Herausgegeben von
G. Klöppel · H. H. Kreipe · W. Remmele

# PATHOLOGIE

Begründet von W. Remmele
3. Auflage

## Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett

Bandherausgeber
K. Amann
R. Kain
G. Klöppel

Springer

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.)

**Pathologie**

Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett

**Für weitere Bände des Gesamtwerks besuchen Sie**
www.springer.com/series/10789

Herausgegeben von
G. Klöppel · H. H. Kreipe · W. Remmele

# Pathologie

Begründet von W. Remmele
Dritte, neubearbeitete Auflage

## Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett

Bandherausgeber
K. Amann · R. Kain · G. Klöppel

Springer

**Werkherausgeber**

**Prof. em. Dr. med. Günter Klöppel**
Technische Universität München
Klinikum rechts der Isar
Konsultationszentrum für Pankreas- und endokrine Tumoren
Institut für Pathologie
Ismaninger Str. 22
81675 München
*guenter.kloeppel@alumni.uni-kiel.de*

**Prof. Dr. Hans H. Kreipe**
Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
Zentrum Pathologie und Rechtsmedizin
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
*kreipe.hans@mh-hannover.de*

**Prof. Dr. Wolfgang Remmele**
ehemal. Direktor des Instituts für Pathologie
Kliniken der Landeshauptstadt
Ludwig-Erhard-Str. 100
65199 Wiesbaden
*remmelewwi@aol.com*

**Bandherausgeber**

**Prof. Dr. med. Kerstin Amann**
Universität Erlangen-Nürnberg
Pathologisches Institut
Abteilung Nephropathologie
Krankenhausstr. 8–10
91054 Erlangen
*kerstin.amann@uk-erlangen.de*

**Prof. Dr. PhD. Renate Kain**
Medizinische Universität Wien
Klinisches Institut für Pathologie
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien, Österreich
*renate.kain@meduniwien.ac.at*

**Prof. em. Dr. med. Günter Klöppel**
Technische Universität München
Klinikum rechts der Isar
Konsultationszentrum für Pankreas- und Endokrine Tumoren
Institut für Pathologie
Ismaninger Str. 22
81675 München
*guenter.kloeppel@alumni.uni-kiel.de*

ISBN 978-3-642-04565-3 ISBN 978-3-642-04566-0 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

Springer
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1984, 1997, 2016
Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen.

*Einbandgestaltung*: deblik, Berlin

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media (www.springer.com)

# Vorwort der Werk- und Bandherausgeber

Der vorliegende Band zur Pathologie der urogenitalen und endokrinen Organe, der Gelenke und des Skeletts in der dritten Auflage des Gesamtwerkes „Pathologie“ ist hinsichtlich seines Inhalts teilweise neugestaltet. Wie in der 2. Auflage beginnt der Band mit den Themenkreisen der Pathologie des männlichen Genitale, der Niere, der ableitenden Harnwege und der Urethra und endet mit der Pathologie der Gelenke, Sehnen, Faszien und des Skeletts. Neu hinzugekommen ist die Pathologie der endokrinen Organe. Nicht mehr enthalten ist die Dermatopathologie, die bereits im ersten Band der 3. Auflage dargestellt wurde.

Mit wenigen Ausnahmen (wie beispielsweise Textabschnitte zur Ontogenese, Anatomie und zu den Fehlbildungen) wurden die Kapitel, die Abfassung der Texte sowie die Bebilderung vollkommen neu gestaltet. Es wurden dabei besondere Themenkreise integriert oder als eigene Kapitel herausgestellt. Dies betrifft die Infertilität, die im Kapitel zur Pathologie des männlichen Genitale hervorgehoben wurde, und vor allem die Kapitel, die sich mit den nichtneoplastischen Veränderungen der Niere beschäftigen: zystische Nierenerkrankungen und assoziierte Fehlbildungen, Diagnostik glomerulärer und tubulointerstitieller Erkrankungen, hereditäre und genetisch bedingte Glomerulopathien, primäre Glomerulonephritiden, tubulointerstitielle Erkrankungen, Nierenbeteiligung bei System- und Stoffwechselerkrankungen, Vaskulopathien und Transplantatnierenpathologie. Neue Gewichtungen erhielten auch die verschiedenen Kapitel zur Pathologie der endokrinen Organe, der Gelenke und Sehnen sowie des Skelettsystems.

Der Wissenszuwachs in den genannten Gebieten, den es seit dem Erscheinen des letzten Bandes im Jahre 1997 zu bewältigen gilt, ist gewaltig. Dies drückt sich vordergründig im Seitenumfang dieses Bands aus. Im Inhaltlichen betreffen die neuen Beobachtungen, Befunde, Einordnungen und Interpretationen natürlich vor allem die Neoplasien. Jedoch ist letztlich kein Bereich der Pathologie davon ausgenommen. All dies Neue wurde versucht, in die vorliegenden Kapitel in der Weise aufzunehmen, dass die Relevanz für die Diagnostik der einzelnen Erkrankungen deutlich wird, wobei dies vor allem für die Kernthemen gilt, aber auch im Seltenen wiederzufinden ist. Besonderer Wert wurde darauf gelegt, die aktuellen Klassifikationen darzustellen und zu kommentieren, die immunhistologischen Befunde zu präzisieren und die diagnostisch wegweisende Molekulargenetik festzuhalten.

Unser Dank gilt den Autoren des vorliegenden Bandes. Es war für alle ein mühsamer Weg, der viel Zeit, teilweise große Flexibilität, notwendige Sorgfalt in der Textgestaltung sowie Bildpräsentation und schließlich auch Geduld verlangte, damit am Ende alle Manuskripte zusammenkamen und das Zustandekommen des Bandes ermöglichten. Manche ehrgeizigen Terminvorgaben konnten dabei nicht eingehalten werden, besonders in der langen Anfangsphase des Bandes. Schließlich hat aber ein überwältigender Endspurt den Band zum Abschluss gebracht. Dazu hat außer den Autoren/innen ganz wesentlich auch Frau Martha Berg vom Springer Verlag mit ihrem großen, umsichtigen und immer wieder stimulierenden Engagement beigetragen. Dafür einen ganz besonderen Dank. Ebenfalls danken möchten wir für ihre jeweilige tatkräftige Mithilfe bei der Begleitung und Drucklegung des Bandes im Springer Verlag Frau Gabriele Schröder, Frau Ellen Blasig, Frau Barbara Karg und Frau Silvia Feuchter.

Wir, die Werk- und Bandherausgeber, hoffen nun, zusammen mit den Autoren und Autorinnen, dass es gelungen ist, einen weiteren diagnostisch relevanten und in allen Belangen informativen Band vorzulegen, der die qualitativen Vorgaben des Gesamtwerks der „Pathologie“ erfüllt.

| | |
|---|---|
| München | Günter Klöppel |
| Erlangen | Kerstin Amann |
| Wien | Renate Kain |
| Hannover | Hans H. Kreipe |
| Wiesbaden | Wolfgang Remmele |

im Sommer 2015

# Vorwort zur zweiten Auflage

Band 5 der Neuauflage der „Pathologie“ ist an den Band 3 der 1. Auflage angelehnt, enthält aber nicht mehr alle seine Kapitel. Abgehandelt werden in einem 1. Themenkreis die Erkrankungen des männlichen Genitale, der Niere und der ableitenden Harnwege, in einem 2. Themenkreis diejenigen des männlichen Genitale und in einem 3. Themenkreis die Pathologie des Stütz- und Bewegungsapparates sowie der Haut. Wie in der 1. Auflage ist die Pathologie der Muskulatur aus der 3. Gruppe herausgenommen und in dem bereits erschienenen Band 6 zusammen mit der Neuropathologie besprochen.

Die Zunahme unseres Wissens schlägt sich inhaltlich in einer Vielzahl neuer Befunde nieder, vor allem auf den Gebieten der Immunhistologie und der Molekularpathologie. Äußerlich findet sie ihren Ausdruck in der hierdurch bedingten Umfangsvermehrung der meisten Kapitel. Da dieser Sachverhalt natürlich auch für die anderen, in Band 3 der 1. Auflage enthaltenen Kapitel (weibliches Genitale, Mamma, Pathologie der Schwangerschaft, der Plazenta, des Neugeborenen und des Kindesalters, endokrine Organe) gilt, wurden diese in einem neuen Band 4 untergebracht, dessen Herstellungsarbeiten weit fortgeschritten sind und der in Kürze erscheinen wird.

Der Dank von Herausgeber und Verlag kommt von Herzen. Es war, wie bei Vielmännerbüchern üblich, nicht immer leicht, die Terminvorgaben der verschiedenen Autoren unter einen Hut zu bringen. Ich habe nicht nur den bewährten Autoren der 1. Auflage zu danken, sondern auch denjenigen, die auf meine Bitte hin neu hinzugekommen sind, um die bisherigen Alleinautoren zu entlasten und ihr eigenes Spezialwissen in das Werk einzubringen. Ferner danke ich wiederum Herrn Prof. Hermanek, der sich der ICD-Klassifikation beratend angenommen hat.

Dem Springer-Verlag, vor allem Frau Dr. Heinz, Frau Gründler und Frau Mathieu, sowie dem mit der Herstellung beauftragten Unternehmen PRO EDIT (Heidelberg), hier an erster Stelle Herrn Klemens Schwind, danke ich für ihren Einsatz, ihre Geduld und die fachliche Begleitung bei der Gestaltung des Bandes.

Zusammen mit den Autoren hoffe ich, dass auch dieser Band all denen, für die er geschrieben wurde – Pathologen, Kliniker, niedergelassene Ärzte, besonders interessierte Studenten – ein nützlicher Ratgeber sein wird.

Wiesbaden
im Februar 1997

Wolfgang Remmele

# Inhalt


**I Männliches Genitale**

**1 Hoden und Infertilität beim Mann** ..... 3
*G. Mikuz, P. Mazal*

**2 Nebenhoden, Hodenhüllen und Samenstrang** ..... 113
*G. Mikuz, P. Mazal*

**3 Äußeres Genitale (Penis und Skrotum)** .. 129
*H. Nizze*

**4 Prostata und Samenblasen** ..... 139
*B. Helpap, G. Kristiansen*

**II Niere**

**5 Ontogenese, Anatomie und Funktion** .. 197
*R. Kain, U. Helmchen, G. Schubert, D. Kerjaschki*

**6 Zystische Nierenerkrankungen und assoziierte Fehlbildungen** ..... 201
*C. Bergmann*

**7 Diagnostik glomerulärer und tubulointerstitieller Erkrankungen** ..... 215
*K. Amann, M. Büttner-Herold, R. Kain, M. Zenker*

**8 Hereditäre und genetisch bedingte Glomerulopathien** ..... 223
*M. Zenker, K. Amann, R. Kain, H. Hopfer*

**9 Primäre Glomerulonephritiden** ..... 251
*R. Kain, H. Hopfer, D. Kerjaschki*

**10 Tubulointerstitielle Erkrankungen** ..... 293
*K. Amann, M. Büttner-Herold*

**11 Nierenbeteiligung bei System- und Stoffwechselerkrankungen** ..... 321
*S. Porubský und H.-J. Gröne*

**12 Vaskulopathien** ..... 355
*K. Amann, M. Büttner-Herold, R. Kain*

**13 Pathologie der transplantierten Niere** .. 391
*H. Regele, M. Mengel, V. Nickeleit*

**14 Nierentumoren im Erwachsenenalter** .. 443
*S. Störkel, P. J. Wild, H. Moch*

**III Ableitende Harnwege und Urethra**

**15 Nichtneoplastische Erkrankungen der ableitenden Harnwege** ..... 489
*R. Grobholz, G. Schubert*

**16 Tumoren und tumorartige Veränderungen der Harnblase** ..... 523
*A. Agaimy, S. Bertz, A. Hartmann, S. Minner, G. Sauter*

**17 Urethra** ..... 575
*F. Hofstädter, G. E. Schubert, A. Agaimy*

## IV Endokrine Organe

18 Hypophyse ..... 587
*W. Saeger*

19 Schilddrüse ..... 631
*K. W. Schmid, S.-Y. Sheu-Grabellus*

20 Nebenschilddrüsen ..... 713
*S.-Y. Sheu-Grabellus, K. W. Schmid*

21 Nebennierenrinde ..... 735
*W. Saeger*

22 Nebennierenmark und Paraganglien ... 773
*P. Komminoth, G. Klöppel*

23 Disseminiertes neuroendokrines Zellsystem ..... 789
*A. Perren, G. Klöppel, Ph. U. Heitz, P. Komminoth*

24 Endokrines Pankreas ..... 815
*G. Klöppel, P. Komminoth, Ph. U. Heitz*

25 Pluriglanduläre endokrine Regulationsstörungen ..... 855
*P. Komminoth, Ph. U. Heitz, G. Klöppel*

26 Paraneoplastische endokrine Syndrome 873
*J. Bauersfeld-Friemel, P. Komminoth, Ph. U. Heitz, G. Klöppel*

## V Gelenke, Bursen, Sehnen und Faszien

27 Anatomie und Funktion ..... 881
*V. Krenn, W. Mohr*

28 Aufarbeitung der Gewebe für histologische Untersuchungen ..... 889
*V. Krenn, W. Mohr*

29 Krankheiten des Bewegungssystems ... 893
*V. Krenn, W. Mohr*

30 Entwicklungsstörungen ..... 897
*V. Krenn, W. Mohr*

31 Traumatische Schädigungen ..... 903
*V. Krenn, W. Mohr*

32 Synovialosen ..... 907
*V. Krenn, W. Mohr*

33 Synovialitiden bekannter Ursachen .... 913
*V. Krenn, W. Mohr*

34 Chronische Gelenkentzündungen ..... 933
*V. Krenn, W. Mohr*

35 Tumoren ..... 977
*V. Krenn, W. Mohr*

36 Therapiefolgen ..... 989
*V. Krenn, W. Mohr*

37 Bursopathien ..... 1003
*V. Krenn, W. Mohr*

38 Chondroarthropathien ..... 1007
*V. Krenn, W. Mohr*

39 Tendoarthropathien ..... 1037
*V. Krenn, W. Mohr*

40 Osteoarthropathien ..... 1051
*V. Krenn, W. Mohr*

## VI Skelettsystem

41 Knochengewebe: Anatomie und Funktion ..... 1059
*M. Werner*

42 Genetische Skeletterkrankungen und Entwicklungsstörungen ..... 1067
*M. Werner*

**43 Generalisierte Osteopathien** ..... 1087
*M. Werner*

**44 Knochenfrakturen** ..... 1101
*M. Werner*

**45 Knochennekrosen** ..... 1107
*M. Werner*

**46 Osteomyelitis** ..... 1115
*M. Werner*

**47 Tumoren** ..... 1125
*M. Werner*

**48 Zysten und tumorähnliche solide Läsionen** ..... 1219
*M. Werner*

**49 Knochenmetastasen** ..... 1245
*M. Werner*

**Sachverzeichnis** ..... 1249

# Autorenverzeichnis


**Prof. Dr. med. Abbas Agaimy**
Pathologisches Institut
Universitätsklinikum Erlangen
Krankenhausstr. 8–10
91054 Erlangen
*abbas.agaimy@uk-erlangen.de*

**Prof. Dr. med. Kerstin Amann**
Nephropathologische Abteilung
Pathologisches Institut
Universitätsklinikum Erlangen
Krankenhausstr. 8–10
91054 Erlangen
*kerstin.amann@uk-erlangen.de*

**Dr. med. Juliane Bauersfeld-Friemel**
Leibniz-Institut für Präventivforschung
und Epidemiologie
Achterstr. 30
28359 Bremen
*friemel@bips.uni-bremen.de*

**Prof. Dr. med. Carsten Bergmann**
Zentrum Humangenetik
Bioscientia
Konrad-Adenauer-Str. 17
55218 Ingelheim
*carsten.bergmann@bioscientia.de*

**Dr. med. Simone Bertz**
Pathologisches Institut
Universitätsklinikum Erlangen
Krankenhausstr. 8–10
91054 Erlangen
*simone.bertz@uk-erlangen.de*

**PD Dr. med. Maike Büttner-Herold**
Nephropathologische Abteilung
Pathologisches Institut
Universitätsklinikum Erlangen
Krankenhausstr. 8–10
91054 Erlangen
*maike.buettner@uk-erlangen.de*

**Prof. Dr. med. Rainer Grobholz**
Institut für Pathologie
Kantonsspital Aarau
Tellstrasse
5001 Aarau, Schweiz
*Rainer.Grobholz@ksa.ch*

**Prof. Dr. med. H.-J. Gröne**
Zelluläre und Molekulare Pathologie
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
*h.-j.groene@dkfz.de*

**Prof. Dr. med. Arndt Hartmann**
Pathologisches Institut
Universitätsklinikum Erlangen
Krankenhausstr. 8–10
91054 Erlangen
*arndt.hartmann@uk-erlangen.de*

**Prof. Dr. Ph. U. Heitz**
Nagelfluh, Austr. 50
8804 Au / ZH, Schweiz
*puh@comail.ch*

**Prof. em. Dr. med. Udo Helmchen**
Nierenregister am Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, UKE
Martinistraße 52
20246 Hamburg
*helmchen@uke.de*

**Prof. Dr. med. Burkhard Helpap**
Institut für Pathologie
Hegau Klinikum GmbH
Virchowstr. 10
78207 Singen
*burkhard.helpap@hbh-kliniken.de*
*Burkhard.Helpap@glkn.de*

**Prof. em. Dr. med. Ferdinand Hofstädter**
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
93053 Regensburg
*ferdinand.hofstaedter@ukr.de*

**Dr. med. Helmut Hopfer**
Institut für Pathologie
Universitätsspital Basel
Schönbeinstr. 40
4031 Basel, Schweiz
*Helmut.Hopfer@usb.ch*

**Prof. Dr. PhD. Renate Kain**
Medizinische Universität Wien
Klinisches Institut für Pathologie
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien, Österreich
*renate.kain@meduniwien.ac.at*

**Prof. Dr. Dontscho Kerjaschki**
Medizinische Universität Wien
Klinisches Institut für Pathologie
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien, Österreich
*dontscho.kerjaschki@meduniwien.ac.at*

**Prof. em. Dr. med. Günter Klöppel**
Technische Universität München
Klinikum rechts der Isar
Konsultationszentrum für Pankreas- und Endokrine Tumoren
Institut für Pathologie
Ismaninger Str. 22
81675 München
*guenter.kloeppel@alumni.uni-kiel.de*

**Prof. Dr. Paul Komminoth**
Institut für Pathologie
Stadtspital Triemli
Birmensdorferstr. 497
8063 Zürich, Schweiz
*paul.komminoth@triemli.stzh.ch*

**Prof. Dr. med. Veit Krenn**
Med. Versorgungszentrum für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik
Max-Planck-Str. 5
54296 Trier
*v.krenn@patho-trier.de*

**Prof. Dr. Glen Kristiansen**
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53127 Bonn
*glen.kristiansen@ukb.uni-bonn.de*

**Prof. Dr. Peter Mazal**
Medizinische Universität Wien
Klinisches Institut für Pathologie
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien, Österreich
*peter.mazal@meduniwien.ac.at*

**Prof. Dr. Michael Mengel**
Department of Laboratory Medicine and Pathology
University of Alberta
4B1.21 Walter Mackenzie Center
Edmonton, Alberta, Canada, T6G 2B7
mmengel@ualberta.ca

**Prof. em. Dr. Gregor Mikuz**
Institut für Pathologie
Med. Universität
Müllerstr. 44
6020 Innsbruck, Österreich
*gregor.Mikuz@i-med.ac.at*

**Dr. Sarah Minner**
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, UKE
Martinistr. 52, Haus Ost 26
20246 Hamburg
*s.minner@uke.de*

**Prof. Dr. med. Holger Moch**
Institut für Klinische Pathologie
UniversitätsSpital Zürich
Schmelzbergstrasse 12
8091 Zürich, Schweiz
*holger.moch@usz.ch*

**Prof. Dr. Winfried Mohr**
Kelternweg 39
89075 Ulm

**Prof. Dr. med. habil. Volker Nickeleit**
The University of North Carolina at Chapel Hill
Dept. of Pathology and Laboratory Medicine
Div. of Nephropathology
Campus Box #7525
Brinkhous-Bullitt Building, Room 409
Chapel Hill, NC 27599-7525, USA
*volker_nickeleit@med.unc.edu*

**Prof. em. Dr. med. Horst Nizze**
Institut für Pathologie
Universitätsmedizin Rostock
Strempelstraße 14
18055 Rostock
*horst.nizze@med.uni-rostock.de*

**Prof. Dr. Aurel Perren**
Institut für Pathologie
Universität Bern
Murtenstrasse 31, P. O. Box 62
3010 Bern, Schweiz
*aurel.perren@pathology.unibe.ch*

**PD Dr. med. Stefan Porubský**
Pathologisches Institut
Universitätsmedizin Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim
*s.porubsky@dkfz.de*
*stefan.porubsky@umm.de*

**Prof. Dr. Heinz Regele**
Medizinische Universität Wien
Klinisches Institut für Pathologie
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien, Österreich
*heinz.regele@meduniwien.ac.at*

**Prof. Dr. Wolfgang Saeger**
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, UKE
Martinistr. 52, Haus Ost 26
20246 Hamburg
*w.saeger@uke.de*

**Prof. Dr. Guido Sauter**
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, UKE
Martinistr. 52, Haus Ost 26
20246 Hamburg
*g.sauter@uke.de*

**Prof. Dr. Kurt Werner Schmid**
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45147 Essen
*kw.schmid@uk-essen.de*

**Prof. Dr. Günther E. Schubert**
Am Anschlag 71
42113 Wuppertal
*gunther.schubert@yahoo.de*

**Dr. Sien-Yi Sheu-Grabellus**
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45147 Essen
*sien-yi.sheu@uk-essen.de*

**Prof. Dr. Stephan Störkel**
Institut für Pathologie
Helios Klinikum Wuppertal
Heusnerstraße 40
42283 Wuppertal
*stephan.stoerkel@helios-kliniken.de*

**PD Dr. med. Mathias Werner**
Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg
Institut für Pathologie
MVZ am Helios Klinikum Emil von Behring
Walterhöferstr. 11
14165 Berlin
*mathias.werner@helios-kliniken.de*

**Prof. Dr. med. Peter J. Wild**
Institut für Klinische Pathologie
UniversitätsSpital Zürich
Schmelzbergstrasse 12
8091 Zürich, Schweiz
*peter.wild@usz.ch*

**Prof. Dr. med. Martin Zenker**
Institut für Humangenetik
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg
*martin.zenker@med.ovgu.de*

# Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| AAH | Atypische adenomatöse Hyperplasie |
| ACE | Angiotensin converting Enzyme |
| ACTH | Adrenokortikotropes Hormon |
| AFP | Alpha-Fetoprotein |
| AGBM | Anti-glomeruläre Basalmembrananti-körper |
| AGS | Adrenogenitales Syndrom |
| AHO | Albright hereditary osteodystrophy |
| AIDS | Aquired immune deficiency syndrome |
| AIN | Akute interstitielle Nephritis |
| ALK | „Anaplastic lymphoma kinase“ |
| ANAAMH | Anti-nukleäre Antikörper Müller Hormon |
| ANCA | Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies |
| ATBM | Anti-tubuläre Basalmembranantikörper |
| ANV | Akutes Nierenversagen |
| AR | Androgen Rezeptor |
| ASAP | atypische kleindrüsige Proliferation (atypical smal acinar proliferation) |
| ATN | Akute Tubulusnekrosen |
| AZA | Akute zellvermittelte Abstoßung |
| AZF | Azoospermia factor |
| BCG | Bacillus Calmette-Guèrin |
| BMP | bone morphogenetic protein |
| BPH | benigne Prostata Hyperplasie |
| BPS | Bladder pain syndrome |
| BRCA | Breast Cancer Gen |
| BT | Borderline-Tumoren |
| BV/TV | bone volume/tissue volume |
| CaR | calcium sensing receptor |
| cANCA | cytoplasmic Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies |
| CD | Cluster definitionof differentiation |
| CEA | Karzinoembryonales Antigen |
| CF | Cystic fibrosis |
| CIN | Chronische interstitielle Nephritis |
| CIS | Carcinoma in situ |
| CK | Zytokeratin |
| CMV | Zytomegalievirus (auch ZMV) |
| CNI | Calcineurin Inhibitor |
| CT | Computertomographie |
| CTMC | Connective tissue mast cells |
| CZA | Chronische zellvermittelte Abstoßung |
| DES | Diäthylstilböstrol |
| DIC | Disseminated Intravasal Coagulation |
| DHT | 5-alfa-dehydrotestosteron |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| dsDNA | Doppelstrang- Desoxyribonukleinsäure |
| DSA | Donorspezifische Antikörper |
| DST | Dottersacktumor |
| EAU | European Association of Urology |
| EBV | Epstein-Barr-Virus |
| EC | Embryonales Karzinom |
| EC-Zelle | Entero-chromaffine-Zelle |
| ECL-Zelle | Entero-chromaffin-like-Zelle |
| EGF | Epidermaler Wachstumsfaktor |
| ELISA | Enzyme linked immuno-sorbant assay |
| EM | Elektronenmikroskopie |
| EMA | Epitheliales Membran-Antigen |
| ENETS | Europäische Neuroendokrine Tumor-gesellschaft |
| ER | Östrogenrezeptor |
| ESSIC | European Society for the Study of Interstitial Cystitis |
| EUS-FNA | Endoskopische ultraschall-gesteuerte Feinnadelaspiration |
| FACS | *Fluorescence activated cell sorting* |
| FGF | Fibroblast growth factor |
| FNA | Feinnadelaspiration |
| FSH | Follikelstimulierendes Hormon |
| GCDFP-15 | gross cystic disease fluid protein-15 |
| GEP | Gastro-Entero-Pankreatisch |
| GKKST | Gemischte Keimzell-Keimstrang-Stroma-Tumore |
| GN | Glomerulonephritis |
| GnRH | Gonadotropin-Releasing-Hormon |
| GS | Gleason score |
| GZT | Granulosa Zell Tumor |
| HBV | Hepatitis-B-Virus |
| HCG | Humanes Choriongonadotropin |
| HCV | Hepatitis-C-Virus |
| HE | Hämatoxylin-Eosin-Färbung |
| HER2 | human epidermal growth factor receptor 2 |

| | |
|---|---|
| HGPIN | high grade prostatische intraepitheliale Neoplasie |
| HHV8 | Humanes Herpes-Virus 8 |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| HMB45 | Human melanoma black 45 |
| HLA | Histokompatibilitätsantigen |
| HLA-DR | HLA-gene-locus related |
| HNPCC | Hereditäres nicht-polypöses Kolorektal-Karzinom-Syndrom |
| HPL | humanes plazentares Laktogen |
| HPF | High power field |
| HPV | Humanes Papilloma-Virus |
| HSV | Herpes-simplex-Virus |
| IC | Interstitielle Zystitis |
| ICDO | International Classification of Diseases for Oncology |
| IGF | Insulin-like growth factor |
| IHC | Immunhistologie |
| IEN | Intraepitheliale Neoplasie |
| IKZNU | Intratubuläre Keimzellneoplasie, unklassifiziert |
| IL | Interleukin |
| ISUP | International society of urological pathology |
| KIN | Karyomegale interstitielle Nephritis |
| KZT | Keimzelltumoren |
| LCA | Leucocyte-common antigen |
| LH | Luteinisierendes Hormon |
| LOH | Loss of hetrozygosity |
| LZT | Leydigzell-Tumor |
| MCKD | Medullär-zystische Nierenerkrankung |
| MEN | Multiple endocrine Neoplasie |
| MGUS | Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz |
| MHC | Major histocompatibility complex |
| MMC | Mucosal mast cells |
| MMP-2 | Matrix metalloproteinase-2 |
| MRI | Magnetic resonance imaging (= MRT) |
| NEC | Neuroendokrines Karzinom – schlecht differenzierte NEN |
| NEN | Neuroendokrine Neoplasie |
| NET | Neuroendokriner Tumor – gut differenzierte NEN |
| NF 1 | Neurofibromatose Typ 1 |
| NIDDK | National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Disease |
| NIH | National Health Institute |
| NOS | „Not otherwise specified“ |
| NSE | Neuronspezifische Enolase |
| OFD | Osteofibröse Dysplasie (Campanacci) |
| OH | Ovulationshemmer |
| OMIM | Online Mendelian Inheritance in Man |
| OPG | Osteoprotegerin |
| pANCA | perinuclear antineutrophil cytoplasmic autoantibody |
| NTX | Nierentransplantation |
| PAP | Prostata alkalische Phosphatase |
| PAS | Periodic-acid-Schiff-Färbung |
| PDGF | platelet –derived growth factor |
| PID | Pelvic inflammatory disease |
| PCa | Prostatakarzinom |
| PIN | prostatische intraepitheliale Neoplasie |
| PIK3CA | Phosphatidylinositol 3-kinase |
| PCR | Polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion) |
| PLAP | Plazentale alkalische Phosphatase |
| PMP | Pseudomyxoma peritonei |
| PNET | Primitiver neuroendokrinerneuroekto-dermaler Tumor |
| PPT | Partielle Thromobplastinzeit |
| PR | Progesteronrezeptor |
| PSA | Prostata spezifisches Antigen |
| PSMA | Prostata spezifisches Membran Antigen |
| PTEN | Phosphatase and tensin homolog |
| PTH | Parathormon |
| PTHLH | PTH-like hormone |
| PTLD | Posts transplant lymphoproliferative disorder |
| PV | Polyomavirus |
| PVN | Polyomavirusnephropathie |
| RAAS | Renin-Angiotensin-Aldosteron System |
| RANK | receptor activator of nuclear factor kappa B |
| RANKL | RANK ligand |
| RIA | Radioimmunoassay |
| RMS | Rhabdomyosarkom |
| RNA | Ribonukleinsäure |
| SCF | Stem cell factor |
| SDH | Succinat-Dehydrogenase |
| SF1 | Steroidogener Faktor 1 |
| SFOG | Säurefuchsin-Orange-G- Färbung |
| SIL | Squamous intraepithelial lesion |
| SLCT | Sertoli-Leydigzelltumoren |
| SMA | Smooth muscle actin (glattmuskuläres Aktin) |
| SP | Surface proliferation |
| SSTR-2 | Somatostatin-Rezeptor Typ 2A |
| STIC | Serous tubal intraepithelial carcinoma |
| T1DM | Typ-1-Diabetes mellitus |
| T2DM | Typ-2-Diabetes mellitus |
| TDS | Testikuläre Dysgenesie Syndrom |
| TGF | transforming growth factor |
| TINU | Tubululo-interstitielle Nephritis mit Uveitis |

| | |
|---|---|
| TMA | Thrombotische Mikroangiopathie |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| TTF-1 | Thyroidaler Transkriptionsfaktor 1 |
| TX | Transplantation |
| UICC | Union Internationale contre le Cancer |
| UPS | undifferenziertes pleomorphes Sarkom |
| VAIN | Vaginale intraepitheliale Neoplasie |
| VDR | Vitamin-D-Rezeptor |
| VEGF | Vasoendothelial growth factor |
| VHL | von Hippel-Lindau-Syndrom |
| VZV | Varizella-Zoster-Virus |
| WHO | World Health Organization |
| WT1 | Wilms Tumor Gen |
| ZN | Ziehl-Neelsen-Färbung |

# Männliches Genitale


1 Hoden und Infertilität beim Mann ..... 3
*G. Mikuz, P. Mazal*

2 Nebenhoden, Hodenhüllen und Samenstrang ..... 113
*G. Mikuz, P. Mazal*

3 Äußeres Genitale (Penis und Skrotum) .. 129
*H. Nizze*

4 Prostata und Samenblasen ..... 139
*B. Helpap, G. Kristiansen*

Kapitel 1

# Hoden und Infertilität beim Mann

1

*G. Mikuz, P. Mazal*

## Inhalt


Embryologie, Anatomie und Funktion . . . . . 5

Embryologie . . . . . 5

*Hodenentwicklung von der Geburt bis zum Erwachsenenalter* . . . . . 6

Anatomie . . . . . 7

*Arterien* . . . . . 7

*Venen* . . . . . 8

*Lymphgefäße* . . . . . 8

*Nerven* . . . . . 9

Funktion . . . . . 9

Fehlbildungen . . . . . 10

Anomalien der Hodenzahl . . . . . 10

*Anorchie und Monorchie* . . . . . 10

*Hodenregressionssyndrom („vanishing testes syndrome“)* . . . . . 10

*Polyorchie (Polyorchidismus)* . . . . . 11

Fehllagerungen . . . . . 11

*Ektopie* . . . . . 11

*Kryptorchismus (Retentio testis, Maldescensus testis)* 11

Sonstige Fehlbildungen . . . . . 15

*Testikuläre Atrophie, Hypoplasie und Hypertrophie* . . 15

*Zystische Dysplasie und adenomatöse Hyperplasie des Rete testis* . . . . . 16

*Angeborene testikuläre Lymphangiektasien* . . . . . 16

*Splenogonadale und hepatogonadale Fusion sowie sonstige Heterotopien* . . . . . 16

*Heterotopien des Hodenparenchyms* . . . . . 17

*Testikuläre Mikrolithiasis* . . . . . 17

Angeborene Störungen der Geschlechtsdifferenzierung . . 18

Abberationen der Geschlechtschromosomen . . . . . 18

*Hermaphroditismus verus* . . . . . 18

*Gonadendysgenesien* . . . . . 20

*Denys-Drash- und Frasier-Syndrom* . . . . . 21

Anomalien der Geschlechtschromosomenzahl . . . . . 21

*Klinefelter-Syndrom* . . . . . 21

*XYY-Männer* . . . . . 23

*Strukturelle Defekte des Y-Chromosoms* . . . . . 23

Einzelgendefekte – männlicher Pseudohermaphroditismus . . . . . 23

*Kongenitales adrenogenitales Syndrom* . . . . . 23

*Androgenrezeptoreninsensitivität und 5-alpha-Reduktase-Mangel* . . . . . 25

*Vollständige Rezeptorinsensitivität: Syndrom der testikulären Feminisierung* . . . . . 25

*Unvollständige Androgenrezeptorinsensitivität* . . . . . 26

*5-alpha-Reduktase-Mangel (5-alpha-RD-Mangel)* . . . 26

*Syndrom der persistierenden Müller-Gänge (Hernia uteri inguinalis)* . . . . . 27

Kreislaufstörungen und Hodentrauma . . . . . 27

Varikozele . . . . . 27

Torsion . . . . . 28


K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_1, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

1


Sonstige Gefäßerkrankungen ... 29

*Arteriosklerose* ... 29

*Vaskulitis* ... 30

Hodentrauma ... 30

Hodenentzündung (Orchitis) ... 30

Infektiöse Orchitis ... 31

Unspezifische eitrige Orchitis ... 31

Tuberkulose ... 32

Syphilis ... 32

Lepra ... 32

Virale Orchitis ... 33

(Pseudo-)Granulomatöse Orchitis und Malakoplakie ... 33

Sarkoidose ... 34

Allergische (autoimmune) Orchitis ... 34

Männliche Infertilität (Sterilität) ... 35

Hypogonadismus ... 35

Prätestikulärer Hypogonadismus ... 36

*Hypogonadismus als Folge erworbener endokriner Erkrankungen* ... 37

*Erworbener Gonadotropinmangel* ... 37

*Östrogenüberschuss* ... 38

*Androgenüberschuss* ... 38

*Hyperprolaktinämie* ... 38

*Hyperkortisolismus* ... 38

*Hyper- und Hypofunktion der Schilddrüse und der Nebenschilddrüse* ... 39

*Störungen im Wachstumshormonhaushalt* ... 39

*Stoffwechselerkrankungen* ... 39

*Amyloidose* ... 39

*Hypogonadismus bei Querschnittssyndrom* ... 40

*Verzögerte Pubertät* ... 40

*Andropause (Klimakterium virile)* ... 40

*Medikamente* ... 40

*Xenobiotika* ... 40

*„Negative lifestyle“* ... 41

Testikulärer Hypogonadismus ... 41

Posttestikulärer Hypogonadismus ... 43

*Verschluss der ableitenden Samenwege (Verschlussazoospermie)* ... 43

*Spermatozoenerkrankungen* ... 44

*Spermienantikörper* ... 44

*Hypergonadismus: (Pseudo-)Pubertas praecox und Testotoxikose* ... 44

*Klinische Untersuchung und Hodenbiopsie bei Infertilität* ... 45

Tumoren ... 46

Keimzelltumoren ... 47

Intratubuläre Keimzellneoplasie, unklassifiziert (IKZNU) ... 51

Keimzelltumoren einheitlicher Bauart (reine Formen) 53

*Seminom* ... 53

*Spermatozytäres Seminom* ... 60

*Embryonales Karzinom* ... 62

*Dottersacktumor* ... 64

*Polyembryom* ... 66

*Choriokarzinom und sonstige Trophoblasttumoren* ... 66

*Teratom* ... 68

*Teratom mit Entwicklung somatischer Neoplasien* ... 70

*Mischtumoren – Keimzelltumoren mit mehr als einem histologischen Typ* ... 72

*„Ausgebrannte“ Keimzelltumoren (pT0)* ... 73

*Retroperitoneale Lymphadenektomie* ... 73

Tumoren des Gonadenstromas (Keimstranggonadenstromatumoren) ... 74

*Leydig-Zell-Tumor* ... 75

*Sertoli-Zell-Tumor* ... 79

*Granulosazelltumoren* ..... 83
*Thekome und Fibrome* ..... 85
*Hodentumoren mit Keimzell- und Gonadenstromaanteilen* ..... 87
*Hodentumoren vom Typ der Ovarialgeschwülste* .... 89
Tumoren der Tubuli recti und des Rete testis ..... 90
*Adenome* ..... 90
*Adenokarzinome* ..... 90
Lymphome und Plasmozytome des Hodens ..... 91
Leukämien ..... 93
Seltene mesenchymale Tumoren ..... 93
Metastasen ..... 94
Tumorähnliche Läsionen ..... 94
Literatur ..... 95

# Embryologie, Anatomie und Funktion

## Embryologie

Die Urkeimzellen können bereits in der 3. Schwangerschaftswoche in der Umgebung des intermediären Mesoderms in der Hinterwand des Dottersacks beobachtet werden. Sie liegen in der Nähe des Allantois-Gangs. Aus dieser Gegend beginnen sie, teils durch amöboide Bewegungen, teils durch einfache wachstumsbedingte Verlagerung des Gewebes, in Richtung Urniere bzw. Wurzel des dorsalen Mesenteriums zu wandern. Beim 30–32 Tage alten und etwa 4,5 mm langen Embryo bildet sich hier eine paarig angelegte Genitalleiste. Bis zu diesem Zeitpunkt ist die Gonade bei beiden Geschlechtern gleich, somit indifferent und kann sich sowohl zum Ovar als auch zum Hoden weiter differenzieren [31, 151, 160, 295].

Ab der 7.–8. Schwangerschaftswoche beginnt die Hodendifferenzierung, bei der zwar mehrere Gene beteiligt sind, für die Hodenentwicklung allerdings das *SRY-Gen* („sex determining region" am kurzen Arm des Y-Chromosoms) bestimmend ist [30, 234, 254]. Dieses Gen initiiert eine Kaskade von Ereignissen, die zur Entstehung der männlichen Gonade führt, deren Vollendung später auch von anderen, insbesondere hormonellen Faktoren gesteuert wird.

Das Gen wird in den primitiven Sertoli-Zellen aktiviert und ist für ein Protein verantwortlich, das durch Bindung an die DNA für die Transkription weiterer am Prozess beteiligter Gene sorgt [234]. Von diesen Genen sind die wichtigsten *SOX-9* am Chromosom 17 und *SF-1* am Y-Chromosom.

Sox-9 („SRY-related HMG-box 9") sorgt für die Ausbildung der *Wolff-Gänge* und für die Stimulierung des *Anti-Müller-Hormons (AMH)*; SF-1 („steroidogenic factor 1") ist für die Differenzierung der Leydig-Zellen und die Testosteronsynthese verantwortlich [26, 225].

Letztlich stimuliert das *Wilms-Tumor-Gen (WT1)* gemeinsam mit SF-1 die Expression des für die AMH-Produktion verantwortlichen Gens [246]. Mutationen des WT-1-Gens führen daher auch zu Fehlbildungen des Genitales [255].

Wenn das Y-Chromosom fehlt, entsteht aus der indifferenten Gonade unweigerlich ein Ovar, wenn hingegen ein Y-Chromosom mit intaktem SRY-Gen vorhanden ist, entsteht auf jeden Fall ein Hoden, auch wenn zusätzlich mehrere X-Chromosomen anwesend sind.

Durch die beginnende Differenzierung der Keimzellen entstehen gut abgegrenzte Zellstränge, die die Anlage der Tubuli seminiferi bilden. Die sich langsam entwickelnde Tunica albuginea umschließt die Zellstränge und trennt sie von der Oberfläche der Gonadenanlage. Durch Vermehrung der Gonozyten und Stützzellen (primitive Sertoli-Zellen) nehmen die Hodenstränge an Umfang zu. Die Gonozyten wandeln sich in der 22. Schwangerschaftswoche zu primitiven Spermatogonien [111]. Gleichzeitig proliferieren unter Einwirkung der mütterlichen Gonadotropine die Leydig-Zwischenzellen die um die 20. Schwangerschaftswoche am stärksten entfaltet sind. Zur gleichen Zeit wird durch die Entstehung des Rete testis die Verbindung zum Nebenhodenkopf hergestellt.

Für die Weiterentwicklung der inneren und äußeren männlichen Geschlechtsorgane ist besonders wichtig, dass bereits in der 12. Schwangerschaftswoche die Leydig-Zellen *Testosteron* und die Sertoli-Zellen das Anti-Müller-Hormon (AMH, wird auch „Müllerian inhibiting hormon" MIH, oder „Müllerian inhibiting substance" MIS bezeichnet) herzustellen beginnen. Die Androgene stimulieren das Wachstum des Wolff-Gangs, aus dem sich sowohl der *Ductus epididymidis* als auch der *Ductus deferens* und die Samenblase entwickeln. AMH hingegen verursacht die Rückbildung der weiblichen Müller-Gänge aus denen bei der Frau beide Tuben und der Uterus entstehen (Abb. 1.1).

Die Hoden liegen um die 13. Schwangerschaftswoche intraabdominell oberhalb des inneren Leistenringes. Der kaudale Pol des Hodens ist durch einen bindegewebigen Strang, Gubernakulum genannt, am Skrotum fixiert. Im 7. Schwangerschaftsmonat beginnt der Hoden, durch den Inguinalkanal in das Skrotum zu deszendieren. Durch das Längenwachstum des Fetus

1

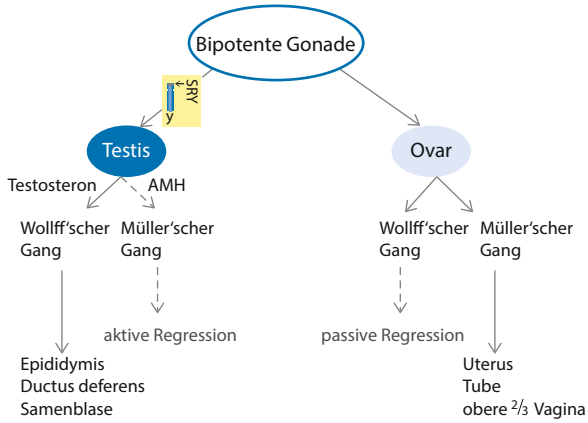



**Abb. 1.1** Vereinfachte schematische Darstellung der Gonadendifferenzierung. Die Differenzierung des Hodens wird aktiv vom SRY-Gen am kurzen Arm des Y-Chromosoms eingeleitet. Das Gen sorgt für die Aktivierung weiterer Gene, die für die AMH-Produktion, die Differenzierung der Leydig-Zellen und die Testosteronsynthese verantwortlich sind. Wenn diese Gene fehlen, entsteht ein Ovar

wird der Hoden entlang der peritonealen Aussackung (Processus vaginalis) vom gleich lang bleibenden Gubernakulum buchstäblich nach unten gezogen. Die Verbindung zwischen Skrotum und Bauchhölle obliteriert kurz vor der Geburt. Aus dem im Skrotum verbliebenen Peritonealrest entsteht die *Tunica vaginalis testis*. Bei etwa 90 % der reifen Neugeborenen befinden sich bei der Geburt beide Hoden im Skrotum. Bei Frühgeburten ist dies meist nicht der Fall [31, 151, 160, 295]. Wegen der deutlich niedrigeren Körpertemperatur im Skrotum ist für den Hoden diese Lage eine unabdingbare Voraussetzung für eine normale Spermatogenese.

## Hodenentwicklung von der Geburt bis zum Erwachsenenalter

Nach der Geburt verschwinden die frühen Leydig-Zellen, d. h., man kann sie histologisch nicht mehr als solche erkennen, weil sie wie Bindegewebszellen aussehen. Die Hodenkanälchen sind von unreifen Sertoli-Zellen und kindlichen Spermatogonien ausgekleidet, zeigen zentral aber keine Lichtung. Das Hodengewicht bleibt bis etwa zum 5. oder 6. Lebensjahr konstant und beträgt 0,4–0,9 g [422]. Bis zur Pubertät kommt es zu einer leichten Gewichtszunahme bis zu 2 g. Danach beginnen vor allem unter Einwirkung von FSH die *Tubuli seminiferi* in die Länge zu wachsen, da die sich nun teilenden Samenzellen Platz brauchen. Der Wachstumsschub ist zwischen dem 12. und 16. Lebensjahr am stärksten. Die Leydig-Zellen beginnen etwas später, unter LH-Stimulierung zu proliferieren und Testosteron zu produzieren.

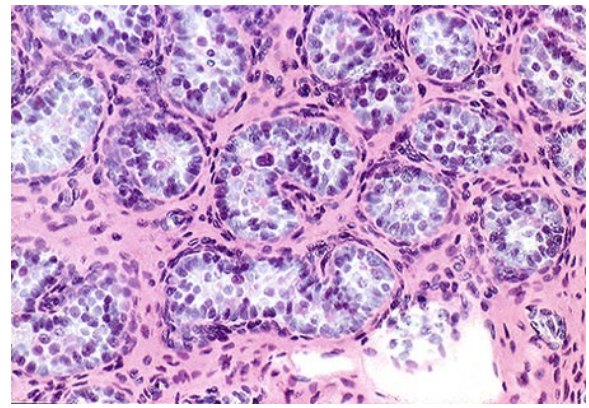


**Abb. 1.2** Kindlicher Hoden mit unreifen Sertoli-Zellen und primitiven Spermatogonien. Keine Lichtung

Nach der Geburt zählt man durchschnittlich vier Keimzellen pro Tubulusquerschnitt (Abb. 1.2). Mindestens 68 % der Kanälchen besitzen wenigstens eine Keimzelle in der Lichtung. Der Prozentanteil der Tubuli mit Keimzellen wird auch *Fertilitätsindex* genannt [293]. Der Fertilitätsindex vermindert sich bis zum dritten Lebensjahr zunächst auf 50 %, um dann konstant bis zur Pubertät auf 100 % anzusteigen (Abb. 1.3).

Tubuli seminiferi des erwachsenen Hodens haben eine mittlere Gesamtlänge von 540 m (Schwankungsbreite 299–981 m) [228] und haben einen Durchmesser von 180–200 µm [228]. Sie bilden Schlingen, die mit beiden Enden im Rete testis münden. Der Hoden des Erwachsenen wiegt 20–25 g und hat ein Volumen 20–30 ml. Die Wand der Hodenkanälchen ist aus kontraktilen *Myofibroblasten* aufgebaut, an der Innenfläche befindet sich eine Basalmembran auf der Spermatogonien und Sertoli-Zellen liegen. Die Sertoli-Zellen umschließen mit ihrem Zytoplasma die Spermatogonien, die somit vom übrigen Keimepithel funktionell getrennt werden. Die Sertoli-Zellen sind miteinander durch „tight junctions" (Abb. 1.4) verbunden und bilden somit die Blut-Testis-Schranke, die nur für Wasser und Elektrolyte durchgängig ist [302]. Sertoli-Zellen und Spermatogonien werden durch Diffusion ernährt, für alle anderen adluminal gelegenen Keimepithelien (Spermatozyten, Spermatiden, Spermien) werden die Ernährungssubstanzen aktiv von den Sertoli-Zellen in die Lichtung transportiert. Durch diese Barriere kommen die Spermatozoen – sequestrierte Antigene – unter physiologischen Bedingungen mit dem individuellen Immunsystem nicht in Kontakt.

Die Ausreifung der Spermatogonien wird *Spermatogenese* genannt, während die Sequenz der Umwandlung der Spermatiden in Spermatozoen *Spermiogenese* bezeichnet wird [207]. Das Samenepithel gehört zu den labilen Gewebsarten, die physiologischerweise ständig regenerieren. Aus der Stammzelle, die von Clermont [62,

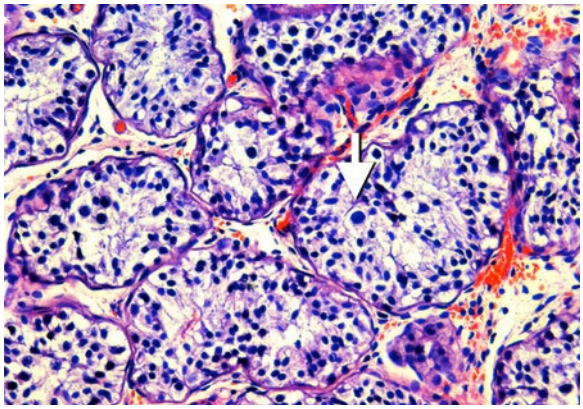


**Abb. 1.3** Kindlicher Hoden am Beginn der Pubertät. Hodenkanälchen mit erkennbarer Lichtung und großen primitiven Spermatogonien (*Pfeil*). Die Leydig-Zellen im Zwischengewebe sind noch nicht erkennbar

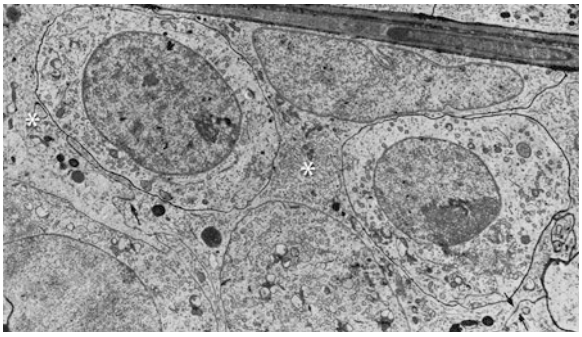


**Abb. 1.4** Elektronenmikroskopische Darstellung der Blut-Testis-Schranke mit Hilfe des Kontrastmittels Lanthan (*schwarz*). Benachbarte Sertoli-Zellen (*) sind durch „tight junctions" (*Pfeile*) verbunden. Die interzellulären Räume zwischen Sertoli-Zellen und Spermatogonien sind durch Lanthan markiert. Diese Schranke verhindert die direkte Versorgung der differenzierteren Zellen (Spermatozyten, Spermatiden und Spermatogonien), die Nährstoffe müssen aktiv von den Sertoli-Zellen transportiert werden

63] Spermatogonium Ad (d = dark) bezeichnet wurde, entsteht durch mitotische Teilung ein dunkles Ad- und ein helles Ap-Spermatogonium (p = pale) (Abb. 1.5). Unverständlicherweise findet man besonders im deutschen Schrifttum die falsche Behauptung, Spermatogonien Ap wären die Stammzellen, was aber eindeutig den vielen Publikationen von Clermont widerspricht. Das Ad-Spermatogonium sorgt für die Selbsterhaltung der Zellreihe, das Ap-Spermatogonium teilt sich hingegen mitotisch in zwei Spermatogonien Typ B und diese wiederum in zwei Spermatozyten I. Diese Zellen teilen sich durch Meiose in jeweils zwei Spermatozyten II und diese in zwei weitere Spermatiden, die wie die Spermatozyten II einen haploiden Chromosomensatz besitzen. Der Kern der Spermatiden kondensiert und wird längsoval. Das Akrosombläschen wandert an einen Kernpool und bedeckt beim reifen Spermatozoon kappenförmig die Kernoberfläche.

Aus der Geißelanlage bildet sich ein Bündel aus neun Mikrotubuluspaaren, die ein weiteres, zentral gelegenes Paar umgeben. Die mikrotubuläre Achse wird helixförmig von energiespendenden Mitochondrien umgeben. Die peripheren Mikrotubuli besitzen zwei Dyneinarme, die für die Motilität wichtig sind. Im Akrosom befinden sich proteolytische Enzyme, die beim Eindringen in die Eizelle die Zona pellucida auflösen.

Insgesamt entstehen somit aus einem Ad-Spermatogonium 16 Spermatozoen. Die Spermatogenese verläuft in Zyklen, die jeweils etwa 70 ± 4 Tage dauern [62, 63]. Die Spermien reifen dann noch weitere 8–17 Tage im Nebenhoden.

Die Leydig-Zellen liegen perivaskulär im Interstitium des Hodens. Sie haben einen relativ großen eosinophilen Zellleib und einen runden Kern. Im Zytoplasma sind manchmal durch ihre geometrische rechteckige Form die *Reinke-Kristalle* deutlich erkennbar (Abb. 1.6). Für die Funktion des Hodens ist bedeutungslos, ob diese Kristalle sichtbar sind oder nicht. Leydig-Zellen sind manchmal auch in der Tunica albuginea und im Samenstrang zu finden.

## Anatomie

Der Hoden wird von einer dicken, straffen Kapsel, der *Tunica albuginea*, umgeben. Von dieser verlaufen radiär zum Mediastinum die bindegewebigen *Septula testis*, die das Hodenparenchym in etwa 200–300 *Lobuli testis* unterteilen. Die Hodenkanälchen münden im Rete testis, das durch die *Ductuli efferentes* mit dem Nebenhoden verbunden ist. Hoden und Nebenhoden werden größtenteils vom viszeralen Blatt (Epiorchium) [109] der Tunica vaginalis testis überzogen. Im Mediastinum geht das viszerale in das parietale Blatt (Periorchium) über. In der Region des oberen Hodenpols liegen häufig zwei Bläschen; das eine, direkt am Pol gelegen, ist die *Appendix testis* (auch Morgagni-Hydatide genannt). Sie ist ein Rest des distalen Müller-Gangs. Das andere Bläschen hängt eigentlich an der Unterfläche des Nebenhodens (*Appendix epididymidis*) und ist ein Rest der Urniere.

## Arterien

Der Hoden und der Samenstrang werden von drei Arterien versorgt. Die A. testicularis entspringt der Aorta üblicherweise 2,5–5 cm unterhalb der Nierearterienabgänge, kann aber auch von einer Nieren- oder Nebennierenarterie stammen [145]. Sie gibt Äste für den

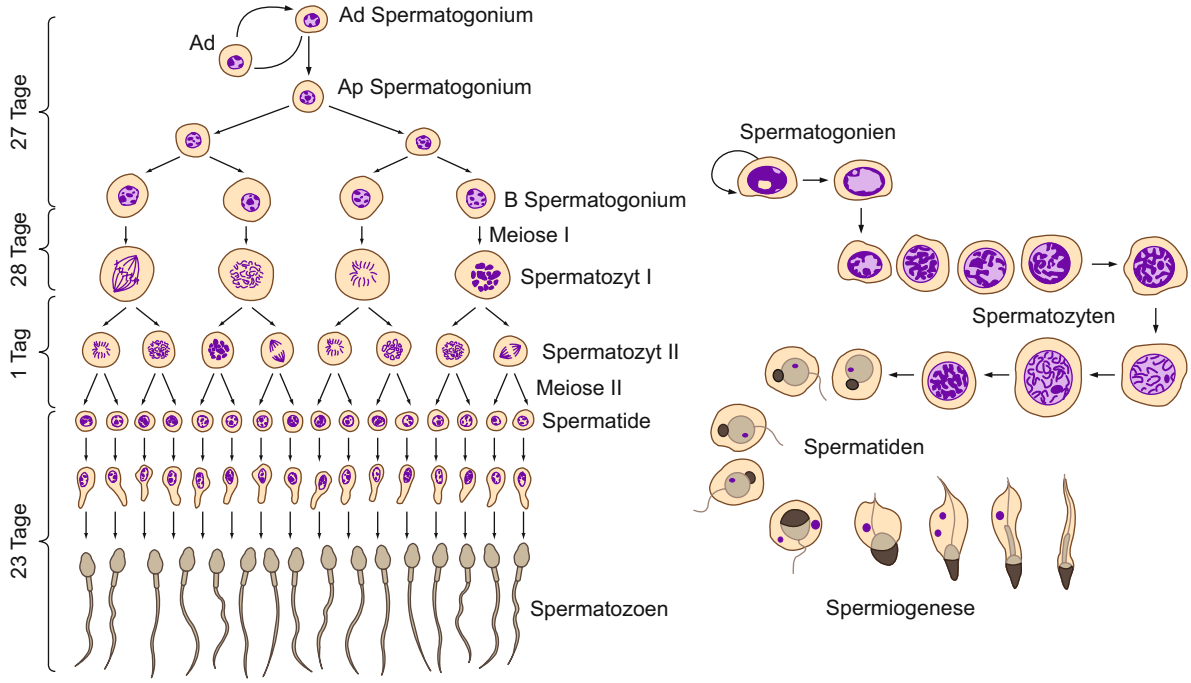



**Abb. 1.5** *Links* im Bild die Spermatogenese: Ausreifung der Spermatogonien zu Spermatozoen. Dunkle Spermatogonien A (**Ad**ark) teilen sich mitotisch in ein weiteres dunkles und ein helles Spermatogonium (**Ap**ale). Ad sorgt für die Erhaltung der Zellreihe. Aus dem Spermatogonium Ap entstehen durch mitotische und meiotische Zellteilungen 16 Spermatozoen. *Rechts* im Bild die Spermiogenese: Morphologie der einzelnen Zellen und Ausdifferenzierung der Spermatozoen

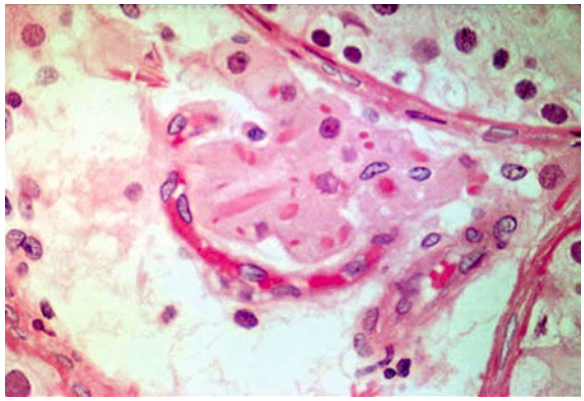


**Abb. 1.6** Leydig-Zellen mit großen Reinke-Kristallen im Zytoplasma

Samenstrang, und die verschiedenen Abschnitte des Nebenhodens ab, durchbricht dann die Tunica albuginea und zieht zum unteren Hodenpol. Hier werden oberflächlich gelegene Äste gebildet, aus denen sich ein intraparenchymatöses Netzwerk bildet, das in seiner Struktur sehr komplex ist [213].

Auch die A. ductus deferentis (aus der A. umbilicalis) und die A. cremasterica (aus der A. epigastrica inferior) sind an der arteriellen Versorgung des Hodens beteiligt.

## Venen

Die intraparenchymatösen Venen begleiten nicht die Arterien. Einige verlassen das Organ im Mediastinum, andere durch die Tunica albuginea am unteren Pol, ziehen aber dann auch zum Mediastinum. Zusammen mit den Venen des Nebenhodens wird der *Plexus pampiniformis* gebildet, der aus kräftigen, dickwandigen Venen aufgebaut ist. Die rechte *Vena testicularis (spermatica)* mündet in der unteren Hohlvene etwa 2,4 cm unterhalb der A. renalis. Die linke V. testicularis hingegen ist in etwa 15 % doppelt angelegt und mündet rechtwinklig in der linken Nierenvene etwa 4,6 cm von der V. cava entfernt.

## Lymphgefäße

Im Interstitium findet man reichlich Lymphgefäße zwischen den Tubuli und den Leydig-Zellen. Etwa 12 kleine Lymphgefäße [279] verlaufen im Samenstrang und bilden gegenseitig Anastomosen. Beim Verlassen des Leistenkanals sind es nur mehr 4–6 Lymphgefäße, die rechts zunächst in die Lymphknoten zwischen Bifurkation der Aorta und Nierenarterien drainieren. Gelegentlich

münden sie auch in den paraaortalen und parakavalen Lymphknoten zwischen L4 und Th11, oder sie überqueren von rechts nach links die Gefäße und münden in den Lymphknoten der linken Seite. Ähnlich verhalten sich auch die Lymphgefäße der linken Seite. Gelegentlich münden die Lymphgefäße in den inguinalen, thorakalen und sogar in den linken supraklavikulären Lymphknoten, die bei Hodentumoren metastatisch befallen sein können (Virchow-Drüse!) [466].

## Nerven

Größtenteils wird das Organ vom Sympathikus versorgt, der aus dem *Plexus coeliacus* und zahlreichen pelvinen Ganglien stammt. Aus dem oberen und unteren hypogastrischen Plexus entstehen die *Nn. spermatici*. Die Hauptaufgabe dieser Nerven ist die Regulation des Blutflusses. Verletzungen dieser Nerven können zur Hyperämie und damit zur Schädigung der Spermatogenese führen.

## Funktion

Der Hoden ist ein endokrines Organ, das gemeinsam mit der Hypophyse eine funktionelle Einheit, die *Hypophysen-Gonaden-Achse*, bildet (Abb. 1.7). Die wichtigsten hypophysären Hormone sind die Glykoproteine *FSH* (follikelstimulierendes Hormon) und *LH* (luteotropes Hormon). Für beide ist ein gemeinsames *Releasinghormon GnRH* (Gonadotropin-Releasing-Hormon) zuständig, das im Hypothalamus synthetisiert wird. LH wirkt über die spezifischen Rezeptoren an der Oberfläche der Leydig-Zellen und über die intrazelluläre Aktivierung der Adenylat-Cyclase, die ihrerseits die Bildung vom cAMP katalysiert, das letztlich die Leydig-Zell-eigene Proteinkinase aktiviert [128]. Neben Testosteron werden geringere Mengen von *5-alpha-Dehydrotestosteron (DHT)*, *Androsteron* und *Androstenedion* sowie *Progesteron* und *17-Hydroprogesteron* produziert. Für die Differenzierung der äußeren und der sekundären Geschlechtsorgane während der Pubertät ist die gemeinsame Wirkung von Testosteron und DHT notwendig. Im Hoden sind nur minimale Testosteronmengen (maximal 25 µg) gespeichert, weshalb das Hormon kontinuierlich produziert wird. Die Konzentration im Interstitium des Hodens ist aber doch 50- bis 100-mal höher als im Serum [447], was die lokale Bedeutung des Hormons für die Erhaltung der Spermatogenese unterstreicht. Ausreichende Mengen von Testosteron und DHT im Serum inhibieren die LH-Sekretion, mangelnde Konzentrationen hingegen stimulieren die Hypophyse zur LH-Freisetzung.

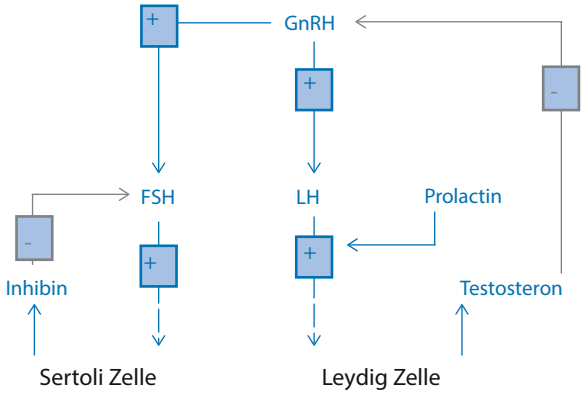



**Abb. 1.7** Regelkreise der Hypophysen-Gonaden-Achse

Auch FSH ist für die Spermatogenese notwendig und verstärkt die Wirkung von LH. FSH bindet an die Sertoli-Zellen und stimuliert über cAMP die Umwandlung von Testosteron zu *Estradiol*. Zu hohe Konzentrationen von diesem Hormon führen zur Feminisierung und/oder zu Störungen der Spermatogenese.

Hohe FSH-Werte sind wiederum ein Hinweis auf Spermatogenesedefekte und tubuläre Schäden. Sertoli-Zellen produzieren auch das Hormon Inhibin, das die FSH-Sekretion inhibiert [363, 424]. Sertoli-Zellen produzieren darüber hinaus auch eine ganze Reihe anderer Substanzen (androgenbindendes Protein, Interleukin-1, „insulin-like growth factor", mitogene Stoffe etc.) [221] und können eindeutig auch Bakterien phagozytieren [265, 267]. Sie gehören zu den vielseitigsten Zellen im menschlichen Körper und dürften sowohl bei zahlreichen physiologischen als auch vielen pathologischen Vorgängen eine zentrale Rolle spielen.

Untersuchungen neueren Datums zeigen auch, dass in Abwesenheit von FSH die Androgenproduktion in den Leydig-Zellen stark reduziert wird. Vermutlich produzieren Sertoli-Zellen unter FSH-Rezeptor-Einwirkung („receptor signaling") auch Botenstoffe, die für die Erhaltung der Leydig-Zellfunktionen notwendig sind [218].

Die Wirkung von *Prolaktin* auf den Hoden ist nicht restlos geklärt. Das Hormon wirkt wohl direkt auf die Leydig-Zellen und verstärkt deren Empfindlichkeit für LH. Die Angaben über die Wirkung auf die Spermatogenese sind hingegen sehr widersprüchlich, meist wird bei erhöhten Prolaktinwerten eine Störung der Keimzellenausreifung beobachtet [154, 296]. Fest steht, dass die Hyperprolaktinämie zu Potenz- und Libidoverlust führt [296].

Der reife Hoden ist ein Organ mit einer inkretorischen (Androgenproduktion) und einer sekretorischen (Spermatogenese) Komponente. Beide sind für die Fortpflanzung und Arterhaltung unabdingbar. Zu diesem Zweck wird letztlich die Samenzelle produziert, in de-

1

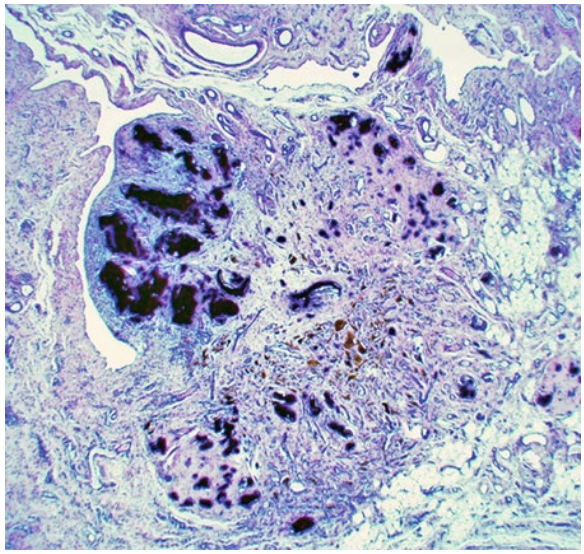


**Abb. 1.8** Hodenregressionssyndrom. Narbengewebe mit Verkalkungen und bräunlichen Hämosiderinablagerungen als Reste eines intrauterin torquierten Hodens

ren Kern (Spermienkopf) der haploide väterliche Chromosomensatz in einer widerstandsfähigen, kompakten Form verpackt wird, so dass die Erbmasse außerhalb des männlichen Körpers und unter manchmal ungünstigen Bedingungen lange überleben und möglichst unbeschädigt das Ei befruchten kann. Die im Hoden gebildeten Hormone dienen der Erhaltung der Potentia coeundi und generandi, prägen aber gleichzeitig auch die Psyche und das soziale Verhalten des Mannes.

## Fehlbildungen

### Anomalien der Hodenzahl

#### Anorchie und Monorchie

Bei etwa 3–5 % der Kinder, die wegen nicht deszendierten Hoden chirurgisch exploriert werden, wird das tatsächliche Fehlen eines oder beider Hoden festgestellt.

Die bilaterale kongenitale *Anorchie* wird definiert als das vollständige Fehlen beider Hoden bei ansonsten geno- und phänotypisch normalen Männern [14]. Üblicherweise wird die Anorchie von keinen anderen Fehlbildungen der Geschlechtsorgane begleitet. Die Krankheit hat eine Häufigkeit von 1:20.000 Neugeborenen und ist pathogenetisch so zu verstehen, dass nur bis zur 20. Schwangerschaftswoche vorhandenes, rudimentäres Hodengewebe jene Hormone produziert, die für die Regression der Müller-Gänge bzw. die Ausbildung der männlichen Geschlechtsorgane verantwortlich sind [227]. Letztere sind manchmal sehr klein (Mikropenie), weil der wichtige Testosteronschub fehlt. Aus diesem Grund, aber auch weil die Anorchie manchmal familiär beobachtet wird, wurde bei Anorchie nach Defekten des SRY-Gens – allerdings bisher ergebnislos – gesucht [324].

LH und FSH im Blut sind erhöht, das Testosteron ist hingegen niedrig und reagiert verständlicherweise auch nicht auf Stimulation. Kombiniert mit niedrigen AMH-Werten (0,7 ng/ml im Vergleich zu 37,5 ng/ml bei Kindern mit Hoden) gelten diese Werte als klinischer Hinweis auf Anorchie.

Das Fehlen eines Hodens allein, die *Monorchie*, ist mit 1:5000 Neugeborenen wesentlich häufiger. Aus unbekannten Gründen fehlt in 2/3 der Fälle der linke Hoden, während der rechte in solchen Fällen deutlich hypertrophiert [170, 212]. Der hypertrophe kontralaterale Hoden ist klinisch ein sehr zuverlässiges Zeichen (90 % Treffsicherheit) der Monorchie [223]. Morphologisch werden nur blind endende Hodengefäße als gültiger Beweis für das Fehlen eines Hodens angesehen. Ein allein liegender Nebenhoden mit blind endendem Samenleiter genügt nicht, um die Monorchie zu beweisen. Es ist wichtig, dass bei chirurgischer Exploration keine atrophen Hodenreste, in denen ein Keimzelltumor entstehen könnte, hinterlassen werden.

#### Hodenregressionssyndrom („vanishing testes syndrome“)

Hodenregressionssyndrom ist die Bezeichnung für das Verschwinden beider oder eines Hodens zwischen dem 7. Schwangerschaftsmonat und der Pubertät. Die Erkrankung ist mindestens doppelt so häufig wie eine echte Monorchie und kann in etwa 5 % der Knaben mit vermeintlichem Kryptorchismus beobachtet werden [258, 420].

**Morphologie.** *Makroskopisch* findet man einige Zentimeter lange Samenstranganteile, die blind in einem fibrotischen Gewebsknoten enden. Üblicherweise kann man auch Reste des Samenleiters, der A. testicularis und des venösen Plexus erkennen.

*Mikroskopisch* sind im dichten fibrovaskulärem Gewebe keine Hodenkanälchen erkennbar, Reste vom Nebenhoden können hingegen angetroffen werden. Charakteristisch sind die Ablagerungen von bräunlichen Hämosiderinpigment, dystrophe Verkalkungen sowie manchmal kleine Gruppen von Leydig-Zellen [415] (Abb. 1.8). Gelegentlich zeigen kleine Nerven neuromähnliche Auftreibungen. Die obliterierten Venen und Arterien sowie das Eisenpigment werden als starker Hinweis für intrauterine Zirkulationsstörungen (Torsionen, Thrombosen, Blutungen), d. h. als

Ursache der Zerstörung gewertet [14].Bei bilateraler Zerstörung (Anorchie) können erhaltene Leydig-Zellen die Androgenproduktion soweit aufrechterhalten, dass zumindest kein eunuchoides Genitale entsteht, was als „*Leydig-cell only syndrome*“ bezeichnet wird [7].

## Polyorchie (Polyorchidismus)

Wenn mehr als zwei Hoden vorhanden sind, spricht man von Polyorchie oder Polyorchidismus, von dem bisher 98 Fälle beschrieben wurden [208]. In den meisten Fällen sind 3 und nur selten 4 oder sogar 5 Hoden beschrieben worden [31].

Die Anomalie manifestiert sich klinisch mit Schmerzen und Schwellung des Skrotums und ist assoziiert mit Kryptorchismus (40 %), Hernie (30 %), Torsion (15 %), Hydrozele (9 %) oder sogar mit einem Keimzelltumor (6 %) [440]. Die Spermatogenese in überzähligen Hoden ist nur selten normal, weil diese keinen Anschluss zu den ableitenden Samenwegen haben. Die Embryogenese dieser Fehlbildung ist unklar und möglicherweise nicht einheitlich – es kommt entweder zur longitudinalen oder zur transversalen Spaltung der Genitalleiste und der mesonephrischen Gänge. Je nachdem, ob die überzähligen Hoden die Beziehung zum mesonephrischen Gang aufrechterhalten können oder nicht, bleibt auch der dazugehörende Samenleiter und später auch die Spermatogenese erhalten [31].

## Fehllagerungen

### Ektopie

5 % der vermeintlichen kryptorchen Hoden liegen außerhalb der anatomischen Deszensuswege, was als Hodenektopie bezeichnet wird. Die ektope Lage wird in den meisten Fällen erst während einer chirurgischen Exploration festgestellt, die unter dem Verdacht eines Kryptorchismus bzw. der Monorchie durchgeführt wird. Die Ursache dieser abnormen Lage wird in einer Fehlentwicklung bzw. fehlerhaften Insertion des Gubernakulums vermutet [100].

Entsprechend der abnormen Lage des Hodens unterscheidet man folgende Formen (Abb. 1.9):

- femorale Hodenektopie: der Hoden liegt unter der Oberschenkelhaut,
- perineale Hodenektopie: der Hoden liegt im Bereich des Damms,
- penile Hodenektopie: der Hoden liegt im Bereich des Penisschafts,

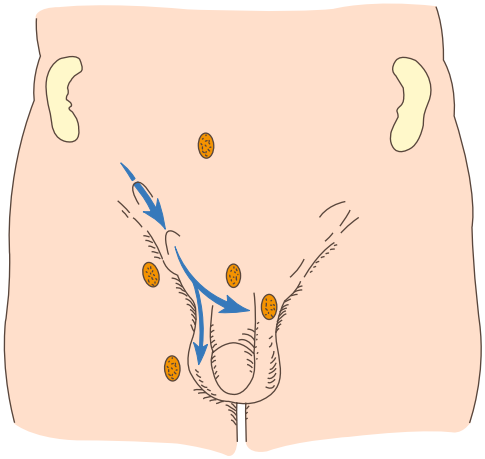


**Abb. 1.9** Verschiedene mögliche Lagen des ektopen Hodens

- transverse Hodenektopie: Verlagerung eines Hodens in das gegenseitige Skrotalfach,
- tiefe abdominelle Hodenektopie: der Hoden liegt im Bauchraum.

Im Gegensatz zu den kryptorchen sind ektope Hoden zunächst normal groß und mikroskopisch normal strukturiert. Mit der Zeit kommt es aber zu temperaturbedingten Schädigungen und zur Atrophie des Parenchyms, wie dies beim Kryptorchismus der Fall ist. Auch die klinischen Probleme sowohl hinsichtlich der chirurgischen Korrektur als auch der Spätfolgen sind ähnlich und werden deswegen gemeinsam besprochen.

## Kryptorchismus (Retentio testis, Maldescensus testis)

**Definition.** Unter dem Begriff Kryptorchismus versteht man das Steckenbleiben eines oder beider Hoden im Verlauf des anatomischen Deszensuswegs. Dem Kryptorchismus nicht ganz gleichgesetzt werden sollte der retraktile Hoden (Pendelhoden, Gleithoden), der zwar deszendiert ist, bei einem starken Cremasterreflex aber jederzeit in den Inguinalkanal hochgezogen werden kann. Die Hälfte davon bleibt nach dem 6. Lebensjahr, wenn die Stärke des Cremasterreflexes nachlässt, hoch im Skrotum liegen.

Nach einer rezenten Klassifikation wird zwischen dem angeborenen und erworbenen Kryptorchismus unterschieden [130, 131, 132]. Zur kongenitalen Form zählt man den Bauchhoden sowie Hoden, die im Inguinalkanal bzw. supraskrotal lokalisiert sind.

Formen des Hodenhochstands, bei denen der Hoden nicht mehr in das Skrotum manipuliert werden kann,

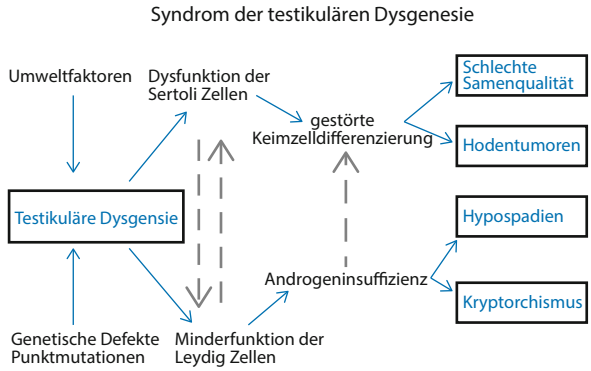



**Abb. 1.10** Ursachen und Folgen des Syndroms der testikulären Dysgenesie

zählen zum primären erworbenen Kryptorchismus („ascending testis" im angelsächsischen Schrifttum).

Der sekundäre erworbene Kryptorchismus ist meist Folge von chirurgischen Eingriffen in der Leistengegend, bei denen der Hoden ungewollt fixiert wurde.

**Epidemiologie.** Etwa 3–4 % aller männlichen reifen Neugeborenen und 21–23 % aller Frühgeborenen weisen bei der Geburt einen Kryptorchismus auf. Die Inzidenz variiert in den verschiedenen Statistiken zwischen 4 und 42 pro 10.000 Geburten [471]. Kryptorchismus zählt somit zu den häufigsten Fehlbildungen. Bei 1/3 der Kinder sind beide Hoden betroffen. Bis zum Ende des 1. Lebensjahrs vermindert sich die Häufigkeit durch einen nachträglichen spontanen Deszensus auf 0,8–1 % [22, 259, 471]. Die Inzidenz des „aufsteigenden Hodens" wird auf 3 % geschätzt, wobei retraktile Hoden ein 50 %iges Risiko für diese erworbene Form des Kryptorchismus besitzen. Die kumulative Inzidenz der chirurgischen Hodenverlagerung in das Skrotum (Orchidopexie) bis zum 16. Lebensjahr bewegt sich zwischen 1,6 und 4 % [22].

Vermutungen, der Kryptorchismus würde stetig häufiger werden, sind schwer nachzuprüfen, da diesbezügliche epidemiologische Daten oft sehr lückenhaft sind [395]. Bereits in den achtziger Jahren wurde von einer Verdoppelung bzw. 65 % Zunahme berichtet [58, 181]. Familiäres Auftreten des Kryptorchismus ist bekannt: Das Risiko ist 6,9fach erhöht, wenn der Bruder, und 4,6fach, wenn der Vater daran gelitten hat [94].

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Für einen störungsfreien Deszensus des embryonalen Hodens aus der ursprünglichen Bauchlage in den Hodensack muss zunächst der anatomische Weg frei bzw. normal ausgebildet sein. Grundvoraussetzung dafür ist das regelrecht ausgebildete und am Boden des Hodensacks fixierte Gubernakulum und offensichtlich auch Hormone und bestimmte Botenstoffe, die vom embryonalen Hoden selbst produziert werden. Unser Wissen darüber beruht allerdings auf Untersuchungen, die an Embryos, Totgeburten und im Tierexperiment durchgeführt wurden. Die genaue humorale Steuerung dieser Vorgänge beim Menschen ist noch wenig erforscht. Viele Beobachtungen haben zu unterschiedlichen ätiopathogenetischen Theorien geführt. Letztlich handelt es sich in den meisten Fällen wohl um ein klassisches multikausales Leiden, wobei offenbar auch genetische Faktoren eine zentrale Rolle spielen [179].

Anatomische Hindernisse und Anomalien, die den Deszensus stören, sind mannigfaltig, wie z. B. zu kurzer Samenstrang, zu kurz angelegte A. testicularis, angeborener Leistenbruch, Fehlbildungen des Processus vaginalis peritonei, zu enger Leistenkanal, fehlendes oder fehlerhaft aufgebautes Gubernakulum oder Fehlbildungen des Nebenhodens. Häufiger als solche groben anatomischen Hindernisse dürften die Ursachen allerdings molekular-hormoneller Natur sein. Zunächst dachte man, Testosterondysregulationen könnten ursächlich für Kryptorchismus sein, heute wird jedoch angenommen, dass Testosteron eine eher untergeordnete Rolle spielen dürfte.

Leydig-Zellen des fetalen Hodens produzieren „*insulin-like factor 3*" (Insl3), auch „relaxin-like factor" (Rlf) genannt [122, 179], der für die Gubernakulumentwicklung notwendig ist. Das Fehlen von Insl3 bei Mäusen führt zum beidseitigen Kryptorchismus. An transgenen Mäusen wurde am Chromosom 5 ein Gen isoliert, das offensichtlich für den Insl3-Rezeptor im Gubernakulum codiert. Mutationen dieses *GREAT-Gens* („G-protein-coupled receptor affecting testis descent") sind nicht nur im Tierversuch als für den Kryptorchismus verantwortlich identifiziert worden, sie wurden auch beim Menschen gefunden [122, 387]. Zusätzlich zu diesem Mechanismus kann auch die Insl3-Produktion in den Leydig-Zellen gestört werden, wobei offenbar vor allem Östrogene eine stark hemmende Wirkung ausüben. Dadurch erklärt sich vielleicht auch die Häufung von kryptorchen Knaben, die von Diethylstilböstrol-behandelten Frauen geboren wurden. Aber auch stressbedingte Störungen der Hypophysen-Gonaden-Achse während der Schwangerschaft haben möglicherweise einen ähnlichen Effekt [398]. Umwelteinflüsse, die Störungen im Hormonhaushalt bewirken, werden für das von Skakkebæk beschriebene *Syndrom der testikulären Dysgenesie* („testicular dysgenesia syndrome", kurz TDS) verantwortlich gemacht (Abb. 1.10) [412]. Das voll ausgeprägte TDS ist charakterisiert durch Kryptorchismus, Infertilität und letztlich Entwicklung eines Keimzelltumors des Hodens. Söhne von Müttern, die in der Landwirtschaft mit Pestiziden arbeiten, sind z. B. häufiger kryptorch und zeigen häufiger TDS [317, 470].

Vor dem Hintergrund neuer Erkenntnisse werden sowohl die gelegentliche familiäre Häufung als auch

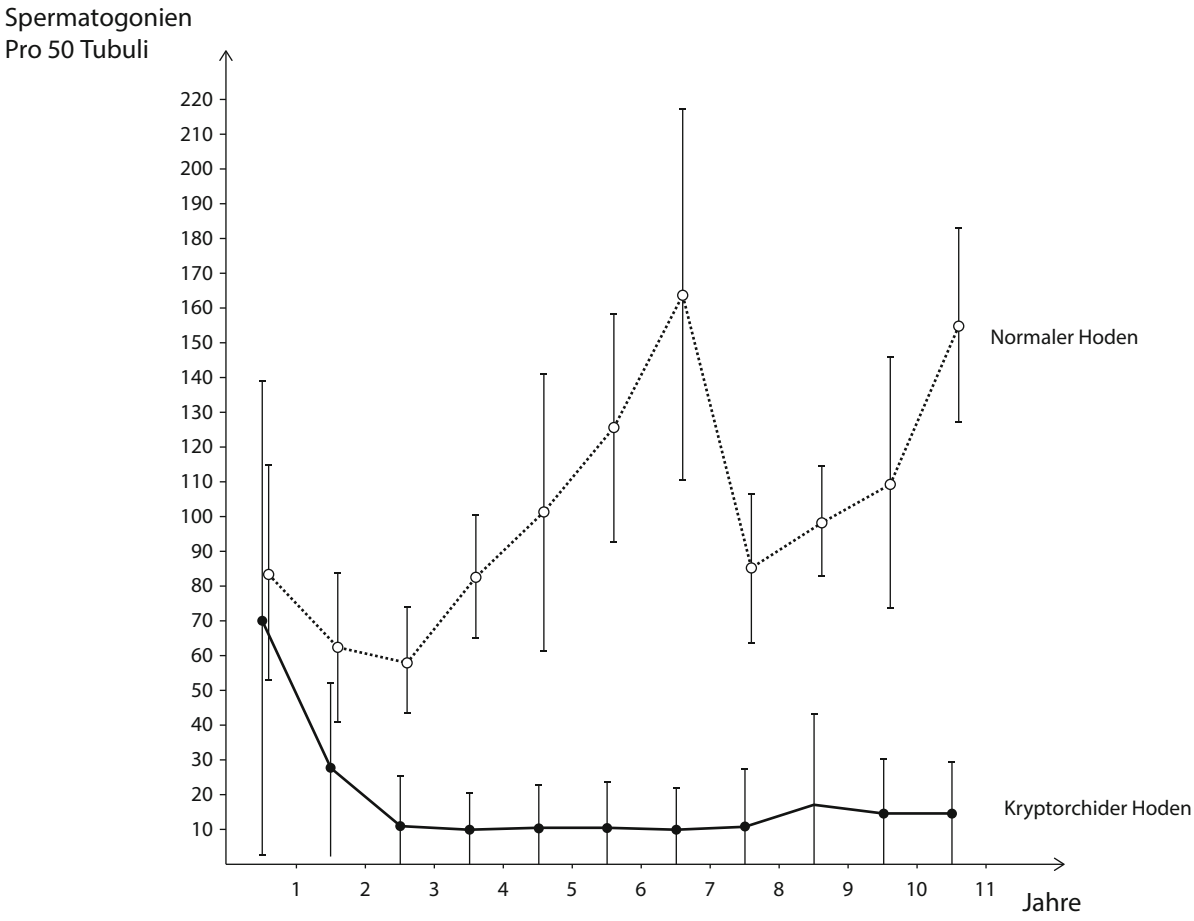



**Abb. 1.11** Keimzellzahlen in kryptorchen Hoden (pro 50 Tubulusquerschnitte) mit Standardabweichungen von Knaben bis zum Alter von 10 Jahren (*ausgezogene Linie*) verglichen mit den Keimzellzahlen von Knaben gleichen Alters mit normal deszendierten Hoden (nach Hedinger und Dhom 1991 [151])

die Kombination des Kryptorchismus mit zahlreichen Intersex-Formen leichter verständlich. Die Annahme einiger Autoren [31, 151], Kryptorchismus wäre Folge einer primären Schwäche der Hodenfunktion, wird zumindest insofern bestätigt, als offensichtlich normal funktionierende Leydig-Zellen nicht nur für die Weiterentwicklung des männlichen Genitales, sondern auch schon für den Deszensus unentbehrlich sind.

Abschließend gilt: Der fehlgelagerte Hoden ist einer höheren Temperatur ausgesetzt, die das Samenepithel schädigt.

**Morphologie.** Die Makro- und Mikromorphologie des retinierten Hodens hängt vom Alter des Patienten bzw. von der Zeitdauer des kryptorchen Zustands ab. *Makroskopisch* sind im Kindesalter die kryptorchen Hoden meist nicht von den normalen deszendierten Hoden zu unterscheiden. Mit anhaltender Fehllagerung werden sie kleiner und fester, so dass der Unterschied mit der Pubertät sehr deutlich wird. In einer Untersuchung von 1426 Knaben mit einem Durchschnittsalter von 5 Jahren waren die retinierten Hoden mit einem Volumen von 1,20 ± 0,35 $mm^3$ signifikant kleiner als gesunde (Volumen = 1,60 ± 0,68 $mm^3$) [133].

Kryptorche Hoden der Erwachsenen sind noch deutlicher verkleinert und zeigen auf der Schnittfläche eine gelbbräunliche Farbe als Folge von Lipideinlagerungen in den Leydig-Zellen [151].

*Mikroskopisch* sind die retinierten Hoden bis zum ersten Lebensjahr des Knaben beinahe unauffällig. Spätestens nach dem 2. Lebensjahr beginnen die primitiven Spermatogonien zu verschwinden (Abb. 1.11). (Für die umfangreiche Literatur dazu siehe Hedinger [151].) Typisch ist auch die sehr ungleichmäßige Verteilung der Keimzellen [151], die in einem Tubulus reichlich vorhanden sein können, während sie in den benachbarten vollkommen fehlen können. Dem Verlust des Keimepithels entspricht auch der geringere Durchmesser der Tubuli von kryptorchen Hoden. Recht typisch sind auch

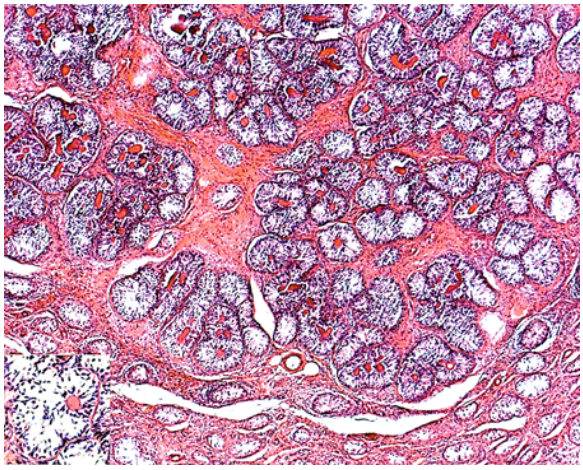


**Abb. 1.12** Hypoplastische Zonen mit Ringtubuli und zentral liegenden Konkrementen (*Insert*) in einem kryptorchen Hoden

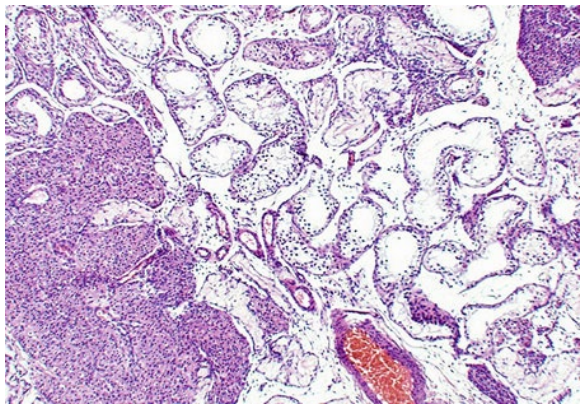


**Abb. 1.13** Kryptorcher Hoden eines Erwachsenen mit teils erhaltenen, teils kollabierten Hodenkanälchen und einer ausgeprägten Hyperplasie der Leydig-Zellen

die sog. „Ringtubuli", die von zweireihig angeordneten primitiven Sertoli-Zellen ausgekleidet sind und im Zentrum ein Konkrement umschließen (Abb. 1.12). Sie kommen zwar auch in 3 % der normalen Hoden vor, allerdings sind sie in den kryptorchen Hoden fünfmal häufiger (17 %) [381]. Der Schweregrad der Keimzellenschädigung ist auch von der Lage abhängig: Der normale Fertilitätsindex, das ist der relative Anteil der Kanälchen mit Samenzellen (Norm = 74 %), fällt von 42 % bei hoher skrotaler Lage auf 31 % beim retraktilen Hoden und weiter auf 19 % beim Leisten- bzw. 4,8 % beim Bauchhoden ab.

Mit Fortdauer der Fehllage beginnen sowohl das Zwischengewebe als auch die Hodenkanälchen selbst zu fibrosieren. Die Leydig-Zellen sind präpuberal auch im normalen Hodengewebe kaum erkennbar, zeigen aber im retinierten noch stärkere regressive Veränderungen [137].

Wird eine hormonelle Therapie durchgeführt (Substitution von HCG, GnRH), beginnen die Tubuli und das Samenepithel vorzeitig zu reifen, allerdings reagiert der deszendierte Hoden wesentlich stärker als der retinierte [133].

Beim kryptorchen Erwachsenen steht die Atrophie der Tubuli im Vordergrund, die meist nur von Sertoli-Zellen ausgekleidet sind. Sie sind wesentlich enger (120 µm) als normale. Die Tubuluswand ist hyalinisiert, die Basalmembran verbreitert und gefaltet. Zwischen diesen mehr oder weniger erhaltenen Tubuli findet man ganze Gruppen von sog. Kanälchenschatten d. h. hyalinisierte und kollabierte Tubuli ohne Lichtung und ohne Samenepithel. Aber auch Tubuli mit erhaltenen Samenepithelresten oder sogar mit vollständiger Spermiogenese sind in bis zu 56 % der kryptorchen Hoden – und das sogar bei über sechzigjährigen Patienten – gefunden worden [151]. Solange Keimzellen erhalten bleiben, tragen diese Männer ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Keimzelltumors (KZT).

Recht typisch für erwachsene kryptorche Hoden sind erhaltene Gruppen von infantilen Tubuli, die von unreifen Sertoli-Zellen ausgekleidet sind und eine etwas verdickte Basalmembran besitzen. Auch Ringtubuli treten in solchen Komplexen auf. Sie ähneln kleinen Sertoli-Zell-Tumoren und wurden von Hedinger [149] „hypoplastische Zonen" genannt. Weitere verbreitete Begriffe dafür sind: fokale Sertoli-Zell-Hyperplasie, dysgenetische Tubuli, tubuläre Adenome, Sertoli-Zell-Knötchen, „Sertoli-cell congeries" [151]. Bis zum 20. Lebensjahr findet man sie auch in jedem zweiten normal deszendierten Hoden. Danach verschwinden sie; im retinierten Hoden bleiben sie aber bis in das hohe Alter erhalten.

Im Interstitium sieht man nicht selten eine kleinknotige Hyperplasie der Leydig-Zellen (Abb. 1.13). Das Zytoplasma der Leydig-Zellen ist lipidreich und im HE-Schnitt manchmal vakuolisiert oder sogar wasserklar, so dass manchmal eine gewisse Ähnlichkeit mit Schaumzellen gegeben ist.

**Klinik und Verlauf.** Der halb oder zur Gänze leere Hodensack ohne tastbaren Hoden ist das klassische Symptom, das den Eltern sehr bald auffällt. Nachdem zahlreiche Studien [151] eindeutig zeigten, dass mit zunehmender Dauer des Kryptorchismus auch die Spermatogeneseschädigung fast linear zunimmt, wurde die Empfehlung ausgegeben, kryptorche Hoden möglichst früh, idealerweise innerhalb des ersten Jahres zu behandeln [8]. Trotzdem werden 60–80 % der chirurgischen Eingriffe (Orchidopexie) erst im Alter von 7–12 Jahren durchgeführt [131]. Als Alternative kann zunächst die konservative Behandlung mit Choriongonadotropin oder Gonadotropin-Releasing-Hormon (als Nasenspray) eingesetzt werden [259]. Eine zusätzliche GnRH-

Gabe nach der Orchidopexie soll die Chancen der Fertilitätserhaltung deutlich verbessern [136].

Theoretisch sollte die Frühbehandlung im 1. Lebensjahr wirksamer zur Vorbeugung gegen die zwei wichtigen Folgen des Kryptorchismus – Infertilität und Keimzelltumor – wirken als eine spätere Behandlung. Bisherige Nachuntersuchungen ergaben aber ein doch widersprüchliches Bild, so dass verbindliche Aussagen über den tatsächlich anzustrebenden, optimalen Therapiebeginn derzeit nicht möglich sind [287].Beidseits retinierte Hoden bedeuten ein Infertilitätsrisiko von 78–100 %, während beim einseitigen Kryptorchismus das Risiko 33 % beträgt. Retraktile bzw. „wiederaufsteigende" Hoden zeigen den gleichen Keimzellmangel wie solche, die nie deszendiert sind [372]. Grundsätzlich gilt die Faustregel: je weniger Spermatogonien in der kindlichen Biopsie, desto wahrscheinlicher folgt später die Infertilität.

Das Risiko für kryptorche Männer, später im Leben einen Keimzelltumor zu erleiden, wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben. Es schwankt zwischen 1,8- bis 18fach erhöhtem Auftreten, verglichen mit Männern ohne Kryptorchismus [158, 280, 295]. Die tumorprophylaktische Wirkung der frühen Orchidopexie wird vor allem von indischen Studien stark relativiert [353]. Auch in einer rezenten Studie [158] wird gezeigt, dass Knaben, die bis zum 12. Lebensjahr operiert werden, kein erhöhtes Tumorrisiko aufweisen (Risiko = 1), erfolgt die Operation erst später, steigt das Risiko aber auf das 32fache!

Anlässlich der Orchidopexie werden kryptorche Hoden von manchen Urologen biopsiert. Bei der histologischen Beurteilung von präpuberalen Hoden sollte man sich semiquantitativer Methoden bedienen. Am einfachsten, aber auch am aussagekräftigsten, ist die Angabe der durchschnittlichen Zahl der Spermatogonien auf 50 ausgezählte Kanälchenquerschnitte [240]. Weniger genauer ist die Angabe des Fertilitätsindexes (Prozent der Tubuli mit Keimzellen) [237], wird aber von manchen bevorzugt [151]. Eine weitere Methode [309] unterteilt die Hodenschädigung in 4 Typen (Typ I = minimale Schädigung bis Typ IV = schwere Schädigung): Berücksichtigt werden dabei Fertilitätsindex, Tubulusdurchmesser und Sertoli-Zell-Index (Zahl der Sertoli-Zellen pro Tubulusquerschnitt). Der prognostische Aussagewert der komplizierten Beurteilung ist allerdings nicht größer als der der simplen Zählung von Keimzellen.

Nach der Pubertät sind in 1,7 % der kryptorchen Hoden atypische Keimzellen (testikuläre intratubuläre Neoplasie = TIN, intratubuläre Keimzellneoplasie, Cis des Hodens) beobachtet worden [120]. In kindlichen Hoden ist die Wahrscheinlichkeit, eine TIN vorzufinden, extrem gering. Interessanterweise wurde gezeigt, dass von 15 kryptorchen Patienten mit TIN nach einer Beobachtungszeit von 18–27 Jahren kein einziger einen Hodentumor entwickelt hat [96]. Man sollte daher den Befund einer TIN zwar nicht bagatellisieren, aber die Betroffenen auch nicht unnötigerweise beunruhigen, zumal ein früh entdeckter Hodentumor heutzutage eine annähernd 100 %ige Heilungschance hat (zur Morphologie der TIN siehe Kap. 35).

## Sonstige Fehlbildungen

### Testikuläre Atrophie, Hypoplasie und Hypertrophie

Die *Hodenatrophie* ist immer Folge krankhafter Veränderungen oder mangelnder Stimulation durch die Hypophyse. Zirkulationsstörungen, Entzündungen oder operative Eingriffe (Orchidopexie, Herniotomie) sind häufige Ursachen für die Verkleinerung. Gondatropinmangel oder mangelnde Ansprechbarkeit sowie Hormontherapie (Östrogen, Cortison) können ebenfalls zur Atrophie führen. Für die Abklärung einer echten *Hypoplasie* sollten immer sowohl hormonelle als auch genetische und bioptische Untersuchungen angestrebt werden.

Die echte testikuläre *Hypertrophie (Makroorchidismus)* kann isoliert auftreten oder als Folge komplexer hormoneller Störungen (Pubertas praecox, juveniler Hypothyreoidismus, adrenogenitales Syndrom etc.). Selbstverständlich sollte man bei vergrößertem Hoden (> 25 ml) zunächst immer einen Hodentumor ausschließen.

Bei Kryptorchismus, Monorchidie und nach einseitigem Hodentrauma beobachtet man eine *kompensatorische Hypertrophie*, die auf eine verstärkte Ausschüttung von FSH beruht. Der Verlust an Hodenparenchymmasse stimuliert über einen Rückkoppelungsmechanismus die Hypophyse [31, 151, 223].

Besonders charakteristisch ist der Makroorchidismus (Hodenvolumen bis 169 ml) [493] für den X-chromosomalen Schwachsinn mit brüchigem X-Chromosom (*Martin-Bell-Syndrom*). Die angeborene Krankheit, die neuerdings auch *FraX-Syndrom* („Fragile X") genannt wird, ist nach dem Downsyndrom die zweithäufigste Ursache (1:1500 Geburten) für eine angeborene geistige Behinderung. Die Männer haben auch eine ungewöhnliche Gesichtsform (faziale Dysmorphie), abstehende Ohren sowie einen großen Penis. Die Pathogenese ist insofern rätselhaft, als die Hypophysen-Gonaden-Achse offenbar normal funktioniert [31, 151].

Letztlich gibt es noch den *idiopathischen benignen Makroorchidismus*, bei dem ein oder beide Hoden ohne fassbare Ursache vergrößert sind.

Bei allen Formen der testikulären Hypertrophie beruht die Vergrößerung auf einer deutlichen Verlän-

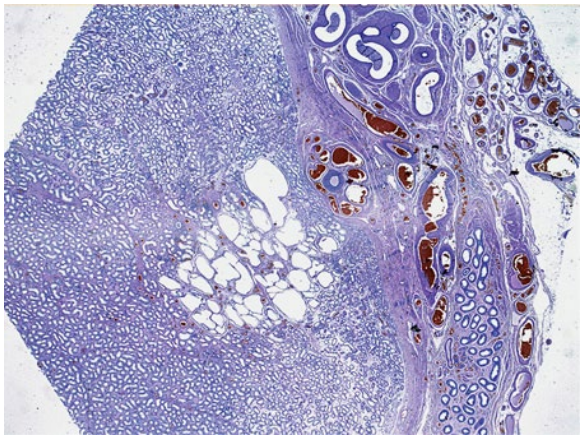


**Abb. 1.14** Zystische Dysplasie des Rete testis (Bild: Dr. M. Colecchia, Mailand)

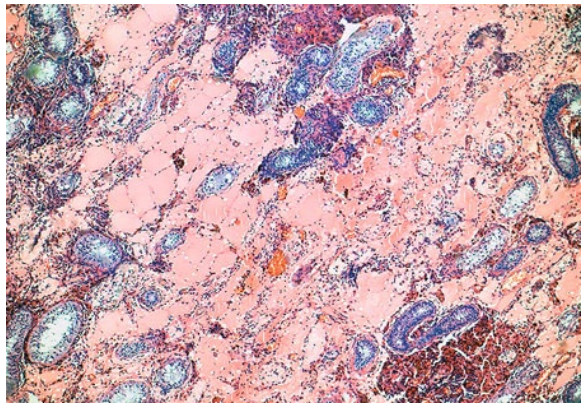


**Abb. 1.15** Angeborene Lymphangiektasien führen zu einer ödematösen Erweiterung des Interstitiums

gerung der Tubuli seminiferi, während die Spermatogenese meist gestört ist [31, 151]. Beim FraX-Syndrom konnte im Hoden die Expression des FMR1-(„FraX mental retardation 1") Gens nachgewiesen werden. Die funktionelle Bedeutung dieses Befunds ist vollkommen unklar. Das normale Gen codiert für ein FMR-Protein, das die Entwicklung gewisser Hirnfunktionen, aber auch somatische Eigenschaften steuert [205].

## Zystische Dysplasie und adenomatöse Hyperplasie des Rete testis

Die angeborene zystische Auftreibung des Rete testis beruht auf einem fehlerhaften Zusammenschluss der intratestikulären Gänge und des Ductus epididymidis bzw. Ductus deferens. Die histogenetischen Mechanismen sind ähnlich wie bei den Nierenzysten. Tatsächlich sind beide Krankheiten auch gelegentlich vergesellschaftet [310]. Insbesondere der diffuse Typ der zystischen Dysplasie wurde im Rahmen des Potter-Syndroms beschrieben. Histologisch liegen nur mehr unter der Tunica albuginea halbmondförmig Parenchymreste. Das übrige Parenchym wird von kleinen, miteinander kommunizierenden, von kubischem Epithel ausgekleideten Zysten, durchsetzt. *Makroskopisch* bietet das Organ ein schwammähnliches Bild. Beim segmentalen Typ sind nur einige Lobuli und nicht das ganze Organ zystisch umgewandelt (Abb. 1.14).

Die Genese der *adenomatösen Hyperplasie des Rete testis* ist weitgehend unbekannt. Man vermutet, dass es eine angeborene (z. B. beim Kryptorchismus) und eine erworbene Form gibt [312], wobei Letztere auf hormonelle Stimuli (Östrogen) zurückzuführen sei. Häufig beobachtet wird eine derartige Hyperplasie bei Keimzelltumoren, die die Rete-Gänge infiltrieren. Ganz im Gegensatz zur *Pseudohyperplasie*, bei der im geschrumpften, atrophen Hoden das Rete nur vergrößert erscheint, zeichnet sich die adenomatöse Hyperplasie durch eine echte Vergrößerung des Hodenhilus und eine Störung der Architektur des Rete testis aus, in dem papilläre, solide und kribriforme Epithelproliferationen vorkommen.

## Angeborene testikuläre Lymphangiektasien

Die intratestikulären Lymphgefäße, die in den Septen, im Rete testis und in der Tunica albuginea verlaufen, sind übermäßig gewuchert und ektatisch erweitert (Abb. 1.15). Das Interstitium ist dadurch erweitert und ödematös aufgetrieben. Die Krankheit wurde nur vor der Pubertät beobachtet, da danach die meisten Lymphgefäße im Hoden offenbar obliterieren [305].

## Splenogonadale und hepatogonadale Fusion sowie sonstige Heterotopien

Die *splenogonadale Fusion* ist eine abnorme Verbindung zwischen der Milz und dem Hoden [175], die sehr ausführlich das erste Mal 1889 vom Innsbrucker Ordinarius Gustav Pommer [342] beschrieben wurde. Die etwa 150 veröffentlichen Fälle [175] sprechen für eine sehr seltene Fehlbildung, die selbstverständlich auch bei der Frau (wenn auch seltener als beim Mann) vorkommt. Mit einer einzigen Ausnahme betrafen alle kasuistischen Mitteilungen den linken Hoden.

Bei der *kontinuierlichen Fusion* sind Milz und Hoden durch ein langes intraperitoneal verlaufendes Band verbunden, wobei eigentümlicherweise das Band meist aus dem kranialen Milzrand stammt und entweder retrope-

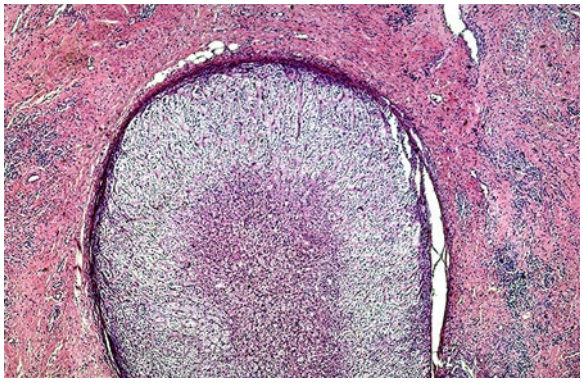


**Abb. 1.16** Versprengtes Nebennierenrindengewebe, bestehend vorwiegend aus Zellen der Zona fasciculata

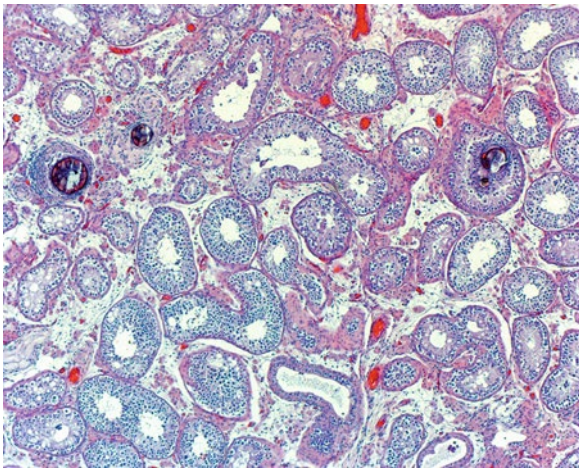


**Abb. 1.17** Mikrolithiasis. Aus reinem Hydroxyapatit aufgebaute Konkremente

ritoneal oder intraperitoneal im Inguinalkanal verläuft. Das Gewebsband kann aus Bindegewebe, Milzparenchym oder alternierend aus beidem aufgebaut sein.

Findet man nur lokal am Hoden einen versprengten Milzrest, spricht man von der *diskontinuierlichen Fusion*. Hoden und Milz sind in diesem Fall durch ein schmales Bindegewebsseptum voneinander getrennt. Die Anomalie ist öfters mit Kryptorchismus oder anderen Fehlbildungen (Mikrognathie, Peromelie, Herzmissbildungen) und manchmal sogar mit einem Keimzelltumor kombiniert und wird zu Lebzeiten nur selten diagnostiziert.

Bei der *hepatogonadalen Fusion* [102] handelt es sich korrekterweise um eine Heterotopie, d. h. um versprengtes Lebergewebe, das an der Hodenoberfläche klebt. Ähnlich wurden gelegentlich auch Reste der embryonalen Niere [251] an der Hodenoberfläche beschrieben.

Am häufigsten findet man aber *versprengtes Nebennierenrindengewebe*, das überall entlang der Deszensusroute gefunden werden kann. Gewöhnlich handelt es sich um einen Zufallsbefund anlässlich von Hernienoperationen oder Orchiektomien. Bei etwa 1–2 % derartiger Eingriffe [31, 378] findet man gelblich-orange Knötchen im Bruchsack, Samenstrang, Nebenhoden oder im Rete testis. Histologisch handelt es sich dabei um Zona-glomerulosa- und Zona-fasciculata-ähnliche Zellen (Abb. 1.16). Ganz selten sind auch Zellen des Nebennierenmarks zu sehen. Im Schnellschnitt kann die adrenale Heterotopie durchaus auch mit einem Leydig-Zell- oder einem lipidreichen Sertoli-Zell-Tumor verwechselt werden.

## Heterotopien des Hodenparenchyms

Heterotopien des Hodenparenchyms müssen aus differenzialdiagnostischen Gründen erwähnt werden, weil sie im Untersuchungsgut gelegentlich vorkommen und histomorphologisch für Verwirrung sorgen können. In 0,8 % der kindlichen und 0,3 % der erwachsenen Hoden findet man in die Tunica albuginea verlagerte Tubuli seminiferi. Die Heterotopie dürfte in der 6. Schwangerschaftswoche entstehen, wenn die sich langsam entwickelnde Tunica albuginea die Zellstränge der späteren Tubuli seminiferi zu umschließen und von der Oberfläche der Gonadenanlage zu trennen beginnt. Einige Kanälchen können offensichtlich bei diesem Vorgang in der Tunika eingeschlossen werden.

Wesentlich häufiger ist eine Heterotopie der Leydig-Zellen, die in der Tunica albuginea, der Wand der Tubuli, insbesondere aber auch im Nebenoden und sogar im Samenstrang (40 % der untersuchten Fälle!) vorkommen kann [308, 334]. Bei der pathohistologischen Beurteilung von Orchiektomiepräparaten werden die heterotopen Leydig-Zellen oft übersehen.

## Testikuläre Mikrolithiasis

Intratubuläre Mikroverkalkungen werden als testikuläre Mikrolithiasis bezeichnet. Diese hat, je nach Studie, eine Prävalenz von 0,68–2 %. Es handelt sich um kugelige Gebilde aus reinem Hydroxyapatit [81], die im Zentrum des Tubulus liegen (Abb. 1.17). Gewöhnlich werden sie zufällig im Ultraschall oder Röntgenbild entdeckt [153, 210], im MRI hingegen kommen sie gelegentlich nicht zur Darstellung. Die Mikrolithiasis ist mit einigen gutartigen Erkrankungen des Hodens wie z. B. Kryptorchismus, Varikozele, Torsion und Pseudohermaphroditismus assoziiert. Gelegentlich wird sie gemeinsam mit der alveolären Lungenmikrolithiasis beobachtet. Wichtig ist aber die Assoziation mit männlicher Infertilität (Prävalenz: 0,8–3,1 %) und vor allem

mit den Keimzelltumoren, bei denen ihre Prävalenz 15–45 % beträgt [275]. Diese Häufigkeitsunterschiede erklären sich oft durch die unterschiedliche Wellenlänge und Empfindlichkeit der Ultraschallgeräte, mit der die Untersuchungen erfolgen. Die Mikrolithiasis kann bei Keimzelltumoren auch im kontralateralen Hoden [18] auftreten (in bis zu 20 % der Fälle), auch ist sie mit der intratubulären Keimzellneoplasie assoziiert.

Die testikuläre Mikrolithiasis kann also bei folgenden Hodenveränderungen auftreten:

- Kryptorchismus,
- Varikozele,
- Hodentorsion,
- Pseudohermaphroditismus,
- Infertilität (0,8–3,1 %),
- Keimzelltumoren (15–45 %).

Die testikuläre Mikrolithiasis des Erwachsenen ist somit ein Symptom, hinter dem sich zumindest in 30 % der Fälle ein Keimzelltumor verbirgt. Sie muss daher unbedingt bioptisch abgeklärt werden!

## Angeborene Störungen der Geschlechtsdifferenzierung

Die normale Entwicklung des Geschlechts ist ein komplexer Prozess. Von der Vererbung der Geschlechtschromosomen bis zur Entstehung einer genetisch und somatisch normalen Frau oder eines normalen Mannes muss eine ganze Reihe synchronisierter genetischer Programme in Entwicklungsstufen ablaufen, die es gewährleisten, dass zu den vorhandenen Geschlechtschromosomen auch die passenden Gonaden und Geschlechtsorgane ausgebildet werden. Bei der Eibefruchtung wird zunächst das *chromosomale Geschlecht* bestimmt. Danach entsteht eine indifferente Gonade, die sich je nach Vorhandensein oder Fehlen eines Y-Chromosoms zu einem Hoden oder Ovar weiterentwickelt – es wird somit das *gonadale Geschlecht* determiniert. Der nächste Schritt ist die Ausbildung der inneren und äußeren Geschlechtsorgane – das *phänotypische oder genitale Geschlecht*. Dieser Schritt wird nicht mehr nur von Chromosomen, sondern auch von Hormonen gesteuert. Beim Mann besonders wichtig sind das Anti-Müller-Hormon (AMH), das Testosteron und die 5-α-Reduktase, die für die Differenzierung der männlichen Geschlechtsorgane sorgen.

Damjanov [75] nennt als weitere Entwicklungsstufe die *sexuelle Reifung*, die mit der Pubertät vollendet wird und nur mit einer funktionsfähigen Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse möglich ist. Die Herstellung von Gn-RH im Hypothalamus ist bis zur Pubertät auf ein Minimum reduziert. Der Hypothalamus scheint bis zur Pubertät sehr empfindlich für den negativen Rückkoppelungsmechanismus zu sein, d. h. dass bereits kleine Androgenmengen (oder andere endogene Substanzen) die Produktion des Releasing-Hormons inhibieren. Letztlich gibt es als weitere Stufe auch ein *„psychosoziales Geschlecht"*, das nicht nur von Genen und Hormonen, sondern auch von der Erziehung und von der klassischen Zuweisung geschlechtsspezifischer Rollen geprägt wird. Ob es beim Menschen, ähnlich wie bei Nagern, hypothalamische Kerne gibt, die unter Einwirkung geschlechtsspezifischer Hormone auch einen sexuellen Dimorphismus der Psyche bzw. des Verhaltens steuern ist unbekannt [123].

Es ist verständlich, dass bei einem derartig komplexen Netzwerk von gegenseitigen genetischen und hormonellen Abhängigkeiten die Anzahl der möglichen Störungen und Fehler in der Gonadenentwicklung groß ist. Dementsprechend schwierig ist es, eine übersichtliche bzw. verständliche Klassifizierung zu erstellen (Tab. 1.1).

Grundsätzlich kann man zwischen schwerwiegenden Abberationen der Geschlechtschromosomen und Einzelgendefekten unterscheiden. Erstere sind für den echten Hermaphroditismus (eine „Verschmelzung" von Hermes und Aphrodite, die beiden Schönheitsideale der Antike) und Gonadendysgenesien, Letztere für eine Reihe von Erkrankungen, die unter den Begriff männlicher Pseudohermaphroditismus (Pseudohermaphroditismus masculinus) zusammengefasst sind, verantwortlich. Bei den Abberationen der Geschlechtchromosomen findet man grundsätzlich eine Diskordanz zwischen dem chromosomalen und dem gonadalen Geschlecht. Bei Einzelgendefekten hingegen entsprechen die Gonaden dem chromosomalen Geschlecht, die inneren und äußeren Geschlechtsorgane sind hingegen meist gegengeschlechtlich oder undeutlich ausgebildet. Männliche Pseudohermaphroditen haben demnach einen XY-Chromosomensatz und somit auch männliche Gonaden, während das Genitale weiblich erscheint. Alle diese Gonaden bergen in sich ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Keimzelltumoren [413].

Die Prävalenz der Erkrankungen, die Störungen der Geschlechtsdifferenzierung betreffen, wird auf 1,7 % geschätzt, tatsächliches „Intersex" (Pseudo- und echter Hermaphroditismus) dürfte allerdings mit geschätzten 0,018 % hundertmal seltener sein [379].

## Abberationen der Geschlechtschromosomen

### Hermaphroditismus verus

**Definition.** Echte Hermaphroditen besitzen sowohl ein Ovar als auch einen Hoden. Beide gegengeschlechtlichen Gonaden können in einem Organ, das Ovotestis bezeichnet wird, vereint sein oder sie liegen seitlich getrennt vor.

**Tab. 1.1** Angeborene Störungen der Geschlechtsdifferenzierung

| | Chromosomen | Gonaden | Merkmale |
|---|---|---|---|
| *Gonosomale Aberrationen* | | | |
| Hermaphroditismus verus | XX , XX/XY, X(SRY+) | Ovotestis | Kleiner Phallus mit labioskrotalen Falten |
| Gonadendysgenesie | X0 | Streak | Männliches Genitale, männliches Turner-Syndrom |
| Denys-Drash-Syndrom | WT1-Mutation | Streak | Undeutliches Genitale + Nephroblastome |
| Frasier-Syndrom | WT1-Mutation | Streak | Undeutliches Genitale + Glomerulosklerose, Nieren-insuffizienz |
| Klinefelter-Syndrom | XXY | Hoden | Gynäkomastie, eunuchoidaler Riesenwuchs, kleine Hoden, weibliches Becken, verminderte Intelligenz |
| XYY-Männer | XYY | Hoden | Vollkommen normale Männer oder Männer mit sozialen Auffälligkeiten (Gewalttätigkeit) |
| Strukturelle Y-Defekte | Yq11-Anomalien | Hoden | Normales oder undeutliches Genitale |
| *Einzelgendefekte* | | | |
| Kongenitales AGS | 6p21.3 CYP21-Genmutation | Hoden | Salzverlustsyndrom + Infertilität |
| Kongenitales AGS | 8q21 P450c11-Defekt | Hoden | Normales Genitale |
| Kongenitales AGS | 1p13.1 3β-HO-Steroiddehydrogenasedefekt | Hoden | Phallus, Hypospadie, labioskrotale Falten |
| Kongenitales AGS | 10q24–25 P450c17-Defekt | Hoden | Virilisierung, Atrophie der Tubuli seminiferi |
| Kongenitales AGS | 8p11.2 Cholesterolspaltungsenzymdefekt | Hoden | Kryptorchismus, weibliches Genitale |
| Vollständige ARI | Xq11–12-Mutation | Hoden | Kryptorchismus, weibliches Genitale, weibliches Aussehen (testikuläre Feminisierung) |
| Unvollständige ARI | X | Hoden | Reifenstein-Syndrom: Kryptorchismus, perineale Hypospadie, Gynäkomastie |
| Unvollständige ARI | X | Hoden | Gilbert-Drayfus-Syndrom: Phallus, Hypospadie, Gynäkomastie |
| Unvollständige ARI | X | Hoden | Rosewater-Syndrom: Infertilität, Gynäkomastie |
| Unvollständige ARI | Xq12–21 | Hoden | Kennedy-Krankheit (bulbäre Muskelatrophie): Infertilität, Gynäkomastie |
| 5-α-Reduktasemangel | 2p | Hoden | Kleiner Penis, kryptorche Hoden – nach der Pubertät eindeutig Männer |
| Hernia uteri inguinalis – Fehlen von AMH | 19 | Hoden | Phänotypisch normale Männer, im Inguinalkanal Uterus mit Tuben |

*AGS* adrenogenitales Syndrom, *ARI* Androgenrezeptorinsensitivität, *AMH* Anti-Müller-Hormon

**Epidemiologie.** Diese Fehlbildung ist mit nur etwas mehr als 400 dokumentierten Fällen in der medizinischen Literatur extrem selten [75, 350, 458], wobei 50 Fälle davon beim afrikanischen Bantu-Stamm beobachtet wurden [29]. Grob geschätzt beträgt die Häufigkeit unter 10 % aller angeborenen Geschlechtsdifferenzierungsstörungen.

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Der echte Hermaphroditismus zeigt eine breite genetische Heterogenität: Etwa 60 % der Patienten haben einen 46,XX-Karyotyp, 33 % sind XX/XY-Mosaike und die restlichen 7 % zeigen einen männlichen XY-Chromosomensatz [350]. Selbst komplexe Mosaike, wie z. B 46,XX (SRY+), 45,X (SRY+) und 45,X, wurden beobachtet [277]. Molekulare

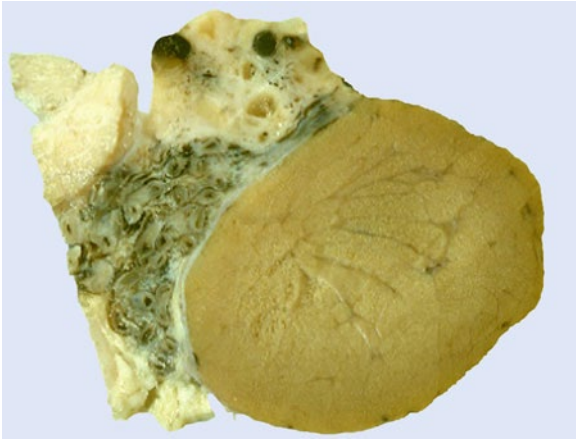


**Abb. 1.18** Ovotestis. Dem Hoden anliegend das weißliche Ovar mit zystisch ausgeweiteten und eingebluteten Follikeln (Präparat stammt von einem unfruchtbaren Zuchtschwein)

Analysen haben gezeigt, dass nur 10 % mit 46,XX-Konstellation ein intaktes SRY-Gen besitzen, somit müssen bei den übrigen Fällen noch unbekannte Mutationen an einem X-Chromosom oder an Autosomen für diese Aberration verantwortlich gemacht werden. Die Aberrationen entstehen durch Punktmutationen, Translokationen vom väterlichen Y- zum X-Chromosom oder auch durch Mutationen an Autosomen. Multiple fehlende Trennungen von Chromosomen während der embryonalen Gonadenentwicklung, selbst Eibefruchtungen mit Y- und X-tragenden Spermien wurden beobachtet [498]. Keimbahnmutationen dürften für ein familiäres Auftreten verantwortlich sein.

**Morphologie.** Wie bereits erwähnt, können Hoden und Ovar zu einem Organ – *Ovotestis* – verschmelzen, sie sind allerdings scharf durch ein Bindegewebsseptum voneinander getrennt (Abb. 1.18). Die möglichen Erscheinungsmöglichkeiten sind: bilateraler Ovotestis, Ovar auf einer und Hoden auf der anderen Seite, unilateraler Ovotestis mit Hoden oder Ovar auf der andern Seite. Die Ovotestes sind immer intraabdominal lokalisiert, während isolierte Hoden auch im Inguinalkanal oder in der labioskrotalen Falte liegen können.

Mikroskopisch besitzt der Ovaranteil im Ovotestis normal entwickelte und funktionsfähige, wenn auch weniger zahlreiche Follikel, die nach der Pubertät ausreifen, so dass auch Gelbkörper gesehen werden können. Der Hodenanteil ist üblicherweise weniger gut erhalten und besteht zunächst aus relativ normalen präpuberalen Hodenkanälchen mit unreifem Samenepithel und Sertoli-Zellen. Allmählich wird das Samenepithel zerstört, die Tubuli hyalinisieren und sind nur mehr von Sertoli-Zellen ausgekleidet. Im Interstitium findet man hyperplastische Leydig-Zellen.

**Klinik und Verlauf.** Allgemein sind Intersexformen nicht leicht zu diagnostizieren und werden bei der Geburt oft übersehen. Das Aussehen der äußeren Geschlechtsorgane reicht vom vollständigen männlichen bis zum vollständigen weiblichen Phänotyp. Weil genügend DHT produziert wird, überwiegt die Tendenz zum Männlichen, besonders wenn das Y-Chromosom vorhanden ist. Typischerweise liegt ein kleiner Phallus vor, mit labioskrotalen Falten und perinealem urogenitalem Sinus. Weil die embryonale AMH-Produktion mangelhaft ist, zeigen über 80 % der Fälle einen rudimentären Uterus. Die Hälfte dieser Individuen menstruiert.

Die klinische Diagnostik kommt meist nicht ohne Biopsie der Gonaden aus, wobei bei einer explorativen Laparatomie die *Indikation für einen Gefrierschnitt* eindeutig gegeben ist. In diesem Fall muss vor allem das Hodengewebe zuverlässig erkannt werden, da dieses zu entfernen ist und der Zwitter chirurgisch und mit unterstützender Hormontherapie zur Frau „gemacht" werden kann.

## Gonadendysgenesien

**Definition.** *Gonadendysgenesien* umfassen ein breites Spektrum von Erkrankungen, bei denen durch fehlende oder defekte Geschlechtschromosomen die normale Entwicklung der Gonaden gestört wird und (zumindest einseitig) keine Gonade, sondern nur ein *Gewebsstrang (Streak)* vorhanden ist. Bei der reinen Gonadendysgenesie sind nur zwei Streaks vorhanden, bei der Mischform findet sich hingegen eine asymmetrische Kombination von einem dysgenetischen Hoden und einem Streak. Definitionsgemäß gehört zu den Gonadendysgenesien auch das männliche *Turner-Syndrom*.

**Epidemiologie.** Die allgemeine Inzidenz und Prävalenz der Gonadendysgenesien sind unbekannt. Das Turner-Syndrom ist sicherlich die häufigste Form und hat eine Häufigkeit von 0,1–0,2 ‰ [394]. Bei 10 % der Spontanaborte findet man eine *Monosomie X (XO)*.

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Entsprechend dem breiten Spektrum der Erscheinungsformen sind auch die genetischen Aberrationen sehr vielfältig. Am häufigsten ist die X-Monosomie, gefolgt von Mosaiken und Mutationen bzw. Deletionen der SRY-, SOX-9-, SF-1- und WT-1-Gene [56]. Männliche Turner-Syndrom-Patienten besitzen entweder einen normalen XY-Geschlechtschromosomensatz oder sie sind X0/XY-Mosaike. Das einzelne X-Chromosom stammt von der Mutter. Das Fehlen des Y-Chromosoms im befruchtenden Spermium oder eine mangelnde Disjunktion während der meiotischen Teilung bei der Spermatogenese [147, 148] führt zum Chromosomensatz 45,X0.

Der Schädigungsgrad der Gonaden ist stärker, wenn im Hoden X0- und XX-Zelllinien gegenüber XY-Zelllinien überwiegen [56].

**Morphologie** Streaks sind strangförmige Gewebsverdickungen, die, ähnlich wie das Ovar, im Ligamentum latum unterhalb der Tube liegen. Histologisch bestehen sie aus einem ovarähnlichen Stroma. Keimzellen oder Follikel kommen nicht vor. Manchmal findet man Leydig-Zell-ähnliche Reste des Mesonephros. Dysgenetische Hoden sind meist kleiner als normale und nicht selten vom Nebenhoden getrennt [56].

Das mikroskopische Bild des Hodens ist charakteristisch für diese Störung. Die Hodenkanälchen liegen zwischen den Bindegewebssträngen der ansonsten sehr dünnen Tunica albuginea. In den Tubuli findet man reichlich Sertoli-Zellen und eine wechselnde Anzahl von primitiven Spermatogonien. Typisch sind sog. Ringtubuli mit zwei bis drei Reihen von Sertoli-Zellen und einem Konkrement in der Lichtung [151]. Derartige Tubuli findet man in geringer Zahl allerdings auch in normalem Hodengewebe.

**Klinik und Verlauf.** Beim männlichen Turner-Syndrom sind beide Hoden vorhanden, allerdings nicht deszendiert. Das äußere Genitale ist männlich. Ansonsten zeigen die Männer die gleichen Stigmata wie erkrankte Frauen: Kleinwuchs, Sphinxgesicht, Pterygiumbildung am Hals, Cubitus valgus.

Patienten mit reiner Gonadendysgenesie zeigen ein weibliches äußeres Genitale manchmal mit vergrößerter Klitoris (Klitoromegalie). Auch bei Erwachsenen sind die Gonadotropine erhöht und die Östrogene niedrig.

Patienten mit gemischter Gonadendysgenesie zeigen sehr unterschiedliche Geschlechtsmerkmale. Neben dem retinierten Hoden findet man eine Tube und manchmal einen rudimentären Uterus. Das äußere Genitale ist undeutlich – intersexuell – ausgebildet.

Alle Patienten mit Gonadendysgenesie haben ein hohes Risiko für die Entstehung von Keimzelltumoren, insbesondere von Gonadoblastomen und Seminomen. Die Häufigkeit der Tumoren wird von verschiedenen Studien mit 9–30 % sehr unterschiedlich eingeschätzt [365, 373]. Das Risiko für einen Tumor ist höher, wenn ein Y-Chromosom (wenn auch nur in rudimentärer Form) vorhanden ist [382, 383]. Für die eigentlichen Ursachen des erhöhten Entartungsrisikos gibt es verschiedene Erklärungsmodelle. So behalten intersexuelle fetale Gonaden vermutlich sehr lange eine hohe c-Kit-Expression und sind somit länger der Stimulation von unterschiedlichen Stammzellfaktoren exponiert. Mögliche Folge wäre eine stärkere Proliferation, kombiniert mit einer verminderten Apoptoserate, womit die Neigung zur malignen Entartung erklärt werden könnte.

## Denys-Drash- und Frasier-Syndrom

Beide Syndrome beruhen auf verschiedenen Mutationen des WT1-Gens, das gemeinsam mit dem SRY einen Komplex bildet, der als wichtiger Transkriptionsfaktor fungiert [246]. Beiden Syndromen gemeinsam sind Gonadendysgenesie und Nephropathie, weswegen sie auch sehr lange miteinander verwechselt wurden. Das Denys-Drash-Syndrom ist charakterisiert durch die Triade nephrotisches Syndrom, Nephroblastom und Intersex. Die Mehrzahl der Patienten ist phänotypisch weiblich oder indifferent, mit nicht deutlich ausgebildeten Geschlechtsorganen. Nur wenige haben normale männliche Geschlechtsorgane [255, 380]. Die Gonaden sind meist nur in Form von Streaks vorhanden. Bereits im Säuglingsalter entsteht in den Nieren eine mesangiale Sklerose, und mit einem Durchschnittsalter von 18 Monaten treten Nephroblastome auf, die in 20 % der Fälle beidseitig sind. Betroffene Kinder sind Kandidaten für beidseitige prophylaktische Nephrektomie und Nierentransplantation [40, 168].

Im Gegensatz dazu entwickelt das Frasier-Syndrom eine später auftretende fokale segmentale Glomerulosklerose, die später zur Niereninsuffizienz führt. Die Gonaden und die Geschlechtsorgane sind dysgenetisch wie beim Denys-Drash-Syndrom. Die Kinder erkranken allerdings nicht an Nephroblastomen, sondern typischerweise an Gonadoblastomen.

## Anomalien der Geschlechtschromosomenzahl

Überzählige X- oder Y-Chromosomen, meist in aneuploider Zahl, sind keine Seltenheit und meist nicht mit abnormen Gonaden oder abnormem äußeren Genitale, sondern mit Infertilität und/oder mentaler Retardierung verbunden.

## Klinefelter-Syndrom

**Definition.** Das Klinefelter-Syndrom [211] ist eine angeborene Form des männlichen Hypogonadismus mit abnormem Karyotyp, in dem ein Y-Chromosom und zumindest zwei weibliche X-Chromosomen vorkommen. Diese Chromosomenanomalie ist auch im Tierreich nicht selten anzutreffen.

**Epidemiologie.** Es handelt sich um die häufigste menschliche Aneuploidie, die bei etwa 1–2 ‰ der Männer beobachtet wird [235]. Unter den Männern, die an Azoospermie leiden, beträgt die Häufigkeit in 10–13 Heimen für geistig Behinderte angeblich bis 15,5 % [328].

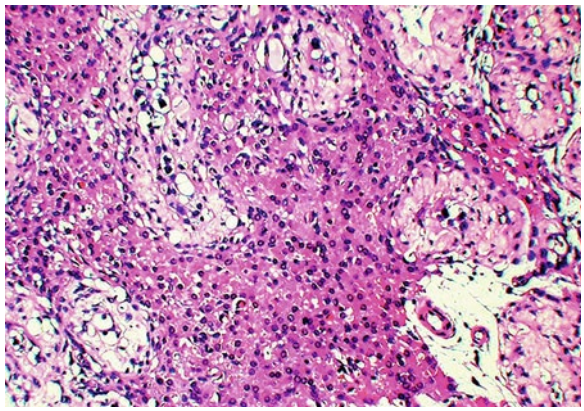


**Abb. 1.19** Hoden beim Klinefelter-Syndrom. Hyperplasie der Leydig-Zellen, kollabierte und hyalinisierte Hodenkanälchen mit nur wenigen erhaltenen Samenzellen

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Die Mehrzahl der Betroffenen besitzt einen XXY-Karyotyp, 20 % XXXY, etwa 5–25 % sind XY/XXY- oder XX/XXY-Mosaike. Die restlichen Konstellationen wie z. B. XXXXY, XXYY, XXXYY sind hingegen extrem selten. Die Ursachen der Trisomie oder Polysomie liegen in der fehlenden Disjunktion in der ersten meiotischen Teilung der väterlichen Spermatozyten (50 %) oder des mütterlichen Eies (40 %) oder nach der Befruchtung [147, 148, 394]. Die fehlerhafte Meiose ist bei älteren Müttern häufiger, während ältere Männer häufiger Spermien mit einem diploiden XY-Chromosomensatz produzieren und somit ein gewisses Risiko für XXY-Nachkommen tragen [235]. Dasselbe beobachtet man auch bei den wenigen Klinefelter-Männern [364], bei denen etwa 1 % Spermien mit einem hyperhaploiden (24,XY/24,YY/24XX) oder sogar diploiden (46,XX oder 46,YY) Chromosomensatz vorkommen. Man sollte nicht vergessen, dass diese früher absolut zeugungsunfähigen Männer mit modernen Fertilisierungsmethoden (Spermienisolation und Übertragung) doch bisweilen eigene Nachkommen haben können. Gelegentlich ist das Klinefelter-Syndrom mit dem Downsyndrom vergesellschaftet.

Manche betrachten auch die XX-Männer (La-Chapelle-Syndrom) [82] als eine Variante des Klinefelter-Syndroms. Bei diesen Patienten liegt eine Translokation des SRY vom Y- auf ein X-Chromosom vor oder aber eine bisher unbekannte autosomale Mutation erlaubt die Hodenentwicklung ohne SR-Gen [28, 335]. Im Gegensatz zum weiblichen Genotyp sind gonadales und phänotypisches Geschlecht männlich.

**Morphologie.** *Makroskopisch* sind die Hoden klein, atroph und von erhöhter Konsistenz. Die Schnittfläche hat eine auffallende schokoladebraune Farbe. Es zeigen zwar alle atrophen Hoden eine leichte Braunfärbung, die allerdings nie so intensiv ist wie beim Klinefelter-Syndrom.

*Mikroskopisch* stehen atrophe Kanälchen mit hyalinisierter Wand und einer massiven, aber ungleichmäßig stark ausgeprägten Hyperplasie der Leydig-Zellen im Vordergrund, wobei Letztere meist in kleinknotiger Form zu sehen ist (Abb. 1.19). Die Kanälchen können kollabiert sein, ohne Lumen und ohne Samenzellen (sog. Kanälchenschatten). Solche mit erhaltener Lichtung zeigen an der Innenseite meist nur Sertoli-Zellen. Reste des Samenepithels bis zu einzelnen Spermatozoen sind manchmal, besonders bei jungen Patienten, noch vorhanden. Präpuberal hingegen sind die Tubuli seminiferi normal, lediglich die Zahl der primitiven Spermatogonien ist bereits vermindert.

Die Leydig-Zellen haben oft ein auffallend helles Zytoplasma und zeigen sowohl Größenschwankungen der gesamten Zelle als auch des Zellkerns. In den Kernen ist auch ohne Hilfe von Sonderfärbungen im HE-Präparat ein (der Kernmembran anliegender) Sexchromatinkörper, der Barr-Körper, deutlich zu sehen. Man findet immer einen Sexchromatinkörper weniger als die Gesamtzahl der X-Chromosomen beträgt. Unter Umständen sind also bis zu drei solcher Barr-Körper zu sehen (XXXXY-Konstellation)

**Differenzialdiagnose.** Mit fortschreitendem Alter wird die Hyperplasie der Leydig-Zellen so ausgeprägt, dass die Kanälchen vollkommen verschwinden können. In solchen Fällen ist eine Unterscheidung von Leydig-Zell-Tumoren schwierig, wenn nicht gar unmöglich. Deutlich erkennbares Sexchromatin spricht für das Vorliegen eines Klinefelter-Syndroms. Ähnliche Leydig-Zell-Hyperplasien beobachtet man auch beim angeborenen adrenogenitalem Syndrom, das sich allerdings klinisch deutlich vom Klinefelter-Syndrom unterscheidet. Die Hyperplasie bildet sich auf Gabe von Kortikosteroiden zurück.

Histologisch fast idente Veränderungen zeigt das sog. falsche (Sexchromatin-negative) Klinefelter-Syndrom, das keine eigentliche Krankheit, sondern den Endzustand einer lang dauernden Schädigung des tubulären Apparats darstellt. Die Vermehrung der Leydig-Zellen ist nicht so stark und beruht mehr auf der Atrophie der Kanälchen als auf einer tatsächlichen Hyperplasie. Die Atrophie ist insgesamt auch wesentlich gleichmäßiger ausgeprägt als beim Klinefelter-Syndrom.

**Klinik und Verlauf.** Die Krankheit macht sich zunächst durch verzögerte Pubertät bemerkbar. Danach suchen die Patienten meist wegen Unfruchtbarkeit ärztliche Hilfe. Die klassischen von Klinefelter [211, 409] beschriebenen Symptome sind: eunuchoider Habitus mit entsprechender überdurchschnittliche Körpergröße

(>177 cm) [337], Gynäkomastie, mangelnde Behaarung und kleine Hoden. Mikroorchidismus und Oligospermie (<5 Mio. Spermien/ml) sind überhaupt die zwei konstantesten Merkmale. Die intellektuellen Leistungen können völlig normal oder leicht vermindert sein. Testosteronwerte sind an der unteren Normgrenze. FSH, LH sowie auch Inhibin B sind erhöht [441].

Da ausgeglichene Geschlechtshormone vermutlich vor vielen Immunerkrankungen schützen, ist es nicht verwunderlich, dass bei diesen Patienten Immunerkrankungen (Lupus eyrythematodes!) häufig auftreten [445]. Etwa 13 % entwickeln auch immer wieder ein Ulcus cruris im Rahmen einer Varikositas und auch sehr unterschiedliche Koagulopathien [174]. Das Risiko, an den Folgen von Diabetes mellitus oder an Erkrankungen des kardiovaskulären, respiratorischen oder Verdauungssystems zu sterben, ist signifikant erhöht, ebenso wie auch das Lungen- und Mamakarzinomrisiko erhöht ist. Patienten mit mehr als drei Geschlechtschromosomen erkranken häufiger an Non-Hodgkin-Lymphomen [488]. Ob aus sporadischen kasuistischen Mitteilungen auch ein Risiko für Keimzelltumoren abgeleitet werden darf [418], ist zu bezweifeln. Arbeiten, die eine Teratomhäufigkeit von 1,5 % angeben, werden in epidemiologischen Metaanalysen nicht bestätigt.

## XYY-Männer

Obwohl diese Trisomie 1 ‰ der männlichen Bevölkerung betrifft, beschränkt sich unser Wissen darüber auf die Tatsache, dass diese Männer sehr häufig durch ihr aggressives bis kriminelles Verhalten auffallen [387]. Das Spektrum der Erscheinungsformen umfasst drei große Gruppen [159]:

- physisch und psychisch normale Männer,
- physisch normale Männer mit verminderter Intelligenz, mit oder ohne asoziale oder kriminelle Auffälligkeiten,
- Männer mit normaler oder verminderter Intelligenz und zahlreichen funktionellen und somatischen Störungen im Genitalbereich.

Die zur letzten Gruppe gehörenden Männer leiden an Hypogonadismus mit erhöhten Gonadotropinwerten und niedrigen Testosteronwerten. Das Genitale ist dysplastisch, ohne allerdings krankheitsspezifische Veränderungen zu zeigen. Die Spermatogenese kann normal sein oder aber Veränderungen aufweisen, die von Reifungsstopp bis zur Hyalinose und Atrophie reichen [409].

## Strukturelle Defekte des Y-Chromosoms

Eine ganze Reihe struktureller Defekte des Y-Chromosoms führt meist nur zu männlicher Infertilität und beeinträchtigt nur selten die Differenzierung der Geschlechtsorgane bzw. den männlichen Phänotyp. Sie sind überwiegend am Yq11-Arm lokalisiert – einer Region, die einen für die Fertilität wichtigen Genkomplex (Azoospermiefaktor) beherbergt.

Die monozentrische Deletion von Yq11 ist assoziiert mit Azoospermie und kleinen Hoden bei normalem Hormonstatus. Die Männer können kleinwüchsig sein, weil ein benachbartes wachstumsmodifizierendes Gen oft mitbetroffen ist [214].

Das dizentrische Yq-Isochromosom ist mit einer 45X-Konstellation vergesellschaftet und führt zu Azoospermie und undeutlichem, indifferentem Genitale [52, 53].

Männer mit Ringchromosom Y sind azoospermisch und meist klein [51].

Die Translokation vom Y- zum X-Chromosom ist mit dem 46,XX-Karyotyp assoziiert. Die Männer sind denen mit dem Klinefelter-Syndrom ähnlich, haben aber stets eine normale Intelligenz. Die Hodenkanälchen sind nur von Sertoli-Zellen ausgekleidet [350].

Die autosomale Translokation von Y- zum Xq12-Chromosom kann symptomlos bleiben, oder (wenn der Bruchpunkt bei Yq11 liegt) zu Sterilität führen [9].

Die interstitielle Mikrodeletion in Yq11 findet man gelegentlich bei azoospermischen Männern [192].

## Einzelgendefekte – männlicher Pseudohermaphroditismus

Im Gegensatz zum echten Hermaphroditismus, bei dem Aberrationen und Mutationen das Y-Chromosom betreffen bzw. das SRY-Gen fehlt oder mutiert ist, ist der männliche Pseudohermaphroditismus Folge von Mutationen von bestimmten Einzelgenen, die nicht für die Gonadenentwicklung, sondern für die Synthese von Hormonen oder für die Bildung von Hormonrezeptoren verantwortlich sind. Dementsprechend sind die Gonaden genotypisch, das innere und äußere Genitale hingegen meist gegengeschlechtlich d. h. weiblich oder undeutlich ausgebildet.

## Kongenitales adrenogenitales Syndrom

**Definition.** Unter dem Sammelbegriff kongenitales adrenogenitales Syndrom (AGS) werden verschiedene Krankheiten zusammengefasst, bei denen Gendefekte

auftreten, die die Biosynthese von Gluko- und Mineralokortikosteroiden in der Nebenniere beeinträchtigen. Im angelsächsischen Schrifttum wird die Bezeichnung „congenital adrenal hyperplasia" – kurz CAH – verwendet. Durch die fehlende Synthese dieser Hormone wird über Rückkoppelung die Hypophyse zur ACTH-Produktion angeregt und dadurch die Nebennierenrinde zum Wachstum stimuliert. Beidseitig vergrößerte Nebennieren sind somit das gemeinsame morphologische Merkmal aller AGS-Krankheitserscheinungen. Die Nebennieren können 6- bis 8fach größer als normal sein und bei Kindern bis 15 g, bei Erwachsenen sogar bis 35 g wiegen [220]. Durch die massive Fältelung der Rinde bekommen die Drüsen eine gyrierte, hirnähnliche Oberfläche. Die Farbe ist dunkelgelb. Histologisch überwiegt die Hyperplasie der Zona fasciculata.

Funktionell und klinisch unterscheidet man zwischen der „klassischen Form" mit einem vollständigen Enzymdefekt und voll ausgeprägten Symptomen sowie der „nichtklassischen Form" mit partiellem Defekt und milderem klinischen Verlauf.Beim AGS handelt es sich um eines der häufigsten angeborenen autosomal-rezessiv vererbbaren Leiden. In Abhängigkeit vom jeweiligen Enzymdefekt und offenbar auch in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu bestimmten Ethnien variiert die Inzidenz von 1:30.000 bis 1:100.000 [473, 474].

In der Folge werden die einzelnen Defekte nur in Hinblick auf ihre Relevanz für das männliche Genitale beschrieben (für weitere Details siehe die entsprechenden Kapitel der Endokrinologie).

**Epidemiologie, Genetik, Morphologie und Klinik**

*21-Hydroxylase-(P450c21-)Defekt:* Dieser ist mit 90 % aller AGS-Erkrankungen die häufigste Form. Sie wird verursacht durch eine Mutation des CYP21-Gens am Chromosom 6p21.3. Die Inzidenz variiert zwischen 1:5000 bei den Inuit-Ureinwohnern Alaskas und 1: 15.000 bei Angehörigen anderer Ethnien [473, 474]. Durch den Defekt werden Progesteron bzw. 17-OH-Progesteron nicht zu Kortisol bzw. Aldosteron, sondern zu Testosteron umgewandelt. Die klassische Form äußert sich durch das „Salzverlustsyndrom" und schwere Dehydratation, die bei Säuglingen auch zum Tod führen kann. Die Virilisierung der Mädchen ist auffallender als die der Knaben. Nach der Pubertät leiden die Männer an Störungen der Spermatogenese und Infertilität [476].

Klinisch besonders wichtig ist, dass Männer mit diesem Defekt bilaterale Hodentumoren entwickeln, die sich auf Dexamethason-Gabe rückbilden (konservative Therapie!). Makroskopisch sind diese Tumoren eher dunkelbraun und bis 10 cm groß. Ob es sich um echte Hyperplasien von ektopen Nebenniereresten handelt oder um Leydig-Zellen [151, 373] ist nicht ganz klar. Tatsächlich unterscheiden sich die proliferierten Zellen kaum von Leydig-Zellen, sie enthalten nur große Mengen von Lipochrompigment und meist keine nachweisbaren Reinke-Kristalle, obwohl zumindest in einem Fall auch diese elektronenmikroskopisch nachgewiesen werden konnten [264]. Differenzialdiagnostisch sollte man sich vor der falschen Diagnose Leydig-Zell-Tumor hüten, da eine chirurgische Entfernung nicht notwendig ist, der klinische Hinweis, dass ein bilateraler Hodentumor vorliegt, sollte besonders hellhörig machen.

*11ß-Hydroxylase-(P450 c11-)Defekt:* Dieser Defekt ist mit etwa 5 % die zweithäufigste AGS-Form. Die Inzidenz beträgt 1:100.000 Lebendgeborene. Bei marokkanischen und persischen Juden ist die Krankheit angeblich deutlich häufiger (1:5000) [368]. Das verantwortliche Gen liegt am Chromosom 8q21 und codiert für das Zytochrom Isoenzym P450 c11, das die Biosynthese von Aldosteron und Kortisol katalysiert [333]. Als Endprodukt der fehlerhaften Synthese entsteht ein schwach wirksames Mineralokortikoid, das einen Hypertonus verursacht. Der Einfluss auf das männliche Genitale ist gering.

Trotzdem wurden – ähnlich wie beim 21-Hydroxylase-(P450c21-)Defekt – auch bei diesen Männern bilaterale Hodentumoren beobachtet, die auf Steroidtherapie angesprochen haben [203].

*3-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Defekt:* Das verantwortliche Gen ist am Chromosom 1p13.1 lokalisiert. Das entsprechende Enzym sorgt normalerweise für die Aktivierung von Kortikosteroiden, sowohl in der Nebenniere als auch in den Gonaden. Durch den Defekt werden große Mengen von schwach wirksamem Dehydroepiandrosteron (DHEA) produziert. Das Hormon ist zwar noch stark genug, um bei Frauen virilisierend zu wirken, aber zu schwach, um bei Knaben die Ausbildung der Geschlechtsorgane zu stimulieren. Bei der klassischen Form zeigen Knaben bei der Geburt einen kleinen Phallus mit Hypospadie und labioskrotale Falten, die den Geschlechtsorganen ein weibliches Aussehen verleihen.

*17-alpha-Hydroxylase-Defekt (P450c17):* gehört zu den seltenen AGS-Formen (1 %). Das betroffene Gen ist am Chromosom 10q24–25 lokalisiert. Durch die resultierende Enzymblockade werden weder Glukokortikoide, noch Androgene synthetisiert. Die Virilisierung der Knaben ist unvollständig. Nach der Pubertät zeigen die Hoden atrophe Kanälchen mit wenigen Samenzellen. Die Leydig-Zellen sind hyperplastisch. Manchmal müssen die Hoden wegen ektoper Lage entfern werden.

*Lipoide adrenale Hyperplasie – Defekt des steroidogenen akuten regulatorischen Proteins (StAR-Defekt):* Zunächst vermutete man als Ursache einen Cholesterol-Desmolase-Defekt (Cholesterolspaltungsenzym P450scc), bis sich herausstellte, dass ein für den Transport des Cholesterols von den äußeren zur inneren Mitochondrienmembran zuständiges Protein fehlt. Das mutierte Gen ist am Chromosom 8p11.2 lokali-

siert. Durch die Unterbindung des Transports werden überhaupt keine Steroide produziert. Cholesterol und seine Ester sammeln sich in der extrazellulären Matrix (Cholesterinkristalle) und führen zur sog. lipoiden adrenalen Hyperplasie. Der intrauterine Androgenmangel führt bei XY-Knaben zu einem weiblichen Genitale mit einem vaginalen Blindsack. Die Hoden liegen im Inguinalkanal und die Abkömmlinge der Wolff-Gänge sind gut ausgebildet. Der Uterus fehlt, weil die androgenunabhängige AMH-Produktion offensichtlich ausreichend ist.

## Androgenrezeptoreninsensitivität und 5-alpha-Reduktase-Mangel

Die Unempfindlichkeit der Androgenrezeptoren ist verantwortlich für mehr als die Hälfte aller Fälle von Pseudohermaphroditismus mit bekannter Ursache [427]. Grundsätzlich unterscheidet man die vollständige Rezeptorinsensitivität von der unvollständigen. Zu dieser Erkrankungsgruppe wird meist auch noch der Enzymdefekt 5-alpha-Reduktase-Mangel gezählt, weil die klinischen Symptome ähnlich sind.

## Vollständige Rezeptorinsensitivität: Syndrom der testikulären Feminisierung

**Definition.** Diese klassische Form des Pseudohermaphroditismus betrifft 46,XY-Männer mit voll ausgebildeten Hoden und weiblichem Phänotyp. Deswegen prägte der Erstbeschreiber Morris auch den Namen „testikuläre Feminisierung“ [284]. Gelegentlich wird die Krankheit auch als Morris-Syndrom bezeichnet

**Epidemiologie.** Die Häufigkeit wird mit 1:20.000 bis 1:60.000 Neugeburten angegeben [344], wobei diese Zahlen wahrscheinlich sowohl die komplette als auch die inkomplette Form umfassen.

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Das Gen für das Androgenrezeptorprotein liegt am langen Arm des Chromosoms Xq 11–12 und besteht aus 8 Exons. In 70 % der Krankheitsfälle ist die Mutter Trägerin eines mutierten Chromosom X und hat eine 50 %ige Wahrscheinlichkeit, die Krankheit zu übertragen. 30 % der Fälle zeigen eine De-novo-Mutation, die nicht an die Mutter gebunden ist. Die Mutationen des Androgenrezeptorgens sind sehr unterschiedlich, was Typ (Makro- und Mikrodeletionen, Insertionen, Punktmutationen usw.) und Lokalisation anbelangt. Exon 7 scheint ein „hot spot“ zu sein [427].

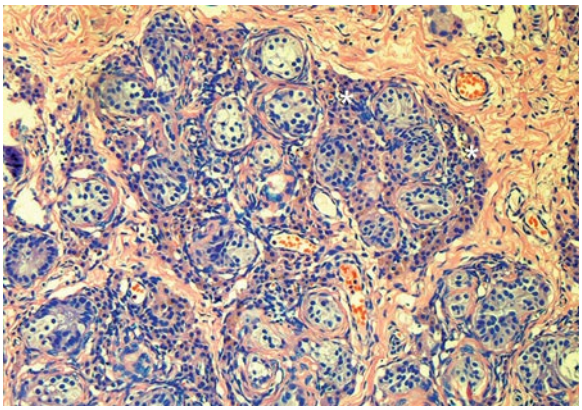


**Abb. 1.20** Syndrom der testikulären Feminisierung. Enge Hodenkanälchen, die nur von unreifen Sertoli-Zellen ausgekleidet sind. Im Interstitium sind die Leydig-Zellen vermehrt (*Sterne*). (Bild: Prof. Dr. O. Dietze, Salzburg)

Durch das normale Y-Chromosom entwickeln sich Hoden, die Testosteron und AMH produzieren. Die Abkömmlinge der Müller-Gänge – Tuben und Uterus – werden durch AMH zerstört. Der fehlende bzw. mutierte Rezeptor verhindert allerdings auch die normale Entwicklung der Wolff-Gänge und des männlichen Genitales. Nach der Pubertät werden große Mengen von Androstendion und Testosteron zu Östrogenen umgewandelt und sorgen so für weibliche sekundäre Geschlechtsmerkmale, vor allem für gut entwickelte Brüste.

**Morphologie.** Abgesehen von den Geschlechtsorganen (siehe Klinik) sind besonders die Hoden für die Krankheit sehr charakteristisch umgewandelt. Sie sind kryptorch und liegen entweder intraabdominal (70 %) oder im Leistenkanal. Die Nebenhoden, als Abkömmlinge des Wolff-Ganges, sowie auch die Samenblasen fehlen. Die Hodengröße kann von klein bis groß variieren.

*Makroskopisch* ist die Schnittfläche braun gefärbt und zeigt in etwa einem Viertel der Fälle eine knotige Struktur.

*Mikroskopisch* stehen enge Hodenkanälchen, die nur von unreifen Sertoli-Zellen ausgekleidet sind, im Vordergrund. In einem Drittel der Fälle kommen aber auch Spermatogonien vor [306]. Im Interstitium sind Leydig-Zellen kräftig vermehrt, aber mit indifferenten, spindeligen Zellen vermischt. Gelegentlich bilden alle diese Zellen gemeinsam mit den Tubuli- und Sertoli-Zellen echte hamartomatöse Knötchen (Abb. 1.20).

Rutgers und Scully [373] unterscheiden vier histologische Muster:

- das diffuse tubulostromale, bei dem die Tubuli- von Leydig-Zellen und indifferenten Zellen umgeben sind,

- das lobuläre tubulostromale, bei dem diese Zellen kleine Läppchen bilden,
- das gemischte Muster, bei dem beide oben genannten Muster miteinander vermischt sind,
- das lobuläre tubulostromale, mit Stromaprädominanz, das an das Stroma der Ovarien erinnert.

Manche beschreiben in der Umgebung des Hodens Bündel von glatten Muskelfasern, die an das Myometrium erinnern und entweder Abkömmlinge des Gubernakulums sind oder Reste des Uterus darstellen [373].

**Differenzialdiagnose.** In der Biopsie ist die Verwechslung mit echten Tumoren des Gonadenstromas möglich. Die Anwesenheit der indifferenten spindeligen Zellen und eventuell vorhandene Tubuli sprechen aber dagegen. Üblicherweise wird der Pathologe mit beiden Hoden und eindeutigen klinischen Befunden konfrontiert, so dass die richtige Diagnose ohne Schwierigkeiten gestellt werden kann.

Da mit zunehmendem Alter dieser Patienten die Wahrscheinlichkeit der Entstehung von Keimzelltumoren und Tumoren des Gonadenstromas ansteigt, ist sorgfältigste makroskopische und mikroskopische Untersuchung der Operationspräparate unerlässlich.

**Klinik und Verlauf.** Da es sich phänotypisch um zunächst unauffällige Frauen handelt wird die Diagnose meist erst in der Pubertät wegen primärer Amenorrhoe gestellt. Manche Patienten fallen offenbar sogar durch ihre ausgesprochene weibliche Schönheit auf.

Selten werden Ärzte schon präpuberal durch die im Inguinalkanal liegenden Hoden auf diese Störung aufmerksam. Die äußeren Geschlechtsorgane sind nur spärlich behaart. Die Labien sind unauffällig, die Vagina ist hingegen sehr kurz und endet blind. Präpuberal sind im Blut LH- und Testosteron-Werte sehr hoch, FSH kann hingegen normal sein. Nach der Pubertät findet man durch die bereits erwähnte Metabolisierung der Androgene hohe Östrogen- und Estradiolwerte. Die Infertilität dieser „Frauen" ist selbstverständlich endgültig. Insgesamt entwickeln 5–10 % dieser Patienten Hodentumoren, nach dem 50. Lebensjahr beträgt die Häufigkeit aber 30 %! Frühest mögliche beidseitige Orchidektomie ist daher auch aus tumorprophylaktischen Gründen indiziert. Interessanterweise wird das für dysgenetische Gonaden sonst so typische Gonadoblastom bei diesen Patienten nicht beobachtet [373].

## Unvollständige Androgenrezeptorinsensitivität

Ein breites Spektrum von Erkrankungen zeigt nur eine relative Unempfindlichkeit des Androgenrezeptors (Übersicht bei Quigley [351]). Dementsprechend ist auch der Pseudohermaphroditismus klinisch unterschiedlich stark ausgeprägt, erreicht aber nie das Ausmaß der testikulären Feminisierung. Patienten mit unvollständiger Androgenrezeptorinsensitivität zeigen ein breites phänotypisches Spektrum, das von Individuen mit undeutlichem Genitale bis zu geno- und phänotypisch normalen, aber infertilen Männern reicht. Bei den nachfolgend beschriebenen Formen ist die Mutation jeweils an unterschiedlichen Stellen am X-Chromosom lokalisiert.

Das *Reifenstein-Syndrom* ist gekennzeichnet durch eine perineale Hypospadie, Kryptorchismus, kleine Hoden und Gynäkomastie. Der Körperbau ist männlich. Die Samenkanälchen enthalten präpuberal Samenzellen, die später durch Atrophie und Hyalinose zerstört werden. LH- und Testosteron Werte sind typischerweise hoch.

Ähnlich ist das *Gilbert-Dreyfus-Syndrom* mit normalem männlichen Habitus, Phallus, Hypospadie und Gynäkomastie sowie unvollständiger Entwicklung der Abkömmlinge der Wolff-Gänge.

Beim *Rosewater-Syndrom* sind die Männer infertil und zeigen eine Gynäkomastie. Vereinzelt finden sich auch somatisch völlig normale Männer mit Oligo- bzw. Azoospermie, die Störung beruht hier auf einem geringeren Gehalt an Androgenrezeptoren.

Eine erst vor kurzem beschriebene Form ist die *bulbäre Muskelatrophie (Kennedy-Krankheit)* – eine seltene Krankheit, die bei Erwachsenen zu Krämpfen, Dysphagie und Muskelschwäche führt. Der Genlokus Xq12–21 ist dem des Androgenrezeptors benachbart, so dass diese Mutationen auch eine Rezeptorschwäche bewirkt [32]. Diese äußert sich erst später im Leben mit Infertilität, Hodenatrophie, Gynäkomastie und hohen LH- und FSH-Werten.

Die ausbleibende Behaarung der Geschlechtsorgane während bzw. nach der Pubertät ist ein gemeinsames und sehr auffallendes Symptom aller Formen der Androgenrezeptorinsensitivität, das somit besondere klinische Aufmerksamkeit erfordert [351].

## 5-alpha-Reduktase-Mangel (5-alpha-RD-Mangel)

Der 5-alpha-RD-Mangel ist ein autosomal-rezessiv vererbtes Leiden, das bei besonderen ethnischen Gruppen gehäuft auftritt (besonders verbreitet in der Dominikanischen Republik, in Neuguinea und in der Türkei) [427]. Das betroffene Gen ist am Chromosom 2p lokalisiert und

codiert für ein Isoenzym, das als Kofaktor für Adenin-Dinucleotid-Phosphat wirkt und für die Umwandlung von Testosteron in das stärker wirksame Dehydrotestosteron (DHT) zuständig ist. Bisher wurden 25 verschiedene Mutationen beschrieben, die aber alle ein gleichartiges klinisches Bild zeigen. Die 46,XY-Knaben zeigen wegen DHT-Mangel eine unvollständige Differenzierung des Urogenitalsinus. Als Folge ist der Penis klein und klitorisähnlich, die Hoden liegen im Inguinalkanal oder in den gespaltenen labioskrotalen Falten. Alle Abkömmlinge der Müller-Gänge fehlen. Wegen der undeutlichen Geschlechtsorgane wachsen die Kinder nicht selten als (genotypisch „falsche") Mädchen auf. Spätestens in der Pubertät wird mit dem Peniswachstum das genetische Geschlecht aber eindeutig. Die Männer entwickeln eine normale Libido, sind aber infertil, weil das Hodenparenchym atroph ist. Die Leydig-Zellen sind wegen der hohen LH-Werte hyperplastisch. FSH und Testosteron sind hoch oder im Normbereich, während DHT niedrig bleibt. Die typische männliche Behaarung, das Bartwachstum und die typische androgene Glatze fehlen stets.

### Syndrom der persistierenden Müller-Gänge (Hernia uteri inguinalis)

Bei diesen 46,XY-geno- und phänotypischen Männern fehlt das AMH, das ja normalerweise von den Sertoli-Zellen produziert wird. Mit etwa 100 beschriebenen Fällen ist diese Form des Pseudohermaphroditismus extrem selten [54].

Der Erbmodus ist vollkommen unklar, das defekte AMH-Gen dürfte am Chromosom 19 liegen [197]. Klinisch handelt es sich um normale Männer mit unauffälligem Genitale und normal deszendierten Hoden, die auch eine normale Spermatogenese zeigen – dementsprechend sind die Männer meist fertil.

In manchen Fällen sind aber die Hoden kryptorch und/oder sogar ektop (beide in einem Inguinalkanal) und dementsprechend geschädigt. Sind die Hoden kryptorch, ist das Risiko für die Entwicklung eines Keimzelltumors sogar größer als bei üblichem Maldeszensus [416]. In einem Inguinalkanal bzw. in einer inguinalen Hernie liegen die Abkömmlinge des Müller-Ganges: ein vollkommen normaler Uterus mit beiden Tuben. Nicht selten führt erst die Hernienoperation zur richtigen Diagnose.

## Kreislaufstörungen und Hodentrauma

### Varikozele

**Definition.** Varikozele ist die Bezeichnung für die abnorme Schlängelung und Erweiterung (Varikositas) des Plexus pampiniformis als Folge eines Refluxes des Blutes aus den internen spermatischen Venen, denen Venenklappen meist fehlen. Man unterscheidet die *primäre*, die eine nosologische Entität darstellt, von der *sekundären* Form, die Folge einer mechanischen Abflussstörung (externe Druckeinwirkung, Kompression) ist.

**Epidemiologie.** Mindestens 15 % der männlichen Bevölkerung leiden an primärer Varikozele! Unter infertilen Männern beträgt die Häufigkeit sogar 35–40 %. Es ist eine Erkrankung von Jugendlichen mit einem Altershäufigkeitsgipfel, der bei etwa 15 Jahren liegt [50].

Immer wieder wird behauptet, dass in über 80 % der Fälle die linke und nur in etwa 2 % die rechte Seite betroffen ist, die übrigen Fälle sind bilateral. Diese Befunde beruhen auf der reinen physikalischen Patientenuntersuchung. Werden moderne bildgebende Methoden wie z. B. Venographie und/oder Thermografie für die Diagnostik eingesetzt, dann zeigt sich, dass das Leiden doch weitaus häufiger (>80 %) beidseitig auftritt, als man bisher vermutet hat [114].

**Ätiologie und Pathogenese.** Die bisherige Annahme, die linksseitige Varikozele sei häufiger als die rechtsseitige, stützte sich vor allem auf die anatomische Besonderheit der rechtwinkeligen Mündung der linken V. spermatica in die V. renalis, was als ungünstig für den venösen Abfluss interpretiert wurde. Die rechte V. spermatica mündet nach kürzerem Verlauf spitzwinklig direkt in die V. cava inferior. Wesentlich für die Entstehung des venösen Rückflusses ist aber das häufige Fehlen der venösen Klappen, die in autoptischen Studien in 40 % der linken und 23 % der rechten spermatischen Venen fehlten [2]. Die Folgen des Rückstaus sind für die Spermiogenese fatal, wenn auch die genauen Mechanismen für die massive Beeinträchtigung letztlich noch immer unklar sind [386]. Am wahrscheinlichsten ist wohl, dass die um 0,6–0,8 °C höhere Temperatur [494] im Rückstaugebiet und der hohe hydrostatische Druck für die Störung verantwortlich sind. Eher unwahrscheinlich ist die Vermutung, dass Metabolite des Nebennierenstoffwechsels in den Hoden zurückfließen.

Die Zerstörung des Keimepithels erfolgt möglicherweise über eine erhöhte Apoptoserate der Samenzellen [21]. Von einigen Autoren wurde vermutet, dass die Fertilitätsstörung nur dann eintritt, wenn eine zweite, möglicherweise genetische Noxe wirksam wird. Als Beweis wird angeführt, dass viele Patienten mit primärer Varikozele keine Fertilitätsprobleme haben [242].

Die sekundäre Varikozele ist Folge einer Abflussbehinderung, die meist durch Nierenkarzinome, hydronephrotisch vergrößerte Nieren und auch Aortenaneurysmen verursacht wird [151].

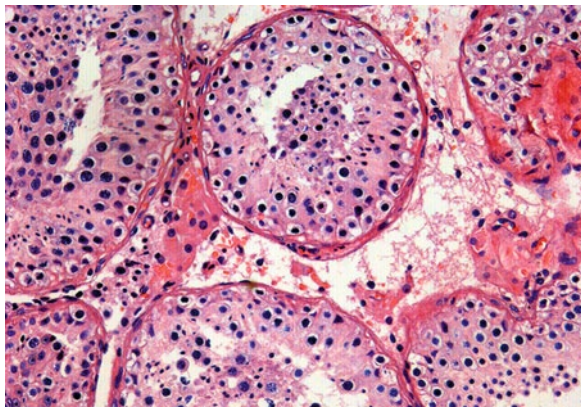


**Abb. 1.21** Torsion Grad 1. Interstitielles Ödem und eine noch erhaltene Spermatogenese

**Mikroskopie der Varikozele.** Die Veränderungen des Samenepithels bei der Varikozele wurden von Hornstein [167] unter dem Begriff „*Orchipathia e varicocele*" zusammengefasst und betreffen auch bei einseitiger Varikozele meist beide Hoden. Es kommt zu mehr oder weniger ausgeprägter Störung der Spermatogenese: Am häufigsten sind ein Reifungsstopp auf der Höhe der Spermatiden oder eine Hypospermatogenese festzustellen. Die Sertoli-Zellen degenerieren und schilfern ab. Im teils ödematös durchtränkten, teils fibrosierten Interstitium sind besonders peritubulär die kollagenen Fasern vermehrt. Die Wand der kleinen Venen ist verdickt, das Endothel der Kapillaren proliferiert. Die Morphologie und die Menge der Leydig-Zellen variieren von Fall zu Fall: Leydig-Zellen können vermindert sein, die Zellen klein und atroph, oder die Zellen sind hyperplastisch und vermehrt. Zwischen diesen Extremen sind alle Kombinationen möglich [135]. Deswegen sollte für die prognostische Beurteilung des Hodenschadens in der Biopsie das Verhältnis der Leydig-Zellen zur Zahl der Tubuli berechnet werden (in beiden Biopsien: n Leydig-Zellen/n Tubuli) [134].

**Klinik und Verlauf.** Die Varikozele verursacht kaum Symptome und wird nicht selten erst anlässlich einer Untersuchung wegen Infertilität getastet und diagnostiziert. Bei Jugendlichen ist der Hoden der betroffenen Seite gelegentlich etwas verkleinert. Bei stark ausgeprägten Fällen ist die variköse Venenerweiterung in einer Skrotalhälfte deutlich sichtbar.

Der Zustand der Spermatogenese bessert sich nach der Varikozelenresektion bei 50–80 % der Männer. Etwa die Hälfte davon (24–39 %) wird auch nachweislich wieder fruchtbar [346].

Der Grad der Schädigung der Spermatogenese und die Antwort der Hypophyse sind für die prognostische Abschätzung der postoperativen Fruchtbarkeit wichtig. Erhöhtes FSH und LH und niedrige Testosteronwerte, kombiniert mit einer bioptisch verifizierten Atrophie der Leydig-Zellen sind ungünstige Zeichen, die gegen die Erholung der Spermatogenese und somit auch gegen eine Wiedererlangung der Fruchtbarkeit sprechen [134, 135].

## Torsion

**Definition.** Als Hodentorsion bezeichnet man die Drehung des Hodens um die Längsachse des Samenstranges. Tatsächlich drehen sich auch der Nebenhoden und der Samenstrang selbst. Man unterscheidet die *intravaginale Torsion*, bei der sich der Hoden innerhalb der Tunica vaginalis dreht, und die *supravaginale Torsion*, bei der sich Hoden und Tunika gemeinsam um den Samenstrang drehen.

**Epidemiologie.** Eine Hodentorsion tritt bei etwa 1:4000 Männern auf, die jünger als 25 Jahre sind, und zählt zu den häufigsten Ursachen des sog. „akuten Skrotums" in der pädiatrischen Praxis [392]. Etwa 40 % der Betroffenen sind allerdings erwachsene Männer, gelegentlich bereits sogar in ihrer sechsten oder siebten Lebensdekade [71].

**Ätiologie und Pathogenese.** Ursache der Torsion ist eine mangelnde Fixierung bzw. zu starke Beweglichkeit des Hodens. Sie entsteht bei einer zu weiten Tunica vaginalis mit abnorm hoher Insertion am Samenstrang, bei zu langem Gubernakulum oder zu langem Mesorchium, was eine abnorme Beweglichkeit des Nebenhodens ermöglicht. Eine plötzliche Kontraktion des M. cremaster kann eine Axialdrehung des Hodens und Nebenhodens bewirken, die von 90° (Vierteldrehung) bis zu 720° (8fache Drehung) und möglicherweise auch mehr betragen kann [268]. Die Folge dieser Drehung ist zunächst die Strangulation der Venen und die akute venöse Stauung, erst später wird auch die arterielle Blutzufuhr unterbrochen. Das Ausmaß der Zerstörung hängt in erster Linie von der Dauer der Torsion, daneben wohl auch von der Anzahl der Drehungen ab.

**Morphologie.** *Makroskopisch* ist der Hoden geschwollen und dunkelblaurot verfärbt. Die Venen sind extrem gestaut und thrombosiert. Nach langer Dauer erkennt man bereits makroskopisch Blutungen und Nekrosen. Nicht entfernte Hoden von Erwachsenen vernarben, bei intrauteriner Torsion verschwinden sie gänzlich. *Histologisch* zeigen sich sehr rasch ein interstitielles Ödem und eine schwere Schädigung der Spermatogenese (Abb. 1.21 und Abb. 1.22). Spätestens nach 24 Stunden entsprich das Bild einer kompletten hämorrhagischen Infarzierung (Abb. 1.23), die Spermatogenese ist aber

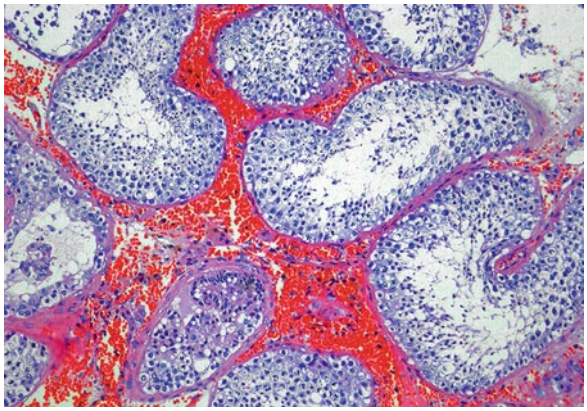


**Abb. 1.22** Torsion Grad 2. Hämorrhagische Durchtränkung des Interstitiums

bereits nach 8 Stunden irreversibel geschädigt [23, 268, 270]. Man kann die Schädigung in drei Schweregrade unterteilen (Tab. 1.2), die von Minimalläsionen (Grad I) bis zur Infarzierung (Grad III) reichen und sehr gut mit der Torsionsdauer korrelieren [268].

**Klinik und Verlauf.** Dieser zu Recht als Katastrophe bezeichnete Notfall beginnt mit starken Schmerzen des betroffenen Hodens mit Ausstrahlung in die entsprechende Inguinalgegend, die sogar Ohnmachtsanfälle verursachen können. Brechreiz und Erbrechen sind die Folgen der peritonealen Reizung. Danach schwellen Skrotum und dessen Inhalt massiv an. Differenzialdiagnostisch muss immer auch eine Epididymitis in Erwägung gezogen werden, die ja meist hodenerhaltend behandelt werden kann. Eine rasche Diagnose ist wichtig, weil die chirurgische Detorsion und Fixierung (Orchidopexie) den Hoden noch retten kann – je früher dies geschieht, desto größer sind die Rettungschancen. Acht Stunden nach der Torsion ist der Hoden jedoch irreversibel geschädigt [23]. Selbst eine frühzeitige Operation ist aber noch keine Garantie für die Erhaltung der Spermatogenese. Die Samenqualität ist oft trotz behandelter Hodentorsion aus unerklärlichen Gründen schlecht. Man vermutete beispielsweise, dass durch die einseitige torsionsbedingte Zerstörung der Blut-Testis-Schranke Spermienantikörper gebildet werden. Aber trotz unzähliger experimenteller Arbeiten konnte weder für diese, noch für andere mögliche Erklärungsmodelle zur reduzierten Samenqualität ein schlüssiger Beweis erbracht worden [184].

Bei der chirurgischen Versorgung sollte eine Hodenbiopsie für die Beurteilung des Schadens entnommen werden.

Die übersehene Hodentorsion ist in den USA, aber auch in Europa eine der häufigsten Gründe für Schadensersatzprozesse. Für 58 diesbezügliche Klagen hat eine einzelne amerikanische Versicherung eine Entschädigungssumme von 1,8 Millionen US$ ausbezahlt [247]! Pathologen müssen nicht selten als Gutachter auftreten, deswegen sollte der pathohistologische Befund möglichst präzise formuliert werden und zumindest auch die klinischen Angaben über den Zeitpunkt der Torsion und, wenn möglich, über den Torsionsgrad beinhalten. Die wichtigste Frage, die es zu beantworten gilt, ist die Dauer der Torsion, die man allerdings aufgrund des histomorphologischen Bilds oft nur grob abschätzen kann.

## Sonstige Gefäßerkrankungen

### Arteriosklerose

Der Schwergrad der Arteriosklerose der A. spermatica und deren Äste sowie die arterioläre Hyalinose sind meist mit arteriosklerotischen Erkrankungen der Niere und des Myokards korreliert, wenn auch nicht immer sehr stark. Als Ischämiefolge findet man im Hoden Are-

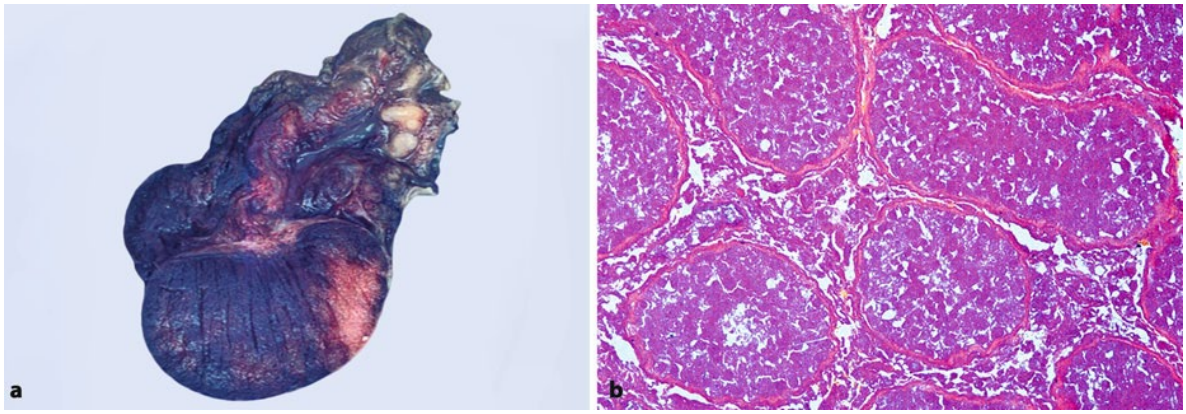



**Abb. 1.23a,b** Torsion Grad 3. Vollständige hämorrhagische Infarzierung. **a** Makroskopie, **b** Mikroskopie

1

**Tab. 1.2** Histomorphologisches Grading der Hodentorsion [268]

| | |
|---|---|
| Torsion Grad I | Leichtes interstitielles Ödem, erweiterte Venolen, intaktes, gelegentlich leicht abgeschilfertes Samenepithel |
| Torsion Grad II | Starkes Ödem, reichlich Erythrozyten im Interstitium, deutliche Abschilferung und Nekrosen des Samenepithels |
| Torsion Grad III | Hämorrhagische Infarzierung, vollständige Nekrose des Parenchyms |

ale mit interstitieller Fibrose und Tubulushyalinose [151, 358]. Ischämische Hodeninfarkte sind extrem selten, sie können unter Umständen auch embolisch entstehen [321]. Eine statistisch gesicherte Beziehung zwischen Arteriosklerose und Nachlassen der Hodenfunktion besteht nicht [358]. Patienten, die an den Folgen einer schweren Arteriosklerose sterben, können autoptisch durchweg eine völlig normale Spermatogenese aufweisen [243]. Auch trägt die Arteriosklerose der Hodengefäße nur wenig zur Andropause bei, die hauptsächlich auf eine Schwäche bzw. Umstellung des Hormonhaushalts (Testosteron-Östrogen-Verhältnis) zurückgeführt wird.

## Vaskulitis

Der Befall des Hodens (und des Nebenhodens) im Rahmen generalisierter Gefäßentzündungen ist kein seltenes Phänomen. Die genaue Häufigkeit ist nicht bekannt. Die systemische *Polyarteritis nodosa* und die *Henoch-Schönlein-Purpura* [15, 176, 401] überwiegen. Seltener werden die *Wegener-Granulomatose* [1], die *Riesenzellarteriitis* [428] oder die Vaskulitis im Rahmen des *Behçet-Syndroms* [355] und des *Churg-Strauss-Syndroms* beobachtet. Nicht immer sind die Vaskulitiden Teil einer generalisierten Erkrankung, sondern können auch isoliert in der Gonade auftreten [198]. 24 % der Kinder mit Henoch-Schönlein-Purpura zeigen eine testikuläre Beteiligung [266]. Die Vaskulitisfolgen im Hoden sind ischämische oder hämorrhagische Nekrosen und/oder Blutungen.

Klinisch manifestiert sich die Vaskulitis des Hodens mit einem „akuten Skrotum" und ist von einer Torsion [266] oder akuten Entzündung sehr schwer zu unterscheiden.

## Hodentrauma

In den wenigen verfügbaren Statistiken macht das Hodentrauma bescheidene 0,6 % der Sportverletzungen aus

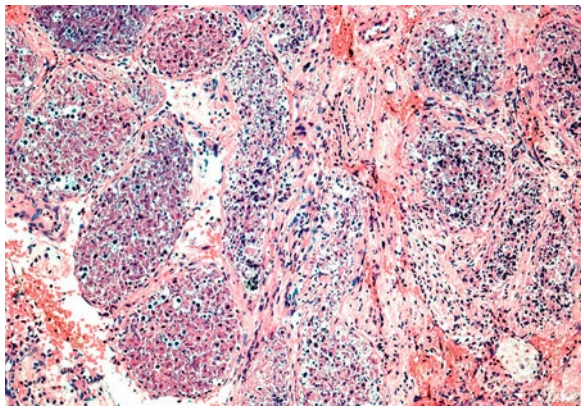


**Abb. 1.24** Traumatisch (durch Quetschung) bedingte Nekrose des Hodenparenchyms mit interstitiellen Blutungen

[467], allerdings besteht der Eindruck einer Zunahme der Häufigkeit, die die allgemeine Motorisierung und vor allem der Sport zu verantworten haben. Die meisten Hodentraumen sind stumpf und verursachen Blutungen und Quetschungen (Abb. 1.24). Blutungen bei unversehrter Tunica albuginea führen zur Kompression und damit zu zusätzlicher schwerer sekundärer Schädigung des Hodenparenchyms. Ausgetretene Spermien bei Quetschungen können kleine Spermagranulome erzeugen und sensibilisieren gleichzeitig die immunkompetenten Zellen für die Produktion von Spermienantikörpern.

Manchmal verursacht das Trauma eine akute Hodentorsion oder sogar eine Dislokation [33], wobei einer oder beide Hoden mit Gewalt kranialwärts gepresst werden und entweder oberflächlich im Inguinalkanal (50 % der Fälle), perineal, suprapubisch oder an der Peniswurzel liegenbleiben. Selten wird der Hoden in das Abdomen gequetscht. Die Spermatogenese ist nach jedem Trauma nachhaltig geschädigt, darüber hinaus besteht danach nachweislich auch ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Keimzelltumoren [68]. Weniger bekannt sind die erstaunlichen Mikrotraumen, die bei einigen Sportarten, wie z. B. Reiten und Radfahren (von den Patienten kaum wahrgenommen), vorkommen. Eine Ultraschalluntersuchung hat gezeigt, dass 94 % (!) von jungen Mountainbikern schwere Veränderungen – vor allem Verkalkungen – des Hodens und Nebenhodens hatten [106].

## Hodenentzündung (Orchitis)

Die isolierte Entzündung des Hodens ist selten. Wegen der anatomischen Nähe und auch der Infektionsrouten sind in den meisten Fällen Hoden und Nebenhoden gleichzeitig entzündet, so dass man fast immer

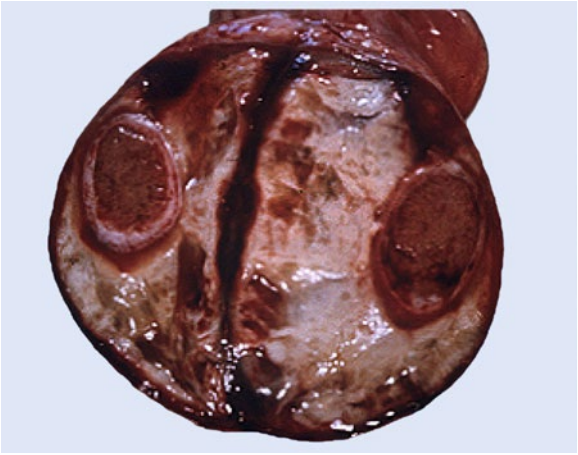


**Abb. 1.25** Makroskopie einer eitrigen Epididymoorchitis. Die Eitermassen des völlig zerstörten Nebenhodens umgeben den verkleinerten Hoden, dessen Tunica albuginea verdickt ist. Die normale Gewebestruktur des Hodens ist zerstört

von einer Epididymoorchitis sprechen muss. Die wahre Inzidenz der (Epididymo-)Orchitis ist unbekannt [265, 267], weil sie oft symptomlos verläuft. Besonders bei generalisierten oder systemischen Entzündungen wird die Orchitis von Symptomen anderer Organe überdeckt. Die Testalgie (Hodenschmerz) bei viralen Infekten ist zwar ein Zeichen der Hodenbeteiligung, die aber meist ohne histologischen Nachweis bleibt und statistisch nicht verwertbar ist [267]. Noch vor fünf Jahrzehnten wurden genauso viele Orchidektomien wegen eitriger Orchitis wie wegen Hodentumoren durchgeführt [265].

## Infektiöse Orchitis

Die Erreger können den Hoden über folgende Wege erreichen:

- *Kanalikulär* kommen Bakterien retrograd aus dem Harn über den Ductus deferens zunächst in den Nebenhoden und von dort in den Hoden [84]. Verantwortlich dafür ist ein Harnreflux, den man vor allem bei Patienten mit Zystitis, Prostatahyperplasie und bei Katheterträgern beobachtet [256, 267].
- *Lymphogen* entstehen ebenfalls bakterielle und auch Mykoplasmen-bedingte Entzündungen.
- *Hämatogen* erreichen den Hoden vor allem Viren, Spirochäten und Protozoen, aber auch Bakterien. Die Orchitis kann bei hämatogener Infektion isoliert auftreten oder zumindest stärker ausgeprägt sein als die Epididymitis.
- *Per continuitatem* über die Hodenhüllen oder durch die Skrotalhaut. Dies ist die seltenste Infektionsroute [79, 348].

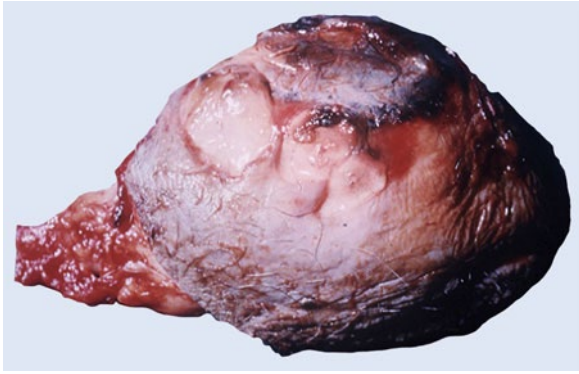


**Abb. 1.26** Hemiskrotektomie wegen einer Epididymoorchitis mit Fistelbildung in die Skrotalhaut

## Unspezifische eitrige Orchitis

Es gibt wahrscheinlich kein Bakterium, das nicht aus entzündetem Hodengewebe isoliert worden wäre [265, 267]. Grundsätzlich gelten vor dem 35. Lebensjahr Neisseria gonorrhoea, später Escherichia coli als häufigste Orchitiserreger. Da bei älteren Männern die (Epididymo-)Orchitis meist mit Infekten des Urogenitales assoziiert ist, verwundert es nicht, dass gramnegative Bakterien (Aerobacter aerogenes, Pseudomonas, Klebsiella) überwiegen. Noch heute haben in Gegenden mit endemischer Brucellose (B. melitensis) 2–20 % der Infizierten auch eine Orchitis [199, 321]. Pilzinfektionen (Actinomyces und Histoplasma) sind im Hoden extrem selten.

**Morphologie.** Der entzündete Hoden ist in der Regel geschwollen und vergrößert. Das Parenchym lässt an der Schnittfläche die feine Struktur vermissen, ist matschig weich und von schmutzig-gelber Farbe. Kleinere oder größere Abszesse und Nekrosen können bereits makroskopisch festgestellt werden (Abb. 1.25). In der präantibiotischen Ära waren Fistelbildungen durch die Tunica albuginea oder durch die Skrotalhaut nicht ungewöhnlich („Fungus benignus testis“) (Abb. 1.26). Von Infektionsweg und Erreger unabhängig, beginnt die Orchitis mit Hyperämie, Ödem und leukozytärer Infiltration des Interstitiums (Abb. 1.27). Danach treten Leukozyten in die Lichtung der Tubuli über und zerstören das Samenepithel, wobei die Tubuluswand entweder stark durchlässig oder ganz zerstört wird. Neben den zerstörten Kanälchen findet man histologisch immer auch solche mit erhaltener Spermatogenese. Parenchymnekrosen sprechen für hohe Virulenz der Erreger. Eine echte Restitutio ad integrum ist im Hoden nicht möglich. Über ein chronisches Stadium mit Vermehrung des Bindegewebes im Interstitium führt die Orchitis zu Fibrose und Kollaps der Tubuli seminiferi. Je nach Verlauf können

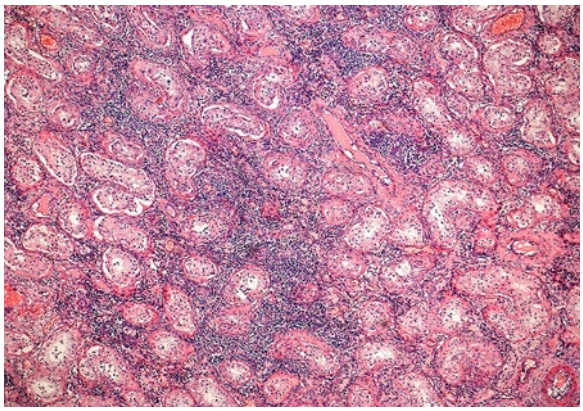


**Abb. 1.27** Histologisches Bild einer Hodenentzündung

jedoch fleckförmig Kanälchen mit intakter Spermatogenese erhalten bleiben. Die Leydig-Zellen überleben die Entzündung, wenn keine Nekrosen entstehen.

## Tuberkulose

Die Hodentuberkulose ist immer sekundär, d. h. Folge einer Aussaat [425]. Oft entsteht sie kanalikulär, nachdem zuerst die Prostata oder die Samenblase erkrankt sind. Immer ist zuerst der Nebenhoden erkrankt [369], erst dann greift die Entzündung auf den Hoden über. Der Ausbreitungsmodus bestimmt die Makroskopie, der vergrößerte Nebenhoden mit sichtbaren Verkäsungen bekommt eine würstchenähnliche Form. Später sieht man kleine Granulome perlschnurartig entlang der Septula testis ausgebreitet (Abb. 1.28). Die Hodentuberkulose hat immer einen stark exsudativen Charakter, was zur schnellen Konfluenz der Tuberkeln führt und im Parenchym eine massive Zerstörung hinterlässt.

## Syphilis

Die Syphilis manifestiert sich im Hoden mit zwei morphologisch sehr unterschiedlichen Entzündungsformen: die gummöse und die interstitielle. Die gummöse Hodenlues ist heutzutage bei uns nur mehr eine historische Krankheit, die praktisch nicht mehr vorkommt. Gummata verursachen eine schmerzlose Hodenvergrößerung, die einen Tumor vortäuscht und die chirurgische Entfernung des Organs veranlasst.

Die *interstitielle fibroplastische Orchitis* zeichnet sich durch eine interstitielle Fibrose und vollständige Verödung der Hodenkanälchen aus. Das entzündliche Infiltrat ist reich an Plasmazellen, die Gefäße beteiligen sich mit einer typischen Endarteriitis.

## Lepra

Die Hodenentzündung geht oft der manifesten Krankheit voraus, die sogar in der Hodenbiopsie primär diagnostiziert werden kann. Die niedrige intraskrotale Temperatur begünstigt die Ansiedlung der Bakterien. Die Krankheit ist stets beidseitig und immer der lepromatösen, nie der tuberkuloiden Form entsprechend. Zunächst kommt zu einer Vaskulitis mit perivaskulärer Anhäufung von Lymphozyten und Histiozyten (Virchow- oder Leprazellen) mit säurefesten Stäbchen im Zytoplasma. Die progressive obliterierende Endarterii-

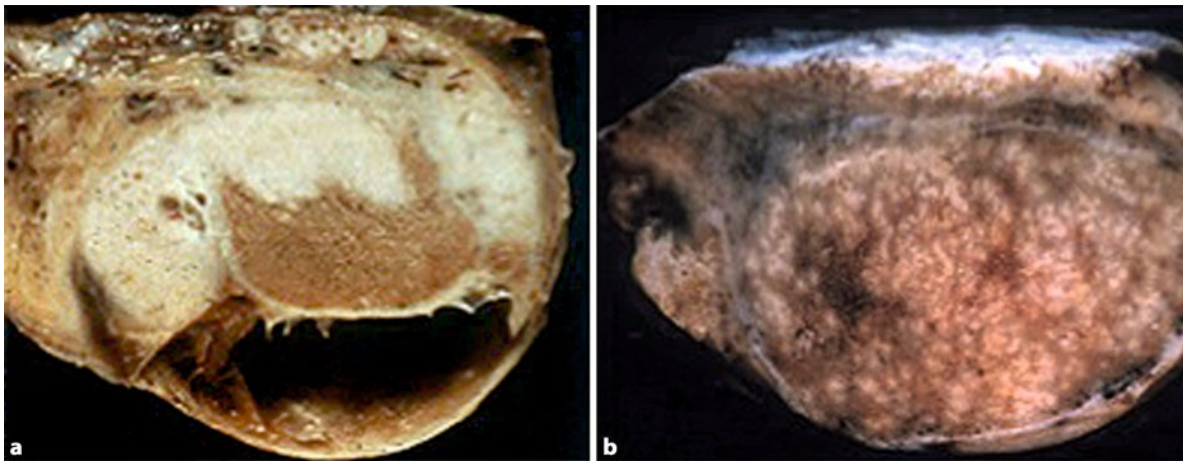



**Abb. 1.28a,b** Typische Makroskopie der tuberkulösen Epididymoorchitis. **a** Verkäsender, „würstchenförmiger" Nebenhoden. **b** Tuberkulöse Ausbreitung entlang der Hodensepten (nach Mikuz et al. 1975 [264])

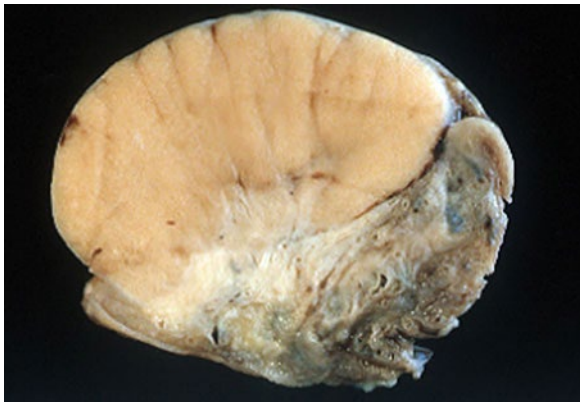


**Abb. 1.29** Makroskopie der Malakoplakie des Hodens

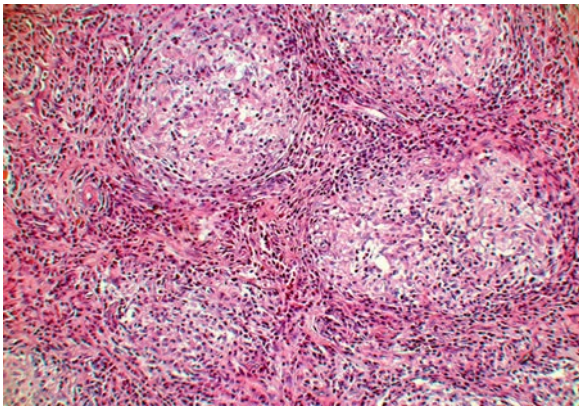


**Abb. 1.30** Klassische (pseudo-)granulomatöse Orchitis. In den Hodenkanälchen liegende Makrophagen täuschen Granulome vor

tis führt zur interstitiellen Fibrose und letztlich zur Fibrose des gesamten Organs [124].

## Virale Orchitis

Die Orchitis im Rahmen von Viruserkrankungen hat oft den Charakter einer Begleitentzündung, die meist symptomlos verläuft. Die häufigste Begleitorchitis findet sich bei Parotitis epidemica – die *Mumpsorchitis*. Ob tatsächlich das Virus selbst die Entzündung verursacht, ist ungewiss, da im Tierversuch mit subkutaner Injektion von Parotisgewebe eine allergische Orchitis erzeugt werden konnte [300]. Die Mumpsorchitis kommt vor der Pubertät praktisch nie vor. Die Angaben über die Häufigkeit beim Erwachsenen schwanken beträchtlich. Die größte untersuchte Serie von 20.000 Mumpspatienten ergab eine Häufigkeit von lediglich 1,7 %.Von diesen erlitten 13,8 % eine Hodenatrophie [472]. Die Entzündung betrifft in 16 % beide Hoden und beginnt mit interstitiellem Ödem und lymphozytärer Infiltration. Die Blutstauung verursacht kleine Blutungen und letztlich eine Exsudation von Granulozyten und Fibrin [55]. Die Sertoli- und Leydig-Zellen bleiben lange erhalten und überstehen zumeist die Entzündung. Die Orchitis ist herdförmig ausgebreitet, dementsprechend sind auch die Fibrose und die Atrophie immer fokal und betreffen nicht das ganze Organ.

Die granulozytäre Infiltration ist für eine virale Erkrankung ungewöhnlich. Nach der Zerstörung der Blut-Testis-Schranke können sowohl die Spermien als auch die intratubuläre Flüssigkeit ihre chemotaktische Wirkung entfalten und damit auch Leukozyten anlocken.

Weitere Begleitorchitiden sind bei infektiöser Mononukleose, Dengue-Fieber, Zeckenenzephalitis, Varizellen, Röteln, Influenza und beim Kawasaki-Syndrom beobachtet worden [265].

## (Pseudo-)Granulomatöse Orchitis und Malakoplakie

Die granulomatöse Orchitis ist eine chronische Entzündung unklarer Ätiologie, bei der große Histiozyten die Lichtung der Tubuli ausfüllen und somit Granulome vortäuschen, weshalb sie auch als „pseudogranulomatös" bezeichnet wird. Die Erkrankung ist stets einseitig und kommt selten vor dem 50. Lebensjahr vor. Sie kann sich mit Symptomen einer akuten Orchitis äußern oder als schmerzlose derbe Hodenschwellung einen Hodentumor vortäuschen, was häufig zur Semikastration führt. Unter 1200 wegen Hodentumoren durchgeführten Orchidektomien fanden sich in 5,1 % Fälle von granulomatöser Orchitis [295].

*Makroskopisch* ähnelt die Schnittfläche des Hodens tatsächlich der eines Seminoms – sie ist homogen grau und körnig (Abb. 1.29). Im Gegensatz zum Hodentumor erkennt man aber meist noch die Septula testis.

*Mikroskopisch* hat Bünzli [37] drei Formen beschrieben: die klassische, die fibrosierende und die megalozytäre granulomatöse Orchitis. Alle drei zeichnen sich durch intratubulär und interstitiell liegende, großleibige, eosinophile Histiozyten mit großen PAS-positiven, kugeligen Gebilden (Phagolysosomen) im Zytoplasma aus. Beigemengt sind reichlich Lymphozyten und Plasmazellen, dazwischen wuchern Bindegewebszellen (Abb. 1.30). Bei der klassischen und fibrosierenden Form stehen die Histiozyten eher im Hintergrund, während sie bei der megalozytären Form das Bild beherrschen. Wenn man im Zytoplasma noch zielscheibenähnliche Kalkeinschlüsse („target cells oder bull eyes") findet, unterscheidet sich die Krankheit nicht von der *Malakoplakie* [250]. Die malakoplakietypischen Einschlüsse – die echten Michaelis-Gutmann-Körperchen – färben sich in der van-Kossa-Reaktion schwarz (Abb. 1.31).

*Differenzialdiagnostisch* sind diese „Pseudogranulome" leicht von der Tuberkulose oder der Sarkoidose

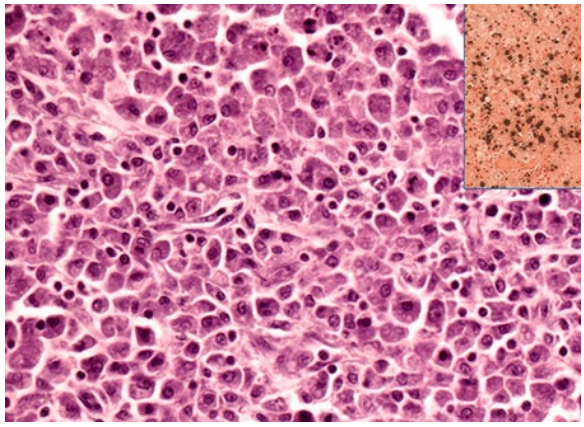


**Abb. 1.31** Malakoplakie: große Makrophagen mit schwarz gefärbten Kalkeinschlüssen im Zytoplasma (Insert, van Kossa-Färbung)

zu unterscheiden. Die Verkäsung fehlt und Riesenzellen sind äußerst selten und meist ungeordnet. Lediglich im Schnellschnitt kann die Unterscheidung vom Seminom Schwierigkeiten bereiten, allerdings ist das Zytoplasma der Seminomzellen meist hell bis wasserklar, das der Histiozyten eosinophil.

*Elektronenmikroskopisch* konnten in den Makrophagen reichlich Phagolysosomen mit Kalziumapatitablagerungen (Abb. 1.32) und Bakterien [98, 262] nachgewiesen werden, was für eine bakterielle Genese der Krankheit spricht. Experimentell kann man diese Form der Orchitis mit denaturierten E.-coli-Bakterien induzieren [69]. Es ist also anzunehmen, dass es sich um eine bakterielle Entzündung handelt, allerdings ist die Ursache der eigentümlichen histiozytären Reaktion noch immer unbekannt.

## Sarkoidose

Im Rahmen der systemischen Sarkoidose ist in 5 % der Fälle auch das männliche Genitale betroffen, allerdings findet man die typischen Granulome eher im Nebenhoden als im Hoden, wo sie bisher nur dreimal beschrieben wurden [267].

## Allergische (autoimmune) Orchitis

Die autoimmune Orchitis war ein beliebtes Tiermodell für das Studium autoimmuner Phänomene [446]. Sie wurde mit homologen Extrakten des Hodengewebes oder mit sensibilisierten Lymphozyten erzeugt. Mikroskopisch findet man mononukleäre interstitielle Entzündungsinfiltrate und eine Aspermatogenese. In den Ductuli efferentes sowie im Nebenhoden und Samenleiter findet man granulozytäre Infiltrate.

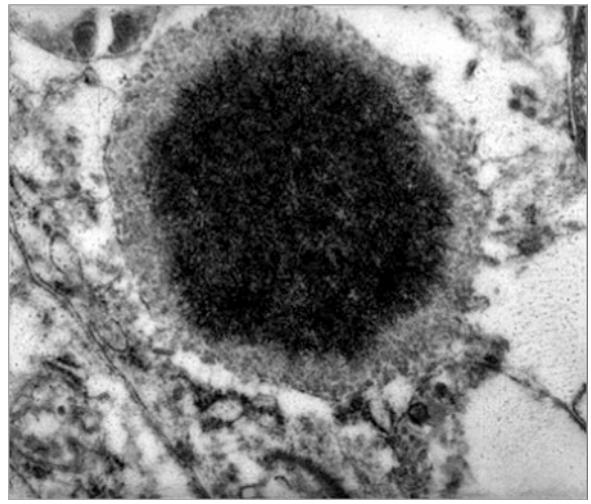


**Abb. 1.32** Elektronenmikroskopie mit einem für die Malakoplakie typischen Michaelis-Gutmann-Körper

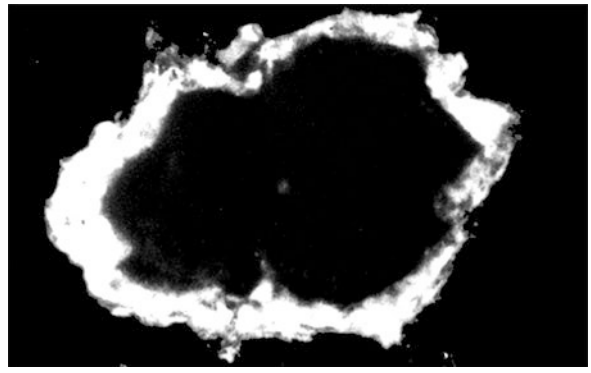


**Abb. 1.33** Autoimmunorchitis: mittels Immunofluoreszenz nachgewiesene IgG-Ablagerung entlang der Basalmembran eines Hodenkanälchens (nach Mikuz und Damjanov 1982 [267])

Beim Menschen findet man zumindest morphologisch sehr ähnliche Orchitisformen [265], wobei der Nachweis, dass es sich um eine autoimmune Entzündung handelt, erst durch die Bestimmung von entsprechenden Autoantikörpern erbracht wird. Die Autoimmunisierung erfolgt meist nach Spermienaustritt aus Nebenhoden oder Samenleiter ins umliegende Gewebe. Dementsprechend ist die Autoimmunorchitis des Mannes grundsätzlich mit einer Epididymitis oder Spermagranulomen assoziiert. Man kann mit einer allergischen Entzündung nach Hodentraumen oder auch nach Vasektomie (Spermagranulome!) rechnen. Typische, morphologisch nachweisbare Immunphänomene sind [435]:

- lineare Ablagerungen von IgG, IgM, C3 und C1q entlang der Basalmembran der Tubuli seminiferi (Abb. 1.33),
- granuläre Ablagerungen von IgG und C3 in der Wand kleiner Gefäße,
- mononukleäre interstitielle Infiltrate.

**Klinik und Verlauf.** Die infektiöse Orchitis beginnt mit Schwellung und starken Schmerzen im betroffenen Organ. Später können sich eine Rötung und Ödem des Skrotums dazugesellen. Die Patienten fühlen sich krank und haben meist auch hohes Fieber. Nach Abklingen der Entzündung ist der Hoden in der Regel atroph. Trotz Antibiotikatherapie muss die Gonade nicht selten chirurgisch entfernt werden, um einen Durchbruch der Eiterung durch die Haut zu verhindern. Die Orchitis zählt zu den häufigsten Ursachen der Zeugungsunfähigkeit. Spuren der klinisch stumm verlaufenden Orchitiden findet man deswegen manchmal in Hodenbiopsien [384]. Leydig-Zellen, die die Entzündung überleben, sichern die weitere Androgenproduktion. Werden beide Gonaden durch Nekrosen oder Verkäsung vollständig zerstört, verliert der Mann auch seine Androgenquelle und damit auch die Potentia coeundi. Schmerzlos verlaufende Orchitiden sind klinisch schwer von Hodentumoren zu unterscheiden. Die Ultraschalluntersuchung ist diesbezüglich sehr wertvoll und hat eine fast 100 %ige Sensitivität [27]. Lediglich die schmerzlose granulomatöse Orchitis imponiert auch im Ultraschall als Tumor.

## Männliche Infertilität (Sterilität)

**Definition.** Nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation handelt es sich bei Infertilität um das fehlende Eintreten einer Schwangerschaft innerhalb von 24 Monaten, trotz regelmäßigen, ungeschützten Geschlechtsverkehrs. Die Begriffe „Sterilität“ und „Infertilität“ werden häute ähnlich wie im angelsächsischen Sprachegebrauch synonym verwendet. Ursprünglich verstand man unter Sterilität die Zeugungsunfähigkeit, unter Infertilität hingegen das Unvermögen, eine Schwangerschaft bis zur Geburt eines lebensfähigen Kindes auszutragen. Als Subfertilität bezeichnet man eine eingeschränkte Zeugungsfähigkeit, d. h. dass nach einem Kind keine weiteren gezeugt werden können.

**Epidemiologie.** Nach Schätzungen der WHO sind etwa 15 % der Paare (mit Kinderwunsch) kinderlos. Der Mann verursacht die Kinderlosigkeit in etwa 50 % der Fälle, wobei grob geschätzt in 30–40 % der Mann allein, in den restlichen Fällen aber eine Kombination von „Schwächen“ beider Partner gemeinsam diesen Zustand herbeiführen [178]. Insgesamt dürften 7 % der Männer Fertilitätsprobleme haben.

## Hypogonadismus

Als Hypogonadismus bezeichnet man jede Unterfunktion des Hodens, unbeschadet der Ätiopathogenese.

**Tab. 1.3** Ursachen des prätestikulären Hypogonadismus

| | |
|---|---|
| Angeboren | – Kallman-Syndrom |
| | – Prader-Labhart-Willi-Syndrom |
| | – Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom |
| | – Syndrom der fertilen Eunuchen (Pasquallini-Syndrom) |
| Erworben | – Gonadotropinmangel |
| | – Östrogenüberschuss |
| | – Testosteronüberschuss |
| | – Prolaktinom |
| | – Hyperkortisolismus |
| | – Hyper- und Hypothyreoidismus |
| | – Hyperparathyreoidismus |
| | – STH-Mangel |
| | – Diabetes mellitus |
| | – Idiopathische Hämochromatose |
| | – Hyperlipidämie |
| | – Amyloidose |
| | – Querschnittssyndrom |
| | – Andropause („Klimakterium virile“) |
| | – Medikamente |
| | – Xenobiotika |
| | – „Negative Lifestyle“ (Alkohol, Zigaretten, Drogen) |

Alle Erkrankungen, die unter diesem Begriff zusammengefasst sind, haben als Leitsymptom die Impotentia generandi, die männliche Infertilität. Bei manchen schweren, hormonell verursachten Formen gesellen sich noch Libidoverlust und die Impotentia coeundi dazu.

Entsprechend dem Gonadotropinspiegel kann man den hyper-, hypo- und normogonadotropen Hypogonadismus unterscheiden. Die Veränderungen des Gonadotropinspiegels können jedoch sowohl Ursache als auch Symptom bzw. Folge des Hypogonadismus sein. Ursächlich lässt sich der Hypogonadismus in folgende drei Typen unterteilen [478, 479, 480]:

- Der *prätestikuläre* Hypogonadismus ist meist hypogonadotrop, selten hypergonadotrop, und durch Überschuss bzw. Mangel bestimmter Geschlechtshormone verursacht. Die Gonaden sind zwar regulär angelegt, werden aber nicht stimuliert, weil die Funktion der Hypophysen-Gonaden-Achse gestört ist. Dazu gehören auch einige komplexe angeborene Krankheiten, bei denen somatische Fehlbildungen mit funktionellen Störungen vergesellschaftet sind (Tab. 1.3). Tritt der prätestikuläre Hypogonadismus präpuberal auf, so bleiben die Hoden unreif. Wenn aber der Gonadotropinmangel erst nach der Pubertät einsetzt, kommt es zur Störungen der Spermato-

**Tab. 1.4** Ursachen des testikulären Hypogonadismus

| | |
|---|---|
| Angeboren | – Downsyndrom |
| | – Klinefelter-Syndrom |
| | – Chromosom-Yq-Mikrodeletionen |
| | – Kryptorchismus |
| Erworben | – Varikozele |
| | – Torsion |
| | – Abgelaufene Orchitis |
| | – Bestrahlung |
| | – Sport (Radfahren, Reiten) |
| | – Hitze |

genese und letztlich zur vollständigen Atrophie und Hyalinisierung der Tubuli.

- Der *testikuläre* Hypogonadismus kann normo- oder hypergonadotrop sein. Die Noxe wirkt nicht auf die Hypophysen-Gonaden-Achse ein, sondern direkt auf das Samenepithel. Das Samenepithel kann aber auch indirekt über die Lockerung der Blut-Testis-Schranke geschädigt werden. Die Ursachen des testikulären Hypogonadismus, der am häufigsten für die Unfruchtbarkeit des Mannes verantwortlich ist (60–80 % der Fälle) [269, 483], sind mannigfaltig. Typischerweise bleibt aber die eigentliche Ursache in den meisten Fällen unbekannt (Tab. 1.4). Die morphologischen Veränderungen sind sehr unterschiedlich und von Stärke und Einwirkdauer der Noxe abhängig.
- Der *posttestikuläre* Hypogonadismus ist grundsätzlich normogonadotrop und beruht entweder auf einem Verschluss der ableitenden Samenwege oder auf Spermatozoenkrankheiten (gestörte Motilität, Teratospermie usw.; Tab. 1.5). Die Spermatogenese und die Hypophysen-Gonaden-Achse sind intakt.

## Prätestikulärer Hypogonadismus

### Komplexe angeborene Krankheiten mit Gonadotropinmangel

#### *Kallman-Syndrom*

Die Krankheit wurde zwar bereits 1856 vom spanischen Pathologen Maestre de San Juan beschrieben, als angeborene Krankheit aber erst 1944 von einer Gruppe amerikanischer Genetiker [201] erkannt. Es handelt sich um eine Kombination von *hypogonadotropem Hypogonadismus* und *Anosmie*, an der etwa 1 von 8000 männlichen Neugeborenen leidet (Frauen: 1:40.000). Gelegentlich

**Tab. 1.5** Ursachen des posttestikulären Hypogonadismus

| | |
|---|---|
| Angeboren | – Agenesie und Atresie von Nebenhoden und Vas deferens |
| | – Mukoviszidose |
| | – Immotile-Zilien-Syndrom: |
| | a) Kartagener-Syndrom |
| | b) Young-Syndrom |
| Erworben | – Abgelaufene Epididymitis |
| | – Vasektomie |
| | – Akzidentell (Herniorrhaphie, Hydrozelektomie) |
| Spermatozoenerkrankungen | – Teratospermatozoen |
| | – Robertson'sche Translokation |
| | – Spermienantikörper |

werden diese zwei Hauptsymptome von renaler Agenesie, Diabetes und kraniofazialen Fehlbildungen (Cheilognathopalatoschisis) begleitet. Die Hoden sind fast immer kryptorch [169]. Der Hypogonadismus beruht auf einer mangelhaften Produktion von GnRH im Hypothalamus. Das KAL-1-Gen am Chromosom Xp22.3 codiert für das Protein Anosmin-1, das für die Entwicklung des Riechhirns notwendig ist. GnRH-produzierende Neuronen entstehen in der medialen olfaktorischen Plakode und müssen dann in den Hypothalamus wandern. Man vermutet, dass durch den Anosmin-1-Mangel die Axone am Einwandern gehindert werden. In der Folge fehlt die Sekretion von FSH und LH. Die kindlichen Tubuli reifen nicht aus und bleiben im präpuberalen Zustand. Die Leydig-Zellen fehlen gänzlich oder sind nur sehr spärlich vorhanden.

#### *Prader-Labhart-Willi-Syndrom*

Das Prader-Labhart-Willi-Syndrom (PWS) ist durch Kleinwuchs, Gesichtsdysmorphien, Adipositas, und Oligophrenie charakterisiert [343, 448]. Im Säuglingsalter leiden die Kinder an Hypophagie, später an Fresssucht. 70 % der Kinder haben einen einseitigen Kryptorchismus, bei 40 % sind beide Hoden retiniert. Das Syndrom beruht auf einem molekularen Defekt der 2-Mb-Domäne im proximalen Chromosom 15q11-q13 [99] des Vaters oder auf einer maternalen uniparentalen Disomie, d. h., beide Chromosomen 15 stammen von der Mutter. Auf dem Chromosom 15 befindet sich auch das Gen C15orf2 (Abkürzung für „chromosome 15 open reading frame 2"), das in der Primatenspermatogenese eine derzeit noch nicht rest-

los geklärte Rolle spielt, dessen Mutation aber eindeutig zur Infertilität führt [99]. Die Inzidenz wird auf 1:25.000 Lebendgeburten geschätzt, Knaben sind häufiger (60 %) betroffen als Mädchen [31]. Die Erkrankten haben niedrige LH-, FSH- und Testosteron-Serumwerte. Die Hoden sind klein, mit engen Tubuli, das Samenepithel ist nur selten erhalten, die Sertoli-Zellen sind unreif. Nach der Pubertät entwickelt sich eine Tubulussklerose. Auffallend sind die lipidreichen Leydig-Zellen [151].

### *Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom*

Das Laurence-Moon-Bardet-Biedel-Syndrom ist eine autosomal-rezessiv vererbbare Erkrankung, die sich mit Fettsucht, Retinitis pigmentosa, Polydaktylie, Nephropathie, geistiger Entwicklungsverzögerung und Hypogonadismus manifestiert. Das am häufigsten mutierte Gen (BBS1) liegt am Chromosom 11 und ist nur eines von sechs möglichen betroffenen Genen, die für die Krankheit verantwortlich sein können [297]. Im Hoden findet man eine tubuläre Atrophie mit verminderter Zahl von Leydig-Zellen. Es ist allerdings umstritten, ob es sich hierbei tatsächlich um sekundäre Veränderungen in Folge von Gonadotropinmangel handelt, da in einigen Fällen auch ein hypergonadotroper Zustand beobachtet wurde, was für eine primäre testikuläre Insuffizienz spräche [75, 151].

### *Syndrom der fertilen Eunuchen (Pasqualini-Syndrom)*

Dieses von Pasqualini und Bur 1950 beschriebene Syndrom [326] bietet ein sehr heterogenes klinisches Erscheinungsbild und eine uneinheitliche Ätiopathogenese. Klassischerweise zeigen die Patienten einen eunuchoiden Habitus, aber normal große Hoden und Oligoasthenozoospermie (gestörte Beweglichkeit und verminderte Zahl an Spermien im Ejakulat) [397]. Abweichend davon gibt es auch Fälle mit Kryptorchismus und Mikrophallus [339]. Die Testosteronwerte sind niedrig, dementsprechend findet man in der Hodenbiopsie eine stark verminderte Zahl von Leydig-Zellen bei mehr oder wenig gut erhaltener Spermatogenese. Mit molekulargenetischen Methoden konnten einerseits Mutationen des Gens, das für die β-Subunit des LH codiert, nachgewiesen werden [397]. Anderseits wurden auch Mutationen des GnRH-Rezeptors festgestellt [339]. Schließlich gibt es auch Hinweise für eine Mangelfunktion der Leydig-Zellen selbst [239]. Unabhängig von der Ursache lässt sich die Krankheit sehr gut mit Gonadotropinsubstitution behandeln.

### *Noonan-Syndrom*

Dies ist ein komplexes relativ häufig auftretendes (1:500 bis 1:2500) Syndrom, das durch eine Vielzahl von Fehlbildungen die inneren Organe (Herzfehler) und das äußere Erscheinungsbild betrifft. Die Krankheit wird auch „Pseudo-Turner-Syndrom“ genannt, weil die äußeren Stigmata (Minderwuchs, tiefer Haaransatz, Pterygium colli) bei beiden Krankheiten gleich sind. Die Ursache liegt allerdings nicht in einer chromosomalen Aberration, sondern in der Mutation des PTPN1-Gens am Chromosom 12 [394]. Dieses Gen ist verantwortlich für das Protein SHP-2, das eine zentrale Funktion in der Wachstumsregulation ausübt, und beeinflusst eine Vielzahl von Stoffwechsel- und Wachstumsvorgängen.

Neben diesen ausgewählten, genetisch bedingten Hypogonadismen gibt es eine ganze Reihe hereditärer Erkrankungen, bei denen die Zeugungsfähigkeit des Mannes beeinträchtigt ist. Dazu gehören selbstverständlich auch alle Intersexformen mit Ausnahme des Syndroms der persistierenden Müller-Gänge.

## Hypogonadismus als Folge erworbener endokriner Erkrankungen

Nicht nur die mangelnde Funktion der Hypophyse, sondern auch der Mangel oder häufiger der Überschuss an anderen Hormonen bzw. anderer chemischen Substanzen kann die Funktion der Hypophysen-Gonaden-Achse beeinträchtigen. Nicht selten wirken diese Störungen auch direkt auf die Spermatogenese oder auf die endokrine Sekretionstätigkeit des Hodens selbst.

## Erworbener Gonadotropinmangel

Eine ganze Reihe sehr unterschiedlichen Erkrankungen kann die Hypophyse und/oder den Hypothalamus zerstören oder zumindest in ihrer Funktion so weit beeinträchtigen, dass keine oder zu wenig Gonadotropine produziert werden. Bei Kindern sind supraselläre Tumoren wie z. B. Kraniopharyngeome, Teratome oder Gliome in der Chiasmagegend häufige Ursachen des GH-Releasinghormon-Mangels. Entzündungen, Bestrahlung und Trauma sind weitere mögliche Ursachen einer hypothalamischen Störung. Adenome jeglicher Art sind hingegen Ursachen einer direkten hypophysären Störung. Seltener können auch Metastasen (z. B. Bronchuskarzinom) in dieser Gegend Funktionsstörungen verursachen.

**Mikroskopie.** Das histologische Bild des Hodens hängt vom Zeitpunkt des Einsetzens des Gonadotropinman-

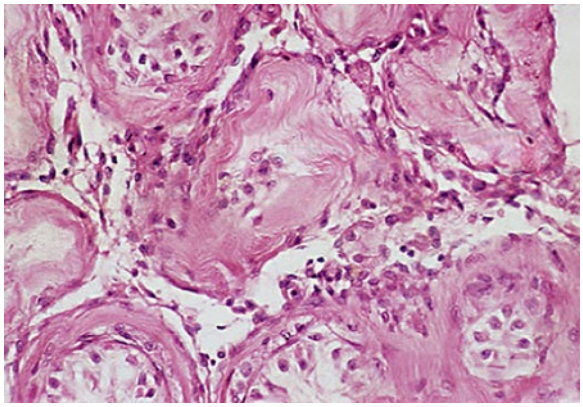


**Abb. 1.34** Atrophie und Hyalinose der Hodenkanälchen nach Östrogentherapie

gels ab. Setzt der Mangel *präpuberal* ein, dann bleiben die Tubuli seminiferi unreif wie beim Kleinkind. Zwischen den unreifen Sertoli-Zellen findet man primitive Spermatogonien. Frühe Leydig-Zellen erkennt man in der Regel nicht, weil sie zunächst von Bindegewebszellen nicht zu unterscheiden sind. Unter Substitutionstherapie mit Gonadotropinen reifen die Tubuli aus und die Leydig-Zellen bekommen ihre normale Gestalt.

Setzt der Schaden erst *postpuberal* ein, atrophieren die Hodenkanälchen und die Zwischenzellen. Der Verlust des Samenepithels setzt in der umgekehrten Reihenfolge der Ausreifung ein: Zunächst verschwinden die Spermien, zuletzt die Spermatogonien. Obwohl die Tubuluswand hyalinisiert, lassen sich elastische Fasern nachweisen, die vor der Pubertät nicht vorhanden sind. Sterben die Spermatogonien und damit die Stammzellen ab, so handelt es sich um einen irreversiblen Schaden, der auch durch Gonadotropinsubstitution nicht behandelbar ist.

## Östrogenüberschuss

Östrogene haben auf die Hypophyse die gleiche Wirkung wie die Androgene – sie hemmen über den Rückkoppelungsmechanismus die Gonadotropinproduktion. Im Hoden führen sie zur Atrophie und Hyalinose der Tubuli (Abb. 1.34) und vor allem zur Atrophie und Unterfunktion der Leydig-Zellen. Die Östrogentherapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms war bislang die häufigste Ursache für einen Östrogenüberschuss beim Mann. Östrogenproduzierende Tumoren der NNR oder das adrenogenitale Syndrom (AGS) sind wesentlich seltener. Die moderne hormonelle Therapie des Prostatakarzinoms wird mit Antiandrogenen oder mit dem 5-alpha-Reduktase-Antagonisten Finasteride® durchgeführt. Antiandrogene besetzen die Testosteronrezeptoren und hemmen dadurch die Gonadotropinsekretion. Die Folgen für den Hoden sind ähnlich wie beim Gonadotropinmangel.

Chronisch leberkranke Männer leiden auch an Östrogenüberschuss, weil dieses Hormon in der Leber nicht abgebaut wird. Die Folgen sind nicht nur Störungen der Spermatogenese, sondern auch Libido- und Potenzverlust.

## Androgenüberschuss

Androgenproduzierende Tumoren der Nebennierenrinde oder des Hodens (Leydig-Zell-Tumor) sind selten und führen beim präpuberalen Knaben zu frühzeitiger Pubertät und Spermienausreifung. Beim erwachsenen Mann hat der Androgenüberschuss die gegenteilige Wirkung, weil sich durch die Besetzung der Rezeptoren ein hypogonadotroper Zustand einstellt. Es ist das Paradoxon des Testosterons: Ohne Testosteron gibt es keine Spermatogenese, zu viel Testosteron bedeutet aber wiederum eine extreme Suppression der Spermatogenese. Kein Wunder, dass das Hormon zeitweise als männliche „Antibaby-Pille“ getestet wurde [141].

## Hyperprolaktinämie

Die physiologische Wirkung des Prolaktins auf die männliche Gonade ist nicht ganz geklärt. Prolaktinproduzierende Hypophysenadenome führen beim Mann zu verminderter, pulsatiler Gonadotropinsekretion und dadurch auch zu Libido- und Potenzverlust. Im Hoden findet man degenerative Veränderungen der adluminalen Samenzellen und in den Leydig-Zellen Fettablagerungen [154, 296].

## Hyperkortisolismus

Am Cushing-Syndrom erkrankte Männer leiden nicht nur an Libido- und Potenzverlust [414], auch die Spermatogenese wird durch die Unterdrückung der Testosteron- und Gonadotropinproduktion erheblich gestört. Normalerweise schützt das Enzym 11β-Hydroxysteroiddehydrogenase die Leydig-Zellen vor der suppressiven Wirkung der Kortikosteroide [298]. Ein Überangebot an Kortison kann von diesem Enzym aber nicht bewältigt werden. Allgemein wird behauptet, dass die Spermatogenese auch bei Langzeittherapie mit Kortikosteroiden (wie bei Colitis ulcerosa, M. Crohn, rheumatoider Arthritis etc.) geschädigt wird. Abgesehen davon, dass möglicherweise auch die

Grundkrankheit selbst indirekt die Spermatogenese schädigt, konnten gezielte Studien bei Patienten mit idiopathischer Dickdarmentzündung keinen Zusammenhang zwischen Steroidtherapie und Spermatogenesehemmung nachweisen [301]. Spermatogeneseschädigend wirkt bei diesen Erkrankungen aber offenbar die Immunsuppression mit 6-Mercaptopurinen [405].

## Hyper- und Hypofunktion der Schilddrüse und der Nebenschilddrüse

Im Wesentlichen ist die Hypofunktion der Schilddrüse für die Spermatogenese schädlicher als die Überfunktion, vor allem, wenn sie vor der Pubertät beginnt. In solchen Fällen sind die Spermatogenesestörungen gepaart mit Libido- und Potenzverlust [118]. Von Hyperthyreoidismus betroffene Männer leiden lediglich an Oligospermie (verminderte Anzahl an Spermien im Ejakulat), Asthenospermie (gestörte Spermienbeweglichkeit) und abnormer Spermatozoenmorphologie [216]. Möglicherweise besteht auch eine Kreuzreaktion zwischen den gegen die mikrosomale Schilddrüsenperoxidase gerichteten Antikörpern und dem Samenepithel. Besonders im Rahmen einer Thyreoiditis ist demnach eine Spermatogenesestörung, die auf einer Immunreaktion beruht, zu erwarten [444].

Urämische Patienten mit sekundärem Hyperparathyroidismus haben schwere Störungen der Spermatogenese. Inwiefern die Urämie oder der Hyperparathyreoidismus dafür verantwortlich sind, ist unklar. Tatsächlich verbessert sich die Samenqualität nach Parathyreoidektomie dramatisch [59].

## Störungen im Wachstumshormonhaushalt

Das Wachstumshormon und sein Releasinghormon sind notwendig für die normale puberale Entwicklung der männlichen Geschlechtsorgane. Erkrankungen der Hypophyse bzw. chirurgische Eingriffe in dieser Region können zu selektivem Mangel an Wachstumshormon führen [110]. Die Folgen sind verzögerte Pubertät bei Jugendlichen oder Spermatogenesestörungen bei Erwachsenen. Auch beim MEN-1-Syndrom wird die Gonadendysfunktion auf eine Überproduktion des Wachstumshormons zurückgeführt [388].

## Stoffwechselerkrankungen

*Diabetes mellitus* ist die klassische Stoffwechselerkrankung, die von erworbenem Hypogonadismus begleitet wird. In Anbetracht der steigenden Anzahl junger Diabetiker in den Industriestaaten wird die Aufrechterhaltung der männlichen Infertilität im Zusammenhang mit dieser Erkrankung immer mehr zum Problem. Die Mechanismen beim diabetischen Hypogonadismus sind komplex und betreffen Störungen der Gonadotropinantwort auf GnRH [17], aber auch Veränderungen der kleinen Gefäße im Hoden. Hodenbiopsien diabetischer Männer zeigen oft enge und hyalinisierte Tubuli, die mit desquamiertem Samenepithel verlegt sind. Die Spermatogenese ist geschädigt (Hypospermatogenese) und das Zytoplasma der Sertoli- und Leydig-Zellen vakuolisiert [42]. Alle diese Veränderungen können auch bei Tieren mit experimentell erzeugtem Diabetes beobachtet werden [6].

Die *idiopathische Hämochromatose* ist eine der klassischen Stoffwechselstörungen, die sowohl über die Hypophysen-Gonaden-Achse (Eisenablagerung in der Hypophyse, Leberzirrhose) als auch direkt (Eisenablagerung im Hoden) die männliche Gonade negativ beeinflussen [465].

Letztlich gibt es kaum eine schwere generalisierte Stoffwechselstörung, die die Fertilität des Mannes nicht zumindest potenziell beeinträchtigen könnte. Selbst die Wohlstandserkrankung *Hyperlipidämie* wird, wegen der resultierenden Verschiebung des Testosteron-Estradiol-Verhältnisses für Störungen der Spermiogenese verantwortlich gemacht [320]. Überhaupt wird dem von den Adipozyten sezernierten Peptid Leptin immer mehr Bedeutung bei der Entstehung der männlichen Infertilität beigemessen, wenn auch der pathogenetische Mechanismus noch unklar ist [426]. Es gibt bisher nur wenige Einzelbeobachtungen, bei denen infolge einer Mutation des Leptingens bzw. des Leptinrezeptorgens beim Menschen ein hypogonadotropes Bild nachweisbar war. Bei Leptin-defizienten und Leptin-resistenten Mäusen beobachtet man eine Verzögerung der Pubertät, die mit Leptingabe behandelt werden kann [406].

Die Zunahme an Adipozyten bei adipösen Männern ist mit einer Zunahme des Enzyms Aromatase korreliert, das Testosteron in Estradiol umwandelt. Das wichtige Testosteron-Estradiol-Verhältnis verschiebt sich zuungunsten des Androgens, was aber wiederum die Fettsucht fördert [433].

## Amyloidose

Amyloidablagerungen im Hoden findet man in bis über 80 % der Patienten mit generalisierter Amyloidose, unabhängig davon, ob diese primärer oder sekundärer Natur ist. Ein Vergleich zeigt, dass der Hodenbefall häufiger nachweisbar ist als der der rektalen Schleimhaut [319]. Amyloid, gleich welcher Ätiologie, lagert sich entlang der Basalmembranen der Tubuli seminiferi

und der Gefäße ab, was zur Atrophie der Tubuli und zu schweren Störungen der Spermatogenese führt. Durch die erhöhte Konsistenz des Hodens kann manchmal ein Tumor vorgetäuscht werden [48].

## Hypogonadismus bei Querschnittssyndrom

Die Hormonpegel (LH, FSH, Testosteron) von Querschnittsgelähmten sind durchweg niedriger als bei gesunden Männern. Dementsprechend ist auch die Samenqualität schlechter. Scheinbar führt die Querschnittsläsion zur Störung der Hypophysen-Gonaden-Achse; der genaue pathogenetische Mechanismus ist jedoch unbekannt [299].

## Verzögerte Pubertät

Die Pubertät wird als verzögert betrachtet, wenn das Eintrittsalter über der 2,5fachen Standardabweichung des Durchschnittsalters in einer bestimmten Population liegt (Durchschnittsalter in Mitteleuropa bei Mädchen etwa 13, bei Knaben etwa 14 Jahre). Knaben sind häufiger von verzögerter Pubertät betroffen als Mädchen [391].

Die häufigste Ursache (53 %) ist konstitutionell bedingt und ist nicht selten mit Fettsucht kombiniert. Die genetischen Grundlagen sind unbekannt, es liegt jedoch eine deutliche familiäre Neigung vor.

Am zweithäufigsten (19 %) findet sich ein funktioneller hypogonadotroper Hypogonadismus, womit man eine vorübergehende Störung der Gonadotropinsekretion bezeichnet. Diese reversible Störung hat keine einheitliche Ursache, sondern kann von unterschiedlichen Krankheiten verursacht werden. Dazu gehören z. B. alle oben erwähnten Endokrinopathien, Stoffwechselstörungen, schwere chronische Entzündungen oder Tumorerkrankungen.

12 % leiden an permanentem angeborenem, hypogonadotropem, 13 % an hypergonadotropem Hypogonadismus. Bei den restlichen 3 % ist keine Ursache zu finden.

## Andropause (Klimakterium virile)

Obwohl der alternde Mann die Andropause selten bewusst empfindet, stellen sich langsam messbare Veränderungen im Hormonhaushalt ein. Das „Kreuz der Andropause“ [475] bedeutet, dass sich zu einem gewissen Zeitpunkt im Leben die Serumspiegelkurven der fallenden Testosteronkonzentration und des steigenden FSH-Spiegels kreuzen. Tatsächlich werden die Testosteronsynthese und die Spermatogenese schwächer, was einen Anstieg der Gonadotropine verursacht [438]. Verstärkt werden diese hormonellen Veränderungen durch Fettsucht, Osteopenie, Diabetes und Hyperlipidämie, die mit zunehmendem Alter ebenfalls häufiger werden [433]. Zwischen dem Haushalt der Geschlechtshormone und diesen Erkrankungen gibt es, wie bereits erwähnt, enge Beziehungen und Wechselwirkungen. Die individuellen Unterschiede sind allerdings so stark, dass keine allgemeinen Gesetzmäßigkeiten für die Andropause abgeleitet werden können. Dementsprechend ist auch das histologische Bild des Hodens im Klimakterium virile keinesfalls spezifisch: Intakte Spermatogenese und eine normale Anzahl von Leydig-Zellen sind gleichermaßen anzutreffen wie atrophe, hyalinisierte Tubuli, begleitet von hyperplastischen Leydig-Zellen (LH-Stimulation!).

## Medikamente

Abgesehen von den Hormonen kann eine Reihe von Arzneimitteln entweder indirekt über den Eingriff in den Hormonhaushalt oder durch direkte toxische Wirkung die Spermatogenese schädigen. Verständlicherweise stehen *Zytostatika* im Vordergrund; sie schädigen direkt die Keimzellen und die Sertoli-Zellen, während die Leydig-Zellen unbeschädigt bleiben.

Viele *Antihypertensiva* schädigen direkt oder über den Umweg der Blutdrucksenkung und Minderdurchblutung [36] des Hodenparenchyms. Besonders schädlich sind Kalziumantagonisten [204] und Stickoxide (Natriumnitroprussid) [313].

Auch bestimmte *Psychopharmaka* und *Antiepileptika* [155, 177] können zu – teilweise auch irreversiblen – Schäden führen.

Unter den *Antibiotika* führt vor allem Nitrofurantoin zum Spermiogenesestopp, während Erythromyzin die Spermienmotilität vermindert [385].

## Xenobiotika

So werden Moleküle genannt, die den biologischen Systemen fremd sind [317]. Dazu gehören Pestizide, Dioxine, Phenole, Benzpyren, zyklische aromatische Kohlenwasserstoffe usw. Viele diese Substanzen wirken entweder direkt toxisch oder aber haben östrogenähnliche Effekte und hemmen damit die Wirkung der Gonadotropine. Skandinavische Forscher sehen in diesen Substanzen die Ursache für eine stetige Verschlechterung der Samenqualität [196] der nordeuropäischen Männer und für die steigende Inzidenz von Kryptorchismus und Hodentumoren [178].

## „Negative lifestyle“

Alkohol, Zigarettenrauchen und vor allem Drogenkonsum (Cannabisderivate, Opiate) schädigen nachweislich die Spermatogenese, wenn auch das Ausmaß der Schädigung nicht bei allen Substanzen gleich ist. Drogen wirken oft durch Inhibition der Hypophyse und des Hypothalamus [3, 146, 281, 325].

## Testikulärer Hypogonadismus

**Definition.** Als testikulären Hypogonadismus [478, 479, 480] bezeichnet man eine direkte Schädigung der Spermatogenese im Hoden selbst. Die Hypophysen-Gonaden-Achse spielt in der Ätiologie der Schädigung keine Rolle, sie kann allerdings sekundär über den Rückkoppelungsmechanismus auf den Schaden reagieren. Demnach können die Gonadotropine im Serum normal (normogonadotroper Hypogonadismus) oder erhöht sein (hypergonadotroper Hypogonadismus).

**Epidemiologie.** Die wahre Inzidenz des testikulären Hypogonadismus ist unbekannt und kann nur indirekt geschätzt werden. Über den Umweg der ungewollt sterilen Partnerschaften (15 %) und der Prävalenz der männlichen Infertilität ohne hypophysären Hintergrund kommt man auf etwa 0,74 % infertile Betroffene in der männlichen Bevölkerung [483] der USA (immerhin 2 Mio. Männer!), von denen nur etwa die Hälfte tatsächlich an testikulärem Hypogonadismus leiden dürfte, da Verschlussazoospermien (posttestikulärer Hypogonadismus) zumindest gleich häufig auftreten.

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** In über 50 % der Fälle ist die Ursache unbekannt. Ansonsten reicht das ätiologische Spektrum von Chromosomenanomalien (Klinefelter-Syndrom, Down-Syndrom) über Kryptorchismus und Zirkulationsstörungen bis zu abgelaufenen Entzündungen und direkten chemisch-toxischen oder physikalischen Noxen. Auch die Varikozele wird in vielen Untersuchungen als eine der häufigsten Ursachen angeführt [178, 357]. Einige berufsmäßig ausgeübte Sportarten, wie z. B. Reiten und Radfahren, führen über die Erhöhung der intraskrotalen Temperatur (enge Hosen und Reibung) zu schweren Störungen der Spermiogenese. Beim Ballsport, allen voran Fußball und Handball, sind es die Mikrotraumen, die die Blut-Testis-Schranke zerstören und nicht nur Infertilität, sondern möglicherweise auch Tumoren zur Folge haben können.

Mikrodeletionen am Yq-Chromosom sind für mindestens 10–15 % der Fälle mit mehr oder weniger schwerem Spermatogeneseschaden verantwortlich [105]. Drei für die Spermatogenese relevante Loci, *AZFa, AZFb und AZFc* (AZF = „azoospermia factor“) bzw. das Kandidatengen *DAZ*(„deleted in azoospermia“) sind bisher erkannt worden. Mikrodeletionen an einem Lokus bewirken grundsätzlich weniger schwere Veränderungen im Hoden als diejenigen, bei denen alle drei Loki betroffen sind. In solchen Fällen sind die Tubuli seminiferi nur mehr von Sertoli-Zellen ausgekleidet [105]. Grundsätzlich gibt es aber zwischen Mikrodeletionen und der Qualität der Spermatogenese keine konstante Korrelation.

**Morphololgie.** *Mikroskopie:* Das Samenepithel wird in der umgekehrten Reihenfolge der Differenzierung geschädigt: Zuerst verschwinden die Spermatozoen und zuletzt die Spermatogonien bzw. die Sertoli-Zellen.

Aus dieser Gesetzmäßigkeit ergeben sich beim testikulären Hypogonadismus sehr charakteristische histologische Bilder [151, 423, 478, 479, 480] die allerdings nicht noxenspezifisch sind. Die Schädigung des Samenepithels ist auch nicht in allen Kanälchen gleich stark ausgeprägt [191, 269, 403]. Diese Muster kann man selbstverständlich bei vielen humoral wirkenden Noxen beobachten.

*Hypospermatogenese (Spermatogenesehemmung):* Das Hodenparenchym zeigt einen gleichmäßigen Mangel aller Samenepithelien, d. h., dass zwar Spermatogonien, Spermatozyten, Spermatiden und Spermatozoen vorhanden sind, ihre Zahl aber für jeden Zelltyp proportional verringert ist (Abb. 1.35a). Der Samenepithelbelag an der Kanälcheninnenseite ist gleichmäßig verdünnt. Die Tubuluswand ist nicht verdickt, der Durchmesser der Tubuli ist normal. Auch die Sertoli- und Leydig-Zellen zeigen weder quantitative noch qualitative Abweichungen

*Reifungstopp:* Die Spermatogenese bleibt bei einem gewissen Ausreifungsstadium stehen. Wenn z. B. die letzte Ausreifungsstufe die Spermatiden sind (Abb. 1.35b), dann fehlen die Spermatozoen vollständig. Endet die Ausreifung bei den Spermatozyten, so fehlen Spermatiden und Spermatozoen (Abb. 1.35c). Die schwerste Form ist der Reifungstopp auf der Höhe der Spermatogonien, in diesem Fall fehlen alle anderen Samenepithelien (Abb. 1.35d). Auch dann bleiben sowohl die Kanälchenwand als auch die Sertoli- und Leydig-Zellen unbeschädigt.

*Fehlen von Keimzellen (Sertoli-cell-only syndrome):* Das histologische Bild ist klassisch: Leicht eingeengte Tubuli sind an der Innenfläche nur von Sertoli-Zellen umsäumt (Abb. 1.36). Die Sertoli-Zellen sind prominent und zeigen ein vakuolisiertes Zytoplasma. In der Regel sind alle Tubuli vom Schaden betroffen. Es gibt jedoch auch inkomplette Formen, bei denen in einzelnen Tubuli noch Samenepithelien erhalten sind.

*Idiopathische Tubulussklerose:* Das histologische Bild wird beherrscht von proliferierten, großleibigen Ley-

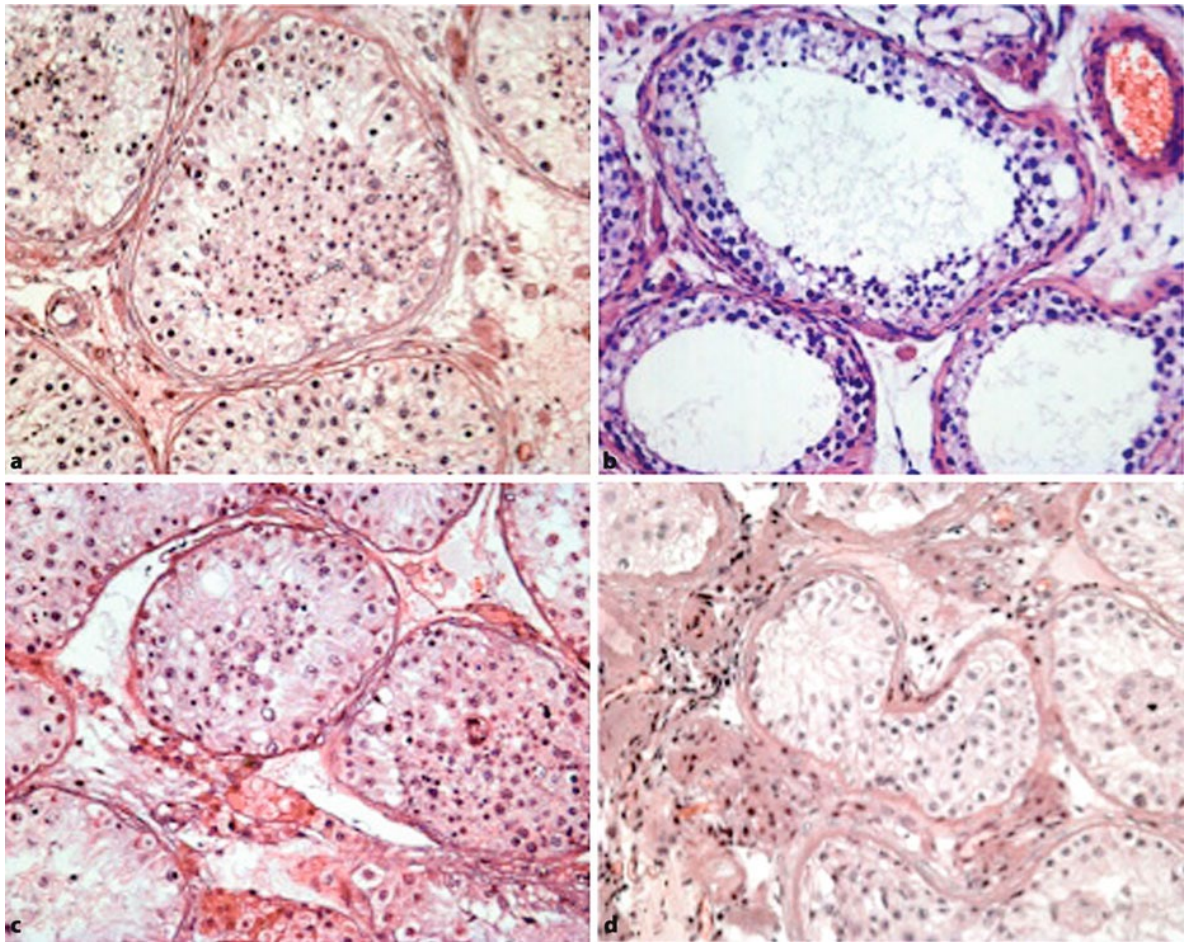



**Abb. 1.35a–d** Testikulärer Hypogonadismus. **a** Hypospermiogenese. Die Zahl der reifen Spermien ist vermindert. **b** Reifungstopp auf Höhe der Spermatiden. **c** Reifungstopp auf Höhe der Spermatozyten. **d** Reifungstopp auf Höhe der Spermatogonien

dig-Zellen, die durchaus auch mit einem Leydig-Zell-Tumor verwechselt werden können. Auffallend ist der große, runde Kern mit zartem Karyoplasma und deutlichem Nukleolus. Dazwischen liegen sklerosierte, enge Kanälchen mit Spermatogeneseresten und kollabierten Tubuli (Kanälchenschatten) in Form von breiten hyalinen Bändern. Anfänglich ist die Läsion fleckförmig verteilt, erst im fortgeschrittenen Stadium ist das Hodenparenchym zur Gänze verändert. Die Vermehrung der Leydig-Zellen ist eine echte Hyperplasie, dennoch ist das Gesamtvolumen eher vermindert, da die Hoden stark verkleinert sind (Abb. 1.37).

Das histologische Bild ist typisch für das *Klinefelter-Syndrom*. Ähnliche Veränderungen können aber auch ohne XXY-Konstellation als Folge einer lang dauernden Noxeneinwirkung auftreten. Gelegentlich wird dafür der Ausdruck „falsches oder Sexchromatin-negatives Klinefelter-Syndrom" verwendet. Nach Hedinger [151] fehlen beim echten Klinefelter-Syndrom die peritubulären elastischen Fasern, die normalerweise erst nach der Pubertät auftreten. Beim echten Klinefelter-Syndrom findet man in den Leydig-Zellen auf der Innenseite der Kernmembran das Sexchromatin (Barr-Körperchen) in Form einer kleinen, kugeligen Verdichtung (die Anzahl dieser Körperchen entspricht der Zahl der X-Chromosomen minus 1, z. B. 3 Körperchen bei XXXXY).

**Klinik und Verlauf.** Männer mit den oben geschilderten Veränderungen leiden an Oligo- oder Azoospermie und sind deswegen sub- oder infertil. Je ausgeprägter der Schaden, desto weniger reife Spermatozoen sind im Ejakulat zu finden. Patienten mit Hypospermatogenese und Reifungstopp sind normogonadotrop. Das Sertoli-cell-only-Syndrom verursacht eine signifikante FSH-Erhöhung. Beim echten und falschen Klinefelter-Syndrom sind FSH und LH erhöht, während die Testosteronwerte bestenfalls an der unteren Normgrenze liegen. Die Therapie des testikulären Hypogonadismus ist mühsam und leider nur selten erfolgreich. Neuerdings werden aus Hodenbiopsien Spermien isoliert [185, 186,

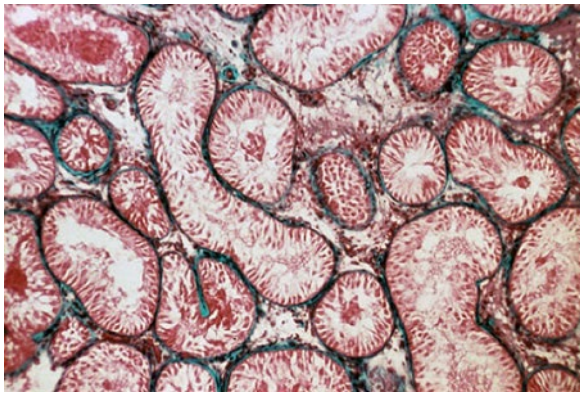


**Abb. 1.36** Sertoli-cell-only-Syndrom (Azan-Färbung)

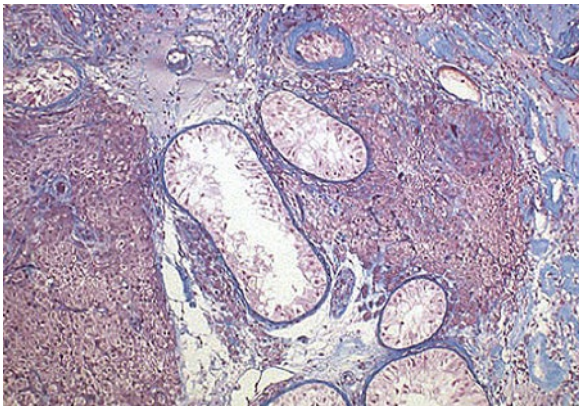


**Abb. 1.37** Idiopathische Tubulussklerose (Pseudo-Klinefelter-Syndrom)

187], mit denen dann das Ei künstlich befruchtet wird („intracytoplasmic sperm injection" – ICSI).

## Posttestikulärer Hypogonadismus

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, gehören zu diesem stets normogonadotropen Hypogonadismus drei ätiopathogenetisch sehr unterschiedliche Krankheitsgruppen: der Verschluss der ableitenden Samenwege, die Spermatozoenerkrankungen und die Spermienantikörper.

### Verschluss der ableitenden Samenwege (Verschlussazoospermie)

In etwa 7–15 % der Fälle ist der Verschluss der Samenwege die Ursache der männlichen Infertilität [311, 478, 479, 480]. Zu den angeborenen Ursachen des Verschlusses zählen in ca. 20 % Agenesien und Atresien des Vas deferens sowie des Nebenhodens. Die wesentlich häufigeren, erworbenen Verschlüsse sind meist Folge einer abgelaufenen Epididymitis oder chirurgischer Eingriffe (Vasektomie, Hydrozelektomie, Herniorrhaphie), die in dieser anatomischen Region durchgeführt wurden. Der Samenleiter kann auch durch Sekretpfröpfe verlegt werden. Derartige komplexe Verschlüsse sind entweder Folge der zystischen Fibrose oder des Young-Syndroms.

Patienten mit *zystischer Fibrose* (CF oder auch Mukoviszidose) sind in über 80 % der Fälle steril. Die Krankheit entsteht aufgrund einer Mutation des CFTR-Gens („cystic fibrosis transmembrane conductance regulator"), das auch im postnatalen Nebenhoden exprimiert wird, dort den Wasser- und Elektrolyttransport kontrolliert und so für eine optimale Spermienausreifung sorgt. Das zähflüssige Sekret verschließt den Ductus deferens. Zusätzlich haben mehr als 95 % der Patienten mit dieser Erkrankung auch Anomalien der Abkömmlinge der Wolff-Gänge. Die häufigste Ursache der beidseitigen Agenesie des Samenleiters ist nämlich eine Mutation des CFTR-Gens mit folgender schwacher Expression des funktionellen CFTR-Proteins.

Das *Young-Syndrom* soll bei 15–50 % der Männer mit Azoospermie vorkommen [140]. Die Krankheit wird rezessiv-autosomal vererbt und zeichnet sich durch Infertilität und chronisch rezidivierende Rhinosinusitiden sowie manchmal durch Bronchiektasien aus. Im Gegensatz zum Kartagener-Syndrom fehlt beim Young-Syndrom der Situs viscerum inversus. Die Ursache sind Zilien, denen entweder die Dyneinarme fehlen (80 %) oder die abnorme Mikrotubuli (20 %) besitzen und deswegen unbeweglich sind („immotile cilia syndrome") [173].

**Morphololgie.** *Mikroskopie:* Der Verschluss der ableitenden Samenwege hinterlässt bei etwa der Hälfte der Patienten im Hoden kaum Spuren – die Spermatogenese ist normal, lediglich der Durchmesser der Tubuli wird etwas größer (>200 µm) [269, 311]. Nur in wenigen Fällen findet man eine Desquamation des Samenepithels oder eine Hypospermatogenese. Schwere Schädigungen sind selten und dürften eher von Entzündungen herrühren. Die Abflachung des Samenepithelbelags könnte auf den erhöhten intraluminalen hydrostatischen Druck zurückzuführen sein [311].

Das klinische Leitsymptom ist die Azoospermie (Fehlen von Samenzellen im Ejakulat) bei normalen Hormonwerten phäno- und genotypisch normaler Männer. Die normale Spermatogenese in der Hodenbiopsie steht in krassem Widerspruch zum Spermiogramm bei diesen Patienten. Die Abklärung der Verschlussursache

1

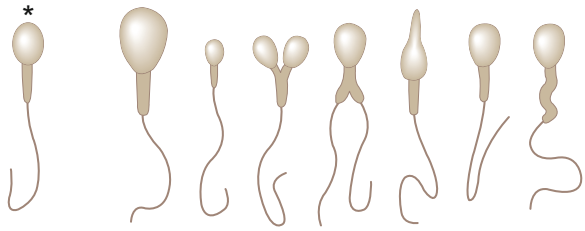


**Abb. 1.38** Teratospermie (*normales Spermium)

(Vasographie) ist wichtig für die Therapie, da rein mechanische Verschlüsse chirurgisch korrigiert werden können. Bei angeborenen Erkrankungen, wie CF oder Young-Syndrom, sind hingegen als Sterilitätstherapie Methoden der künstlichen Befruchtung wahrscheinlich erfolgreicher.

## Spermatozoenerkrankungen

Während der Spermiogenese und der Ausreifung der Spermien im Nebenhoden wird die Chromatinstruktur im Kern (Spermienkopf) extrem kompakt und stabil verpackt, damit das väterliche Genom während des Transits durch den männlichen und weiblichen Genitaltrakt geschützt ist. Zu diesem Zweck wird das Histonprotein im Spermienkopf durch Protamine ersetzt, die durch Vernetzung von Disulfidbrücken die Koppelung der DNA an Trägerproteine verstärken [263, 374]. Unreife Spermien mit lockerer Chromatinstruktur sind für die Befruchtung nicht geeignet. Für Störungen der „DNA-Verpackung" im Spermienkopf sind verschiedene Mechanismen verantwortlich. Es kann die Protaminisierung gestört sein, weil die dazu notwendigen Enzyme (z. B. Topoisomerase II) fehlen. Eine interessante Hypothese geht davon aus, dass Sertoli-Zellen eine übermäßige Produktion von Keimzellen verhindern. Durch Fas-Ligand induzieren sie die Apoptose in allen Zellen, die Fas exprimieren. Offensichtlich entgehen einige Keimzellen dem Apoptosetod und bilden dann defekte Spermien. Tatsächlich findet man bei infertilen Männern eine hohe Fas-Konzentration im Ejakulat [374].

Die sog. *Robertson-Translokation* – die zentrische Fusion zweier akrozentrischer Chromosomen – ist ebenfalls Ursache für nicht befruchtungsfähige Spermien. Am häufigsten beobachtet man die Infertilität bei Männern mit t14;22-, am zweithäufigsten mit t10q15q-Translokation. Die Spermien dieser Männer sind oft diploid, 90 % sind unreif, bei 50 % fehlt das Akrosom und 30 % sind missgebildete mehrkernige Teratospermien (Abb. 1.38) [16].

## Spermienantikörper

Gesunde Spermien können auch durch agglutinierende und immobilisierende Spermienantikörper bei der Erfüllung ihrer Funktion gehindert werden. Derartige Antikörper gehören sogar zu den häufigeren Ursachen männlicher Infertilität. Üblicherweise verhindern die intakte Blut-Testis-Schranke und im Hoden und Nebenhoden anwesende zytotoxische T-Lymphozyten die Entstehung von Autoantikörpern gegen Spermien [238]. Alle Krankheiten, bei denen die Blut-Testis-Schranke geschädigt oder gelockert wird, können theoretisch zu Spermienantikörpern führen. Bei 17–35 % der nach Orchidopexie wegen Kryptorchismus infertilen Männer findet man Spermienantikörper [276, 484]. Die Schwachstelle der testikulären Immunsurveillance ist der Nebenhoden, wo zwar viele zytotoxische CD8-Lymphozyten vorhanden sind, die Blutschranke aber nicht existiert, so dass bei Entzündungen größere Antigenmengen mit immunkompetenten Zellen in Kontakt treten.

## Hypergonadismus: (Pseudo-)Pubertas praecox und Testotoxikose

Frühzeitig ist eine Pubertät, wenn sie in einem Alter beginnt, das unterhalb der dreifachen Standardabweichung des Durchschnittsalters in einer bestimmten Population liegt [391]. Die frühzeitige präpuberale Ausreifung des Samenepithels nennt man Pubertas praecox, wenn nur die äußeren Geschlechtsorgane wachsen, spricht man von Pseudopubertas praecox. Diese strenge Unterteilung wird im medizinischen Schrifttum nicht immer eingehalten, beide Begriffe werden oft synonym verwendet. Die echte Pubertas praecox ist meist Folge hypothalamischer Störungen bei Hirnerkrankungen und Phakomatosen wie z. B. beim McCune-Albright-Syndrom.

Die Pseudopubertas praecox ist Folge einer Überproduktion von Gonadotropinen oder Androgenen. Die überschüssigen Gonadotropine werden dabei typischerweise von Hypophysenadenomen produziert, Androgene hingegen meist von präpuberal auftretenden Leydig-Zell-Tumoren [209, 341] oder seltener von Nebennierenrindenkarzinomen. Gonadotropinproduzierende Tumoren leiten nicht nur eine frühzeitige Spermatogenese ein, sondern stimulieren auch die Leydig-Zellen, während Leydig-Zell-Tumoren durch ihre Androgene direkt auf die benachbarten Samenkanälchen wirken.

Die *familiäre Testotoxikose* ist eine autosomal-dominant vererbte, gonadotropinunabhängige frühzeitige Ausreifung und Proliferation von Leydig-Zellen, die durch ihre Androgenproduktion auch eine frühzeitige Spermatogenese im kindlichen Hoden induzieren [93]. Eine Mutation des LH-Rezeptor-Gens ist offenbar für

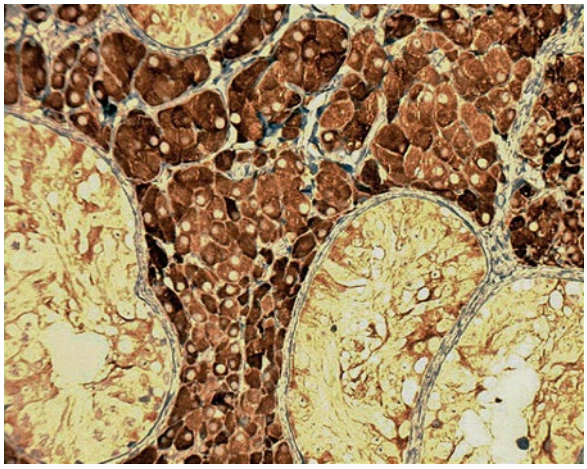


**Abb. 1.39** Testotoxikose eines zweijährigen Knaben. Massive Hyperplasie der α-Inhibin-positiven Leydig-Zellen (Bild: Prof. Dr. K. W. Schmid, Essen)

**Tab. 1.6** Spermiogramm – Referenzwerte nach WHO 2010 [482]

| Parameter | Referenzwert |
|---|---|
| Ejakulatvolumen | ≥1,5 ml (1,4–1,7) |
| pH-Wert | ≥7,2 |
| Spermienkonzentration | ≥15 Mio. Spermatozoen/ml |
| Spermiengesamtzahl | ≥39 Mio. Spermatozoen |
| Beweglichkeit | ≥32 % progressiv bewegliche Spermien |
| Anteil lebender Spermien | ≥50 % |
| Spermatozoen-Antikörperbestimmung: | |
| Mixed Antiglobulin Reaction (MAR) | <50% Spermien mit anhaftenden Partikeln |
| Immunobead-Test (IBT) | <50% Spermien mit anhaftenden Partikeln |

die Krankheit verantwortlich [43]. Histologisch findet man bereits bei Kleinkindern diffus vermehrte und ausgereifte Leydig-Zellen und Ansätze einer beginnenden Spermatogenese (Abb. 1.39).

## Klinische Untersuchung und Hodenbiopsie bei Infertilität

Neben der klinischen Untersuchung ist das Spermiogramm der Ausgangspunkt für alle weiteren diagnostischen Maßnahmen (Hormonstatus, Karyogramm) (Tab. 1.6 und Tab. 1.7). Die Indikation für die Hodenbiopsie ist ein pathologisches Spermiogramm – annähernd normale Gonaden und FSH-Werte, die niedriger sind als der 2fache Normwert. Typische Chromosomenkrankheiten (Klinefelter-Syndrom) oder pathologische FSH-Werte (>2fachem Normwert) bei kleinen Gonaden (Durchmesser <5 cm) wurden früher wegen der therapeutischen Aussichtslosigkeit nicht biopsiert [347]. Diese strenge Indikation ist heute etwas gelockert worden, weil man gleichzeitig Hodengewebe im flüssigen Stickstoff aufbewahrt, um später die Spermienextraktion und künstliche Befruchtung durchzuführen. Es hat sich nämlich gezeigt, dass selbst bei pathologischen FSH-Werten Spermien vorhanden sein können [185, 186]. Grundsätzlich sollten beide Hoden biopsiert werden.

**Tab. 1.7** Spermiogramm – Begriffserläuterungen nach WHO [482]

| Spermiogramm | Erklärung |
|---|---|
| Normozoospermie | Den Referenzwerten entsprechende („normale") Ejakulatparameter |
| Oligozoospermie | <20 Mio. Spermatozoen pro Milliliter |
| Asthenozoospermie | <50% progressiv bewegliche Spermien der Kategorie a + b und<br><25% schnell progressiv bewegliche Spermien der Kategorie a |
| Teratozoospermie | Verminderter Anteil morphologisch normaler Spermatozoen |
| Oligoasthenoteratozoospermie | Kombination aus zu niedriger Konzentration, unzureichender Beweglichkeit und vermindertem Anteil normaler Morphologie der Spermatozoen |
| Azoospermie | Keine Spermatozoen im Ejakulat |
| Aspermie | Kein Ejakulat |
| Multispermie (Polysemie) | >6 ml Ejakulatvolumen |
| Hypospermie (Parvisemie) | <2 ml Ejakulatvolumen |
| Kryptozoospermie | <1 Mio. Spermien pro Milliliter |
| Hyperzoospermie | >150 Mio. Spermien pro Milliliter |
| Polyzoospermie | >200 Mio. Spermien pro Milliliter |
| Nekrozoospermie | Keine Beweglichkeit der Spermien |

Die Hodenbiopsien werden in Bouin- oder Zenker-Lösung fixiert. Formalin verursacht eine zu starke Schrumpfung und einen weniger guten Erhaltungszustand der Zellkerne. Manche Untersucher bevorzugen Glutaraldehydfixation und Semidünntechnik [153]. Als Alternative können Hodenaspirate mit einem Durchflusszytometer analysiert werden [336], die Ergebnisse

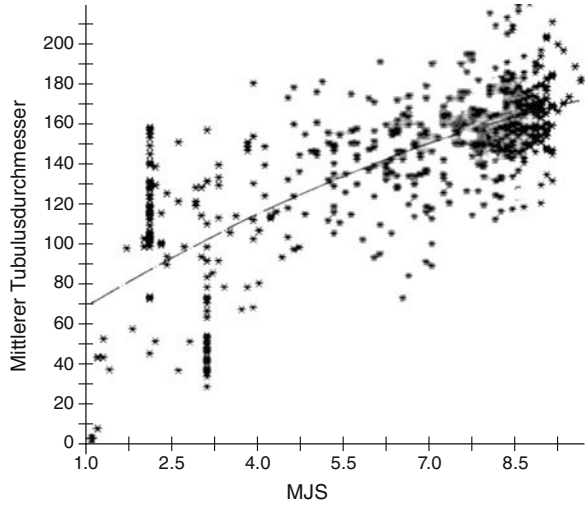



**Abb. 1.40** Signifikante Korrelation zwischen Johnsen-Score und mittlerem Tubulusdurchmesser (nach Mikuz et al. 1985 [269])

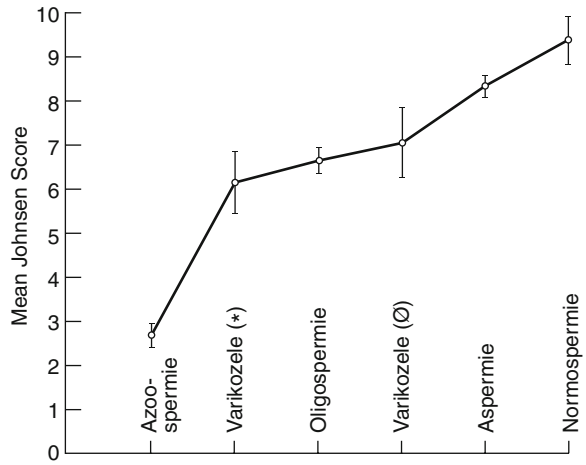



**Abb. 1.41** Beziehung zwischen Spermiogramm und Johnsen-Score. Grenzen der Normospermie = 8,9–10. Varikozele: * = betroffene, 0 = nicht betroffene Seite (nach Mikuz et al. 1985 [269])

sind jedoch nicht so exakt wie bei der Analyse der Biopsie.

Bei der Beurteilung sollten folgende Merkmale beurteilt werden:

- Die *Struktur des Parenchyms*: Beurteilt wird, ob das Parenchym normal oder pathologisch verändert ist und ob diese Veränderungen fokal, segmental oder diffus zu finden sind.
- Die *Struktur und Größe der Tubuli seminiferi*: Der Durchmesser der Tubuli (160–180 µm) ist bereits ein wichtiger Parameter: Unter einem Durchmesser von 120 µm findet man keine normale Spermatogenese (Abb. 1.40). Die Verdickung und Hyalinose der Wand und/oder Basalmembran sind pathologische Phänomene. Kollabierte hyalinisierte „Kanälchenschatten" sind zu vermerken.
- Im *Interstitium* ist die Zahl und Verteilung der Leydig-Zellen von Bedeutung. Eventuelle vaskuläre Veränderungen und Anwesenheit von Entzündungszellen sollten vermerkt werden.
- Die *Zellen der Spermatogenese* sollten identifiziert und auf ihre Vollständigkeit überprüft werden. Wenn die Ausreifung unvollständig ist (Spermiogenesestopp), muss die letzte Ausreifungsstufe identifiziert werden.
- *Degenerative Veränderungen* der Sertoli-Zellen und schließlich auch evtl. vorhandene *atypische Keimzellen* sollten nicht übersehen werden.

Deskriptive Befunde sind schwer vergleichbar mit numerischen Laboratoriumswerten, weshalb zahlreiche semiquantitative Auswertungsmethoden entwickelt wurden, die solche Vergleiche ermöglichen sollten [75, 269, 403] (Abb. 1.41). In Europa sehr verbreitet ist der sog. Johnsen-Score [191, 269].

Die Hodenbiopsie wird bei 100facher (bei Unklarheiten bei 200facher) Vergrößerung betrachtet. Beurteilt werden auch tangential angeschnittene und kollabierte Tubuli, nicht aber gequetschte und zerrissene. Die Spermatogenese in den einzelnen Tubuli wird nach einem Punktesystem (Score), das von einem Minimum von 1 Punkt bis zu einem Maximum von 10 Punkten reicht, bewertet (Tab. 1.8 und Tab. 1.9). Die Zahl gleichwertig bewerteter Tubuli wird mit der entsprechenden Punktezahl multipliziert. Die Summe der so ermittelten Punkte wird durch die Gesamtzahl der beurteilten Kanälchen dividiert. Der ermittelte Quotient – „mean Johnsen Score" genannt – liegt zwischen 1 und 10 und spiegelt sehr gut den Zustand der Spermatogenese wider. Zusätzlich kann auch der Prozentanteil der gleich bewerteten Tubuli angegeben werden. Die Leydig-Zellen werden ebenfalls mit einem „Leydig-Score" bewertet (siehe Tab 1.8).

## Tumoren

Etwa 90 % der intraskrotalen Tumoren sind im Hoden lokalisiert und mehr als 90 % davon entstehen aus den Keimzellen. Die Inzidenz der Keimzelltumoren ist in den letzten Jahrzehnten besonders in den westlichen industrialisierten Ländern stetig angestiegen [172], erfreulicherweise ist aber die Mortalität dieser Tumoren auch stetig gesunken. Die aktuelle WHO-Klassifikation [92] unterscheidet im Hoden Keimzelltumoren, Tumoren des gonadalen Stromas, Keimzellen/Gonadenstroma-Mischtumoren, „verschiedenartige" Tumoren, Tumoren der Hämatopoese, Tumoren des Rete testis, Tumoren der paratestikulären Strukturen und mesenchymale Tumoren des Samenstrangs (Tab. 1.10).

**Tab. 1.8** Semiquantitative Bewertung der Spermiogenese und der Menge der Leydig-Zellen nach Johnsen [191]

| Fertilitäts-Score | Beschreibung |
|---|---|
| Score 1 | Keimepithelfreie Tubuli |
| Score 2 | Keine Samenzellen, nur Sertoli-Zellen |
| Score 3 | Nur Spermatogonien |
| Score 4 | <5 Spermatozyten pro Tubulus |
| Score 5 | Keine Spermatiden, nur Spermatozyten |
| Score 6 | <10 Spermatiden pro Tubulus |
| Score 7 | Keine Spermien, nur Spermatiden |
| Score 8 | <10 Spermien pro Tubulus |
| Score 9 | Desquamation bzw. Desorganisation des Keimepithels |
| Score 10 | Regelrechte Spermiogenese |
| **Leydig-ZellScore** | **Beschreibung** |
| L1 | Keine Leydig-Zellen |
| L2 | Verminderte Anzahl |
| L3 | Normale Anzahl |
| L4 | Geringe Vermehrung |
| L5 | Diffuse Vermehrung |
| L6 | Kleinknotige Vermehrung |

**Tab. 1.9** Johnsen-Score – Berechnungsbeispiel und Bewertung [269]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 7 | Tubuli mit Score | 9 | 7 · 9 | 63 |
| 10 | Tubuli mit Score | 8 | 10 · 8 | 80 |
| 5 | Tubuli mit Score | 7 | 5 · 7 | 35 |
| 13 | Tubuli mit Score | 6 | 13 · 6 | 78 |
| 11 | Tubuli mit Score | 4 | 11 · 4 | 44 |
| 2 | Tubuli mit Score | 2 | 2 · 2 | 4 |
| 2 | Tubuli mit Score | 1 | 2 · 1 | 2 |
| | Summe Tubuli: | 50 | Summe Score: | 306 |

Summe Score / Summe Tubuli = 306 : 50 = 6,12. Johnsen-Score-Mittelwert („mean Johnsen score“) ist somit 6,12. Bewertung: Johnsen-Score 1–6: massive Reifungsstörung, Johnsen-Score 6–8: leichtere Reifungsstörung, Johnsen-Score 8–10: weitgehend normale Spermatogenese

## Keimzelltumoren

**Epidemiologie.** Der Keimzelltumor (KZT) ist, mit wenigen Ausnahmen, typischerweise ein Tumor des in der westlichen Welt lebenden weißen Mannes [68]. In den europäischen Ländern liegt die altersstandardisierte Inzidenz bei 8–10/100.000 (Tab. 1.11) Spitzenreiter sind die Schweiz (9,3/100.000), Dänemark (8,5/100.000), Deutschland (6,1/100.000) und Norwegen (6,1/100.000), während in Finnland (1,7/100.000) die Inzidenz konstant niedrig bleibt (was manche sogar dazu veranlasste, über die protektive Wirkung der finnischen Sauna zu spekulieren). Die einzigen Nichtweißen mit hoher Inzidenz sind Neuseelands Maoris (7,1/100.000). Schwarzafrikaner und Afroamerikaner erkranken am seltensten (0,1–0,2/100.000). Auch in China, Japan und Indien liegt die Inzidenz (1–1,5/100.000) unter den Werten Europas und Nordamerikas (6,3/100.000). Diese Unterschiede in der Inzidenz sprechen für genetische (ethnische), aber wohl auch für noch ungeklärte exogene Einflüsse (Industrieländer).

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Trotz stetigem Anstieg der Inzidenz ist die eigentliche Ursachen für die Entstehung der KZT noch wie vor unbekannt. Man kennt einige mögliche Risikofaktoren, deren Bedeutung aber nicht immer epidemiologisch gesichert ist (Tab. 1.12).

Ein potenzieller Risikofaktor ist *Kryptorchismus*. Das Risiko für kryptorche Männer, später im Leben einen KZT zu erleiden, wird in der Literatur sehr unterschiedlich eingeschätzt – die Angaben schwanken zwischen 1,8- und 18fach [158, 280, 295], verglichen mit Männern ohne Kryptorchismus. Ein gering erhöhtes Tumorrisiko besteht auch für Männer mit Fehlbildungen des äußeren Genitales [294, 345]. 10–50 % der intersexuellen Männer entwickeln einen KZT [430].Weiter zählen zu den zumindest statistisch signifikanten Risikofaktoren: Hernienoperationen und Traumen der Leistengegend, die frühe Pubertät [68] sowie „Zugehörigkeit zur Mittelklasse“ und Ausübung eines „sitzenden Berufs“. Knaben rauchender Mütter (nicht Väter!) tragen ebenfalls ein erhöhtes Risiko [200]. Männer mit KZT in einem Hoden haben ein etwa 25fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines zweiten Tumors im kontralateralen Hoden [318]. Das

**Tab. 1.10** Klassifikation der Hodentumoren (WHO 2004 [92])

| Tumor | ICD-O: |
|---|---|
| **Keimzelltumoren** | |
| Intratubuläre Keimzellneoplasie unklassifiziert | 9064/2 |
| Andere | |
| *Tumoren eines histologischen Typs (reine Formen)* | |
| Seminom | 9061/3 |
| Seminom mit synzytiotrophoblastären Zellen | |
| Spermatozytäres Seminom | 9063/3 |
| Spermatozytäres Seminom mit Sarkom | |
| Embryonales Karzinom | 9070/3 |
| Dottersacktumor | 9071/3 |
| Trophoblastische Tumoren | |
| Choriokarzinom | 9100/3 |
| Monophasisches Choriokarzinom | |
| Trophoblastischer Plazentatumor | 9104/1 |
| Teratom | 9080/3 |
| Dermoidzyste | 9084/0 |
| Monodermales Teratom | |
| Teratom mit somatischen malignen Neoplasien | 9084/3 |
| *Tumoren mit mehr als einem histologischen Typ (Mischformen)* | |
| Embryonales Karzinom + Teratom | 9081/3 |
| Teratom + Seminom | 9085/3 |
| Choriokarzinom + Teratom/ Embryonales Karzinom | 9101/3 |
| Andere | |
| **Gonadenstromatumoren** | |
| *Tumoren eines histologischen Typs (reine Formen)* | |
| Leydig-Zell-Tumor | 8650/1 |
| Maligner Leydig-Zell-Tumor | 8650/3 |
| Sertoli-Zell-Tumor | 8640/1 |
| Variante großzelliger verkalkender Sertoli-Zell-Tumor | |
| Variante lipidreicher Sertoli-Zell-Tumor | |
| Variante sklerosierender Sertoli-Zell-Tumor | |
| Maligner Sertoli-Zell-Tumor | 8640/3 |
| Granulosazelltumor | 8620/1 |
| Granulosazelltumor – adulter Typ | 8620/1 |
| Granulosazelltumor – juveniler Typ | 8621/1 |
| Tumoren der Thekom-/Fibromgruppe: | |
| Thekom | 8600/0 |
| Fibrom | 8810/0 |
| Unvollständig differenzierte Gonadenstromatumoren | 8591/1 |
| Gemischte Gonadenstromatumoren | 8592/1 |
| Kombinierte Keimzellgonadenstromatumoren: | |
| Gonadoblastom | 9073/1 |
| Nicht klassifizierbare Gonadenstromatumoren | |
| *Verschiedenartige Tumoren* | |
| Karzinoid | 8240/3 |
| Tumoren vom Typ des Ovarepithels | |
| Seröser Tumor fraglicher Dignität | 8442/1 |
| Seröses Karzinom | 8441/3 |
| Gut differenziertes endometrioides Karzinom | 8380/3 |
| Muzinöses Zystadenom | 8470/1 |

**Tab. 1.10** (*Fortsetzung*)

**Tab. 1.10** (*Fortsetzung*)

| Tumor | ICD-O: |
|---|---|
| Muzinöses Zystadenokarzinom | 8960/3 |
| Brenner-Tumor | 8680/1 |
| Nephroblastom | |
| Paragangliom | |
| **Hämatopoetische Tumoren** | |
| **Tumoren der Tubuli testis und des Rete testis** | |
| Adenom | 8140/1 |
| Karzinom | 8140/3 |
| **Paratestikulärtumoren** | |
| Adenomatoider Tumor | 9054/0 |
| Malignes Mesotheliom | 9050/3 |
| Benignes Mesotheliom | |
| Gut differenziertes papilläres Mesotheliom | 9052/0 |
| Zystisches Mesotheliom | 9055/0 |
| Adenokarzinom des Nebenhodens | 8140/3 |
| Papilläres Zystadenom des Nebenhodens | 8450/0 |
| Melanotischer neuroektodermaler Tumor | 9363/0 |
| Desmoplastischer klein- und rundzelliger Tumor | 8806/3 |
| Mesenchymale Tumoren des Samenstranges | |
| Metastasen | |

familiäre Auftreten (2,8 % aller KZT sind familiär bedingt) spricht ebenfalls für starke genetische Einflüsse. Ein „Prädispositionsgen" am Chromosom Xq27 soll sowohl familiäre Tumoren als auch den familiären Kryptorchismus verantworten [143]. Das Tumorrisiko ist für Väter von Tumorerkrankten 3,8fach, für Söhne 3,9fach und für Brüder sogar 8,3fach erhöht [73]. Bilaterale Tumoren sind beim familiären KZT sogar dreimal häufiger als beim sporadischen Auftreten (9 % bilaterale beim familiären, 3 % beim sporadischen KZT) [152]. Die familiären Tumoren treten auch früher im Leben auf als sonst.

Epidemiologische Daten sprechen für Umwelteinflüsse, die bislang allerdings noch nicht restlos aufgeklärt sind. Einige skandinavische Autoren vertreten die Hypothese einer allgemein zunehmenden Umweltbelastung der Männlichkeit, die sich mit kontinuierlicher Verschlechterung der Samenqualität, Infertilität, Fehlbildungen der Geschlechtsorgane und letztlich auch mit verstärkt auftretenden Hodentumoren manifestiert (TDS: „testicular dysgenesis syndrome") (siehe Abb. 1.10) [412]. Offenbar könnte eine Exposition der Feten und Neugeborenen von erhöhten Östrogenkonzentrationen in der Umwelt dafür verantwortlich sein [13, 395, 411]. So sollen in der Umwelt vorhandene Substanzen (v. a. Phtalate) die Androgenproduktion, den Androgenrezeptor, die FSH-Produktion und die Sekretion von InsL3 hemmen und somit das Verhältnis Androgene/Östrogene verschieben können. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Tatsache, dass Umweltöstrogene wie Bisphenol A und Octylphenol bei Nagern eindeutige Spermatogenesestörungen verursachen [395].

Es wird angenommen, dass defekte Gonozyten bereits intrauterin entstehen und nach der Geburt im Hoden „schlummern", bis sie sich durch weitere Noxen zu histologisch erkennbaren IKZNU (intratubuläre Keimzelleneoplasie, unklassifiziert) weiterentwickeln [402]. Für diese Theorie sprechen einige phänotypische Merkmale (z. B. Expression von PlAP, c-Kit etc.), die sowohl den primitiven Gonozyten als auch den Zellen der intratubulären Keimzellneoplasie gemeinsam sind. Besonders interessant ist OCT 3/4, ein Antikörper, der einen Transkriptionsfaktor markiert, der für die Selbsterhaltung der Stammzellen und somit auch für die Pluripotenz dieser Zellen sorgt [354] Diese atypischen Keimzellen behalten die Stammzellmarker, die für die Pluripotenz typisch sind und im gesunden Hoden spätestens drei Monate nach der Geburt verschwinden. Offensichtlich entgehen viele dieser Zellen auch der durch p53 induzierten Apoptose. Durch Gonadotropine und Umweltnoxen wird das Genom weiter destabilisiert; über den antiapoptotischen Kit-Signalweg bleiben die Zellen am Leben, bis das wichtigste Ereignis, die Amplifizierung/Überexpression der 12p-Gene, d. h. das Auftreten des Isochromosoms 12p [i(12p)], diese Zellen aggressiv macht (Abb. 1.42). Dieses Chromosom enthält sehr interessante Gene wie z. B. das Onkogen K-RAS oder den Transkriptionsfaktor SOX5, der sowohl bei der Geschlechtsbestimmung (SRY-Gen) als auch in der Spermatogenese eine wesentliche Rolle spielt [49]. Die wichtigste Überexpression betrifft allerdings das CCND2-Gen, das für die

**Tab. 1.11** Hodentumoren: alterskorrigierte Inzidenz und Mortalität in einigen ausgewählten Ländern (n/10.000 Männer) [101]

| | Inzidenz | Mortalität |
|---|---|---|
| Osteuropa Durchschnitt | 2,6 | 0,6 |
| Tschechien | 6,8 | 0,7 |
| Ungarn | 5,6 | 0,9 |
| Polen | 4,1 | 0,5 |
| Rumänien | 3,2 | 0,6 |
| Russische Föderation | 1,9 | 0,6 |
| Slowakei | 3,6 | 0,5 |
| Nordeuropa Durchschnitt | 6,2 | 0,3 |
| Dänemark | 10,3 | 0,4 |
| Estland | 2,2 | 0,6 |
| Finnland | 3,2 | 0,2 |
| Irland | 5,3 | 0,4 |
| Lettland | 2,1 | 0,6 |
| Litauen | 1,4 | 0,6 |
| Norwegen | 11,0 | 0,3 |
| Schweden | 5,8 | 0,2 |
| Großbritannien | 6,5 | 0,3 |
| Westeuropa Durchschnitt | 7,9 | 0,4 |
| Belgien | 5,0 | 0,2 |
| Deutschland | 9,2 | 0,4 |
| Frankreich | 6,7 | 0,3 |
| Luxemburg | 7,6 | 0,1 |
| Österreich | 8,8 | 0,4 |
| Niederlande | 5,8 | 0,3 |
| Schweiz | 10,1 | 0,4 |
| Südeuropa Durchschnitt | 3,0 | 0,3 |
| Griechenland | 3,0 | 0,2 |
| Kroatien | 5,5 | 0,6 |
| Italien | 2,9 | 0,2 |
| Portugal | 4,6 | 0,3 |
| Serbien und Montenegro | 3,8 | 0,4 |
| Slowenien | 8,6 | 0,4 |
| Spanien | 1,9 | 0,1 |
| Außerhalb Europas | | |
| Australien und Neuseeland | 5,7 | 0,3 |
| USA (weiße Bevölkerung) | 5,6 | 0,2 |
| USA (afroamerikanische Bevölkerung) | 1,0 | 0,2 |
| Kanada | 4,6 | 0,2 |
| Zentralamerika | 2,9 | 0,7 |
| Südamerika | 2,4 | 0,5 |
| Afrika | 0,4–0,9 | 0,2–0,4 |
| Karibik | 0,8 | 0,3 |
| Ostasien | 0,5–1,4 | 0,1–0,5 |
| Japan | 1,6 | 0,2 |
| China | 0,4 | 0,1 |

**Tab. 1.11** (*Fortsetzung*)

**Tab. 1.12** Risikofaktoren für die Entstehung von Keimzelltumoren

| Risikofaktoren | Risikoerhöhung |
|---|---|
| Weiße Männer (im Vergleich zu Afroamerikaner) | 2,5fach |
| Kryptorchismus | 3,5- bis 5fach erhöhtes Risiko |
| Keimzelltumor im kontralateralen Hoden | 5- bis 10fach erhöhtes Risiko |
| Traumen in der Leistengegend (Hernienchirurgie) | 2,9fach erhöhtes Risiko |
| Infertilität | 4- bis 20fach erhöhtes Risiko |
| Gonadale Dysgenesie mit defektem Y-Chromosom* | 50fach erhöhtes Risiko |
| Androgeninsensitivitätssyndrom | 15fach erhöhtes Risiko |
| Positive familiäre Hodentumoranamnese | 5,5fach erhöhtes Risiko |
| Marihuanarauchen** | 2fach erhöhtes Risiko |

*vorwiegend Gonadoblastome, ** nichtseminomatöse Keimzelltumoren.

D-Zykline zuständig ist. CCND2 und K-RAS verleihen den Zellen einen Überlebensvorteil, sie proliferieren dadurch schneller und überleben länger. Auch das in der IKZNU überrepräsentierte Chromosom 17 sorgt mit den hier lokalisierten Onkogenen für die Aggressivität des Tumors [49, 354].

Der Schritt von IKZNU zum offensichtlichen KZT wird von einer weiteren Polyploidisierung begleitet, die durch den Verlust der Chromosomen 11, 13, 18 und Y sowie durch die Vermehrung der Chromosomen 7, 8, 12p und X charakterisiert wird [80, 233, 402]. Die vermehrte Proliferation und das Überleben der IKZNU-Zellen würde zu Entwicklung von Seminomen, der Verlust von KZT-spezifischen Genen und die Hochregulierung von embryonalen Genen hingegen zur Entstehung der embryonalen Karzinome führen [233]. Aus diesen entstehen durch Differenzierung die übrigen nichtseminomatösen Tumoren. Ob embryonale Karzinome sich auch aus Seminomen entwickeln können, bleibt offen.

Die tatsächliche Rolle von *p53* bei der Entstehung dieser Tumoren ist jedoch unklar [49]. In der normalen Spermiogenese sorgt p53 für die Stabilität des Genoms, insbesondere in der empfindlichen Phase der Meiose. Bei den KZT wird es auch in den atypischen Zellen der benachbarten intratubulären Keimzellneoplasie stark exprimiert. Neue Untersuchungen zeigen, dass durch die Inaktivierung von p53 durch *mdm-2* auch die Induktion von p21 blockiert wird. Dadurch könnte die Proliferation der Tumorzellen beschleunigt werden, was möglicherweise für ein invasives Tumorwachstum eine entscheidende Rolle spielt. Im Gegensatz zu vielen anderen Tumoren findet man in KZT aber keine p53-Mutationen. Die starke p53-Expression korreliert mit der Empfindlichkeit der KZT für die Radio- und Chemotherapie [60].

Bei KZT des Kindesalters kommt es möglicherweise zu einer parthenogenese-ähnlichen Transformation von „aktivierten Keimzellen", die die Embryogenese nachahmen und sich zu Teratomen oder Dottersacktumoren weiterentwickeln. Findet präpuberal diese Entwicklung nicht statt, dann können diese aktivierten Keimzellen proliferieren und später im Leben spermatozytäre Seminome ausbilden. Molekularpathologische Untersuchungen zeigen, dass spermatozytäre Seminome von der Herkunft her sehr heterogene Tumoren sind, die vorwiegend aus den differenzierteren Spermatogonien Typ $A_{pale}$ oder B hervorgehen, ein kleinerer Teil stammt aber auch aus den weniger differenzierten Spermatogonien Typ $A_{dark}$ [229]. Vermehrte altersbedingte Mutationen von FGFR3 („Fibroblast Growth Factor Receptor 3") und HRAS- (Ha-ras-Onkogen) Gene verschaffen den Spermatogonien einen Proliferationsvorteil und führen zur klonalen Expansion und letztlich auch zur Tumorentstehung

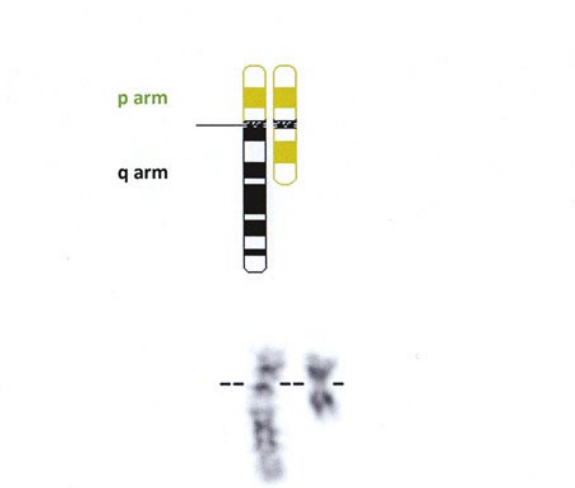



**Abb. 1.42** Isochromosom p12 (Bild: Frau Priv.-Doz. Dr. I. Verdorfer, Innsbruck)

## Intratubuläre Keimzellneoplasie, unklassifiziert (IKZNU)

*ICD-O 9064/2*

**Synonyme.** „Carcinoma" in situ [408], testikuläre intratubuläre Neoplasie (TIN) [236], atypische Keimzellen [404], Gonocytoma in situ [410].

Im angloamerikanischen Sprachraum findet sich dafür auch die Abkürzung IGCNU („intratubulary germ cell neoplasia, unclassified").

**Definition.** Es handelt sich um große, innerhalb der Tubuli liegende atypische Keimzellen mit hellem, vakuolisiertem Zytoplasma und großem Kern mit feinkörnigem Chromatin und großen, sehr unregelmäßigen Nukleolen.

**Epidemiologie.** Die genaue Prävalenz kann nur geschätzt werden und dürfte für gesunde Männer etwa 0,4–0,8 %, für infertile hingegen ca. 1 % betragen [88]. Im kryptorchen Hoden des Erwachsenen liegt die Häufigkeit bei 2–4 %, im kindlichen retinierten Hoden ist hingegen die Läsion seltener (0,5 %). Überhaupt ist die Diagnose dieser Zellen vor der Pubertät schwierig, da kindliche Keimzellen denen der intratubulären Neoplasie sowohl morphologisch als auch immunhistochemisch sehr ähnlich sind [12]. Am häufigsten sind atypische Keimzellen im Hoden von Hermaphroditen (6–25 %), vorausgesetzt, sie besitzen ein Y-Chromosom. Weiter findet man bei einseitigem Keimzelltumor in etwa 4–6 % der Fälle im kontralateralen Hoden eine IKZNU [88, 89, 236].

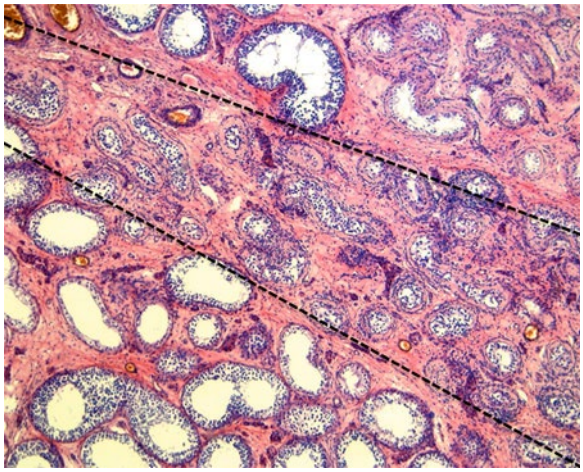


**Abb. 1.43** Segmentales Auftreten der intratubulären Keimzellneoplasie. Außerhalb der Linienbegrenzung normale Spermiogenese

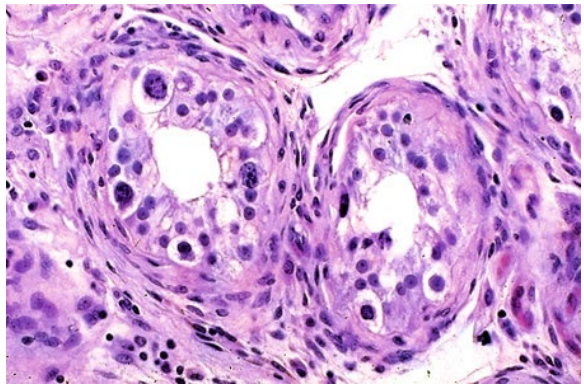


**Abb. 1.44** Zytomorphologie atypischer Keimzellen

Im benachbarten Hodenparenchym eines Keimzelltumors bei Erwachsenen sind die atypischen Keimzellen in bis über 90 % der Fälle zu sehen [290], stellen somit also einen sehr typischen Begleitbefund dar. Ausnahmen sind die kindlichen Keimzelltumoren und das spermatozytäre Seminom, hier fehlt die IKZNU.Bei retroperitonealen sog. „extragonadalen" KZT findet man im Hoden ebenfalls derartige Zellen in fast der Hälfte der Fälle, während bei primär mediastinaler Lokalisation dieser Befund selten ist [138].

**Morphologie.** Der betroffene Hoden kann *makroskopisch* normal oder atroph sein. Die Konsistenz ist wegen der fibrosierten Tubuli leicht erhöht. Atypische Keimzellen sind im Hoden nicht gleichmäßig verteilt, sondern herdförmig verstreut oder in ganzen Segmenten des Parenchyms *mikroskopisch* erkennbar (Abb. 1.43). Die betroffenen Tubuli zeigen üblicherweise eine Hyalinose der Wand und sind enger als normale. Die atypischen Keimzellen liegen an der meist verdickten Basalmembran und schieben charakteristischerweise die Sertoli-Zellen lumenwärts (Abb. 1.44). Die ausgereiften Samenzellen fehlen gänzlich, lediglich in der Frühphase der Entstehung können sie noch vorhanden sein. Die Kerne der atypischen Keimzellen sind wesentlich größer (Durchmesser ca. 9,7 µm) als die der normalen Spermatogonien (Durchmesser ca. 6,5 µm). Sie besitzen einen bis mehrere recht prominente Nukleolen. Mitosen, darunter auch atypische, sind häufig, aber nicht sehr auffallend. Das Zytoplasma beinhaltet reichlich Glykogen und ist deswegen wasserklar und sehr stark PAS-positiv [151]. Das Zwischengewebe kann lymphozytär infiltriert sein. Mikroverkalkungen sind häufig (ca. 40 % der Fälle). Die atypischen Keimzellen können sich „pagetoid" zwischen den Epithelien des Rete testis ausbreiten (Abb. 1.45) oder vereinzelt in das Zwischengewebe eindringen, was korrekterweise als „undifferenzierte intratubuläre Neoplasie mit extratubulärer Ausbreitung" bezeichnet werden sollte (Abb. 1.46).

Nicht verwechseln sollte man die IKZNU mit dem intratubulären Wachstum ausdifferenzierter KZT, wie es bei Seminomen oder embryonalen Karzinomen manchmal zu beobachten ist. In der aktuellen WHO-Klassifikation [89, 92] gibt es dafür als eigene Abgrenzung zur IKZNU die Kategorie „andere Typen".

*Immunhistochemie:* Die atypischen Keimzellen reagieren fast immer (83–99 %) positiv mit PLAP- („placenta like alkaline phosphatease") [25], CD117- (c-kit) [180], OCT 3/4 und SAAL4 [44, 354] Antikörpern (s. Abb. 1.46). Die Expression weiterer, seltener AK [89], wie M2A („seminomspezifisch"), 43–9F (erkennt KZT und epidermoide Bronchuskarzinome) [24], oder TRA-1–60 (ein Proteoglykan der embryonalen Stammzellen) hat für die Routinediagnostik derzeit keine große Bedeutung [108].

*Elektronenmikroskopie:* Elektronenmikroskopisch gleichen diese Zellen weitgehend den Seminomzellen. Das Zytoplasma ist arm an Organellen und zeigt einen hohen Glykogengehalt [151, 404].

**Zytogenetik und DNA-Gehalt.** Zytophotometrisch sind die Zellen der IKZNU stets aneuploid [95]. Die Chromosomenaberrationen sind immer denen der benachbarten manifesten KZT sehr ähnlich und zeigen demnach deutliche Unterschiede zwischen Seminom und nichtseminomatösen Tumoren. Das i(12p) ist in der IKZNU nur selten bzw. erst knapp vor dem Beginn des invasiven Wachstums zu finden [232, 367].

**Differenzialdiagnose.** Zunächst muss die IKZNU von differenzierten intratubulär wachsenden KZT

unterschieden werden. Insbesondere das spermatozytäre Seminom wächst gerne intratubulär und ahmt die IKZNU nach. In den Hodenbiopsien infertiler Männer kann vor allem der Reifungsstopp auf der Höhe der Spermatogonien für eine IKZNU gehalten werden. Die Kerne der allein liegenden Spermatogonien machen häufig einen „atypischen" Eindruck. Oft sorgen die beim Reifungsstopp ebenfalls verdickte Basalmembran oder die Hyalinose der Wand für zusätzliche Verwirrung. In unklaren Fällen kann hier mittels Immunhistochemie eine Klärung herbeigeführt werden.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Es besteht kein Zweifel darüber, dass sich in ca. 90 % der Fälle die IKZNU innerhalb von etwa 7 Jahren in einen invasiven Keimzelltumor weiterentwickelt. Bei einseitigem Keimzelltumor stellt sich daher die Frage ob der kontralaterale Hoden biopsiert werden sollte und ob man eine zufällig entdeckte IKZNU behandeln soll oder nicht. Diesbezüglich bestehen weltweit unterschiedliche Meinungen. Während vor allem in Skandinavien und auch in Deutschland bei Vorliegen eines KZT die Biopsie des kontralateralen Hodens und bei Auffinden der IKZNU eine Bestrahlung befürwortet wird [89, 90, 129], steht man in den USA diesem Vorgehen eher skeptisch oder sogar ablehnend gegenüber [157], da nur in wenigen Fällen (5,5 %) die kontralaterale Biopsie positiv ist sowie bilaterale Hodentumoren nur selten (3 %) vorkommen und gleichfalls erfolgreich chirurgisch therapiert werden können.

Die Therapie der IKZNU besteht aus Bestrahlung der Gonade mit 18–20 Gy, da bei geringeren Dosen eine Persistenz der Läsion beobachtet wurde [90]. Die Chemotherapie ist diesbezüglich gänzlich erfolglos [61].Wegen der willkürlichen Verteilung der IKZNU im Hoden sind etwa 0,5 % der kontralateralen Biopsien falsch-negativ; deshalb wird empfohlen, bei Durchführung einer Hodenbiopsie zum Ausschluss einer IKZNU zumindest zwei Biopsien zu entnehmen [90].

## Keimzelltumoren einheitlicher Bauart (reine Formen)

Etwa 60–70 % der KZT kommen in reiner Form vor, d. h. dass nur ein Tumortyp den Tumor aufbaut. Es handelt sich hierbei um histologische Grundtypen und deren Varianten. Den reinen Formen der KZT können sog. Mischformen gegenübergestellt werden, die in einem der folgenden Abschnitte erörtert werden.

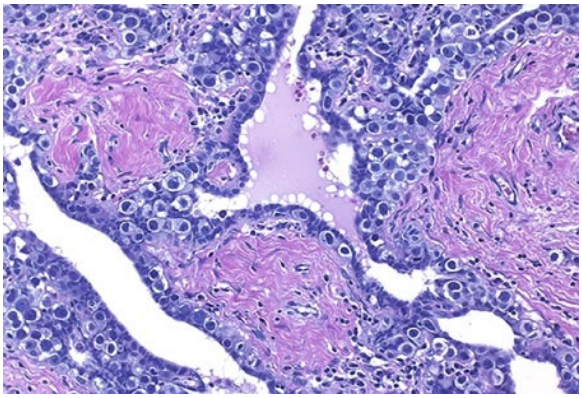


**Abb. 1.45** Pagetoide Ausbreitung undifferenzierter Tumorzellen im Rete testis (nach Ježek 2012 [187])

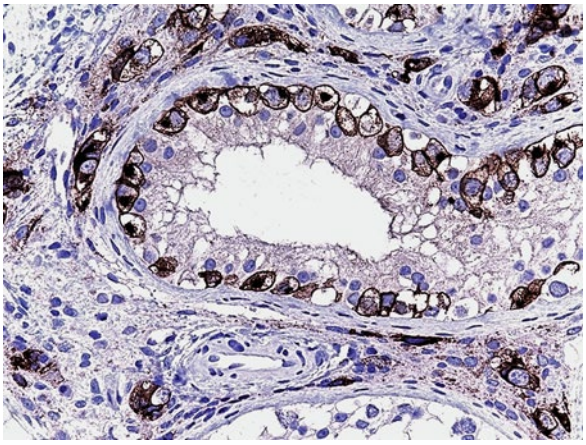


**Abb. 1.46** PlAP-positive intratubuläre Keimzellneoplasie mit beginnender Invasion des Interstitiums

Wegen unterschiedlicher therapeutischer Ansätze ist es zweckmäßig, zwei Hauptgruppen der KZT zu unterscheiden: Seminome und nichtseminomatöse KZT. Im Folgenden sollen zunächst die reinen Formen der KZT charakterisiert und anschließend auf die Mischformen eingegangen werden.

### Seminom

*ICD-O 9061/3*

**Definition.** Das Seminom ist ein Keimzelltumor, aufgebaut aus großen monomorphen Zellen mit hellen, glykogenreichen Zytoplasmen und großen, regelmäßigen, runden Kernen mit deutlichen Nukleolen.

**Epidemiologie.** Mit 40–50 % sind Seminome die häufigsten intraskrotalen Tumoren überhaupt. Ihre Inzi-

**Tab. 1.13** Typisches Alter von Patienten mit verschiedenen Keimzelltumortypen

| Tumor | Typisches Alter |
|---|---|
| Seminom | Häufigkeitsgipfel 30–34 Jahre |
| | Selten vor der Pubertät und bei Adoleszenten (<1%) |
| | Selten nach dem 70. Lebensjahr |
| Spermatozytäres Seminom | >40 Jahre |
| Embryonales Karzinom | Durchschnittsalter 30 Jahre |
| | Selten vor der Pubertät |
| Teratom (reine Form) | Durchschnittsalter bei Kindern: 20 Monate |
| | Nach dem 4. Lebensjahr selten |
| | Erwachsene: 20 – 30 Jahre |
| Dottersacktumor (reine Form) | Durchschnittsalter 17–18 Monate |
| | 15–40% der Keimzelltumoren im Kindesalter |
| Choriokarzinom | Durchschnittsalter 25–30 Jahre |
| Mischtumoren (Seminom + nichtseminomatös) | Durchschnittsalter 28 Jahre, wenn nichtseminomatöser Anteil überwiegt |
| | Durchschnittsalter 33 Jahre, wenn Seminom überwiegt |

denz ist bei weißen amerikanischen Männern in den letzten 20 Jahren um über 60 % gestiegen [252]. Im selben Zeitintervall stieg die Inzidenz der nichtseminomatösen KZT nur um etwa 24 %. Typischerweise treten Seminome zwischen dem 30. und 34. Lebensjahr auf [252]. Vor der Pubertät kommt der Tumor praktisch nie vor und ist selbst bei Adoleszenten eine Rarität (1 %) [206, 348]. Selten (1 %) werden Seminome auch bei Männern über 70 Jahre beobachtet [348] (Tab. 1.13).

**Morphologie.** Kleine Seminome erscheinen makroskopisch als homogene, umschriebene Knoten, größere sind hingegen oft gelappt oder bestehen aus mehreren zusammenhängenden Knoten. Die Schnittfläche ist grauweiß-cremefarben bis hellgelb (Abb. 1.47). Kleine Blutungsherde sind meist ein Hinweis für die Anwesenheit von synzytiotrophoblastären Riesenzellen. Die Konsistenz ist fleischig weich und erinnert an Hirnsubstanz. Klinisch manifeste Tumoren sind zumeist 2–6 cm im Durchmesser groß, oft (in 11 % der Fälle) führt der Tumor aber nicht einmal zur Vergrößerung der Gonade [452] (Abb. 1.48)

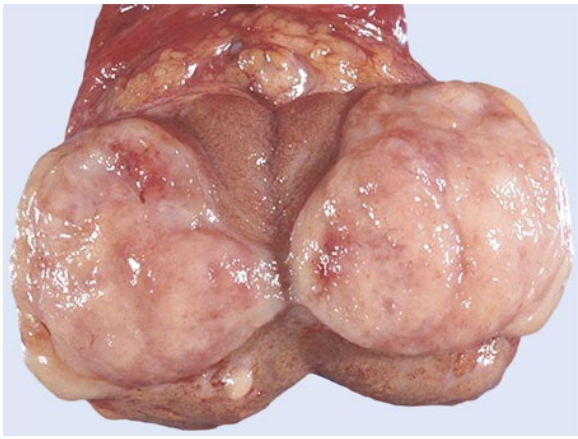


**Abb. 1.47** Seminom: Makroskopie

Das typische Seminom ist mikroskopisch aus großen „Tumorzellballen" aufgebaut, die von dünnen Bindegewebsepten umschlossen werden. Die Tumorzellen liegen „wie Nüsse im Sack" [151] und lassen eine epitheliale Gliederung vermissen. Sie erinnern sehr stark an unreife Spermatogonien und sind relativ monomorph, wenn auch die Unterschiede von Tumor zu Tumor sehr groß sein können. Dafür verantwortlich ist die starke Empfindlichkeit der Tumorzellen gegenüber bestimmten Chemikalien. Geringste Fixationsfehler in der histologischen Gewebeaufarbeitung führen zu schweren Artefakten, die die Mikromorphologie derart verändern können, dass eine korrekte Diagnose deutlich behindert werden kann [151] (siehe Differenzialdiagnose).Bei korrekter histologischer Aufbereitung besitzen die Kerne der Seminomzellen große, plumpe Nukleolen und das Zytoplasma ist reich an Glykogen und Fett. Es erscheint daher im formalinfixierten Präparat „wasserklar". In gut fixiertem Material sind auch zahlreiche Mitosen erkennbar (Abb. 1.49a).

Die mehr oder weniger starke lymphozytäre Infiltration des Stromas (Abb. 1.49b), aber auch des Tumorgewebes selbst, ist für diesen Tumor außerordentlich charakteristisch, wobei die Menge des Infiltrats von wenigen Zellen bis zur Ausbildung zahlreicher Lymphfollikel (in 18 % der Fälle) reichen kann [348]. In etwa 30 % der Fälle findet man auch Granulome (Abb. 1.50) ohne Verkäsung (sog. „granulomatöses Seminom"). Es handelt sich hier tatsächlich um eine echte Abwehrreaktion des Organismus gegen das Tumorgewebe. In der prächemotherapeutischen Ära beobachtete man, dass die Prognose der Seminome von der Intensität der entzündlichen Begleitreaktion abhängig war – die beste Prognose hatten die Tumoren mit granulomatöser Entzündung, die schlechteste jene mit nur spärlichen Lymphozyteninfiltraten. Im Zeitalter der Chemotherapie zeigen sich heutzutage keine diesbezüglichen prognostischen Unterschiede.

Während die Seminomzellen morphologisch relativ wenige Variationen zeigen, kann das Tumorwachs-

tumsmuster doch sehr unterschiedlich sein. Dieses Muster bestimmt Varianten des Seminoms [74, 489], die in der WHO-Klassifikation allerdings nicht gesondert angeführt werden, da sie keine klinische Bedeutung besitzen.

Intratubuläre Seminome zeigen eine vorwiegende intratubuläre Ausbreitung der Tumorzellen, die allerdings eindeutig als solche erkennbar sind (Abb. 1.51b).

Bei den vorwiegend interstitiellen Seminomen (Abb. 1.51a) breiten sich hingegen die Tumorzellen im Interstitium zwischen den präexistenten Tubuli seminiferi aus.

Beim tubulären Seminom (Abb. 1.52a) liegen die Tumorzellen palisadenartig an den zarten Stromabändern angeordnet, im Zentrum sind die Zellen auseinandergerückt, was wie eine Aufhellung bzw. wie die Ausbildung eines Lumens aussieht.

Ähnlich sind die pseudoglandulären Seminome, bei denen die Tumorzellen ähnlich wie drüsenbildende Zellen schmale Spalträume umsäumen (Abb. 1.52b).

Mikrozystische bzw. kribriforme Seminome entstehen durch ödematöse Durchtränkung und Bildung von Pseudozysten mit Flüssigkeitseinlagerungen in der Lichtung (Abb. 1.53).

Schließlich gibt es noch, die sog. „atypischen, anaplastischen Seminome", die in „mitosenreich" unbenannt wurden. Die Bezeichnung „atypisch" bzw. „anaplastisch" ist tatsächlich irreführend, da diese Tumoren keine besondere Anaplasie, wohl aber vermehrt Mitosen zeigen (Abb. 1.54). Die persönliche Erfahrung zeigt, dass dieser Begriff gern dann verwendet wird, wenn Unsicherheit besteht, ob tatsächlich ein Seminom vorliegt oder nicht. Der Begriff „mitosenreich" wird allerdings sehr unterschiedlich definiert (die Angaben reichen dabei von Grenzwerten mit 3 Mitosen pro HPF („high power field") bis zu Grenzwerten von 6 Mitosen/HPF) [164, 288, 290]. Es ist auch unklar, ob diese Tumoren tatsächlich maligner sind als gewöhnliche, mitoseärmere Seminome. Einige Studien zeigen, dass weder die Mitosenzahl, noch der Ki-67-Proliferationsindex für die Prognose der Seminome von Bedeutung ist [166, 497].

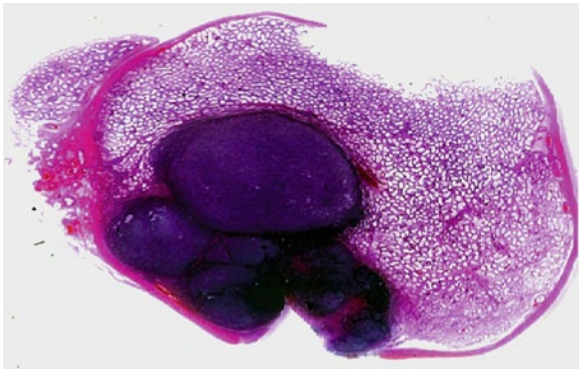


**Abb. 1.48** Seminomausbreitung – die Größe des Organs kaum verändert

Zusammenfassend unterscheidet man somit folgende Wachstumsvarianten:

- Granulomatöses Seminom
- Intratubuläres Seminom
- Interstitielles Seminom
- Tubuläres Seminom
- Pseudoglanduläres Seminom
- Mikrozystisches Seminom
- Kribriformes Seminom
- Seminom mit hoher Mitosenzahl („atypisches anaplastisches Seminom")

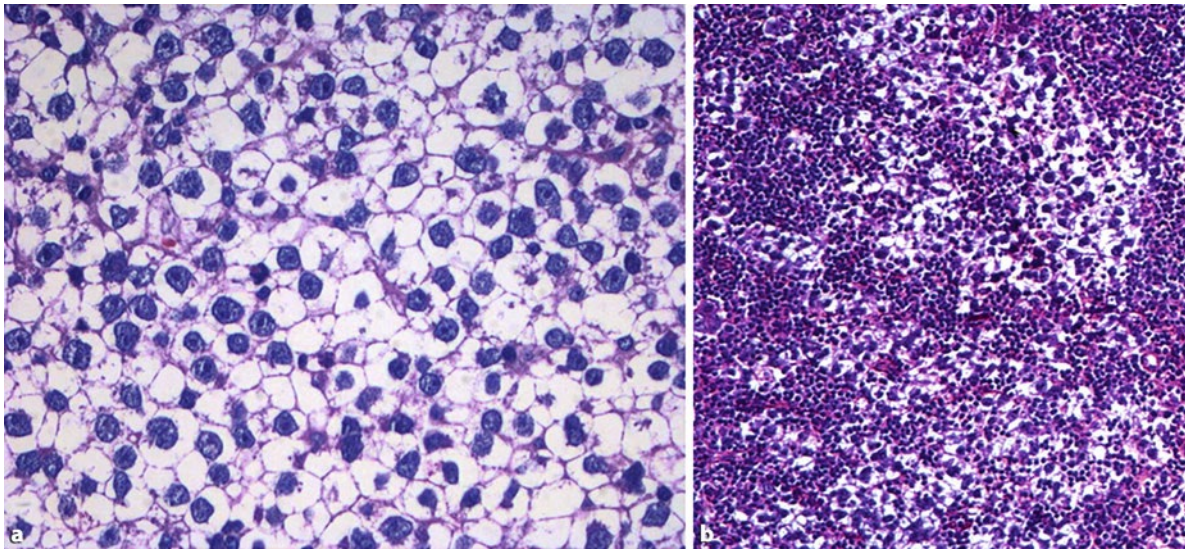



**Abb. 1.49a,b** Seminom. **a** Tumorzellen mit wasserklarem Zytoplasma, **b** typische lymphozytäre Infiltration

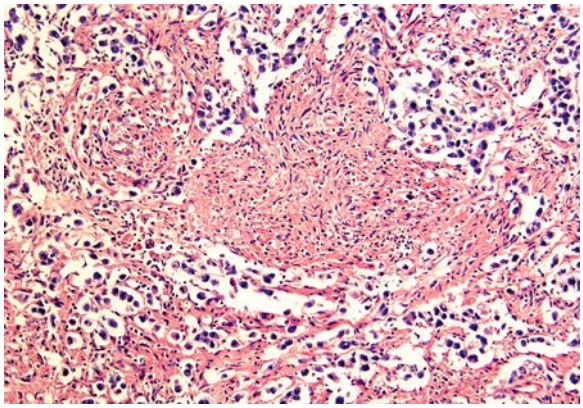


**Abb. 1.50** Granulomatöses Seminom

Diese Varianten haben keine prognostische Bedeutung.

Das Seminom mit βHCG-positiven synzytiotrophoblastären Riesenzellen ist hingegen eine anerkannte Entität [92] (Abb. 1.55). In H&E-gefärbten Präparaten findet man diese Riesenzellen bei etwa 4 % aller Seminome. Mit Hilfe der Immunhistochemie zur Darstellung des βHCG steigt ihr Anteil allerdings auf bis zu 25 % [289, 290]! Synzytiotrophoblastäre Riesenzellen liegen meist perivaskulär und verursachen Tumoreinblutungen, die nicht selten auch schon makroskopisch sichtbar sind. Die Riesenzellen besitzen zahlreiche Kerne und gelegentlich auch intrazytoplasmatische Vakuolen.

*Immunhistochemie:* Seminome reagieren regelmäßig oder sporadisch mit einer großen Anzahl von Antikörpern [92, 295, 304, 452]. Für die Routine wichtig ist, dass 85–100 % dieser Geschwülste eine diffuse positive membranöse oder perinukläere Reaktion mit PLAP (Abb. 1.56) und CD117 (c-kit) aufweisen (Abb. 1.51b). SAAL4 zeigt in 100 % der Fälle eine positive nukleäre Reaktion, allerdings von sehr unterschiedlicher Färbeintensität [44]. VASA ist ebenfalls ein sehr spezifischer AK, der Seminome und IKZNU-Zellen färbt [491]. Gelegentlich reagieren einzelne Tumorzellen positiv mit Zytokeratinantikörpern, wie CAM 5.2 (s. Abb. 1.54), AE1/3, und auch mit CD30 (Ki-1 oder Ber-H2) [163]. Von der Verwendung anderer Zytokeratinantikörper für die Diagnostik (CK7, CK8, CK18) wird abgeraten, weil die Ergebnisse in der Literatur sehr widersprüchlich und deswegen für die Diagnose daher wenig hilfreich sind (Tab. 1.14).

Synzytiotrophoblastäre Riesenzellen sind positiv für βHCG, aber auch für CK8, 18 und 19 [451]. In Seminomen mit synzytiotrophoblastären Riesenzellen reagieren auch einzelne mononukleäre Zellen positiv mit βHCG. Es handelt sich dabei wahrscheinlich um Zellen des intermediären Trophoblasts.

*Elektronenmikroskopie:* Seminomzellen zeigen große ultrastrukturelle Ähnlichkeiten mit Spermatogonien. Es werden drei Zelltypen unterschieden [165]: große, meist noch intraluminal in Tubuli oder an der Peripherie des Tumors gelegene Zellen, die vor allem durch ihre einseitige, polare Anordnung von Glykogen auffallen. Diese Zellen haben einzelne Mikrovilli an der Oberfläche und Desmosomen als Kontaktorganellen. Der zweite Zelltyp ist kleiner und enthält wesentlich weniger Glykogen, dafür aber mehr Membranstrukturen und Vesikel. Der dritte Zelltyp hat eine glatte Oberfläche, kaum Organellen, kaum Glykogen und keine Desmosomen. Gelegentlich sind „Annulate lamellae" sichtbar. Der Kern ist bei allen Zelltypen rund mit granuliertem Karyoplasma und meist zwei Nukleolen.

**Zytogenetik und DNA-Gehalt.** Alle Seminome sind aneuploid [162, 431]. Berichte über diploide Seminome beruhen, wie man heute weiß, auf einem Messfehler: lymphozytenreiche Seminome ergeben mit der

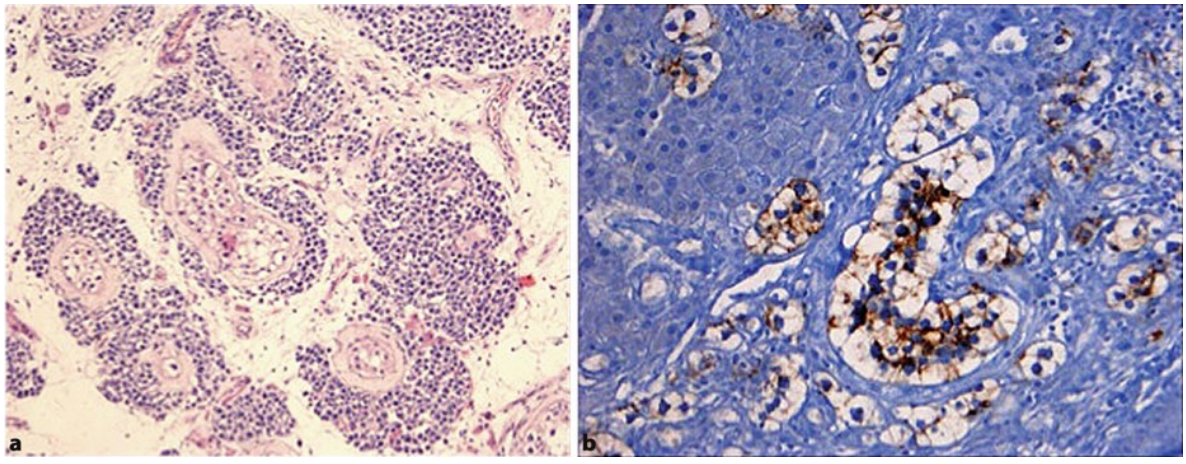



**Abb. 1.51a,** b Seminom. **a** Peritubuläre Ausbreitung. **b** CD117- (c-kit) positive intratubulär wachsende Tumorzellen, umgeben von hyperplastischen Leydig-Zellen

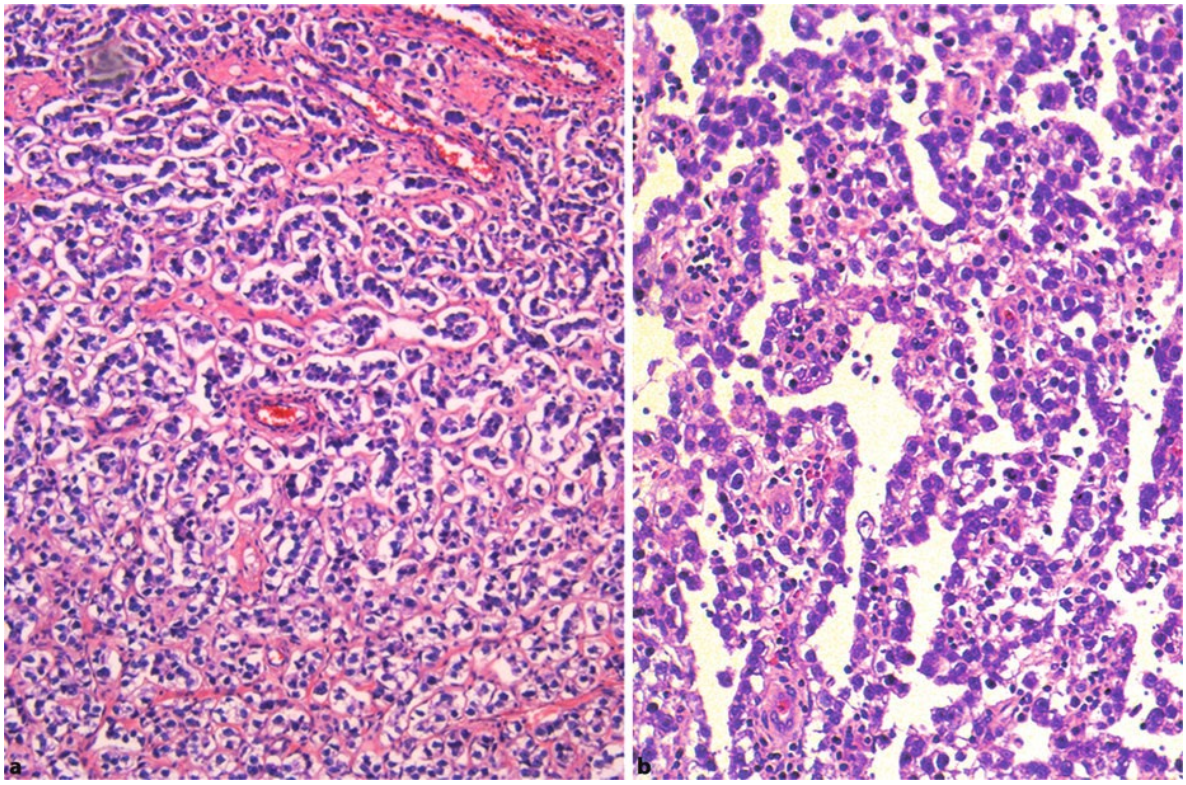



**Abb. 1.52** Tubuläres (**a**) und glanduläres Seminom (**b**)

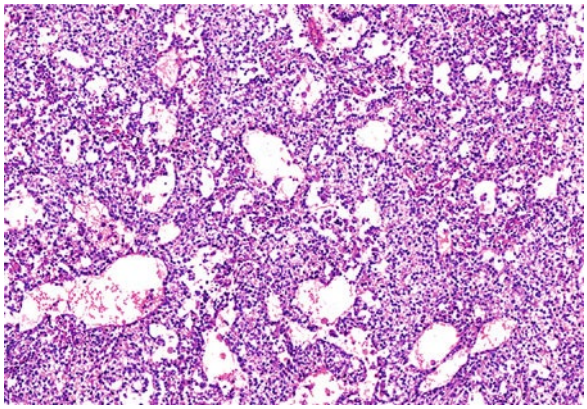


**Abb. 1.53** Mikrozystisches Seminom

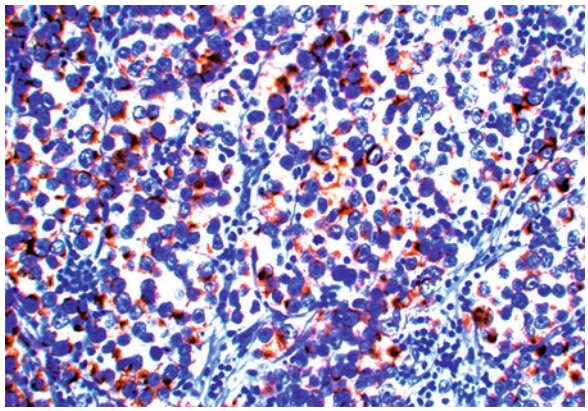


**Abb. 1.54** Anaplastisches Seminom mit zytokeratinpositiven Tumorzellen

Durchflusszytometrie eine diploide Stammlinie, die der Stammlinie der Lymphozyten, aber nicht der der Tumorzellen entspricht.

Zytogenetische Untersuchungen zeigen Anomalien mit Zugewinn von Chromosomen 7, 8, 12, 21 und X sowie Verlust von Chromosomen 11, 13, 18 und Y [460]. Die häufigste strukturelle Chromosomenanomalie ist das Isochromosom i(12p), das in mehreren Kopien auftreten kann. Die Zahl der Kopien ist in Seminomen aber niedriger als in den nichtseminomatösen KZT [457] (Abb. 1.62).

**Differenzialdiagnose.** Gut fixierte Tumoren bereiten keine diagnostischen Schwierigkeiten. Schlecht fixierte können bei fehlender Erfahrung leicht mit embryonalen Karzinomen (EC) verwechselt werden, weil sich das Zytoplasma auflöst oder stärker basophil bis amphiphil färbt. Eine starke lymphozytäre oder sogar granulomatöse Reaktion spricht eher für ein Seminom, während

**Tab. 1.14** Immunoreaktivität (% positive Tumoren) verschiedener Keimzelltumoren für gängige Antikörper

| | PLAP | CD117 | CAM 5.2 | CD30 | EMA | α-FP | βHCG | Inhibin | OCT 3/4 | SAAL4 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intratubuläre Keimzellneoplasie | 70–100 | 70–100 | | <10 | | | | 0 | 100 | 100 |
| Seminom | 70–100 | 70–100 | <10 | <10 | <10 | 0 | | 0 | 100 | 100 |
| Embryonales Karzinom | 70–100 | 0 | 100 | 100 | <10 | 40–70 | | 0 | 100 | 100 |
| Dottersacktumor | 40–70 | 100 | 100 | <10 | <10 | 70–100 | 0 | 0 | | 100 |
| Choriokarzinom | | | 100 | | 40–70 | 0 | 100 | 70–100 | | 100 |
| Solitäre Synzytiotrophoblastäre Riesenzellen | | | 100 | | 40–70 | 0 | 100 | 100 | | 0 |
| Spermatozytäres Seminom | 0 | 40–70 | punktförmig | | | 0 | | | | 100 |

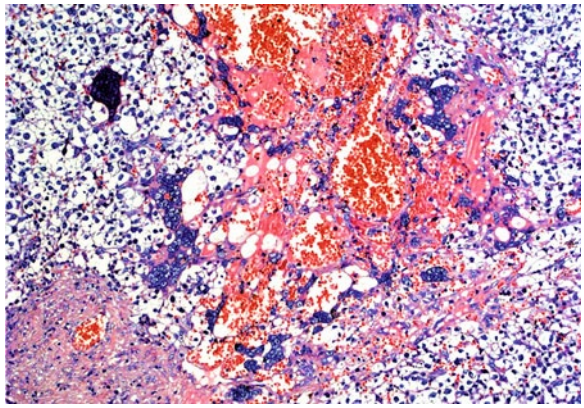


**Abb. 1.55** Seminom mit synzytiotrophoblastären Riesenzellen

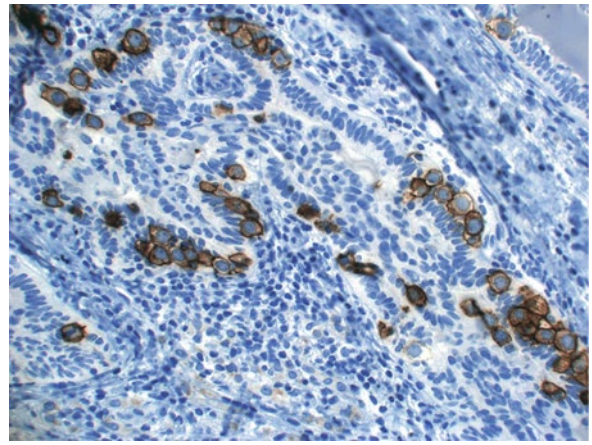


**Abb. 1.56** Rete-testis-Infiltration durch PlAP-positive Seminomzellen

echte drüsige und papilläre Strukturen ein Seminom ausschließen. PLAP färbt die Seminomzellen meist zart und permembranös, die EC-Zellen hingegen diffus und stark. Für die Abgrenzung von Seminomen und EC eignen sich am besten CD117 und CD30: Seminome sind grundsätzlich CD117-positiv/CD30-negativ [162], EC sind CD117-negativ/CD30-positiv.

Gelegentlich kann die solide Variante des Dottersacktumors einem Seminom ähneln. Hyaline Globuli und interzelluläre Basalmembranen findet man aber in Seminomen nicht. Dottersacktumoren sind stark positiv für Panzytokeratine und zumindest herdförmig für Alpha-Fetoprotein (AFP). Seminome sind stets AFP-negativ. Besonders wichtig ist die klare diagnostische Abgrenzung der Seminome mit synzytiotrophoblastären Riesenzellen vom Choriokarzinom, da Letzteres eine völlig andere Behandlung benötigt. Choriokarzinome dürfen nur dann diagnostiziert werden, wenn neben dem Synzytiotrophoblast auch der Zytotrophoblast eindeutig erkennbar ist. Die alleinige Anwesenheit synzytiotrophoblastärer Riesenzellen rechtfertigt keinesfalls die Diagnose eines Choriokarzinoms!

Selten können tubuläre Seminome auch Sertoli-Zell-Tumoren ähneln. Tumoren des Gonadenstromas sind aber stets PLAP-negativ und zeigen keine lymphozytäre Begleitreaktion. Darüber hinaus findet man in deren

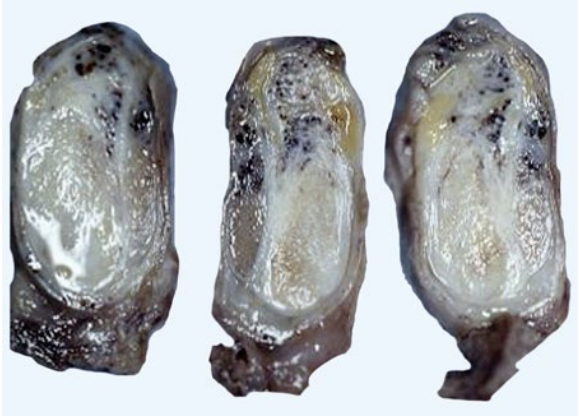


**Abb. 1.57** Spermatozytäres Seminom. Charakteristische mukoid-gelatinöse Schnittfläche

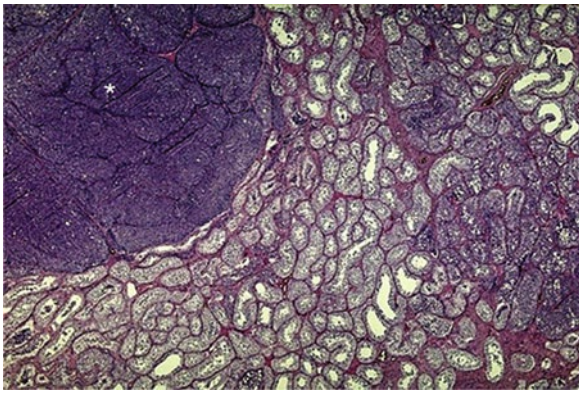


**Abb. 1.58** Spermatozytäres Seminom. Expansives Wachstum (*) des Haupttumors und weit entfernte intratubuläre Ausläufer

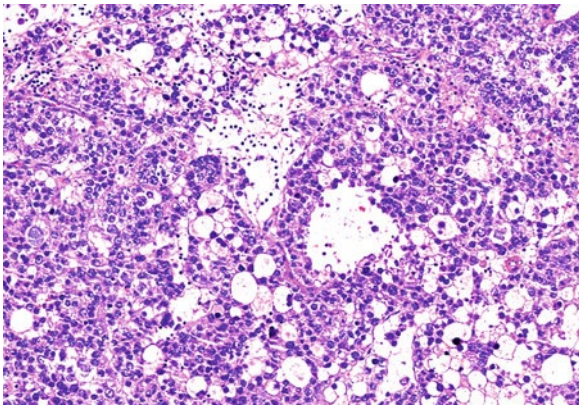


**Abb. 1.59** Spermatozytäres Seminom. Interstitielles Ödem mit Pseudozysten

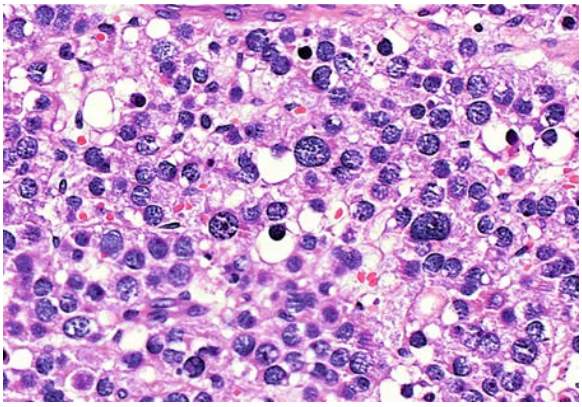


**Abb. 1.60** Drei Zelltypen des spermatozytären Seminoms: große Zellen mit fädigem Chromatin, ähnlich dem meiotischen Spirem; die mengenmäßig überwiegenden mittelgroßen und die kleinen Zellen mit pyknotischem Kern

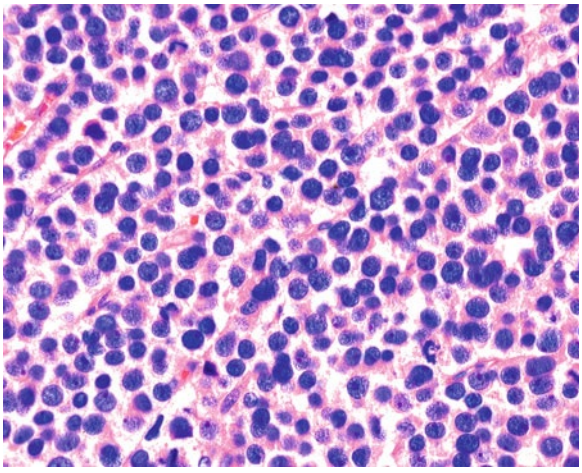


**Abb. 1.61** Anaplastisches spermatozytäres Seminom: reichlich Mitosen und Zellkerne mit großen Nukleolen

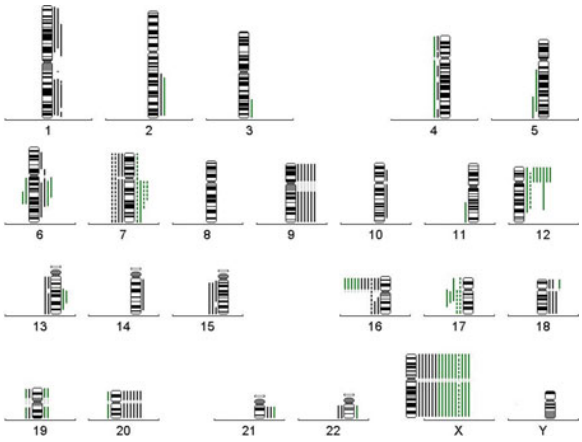



**Abb. 1.62** CGH. Typische Zunahme (*Linien rechts* des Chromosoms) des p12 beim klassischen Seminom (*grün*) und des ganzen Chromosoms 9 beim spermatozytären Seminom (*schwarz*)

1

**Tab. 1.15** Keimzelltumoren: prognostische Faktoren

| Tumor | Prognose |
|---|---|
| *Seminom* | |
| Durchmesser >40 mm | Ungünstig |
| Invasion des Rete testis | Ungünstig |
| Gefäßinvasion | Ungünstig |
| Alter <30 | Ungünstig |
| *Nichtseminomatöse Keimzelltumoren* | |
| Gefäßinvasion | Ungünstig |
| Hoher Prozentanteil embryonales Karzinom | Ungünstig |
| Teratomanteile vorhanden | Günstig! |

Umgebung keine IKZNU. Gleiches gilt für die Abgrenzung maligner Lymphome im Hoden, die üblicherweise bei wesentlich älteren Männern auftreten.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Seminome führen zu schmerzloser Hodenschwellung. Solche mit synzytiotrophoblastären Riesenzellen führen zu leicht erhöhten βHCG-Werten im Serum. Hohe AFP-Werte bedeuten, dass das Seminom mit einem Dottersacktumor kombiniert sein kann, oder, was nicht selten vorkommt, dass es sich um Messfehler des Labors handelt!

Seminome metastasieren primär in die retroperitonealen Lymphknoten, die recht groß werden und manchmal durch Obstruktion der Harnleiter auf den Tumor aufmerksam machen können. Dies ist besonders häufig der Fall beim sog. „ausgebrannten Seminom", bei dem im Hoden nur noch eine Narbe mit oder ohne IKZNU in den Tubuli zu finden ist. Hämatogene Metastasen entwickeln sich erst nach dem Lymphknotenbefall und sind heutzutage selten. Sie kommen meist bei Patienten vor, die sich der postoperativen Kontrolle und Therapie entzogen haben. Hämatogene Metastasen findet man in der Leber, der Lunge und in den Knochen.

Klassischerweise wurde nach der Orchidektomie eine Bestrahlung der ipsilateralen inguinalen und der paraaortalen und parakavalen Lymphknoten bis zum Zwerchfell angeschlossen. Mit dieser Therapie gelingt es, etwa 95 % der Patienten zu heilen. Bei Rezidiven wird eine Chemotherapie mit platinhaltigen Präparaten bevorzugt, wobei öfter bereits a priori die Therapie mit Carboplatin der Strahlentherapie vorgezogen wird.

Patienten mit Tumoren, die auf den Hoden begrenzt sind, können nach der Tumorentfernung ohne postoperative Therapie auch nur beobachtet werden („wait and see"). Die Rezidivrate ist vor allem vom Tumordurchmesser und von der Invasion des Rete testis abhängig (s. Abb. 1.56), während die Tumorinvasion der Lymph- oder Blutgefäße (pT2) für die Prognose möglicherweise weniger bedeutend ist [468] (Tab. 1.15). Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass die Chemotherapie der Hodentumoren erhebliche Spätfolgen haben kann. Das „metabolische Syndrom", Herzinfarkte und sekundäre Neoplasien treten signifikant häufiger auf als bei nicht therapierten Patienten [468].

## Spermatozytäres Seminom

### *ICD-O 9063/3*

**Definition.** Es handelt sich um einen Keimzelltumor, aufgebaut aus drei verschieden großen Zellpopulationen, die kleinsten mit den Lymphozyten vergleichbar, die größten mit über 100 µm im Durchmesser. Die mittelgroßen Tumorzellen überwiegen.

**Epidemiologie.** In Ermangelung genauer Daten, wurde in den vielen Fallstudien die Häufigkeit des spermatozytären Seminoms nur als Prozentanteil der Seminome errechnet und variierte zwischen 2 und 12 % [91]. Eine bevölkerungsbezogene australische Untersuchung [47], die eine Periode von 20 Jahren und 9658 KZT umfasste, zeigte die extreme Seltenheit dieses Tumors. Spermatozytäre Seminome machen 0,61 % aller KZT und 1,1 % aller Seminome aus und ihre wahre Inzidenz beträgt 0,3/1 Mio. für Männer im Alter unter 55 und 0,8/1 Mio. für jene über 55 Jahre. In der zwanzigjährigen Beobachtungsperiode wurde zwar ein Trend zur Inzidenzsteigerung beobachtet (2,3 %/Jahr), der aber wegen der starken Streuung keine statistische Signifikanz erlangte.

Die erkrankten Männer waren im Durchschnitt 53,5 Jahre alt. Im Gegensatz zur gängigen Lehrmeinung, dieser Tumor käme nur selten vor dem 50. Lebensjahr vor, zeigte diese Untersuchung, dass gut ein Viertel aller Erkrankten jünger als 40 Jahre war!

Ethnische Unterschiede sind unbekannt, und auch für die KZT bekannte Risikofaktoren spielen bei der Entstehung keine Rolle [91].

**Morphologie.** Spermatozytäre Seminome sind typischerweise zum Zeitpunkt der Diagnose recht groß und auf den Hoden beschränkt. Ein Übergreifen auf den Nebenhoden wurde gelegentlich beobachtet [91]. Der Tumor ist makroskopisch meist gelappt und hat eine sehr charakteristische mukoide bis gelatinöse Schnittfläche (Abb. 1.57). Blutungen und Nekrosen sind meist kleinflächig und umschrieben (es sei denn,

das spermatozytäre Seminom ist mit einem Sarkom vergesellschaftet).

Der Tumor wächst expansiv, der Tumorrand ist gegenüber dem übrigen Parenchym meist scharf begrenzt. Allerdings findet man mikroskopisch sowohl in den benachbarten als auch in den weit entfernten Tubuli intratubuläre Tumorzellen, manchmal sogar zusammen mit präexistenter Spermiogenese (Abb. 1.58), was aber nicht mit einer IKZNU verwechselt werden darf. Das interstitielle Ödem führt zur Bildung von (pseudo-)zystischen Räumen oder zur pseudodrüsigen Anordnung der Tumorzellen (Abb. 1.59).

Zytologisch kann man folgende drei verschiedene Zelltypen unterscheiden (Abb. 1.60):

- Kleine Zellen mit einem Durchmesser von 6–8 µm mit kleinem hyperchromatischen und runden Kern und einem schmalen azidophilen Zytoplasmasaum.
- Mittelgroße Zellen mit einem Durchmesser von 15–20 µm mit runden Kernen, feinkörnigem Chromatin und eosinophilem Zytoplasma. Diese Zellen überwiegen mengenmäßig.
- Besonders große Zellen mit einem Durchmesser von 50–150 µm sind weniger zahlreich und meist einzeln liegend. Der große Kern hat ein grobfädiges Chromatin, das an das Spirem der meiotischen Zellteilung erinnert (Spermatozyten!). Das Zytoplasma ist blass eosinophil.

Das Zellbild ist insgesamt recht polymorph, die Mitosen sind zahlreich und oft atypisch, so dass die Morphologie den Eindruck einer ziemlich aggressiven und bedrohlichen Geschwulst vermittelt.

Im Gegensatz zum Seminom ist die lymphozytäre Infiltration recht bescheiden, während die granulomatöse Reaktion gänzlich fehlt. In den benachbarten Tubuli findet man deutlich erkennbare Tumorzellen, aber nie die IKZNU.

Eine seltene Variante ist das mitosenreiche „anaplastische" spermatozytäre Seminom, das nur aus den mittelgroßen Zellen aufgebaut ist, wobei die Kerne große Nukleolen besitzen (Abb. 1.61) [4]. Im einem Fall hat dieser Tumor nicht nur in die Lymphknoten, sondern auch in Lunge, Leber und Niere metastasiert [273].

Das spermatozytäre Seminom mit Sarkom ist eine neuerdings mehrfach beschriebene, prognostisch aber ungünstige Variante, deren Histogenese völlig unklar ist. Typische Zellen des spermatozytären Seminoms sind vermischt mit Sarkomzellen, die entweder nur spindelig differenziert sind oder deutlich als Rhabdomyosarkom bzw. Chondrosarkom imponieren [443].

*Immunhistochemie:* Die Angaben über die Reaktionsmuster der Tumorzellen sind sehr widersprüchlich. Die PLAP-Reaktion ist grundsätzlich negativ, wenn auch gelegentlich einzelne Tumorzellen reagieren können [38]. Relativ konstant findet sich eine perinukleäre CAM-5.2-Expression in Form von kleinen Tropfen („dot-like"). Eine positive membranöse CD117-Reaktion wurde in zwei Untersuchungen von einer kleinen Fallzahl jeweils bei 40 und 100 % der Fälle beobachtet, allerdings nicht in allen Tumorzellen [78, 215]. Beide immunhistochemischen Reaktionen können aber auch vollkommen negativ ausfallen, so dass negative Ergebnisse keine differenzialdiagnostische Bedeutung besitzen. Im Gegensatz dazu sind die Tumorzellen immer SAAL-4-positiv [44, 272].

*Elektronenmikroskopie:* Auffallend sind die prominenten Nukleolen sowie gelegentlich filamentöse Chromosomen, wie sie im Leptotene-Stadium der meiotischen Prophase zu sehen sind [366]. Außerdem sind die Tumorzellen durch interzelluläre Brücken verbunden oder sie kontaktieren mit Macula-adherens-Junktionen. Am Rande der Tumorzellnester werden die Zellen von Basalmembranen umgeben. Die Zellorganellen bestehen hauptsächlich aus Mitochondrien [432]. Der Glykogengehalt ist gering.

**Zytogenetik und DNA-Gehalt.** Der DNA-Gehalt der Tumorzellen kann euploid oder aneuploid sein, meist sind die Zellen tetraploid [215, 431]. Die Ploidie ist offensichtlich vom Zelltyp abhängig: Die kleinen lymphozytenähnlichen Zellen sind offenbar diploid, bei den großen wurden hochploide Werte bis 42 C gemessen [431, 432]!

Der Tumor zeigt multiple Chromosomenaberrationen, ein Zugewinn von Chromosom 9, auf dem das Kandidatengen DMRT1 lokalisiert ist [229], ist allerdings für diesen KZT nahezu spezifisch (Abb. 1.62) [460]. Dieses Meiose-Regulator-Gen findet man auch in einigen wenigen Zellen der IKZN, verschwindet aber in den invasiv wachsenden KZT; in den spermatozytären Seminomen ist es hingegen amplifiziert. Interessanterweise findet man DMRT1 in den Seminomen des Hundes, die aber morphologisch weitgehend mit dem SpS des Mannes ident sind [39]. Die genaue Rolle des Gens in der Onkogenese des SpS ist allerdings weitgehend unbekannt.

**Differenzialdiagnose.** Es gibt keinen anderen Hodentumor, bei dem so viele diagnostische Fehler gemacht werden wie beim spermatozytärem Seminom. Das bunte und äußerst polymorphe Zellbild verleitet gerne zur Diagnose „atypisches Seminom" oder „malignes Lymphom". Auch Diagnosen wie z. B. „maligner Leydig-Zell-Tumor" oder „Dottersacktumor" sind bei Schnittseminaren oder in der Konsiliartätigkeit nicht selten anzutreffen. Immunhistochemische Untersuchungen sind für die pathohistologische Diagnostik dieses Tumors derzeit nicht hilfreich. Die Makroskopie sowie das Erkennen der charakteristischen drei Zellty-

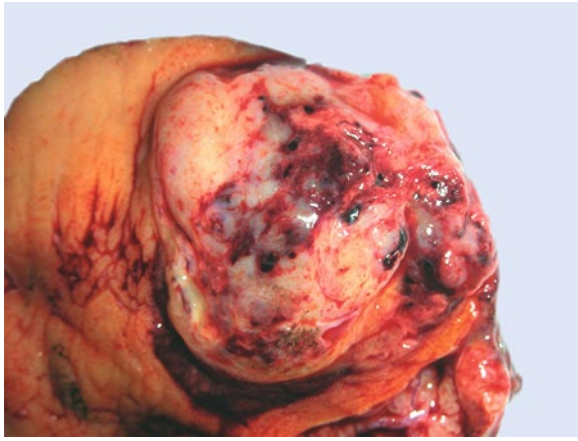


**Abb. 1.63** Embryonales Karzinom, Makroskopie

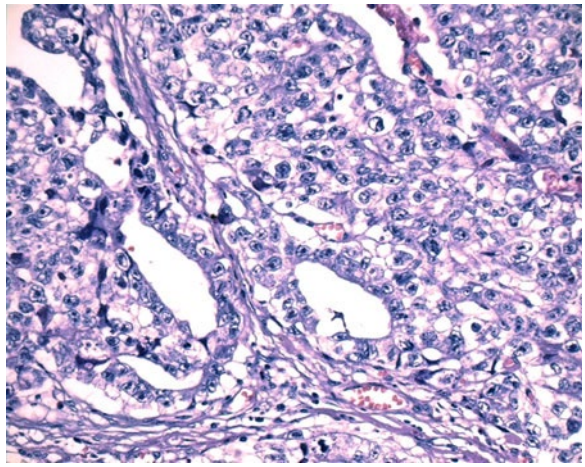


**Abb. 1.64** Embryonales Karzinom mit solidem und drüsigem Wachstumsmuster

pen und die spiremähnliche Chromatinstruktur sind ein sicherer Wegweiser für die korrekte Diagnose. Bei Lymphomverdacht sollte man zum sicheren Ausschluss lymphomspezifische immunhistochemische Untersuchungen anwenden.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Wie die meisten KZT zeigt auch dieser eine schmerzlose Hodenschwellung. Die Tumormarker sind stets negativ. Reine spermatozytäre Seminome benötigen nach der Orchidektomie keine weitere Therapie. Von den vielen Fallbeschreibungen über Lymphknotenmetastasen von SpS blieben nur 6 Fälle übrig, die einer kritischen Reevaluierung standhielten, bei den übrigen handelte es sich durchweg um, in der präimmunohistochemischen Ära fehlgedeutete, maligne Lymphome [272]. Vier Patienten starben an allgemeiner Metastasierung, ein weiterer starb an den Folgen der Chemotherapie und einer mit Lymphknotenmetastasen hat um 8 Jahre die Chemotherapie ohne weitere Rezidive überlebt [272]. Die Überlebenszeit betrug bei den Verstorbenen zwischen 9 und 25 Monate.

Extrem bösartig ist allerdings die Kombination von spermatozytärem Seminom und Sarkom. Nur zwei Patienten haben über ein Jahr überlebt [91, 443]. Es metastasiert die Sarkomkomponente, und zwar meist rasch in die Lunge.

## Embryonales Karzinom

### *ICD-O 9070/3*

**Synonyme.** Bisweilen noch verwendetes Synonym: malignes Teratom undifferenziert (Britische Klassifikation nach Pugh [348]).

**Definition.** Es handelt sich um einen KZT, aufgebaut aus deutlich epithelial aussehenden Zellen mit hellem oder granuliertem Zytoplasma und einem unregelmäßig geformtem Kern.

**Epidemiologie.** In reiner Form machen embryonale Karzinome (EC) nur etwa 2–10 % der KZT aus, während sie bei den Mischtumoren mit 80 % sehr stark vertreten sind. Die Patienten sind mit durchschnittlich 30 Jahren die ältesten mit nichtseminomatösem KZT. Das EC findet sich sehr selten bei Kindern und Jugendlichen sowie nach dem 50. Lebensjahr (s. Tab. 1.13).

**Morphologie.** EC sind *makroskopisch* bei Diagnosestellung meist kleiner und gegen das gesunde Parenchym verglichen mit Seminomen nicht so scharf abgegrenzt. Die Schnittfläche ist fein granuliert, grau bis rötlich und meist von deutlich erkennbaren Nekrosen und kleinen Blutungen durchsetzt (Abb. 1.63).

*Mikroskopisch* wächst das EC wie eine echte epitheliale Geschwulst in soliden Komplexen oder bildet drüsige und papilläre Strukturen, die an Adenokarzinome erinnern (Abb. 1.64). Gelegentlich breitet sich das EC nur intratubulär aus und bildet echte Komedostrukturen mit zentraler Nekrose, wie beim Mammakarzinom (Abb. 1.65). Eine lymphozytäre Infiltration ist meist vorhanden aber diskret ausgebildet, Granulome sind selten.

Die Tumorzellen sind vorwiegend polygonal, können aber auch kubische oder hochprismatische Form zeigen. Das Zytoplasma variiert von klar, über amphiphil oder granuliert eosinophil bis basophil. Die Zellgrenzen sind undeutlich. Die sich oft überlappenden Kerne sind groß mit grobem Chromatin und meist mehreren großen Nukleolen. Die Mitoserate ist hoch,

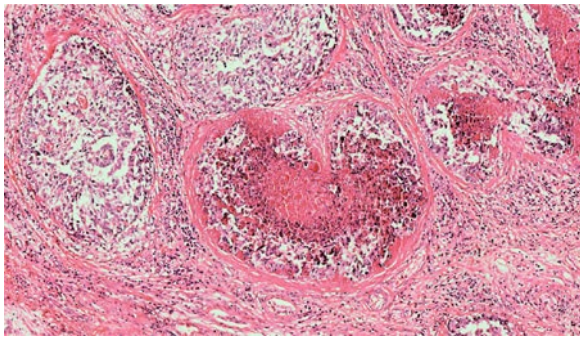


**Abb. 1.65** Embryonales Karzinom mit Komedonekrosen

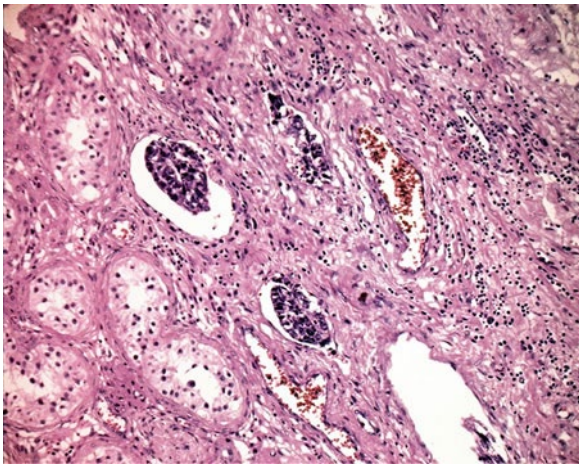


**Abb. 1.66** Embryonales Karzinom. Gefäßeinbrüche

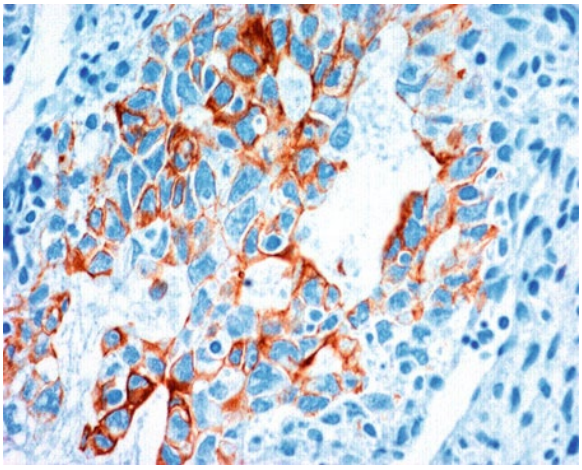


**Abb. 1.67** Embryonales Karzinom. CD30-positive Tumorzellen

was für die Aggressivität des Tumors spricht. Auch synzytiotrophoblastäre Riesenzellen sind häufig eingestreut und sollten nicht zur Diagnose eines Choriokarzinoms verleiten. Bei keinem anderen KZT sind Gefäßeinbrüche so häufig – sie lassen sich unschwer bei einem Großteil der Fälle (64 %) [270, 452] feststellen (Abb. 1.66).

*Immunhistochemie:* Die Zellen des EC reagieren stark positiv mit polyklonalen Zytokeratinantikörpern (CAM 5.2, AE1/3), SAAL4 und CD30 (Ki-1 bzw. Ber-H2), während EMA nicht exprimiert wird (Abb. 1.67) [304]. PLAP ist in etwa 80–90 % der Fälle membranös und auch zytoplasmatisch positiv, allerdings nur fokal und nicht diffus wie bei den Seminomen. In der Literatur [452] werden bezüglich positiver Reaktion der EC mit AFP unterschiedlich hohe Prozentsätze (2–33 %) angegeben. Es dürfte sich dabei aber wohl um kleine Herde oder Einzellzellen einer Dottersacktumorkomponente handeln, die in der konventionellen Mikroskopie nicht auffallen, oder aber es handelt sich um eine beginnende Weiterentwicklung des EC in Richtung Dottersacktumor. Selbstverständlich sind eingestreute synzytiotrophoblastäre Riesenzellen, die auch beim EC vorkommen, βHCG-positiv. Weitere, allerdings nur gelegentlich positive, fokale Reaktionen können mit CD117, „human placental lactogen" (HPL), Leu 7, spezifischem β1-Glykoprotein (SP1) und Vimentin [92, 452] beobachtet werden.

Exprimieren in den Metastasen nach Chemotherapie EC-Zellen noch immer CD30, bedeutet das, dass der Tumor auf die Therapie nicht reagiert hat und somit auch die Prognose ungünstig beeinflusst wird [115].

*Elektronenmikroskopie:* EC-Zellen sind durch Desmosomen miteinander verbunden und bilden an der Zelloberfläche Mikrovilli, die in primitive Spalträume ragen. Basalmembranen umsäumen Zellgruppen. Der Kern ist auffallend groß und stark gelappt mit großen Nukleolen. Im Zytoplasma ist der Golgi-Apparat stärker ausgebildet als im Seminom. Des Weiteren sind im Zytoplasma Bündel von Zytokeratinfilamenten zu finden [10, 421].

**Zytogenetik und DNA-Gehalt.** EC sind stets aneuploid bzw. sogar triploid, was dafür spräche, dass sie sich aus Seminomen entwickeln, nachdem diese Chromosomen verloren haben. Die Zytogenetik zeigt wenige spezifische Anomalien, lediglich Isochromosom i(12p) ist in den meisten Fällen nachweisbar. Es besteht eine Korrelation zwischen der Aggressivität des Tumors und der Anzahl von Isochromosomkopien [86]. Es gibt zahlreiche Berichte über Mutationen von Protoonkogenen (N-ras, c-Ki-ras, c-Ha-ras1, c-raf1, c-fos, N-myc), die allerdings meist in Zellkulturen beobachtet wurden. Ihre theoretische oder praktische Bedeutung für den klinischen Alltag ist aber noch unklar [452].

**Differenzialdiagnose.** Die Unterscheidung von EC und Seminom hat therapeutische Konsequenzen, die Verwechslung mit einem Dottersacktumor hat keine Folgen für den Patienten. Die Diagnose Dottersacktumor

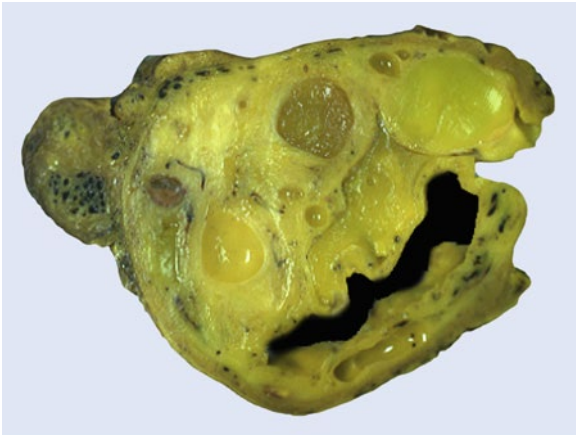


**Abb. 1.68** Dottersacktumor. Makroskopie (Präparat mit Bouin-Lösung fixiert)

beruht auf der deutlich erkennbaren Morphologie dieses Tumors und nicht auf der positiven AFP-Reaktion. Großzellige („immunoblastische") Lymphome können eventuell auch mit EC verwechselt werden, besonders wenn das Lymphom Ki-1 (CD30) positiv ist. Derartige Lymphome können mit üblichen Lymphommarkern (CLA, CD28 etc.) nicht klar identifiziert werden, daher sollte man in solchen Fällen Zytokeratinantikörper und/oder PLAP zur Abgrenzung EC/Lymphom verwenden.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Das EC verursacht bei etwa 80 % der Patienten eine schmerzhafte Hodenschwellung. 10 % haben bereits Symptome, die sich von Metastasen ableiten lassen, 10 % haben eine Gynäkomastie zum Zeitpunkt der Diagnose. Selbst akute Todesfälle durch Lungenembolie bei klinisch unerkanntem Tumor wurden beschrieben [377]. Viele Patienten haben erhöhte Tumormarker (AFP, βHCG, PLAP, LDH) [289].

Über die postoperative Therapie der nichtseminomatösen KZT gibt es keinen Konsens. Sind die Lymphknoten klinisch frei, wird manchmal trotzdem eine therapeutische und diagnostische Lymphadenektomie durchgeführt. Sind die Lymphknoten chirurgisch frei von Metastasen, so muss erst beim Auftreten von Rezidiven eine Chemotherapie angewandt werden. Viele klinische Gruppen treffen die postoperative Therapieentscheidung anhand der Morphologie des Primärtumors [283]. Sind keine Risikofaktoren (s. Tab. 1.15) vorhanden, wird nach der Orchidektomie keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt. Die Patienten werden klinisch mit bildgebenden Verfahren und Serumtumormarkerbestimmungen engmaschig kontrolliert („surveillance only"). Erst Rezidive, die nur in etwa der Hälfte der Fälle auftreten, werden chemotherapeutisch behandelt [70, 107, 292]. Das reine EC ist jener KZT, der nach dem Choriokarzinom das zweithöchste Metastasierungsrisiko besitzt. Konsens herrscht bezüglich der Chemotherapie, die immer auf Cisplatin beruht. Analysen der unterschiedlichen Formen des „Surveillance-only-Vorgehens" zeigen, dass ca. 98 % der Patienten ohne Krankheitsevidenz am Leben geblieben sind und dass 72 % der Patienten keine Chemotherapie benötigten [417].

Patienten mit ausgedehnten Lymphknoten- und/oder Organmetastasen werden zunächst energisch chemotherapiert, danach wird retroperitoneal lymphadenektomiert und, falls notwendig, eine chirurgische Entfernung der Organmetastasen angeschlossen.

## Dottersacktumor

### *ICD-O 9071/3*

**Synonyme.** Yolk-sac-Tumor, Orchioblastom [348], Endodermal-sinus-Tumor [436].

**Definition.** Tumor mit Strukturen, die den embryonalen Dottersack, die Allantois und das embryonale Mesenchym nachahmen.

**Epidemiologie.** Von seltenen Ausnahmen abgesehen, kommen Dottersacktumoren (DST) in reiner Form nur bei Kindern vor und sind bei Erwachsenen lediglich eine häufige (44 %) Teilkomponente eines gemischten nichtseminomatösen KZT. Über 80 % aller präpuberalen KZT sind DST, wobei die überwiegende Mehrheit davon in den ersten zwei Lebensjahren auftritt (Durchschnittsalter 17–18 Monate) [34]. Kryptorchismus ist für diesen Tumor kein Risikofaktor. Im Gegensatz zu den Erwachsenen erkranken in den USA schwarze Kinder gleich häufig an DST wie weiße Kinder. [35].

**Morphologie.** *Makroskopisch* sind die Tumoren solide oder auch zystisch gebaut und weich. An der Schnittfläche ist ihre Beschaffenheit nicht selten schleimig bzw. gelatinös, die Farbe ist grau-weißlich (Abb. 1.68).

Verglichen mit dem EC, ist dieser Tumor *mikroskopisch* vielgestaltiger, sowohl was die Zytomorphologie als auch die mikroskopische Struktur anbelangt. Das Zytoplasma der Tumorzellen ist auch deutlich heller. Die Tumorzellen bilden meist tubuläre Strukturen oder sind netzförmig angeordnet (Abb. 1.69).

Rein solide Komplexe sind selten (Abb. 1.70). Besonders charakteristisch sind perivaskuläre, Pseudorosetten-artig angeordnete Zellen, die nach Hedinger „knopfartig in eine Art Hohlraum des Tumors hineinragen" und „Schiller-Duval-Körper" genannt werden [151].

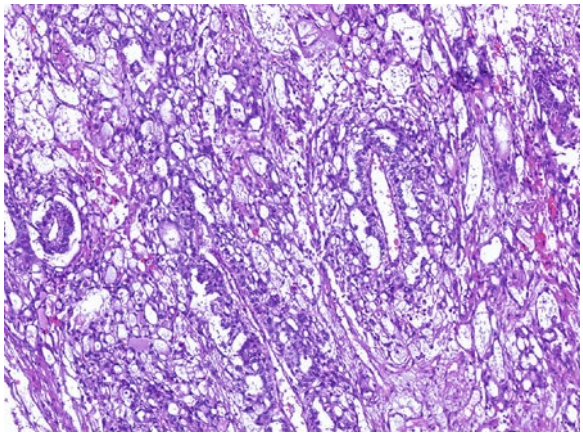


**Abb. 1.69** Dottersacktumor. Mikrozystisch-retikuläres Muster mit Schiller-Duval-Körper

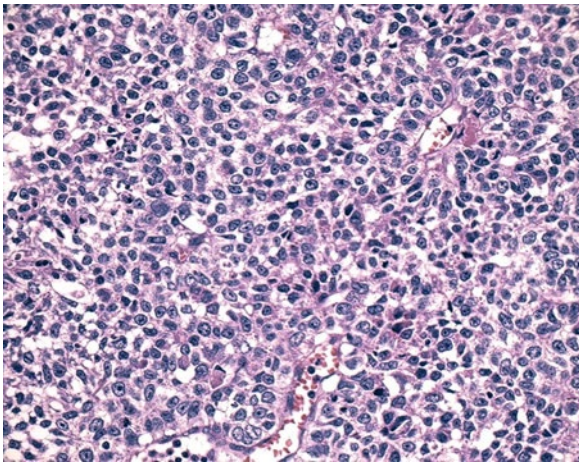


**Abb. 1.70** Dottersacktumor mit solidem Wachstumsmuster

Recht typisch sind PAS-positive, diastaseresistente hyaline Kugeln, die meist ≤1 µm groß sind, ausnahmsweise aber auch ansehnliche Größen bis 50 µm im Durchmesser erreichen (Abb. 1.71).

Die Mitoserate ist gewöhnlich auffallend hoch. Im Laufe der Jahre wurden aufgrund der Struktur und der auftretenden Zellformationen folgende verschieden Subtypen („pattern") unterschieden, die praktisch nie in reiner Form vorkommen und keine prognostische oder therapeutische Bedeutung besitzen [182, 183]:

- mikrozystisch-retikulär,
- makrozystisch,
- endodermalsinusartig,
- papillär,
- solid,
- glandulär-alveolar,
- myxomatös,
- sarkomatös – spindelzellig,
- dottersackähnlich,
- hepatoid,
- parietal.

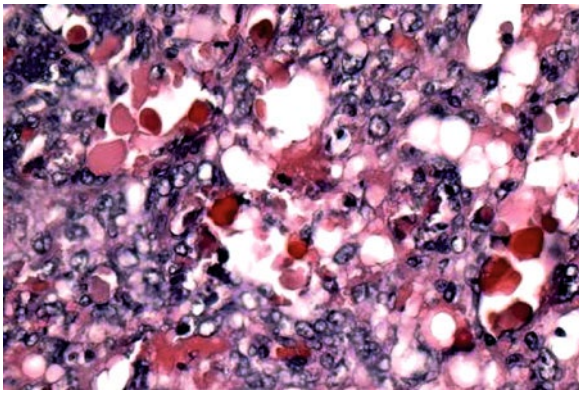


**Abb. 1.71** Für den Dottersacktumor charakteristische hyaline Kugeln

*Immunhistochemie:* DST sind zu 100 % Zytokeratin- und SAAL4-positiv (AE1/AE3, CAM 5.2) und im Gegensatz zu den embryonalen Karzinomen CD30-negativ. AFP ist in den meisten Fällen, aber nicht immer, positiv (74–100 %) [44, 182, 288, 304]. Vor allem bei Kindern finden sich offenbar auch AFP-negative Fälle [304]. Die AFP-Reaktion ist meist nur herdförmig positiv, daher ist die Untersuchung mehrerer unterschiedlicher Tumorabschnitte für eine korrekte Diagnose unerlässlich. Spindelzellige stromale Tumoranteile sind stets Vimentin-positiv, während die Reaktion mit Antikörper gegen PLAP mit einer Schwankungsbreite von 1–85 % diagnostisch wenig hilfreich ist [38, 304]. Andere AK, die gelegentlich oder nur herdförmig positiv mit den Tumorzellen reagieren (Laminin, CD34, Leu-7, NSE, Ferritin, Albumin), sind im klinischen Alltag für die Differenzialdiagnose von geringer Bedeutung.

*Elektronenmikroskopie:* Die epithelial aussehenden Zellen sind durch Desmosomen oder „tight junctions" miteinander verbunden. An der Oberfläche besitzen die Zellen deutlich ausgebildete Mikrovilli. In den drüsigen Tumoranteilen sind die Zellen den Enterozyten des Darms sehr ähnlich. Basalmembranen sind im extrazellulären Raum aber auch innerhalb des endoplasmatischen Retikulums zu finden. Die bereits lichtmikroskopisch gut sichtbaren hyalinen Kugeln erscheinen elektronenmikroskopisch als dichte osmiophile intrazytoplasmatische Einschlüsse [121, 315].

**Zytogenetik und DNA-Gehalt.** DST zeigen vorwiegend eine peritetraploide Stammlinie, allerdings wurden auch einige diploide Fälle beobachtet [95, 407].

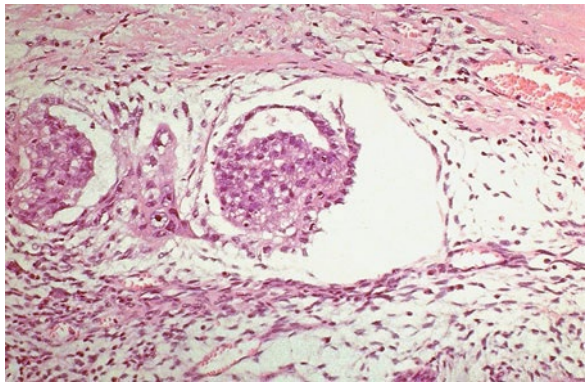


**Abb. 1.72** Polyembryom. „Embryoidkörper" in verschiedenen Entwicklungsstadien

Kindliche DST zeigen meist Anomalien der Chromosomen 1p,6q und 13q [331]. Das Isochromosom i(12p) kommt in kindlichen DST nicht vor.

**Differenzialdiagnose.** Der solide Subtyp des DST kann mit einem Seminom verwechselt werden. Die Dottersacktumorzellen sind im Gegensatz zum Seminom zu 100 % stark zytokeratinpositiv (CAM 5.2, AE1/AE3) und zumindest herdförmig AFP-positiv, was die therapierelevante Unterscheidung dieser beiden Tumoren erleichtert.

Die Unterscheidung von EC und DST ist von geringerer Bedeutung, weil die Therapie prinzipiell gleich ist. Die Differenzialdiagnose hat aber insofern eine Bedeutung, als der DST weniger aggressiv ist, d. h., der erwachsene Patient kann beobachtet werden, während der EC-Patient sofort therapiert werden sollte.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** DST führen zu schmerzloser Hodenschwellung und zeigen bei etwa 95 % der Patienten [182, 183] erhöhte AFP-Serumwerte. Die Behandlung der Erwachsenen folgt den üblichen Behandlungsprotokollen der nichtseminomatösen KZT.

Bei Kindern steht ein Konsens noch aus, ob im Stadium I sofort eine retroperitoneale Lymphadenektomie durchgeführt werden sollte oder ob wegen der geringen Lymphknotenmetastasierungsrate (4–14 %) eine abwartende Haltung gerechtfertigt ist [202]. Auch bezüglich der Prognose gibt es widersprüchliche Aussagen. Beobachtungen, nach denen Kinder unter dem 2. Lebensjahr bessere Überlebenschancen hätten als ältere Kinder, konnten in neueren Studien nicht bestätigt werden [370]. Diese lassen vermuten, die Prognose würde lediglich vom klinischen Stadium und von den AFP-Serumwerten abhängen.

## Polyembryom

*ICD-O 9072/3*

**Definition.** Das Polyembryom besteht aus histologischen Strukturen, die an einen präsomitischen, zwei Wochen alten Embryo erinnern.

**Epidemiologie.** Auch wenn die *Morphologie* des Polyembryoms unverkennbar ist, kommt der Tumor nie in reiner Form vor, sondern stets als kleine Teilkomponente eines gemischten nichtseminomatösen KZT. Dementsprechend sind Verlauf, Prognose und Therapie gleich wie bei den anderen gemischten KZT.

Die klassische *mikroskopische* Struktur, der Embryoidkörper („embryoid bodies"), besteht aus einer zentralen Platte aus kubischen, geschichteten, embryonalen karzinomähnlichen Zellen, und einem ventralen dottersackähnlichen Vesikel sowie einem dorsalen amnionähnlichen Raum (Abb. 1.72). Die Embryoidkörper sind von einem myxomatösem Stroma umgeben.

## Choriokarzinom und sonstige Trophoblasttumoren

*ICD-O 9100/3*

**Synonym.** Malignes trophoblastisches Teratom [348].

**Definition.** Das Choriokarzinom ist ein Tumor, aufgebaut aus Synzytiotrophoblast, Zytotrophoblast und intermediärem Trophoblast.

**Epidemiologie.** Es handelt sich um den seltensten aller KZT. In reiner Form beträgt seine Häufigkeit etwa 0,19 %. Selbst als Bestandteil eines gemischten KZT hat er nur eine Inzidenz von lediglich 0,8/100.000. Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt 25–30 Jahre (s. Tab. 1.13).

**Morphologie.** Das *makroskopische* Bild wird von Blutungen beherrscht (Abb. 1.73). Der meist kleine Tumor besteht aus einem blutigen Knoten, der von einem schmalen, weißlichen Tumorsaum umgeben wird.

*Mikroskopisch* zeigen sich die synzytio- und zytotrophoblastären Zellen in soliden, regellosen Haufen angeordnet. Der „Hintergrund" ist stets hämorrhagisch, d. h., die Tumorzellen sind von Einblutungen umgeben. Gelegentlich „sitzen" die synzytiotrophoblastären Riesenzellen kappenartig auf dem proliferierten Zyto-

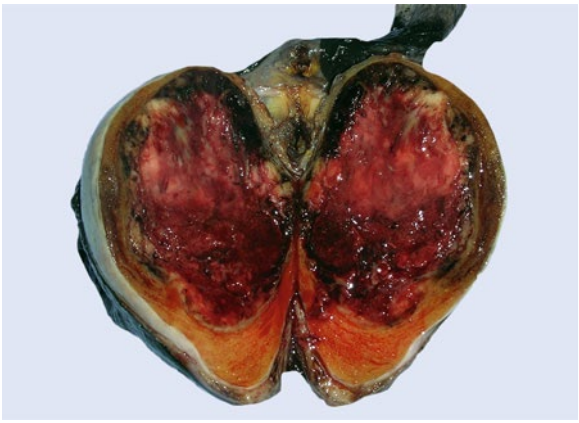


**Abb. 1.73** Choriokarzinom, Makroskopie

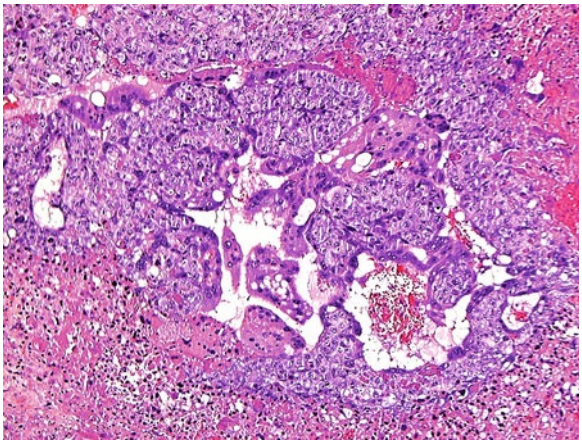


**Abb. 1.74** Choriokarzinom. Synzytiotrophoblastäre Riesenzellen liegen kappenartig auf dem proliferierten Zytotrophoblast

trophoblast und ahmen die Architektur der primitiven Plazentazotten nach. Die zytotrophoblastären Zellen sind klein und rundlich mit einem runden Kern und hellem bis wasserklarem Zytoplasma (Abb. 1.74). Ähnliche Zellen mit eosinophilem Zytoplasma entsprechen dem intermediären Trophoblast. Gelegentlich beobachtet man Tumoren, bei denen fast nur zytotrophoblastäre Zellen zu sehen und die charakteristischen synzytiotrophoblastären Riesenzellen kaum zu finden sind – diese Variante wird als „monophasisches Choriokarzinom" bezeichnet. Als „trophoblastischer Plazentatumor" (ICD-O 9104/1) wird ein Tumor bezeichnet, der ähnlich wie im Uterus aus Zellen des intermediären Zytotrophoblast aufgebaut ist. Diese Zellen sind größer als jene des Zytotrophoblasts und besitzen ein eosinophiles Zytoplasma sowie große oder häufig auch mehrere Kerne [241] (Abb. 1.75).Von beiden Tumoren wurden bisher nur wenige Fälle beschrieben [429, 451].

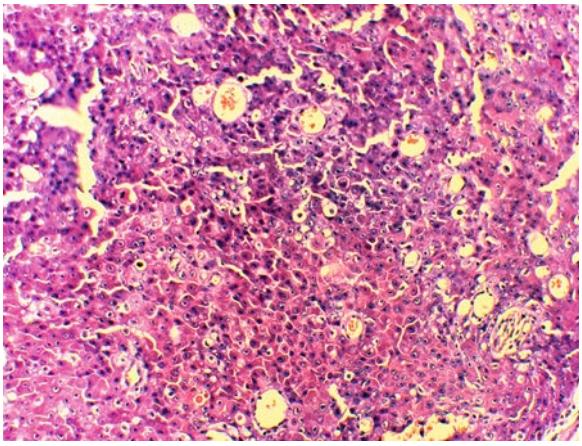


**Abb. 1.75** Monophasisches Choriokarzinom: intermediärer Trophoblast mit stark eosinophilen Tumorzellen

*Immunhistochemie:* βHCG färbt sehr stark die synzytiotrophoblastären Riesenzellen, aber kaum den Zytotrophoblast (Abb. 1.76). Das humane plazentale Laktogen (HPL) und schwangerschaftsspezifisches β1-Glykoprotein (SP1) sind nachweisbar im Synzytiotrophoblast und im intermediären, nicht aber im Zytotrophoblast [241]. Auch SAAL4 färbt nur die mononukleären Tumorzellen [44]. Die Zytokeratine (CK7, 8, 18, 19, CAM 5.2, AE1/3) kommen in allen Zelltypen vor und selbst EMA kann in den Riesenzellen dargestellt werden. Proliferationsmarker (PCNA, MIB-1) sind hilfreich, um den Zytotrophoblast vom Synzytiotrophoblast zu unterscheiden, da Letzterer – wie Untersuchungen mit $^{3}$H-Thymidin gezeigt haben – nicht mehr proliferiert [352].

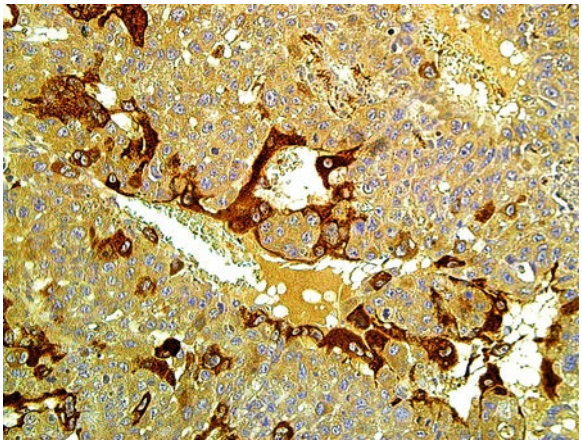


**Abb. 1.76** βHCG-positive synzytiotrophoblastäre Riesenzellen

*Elektronenmikroskopie:* Die synzytiotrophoblastären Riesenzellen haben sehr ungleichmäßige gelappte Kerne, Mikrovilli an der Oberfläche und eine massive Zunahme und Vakuolisierung des rauen ER, so dass die Zellen wa-

benartig aussehen. Die Zytotrophoblastzelle ist weniger vakuolisiert und besitzt einen gleichmäßig rundlichen Kern. Alle Zelltypen sind miteinander durch Desmosomen verbunden [421].

**Zytogenetik und DNA-Gehalt.** Im weiblichen Genitale scheint das Choriokarzinom den gleichen triploiden Chromosomensatz zu besitzen wie die partielle Blasenmole [390]. Umfassende zytogenetische Studien am Choriokarzinom des Hodens fehlen.

**Differenzialdiagnose.** Grundsätzlich sollte man den Tumor nicht mit hämorrhagischen Nekrosen anderer Genese (Torsion, Trauma, Koagulopathien usw.) verwechseln. Patienten mit derartigen Erkrankungen leiden an einer plötzlich auftretenden und schmerzhaften Hodenschwellung.

Morphologisch sollte das Choriokarzinom vor allem vom EC mit βHCG-positiven synzytiotrophoblastären Riesenzellen unterschieden werden. Ausschlaggebend für die Diagnose Choriokarzinom ist der Nachweis des Zytotrophoblasten, der den EC-Zellen manchmal tatsächlich ähnlich ist. Der hämorrhagische Hintergrund und das Fehlen von Stroma sprechen gegen ein EC. Schwierig abzugrenzen sind intratubulär wachsende EC mit Komedonekrosen, deren nekrotische Zellen am Rande der Tumorkomplexe stark an synzytiozytotrophoblastäre Riesenzellen erinnern. Die immunhistochemische Darstellung des βHCG ist in solchen Fällen sehr hilfreich.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Die ersten Symptome des Tumors werden meist von Fernmetastasen verursacht. Wegen der primär hämatogenen Metastasierung werden die retroperitonealen Lymphknoten ausgespart, Metastasen sind in der Lunge (100 %), in der Leber (86 %), im Gehirn (56 %) und im Gastrointestinaltrakt (71 %) zu finden [231, 340, 452]. Die hohen βHCG-Serumwerte (meist >100.000 IU/L) verursachen auch eine allgemeine Symptomatik wie Gynäkomastie (10 %) und manchmal aufgrund einer Kreuzreaktion von HCG mit TSH auch eine Thyreotoxikose [118].

Die Diagnose Choriokarzinom impliziert eine sofortige, aggressive kombinierte Chemotherapie, die ansonsten nur bei sehr fortgeschrittenen KZT angewandt wird. Trotzdem ist dieser früher absolut tödliche Tumor (noch 1976 sind 90 % der Patienten innerhalb eines Jahres verstorben!) potenziell heilbar, wenn auch die Mortalität im Vergleich zu anderen KZT wesentlich höher ist. Prognostisch besonders ungünstig ist das sog. „Choriokarzinomsyndrom", das durch heftig blutende gastrointestinale und intrakranielle Metastasen gekennzeichnet ist [231].

## Teratom

*ICD-O 9080/3*

**Definition.** Teratome sind aus verschiedenen Gewebsarten aufgebaut, die Abkömmlinge aller drei Keimblätter (Ento-, Endo- und Mesoderm) sind, wobei die Tumorkomponenten sowohl ausgereift als auch noch fetal differenziert sein können. Der Name wurde ihnen von Virchow gegeben [464], der sie mit Wundern bzw. Monstern verglich (gr. teras = Wunder, Monster).

Die früher üblichen Bezeichnung „reif" und „unreif" sollte nicht mehr verwendet werden, da diese Begriffe nicht selten irrtümlicherweise als Synonym für gut- und bösartig gehalten werden. Manche Kliniker verwenden fälschlicherweise den Begriff „unreif" oder „maligne" für Teratome, in denen sich somatische Neoplasien entwickeln.Reife und unreife Teratome unterscheiden sich weder zytogenetisch noch klinisch-prognostisch. Im Gegensatz zu reifen Teratomen des Ovars sind reife Teratome des Hodens beim Erwachsenen, mit wenigen Ausnahmen, als maligne Tumoren aufzufassen!

**Epidemiologie.** Reine Teratome sind mit einem Anteil von 14–20 % die zweithäufigsten KZT des Kindesalters [206], wobei fast 2/3 der Erkrankungen vor dem 2. Lebensjahr gesehen werden (Durchschnittsalter 20 Monate) (s. Tab. 1.13). Nach dem 4. Lebensjahr werden Teratome seltener; bei Erwachsenen beträgt der Anteil der reinen Teratome nur etwa 3–7 %. Sie sind aber bei der Hälfte aller gemischter KZT als Tumorteilkomponente enthalten.

**Morphologie.** Das *makroskopische* Aussehen hängt von den Gewebskomponenten ab. Verglichen mit den anderen KZT, haben Teratome immer eine deutlich festere Beschaffenheit (Abb. 1.77). An der Schnittfläche erkennt man Zysten, die entweder von Hornmassen oder Schleim angefühlt sind. Knorpelige Areale erscheinen als kleine glasige Knötchen. Dunkel pigmentierte Abschnitte stammen vom retinalen Augenepithel.

Die selten auftretenden echten *Dermoidzysten des Hodens enthalten, ähnlich wie im Ovar, reichlich Hornmassen und Haare (s. unten).*

Die echte *Epidermoidzyste* des Hodens, die neuerdings als Tumor und nicht als Einschlusszyste anerkannt wird, zeigt an der Schnittfläche eine zwiebelschalenartige Anordnung von Hornmassen. (Abb. 1.78).

Das *histologische* Bild wird vom differenzierten (reifen) somatischen Gewebe geprägt (Abb. 1.79). Von Plattenepithel ausgekleidete Zysten, erfüllt von Hornmassen, wechseln mit Zysten ab, die von enteralem oder respiratorischem Epithel ausgekleidet sind. Das

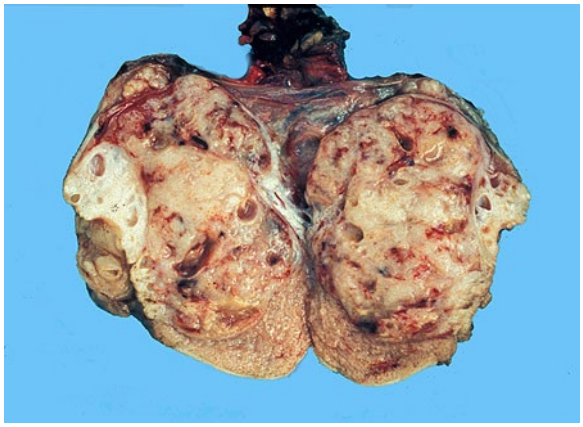


**Abb. 1.77** Teratom, Makroskopie

**Abb. 1.78** Epidermoidzyste, Makroskopie

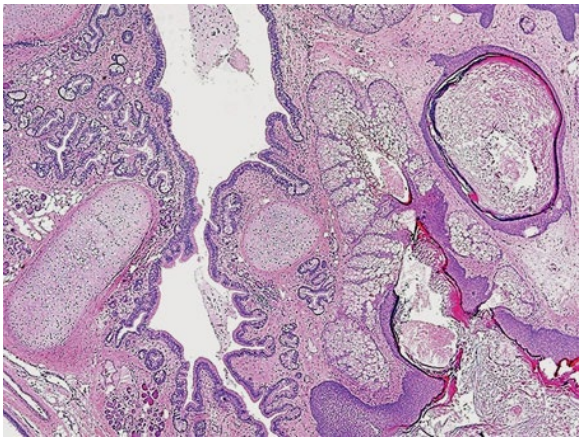


**Abb. 1.79** Teratom mit Bronchial- und Darmzylinderepithel, Knorpel, Epidermoidzysten und Talgdrüsen mit Epidermis (Dermoidzyste)

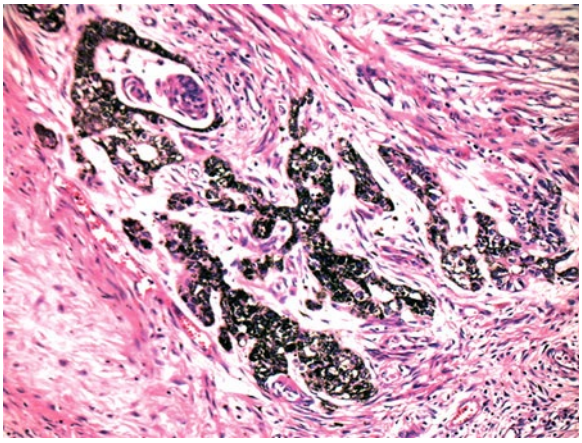


**Abb. 1.80** Pigmentiertes Retinaepithel

mesenchymale Gewebe wird hauptsächlich von zellarmem Bindegewebe und glatten Muskelfasern gebildet, Fettgewebe ist hingegen selten. Knorpel ist fast immer nachweisbar. Knochengewebe kommt selten vor, ist es vorhanden, kann es sogar blutbildendes Knochenmark aufweisen. Pigmentierte Retinanteile sowie Neuroglia sind auch häufig enthalten (Abb. 1.80). Organoide Differenzierung (Niere, Prostata, Pankreas, Plexus chorioideus oder Schilddrüsengewebe) ist im Gegensatz zu den ovariellen Teratomen aber selten (Abb. 1.81).

Als „unreif" bezeichnete man Teratome, bei denen all diese Gewebsarten nicht ausdifferenziert sind. Man findet unreifes Plattenepithel und Knorpelgewebe sowie Neuroepithelium (Abb. 1.82) oder manchmal auch unreifes Gewebe, das dem Blastem des Nephroblastoms entspricht. Die mesenchymalen Anteile bestehen hauptsächlich aus jungem zellreichem Bindegewebe und unreifem Fettgewebe mit Lipoblasten.

Die im Gegensatz zum Ovar im Hoden extrem seltene (20 Fälle beschrieben) *Dermoidzyste* (ICD-O 9084) ist ein Teratom, bei dem von Plattenepithel ausgekleidete Zysten mit Hautanhangsdrüsen in der Wand das Bild beherrschen und sonstige Teratomanteile nur in kleinen Mengen vorhanden sind [371, 454]. Der stets benigne Charakter dieses Tumors rechtfertigt die Klassifizierung als eigene diagnostische Kategorie.

*Monodermale Teratome* sind solche, bei denen letztlich nur das Gewebe eines Keimblatts ausdifferenziert und das Wachstum der Gewebsabkömmlinge der übrigen Keimblätter unterdrückt. Als häufigste Vertreter dieser Tumoren beobachtet man *PNETs* und *Nephroblastome (Wilms-Tumor)* im Hoden (Abb. 1.83). Auch etwa 25 % der *Hodenkarzinoide* entstehen in Teratomen, in denen neuroendokrine Zellen oft reichlich zu finden sind [338]. Karzinoide und Nephroblastome ohne Teratomanteil werden in der WHO-Klassifikation noch ein-

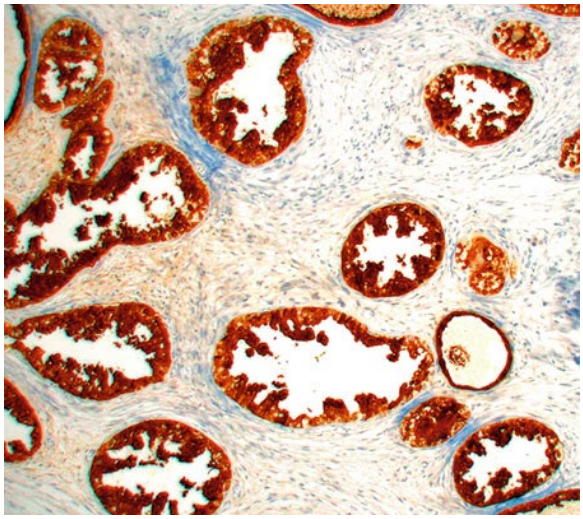


**Abb. 1.81** Teratom. PSA-positives Prostataparenchym

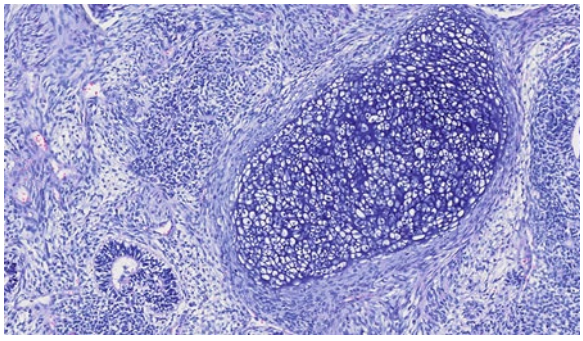


**Abb. 1.82** Teratom. Unreifer Knorpel und Neuroepithelrosetten

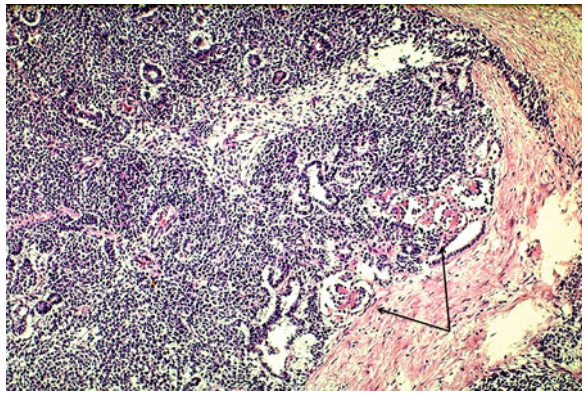


**Abb. 1.83** Teratom mit Nephroblastomkomponente. Die *Pfeile* zeigen primitive Glomeruli

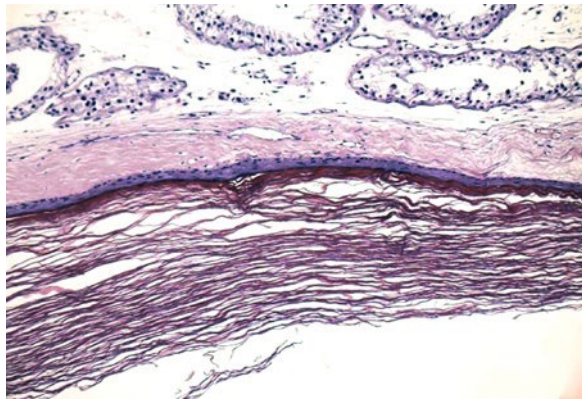


**Abb. 1.84** Von verhornendem Plattenepithel ausgekleidete Epidermoidzyste

mal unter der Kategorie „verschiedenartige Tumoren" geführt [92], ohne jedoch eine Erklärung zu bieten, aus welchen Zellen (wenn schon nicht aus Teratomen) sich diese Tumoren entwickeln.

Auch die *Epidermoidzysten*, die 1 % aller intraskrotalen Tumoren ausmachen und in jedem Alter vorkommen [393], werden nun zu den monodermal differenzierten Teratomen gezählt. Die Epidermoidzyste ist von verhornendem Plattenepithel ausgekleidet und von geschichteten Hornmassen ausgefüllt, zeigt aber in der Zystenwand keine Hautanhangsgebilde (Abb. 1.84).

Bei Kindern finden sich neben Teratomen noch weitere verschiedene zystische Hodenläsionen, die vom Teratom abgegrenzt werden müssen:

- Epidermoidzyste,
- Dermoidzyste,
- Dottersacktumor,
- Zystadenom vom ovarialen Typ,
- juveniler Granulosazelltumor,
- zystisches Lymphangiom,
- zystische Dysplasie des Rete testis,
- einfache Zysten.

## Teratom mit Entwicklung somatischer Neoplasien

*ICD-O 9084/3*

**Synonyme.** Teratom mit malignen Arealen [287], Nichtkeimzelltumor im Keimzelltumor [449].

**Definition.** Es handelt sich um Teratome, in denen sich aus den somatischen Gewebskomponenten ein Karzinom oder Sarkom entwickelt [271]. Sie können sowohl im Primärtumor als auch in den Metastasen (3–6 %) entstehen. Am häufigsten beobachtet man in den malignen somatischen Abschnitten Sarkome, insbesondere

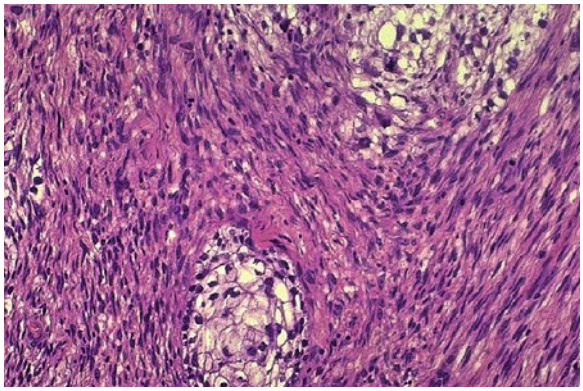


**Abb. 1.85** Teratom mit somatischer Neoplasie: Leiomyosarkom mit unreifem Plattenepithel

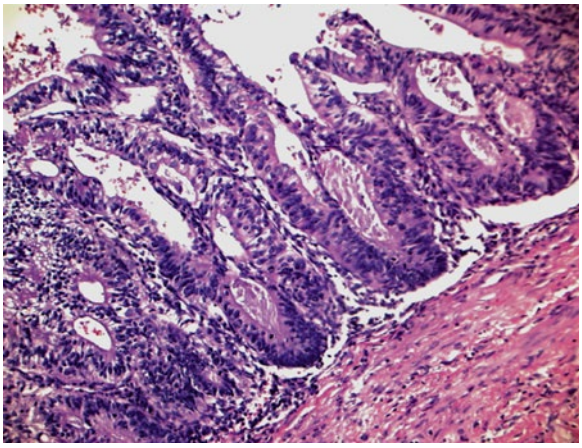


**Abb. 1.86** Adenokarzinomformationen in einer Teratommetastase (nach Ježek 1998 [185])

Rhabdomyosarkome, seltener auch Leiomyosarkome (Abb. 1.85). Angiosarkome sind hingegen selten. Auch Adenokarzinome vom Kolontyp (Abb. 1.86) oder Plattenepithelkarzinome kommen vor, wenn auch deutlich seltener als Sarkome. Um eine diagnostische und prognostische Relevanz zu erlangen, müssen derartige „somatische" maligne Tumorformationen bei schwacher Vergrößerung (Objektiv 4-mal) mehr als die Hälfte eines Gesichtsfelds einnehmen [449, 452].

*Immunhistochemie:* Die verschiedenen Gewebsbestandteile zeigen die üblichen, für die einzelnen Gewebsarten typischen Reaktionsmuster. SAAL4 färbt nur das Epithel der enterischen Drüsen [44].

*Elektronenmikroskopie:* Auch die Ultrastruktur des Tumors entspricht dem submikroskopischen Aussehen der einzelnen Gewebskomponenten.

**Zytogenetik und DNA-Gehalt.** Kindliche Teratome sind diploid [407], während sie bei den Erwachsenen aneuploide, meist hypotriploide DNA-Stammlinien zeigen [278]. Das i(12p)-Chromosom ist sowohl im Primärtumor als auch in den Metastasen zu finden. Interessanterweise besitzen Teratome mit maligner Entartung sowohl das i(12p)-Chromosom als auch Aberrationen, die für die jeweilige somatische Neoplasie typisch sind [291].

**Differenzialdiagnose.** Teratome sind aufgrund ihrer ungewöhnlichen Morphologie unschwer zu erkennen. Wichtig ist, dass man Dermoid- und Epidermoidzysten von den eigentlichen Teratomen korrekt abgrenzt, weil sie keine weitere Therapie benötigen. Anderseits sollte man gerade bei Epidermoidzysten die Umgebung genauestens nach etwaigen Teratomresten absuchen und daher die Läsion idealerweise vollständig histologisch aufarbeiten.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Die schmerzlose Hodenschwellung ist auch beim Teratom das Leitsymptom. Kinder haben gelegentlich assoziierte angeborene Leiden: Hernia inguinalis (7 %), Fehlbildungen des Urogenitales (2,5 %), Kryptorchismus (5 %), Downsyndrom (2 %), Klinefelter-Syndrom (1,5 %), Xeroderma pigmentosum (0,5 %), Ataxie (0,5 %), Hämophilie (0,5 %) und andere [125].

Kindliche Teratome sind absolut gutartig und werden nur durch Orchidektomie behandelt. Selbst die organerhaltende Entfernung des Tumors ist erfolgreich [399].

Beim Erwachsenen sind nur die Dermoid- und Epidermoidzyste gutartig. Die übrigen reinen Teratome metastasieren recht häufig in die retroperitonealen Lymphknoten und sind relativ unempfindlich für Chemo- und Strahlentherapie, so dass letztlich nur Resttumor- bzw. Metastasenchirurgie zur Sanierung führen können.

Ein besonderes therapeutisches Problem sind Teratome mit maligner Entartung differenzierter Anteile, die auf die Standardtherapie der KZT nur schlecht reagieren. Die Therapie muss in solchen Fällen für die somatischen Tumoranteile, also für die sarkomatöse oder karzinomatöse Komponente maßgeschneidert werden [291].

Derartige Tumoren haben allerdings eine gute Prognose, wenn sie primär im Hoden entstanden sowie auf das Organ begrenzt sind und chirurgisch radikal operiert werden konnten. Die Prognose ist hingegen meist infaust, wenn sich somatische Neoplasien erst in den Metastasen entwickeln [271].

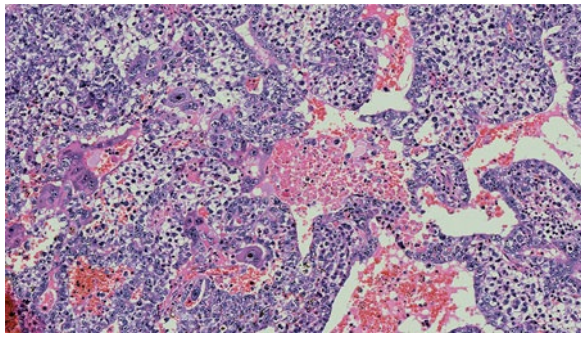


**Abb. 1.87** Keimzellmischtumor: Seminom umrandet von embryonalen Karzinomzellen, daneben synzytiotrophoblastäre Riesenzellen

## Mischtumoren – Keimzelltumoren mit mehr als einem histologischen Typ

*ICD-O 9085/3*

**Synonyme.** Malignes Teratom vom intermediären Typ [348] (dieser Begriff betrifft aber nur Kombinationen ohne Seminomanteil), Teratokarzinom [286].

**Definition.** Es handelt sich um Tumoren, die aus mindestens zwei verschiedenen histologischen KZT-Typen aufgebaut sind.

**Epidemiologie.** Je nach Untersuchungsgut beträgt der Anteil dieser Tumoren 30–54 % aller KZT. Mischtumoren sind somit nach den reinen Seminomen die zweithäufigste Variante der KZT. Das Durchschnittsalter der Patienten variiert je nach Zusammensetzung der Tumoren (s. Tab. 1.13). Überwiegt der seminomatöse Anteil, sind die Patienten typischerweise älter als 30 Jahre, andernfalls sind sie jünger.

**Morphologie.** Die Schnittfläche ist bunt und entspricht der Makromorphologie der einzelnen Tumorkomponenten. Zystische und knorpelige Areale sprechen für die Anwesenheit eines Teratoms.

Die Teilkomponenten eines Mischtumors unterscheiden sich histologisch nicht von der reinen Form desselben Tumortyps. Die Zusammensetzung verschiedener Komponenten ist zwar zufällig, dennoch sind unter den vielen möglichen Kombinationen vier Typen der Mischtumoren signifikant häufiger anzutreffen als andere, wobei bei allen vier Typen das Teratom immer eine Komponente darstellt (Teratom + DST, Teratom + EC, Teratom + Choriokarzinom und Teratom + Seminom) [285]. Als Einzelkomponente ist allerdings das EC mit über 80 % am häufigsten vertreten. Seminome sind zumindest in 15 % der Mischtumoren zu finden, wobei die Kombination mit dem EC am häufigsten ist (Abb. 1.87). Selbstverständlich sind auch Mischtumoren aus drei oder mehr Komponenten möglich.

Bei der histologischen Beurteilung derartiger Tumoren werden alle Komponenten einzeln angeführt (z. B. EC + Teratom + Seminom …) und deren Prozentanteil grob geschätzt angegeben.

Die alte Bezeichnung „Teratokarzinom“ (Teratom + EC) ist obsolet und sollte daher nicht mehr verwendet werden.

**Differenzialdiagnose.** Für die Therapie ist wichtig, dass Seminome so gründlich untersucht werden, dass ein Mischtumor ausgeschlossen werden kann. Zu diesem Zweck sollen Seminome vollständig histologisch verarbeitet werden, denn nur selten gelingt es, nur durch makroskopische Betrachtung in einem vermuteten Seminom andere Komponenten zu identifizieren. Bei erhöhten AFP-Werten muss von einer zusätzlichen, nichtseminomatösen Komponente ausgegangen werden.

Negative AFP-Serumwerte wiederum sind für den Pathologen leider bedeutungslos, da etwa 20–40 % der nichtseminomatösen KZT im Serum AFP-negativ sind.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Weder die klinische Symptomatik noch der Krankheitsverlauf unterscheiden sich von den reinen Formen der nichtseminomatösen KZT. Gewisse Kombinationen scheinen dennoch den Verlauf der Krankheit zu beeinflussen. Ein hoher Prozentanteil von EC spricht für eine große Metastasierungswahrscheinlichkeit. Die Metastasenhäufigkeit ist bei allen Mischtumoren mit Teratomanteil wesentlich geringer als bei solchen, die diesen Anteil nicht besitzen [112, 292]. Auch die Anwesenheit einer DST-Komponente begünstigt die Prognose [107].

Teratomanteile im Primärtumor bedeuten aber auch, dass nach Chemotherapie in den retroperitonealen Lymphknotenmetastasen Teratomstrukturen erhalten bleiben, weil dieser Tumor für die Therapie unempfindlich ist.Interessanterweise findet man nach Chemotherapie oft Lymphknotenmetastasen mit Teratomanteilen, auch wenn im primären Mischtumor des Hodens zwar DST-Anteile, aber kein Teratomanteil nachweisbar war [230]. Möglicherweise sind extraembryonale (DST) und embryonale (Teratom) Strukturen bei der Differenzierung der KZT doch viel enger miteinander verbunden als es die gängigen histogenetischen Theorien annehmen.

## „Ausgebrannte" Keimzelltumoren (pT0)

**Synonyme.** Okkulte Keimzelltumoren, „burned-out germ cell tumors".

**Definition.** Es handelt sich um regressiv veränderte KZT des Hodens, die sich mit Metastasen, oder unter dem Erscheinungsbild eines vermeintlichen „extragonadalen" KZT manifestieren.

**Epidemiologie.** Die genaue Häufigkeit ausgebrannter Hodentumoren ist unbekannt. Auch bei allgemeiner Metastasierung von KZT ohne Primärtumor gelingt es autoptisch nur in etwa 10 % der Fälle, im Hoden entsprechende Veränderungen zu finden [19]. Retroperitoneale „extragonadale" KZT sind fast immer mit einem ausgebrannten Tumor im Hoden vergesellschaftet, mediastinale KZT hingegen äußerst selten [77, 138]. Die intrakraniellen KZT der Zirbeldrüsengegend haben keinerlei Beziehung zum Genitale.

Angeblich neigen nichtseminomatöse KZT, allen voran das Choriokarzinom und das EC, häufiger zur spontanen Regression als Seminome [151, 452] – eine epidemiologische Behauptung, die im Widerspruch zur morphologisch fassbaren entzündlichen Immunreaktion steht, die nur bei Seminomen beobachtet wird. Im eigenen Untersuchungsmaterial finden sich allerdings sehr wohl auch ausgebrannte KZT mit eindeutigen Seminomresten. Darüber hinaus gibt es oft erhebliche Diskrepanzen zwischen der Morphologie des „extragonadalen" Tumors und den spärlichen Resten, die man gelegentlich im Hoden findet [19]. Diese Umstände relativieren daher jegliche verbindliche Aussage über den Tumortyp, der am stärksten zur Regression neigt.

**Morphologie.** Im Hoden findet man *makroskopisch* einen oder mehrere Narbenherde. Seltener werden Zysten oder Knorpelinseln gefunden.

*Histologisch* findet sich typisches Narbengewebe mit Kollagen und Bindegewebszellen sowie gelegentlich Siderophagen und Schaumzellen (Abb. 1.88). Selten beobachtet man dystrophe Verkalkungen („hematoxylin staining bodies") von intratubulären Tumormassen, in denen auch DNA-Reste nachgewiesen werden können. Ausgebrannte Seminome zeigen keine derartigen Verkalkungen. Kleine Tumorreste können noch erhalten bleiben. Oft findet man in den umgebenden Hodenkanälchen eine IKZNU.

**Differenzialdiagnose.** Auch Entzündungen, vaskuläre Erkrankungen und Traumen hinterlassen im Hodengewebe Narben. Narben ohne entsprechende retroperitoneale oder mediastinale Metastasen eines KZT sollten daher besonders in Hodenbiopsien nicht a priori als ausgebrannter Tumor bezeichnet werden. Findet man in der Umgebung der Narbe eine IKZNU, so ist eine solche Schlussfolgerung jedoch zulässig.

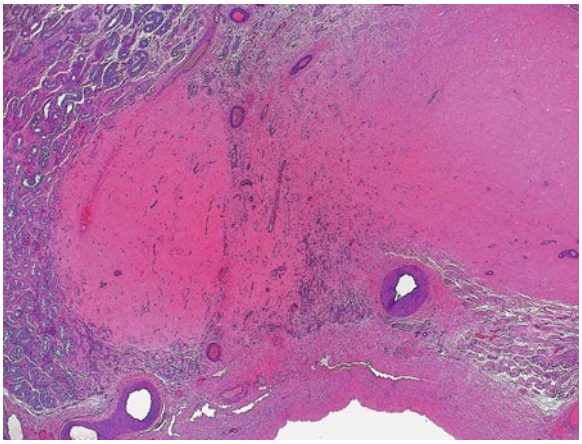


**Abb. 1.88** Hodennarbe – ausgebrannter Keimzelltumor

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Die klinische Symptomatik wird von den Metastasen verursacht. Retroperitoneale Absiedelungen manifestieren sich nicht selten mit Abflussstörungen der Niere. Oft werden die Metastasen fälschlicherweise einem Tumor des Bauchraums oder des Retroperitoneums (Pankreaskarzinom!) zugeordnet, was zu unnötigen Therapieverzögerungen führt. Insbesondere bei jungen Männern (<35 Jahre) sollte man immer an die Möglichkeit eines ausgebrannten KZT denken und mittels Biopsie oder intraoperativer Schnellschnittuntersuchung die richtige diagnostische Richtung vorgeben. Die nachträgliche Lokalisierung des Tumors im Hoden kann zwar auch unter Einsatz bildgebender Verfahren Schwierigkeiten bereiten, gelingt aber unserer Erfahrung nach fast immer.

Therapie und Prognose sind die eines entsprechenden metastasierenden KZT.

## Retroperitoneale Lymphadenektomie

KZT metastasieren in der Regel primär lymphogen und erst später hämatogen, wobei das Choriokarzinom hier eine Ausnahme darstellt. Das Lymph- und Blutgefäßsystem des Hodens bleibt anatomisch auch nach dem Deszensus mit dem Ursprungsort verbunden. Große Studien haben eine gewisse Gesetzmäßigkeit der anatomischen Verteilung und Reihenfolge der Lymphknotenmetastasen im Retroperitoneum gezeigt [356].

1

**Tab. 1.16** Klinische Tumorstadien nach UICC [477]

| Stadium | Beschreibung |
|---|---|
| I | Keine Metastasen nachweisbar |
| IA | pT1 N0 M0 S0 |
| IB | pT2–4 N0 M0 S0 |
| IC oder IS | pT1–4 N0 M0 S1–3 |
| II | Lymphknotenmetastasen im Retroperitoneum |
| IIA | Alle Lymphknoten <2 cm |
| IIB | Mindestens 1 Lymphknoten 2–5 cm |
| IIC | Lymphknoten >5 cm |
| IID | Tastbarer abdominaler Tumor, inguinal fixierter Tumor |
| III | Mediastinale oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen |
| IIIA | Mediastinale oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen |
| IIIB | Fernmetastasen nur in der Lunge |
| IIIC | Fernmetastasen außerhalb der Lunge |
| IIID | Persistierende Tumormarker ohne sichtbare Metastasen |

*KZT im rechten Hoden:*
- ipsilaterale Lymphknoten (85 %): interaortokaval → präkaval → präaortal → parakaval rechts → Iliaca communis rechts → Iliaca externa rechts.
- kontralaterale Lymphknoten (13 %): paraaortal links → Iliaca communis links → Iliaca externa links.

*KZT im linken Hoden:*
- ipsilaterale Lymphknoten (80 %): paraaortal links → Iliaca communis links → Iliaca externa links.
- kontralaterale Lymphknoten (20 %): interaortokaval → präkaval → präaortal → parakaval rechts → Iliaca communis rechts → Iliaca externa rechts.

Die Lymphadenektomie ist ein Standardverfahren in der Behandlung von KZT des Hodens, wenn auch über den Zeitpunkt der Durchführung (vor oder nach Chemotherapie) keine Einigkeit herrscht [340]. Ob die Lymphadenektomie überhaupt durchgeführt wird, hängt zuletzt auch von der histomorphologischen Abschätzung der Aggressivität des Hodentumors ab.

Man sollte auch nicht vergessen, dass in Einzelfällen supraklavikuläre (Virchow-Drüse!) oder mediastinale Lymphknotenmetastasen die Erstmanifestation eines KZT sein können.

Da die Lymphknotenmetastasen für die Therapie und den Verlauf der Erkrankung sehr wichtig sind, verwenden Kliniker bei der Klassifizierung der Tumorausdehnung [468] lieber die klinischen Stadien (Tab. 1.16) als das TNM-Schema (Tab. 1.17).

Für den weiteren Verlauf der Krankheit bzw. für die Therapie ist es unumgänglich, dass die zur Untersuchung gelangten Lymphknoten zur Gänze aufgearbeitet werden und die Histomorphologie der Metastasen genau beschrieben wird, unabhängig davon, ob vorher eine Chemotherapie durchgeführt wurde oder nicht. Kleinste vitale Tumorreste (Abb. 1.89), die übersehen werden, bedeuten möglicherweise eine Minderung der Überlebenschancen des Patienten!

Als prognostisch ungünstige histologische Befunde in retroperitonealen Lymphknoten nach Chemotherapie gelten:
- vitale Tumorreste,
- Entwicklung somatischer Neoplasien,
- Teratomformationen.

## Tumoren des Gonadenstromas (Keimstranggonadenstromatumoren)

Diese vereinfachte Bezeichnung wurde ohne histogenetischen Hintergrund in Analogie zu den gleichartigen Tumoren des Ovars von Teilum gewählt [437]. Mit Ausnahme der Thekome findet man diese Tumoren in den Gonaden beider Geschlechter. Sie unterscheiden sich durch die Häufigkeit der verschiedenen Typen: im Hoden überwiegen Leydig- und Sertoli-Zell-Tumoren, im Ovar sind hingegen Granulosazelltumoren und Tumoren des Thekafibromtyps häufiger. Neben Tumoren, die nur von einem Zelltyp aufgebaut sind, gibt es auch Mischtypen und unvollständig oder überhaupt nicht differenzierte Formen. Etwa 10 % dieser Tumoren metastasieren auch dann, wenn das histologische Bild ein derartiges Verhalten nicht erahnen lässt.

Auch in großen Untersuchungsserien gehören nur 3–6 % der intraskrotalen Neoplasien zur Gruppe der Stromatumoren [290, 452], lediglich präpuberal sind sie mit bis zu 8 % etwas häufiger [290, 452]. Über Ursache und Entstehungsgeschichte dieser Tumoren ist so gut wie nichts bekannt.

**Tab. 1.17** TNM-Stadieneinteilung [477]

| T | Primärtumor |
|---|---|
| pTX | Primärtumor kann nicht beurteilt werden |
| pT0 | Keine Evidenz für einen Primärtumor |
| pTis | Intratubuläre Keimzellneoplasie (Carcinoma in situ) |
| pT1 | Tumor auf Hoden und Nebenhoden begrenzt ohne Gefäßinvasion oder Invasion der Tunica vaginalis |
| pT2 | Tumor auf Hoden und Nebenhoden begrenzt mit Gefäßinvasion oder Invasion der Tunica vaginalis |
| pT3 | Tumor infiltriert den Samenstrang |
| pT4 | Tumor infiltriert Skrotalwand |
| **N** | **Lymphknoten** |
| pNX | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| pN0 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| pN1 | Maximal 5 positive Lymphknoten mit max. 2 cm Durchmesser |
| pN2 | Lymphknotenmetastasen bis max. 5 cm Durchmesser ohne extranodale Ausdehnung |
| pN3 | Lymphknotenmetastase(n) mit mehr als 5 cm Durchmesser |

**Tab. 1.17** (Fortsetzung)

| M | Fernmetastasen |
|---|---|
| (p)MX | Fernmetastasen können nicht beurteilt werden |
| (p)M0 | Keine Fernmetastasen |
| (p)M1 | Fernmetastasen vorhanden |
| S | Serumtumormarker (postoperativ, vor der Chemotherapie) |
| SX | Serumtumormarker (noch) nicht verfügbar |
| S0 | Serumtumormarker normal |
| S1 | LDH: <1,5 × Normwert N und β-HCG: <5000 mlU/ml und AFP: <1000 ng/ml |
| S2 | LDH: 1,5–10 × N oder β-HCG: 5000–50.000 oder AFP: 1000–10.000 ng/ml |
| S3 | LDH: >10 × N oder β-HCG: >50.000 oder AFP: >10.000 ng/ml |

## Leydig-Zell-Tumor

*ICD-O 8650/1 (Leydig-Zell-Tumor)*
*ICD-O 8650/3 (maligner Leydig-Zell-Tumor)*

**Synonym.** Tumor der Zwischenzellen.

**Definition.** Es handelt sich um einen Tumor, der aus mehr oder weniger gut differenzierten Leydig-Zellen aufgebaut ist.

**Epidemiologie.** 2 % aller Hodentumoren sind Leydig-Zell-Tumoren (LZT) und somit die häufigsten Stromatumoren. LZT treten am häufigsten zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf, in 20 % der Fälle allerdings auch vor dem 10. Lebensjahr und 25 % erst nach dem 50. Lebensjahr. Ungefähr 3 % aller LZT treten bilateral auf.

5–10 % der Patienten haben einen Kryptorchismus in der Anamnese [209] und einige Fälle treten bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom auf [418].

**Morphologie.** LZT sind *makroskopisch* typischerweise scharf begrenzt und von einer dünnen Bindegewebs-

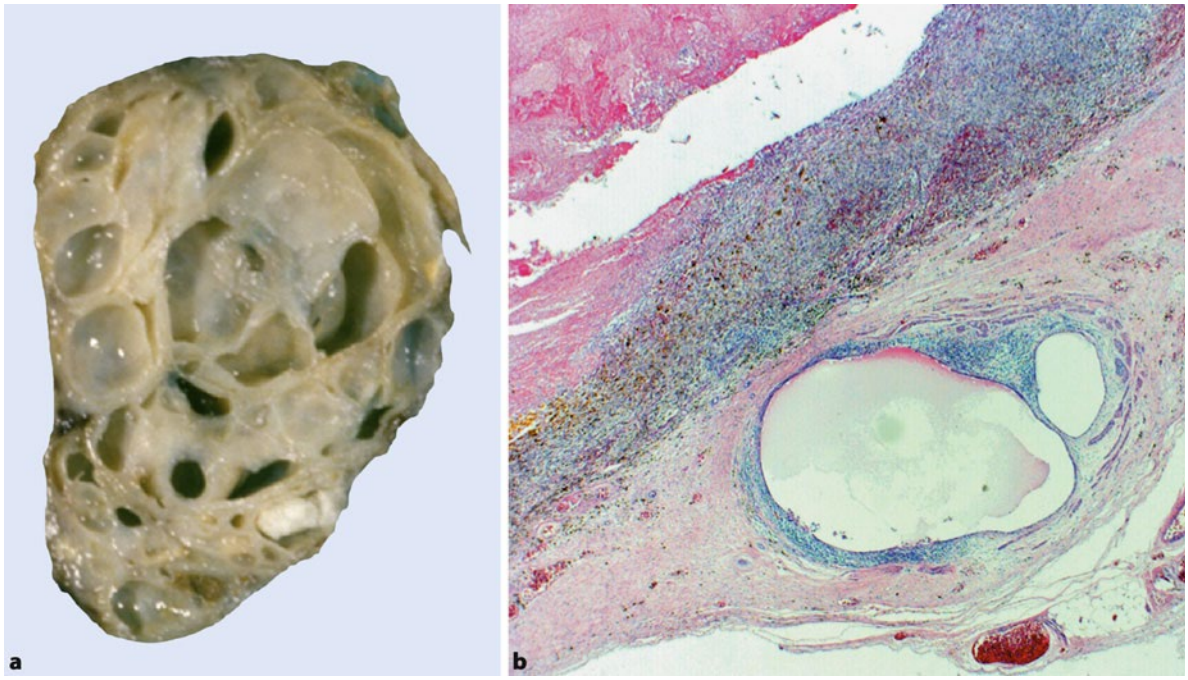



**Abb. 1.89a,b** Lymphknotenmetastase nach Chemotherapie. **a** Makroskopie. **b** Histologie mit hämorrhagisch-nekrotischen Tumoranteilen und vitalen reifen zystischen Tumoranteilen und vitalen Teratomresten

kapsel umgeben. Der Durchmesser liegt zwischen 3 und 5 cm. LZT mit einem Durchmesser >5 cm sind fast ohne Ausnahmen maligne!

In wenigen Fällen kann der Tumor auf das Rete testis oder auf den Samenstrang übergreifen [209]. Die Farbe der homogenen oder gelappten bzw. septierten Schnittfläche ist gelbbräunlich. Nekrosen und Blutungen werden in einem Viertel der Fälle beobachtet.

LZT wurden auch außerhalb des Hodens im Samenstrang, Nebenhoden und sogar im kleinen Becken beschrieben [222]. *Histologisch* finden sich folgende Veränderungen:

*Gutartige LZT:* Mikroskopisch sind die Tumorzellen den normalen Leydig-Zellen sehr ähnlich (Abb. 1.90). Der häufigste Zelltyp ist mittelgroß mit eosinophilem, granuliertem Zytoplasma und undeutlichen Zellgrenzen. Die Kerne sind regelmäßig rund-oval mit einer kräftigen Kernmembran und prominentem Nukleolus. Ein weiterer Zelltyp [209] ist etwas größer, mit vakuolisiertem Zytoplasma und deutlichen Zellgrenzen. Der Kern ist kleiner und besitzt oft mehrere Nukleolen. Die Zellen können aber auch klein sein und einen hyperchromatischen Kern besitzen. Auch mehrkernige Tumorzellen können vorkommen. Die Zahl der Mitosen ist sehr variabel und korreliert oft mit der Polymorphie der Kerne. Die typischen Reinke-Kristalle sind bei etwa 40 %, Lipofuscin-Ablagerungen bei 15 % der Fälle zu finden. Das Stroma ist spärlich und besteht aus einem für endokrine Tumoren typischen Netzwerk von Kapillaren.

Abweichend von dieser Morphologie gibt es LZT mit starker Verfettung der Tumorzellen oder mit einer Umwandlung von Stromazellen in Lipozyten („adipöse Metaplasie"), die dann mit den Tumorzellen vermischt sind [455]. Verfettete Tumorzellen exprimieren die tumorspezifischen immunhistochemischen Marker (s. unten), die Lipozyten hingegen nur S-100-Protein. Weiterhin gibt es auch spindelzellige LZT, die oft „sarkomatös" aussehen. Psammome oder echte Knochenneubildung wurden gelegentlich beobachtet.

*Maligne LZT:* Wie bereits erwähnt, unterscheiden sich maligne LZT von den gutartigen durch ihre Größe (durchschnittliche Größe 6,9 cm vs. 2,7 cm) und durch die Mitosenzahl (maligne: durchschnittlich 13,9 Mitosen/HPF, gutartige: 1,9 Mitosen/HPF). Weitere Indizien für malignes Verhalten sind unterschiedliche Merkmale wie vorwiegend spindelförmiges Aussehen der Tumorzellen, ausgeprägte nukleäre Atypien und Kerngrößeschwankungen (Abb. 1.91), Nekrosen, Gefäßeinbrüche, infiltratives Wachstum und Invasion benachbarter anatomischer Strukturen [57, 209]. Der Anteil proliferierender Zellen (Ki67/MIB-1) ist bei malignen Tumoren deutlich größer als bei gutartigen. Reinke-Kristalle und Lipofuscin werden in den malignen LZT seltener beobachtet.

Alle malignen LZT besitzen mehrere der angeführten Merkmale, ein einziges Merkmal genügt nicht, um ein malignes Verhalten zu postulieren (Tab. 1.18). Letzt-

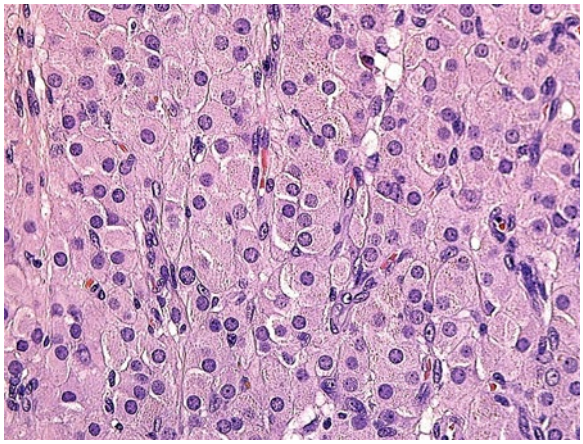


**Abb. 1.90** Leydig-Zell-Tumor. Histologisch unterscheiden sich die Tumorzellen nicht von den normalen Leydig-Zellen

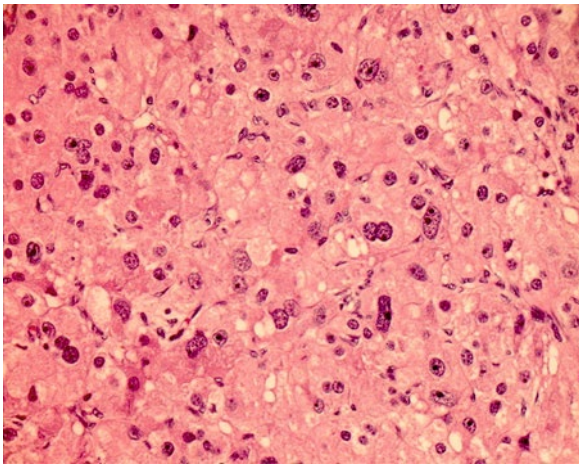


**Abb. 1.91** Maligner Leydig-Zell-Tumor mit deutlicher Polymorphie

lich gilt aber nur das Auftreten von Metastasen als sicheres Malignitätszeichen, eine definitive Beurteilung der Dignität aufgrund der Histomorphologie allein ist nicht zulässig!

*Immunhistochemie:* Die Mehrzahl der LZT zeigt Expression von Inhibin, Calretinin, Vimentin, Melan-A, WT1 und SF-1 (Tab. 1.19) [249]. WT1 und SF-1 (steroidogener Faktor 1) kommen in allen Gonadenstromatumoren vor und sind daher sehr gut für die Lösung vieler differenzialdiagnostischer Probleme geeignet [65, 322, 376, 491]. Nur gelegentlich reagieren die Tumorzellen auch mit Zytokeratinantikörpern, EMA, S-100-Protein sowie mit Östrogen-, Androgen- und Progesteron-Rezeptor-Antikörpern positiv [455]. Es besteht der Eindruck, dass maligne LZT häufiger Inhibin-negativ sind als gutartige [65].

*Elektronenmikroskopie:* Die Tumorzellen zeigen die klassische Struktur der Leydig-Zellen, also steroidproduzierender Zellen: reichlich Mitochondrien mit tubulären und lamellären Cristae sowie reichlich glattes ER und Lipidtröpfchen. Falls Reinke-Kristalle vorhanden sind, ist deren Morphologie unverkennbar [225].

**Zytogenetik und DNA-Gehalt.** Bisher gibt es keine ausreichenden zytogenetischen Untersuchungen von Tumoren des Gonadenstromas. In 21/25 (84 %) von mittels CGH und FISH untersuchten LZT fand man chromosomale Aberrationen, allen voran eine Zunahme der Chromosomen X, 19 oder 19p und einen Verlust der Chromosomen 8 und 16 [462] (Abb. 1.92). Molekulargenetisch wurden Mutationen des LH-Rezeptor-Gens in einigen wenigen Fällen beobachtet [43].

Alle metastasierenden, aber auch mehr als 30 % der gutartigen LZT zeigen zytophotometrisch aneuploide DNA-Stammlinien [57]. Bekanntlich sind mehr als 25 % der Adenome in allen endokrinen Organen

**Tab. 1.18** Malignitätskriterien für Leydig- und Sertoli-Zell-Tumoren

| Kriterien | Leydig-Zell-Tumor | Sertoli-Zell-Tumor |
|---|---|---|
| Alter | Maligne Tumoren nur beim Erwachsenen, nie bei Kindern | Maligne Tumoren in jedem Alter möglich |
| Tumordurchmesser >5 cm | + | + |
| Hoher Mitoseindex* | + | + |
| Gefäßinvasion* | + | + |
| Infiltratives Wachstum* | + | + |
| Nekrosen* | + | + |

*Als Einzelkriterium unzuverlässig – mindestens 2 dieser Kriterien müssen erfüllt sein.

aneuploid [190], der Ploidiestatus kann daher für die Bewertung der Dignität der LZT nicht herangezogen werden.

**Differenzialdiagnose.** Es sind vor allem drei gutartige Erkrankungen des Hodens, die mit einem LZT verwechselt werden können. Die häufigste ist die *Leydig-Zell-Hyperplasie*, die vor allem in kryptorchen Hoden oder im Rahmen eines Klinefelter-Syndroms auftritt. Im Gegensatz zum Tumor ist die Hyperplasie meist knotenförmig und mehrherdig. Zwischen den hyperplastischen Zellgruppen liegen mehr oder weniger geschädigte bzw.

1

**Tab. 1.19** Immunoreaktivität verschiedener Gonadenstromatumoren für gängige Antikörper (wegen der kleinen Anzahl der untersuchten Fälle sind genauere Prozentangaben nicht möglich)

| | Inhibin | CK | S-100 | Calretinin | CD 99 | Vimentin | Melan A | WT1 | SF-1 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Leydig-Zell-Tumor | +++ | + | + | +++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| Sertoli-Zell-Tumor | ++ | ++ | + | + | + | ++ | + | +++ | +++ |
| Granulosa-Zell-Tumor | +++ | ++ | + | +++ | ++ | +++ | + | +++ | +++ |

+++ = >90 %,
++ = 40–80 %,
+ = <30 % der Tumoren positiv

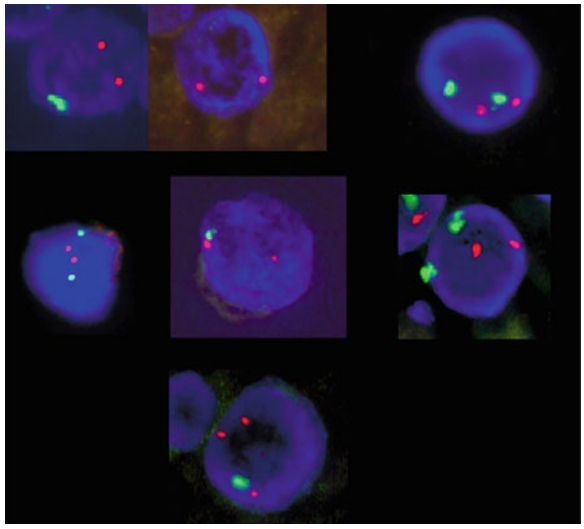


**Abb. 1.92** Leydig-Zell-Tumor. FISH-Untersuchung: Chromosom-X-Zunahme (X-Chromosom = *rotes* Signal, Y-Chromosom = *grünes* Signal)

atrophe präexistente Hodenkanälchen, ein Befund, der einen LZT ausschließt. Beim Klinefelter-Syndrom findet man ein an der Innenseite der Kernmembran der Leydig-Zellen anliegendes Barr-Körperchen (Sexchromatin), das in den Tumorzellen nicht vorkommt.

Auch die großleibigen Makrophagen mit eosinophilem, granuliertem Zytoplasma, die für die *Malakoplakie* des Hodens (s. dort) charakteristisch sind, ähneln sehr stark den Leydig-Zellen. Die eingestreuten Entzündungszellen und die typischen Michaelis-Gutmann-Körperchen sollten zur korrekten Diagnose führen. Malakoplakiezellen sind positiv für Makrophagenmarker (CD68) und negativ für Inhibin.

Auch die Zellen, die im Rahmen des adrenogenitalen Syndroms (AGS) im Hoden proliferieren, können intraoperativ leicht mit einem LZT verwechselt werden. Ein fataler diagnostischer Fehler, der eine unnötige Orchidektomie nach sich ziehen kann! Ähnlich wie bei der Hyperplasie findet man bei diesen Fällen noch präexistente Kanälchen zwischen den Tumormassen. Darüber hinaus sind die Zellen wesentlich größer und durch die massive Lipochromablagerung braun gefärbt.

Auch andere Tumoren können eventuell mit LZT verwechselt werden: Der *großzellige kalzifizierende Sertoli-Zell-Tumor* ist aus Zellen aufgebaut, die tatsächlich den Leydig-Zellen wesentlich ähnlicher sind als typischen Sertoli-Zellen. Anders als LZT, zeigen diese Tumoren sehr auffällige, ausgedehnte grobschollige Verkalkungen bzw. Verknöcherungen und eine intratubuläre Ausbreitung der Tumorzellen.

LZT mit vakuolisiertem Zytoplasma können manchmal für *mikropapilläre Dottersacktumoren* gehalten werden. Mittels Immunhistochemie (Inhibin, AFP) lassen sich beide Tumoren aber leicht unterscheiden. In unserer Konsiliartätigkeit sind es die *spermatozytären Seminome*, die am häufigsten mit LZT verwechselt werden. Die Seltenheit beider Tumoren, das Fehlen von IKZNU und manchmal auch das eigentümliche Stroma der spermatozytären Seminome sind mögliche Ursachen für die Verwechslung. Das spermatozytäre Seminom zeigt vor allem die drei unterschiedlichen Zelltypen und immer auch eine intratubuläre Ausbreitung – Merkmale, die beim LZT nicht vorkommen.

Letztlich können auch *Melanommetastasen* im Hoden einen LZT vortäuschen [76]. Die Immunhistoche-

mie kann sogar zusätzliche Verwirrung stiften, da beide Läsionen Melan-A und sogar S-100 positiv sind. Bei Verdacht sollte man versuchen, Melaningranula zu finden bzw. darzustellen.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Die einseitige Hodenschwellung ist in knapp der Hälfte der Patienten (42,5 %) das leitende Symptom, gefolgt von der beidseitigen Gynäkomastie (30–50 %) [209, 245]. Die Gynäkomastie kann der Hodenschwellung vorausgehen. 25 % der erwachsenen Patienten leiden wegen der Östrogenproduktion an Libidoverlust und Impotenz.

Bei Kindern steht die Testosteronproduktion, die eine Pseudopubertas praecox verursacht, im Vordergrund. Peniswachstum mit gelegentlichen Erektionen sowie Schambehaarung sind sehr konstante Symptome. In einem Drittel der Fälle finden sich Gesichtsakne sowie eine tiefe Stimme. Rund 20 % haben eine deutlich vergrößerte, tastbare Prostata. Ein vorzeitiger Epiphysenschluss verhindert das weitere Längenwachstum der Knochen. Oft sind die betroffenen Kinder verschlossen und aggressiv.

10–17 % der LZT sind maligne, wobei 20 % dieser Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnose bereits metastasiert haben. Das Durchschnittsalter der Patienten mit malignem Verlauf ist mit 67 Jahren signifikant höher als das der gutartigen Tumoren (etwa 41 Jahre). Präpuberal ist der maligne LZT selten.

Die Metastasierung erfolgt zunächst in die retroperitonealen Lymphknoten (72 %), später hämatogen in Lunge (43 %), Leber (38 %) und Knochen (28 %) [127]. Die Tumororchidektomie mit retroperitonealer Lymphadenektomie, gefolgt von Bestrahlung, ist derzeit die einzige Therapieoption beim metastasierten, malignen LZT, da die Chemotherapie praktisch wirkungslos ist [245]. Die Prognose ist schlecht, die meisten Patienten sterben innerhalb von 5 Jahren.

## Sertoli-Zell-Tumor

*ICD-O 8640/1 (Sertoli-Zell-Tumor)*
*ICD-O 8640/3 (maligner Sertoli-Zell-Tumor)*
*ICD-O 8641/0 (lipidreicher Sertoli-Zell-Tumor)*
*inklusive Sklerosierender Sertoli-Zell-Tumor*

**Definition.** Es handelt sich um Tumoren des Gonadenstromas, aufgebaut aus Zellen, die morphologisch embryonalen, präpuberalen und reifen Sertoli-Zellen ähneln.

**Epidemiologie.** Sertoli-Zell-Tumoren (SZT) gehören mit einer Häufigkeit von 1 % zu den seltensten testikulären Neoplasien. Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt etwa 45 Jahre. Der Tumor ist vor dem 20. Lebensjahr eher selten, es sei denn, er ist mit dem Peutz-Jeghers- oder Carney-Syndrom (verkalkende Variante des SZT!) vergesellschaftet. Bilaterale SZT sind extrem selten.

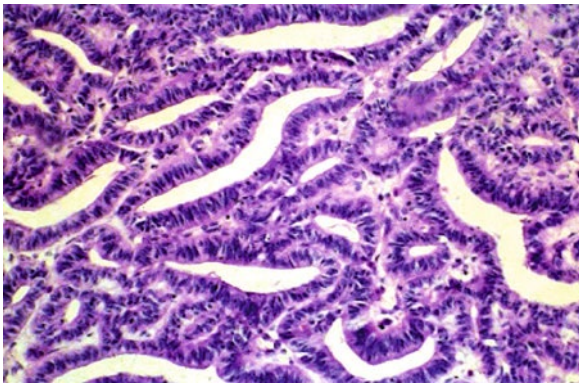


**Abb. 1.93** Adenomähnlicher, hochdifferenzierter Sertoli-Zell-Tumor

**Morphologie.** Wie alle Tumoren des Gonadenstromas sind auch diese *makroskopisch* scharf begrenzt, manchmal gelappt mit einer gelblich-weißen Schnittfläche. Die gewöhnlichen SZT sind im Durchschnitt eher klein (Durchmesser durchschnittlich 3,5 cm). Zysten können vorkommen, Nekrosen und Blutungen sind beim gutartigen SZT selten, beim bösartigen SZT hingegen häufig. Der Durchmesser maligner SZT ist üblicherweise größer als 5 cm.

Die meisten SZT haben keine besonderen *histologischen* Kennzeichen (NOS). Klassischerweise sind die Tumorzellen in Tubuli mit einer Basalmembran angeordnet (Abb. 1.93).Die Tubuli können zentral eine enge Lichtung aufweisen. Oft liegen die Zellen auch in soliden Haufen vor (Abb. 1.94). Die Zellen sind monomorph und sehen immer „gutmütig“ aus. Das Zytoplasma ist hell oder *eosinophil*, manchmal auch vakuolisiert, wie bei der seltenen „lipidreichen“ Variante. Die Kerne sind meist oval und besitzen keine großen Nukleolen. Insgesamt entspricht die Morphologie der Tumorzellen dem ganzen Spektrum der Entwicklung der Sertoli-Zellen von der embryonalen Periode bis zum geschlechtsreifen Alter. Die Folge davon ist, dass man kaum zwei „ähnliche“ SZT zu sehen bekommt.

Das Stroma kann zart und spärlich sein oder die Tumorzellen werden von dicken Bändern aus kollagenem Bindegewebe auseinandergedrängt, wie dies beim *„sklerosierenden Typ“* der Fall ist (Abb. 1.95) [496].

Der *maligne SZT* zeigt polymorphe Zellen mit atypischen Kernen, in denen man große Nukleolen findet (Abb. 1.96). Mitosen sind zahlreich. Nekrosen und Lymph- und/oder Blutgefäßeinbrüche sind diagnostisch hilfreiche Indizien der Malignität, kommen aber

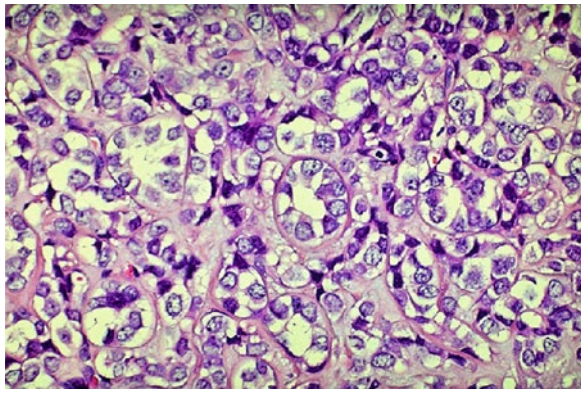


**Abb. 1.94** Sertoli-Zell-Tumor, weniger gut differenziert

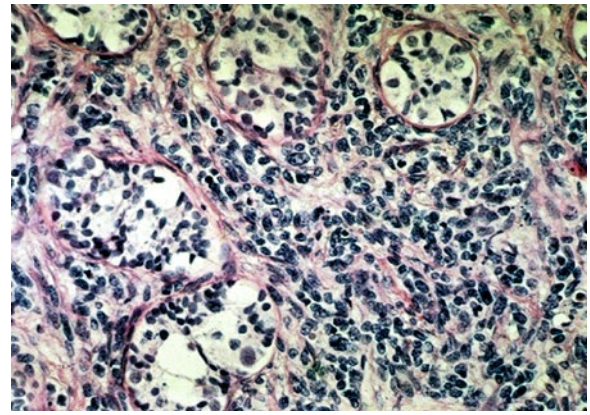


**Abb. 1.96** Maligner Sertoli-Zell-Tumor

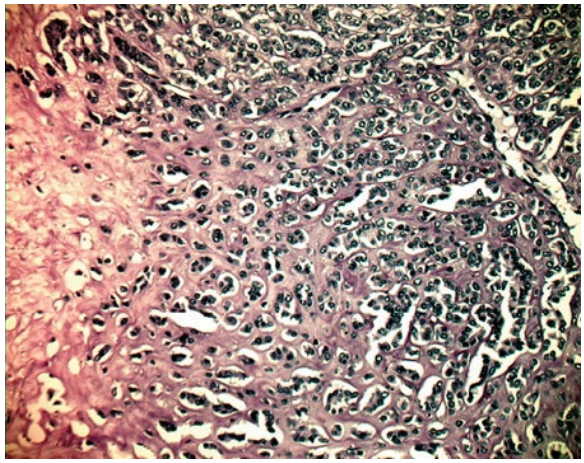


**Abb. 1.95** Sklerosierender Sertoli-Zell-Tumor

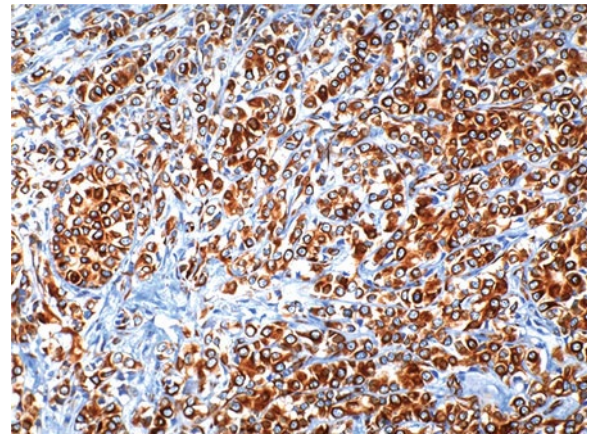


**Abb. 1.97** α-Inhibin-Positivität eines undifferenzierten Sertoli-Zell-Tumors

nicht in allen Fällen vor. Insgesamt ist die Beurteilung der Dignität noch schwieriger als beim LZT, und ein maligner SZT kann letztlich nur bei nachgewiesener Metastasierung als gesichert gelten.

Wir konnten auch den Fall eines malignen sklerosierenden SZT (einer Variante, die bisher als gutartig galt) beobachten. Als weitere Rarität konnte auch ein bisher einmaliger Fall eines SZT mit einer malignen heterologen, osteosarkomatösen Komponente beobachtet werden [117]. Neuerdings wurden Inhibin-negative und CK8-, Chromogranin- sowie Synaptophysin-positive Sertoli-Zell-Tumoren beschrieben (Abb. 1.97) [188, 219]. Durch reichlich vorhandene Myofibroblasten im Zwischengewebe sollen sich diese Tumoren von Hodenkarzinoiden unterscheiden [219].

*Immunhistochemie:* Fast alle SZT reagieren positiv mit WT1 (100 %), SF-1 (100 %), Vimentin (90 %), Zytokeratin (80 %) und 30 % mit S-100-Protein (s. Tab. 1.19). Nur etwa 40 % dieser Tumoren sind positiv für Inhibin (Abb. 1.98) [249, 261]. Ein kleiner Teil reagiert auch mit SMA (glattes Muskelaktin) und CD99 [316]. Die Tumorzellen exprimieren auch sehr stark das Anti-Müller-Hormon [67, 360, 492].

*Elektronenmikroskopie:* Ultrastrukturell sind die differenzierten Tumorzellen den normalen Sertoli-Zellen sehr ähnlich. Sie besitzen reichlich glattes ER, dessen Schläuche typischerweise konzentrisch gelagert sind und ringförmige Formationen bilden (Annulate lammellae). Das Golgi-Feld ist groß, die Mitochondrien und Lipidtropfen eher spärlich vorhanden. Der eingekerbte Kern hat ein fein granuliertes, sehr gleichmäßig verteiltes Chromatin und einen auffallenden Nukleolus (Abb. 1.99). An der Oberfläche sind zarte Zytoplasmafortsätze benachbarter Zellen miteinander verzahnt. Die Zellen bilden Desmosomen und werden teilweise von einer dünnen Basalmembran umgeben. Charcot-Böttcher-Kristalle wurden bisher nicht beobachtet [97].

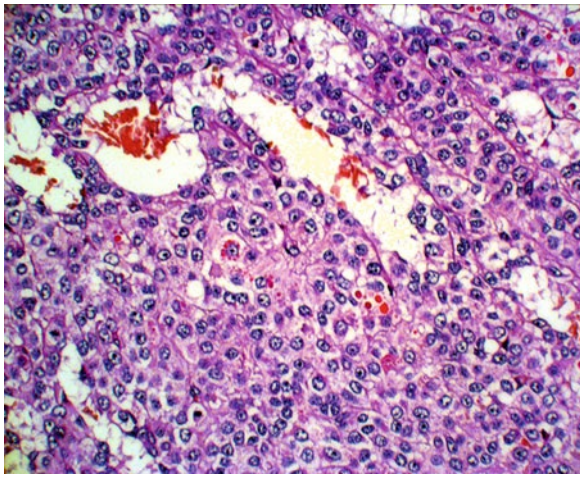


**Abb. 1.98** α-Inhibin-negativer, Synaptophysin-positiver, karzinoidähnlicher Sertoli-Zell-Tumor

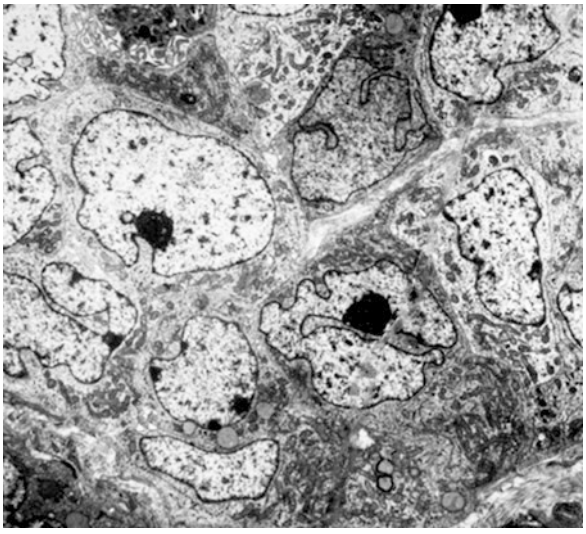


**Abb. 1.99** Sertoli-Zell-Tumor – Elektronenmikroskopie: auffallende Nukleolen und typische Einkerbung der Kerne

**Zytogenetik und DNA-Gehalt.** Umfassende zytogenetische Daten zu diesen Tumoren sind bislang nicht veröffentlicht worden. In einer kleinen Serie von 11 Fällen wurden, ähnlich wie beim LZT, die Zunahmen des Chromosom X (5/11 Fällen) und Verluste der ganzen oder nur von Teilen des Chromosom 2 beobachtet (3/11 Fällen) [461] (Abb. 1.100).

**Differenzialdiagnose.** Zunächst sollte man sog. „hypoplastische Zonen" (Sertoli-Zell-Knötchen), die vor allem in kryptorchen Hoden beobachtet werden, nicht mit SZT verwechseln. Hoden von Patienten mit Androgeninsensitivitätssyndrom haben dicht gelagerte Tubuli, die von unreifen Sertoli-Zellen ausgekleidet sind und dadurch einen Tumor vortäuschen können. Allerdings findet man hier im Zwischengewebe immer auch deutlich erkennbare Leydig-Zellen. Etwa 25 % der Patienten mit testikulärer Feminisierung entwickeln Mikroadenome aus Sertoli-Zellen, von denen man nicht weiß, ob sie tatsächlich echte Neoplasien oder reaktiv-hyperplastisch sind.

Auch die tubuläre Variante des Seminoms kann mit dem SZT verwechselt werden. In der Umgebung von Tumoren des Gonadenstromas findet man aber keine IKZNU. Im Zweifelsfall hilft die immunhistochemische Darstellung von PLAP, die bei Seminomen in weit über 90 % der Fälle positiv, bei Stromatumoren aber stets negativ ausfällt. Solide Dottersacktumoren und spermatozytäre Seminome sind weitere KZT, die gelegentlich mit SZT verwechselt werden können. Weitere Verwechslungsmöglichkeiten bestehen mit Adenomen oder Karzinomen des Rete testis, die Zytokeratine und gelegentlich CEA, nicht aber Inhibin exprimieren.

Der Adenomatoidtumor (Inhibin-negativ, CK- und Calretinin- sowie Vimentin-positiv) ist intratestikulär

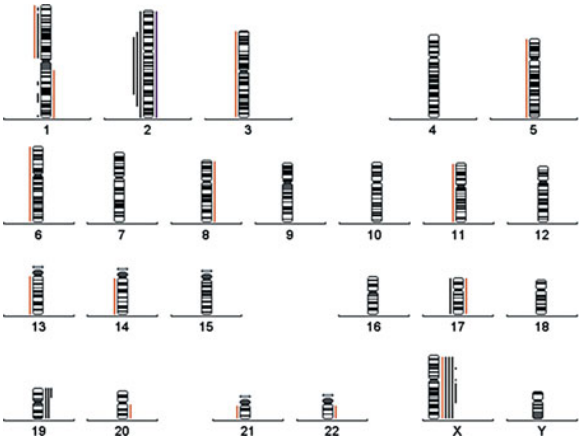



**Abb. 1.100** Sertoli-Zell-Tumor – CGH: isolierte Chromosom-X-Zunahme ist ein häufiger Befund (*rote* Linien = maligner Sertoli-Zell-Tumor)

extrem selten und unterscheidet sich vom SZT durch die großen intrazytoplasmatischen Vakuolen und durch seine zumindest teilweise spindeligen Zellen.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Das häufigste Symptom der SZT ist die Hodenschwellung. Wenn der Tumor Östrogene produziert, treten Gynäkomastie sowie Impotenz und Libidoverlust auf. Angeblich ist die Gynäkomastie bei malignen SZT häufiger. Etwa 12 % aller SZT sind maligne, wobei einzelne Fälle auch bei Kindern beobachtet wurden [225, 490]. Metastasen findet man zunächst in den retroperitonealen Lymphknoten. Hämatogene Metastasen wurden oft erst nach vielen Jahren in der Lunge, Leber und im Knochen beschrieben. In Kombination mit dem Peutz-Jeghers-Syndrom

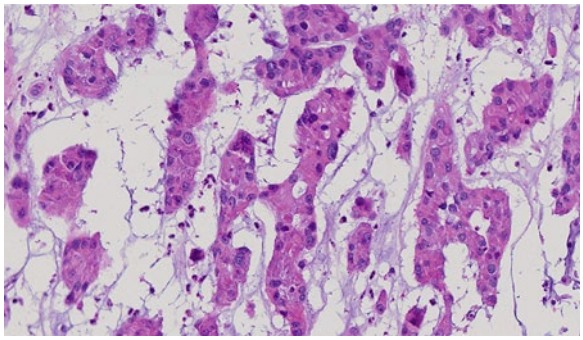


**Abb. 1.101** Großzelliger verkalkender Sertoli-Zell-Tumor mit mukoidem Stroma

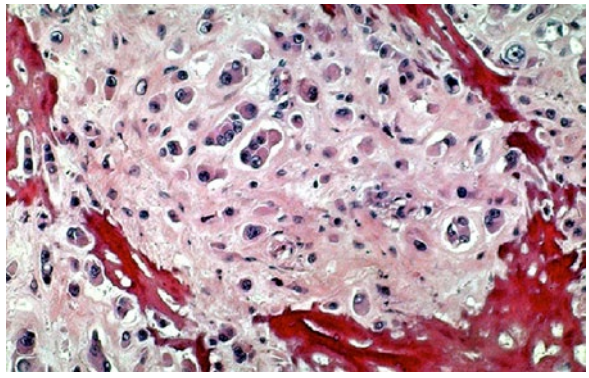


**Abb. 1.102** Großzelliger verkalkender Sertoli-Zell-Tumor. Typisches Verkalkungsmuster

wurden bisher noch keine metastasierenden Fälle beschrieben.

Bei gutartigen Tumoren wird, falls möglich, eine organschonende Tumorenukleation durchgeführt. Maligne Tumoren mit klinisch manifesten Metastasen werden radikal orchidektomiert. Der histologisch erhobene Verdacht der Malignität ist keine Indikation für die retroperitoneale Lymphadenektomie. Die Lymphknotenvergrößerung muss auch durch bildgebende Methoden abgesichert werden. Bisher erwiesen sich sowohl die Radio- als auch die Chemotherapie als wenig erfolgreich.

## *Großzelliger verkalkender Sertoli-Zell-Tumor*

*ICD-O 8642/1*

**Definition.** Der großzellige verkalkende Sertoli-Zell-Tumor (GSZT) ist eine morphologische und nosologische Sonderform der SZT, die durch ausgedehnte grobschollige Verkalkungen charakterisiert ist.

**Epidemiologie.** Die Geschwulst wurde zunächst bei Jugendlichen mit einem Durchschnittsalter von etwa 15 Jahren beschrieben. Erst später wurden sie auch bei Erwachsenen beobachtet. Je nach Untersuchungsserie wird ein bilaterales Auftreten in 20–30 % der Fälle beschrieben. Der Tumor tritt meist im Rahmen des Carney-Syndroms auf [45, 46].

**Morphologie.** Das auffälligste *makroskopische* Merkmal ist eine derbe, gelbliche, gekörnt wirkende (Verkalkungen!) Schnittfläche. Der Tumor ist insbesondere im Rahmen des Carney-Syndroms multifokal und bilateral. Bösartige Tumoren sind im Durchschnitt größer (>4 cm) als gutartige und weder multifokal noch bilateral.

Die Grenzen des Tumors sind *mikroskopisch* im Gegensatz zu den anderen Stromatumoren unscharf. Die relativ großen Tumorzellen sind in soliden Strängen oder Nestern angeordnet und von einem dichten kollagenen oder auch myxomatösen Stroma umgeben (Abb. 1.101). Die großen Verkalkungsherde sind augenfällig und meist landkartenartig mit scharfen spitzen Rändern gestaltet (Abb. 1.102). Psammomähnliche Verkalkungen findet man auch intratubulär. Die Tumorzellen selbst sind rundlich oder polygonal mit einem eosinophilen Zytoplasma und regelmäßigen Kern. Insgesamt ähneln die Zellen mehr den Leydig-Zellen, als den Sertoli-Zellen. Ein deutliches Indiz für die Abstammung von Sertoli-Zellen ist aber die Tatsache, dass Tumorzellen auch intratubulär wachsen.

Nekrosen, Gefäßinvasion, die Invasion benachbarter Strukturen, ausgeprägte zytologische Atypien sowie mehr als 3 Mitosen pro Gesichtsfeld (bei starker Vergrößerung) sind mikroskopische Hinweise für mögliche Malignität. Wie bei allen Stromatumoren müssen mindestens zwei ungünstige prognostische Merkmale vorhanden sein, um einen Malignitätsverdacht äußeren zu dürfen. Proliferationsmarker (PCNA oder MIB-1) korrelieren nicht mit dem biologischen Verhalten des Tumors [217].

*Immunhistochemie:* Immunhistochemisch verhalten sich die Tumorzellen wie die der gewöhnlichen SZT.

*Elektronenmikroskopie:* Erst die ultrastrukturellen Untersuchungen haben die Abstammung von Sertoli-Zellen bestätigt. Die Zellen zeigen die typischen Kerne, Desmosomen, Basalmembranen und das konzentrisch gelagerte ER (Annulate lammelae). Nur in wenigen Fällen wurden auch Charcot-Böttcher-Kristalle (Filamente) beschrieben [439].

**Differenzialdiagnose.** Der Tumor kann mikroskopisch tatsächlich für einen LZT gehalten werden, weil die Tumorzellen den eigentlichen Sertoli-Zellen kaum ähnlich sind. Die Verkalkungen, die unscharfe Begren-

zung und das intratubuläre Wachstum sind aber Merkmale, die beim LZT nicht vorkommen. Darüber hinaus unterscheiden sich beide Tumoren auch makroskopisch sehr deutlich voneinander.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** 40 % der Fälle, die bei Kindern oder Jugendlichen auftreten, sind Bestandteil des Carney-Syndroms (-Komplexes), einer autosomal-dominant vererbten „multitumoralen" Krankheit mit folgenden Leitsymptomen: fleckförmige Hautpigmentierungen, multiple Myxome, endokrine Überfunktionen und Neurofibrome [45, 46]. Die Myxome finden sich in Herz, Brust und in der Haut (Lider, Gehörgang, Brustwarzen). Die Haut ist übersät mit Lentigo-Flecken und blauen Nävi, die im Gesicht, aber auch am Rumpf zu finden sind. Mikroadenome in der Nebennierenrinde verursachen ein Cushing-Syndrom. Das in der Hypophyse verstärkt produzierte STH ist für die Akromegalie verantwortlich. Gelegentlich produziert der Hodentumor Androgene, die zu einer Pseudopubertas praecox führen.

Besonders gefährlich sind die Vorhofmyxome, die einen akuten Herztod verursachen können [377]. Patienten, bei denen ein GSZT diagnostiziert wird, und deren Angehörige müssen deswegen immer umgehend kardiologisch untersucht werden! Im Rahmen des Carney-Syndroms sind die GSZT meist multifokal, bilateral und gutartig.

Die Hodenschwellung ist das einzige Symptom der sporadisch, meist einseitig auftretenden Tumoren. Patienten mit malignem GSZT sind im Durchschnitt 20 Jahre älter als Patienten mit gutartiger Variante.

## Granulosazelltumoren

*ICD-O 8620/1 (Granulosazelltumor vom adulten Typ)*
*ICD-O 8622/1 (Granulosazelltumor vom juvenilen Typ)*

**Definition.** Es handelt sich um Tumoren, die sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch denjenigen des Ovars gleichen. Aufgrund der Morphologie und der Klinik unterscheidet man zwei Typen – den adulten und den juvenilen.

### *Granulosazelltumor vom adulten Typ*

**Epidemiologie.** Berücksichtigt man alle publizierten Einzelbeobachtungen, sind bisher 30 Fälle beschrieben worden [5, 142, 189, 225, 282, 307, 419]. Der Tumor kommt in jedem Erwachsenenalter vor (das Durchschnittsalter der Patienten liegt etwas über 40 Jahre), der jüngste in der Literatur beschriebene Patient war 16 Jahre, der älteste 76 Jahre alt.

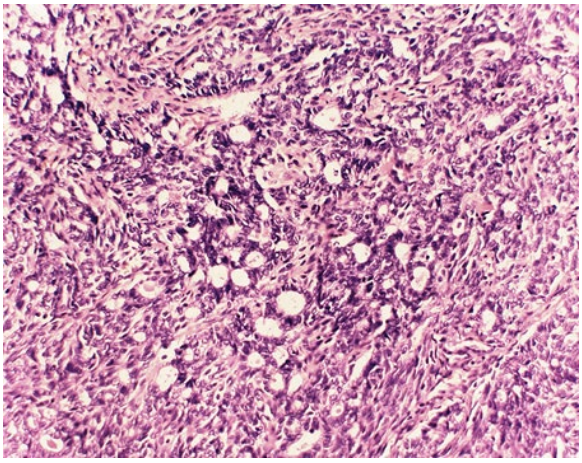


**Abb. 1.103** Granulosazelltumor vom adulten Typ: drüsenähnliche Call-Exner-Bodies

**Morphologie.** Der Tumor zeigt *makroskopisch* eine homogene, gelbe Schnittfläche und kann sehr groß werden (bis 13 cm im Durchmesser). Gelegentlich findet man auch kleine Zystchen mit einem Durchmesser von wenigen Millimetern.

Wie im Ovar unterscheidet man *mikroskopisch* auch im Hoden verschiedene Wachstumsmuster: makro- und mikrofollikulär, insular, gyriform, solid, trabekulär und pseudosarkomatös. Klassisch ist die mikrofollikuläre Variante, die sog. „Call-Exner bodies" bildet: Die Tumorzellen sind palisadenartig um einen kleinen Raum mit eosinophilem Inhalt angeordnet (Abb. 1.103). Zwischen diesen Strukturen liegen die Tumorzellen in soliden Haufen angeordnet. Die Tumorzellen haben einen charakteristischen gekerbten, kaffeebohnenähnlichen Kern (Abb. 1.104). Mitosen sind selten, dementsprechend gibt es auch keine mikroskopisch fassbaren Malignitätsmerkmale.

*Immunhistochemie:* Das immunhistochemische Profil der Granulosazelltumoren (GZT) ist dem aller anderen Stromatumoren sehr ähnlich (s. Tab. 1.19): WT1, Anti-Müller-Hormon, Vimentin, Inhibin und Calretinin werden in fast 100 % der Fälle exprimiert. Etwas seltener (80–90 %) positiv ist die Reaktion mit SMA (glattes Muskelaktin) und CD99. Etwas weniger als die Hälfte der Fälle reagiert auch positiv mit CAM 5.2, Desmin und S-100-Protein [67, 459].

*Elektronenmikroskopie:* In der einzigen elektronenmikroskopisch bisher durchgeführten Untersuchung [307] zeigten die Zellen einen großen, stark gelappten

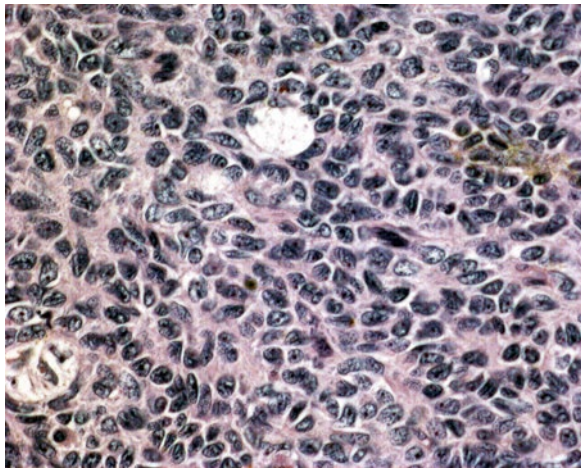


**Abb. 1.104** Granulosazelltumor vom adulten Typ: typische gekerbte, Kaffeebohnen-ähnliche Kerne

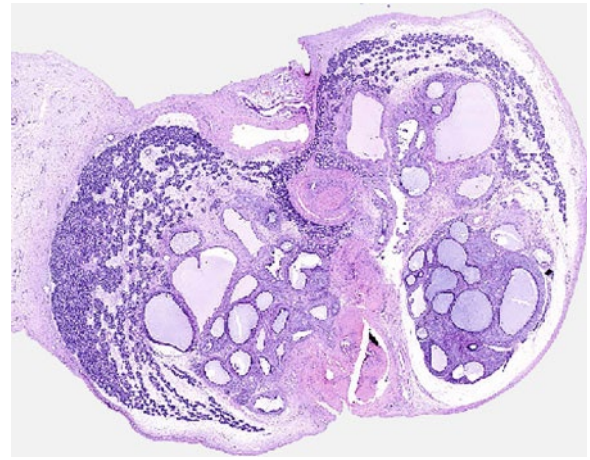


**Abb. 1.105** Granulosazelltumor vom juvenilen Typ: Die vielen Zysten prägen das morphologische Bild (nach Ježek 2012 [187])

Kern und einen prominenten Nukleolus. Das Zytoplasma ist spärlich und enthält Mitochondrien und raues ER.

**Zytogenetik und DNA-Gehalt.** Zytogenetische Untersuchungen sind eigentlich nur an ovarialen, nicht aber an testikulären GZT durchgeführt worden. Interessant ist die Vermehrung (meist Trisomie) von Chromosom 12, die bisher in allen Untersuchungen [139, 248] bestätigt und auch in einem nicht differenzierten Stromatumor des Hodens beobachtet wurde [485]. Zytomorphometrisch sind 80 % der ovariellen GZT diploid. Für die prognostische Bewertung sind Ploidie und Chromosomenanalysen bedeutungslos.

**Differenzialdiagnose.** Viele unvollständig differenzierte Gonadenstromatumoren beinhalten umschriebene Areale, die eine Ähnlichkeit mit Granulosazellen aufweisen. Die Diagnose GZT sollte aber nur dann gestellt werden, wenn der gesamte Tumor aus Granulosazellen besteht. Eine Fehldeutung hat für den Patienten allerdings kaum negative Konsequenzen.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Außer der Hodenschwellung leiden etwa 25 % der Patienten an Gynäkomastie. Im Serum sind Inhibin und das Anti-Müller-Hormon (AMH) erhöht. Bei der pathohistologischen Diagnose sollte vermerkt werden, dass eine prognostische Bewertung aufgrund des mikroskopischen Bilds alleine nicht möglich ist und dass 20 % dieser Tumoren – oft erst nach vielen Jahren – metastasieren [5]. Ein Tumordurchmesser >5 cm ist das einzige zuverlässige Merkmal maligner GZT [142].

## *Granulosazelltumor vom juvenilen Typ*

**Definition.** Der Granulosazelltumor vom juvenilen Typ ist ein Tumor, dessen Struktur die Morphologie des Graaf-Follikels nachahmt.

**Epidemiologie.** Mit einem Anteil von 5,6 % an den kindlichen Hodentumoren, die im Kieler Register beobachtet wurden [144], ist dieser Tumor sicherlich weniger selten als der adulte Typ. Er ist überhaupt der häufigste Hodentumor in der perinatalen Periode. Das Auftreten vor dem 6. Lebensmonat ist typisch. Nach dem 1. Lebensjahr wird der Tumor allerdings sehr selten beobachtet.

**Morphologie.** Die juvenilen GZT sind im Durchmesser bis 2 cm groß, grau-weißlich oder gelblich gefärbt. An der Schnittfläche sind kleine Zystchen zu sehen (Abb. 1.105).

Die Übersichtsvergrößerung zeigt zystische und solide Areale. Die Zystchen ahmen die Struktur des Follikels nach (Abb. 1.106). Im Zentrum liegt eine zart basophil oder auch eosinophil gefärbte Flüssigkeit. Umgeben sind diese Strukturen von unreifen Granulosazellen. Die Zellen sind auch in einem Stroma mit hyalinem oder sogar chondroidem Aussehen verstreut. Eine starke mitotische Aktivität ist auffallend, sollte aber nicht primär als Malignitätsmerkmal gedeutet werden. Der Tumor kann innerhalb von primitiven, oft verformten, von Sertoli-Zellen ausgekleideten Kanälchen liegen.

*Immunhistochemie:* Die Tumorzellen sind stark positiv für Vimentin. Die Reaktion mit Zytokeratin-AK (CK8, CK18, CK19, CAM 5.2) kann unterschiedlich stark ausfallen. Die Zellen zeigen starke Expression von

Anti-Müller-Hormon (AMH), gelegentlich reagieren sie auch mit S-100-Protein, SMA und Desmin [144, 360].

*Elektronenmikroskopie:* Elektronenmikroskopisch kann man drei verschiedene Zelltypen unterscheiden [330]. Die großen polygonalen Granulosazellen liegen in soliden Komplexen, die von einer Basalmembran umgeben sind. Sie sind mit Desmosomen oder Hemidesmosomen untereinander verbunden. Intrazytoplasmatisch findet man neben den üblichen Zellorganellen reichliche Mikrofilamente, die an jene der glatten Muskelfasern erinnern. Die übrigen Zellen sind spindelförmige, von einer Basalmembran umgebene glatte Muskelzellen mit typischen Mikrofilamenten im Zytoplasma. Die des Weiteren nachweisbaren Thekazellen sind ebenfalls spindelförmig und von Basalmembranen umgeben, besitzen aber keine Filamente im Zytoplasma.

**Differenzialdiagnose.** Vor allem wegen des Alters der Patienten wird der Tumor am häufigsten mit dem Dottersacktumor verwechselt. Die Morphologie des juvenilen GZT ist wesentlich monotoner als die des DST, der auch keine follikulären Strukturen zeigt. DST sind mit wenigen Ausnahmen zumindest fokal AFP-positiv. DST sind konstant Zytokeratin-positiv. Diese Abgrenzung ist sehr wichtig, weil DST mit Chemotherapie behandelt werden müssen, was beim juvenilen GZT vollkommen überflüssig und falsch wäre.

Weniger gefährlich, weil ohne weitere therapeutische Konsequenzen, ist die mögliche Verwechslung des juvenilen GZT mit einem „Teratom", die ebenfalls aufgrund des Alters und der Zysten vorkommen kann.

Die Abgrenzung juveniler GZT von adulten GZT bietet üblicherweise keine Schwierigkeiten. Abgesehen vom Alter, zeigen GZT vom adulten Typ keine follikulären Strukturen, die auch bei den histogenetisch verwandten Sertoli-Zell-Tumoren fehlen.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Die einseitige, vornehmlich linkseitig lokalisierte Hodenschwellung [144] ist das einzige klinische Symptom. In 30 % der Fälle ist der Tumor in einem intraabdominalen kryptorchen Hoden zu finden. 20 % der Betroffenen haben dysgenetische Gonaden und/oder fehlgebildete äußere Geschlechtsorgane bzw. Hypospadien. In solchen Fällen werden auch Anomalien der Geschlechtschromosomen (45X/46XY-Mosaik) bzw. der Y-Chromosomen beobachtet [434, 486]. Die Tumoren sind absolut gutartig, deswegen wird, wenn möglich, die hodenerhaltende Enukleation des Tumors angestrebt. Wenn dies nicht möglich ist, muss die Gonade geopfert werden [400].

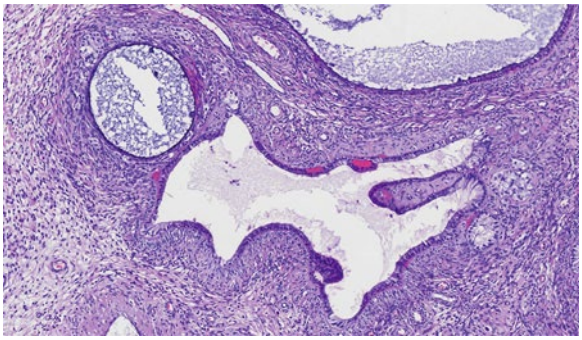


**Abb. 1.106** Granulosazelltumor vom juvenilen Typ: von Zylinderepithel ausgekleidete Zysten

## Thekome und Fibrome

*ICD-O 8600/0 (Thekom)*
*ICD-O 8810/0 (Fibrom)*

**Synonyme.** Thekomähnlicher Sertoli-Zell-Tumor, fibromähnlicher Stromatumor, Hodenfibrom, Gonadenstromatumor mit spindeliger Differenzierung, myoider Gonadenstromatumor mit epithelialer Differenzierung, unklassifizierter Tumor mit Spindelzelldominanz [92, 126, 195].

**Definition.** Es handelt sich um spindelzellige Tumoren. Sie sind denen des Ovars morphologisch ähnlich, ihre vollkommen unklare Histogenese muss aber nicht unbedingt die gleiche sein wie bei der weiblichen Gonade.

**Epidemiologie.** Die 25 bekannten Fälle traten bei Patienten in der 3. oder 4. Lebensdekade auf. Weitere epidemiologische Besonderheiten kann man aufgrund der Seltenheit dieser Tumoren nicht ableiten [87, 92].

**Morphologie.** Die Tumoren sind *makroskopisch* scharf begrenzt, derb und weißlich oder weißlich-gelb gefärbt. Die Größe schwankt zwischen 0,8 und 7 cm [87].

*Mikroskopisch* sind die Tumoren aus spindeligen Fibroblasten aufgebaut, die in Bündeln pallisadenförmig angeordneten sind (Abb. 1.107). Das mäßig vaskularisierte Stroma besteht aus Kollagen, dessen Menge sehr variabel sein kann. Am besten kann man das histologische Bild mit der ovarialen Rinde vergleichen. Mitosen sind selten. Eine gewisse Ähnlichkeit zu Thekazellen kann zwar histologisch vorgetäuscht werden, echte Thekazelldifferenzierung kommt aber eigentlich nicht vor. Inseln von Samenkanälchen können im Tumor eingeschlossen sein.

*Immunhistochemie:* Die Tumorzellen reagieren konstant positiv mit Vimentin und SMA, und nur gelegent-

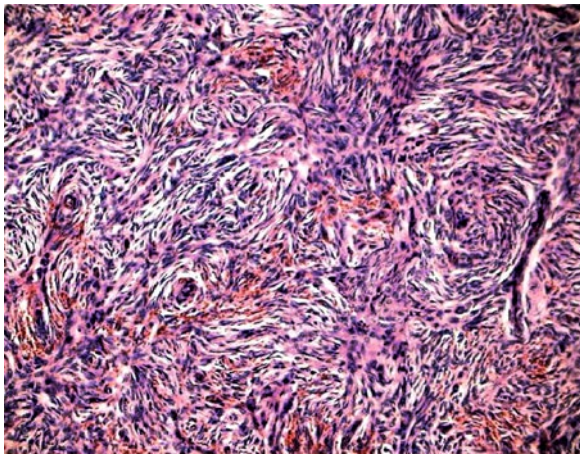


**Abb. 1.107** Spindelzelliger, Thekafibrom-ähnlicher, undifferenzierter Gonadenastromatumor

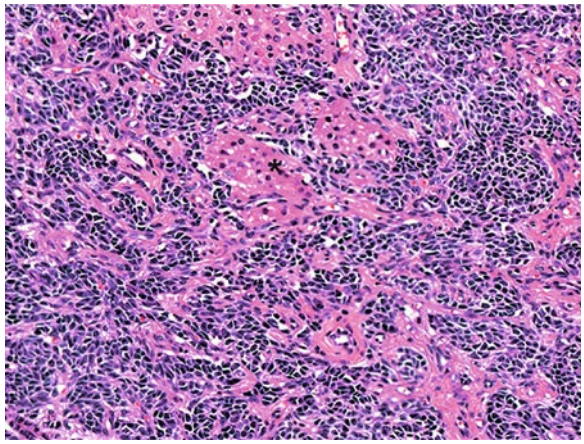


**Abb. 1.108** Gonadenstromamischtumor mit gut differenzierten Leydig-Zellen und weniger gut differenzierten Sertoli-Zellen

lich mit Desmin und Zytokeratinen. WT1, CD99 und Inhibin sind stets negativ.

*Elektronenmikroskopie:* Ultrastrukturell handelt es sich bei den Tumorzellen um fibroblastäre oder myofibroblastäre Zellformen, die von Basalmembranen unvollständig umrandet werden. Desmosomen fehlen.

**Differenzialdiagnose.** Verwechslungen sind möglich mit allen ähnlichen Tumoren (Fibromen, Neurofibromen, Leiomyomen), die von der Tunica vaginalis oder auch der Tunica albuginea sowie vom Samenstrang in den Hoden eindringen. Das makroskopische Bild zeigt aber bei genauer Inspektion den tatsächlichen Ausgangspunkt und kann daher entscheidend zur richtigen Diagnose beitragen.

Primäre testikuläre Fibrosarkome sind noch viel seltener als das Fibrom und zeigen eindeutige morphologische Zeichen der Malignität.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Ein Viertel der Patienten klagt über Schmerzen, der tastbare Tumor ist das Leitsymptom. Es wurden bisher weder Metastasen noch Rezidive beobachtet [87].

## Gonadenstromamischtumoren und unvollständig differenzierte Gonadenstromatumoren

*ICD-O 8592/1 (Gonadenstromamischtumoren)*
*ICD-O 8591/1 (unvollständig differenzierte Gonadenstromatumoren)*
*ICD-O 8590/3 (maligne Gonadenstromatumoren)*

**Definition.** Es handelt sich um Tumoren, die eine beliebige Kombination von Sertoli-, Leydig- oder Granulosazellen beinhalten, oder Tumoren, die größtenteils aus undifferenziertem Gewebe aufgebaut sind, in dem aber vereinzelt erkennbare Zellen des Gonadenstromas auftreten. Obwohl diese Tumoren in der WHO-Klassifikation getrennt aufgeführt werden, sind die meisten Experten der Meinung, dass sie kaum eindeutig voneinander unterschieden werden können. Sie werden daher hier gemeinsam beschrieben.

**Epidemiologie.** Es handelt sich um extrem seltene Hodentumoren ohne erkennbare Altersdisposition (Alter: 3,5 Monate bis 66 Jahre). Präpuberal sind über 60 % der Gonadenstromatumoren unvollständig differenziert [206].

**Morphologie.** *Makroskopisch* sind die Tumoren derb gelappt und gelblich gefärbt. Sie können den ganzen Hoden einnehmen. Nekrosen sind ein Zeichen der Malignität.

*Mikroskopisch* präsentiert sich eine Mischung aus „sertoliformen" Tubuli und Strängen, differenzierten Leydig-Zellen und einem dichten, sehr charakteris-

tischen spindelzelligen Stroma als häufigste Variante dieser Mischtumoren (Sertoli-Leydig-Zell-Tumor) (Abb. 1.108). Die Tumorzellen können selbstverständlich nur bei voller Ausdifferenzierung einer Zellreihe zugeordnet werden. Meist begegnet man aber völlig undifferenzierten Tumoren, die entweder aus epithelial anmutenden Zellsträngen oder aus spindeligen, mesenchymal aussehenden Zellen aufgebaut sind. Besser differenzierte Tumoren lassen herdförmig Sertoli- oder Granulosazellen erkennen. Sowohl die epithelialen als auch die spindeligen Zellen können Lipidtropfen oder Vakuolen im Zytoplasma besitzen. Die wenig differenzierten, sarkomatösen Tumoren zeigen eine beträchtliche Zellpolymorphie und vermehrt Mitosen. Eine hohe Mitoserate, gepaart mit Nekrosen, Gefäßinvasion, zellulärer Polymorphie oder Invasion der benachbarten Strukturen, ist ein Malignitätszeichen.

*Immunhistochemie:* Konstant positive Reaktionen werden nur mit S-100-Protein und SMA, seltener mit Desmin beschrieben [359]. Differenzierte Leydig-Zellen reagieren kräftig mit Inhibinantikörpern. Wenn die für die Gonadenstromatumoren üblichen Antikörper keine Reaktivität zeigen, gelingt es manchmal, mit dem immunhistochemischen Nachweis von WT1 und Androgenrezeptoren (Abb. 1.109) zu einer Tumortypisierung zu gelangen.

*Elektronenmikroskopie:* Die undifferenzierten Spindelzellen sind von Basalmembranen umgeben. Im Zytoplasma sind reichlich dünne Filamente mit Verdichtungen („dense bodies") oder auch solche des intermediären Typs vorhanden. Zwischen den Zellen finden sich Desmosomen [261].

**Zytogenetik und DNA-Gehalt.** Zytogenetische Daten über diese Tumoren sind rar. In einem Fall wurde eine Vermehrung von Chromosom 12 beschrieben [485].

**Differenzialdiagnose.** Schwierigkeiten ergeben sich bei der Unterscheidung wenig differenzierter Stromatumoren von den völlig entdifferenzierten Formen. Manche Autoren vertreten die Meinung, dass Tumoren, in denen noch tubuläre Strukturen auftreten, prinzipiell zu den Sertoli-Zell-Tumoren zu zählen wären [488].

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Meist ist die Hodenschwellung das einzige Symptom. Gelegentlich (10 %) ist eine Gynäkomastie zu beobachten. Kindliche Tumoren verlaufen gutartig, während man bei 25 % der Erwachsenen mit Metastasen in den inguinalen und retroperitonealen Lymphknoten, aber auch in den inneren Organen rechnen muss. Ist der Tumor bereits aufgrund der Histologie eindeutig als maligne einzustufen, sollte eine retroperitoneale Lymphadenektomie durchgeführt werden. Bei Tumoren von Erwachsenen empfiehlt es sich, im Befund zu vermerken, dass ein maligner Verlauf, auch wenn keine histomorphologischen Hinweise

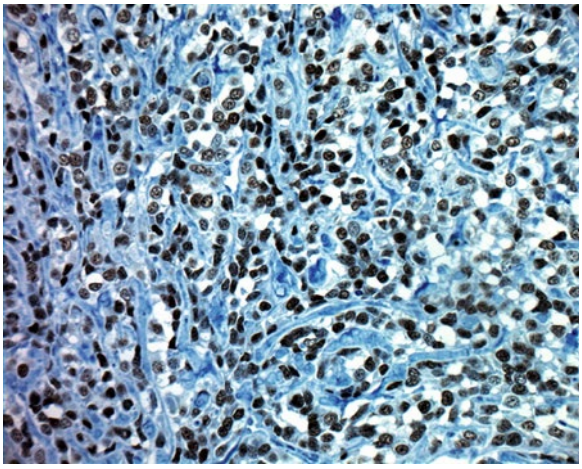


**Abb. 1.109** Starke Expression von Androgenrezeptor in einem undifferenzierten Gonadenstromatumor

dafür bestehen, zwar unwahrscheinlich ist, aber nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Die Patienten sollten zumindest ein Jahr lang engmaschig kontrolliert werden.

## Hodentumoren mit Keimzell- und Gonadenstromaanteilen

### *Gonadoblastom*

*ICD-O 9073/1*

**Definition.** Beim Gonadoblastom handelt es sich um Hodentumoren, die aus seminomähnlichen Keimzellen und Sertoli- bzw. granulosaähnlichen Zellen, gelegentlich auch aus Leydig-Zellen aufgebaut sind.

**Epidemiologie.** Gonadoblastome treten fast nur in dysgenetischen Gonaden auf, wobei nur 20 % der Patienten phänotypisch Männer sind. Diese zeigen Kryptorchismus, Hypospadie und weibliche innere Geschlechtsorgane (Uterus, Tube) [389]. Über 90 % der Gonadoblastome werden in den ersten drei Lebensjahrzehnten diagnostiziert. Im Kindesalter ist der Tumor selten. 30–40 % der Patienten haben bilaterale Tumoren [329, 389].

**Morphologie.** Die Tumoren haben eine gelbliche Schnittfläche und sind oft (in ca. 25 % der Fälle!) nur *mikroskopisch* erkennbar, sie können aber auch die ganze Gonade einnehmen und einen Durchmesser bis zu 8 cm erreichen [389].

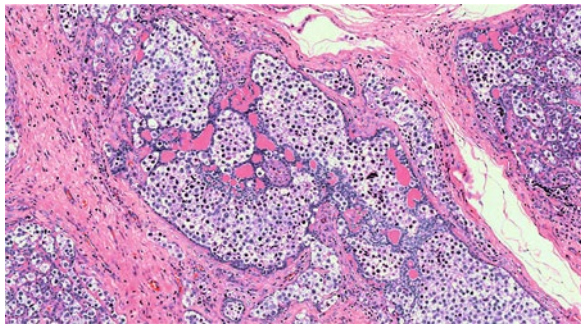


**Abb. 1.110** Gonadoblastom: Seminomzellen von kleinen Sertoli-Zellen umsäumt

Die Tumorzellen sind in rundlichen oder ungleichmäßig umschriebenen Zellnestern angeordnet. Seminomähnliche Keimzellen sind kranzförmig von epithelähnlichen, kleinen, unreifen Sertoli- und Granulosazellen umgeben (Abb. 1.110). Gelegentlich sind auch gut erkennbare Leydig-Zellen zu sehen. Zentral findet man Konglomerate von Basalmembranen in Form von hyalinen Kugeln oder Strängen. Das histologische Bild kann in diesen Abschnitten ein follikelähnliches Aussehen vortäuschen. Die hyalinen Massen können konfluieren und die Tumorzellen ersetzen. Typischerweise kommt es auch immer wieder zu Verkalkungen des Hyalins in Form von Psammomkörpern oder von ausgedehnten, grobscholligen Kalkmassen.

Werden die Tumoren nicht frühzeitig entfernt, entwickelt sich meist später ein reines Seminom oder in 8 % ein anderer KZT, dessen Zellen die stromale Komponente überwuchern.

*Immunhistochemie:* Die Keimzellen exprimieren PLAP und c-Kit, p53 sowie ein vom Y-Chromosom codiertes Protein (TSPY) [85]. Die Sertoli-ähnlichen Zellen zeigen Expression von Inhibin (Abb. 1.111), Zytokeratin und AMH sowie WT-1 (Wilms-Tumor-Gen) [171]. Laminin färbt die Konglomerate aus Basalmembranen.

*Elektronenmikroskopie:* Die wenigen bisher durchgeführten Untersuchungen haben Charcot-Böttcher-Filamente in den Sertoli-ähnlichen Zellen gezeigt [452]. Die Ultrastruktur der Keimzellkomponente unterscheidet sich nicht von der des entsprechenden KZT.

**Zytogenetik und DNA-Gehalt.** Mit FISH-Untersuchungen können in allen Tumoren Y-Chromosomen oder Teile davon nachgewiesen werden. Am Y-Chromosom befindet sich das TSPY-Gen, das ein Kandidatengen für die Entstehung des Gonadoblastoms ist. Dieses Gen codiert für ein Protein, das homolog dem kinasenaktivierenden SET-Protoonkogen ist [85, 224]. Die Keimzellkomponente ist aneuploid [329].

**Differenzialdiagnose.** Sertoli-Zell-Knötchen mit noch erhaltenen Keimzellen zeigen gewisse Ähnlichkeiten

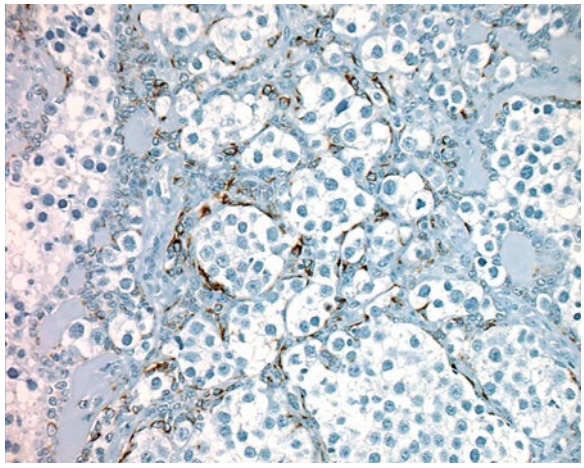


**Abb. 1.111** Gonadoblastom: α-Inhibin-markierte Sertoli-Zellen

mit dem Gonadoblastom. Die Männer mit Sertoli-Knötchen sind aber normal und haben keine dysgenetischen Gonaden.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Wie bereits erwähnt, entsteht der Tumor bei Männern mit Gonadendysgenesie. Die Patienten zeigen oft eine 45,X/46,XY-Mosaikstruktur. Zumindest auf einer Seite ist eine Streak-Gonade vorhanden. Die inneren Geschlechtsorgane sind weiblich, weil bei diesen Patienten die Wirkung des AMH fehlt. Mit beidseitiger Gonadektomie im Frühstadium ist die Krankheit geheilt. Hat sich aber im Gonadoblastom bereits ein KZT entwickelt, dann ist sowohl die Therapie als auch die Prognose vom Tumortyp und dem Krankheitsstadium abhängig.

### *Unklassifizierter gemischter Keimzellgonadenstromatumor*

Dieser (etwas umstrittene) Tumor unterscheidet sich von den Gonadoblastomen sowohl klinisch, als auch morphologisch [92, 453]. Es erkranken daran genotypisch und phänotypisch normale Männer/Knaben im Alter von 3–48 Jahren. Die Tumorzellen bilden nicht die typischen Nester des Gonadoblastoms, sondern sind regellos miteinander vermischt, wobei die Gonadenstromazellen zahlenmäßig überwiegen, die Keimzellen aber eher an der Peripherie liegen. Aufgrund neuerer Untersuchungen wird allerdings die Existenz dieses Tumortyps als eigenständige Tumorentität stark angezweifelt, da seit der Erstveröffentlichung kein weiterer sicherer Fall beobachtet wurde. Vielmehr werden Tumoren dieser Art heute als Gonadenstromatumoren aufgefasst, die Keimzellen normaler (Spermatogonien) oder neoplastischer (Seminom) Herkunft umwachsen und diese sekundär in die Tumormasse einschließen [453]. In dem

Fall, bei dem beide Zelllinien neoplastischer Natur sind, müsste man den resultierenden Tumor korrekterweise als Kollisionstumor betrachten.

Von der Literatur praktisch unerwähnt bleiben echte Doppel- oder Kollisionstumoren (keine Mischtumoren!), bei denen im selben Hoden räumlich getrennt ein KZT und Gonadenstromatumor wachsen. Es handelt sich dabei um einen seltenen Zufall ohne jegliche epidemiologische oder histogenetische Bedeutung.

## Hodentumoren vom Typ der Ovarialgeschwülste

**Synonyme.** Tumoren des ovarialen Epithels, Tumoren des Müller-Epithels.

**Definition.** Es handelt sich um Tumoren des Hodens und der paratestikulären Strukturen, die morphologisch mit denen des ovarialen Oberflächenepithels fast identisch sind.

**Epidemiologie.** Diese Tumoren sind nicht nur sehr selten, sie werden auch oft fehlgedeutet als Karzinome des Rete testis oder des Nebenhodens, zumal nicht immer klar ist, ob sie intra- oder paratestikulär entstanden sind [81]. Die bisherigen Beobachtungen betrafen eher jüngere Männer mit einem Durchschnittsalter um 30 Jahre, der jüngste war 11 Jahre, und der älteste 68 Jahre alt.

**Morphologie.** Das Aussehen hängt stark vom Typ ab: Große zystische Tumoren entsprechen den ovarialen Zystadenomen [487] und sind entweder von seröser Flüssigkeit oder von Schleim erfüllt (Abb. 1.112). Karzinome sind eher solide gebaut. Am Operationspräparat ist makroskopisch oft schwer zu rekonstruieren, von wo der Tumor seinen Ausgang nimmt.

Die meisten Fälle in der Literatur [194, 487] entsprechen *serösen Zystadenomen unklarer Dignität* (Borderline) mit dem typischen papillär wachsenden Zylinder- oder Flimmerepithel an der Innenfläche der Zyste. Psammomkörner können vorkommen [194]. *Muzinöse Zystadenome und Zystadenokarzinome* sind, wie im Ovar, mehrkämmerig und werden von schleimbildenden Zylinderepithelien ausgekleidet [456]. Das Epithel kann mehrreihig sein. Die Malignitätskriterien sind die gleichen wie im Ovar. Einzelbeobachtungen von *endometrioiden* und *hellzelligen Adenokarzinomen* sowie von gutartigen und bösartigen *Brenner-Tumoren* vervollständigen diese Raritätensammlung [41].

Über den Ursprung dieser Tumoren gibt es nur Spekulationen. Sie könnten von der Appendix testis, von einem Rest des Müller-Gangs oder aus den in der Tunica vaginalis verstreuten Walthard-Zellnestern entstehen. Auch eine „Müller-Metaplasie" des Mesothels wäre

**Abb. 1.112** Seröses Zystadenom des Hodens – Makroskopie

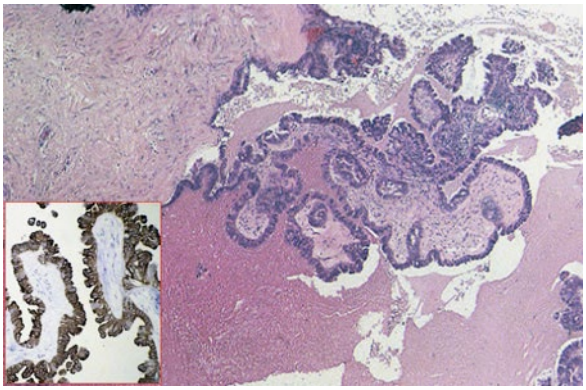


**Abb. 1.113** Histologie eines papillären, CEA-positiven (Insert) seriösen Zystadenoms

prinzipiell denkbar. Letztlich kann in einzelnen Fällen auch nicht ausgeschlossen werden, dass es sich um einseitig ausdifferenzierte Teratome handelt.

*Immunhistochemie:* Die muzinösen Tumoren reagieren am stärksten mit CEA und CK20, die serösen und endometrioiden hingegen mit CA125 und CD117 (C-kit). Ein guter Marker ist WT-1, der nur in serösen Tumoren vorkommt. Seröse und muzinöse, nicht aber endometrioide Tumoren zeigen starke E-Cadherin-Expression [456](Tab. 1.20).

**Differenzialdiagnose.** Am schwierigsten ist die Unterscheidung zwischen den Mesotheliomen der Tunica vaginalis und serösen Tumoren. Die Zellen sind mehr kubisch und haben keine Zilien. Immunhistochemisch sind Mesotheliome Thrombomodulin-positiv und CD117-negativ (s. Kap. Nebenhoden). Im Gegensatz zu den ovariellen Tumoren exprimieren Mesotheliome auch keine Hormonrezeptoren (ERICA/PRICA). Die Hydrozele ist in über 90 % der Fälle das klinische Leitsymptom des Mesothelioms, „ovarielle" Tumoren imponieren hingegen einfach als eine Masse im Skrotum.

**Tab. 1.20** Differenzialdiagnostische Immunohistochemie für Mesotheliom, seröses Zystadenokarzinom und Rete-testis-Karzinom

| | Malignes Mesotheliom | Seröses Zystadenokarzinom | Rete-testis-Karzinom |
|---|---|---|---|
| WT-1 | + | + | – |
| Calretinin | + | +/– | +/– |
| Thrombomodulin | +/– | +/– | +/– |
| CD10 | +/– | +/– | + |
| Leu M1 | – | +/– | + |
| CEA | – | +/– | +/– |
| CA125 | – | + | |
| CK7 | –+ | + | + |
| CK20 | – | – | – |

Eine weitere Differenzialdiagnose betrifft das Karzinom des Rete testis – bzw. die seltenen Epididymiskarzinome – [113, 116], das aber eher aus kleinen Drüsenschläuchen aufgebaut und vor allem im und um das Rete testis lokalisiert ist (s. Tab. 1.20).

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Die Anschwellung des Skrotums ist das einzige bekannte Symptom. Bei einem Patienten mit einem serösen Zystadenom wurde im Serum erhöhtes CA125 nachgewiesen [194]. Die Tumoren breiten sich nicht selten im Raum zwischen dem Nebenhoden und Hoden aus.

Über den Verlauf ist kaum etwas bekannt. Ein seröser „Borderline"-Tumor hat 7 Jahre nach Entfernung abdominal metastasiert [452].

## Tumoren der Tubuli recti und des Rete testis

**Definition.** Es handelt sich um seltene Tumoren, die dem Epithel der Tubuli recti oder des Rete testis entstammen. Sie müssen auch anatomisch im Bereich dieser Strukturen lokalisiert sein.

### Adenome

#### *ICD-O 8140/0*

Bisher wurden insgesamt 6 Fälle mit sehr unterschiedlicher Morphologie veröffentlicht [193, 314]. Die Tumoren sind zystisch (Zystadenome) mit papillären oder soliden Epithelproliferationen an der Innenfläche. Differenzialdiagnostisch interessant sind die sog. *„sertoliformen" Adenome*, deren Zellen den Sertoli-Zellen sehr ähnlich sind und die auch leicht mit gut differenzierten SZT verwechselt werden können (Abb. 1.114). Man darf nicht vergessen, dass die Auskleidung des distalen Teils der Tubuli recti aus einem Gemisch von Zylinderepithelien und Sertoli-Zellen besteht. Der Schlüssel zur korrekten Diagnose ist die exakte topografisch-anatomische Zuordnung der Tumoren, ansonsten können diese Tumoren leicht mit paratestikulären oder epididymären Zystadenomen verwechselt werden.

### Adenokarzinome

#### *ICD-O 8140/3*

**Epidemiologie und Klinik.** Bisher sind Beschreibungen von etwa 60 glaubhaften Fälle publiziert worden, die bei Männern im Alter von 30–80 Jahren (mit einer Häufung in der vierten Dekade) aufgetreten sind [193, 314]. Ätiopathogenetische Zusammenhänge kennt man nur aus Tierversuchen: Werden trächtige Mäuse mit Diethylstilbestrol behandelt, dann entwickeln 5 % der männlichen Nachkommen ein Rete-testis-Karzinom [303], eine Beobachtung für die es in der Humanmedizin keine Parallelen gibt.

Hauptsymptom ist der tastbare Tumor, es kann von einer Hydrozele und von Lumbalgien begleitet werden. Relativ häufig ist das sichtbare Übergreifen auf die Skrotalhaut mit Ulzerationen und Fistelbildung.

**Morphologie.** *Makroskopisch* ist das Tumorgewebe weißlich gefärbt und von derber, gummiartigen Konsistenz. Kleine oder größere zystische Areale können vorkommen. In ca. 30 % der Fälle findet man Tumorknoten auch im Samenstrang und auf der Tunica albuginea.

*Mikroskopisch* ist der Tumor tubulär, papillär und/oder solide gebaut (Abb. 1.115). Die Papillen, die in drei Viertel der Fälle zu sehen sind, besitzen zentral einen hyalinisierten Stiel und ragen in die Lichtung der neoplastischen Drüsenlumina und/oder in die der Rete-Schläuche hinein. Die Tumorzellen sind meist kubisch und klein und zeigen eine mäßige Polymorphie und eine unterschiedlich hohe Mitosenzahl. Wie bei Adenomen sind Ähnlichkeiten mit Sertoli-Zellen möglich. Die erhaltenen Rete-Abschnitte können zystisch ausgeweitet sein. Immunhistochemisch sind die Zellen CK7- und EMA-positiv, jedoch CK20-negativ [257, 332], allerdings ist die Zahl der bisher durchgeführten Untersuchungen so bescheiden, dass man ihre Resultate

nicht überbewerten sollte (s. Tab. 1.20). Das Gleiche gilt auch für die folgenden Daten zur Ultrastruktur dieses Karzinoms [257].

*Elektronenmikroskopisch* erinnern die stark eingekerbten Kerne mit großem Nukleolus an die normalen Ursprungszellen. Das Zytoplasma enthält eine variable Anzahl von Mitochondrien, Zisternen des ER, Lipidtropfen und manchmal tubuläre Strukturen bzw. Mikrofilamente [257]: Die Zellen sind durch Desmosomen verbunden und von Basalmembranen umgeben. Intrazellular werden Lumina gebildet, in die plumpe Mikrovilli hineinragen [314]. Die Zilien des normalen Rete-Epithels sind bisher in den Karzinomen nicht nachgewiesen worden [257].

**Differenzialdiagnose.** Erfahrungen aus zahlreichen Schnittseminaren zeigen, dass die Diagnose „Karzinom des Rete testis" viel zu oft gestellt wird. Vor allem seltene Gonadenstromatumoren mit tubulärem Bau werden häufig falsch als Karzinome des Rete testis klassifiziert. Die Expression von Zytokeratinen bei vielen Stromatumoren trägt hier auch sicher einiges zur Fehlbeurteilung bei.

Es ist eine wirkliche Herausforderung, diese Karzinome von den serösen Tumoren des ovarialen Typs und von Mesotheliomen zu unterscheiden. Die medizinische Literatur ist voll von Kasuistiken, in denen Zystadenome oder Mesotheliome als Karzinome des Rete testis präsentiert wurden (oder auch umgekehrt!) [314] (siehe die entsprechenden Abschnitte).

Auch Hodenmetastasen von extratestikulären Adenokarzinomen (Lunge, Prostata etc.) sollten in die differenzialdiagnostischen Erwägungen miteinbezogen und klinisch und immunhistochemisch (PSA, TTF1, verschiedene Zytokeratine) abgeklärt werden.

Entspricht der Tumor folgenden Kriterien nicht, dann sollte man die Diagnose „Karzinoms des Rete testis" nicht stellen [314]:

- Abwesenheit oder Ausschluss eines histologisch ähnlichen extratestikulären Tumors,
- Tumorlokalisation im Hodenhilus,
- Morphologie unvereinbar mit anderen testikulären oder paratestikulären Tumoren,
- makroskopisch solides Aussehen.

Der oft geforderte [314] histologische Nachweis des direkten Übergangs vom normalen Rete-Epithel in den Tumor gelingt nicht immer und ist bei Beachtung der angeführten Kriterien entbehrlich.

**Verlauf und Prognose.** Der Tumor wächst direkt in den Nebenhoden und metastasiert auf dem Lymphweg zunächst in die lokalen, dann in die paraaortalen, parakavalen und sogar bis in die paratrachealen und mediastinalen Lymphknoten. Hämatogene Metastasen sind in Lungen, Nieren, Nebennieren, Pleura, Leber, im

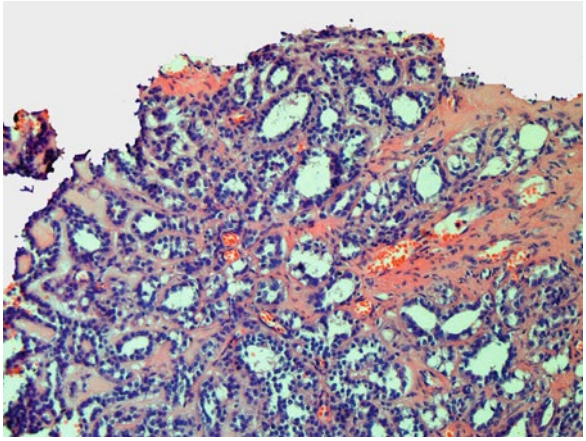


**Abb. 1.114** Sertoliformes Rete-testis-Adenom. Die Adenomknospe ragt in die Lichtung der Retegänge

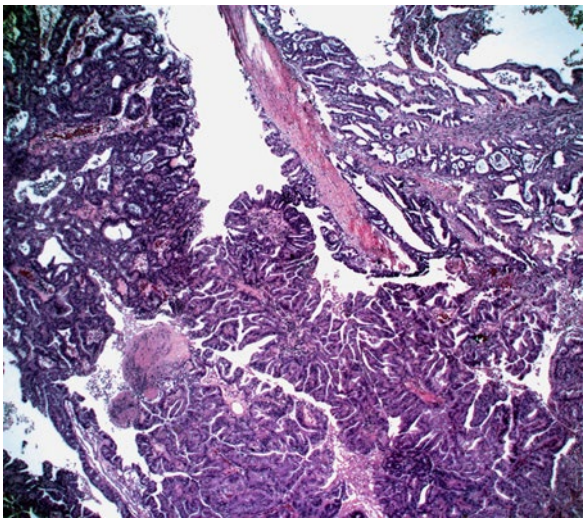


**Abb. 1.115** Drüsig-papilläres Rete-testis-Karzinom

Perikard, in der Schilddrüse, in der Haut und sogar im Knochen beobachtet worden [314]. Orchidektomie und retroperitoneale Lymphadenektomie sind die Behandlungsmethode der Wahl. Chemo- und Radiotherapie haben sich als nicht sehr erfolgreich erwiesen. Die Prognose ist insgesamt schlecht: 57 % der Patienten sterben innerhalb von 5 Jahren (mediane Überlebenszeit: 8 Monate) [314].

## Lymphome und Plasmozytome des Hodens

**Definition.** Als primäre Lymphome bzw. Plasmozytome des Hodens (oder seltener des Nebenhodens und Samenstrangs) bezeichnet man extranodale Lymphome, die nicht im Rahmen einer generalisierten Erkrankung, sondern isoliert auftreten und die Erstmanifestation der

hämatologischen Erkrankung darstellen. Definitionsgemäß darf zum Zeitpunkt der Diagnose klinisch kein Befall von Lymphknoten oder anderen Organen vorliegen.

**Epidemiologie.** Je nach Untersuchungsserie sind nur 1–7 % der Hodentumoren maligne Lymphome, trotzdem sind sie nach dem 50. Lebensjahr die häufigsten Hodentumoren. Sie machen etwa 1–2 % aller Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) aus. Sie haben somit eine Inzidenz von etwa 0,26/100.000 pro Jahr [486]. 85 % der Patienten sind älter als 60 Jahre. Kinder erkranken sehr viel seltener an primären Hodenlymphomen (meist im Alter zwischen 3 und 10 Jahren) [104]. NHL sind auch die am häufigsten bilateral auftretenden Hodentumoren (20–30 %).

Primär paratestikuläre Lymphome sind dagegen wesentlich seltener, meist greift ein Lymphom des Hodens auf paratestikuläre Strukturen über und täuscht ein primär paratestikuläres Lymphom vor [103, 156]. Bisher wurden 51 Fälle von extramedullären Plasmozytomen des Hodens beschrieben. Der jüngste Patient war 26 Jahre, der älteste 89 Jahre alt (Durchschnittsalter 53 Jahre) [11].

In großen Untersuchungsserien (AFIP, British Testicular Tumor Registry) von Hodentumoren aber auch von extranodalen Lymphomen [92, 348, 452, 495] wurde bisher kein einziger Fall eines Hodgkin-Lymphoms des Hodens beobachtet.

**Morphologie.** *Makroskopisch* ist meist der ganze Hoden von einem cremfarbenen, gelblich-bräunlichen oder rosafarbenen fleischigen Tumor eingenommen, der eine gelappte Struktur aufweist. Nekrosen, Blutungen und vor allem eine sichtbare Ausbreitung auf die benachbarten Organe sind nicht selten. Plasmozytome sind weicher, rötlicher gefärbt und meist stärker hämorrhagisch durchsetzt.

Lymphome breiten sich primär im Interstitium aus (Abb. 1.116). *Mikroskopisch* erkennt man bei schwacher Vergrößerung zwischen den Tumormassen noch einige erhaltene Tubuli, deren Spermatogenese aber nicht mehr intakt ist (Abb. 1.117). Die Lymphomzellen infiltrieren auch die stark aufgesplitterte Tubuluswand. Einzelne Lymphomzellen liegen oft zwischen den Fasern der Wand. Auch eine intratubuläre Ausbreitung ist nicht ganz ungewöhnlich. Die Tubuli sind dann mit lymphatischen Zellen angefüllt. In einem Drittel der Fälle findet sich eine ausgeprägte Sklerose. Gefäßinvasion (60 %), das Übergreifen auf den Nebenhoden (60 %) und auf den Samenstrang sind häufig [103].

Plasmozytome zeigen ein ähnliches Infiltrationsmuster, wobei die Infiltration der Tubuli noch häufiger nachweisbar ist. Die Kerne der Plasmazellen lassen die Radspeicherstruktur oft vermissen, sie sind eher vesikulär aufgelockert. Zwei- oder mehrkernige Tumorzellen sowie bizzare Riesenzellen kommen ebenfalls vor.

80–90 % der primären Hodenlymphome gehören zur Gruppe der *großzelligen diffusen Lymphome vom B-Zell-Typ* [92, 495], mit oder ohne Sklerose. Die restlichen Lymphome verteilen sich auf follikuläre NHL, Mantelzelllymphome, Burkitt-Lymphome und Einzellfälle von T-Zell-Lymphomen.

**Differenzialdiagnose.** Maligne NHL, aber auch das Plasmozytom, werden am ehesten mit dem klassischen oder spermatozytären Seminom verwechselt. Lymphompatienten sind aber insgesamt älter als Seminompatienten. Seminome greifen selten auf den Nebenhoden oder Samenstrang über. Die Zellen des Seminoms haben ein helles, glykogenreiches Zytoplasma. Die intratubuläre Ausbreitung ist nur beim spermatozytären Seminom typisch. Von Seminomzellen infiltrierte Tubuli sind sklerosiert und nicht aufgesplittert. Letztlich zeigen die umgebenden Tubuli beim Seminom eine IKZNU.

Am zuverlässigsten ist die immunhistochemische Untersuchung mit CD45 („leukocyte common antigen"), das nur lymphatische Zellen (nicht jedoch Plasmazellen!) färbt. Die Verwendung von PLAP ist nicht ratsam, weil spermatozytäre Seminome damit nicht reagieren.

Ausnahmsweise können anaplastische großzellige Lymphome ein embryonales Karzinom vortäuschen. Der epitheliale Charakter der Zellen des EC ist aber meist unverkennbar und fehlt beim Lymphom. Auch in solchen Fällen ist Immunhistochemie hilfreich (CD45, CAM 5.2).

Die viralen, granulomatösen, aber auch die luetischen Orchitiden sind zwar reich an lymphatischen Zellen, sind aber polyklonaler Natur und deswegen auch sehr polymorph.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Die einseitige oder beidseitige relativ rasch auftretende Hodenschwellung ist das Leitsymptom bei Hodenlymphomen. Eine „B-Symptomatik" besteht meist nicht. Zum Zeitpunkt der Diagnose befinden sich die meisten Lymphome im Ann-Arbor-Stadium I oder II. Wenn das Stadium fortgeschrittener ist, sind auch die Lymphknoten, das Knochenmark und vor allem die Haut (T-Zell-Lymphome) sowie das ZNS befallen. Die eigenartige Beziehung der Hodenlymphome zum ZNS wird auch nach Therapie evident – 15 % der Rezidive treten im Gehirn auf [495].

Hodenlymphome werden zunächst durch Orchidektomie und nachfolgende Chemo- und/oder Strahlentherapie behandelt. Die Prognose ist trotz aggressiver Therapie schlecht: Patienten mit großzelligen B-Zell-Lymphom haben eine mediane Überlebenszeit von etwa 5 Jahren und sind durchschnittlich 4 Jahre rezidivfrei

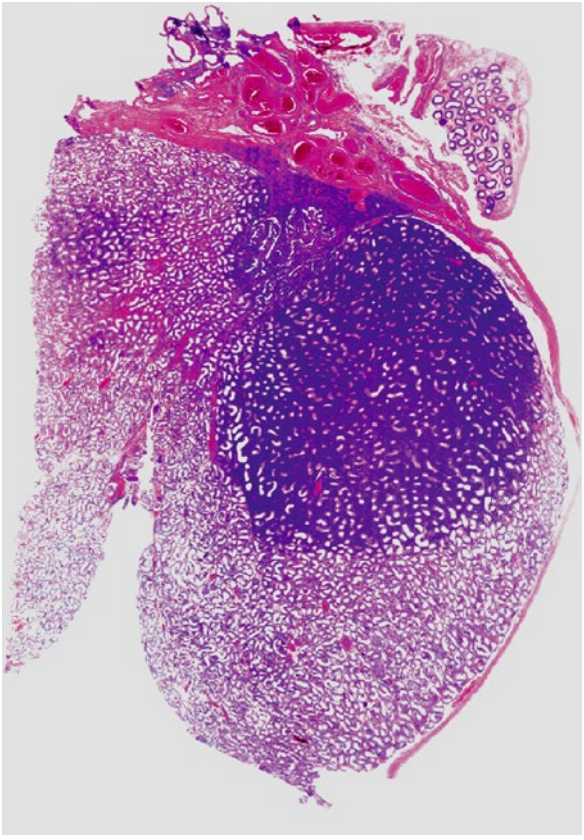


**Abb. 1.116** Umschriebenes malignes Lymphom des Hodens

[488]. Wegen des häufigen ZNS-Befalls wird auch eine intrathekale Chemotherapie befürwortet [495].Plasmozytome verlaufen noch wesentlicher schlechter, die mediane Überlebenszeit (errechnet an den wenigen bekannten Fällen) liegt bei 12 Monaten, wenn auch einzelne länger überleben (bis zu 90 Monate). Die Generalisation erfolgt durch rasche Vermehrung von Knochenherden [11].

## Leukämien

Der sekundäre Hodenbefall ist bei 64 % der Patienten mit akuter und bei 22 % der Patienten mit chronischer Leukämie autoptisch nachgewiesen worden [119]. Während der Krankheit ist eine Hodenschwellung nur bei 5 % der leukämischen Patienten zu beobachtet. Bestens bekannt ist die Infiltration des Hodens bei Kindern mit *akuter myelozytischer oder akuter lymphatischer Leukämie*. Selbst das erste und zweite Rezidiv nach Therapie manifestiert sich in bis zu 32 % der Fälle im Hoden [349]. Für die Frühdiagnose des Rezidivs wurden deswegen früher gerne Hodenbiopsien durchgeführt [274]. Da aber die Frühdiagnose die Prognose nicht verbesserte, wird die Biopsie heute nicht mehr befürwortet [442].

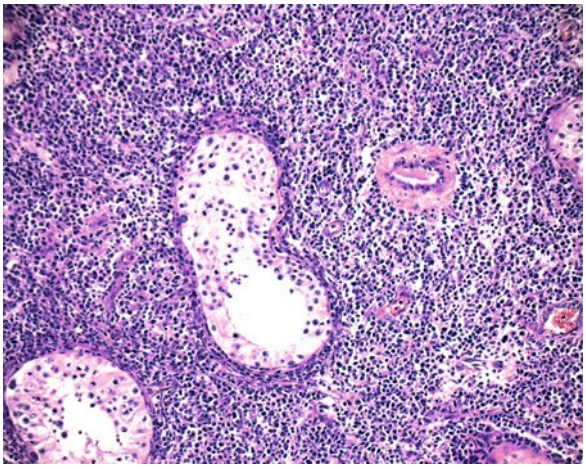


**Abb. 1.117** Interstitielle Ausbreitung eines großzelligen B-Zell-Lymphoms

Neuerdings wurden auch extramedulläre myeloische Neoplasien im Rahmen von myelodysplastischen bzw. myeloproliferativen Syndromen und auch als Erstmanifestation einer AML beobachtet [253]. Unter diesen Erkrankungen überwiegen im Hoden scheinbar die Myelosarkome (granulozystische Sarkome, Chlorome) [66]. Makro- und mikroskopisch sind myeloproliferative Erkrankungen sehr schwer von Lymphomen zu unterscheiden, da das Ausbreitungsmuster gleich ist. Die Zellen der myeloischen Tumoren sind deutlich kleiner als die der großzelligen NHL. Eosinophile Granulozyten im Infiltrat sind ein starker Hinweis für einen myeloischen Tumor. Die Reaktion mit Chlorazetatesterase oder der immunhistochemische Nachweis von Lysozym und Myeloperoxidase erleichtern die diagnostische Entscheidung. Wegen der raschen Generalisation und früher Rezidive ist die Prognose schlecht.

## Seltene mesenchymale Tumoren

Zu den gutartigen Tumoren gehören vor allem Fibrome, die von der Tunica albuginea ausgehen und sehr schwer von wenig differenzierten spindelzelligen Gonadenstromatumoren zu unterscheiden sind [195]. Die direkte Beziehung zur Tunika erleichtert die histogenetische Zuordnung. Häufiger sind *Hämangiome* mit kapillärer, kavernöser und histiozytoider Differenzierung [20]. Besonders Letztere sind dem Adenomatoidtumor ähnlich (Abb. 1.118).

Einzelbeobachtungen von intratestikulären Sarkomen umfassen *Rhabdomyosarkome, Leiomyosarkome,*

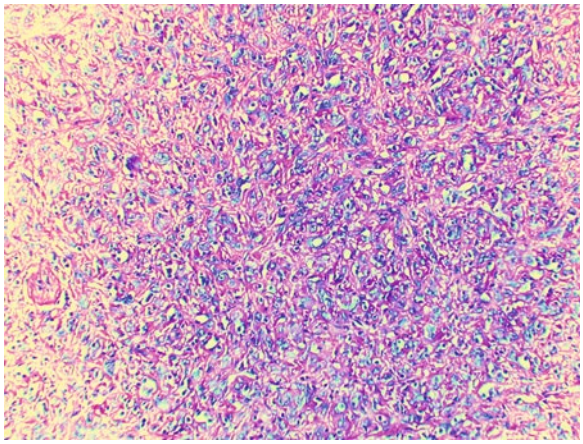


**Abb. 1.118** Epitheloides Hämangiom des Hodens

*Fibrosarkome, Osteosarkome* und *Chondrosarkome* [226, 469]. *Angiosarkome* sind als primärer solitärer Tumor [244], als Folge von Radiochemotherapie nach KZT und als einseitige Differenzierung eines Teratoms [450] beobachtet worden. Die größte Rarität ist ein möglicherweise in einer Epidermoidzyste des Hodens entstandenes primäres *epidermoides Karzinom* [396].

Bevor solche Raritäten diagnostiziert werden, soll sichergestellt sein, dass es sich nicht um einen von außen (z. B. vom Samenstrang) in den Hoden wachsenden Tumor [72] und auch nicht um ein einseitig differenziertes Teratom handelt. Durch sorgfältige und ausreichende histologische Aufarbeitung des Materials müsste dies aber möglich sein.

## Metastasen

Metastasen von soliden Neoplasien sind im Hoden selten. In autoptischen Untersuchungen schwankt ihr Anteil zwischen 0 und 3,6 % [327], in Orchidektomien sind sie mit 4–6 % sogar häufiger. In den chirurgischen Präparaten überwiegen mit 50 % die Metastasen von Prostatakarzinomen, wahrscheinlich, weil diese Patienten bis vor kurzem aus therapeutischen Überlegungen beidseitig orchidektomiert wurden. Im autoptischen Untersuchungsgut stehen Hodenmetastasen von Bronchuskarzinomen (43 %) an erster Stelle, gefolgt von Melanommetastasen (20 %). Theoretisch kann jeder Tumor hämatogen in den Hoden metastasieren.

*Makroskopisch* können Metastasen einzeln oder als multiple kleine Knoten auftreten.

*Mikroskopisch* breiten sich die Tumorzellen stets im Interstitium zwischen den erhaltenen Tubuli aus (Abb. 1.119). Eine intratubuläre Ausbreitung ist selten. Nicht zu übersehen und typisch für Hodenmetastasen sind die intravaskulär liegenden Tumorzellen, die weniger eine Invasion als vielmehr die hämatogene Aussaat dokumentieren.

Metastasen sind kaum primären Hodentumoren ähnlich, trotzdem gibt es Berichte über Verwechslungen von Melanom- und Nierenzellkarzinommetastasen mit Seminomen bzw. Sertoli-Zell-Tumoren [362]. In schwierigen Fällen kann ein vernünftiger Einsatz der Immunhistochemie weiterhelfen.

## Tumorähnliche Läsionen

Die meisten tumorähnlichen Läsionen des Hodens und seiner Anhangsgebilde sind entzündlicher Genese oder Fehlbildungen und wurden bereits in den entsprechenden Abschnitten besprochen.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die wichtigsten dieser Läsionen hier noch einmal aufgelistet:

- ektope Nebenniere,
- splenogonadale Fusion,
- hepatogonadale Fusion,
- zystische Rete-testis-Dysplasie,
- Testotoxikosis,
- Orchitis,
- Infarkte und Hämatome,
- Lipomatosis testis – Cowden-Syndrom,
- fibromatöse noduläre Periorchitis,
- sklerosierendes Lipogranulom,
- Cholesteringranulome,
- Spermagranulome,
- Vasitis nodosa.

Eine seltene Veränderung ist das Cowden-Syndrom [481], das auch als " multiple hamartoma syndrome" bezeichnet wird. Es handelt sich um ein autosomal-dominant auftretendes Syndrom, das klinisch durch Hamartome aller drei Keimblätter in Erscheinung tritt. Die Mutation des PTEN- (MMAC1 oder TEP1) Tumorsupressorgens am 10q23.3-Chromosom führt zur Entstehung von gut- und bösartigen Geschwülsten in verschiedenen Organen (Hyperkeratosen, Darmpolypen, Mamma-, Schilddrüsen-, Nierenkarzinome). Im Hodeninterstitium wuchern Fettzellen, die meist im Ultraschall als hypoechoische Zonen entdeckt werden.

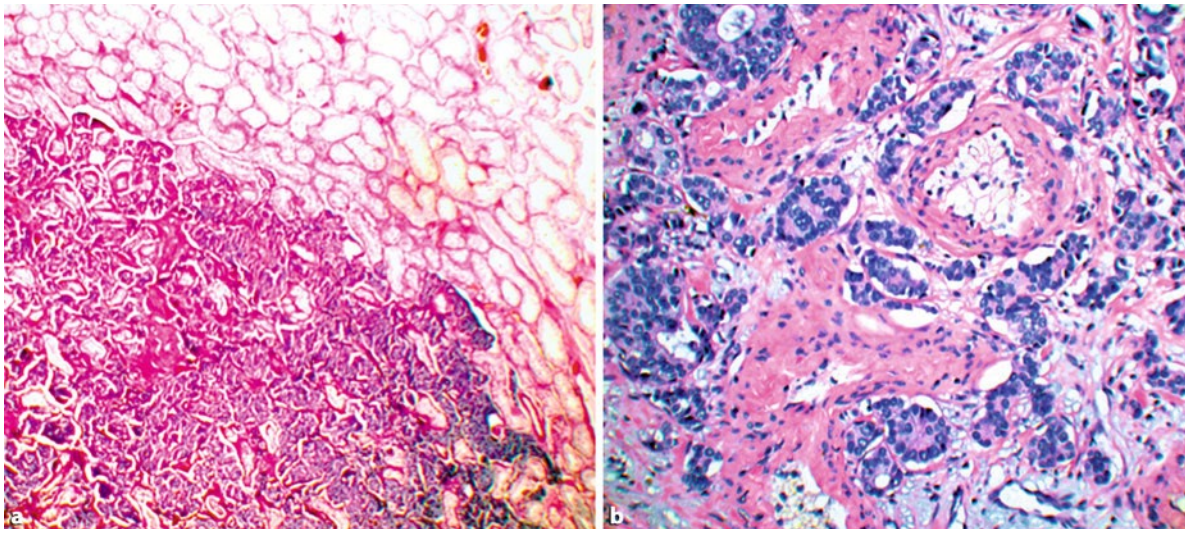


**Abb. 1.119** Hodenmetastase eines Prostatakarzinoms: Karzinomformationen und atrophe Hodenkanälchen

## Literatur


1. Agraharkar M, Gokhale S, Gupta R (2002–2003) Wegener's granulomatosis diagnosed by testicular biopsy. Int Urol Nephrol 34: 559–564
2. Ahlberg NE, Bartley O, Chidekel N (1966) Right and left gonadal veins. An anatomical and statistical study. Acta Radiol Diagn (Stockh) 4:593–601
3. Aitken RJ, Koopman P, Lewis SEM (2004) Seeds of concern. Nature 432:48–52
4. Albores Saavedra J, Huffman H, Alvarado-Cabrero I, Ayala AG (1996) Anaplastic variant of spermatocytic seminoma. Hum Pathol 27:650–655
5. Al-Bozom IA, El-Faqih SR, Hassan SH, El-Tiraifi AE, Talic RF (2000) Granulosa cell tumor of the adult type: a case report and review of the literature of a very rare testicular tumor. Arch Pathol Lab Med 124:1525–1528
6. Altay B, Çetinkalp Ş, Doganavşargil B, Hekimigil M, Semerci B (2003) Streptozotocin-induced diabetic effects on spermatogenesis with proliferative cell nuclear antigen immunostaining of adult rat testis. Fert Steril 80:828–831
7. Amelar RD (1956) Anorchism without eunuchoidism. J Urol 76:174–178
8. American Academy of Pediatrics (1996) Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psycological effects of surgery and anesthesia. Pediatrics 97:590–594
9. Andersson M, Page DC, Pettay D, Subrt I, Turleau C, de Grouchy J, de la Chapelle AY (1988) Autosomal translocations and mosaicism in the etiology of 45,X maleness: assignment of fertility factor to distal Yq11. Hum Genet 79:2–7
10. Andrews PW (1983) Ultrastructural differentiation of a clonal human embryonal carcinoma cell line in vitro. Cancer Res 43:2190–2198
11. Anghel G, Petti N, Remotti D, Ruscio C, Blandino F, Majolino I (2002) Testicular plasmacytoma: report of a case and review of the literature. Am J Hematol 71:98–104
12. Armstrong GR, Buckley CH, Kelsey AM (1991) Germ cell expression of placental alkaline phosphatase in male pseudohermaphroditism. Histopathology 18:541–547
13. Attanoos RL, Gibbs AR (2000) Primary malignant gonadal mesotheliomas and asbestos. Histopathology 37:150–159
14. Aynsley-Green A, Zachmann M, Illig R, Rampini S, Prader A (1979) Congenital bilateral anorchia in childhood: A clinical and therapeutic evaluation of twenty-one cases. Clin Endocrinol 5:381–391
15. Azar N, Guillevin L, Huong Du LT, Herreman G, Meyrier A, Godeau P (1989) Symptomatic urogenital manifestations of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: analysis of 8 of 165 patients. J Urol 142:136–138
16. Baccetti B, Capitani S, Collodel G, Strehler E, Piomboni P (2002) Recent advances in human sperm pathology. Contraception 65:283–287
17. Baccetti B, La Marca A, Piomboni P, Capitani S, Bruni E, Petraglia F, De Leo V (2002) Insulin-dependent diabetes in men associated with hypothalamo-pituitary derangement and with impairment in semen quality. Hum Reprod 17:2673–2677
18. Bach AM, Hann LE, Shi W, Giess CS, Yoo HH, Sheinfeld J, Thaler HT (2003) Is there an increased incidence of contralateral testicular cancer in patients with intratesticular microlithiasis? AJR 180:497–500

19. Bär W, Hedinger C (1976) Comparison of histologic types of primary testicular germ cell tumors with their metastases: consequences for the WHO and the British nomenclatures? Virchows Arch A Pathol Anat Histol 370:41–54
20. Banks ER, Mills SE (1990) Histiocytoid (epithelioid) hemangioma of the testis. The so-called vascular variant of "adenomatoid tumor". Am J Surg Patho l4:584–589
21. Barqawi A, Caruso A, Meacham RB (2004) Experimental varicocele induces testicular germ cell apoptosis in the rat. J Urol 171:501–503
22. Barthold JS, Gonzalez R (2003) Epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchidopexy. J Urol 170:2396–2401
23. Bartsch G, Frank S, Marberger H, Mikuz G (1980) Testicular torsion: late results with special regard to fertility and endocrine function. J Urol 124:375–378
24. Battifora H, Sorensen HR, Mehta P, Ahn C, Niland J, Hage E, Pettijohn DE, Olsson L (1992) Tumor-associated antigen 43-9F is of prognostic value in squamous cell carcinoma of the lung. A retrospective immunohistochemical study. Cancer 70:1867–1872
25. Beckstead JH (1983) Alkaline phosphatase histochemistryin human germ cell neoplasms. Am J Surg Pathol 7:341–349
26. Behringer RR, Cate RL, Froelick GJ, Palmiter RD, Brinster RL (1990) Abnormal sexual development in transgenic mice chronically expressing Mullerian inhibiting substance. Nature 345:167–170
27. Benson CB, Doubilet PM, Richie JP (1989) Sonography of the male genital tract. Am J Roentgenol 153:705–713
28. Berkovitz GD, Fechner PY, Marcantonio SM, Bland G, Stetten G, Goodfellow PN, Smith KD, Migeon CJ (1992) The role of the sex-determing region of the Y chromosome (SRY) in the etiology of 46,XX true hermaphroditism. Hum Genet 88:411–416
29. Bernstein R (1981) The Y chromosome and primary sexual differentiation. JAMA 245:1953–1956
30. Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, Taylor A, Griffiths BL, Goodfellow PN, Fellous M (1990) Genetic evidence equating SRY and testis-determining factor. Nature 29:448–450
31. Bostwick DG, Eble JN (1997) Urologic surgical pathology. Mosby, St. Louis, S 457–645
32. Brinkmann AO (2001) Molecular basis of androgen insensitivity. Molec Cell Endocrin 179:105–109
33. Bromberg W, Wong C, Kurek S, Salim A (2003) Traumatic bilateral testicular dislocation. J Trauma 54:1009–1011
34. Brosman SA (1979) Testicular tumors in prepubertal children. Urology 13:581–588
35. Brown LM, Pottern LM, Hoover RN, Devesa SS, Aselton P, Flannery JT (1986) Testicular cancer in the United States: trends in incidence and mortality. Int J Epidemiol 15:164–170
36. Buffum J (1986) Pharmacosexology update: prscription drugs and sexual function. J Psychoactive Drugs 18:97–106
37. Bünzli HF (1968) Formen granulomatöser Orchitis. Virchows Arch Abt [A] Pathol Anat 345:33–44
38. Burke AP, Mostofi FK (1988) Placental alkaline phosphatase immunohistochemistry of intratubulär malignant germ cells and associated testicular germ cell tumors. Hum Pathol 19:663–670
39. Bush JM, Gardiner DW, Palmer JS, Rajpert-De Meyts E, Veeramachaneni DN (2011) Testicular germ cell tumours in dogs are predominantly of spermatocytic seminoma type and are frequently associated with somatic cell tumours. Int J Androl 34:e288–e295
40. Bydder S, Charles A, Hewitt I, Walpole I, Algar EM, Smith N, Phillips MB (2002) Wilms tumor in a pediatric renal transplant recipient with unexpected Denys-Drash syndrome. Transplant Proc 34:3203–3204
41. Caccamo D, Socias M, Truchet C (1991) Malignant Brenner tumor of the testis and epididymis. Arch Pathol Lab Med 115:524–527
42. Cameron DF, Murray FT, Drylie DD (1985) Interstitial compartment pathology and spermatogenic disruption in testes from impotent diabetic men. Anat Rec 213:53–62
43. Canto P, Soderlund D, Ramon G, Nishimura E, Mendez JP (2002) Mutational analysis of the luteinizing hormone receptor gene in two individuals with Leydig cell tumors. Am J Med Genet 18:148–152
44. Cao D, Li J, Guo CC, Allan RW, Humphrey PW (2009) SAAL4 is a novel diagnostic marker for testicular germ cell tumor. Am J Surg Pathol 33:1065–1077
45. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL (1985) The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. Medicine 64:270–283
46. Carney JA (1995) Carney complex: the complex of myxomas, spotty pigmentation, endocrine overactivity, and schwannomas. Semin Dermatol 14:90–98
47. Carriere P, Baade P, Fritschi L (2007) Population based incidence and age distribution of spermatocytic seminoma. J Urol 178:125–128
48. Casella R, Nudell D, Cozzolino D, Wang H, Lipshultz LI (2002) Primary testicular amyloidosis mimicking tumor in a cryptorchid testis. Urology 59:445xiii–445xiv
49. Chaganti RSK, Houldsworth J (2000) Genetics and biology of adult human male germ cell tumors. Cancer Res 60:1475–1482
50. Chan PT, Goldstein M (2002) Medical backgrounder on varicocele. Drugs Today 38:59–67
51. Chandley AC, Edmond P (1971) Meiotic studies on a subfertile patient with a ring Y chromosome. Cytogenetics 10:295–304
52. Chandley AC (1979) The chromosomal basis of human infertility. Br Med Bull 35:181–186

53. Chandley AC, Ambros P, McBeath S, Hargreave TB, Kilanowski F, Spowart G (1986) Short arm dicentric Y chromosome with associated statural defect in a sterile man. Hum Genet 73:350–353
54. Chandrasekera SK, Barber NJ, Sheriffdeen AH (2003) Persistent Müllerian duct syndrome with transverse testicular ectopia. Urology 62:1120
55. Charny CW, Meranze DR (1948) Pathology of mumps orchitis. J Urol 60:140–146
56. Chemes HE, Muzulin PM, Venara MC, Muhlmann MC, Martinez M, Gamboni M (2003) Early manifestation of testicular dysgenesis in children: pathological phänotypes, karyotype correlations and precursor stages of tumour development. APMIS 111:12–24
57. Cheville JC, Sebo TJ, Lager DJ, Bostwick DG, Farrow GM (1998) Leydig cell tumor of the testis: a clinicopathologic, DNA content and MIB-1 comparison of nonmetastasizing and metastasizing tumors. Am J Surg Pathol 22:1361–1367
58. Chilvers C, Forman D, Pike Fogelman MCK, Wadsworth ME (1984) Apparent doubling of frequency of undescended testis in England and Wales in 1961–81. Lancet II:330–332
59. Chou FF, Lee CH, Lee CT, Huang FJ, Hsu KL (2003) Spermatogenesis after parathyreoidectomy in patients with symptomatic secondary hyperparathyroidism. J Am Coll Surg 196:854–858
60. Chresta CM, Masters JRW, Hickman JA (1996) Hypersensitivity of human testicular tumors to etopside-induced apoptosis is associated with functional p53 and high bax:bcl2-ratio. Cancer Res 56:1834–1841
61. Christensen TB, Daugaard G, Geertsen PF, von der Maase H (1998) Effect of chemotherapy on carcinoma in situ of the testis. Ann Oncol 9:657–660
62. Clermont Y (1963) The cycle of the seminiferous epithelium in man. Am J Anat 112:35–51
63. Clermont Y (1966) Renewal of spermatogonia in man. Am J Anat 118:509–524
64. Coffin CM, Ewing S, Dehner LP (1985) Frequency of intratubulär germ cell neoplasia with invasive germ cell tumors. Histologic and immunocytochemical features. Arch Pathol Lab Med 109:555–559
65. Comperat E, Tissier F, Boye K, De Pinieux G, Vieillefond A (2004) Non-Leydig sex-cord tumors of the testis. The place of immunohistochemistry in diagnosis and prognosis. A study of twenty cases. Virchows Arch 444:567–571
66. Constantinou J, Nitkunan T, Al-Izzi M, McNicholas TA (2004) Testicular granulocytic sarcoma, a source of diagnostic confusion. Urology 64:807–809
67. Coppes MJ, Rackley R, Zhao XL, Liefers GJ, Casey G, Williams BR (1993) Analysis of WT1 in granulosa cell and other sex cord-stromal tumors. Cancer Res 53:2712–2714
68. Coupland CAC, Chilvers CED, Davey G, Pike MC, Oliver RTD, Forman D (1999) Risk factors for testicular germ cell tumours by histological tumour type. Br J Cancer 80:1859–1863 (on behalf of the United Kingdom Testicular cancer Study Group)
69. Csapò T, Kuthy E, Lantos J, Ormos J (1975) Experimentally induced malakoplakia. Am J Pathol 79:453–464
70. Cullen M (1991) Management of Stage I non-seminoma: surveillance and chemotherapy. In: Horwich A (Hrsg) Testicular cancer. Investigation and management. Chapmann & Hall Medical, London
71. Cummings JM, Boullier JA, Sekhon D, Bose K (2002) Adult testicular torsion. J Urol 167:2109–2110
72. Cummings OW, Ulbright TM, Young RH, Del Tos AP, Fletcher CD, Hull MT (1997) Desmoplastic small round cell tumors of the paratesticular region. A report of six cases. Am J Surg Pathol 21:219–225
73. Czene K, Lichtenstein P, Hemminki P (2002) Enviromental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. Int J Cancer 99:260–266
74. Damjanov I, Niejadlik DC, Rabuffo JV, Donadio JA (1980) Cribriform and sclerosing seminoma devoid of lymphoid infiltrates. Arch Pathol Lab Med 104:527–530
75. Damjanov I (1993) Pathology of infertility. Mosby, St. Louis
76. Datta MW, Young RH (2000) Malignant melanoma metastatic to the testis: a report of three cases with clinically significant manifestations. Int J Surg Pathol 8:49–57
77. Daugaard G, von der Maase H, Olsen J, Rorth M, Skakkebaek NE (1987) Carcinoma in situ testis in patients with assumed extragonadal germ-cell tumours. Lancet 2:528–530
78. Decaussin M, Borda A, Bouvier R, Ruffion A, David C, Agard C, Arcin F, Collet F, Berger N (2004) Le seminome spermatocytaire. Ann Pathol 24:161–166
79. Dehner LP, Scott D, Stocker JT (1986) Meconium periorchitis: a clinicopathologic study of four cases with a review of the literature. Hum Pathol 17:807–812
80. De Jong B, Oosterhuis JW, Castedo SM, Vos A, te Meerman GJ (1990) Pathogenesis of adult testicular germ cell tumors. A cytogenetic model. Cancer Genet Cytogenet 48:143–167
81. De Jong B, De Gouveia Brazao CA, Stoop H, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Puppels GJ, Weber RF, Looijenga LH, Kok DJ (2004) Raman spectroscopic analysis identifies testicular microlithiasis as intratubular hydroxyapatite. J Urol 171:92–96
82. De la Chapelle A, Hortling H, Niemi M, Wennström J (1964) XX sex chromosome in a human male. First case. Acta Med Scand [Suppl] 412:25–38
83. Delahunt B, Nacey JN (1996) Ovarian-type papillary serous cystadenocarcinoma of the testis. Br J Urol 77:156–157
84. Delavierre D (2003) Orchi-epididymite. Ann Urol (Paris) 37:322–338

85. Delbridge ML, Longepied G, Depetris D, Mattei MG, Disteche CM, Marshall Graves JA, Mitchell MJ (2004) TSPY, the candidate gonadoblastoma gene on the human Y chromosome, has a widely expressed homologue on the X – implications for Y chromosome evolution. Chromosome Res 12:345–356
86. Delozier-Blanchet CD, Walt H, Engel E, Vuagnat P (1987) Cytogenetic studies of human testicular germ cell tumours. Int J Androl 10:69–77
87. Deveci MS, Deveci G, Onguru O, Kilciler M, Celasun B (2002) Testicular (gonadal stromal) fibroma: case report and review of the literature. Pathol Int 52:326–330
88. Dieckmann KP, Loy V, Buttner P (1993) Prevalence of bilateral testicular germ cell tumours and early detection based on contralateral intra-epithelial neoplasia. Br J Urol 71:340–345
89. Dieckmann KP, Skakkebaek NE (1999) Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. Int J Cancer 83:815–822
90. Dieckmann KP, Classen J, Loy V (2003) Diagnosis and management of testicular intraepithelial neoplasia (carcinoma in situ) – surgical aspects. APMIS 111:64–68
91. Eble JN (1994) Spermatocytic seminoma. Hum Pathol 25:1035–1042
92. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (2004) WHO Classification of tumours. Pathology & Genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press, Lyon
93. Egli CA, Rosenthal SM, Grumbach MM, Montalvo JM, Gondos B (1985) Pituitary gonadotropin-indipendent male-limited autosomal dominant sexual precocity in nine generations: familial testotoxicosis. J Pediatr 106:33–40
94. Elert A, Jahn K, Heidenreich A, Hofmann R (2003) Der familiäre Leistenhoden. Klin Pädiatr 215:40–45
95. El-Naggar AK, Ro JY, McLemore D, Ayala AG, Batsakis JG (1992) DNA ploidy in testicular germ cell neoplasms. Histogenetic and clinical implications. Am J Surg Pathol 16:611–618
96. Engeler DS, Hosli PO, John H, Bannwart F, Sulser T, Amin MB, Heitz PU, Hailemariam S (2000) Early orchiopexy: prepubertal intratubular germ cell neoplasia and fertility outcome. Urology 56:144–148
97. Erlandson RA (1994) Diagnostic transmission electron microscopy of tumors with clinicopathological, immunohistochemical, and cytogenetical correlations. Raven Press, New York
98. Fajardo LF, Dueker GE, Kosek JC (1968) Light and electron microscopic observations on granulomatous orchitis. Invest Urol 6:158–169
99. Färber C, Groß S, Neesen J, Buiting K, Horsthemke B (2000) Identification of a testis-specific gene (C15orf2) in the Prader-Willi syndrome region on chromosome 15. Genomics 65:174–183
100. Favorito LA, Klojda CA, Costa WS, Sampaio FJ (2003) Is there a relationship with anomalous insertions of the distal gubernaculums testis and testicular ectopia? Analysis in human fetuses and patients with cryptorchidism. J Urol 170:554–557
101. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM (2004) GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5 version 2.0. IARC Press, Lyon
102. Ferro F, Lais A, Boldrini R, De Peppo F, Federici G, Bosman C (1996) Hepatogonadal fusion. J Pediatr Surg 3:435–436
103. Ferry JA, Harris NL, Young RH, Coen J, Zietman A, Scully RE (1994) Malignant lymphoma of the testis, epididymis, and spermatic cord. A clinicopathologic study of 69 cases with immunophenotypic analysis. Am J Surg Pathol 18:376–390
104. Finn LS, Viswanatha DS, Belasco JB, Snyder H, Huebner D, Sorbara L, Raffeld M, Jaffe ES, Salhany KE (1999) Primary follicular lymphoma of the testis in childhood. Cancer 85:1626–1635
105. Foresta C, Bettella A, Moro E, Roverato A, Merico M, Ferlin A (2001) Sertoli cell function in infertile patients with and without microdeletions of the azoospermia factors on the Y-Chromosome long arm. J Clin Endocrinol Metab 86:2414–244
106. Frauscher F, Klauser A, Stenzl A, Helweg G, Amort B, zur Nedden D (2001) US findings in the scrotum of extreme mountain bikers. Radiology 219:427–431
107. Freedman LS, Parkinson MC, Jones WG, Oliver RT et al (1987) Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone. Lancet 2:294–298
108. Frisman DM (2005) www.ImmunoQuery.com
109. Fritsch H, Kühnel W (2003) Männliche Gesclechtsorgane. In: Fritsch H, Kühnel W (Hrsg) Innere Organe Taschenatlas der Anatomie, Bd. 2. Thieme, Stuttgart, S 259–273
110. Fujisawa M, Yamanaka K, Okada h, Arakawa S, Kamidono S (2002) Growth hormone releasing hormone test for infertile men with spermatogenetic maturation arrest. J Urol 168:2083–2085
111. Fukuda T, Hedinger CE (1975) Ultrastructure of developing germ cells in the fetal human testis. Cell Tissue Res 161:55–70
112. Fung CY, Kalish LA, Brodsky GL, Richie JP, Garnick MB (1988) Stage I nonseminomatous germ cell testicular tumor: prediction of metastatic potential by primary histopatology. J Clin Oncol 6:1467–1473
113. Ganem JP, Jhaveri FM, Marroum MC (1998) Primary adenocarcinoma of the epididymis: case report and review of the literature. Urology 52:904–908
114. Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, Belenky A, Gornish M (2004) Varicocele: a bilateral disease. Fertil Steril 81:424–429

115. Giannatempo P1, Paolini B, Miceli R, Raggi D, Nicolai N, Farè E, Catanzaro M, Biasoni D, Torelli T, Stagni S, Piva L, Mariani L, Salvioni R, Colecchia M, Gianni AM, Necchi A (2013) Persistent CD30 expression by embryonal carcinoma in the treatment time course: prognostic significance of a worthwhile target for personalized treatment. J Urol 190:1919–1924
116. Gilcrease MZ, Schmidt L, Zbar B, Truong L, Rutledge M, Wheeler TM (1995) Somatic von Hippel Lindau mutation in clear cell papillary cystadenoma of the epididymis. Hum Pathol 26:1341–1346
117. Gilcrease MZ, Delgado R, Albores-Savedra J (1998) Testicular Sertoli cell tumor with a heterologous sarcomatous component: immunohistochemical assessment of Sertoli cell differentiation. Arch Pathol Lab Med 122:907–911
118. Giralt SA, Dexeus F, Amato R, Sella A, Logothetis C (1992) Hyperthyroidism in men with germ cell tumors and high levels of beta-human chorionic gonadotropin. Cancer 69:1286–1290
119. Givler RL (1969) Testicular involvement in leukaemia and lymphoma. Cancer 23:1290–1295
120. Giwercman A, Bruun E, Frimodt-Moller C, Skakkebæk NE (1989) Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. J Urol 142:998–1001
121. Gonzalez-Crussi F, Roth LM (1976) The human yolk sac and yolk sac carcinoma. An ultrastructural study. Hum Pathol 7:675–691
122. Gorlov IP, Kamat A, Bogatcheva NV, Jones E, Lamb DJ, Truong A, Bishop CE, McElreavy K, Agoulnik AI (2002) Mutations of the GREAT gene cause cryptorchidism. Hum Mol Genet 11:2309–2318
123. Gorski RA (1991) Sexual differentiation of the endocrine brain. In: Motta M (Hrsg) Brain endocrinology, 2. Aufl. Raven Press, New York, S 71
124. Grabstald H, Swan LL (1952) Genitourinary leprosy in leprosy. JAMA 149:1287–1291
125. Grady RW, Ross JH, Kay R (1997) Epidemiological features of testicular teratoma in a prepubertal population. J Urol 158:1191–1192
126. Greco MA, Feiner HD, Theil KS, Mufarrij AA (1984) Testicular stromal tumor with myofilaments: ultrastructural comparison with normal gonadal stroma. Hum Pathol 15:238–243
127. Grem JL, Robins I, Wilson KS, Gilchrist K, Trump DK (1986) Metastatic Leydig cell tumor of the testis. Report of three cases and review of the literature. Cancer 58:2116–2119
128. Griffin JE, Wilson JD (1985) Disorders of the testis and male reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW (Hrsg) Textbook of endocrinology, 7. Aufl. WB Saunders, Philadelphia, S 259
129. Grigor KM, Rorth M (1993) Should the contralateral testis be biopsied? Round table discussion. Eur Urol 23:129–135
130. Hack WWM, Meijer RW, Bos SD, Haasnoot K (2003) A new classification for undescended testis. Scand J Urol Nephrol 37:43–47
131. Hack WW, Meijer RW, van der Voort-Doedens LM, Bos SD, De Kok ME (2003) Previous testicular position in boys referred for an undescended testis: further explanation of the late orchidopexy enigma? BJU Int 92:293–296
132. Hack WW, Meijer RW, van der Voort-Doedens LM, Bos SD, Haasnoot K (2003) Natural course of aquired undescended testis in boys. Br J Surg 90:728–731
133. Hadziselimovic F (1983) Cryptorchidism. Springer, Berlin
134. Hadziselimovic F, Leibundgut B, Da Rugna D, Buser MW (1986) The value of testicular biopsy in patients with varicocele. J Urol 135:707–710
135. Hadziselimovic F, Herzog B, Liebundgut B, Jenny P, Buser M (1989) Testicular and vascular changes in children and adults with varicocele. J Urol 142:583–585
136. Hadziselimovic F, Herzog B (1997) Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue after successful orchiopexy markedly improves the chance of fertility later in life. J Urol 158:1193–1195
137. Hadziselimovic F, Sneyder HM, Huff DS (1999) An unusual subset of cryptorchidism: possible end organ failure. J Urol 162:983–985
138. Hailelemariam S, Engler DS, Bannwart F, Amin MB (1997) Primary mediastinalgerm cell tumor with intratubulär germ cell neoplasia of the testis- further support for germ cell origin of these tumors: a case report. Cancer 79:1031–1036
139. Halperin D, Visscher DW, Wallis T, Lawrence WD (1995) Evaluation of chromosome 12 copy number in ovarian granulosa cell tumors using interphase cytogenetics. Int J Gynecol Pathol 14:319–323
140. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM, Turtle JR (1984) Young's syndrome: obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections. N Engl J Med 310:3–9
141. Handelsman DJ, Wishart S, Conway AJ (2000) Oestradiol enhances testosterone-induced suppression of human spermatogenesis. Hum Reprod 15:672–679
142. Hanson JA, Ambaye AB (2009) Adult granulosa cell tumor. A review of the literature for clinicopathological predictors of malignancy. Arch Pathol Lab Med 135:143–146
143. Harland SJ (2000) Conundrum of the hereditary component of testicular cancer. Lancet 356:1455–1456
144. Harms D, Kock LR (1997) Testicular juvenile granulosa cell and Sertoli cell tumours: a clinicopathological study of 29 cases from the Kiel Paediatric Tumour Registry. Virchows Arch 430:301–309
145. Harrison RG, McGregor GA (1957) Anomalous origin of the testicular arteries. Anat Rec 129:401–409

146. Hassan MA, Killick SR (2004) Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. Fertil Steril 81:384–392
147. Hassold T, Abruzzo M, Adkins K, Griffin D, Merrill M, Millie E, Saker D, Shen J, Zaragoza M (1996) Human aneuploidy: incidence, origin, and etiology. Environ Mol Mutagen 28:167–175
148. Hassold T, Benham F, Leppert M (1998) Cytogenetic and molecular analysis of sex-chromosome monosomy. Am J Hum Gen 49:534–541
149. Hedinger CE, Plattner D (1961) Dysgenetische, sogenannte hypoplastisache Zonen in retiniertenund beidseits normal deszendierten Hoden. Pathol Microbiol 24:227–233
150. Hedinger CE, Huber R, Weber E (1967) Frequency of so called hypoplastic or dysgenetic zones in scrotal and otherwise normal human testis. Virchows Arch [A] 342:165–168
151. Hedinger C, Dhom G (1991) Pathologie des männlichen Genitales. In: Doerr W, Seifert G (Hrsg) Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 21. Springer, Berlin
152. Heimdal K, Olsson H, Tretli S, Flodgren P, Borresen AL, Fossa SD (1996) Familial testicular cancer in Norway and southern Sweden. Br J Cancer 73:964–969
153. Heinemann V, Frey U, Linke J, Dieckmann KP (2003) Testicular microlithiasis – one case and four points to note. Scand J Urol Nephrol 37:515–518
154. Heller ME, Jacobs HS (1978) Prolactin and infertility. Fertil Contracept 2:33–38
155. Hendrick V, Gitlin M, Altshuler L, Korenman S (2000) Antidepressant medications, mood and male fertility. Psychoneuroendocrinology 25:37–51
156. Henley JD, Ferry J, Ulbright TM (2000) Miscellaneous rare paratesticular tumors. Semin Diagn Pathol 17:319–339
157. Herr HW, Sheinfeld J (1997) Is biopsy of the contralateral testis necessary in patients with germ cell tumors? J Urol 158:1331–1334
158. Herrinton LJ, Zhao W, Husson G (2002) Management of cryptorchism and risk of testicular cancer. Am J Epidem 157:602–605
159. Hienz HA (1969) YY-syndrome forms. Lancet 1:155–156
160. Hill GS (1989) Uropathology Bd. 2. Churchill Livingstone, New York
161. Hittmair A, Rogatsch H, Offner F, Feichtinger H, Ofner D, Mikuz G (1992) Deoxyribonucleic acid flow cytometry and semiquantitative histology of spermatogenesis: a comparative study. Fertil Steril 58:1040–1045
162. Hittmair A, Rogatsch H, Feichtinger H, Hobisch A, Mikuz G (1995) Testicular seminomas are aneuploid tumors. Lab Invest 72:70–74
163. Hittmair A, Rogatsch H, Hobisch A, Mikuz G, Feichtinger H (1996) CD30 expression in seminoma. Hum Pathol 27:1166–1171
164. von Hochstetter AR (1981) Mitotic count in seminomas – an unreliable criterion for distinguishing between classical and anaplastic types. Virchows Arch [A] 390:63–69
165. Holstein AF, Korner F (1974) Light and electron microscopical analysis of cell types in human seminoma. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 363:97–112
166. Hori K, Uematsu K, Yasoshima H, Sakurai ez al K (1997) Contribution of cell prolifertaive activity to malignancy potential in testicular seminoma. Pathol Int 47:282–287
167. Hornstein OP (1982) Orchipathia e varicocele. In: Jecht EW, Zeitler E (Hrsg) Varicocele and male infertility. Springer, Berlin, S 18–26
168. Hu M, Zhang GY, Arbuckle S, Graf N, Shun A, Silink M, Lewis D, Alexander SI (2004) Prophylactic bilateral nephrectomies in two paediatric patients with missense mutations in the WT1 gene. Nephrol Dial Transplant 19:223–226
169. Hu Y, Tanriverdi F, MacColl GS, Bouloux PM (2003) Kallmann's syndrome: molecular pathogenesis. Int J Biochem Cell Bio 35:1157–1162
170. Hurwitz RS, Kaptein JS (2001) How well does contralateral testis hypertrophy predict the absence of the nonpalpable testis? J Urol 165:588–592
171. Hussong J, Crussi FG, Chou PM (1997) Gonadoblastoma: immunohistochemical localisation of Mullerian inhibiting substance, inhibin, WT-1, and p53. Mod Pathol 10:1101–1105
172. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P (2003) Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. J Urol 170:5–11
173. Ibanez-Tallon I, Heintz N, Omran H (2003) The beat or not to beat: roles of cilia in development and disease. Hum Mol Genet 12:R27–R35
174. Igawa K, Nishioka K (2003) Leg ulcer in Klinefelter syndrome. JEDV 17:62–64
175. Imperial SL, Sidhu JS (2002) Nonseminomatous germ cell tumor arising in splenogonadal fusion. Arch Pathol Lab Med 26:1222–1225
176. Ioannides AS, Turnock R (2001) An audit of the management of the acute scrotum in children with Henoch-Schonlein Purpura. JR Coll Surg Edinb 46:98–99
177. Isojarvi JI, Lofgren E, Juntunen KS, Pakarinen AJ, Paivansalo M, Rautakorpi I, Tuomivaara L (2004) Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. Neurology 62:247–253
178. Irvine DS (1998) Epidemiology and etiology of male infertility. Hum Reprod 13:33–44
179. Ivell R, Hartung S (2003) The molecular basis of cryptorchidism. Mol Hum Reprod 9:175–181
180. Izquierdo MA, van der Valk P, van Ark-Otte J, Rubio G, Germa-Lluch JR, Ueda R, Scheper RJ, Takahashi T, Giaccone G (1995) Differential expression of the c-kit proto-oncogene in germ cell tumours. J Pathol 177:253–258

181. Jackson MB, Chilvers C, Pike MC, Ansell P, Bull D (1986) Cryptorchidism: an apparent substantial increase since 1960. Br Med J 293:1401–1404
182. Jacobsen GK (1983) Alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (HCG) in testicular germ cell tumours. A comparison of histologic and serologic occurrence of tumour markers. APMIS 91:183–190
183. Jacobsen GK (1986) Histogenetic considerations concerning germ cell tumours. Morphological and immunohistochemical comparative investigation of the human embryo and testicular germ cell tumours. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 408:509–525
184. Janetschek G, Schreckenberg F, Mikuz G, Marberger M (1988) Experimental testicular torsion: effect on endocrine and exocrine function and contralateral testicular histology. Urol Res 16:43–47
185. Ježek D, Knuth UA, Schulze W (1998) Successful testicular sperm extraction (TESE) in spite of high serum follicle stimulating hormone and azoospermia: correlation between testicular morphology, TESE results, semen analysis and serum hormone values in 103 infertile men. Hum Reprod 13:1230–1234
186. Ježek D, Kneževič, Kalanj-Bognar S, Vukelić Ž, Khren I (2004) From testicular biopsy to human embryo. Verh Dtsch Gesell Path 88:136–143
187. Ježek D (2012) Atlas on the Human Testis. Normal Morphology and Pathology. Springer, London
188. Jiménez JD, Cebrián JL, Guarch R, Hualde A (2010) Tumor testicular de celulas de Sertoli con marcadores neuroendocrinos positivos. Actas Urol Esp 34:481–483
189. Jimenez-Quintero LP, Ro JY, Zavala-Pompa A, Amin MB, Tetu B, Ordonez NG, Ayala AG (1993) Granulosa cell tumor of the adult testis: a clinicopathologic study of seven cases and a review of the literature. Hum Pathol 24:1120–1125
190. Joensuu H, Klemi PJ (1988) DNA Aneuploidy in adenomas of endocrine organs. Am J Pathol 132:145–151
191. Johnsen SG (1970) Testicular biopsy score count: A method for registration of spermatogenesis in human testes. Normale values and results in 335 hypogonadal males. Hormones 1:2–25
192. Johnson MD, Tho SPT, Behzadian A, McDonough PG (1989) Molecular scanning of Yq 11 (interval 6) in men with Sertoli-cell-only syndrome. Am J Obstet Gynecol 161:1732–1737
193. Jones EC, Murray SK, Young RH (2000) Cysts and epithelial proliferations of the testicular collecting system (including rete testis). Semin Diagn Pathol 17:270–293
194. Jones MA, Young RH, Srigley JR, Scully RE (1995) Paratesticular serous papillary carcinoma. A report of six cases. Am J Surg Pathol 19:1359–1365
195. Jones MA, Young RH, Scully RE (1997) Benign fibromatous tumors of the testis and paratesticular region: a report of 9 cases with a proposed classification of fibromatous tumors and tumor-like lesions. Am J Surg Pathol 21:296–305
196. Jørgensen N, Andersen AG, Eustache F, Irvine DS, Suominen J, Petersen JH, Andersen AN, Auger J, Cawood EH, Horte A, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Vierula M, Toppari J, Skakkebaek NE (2001) Regional differences in semen quality in Europe. Hum Reprod 16:1012–1019
197. Josso N, Vigier B, Picard JY (1988) Anti-müllerian hormone:Recent developments. In: Parvinen M, Huhtaniemi I, Pelliniemi LJ (Hrsg) Ares – Serono. Development and function of the reproductive organs, Bd. II. VIIth Ares-Serono Symposia Series, Roma, S 29–31
198. Joudi FN, Austin JC, Vogelgesang SA, Jensen CS (2004) Isolated testicular vasculitis presenting as a tumor like lesion. J Urol 171:799
199. Kadikoylu G, Tuncer G, Bolaman Z, Sina M (2002) Brucellar orchitis in Innerwest Anatolia Region of Turkey. A report of 12 cases. Urol Int 69:33–35
200. Kaijser M, Akre O, Cnattingius S, Ekbom A (2003) Maternal lung cancer and testicular cancer risk in the offspring. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 12:643–646
201. Kallmann FJ, Schoenfeld WA, Barrere SE (1944) The genetic aspects of primary eunuchoidism. Am J Ment Defic 58:203–236
202. Kaplan WE, Firlit CF (1981) Treatment of testicular yolk sac carcinoma in the young child. J Urol 12:663–666
203. Karnak I, Senocak ME, Gogus S, Buyukpamukcu N, Hicsonmez A (1997) Testicular enlargement in patients with 11-hydroxylase deficiency. J Pediatr Surg 32:756–758
204. Katsoff D, Check JH (1997) A challenge to the concept that the use of calcium channel blockers causes reversible male infertility. Hum Reprod 12:1480–1482
205. Kaufmann WE, Reiss AL (1999) Molecular and cellular genetics of fragile X syndrome. Am J Med Genet 88:11–24
206. Kay R (1993) Prepubertal testicular tumor registry. J Urol 150:671–674
207. Kerr JB, de Krester DM (1981) The cytology of the human testis. In: Burger H, de Kretser DM (Hrsg) The testis. Raven Press, New York, S 141–169
208. Khetan N, Torkington J, Jamison MH (1999) Polyorchidism presenting as retractile testes. BJU Inter 83:524
209. Kim I, Young RH, Scully RE (1985) Leydig cell tumors of the testis: a clinico-pathological analysis of 40 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol 9:177–192
210. King CM, Hanbury DC (2003) Does testicular microlithiasis matter? Clin Radiol 58:495–496
211. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albreight F (1942) Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism, and increased secretion of follicle stimulating hormone. J Clin Endocrinol 2:615–627
212. Koff SA (1991) Does compensatory testicular enlargement predict monarchism? J Urol 136:277–279
213. Kormano M, Suoeranta H (1971) Microvascular organization of the adult human testis. Anat Rec 170:31–39

214. Kosztolany G, Trixler M (1983) Yq deletion with short stature, abnormal male development, and schizoid character disorder. J Med Genet 20:393–394
215. Kraggerud SM, Berner A, Bryne M, Pettersen EO, Fossa SD (1999) Spermatocytic seminoma as compared to classical seminoma: an immunohistochemical and DNA flow cytometric study. APMIS 107:297–302
216. Krassas GE, Pontikides N, Deligianni V, Miras K (2002) A prospective controlled study of the impact of hyperthyroidism on reproductive function in males. J Clin Endocrinol Metab 87:3667–3671
217. Kratzer SS, Ulbright TM, Talerman A, Srigley JR, Roth LM, Wahle GR, Moussa M, Stephens JK, Millos A, Young RH (1997) Large cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: contrasting features of sixmalignant and six benign tumors and a review of the literature. Am J Surg Pathol 21:1271–1280
218. Krishnamurthy H, Kats R, Danilovich N, Javeshghani D, Sairam MR (2001) Intercellular communication between Sertoli cells and Leydig cells in the absence of follicle-stimulating hormone-receptor signaling. Biol Reprod 65:1201–1207
219. Kuroda N, Senzaki T, Yamasaki Y, Miyazaki E, Hayashi Y, Toi M, Hiroi M, Enzan H (2004) Sertoli cell tumor of the testis (not otherwise specified) with the expression of neuroendocrine markers and without the expression of inhibin-alpha. Pathol Int 54:719–724
220. Lack EE, Kozakewich HPW (1990) Embryology, developemental anatomy, and selected aspects of non-neoplastic pathology. In: Lack EE (Hrsg) Pathology of the adrenal glands. Churchill Livingstone, New York
221. Lamb DJ (1993) Growth factors and testicular development. J Urol 150:583–592
222. Lanzafame S, Leonardi R, Torrisi A (2004) Extratesticular Leydig cell tumor of the spermatic cord. J Urol 171:1238–1239
223. Laron L, Zilka E (1969) compensatory hypertophy of testicle in unilateral cryptorchidism. J Clin Endocrinol Metab 29:1409–1413
224. Lau Y, Chou P, Iezzoni J, Alonzo J, Komuves L (2000) Expression of a candidate gene for the gonadoblastoma locus in gonadoblastoma and testicular seminoma. Cytogenet Cell Genet 91:160–164
225. Lawrence WD, Young RH, Scully RE (1986) Sex cord-stromal tumors. In: Talerman A, Roth LM (Hrsg) Pathology of the testis and its adnexa. Churchill Livingstone, New York, S 67–92
226. Lee JS, Choi YD, Choi C (2004) Primary testicular osteosarcoma with hydrocele. Virchows Arch 445:210–213
227. Lee MM, Donahoe PK, Silvermann BL, Hasegawa T, Hasegawa Y, Gustafson ML, Chang YC, MacLaughlin DT (1997) Measurements of serum müllerian inhibiting substance in the evaluation of childern with nonpalpable gonads. N Engl J Med 336:1480–1486
228. Lennox B, Ahmad RN, Mack WS (1970) A method for determinating the relative total length of the tubules in the testis. J Pathol 102:229–238
229. Lim J, Goriely A, Turner GD, Ewen KA, Jacobsen GK, Graem N, Wilkie AO, Rajpert-De Meyts E (2011) OCT2, SSX and SAGE1 reveal the phenotypic heterogeneity of spermatocytic seminoma reflecting distinct subpopulations of spermatogonia. J Pathol 224:473–483
230. Loehrer PJ Sr, Hui S, Clark S, Seal M, Einhorn LH, Williams SD, Ulbright T, Mandelbaum I, Rowland R, Donohue JP (1986) Teratoma following cisplatin-based combination chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: a clinicopathological correlation. J Urol 135:1183–1189
231. Logothetis CJ, Samuels ML, Selig DE, Ogden S, Dexeus F, Swanson D, Johnson D, von Eschenbach A (1986) Cyclic chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin plus vinblastine and bleomycin in advanced germinal tumors. Am J Med 81:219–228
232. Looijenga LH, Rosenberg C, van Gurp RJ, Geelen E, van Echten-Arends J, de Jong B, Mostert M, Wolter Oosterhuis J (2000) Comparative genomic hybridization of microdissected samples from different stages in the development of a seminoma and a non-seminoma. J Pathol 191:187–192
233. Looijenga LH, Zafarana G, Grygalewicz B, Summersgill B, Debiec-Rychter M, Veltman J, Schoenmakers EF, Rodriguez S, Jafer O, Clark J, van Kessel AG, Shipley J, van Gurp RJ, Gillis AJ, Oosterhuis JW (2003) Role of gain of 12p in germ cell tumour development APMIS, Bd. 111., S 161–171
234. Lovell-Badge R (1993) Sex determining gene expression during embryogenesis. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 339:159–164
235. Lowe X, Eskenazi B, Nelson DO, Kidd S, Alme A, Wyrobek AJ (2001) Frequency of XY sperm increases with age in fathers of boys with Klinefelter syndrome. Am J Hum Genet 69:1046–1054
236. Loy V, Dieckmann KP (1993) Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (carcinoma in situ) in patients with testicular germ cell tumour. Results of the German multicentre study. Eur Urol 23:120–122
237. Mack WS, Scott LS, Ferguson-Smith MA, Lennox B (1961) Ectopic testis and true undescended tetis: A histological comparison. J Pathol 82:439–443
238. Mahi-Brown CA, Yule TD, Tung KS (1988) Evidence for active immunological regulation in prevention of testicular autoimmune disease independent of the blood-testis barrier. Am J Reprod Immunol Microbiol 16:165–170
239. Makler A, Glezerman M, Lunenfeld B (1977) The fertile eunuch syndrome. An isolated leydig-cell failure? Andrologia 9:163–170

240. Mancini RE, Rosemberg E, Cullen M, Lavieri JC, Vilar O, Bergada C, Andrada JA (1965) Cryptorchid and scrotal human testis.I. Cytological, cytochemical and quantitative studies. J Clin Endocrinol 25:927–942
241. Manivel JC, Niehans G, Wick MR, Dehner LP (1987) Intermediate trophoblast in germ cell neoplasm. Am J Surg Pathol 11:693–701
242. Marmar J, Benoff S (2003) Editorial: new scientific information related to varicoceles. J Urol 170:2371–2373
243. Maron O (1987) Zur Histometrie der männlichen Keimdrüse. (Vergleichende Untersuchungen an gesunden und pathologischen Hoden). Doktordissertation Medizinische Fakultät der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck
244. Mašera A, Ovčak Z, Mikuz G (1999) Angiosarcoma of the testis. Virchows Arch 434:351–353
245. Masur Y, Steffens J, Ziegler M, Remberger K (1996) Leydigzell-Tumoren des Hodens – klinische und morphologische Aspekte. Urologe [A] 35:468–471
246. Matsuzawa-Watanabe Y, Inoue J, Semba K (2003) Transcriptional activity of testis-determining factor SRY is modulated by the Wilms'tumor 1 gene product, WT1. Oncogene 22:7900–7904
247. Matteson JR, Stock JA, Hanna MK, Arnold TV, Nagler HM (2001) Medicolegal aspects of testicular torsion. Urology 57:783–786
248. Mayr D, Kaltz-Wittmer C, Arbogast S, Amann G, Aust DE, Diebold J (2002) Characteristic pattern of genetic aberrations in ovarian granulosa cell tumors. Mod Pathol 15:951–957
249. McCluggage WG, Shanks JH, Whiteside C, Maxwell P, Banerjee SS, Biggart JD (1998) Immunohistochemical study of testicular sex cord-stromal tumors, including staining with anti-inhibin antibody. Am J Surg Pathol 22:615–619
250. McClure J (1983) Malakoplakia. J Pathol 140:275–330
251. McDougall EM, Mikhael BR, Carpenter B (1986) Ectopic renal tissue associated with an undescended testis: a case report. J Urol 135:1018–1019
252. McGlynn KA, Devesa SS, Sigurdson AJ, Brown LM, Tsao L, Tarone RE (2003) Trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. Cancer 97:63–70
253. McIlwain L, Sokol L, Moscinski LC, Saba HI (2003) Acute myeloid leukemia mimicking primary testicular neoplasm. Presentation of a case with review of literature. Eur J Haematol 70:242–245
254. McLaren A (1990) Sex determination. What makes a man a man? Nature 346:216–217
255. McTaggart SJ, Algar E, Chow CW, Powell HR, Jones CL (2001) Clinical spectrum of Denys-Drash and Frasier syndrome. Pediatr Nephrol 16:335–339
256. Megalli M, Gursel E, Lattimer JK (1972) Reflux of urine into the ejaculatory ducts as a cause of recurring epididymitis in childern. J Urol 108:978–979
257. Menon PK, Vasudevarao, Sabhiki A, Kudesia S, Joshi DP, Mathur UB (2002) A case of carcinoma rete testis: histomorphological, immunohistochemical and ultrastructural findings and review of literature. Indian J Cancer 39:106–111
258. Merry C, Sweeney B, Puri P (1997) The vanishing testis: anatomical and histological findings. Eur Urol 31:65–67
259. Meyer T, Höcht B (2003) Die historische Entwicklung der operativen Behandlung des Maldescensus testis. Zentralbl Chir 128:537–542
260. Michael H (1998) Non germ cell tumors arising in patients with testicular germ cell tumors. J Urol Pathol 9:39–60
261. Miettinen M, Salo J, Virtanen I (1986) Testicular stromal tumor: ultrastructural, immunohistochemical, and gel electrophoretic evidence of epithelial differentiation. Ultrastruct Pathol 10:515–528
262. Mikuz G (1973) Elektronenmikroskopische Untersuchung an zwei Fällen granulomatöser Orchitis. Virchows Arch [A] Pathol Anat 360:223–234
263. Mikuz G, Lederer B (1973) Quantitativ cytochemische Untersuchungen der Veränderungen des Nucleoproteins von Spermien bei Fertilitätsstörungen des Mannes. Beitr Path 149:186–195
264. Mikuz G, Loewit K, Herbst M (1975) Nebenierenähnliche Leydig Zellen. Virchows Arch [B] Cell Pathol 19:359–368
265. Mikuz G (1978) Orchitis. Morphologische und funktionelle Untersuchungen bei Versuchstieren und beim Menschen. In: Bargmann W, Doerr W (Hrsg) Normale und Pathologische Anatomie, Bd. 36. Thieme, Stuttgart
266. Mikuz G, Hofstadter F, Hager J (1979) Testis involvement in Schonlein-Henoch purpura. Pathol Res Pract 165:323–329
267. Mikuz G, Damjanov I (1982) Inflammation of the testis, epididymis, peritesticular membranes, and scrotum. Pathol Annu 17:101–128
268. Mikuz G (1985) Testicular torsion: simple grading for histological evaluation of tissue damage. Appl Pathol 3:134–139
269. Mikuz G, Schwarz C, Bartsch G (1985) Wert der semiquantitativen morphologischen Beurteilung von Hodenbiopsien bei Fertilitätsstörungen des Mannes. Pathologe 4:244–251
270. Mikuz G (2008) Männliche Geschlechtsorgane. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H (Hrsg) Pathologie. Urban & Schwarzenberg, München
271. Mikuz G, Colecchia M (2012) Teratoma with somatic-type malignant components of the testis. A review and an update. Virchows Arch 461:27–32
272. Mikuz G (2014) Spermatozytäres Seminom – ein Tumor mit vielen Gesichtern. Pathologe 35:232–237
273. Mikuz G, Böhm GW, Behrend, Schäfer G, Colecchia M, Verdorfer I (2014) Therapy-resistant metastasizing anaplastic spermatocytic semionoma – a cytogenetical hybrid. Anal Quant Cytopathol-Histpathol 36:177–182

274. Miller DR, Leikin SL, Albo VC, Palmer NF, Sather HN, Hammond GD (1990) The prognostic value of testicular biopsy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childrens Cancer Study Group. J Clin Oncol 8:57–66
275. Miller FNAC, Sidhu PS (2002) Does testicular microlithiasis matter? A review. Clin Radiol 57:883–890
276. Mirilas P, Mamoulakis C, De Almeida M (2003) Puberty does not induce serum antisperm surface antibodies in patients with previously operated cryptorchidism. J Uro l170:2432–2435
277. Modan-Moses D, Litmanovich T, Rienstein S, Meyerovitsch J, Goldn B, Aviram-Goldring A (2003) True hermaphroditism with ambiguous genitalia due to a complicated mosaic karyotype: clinical features, cytogenetic findings, and literatute review. Am J Med Genet 30:300–303
278. Molenaar WM, Oosterhuis JW, Meiring A, Sleyfer DT, Schraffordt Koops H, Cornelisse CJ (1986) Histology and DNA contents of a secondary malignancy arising in a mature residual lesion six years after chemotherapy for a disseminated nonseminomatous testicular tumor. Cancer 58:264–268
279. Moller R (1980) Arrangement and fine structure of lymphatic vessels in the human spermatic cord. Andrologia 12:564–576
280. Moller H, Prener A, Skakkebæk NE (1996) Testicular cancer, cryptorchidism, ingunal hernia, testicular atrophy, and genital malformations: case control studies in Denemark. Cancer Causes Control 7:264–274
281. Monoski M, Nudell DM, Lipschutz LI (2002) Effects of medical therapy, alcohol,, and smoking on male fertility. Contemporary Urology 19:69–74
282. Morgan DR, Brame KG (1999) Granulosa cell tumour of the testis displaying immunoreactivity for inhibin. BJU Int 83:731–732
283. Moriyama N, Daly JJ, Keating MA, Lin CW, Prout GR Jr (1985) Vascular invasion as a prognosticator of metastatic disease in nonseminomatous germ cell tumors of the testis. Importance in "surveillance only" protocols. Cancer 56:2492–2498
284. Morris JM (1953) The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphroditism. Am J Obstet Gynecol 65:1192–1211
285. Mosharafa AA, Foster RS, Leibovich BC, Ulbright TM, Bihrle R, Einhorn LH, Donohue JP (2004) Histology in mixed germ cell tumors. Is there a favourite pairing? J Urol 171:1471–1473
286. Mostofi FK, Price EB Jr (1973) Tumors of the male genital system AFIP, Atlas of Tumor Pathology, 2nd Series, Fascicle 8. The Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC
287. Mostofi FK, Sobin LH (1977) Histological typing of tumours of the testis International histological classification of tumors, Bd. 16. WHO, Geneva
288. Mostofi FK, Sesterhenn IA (1985) Pathology of germ cell tumors of testes. Prog Clin Biol Res 203:1–34
289. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ Jr (1988) Developments in histopathology of testicular germ cell tumors. Semin Urol 6:171–188
290. Mostofi FK, Sesterhenn IA (1998) Histological typing of testis tumours, 2. Aufl. Springer, Berlin
291. Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V, Sheinfeld J, Murty VV, Mazumdar M, Bosl GJ, Chaganti RS, Reuter VE (1998) Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. J Urol 159:133–138
292. Moul JW, Heidenreich A (1996) Prognostic factors in low-stage nonseminomatous testicular cancer. Oncology 10:1359–1368
293. Müller J, Skakkebaek NE (1983) Quantification of germ cells and seminiferous tubules by stereological examination of testicles from 50 boys who suffered from sudden death. Int J Androl 6:143–156
294. Müller J, Skakkebaek NE, Ritzen M, Ploen L, Petersen KE (1985) Carcinoma in situ of the testis in children with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis. J Pediatr 106:431–436
295. Murphy WM (1997) Urological pathology, 2. Aufl. WB Saunders, Philadelphia
296. Murray FT, Cameron DF, Ketchum C (1984) Return of gonadalfunction in men with prolactin-secreting tumor. J Clin Endocrinol Metab 59:79–85
297. Mykytyn K, Nishimura DY, Searby CC, Beck G, Bugge K, Haines HL, Cornier AS, Cox GF, Fulton AB, Carmi R, Iannaccone A, Jacobson SG, Weleber RG, Wright AF, Riise R, Hennekam RC, Luleci G, Berker-Karauzum S, Biesecker LG, Stone EM, Sheffield V (2003) Evaluation of complex inheritance involving the most common Bardet-Biedl syndrome locus (BBS1). Am J Hum Genet 72:429–437
298. Nacharaju VL, Muneyyrici-Delale O, Khan N (1997) Presence of 11ß-hydroxysteroid dehydrogenase in human semen: evidence of correlation with semen characteristics. Steroids 62:311–314
299. Naderi AR, Safarinejad MR (2003) Endocrine profiles and semen quality in spinal cord injured men. Clin Endocrinol (Oxf) 58:177–184
300. Nagano T, Okomura K (1973) Fine structural changes of allergic aspermatogenesis in guinea pig II. Induced by the homologous parotid gland as antigen. Virchows Arch Abt B Zell Path 14:273–245
301. Narendranathan M, Sandler RS, Suchindran CM, Savitz DA (1989) Male infertility in inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 11:403–406
302. Neaves WB (1973) Permeability of Sertoli cells tight junctions to lanthanum after ligation of ductus deferens and ductuli efferentes. J Cell Biol 59:559–572

303. Newbold RR, Bullock BC, McLachlan JA (1986) Adenocarcinoma of the rete testis. Diethylstilbestrol-induced lesions of the mouse rete testis. Am J Pathol 125:625–628
304. Niehans GA, Manivel JC, Copland GT, Scheithauer BW, Wick MR (1988) Immunohistochemistry of germ cell and trophoblastic neoplasms. Cancer 62:1113–1123
305. Nistal M, Paniagua R (1977) Congenital testicular lymphangiectasis. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 377:79–84
306. Nistal M, De la Roza C, Cano J (1979) Sindrome de feminizacion testicular completa. Patologia 12:119–125
307. Nistal M, Lazaro R, Garcia J, Paniagua R (1992) Testicular granulosa cell tumor of the adult type. Arch Pathol Lab Med 116:284–287
308. Nistal M, Paniagua R (1979) Histogenesis of human extraparenchymal Leydig cells. Acta Anat (Basel) 105:188–197
309. Nistal M, Paniagua R, Diez-Pardo JA (1980) Histologic classification of undescended testis. Hum Pathol 11:666–674
310. Nistal M, Regadera J, Paniagua R (1984) Cytic dysplasia of the testis: light and electron microscopic study of three cases. Arch Pathol Lab Med 108:579–583
311. Nistal M, Riestra ML, Galmes-Belmonte I, Paniagua R (1999) Testicular biopsy in patients with obstructive azoospermia. Am J Surg Pathol 23:1546–1554
312. Nistal M, Castillo MC, Regadera J, Garcia (2003) Adenomatous hyperplasia of the rete testis.A review and report of new cases. Histol Histopathol 18:741–752
313. Nobunaga T, Tokugawa Y, Hashimoto K, Kubota Y, Sawai K, Kimura T, Shimoya K, Takemura M, Matsuzaki N, Azuma C, Saji F (1996) Elevated nitric oxide concentration in the seminal plasma of infertile males: nitric oxide inhibits sperm motility. Am J Reprod Immunol 36:193–197
314. Nochomovitz LE, Orenstein JM (1994) Adenocarcinoma of the rete testis. Consolidation and analysis of 31 reported cases with a review of miscellaneous entities. J Urol Pathol 2:1–37
315. Nogales-Fernandez F, Silverberg SG, Bloustein PA, Martinez-Hernandez A, Pierce GB (1977) Yolk sac carcinoma (endodermal sinus tumor): ultrastructure and histogenesis of gonadal and extragonadal tumors in comparison with normal human yolk sac. Cancer 39:1462–1474
316. Oliva E, Alvarez T, Young RH (2005) Sertoli cell tumors of the ovary: a clinicopathologic andimmunohistochemical study of 54 cases. Am J Surg Pathol 29:143–156
317. Oliva A, Spira A, Multigner L (2001) Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. Hum Reprod 16:1768–1776
318. Osterlind A, Berthelsen JG, Abildgaard N, Hansen SO, Hjalgrim H, Johansen B, Munck-Hansen J, Rasmussen LH (1991) Risk of bilateral testicular germ cell cancer in Denmark: 1960–1984. J Natl Cancer Inst 83:1391–1395
319. Ozdemir BH, Ozdemir OG, Ozdemir FN, Ozdemir AI (2002) Value of testis biopsy in the diagnosis of systemic amyloidosis. Urology 59:201–205
320. Padron RS, Mas J, Zamora R, Riverol F, Licea M, Mallea L, Rodriguez J (1989) Lipids and testicular function. Int Urol Nephrol 21:515–519
321. Paik ML, MacLennan GT, Seftel AD (1999) Embolic testicular infarction secondary to nonbacterial thrombotic endocarditis in Wegener's granulomatosis. J Urol 161:919–920
322. Papanastasopoulos P, Repanti M, Damaskou V, Bravou V, Papadaki H (2008) Investigating differentiation mechanisms of the constituent cells of sex cord-stromal tumours of the ovary. Virchows Arch 453:465–471
323. Papatsoris AG, Mpadra FA, Karamouzis MV, Frangides CY (2002) Endemic brucellar epididymo-orchitis: a 10-year experience. Int J Infect Dis 6:309–313
324. Parigi GB, Bardoni B, Avoltini V, Caputo MA, Bragheri R (1999) Is bilateral anorchia genetically determinated ? Eur J Pediatr Surg 9:312–315
325. Park B, McPartland JM, Glass M (2004) Cannabis, cannabinoids and reproduction. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 70:189–197
326. Pasqualini RQ, Bur GE (1950) Sindrome hypoandrogenico con gametogenesis conservada: classification de la insuficienca testicular. Rev Asoc Med Argent 64:6–19
327. Patel SR, Richardson RL, Kvols L (1989) Metastatic cancer to the testes: a report of 20 cases and review of the literature. J Urol 142:1003–1005
328. Pecile V, Filippi G (1991) Screening for fra(x) mutation and Klinefelter syndrome in mental institutions. Clin Genet 39:189–193
329. Pena-Alonso R, Nieto K, Alvarez R, Palma I, Najera N, Erana L, Dorantes LM, Kofman-Alfaro S, Queipo G (2004) Distribution of Y-chromosome-bearing cells in gonadoblastoma and dysgenetic testis in 45,X/46,XY infants. Mod Patho 18:439–445
330. Perez-Atayde AR, Joste N, Mulhern H (1996) Juvenile granulosa cell tumor of the infantile testis. Evidence of a dual epithelial smooth muscle differentiation. Am J Surg Pathol 20:72–79
331. Perlman EJ, Cushing B, Hawkins E, Griffin CA (1994) Cytogenetic analysis of childhood endodermal sinus tumor: a Pediatric Oncology Group study. Pediatr Pathol 14:695–708
332. Perry BB, Outman JE, Olsen LT, Damjanov I, Langenstroer P, Thrasher JB (2003) Adenocarcinoma of the rete testis presenting in an undescended testicle. J Urol 170:1304
333. Peter M (2002) Congenital adrenal hyperplasia: 11beta-hydroxylase deficiency. Semin Reprod Med 20:249–254
334. Peters KH (1977) Ultrastruktur der Leydigzellen im Funiculus spermaticus des Menschen. Verh Anat Ges 71:555–559

335. Petit C, De la Chapelle, Levilliers J (1987) An abnormal terminal Y-X interchange accounts for most but not all cases of human XX maleness. Cell 49:595–602
336. Pfitzer P, Gilbert P, Rolz G, Vyska K (1982) Flow cytometry of human testicular tissue. Cytometry 3:116–122
337. Philip J, Lundsteen C, Owen D, Hirschhorn K (1976) The frequency of chromosome aberrations in tall men with special reference to 47, XYY and 47, XXY. Am J Hum Genet 28:404–411
338. Pichmann S, Mikuz G, Schmid KW (1993) Chromogranins A and B in nonseminomatous testicular tumors. J Uropathology 1:43–54
339. Pitteloud N, Boepple PA, DeCruz S, Valkenburgh SB, Crowley WF Jr, Hayes FJ (2001) The fertile eunuch variant of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: spontaneous reversal associated with a homozygous mutation in the gonadotropin-releasing hormone receptor. J Clin Endocrinol Metab 86:2470–2475
340. Pohar KS, Rabbani F, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin D, Sheinfeld J (2003) Results of retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I and II pure embryonal carcinoma of the testis. J Urol 170:1155–1158
341. Polepalle SK, Shabaik A, Alagiri M (2003) Leydig cell tumor in a child with spermatocyte maturation and no pseudoprecocious puberty. Urology 62:551vi–551vii
342. Pommer G (1889) Verwachsungen des linken kryptorchischen Hodens und Nebenhodens mit der Milz in einer Missgeburt mit zahlreichen Bildungsdefecten. Ber Naturw Med Verein in Innsbruck 17–19:144–148
343. Prader A, Labhart A, Willi H (1956) Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Muskelhypotonie, Hypogenitalismus, Hypogonadismus und Diabetes mellitus. Schweiz Med Wochenschr 38:917–922
344. Prader A (1986) Disorders of sexual differentiation (intersexuality). In: Labhart A (Hrsg) Clinical endocrinology, 2. Aufl. Springer, Berlin, S 715–747
345. Prener A, Engholm G, Jensen OM (1996) Genital anomalies and risk of testicular cancer in Danish man. Epidemiology 7:14–19
346. Pryor JL, Howards SS (1987) Varicocele. Urol Clin North Am 14:499–513
347. Pryor JP, Cameron KM, Collins WP, Hirsh AV, Mahony JD, Pugh RC, Fitzpatrick JM (1978) Indications for testicular biopsy or exploration in azoospermia. Br J Urol 50:591–594
348. Pugh RCB (1976) Pathology of the testis. Blackwell Scientific Publications, Oxford
349. Quaranta BP, Halperin EC, Kurtzberg J, Clough R, Martin PL (2004) The incidence of testicular recurrence in boys with acute leukemia treated with total body and testicular irradiation and stem cell transplantation. Cancer 101:845–850
350. Queipo G, Zenteno JC, Pena R, Nieto K, Radillo A, Dorantes LM, Erana L, Lieberman E, Söderlund D, Jimenez AL, Ramon G, Kofman-Alfaro S (2002) Molecular analysis in true hermaphroditism: demonstration of low-level hidden mosaicism for Y derived sequences in 46,XX cases. Hum Genet 111:278–283
351. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, El-Awady MK, Wilson EM, French FS (1995) Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. Endocr Rev 16:271–321
352. Rabes HM (1987) Proliferation of human testicular tumours. Int J Androl 10:127–137
353. Raina V, Shukla NK, Gupta NP, Deo S, Rath GK (1995) Germ cell tumors in uncorrected cryptorchid testis at Institute Rotary Cancer Hospital, New Delhi. Br J Cancer 71:380–383
354. Rajpert-De Meyts E (2006) Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. Hum Reprod Update 12:303–323
355. Rakover Y, Adar H, Tal I, Lang Y, Kedar A (1989) Behcet disease: long-term follow-up of three children and review of the literature. Pediatrics 83:986–992
356. Ray B, Hajdu SI, Whitmore WF (1974) Distribution of retroperitoneal lymph node metastases in testicular germ cell tumors. Cancer 33:340–348
357. Redmon JB, Carey P, Pryor JL (2002) Varicocele – the most common cause of male factor infertility? Hum Reprod Update 8:53–58
358. Regadera J, Nistal M, Paniagua R (1985) Testis epididymis, and spermatic cord in elderly men. Correlation of angiographic and histologic studies with systemic arteriosclerosis. Arch Path Lab Med 109:663–667
359. Renshaw AA, Gordon M, Corless CL (1997) Immunohistochemistry of unclassified sex cord-stromal tumors of the testis with a predominance of spindle cells. Mod Pathol 10:693–700
360. Rey R, Sabourin JC, Venara M, Long WQ, Jaubert F, Zeller WP, Duvillard P, Chemes H, Bidart JM (2000) Anti-Müllerian hormone is a specific marker of Sertoli and granulosa – cell origin in gonadal tumors. Hum Pathol 31:1202–1208
361. Rey R (2001) Intersex disorders: biochemical and molecular disorders. In: Robaire B, Chemes H, Morales CR (Hrsg) Andrology in the 21th century. Medimond Medical. Publications, Bolognia, Montreal, S 383–393
362. Richardson PG, Millward MJ, Shrimankar JJ, Cantwell BM (1992) Metastatic melanoma to the testis simulating primary seminoma. Br J Urol 69:663–665
363. Risbridger GP, Hodgson MY, deKretser DM (1981) Mechanism of action of gonadotropins on the testis. In: Burger H, deKretser DM (Hrsg) The testis. Raven Press, New York, S 195–211

364. Rives N, Joly G, Machy A, Simeon N, Leclerc P, Mace B (2000) Assessment of sex chromosome aneuploidy in sperm nuclei from 47,XXY and 46,XY/47,XXY males: comparison with fertile and infertile males with normal karyotype. Mol Hum Reprod 6:107–112
365. Robboy SY, Miller T, Donahoe PK, Jahre K, Welch WR, Haseltime FP, Miller WA, Atkins L, Crawford JD (1982) Dysgenesis of testicular and streaks gonads in the syndrome of mixed gonadal dysgenesis. Hum Pathol 13:700–716
366. Rosai J, Khodadoust K, Silber I (1969) Spermatocytic seminoma. II. Ultrastructural study. Cancer 24:103–116
367. Rosenberg C, Van Gurp RJ, Geelen E, Oosterhuis JW, Looijenga LH (2000) Overrepresentation of the short arm of chromosome 12 is related to invasive growth of human testicular seminomas and nonseminomas. Oncogene 19:5858–5862
368. Rosler A, Leiberman E, Cohen T (1992) High frequency of congenital adrenal hyperplasia (classic 11 beta-hydroxylase deficiency) among Jews from Morocco. Am J Med Genet 42:827–834
369. Ross JC, Gow JG, St. Hill CA (1961) Tuberculous Epididymitis. A review of 170 patients. Br J Surg 48:663–666
370. Ross JH, Rybicki L, Kay R (2002) Clinical behaviour and a contemporary management algorithem for prepubertal testis tumors: a summary of the prepubertal testis tumor registry. J Urol 168:1675–1678
371. Rubenstein RA, Dogra VS, Seftel AD, Resnick MI (2004) Benign intrascrotal lesions. J Urol 171:1765–1772
372. Rusnack SL, Wu HY, Huff DS, Snyder IIIHM, Zderic SA, Carr MC, Canning DA (2002) The ascending testis and the testis undescendend since birth share the same histopathology. J Urol 168:2590–2591
373. Rutgers JL, Scully RE (1987) Pathology of the testis in intersex syndromes. Semin Diagn Pathol 4:275–291
374. Sakkas D, Mariethoz E, Manicardi G, Bizzaro D, Bianchi PG, Bianchi U (1999) Origin of DNA damage in ejaculated human spermatozoa. Rev Reprod 4:31–37
375. Sarlis I, Yakoymakis S, Rebelakos AG (1980) Fibrous pseudotumor of the scrotum. J Urol 124:742–743
376. Sato K, Ueda Y, Sakurai A, Ishikawa Y, Okamoto S, Ikawa H, Katsuda S (2005) Large cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: Comparative immunohistochemical study with Leydig cell tumor. Pathol Inter 55:366–371
377. Saukko P, Lignitz E (1990) Plötzlicher Tod durch maligne Hodentumoren. Z Rechtsmed 103:529–536
378. Savas C, Candir O, Bezir M, Cakmak M (2001) Ectopic adrenocortical nodules along the spermatic cord of children. Int Urol Nephrol 32:681–685
379. Sax L (2002) How common is intersex? a response to Anne Fausto-Sterling. J Sex Res 39:174–178
380. Saylam KSP (2003) WT1 gene mutation responsible for male sex reversal and renal failure: the Frasier syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 110:111–113
381. Scheibli P (1968) Häufigkeit von sogennanten Ringtubuli mit intratubulären Körperchen in normal descendierten und fehlgelagerten Knabenhoden. Virchows Arch [A] 344:249–256
382. Schellhas HF (1974) Malignant potentialof the dysgenetic gonad. Part I. Obstet Gynecol 44:298–309
383. Schellhas HF (1974) Malignant potential of the dysgenetic gonad. Part II. Obstet Gynecol 44:455–462
384. Schirren C, von Thiesenhausen HJ (1972) Untersuchungen des Hodengewebes bei andrologischen Patienten mit Orchitis, Epididymitis und traumatischer Hodenschädigung in der Anamnese. Andrologie 4:327–342
385. Schlegel PN, Chang TS, Marshall FF (1997) Antibiotics: potential hazards to male fertility. Fertil Steril 55:235–242
386. Schoor RA, Elhanbly SM, Niederberger C (2001) The pathophysiology of varicocele-associated male infertility. Curr Urol Rep 2:432–436
387. Schroeder J, de la Chapelle A, Hakola P, Virkkunen M (1981) The frequency of XYY and XXY men among criminal offenders. Acta Psychiatr Scand 63:272–276
388. Schuppe HC, Neumann NJ, Schock-Skasa G, Höppner W, Feldkamp J (1999) Secondary infertility as early symptom in a man with multiple endocrine neoplasia-type 1. Hum Reprod 14:252–254
389. Scully RE (1970) Gonadoblastoma. A review of 74 cases. Cancer 25:1340–1356
390. Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foskett M, Newlands ES (2000) Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. Lancet 356:36–39
391. Sedlmeyer IL, Palmert MR (2002) Delayed puberty: analyses of a large case series from an academic center. J Clin Endocrinol Metab 87:1613–1620
392. Sessions AE, Rabinowitz R, Hulbert WC, Goldstein MM, Mevorach RA (2003) Testicular torsion: direction, degree, duration and desinformation. J Urol 169:663–665
393. Shah KH et al (1981) Epidermoid cyst of the testis: a report of three cases and analysis of 141 cases from the world literature. Cancer 47:577–582
394. Shah K, Sivapalan G, Gibbson N, Tempest H, Griffin DK (2003) The genetic basis of infertility. Reproduction 126:13–25
395. Sharp RM (2003) The "oestrogen hypothesis" – where do we stand now? Int J Androl 26:2–15
396. Shih DF, Wang JS, Tseng HH (1996) Primary squamous cell carcinoma of the testis. J Urol 156:1772
397. Shiraishi K, Naito K (2003) Fertile Eunuch syndrome with the mutations (Trp8Arg and Ile15Thr) in the beta subunit of luteinizing hormone. Endocr J 50:733–737
398. Shono T, Suita S (2003) Disturbed pituitary-testicular axis inhibits testicular descent in the prenatal rat. BJU International 92:641–643
399. Shukla AR, Woodard C, Carr MC, Huff DS, Canning DA, Zderic SA, Kolon TF, Snyder HM 3rd (2004) Experience with testis sparing surgery for testicular teratoma. J Urol 171:161–163

400. Shukla AR, Huff DS, Canning DA, Filmer RB, Snyder HM 3rd, Carpintieri D, Carr MC (2004) Juvenile granulosa cell tumor of the testis:: contemporary clinical management and pathological diagnosis. J Urol 171:1900–1902
401. Shurbaji MS, Epstein JI (1988) Testicular vasculitis: implications for systemic disease. Hum Pathol 19:186–189
402. Skotheim RI, Monni O, Mousses S, Fosså SD, Kallioniemi OP, Lothe RA, Kallioniemi A (2002) New insights into testicular germ cell tumorigenesis from gene expression profiling. Cancer Res 62:2359–2364
403. Sigg C (1979) Klassifizierung tubulärer Hodenatrophien bei Sterilitätsabklärungen. Schweiz Med Wochenschr 109:1284–1293
404. Sigg C, Hedinger CE (1983) Atypical germ cells of the testis. Comparative ultrastructural and immunohistochemical investigations. Virchows Arch [A] 402:439–450
405. Sills ES, Tucker MJ (2003) First experience with intracytoplasmic sperm injection for extreme oligozoospermia associated with Crohn's disease and 6-mercaptopurine chemotherapy. Asian J Androl 5:76–78
406. Silveira LF, MacColl GS, Bouloux PM (2002) Hypogonadotropic hypogonadism. Semin Reprod Med 20:327–338
407. Silver SA, Wiley JM, Perlman EJ (1994) DNA ploidy analysis of pediatric germ cell tumors. Mod Pathol 7:951–956
408. Skakkebæk NE (1972) Possible carcinoma in situ of the testis. Lancet II:516–517
409. Skakkebaek NE, Zeuthen E, Nielsen J, Yde H (1973) Abnormal spermatogenesis in XYY males: a report on 4 cases ascertained through a population study. Fertil Steril 24:390–395
410. Skakkebæk NE, Berthelsen JG, Giwercman A, Müller J (1987) Carcinoma-in-situ of the testis: possible origin from gonocytes and precursor of all types of germ cell tumours except spermatocytoma. Int J Androl 10:19–28
411. Skakkebæk NE, Rajpert-de Meyts E, Jorgensen N, Carlsen E, Meidahl Petersen P, Giwercman A, Andersen AG, Kold Jensen T, Andersson AM, Müller J (1998) Germ cancer and disorders of spermatogenesis: an environmental connection? APMIS 106:3–11
412. Skakkebæk NE, Holm M, Hoei-Hansen C, Jørgensen N, Rajpert-DeMeyts E (2003) Association between testicular dysgenesis syndrome (TDS) and testicular neoplasia: Evidence from 20 adult patients with signs of male development of the testis. APMIS 111:1–11
413. Slowikowska-Hilczer J, Romer TE, Kula K (2003) Neoplastic potential of germ cells in relation to disturbances of gonadal organogenesis and changes in karyotype. J Androl 24:270–278
414. Smals Ag, Kloppenborg PW, Benraad TJ (1977) Plasma testosterone profiles in Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 45:240–245
415. Smith NM, Byard RW, Bourne AJ (1991) Testicular regression syndrome – a pathological study of 77 cases. Histopathology 19:269–272
416. Snow BW, Rowland RG, Seal GM, Williams SD (1985) Testicular tumor in patient with persistent müllerian duct syndrome. Urology 26:495–497
417. Sogani PC, Fair WR (1988) Surveillance alone in the treatment of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis (NSGCT). Semin Urol 6:53–56
418. Sogge MR, McDonald SD, Cofold PB (1979) The malignant potential of the dysgenetic germ cell in Klinefelter's syndrome. Am J Med 66:515–518
419. Song Z, Vaughn DJ, Bing Z (2011) Adult type granulosa cell tumor in adult testis:report of a case and review of the literature. Rare Tumors 3:117–118
420. Spires SE, Woolums CS, Pulito Ar, Spires SM (2000) Testicular regression syndrome: a clinical and pathological study of 11 cases. Arch Pathol Lab Med 124:694–698
421. Srigley JR, Mackay B, Toth P, Ayala A (1988) The ultrastructure and histogenesis of male germ neoplasia with emphasis on seminoma with early carcinomatous features. Ultrastruct Pathol 12:67–86
422. Städtler F (1973) Die normale und gestörte Hodenentwicklung des Menschen. Fischer, Stuttgart
423. Städtler F (1982) Die Pathologie des Hodens bei Fertilitätsstörungen. Pathologe 3:149–159
424. Steinberg A, Steinberg E (1976) Secretion of an FSH inhibiting factor by cultured Sertoli cells. Endocrinology 99:918–921
425. Steinhauser K, Wurster K (1975) Die Nebenhodentuberkulose im Wandel der Zeit. Urologe [A] 14:6–12
426. Steinman N, Gamzu R, Yogev L, Botchan A, Schreiber L, Yavetz H (2001) Serum leptin concentrations are higher in azoospermic than in normozoospermic men. Fertil Steril 75:821–822
427. Sultan C, Lumbroso S, Paris F, Jeandel C, Terouanne B, Belon C, Audran F, Poujol N, Georget V, Gobinet J, Jalaguier S, Auzou G, Nicolas JC (2002) Disorders of androgen action. Semin Reproduct Med 20:217–227
428. Sundaram S, Smith DH (2001) Giant cell arteritis mimicking a testicular tumour. Rheumatol Int 20:215–216
429. Suurmeijer AJ, Gietema JA, Hoekstra HJ (2004) Placental site trophoblastic tumor in a late recurrence of a nonseminomatous germ cell tumor of the testis. Am J Surg Pathol 28:830–833
430. Swerdlow AJ, Hermon C, Jacobs PA, Alberman E, Beral V, Daker M, Fordyce A, Youings S (2001) Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. Ann Hum Genet 65:177–188
431. Takahashi H (1993) Cytometric analysis of testicular seminoma and spermatocytic seminoma. Acta Pathol Jap 43:121–129
432. Talerman A, FuYS, Okagaki T (1984) Spermatocytic seminoma. 12 Ultrastructural and microspectrometric observations. Lab Invest 51:343–349

433. Tan RS, Pu SJ (2002) Impact of obesity on hypogonadism in the andropause. Int J Androl 25:195–201
434. Tanaka Y, Sasaki Y, Tachibana K, Suwa S, Terashima K, Nakatani Y (1994) Testicular juvenile granulosa cell tumor in an infant with X/XY mosaicism clinically diagnosed as true hermaphroditism. Am J Surg Pathol 18:316–322
435. Taylor TA, Scott DG, Anderson CK, Jones N, Stewart PA (1978) Immunological studies of testicular tissue in oligozoospermic and azoospermic patients. Br J Urol 50:419–422
436. Teilum G (1959) Endodermal sinus tumor of the ovary and testis. Cancer 12:192–1105
437. Teilum G (1971) Special tumors of ovary and testis. Munksgaard, Copenhagen
438. Tenover JS (2003) Declining testicular function in aging men. Int J Impot Res 15(4):S3–S8
439. Tetu B, Ro JY, Ayala AG (1991) Large cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis. A clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of two cases. Am J Clin Pathol 96:717–722
440. Thum G (1991) Polyorchidism: case report and review of literature. J Urol 145:370–372
441. Tomasi PA, Oates R, Brown L, Delitala G, Page DC (2003) The pituitary-testicular axis in Klinefelter's syndrome and oligo-azoospermic patients with and without deletions of the Y chromosome long arm. Clin Endocrinol 59:214–222
442. Trigg ME, Steinherz PG, Chappell R, Johnstone HS, Gaynon PS, Kersey JH, Cherlow JM, Grossman NJ, Sather HN, Hammond GD (2000) Early testicular biopsy in males with acute lymphoblastic leukemia: lack of impact on subsequent event-free survival. J Pediatr Hematol Oncol 22:27–33
443. True LD, Otis CN, Delprado W, Scully RE, Rosai J (1988) Spermatocytic seminoma of testis with sarcomatous transformation. A report of five cases. Am J Surg Pathol 12:75–82
444. Trummer H, Ramschak-Schwarzer S, Haas J, Habermann H, Pummer K, Leb G (2001) Thyroid hormones and thyroid antibodies in infertile males. Fertil Steril 76:254–257
445. Tsung SH, Aljouni K (1978) Immune competence in patients with Klinefelter syndrome. Am J Med Sci 275:311–317
446. Tung KS, Unanue ER, Dixon FJ (1971) Pathogenesis of experimental allergic orchitis. I. Transfer with immune lymph node cells. J Immunol 106:1453–1462
447. Turner TT, Jones CE, Howards SS, Ewing LL, Zegeye B, Gunsalus GL (1984) On the androgen microenvironment of maturing spermatozoa. Endocrinology 115:1925–1932
448. Uehling D (1980) Cryptorchidism in the Prader-Willi syndrome. J Urol 124:103–104
449. Ulbright TM, Loehrer PJ, Roth LM, Einhorn LH, Williams SD, Clark SA (1984) The development of nongerm cell malignancies within germ cell tumors. A clinicopathologic study of 11 cases. Cancer 54:1824–1833
450. Ulbright TM, Clark SA, Einhorn LH (1985) Angiosarcoma associated with germ cell tumors. Hum Pathol 16:268–272
451. Ulbright TM, Young RH, Scully RE (1997) Trophoblastic tumors of the testis other than classic choriocarcinoma: "monophasic" choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor: areport of two cases. Am J Surg Pathol 21:282–288
452. Ulbright TM, Amin MB, Young RH (1999) Tumors of the testis, adnexa, spermatic cord, and scrotum. AFIP Atlas of tumor pathology, 3. Aufl. series, Fascicle, Bd. 25. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC
453. Ulbright TM, Srigley JR, Reuter VE, Wojno K, Roth LM, Young RH (2000) Sex cord-stromal tumors of the testis with entrapped germ cells: a lesion mimicking unclassified mixed germ cell sex cord-stromal tumors. Am J Surg Pathol 24:535–542
454. Ulbright TM, Srigley JR (2001) Dermoid cyst of the testis: a study of five postpubertal cases, including a pilomatrixoma-like variant, with evidence supporting its separate classification from mature testicular teratoma. Am J Surg Pathol 25:788–793
455. Ulbright TM, Srigley JR, Hatzianastassiou DK, Young RH (2002) Leydig cell tumors of the testis with unusual features: adipose differentiation, calcification with ossification, and spindle-shaped tumor cells. Am J Surg Pathol 26:1424–1433
456. Ulbright TM, Young RH (2003) Primary mucinous tumors of the testis and paratestis: a report of nine cases. Am J Surg Pathol 27:1221–1228
457. van Echten J, Osterhuis JW, Looijenga LH, van de Pol M, Wiersema J, te Meerman GJ, Schraffordt Koops H, Sleijfer DT, de Jong B (1995) No recurrent structural abnormalities apart from i(12p) in primary germcell tumors of the adult testis. Genes Chromosomes Cancer 14:133–144
458. van Niekerk WA, Retief AE (1981) The gonads of human true hermaphrodits. Hum Genet 58:117–122
459. Vang R, Herrmann ME, Tavassoli FA (2004) Comparative immunohistochemical analysis of granulosa and sertoli components in ovarian sex cord-stromal tumors with mixed differentiation: potential implications for derivation of sertoli differentiation in ovarian tumors. Int J Gynecol Pathol 23:151–161
460. Verdorfer I, Rogatsch H, Tzankov A, Steiner H, Mikuz G (2004) Molecular cytogenetic analysis of human spermatocytic seminomas. J Pathol 204:277–281
461. Verdorfer I, Höllrigl A, Susani M, Hartmann A, Rogatsch H, Mikuz G (2007) Molecular cytogenetic analysis of sex cord-stromal tumors: CHG analysis in Sertoli cell tumors of the testis. Virchows Arch 450:425–431

462. Verdorfer I, Horst D, Höllrigl A, Strasser U, Susani M, Hartmann A, Rogatsch H, Mikuz G (2007) Leydig cell tumor of the testis:a molecular-cytogenetic study based on a large series of patients. Oncol Rep 17:585–589
463. Vermeulen A (1999) Androgens in the aging male. J Clin Endocrinol Metab 73:221–224
464. Virchow R (1863) Die krankhaften Geschwülste. A. Hirschwald, Berlin
465. Vogt HJ, Weidenbach T, Marquart KH, Vogel GE (1987) Idiopathic hemochromatosis in a 45-year-old infertile man. Andrologia 19:532–538
466. Wahlqvist L, Hulten L, Rosencrantz M (1966) Normal lymphatic drainage of the testis studied by funicular lymphography. Acta Chir Scand 132:454–465
467. Wan J, Corvino TF, Greenfield SP, DiScala C (2003) Kidney and testicle injuries in team and individual sports: data from the national pediatric trauma registry. J Urol 170:1528–1531
468. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz, von der Maase H (2002) Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J Clin Oncol 20:4448–4452
469. Washecka RM, Mariani AJ, Zuna RE, Honda SA, Chong CD (1996) Primary intratesticular sarcoma. Immunohistochemical ultrastructural and DNA flow cytometric study of three cases with a review of the literature. Cancer 77:1524–1528
470. Weidner IS, Møller H, Jensen TK, SkakkebæK NE (1998) Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardners and farmers. Environ Health Perspect 106:793–796
471. Wenzler DL, Bloom DA, Park JM (2004) What is the rate of spontaneous testicular descent in infants with cryptorchidism. J Urol 171:849–851
472. Werner CA (1950) Mumpsorchitis and testicular atrophy. Am Int Med 32:1066–1075
473. White PC, New MI, Dupont B (1987) Congenital adrenal hyperplasia (1). N Engl J Med 316:1519–1524
474. White PC, New MI, Dupont B (1987) Congenital adrenal hyperplasia (2). N Engl J Med 316:1580–1586
475. Wick G, Jansen-Dürr P, Berger P, Blasko I, Grubeck-Loebenstein B (2000) Diseases of aging. Vaccine 18:1567–1583
476. Wischusen J, Baker HW, Hudson B (1981) Reversible male infertility due to congenital adrenal hyperplasia. Clin Endocrinol 14:571–577
477. Wittekind C, Meyer HJ (Hrsg) (2010) TNM: Klassifikation maligner Tumoren, 7. Aufl. Wiley VCH, Weinheim
478. Wong TW, Straus FH 2nd, Warner NE (1973) Testicular biopsy in the study of male infertility. I. testicular causes of infertility. Arch Pathol 95:151–159
479. Wong TW, Straus FH 2nd, Warner NE (1973) Testicular biopsy in the study of male infertility. II. Posttesticular causes of infertility. Arch Pathol 95:160–164
480. Wong TW, Straus FH 2nd, Warner NE (1974) Testicular biopsy in the study of male infertility. III. Pretesticular causes of infertility. Arch Pathol 98(1):8
481. Woodhouse JB, Delahunt B, English SF, Fraser HF (2005) Testicular lipomatosis in Cowden's syndrome. Mod Path 18:1151–1156
482. World Health Organization (2010) Laboratory manual for the examination of human semen and sperm–cervical mucus interaction. WHO, Genf
483. www.wrongdiagnosis.com/m/male_infertility/stats.htm
484. Yakirevich E, Yanai O, Sova Y, Sabo E, Stein A, Hiss J, Resnick MB (2002) Cytotoxic phenotype of intra-epithelial lymphocytes in normal and cryptorchid human testicular excurrent ducts. Hum Reprod 17:275–283
485. Yang DT, Lowichik A, Chen J, Snow BW, Ulbright Chen TMZ (2005) Cytogenetics of a pediatric unclassified sex cord-stromal tumor of the testis: a case report. Cancer Genet Cytogenet 156:80–82
486. Young RH, Lawrence WD, Scully RE (1985) Juvenile granulosa cell tumor – another neoplasm associated with abnormal chromosomes and ambiguous genitalia. A report of three cases Am J Surg Pathol 9:737–743
487. Young RH, Scully RE (1986) Testicular and paratesticular tumors and tumor-like lesions of ovarian common epithelial and Müllerian types. Am J Clin Pathol 86:146–152
488. Young RH, Talerman A (1987) Testicular tumors other than germ cell tumors. Semin Diagn Pathol 4:342–360
489. Young RH, Finlayson N, Scully RE (1989) Tubular seminoma. Report of a case. Arch Pathol Lab Med 113:414–416
490. Young RH, Koelliker DD, Scully Re (1998) Sertoli cell tumors of the testis, not otherwise specified. A clinicopathologic analysis of 60 cases. Amer J Surg Pathol 22:709–721
491. Zeeman AM, Stoop H, Boter M, Gillis AJ, Castrillon DH, Oosterhuis JW, Looijenga LH (2002) VASA is a specific marker for both normal and malignant human germ cells. Lab Invest 82:159–166
492. Zhao C, Vinh TN, McManus K, Dabbs D, Barner R, Vang R (2009) Identification of the most sensitive and robust immunohistochemical markers in different categories of ovarian sex cord-stromal tumors. Am J Surg Pathol 33:354–366
493. Zollinger A, Schmid W, Vilan J, Sorg B, Knoblauch M (1983) X-chromosomaler Schwachsinn mit brüchigem X-Chromosom und Makroorchidismus. Schweiz Med Wochenschr 113:238–244
494. Zorgniotti A, MacLeod J (1973) Studies in temperature, human semen quality, and varicocele. Fertil Steril 24:854–863

495. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, Sarris AH, Seymour JF, Vitolo U, Klasa R, Ozsahin M, Mead GM, Gianni MA, Cortelazzo S, Ferreri AJ, Ambrosetti A, Martelli M, Thieblemont C, Moreno HG, Pinotti G, Martinelli G, Mozzana R, Grisanti S, Provencio M, Balzarotti M, Laveder F, Oltean G, Callea V, Roy P, Cavalli F, Gospodarowicz MK International Extranodal Lymphoma Study Group (2003) Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 21:20–27
496. Zuckerberg LR, Young RH, Scully RE (1991) Sclerosing Sertoli cell tumor of the testis: a report of 10 cases. Am J Surg Pathol 15:829–864
497. Zuckman MH, Williams G, Lewin HS (1980) Mitosis counting in seminoma: An exerxise of questionable significance. Hum Pathol 19:329–335
498. Zuelzer WW, Beattie KM, Reisman LE (1964) Generalized unbalanced mosaicism attributable to dispermy and probable fertilization of a polar body. Am J Hum Genet 16:38–51

Kapitel 2

# Nebenhoden, Hodenhüllen und Samenstrang

2

*G. Mikuz, P. Mazal*

## Inhalt


Embryologie, Anatomie und Funktion ..... 114

Embryologie ..... 114

Anatomie ..... 114

Funktion ..... 114

Fehlbildungen ..... 114

Fehlbildungen des Ductus deferens ..... 115

Nebenhodenfehlbildungen ..... 115

Zirkulationsstörungen und Traumen des Nebenhodens 115

Vasektomie und deren Folgen ..... 116

Spermagranulom ..... 116

Vasitis nodosa ..... 117

Degenerative Veränderungen ..... 118

Epididymitis, Periorchitis und Funikulitis ..... 118

Sklerosierendes Lipogranulom ..... 119

Periorchitis ..... 119

*Mekoniumperiorchitis* ..... 119

*Fibröser paratestikulärer Tumor* ..... 119

*Hydrozele* ..... 120

Paratestikuläre Tumoren ..... 121

Adenomatoidtumor ..... 121

Mesotheliome ..... 122

Papilläres Zystadenom des Nebenhodens ..... 123

Karzinome des Nebenhodens ..... 124

Melanotischer neuroektodermaler Tumor ..... 124

Desmoplastischer klein- und rundzelliger Tumor .... 125

Weichteiltumoren des Samenstrangs ..... 125

Literatur ..... 125


K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_2, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

2

# Embryologie, Anatomie und Funktion

## Embryologie

Ab der 7. Schwangerschaftswoche beginnt der Wolff-Gang unter Einwirkung des Testosteronmetaboliten 5-alpha-Dihydrotestosteron zu wachsen, während die Sekretion von AMH zur Regression des Müller-Gangs führt. Ab der 12. Woche vereint sich der kraniale Teil des Wolff-Ganges mit den Ductuli efferentes, die aus dem Rete testis entstehen. Der Gang entwickelt sich zum Ductus epididymidis, der zickzackartig aufgeknäuelt ist. Aus einer divertikelähnlichen Ausstülpung des Samenleiters entwickeln sich die Samenblase und der Ductus ejaculatorius.

## Anatomie

Der Nebenhoden (NH) besteht aus einem 4–6 m langen, zu einem engen Knäuel gewickelten Röhrensystem (Ductus epididymidis), das von einer eigenen bindegewebigen Kapsel umschlossen ist. Anatomisch wird der Nebenhoden in einen Kopf (Caput epididymidis), Körper (Corpus epididymidis) und Schwanz oder Schweif (Cauda epididymidis) unterteilt. Er liegt dem Hoden hinten oben in Längsrichtung auf, wobei sich der Nebenhodenkopf am oberen Pol des Hodens anschmiegt. Im Nebenhodenkopf vereinen sich die 12–15 Ductuli efferentes mit dem Nebenhodengang. Als Fortsetzung des Kopfes findet man bei etwa 20 % der Männer ein Anhängsel, die Appendix epididymidis, einen Rest des Wolff-Gangs. Der Rest des Müller-Gangs, die Appendix testis, ist bei etwa 80 % der Männer am oberen Hodenpol zu finden. Nebenhoden wie Hoden sind vom Epiorchium, dem viszeralen Blatt der Peritonealhülle bedeckt. Der Ductus deferens ist die 35–40 cm lange Fortsetzung des Nebenhodens. Die Wand ist muskelstark mit einer äußeren und inneren Längsmuskelschicht, dazwischen liegt die mittlere Ringmuskulatur. Das Lumen ist sternförmig und zeigt 3–4 längs verlaufende Reservefalten. Am Ende mündet der Ductus deferens in der Ampulla ductus deferentis und schließlich im Ductus ejaculatorius im Bereich des Colliculus seminalis der Prostata.

Im Samenstrang sind Ductus deferens sowie die Blutgefäße und Nerven zur Versorgung der intraskrotalen Organe zusammengefasst und von der Fascia spermatica interna umhüllt. Der M. cremaster liegt an der Außenseite dieser Faszie. Die A. testicularis versorgt mit einem Ast den Nebenhoden und anastomosiert mit der A. ductus deferentis und A. cremasterica. Der venöse Abfluss und die Nervenversorgung von Hoden und Nebenhoden erfolgen gemeinsam.

Die epitheliale Auskleidung der Ductuli efferentes besteht aus einem mehrreihigen Epithel aus Zylinderepithelien mit Kinozilien oder Mikrovilli und basalen Zellen. Vereinzelt finden sich intraepithelial gelegene Lymphozyten. Im Ductus epididymidis findet man ein zweireihiges Epithel aus Hauptzellen mit Stereozilien an der Oberfläche sowie basale, schmale, mitochondrienreiche und helle Zellen [43, 46]. Im NH-Kopf sind die Stereozilien am längsten und werden in Richtung zum NH-Schwanz immer kürzer. Die basalen Zellen haben keine Stammzellfunktion. Sie zeigen phänotypische Ähnlichkeiten mit Makrophagen und wirken mit beim Abbau der Spermien. Sie verhindern dadurch, dass Spermienantikörper gebildet werden [84]. Auch im Nebenhoden liegen zwischen den Epithelien zahlreiche, überwiegend zytotoxische (CD8-positive) T-Lymphozyten [79].

Im Ductus deferens findet man ebenso wie im Ductus epididymidis Hauptzellen sowie mitochondrienreiche Basalzellen.

## Funktion

Sowohl der NH als auch der Ductus deferens dienen nicht nur zum Spermientransport, sondern auch zur Ausreifung und auch zum Abbau der Spermien, deren Ausreifung im Nebenhoden 12 Tage dauert. Epithelien produzieren eine große Zahl von verschiedenen Proteinen, die die Motilität der Spermatozoen steigern und vor allem die Eiweißhülle des Spermienkopfes so umgestalten, dass die Penetration der Zona pellucida des Eies möglich wird [34, 37]. Die Sekretion dieser Proteine steht meist unter Androgenkontrolle.

Zytotoxische T-Lymphozyten wirken im NH als Barriere gegen die Bildung von Spermienantikörper. Eine weitere Funktion des NH-Epithels ist der Abbau nicht ejakulierter und/oder defekter Spermien. Hierbei dürften neben Ubiquitin-abhängigen Abbauschritten auch weitere, noch nicht vollständig aufgeklärte Mechanismen beteiligt sein [33, 73].

## Fehlbildungen

Aus dem Mesonephros entwickelt sich sowohl das Gangsystem der Niere als auch der Wolff-Gang. Fehlbildungen, die vor der 7. Schwangerschaftswoche entstehen, betreffen deswegen beide Gangsysteme. Nach diesem Zeitpunkt entstandene Störungen betreffen nur mehr die Gänge des Genitales, während sich die Niere normal weiterentwickelt. Die einseitige *Agenesie der Niere* kann daher mit dem Fehlen von Hoden, NH und Ductus deferens kombiniert sein.

## Fehlbildungen des Ductus deferens

Die *beidseitige Agenesie* des Ductus deferens findet man bei 1–2 % aller infertilen Männer. Es fehlen alle Abkömmlinge des Wolff-Gangs, d. h. auch Teile des NH und die Samenblasen [76]. Vom NH entwickelt sich nur der Kopf, der bei Erwachsenen prall mit Spermien angefühlt ist. Die Männer zeigen eine Azoospermie mit geringem Ejakulatvolumen. Nur 14–21 % dieser Patienten zeigen auch Nierenmissbildungen oder eine Nierenagenesie. 65–95 % aller Männer mit Mukoviszidose leiden an beidseitiger Ductus-deferens-Agenesie. Die Ursache sind Mutationen im CFTR- („CF transmembrane conductance regulator") Gen [81]. Aber auch 64 % der Männer mit Agenesie des Ductus deferens ohne klinisch manifeste Mukoviszidose zeigen hier ähnliche Genmutationen [3]. Die Samenblasen fehlen jedoch nur in der Hälfte dieser Fälle.

Die *einseitige Agenesie* des Ductus deferens wird in ca. 0,06–1 % von sonst gesunden Männern oft anlässlich einer Vasektomie entdeckt. Die Betroffenen sind fertil, sofern die andere Gonade normal ist. Der linke Samenleiter fehlt öfter als der rechte [14]. Nur 25 % dieser Männer zeigen Mutationen im CFTR Gen. In 75 % der Fälle besteht der NH nur aus dem Kopf. Einseitige Nierenagenesie und fehlende Samenblase finden sich in über 80 % der Fälle.

Äußerst selten finden sich folgende ungewöhnliche Anomalien des Ductus deferens:

- *Duplikation:* Der überzählige Gang verläuft durch den Inguinalkanal und endet blind in Hodennähe.
- *Ektopie:* mit Vereinigung von Ductus deferens und Ureter. Diese Anomalie wird auch im Rahmen einer Triade beschrieben [27]: ektoper Ductus deferens, Analatresie und Hypospadie.
- *Divertikelbildung* (extrem selten).
- *Gekreuzte Dystopie:* Der Gang verläuft über die Mittellinie und mündet kontralateral.
- *Segmentale Aplasie:* Es fehlen Teile des Gangs.

## Nebenhodenfehlbildungen

Fusionsanomalien sind Störungen der Verbindung zwischen dem Hoden und dem NH, die jeden anatomischen Abschnitt betreffen können. Sie sind häufiger bei kryptorchen als bei deszendierten Hoden [23]. Am häufigsten fehlt die Verbindung zwischen Hoden und NH-Körper (46 %) oder zwischen Körper und Schweif (42 %). Ist die Verbindung mit dem NH vollständig unterbrochen (6 %) oder besteht lediglich eine Verbindung mit dem Schweif (6 %), können die Spermien den Hoden nicht verlassen. Die Männer sind steril, wenn die Anomalie beidseitig ist.

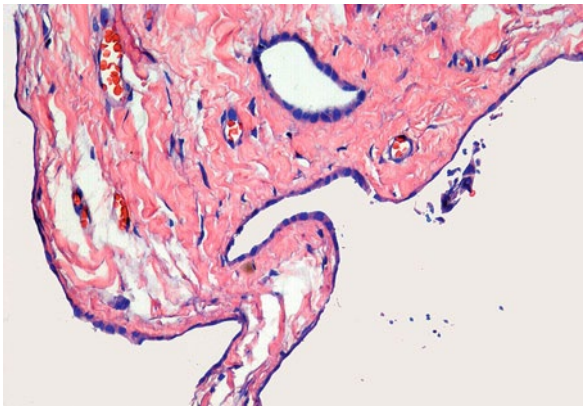


**Abb. 2.1** Spermatozele. In der Lichtung deutlich erkennbare Spermienköpfe

Die „komplette" *Nebenhodenagenesie* ist immer mit der Agenesie des D. deferens kombiniert. Es fehlen Körper und Schweif, während der NH-Kopf (der sich aus der Genitalleiste und nicht aus dem Wolff-Gang entwickelt) vorhanden ist. Wie bereits oben erwähnt, sind gleichzeitige Nierenfehlbildungen häufig.

Auch *ektopes Nebenhodengewebe* in einem Hernienensack wurde schon beschrieben [80], wobei ipsilateral sowohl Hoden als auch NH normal waren. Extrem selten findet sich ein *akzessorischer NH* (NH-Doppelbildung), bestehend aus einem zusätzlichen kleinen Gang, der sich vom NH-Gang abzweigt und blind endet [76].

Häufiger sind *Nebenhodenzysten*, die angeboren oder auch erworben sein können, wobei die Unterscheidung aufgrund der Morphologie nicht möglich ist. Angeboren sind sie im Rahmen der Von-Hippel-Lindau-Krankheit und bei 13–20 % von Männern, deren Mütter während der Schwangerschaft Diethylstilböstrol erhalten haben [78].

*Spermatozelen* nennt man Zysten, die mit dem normalen Gangsystem kommunizieren und Spermien enthalten. Sie entstehen oft aus den Ductuli efferentes, wenn distal davon ein Verschluss vorliegt (Abb. 2.1).

Klinisch können kleine Zysten symptomlos bleiben. Auch wenn sie einen einseitigen Verschluss verursachen, bleibt dies unbemerkt, sofern die Gegenseite gesund ist. Große Zysten imponieren als intraskrotale Tumoren.

## Zirkulationsstörungen und Traumen des Nebenhodens

Die häufigste Zirkulationsstörung ist die Torsion, die gemeinsam mit der des Hodens erfolgt und unbehandelt letztlich in der hämorrhagischen Infarzierung des Hodens und NH endet. Im Rahmen des sog. „Vanishing-

testis"-Syndroms, der intrauterinen Hodentorsion, verschwindet in Folge der ausgedehnten Nekrose meist der gesamte NH. Teile davon können aber bisweilen noch erhalten bleiben [49].

Auch generalisierte *Vaskulitiden* können nicht nur im Hoden, sondern selbstverständlich auch im NH und im Samenstrang beobachtet werden. Besonders die Schönlein-Henoch-Purpura führt im NH zu massiven Gewebszerstörungen.

Traumatische Verletzungen mit *Blutungen* oder Rupturen sind im NH selten. Wenn sie vorkommen, sind sie zumeist iatrogen oder sie entstehen im Rahmen eines schweren Polytraumas.

## Vasektomie und deren Folgen

**Definition und Epidemiologie.** Die Vasektomie ist eine chirurgisch durchgeführte Durchtrennung beider D. deferentes. Sie ist derzeit die einzige Methode der sicheren Sterilisation des Mannes ohne Eingriff in seinen Hormonhaushalt. 2–6 % der vasektomierten Männer wünschen später, oft auch nach einem langen Intervall (>15 Jahre!) eine Rückoperation, die mit einer Vasovasostomie oder Vasoepididymostomie durchgeführt werden kann [6]. Morphologisch fassbare Folgen und Komplikationen (Spermagranulom, Vasitis nodosa) sind typischerweise am Ort des Eingriffs zu finden. Allerdings kann auch das Hodenparenchym Veränderungen zeigen, die entweder vom erhöhten intraduktalen hydrostatischen Druck oder aufgrund immunologischer Reaktionen verursacht werden [8]. Immerhin findet man bei über 50–70 % der Vasektomierten *Spermienantikörper* [18]. Die Antikörper können spermaaglutinierend (73 %), spermaimmobilisierend (42 %), oder antinukleär sein (27 %) [25, 26]. Die Antikörpermenge im Serum bleibt über viele Jahre konstant hoch, was auch die niedrige Schwangerschaftsrate (<50 %) nach Rückoperationen erklärt. Vor allem die Motilität und auch die Überlebenszeit der Spermien ist durch die Einwirkung dieser AK stark beeinträchtigt [50].

Weitere Komplikationen nach Vasektomie oder Rückoperationen sind chirurgischer Natur: Hämatome, Narben, Hautfisteln, Epididymitis, Deferentitis, Funikulitis oder auch Abszesse können auftreten.Nach Hedinger [24] hat der Pathologe bei der Vasektomie folgende Aufgaben:

- Mikroskopischer Nachweis, dass es sich tatsächlich um D. deferens und nicht um Gewebsstränge, die intraoperativ fälschlicherweise als D. deferens interpretiert wurden, handelt. In etwa 0,1 % der Fälle findet der Operateur aus verschiedenen Gründen (Agenesie, Varikozele, Hernie) den D. deferens nicht. Auch seltene (0,5 %) spontane Rekanalisationen können zu ungewollten Schwangerschaften führen. Regressansprüche könnten in solchen Fällen unter bestimmten Umständen auch an den Pathologen gestellt werden.
- Histologische Kontrolle ungewöhnlicher Verdickungen im Bereich der Resektionsstümpfe (Spermagranulome, Vasitis nodosa, Narben).
- Beurteilung der Spermatogenese vor Rekonstruktionsversuchen anhand von Hodenbiopsien. Der hydrostatische Druck ist eigentlich nur im NH erhöht und nicht in den Tubuli seminiferi. Trotzdem findet man erweiterte Tubuli mit Verdickung der Basalmembran und Schwund von Sertoli-Zellen und Spermatiden [22, 32]. Bei Verschlussazoospermien anderer Genese zeigt das Hodenparenchym kaum Veränderungen, lediglich die Lichtung der Tubuli ist leicht erweitert [52]. Die Frage, inwieweit immunologische Reaktionen im Hoden nach Vasektomie ablaufen, ist beim Mann aus verständlichen Gründen nicht systematisch untersucht worden.

## Spermagranulom

**Definition.** Beim Spermagranulom handelt es sich um eine granulomatöse Reaktion auf Spermien, die aus dem NH oder aus dem Ductus deferens in das Interstitium ausgetreten sind.

**Epidemiologie, Ätiopathogenese und Klinik.** Zu den mannigfaltigen Ursachen der Spermienextravasation zählen Epididymitis, Trauma, Verschluss des NH oder Samenleiters, Ischämie und vor allem auch die Vasektomie. Bei 40 % der Patienten mit Spermagranulom findet sich eine Vasektomie in der Anamnese. Bei weiteren 40 % kann aber eine Ursache nicht eruiert werden. Vasektomierte haben Granulome im unmittelbaren Operationsgebiet, bei den übrigen Fällen sind sie im NH lokalisiert. Spermien wirken als sequestrierte Antigene, die eine T-Zell-Antwort hervorrufen [47]. Gleichzeitig ist die dicht verpackte DNA im Spermienkopf ein schwer verdaulicher Fremdkörper, der eine histiozytäre Reaktion verursacht.

80 % der Patienten sind jünger als 40 Jahre [21]. Die Granulome sind schmerzhaft und können klinisch leicht für Tumoren gehalten werden. Spermagranulome haben keine Auswirkung auf spätere Rekanalisationsversuche. Der in der Literatur vereinzelt geäußerte Verdacht, die Vasektomie könnte die Entstehung des Prostatakarzinoms begünstigen, konnte bisher nicht bestätigt werden [13].

**Morphologie.** Bei der *makroskopischen* Inspektion finden sich kleine, im Durchschnitt 0,7 cm große derbe, cremefarbene oder weißliche Knötchen, die selten auch Größen von bis zu 4 cm erreichen können.

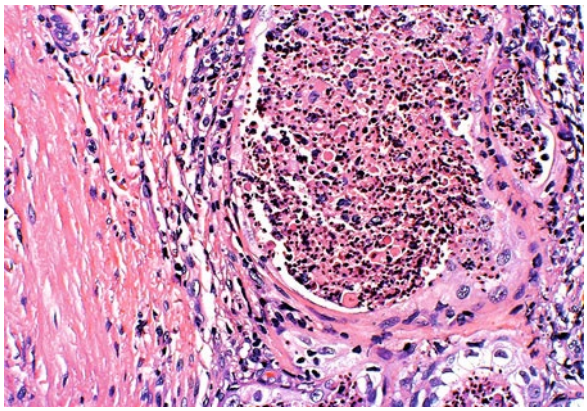


**Abb. 2.2** Spermagranulom

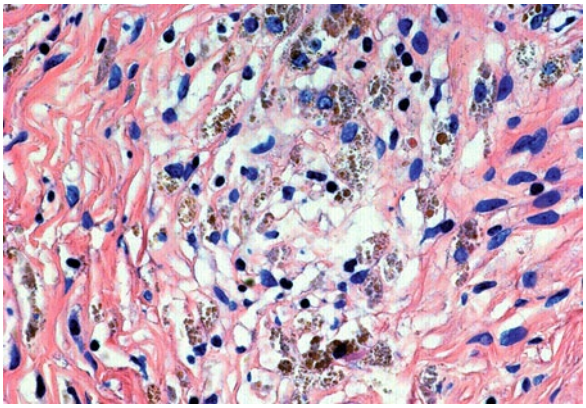


**Abb. 2.3** Reste eines Spermagranuloms mit Lipochrompigment-speichernden Makrophagen

Das *histologische* Bild ist vom Alter der Läsion abhängig. In der Frühphase liegen die Spermien im Gewebe, umgeben von Granulozyten und wenigen Makrophagen (Abb. 2.2). Allmählich entwickelt sich eine Nekrosezone, die Granulozyten werden durch Epitheloidzellen und Riesenzellen ersetzt. Die Epitheloidzellen phagozytieren freigesetzte Fettsubstanzen, die später als lipochromes Pigment im Zytoplasma sichtbar werden. Nach dem Abbau der Spermien wandelt sich das Granulom in eine zellarme Narbe um, gelegentlich mit freiliegenden Pigmentresten und dystrophen Verkalkungen (Abb. 2.3). Solange Spermien sichtbar sind, können Spermagranulome kaum mit Granulomen anderer Genese verwechselt werden. Aber auch in der Spätphase weist das typische, goldbräunliche Pigment auf die Genese der Läsion hin.

## Vasitis nodosa

**Definition.** In Anlehnung an die Salpingitis isthmica nodosa wurde dieser Name für eine gutartige tubuläre Epitelproliferation in der Wand des Ductus deferens bei Vasektomierten gewählt [5]. Eine ähnliche Proliferation wird auch im NH beobachtet und analog Epididymitis nodosa genannt [70].

**Epidemiologie, Ätiopathogenese und Klinik.** Manche betrachten die Vasitis nodosa als eine Weiterentwicklung bzw. einen Folgezustand des Spermagranuloms. Einige Untersuchungen zeigen, dass Spermagranulom und Vasitis nodosa sehr häufig (70 %) gemeinsam auftreten [38]. Die Vasitis kommt grundsätzlich bei Vasektomierten vor, kann selten aber auch spontan auftreten. Die Angaben über die Häufigkeit nach Vasektomie schwanken zwischen 0,5 und 50 % [28]. Die betroffenen Männer sind relativ jung und zeigen meist keine klinischen Symptome. Bleibende Schäden sind unbekannt.

Die Pathogenese ist weitgehend unklar. Möglich wären folgende Mechanismen: Die Ruptur des Epithels und der Spermienaustritt stimulieren die Epithelzellproliferation, die als Rekanalisationsversuch zu verstehen ist. Die Epithelien breiten sich in den Gewebsspalten, wo es den geringsten Widerstand gibt, aus und führen zum typischen histologischen Bild der Vasitis nodosa. Diese Theorie erklärt aber nicht, wie die Vasitis nodosa ohne Trauma entsteht.

**Morphologie.** Bei der *makroskopischen* Untersuchung ist der D. deferens knotig oder diffus verdickt. Die Knötchen messen meist wenige Millimeter im Durchmesser, können aber auch bis zu 1 cm groß werden. Sie sind weißlich gefärbt und können ein milchiges Sekret ausscheiden.

*Mikroskopisch* sieht man in der Wand des D. deferens und in der Adventitia wuchernde kleine Drüsen, die von kubischem Epithel ausgekleidet sind (Abb. 2.4). Die Verteilung und Form der Tubuli ist sehr ungleichmäßig. Die Infiltration der Perineuralspalten wurde mehrmals beschrieben und täuscht ein aggressives Wachstum vor [86]. Die zellulären Atypien fehlen gänzlich. Immunhistochemisch exprimieren die Epithelien CK7, CK19, hochmolekulares 34βE12 und Vimentin. EMA und CD15 färben die luminale Oberfläche der Zellen. Fokal reagieren die Zellen auch positiv mit CA125. CK20 und PSA sind hingegen negativ [66].

**Differenzialdiagnose.** Die Verwechslung mit einem Karzinom ist grundsätzlich möglich, wenn man nicht an die Vasitis nodosa denkt. Auch die Kombination von CD15- und CA125-positiven Zellen, die bei vielen Karzinomen beobachtet wird, kann zu falschen Schlüssen führen. Die Anamnese, das absolut ruhige

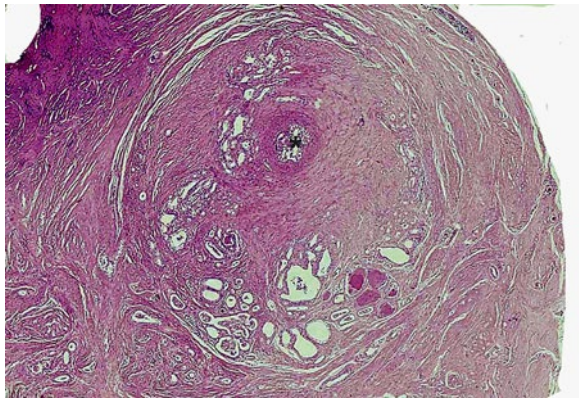


**Abb. 2.4** Vasitis nodosa. Drüsenproliferation in der Wand des Samenleiters (* Lichtung des Ductus deferens)

Zellbild und die umschriebene Ausbreitung, die kaum über die Adventitia hinausgeht, sind charakteristische Merkmale, die letztendlich eine korrekte Diagnose erlauben.

## Degenerative Veränderungen

Degenerative Veränderungen sind selten und spielen kaum eine klinische Rolle, sie werden nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

Die *Amyloidose* des NH ist noch seltener als die des Hodens [16, 56], etwas häufiger sind die Samenblase und der distale Teil des Samenleiters betroffen [35].

Die *Mikrolithiasis* [54] wird im Rete testis, NH und D. deferens beobachtet. Die kleinen Konkremente können intraduktal, subepithelial und interstitiell liegen. Bei Kindern sind sie mit Fehlbildungen in diesem Bereich assoziiert, bei Erwachsenen sind sie Folge einer Ischämie. Granulomatöse Reaktionen auf die Konkremente sind selten.

Dystrophe *Verkalkungen* der intraskrotalen Organe werden mit der modernen Bildgebung leicht entdeckt [10]. Sie sind meist Folgen von Entzündungen oder Blutungen. Auch eine ringförmige Verkalkung des D. deferens, vergleichbar mit der Mönckeberg-Mediasklerose von Arterien, ist bei Diabetikern ein häufiger Befund (bis 70 %) [11, 75].

## Epididymitis, Periorchitis und Funikulitis

Es wurde bereits im Zusammenhang mit der Hodenentzündung erwähnt, dass die Epididymitis und die Orchitis sehr selten isoliert auftreten, weil die Erreger auf dem kanalikulären und lymphogenen Weg zunächst den NH erreichen. Die Entzündung des Samenstrangs entsteht durch Übergreifen vom Hoden bzw. Nebenhoden.

**Ätiologie.** Wie für die Orchitis gilt auch für die Epididymitis, dass es kaum Krankheitserreger gibt, die nicht für die Entzündung verantwortlich gemacht worden wären. Vor dem 35. Lebensjahr überwiegen sexuell übertragbare Keime, wie *Chlamydia trachomatis* und bei niedrigem Hygienestandard [85] *Neisseria gonorrhoe*. Bei älteren Männern sind es die Bakterien, die häufig Harnwegsinfekte verursachen: *E. coli* (40 %), *Proteus* (26 %), *Pseudomonas, Ureoplasma ureolyticum* und andere [30]. Seltener werden Brucellen und Salmonellen aus dem Exsudat isoliert. 70 % der Männer mit tuberkulöser Epididymitis sind älter als 35 Jahre und 15–20 % sogar älter als 65 Jahre [57]. Zu den bei uns selteneren Orchitiserregern gehören Pilze (Blastomyces, Candida, Coccidioides immitis, Histoplasma, Sporothrix Schenkii), Würmer (Schistosoma haematobium, Wuchereria bancrofti, Echinococcus), und Rickettsien.

Die häufigste virale NH-Infektion ist *Mumps*, die in 85 % der Fälle die Orchitis begleitet und ihr meist vorausgeht. Bei gezielten Untersuchungen mittels PCR konnten auch *HPV* 6, 16, 33, 35, 55 und 73 aus dem entzündeten NH isoliert werden [74], wobei unklar ist, ob sie tatsächlich die Entzündung verursacht haben oder aber ob das männliche Genitale nur als Reservoir für diese Viren dient.

Präpuberal erkranken Knaben im Rahmen von Virusinfekten (Enteroviren und Adenoviren) an einer Art *postinfektiöser Begleitepididymitis*, von der es keine morphologische Beschreibung gibt [71]. Ebenfalls nur klinische Beschreibungen gibt es von der aseptischen Epididymitis, die als Komplikation der Therapie von Herzrhythmusstörungen mit Amiodarone in einigen Fällen aufgetreten ist [65].

**Morphologie.** In der akuten Phase der Entzündung ist der NH geschwollen, hyperämisch und zeigt ein fibrinös-eitriges Exsudat in der Lichtung der Gänge und im Interstitium. Mikroabszesse und Fistelbildung mit Entleerung des Eiters in das Periorchium sind nicht ungewöhnlich. Die chronische Entzündung zeigt sich typischerweise durch Fibrose und Verhärtung des Organs, was oft auch zystisch dilatierte Gänge aufweisen kann.

*Mikroskopisch* unterscheidet man in der akuten Phase eine destruktive und eine nichtdestruktive Epididymitis [31]. Die *destruktive Entzündung* geht mit massiver granulozytärer Infiltration einher (Abb. 2.5). Intraduktale Eiteransammlungen und Zerstörung der Gangwand sowie Abszessbildung sind die typischen Merkmale. Die Entzündung beginnt meist im NH-Schwanz.

Die *nichtdestruktive Epididymitis* findet man typischerweise bei Chlamydieninfektion. Die Entzündungs-

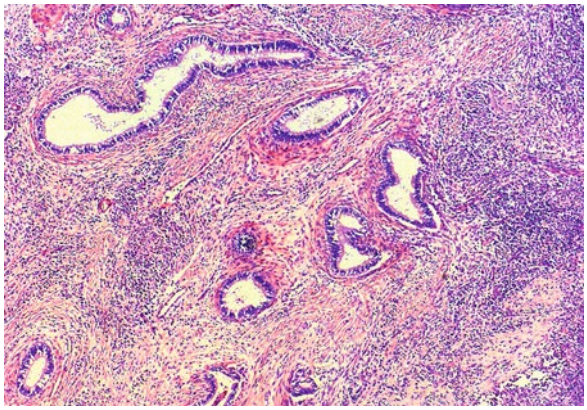


**Abb. 2.5** Histologie der unspezifischen Epididymitis

zellen, vorwiegend Lymphozyten, liegen periduktal, sub- und intraepithelial, oder sie bilden lymphoepitheliale Läsionen. Granulozyten liegen nur in der Ganglichtung. Die Epithelzerstörung ist geringfügig.

Die Morphologie der *chronischen Epididymitis* wird durch Fibrose, lymphozytäre Infiltrate und Lymphfollikel charakterisiert. Alte Mikroabszesse können persistieren. Eine metaplastische Umwandlung des Gangepithels in Plattenepithel ist häufig. Abgeschilfertes Epithel bildet auch bizarre, Synzytiotrophoblast-ähnliche Riesenzellen [41]. Bei der *xanthogranulomatösen Epididymitis* beherrschen Schaumzellen das Zellbild [55].

**Klinik und Verlauf.** Die bakterielle Epididymitis verursacht eine schmerzhafte Schwellung des Skrotums, begleitet von Fieber, erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSR) und manchmal auch Pyurie. Gelegentlich kommt es zum Erbrechen. Entsprechend der nichtdestruktiven Morphologie ist die Chlamydienepididymitis symptomarm. Die Laboruntersuchungen sind unergiebig, selbst Schmerzen sind selten.

Abgesehen von lokalen Zerstörungen und Fistelbildungen ist die wichtigste Spätfolge der Epididymitis die Obstruktion der Samenwege, die zur Infertilität führen kann. Auch einseitige Entzündungen können die Samenqualität nachhaltig verschlechtern [59].

## Sklerosierendes Lipogranulom

Es handelt sich um lipophage Granulome mit Riesenzellen und Fettgewebsnekrosen. Der Samenstrang ist nur eine der Lokalisationen, meist finden sich diese Granulome auch im Skrotum und am Penis. Die Nekrosen können traumatisch bedingt oder Folge einer Lipidinjektion sein, die aus kosmetischen Gründen (Vergrößerung des Genitales) durchgeführt wurde. Differenzialdiagnostisch ist besonders wichtig, dass ein sklerosierendes Liposarkom ausgeschlossen werden muss [58].

## Periorchitis

Die septische Entzündung der Hodenhüllen kann jede Epididymoorchitis begleiten und ist, im Gegensatz zu den seltenen Sonderformen, nicht als eigenständige Krankheit aufzufassen.

## Mekoniumperiorchitis

Durch intrauterine Darmperforation entleert sich das Mekonium in den offenen Processus vaginalis und kann hier eine entzündliche Fremdkörperreaktion hervorrufen. Da die Darmperforation spontan ausheilt, wird die (wie ein Tumor imponierende) intraskrotale Masse nur selten bei der Geburt, meist erst Wochen bis Monate (längstes Intervall: 21 Monate) danach klinisch manifest [15].

Die bisher beobachteten Fälle sind nach chirurgischer Entfernung der intraskrotalen Masse komplikationslos verlaufen.

**Morphologie.** *Makroskopisch* ist die T. vaginalis übersät mit gelben bis grünen, manchmal verkalkten Knötchen. *Mikroskopisch* findet man ein myxoides Granulationsgewebe, in das Fremdmaterial (Lanugohaare, Hornschuppen, Galle und Cholesterin) eingebettet ist. Das Fremdmaterial ist von Histiozyten und Riesenzellen umgeben.

## Fibröser paratestikulärer Tumor

**Synonyme.** Proliferative Periorchitis, (pseudo-)fibromatöse Periorchitis, noduläre Periorchitis, proliferative Funikulitis, reaktive Periorchitis, entzündlicher Pseudotumor, Fibrom, benigne, unspezifische peritestikuläre Fibrose [68].

**Ätiologie.** Die große Zahl der Synonyme spiegelt die Ratlosigkeit bezüglich der Ätiopathogenese dieser Erkrankung wider. Vieles spricht tatsächlich für eine entzündlich-reaktive Genese. Die vielen IgG4-positiven Plasmazellen, die das entzündliche Infiltrat beherrschen, sind ein starker Hinweis dafür, dass es sich um eine der vielen IgG4-induzierten Fibrosen (z. B. retroperitoneale Fibrose, Riedel-Thyreoiditis, sklerosierende Pankreatitis) [7] handelt.

**Abb. 2.6** Fibröser paratestikulärer Tumor (Periorchitis nodosa), Makroskopie

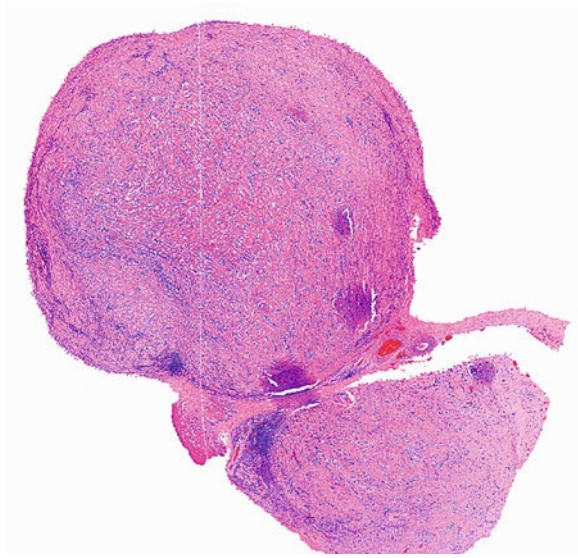


**Abb. 2.7** Fibröser paratestikulärer Tumor. Im Periorchium liegende Corpora libera

Anamnestisch finden sich bei 30 % der Patienten ein Trauma oder eine Hodenentzündung, bei mehr als 50 % Hydrozelen [68]. Betroffen sind Männer im Alter von 20–30 Jahren. Die fibromatöse Periorchitis wurde bisher nie vor dem 18. Lebensjahr beobachtet. In zwei Drittel der Fälle sind die Hodenhüllen betroffen, die restlichen Fälle fanden sich im proximalen Samenstrang und selten im NH [68].

**Morphologie.** *Makroskopisch* kann ein großer, solitärer, derber Knoten vorhanden sein oder aber es sind die Hodenhüllen diffus knotig verdickt (Abb. 2.6). Knoten können konfluieren oder sie schnüren sich ab und liegen dann (ähnlich wie Gelenksmäuse) frei als „Corpora libera" zwischen den Hodenhüllen (Abb. 2.7).

*Mikroskopisch* überwiegt hyalinisiertes, kollagenes Bindegewebe, das herdförmig dystrophe Verkalkungen zeigt. Entzündliche Infiltrate und zelluläre, fibroblastenreiche Herde sprechen für eine frühe Entwicklungsphase der sonst extrem zellarmen Läsion. Auffallend sind die vielen IgG4-positiven Plasmazellen [7] (Abb. 2.8). Die „corpora libera" sind aus konzentrisch gelagerten hyalinen Bändern aufgebaut.

Eine Variante die als „pseudosarkomatöse, myofibroblastäre proliferative Funikulitis/Periorchitis" bezeichnet wird [29] unterscheidet sich tatsächlich von der oben beschriebenen Form durch Zellreichtum und myofibroblastäre Proliferation. Die sternförmigen Zellen wachsen in einem myxoiden Stroma wie in einer Zellkultur und sind immunhistochemisch Aktin- und Vimentin-, selten auch Desmin- und CK-positiv. Die Zahl der Mitosen liegt nicht höher als 1 Mitose/10 HPF.

*Differenzialdiagnostisch* kommen nur die extrem seltenen Fibrome der Tunica albuginea in Betracht, die aber umschrieben und zellreich sind. Die pseudosarkomatöse Variante sollte von echten Sarkomen, besonderes von den inflammatorischen Varianten, unterschieden werden.

*Klinisch* sind diese Tumoren harmlos, wenn auch die inkomplette Exzision Rezidive verursachen kann. Wichtig ist, dass eine radikale Orchidektomie nicht notwendig ist. Pathologische Fehldiagnosen in der Biopsie sind daher zu vermeiden.

## Hydrozele

Hydrozele ist eine pathologische Ansammlung seröser Flüssigkeit zwischen den Blättern der Tunica vaginalis und gleichzeitig die bei weitem häufigste Ursache für eine Volumenzunahme des Skrotums. Der ätiopathogenetische Mechanismus, der zur Flüssigkeitsansammlung führt, ist unklar. Grundsätzlich besteht ein Missverhältnis zwischen Flüssigkeitsproduktion und Rückresorption durch die Wandschichten. Aufgrund der Klinik unterscheidet man drei ätiologisch unterschiedliche Typen:

- Die *angeborene Hydrozele* entsteht bald nach der Geburt, wahrscheinlich aufgrund einer Unreife des lymphatischen Gefäßsystems in der Wand der Tunica.
- Bei der *idiopathischen Hydrozele* ist die Ursache unklar.
- Die *sekundäre Hydrozele* ist eine Begleiterscheinung von Entzündungen, Traumen und Tumoren. Hydrozelen können auch im Rahmen kardialer Ödeme entstehen.

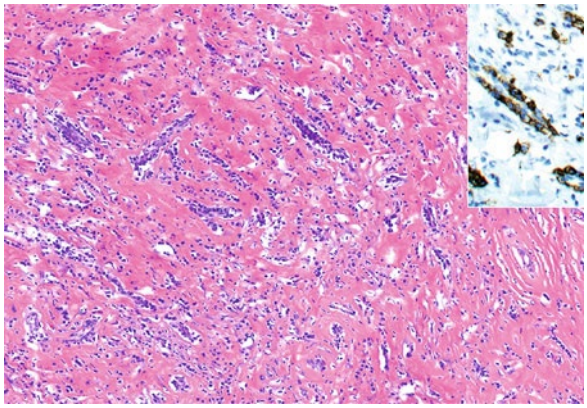


**Abb. 2.8** Fibröser paratestikulärer Tumor. Zwischen kollagenen Fasern eingestreute IgG4-positive Plasmazellen (*Insert*) (Präparat: Prof. Fend, Tübingen)

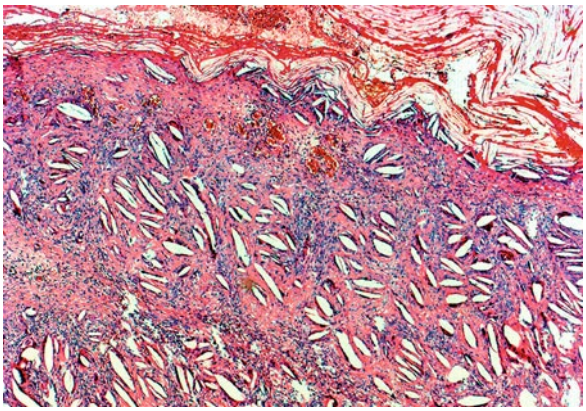


**Abb. 2.9** Hydrozelenwand mit Cholesteringranulom

Der Grundmechanismus bei Entzündung und Trauma beruht auf vermehrter Sekretion durch Reizung, bei Tumoren auf mangelnder Rückresorption wegen der Kompression der ableitenden Lymphwege.

**Morphologie.** Im engen Spalt zwischen den Blättern der Tunica vaginalis, der normalerweise nur wenige Tropfen Flüssigkeit enthält, können sich bis zu 300 ml Transsudat ansammeln. Die Flüssigkeit ist klar, geruchlos und gelb oder bernsteinfarben. Durch Entzündung oder Tumor kann sekundär aus dem Transsudat ein eitriges, fibrinöses oder hämorrhagisches Exsudat entstehen. Die chronische Hydrozele führt zu einer Verdickung der Hydrozelenwand.

Große Transsudatmengen komprimieren den Hoden und führen zu dessen Atrophie. Die entzündete Hydrozelenwand zeigt morphologisch entsprechende Merkmale, wie Fibrose oder lymphozelluläre Infiltrate. Die Bildung von *Cholesteringranulomen* [45] in der Hydrozelenwand ist eine seltene Spätkomplikation, die klinisch als Tumor imponieren kann (Abb. 2.9). Eine weitere sehr seltene Komplikation der Hydrozele ist die *Plattenepithelmetaplasie* [36] des Mesothels oder unter Umständen sogar ein *Plattenepithelkarzinom*, das sich nach langjährigem Bestehen in der Hydrozele entwickeln kann [9].

**Klinik.** Die Krankheit ist harmlos, solange keine Komplikationen auftreten. Die Patienten fühlen sich aufgrund des raumfordernden Prozesses dennoch unwohl. Die Therapie erfolgt symptomatisch mit Entleerung durch Punktion oder durch chirurgische Resektion der Hydrozelenwand.

## Paratestikuläre Tumoren

### Adenomatoidtumor

*ICD-O 9054/0*

**Synonym.** Gutartiges Mesotheliom.

**Definition.** Mesothelialer Tumor, dessen Zellen in Strängen wachsen oder drüsenähnliche Formationen bilden.

**Epidemiologie.** Adenomatoidtumoren sind mit 30–35 % nach den Lipomen die zweithäufigsten paratestikulären Tumoren [82]. Vor dem 20. Lebensjahr sind sie selten, die meisten werden im Alter zwischen 30 und 60 Jahren beobachtet.

**Morphologie und Lokalisation.** Die meisten Fälle sind an den NH-Polen lokalisiert, sie kommen aber auch in den Hodenhüllen und im Rete testis vor. Seltener entstehen sie in der Tunica albuginea und breiten sich dann manchmal intratestikulär aus [17]. Sie sind derb und können kugelig-oval und scharf begrenzt wachsen, oder sie sind flach, plattenförmig, mit unscharfen Rändern. Die Schnittfläche ist graugelblich und glänzend. Meist haben sie einen Durchmesser von etwa 2 cm, können aber manchmal auch bis 5 cm groß werden.

Die meist kuboidalen, plumpen Zellen mit eosinophilem Zytoplasma wachsen in soliden Strängen, Nestern oder bilden pseudoglanduläre Strukturen mit einer zentralen, schlitzförmigen Lichtung. Die meisten Zellen besitzen intrazytoplasmatisch unterschiedlich große, optisch leer aussehende Vakuolen. Diese können aber

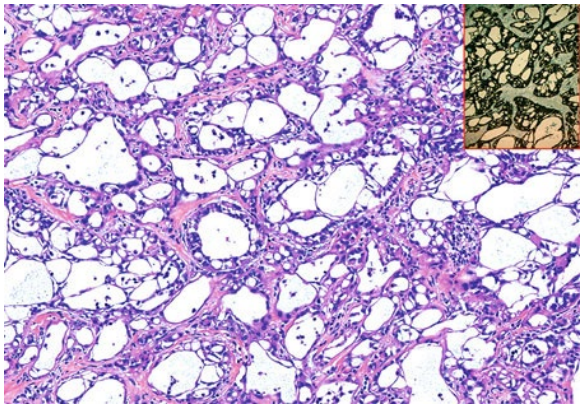


**Abb. 2.10** Adenomatoidtumor. Die Tumorzellen sind stark Zytokeratin-positiv (*Insert*)

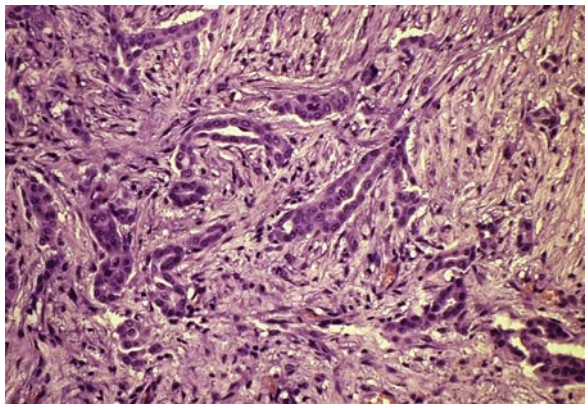


**Abb. 2.11** Diffus in den Hodenhüllen wachsendes Mesotheliom

auch vollkommen fehlen, was dann dem Tumor einen eher epithelialen Charakter verleiht. Das Stroma ist hyalinisiert und kann auch glatte Muskelfasern beinhalten (Abb. 2.10).

*Immunhistochemie:* Eine stets starke positive Reaktion zeigen die Tumorzellen mit zahlreichen Zytokeratinantikörpern (AE1/AE3, CAM 5.2, CK5/6, CK7) und Mesothelin (s. Abb. 2.10). Meistens exprimieren die Tumoren auch Calretinin (71 %) und Vimentin (67 %) [83]. Sie sind aber – im Gegensatz zu den malignen Mesotheliomen – EMA-negativ.

*Elektronenmikroskopie:* Die Ultrastruktur bestätigt ihre mesotheliale Herkunft. Die von Basalmembranen umrandeten Zellen sind vakuolisiert und zeigen an der Oberfläche multiple, für Mesothelien typische, buschige und stark gewundene Mikrovilli. Sie sind untereinander mit Desmosomen verbunden, die mit Mikrofilamenten assoziiert sind [72].

**Differenzialdiagnose.** Wenn der Tumor in toto entfernt wird, gibt es kaum diagnostische Schwierigkeiten. Histomorphologisch können sie epitheloiden Hämangiomen ähnlich sein, die aber immunhistochemisch Faktor-VIII- und CD30-positiv sind. Im Schnellschnitt ist manchmal die Abgrenzung zu Gonadenstromatumoren, malignen Mesotheliomen, epitheloiden Hämangiomen und Metastasen von intrazellulär verschleimenden Adenokarzinomen schwierig, wobei intrazelluläre Vakuolen unter Umständen auch Siegelringzellen vortäuschen können. Die exakte Lokalisation und das hyaline Stroma können hier hilfreich zur Diagnose des Adenomatoidtumors sein.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Die Patienten tasten eine intraskrotale Verhärtung, die gelegentlich von einer Hydrozele begleitet wird. Der Verlauf der Krankheit ist aber absolut gutartig.

## Mesotheliome

### *ICD-O 9050/3*

**Definition.** Meist maligne mesotheliale Tumoren, die von der Tunica vaginalis oder albuginea stammen.

**Epidemiologie.** In einer großen Studie von über einer Million Obduktionen fand man 1785 (0,17 % aller Verstorbenen) Mesotheliome, davon nur 6 (0,3 % aller Mesotheliome) der Tunica vaginalis testis. [53] Für die Region Lombardei wurde eine Inzidenz von 0,2/1 Mio. pro Jahr errechnet [48]. Einzellfälle werden in jeder großen urologischen Abteilung hin und wieder beobachtet. Die meisten Patienten sind älter als 50 Jahre, 10 % sind aber jünger als 20 Jahre. Der jüngste Patient war 6, der älteste 91 Jahre alt. Eine Asbestexposition ist in vielen Fällen gegeben, wenn auch die Häufigkeitsangaben zwischen 23 und 50 % schwanken [4, 61, 62]. Bilaterales Vorkommen ist selten [60].

**Morphologie.** Die Tunica vaginalis kann gleichmäßig verdickt und von derber Konsistenz sein oder ist von kleinen papillären Wucherungen übersät.

Ähnlich wie bei den anderswo lokalisierten Mesotheliomen unterscheidet man *histologisch* ein epitheliales, fibröses und biphasisches Wachstumsmuster (Abb. 2.11). In der Tunica vaginalis überwiegen das epitheliale und das biphasische Muster, während das fibröse eher selten ist [69]. Diese Tumoren sind ausnahmslos als potenziell maligne zu betrachten, auch wenn in einzelnen Fällen der Verlauf günstig ist.

Typisch für diese Lokalisation ist das papilläre Mesotheliom, das exophytisch wächst und mit einem Stiel in der Tunica verankert ist (Abb. 2.12). Eine minimale Invasion der Tunika ist fast immer vorhanden. Die Papillen mit einem zarten bindegewebigen Grundstock sind

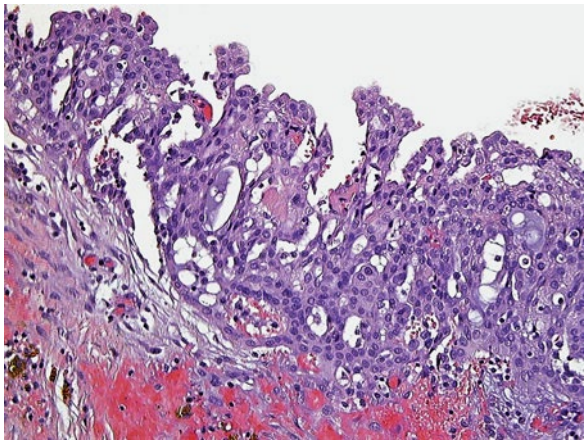


**Abb. 2.12** Mäßig differenziertes papilläres Mesotheliom

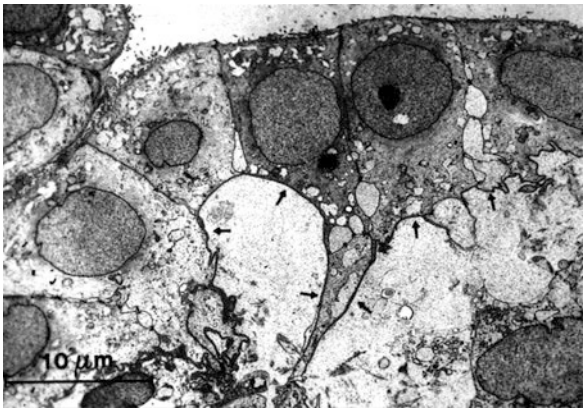



**Abb. 2.13** Elektronenmikroskopische Ansicht eines hochdifferenzierten papillären Mesothelioms. *Pfeile* markieren die zarte Basalmembran [51]

von einreihigen, harmlos aussehenden Mesothelien bedeckt, was besonders auch elektronenmikroskopisch eindrucksvoll zu sehen ist (Abb. 2.13) [51]. Gelegentlich sind Psammomkörner nachweisbar.

Die in der neuen WHO-Klassifikation vertretene Meinung (s. Tab. 1.10), papilläre Mesotheliome wären gutartig, wird nicht von allen geteilt. Das Studium der Literatur zeigt, dass der Verlauf in vielen Fällen sicher nicht immer gutartig ist. Vor allem kann man bei diesem Tumor aus der Morphologie keine prognostischen Rückschlüsse ziehen, daher sollten sie im Befund stets als Tumoren „unklarer Dignität" bezeichnet werden.

Sicherlich benigne ist das *zystische Mesotheliom*, das aber bisher in der T. vaginalis nur zweimal beobachtet wurde [42]. Es ist ein mehrkämmriger zystischer Tumor mit dünnen Wänden und einer einreihigen mesothelialen Auskleidung. (Bezüglich der Immunhistochemie und Ultrastruktur der Mesotheliome wird auf die entsprechenden Buchkapitel, insbesondere auf die Pathologie der Pleura verwiesen.)

**Zytogenetik und DNA-Gehalt.** Etwa 80 % der Mesotheliome sind aneuploid. Zytogenetisch gibt es charakteristische Imbalancen: Verluste an den Chromosomarmen 9p, 22q, 4p, 4q, 14q, 1p und Zugewinne auf 8q und 1q [39] kommen vor.

*Immunhistochemie:* Wie alle Mesotheliome reagieren auch diese mit WT1, Calretinin, AE1/AE3, CAM 5.2, CK7, variabel mit Thrombomodulin 1 und CD10 und negativ mit CD117 [2].

**Differenzialdiagnose.** Die wichtigste Differenzialdiagnose betrifft die *reaktive Mesothelhyperplasie* [2], die häufiger im Herniensack als im Hydrozelensack vorkommt. *Makroskopisch* feststellbare Verdickungen und Wucherungen der Tunica vaginalis schließen eine reaktive Mesothelhyperplasie kategorisch aus – die Hyperplasie ist immer ein mikroskopischer Zufallsbefund! Ähnlichkeiten mit paratestikulären Zystadenomen und Rete-testis-Karzinomen können vorkommen, eine immunhistochemische Abgrenzung dieser Tumoren sollte hier angestrebt werden.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Mehr als 90 % der Fälle zeigen als Erstsymptom eine Hydrozele. Mit der zytologischen Untersuchung der Hydrozelenflüssigkeit gelingt es gelegentlich, bereits präoperativ die Verdachtsdiagnose zu stellen [1].

Die Tumororchidektomie ist die Therapie der Wahl. Papilläre Mesotheliome können, falls die Invasion der Wand nicht sehr fortgeschritten ist, mit einer Resektion der Hodenhüllen behandelt werden. Allerdings sind Rezidive bei dieser Methode wesentlich häufiger (35 %) als bei radikaler Operation (10,5 %) [60]. Der Tumor rezidiviert vor allem lokal und metastasiert häufig in die retroperitonealen Lymphknoten. Fernmetastasen findet man am häufigsten (10 %) in der Lunge. Die allgemeine Rezidiv- und Metastasierungsrate beträgt über 50 %. Etwa 40 % der Patienten sterben an der Tumorprogression [60, 62]. Spätrezidive treten auch noch nach einem Intervall von 10–15 Jahren auf. Bei Rezidiven und Metastasen scheint die Radiotherapie besser anzusprechen als die Chemotherapie. Beide haben aber keinen nachhaltigen kurativen Effekt [62].

## Papilläres Zystadenom des Nebenhodens

### *ICD-O 8450/0*

18 % der an der Von-Hippel-Lindau-Krankheit leidenden Männer entwickeln diesen oft bilateral auftretenden Tumor, der bei genetisch unauffälligen Männern extrem selten vorkommt [77]. Mutationen des VHL-

Gens (3p25–26) wurden sowohl bei den seltenen sporadisch auftretenden Zystadenomen als auch bei den genetisch bedingten nachgewiesen [20]. Sterilität wegen Verschlussazoospermie ist oft das erste Symptom [63]. Die kleinzystischen, herdförmig auch solide gebauten Tumoren können bis zu 5 cm groß werden. Mikroskopisch ragen zarte Papillen in die Lichtung von Zysten, die von einer koloidartigen Flüssigkeit erfüllt sind. Die Papillen werden von Zylinderepithelien bedeckt, die ein wasserklares, glykogenreiches Zytoplasma besitzen (Abb. 2.14). Eine Verwechslung mit einer Nierenzellkarzinommetastase ist wegen des ruhigen, monomorphen Zellbilds des Zystadenoms unwahrscheinlich.

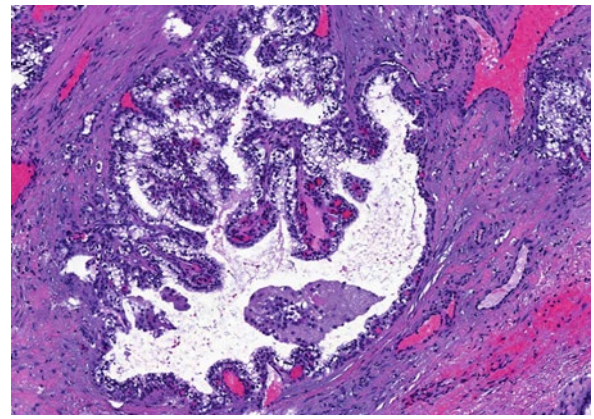


**Abb. 2.14** Papilläres Zystadenom des Nebenhodens mit den typischen hellen Tumorzellen

## Karzinome des Nebenhodens

*ICD-O 8140/3*

Bisher gibt es nur 10 glaubhafte, gut dokumentierte Beobachtungen von Adenokarzinomen des Nebenhodens (Patientenalter: 27–82 Jahre) [19]. Die *Makroskopie* ist uncharakteristisch. *Mikroskopisch* ist der Tumor tubulär oder tubulopapillär gebaut. Die hochprismatischen oder kubischen Tumorzellen haben ein helles, glykogenhaltiges Zytoplasma. Ein einziges Mal wurde auch ein Plattenepithelkarzinom des Nebenhodens beschrieben [64].

Die Karzinome des Nebenhodens wachsen lokal, metastasieren in die retroperitonalen Lymphknoten und später in die Lunge.

## Melanotischer neuroektodermaler Tumor

*ICD-O 9363/0*

**Synonyme.** Retina-Anlage-Tumor, melanotisches Hamartom, melanotisches Progonom.

**Definition.** Pigmentierter Tumor der aus epitheloiden, melaninhältigen und Neuroblastom-ähnlichen Zellen aufgebaut ist.

**Epidemiologie.** Der Tumor kommt üblicherweise vor allem in den Gesichtsknochen vor. Im Nebenhoden sind etwa zwei Dutzend Fälle ausschließlich bei Kindern (meist jünger als 1 Jahr und nicht älter als 10 Jahre alt) beschrieben worden [40].

**Morphologie.** Die Tumoren sind umschrieben, *makroskopisch* cremefarben, mit mehr oder weniger ausgedehnten grauschwarzen Herden.

Unter dem *Mikroskop* finden sich Nester von großen, stark pigmentierten epitheloiden Zellen, umgeben von Neuroblastom-ähnlichen kleinen Tumorzellen mit hyperchromatischen Kernen, die eine starke mitotische Aktivität aufweisen. Die Darstellung von Melanin mit der Masson-Fontana-Färbung erleichtert die Diagnose.

**Ultrastruktur.** Die Tumorzellen zeigen gleichzeitig epitheliale (Desmosomen) und melanozytäre (Prämelanosomen und reife Melanosomen) ultrastrukturelle Charakteristika.

**Immunhistochemie.** Beide Zelltypen reagieren mit Antikörper gegen NSE, Synaptophysin und HMB-45. Die Reaktivität für S100-Protein, Zytokeratine, Vimentin, Desmin, GFAP und EMA ist unterschiedlich stark ausgeprägt.

**Differenzialdiagnose.** Wegen der Lokalisation und des Alters der Patienten, kann der Tumor mit anderen kleinzelligen Tumoren wie z. B. embryonalem Rhabdomyosarkom, desmoplastischem Rundzellentumor oder sogar Lymphomen verwechselt werden. Aufgrund der schwerwiegenden therapeutischen Konsequenzen sollten alle technischen Möglichkeiten inklusive Elektronenmikroskopie ausgeschöpft werden, um zur richtigen Diagnose zu gelangen.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Der Tumor ist tastbar und manchmal von einer Hydrozele begleitet. Gelegentlich wurden erhöhte Werte von AFP im Serum sowie von Homovanillinmandelsäure im Harn beobachtet. In zwei Fällen sind Lymphknotenmetastasen aufgetreten [40].

## Desmoplastischer klein- und rundzelliger Tumor

*ICD-O 8806/3*

**Definition.** Ein kleinzelliger Tumor seröser Oberflächen mit starker Desmoplasie.

**Epidemiologie.** Üblicherweise findet sich dieser Tumor intraabdominal oder im kleinen Becken, 8-mal wurde er auch paratestikulär bei Männern im Alter von 17–37 Jahre beschrieben [12].

**Morphologie.** Der Tumor ist weißlich und derb und infiltriert entweder die Tunica vaginalis, oder befindet sich am Übergang vom NH in das Rete testis.

*Histologisch* wächst der Tumor in Form kleiner Knötchen, die aus den typischen „kleinen blauen Zellen" aufgebaut sind und von einem desmoplastischen Stroma umgeben werden. Mitosen sind zahlreich. Gelegentlich wurden Pseudorosetten und Psammomkörner beschrieben.

*Immunhistochemie:* Die Zellen zeigen Co-Expression von Zytokeratinen, Desmin, EMA, Vimentin und NSE.

**Zytogenetik.** Die Fusion des Ewing-Sarkom-Gens und des Wilms-Tumor-Gens [t(11;22)(p13;q12)] ist nicht nur typisch, sondern auch beweisend für die Diagnose [67].

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Wegen der Seltenheit gibt es nur kurze Verlaufsbeobachtungen. Der Tumor metastasiert retroperitoneal und seltener in die Lunge. Er muss sehr aggressiv chemotherapiert werden.

## Weichteiltumoren des Samenstrangs

Wegen der unterschiedlichen Gewebszusammensetzung des Samenstrangs kann hier fast jeder Weichteiltumor auftreten. Insgesamt werden sie aber in dieser Lokalisation selten beobachtet.

Die häufigsten gutartigen mesenchymalen Tumoren sind *Lipome, Leiomyome, Hämangiome, Lymphangiome* und sehr selten *Neurofibrome*.

Bei den Sarkomen überwiegen beim Erwachsenen die *Lipo- und Leiomyosarkome*.

Das *Rhabdomyosarkom vom embryonalen Typ* ist für das Kindesalter typisch (Durchschnittsalter: 6,6 Jahre). Fast 25 % der Rhabdomyosarkome in dieser Lokalisation gehören zum spindelzelligen Typ [44], einer Variante, die trotz günstigerer Prognose aber nicht mit einem harmlosen Fibrom verwechselt werden sollte (für weitere Details siehe Kap. „Pathologie der Weichteiltumoren").

## Literatur

1. Ahmed M, Chari R, Mufi GR, Azzopardi A (1996) Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis diagnosed by aspiration cytology – a case report with review of literature. Int Urol Nephrol 28:793–796
2. Amin MB (2005) Selected other problematic testicular and paratesticular lesions: rete testis neoplasm's and pseudotumors, mesothelial lesions and secondary tumors. Mod Pathol 18:S131–S145
3. Anguiano A, Oates RD, Amos JA, Dean M, Gerrard B, Stewart C, Maher TA, White MB, Milunsky (1992) A Congenital bilateral absence of the vas deferens. A primarily genital form of cystic fibrosis. JAMA 267:1794–1797
4. Attanoos RL, Gibbs AR (2000) Primary malignant gonadal mesotheliomas and asbestos. Histopathology 37:150–159
5. Benjamin JA, Robertson TD, Cheetham JG (1943) Vasitis nodosa: a new clinical entity simulating tuberculosis of the vas deferens. J Urol 49:575–582
6. Boorjian S, Lipkin M, Goldstein M (2004) The impact of obstructive interval and sperm granuloma on outcome of vasectomy reversal. J Urol 171:304–306
7. Bösmüller H, von Weyheren CH, Adam P, Alibegovic V, Mikuz G, Fend F (2011) Paratesticular fibrous tumor: An IgG4 related disorder. Virchows Arch 458:109–113
8. Broderick GA, Tom R, McClure RD (1989) Immunological status of patients before and after vasovasostomy as determined by the immunobead antisperm antibody test. J Urol 142:752–755
9. Bryan RL, Liu S, Newman J, O'Brien JM, Considine J (1990) Squamous cell carcinoma arising in a chronic hydrocoele. Histopathology 17:178–180
10. Bushby LH, Miller FN, Rosairo S, Clarke JL, Sidhu PS (2002) Scrotal calcification: ultrasound appearances, distribution and aetiology. Br J Radiol 75:283–288
11. Culver GJ, Tannenhaus J (1960) Calcification of the vas deferens in diabetes. JAMA 173:648–651
12. Cummings OW, Ulbright TM, Young RH, Del Tos AP, Fletcher CD, Hull MT (1997) Desmoplastic small round cell tumors of the paratesticular region. A report of six cases. Am J Surg Pathol 21:219–225
13. Davis JE (1992) Male sterilization. Curr Opin Obstet Gynecol 4:522–526
14. Deane RE, May RE (1982) Absent vas deferens in association with renal abnormalities. Br J Urol 54:298–299
15. Dehner LP, Scott D, Stocker JT (1986) Meconium periorchitis: a clinicopathologic study of four cases with a review of the literature. Hum Pathol 17:807–812
16. Esslimani M, Serre I, Granier M, Robert M, Baldet P, Costes V (1999) Amylose urogénitale : étude anatomoclinique à propos de 8 cas. Ann Pathol 19:487–491

17. Evans K (2004) Rapidly growing adenomatoid tumor extending into testicular parenchyma mimics testicular carcinoma. Urology 64:589e12–589e13
18. Flickinger CJ (1985) The effects of vasectomy on the testis. N Engl J Med 313:1283–1285
19. Ganem JP, Jhaveri FM, Marroum MC (1998) Primary adenocarcinoma of the epididymis: case report and review of the literature. Urology 52:904–908
20. Gilcrease MZ, Schmidt L, Zbar B, Truong L, Rutledge M, Wheeler TM (1995) Somatic von Hippel Lindau mutation in clear cell papillary cystadenoma of the epididymis. Hum Pathol 26:1341–1346
21. Glassy FJ, Mostofi FK (1956) Spermatic granulomas of the epididymis. Am J Clin Pathol 26:1303–1313
22. Gupta AS, Kothari LK, Bapna RB (1975) Surgical sterilization by vasectomy and its effects on the structure and function of the testis in man. Br J Surg 62:59–63
23. Heath AL, Mann DW, Eckstein HB (1984) Epididymal abnormalities associated with maldescent of the testis. J Pediatr Surg 19:47–49
24. Hedinger C, Dhom G (1991) Pathologie des männlichen Genitales. In: Doerr W, Seifert G (Hrsg) Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 21. Springer, Berlin
25. Hellema HW, Rumke P (1978) Sperm autoantibodies as a consequence of vasectomy. I. Within 1 year postoperation. Clin Exp Immunol 31:18–29
26. Hellema HW, Samuel T, Rumke P (1979) Sperm autoantibodies as a consequence of vasectomy. II. Long-term follow-up studies. Clin Exp Immunol 38:31–36
27. Hicks CM, Skoog SJ, Done S (1989) Ectopic vas deferens, imperforate anus and hypospadias: a new triad. J Urol 141:586–588
28. Hirschowitz L, Rode J, Guillebaud J, Bounds W, Moss E (1988) Vasitis nodosa and associated clinical findings. J Clin Pathol 41:419–423
29. Hollowood K, Fletcher CD (1992) Pseudosarcomatous myofibroblastic proliferations of the spermatic cord ("proliferative funiculitis"). Histologic and immunohistochemical analysis of a distinctive entity. Am J Surg Pathol 16:448–454
30. Hoosen AA, O'Farrell N, van den Ende J (1993) Microbiology of acute epididymitis in a developing community. Genitourin Med 69:361–363
31. Hori S, Tsutsumi Y (1995) Histological differentiation between chlamydial and bacterial epididymitis: nondestructive and proliferative versus destructive and abscess forming – immunohistochemical and clinicopathological findings. Hum Pathol 26:402–407
32. Jarow JP, Budin RE, Dym M, Zirkin BR, Noren S, Marshall FF (1985) Quantitative pathologic changes in the human testis after vasectomy. A controlled study. N Engl J Med 313:1252–1256
33. Jones R (2004) Sperm survival versus degradation in the mammalian epididymis: A hypothesis. Biol Reprod 71:1405–1411
34. Joshi SA, Shaikh S, Ranpura S, Khole VV (2003) Postnatal development and testosterone dependence of a rat epididymal protein identified by neonatal tolerization. Reproduction 25:495–507
35. Jun SY, Kim KR, Cho KS, Ro JY (2003) Localized amyloidosis of seminal vesicle and vas deferens: report of two cases. Korean Med Sci 18:447–451
36. King ES (1951) Squamous epithelium in encysted hydrocele of the cord. A note on squamous epithelium of peritoneal origin. Aust N Z J Surg 20:265–271
37. Kirchhoff C (2002) The dog as a model to study human epididymal function at a molecular level. Mol Hum Reprod 8:695–701
38. Kiser GC, Fuchs EF, Kessler S (1986) The significance of vasitis nodosa. J Urol 136:42–44
39. Krismann M, Muller KM, Jaworska M, Johnen G (2002) Molecular cytogenetic differences between histological subtypes of malignant mesotheliomas: DNA cytometry and comparative genomic hybridization of 90 cases. J Pathol 197:363–371
40. Kruse-Lösler B, Gaertner C, Bürger H, Seper L, Joos U, Kleinheinz J (2006) Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: systematic review of the literature and presentation of a case. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 102:204–216
41. Kuo T, Gomez LG (1981) Monstrous epithelial cells in human epididymis and seminal vesicles. A pseudomalignant change. Am J Surg Pathol 5:483–490
42. Lane TM, Wilde M, Schofield J, Trotter GA (1999) Benign cystic mesothelioma of the tunica vaginalis. BJU Int 84:533–534
43. Leung GP, Cheung KH, Leung CT, Tsang MW, Wong PY (2004) Regulation of epididymal principal cell functions by basal cells: role of transient receptor potential (Trp) proteins and cyclooxygenase-1 (COX-1). Mol Cell Endocrinol 216:5–13
44. Leuschner I, Newton WA Jr, Schmidt D, Sachs N, Asmar L, Hamoudi A, Harms D, Maurer HM (1993) Spindle cell variants of embryonal rhabdomyosarcoma in the paratesticular region. A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. Am J Surg Pathol 17:221–230
45. Lowenthal SB, Goldstein AM, Terry R (1981) Cholesterol granuloma of tunica vaginalis simulating testicular tumor. Urology 18:89–90
46. Martinez-Garcia F, Regadera J, Cobo P, Palacios J, Paniagua R, Nistal M (1995) The apical mitochondria-rich cells of the mammalian epididymis. Andrologia 27:195–206
47. McDonald SW (2000) Cellular responses to vasectomy. Int Rev Cytol 199:295–339
48. Mensi C, Pelagatta M, Siano C, Consonni D, Riboldi L, Bertazzi PA (2012) Mesothelioma of the tunica vaginalis testis and asbestos exposure. BJU Int 110:533–537
49. Merry C, Sweeney B, Puri P (1997) The vanishing testis: anatomical and histological findings. Eur Urol 31:65–67

50. Middleton RG, Urry RL (1980) Vasovasostomy and semen quality. J Urol 123:518
51. Mikuz G, Hopfel-Kreiner I (1982) Papillary mesothelioma of the tunica vaginalis propria testis. Case report and ultrastructural study. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 396:231–238
52. Mikuz G, Schwarz C, Bartsch G (1985) Wert der semiquantitativen morphologischen Beurteilung von Hodenbiopsien bei Fertilitätsstörungen des Mannes. Pathologe 4:244–251
53. Murai Y (2001) Malignant mesothelioma in Japan:analysis of registred autopsy cases. Arch Environ Health 56:84–88
54. Nistal M, Garcia-Cabezas MA, Regadera J, Castillo MC (2004) Microlithiasis of the epididymis and the rete testis. Am J Surg Pathol 28:514–522
55. Nistal M, Gonzalez-Peramato P, Serrano A, Regadera J (2004) Xanthogranulomatous funiculitis and orchiepididymitis: report of 2 cases with immunohistochemical study and literature review. Arch Pathol Lab Med 128:911–914
56. Nistal M, Santamaria L, Codesal J, Paniagua R (1989) Secondary amyloidosis of the testis: an electron microscopic and histochemical study. Appl Pathol 7:2–7
57. Oben FT, Wright RD, Ahaghotu CA (2004) Tuberculous epididymitis with extensive retroperitoneal and mediastinal involvement. Urology 64:156–158
58. Oertel YC, Johnson FB (1977) Sclerosing lipogranuloma of the male genitale. Review of 23 cases. Arch Path Lab Med 101:321–326
59. Osegbe DN (1991) Testicular function after unilateral bacterial epididymo-orchitis. Eur Urol 19:204–208
60. Pelzer A, Akkad T, Herwig R, Rogatsch H, Pinggera GM, Bartsch G, Rehder P (2004) Synchronous bilateral malignant mesothelioma of tunica vaginalis testis: early diagnosis. Urology 64:1031e18–1031e19
61. Perez-Ordonez B, Srigley JR (2000) Mesothelial lesions of the paratesticular region. Semin Diagn Pathol 17:294–306
62. Plas E, Riedl CR, Pfluger H (1998) Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis: review of the literature and assessment of prognostic parameters. Cancer 83:2437–2446
63. Pozza D, Masci P, Amodeo S, Marchionni L (1994) Papillary cystadenoma of the epididymis as a cause of obstructive azoospermia. Urol Int 53:222–224
64. Rowland RD, Nicholson GW (1929) A case of primary squamous celled epithelioma of the epididymis. Lancet 1:304–306
65. Sadek I, Biron P, Kus T (1993) Amiodarone-induced epididymitis: report of a new case and literature review of 12 cases. Can J Cardiol 9:833–836
66. Sakaki M, Hirokawa M, Horiguchi H, Wakatsuki S, Sano T (2000) Vasitis nodosa: immunohistochemical findings – case report. APMIS 108:283–286
67. Sawyer JR, Tryka AF, Lewis JM (1992) A novel reciprocal chromosome translocation t(11;12)(p13;q12) in an intrabdominal desmoplastic small round-cell tumor. Am J Surg Pathol 16:411–416
68. Seethala RR, Tirkes AT, Weinstein S, Tomaszewski JE, Malkowicz SB, Genega EM (2003) Diffuse fibrous pseudotumor of the testicular tunics associated with an inflamed hydrocele. Arch Pathol Lab Med 127:742–744
69. Shimada S, Ono K, Suzuki Y, Mori N (2004) Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis: a case with a predominant sarcomatous component. Pathol Int 54:930–934
70. Shned AR, Selikowitz SM (1986) Epididymitis nodosa. An epididymal lesion analogous to vasitis nodosa. Arch Pathol Lab Med 110:61–64
71. Somekh E, Gorenstein A, Serour F (2004) Acute epididymitis in boys: evidence of a postinfectous etiology. J Urol 171:391–394
72. Stephenson TJ, Mills PM (1986) Adenomatoid tumours: an immunohistochemical and ultrastructural appraisal of their histogenesis. J Pathol 148:327–335
73. Sutovsky P, Moreno R, Ramalho-Santos J, Dominko T, Thompson WE, Schatten G (2001) A putative, ubiquitin-dependent mechanism for the recognition and elimination of defective spermatozoa in the mammalian epididymis. J Cell Sci 114:1665–1675
74. Svec A, Mikyskova I, Hes O, Tachezy R (2003) Human papillomavirus infection of the epididymis and ductus deferens: an evaluation by nested polymerase chain reaction. Arch Pathol Lab Med 127:1471–1474
75. Tsuno MM, Gerber JM, Pokras RS (1991) Calcification of vas deferens associated with diabetes mellitus. J Manipulative Physiol Ther 14:70–73
76. Vohra S, Morgentaler A (1997) Congenital anomalies of the vas deferens, epididymis, and seminal vesicles. Urology 49:313–321
77. Wernert N, Goebbels R, Prediger L (1986) Papillary cystadenoma of the epididymis. Case report and review of the literature. Pathol Res Pract 181:260–264
78. Whitehead, Leiter E (1981) Genital abnormalities and abnormal semen analyses in male patients exposed to diethylstilbestrol in utero. J Urol 125:47–50
79. Witkin SS, Jeremias J, Bongiovanni AM, Munoz MG (1996) Immune regulation in the male genital tract. Infect Dis Obstet Gynecol 4:131–135
80. Wollin M, Marshall FF, Fink MP, Malhotra R, Diamond DA (1987) Aberrant epididymal tissue: a significant clinical entity. J Urol 138:1247–1250
81. Wong PY (1998) CFTR gene and male fertility. Mol Hum Reprod 4:107–110
82. Woodward PJ, Schwab CM, Sesterhenn IA (2003) From the archives of the AFIP: extratesticular scrotal masses: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 23:215–240
83. www.ImmunoQuery.com

84. Yeung CH, Nashan D, Sorg C, Oberpenning F, Schulze H, Nieschlag E, Cooper TG (1994) Basal cells of the human epididymis – antigenic and ultrastructural similarities to tissue-fixed macrophages. Biol Reprod 50:917–926
85. Zdrodowska-Stefanow B, Ostaszewska I, Darewicz B, Darewicz J, Badyda J, Pucilo K, Bulhak V, Szczurzewski M (2000) Role of Chlamydia trachomatis in epididymitis. Part I: Direct and serologic diagnosis. Med Sci Monit 6:1113–1118
86. Zimmerman KG, Johnson PC, Paplanus SH (1983) Nerve invasion by benign proliferating ductules in vasitis nodosa. Cancer 51:2066–2069

Kapitel 3

# Äußeres Genitale (Penis und Skrotum)

3

*H. Nizze*

## Inhalt


Penis und Skrotum im Biopsiematerial ..... 130

Fehlbildungen ..... 130

Kreislaufstörungen ..... 130

Entzündungen ..... 130

- Bakterielle Infektionen ..... 130
- Virusinfektionen ..... 131
- Mykotische Infektionen ..... 131
- Ätiologisch unklare entzündliche Penisläsionen ..... 131

Traumatische Schäden (Genitalverletzungen) ..... 132

Induratio penis plastica (Peyronie-Krankheit) ..... 132

Penistumoren ..... 133

- Tumorähnliche Läsionen ..... 133
  - *Zysten* ..... 133
  - *Kondylome* ..... 133
  - *Pseudotumoren* ..... 133
- Epitheliale Tumoren ..... 133
  - *Papillome* ..... 133
  - *Präkanzerosen* ..... 133
  - *Peniskarzinom* ..... 134
- Nichtepitheliale Tumoren ..... 136
- Metastasen ..... 136

Skrotaltumoren ..... 136

- Skrotalkarzinom ..... 136
- Sonstige Skrotaltumoren ..... 136

Literatur ..... 137


K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_3, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Penis und Skrotum im Biopsiematerial

In der bioptischen Pathologie sind Penis- und/oder Skrotumfälle selten. Unter insgesamt 118.548 Rostocker Einsendungen der Jahre 2001 bis 2010 fanden sich nur 305 Präparate vom Penis und 13 vom Skrotum (zusammen 0,27 % bzw. knapp 3 ‰). Davon waren codiert: als Entzündung 154 Fälle (48,4 %), maligner Tumor 64 (20,1 %), benigner Tumor 21 (6,6 %), Kreislaufstörung 5, Präneoplasie 5, Zyste 4, Trauma 1 und Sonstige 64 Fälle (20,1 %). Mehrere der nachfolgend aufgeführten Entitäten sind somit im Biopsiematerial nur singulär oder gar nicht vertreten.

## Fehlbildungen

Penisfehlbildungen können mit chromosomalen Aberrationen und verschiedenen Formen des Hermaphroditismus kombiniert sein. Die extrem seltene *Penisagenesie* (Aphallie) beruht auf einer Aplasie des Geschlechtshöckers. Sie ist häufig mit anderen Fehlbildungen des Urogenitaltraktes verknüpft. *Penishypoplasie* und *-hyperplasie* gehen gewöhnlich auf endokrine Störungen zurück [39]. Weitere seltene Anomalien sind *Penisduplikatur* (Diphallie), *Penistorsion* und *Peniszysten* (Dermoidzysten). *Skrotalspalten* treten bei Pseudohermaphroditismus auf. Bei fehlendem Descensus testis kommt es zur Hypoplasie des betroffenen Skrotumanteils. Andere seltene skrotale Fehlbildungen sind die *penoskrotale Transposition* (partieller oder totaler Positionswechsel von Penis und Skrotum), die *skrotale Ektopie* (variable Verlagerung zwischen Leisten- und Dammregion) und ein *Scrotum bifidum* (unterschiedliche Skrotalteilungen).

Klinisch bedeutsam sind Fehlmündungen und Spaltbildungen der Urethra [29], die häufiger an der Unterseite (*Hypospadie*) und seltener auf der Dorsalseite des Penis (*Epispadie*) vorliegen. Diese urethralen Schlussstörungen reichen je nach Schweregrad von der Glans penis bis zum Skrotum und Perineum. Überzählige epispade, hypospade oder laterale Harnröhren sind selten. Angeborene *Urethralklappen* führen bereits im Kindesalter zur Harnstauung mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen.

Die angeborene Verengung der Vorhaut (*Phimose*) beruht auf fetalen Verwachsungen zwischen Glans penis und Präputium, die sich normalerweise spontan während der ersten 3 Lebensjahre lösen. Kommt es zur gestörten Retraktion der Vorhaut mit Einschnürung unterhalb der Eichel (*Paraphimose*) und/oder sekundären Entzündungen, ist eine Inzision oder die *Zirkumzision* angezeigt.

## Kreislaufstörungen

Ein *Penisödem* kann hydrostatisch infolge chronischer Rechtsherzinsuffizienz oder angiopathisch nach Bestrahlung eines Harnröhrenkarzinoms entstehen. Das seltene penile *Lymphödem* tritt angeboren oder sporadisch auf. *Penishämatome* sind traumatisch bedingt [39]. Ein *„akutes Skrotum"* besteht bei einer Hodentorsion oder einer inkarzerierten Inguinalhernie [14].

Eine krankhafte persistierende, meist schmerzhafte Erektion ohne sexuelle Erregung heißt *Priapismus* nach dem ithyphallisch (d. h. mit aufgerichtetem Glied) dargestellten kleinasiatischen Gott Priapos (Sohn von Aphrodite und Dionysos). Die Ursachen für diesen urologischen Notfall [16] reichen von medikamentösen und metabolischen sowie neurovegetativen und funktionellen Einflüssen über ischämische und nichtischämische Kreislaufstörungen sowie Infektionen bis zu primärem oder metastastischem Tumorbefall der Schwellkörper des Penis [7, 13, 18].

Die *erektile Dysfunktion* ist das Gegenteil zum Priapismus. Sie hat psychogene (Stress, Depression) und organische Ursachen (Gefäßerkrankungen, Nervenverletzungen, Alter, Diabetes mellitus). Gegen Letztere wird eine Gen- und Stammzellbehandlung versucht [15].

## Entzündungen

### Bakterielle Infektionen

Entzündungen der Glans *(Balanitis)* oder des inneren Vorhautblattes *(Posthitis)* entstehen durch bakteriell verunreinigtes Smegma oder sind Folge einer gonorrhoischen Urethritis [17, 29]. Eine begleitende Schwellung der Vorhaut bewirkt eine entzündliche Phimose. Eine Balanitis circinata mit erosiven Plaques auf der Eichel tritt im Rahmen eines postinfektiösen (autoallergischen) Reiter-Syndroms (Urethritis, Konjunktivitis und Arthritis sowie Prostatitis und pustulöse Exantheme) auf [29]. Selten ist eine *erosive gangränöse Balanitis* (vierte Geschlechtskrankheit nach Corbus und Harris [10]) durch Anaerobier, die in gleicher Weise am Skrotum eine *Fournier-Gangrän* mit nekrotisierender Entzündung und Gefäßthrombosen auslösen können.

Eine Entzündung des Corpus cavernosum *(Kavernitis)* entsteht fortgeleitet bei einer Urethritis oder bei infizierten traumatischen Läsionen. Eine *Urethritis* geht am häufigsten auf eine venerische Infektion mit Gonokokken zurück und führt zu einer akuten eitrigen *Urethritis gonorrhoica.* Unbehandelt droht eine gonorrhoische Nebenhodenentzündung (Epididymitis). Gonokokkensepsis, metastatische Gonokokkenarthritis und postgonorrhoische Urethralstrikturen sind heute

selten. *Nichtgonorrhoische Urethritiden* werden durch unterschiedliche Erreger ausgelöst (Streptokokken, Enterobakterien, Trichomonaden, Mykoplasmen) [29].

Der Penis ist Prädilektionsort der primären *Syphilis*. Der Primäraffekt (*Ulcus durum*, harter Schanker) ist ein Geschwür mit einer derben Basis, die histologisch ausgesprochen plasmazellreich ist und eine obliterative Vaskulitis (Endophlebitis und/oder Endarteriitis) aufweist. Der Erreger *Treponema pallidum* ist mittels der Warthin-Starry-Färbung im Gewebe nachweisbar. Im Sekundärstadium der Syphilis treten an Penis und Skrotum sowie perianal nässende Papeln mit konfluierender papillomatöser Epithelhyperplasie auf *(Condylomata lata)*.

Das *Ulcus molle* (weicher Schanker, engl. „Chancroid") wird durch den gramnegativen Erreger *Haemophilus ducreyi* ausgelöst und ist im Frühstadium mit dem syphilitischen Ulcus durum zu verwechseln. Unbehandelt treten neben den Hautgeschwüren Abszesse, Lymphangitis und Lymphadenitis auf. Eine *Tuberkulose* des äußeren Genitale ist selten.

*Granuloma inguinale (Donovanosis):* Diese meist in den Tropen oder Subtropen auftretende fortschreitende Infektion der Haut des äußeren Genitale wird durch sexuell übertragbare gramnegative, intrazelluläre Bakterien *(Calymmatobacterium granulomatosis)* hervorgerufen. Erstbefund ist ein schmerzloses, induriertes Knötchen, das in ein feucht glänzendes, hellrotes, phagedänisches („fressendes") Ulkus mit fortschreitender genitaler Gewebszerstörung übergeht. Bioptisch findet sich eine plasmazellreiche granulierende Entzündung. In der Giemsa-Färbung sind die Erreger intrazytoplasmatisch in Makrophagen erkennbar (sog. Donovan-Körperchen). Die Erkrankung heilt narbig ab, kann jedoch gelegentlich auch durch hämatogene Streuung tödlich verlaufen.

*Lymphogranuloma venereum sive inguinale:* Auch diese sexuell übertragbare Erkrankung kommt überwiegend in den Tropen und Subtropen vor. Sie wird durch Chlamydien hervorgerufen, die am äußeren Genitale eine schnell heilende, oft unbemerkte bläschenartige Läsion hervorrufen. Im Vordergrund steht danach eine schmerzhafte inguinale Lymphknotenschwellung mit eitriger abszedierender und nekrotisierender Lymphadenitis und fistelnder Perilymphadenitis. Im Eiter sind die Chlamydien mit fluoreszenzmarkierten monoklonalen Antikörpern nachweisbar [29].

## Virusinfektionen

Spitze Kondylome (Condylomata acuminata) sind gutartige papillomatöse fibroepitheliale Tumoren (Papillome) an der Corona glandis, die auf eine sexuell übertragene Low-risk-HPV-Infektion (meist mit den HPV-Typen 6 und 11) zurückgehen. Die verzweigten Epithelpapillen bieten Keratose, Akanthose und Koilozytose [23].

Ein Herpes genitalis entsteht durch HSV-2 und zeigt meist an der Eichel eine typische Bläschenbildung mit nachfolgender erosiver Entzündung unter Auftreten mehrkerniger Riesenzellen mit eosinophilen Einschlüssen. Bei HIV-Patienten kommt es zu größeren Ulzera im Verlauf einer Herpesinfektion [29].

Ein Molluscum contagiosum (Dellwarze) entsteht durch sexuelle Übertragung eines DNS-Pockenvirus. Klinisch imponieren eine oder mehrere perlenartige Papeln mit zentraler Nabelbildung („Dellwarze"). Entsprechend liegt histologisch eine invertierende Epithelhyperplasie mit eosinophilen intrazytoplasmatischen Einschlüssen (sog. Molluskumkörperchen) vor. Letztere erweisen sich elektronenmikroskopisch als mit den Molluskumviren angefüllte Keratinozyten. Dellwarzen bei AIDS-Patienten gelten als prognostisch ungünstig [29].

## Mykotische Infektionen

Pilzinfektionen von Penis und Skrotum sind vorwiegend oberflächliche (epidermale) *Soormykosen*. Sie treten gehäuft bei Diabetikern auf und sind sexuell übertragbar. Histologisch bestehen eine unspezifische Entzündung mit Hyper- und Parakeratose sowie gelegentlich auch eine granulomatöse Reaktion mit neutrophilen Granulozyten und Nachweis von *Candida albicans*, am besten mit der PAS-Reaktion oder der Grocott-Färbung [29].

## Ätiologisch unklare entzündliche Penisläsionen

Die *Balanoposthitis xerotica obliterans* entspricht dem Lichen sclerosus et atrophicus der Vulva und der Haut. Bei dieser fortschreitenden sklerosierenden entzündlichen Dermatose sind Autoantikörper gegen das extrazelluläre Matrix-Protein 1 (ECM-1) nachweisbar [6], die – wie die gelegentliche Kombination mit anderen Autoimmunerkrankungen – eine autoallergische Pathogenese im Gefolge bakterieller und/oder viraler Infektionen oder nichtinfektiöser Irritationen vermuten lassen [9]. Klinisch liegen derbe weiße Flecken an Vorhaut und Eichel vor. Histologisch zeigt die aktive Läsion eine diffuse Epithelatrophie mit charakteristischer bandartiger Sklerose und Hyalinose (Abb. 3.1), Ödem und unspezifischer chronischer Entzündung des subepithelialen Bindegewebes [12, 30]. Im späteren Verlauf kommt es durch narbige Schrumpfung der Läsionen zu einer erworbenen Phimose und/oder einer Stenose der

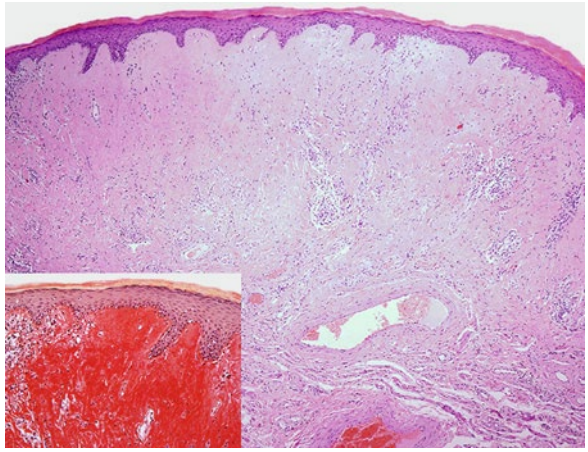


**Abb. 3.1** Balanitis xerotica obliterans (Lichen sclerosus et atrophicus der Glans penis) mit Epithelatrophie und bandartiger subepithelialer Sklerose und Hyalinose (*Inset:* Sklerose und Hyalinose in der Bindegewebsfärbung nach Domagk)

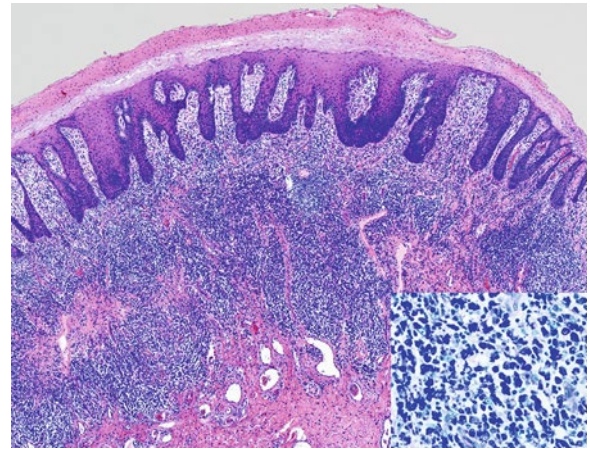


**Abb. 3.2** Idiopathische lymphoplasmazelluläre Balanitis (sog. Balanitis circumscripta plasmacellularis Zoon) mit subepithelialen Plasmazellrasen (Inset: Plasmazellrasen in der Giemsa-Färbung)

Harnröhrenmündung. Hyperplasie und Dysplasien des befallenen Epithels kommen vor. Der penile Lichen sclerosus tritt häufiger in Verbindung mit Peniskarzinomen auf (30–55 % [37]) und gilt für einige Karzinomsubtypen als *Präkanzerose* [9, 30, 37].

Die *Balanitis circumscripta plasmacellularis Zoon* [40] ist eine ätiologisch ungeklärte chronische Entzündung, die makroskopisch sowohl einen syphilitischen Primäraffekt als auch eine Erythroplasie Queyrat oder ein Karzinom vortäuschen kann. Histologisch liegt eine bandförmige, ausgesprochen *plasmazellreiche Balanitis* (Abb. 3.2) mit fokaler Hämosiderose und subepithelialer Fibrose vor. Die Epithelüberkleidung ist teils reaktiv hyperplastisch, teils auch abgeflacht und erodiert. Die Läsion tritt eigentlich nur bei unbeschnittenen Männern auf und gehört zu einer Familie ähnlicher Entzündungen des Oropharynx und des äußeren Genitale, die unter dem Begriff einer *idiopathischen lymphoplasmazellulären Mukositisdermatitis* (ILPMD) zusammengefasst wurden [4] und für die ursächlich auch Mikrotraumen und chemische Reize vermutet werden.

## Traumatische Schäden (Genitalverletzungen)

Unterschiedliche reaktive Läsionen des Penis sind Folge von *Armierungen* für den Intimverkehr durch implantierte oder injizierte Fremdmaterialien (Glaskugeln, Kunststoffe, Edelmetalle), die die ästhetische und/oder mechanische Kontur des männlichen Gliedes verändern. So entstehen *Granulome* durch Mineralöl, Paraffin oder Vaseline bei entsprechender Applikation zur Penisvergrößerung. Sie imponieren als *sklerosierende Lipogranulome, Paraffinome* oder sog. *Tancho-Knötchen* (nach dem Markennamen einer asiatischen Haarpomade) mit histiozytärer und riesenzelliger vernarbender *Fremdkörperentzündung* im Weichgewebe des Penis [18, 20]. Weitere Penisläsionen sind Penisluxation und Penisfraktur sowie Ablederungen der Penishaut und Harnröhrenabrisse [16, 39]. *Mikrotraumen* lösen eine reparative Cavernitis aus und können zur *Induratio penis plastica* führen.

Die traumatische Amputation des Skrotums mit Inhalt ist aus der Mythologie als *Entmannung des Uranos* bekannt. Weil dieser seine Kinder hasste, beraubte ihn der Sohn Kronos auf Veranlassung der Ehefrau Gaia mittels einer Sichel seines äußeren Genitales. Die Schmerzempfindlichkeit des Skrotums hatte während des Kalten Krieges auch Eingang in die politische Metaphorik gefunden. Nikita Chruschtschow befand: „Berlin ist der Hodensack des Westens. Wenn ich will, dass der Westen schreit, quetsche ich Berlin“ [nach 35].

## Induratio penis plastica (Peyronie-Krankheit)

Diese ätiologisch unklare Fibromatose befällt knotig oder diffus die Tunica albuginea der Schwellkörper und kann sich sowohl auf diese als auch auf die Penisfaszie und -dermis ausbreiten. Deviationen des erigierten Glieds und Schmerzen sind die Folge. Pathogenetisch werden eine endogene Disposition, Kollagenstoffwechselstörungen und ein Diabetes mellitus diskutiert [25]. Mikrotraumen sollen bei entsprechender Disposition zu einer gestörten Wundheilung mit Fibromatose führen. Bei jugendlichen Patienten lagen in 16 % frühere Penistraumen sowie häufiger auch erhöhte Glykohämoglobin-(HbA1c-)Level über 5 % vor [36]. Histologisch

wird initial eine chronische lymphoplasmozytäre Entzündung der Tunica albuginea und des angrenzenden Schwellkörpergewebes gefunden, später kommt es zu einer zellarmen, sklerosierenden Fibromatose, die als derber Knoten oder Plaque meist auf der dorsalen Penisfläche imponiert [36]. Erfasste Schwellkörpergefäße werden ummauert und veröden (Abb. 3.3). Dystrophische Verkalkungen und metaplastische Ossifikationen kommen vor [25]. Ein palmarer Morbus Dupuytren und plantarer Morbus Ledderhose sowie eine Leberzirrhose, rheumatische Erkrankungen, Tympanosklerose, eine Urethritis und ein intraepidermaler Morbus Paget des Penis können bei der Peyronie-Krankheit gleichzeitig vorliegen [29].

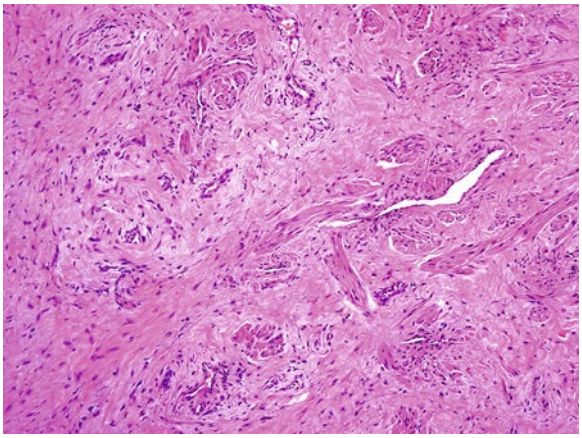


**Abb. 3.3** Induratio penis plastica mit fibromatöser Umhüllung und Verödung residueller Schwellkörpergefäße

## Penistumoren

Die primären epithelialen, melanozytären, mesenchymalen und lymphatischen Tumoren sowie die Metastasen des Penis sind ausführlich dargestellt, exzellent illustriert und mit umfangreicher Literatur in den Beiträgen der WHO-Klassifikation der Penistumoren [1, 11, 13, 19, 31], in dem entsprechenden AFIP-Tumoratlas [18] und in einer aktuellen Übersicht zum Peniskarzinom [8] belegt, auf die ausdrücklich verwiesen wird.

## Tumorähnliche Läsionen

### Zysten

Seltene *mediane (urotheliale) Raphezysten* entstehen dysontogenetisch vorrangig in der ventralen Mittellinie des Penisschafts. Die Auskleidung anderer peniler Zysten variiert entsprechend der embryologischen epithelialen Matrix. *Epidermoidzysten* gleichen den auch anderenorts an der Haut vorkommenden Gebilden [18].

### Kondylome

HPV-induzierte *Condylomata acuminata* können ein erhebliches Ausmaß annehmen und wurden früher als *Riesenkondylom* (Buschke-Löwenstein-Tumor) bezeichnet [5]. Koilozyten weisen auf die HPV-Infektion hin. Bei zytologischen Atypien und Invasionszeichen handelt es sich bereits um das warzenartige (kondylomähnliche) Plattenepithelkarzinom [11, 18]. *Condylomata lata* sind breite warzenartige, erosive Epithelhyperplasien an Penis und Skrotum bei sekundärer Syphilis.

### Pseudotumoren

Der Abschn. „Penis" des AFIP-Tumoratlasbandes [18] führt weitere tumorähnliche Läsionen auf, die hauptsächlich die bereits besprochenen Zysten und ätiologisch unklaren Veränderungen des Penis betreffen. Am Sulcus coronarius kann nach Verletzung ein *Granuloma pyogenicum* entstehen. Nach chronischer Verwendung eines Kondomurinals bilden sich gelegentlich reaktive *penile fibroepitheliale Polypen* und *entzündliche Pseudotumoren*. Tumorartige metaplastische Ossifikationen („Os penis") kommen außer bei der Peyronie-Krankheit auch bei Diabetes mellitus und Gicht sowie venerischen Erkrankungen und Tumoren vor [18].

## Epitheliale Tumoren

### Papillome

Die bereits genannten Low-risk-HPV- (Typ 6 und 11) induzierten Condylomata acuminata sind gutartige *Papillome*. Koilozyten im Plattenepithelverband weisen histologisch auf die Virusätiologie hin [23].

### Präkanzerosen

*Condylomata plana* sind flache warzenartige Papillome, die durch onkogene High-risk-Papillomviren der HPV-Typen 16, 18, 31 und 33 entstehen. Sie gelten als *Krebsvorläufer*. Das seltene sog. *Riesenkondylom* (Buschke-Löwenstein-Tumor) ist entweder noch ein präkanzeröses Riesenkondylom oder bei zytologischen Atypien und

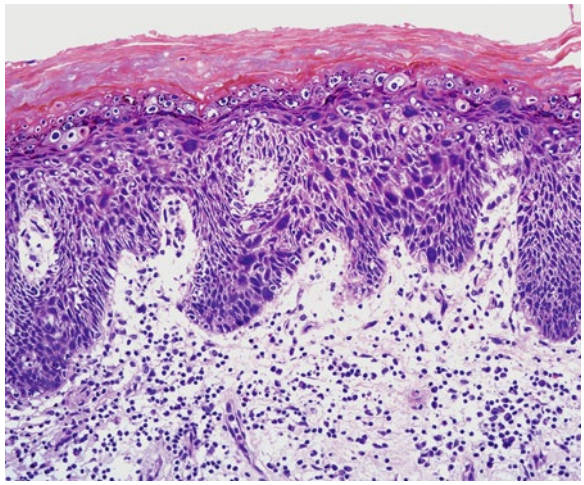


**Abb. 3.4** Carcinoma in situ der Glans penis (differenzierte penile intraepitheliale Neoplasie, PeIN) mit schwerer Epitheldysplasie und Keratose des Plattenepithels

erkennbarer Invasion bereits ein HPV-induziertes Plattenepithelkarzinom vom warzenartigen (kondylomähnlichen) Typ [5, 11, 18, 23]. Beide Tumorarten gehen mit einer Koilozytose des Ausgangsepithels im Gegensatz zu dem hier differenzialdiagnostisch (auch) in Betracht kommenden verrukösen Plattenepithelkarzinom, das nicht HPV-assoziiert ist [11, 18]. *Obligate Präkanzerosen* sind seit jeher das *Carcinoma in situ* der Haut des Penis und des Skrotums (*Morbus Bowen*) und phänomenologisch ähnliche Carcinomata in situ der Schleimhaut von Vorhaut und Eichel (*Erythroplasie Queyrat*).

Die penilen Präkanzerosen sind in unterschiedlicher Weise HPV-assoziiert, was zu einer neuen Klassifikation in *differenzierte* und *undifferenzierte penile intraepitheliale Neoplasien (PeIN)* geführt hat [8]. Letztere sind HPV-assoziiert und werden weiter unterteilt in einen warzigen, basaloiden und gemischten warzig-basaloiden Typ. In der üblichen HE-Färbung wirken die kleineren, intermediären und basaloiden Zellen der meistens HPV-assoziierten, undifferenzierten PeIN durch die Hyperchromasie ihrer Kerne als „blaue" Zellen gegenüber den reifen, zur Verhornung neigenden, eosinophilen „pink" Zellen der häufig nicht HPV-assoziierten, differenzierten PeIN, die der häufigste Vorläufer des herkömmlichen verhornenden penilen Plattenepithelkarzinoms ist. Die undifferenzierten PeIN sind immunhistologisch positiv für $p16^{INK4A}$, im Gegensatz zu den dafür negativen, meist nicht HPV-assoziierten, differenzierten PeIN [8].

Unbehandelt können alle Varianten der penilen intraepithelialen Neoplasie (PeIN) in ein invasives Peniskarzinom übergehen, so dass eine chirurgische Entfernung bei Männern nach dem 40. Lebensjahr sowie bei immunsupprimierten Patienten angeraten wird [11]. Gleiches gilt für den *Lichen sclerosus et atrophicus* mit schweren („high grade") Epitheldysplasien [9, 28, 30, 37]. Histologisch findet sich bei den genannten obligaten Präkanzerosen eine Aufhebung der Epithelschichtung durch atypische Zellen mit hyperchromatischen, zunehmend polymorphen Kernen. Definitionsgemäß wird die Basalmembran nicht durchbrochen (Abb. 3.4).

## Peniskarzinom

**Häufigkeit und Ursachen.** In Deutschland beträgt die jährliche Neuerkrankungsrate für das Peniskarzinom knapp 1 auf 100.000 Männer. Der Altersgipfel liegt am Beginn des 7. Lebensjahrzehnts. In Asien, Afrika und Mittelamerika machen Peniskarzinome bis zu 10 % der malignen Tumorerkrankungen der unbeschnittenen Männer aus, wofür eine mangelnde Hygiene mit Smegmaretention und chronischer Balanitis, eine erhöhte HPV-Infektionsrate und andere heterogene epidemiologische Faktoren und Bedingungen in Betracht kommen [8, 11, 18, 28]. Im Gegensatz zu Männern mit prophylaktischer Zirkumzision im Neugeborenenalter erkranken unbeschnittene Männer häufiger an erworbenen Phimosen und HIV-Infektionen sowie chronischen Entzündungen und Präkanzerosen der Vorhaut und Eichel [22]. Ein Peniskarzinom kommt bei im frühen Kindesalter beschnittenen Männern nur ausnahmsweise vor. Auch deren Sexualpartnerinnen bieten seltener zervikale intraepitheliale Neoplasien oder ein Zervixkarzinom. Wesentliche weitere Risikofaktoren für das Peniskarzinom sind angeborene Phimosen, HPV-Infektionen, multiple Sexualkontakte und Rauchen sowie ultraviolette Strahlen und eine frühere Photochemotherapie [3, 8, 11, 18, 23, 28].

**Makroskopische und histologische Typen.** Peniskarzinome wachsen entweder exophytisch oder flach ulzerierend an Eichel, Kranzfurche oder Vorhaut (Abb. 3.5). Histologisch liegen am häufigsten typische verhornende oder nicht verhornende („übliche") *Plattenepithelkarzinome* vor. Seltener sind deren Varianten (Tab. 3.1), die unterschiedliche klinische Verläufe zeigen [3, 8, 11, 18, 23]. Die einzelnen Subtypen können ihrerseits mit Anteilen eines gewöhnlichen Plattenepithelkarzinoms kombiniert sein („mixed carcinomas" [8]). Sehr reife Varianten mit guter Prognose sind das hochdifferenzierte pseudohyperplastische Karzinom und das gangartig verzweigte („wildkaninchenbauähnliche") Carcinoma cuniculatum. Das aggressive basaloide Karzinom und das warzenartige (kondylomähnliche) Karzinom sind in der Regel HPV-assoziiert. Seltene pseudoglanduläre und klarzellige HPV-assoziierte Karzinome sind aggressive Tumoren mit einer hohen Rate inguinaler Lymphknotenmetastasen. Die verrukösen und papillären Subtypen des Plattenepithelkarzinoms sind nicht HPV-kombiniert. In analoger Weise wie bei den penilen intraepithe-

**Abb. 3.5** Fortgeschrittenes Peniskarzinom mit diffuser Infiltration des Präputiums und Einwachsen in das Corpus spongiosum an der Eichel

lialen Neoplasien differiert die Tumorzellmorphologie zwischen den meist HPV-verknüpften Karzinomtypen mit kleineren, intermediären und basaloiden „blauen" Zellen und den meist HPV-negativen Karzinomen mit zur Verhornung neigenden großen reifen eosinophilen „pink" Zellen [8, 11, 18]. Eine weitere Differenzierung der Plattenepithelkarzinome im Hinblick auf prognostische Aussagen ist nach unterschiedlichen klinisch-pathologischen Befunden möglich (s. folgende Übersicht).

**Prognoserelevante klinische, morphologische und molekularpathologische Befunde beim Peniskarzinom [nach 1, 3, 8, 24, 32, 34]**

- Klinischer Inguinalstatus
- Tumorstadium
- Anzahl der Tumorherde
- Wachstumsmuster
- Invasionsmuster
- Invasionstiefe
- Histologischer Typ („typing")
- Histologischer Grad („grading")
- Grad der Verhornung
- Anteil undifferenzierter Tumorzellen
- Anzahl der Mitosen
- Tumornekroseanteil
- Angioinvasion
- Expression von p53, p21 und Cyclin D1
- Alterationen von p16 (INK4A)
- Downregulation von KAI1/CD82

*Merkelzellkarzinome* und *kleinzellige Karzinome* sowie *mukoepidermoide Karzinome* und *Talgdrüsenkarzinome* des Penis sind Raritäten [8, 11, 18]. Am Penisschaft kommen (wie sonst an der Haut) *Basalzellkarzinome* (Basaliome) vor.

**Tab. 3.1** Plattenepithelkarzinom des Penis und seine Varianten [nach 8, 11]

| Tumortyp | ICD-O-Codes |
|---|---|
| Übliches Plattenepithelkarzinom | 8070/3 |
| Basaloides Karzinom | 8083/3 |
| Warzenartig-basaloides Karzinom | 8083/3 |
| Warzenartiges (kondylomähnliches) Karzinom | 8051/3 |
| Verruköses Karzinom | 8051/3 |
| Carcinoma cuniculatum („wildkaninchenbauähnliches" Karzinom) | 8051/3 |
| Papilläres Karzinom | 8052/3 |
| Pseudohyperplastisches Karzinom | 8076/3 |
| Pseudoglanduläres Karzinom | 8075/3 |
| Adenosquamöses Karzinom | 8560/3 |
| Sarkomatoides (spindelzelliges) Karzinom | 8074/3 |
| Gemischte Karzinomvarianten („mixed carcinomas") | |

**Tumorstadien und Metastasen.** Die Stadieneinteilung der Peniskarzinome erfolgt nach der aktuellen TNM-Klassifikation [8, 38]. *Lymphknotenmetastasen* können inguinal beiderseits entstehen, weil sich die Lymphabflüsse an der Basis des Penisschafts teilweise kreuzen. Die *Sentinellymphknoten* sitzen beiderseits oberflächlich an der Vena epigastrica. Sie können auch bei klinisch negativem Inguinalstatus bereits befallen sein, so dass ihre Schnellschnittuntersuchung erfolgen sollte. Verläuft diese negativ, erscheint eine Lymphadenektomie nicht zwingend erforderlich [26]. Zur weiteren Überwachung sind Feinnadelaspirationszytologie und erneute Lymphknotenbiopsien möglich. Primäre *hämatogene Metastasen* sind ungewöhnlich.

**Prognose.** Prognostische Studien zum Plattenepithelkarzinom des Penis berücksichtigen zahlreiche Faktoren (s. Übersicht oben). Davon korrelieren ein histologischer Grad 2/3, ein retikulärer Invasionstyp und ein positiver klinischer Inguinalstatus mit dem Vorliegen inguinaler Lymphknotenmetastasen [1]. Die Expression von p53 im Primärtumor spricht für eine ungünstige Prognose [24].

Alterationen des Tumorsuppressorgens $p16^{INK4A}$ zeigen ein aggressives Verhalten des Karzinoms an [3, 8, 32]. Die Downregulation des Metastasen-Suppressor-Proteins KAI1/CD82 korreliert auch beim Peniskarzinom mit dem Auftreten von Metastasen und schlechter Prognose [34].

## Nichtepitheliale Tumoren

*Melanozytäre Nävi* und *maligne Melanome* entsprechenden den gleichartigen Hauttumoren. Die Glans penis ist häufiger als das Präputium oder der Schaft des Glieds betroffen [2, 18].

Auch die *gut- und bösartigen mesenchymalen Tumoren* gleichen den anderenorts auftretenden Weichteiltumoren. In einer AFIP-Serie mit 116 penilen Weichteiltumoren der Jahre 1970–1999 waren Kaposi-Sarkome und Leiomyosarkome sowie gutartige „Myointimome" der Schwellkörper am häufigsten [19]. Granularzelltumoren des Penis sind selten [27].

*Penislymphome* sind ungewöhnlich. Sie entstehen weniger primär im Glied, sondern greifen eher sekundär von nodalen oder kutanen malignen Lymphomen auf den Penis über. Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome und andere histologische Lymphomtypen sowie auch Hodgkin-Lymphome des Penis kommen vor [18, 31].

## Metastasen

Tumormetastasen des Penis sind selten. Bis 2011 wurden 437 Fälle beschrieben [7]. Ausgangspunkte sind in fast 75 % urogenitale Organe (Prostata, Blase, Niere, Hoden) und in etwa 25 % der Magen-Darm-Kanal (meistens Kolon und Rektum), die Atemorgane (meistens die Lungen) und andere Organe oder unbekannt (CUP) [7, 13, 18]. Die favorisierten Metastasierungswege in den Penis sind retrograd-venös und retrograd-lymphangisch, seltener direkt lokal-fortgeleitet, orthograd-arteriell oder durch iatrogene Implantation [7]. Vorrangig sind die Schwellkörper des Penisschafts befallen (Abb. 3.6) und nur gelegentlich Eichel, Vorhaut und Haut des Penis. Klinisch zeigen die Patienten häufig einen Priapismus und haben eine schlechte Prognose [7, 13, 18].

# Skrotaltumoren

## Skrotalkarzinom

Das Karzinom des Hodensackes ist der sog. *Schornsteinfegerkrebs*, den Sir Percival Pott 1775 als ersten Berufskrebs bei rußbelasteten Kaminkehrern beschrieben hat [33]. Heute können seltene berufsbedingte Verschmutzungen durch Mineralöle und Teerprodukte ein Skrotalkarzinom auslösen. Sie entsprechen üblichen kutanen Plattenepithelkarzinomen.

**Abb. 3.6** Penismetastasen eines Analkarzinoms in allen drei Schwellkörpern des Penisschafts

## Sonstige Skrotaltumoren

Die Läsionen und Tumoren des Hodensacks entsprechen weitgehend den analogen Erkrankungen der Haut und Unterhaut des übrigen Körpers. Jedoch erfolgt in dem umfangreichen AFIP-Tumoratlas [18] eine detaillierte Besprechung auch am Skrotum vorkommender gut- und bösartiger epithelialer und mesenchymaler Tumoren, maligner Lymphome und Metastasen sowie 12 tumorähnlicher Läsionen (s. folgende Übersicht) mit vorzüglichen Abbildungen und zahlreichen Literaturangaben.

**Tumorähnliche Läsionen des Skrotum (modifiziert nach [18])**

- Warzenartiges Xanthom
- Porokeratosis Mibelli
- Skrotale Kalzinose und Epidermoidzysten
- Sklerosierendes Lipogranulom („Paraffinom")
- Posttraumatischer Spindelzellknoten (entzündlicher myofibroblastärer Tumor)
- Skrotales Hamartom (inkl. akzessorisches Skrotum)
- Fibröses Hamartom des Kindesalters
- Glattmuskuläres Hamartom der Tunica dartos („smooth muscle hamartom of Dartos")
- Isoliertes exophytisches Elastom
- Skrotale Fettgewebsnekrose
- Akutes idiopathisches Skrotalödem
- Polymorphe Retikulose der Genitalhaut („idiopathic midline destructive disease")

Aktuelle Ergänzungen mit zahlreichen Abbildungen und Literaturangaben finden sich in dem umfassenden

Online-Lehrbuch „PathologyOutlines.com“ im Kapitel „Penis and Scrotum“ (http://www.pathologyoutlines.com/penscrotum.html), das von den Reviewern Antonio Cubilla und Alcides Chaux bearbeitet wurde (letzte Revision am 26.01.2015, letztes „major update“ im September 2014). Die Texte und Bilder sind frei zugänglich und unter Beachtung des Copyrights (http://www.pathologyoutlines.com/copyrightinfo.html) mit dem Vermerk „Courtesy of PathologyOutlines.com“ verwendbar.

## Literatur


1. Alkatout I, Naumann CM, Hedderich J, Hegele A, Bolenz C, Jünemann KP, Klöppel G (2011) Squamous cell carcinoma of the penis: predicting nodal metastases by histologic grade, pattern of invasion and clinical examination. Urol Oncol 29:774–781
2. Ayala AG, Tamboli P (2004) Melanocytic lesions. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Hrsg) Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press, Lyon, S 291–296
3. Bethune G, Campbell J, Rocker A, Bell D, Rendon R, Merrimen J (2012) Clinical and pathologic factors of prognostic significance in penile squamous cell carcinoma in a north american population. Urology 79:1092–1097
4. Brix WK, Nassau SR, Patterson JW, Cousar JB, Wick MR (2009) Idiopathic lymphoplasmacellular mucositis-dermatitis. J Cutan Pathol 37:426–431
5. Buschke A, Löwenstein L (1925) Über carcinomähnliche Condylomata acuminata des Penis. Berliner Klin Wochenschr 4:1726–1728
6. Chan I, Oyama N, Neill SM, Wojnarowska F, Black MM, McGrath JA (2004) Characterization of IgG autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. Clin Exp Dermatol 29:499–504
7. Chaux A, Amin M, Cubilla AL, Young RH (2011) Metastatic tumors to the penis: A report of 17 cases and review of the literature. Int J Surg Pathol 19:597–606
8. Chaux A, Cubilla AL (2012) Advances in the pathology of penile carcinomas. Hum Pathol 43:771–789
9. Clouston D, Hall A, Lawrentschuk N (2011) Penile lichen sclerosus (balanitis xerotica obliterans). BJU Int 108(Suppl 2):14–19
10. Corbus BC, Harris FG (1909) Erosive and gangrenous balanitis. The fourth veneral disease. JAMA 52:1474–1477
11. Cubilla AL, Ayala AG, Dillner J, Reuter VE, Schellhammer PF, Von Krogh G, Horenblas S (2004) Malignant epithelial tumours. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Hrsg) Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press, Lyon, S 281–290
12. Das S, Tunuguntla HSGR (2000) Balanitis xerotica obliterans – a review. World J Urol 18:382–387
13. Davis CJ, Mostofi FK, Sesterhenn IA (2004) Secondary tumours of the penis. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Hrsg) Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press, Lyon, S 298
14. Davis JE, Silverman M (2011) Scrotal emergencies. Emerg Med Clin North Am 29:469–484
15. Deng W, Bivalacqua TJ, Hellstrom WJG, Kadowitz PJ (2005) Gene and stem cell therapy for erectile dysfunction. Int J Impotence Res 17:S57–S63
16. Dubin J, Davis JE (2011) Penile emergencies. Emerg Med Clin North Am 29:485–499
17. Edwards S (1996) Balanitis and balanoposthitis: a review. Genitourinary Medicine 72:155–159
18. Epstein JH, Cubilla AL, Humphrey PA (2011) Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, penis, and scrotum. Atlas of Tumor Pathology, Fourth Series, Fascile 14. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, S 405–612
19. Fetsch JF, Miettinen M (2004) Mesenchymal tumours. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Hrsg) Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press, Lyon, S 292–296
20. Foxton G, Vinciullo C, Tait CP, Sinniah R (2011) Sclerosing lipogranuloma of the penis. Australas J Dermatol 52:e12–14
21. Gholami SS, Gonzalez-Cadavid NF, Lin CS, Rajfer, Lue TF (2003) Peyronie's disease: a review. J Urol 169:1234–1241
22. Gollaher D (2002) Das verletzte Geschlecht. Die Geschichte der Beschneidung. Aufbau-Verlag, Berlin, S 171–212
23. Gross G, Pfister H (2004) Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. Med Microbiol Immunol 193:35–44
24. Gunia S, Kakies C, Erbersdobler A, Hakenberg OW, Koch S, May M (2012) Expression of p53, p21 and cyclin D1 in penile cancer: p53 predicts poor prognosis. J Clin Pathol 65:232–236
25. Hellstrom WJG, Bivalacqua TJ (2000) Peyronies's disease: etiology, medical, and surgical therapy. J Androl 21:347–354
26. Heyns CF, Fleshner N, Sangar V, Schlenker B, Yuvaraja TB, van Poppel H (2010) Management of the lymph nodes in penile cancer. Urology 76(Suppl 1):43–57
27. Laskin WB, Fetsch JF, Davis CJ Jr., Sesterhenn IA (2005) Granular cell tumor of the penis: clinicopathologic evaluation of 9 cases. Hum Pathol 36:291–298
28. Letendre J, Saad F, Lattouf JB (2011) Penile cancer. What's new? Curr Opin Support Palliat Care 5:185–191
29. Manski D (2012) Urologie: Online Lehrbuch für Ärzte. Kapitel Penis. http://www.urologielehrbuch.de/penis.html

30. Marini A, Blecken S, Ruzicka T, Hengge UR (2005) Lichen sclerosus. Neues zur Pathogenese und Therapie. Hautarzt 56:550–555
31. Marx A (2004) Lymphomas. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Hrsg) Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press, Lyon, S 297
32. Poetsch M, Hemmerich M, Kakies C, Kleist B, Wolf E, vom Dorp F, Hakenberg OW, Protzel C (2011) Alterations in the tumor suppressor gene p16(INK4A) are associated with aggressive behaviour of penile carcinomas. Virchows Arch 458:221–229
33. Pott P (1775) Cancer Scroti. In: Pott P (Hrsg) Chirurgical observations relative to the cataract, the polypus of the nose, cancer of the scrotum, different kinds of ruptures, and the mortification of the toes and feet. Hawes, Clarke, and Collins, London, S 63–68
34. Protzel C, Kakies C, Kleist B, Poetsch M, Giebel J (2008) Down-regulation of the metastasis suppressor protein KAI1/CD82 correlates with occurrence of metastasis, prognosis,and presence of HPV DNA in human penile squamous cell carcinoma. Virchows Arch 452:369–375
35. Rott W (2009) Die Insel. Eine Geschichte West-Berlins 1948–1990. C.H. Beck, München, S 34
36. Tal R, Hall MS, Alex B, Choi J, Muhall JP (2012) Peyronie's disease in teenagers. J Sex Med 9:302–308
37. Velazquez EF, Cubilla AL (2003) Lichen sclerosus in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis: frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggest a precancerous role. Am J Surg Pathol 27:1448–1453
38. Wittekind C, Meyer HJ (2011) TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 7. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim, S 225–228
39. Wood D, Woodhouse C (2011) Penile anomalies in adolescence. Scientific World Journal 11:614–623
40. Zoon JJ (1952) Balanoposthite chronique circonscrite benign a plasmocytes (contra erythroplasie de Queyrat). Dermatologica 105:1–7

Kapitel 4

# Prostata und Samenblasen

4

*B. Helpap, G. Kristiansen*

## Inhalt


Prostata ..... 140

Anatomie und Funktion ..... 140

Gewebsaufarbeitung ..... 142

Entwicklungsstörungen ..... 143

*Aplasie/Hypoplasie* ..... 143

*Ektopie* ..... 143

*Zysten* ..... 143

Metaplasien ..... 144

Kreislaufstörungen ..... 144

Entzündungen ..... 144

*Akute Prostatitis* ..... 146

*Chronische Prostatitis* ..... 146

*Diffuse interstitielle Prostatitis* ..... 146

*Granulomatöse Prostatitis* ..... 148

Benigne Prostatahyperplasie ..... 149

Atrophie ..... 154

*Einfache Atrophie/zystische Atrophie* ..... 154

*Postatrophische Hyperplasie (sog. lobuläre Atrophie)* ..... 155

*Partielle Atrophie* ..... 155

Präneoplastische Veränderungen ..... 155

*Atypische adenomatöse Prostatahyperplasie Adenose* ..... 155

*Prostatische intraepitheliale Neoplasie* ..... 155

*Topografie* ..... 157

*Häufigkeit und klinische Bedeutung* ..... 157

Karzinome ..... 157

*Klinische Formen des Prostatakarzinoms* ..... 162

*Histologische Klassifikation des glandulären Karzinoms* ..... 164

*Histologische Varianten des Adenokarzinoms* ..... 165

*Karzinome mit spindelzelliger Differenzierung* ..... 165

*Duktale Karzinome* ..... 168

*Klinik, Therapieoptionen und -folgen sowie Regressionsgrading* ..... 168

*Prognose* ..... 169

*Molekulare Prognosemarker* ..... 170

*Differenzialdiagnose* ..... 170

*Ungewöhnliche und seltene histologische Varianten* 171

*Differenzialdiagnostische Immunhistochemie* ..... 176

*Zellkinetik* ..... 176

*Histologisches Grading* ..... 176

*Prognostische Wertigkeit der verschiedenen Gradingsysteme* ..... 180

*Verteilungsmuster typischer Adenokarzinome der Prostata* ..... 180

Metastasen in der Prostata ..... 182

Mesenchymale Tumoren ..... 182

*Prostatische stromale Tumoren* ..... 182


K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_4, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

*Sarkome* ..... 183
*Verschiedene Tumoren* ..... 183
Samenblasen ..... 183
Anatomie und Funktion ..... 183
Fehlbildungen ..... 183
Entzündungen ..... 183
Amyloidose ..... 183
Tumoren ..... 184
Literatur ..... 185

4

# Prostata

## Anatomie und Funktion

Bei ausgewachsenen jungen Männern wiegt die Prostata ca. 30 g und weist einen sagittalen Durchmesser bis 2,5 cm auf. Nach abgeschlossener Differenzierung unter Androgeneinfluss finden sich 30 bis 50 Drüsenläppchen mit etwa 15 bis 30 Ausführungsgängen. Diese münden in den Furchen seitlich des Colliculus seminalis ein. Die überwiegende Organmasse wird durch die klinisch sog. Außendrüse gebildet. Diese umschließt die klinisch sog. Innendrüse, die durch eine fibromuskuläre Zone abgegrenzt ist. Das Gesamtorgan ist von einer kapselartigen Muskel- und Bindegewebsschicht mit Gefäßen und Nerveneinschlüssen umgeben. An der posterioren Seite liegt die Denonvillier-Faszie, die fest mit dem prostatischen Kapselstroma verwachsen ist. Im Zentrum liegt die bogenförmige Pars prostatica der Harnröhre [26, 94].

Anatomisch wird die Prostata in vier Zonen unterteilt [14, 15, 160] (Abb. 4.1a):

1. Periphere Zone: Sie umgibt die zentrale Zone und entspricht der sog. Außendrüse.
2. Transitionalzone oder präprostatisches Segment bzw. periurethrale Mantelzone. Sie ist mediolateral der Urethra gelegen.
3. Zentrale Zone: Sie liegt dorsokranial.
4. Aglanduläre anteriore Stromazone.

In den ersten drei Zonen finden sich Drüsen mit einem Hauptgang und zahlreichen Verzweigungen, die von einem mehrreihigen Zylinderepithel – den sekretorischen Zellen – sowie überwiegend in geschlossener Formation liegenden Basalzellen ausgekleidet werden (Abb. 4.1b). Die Epithelien, schmalen gefäßführenden bindegewebigen Leisten aufliegend, springen fast papillenförmig in die Drüsenlichtungen vor. Das Epithel wechselt in der Höhe beträchtlich. Große Drüsen werden von einem flachen, kleine Drüsen von einem breiten, aufgefalteten Epithel ausgekleidet. Hier handelt es sich um unterschiedliche Sekretionszustände der Drüsen [94, 160].

Das *sekretorische Epithel* besteht aus hochzylindrischen Zellen mit wabigem Zytoplasma und kleinen Mitochondrien (Abb. 4.2a). Die apikale Zone zeigt reife Sekretgranula. Die sekretorischen Zellen exprimieren prostataspezifische saure Phosphatase (PAP) sowie prostataspezifisches (PSA) (Abb. 4.2b) und Membranantigen (PSMA). Ferner sind die Zytokeratine 7, 8, 18 und 19 sowie Alpha-1-Antichymotrypsin (ACT), CEA und ABO-Blutgruppenantigene nachweisbar. Der AR wird vom sekretorischen Drüsenepithel exprimiert, d. h. dass die sekretorischen Epithelien androgenabhängig sind (Abb. 4.2c). Dagegen sind ER und PR nicht nachweisbar [26, 201] (Tab. 4.1).

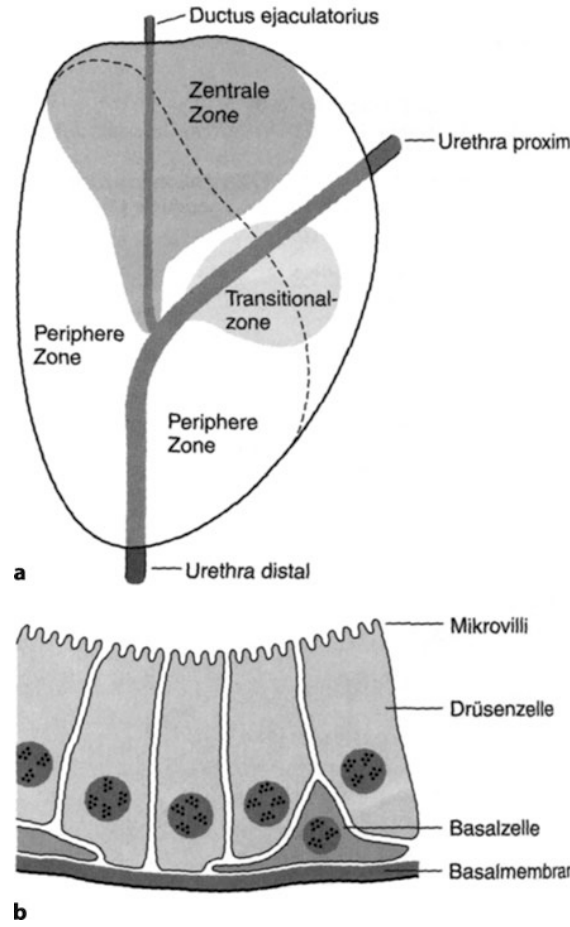



**Abb. 4.1a,b** Aufbau der Prostata. **a** Schema eines sagittalen Schnittes durch die Prostata mit zentraler, transitionaler und peripherer Zone (mod. nach McNeal [160]. **b** Schematischer Aufbau des Prostataepithels mit sekretorischen und basalen Zellen

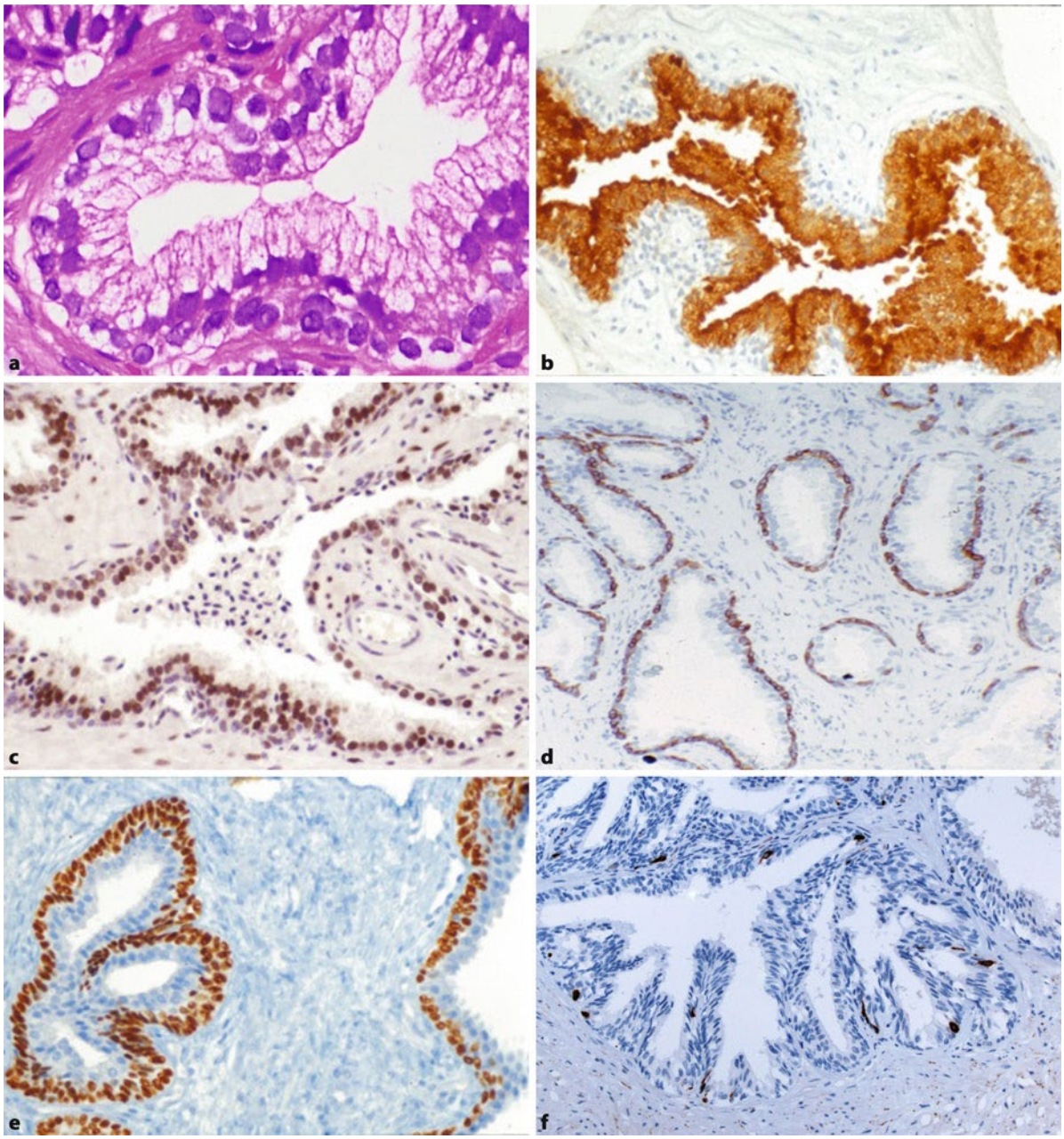



**Abb. 4.2a–f** Normales Prostatagewebe. **a** Prostatadrüse mit innen gelegenen hellen zytoplasmareichen sekretorischen Zellen und außen gelegener scharf begrenzter dunkler Basalzellschicht. **b** Expression von prostataspezifischem Antigen (PSA) in den sekretorischen Zellen. **c** Nukleäre Expressionen des Androgenrezeptors (AR) in Zellen des Stromes und des sekretorischen Epithels. **d** Markierung der Basalzellen durch den Zytokeratin-Klon 34βE12. **e** Nukleäre Expression von p63 in Kernen der Basalzellen. **f** Disseminierte Chromogranin-positive neuroendokrine Zellen im Drüsenepithel

Der zweite wichtige Zelltyp ist die *Basalzelle,* die als dunkle Zelllage an der Außenseite der Drüse erkennbar ist (s. Abb. 4.2a). Die Basalzellen liegen im geschlossenen oder unterbrochenen Verband und sind untereinander und z. T auch mit den sekretorischen Epithelien kompliziert verzahnt. Die immunhistochemische Reaktion auf Zytokeratine 5, 10, 11, 13, 14 und 16 (Stratum-corneum-Keratin, M 903, 34βE12) ist in den Basalzellen positiv (Abb. 4.2d). Ebenso besteht eine nukleäre Expression des p63, das zusätzlich eine Untergruppe von 34βE12-negativen Basalzellen markiert. Das Expressionsmuster von p63 ist wegen der nukleären Anfärbung schärfer als

das des Zytokeratinklons 34βE12. Es ist daher vor allem zur Untersuchung von TUR-Material der Prostata zu empfehlen, da transitionale Basalzellen stärker mit p63 als mit Basalzellzytokeratinen reagieren (Abb. 4.2e). Die Expression von PAP, PSMA und PSA ist dagegen in Basalzellen negativ, während ER und PR positiv sind [26, 91, 94]. Obwohl die Basalzellenlage überwiegend androgenunabhängig ist, enthält sie androgenresponsive Zielzellen und exprimiert unterschiedlich stark den nukleären Androgenrezeptor und 5α-Reduktase-2-Isoenzym. Aus der Gruppe der androgenresponsiven Zellen in der Basalzellenlage erfolgt unter Androgeneinfluss die Differenzierung in sekretorisch-luminale Zellen. Zellkinetische Analysen mit Ki67/MIB-1 haben gezeigt, dass die wesentliche proliferative Aktivität der normalen und hyperplastischen Prostata in den Basalzellen liegt. Das physiologische proliferative Zellkompartiment in den Prostatadrüsen ist somit androgenunabhängig und liegt in der Basalzellschicht [21–23]. Die sekretorisch-luminalen Zellen sind das Differenzierungskompartiment. Sie sind androgenabhängig und besitzen nur eine eingeschränkte proliferative Aktivität. Innerhalb des proliferativen Zellpools befindet sich die Stammzellpopulation, die sich permanent selbst erneuert und aus der über Intermediärformen Basalzellen, sekretorisch-luminale und neuroendokrine Zellen entstehen. Dieser Differenzierungsprozess wird über zirkulierende Steroidhormone reguliert. Östrogene verursachen eine Basalzellenhyperplasie und blockieren den Differenzierungsweg zu sekretorisch-luminalen Zellen. Androgene fördern diese Differenzierung. Diese Form ist jedoch von der Zahl androgenresponsiver Zielzellen abhängig [21, 23].

Zwischen den Drüsenepithelien liegen vereinzelt eingestreut für Chromogranin A und B sowie für Synaptophysin (SNP) positive *neuroendokrine Zellen* (Abb. 4.2f). Im Bereich der großen Gänge sind sie häufiger, vor allem im Utrikulus und in der Urethra. Die neuroendokrinen Zellen enthalten Serotonin, selten auch Kalzitonin und ein TSH-artiges Antigen. Die peptidartigen Hormone modulieren offenbar die Zellproliferation im Rahmen der Hyperplasie und des Karzinoms. Der Androgenrezeptor wird von den neuroendokrinen Zellen nicht exprimiert [5, 23]. Als postmitotische Zellen sind sie negativ für Ki67/MIB-1 [23] (s. Tab. 4.1).

Das *Prostatastroma* besteht aus glatter Muskulatur und Bindegewebe mit kollagenen, retikulären und elastischen Fasern. Die Drüsenazini werden von einer schmalen Bindegewebsschicht mit wenigen elastischen Fasern, vor allem aber von dünnen Scheiden glatter Muskelzellen umgeben. Um größere Drüsenabschnitte und um größere Gänge sind die glatten Muskelfaserzüge zirkulär und in Längsrichtung angeordnet. Offenbar sind sie ein Glied in dem motorisch-muskulären System, das die Austreibung des Sekrets vollzieht. Der Apex der Prostata wird von Skelettmuskelfasern des Diaphragma urogenitale umgeben. In den Kernen des fibromuskulären Stromas ist der Östrogenrezeptor nachweisbar. Für den Androgenrezeptor besteht eine variable Reaktion [201] (s. Tab. 4.1).

Die jugendliche Prostata ist reich kapillarisiert, die *Vaskularisation* nimmt dann nach dem 45. Lebensjahr ab, z. T. schwinden die Sinusoide. Venös wird die Prostata von einem periurethralen sowie einem Kapselplexus, der ein Teil des Plexus venosus vesicoprostaticus ist, versorgt. Es finden sich auch reichlich Lymphgefäße. Diese enden in den externen und internen iliakalen Lymphknoten. Die Innervation der Prostata erfolgt durch den Plexus pelvinus. Stroma und glatte Prostatamuskulatur werden von einem dichten Maschenwerk cholinerger und adrenerger Nerven versorgt [14, 15]. Das papillär aufgefaltete Epithel des Utriculus prostaticus unterscheidet sich immunhistochemisch bzw. histologisch nicht von dem der Prostatadrüsen. Es besteht ebenfalls aus Basalzellen und sekretorischem Zylinderepithel.

In der *Transitionalzone* entwickelt sich die Prostatahyperplasie. Die *periphere Zone* ist zu 70 % für die Entstehung der Prostatakarzinome prädestiniert. 20 % der Karzinome finden sich in der Transitionszone, insbesondere hochdifferenzierte inzidente Formen. 10 % der Karzinome liegen in der zentralen Zone [161] (s. Abb. 4.1a).

## Gewebsaufarbeitung

Stanzbiopsien und transurethrales Resektionsmaterial sollten 12 Stunden in 10 % Formalin fixieren (Formalin zu Gewebe = 10:1), radikale Prostatektomiepräparate mindestens 24 Stunden. Es wird empfohlen, die Seitenlappen an der Oberfläche mit unterschiedlicher Farbgebung durch Tusche zu markieren. Bei der Paraffineinbettung von Stanzen ist die plane Einbettung, evtl. durch Metallstempeldruck, zu beachten [117].

Stanzzylinder mit Verdacht auf Malignität sollten weitgehend aufgearbeitet werden. Bewährt haben sich 6–9 Stufenschnitte (HE) auf bis zu drei Objektträgern mit vorsorglicher Anfertigung von weiteren Schnitten für zusätzliche immunhistochemische Analysen (Basalzellmarker, AMACR, FASN, PSA. Transurethrales Resektionsmaterial ist bis zu einem Gewicht von 30 g vollständig einzubetten. Bei Tumorverdacht muss das gesamte Gewebe bearbeitet werden.

Prostatektomiepräparate werden in drei Dimensionen ausgemessen. Zur Bestimmung des minimalen Randsaums sollte das Präparat seitengetrennt verschiedenfarbig mit Tusche markiert werden. Gleichfalls markiert werden die vesikale und apikale Absetzungsflächen, die dann in Form von drei bis fünf Millimeter dicken Scheiben konusförmig im rechten Winkel zur Urethra abgeschnitten werden. Die Scheiben sollen anschließend parasagittal lamelliert und seitengetrennt komplett eingebettet werden. Die Absetzungsränder

**Tab. 4.1** Immunhistochemische Befunde in der normalen und hyperplastischen Prostata

| Antigene | Zytologie (Zellart) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Sekretorische | Basalzellen | Endokrine Zellen | Stromazellen |
| PSA | + | – | (+) | – |
| PSMA | + | – | (+) | – |
| PAP | + | – | (+) | – |
| *Zytokeratine* | | | | |
| 5, 10, 11 | – | + | (+) | – |
| 13, 14, 16 | – | + | (+) | – |
| 19 | + | + | (+) | – |
| 7, 8, 18 | + | – | (+) | – |
| 1, 5, 10, 14 *34βE12* | – | + | – | – |
| p63 | – | + | – | – |
| CEA | + | – | – | – |
| AB0-Blutgruppen | (+) | (+) | | – |
| *Rezeptoren* | | | | |
| Androgen | + | (+) | (–) | (+) |
| Östrogen | – | + | – | (+) |
| Progesteron | – | + | – | (+) |
| Lektine (PNA) | + | + | – | – |
| Antichymotrypsin | + | – | – | (+) |
| Vimentin | (+) | – | – | + |
| SMA (Aktin) | – | – (+) | – | + |
| Desmin | – | – | – | + |
| Serotonin | – | – | + | – |
| S-100-Protein | – | – (+) | + | – |
| NSE | – | – | + | – |
| Chromogranin A | - | – | + | – |
| Synaptophysin | – | – | + | – |
| Calcitonin | – | – | + | – |
| Somatostatin | – | – | (+) | – |
| TSH | – | – | (+) | – |

beider Samenleiter und beide Samenblasen werden seitengetrennt eingebettet. Das Prostatektomiepräparat selbst wird in der transversalen Ebene (3–5 mm dick) lamelliert und wenn möglich komplett eingebettet [117]. Detaillierte Empfehlungen zur Bearbeitung und Befundung von Biopsien und radikalen Prostatektomiepräparaten geben die Übersichtsartikel der Internationalen Gesellschaft für Uropathologie (ISUP) und die Anleitung zu Prostatatumoren des Bundesverbandes Deutscher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie sowie die aktuelle S3-Leitlinie [19, 28, 57, 58, 117, 200, 215, 216, 220, 227].

## Entwicklungsstörungen

### Aplasie/Hypoplasie

Eine partielle oder komplette Aplasie der Prostata ist häufig mit Missbildungen der Nieren und Harnwege, z. B. Prune-Belly-Syndrom sowie Kloakenpersistenz, kombiniert. Eine Hypoplasie der Prostata tritt bei primärem und sekundärem Testosteronmangel auf (hypogonadotroper Hypogonadismus, Eunuchismus, Klinefelter-Syndrom). Bei 5-Alpha-Reduktase-Defekt (Defekt der Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron) liegt ein intersexuelles männliches Genitale mit einer kleinen Prostata vor. Stimmbruch und Muskelentwicklung sind jedoch normal [26, 94].

### Ektopie

Ektopes Prostatagewebe kann subvesikal gefunden werden.

### Zysten

Zysten aus dem Urogenitalsinus entsprechen den Utrikuluszysten. Das Epithel ist PSA-positiv. Die Zysten sind nicht selten mit Pseudohermaphroditismus masculinus kombiniert. Die Zysten können zu Harnwegsobstruktionen führen.

Zysten der Müller-Gänge sind mesodermalen Ursprungs. Sie können bis mannskopfgroß werden und ebenfalls zu obstruktiven Syndromen führen. Aus dem Zylinderepithel der Müller-Gänge können sich, wenn auch sehr selten, papilläre intrazystische Adenokarzinome oder Plattenepithelkarzinome entwickeln.

Retentionszysten der Prostata sind von keiner nennenswerten klinischen Relevanz. Ferner sind Zysten der Ductus ejaculatorii und der Samenblasen bekannt [26, 94].

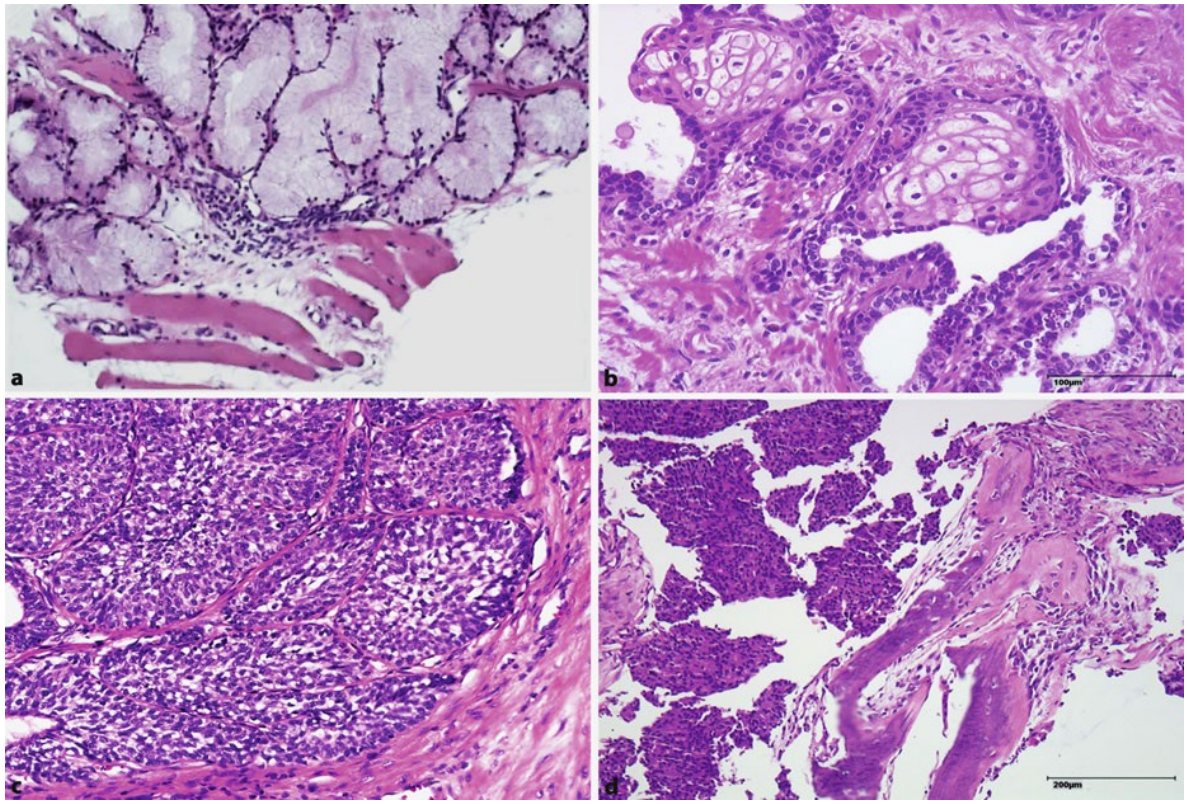



**Abb. 4.3a–d** Keimreste, Metaplasien. **a** Cowper-Drüsen, mitunter fehlgedeutet als Adenokarzinom. **b** Plattenepithelmetaplasien als möglicher Ursprung für Plattenepithelkarzinome. **c** Urotheliale Metaplasie. **d** Chondroosteogene Metaplasie in einem kribriformen Karzinom

Mesonephrogene duktale Reste und Adenome sowie Cowper-Drüsen können ebenfalls differenzialdiagnostische Hürden gegenüber Karzinomen sein (Abb. 4.3a).

## Metaplasien

Der Ersatz des sekretorischen Drüsenepithels durch plattenepithelial differenzierte Basalzellen bzw. Urothel ist in der Prostata relativ häufig und wird unter den tumorähnlichen Veränderungen aufgeführt (Tab. 4.2). Chronische Reizzustände wie Entzündung, Sekretstau, Konkrementbildung, Traumata (z. B. TURP), Kreislaufstörungen mit Infarkten und ein Ungleichgewicht zwischen Androgen- und Östrogenspiegel mit Überwiegen von Östrogenen im Rahmen der BPH und vor allem durch Östrogentherapie bei Karzinomen führen vornehmlich zu Plattenepithelmetaplasien (Abb. 4.3b). Das metaplastische Plattenepithel ist ER-positiv. Trotz hoher Proliferation ist ein Übergang von Plattenepithelmetaplasien in Karzinome äußerst selten. Es sind nur wenige sog. östrogenbedingte Plattenepithelkarzinome bekannt geworden. Die Differenzialdiagnose zwischen Urothelmetaplasie und in die Prostata eingebrochenem Low-grade-Urothelkarzinom der Harnblase kann mitunter schwierig sein (Abb. 4.3c, Tab. 4.3) [26, 55, 67, 94, 237].

Eine Rarität sind chondroosteogene Metaplasien, die offenbar als mesenchymale (stromale) Metaplasien durch Malignome, wie im vorliegenden Fall durch ein kribriformes High-grade-Karzinom, initiiert werden können (Abb. 4.3d).

## Kreislaufstörungen

Die seltenen Kreislaufstörungen der Prostata werden im Rahmen der BPH besprochen, da sie im Zusammenhang mit dieser Erkrankung am häufigsten vorkommen.

## Entzündungen

**Definition.** Die Prostatitis umfasst alle die Drüse betreffenden Entzündungsprozesse, wobei generell zwischen akuten bakteriellen und chronischen, zumeist abakteriellen und sehr oft granulomatösen, teilweise tumorartigen Formen (s. Tab. 4.2) unterschieden werden kann.

**Tab. 4.2** WHO-Klassifikation der Prostatatumoren [55]

| Epitheliale Tumoren | |
|---|---|
| *Glanduläre Neoplasien* | |
| Adenokarzinom (azinär) | 8140/3 |
| – Atrophisch | |
| – Pseudohyperplastisch | |
| – Schaumzellig | |
| – Muzinös | 8480/3 |
| – Siegelringzellig | 8490/3 |
| – Onkozytisch | 8290/3 |
| – Lymphoepitheliom ähnlich | 8082/3 |
| Karzinom mit spindelzelliger Differenzierung (Karzinosarkom, sarkomatoides Karzinom) | 8572/3 |
| Prostatische intraepitheliale Neoplasie (PIN) | |
| Prostatische intraepitheliale Neoplasie, Grad III | 8148/2 |
| (Intra)- Duktales Adenokarzinom | 8500/3 |
| – Kribriform | 8201/3 |
| – Papillär | 8260/3 |
| – Solide | 8230/3 |
| *Urotheliale Tumoren* | |
| Urothelkarzinom | 8120/3 |
| Plattenepitheliale Tumoren | |
| – Adenosquamöses Karzinom | 8560/3 |
| – Plattenepithelkarzinom | 8070/3 |
| *Basalzelltumoren* | |
| Basalzelladenom | 8147/0 |
| Basalzellkarzinom | 8147/3 |
| *Neuroendokrine Tumoren* | |
| Endokrine Differenzierung in Adenokarzinomen | 8574/3 |
| Karzinoidtumor | 8240/3 |
| Kleinzelliges Karzinom | 8041/3 |
| Paragangliom | 8680/1 |
| Neuroblastom | 9500/3 |

| Epitheliale Tumoren | |
|---|---|
| **Prostatische Stromatumoren** | |
| Stromatumor mit unklarem malignem Potenzial | 8935/1 |
| Stromasarkom | 8935/3 |
| **Mesenchymale Tumoren** | |
| Leiomyosarkom | 8890/3 |
| Rhabdomyosarkom | 8900/3 |
| Chondrosarkom | 9220/3 |
| Angiosarkom | 9120/3 |
| Malignes fibröses Histiozytom | 8830/3 |
| Maligner peripherer Nervenscheidentumor | 9540/3 |
| Hämangiom | 9120/0 |
| Chondrom | 9220/0 |
| Leiomyom | 8890/0 |
| Granularzelltumor | 9580/0 |
| Hämangioperizytom | 9150/1 |
| Solitärer fibröser Tumor | 8815/0 |
| **Hämatologische Tumoren und Lymphome** | |
| Lymphome | |
| Leukämien | |
| **Sonstige Tumoren** | |
| Zystadenom | 8440/0 |
| Nephroblastom (Wilmstumor) | 8960/3 |
| Rhabdoidtumor | 8963/3 |
| Keimzelltumoren | |
| – Dottersacktumor | 9071/3 |
| – Seminom | 9061/3 |
| – Embryonales Karzinom und Teratom | 9081/3 |
| – Choriokarzinom | 9100/3 |
| Klarzelliges Adenokarzinom | 8310/3 |
| Melanom | 8720/3 |
| **Tumorähnliche Veränderungen** | |
| Noduläre Hyperplasie | |

**Tab. 4.2** (*Fortsetzung*)

| Epitheliale Tumoren | |
|---|---|
| Andere Hyperplasien | 7203/0 |
| Basalzellenhyperplasie | |
| Sklerosierende Adenose | |
| Atrophieassoziierte Veränderungen | 5800/0 |
| sog. postatrophische Hyperplasie | |
| Plattenepithelmetaplasie | 7322/0 |
| Entzündungen | |
| Chronische Prostatitis | 4300/0 |
| Granulomatöse Prostatitis | 4400/0 |
| Malakoplakie | 4318/0 |

**Epidemiologie.** Die bakterielle Prostatitis ist selten, der prostatisch-kongestive Entzündungskomplex oder das Prostatitissyndrom als abakterielle Form dagegen häufig.

Die bakterielle Prostatitis kann unter entsprechenden Bedingungen bereits vor dem 50. Lebensjahr auftreten, bevorzugt aber auch wie die abakteriellen und chronischen Prostatitisformen das höhere Lebensalter.

**Pathogenese.** Die bakteriellen Entzündungen der Prostata entstehen entweder urethrogen aszendierend, urinogen deszendierend (aus der Harnblase oder Niere) oder spermiokanalikulär (aus den Samenblasen). Selten sind lymphogene oder hämatogene Abszesse in der Prostata als Folge einer Septikopyämie bei Osteomyelitis, Endokarditis oder Tonsillarabszess. Außer Bakterien kommen als Erreger auch Chlamydia trachomatis oder Ureaplasma urealyticum in Frage.

Die abakterielle, nicht erregerbedingte und chronische Prostatitis hat verschiedene Ursachen (s. später). Am häufigsten ist sie die Folge einer anhaltenden Sekretstauung in Prostatadrüsen bei nodulärer Prostatahyperplasie („Stauungsprostatitis“) oder die Folge von urologischen Eingriffen und Behandlungen (z. B. TURP, Katheterismus, BCG-Installation) [26, 94].

## Akute Prostatitis

Die akute Prostatitis ist bakteriell bedingt und mit einem akuten klinischen Geschehen verbunden. Histologisch finden sich fokale eitrig-abszedierende und/oder diffus-phlegmonöse granulozytäre Infiltrate, wobei das sekretorische Epithel der Drüsen zerstört wird, die Basalzellen jedoch meist erhalten bleiben (Abb. 4.4a). Der Übergang in eine chronische Verlaufsform ist selten. Differenzialdiagnostisch kann das klinische Bild einer akuten Prostatitis durch eine Prostatakongestion vorgetäuscht werden. Das Prostataexprimat ist jedoch im letzteren Fall leukozytenfrei und steril [94].

## Chronische Prostatitis

Die chronische („unspezifische“) Prostatitis ist zumeist eine sog. Stauungsprostatitis (kongestive Prostatitis) (Abb. 4.4b) und ist in diesem Fall mit einer paraurethralen nodulären Prostatahyperplasie assoziiert (s. auch BPH). Zusätzlich werden als Erreger Chlamydia trachomatis oder Ureaplasma urealyticum diskutiert. Histologisch sind fokal die prostatischen Drüsen von Makrophagen, z. T. auch von Granulozyten mitunter abszessartig ausgefüllt. In fortgeschrittenen Stadien ist das Drüsenepithel destruiert. Das umgebende periglanduläre oder periduktale Stroma ist von Lymphozyten und Makrophagen durchsetzt (Abb. 4.4c). Bei längerem Bestehen einer Stauungsprostatitis kann es zur Eindickung und Verkalkung des entzündlichen makrophagenreichen Exsudats mit Bildung von Prostatolithen kommen [94].

## Diffuse interstitielle Prostatitis

Bei der diffusen interstitiellen Prostatitis, die möglicherweise eine schwere protrahierte Verlaufsform der oben beschriebenen chronischen Prostatitis darstellt, steht eine Infiltration mit B- und T-Lymphozyten sowie Plasmazellen ganz im Vordergrund. Im fortgeschrittenen Stadium überwiegen dann T-Lymphozyten (s. Abb. 4.4c). Damit verbunden ist eine Destruktion der Drüsen mit Verlust der PSA- oder PAP-Expression im sekretorischen Epithel und der Keratinexpression in den Basalzellen. Die verbliebenen Epithelzellen sind unregelmäßig groß und enthalten wie atypische Prostataepithelien prominente Nukleolen. Bei langer Dauer der Erkrankung kann es zum Bild der ausgebrannten chronischen Prostatitis kommen. Das Interstitium ist sklerosiert. Drüsenformationen sind nicht mehr erkennbar [94].

Eine Sonderform der diffusen interstitiellen Prostatitis ist die *IgG4-assoziierte Prostatitis*. Die IgG4-assoziierte Entzündung mit Sklerose gehört zu einem neu beschriebenen Syndrom unbekannter Ursache, das sich in zahlreichen Organen, einschließlich der Prostata, manifestieren kann und am häufigsten im Pankreas als au-

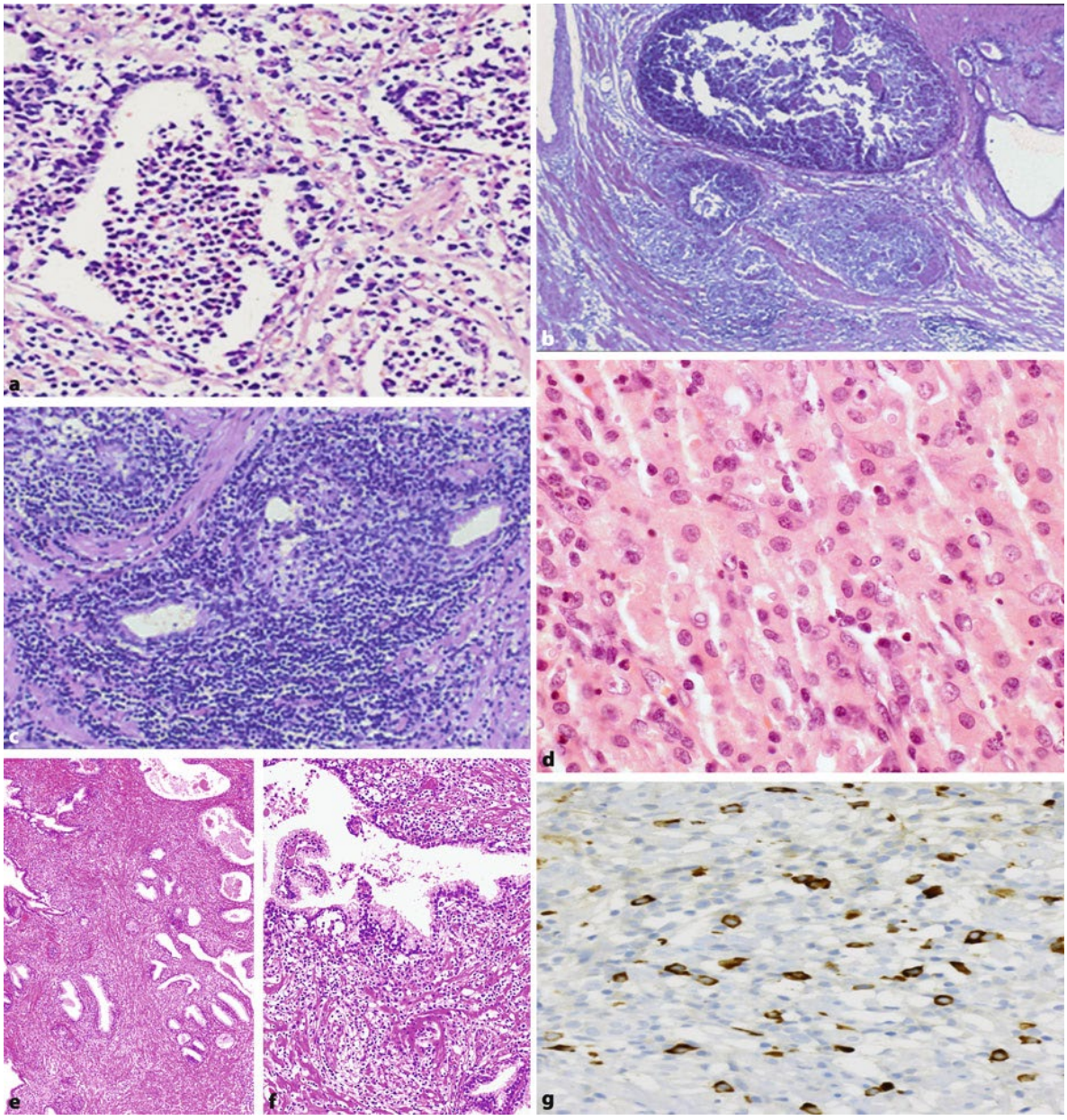



**Abb. 4.4a–g** Prostatitis. **a** Akute eitrige Prostatitis. **b** Glandulärer Abszess mit ausgeprägter destruktiver periglandulärer Stauungsprostatitis. Tritt bei chronischem Sekretstau (Kongestion) im Rahmen einer BPH auf. **c** Diffuse chronische Prostatitis. **d** Makrophagenreiche Prostatitis bei Malakoplakie. **e**,**f** IgG4-vermittelte lymphoplasmazelluläre Prostatitis mit storiformer Fibrose. **g** Zahlreiche IgG4-positive Plasmazellen bei IgG4-vermittelter Prostatitis

toimmune Pankreatitis Typ 1 diagnostiziert wird [226]. Klinisch finden sich neben der organbezogenen Entzündungssymptomatik erhöhte IgG4-Serumspiegel, die nach Steroidtherapie abfallen. Eine ungewöhnlich starke lymphoplasmazelluläre interstitielle Prostatitis, die mit einer obstruierenden Venulitis und einer storiformen Fibrose einhergeht und differenzialdiagnostisch auch an lymphatische Neoplasien erinnert, sollte immunhistochemisch auf ihren Gehalt an IgG4-positiven Plasmazellen untersucht werden. Diagnostisch ist ein signifikanter Anstieg der IgG4-positiven Plasmazellen, der bei >40 pro HPF liegt (Abb. 4.4f,g) [178, 218a, 225, 244].

Differenzialdiagnostisch wichtig ist die Abgrenzung der chronischen Prostatitis von sklerosierenden Formen des Prostatakarzinoms (s. Tab. 4.3). Der immunhistochemische Nachweis von Entzündungszellen durch Marker der Entzündungszellen erhärtet den Befund einer chronisch sklerosierenden Prostatitis. Der Nachweis

**Tab. 4.3** Gegenüberstellung von häufigen Differenzialdiagnosen in der Prostatakarzinomdiagnostik (s. auch Text)

| Karzinom | Präneoplastische und benigne Veränderungen |
|---|---|
| *Stanze* | |
| Adenokarzinom | Chronische granulomatöse Prostatitis (in 10–20 % mit PCa) |
| *Stanze, TURP, Resektat* | |
| Duktales PCa | HGPIN (fragmentierte Basalzelllage) |
| Kribriformes PCa | kribriforme HGPIN (in 40–60 % mit PCa) |
| Siegelringzellkarzinom | Metastasen intestinaler Karzinome, verschleimendes Harnblasenkarzinom |
| Schaumzelliges PCa | Schaumzellige PIN |
| Solides adenoid-zytisches Basalzellkarzinom | Basalzellhyperplasie |
| Intraprostatisch wachsendes Urothelkarzinom | Urothelmetaplasie |
| Atrophisches PCa | Partielle Atrophie (manchmal basalzellfrei!) |
| *Stanze und TURP* | |
| Pseudohyperplastisches PCa | BPH |
| Adenokarzinom | Kleindrüsige Adenose, sklerosierende Adenose |
| *TURP* | |
| Anterozentrales PCa | Atypische adenomatöse Hyperplasie (Adenose) |
| *Stanze* | |
| Peripheres PCa | Atypische, kleindrüsige Proliferation (ASAP) oft Verwechselung mit „AAH“ (immunhistochemische Abklärung oder Biopsie-Kontrolle zur Sicherung eines PCa) |

von PSA oder PAP in diffuser Expression in den spindelzelligen, z. T. erheblich atypischen Elementen sichert den Befund eines Prostatakarzinoms. Bei dichten fokalen oder diffusen lymphozytären Stromainfiltrationen der Prostata ist eine weitere Differenzialdiagnose das maligne Lymphom (s. Tab. 4.3) [55, 94].

## Granulomatöse Prostatitis

### *Stauungsbedingte unspezifische granulomatöse Prostatitis*

Diese gelegentlich tumorartige Veränderung (s. Tab. 4.2) ist in 1–3 % der Prostatabiopsien zu finden. Unter den chronischen Prostatitiden macht diese granulomatöse Form etwa 20 % aus.

Ätiologisch kommt es sekundär im Rahmen einer Stauungsprostatitis (s. o.) zu einer granulomatösen Reaktion durch den Kontakt des Stromas mit dem aus Drüsenlichtungen austretenden Prostatasekret (s. Abb. 4.4b). Dabei entwickeln sich offenbar auch Autoantikörper. Auf eine autoimmunologische Entzündung deuten dabei Beobachtungen hin, in denen das morphologische Bild der granulomatösen Prostatitis von einer nekrotisierenden Vaskulitis und von Granulomen mit fibrinoiden Nekrosen beherrscht wird.

Die Konsistenz der Prostata ist deutlich vermehrt, die Oberfläche ist höckrig und lässt oft an ein Karzinom denken. Das Interstitium wird von einem entzündlichen Infiltrat aus Makrophagen, Epitheloidzellen, T-Lymphozyten und aktivierten Fibroblasten durchsetzt. Dabei finden sich innerhalb von Granulomen auch reichlich mehrkernige Lysozym-positive Riesenzellen, teils vom ungeordneten, teils vom geordneten Typ. Die granulomatöse Entzündung ist in 70 % fokal, in 30 % der Fälle diffus. Sie ist stark destruktiv. Das histologische Bild ist durch 3 Stadien geprägt [123]:

1. Drüsendestruktion mit Invasion von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten und Makrophagen. Die Drüsenlichtungen sind mit Zelldetritus und Leukozyten angefüllt.
2. Granulombildung mit reichlich Makrophagen und Riesenzellbildungen.
3. Sklerose und Narbenbildung.

Die Differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber wenig differenzierten bis undifferenzierten Prostatakarzinomen ist durch eine positive PAS-Reaktion der Makrophagen gegenüber den undifferenzierten, PAS-negativen Karzinomzellen möglich. Der positive Ausfall von PSA und PAP in dem diffusen Infiltrat stützt die Diagnose eines Karzinoms, während der positive Nachweis von Lysozym und T-Zell-Markern bzw. LCA und evtl. auch Alpha-1-Antichymotrypsin die Diagnose einer granulomatösen Prostatitis erhärtet. In 10–12 % der Fälle muss jedoch auch mit der Kombination einer granulomatösen Prostatitis und eines Karzinoms gerechnet werden [94] (s. Tab. 4.3).

### *Allergische granulomatöse Prostatitis*

Bei dieser Prostatitis wird das entzündliche Infiltrat durch eosinophile Granulozyten dominiert. Häufig leiden diese Patienten an Asthma bronchiale [71].

### *Post-TURP-Prostatitis*

Sieben bis zehn Tage nach transurethraler Prostataresektion (TURP), z. T. auch persistierend über mehrere Wochen und Monate, kommt es zur Entwicklung von makrophagen- und epitheloidzellreichen Granulomen mit mehrkernigen Riesenzellen überwiegend vom ungeordneten, z. T. auch vom geordneten Typ (Abb. 4.5a). Nicht selten enthalten die Riesenzellen eisennegatives bräunliches Pigment als Reste der elektrochirurgisch erzeugten Gewebsnekrosen [94, 97]. Selten findet man ein eosinophilenreiches entzündliches Infiltrat wie bei „allergischer“ Prostatitis [94, 97]. Längere Zeit nach der TURP kann sich eine spindelzellreiche granulomatöse Reaktion ausbilden (Abb. 4.5b), die Ausgangspunkt für die Entwicklung eines postoperativen Spindelzelltumors sein kann (s. Kap. „Mesenchymale Tumoren“, s. Abb. 4.16a).

Differenzialdiagnostisch muss gelegentlich eine Tuberkulose ausgeschlossen werden, besonders wenn in den TURP-Granulomen kleine Nekrosen vorliegen. Klarheit schafft die Anamnese und, wenn noch notwendig, die Molekularpathologie durch den Nachweis mykobakterieller DNA.

### *Tuberkulöse Prostatitis*

Die Urogenitaltuberkulose steht immer noch an erster Stelle der extrapulmonalen hämatogenen Tuberkulose. Obwohl die Prostata in mehr als 2/3 der Fälle betroffen ist, ist eine isolierte Tuberkulose der Prostata eine große Rarität. Die tuberkulösen Granulome liegen oft in der Peripherie der Prostata und können mit einer höckrigen Oberfläche ein Karzinom vortäuschen. Neben ausgedehnten käsigen Nekrosen, resorptiven und soliden riesenzellhaltigen Granulomen können auch große Kavernen entstehen mit Übergreifen auf Samenblasen, Nebenhoden und Ductus deferentes. Hier liegt die Quelle für rezidivierende hämatogene Streuungen [26, 94] (Abb. 4.5c,d).

### *Malakoplakie*

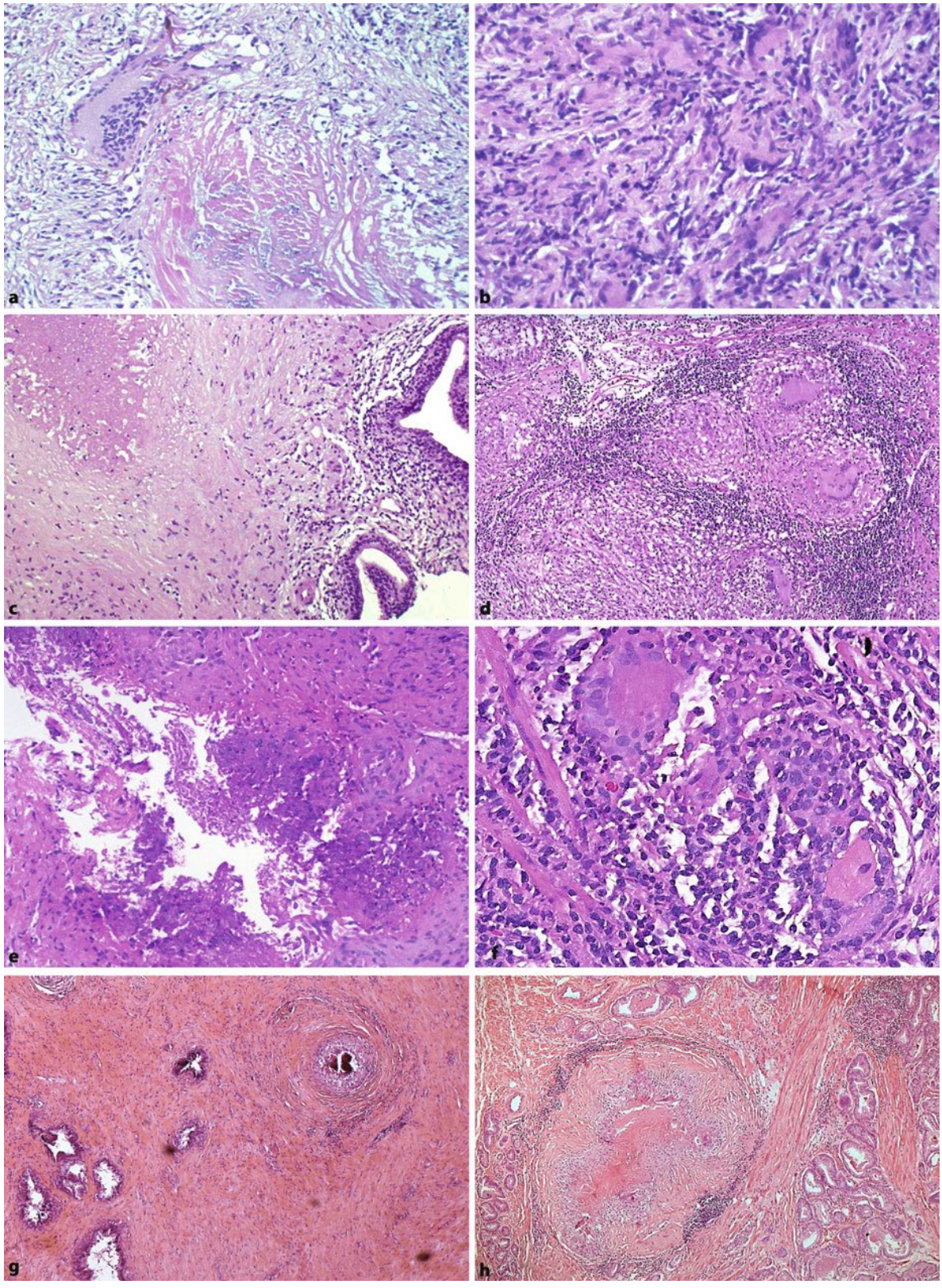
Es handelt sich um eine tumorartige Sonderform der granulomatösen Prostatitis (s. Tab. 4.2), die mit einer Malakoplakie der Harnblasenschleimhaut und der Urethra einhergeht Das Granulationsgewebe ist reich an großen Makrophagen, die rundliche bis ovale, konzentrisch geschichtete Körperchen, sog. Michaelis-Gutmann-Körperchen, einschließen. Diese Körperchen sind PAS-, Eisen- und Sudan-Schwarz-B-positiv. Es handelt sich um verkalkte, nicht vollständig abgebaute, gramnegative Bakterienanteile, vornehmlich der E. -coli-Gruppe. Pathogenetisch liegt eine gestörte Makrophagenfunktion mit defektem lysosomalem Enzymsystem vor (s. Abb. 4.4d) [26, 94].

### *Sonstige granulomatöse Prostatitiden*

Weitere granulomatöse Reaktionen durch bestimmte Erreger sind bei atypischen Mykobakteriosen, Bruzellose und Aktinomykose zu beobachten. Parasiten wie Bilharziose oder Mykosen, z. B. Blastomykosen, können ebenfalls eine granulomatöse Prostatitis hervorrufen [94] (Abb. 4.5 g). Nicht selten findet sich auch eine granulomatöse Prostatitis mit akuten nekrotischen und granulomatös-resorptiven, riesenzellhaltigen Stadien bei einer BCG-Behandlung der Harnblase wegen eines urothelialen Karzinoms (s. Abb. 4.4e,f). Sie ist eine wichtige Differenzialdiagnose gegenüber der Tuberkulose [94]. Tuberkelartige Reaktionen mit zentralen Nekrosen können auch nach einer Prostatapunktion wegen eines Karzinoms auftreten (Abb. 4.5h). Eine Rarität ist die granulomatöse Prostatitis bei der Wegener-Granulomatose [32].

## Benigne Prostatahyperplasie

**Definition.** Es handelt sich um eine nichtneoplastische tumorartige Vergrößerung der Prostata durch eine Hyperplasie der Stromazellen und der Drüsen (s. Tab. 4.2).


a
b
c
d
e
f
g
h

**Epidemiologie.** Die benigne noduläre, paraurethrale Prostatahyperplasie (BPH) ist eine der häufigsten Erkrankungen beim Mann im höheren Lebensalter. 80 % aller Männer über 40 Jahren leiden an den urodynamischen Folgen einer BPH. Die BPH findet sich zu 16 % in der Altersgruppe 40 bis 49, zu 50 % in der Altersgruppe 50 bis 59 und bereits in 75 % in der Altersgruppe 60 bis 69 Jahre [97].

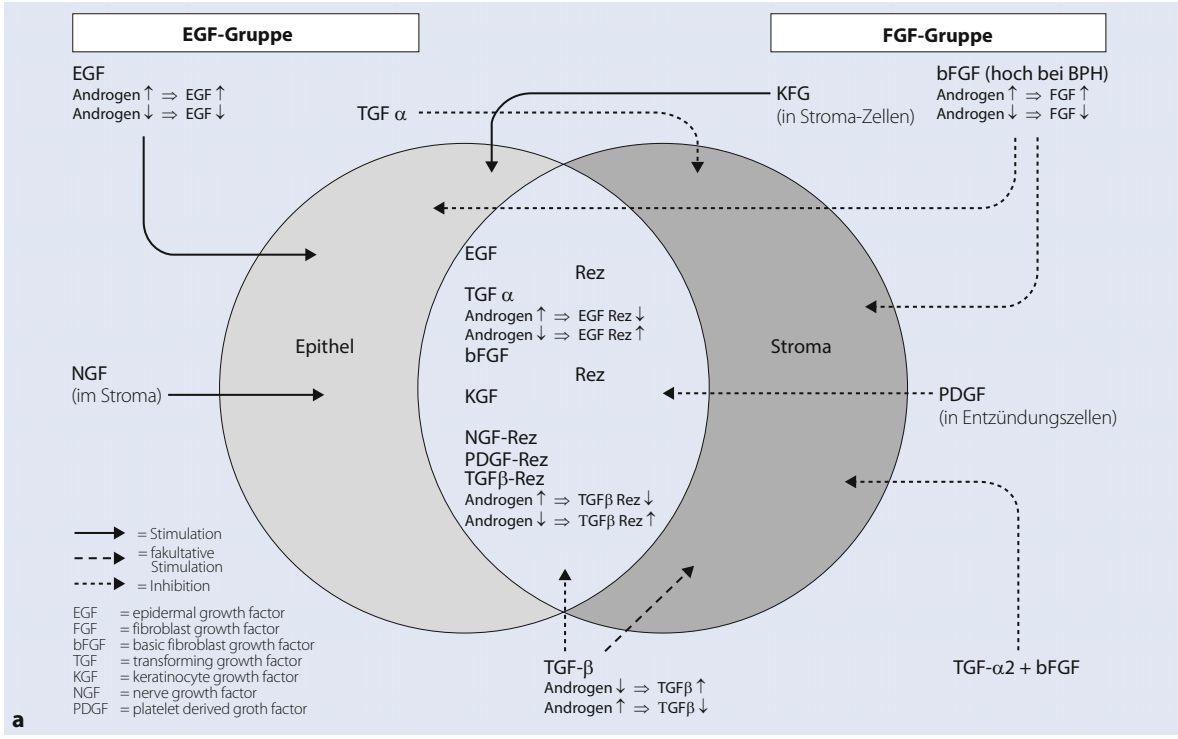
**Ätiologie und Pathogenese.** Die Ätiologie der benignen Prostatahyperplasie ist bis heute in vielen Aspekten noch ungeklärt. Ursächlich sind jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit altersbedingte Veränderungen der intraprostatischen, hormonell gesteuerten Stoffwechselvorgänge. Die Entwicklung der BPH wird durch das Lebensalter des Patienten und die Funktionsfähigkeit der Hoden reguliert. Männer, die vor der Pubertät kastriert worden sind, entwickeln keine BPH. Nach chirurgischer oder medikamentöser Kastration kommt es zur Verkleinerung der Prostata, bei Androgenzufuhr nimmt die Prostata wieder an Volumen zu. Alles dies deutet daraufhin, dass eine beim Mann mit dem Alter einsetzende hormonelle Dysbalance bei sinkenden Testosteron- und auch Östrogenspiegeln zu einer BPH führt. Durch klinische Studien mit 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren ist deutlich geworden, dass diesem Enzym für die Pathogenese der BPH eine besondere Bedeutung zukommt. Es konvertiert Testosteron zu Dihydrotestosteron (DHT), das das eigentlich effektive Androgen in der Prostata darstellt und das sich in der hyperplastischen Prostata um das 3- bis 6fache gesteigert findet. Die 5-Alpha-Reduktase-2 wird vor allem von stromalen Zellen exprimiert, die sich so mit den epithelialen Zellen in einem bilateralen „cross-talk" befinden. Im Rahmen der epitheliostromalen Interaktion, bei der auch die hormonregulierten Wachstumsfaktoren eine Rolle spielen, die mit ihren Effekten auf die verschiedenen Prostatakompartimente in der Abb. 4.6a dargestellt sind, initiiert das DHT die Transkription proliferationsassoziierter Gene in stromalen und epithelialen prostatischen Zellen. Die sekretorischen Zellen wie die Basalzellen werden dabei sehr unterschiedlich von den Wachstumsfaktoren beeinflusst. Da der Wachstumsfaktor TGF-Beta auch Einfluss auf die Apoptose nimmt, ist möglicherweise die BPH mehr die Folge einer reduzierten Apoptose denn einer gesteigerten Proliferation [245]. Bei voll ausgebildeter Hyperplasie überwiegt die stromale Komponente den Anteil der Drüsen. Bei diesem insgesamt sehr langsam ablaufenden proliferativen Prozess in der Transitionalzone wird die periphere Zone langsam kapselförmig komprimiert [97].

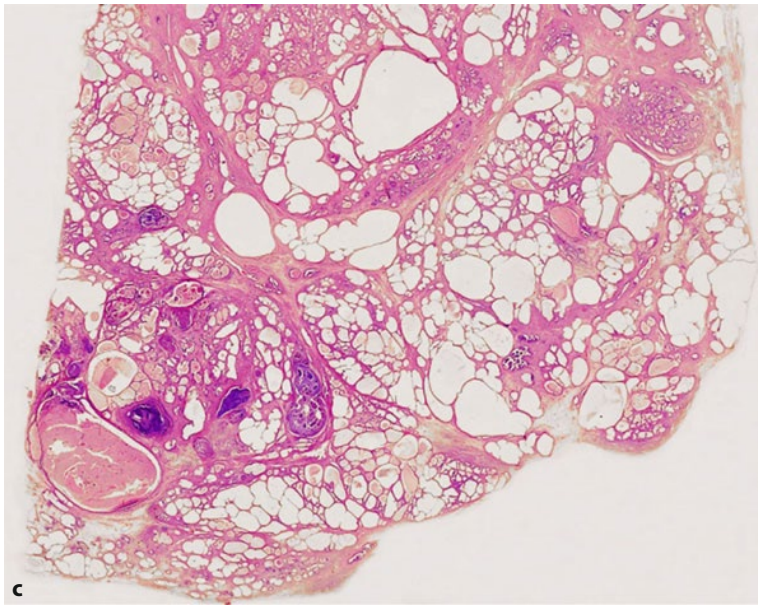
**Morphologie.** *Makroskopisch* ist die BPH durch eine knotig aufgebaute Vergrößerung der Prostata charakterisiert, die in dokumentierten Einzelfällen bis zu 400 g Gewicht erreichen kann. Die Schnittfläche der Knoten ist teils solide, teils mikro- und makrozystisch strukturiert. Dabei kann es zu einer ausschließlichen Hyperplasie der Seitenlappen oder einer dominierenden Vergrößerung des sog. Mittellappens kommen (s. Abb. 4.6b). In den meisten Fällen liegt jedoch eine Kombination vor. Durch die Stenose des prostatischen Teils der Harnröhre kommt es zur Dilatation der Harnblase und einer unregelmäßigen muskulären Verbreiterung der Harnblasenwand („Balkenharnblase"). Nicht selten können von der Schnittfläche zähe Sekretpfröpfe abgepresst werden, oder es entleeren sich größere Konkremente aus den Gängen. Die Konsistenz reicht von derb-elastisch bis schwammig, je nach Anteil der glandulär-zystischen oder fibromuskulären Komponenten (s. Abb. 4.6c,d).

In einer makro- und mikronodulären hyperplastischen Prostata sind Karzinomherde mit bloßem Auge nicht zu erkennen. Selbst größere Karzinome der Transitionalzone können wegen ihres bisweilen knotigen Wachstumsmusters als Teil der BPH missinterpretiert werden. Deshalb ist eine histologische Untersuchung von Ektomie- oder TUR-Präparaten notwendig (s. Abb. 4.6c) [94].Mikroskopisch besteht die hyperplastische Prostata aus reinen fibroleiomyomatösen Knoten oder aus reinen glandulären und glandulär-zystischen Abschnitten (Abb. 4.6c–e). Je nach Zellanteil werden unterschieden: unreife mesenchymale (embryonale), fibroblastische, gemischt-fibromuskuläre und glatt-muskuläre Knoten. Die bindegewebigen Knoten sind stärker vaskularisiert als die reinen leiomyomatösen Noduli. Je nach Stärke der Hyperplasie haben sich intraglanduläre Papillen ausgebildet mit einem schmalen kapillarführenden Stroma. Das Epithel kann jedoch auch abflachen oder sich zu kribriformen Mustern ausbilden (Abb. 4.6f). Eine diffuse bis knotige kleindrüsige Adenose in der Peripherie mit Basalzellhyperplasie in der Transitio-

**Abb. 4.5a–h** Granulomatöse Prostatitis. **a** Granulomatöse Post-TURP-Prostatitis mit mehrkernigen Fremdkörperriesenzellen, die bräunliches, karbonisiertes Material enthalten. **b** Granulomatöse spindelzellhaltige Post-TURP-Prostatitis, Vorstadium eines postoperativen Spindelzelltumors (s. auch Abb. 4.16a). **c** Granulomatöse Prostatitis mit käsiger Nekrose bei Tuberkulose. **d** Epitheloidzellige Granulome mit geordneten Riesenzellen bei Tuberkulose der Prostata. **e** Nekrotisierende und granulomatöse BCG-Prostatitis bei Therapie eines Blasenkarzinoms. **f** Resorptive granulomatöse BCG-Prostatitis mit geordneten Riesenzellen vom Langhans-Typ. **g** Granulomatöse Prostatitis bei Bilharziose. **h** Prostatitis als Folge einer Biopsie in einem Adenokarzinom: riesenzellhaltiges und epitheloidzelliges Granulom mit zentraler Nekrose

nalzone der Prostata (Abb. 4.6g) – wenn sie durch eine Biopsie diagnostiziert wurde –, kann differenzialdiagnostisch Schwierigkeiten bei der Abgrenzung zu Karzinomen machen (s. Tab. 4.3) [151].



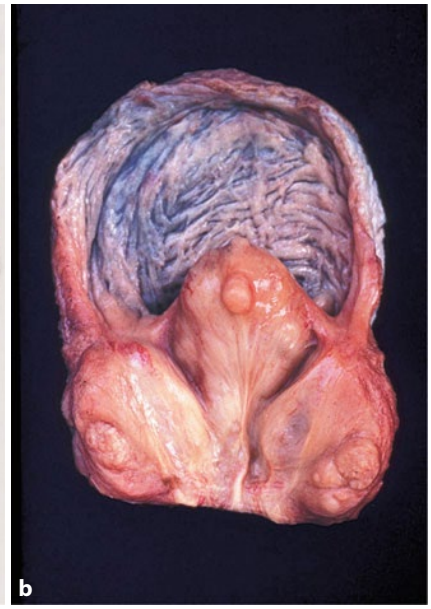
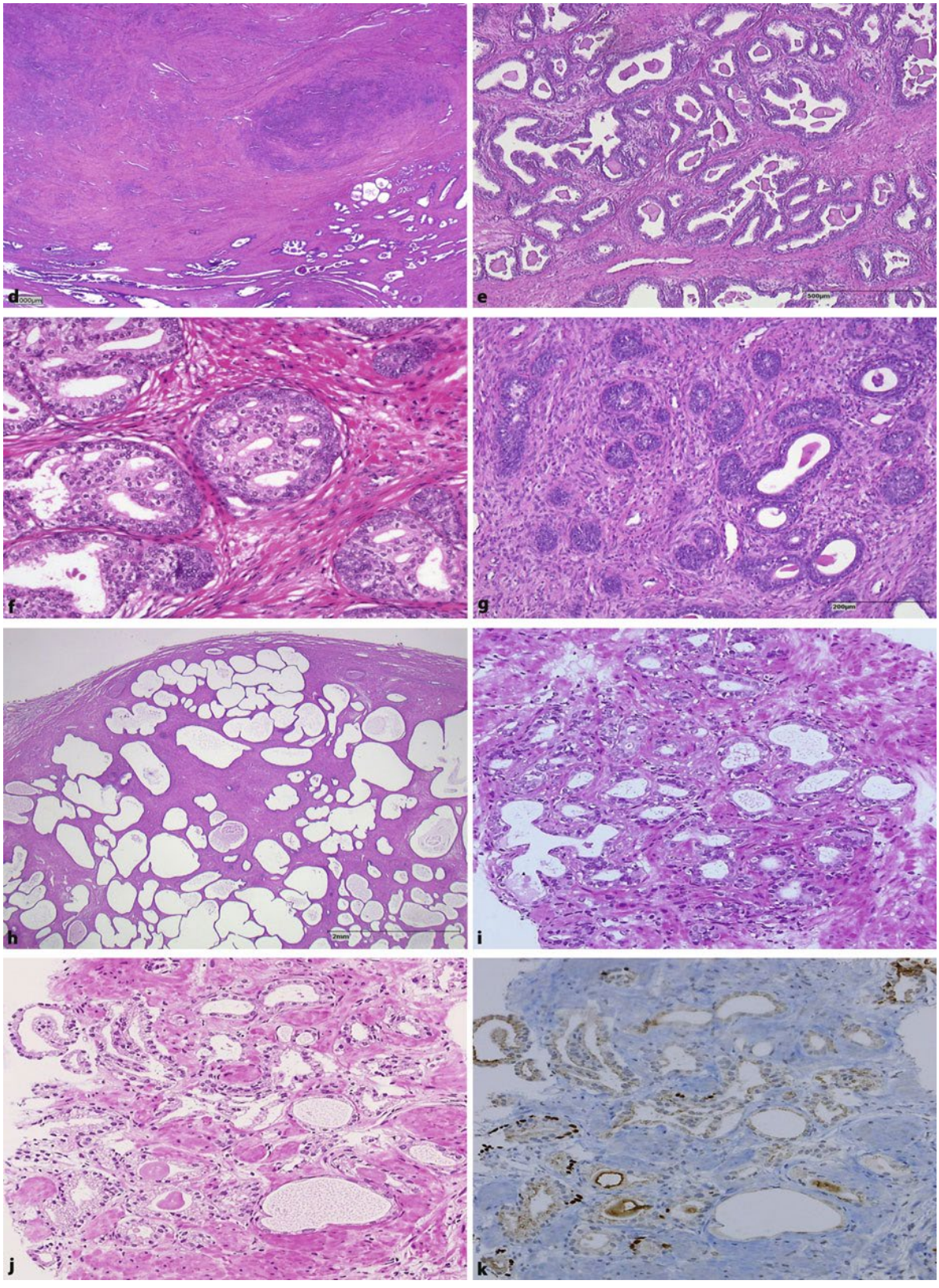




**Abb. 4.6a–k** Benigne Prostatahyperplasie (BPH). **a** Effekte der Wachstumsfaktoren auf die verschiedenen Prostatakompartimente bei der Entwicklung der BPH. **b** BPH mit Seiten- und extremer Mittellappenhyperplasie. Dilatation und muskuläre Hypertrophie der Harnblase durch prostatische Stenose (Präparat und Bild: Prof. Klöppel, München). **c** BPH: glandulär-zystische Hyperplasie. Zusätzlich kleine Karzinomherde in der Transitionalzone. **d** BPH: knotig fibromuskulärer Anteil. **e** BPH: nodulär-glanduläre Hyperplasie. **f** BPH: kribriforme Hyperplasie. **g** BPH: Basalzellhyperplasie. **h** BPH: zystische Atrophie. **i** BPH: lobuläre Atrophie. **j** BPH: partielle Atrophie. **k** BPH: partielle Atrophie mit teilweise immunhistochemisch p63-negativen basalzellfreien Drüsen


d
e
f
g
h
i
j
k

**BPH und Entzündung.** In der üblichen stromoglandulären Prostatahyperplasie finden sich häufig ausgeweitete Drüsenlichtungen mit gestautem Sekret und reichlich speichernden Makrophagen sowie auch einzelnen polymorphkernigen Granulozyten unter dem Bild der sog. Stauungsprostatitis (s. dort). Das hyperplastische Drüsenepithel ist abgeflacht und z. T. destruiert. Periglandulär finden sich unterschiedlich dichte histo-monozytäre Entzündungsreaktionen, die von einer geringen Begleitreaktion bis hin zu einer schweren Stauungsprostatitis mit Drüsendestruktionen gehen. Letztere findet sich in etwa 30–40 % der Fälle [26, 97].

**Immunhistochemie.** Das fibroleiomyomatöse Gewebe der BPH ist positiv für Vimentin, Desmin und Aktin. Die Basalzellschicht ist durch den Basalzellzytokeratinklon 34βE12 und besser noch durch p63 deutlich markierbar [97]. Die Expression von PSA und PAP ist in den Basalzellen negativ, in den sekretorischen Zellen dagegen positiv (die wiederum negativ für 34βE12 und p63 sind). Vereinzelt kommen auch Chromogranin-A-positive neuroendokrine Zellen zwischen den hyperplastisch-sekretorischen Drüsenepithelien vor [97].

Die Darstellung der Basalzelllage durch 34βE12, CK5/6 oder p63 hat sich bei der Abgrenzung einer typischen von einer atypischen adenomatösen Hyperplasie bzw. prostatischen intraepithelialen Neoplasie (PIN) mäßigen und schweren Grades, einem glandulären Karzinom, einer sklerosierenden Adenose und atypischen Basalzellproliferaten bis hin zum adenoidzystischen Karzinom mit solider Variante bewährt [124] (s. Prostatakarzinomvarianten). Mit zunehmender Atypie wird das Expressionsmuster von CK 34βE12, 5/6 oder p63 fleckförmiger und schwindet entsprechend der Auflösung der Basalzellschicht. Im invasiven Karzinom ist die Keratinexpression wegen fehlender Basalzellen innerhalb der Tumorzellkomplexe negativ (s. Tab. 4.3 und 4.6). Die Basalzellenhyperplasie (s. Abb. 4.6 g) ist durch kräftige Expression vom Basalzellenzytokeratin 34βE12 gekennzeichnet und wird durch die nukleäre Expression von p63 bei fehlender PSA- und PAP-Markierung charakterisiert. Nachweisbar sind auch die nukleären ER und PR, die wiederum in den sekretorischen Zellen fehlen [26, 94, 97]. ER und PR markieren auch kräftig die Rezeptoren in den periglandulären Stromazellen. Der AR ist sowohl im sekretorischen, normalen und hyperplastischen Drüsenepithel, z. T. in Basalzellen sowie in Karzinomzellen, als auch in Fibroblasten im periglandulären Stroma nachweisbar [201].

Insgesamt unterscheidet sich das immunhistochemische Muster der hyperplastischen, stromalen und glandulären Gewebsanteile nicht wesentlich von der normalen Prostata. Die Basalzellen sind der proliferative Pool, nicht dagegen die sekretorischen Zellen. Ihre bereits geringe proliferative Aktivität nimmt weiter ab und ihre Zellverlustrate zu, wenn die BPH endokrin behandelt wird. Sie atrophieren, während die Basalzellen aktiviert werden [166].

**Klinik.** Die Behinderung der Miktion induziert auf Dauer eine muskuläre Hypertrophie der Harnblasenwand („Balkenharnblase"), die sich häufig mit einer chronischen Urozystitis kombiniert. Dies führt zu den typischen klinischen Miktionsbeschwerden und zur chronischen Harnstauung.

**Regressive Veränderungen (Kreislaufstörungen).** Anämische Infarkte finden sich in der Prostata im Wesentlichen bei der BPH. In den Randgebieten der Infarzierungen sind häufig Einblutungen vorhanden. In den erhaltenen Drüsenschläuchen in der Nachbarschaft des Infarkts entwickeln sich plattenepitheliale Metaplasien. Da alte Infarkte zu Vernarbungen führen, können derartige derbe Bezirke bei der Abtastung der Prostata zur Verdachtsdiagnose eines Prostatakarzinoms führen. Überwiegend sind temporäre Durchblutungsstörungen im Rahmen der BPH Ursache für die Infarkte, weniger eine Arteriosklerose. Bei der Panarteriitis nodosa kann auch die Prostata betroffen sein. Thrombenbildungen im Plexus prostaticus werden bei der Obduktion relativ häufig gefunden. Sie haben keine Auswirkungen auf das Prostatagewebe, können jedoch gelegentlich Ausgangspunkt für Lungenembolien werden [26, 94].

## Atrophie

Drei Formen der Atrophie in der Prostata werden unterschieden: einfache, lobuläre (postatrophische Hyperplasie) und partielle Atrophie.

### Einfache Atrophie/zystische Atrophie

Die einfache Atrophie wird in jeder Prostata mit zunehmendem Alter (>30 Jahre) angetroffen. Sie ist durch ein stark abgeflachtes sekretorisches Epithel gekennzeichnet, die lobuläre Drüsenarchitektur bleibt zunächst erhalten und wird durch die Atrophie noch betont. Bei starker Atrophie kann die Abgrenzung von sekretorischem Epithel und Basalzellen schwierig werden. Die Epithelauskleidung wirkt dann oft einreihig und gering atypisch, da die sekretorischen Epithelien untergehen und die verbleibenden Basalzellen z. T. prominente Nukleolen tragen. Eine zystische Atrophie liegt vor, wenn die einfache Atrophie zystisch dilatierte Gänge erfasst (Abb. 4.6h). Im Allgemeinen bereitet die einfache/zystische Atrophie keine diagnostischen Schwierigkeiten.

Die senile Organinvolution mit diffuser Atrophie ist abhängig von der Androgenproduktion und kann ex-

perimentell durch Kastration hervorgerufen werden. Hiervon wird die fokale Drüsenatrophie abgegrenzt, die zumeist Folge einer Kompression durch hyperplastische Knoten ist und durch lang andauernden Sekretstau oder Konkremente hervorgerufen wird. Bei der diffusen Atrophie liegen die z. T. auch zystisch erweiterten Drüsenschläuche dicht beieinander. Auch das periglanduläre Bindegewebe weist Veränderungen auf. Es kommt zu degenerativen Umwandlungen bis hin zur progressiven Hyalinisierung und Sklerosierung entsprechend der sklerosierenden Atrophie oder auch sklerosierenden Adenose. Differenzialdiagnostisch kann die Abgrenzung von mikroglandulären Karzinomen mit Stromafibrose und Sklerose, vor allem nach Strahlenbehandlung, schwierig sein [55, 56, 67, 94, 112].

### Postatrophische Hyperplasie (sog. lobuläre Atrophie)

In zystisch-atrophischen Drüsenarealen kann es zu regenerativen fokalen Epithelaktivierungen mit intraduktalen pseudopapillären Aussprossungen kommen. Häufiger finden sich Mikroazini, die einen zentralen größeren Gang umgeben, was ein lobuläres Muster hervorruft (Abb. 4.6i). Dieses Bild wird auch als postatrophische sekundäre Hyperplasie bezeichnet. Sekretorische Zellen und Basalzellen sind immunhistochemisch differenzierbar. Die mikroglandulären Epithelproliferate können bei der Abgrenzung von präneoplastischen Proliferaten eine wichtige Rolle spielen [26, 67, 94]. Da diese entzündlich-atrophen, aber doch proliferierenden Veränderungen bereits molekulare Veränderungen aufweisen, die sich in der prostatischen intraepithelialen Neoplasie (PIN) gehäuft finden, wird diese auch als proliferative inflammatorische Atrophie (PIA) bezeichnete Läsion als Vorläufer der PIN diskutiert [46].

### Partielle Atrophie

Bei der partiellen Atrophie ist der Prozess der Atrophie noch nicht abgeschlossen. Die Drüsenlumina sind häufig verkleinert; das Epithel ist bereits abgeflacht; Kerne können vereinzelt fehlen; das Zytoplasma ist eosinophil bis amphophil, nach apikal vor dem Kern oft deutlich reduziert, nach lateral noch vorhanden. Die Basalzelllage ist meist reduziert, aber in fragmentierter Form nachweisbar; einzelne Drüsen in einem partiell atrophen Verband dürfen basalzellfrei sein (Abb. 4.6j,k). Alle diese Charakteristika sollten in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung zum azinären Adenokarzinom der Prostata, mit dem es in Stanzbiopsien leicht verwechselt werden kann, hilfreich sein (s. Tab. 4.3) [169].

## Präneoplastische Veränderungen

### Atypische adenomatöse Prostatahyperplasie Adenose

Die AAH oder Adenose ist durch fokale mikroglanduläre Neubildungen mit einreihigem basalem und sekretorisch-luminalem Epithel charakterisiert. Die Veränderungen sind vor allem in der anterozentralen Region („Transitionalzone“) der Prostata lokalisiert und werden darum gehäuft im TURP-Material gefunden. Die neugebildeten Drüsen entwickeln sich zumeist in der Peripherie hyperplastischer Noduli und können sowohl scharf begrenzt als auch randständig infiltrativ sein (s. Abb. 4.7a). Die Drüsen sind deutlich kleiner als bei der BPH, Corpora amylacea sind häufig, auch luminale Kristalloide kommen vor. Nicht selten sind die Drüsenareale durch ein helles Zytoplasma charakterisiert (s. Abb. 4.7c). Proliferationskinetisch sind wie bei der BPH mit Ki67/MIB-1 markierte Zellkerne fast ausschließlich in der Basalzelllage lokalisiert (s. Abb. 4.8k). Fast immer ist eine Basalzellschicht bereits in der HE-Färbung abgrenzbar. An diesen Stellen, zumal wenn auch Kernnukleolen nachweisbar sind, können die Drüsen einem hochdifferenzierten mikroglandulären Prostatakarzinom ähneln (s. Tab. 4.3). Die oft schwierige Differenzialdiagnose kann durch den Einsatz des Basalzellzytokeratins 34βE12 oder des p63 erleichtert werden. Bei Nachweis einer prinzipiell erhaltenen, jedoch fragmentierten Basalzellschicht, liegt eine AAH vor (Abb. 4.7a-d). Beim vollständigen Fehlen der Basalzellen liegt ein Karzinom bzw. der Übergang in ein Karzinom vor (s. Tab. 4.6) [30, 60, 94, 96, 97, 169]. Die Diagnose sollte jedoch nicht allein immunhistochemisch gestellt werden, sondern immer auch auf den entsprechenden histologischen und zytologischen Veränderungen beruhen. Da insgesamt die zellulären und zellkinetischen Veränderungen eher einer BPH-Variante ähneln, ist der präneoplastische Charakter der AAH derzeit immer noch in Diskussion [26, 55, 60, 67, 112, 169].

### Prostatische intraepitheliale Neoplasie

Die PIN liegt typischerweise in der peripheren Zone der Prostata und steht in enger Beziehung zum Adenokarzinom. Sie entwickelt sich in vorbestehenden Drüsen und Gängen und zeigt büschelförmige, mikropapilläre (Abb. 4.8a–c), kribriforme oder flache Muster. Der zelluläre, nukleäre und nukleoläre Atypiegrad ist leicht bis schwer ausgeprägt. Die Basalzelllage ist in leichten Formen intakt, in schweren Formen meist fragmentiert. Das leichte Stadium (low grade PIN) hat keine klinische Relevanz. Die schwere Form, die sog. High-grade-PIN (HGPIN), ist durch Kerne mit prominenten, z. T. exzentrisch gelegenen Nukleolen, die

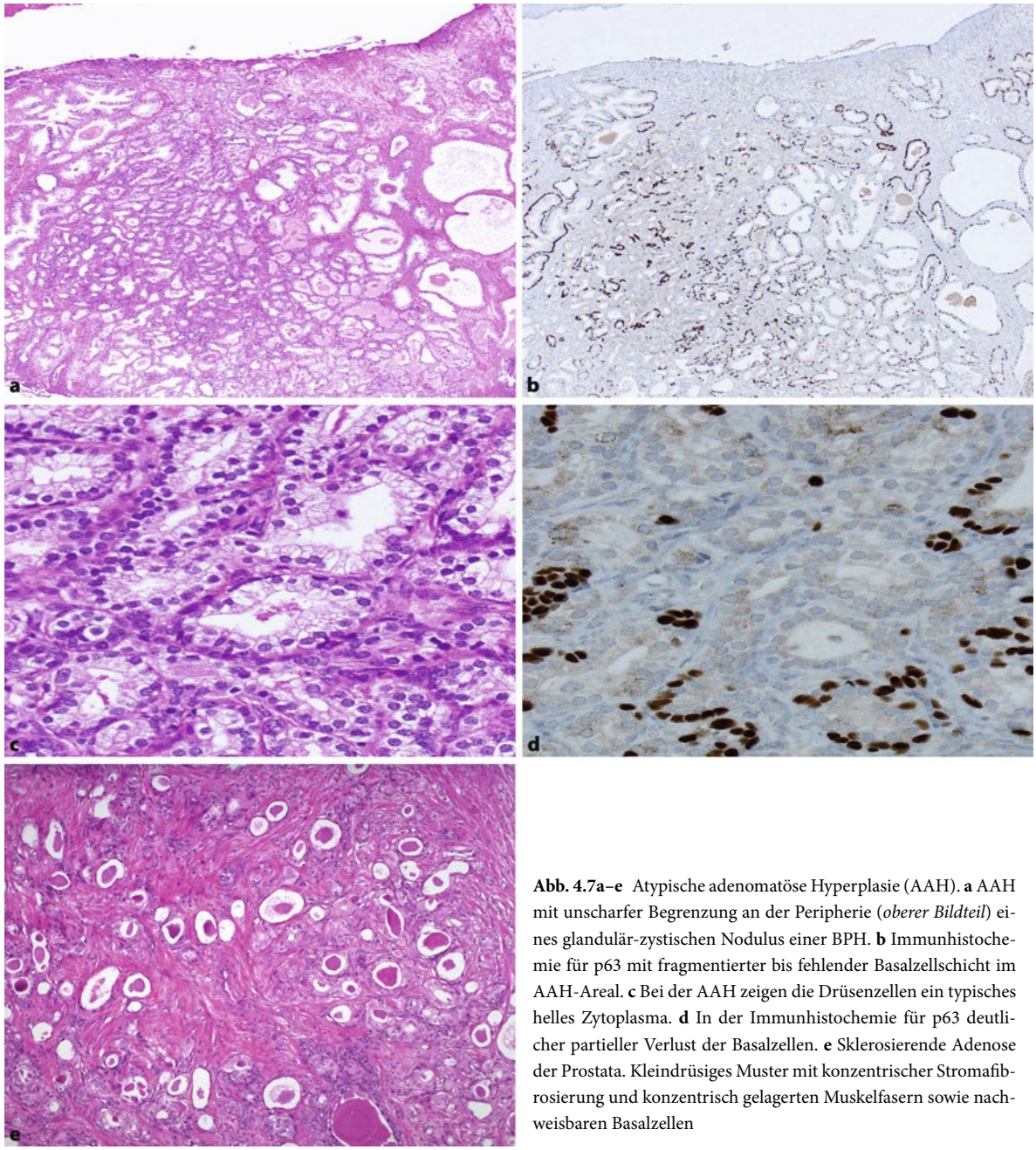



**Abb. 4.7a–e** Atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH). **a** AAH mit unscharfer Begrenzung an der Peripherie (*oberer Bildteil*) eines glandulär-zystischen Nodulus einer BPH. **b** Immunhistochemie für p63 mit fragmentierter bis fehlender Basalzellschicht im AAH-Areal. **c** Bei der AAH zeigen die Drüsenzellen ein typisches helles Zytoplasma. **d** In der Immunhistochemie für p63 deutlicher partieller Verlust der Basalzellen. **e** Sklerosierende Adenose der Prostata. Kleindrüsiges Muster mit konzentrischer Stromafibrosierung und konzentrisch gelagerten Muskelfasern sowie nachweisbaren Basalzellen

problemlos bei stärkerer Vergrößerung erkannt werden, definiert. Sie stellt eine wichtige Differenzialdiagnose zum intraduktalen kribriformen Karzinom dar [24], das im Gegensatz zur HGPIN einen kompletten Verlust der Basalzellen aufweist (Abb. 4.8f,g). Die von Epstein beschriebenen Fälle von basalzellhaltigen Adenokarzinomen der Prostata sind Raritäten [182, 185] (Abb. 4.8h–j). Besondere diagnostische Probleme bereiten atypische Mikroazini, die an eine HGPIN angrenzen. Diese können sowohl HGPIN-Ausläufer darstellen, die eine Basalzelllage vermissen lassen, oder aber ein koexistentes Adenokarzinom sein. In echten Zweifelsfällen ist eine Rebiopsie zur Klärung anzuraten [25, 27, 43, 115] (s. Tab. 4.3). Proliferationskinetisch (Abb. 4.8k), aber auch molekulargenetisch ist die HGPIN ein direkter Vorläufer des peripheren Prostatakarzinoms [21, 23, 27, 29, 72, 133, 134, 167, 193]. Auch die Ergebnisse aus AgNOR-Untersuchungen unterstreichen dies [115, 213]. Ein diagnostisches Hilfsmittel bei der Suche nach einem Karzinom bei bestehender HGPIN kann die Intensität der Razemase (P504S)-Reaktion sein. HGPIN-Drüsen zeigen eine relativ

starke Razemase-Expression in unmittelbarere Nachbarschaft zum Karzinom. Hier ist dann eine Kontrollbiopsie zu erwägen, vergleiche S3-Leitlinie (s. Abb. 4.8d,e).

## Topografie

In anterozentralen Abschnitten der Prostata (Transitionalzone) findet sich die AAH. Sie kann kombiniert sein mit dem anterozentralen (oft inzidenten) Prostatakarzinom [94, 112]. Die PIN ist, wie das klinische Karzinom, in den dorsoperipheren Abschnitten der peripheren Zone der Prostata lokalisiert [25–27].

## Häufigkeit und klinische Bedeutung

Die Häufigkeit der AAH im TURP-Material liegt bei ca. 5 %. Es überwiegen leichte Atypieformen, in seltenen Fällen können jedoch auch schwere Atypien in einer adenomatösen Hyperplasie vorliegen, die dann in hoch bis mäßig differenzierte Karzinome in der anterozentralen Region übergehen können. Der Befund einer AAH im TURP-Material erfordert im Allgemeinen keine weiterführende Diagnostik.

Die HGPIN kommt ebenfalls in ca. 5–10 % der Stanzbiopsiefälle vor [27, 70]. Sie ist in über 60 % mit Adenokarzinomen kombiniert und findet sich überwiegend in der peripheren Zone der Prostata (s. Abb. 4.8c,d und Tab. 4.3) [25, 26, 94, 115]. Ältere Daten aus Zeiten der sog. Sextantenbiopsien hatten belegt, dass bei Vorliegen einer isolierten HGPIN in etwa der Hälfte der Rebiopsien ein invasives Karzinom gesichert werden konnte und daher eine kurzfristige stanzbioptische Kontrolle vorgenommen werden sollte [25, 26, 94]. Dies wird von neueren Daten anhand von 8–12 Stanzen pro Patient deutlich relativiert. Bei repräsentativer Erstbiopsie (≥8 Stanzen) liegt die Wahrscheinlichkeit, bei der Rebiopsie eines Falls mit isoliertem HGPIN-Befund innerhalb eines Jahres ein Karzinom zu erfassen, bei 13–21 %. Da diese Rate nicht höher ist als bei Rebiopsien, die ohne vorangegangenen HGPIN-Befund erfolgten, ist eine HGPIN in einem Stanzzylinder allein kein alarmierender Befund mehr, der eine unmittelbare Rebiopsie erfordert [70, 122]. Dies ändert sich jedoch mit der Anzahl HGPIN-positiver Stanzen, da dann die Wahrscheinlichkeit, bei einer Rebiopsie ein Karzinom zu finden, ansteigt [3, 102].

## Karzinome

**Definition.** Es handelt sich typischerweise um eine drüsig differenzierte epitheliale Neoplasie mit Expression des Androgenrezeptors und PSA-Positivität. Auch in Varianten sind diese Charakteristika mehr oder weniger anzutreffen.

**Epidemiologie.** Das Prostatakarzinom ist zur häufigsten malignen Neoplasie des Mannes geworden und übertrifft damit die Inzidenz des Bronchialkarzinoms. Die Häufigkeit des Prostatakarzinoms ist weltweit sehr unterschiedlich. Die schwarze Bevölkerung der Vereinigten Staaten liegt mit 21 % an Prostatakarzinomen an der Spitze. Die asiatischen Völker haben dagegen eine sehr niedrige Inzidenzrate von 1–7 %. Die westeuropäischen Länder liegen im mittleren bis oberen Bereich. In den osteuropäischen Länder ist die Inzidenz der Prostatakarzinome dagegen deutlich geringer. Die Inzidenz in den alten Ländern der Bundesrepublik schwankt zwischen 26 und 29 %. In den neuen Bundesländern liegt sie bei 19,9 %. Weltweit steigt die Inzidenz an. Das gilt vor allem auch für die asiatischen Länder und hier vor allem für Japan.

Die Letalität des Prostatakarzinoms ist deutlich niedriger als die Inzidenz, vor allem seit die Heilungsquote des Prostatakarzinoms verbessert wurde und die Zahl der zufällig histologisch entdeckten (inzidenten) Karzinome zugenommen hat. Nach dem Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland schwankt die Letalität zwischen 12,9 und 19,4 %. Das latente Prostatakarzinom ist mit der Letalitätsrate gekoppelt, das gilt vor allem auch für die neuesten Studien aus Japan, bei denen das latente Karzinom parallel zur Steigerung der Letalität zunimmt.

Es sind keine ursächlichen Faktoren für das Prostatakarzinom bekannt. Wie bei anderen Tumoren gezeigt, steigt die Inzidenz des Prostatakarzinoms bei Einwanderern aus Regionen mit niedrigem Krebsrisiko in Länder mit hohem Risiko an. Hier spielen offenbar exogene Einflüsse eine Rolle. Die Ursache der unterschiedlichen Inzidenz und Letalitätsraten der weißen und schwarzen Bevölkerung in den USA ist bislang nicht aufgeklärt worden. Die hohen Letalitätsraten der schwarzen Bevölkerung sind wahrscheinlich auf die Erkennung von Prostatakarzinomen in den weit fortgeschrittenen Stadien C und D zurückzuführen. Hier besteht eine 5-Jahres-Überlebensrate für Weiße von 57,5 %, für Schwarze aber nur von 46,2 %. Entsprechend liegt auch die Rate inzidenter Karzinome bei den Schwarzen niedriger als bei den Weißen [26].

**Altersverteilung.** Bei histologisch gesicherten Prostatakarzinomen entspricht sie der altersspezifischen Inzidenz. Vor dem 40. Lebensjahr werden unter 1 %, vor dem 60. Lebensjahr knapp 8 % bioptisch entdeckt. Nach dem 60. Lebensjahr steigt die alterspezifische Inzidenz steil an. Der Häufigkeitsgipfel von 20–30 % liegt zwischen dem 70. und 75. Lebensjahr. Die wenigen, im jugendlichen Alter festgestellten Prostatakarzinome entsprechen nicht den gewöhnlichen Karzinomtypen. Es handelt sich vielmehr meist um hochmaligne kleinzellige, weitgehend undifferenzierte Tumoren mit exorbitanter Metastasierungsneigung [94, 112].

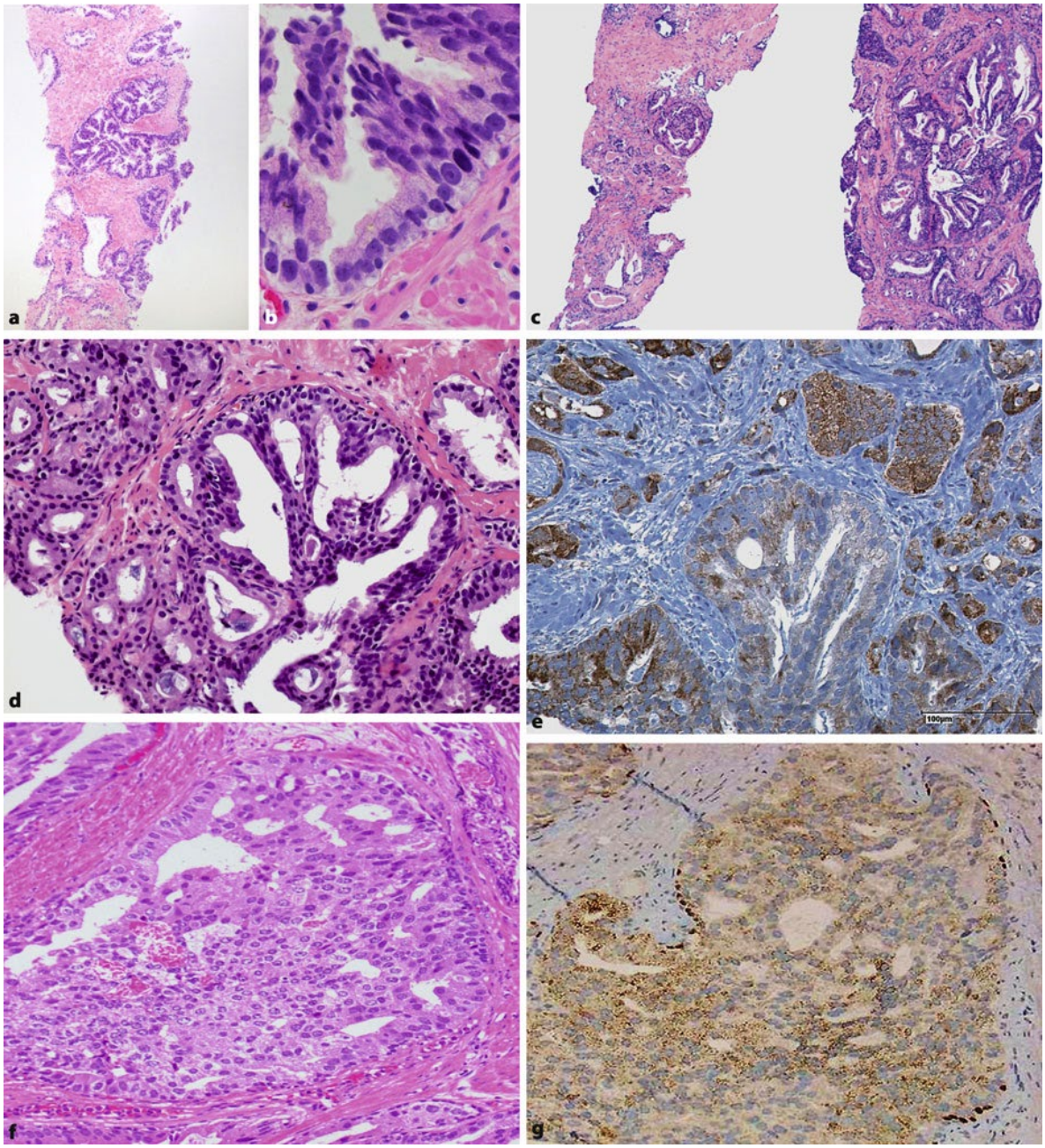



**Abb. 4.8a–k** Prostatische intraepitheliale Neoplasie (PIN). **a** Stanzbiopsie mit mikropapillärer High-grade-PIN (HGPIN). **b** Mikropapilläre HGPIN mit fragmentierter Basalzelllage und prominenten Nukleolen in einzelnen Kernen. **c** Stanzbiopsie mit mikropapillärer High-grade-PIN umgeben von High-grade-Karzinomverbänden. **d** High-grade-PIN umgeben von glandulärem High-grade-PCa. **e** Starke Razemase- (P504S-)Expression im PCa, etwas schwächere in der High-grade-PIN. **f** Intraduktales kribriformes PCa als Differenzialdiagnose zur HGPIN. **g** HGPIN mit fehlender p63-Expression. . **h** Basalzellhaltiges PCa (Präparat und Bild: Prof. Kruslin, Zagreb). i Basalzellhaltiges PCa mit p63-positiven Basalzellen. **j** Basalzellhaltiges PCa mit mäßig positiver Razemase-P504S-Reaktion. k Topographie der proliferierenden MIB1-positiven Zellen in den Drüsen der normalen Prostata/BPH, der AAH, der HGPIN und dem Karzinom. Mit zunehmendem Differenzierungsverlust tritt eine Verlagerung der proliferierenden Zellen in die Zone der sekretorisch luminalen Zelllage ein, bis es schließlich zur irregulär verteilten Zellproliferation beim Karzinom kommt

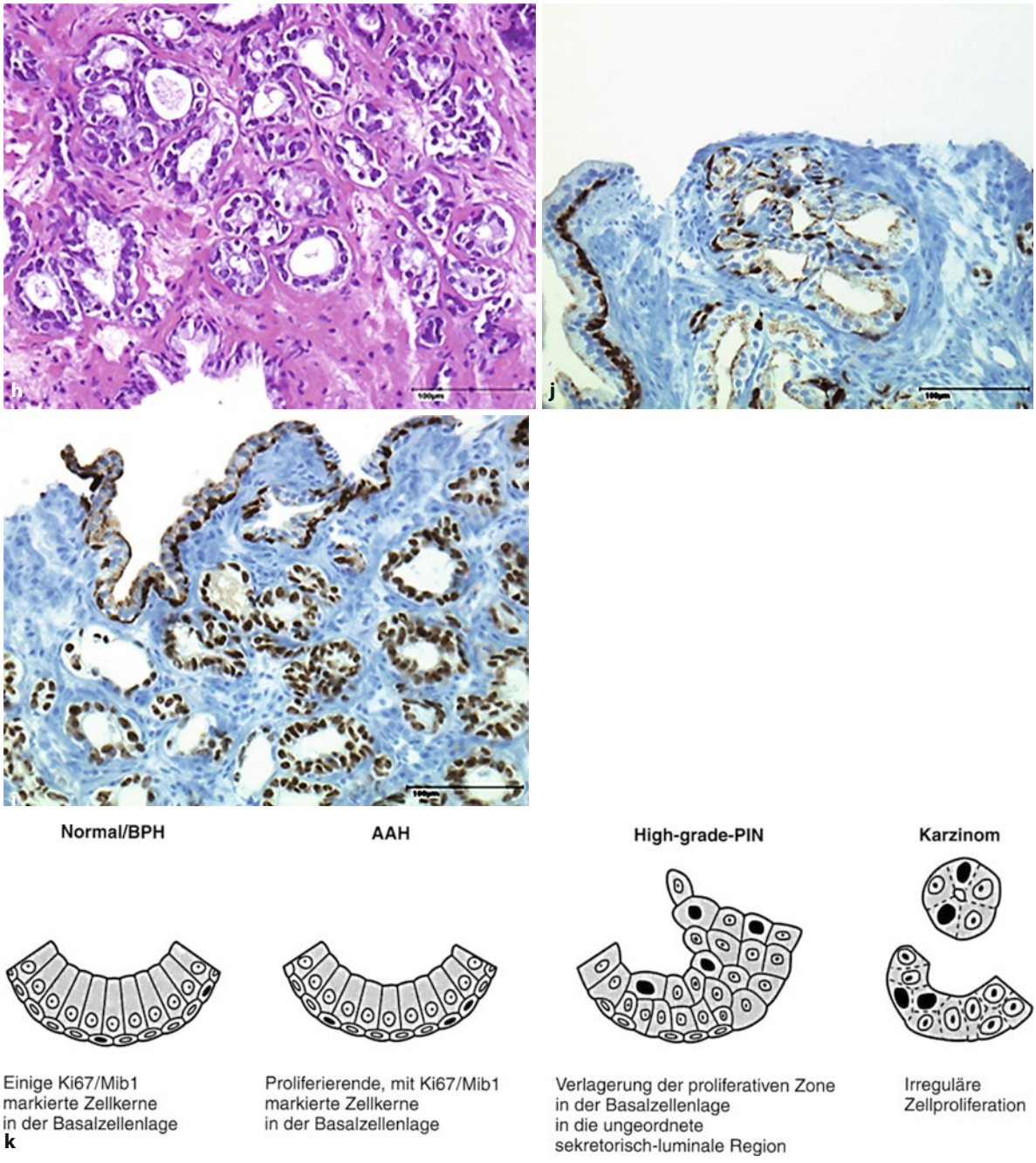



**Abb. 4.8a–k** (*Fortsetzung*)

**Ätiologie, Pathogenese, Genetik und Stammzellkonzept.** Die Ursache des Prostatakarzinoms ist unbekannt. Das Wachstum des Prostatakarzinoms wird hormonell gesteuert. Bei kastrierten Männern ist das Prostatakarzinom unbekannt und bei Zirrhotikern mit erhöhtem Östrogenspiegel ist die Inzidenz erniedrigt. Die Testosteronwerte im Plasma bei Patienten mit Prostatakarzinomen haben bislang jedoch keine pathogenetisch bedeutsamen Befunde erbracht. Dies gilt auch für Fallkontrollstudien zur sexuellen Anamnese. Eine virale Ätiologie, die vor allem für Herpesvirus Typ 2 diskutiert wurde, ist bislang unbewiesen. Alkohol- und Nikotinabusus scheinen ebenfalls keinen ursächlichen Einfluss zu haben. Strahlen, z. B. durch die Exposition nach den Atombombenabwürfen in Japan, haben die Häufigkeit latenter Karzinome oder die proliferativen Aktivitäten manifester Prostatakarzinome nicht angehoben. Lediglich bei Kadmiumexposition ist ein erhöhtes Prostatakarzinomrisiko nachgewiesen worden. Eventuell kommt auch Zink, das ein normaler Bestand-

teil der Samenflüssigkeit ist, eine besondere Bedeutung zu [14, 15, 26, 94, 112].

*Genmutationen:* Prostatakarzinom-spezifische Mutationen sind bislang nicht identifiziert worden, obwohl das Prostatakarzinom familiär gehäuft auftreten kann. Für die molekulare Pathogenese des Prostatakarzinoms scheint, wie bei anderen Malignomen, das Zusammenspiel somatischer Mutationen und epigenetischer Veränderungen entscheidend zu sein [211].

*Genomische Alterationen:* Mit Hilfe der CGH fanden sich als typische Alterationen genomische Gewinne auf Chromosom 8q und Verluste auf 3p, 8p, 10q, 13q und 17p. In diesen Regionen liegen einige wichtige tumorrelevante Gene, wie beispielsweise PTEN auf 10q23, MYC auf 8q24 und NKX3.1 auf 8p21 [52, 204].

*Epigenetische Veränderungen:* Zu den epigenetischen Veränderungen zählen Modifikationen der Methylierungsmuster sowie der mikroRNA-Regulation. Promotormethylierung ist ein häufiger Mechanismus zur Inaktivierung der Genexpression. Ein bekanntes Beispiel im Prostatakarzinom ist der Verlust der GST-Pi-Expression durch GSTP-Methylierung, eine Veränderung, die sich bereits in der HGPIN häufig findet. Eine andere häufige Veränderung ist die Trimethylierung des Lysinrestes 27 des Histons H3 (H3K27-me3), ausgelöst durch die Histonmethyltransferase EZH2, die während der Tumorprogression der Prostata überexprimiert wird [230]. Mikro-RNAs sind erst in jüngerer Zeit erkannte, jedoch sehr effektive Modulatoren der Genexpression, die unter anderem auch die Expression bekannter Tumorgene der Prostata regulieren [209, 229].

*Verlust von NKX3.1:* Die Herunterregulation des Homeoboxgens NKX3.1 ist eine häufige Veränderung, für die in Mausmodellen eine kritische Rolle bei der Tumorentstehung nachgewiesen wurde [1, 2, 4]. NKX3.1 scheint ein haploinsuffizientes Tumorsuppressorgen zu sein, dem eine tumorinitiierende Schlüsselposition zukommt [131].

*Verlust von PTEN:* PTEN ist ein in vielen Tumoren durch Mutation oder Deletion inaktiviertes Tumorsuppressorgen, das in der chromosomalen Region 10q23 liegt, in der das Prostatakarzinom gehäuft Verluste aufweist [199, 234]. Mittlerweile gilt als gesichert, dass genomische PTEN-Verluste ein frühes Ereignis in der Prostatakarzinogenese darstellen und dieser Verlust auch für die Tumorprogression bis hin zur Kastrationsresistenz bedeutsam ist [174]. Interessanterweise geht PTEN selten vollständig verloren und ein experimenteller kompletter Verlust induziert Zellseneszenz [38].

*MYC:* Die Amplifikation der chromosomalen Region (8q24), die für das MYC-Onkogen codiert, ist seit längerem bekannt [204]. Neu ist, dass eine amplifikationsunabhängige MYC-Expression für die Tumorgenese relevant zu sein scheint, da MYC bereits in der HGPIN überexprimiert wird [86]. In vitro lassen sich humane Prostataepithelzellen durch Überexpression von MYC immortalisieren [79] und im transgenen Mausmodell über eine PIN invasive und schließlich metastasierende Tumoren auslösen [59].

*Rekurrente Translokationen:* Die Entdeckung häufiger („rekurrenter") Translokationen, die potenzielle Onkogene unter die Kontrolle androgenregulierter Gene bringen, war ein überraschender Befund, der mittlerweile vielfach bestätigt wurde [223]. Rekurrente Translokationen finden sich in etwas mehr als der Hälfte aller Prostatakarzinome, wobei die TMPRSS2-ERG-Translokation am häufigsten ist. Diese führt zur Überexpression eines N-terminal trunkierten ERG-Proteins [197]. Im Mausmodell hat die alleinige ERG-Überexpression lediglich geringgradige neoplastische Veränderungen zur Folge [132]. Bei gleichzeitigem PTEN-Verlust hingegen kann eine HGPIN mit Übergang in ein Karzinom induziert werden [34].

*Androgenrezeptor:* Da die meisten Prostatakarzinome androgenabhängig sind und Androgene den stärksten Wachstumsfaktor darstellen, kommt der Analyse der Androgensignalwege eine besondere Bedeutung zu. Unter Androgenblockade reagieren die meisten Tumoren zunächst mit einer Tumorregression. Jedoch entwickeln sich in der Folge verschiedene Resistenzmechanismen. Diese reichen von einer AR-Amplifikation, aktivierenden Mutationen bis hin zu AR-unabhängigen Mechanismen, die androgentypische Signalwege aktivieren [203].

*Stammzellkonzept:* Es wird angenommen, dass sich die Prostatakarzinomzellen aus transformierten Stammzellen entwickeln, die zwar den Basalzellen angehören und deren proliferative Potenz besitzen, aber den Basalzellphänotyp verloren haben und stattdessen sekretorische Eigenschaften zeigen [22, 23]. Dieser Entwicklungsgang läuft unter Androgeneinfluss ab und hat seinen Ausgangspunkt in PIN-Läsionen.

**Makroskopie, Lokalisation, Ausbreitung und Stadium.** Das karzinomdurchsetzte Organ kann vergrößert oder normal groß sein, wobei die Oberfläche glatt oder gehöckert ist. Auf der Schnittfläche zeigt sich ein klein- bis grobknotiges gelblich gefärbtes Gewebe (Abb. 4.9a), das bis in die Samenblasen hineinreichen und auch die Organgrenzen überschreiten kann. Die meisten Prostatakarzinome finden sich im äußeren Drüsenfeld der Prostata, dringen in die sog. Prostatakapsel und sekundär auch in das Zentrum vor (s. Abb. 4.9b). Diese Tumoren werden als dorsoperiphere Karzinome bezeichnet [112]. Die Invasivität der Prostatakarzinome ist mit der Bildung von neuem Basalmembranmaterial verbunden, das für die Penetration der Tumorzellen durch die extrazelluläre Matrix notwendig ist [22, 23]. Die Karzinomverbände breiten sich fast regelmäßig in perivasalen Lymphspalten und in perineuralen Zonen aus (s. Abb. 4.9f). Das Prostatakarzinom penetriert die

Kapsel an den Nervendurchtritten und entlang des Gefäßnervenstranges am Apex und im Bereich der Kapsel an der Basis [161]. Wenn eine nervenerhaltende Operationstechnik bei der radikalen Prostatektomie angewandt wird, sind Ausmaß der Tumorinfiltration, basierend auf dem durch verschiedene Methoden zu erfassendem Tumorvolumen [37, 117], und Invasion des neurovaskulären Bündels im Kapselbereich (evtl. Schnellschnitttechnik) von besonderer Bedeutung [37, 117, 128]. So ist bei T1-Tumoren in 27 %, bei T2- und T3-Tumoren bereits in 80 % der Fälle die ipsilaterale Kapsel im Bereich des Gefäßnervenstranges infiltriert [157, 161]. Wird im präoperativen Staging eine perineurale Invasion stanzbioptisch im Kapselbereich der einen Seite gefunden, ist der Nervenerhalt an dieser Stelle nicht mehr opportun. Zumeist liegen multifokale Krebsherde vor.

Etwa 10 % der Karzinome entstehen ausschließlich zentral und werden im Rahmen einer TURP-Behandlung einer nodulären Hyperplasie diagnostiziert. Der drüsenfreie ventrale Abschnitt der Prostata ist nur bei fortgeschrittenem Karzinomwachstum infiltriert. Das von Pathologen zufällig in einem TURP-Material entdeckte, jedoch klinisch unbekannte inzidente Prostatakarzinom wird als T1-Stadium bezeichnet. Liegt das Tumorvolumen unter 5 %, liegt das Substadium T1a, bei Tumorvolumen über 5 % das Stadium T1b vor. Die übrigen TNM-Stadien sind in Tab. 4.4 erörtert (s. u.).

Die Dokumentation aller Befunde, inklusive Grading, Status der Tumorausdehnung (pT) sowie Tumorinfiltration der Ränder (R0, R1, RX), der Nerven, der Lymph- und Blutgefäße, der lymphogenen (Lymphknoten) und der hämatogenen (Organ)Ausbreitung, gehören zum diagnostischen Standard, da diese Angaben für Therapiekonzepte und prognostische Aussagen von großer Bedeutung sind [19, 117, 139, 157, 161, 240] (Tab. 4.4, Abb. 4.9b–j). Der pT2-Status wird nach jüngsten Angaben durch die Größe des Primärtumors definiert [39]. Der pT2a-Tumor (TNM 2010) entspricht einem Tumor mit einem Durchmesser von 5 mm, das pT2b-Stadium einem Tumor bis 16 mm und das pT2c-Stadium einem Tumor >16 mm mit häufig disseminierter Ausbreitung [39]. Im Rahmen der Konsensus-Konferenz der ISUP 2010 ist das Staging des Prostatakarzinoms grundsätzlich überprüft worden. Die Subklassifikation der organbegrenzten Tumoren pT2 ist nicht mehr verbindlich vorgeschrieben [63, 227] im Gegensatz zur derzeit gültigen TNM 2010 (s. Tab. 4.4). Das Tumorvolumen im größten Durchmesser ohne oder mit Lappenbezug (freigestellt) sollte angegeben werden [39]. Das pT3-Stadium ist nicht allein durch die Kapselinfiltration definiert, sondern erst durch den Nachweis extraprostatischen Wachstums, das fokal oder ausgedehnt sein kann [28, 216]. Die Prostatakapsel ist anatomisch nicht einheitlich definiert und besteht aus komprimiertem Prostatastroma mit glatten Muskelbündeln (s. Abb. 4.9d). Im Bereich der Apexregion, des neurovaskulären Bündels, des Blasenausgangs und beim anterioren Stroma fehlt sogar eine histologisch identifizierbare Kapsel, was einerseits die extraprostatische Tumorausdehnung begünstigt (Loci minoris resistentiae), andererseits die Beurteilung der organüberschreitenden Expansion erheblich erschwert oder unmöglich macht. Im Bereich des Apex und des anterioren fibromuskulären Stromas strahlen aus dem Beckenboden und der Beckenwand quergestreifte Muskelzüge in die Prostata ein. Der Nachweis von Tumorinfiltraten zwischen quergestreiften Muskelbündeln ist daher kein Kriterium des extraprostatischen Tumorwachstums. Beweisend für eine pT3a-Kategorie ist die Identifizierung von Tumorzellen zwischen Fettgewebszellen (s. Abb. 4.9f) [28]. Schwierigkeiten können auftreten, wenn das extrakapsuläre Weichgewebe keine Fettgewebsanteile enthält. In diesen Fällen orientiert man sich an benachbarten, nicht tumorinfiltrierten Kapselabschnitten und zieht in Verlängerung zur Organgrenze eine virtuelle Linie bis in die tumorinfiltrierte Kapselregion. Reichen die Tumorinfiltrate jenseits dieser gedachten Linie, dann muss man von einer extrakapsulären Tumorausbreitung ausgehen. Epstein und andere Autoren haben gezeigt, dass die Quantifizierung der extraprostatischen Tumorausdehnung (EPE) eine prognostische Bedeutung hat [68, 219, 239]. Eine fokale oder initiale bzw. minimale extraprostatische Tumorausdehnung liegt dann vor, wenn einzelne Tumordrüsen die Organgrenzen überschritten haben und sich parallel (horizontal) zur Organkapsel im extraprostatischen Weichgewebe (Fett- und Bindegewebe) ausdehnen. Alles, was über diesen Befund hinausgeht, wird als eindeutige extraprostatische Ausdehnung (EPE) bezeichnet. Eine Blasenhalsinfiltration kann nur dann diagnostiziert werden, wenn typische Harnblasenmuskulatur oder chirurgische Nachschnitte aus dieser Region infiltriert sind. Die häufigsten Lokalisationen einer EPE sind die posterolaterale Region im Bereich des Gefäßnervenbündels, Apex, Blasenhals, Ränder der Seitenlappen beidseits und Samenblasen (s. Abb. 4.9i) [120, 139, 153].

Wichtig ist die Aussage zu einer positiven Schnittrand-(R1-)Situation. Eine solche liegt vor, wenn Tumorverbände mikroskopisch z. B. die tuschemarkierten Ränder erreichen (R1-Situation) (s. Abb. 4.9e). Die Lokalisation der R1-Situation sollte unbedingt im Befund ähnlich wie bei der EPE angegeben werden. Ein derartiger Befund ist allerdings noch nicht gleichbedeutend oder beweisend für ein extraprostatisches Tumorwachstum insbesondere an den Stellen, wo die Prostatakapsel histologisch nicht eindeutig definiert ist (z. B. Apex, anteriores Stroma, neurovaskuläres Bündel). Die R1-Situation scheint eine prognostische Bedeutung zu haben [69]. Low-risk-Tumoren haben häufig freie Ränder

(R0), Karzinome der intermediären Gruppe können bis zu 15 %, high-risk-Tumoren in 30–50 % R1-Situationen aufweisen [120, 139, 220]. Der Gleason-Score am positiven Schnittrand ist mittlerweile auch als prognostischer Marker belegt worden. Da sich ein reines Gleason-Muster 3 am positiven Schnittrand klinisch wie ein negativer Schnittrand verhält, könnte diese Beobachtung diagnostische Relevanz bekommen [205]. Auch der minimale Abstand des Karzinoms zum tumorfreien Resektionsrand ist prognostisch relevant und sollte daher angegeben werden [152].

Im Staging wird dem Metastasenstatus von Lymphknoten eine entscheidende prognostische Bedeutung zugesprochen (s. Abb. 4.9j). Der Tumordurchmesser der größten Lymphknotenmetastase und die Zahl aller Lymphknotenmetastasen sollten angegeben werden, da die Metastasengröße prognostisch wichtiger ist als die Zahl der Lymphknotenmetastasen [19, 39, 139, 153].

Hämatogene Organmetastasen können in allen Regionen auftreten. Das Skelettsystem ist jedoch bevorzugt, hier vor allem Becken und Wirbelsäule. Mikrometastasen im Magen-Darm- oder Bronchial-Trakt oder in anderen Organen, wie z. B. Gehirn und Parotis, sind oft nur immunhistochemisch durch Einsatz von PSA zu diagnostizieren [94, 112, 159]. Eine massive Tumorangiose innerhalb der Prostata ist oft ein Hinweis auf eine bereits bestehende hämatogene Metastasierung (s. Abb. 4.9h)

## Klinische Formen des Prostatakarzinoms

Das *manifeste (klinische) dorsoperiphere Karzinom* ist ein durch rektale Palpation diagnostizierbares Karzinom, das entweder durch Aspirationszytologie, Stanzbiopsie, transurethrale Resektion (TUR) oder Prostatektomie bestätigt wird.

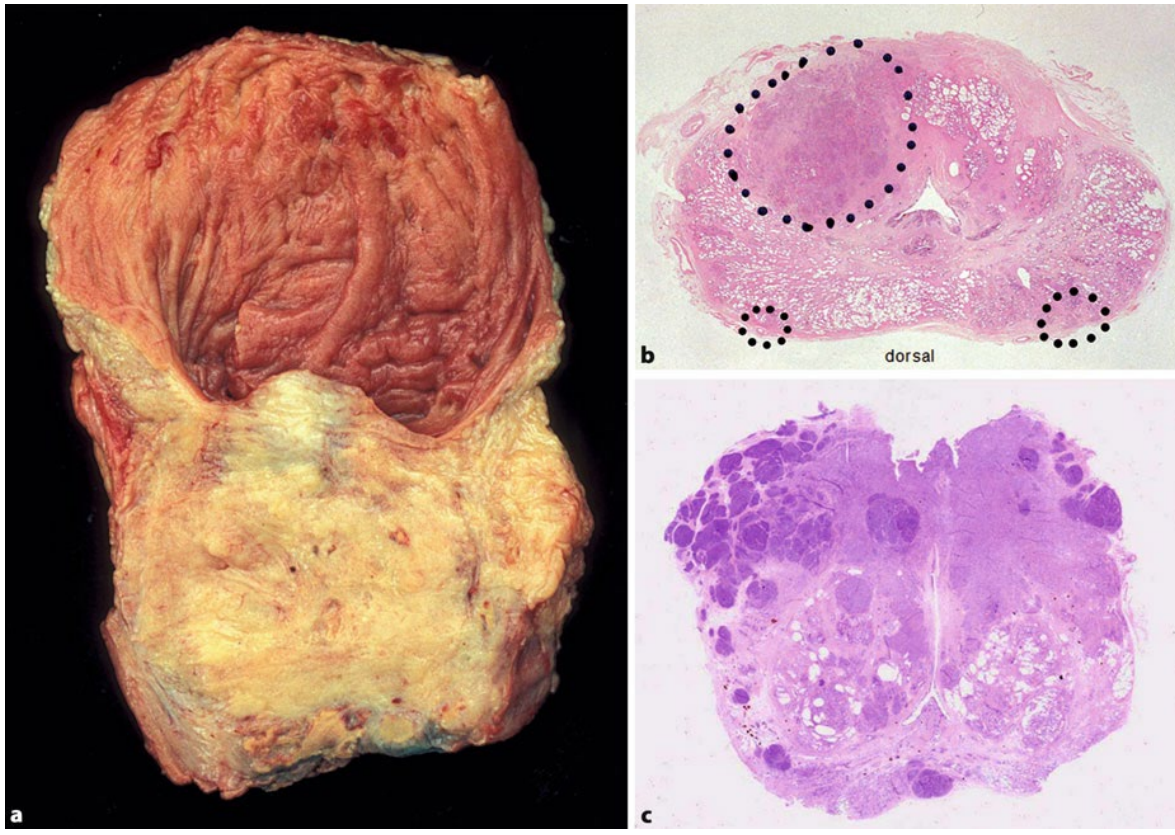
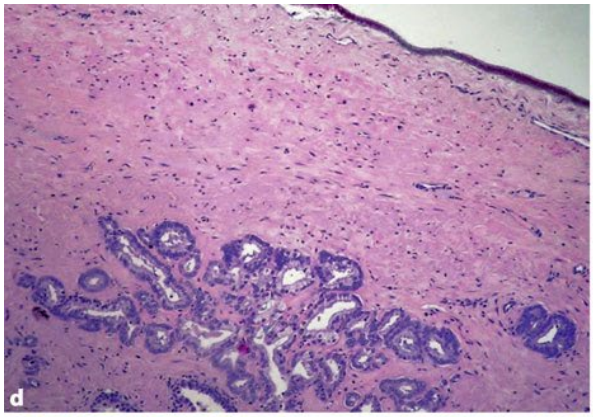
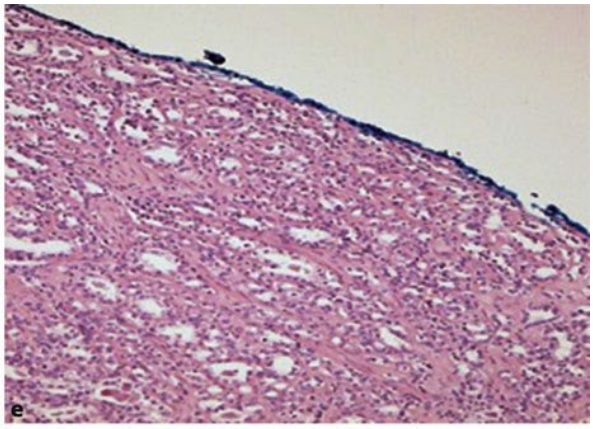
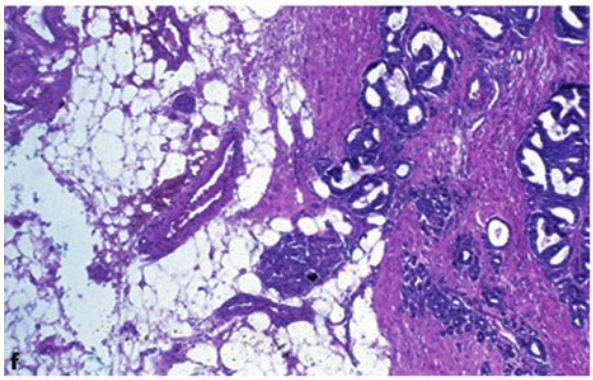
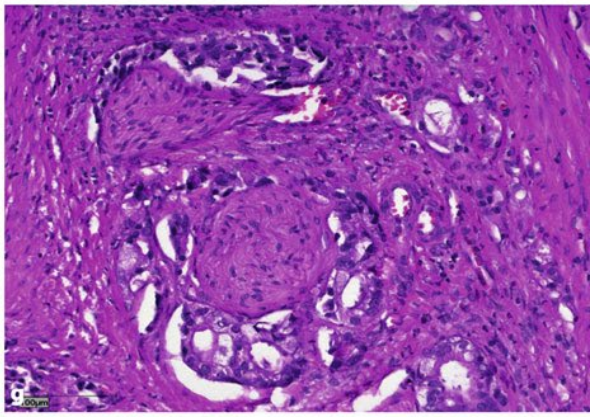


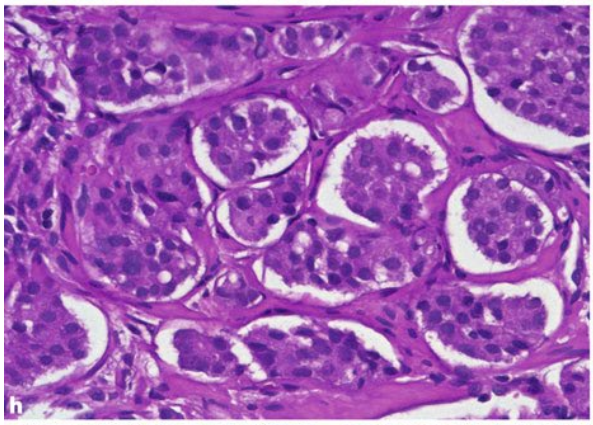

**Abb. 4.9a–j** Prostatakarzinom (PCa). **a** Schnittfläche eines fortgeschrittenen, die ganze Prostata infiltrierenden PCa mit periprostatischer Infiltration (*rechter Bildrand*) (Präparat und Bild: Prof. Klöppel, München). **b** Großflächenschnitt mit einem großen und zwei kleinen peripheren PCa. **c** Großflächenschnitt eines organüberschreitenden hochmalignen PCa. **d** Organbegrenztes PCa ohne Kapselinfiltration, pT2, R0. **e** PCa mit tumorinfiltriertem Kapselrand pT2, R1, jedoch ohne Überschreitung der tuschemarkierten Randzone. **f** PCa mit Kapseldurchbruch und Fettgewebsinfiltration, pT3. **g** Perineurale Tumorinfiltration außerhalb der Kapsel. **h** Ausgeprägte Tumorangiose bei kribriformem High-grade-PCa (Kontraindikation für eine RP). **i** Tumorinfiltration der Samenblasenwand, pT3b. **j** Lymphknotenmetastase eines kribriformen PCa

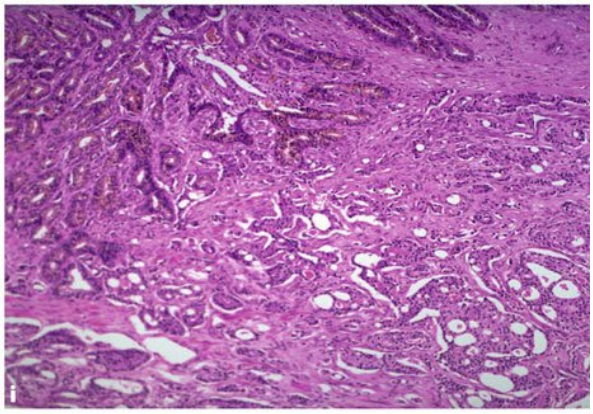

d

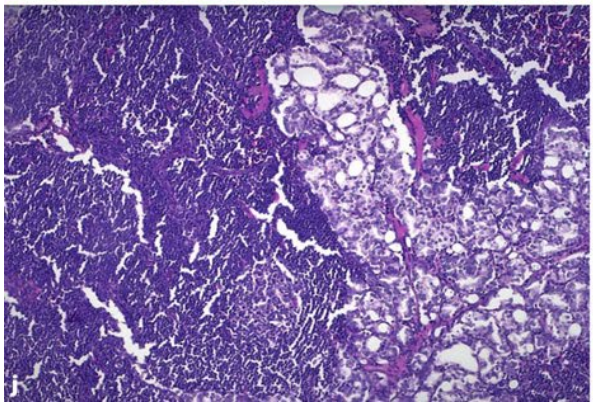

e


f


g


h


i


j

**Tab. 4.4** TNM/pTNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (UICC, 7. Aufl.)

| | TNM | pTNM |
|---|---|---|
| *Primärtumor* | | |
| Primärtumor kann nicht beurteilt werden | TX | pTX |
| Kein Anhalt für Primärtumor | T0 | pT0 |
| Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist | T1 | |
| Tumor zufälligen histologischen Befunds („incidental carcinoma") in 5 % oder weniger des resezierten Gewebes | T1a | |
| Tumor zufälligen histologischen Befunds („incidental carcinoma") in mehr als 5 % des resezierten Gewebes | T1b | |
| Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z. B. wegen erhöhtem PSA) | T1c | |
| Tumor begrenzt auf Prostata | T2 | pT2 |
| Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger | T2a | pT2a |
| Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens | T2b | pT2b |
| Tumor in beiden Lappen | T2c | pT2c |
| Tumor durchbricht die Prostatakapsel | T3 | pT3 |
| Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig) eingeschlossen mikroskopischer Infiltration des Blasenhalses | T3a | pT3a |
| Tumor infiltriert Samenblasen | T3b | pT3b |
| Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z. B. Sphincter externus, Rektum, und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert | T4 | pT4 |
| *Regionäre Lymphknoten* | | |
| Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden | NX | pNX |
| Keine regionären Lymphknotenmetastasen | N0 | pN0 |
| Regionäre Lymphknotenmetastasen | N1 | pN1 |
| *Fernmetastasen* | | |
| Keine Fernmetastasen | M0 | pM0 |
| Fernmetastasen | M1 | pM1 |
| Nur in nicht regionären Lymphknoten | M1a | pM1a |
| Knochen | M1b | pM1b |
| Fernmetastasen in anderen Lokalisationen | M1c | pM1c |

Das *inzidente Karzinom* ist klinisch unbekannt und wird durch den Pathologen zufällig im transurethralen Resektions- oder Ektomiepräparat (bei operativer Therapie einer Prostatahyperplasie) histologisch entdeckt. Es ist zumeist ein anterozentral gelegenes Karzinom.

Das *okkulte Karzinom* ist ein klinisch unentdeckt gebliebenes Prostatakarzinom, das durch Metastasen auffällig wird.

Das *latente Karzinom* ist zu Lebzeiten des Patienten mit klinischen Methoden nicht nachweisbar gewesen. Es wird erst durch die Obduktion verifiziert. Latente Prostatakarzinome nehmen vom 40. Lebensjahr an stetig zu, mit einer Gesamthäufigkeit bei über 70-Jährigen von mehr als 50 %. Sie sind bei 50- bis 60-Jährigen überwiegend histologisch hochdifferenziert und weisen einen niedrigen Malignitätsgrad auf. Mit zunehmendem Lebensalter werden jedoch auch höhere Malignitätsgrade beobachtet. Manifeste und inzidente Prostatakarzinome lassen keine Unterschiede bei der histologischen Klassifikation und dem Grading erkennen [26, 55, 67, 94, 112].

## Histologische Klassifikation des glandulären Karzinoms

Das Prostatakarzinom weist eine breite morphologische Palette auf [126]. Im Einklang mit der WHO-Klassifikation von 2002 und 2004 [55] stehen die Einteilungen von Dhom und des pathologisch-urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom" [26, 55, 67, 112, 172, 175]. Danach werden folgende Karzinome unterschieden (s. Tab. 4.2):

1. Das hoch bis mäßig differenzierte, hellzellige, drüsenbildende Karzinom ist histologisch und zytologisch durch gleichmäßige runde Zellkerne ohne oder mit nur wenigen Nukleolen, fehlende Mitosefiguren sowie eine Zytoplasma/Kernrelation von 1:4 inner-

halb von gleichmäßigen mikro- und makroglandulären Formationen charakterisiert (Abb. 4.10a).
2. Das mäßig bis wenig differenzierte, drüsenbildende Karzinom weist unregelmäßig gestaltete, zumeist mikroglanduläre Formationen mit gelegentlichen Drüsenfusionen (Abb. 4.10b), deutlich erkennbarer Kernpolymorphie, Kernnukleolen in zentraler und exzentrischer Lage sowie eine gesteigerte Mitoseaktivität auf.
3. Das kribriforme Karzinom zeigt typischerweise ein siebartiges Muster (Abb. 4.10c), prominente Kernnukleolen und vermehrt Mitosen.
4. Beim wenig differenzierten bis undifferenzierten Prostatakarzinom finden sich fusionierte kleine glanduläre bis trabekulär-solide Formationen (Abb. 4.10d–f). Die Zell- und Kernpolymorphien sind deutlich, die Mitoseaktivität ist gesteigert und die Nukleolen sind prominent. Hier finden sich auch Komedonekrosen. Mitunter zeigt sich auch ein klarzelliges, fast hypernephroides Bild (Abb. 4.10g) [26, 55, 67, 112, 114, 172, 175].
5. Pluriforme Karzinom liegen vor, wenn sie verschiedene histologische Muster erkennen lassen.
6. Histologische Varianten (s. Tab. 4.2) sind die atrophischen, pseudohyperplastischen, schaumzelligen, kolloid-siegelringzelligen, onkozytären, glomeruloiden, Lymphoepithelioma-ähnlichen Adenokarzinome sowie Karzinome mit muzinös- kollagenen Einschlüssen und spindelzelliger Differenzierung (Karzinosarkom, sarkomatoides Karzinom). Eine weitere Variante ist das intraduktale und papillär-duktale Adenokarzinom, früher als endometriales Karzinom bezeichnet [126].

Nur die typischen Adenokarzinome und ihre Varianten zeigen Therapieeffekte nach Bestrahlung oder Hormonbehandlung. Auch die verschiedenen Gradingsysteme beziehen sich nur auf die glandulären Adenokarzinome der Prostata und ihre Varianten [55].

## Histologische Varianten des Adenokarzinoms

Die *atrophische Variante* ähnelt der benignen Atrophie und kann auch Ähnlichkeiten mit einem lange Zeit hormonell therapierten Adenokarzinom haben. Im Gegensatz zur benignen Atrophie zeigt das atrophische Prostatakarzinom einen infiltrativen Wachstumsprozess mit kleinen atrophischen Drüsen und fehlender lobulärer Konfiguration, wie dies typisch für die benigne Atrophie ist. Ferner finden sich in den Kernen prominente Nukleolen. Immunhistochemisch kann durch das Fehlen von Basalzellen im atrophischen Karzinom die Differenzialdiagnose zur benignen Atrophie gesichert werden. Es gibt jedoch auch Karzinomfälle mit Basalzellen, wie sie von Epstein primär beschrieben worden sind [56, 182, 185] (s. Abb. 4.8h,i,j).

Das *pseudohyperplastische Karzinom* ähnelt hyperplastischen benignen Prostatadrüsen. Im Gegensatz zu den hyperplastischen benignen Drüsen liegen jedoch die Karzinomdrüsen Rücken an Rücken. Die Kerne haben prominente Nukleolen. Immunhistochemisch fehlen die Basalzellen. Das pseudohyperplastische Karzinom ist regelmäßig differenziert, kann aber auch bei extraprostatischer Ausbreitung ein sehr aggressives Wachstumsverhalten aufweisen [147] (s. Abb. 4.10h).

Das *schaumzellige großzellige Karzinom* der Prostata zeigt bei eindeutig infiltrativem Wachstum eine Mischung zwischen schaumzelligem Drüsenmuster und gewöhnlichen glandulären Strukturen. Das xanthomatös erscheinende Zytoplasma enthält keine Lipide (s. Abb. 4.10i). Die Kerne sind relativ klein und hyperchromatisch. Zumeist liegt ein Gleason-Score 4 oder größer vor. Es wurde auch eine schaumzellige High-grade-PIN-Variante beschrieben [17, 224].

Das *muzinöse kolloide Karzinom* (s. Abb. 4.10j) oder das *Siegelringzellkarzinom* sind keine seltenen Varianten des gewöhnlichen Adenokarzinoms. Die PAS- und Alcianblau-Reaktion ist kräftig positiv. Das Wachstumsmuster der muzinösen Prostatakarzinome ist aggressiv, die Prognose schlechter als beim gewöhnlichen Adenokarzinom. Der Gleason-Score beträgt 8 [184]. Differenzialdiagnostisch sind Metastasen aus dem Intestinaltrakt, invasive Rektumkarzinome oder muzinöse Adenokarzinome der Harnblase abzugrenzen. Diese Karzinome sind jedoch negativ für PSA [26, 85, 94].

Das *onkozytäre Prostatakarzinom* ist durch große Zellen mit granulärem eosinophilem Plasma gekennzeichnet. Die Zellen sind kräftig PSA-positiv. In der Regel besteht ein hoher Gleason-Score (Abb. 4.10k).

Das Adenokarzinom mit *intraglandulären glomeruloiden Strukturen* ist eine strukturelle Variante, die im Grading und in der Prognose dem intermediären Typ entspricht (Abb. 4.10l). Intraduktale niedrig differenzierte Strukturen kommen bei High-grade-Karzinomen vor (Abb. 4.10m).

Das *lymphoepithelioma-ähnliche Prostatakarzinom* ist ein undifferenziertes Karzinom mit einem synzytialen Wachstumsmuster maligner Zellen mit ausgeprägter lymphozytischer Infiltration. Die Tumorzellen sind PSA-positiv, selten sind sie auch kombiniert mit gewöhnlichen Adenokarzinomen. Die Tumoren sind nach In-situ-Hybridisation negativ für Epstein-Barr-Virus [6].

## Karzinome mit spindelzelliger Differenzierung

Hier handelt es sich um weitgehend undifferenzierte Prostatakarzinome, deren spindelzellige Differenzierung

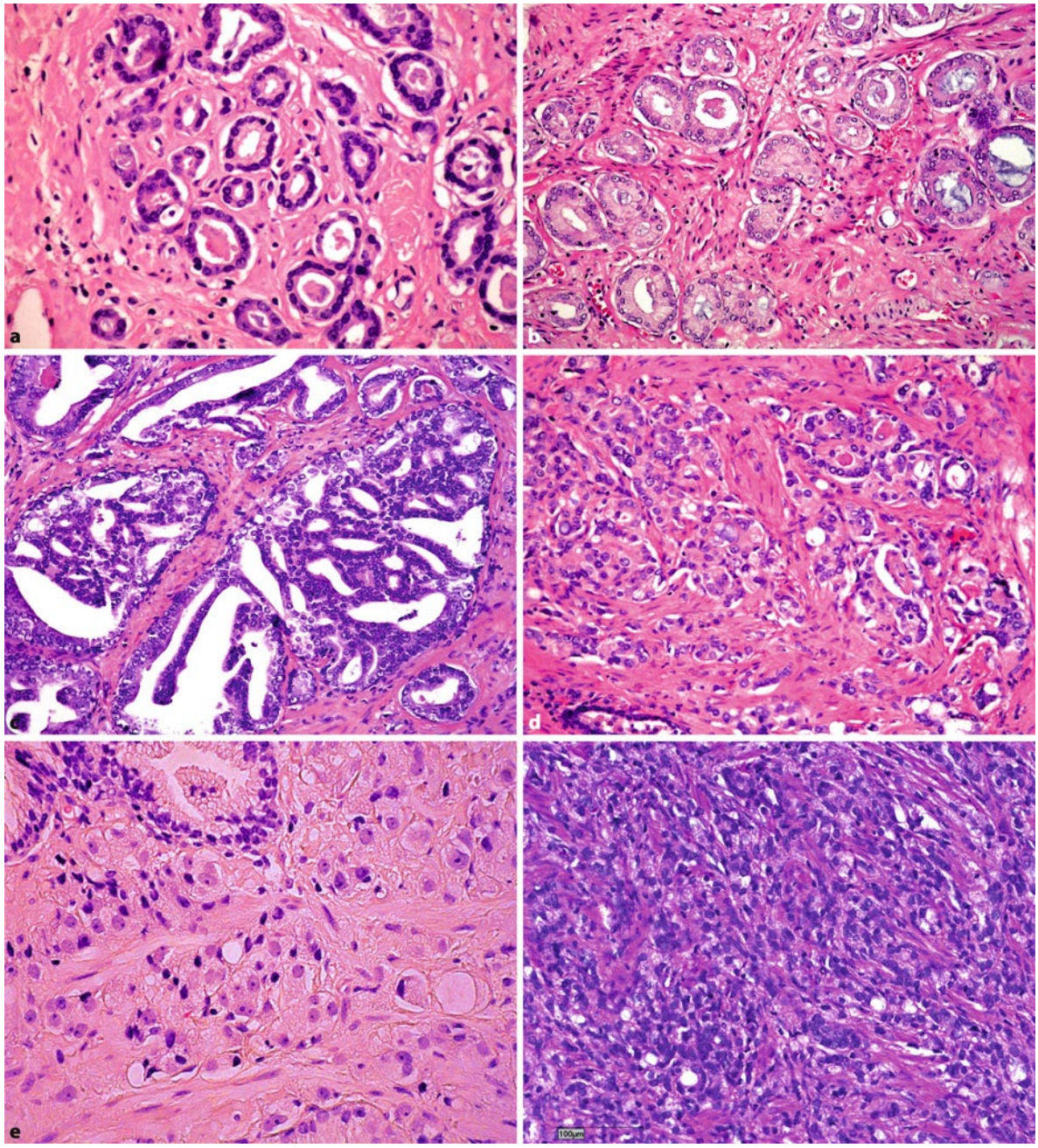
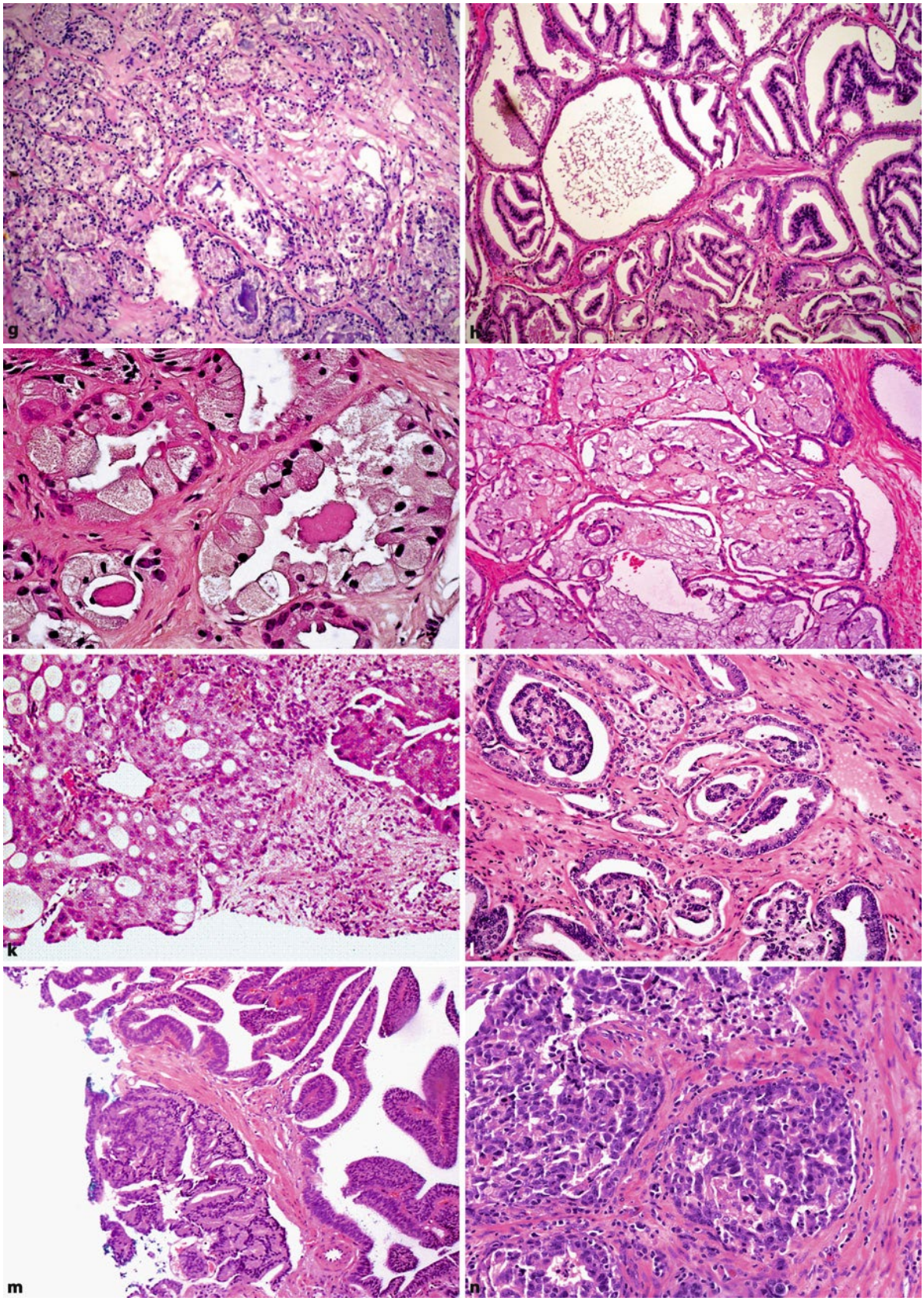



**Abb. 4.10a–n** Prostatakarzinom (PCa). **a** Hoch bis mäßig differenziertes PCa mit relativ gleichmäßig runden Drüsenschläuchen und Zellkernen. Einzelne kleine Nukleolen. Gleason-Score 3 + 3 = 6 (Präparat und Bild: Prof. Kruslin, Zagreb). **b** Mäßig differenziertes PCa mit einzelnen Drüsenfusionen. Gleason-Score 3 + 4 = 7a (Präparat und Bild: Prof. Kruslin, Zagreb). **c** Kribriformes PCa mit dicht gelagerten, z. T. auch miteinander verschmelzenden Drüsenschläuchen. Gleason-Score 4 + 4 = 8 (Präparat und Bild: Prof. Kruslin, Zagreb). **d** Wenig differenziertes PCa mit unregelmäßig großen fusionierten glandulären Formationen. Gleason 4 + 3 = 7b (Präparat und Bild: Prof. Kruslin, Zagreb). **e** Wenig differenziertes PCa mit kleinen solide Karzinomverbände. Gleason-Muster 5 (Präparat und Bild: Prof. Kruslin, Zagreb). **f** Wenig differenziertes PCa mit dicht gelagerten Drüsenschläuchen und kleinen soliden Formationen. Gleason-Score 4 + 5 = 9. **g** Klarzellige Variante eines wenig differenzierten PCa. Gleason-Score 4 + 4 = 8 (Präparat und Bild: Prof. Kruslin, Zagreb). **h** Pseudohyperplastische Variante des PCa (Präparat und Bild: Prof. Kruslin, Zagreb). **i** Schaumzellige großzellige Variante des PCa mit xanthomatösem Zytoplasma, jedoch ohne Nachweis von Lipiden. Unregelmäßige Kernlage. Selten prominente Nukleolen (Präparat und Bild: Prof. Kruslin, Zagreb). **j** Muzinöses (kolloides) Adenokarzinom der Prostata (Präparat und Bild: Prof. Kruslin, Zagreb). **k** Onkozytäre Variante des PCa mit eosinophilen solid-glandulären Zellkomplexen. **l** PCa mit glomeruloiden intraglandulären Differenzierungen. **m** Duktales papilläres High-grade-PCa. **n** Duktales solides High-grade-PCa


g
h
k
l
m
n

sich auf das Epithel bezieht und somit für Zytokeratine z. T. auch fleckförmig und für PSA positiv ist. Da jedoch auch eine spindelzellige Stromadifferenzierung vorliegen kann, wird nach wie vor über die Nomenklatur und Histogenese dieser Karzinome diskutiert, die auch als Karzinosarkome oder sarkomatoide Karzinome bezeichnet werden. Die Karzinosarkome der Prostata wie der Harnblase sind sehr seltene Tumoren. Sie sind zusammengesetzt aus epithelialen und mesenchymalen Zellelementen und zeigen auch eine entsprechende immunhistochemische Reaktion, positive Zytokeratinexpressionsmuster inklusive PSA sowie Positivitäten für mesenchymale Marker bei negativer PSA-Reaktion in den spindelzelligen mesenchymalen Elementen. Neben den undifferenzierten spindeligen sarkomatösen Zellen finden sich auch Elemente von Chondrosarkomen, Rhabdomyosarkomen, Leiomyosarkomen, Liposarkomen und Angiosarkomen. Die Prognose der Karzinome mit spindelzelliger Differenzierung ist schlecht. Die Ansprechbarkeit auf eine Hormontherapie ist ebenfalls schlecht. Auch eine Strahlentherapie führt zu keinen nennenswerten Tumorregressionen [54, 77, 78, 149, 177, 179].

| **Stadieneinteilung** | | | |
|---|---|---|---|
| Stadium I | T1, T2a | N0 | M0 |
| Stadium II | T2b, T2c | N0 | M0 |
| Stadium III | T3 | N0 | M0 |
| Stadium IV | T4 | N0 | M0 |
| | Jedes T | N1 | M0 |
| | Jedes T | Jedes N | M1 |

## Duktale Karzinome

Diese Karzinome werden in den großen periurethralen Gängen und den peripheren Azini gefunden. Die rein intraduktal wachsenden Karzinome sind häufig mit einer HGPIN kombiniert (s. Tab. 4.5) [27, 221]. Die duktalen PCa können ein kribriformes, papilläres oder solides Wachstumsmuster aufweisen (Abb. 4.10m,n). Diese Karzinome, die ebenfalls PSA-positiv sind, treten nicht selten in Kombination mit gewöhnlichen glandulären Karzinomen auf. Die Tumoren wurden früher als endometrioide oder Utrikuluskarzinome bezeichnet. Eine Verbindung zum Utrikulus besteht jedoch nicht. Das Metastasierungsverhalten und die therapeutische Ansprechbarkeit entspricht demjenigen gewöhnlicher High-grade-Prostatakarzinome [26, 55, 67, 112, 172]. Eine Rarität ist das von Epstein beschriebene tubulozystisch-klarzellige Adenokarzinom [186].

## Klinik, Therapieoptionen und -folgen sowie Regressionsgrading

Das Prostatakarzinom macht im Frühstadium nur selten Beschwerden. Einzig ein erhöhter PSA-Wert (>4 ng/ml) oder ein Anstieg bei Kontrollen um mehr als 0,5 ng/ml pro Jahr kann nach Biopsie zur Diagnose führen. Bei fortgeschrittenem Tumorwachstum treten subvesikuläre Obstruktionen wie bei BPH und bei rektaler Untersuchung eine gehöckerte Oberfläche auf. Knochenmetastasen können zu tiefen Rückenschmerzen, Ischalgien oder ziehenden Schmerzen im Becken führen.

Durch die technischen Verbesserungen der radikalen Prostatektomie (laparoskopisch mit und ohne Roboterassistenz Da Vinci) hat diese Therapiemaßnahme in den letzten Jahren wieder erheblich an Boden gewonnen. Auch fortgeschrittene lokoregionale Prostatakarzinome werden radikal prostatektomiert, da unter der Therapie selten Lymphknotenmetastasen per Schnellschnitt gefunden werden. Kombiniert mit der radikalen Prostatektomie oder als palliative Maßnahme stehen zur Verfügung: Orchiektomie, Hormontherapie, externe und interstitielle Strahlentherapie sowie Chemotherapie. Alle therapeutischen Verfahren haben bislang nichts Entscheidendes an der günstigen Prognose der niedrigmalignen Karzinome (niedrig- und intermediäre Risikogruppe) und an der ungünstigen Prognose der hochmalignen Karzinome (Hochrisikogruppe) geändert [50, 77, 99, 107, 114, 214].

**Regressionsgrading.** Folgende morphologischen Befunde sind am Prostatakarzinom während und nach Hormon- und Strahlentherapie im Rahmen der Regression erkennbar: Im Zytoplasma der Tumorzellen treten grobe Vakuolisierungen, hydropische Schwellungen, Ballonierungen und Rupturen der Zellmembranen auf.

Im Zellkern kommt es primär zu einer Vergrößerung, danach zu einer Verkleinerung (Pyknose mit Chromatinverplumpung) und bizarren Kernformen mit Nukleolenschwellungen bis hin zum Schwund.

Im Stroma finden sich nach einer initialen ödematösen Auflockerung Fibroblastenproliferationen sowie Sklerosierung und Hyalinisierung. Ferner besteht eine Muskelfaserdegeneration.

In tumorfreien Prostatadrüsen kommt es zu einer Atrophie des sekretorisch aktiven Epithels sowie zur Entwicklung von Plattenepithelmetaplasien. Vor allem bei den strahlentherapeutisch bedingten, regressiven Veränderungen ist zu berücksichtigen, dass auch im nicht befallenen Drüsengewebe strahleninduzierte Zell- und Kernatypien auftreten, die bei Unkenntnis dieser Veränderungen zu Fehldiagnosen führen können.

Es werden drei Regressionsgrade (Abb. 4.11a–c) unterschieden: Regressionsgrad I entspricht einer nur

geringen oder fehlenden Regression, Regressionsgrad II einer mäßiggradigen bis deutlichen Regression und Regressionsgrad III einer starken Regression. Der zusätzliche Regressionsgrad X weist darauf hin, dass Tumorgewebe nicht mehr nachweisbar ist (Abb. 4.11d). Diese Regressionsgrade sind aus einem Punktesystem unter Einschluss der aufgeführten morphologischen und zytologischen Charakteristika entwickelt worden [50, 95, 114] (Tab. 4.5). Eine immunhistochemische PSA- bzw. Keratinfärbung (Pankeratinantikörper) kann das Auffinden stark regressiv veränderter Tumorzellgruppen wesentlich erleichtern [95, 99, 109, 114].

Differenzierte glanduläre Prostatakarzinome weisen höhere Regressionsgrade auf als die wenig differenzierten, glandulären, kribriformen und solide-trabekulären (pluriformen) Karzinome. In mehr als 1/3 pluriform aufgebauter Karzinome sind keine oder nur ungenügende Regressionen erkennbar. Nach Radiotherapie kann davon ausgegangen werden, dass hochmaligne Prostatakarzinome nach 3 und mehr Jahren in fast 60 % der Fälle deutliche Regressionen aufweisen können. Die Kontrollbiopsie ist also zur Objektivierung des Therapieerfolges wertvoll, zumal nicht selten Tastbefund und Regressionsgrad nicht miteinander übereinstimmen. Bei solchen Diskrepanzen kann der Tastbefund unauffällig sein, während histologisch kaum Regressionen vorliegen. In diesen Fällen muss dann die Therapie umgestellt werden. Unter Hormontherapie sollte die erste Therapiekontrolle 6 Monate nach Beginn erfolgen, nach Ende der Bestrahlung wartet man damit 12 bis 18 Monate [50, 99, 107, 109]. Diese genannten morphologischen Regressionszeichen unter einer Strahlen- bzw. Hormontherapie werden von den Urologen kombiniert bzw. auch ersetzt durch die klinische Bestimmung des prostataspezifischen Antigens im Serum. Sobald nach einer chirurgischen oder konservativen Therapie ein erneuter Anstieg des PSA (Progression) einsetzt, wird von einem Rezidiv ausgegangen bzw. von einer nicht mehr genügenden Ansprechbarkeit des Tumorgewebes auf eine Hormontherapie. Auch die Wirksamkeit einer neoadjuvanten Hormontherapie präoperativ wird über das Verhalten des PSA-Abfalls oder -Kontinuität überprüft [113, 135, 136].

**Tab. 4.5** Regressionsgrading des behandelten Prostatakarzinoms

| Punkte | Kriterien |
|---|---|
| 10 | Keine Tumorregression: Jeder Tumor vor Therapie (diagnostische Biopsie) erhält ohne Rücksicht auf den histologischen Differenzierungsgrad 10 Punkte. Lassen sich in einer Folgebiopsie gleichfalls keinerlei Regressionen erkennen, werden ebenfalls 10 Punkte vergeben. |
| 8 | Karzinom noch ausgedehnt nachweisbar, aber wenigstens herdförmig zytologische Merkmale der Regression wie Zytoplasma-Vakuolisierung, Kernpyknosen oder Kernvakuolen; keine Mitosen. |
| 6 | Karzinom ausgedehnt nachweisbar, zytologisch aber erhebliche regressive Veränderungen erkennbar. |
| 4 | Nur wenige Karzinomreste mit deutlichen regressiven Veränderungen erkennbar. |
| 0–2 | Nur winzige und spärliche regressiv veränderte Zellgruppen zu sehen, deren sichere Zuordnung zu einem Prostatakarzinom nur schwierig möglich ist. |
| X | Kein Karzinom nachweisbar. |

| Vergebene Punktzahl | Regressionsgrad | |
|---|---|---|
| 8/10 | I | Keine oder nur geringe Regression |
| 4/6 | II | Mäßige Regression |
| 0/2 | III | Ausgeprägte Regression oder Biopsie ohne Tumornachweis |

## Prognose

Die Prognose hochdifferenzierter Karzinome mit kleinem Volumen bis maximal 5 mm (T2, pT2a) ist sehr gut. Dies gilt vor allem auch für die inzidenten Karzinome Stadium T1a und die peripheren Karzinome T2a (pT2a) mit einem Gleason-Score 6, einem PSA-Wert ≤10 ng/ml und einem Befall von nur einer oder zwei nebeneinander liegenden Biopsien aus einem Seitenlappen bei üblichen 12–24 diagnostischen Routinebiopsien. Bei dieser prognostischen Konstellation, bei der eine Multifokalität des Tumors ausgeschlossen ist, sind von urologischer Seite Therapieoptionen wie „active surveillance", radikale Prostatektomie ohne Lymphadenektomie oder Brachytherapie in der Diskussion [11, 105, 106, 110, 119, 120].

Die Gruppe der T2- und T3-Karzinome (nach TNM-Nomenklatur 1987–2010) hat ohne Samenblaseninfiltration und Lymphknotenmetastasen mit günstigem Grading (Gleason-Score ≤7a (Muster 3 + 4)) eine 10-Jahres-Überlebensrate von 60–70 %, während die High-risk-Gruppe mit hochmalignen Karzinomen Gleason-Score ≥7b (4 + 3), Kapselinfiltration mit kleinherdiger fokaler oder ausgedehnter extraprostatischer Ausbreitung (EPE), extraprostatischer Samenblaseninfiltration (pT3b) und Lymphknoten sowie Organmetastasen 10-Jahres-Überlebensraten von nur 20–30 %

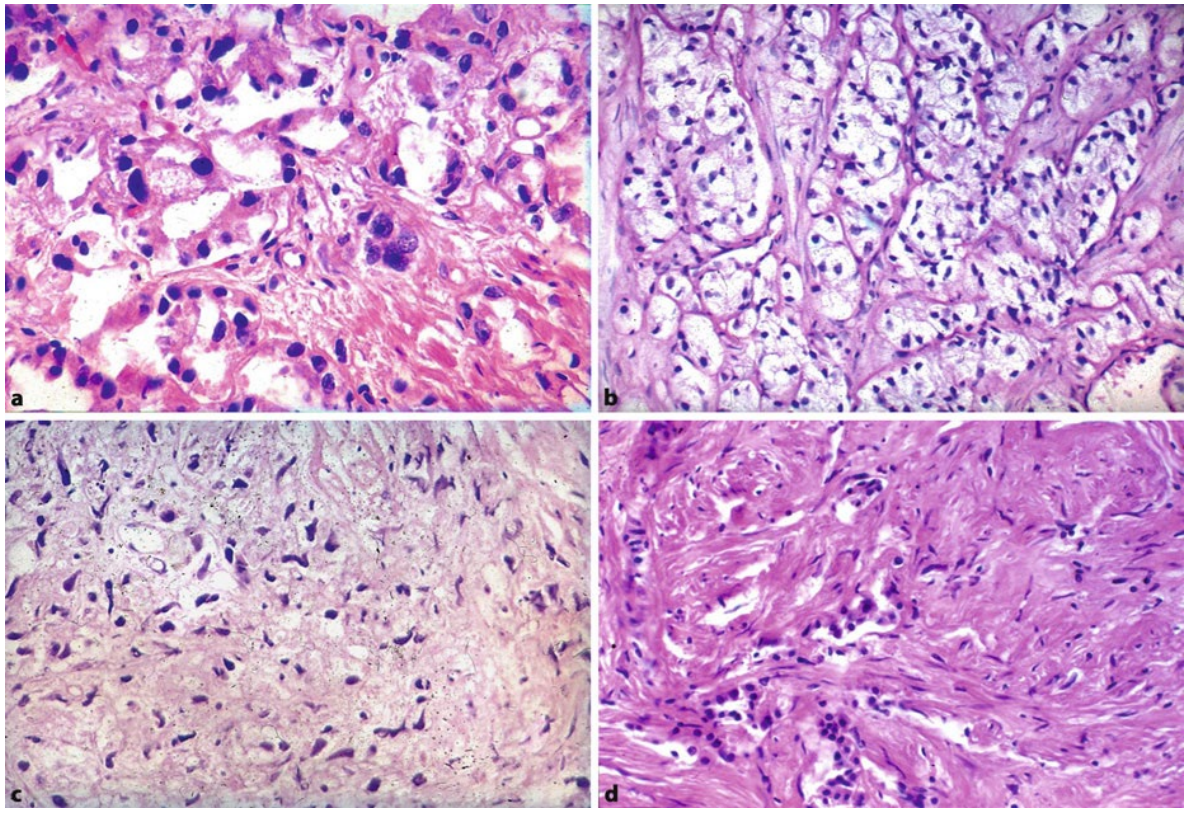



**Abb. 4.11a–d** Prostatakarzinom (PCa) in Regression. **a** PCa mit Schwellung der Karzinomzellen, Ruptur der Zellmembranen, Ballonierungen sowie Kernpyknosen und Chromatinverklumpungen bei Zustand unter Hormontherapie. Regressionsgrad 1. **b** Regressiv verändertes PCa unter Hormontherapie mit Stromafibrose und Sklerose sowie pyknotischen Kernen. Regressionsgrad 2. **c** Regressive Tumorzellen eines PCa nach interstitieller Strahlentherapie. Regressionsgrad 3. **d** Ausgeprägte interstitielle Strahlenfibrose ohne nachweisbare Tumorzellen. Regressionsgrad X

aufweist, unabhängig von der eingeschlagenen Therapie [11, 120, 162].

Die prognostische Relevanz der mit Ki-67/MIB1 bestimmten Proliferationsfraktion, die indolente von aggressiven Prostatakarzinomen unterscheiden soll, ist in über 20 Studien untersucht und zwischen 2,4 % und 26 % angesiedelt worden [33a, 172a, 244a]. Da auch die Wahl der Studienendpunkte in diesen Studien unterschiedlich waren, ist bis dato noch offen, ob sich Ki-67 als Prognosemarker eignet [137, 138].

## Molekulare Prognosemarker

Gegenwärtig spielen molekulare Marker für die Therapieplanung des Prostatakarzinoms noch keine Rolle. Prognostisch ist der Gleason-Score am wichtigsten. Die Vielzahl der publizierten Prognosemarker weist jedoch auf die Unzulänglichkeit der rein morphologischen Klassifikation hin, das sog. insignifikante Karzinom, das durch seinen langsamen, indolenten Verlauf klinisch bedeutungslos ist, prospektiv zu identifizieren und von aggressiven Karzinomen, die einer adäquaten Therapie bedürfen, abzugrenzen. Die bisher publizierten Prognosemarkerkandidaten, wie die TMPRSS2-ERG-Translokation [82, 165, 202], das methylierte Gen PITX2 [18, 210, 236], die Mikro-RNAs miR-96, miR-100 und miR-221 [146, 217] und bestimmte mRNA-Signaturen [42, 230], erfüllen die genannten Kriterien wegen kontroverser Ergebnisse noch nicht. Es bleibt zu hoffen, dass durch die Anwendung neuer, paralleler Sequenziertechniken das Verständnis der molekularen genomischen Pathogenese erweitert wird und dies eine neue Klassifikation erlaubt, die sowohl kausal, prognostisch und therapierelevant ist [211].

## Differenzialdiagnose

Verschiedene benigne Veränderungen der Prostata, die mit einer Induration des Organs einhergehen, können bei der Tastuntersuchung ein Karzinom vortäuschen,

z. B. chronische, unspezifische, granulomatöse Prostatitis, Tuberkulose, Infarkte und Konkremente, sklerosierende Atrophie und sklerosierende Adenose (s. Tab. 4.3).

### *Sklerosierende Adenose*

Bei der sklerosierenden Adenose handelt es sich um eine mikroglanduläre Proliferation, umgeben von einem aktivierten, unterschiedlich zellreichen Stroma. Zytologisch sind Nukleolenaktivierungen vorhanden (s. Abb. 4.7e) [169]. Die Grenze zwischen Stroma und Epithel ist hin und wieder unscharf. Immunhistochemisch sind jedoch PSA-positive, sekretorisch differenzierte und 34βE12- bzw. p63-positive Basalzellen nachweisbar. Ferner sind auch Zellen mit positivem S-100-Protein und muskelspezifischem Antigen vorhanden, die Myoepithelien ähnlich sind. Damit liegt eine benigne Läsion vor, denn das glanduläre Karzinom zeigt lediglich PSA-positive Zellen ohne nachweisbare Basalzellen (s. Tab. 4.3 und 4.6).

### *Entzündungen, Metastasen, ungewöhnliche Tumoren*

Auch für die Abgrenzung der entzündlichen Veränderungen sind heute die klassischen histologischen Ausschlusskriterien und immunhistochemischen Analysen wertvoll, wie Prostatazellmarker (PSA, PSMA und PAP), Basalzellenantikörper und Marker für Entzündungszellen. Auch nicht einzuordnende Organ- bzw. Lymphknotenmetastasen sind bei Karzinombefall derart differenzierbar (s. Tab. 4.3) [26, 55, 67, 94, 112, 138, 172].

Differenzialdiagnostische Schwierigkeiten können mitunter bei den seltenen sog. ungewöhnlichen Prostatakarzinomen auftreten. Therapierelevant ist die Abgrenzung zwischen Urothelkarzinom und typischem Prostatakarzinom. Dies gilt auch für die äußerst seltenen Basalzellkarzinome (solide adenoidzystische Karzinome). Durch immunhistochemischen Einsatz sind auch neuroendokrin differenzierte, glanduläre und kleinzellige Prostatakarzinome erkennbar. Ihre Bedeutung liegt in der Therapieansprechbarkeit. Sie sind zumeist Non-Responder [5, 51, 94, 100, 106, 212].

### *Atypische kleindrüsige Proliferationen (ASAP)*

Atypische mikroazinäre Proliferate, deren Dignität nicht sicher festgestellt werden kann, werden als ASAP („acinar small atypical proliferates“) bezeichnet. Bei der Einordnung der ASAP hat sich in den letzten Jahren ein Paradigmenwandel vollzogen, als dessen Folge man die ASAP nicht länger als prämaligne neoplastische Entität, wie etwa eine HGPIN, sondern als einen Ausdruck unzureichender diagnostischer Sicherheit auffasst. Typischerweise finden sich wenige atypische und zumeist basalzellfreie Drüsen in einem Stanzzylinder, bei denen einige, aber nicht alle notwendigen Kriterien für eine sichere Karzinomdiagnose erfüllt sind (Abb. 4.12a,b). Nicht selten wird es sich um ein nur unzureichend stanzbioptisch erfasstes Karzinom handeln, weshalb man die ASAP gewissermaßen auch als „Biopsie-Artefakt“ bezeichnen könnte. Eine ASAP ist somit keine Diagnose, sondern die Feststellung, dass man sich nicht festlegen kann und eine möglichst umgehende Rebiopsie erfolgen sollte, wie die englische Verballhornung des Akronyms (ASAP = „as soon as possible“) nahelegt. ASAPs sind die häufigste differenzialdiagnostische Fragestellung bei „Second-opinion-Fällen“ von falsch-negativen Prostatabiopsiefällen [111, 241]. Bei High-grade-Karzinomen werden sie nur selten nachgewiesen (82,1 zu 17,9 % Koinzidenz), häufiger ist die Differenzialdiagnose ein kleines Low-grade-Karzinom [64, 65, 96, 168]. Bei der Diagnose einer ASAP werden engmaschige Kontrollbiopsien empfohlen, die in 30–50 % der Fälle, vor allem kombiniert mit einer HGPIN, ein Karzinom ergeben können (Abb. 4.12c,d; s. Tab. 4.3 und Tab. 4.6) [40, 70, 88, 96, 207, 228].

## Ungewöhnliche und seltene histologische Varianten

### *Urothelkarzinome*

Diese Karzinome werden in etwa 3–5 % unter allen Prostatakarzinomen gefunden [126]. Sie sind zu unterscheiden in:

1. Primäre Urothelkarzinome der Prostata (Abb. 4.13a): Hier muss zunächst immer ein Harnblasenkarzinom, insbesondere ein Carcinoma in situ ausgeschlossen werden. Diese Karzinome entwickeln sich in den großen periurethralen Gängen und wachsen intraduktal bis in die Peripherie vor. Der Ausgangspunkt dieser Karzinome ist das Urothel der periurethralen Gänge.
2. Sekundäre Urothelkarzinome der Prostata: Sie sind mit einem Urothelkarzinom der Harnblase kombiniert und werden zufällig nach Zystoprostatektomie gefunden. Präoperativ ist klinisch zumeist kein pathologischer Befund an der Prostata feststellbar. Diese Karzinome breiten sich von der Harnblase auf die Prostata breit invasiv aus. Zumeist wachsen die Urothelkarzinome in der Prostata, kontinuierlich oder diskontinuierlich, als In-situ-Karzinom von der Pars prostatica der Urethra in die tubuloalveolären Drüsen der Prostata vor.

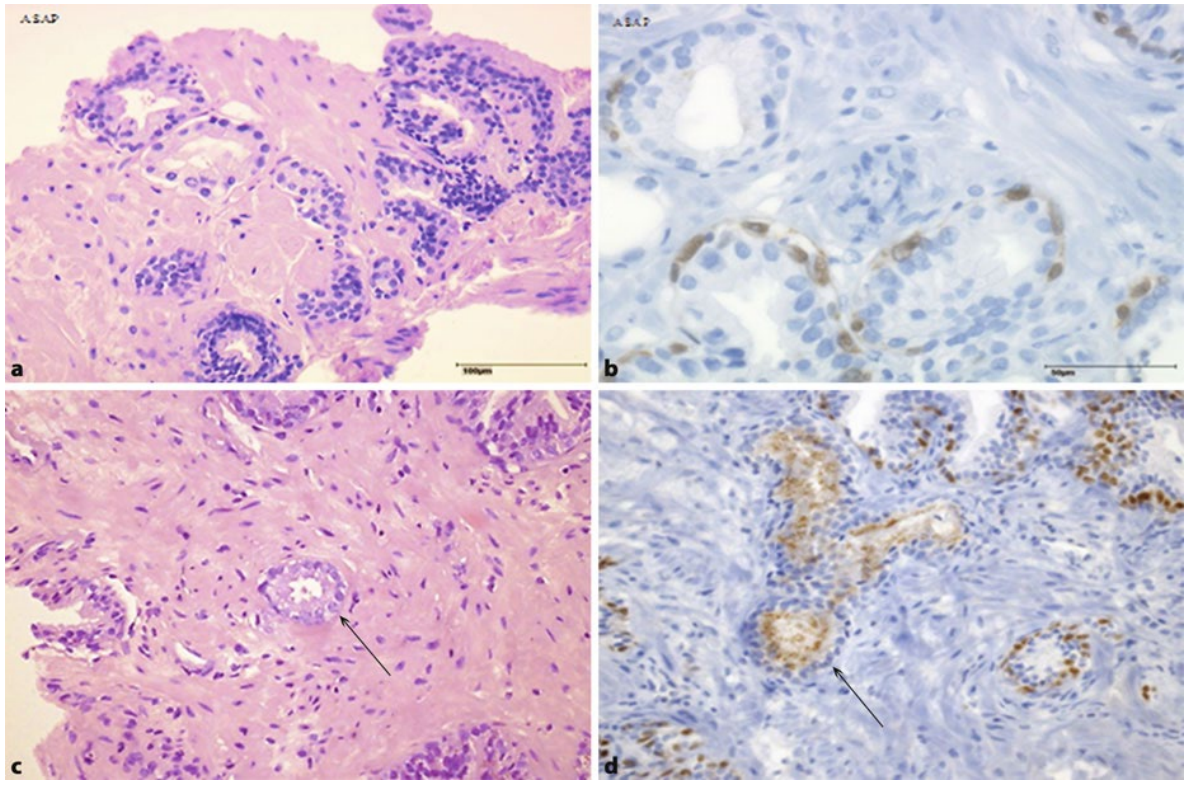



**Abb. 4.12** Atypische kleindrüsige Proliferation (ASAP – „atypical small acinar proliferation"). **a** ASAP als Differenzialdiagnose zum mikrofokalen Adenokarzinom in Prostatastanzen. **b** ASAP mit fragmentierter Basalzellzone (fleckförmige p63-Reaktion). **c** Singuläre atypische Drüse (Pfeil) in einer Prostatastanze. **d** Atypische Drüsen (*Pfeil*) mit immunhistochemisch positiver P504S-Reaktion bei negativer p63-Reaktion (Doppelfärbung). Damit entspricht der Befund einem mikrofokalen Adenokarzinom. Gleason-Muster 3, Score 6

Nicht selten finden sich in der Prostata neben den urothelialen Karzinomen auch unterschiedlich differenzierte glanduläre Formationen eines typischen Prostatakarzinoms. Eine Kombination mit intraduktal-papillären Adenokarzinomen kommt nicht vor. Von den Urothelkarzinomen mit schlechter Differenzierung sind die undifferenzierten, soliden trabekulären Prostatakarzinome zu unterscheiden. Die Prognose der Urothelkarzinome ist ungünstig. Da die invasiven Formationen häufig nicht mehr operativ kurabel sind, muss eine Radiatio oder Zytostase angeschlossen werden. Die Tumoren sind im Gegensatz zu dem typischen Prostatakarzinom hormoninsensibel [26, 49, 55, 67, 90, 94, 112, 172, 181].

## Plattenepithelkarzinome

Auch dieses zur Gruppe der ungewöhnlichen Karzinome zu rechnende Prostatakarzinom ist selten. Die Tumoren entwickeln sich intraduktal aus einer Basalzellenhyperplasie mit Atypie und plattenepithelialer Differenzierung (Abb. 4.13b). Plattenepithelkarzinome können nach vorausgegangener Hormontherapie (Östrogene) aus Tumormetaplasien oder aus Basalzellen normaler Prostatadrüsen entstehen. Die metaplastischen Plattenepithelien in normalen Prostatadrüsen sind trotz hoher Proliferationsaktivität nicht oder äußerst selten Ausgangspunkt für Karzinome und entsprechen dann den adenosquamösen Karzinomen der Prostata [26, 55, 67, 94, 112, 172, 188, 237].

## Basalzellkarzinome

Die Tumoren bestehen aus oft zystischen, zylindrischen, tubulären und kribriform-soliden Zellverbänden (Abb. 4.13c,d). Die Tumorzellen haben ihren Ursprung in basalen Stammzellen und können sich über eine Basalzellhyperplasie (Basalzelladenom) bis hin zum soliden bzw. adenoid-zystischen Basalzellkarzinom entwickeln. In den zentralen Lichtungen sind nicht selten glanduläre Reste sekretorischer Zellen nachweisbar. Die Karzinome sind insensibel für Hormone. Hin und wieder werden auch plattenepitheliale Differenzierungen

**Tab. 4.6** Immunhistochemisches Profil verschiedener Prostataveränderungen

| Diagnosen | | Immunhistochemie | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | PSA | Zytokeratin | p63 | S-100 | SMA |
| | PSMA | 34βE12 | | | |
| *BPH* | | | | | |
| Sekretorische Zellen | + + + | – – – | – – – | – – – | – – – |
| Basalzellen | – – – | + + + | + + + | – – – | – – – |
| BCH | – – – | + + + | + + + | – – – | – – – |
| *AAH* | | | | | |
| Sekretorische Zellen | + + + | – – – | – – – | – – – | – – – |
| Basalzellen | – – – | + + + | + + + | – – – | – – – |
| *ASAP* | | | | | |
| Sekretorische Zellen | + + + | - - - | – – – | – – – | – – – |
| Basalzellen | – – – | + + + | + + + | – – – | – – – |
| *PIN* | | | | | |
| Sekretorische Zellen | + + + | – – – | – – – | – – – | – – – |
| Basalzellen | – – – | + + + | + + (– – –) | – – – | – – – |
| PC | + + + | – – – | – – – (+) | – – – | – – – |
| *SAP* | | | | | |
| Sekretorische Zellen | + + + | – – – | – – – | – – – | – – – |
| Basalzellen | – – – | + + + | + + + | – – – | – – – |
| (Myoepithelien) | – – – | – – – | – – – | + + + | + + + |

*BPH* Benigne prostatische Hyperplasie, *BCH* Basalzellenhyperplasie, *AAH* atypische adenomatöse Hyperplasie, *ASAP* atypische kleindrüsige Proliferationen, *PIN* prostatische intraepitheliale Neoplasie, *PCa* Prostatakarzinom, *SAP* sklerosierende Adenose der Prostata

beobachtet, die die Herkunft von Basalzellen unterstreichen. Die Prognose der adenoid-zystischen Basalzellkarzinome ist insgesamt günstig [26, 48, 49, 55, 67, 84, 94, 112, 158, 242].

## Neuroendokrin differenzierte Karzinome

Eine neuroendokrine Differenzierung in Prostatakarzinomen kommt in vier Formen vor:

1. Adenokarzinom mit neuroendokriner Komponente,
2. gut differenzierter neuroendokriner Tumor (Karzinoid),
3. schlecht differenziertes neuroendokrines Karzinom, kleinzelliger Typ [5, 51, 100, 106],
4. schlecht differenziertes neuroendokrines Karzinom, großzelliger Typ [126].

**Adenokarzinome mit neuroendokriner Komponente.** Nahezu alle Prostatakarzinome zeigen eine neuroendokrine Komponente bei immunhistochemischer Analyse mit adäquaten Markern (Chromogranin A, Synaptophysin). In den meisten Fällen besteht diese allerdings nur aus einzelnen neuroendokrinen Zellen. Ein „Adenokarzinom mit neuroendokriner Komponente/Differenzierung“ sollte jedoch nur dann diagnostiziert werden, wenn Zonen mit einer größeren Zahl von einzeln liegenden neuroendokrinen Zellen oder Zellgruppen (Ballenform) nachweisbar sind (Abb. 4.13e). Dies ist in 5–10 % der Prostatakarzinome der Fall. Einige der neuroendokrinen Zellen exprimieren Serotonin. Die Kerne zeigen

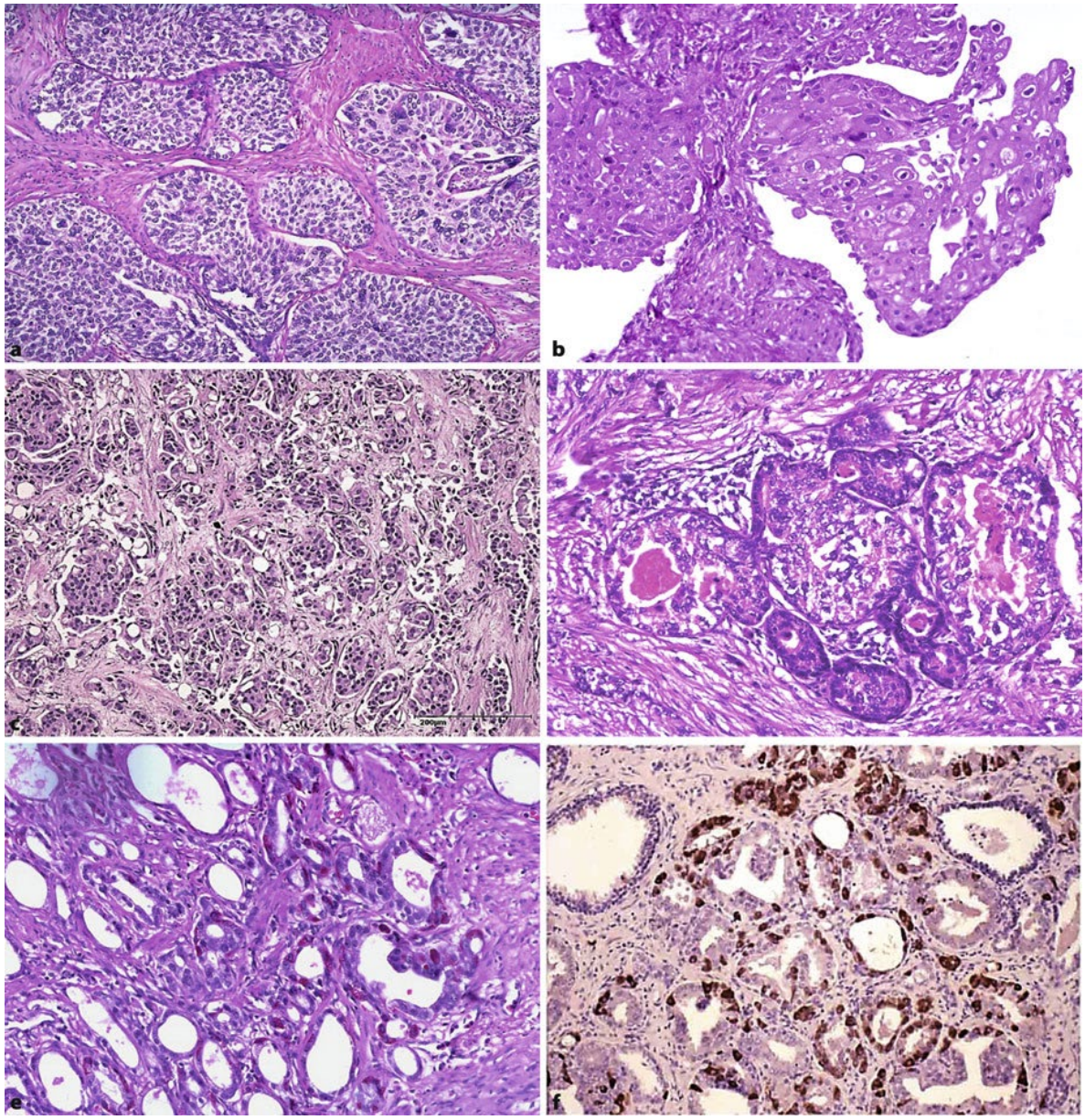



**Abb. 4.13a–i** Karzinome in der Prostata mit unterschiedlicher Differenzierung. **a** Primäres Urothelkarzinom („high grade") in der Prostata. **b** Plattenepithelkarzinom der Prostata. **c** Solides Basalzellkarzinom. **d** Kribriform-mikrozystisches Basalzellkarzinom. **e** Adenokarzinom mit neuroendokriner Komponente. Die stark eosinophilen (*roten*) Zellen entsprechen den Chromogranin-positiven Tumorzellen in Abb. 4.13f. **f** Adenokarzinom mit Chromogranin-positiven Tumorzellen. **g** Kleinzelliges hochmalignes neuroendokrines Karzinom (NEC). h NEC mit hohem Proliferationsindex (MIB). **i** NEC mit diffuser Chromogranin-A-Expression. **j** Gleichmäßig kräftige zytoplasmatische Expression der Razemase P504S in Zellen eines Prostatakarzinoms. Randständig zystische tumorfreie Drüsen mit Basalzellen (PIN-Cocktail)

weder eine Expression des Proliferationsmarkers Ki67/MIB-1 noch eine Expression des Androgenrezeptors. Die neuroendokrinen typisch rot gefärbten Zellen in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung sind jedoch für Chromogranin und Synaptophysin positiv (Abb. 4.13f). Diese neuroendokrinen Karzinomanteile sprechen auf eine übliche Hormon- oder Strahlentherapie nicht an. Die neuroendokrinen Zellkompartimente scheinen jedoch weder den neuroendokrin-negativen, noch den proliferationsaktiven Karzinomanteil zu stimulieren. Deshalb ist die Dokumentation derartig neuroendokrin differenzierter Adenokarzinome für Prognose und Therapie besonders wichtig [135]. Eine primäre zytostatische Therapie wird in diesen Fällen diskutiert [35, 51, 106].

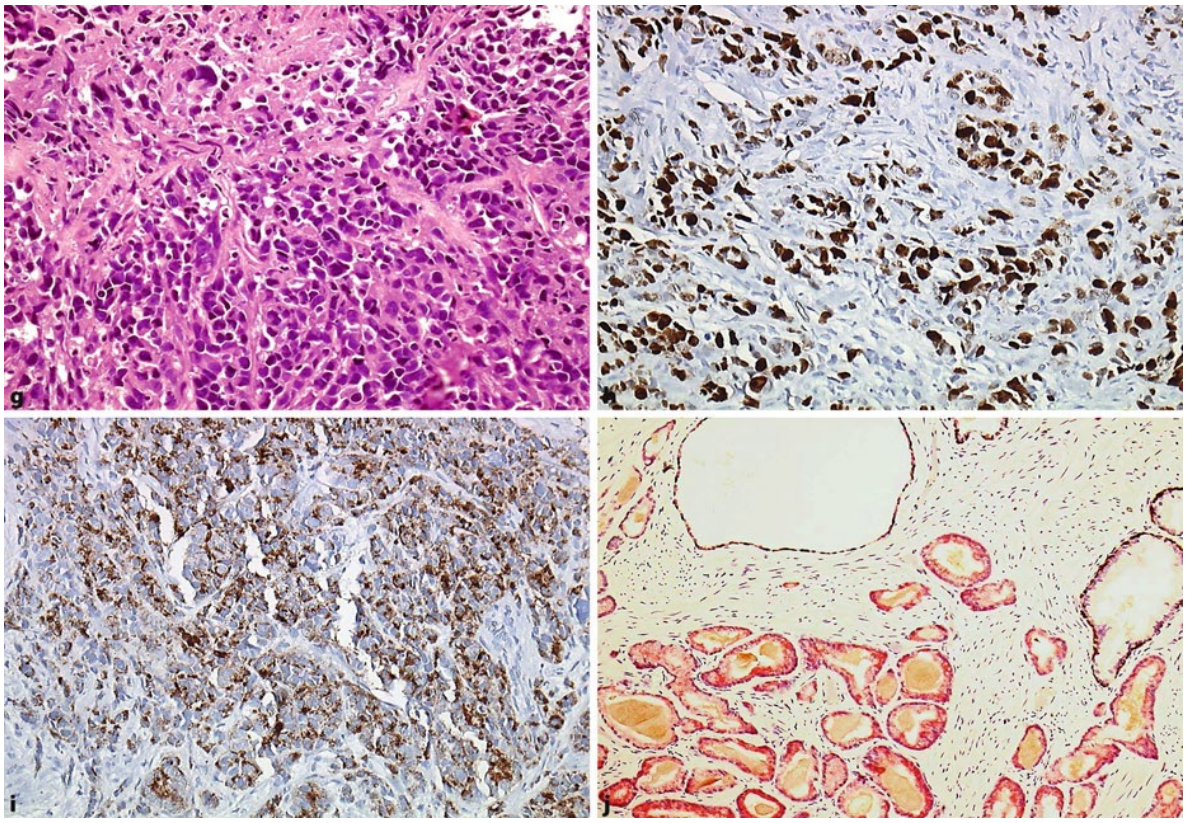


**Abb. 4.13a–i** (*Fortsetzung*)

**Gut differenziertes neuroendokrines Karzinom (Karzinoid).** Dieses ist in der Prostata extrem selten. Der Tumor zeigt die klassischen zytologischen Charakteristika des Karzinoids mit diffuser Positivität für Chromogranin A und Synaptophysin sowie Negativität für PSA. Zur Prognose lässt sich aufgrund der kleinen Fallzahlen keine sichere Aussage machen. Dies gilt auch für die Kombination mit Paragangliomen.

**Schlecht differenzierte neuroendokrine Neoplasie (NEC) vom kleinzelligen Typ.** Diese Neoplasien gleichen bezüglich Histopathologie (Abb. 4.13g), Wachstum und Prognose den bronchialen kleinzelligen Karzinomen. Sie exprimieren Synaptophysin und CD56, sind jedoch nur gelegentlich positiv für Chromogranin A (Abb. 4.13i) und immer negativ für PSA und prostataspezifische saure Phosphatase. Der Ki67/MIB-1-Index liegt über 80 % (Abb. 4.13h) [108, 159]. In etwa 50 % der kleinzelligen neuroendokrinen Karzinome findet sich auch eine drüsige Komponente. Anamnestisch geht bei Patienten mit kleinzellig neuroendokrinen Karzinomen häufig ein hormonbehandeltes azinäres Adenokarzinom voraus. Nach und nach kann im Verlauf die kleinzellige Komponente dominieren, so dass die PSA-Serumspiegel fallen und zum Teil normal werden. In der Regel fehlt den kleinzelligen neuroendokrinen Karzinomen der Prostata eine Hormonproduktion. Gelegentlich jedoch können sie klinisch evident ACTH oder ADH produzieren. Eine Expression des Transkriptionsfaktors TTF1 kann auftreten, darf aber nicht als Beweis einer Metastase eines Lungenkarzinoms gesehen werden. Eine TMPRSS-ERG-Genfusion ist häufig und spezifisch für ein in der Prostata entstandenes Karzinom [189, 212].

Die Prognose ist schlecht, die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt weniger als ein Jahr. Es gibt keinen Unterschied in der Prognose zwischen Patienten mit reinem kleinzelligem Karzinom oder gemischten Karzinomen. Wichtig ist, die kleinzelligen neuroendokrinen Karzinome differenzialdiagnostisch von undifferenzierten mittel- bis kleinzelligen, aber nicht neuroendokrinen Karzinomen abzugrenzen.

**Schlecht differenziertes neuroendokrines Karzinom vom großzelligen Typ.** Dieser Tumortyp ist äußerst selten. Es findet sich eine Positivität für Chromogranin A und Synaptophysin. Ferner können CD56 und CD57 positiv sein sowie AMACR und PSA fleckförmig exprimiert werden. In der Vorgeschichte der Patienten findet sich regelmäßig ein hormontherapiertes „gewöhnliches" Adenokarzinom. Insgesamt ist die Prognose schlecht mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 7 Monaten nach Diagnosestellung [126, 214].

### *Histologische Varianten nach 2004*

Tumorvarianten, die nach dem Erscheinen der WHO-Klassifikation 2004 beschrieben wurden, sind das mikrozystische Adenokarzinom, das PIN-like Prostatakarzinom und das pleomorphe Riesenzellkarzinom [126].

## Differenzialdiagnostische Immunhistochemie

**Abgrenzung gegenüber nicht oder präneoplastischen Prozessen.** Die Tumorzellen des gewöhnlichen Prostatakarzinoms exprimieren die Antigene PSA, PSMA und PAP, den Androgenrezeptor AR, die alpha-Methyl-COA-Racemase (z. B. clone P504S) und Fettsäuresynthase (FASN; s. Abb. 4.2b,c, 4.13j) [102, 130, 137, 222]. Die Karzinomzelle ist dagegen negativ für den Basalzellenzytokeratin-Klon 34βE12 bzw. p63, d. h., die Tumorzelle entspricht einer entarteten sekretorischen Zelle und nicht einer atypischen Basalzelle. Lediglich bei intraduktaler Karzinomexpansion sind orts- und randständige Basalzellen nachweisbar. Dieses Expressionsmuster, inklusive p53, ist von großer Bedeutung für die Abgrenzung von nicht oder präneoplastischen Prozessen gegenüber Karzinomen der Prostata [116, 243]. Mit Zunahme der Malignität bzw. der Entdifferenzierung nimmt die Expression der Antigene PSA und PAP ab und die gleichmäßige (homogene) Zytoplasmaanfärbung geht in eine fleckförmige (heterogene) über. Das nicht prostataspezifische PSMA wird dagegen mit steigender Dedifferenzierung vermehrt exprimiert und ist auch ein prognostischer Marker. Eine Rarität ist das von Epstein beschriebene p63-positive Adenokarzinom der Prostata [182, 185].

**Abgrenzung Urothelkarzinom/undifferenziertes Prostatakarzinom.** In der differenzialdiagnostischen Abgrenzung von undifferenzierten Prostatakarzinomen und Urothelkarzinomen mit Einbruch des jeweiligen Karzinoms in das andere Organ spielt der Nachweis von PSA und Basalzellenzytokeratin 34βE12 bzw. p63 eine entscheidende Rolle. Prostatakarzinome sind PSA-positiv und Zytokeratin-20-, 34βE12- und p63- und GAT3-negativ, während Urothelkarzinome PSA-negativ sowie 34βE12- und p63- und GAT-positiv sind. Der Androgenrezeptor kann in beiden Tumoren positiv sein [41].

## Zellkinetik

Zellkinetisch nehmen der Proliferationsindex (Mitose- und autoradiografischer Markierungsindex) und die Zahl von Zellen mit immunhistochemisch positiven Ki67/MIB-1- oder PCNA-markierten Kernen mit zunehmender Malignität zu [33a, 172a, 244a]. Auch die AgNOR-Technik hat zu ähnlichen Ergebnissen geführt [213].

Der diagnostische Wert der DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom ist wiederholt untersucht worden, wird jedoch wegen seiner hohen Korrelation zum Tumorgrad mehrheitlich als begrenzt angesehen [31, 87]. Deshalb ist die DNA-Zytometrie auch nur als Zusatzmethode und Information beim Gleason-Grading, z. B. bei der Therapieoption „active surveillance", zu werten. Hochdifferenzierte Karzinome sind überwiegend diploid. Die Aneuploidierate liegt zwischen 10–20 %. Mäßig differenzierte Karzinome sind in der Hälfte der Fälle diploid bzw. polyploid, in 51 % der Fälle aneuploid. Wenig differenzierte Karzinome sind zu 71 % aneuploid. Die Polyploidierate beträgt 25 % [7, 20, 45, 94, 150, 192, 195]. Ob die DNA-Zytophotometrie erlaubt, letale von heilbaren Tumoren zu unterscheiden, ist bislang in keiner prospektiv randomisierten Studie belegt worden (zu weiteren Informationen zur Zytologie des Prostatakarzinoms s. Kap. „Männliches Genitale" im Band Zytopathologie und [33]).

## Histologisches Grading

Die Bestimmung des Malignitätsgrades von Prostatakarzinomen hat zum Ziel, Korrelationen zu klinischen Verläufen aufzuzeigen. Verschiedene Grading-Schemata sind benutzt und miteinander verglichen worden [94]. In das Grading gehen histologische Muster und zytologische Parameter mit unterschiedlicher Bewertung ein. Drei Grading-Systeme werden in Europa und in der Bundesrepublik Deutschland angewandt, wobei das Gleason-Grading das weltweit bekannteste und auch die aktuelle Vorgabe der WHO ist. Alle Grading-Systeme können bei großflächigen und mikrofokalen Karzinomen eingesetzt werden [200]:

- das Grading-System nach Gleason und in seiner modifizierten Form [62, 66, 81],
- das Grading-System nach Mostofi (altes WHO-Grading) ebenfalls modifiziert [172],
- das Grading-System nach Dhom und dem pathologischen/urologischen Arbeitskreis „Prostatakarzinom", modifiziert nach Helpap (Deutsches Grading-System) [114, 175].

## Grading nach Gleason

Das Gleason-Grading wurde 1966 entwickelt und 2005 und 2010 grundlegend modifiziert (Abb. 4.14). Es beurteilt die verschiedenen histologischen Wachstumsmuster des Prostatakarzinoms, die den Verlust der Differenzierung kennzeichnen (s. Abb. 4.14, Tab. 4.7) [62, 66, 81]. Durch die Modifikationen wurde das Gleason-Muster 3 (Gleason alt, Abb. 4.14a) von fusionierten, kribriformen und „poorly formed" Drüsen komplett befreit [44, 62]. Diese Drüsenstrukturen wurden in das Muster 4 verlagert (Abb. 4.14b,c). Drüsenfusionen sind oft Anlass von Therapiediskussionen, ob ein Muster 3 noch vorliegt (Low-grade-Tumortyp) oder bereits ein Muster 4 (intermediärer Tumortyp). Hierzu die gängige Definition: „Eine Drüsenfusion in Gleason-Muster 4 liegt vor, wenn keine Stromafaser zwischen mindestens 2 Drüsen erkennbar ist [118, 172] und/oder nur eine Kernreihe im Bereich der Fusion sichtbar ist" (Abb. 4.14d,e). Da in Prostatakarzinomen häufig unterschiedliche Wachstumsmuster vorliegen, berücksichtigt das Grading-System sowohl das primäre (vorherrschende) als auch das sekundäre (zweitrangige) Muster. Die Grundmuster werden nach abnehmenden Grad der histologischen Differenzierung mit steigender Punktzahl (1 bis 5) belegt. Der niedrigste Malignitätsgrad ist durch jeweils einen Punkt des primären und sekundären Grundmusters charakterisiert (1 + 1 = 2). Nach der ISUP-Bearbeitung des alten Gleason-Gradings (s. Abb. 4.14b,c) für Biopsien ist das Muster 1 in peripheren Prostatakarzinomen nicht vorhanden. Es entspricht den Veränderungen einer AAH im anterozentralen Bereich. Dies gilt auch für das Muster 2, das in den sog. inzidenten, d. h. zentralen Karzinomen vorkommt, jedoch nicht in der Peripherie. Damit sollten Karzinome mit Gleason-Score 2–4 in der Peripherie stanzbioptisch nicht diagnostiziert werden [44, 61, 62, 64, 65]. Der höchste Malignitätsgrad ist durch den höchsten Punktwert des primären und sekundären Grundmusters gekennzeichnet (5 + 5 = 10). Aufgrund der Heterogenität der histologischen Muster in den häufig multifokal entwickelten Prostatakarzinomen sollte für jede Stanzbiopsie der entsprechende Gleason-Score mit Prozentzahl des primären und sekundären Grades angegeben werden (z. B. Grad 3: 60 %, Grad 4: 40 % = Gleason-Score 7 (3 + 4)), wobei diese Information für die Indikation einer nervenschonenden Prostatektomie entscheidend sein kann. In Stanzbiopsien mit nur herdförmig erfassten wenigen Tumordrüsen ist es üblich, den primären Grad zu verdoppeln (z. B. 3 + 3 = 6). Falls in Stanzbiopsien ein dritter Grad vorhanden ist, der einen höheren Malignitätsgrad repräsentiert, wird dieser, gemäß ISUP-2005-Empfehlung, als Tertiärgrad festgelegt („the most plus the worst") [66, 171] (Abb. 4.14a–c; z. B. Grad [Muster] 3 [50 %], Grad [Muster] 4 [40 %], Grad [Muster] 5 [10 %], Gleason-Score: 3 + 5 = 8). Der Gleason-Score sollten für jede tumorbefallene Stanzbiopsie separat angegeben werden [65, 66, 141, 196]. Zusätzlich kann ein zusammenfassender Gleason-Score angegeben werden, der das häufigste und das schlechteste Muster in sich vereint (Tab. 4.7 und 4.8).

**Tab. 4.7** Gleason-Grading-Modifikation durch die International Society of Urological Pathology (ISUP) Konsensus Konferenz 2004 [62, 65]

| | |
|---|---|
| **Muster 1** | Umschriebene Knoten von dicht gepackten, aber scharf begrenzten mittelgroßen Drüsen, rundlich bis oval, von mittlerer Größe (größere Drüsen als in Muster 3). |
| **Muster 2** | Ähnlich Muster wie 1: noch weitgehend umschriebene, zum Teil nicht ganz scharf begrenzte Tumorknoten mit minimaler Stromainfiltration. Die Drüsen sind jedoch lockerer arrangiert und nicht mehr so uniform wie in Muster 1. |
| **Muster 3** | Diskrete Drüseneinheiten; kleinere Drüsen als in Muster 1 und 2. Tumorinfiltrate zwischen nicht neoplastischen Drüsen. Deutliche Variationen in Größe und Form. |
| **Muster 4** | Fusionierte mikroazinäre Drüsen; wenig differenzierte Drüsen mit schwach ausgebildeten Drüsenlichtungen, oft hypernephroides Muster. Daneben auch große kribriforme Drüsen mit unscharfen Grenzen. |
| **Muster 5** | Keine klaren Drüsenformationen, stattdessen solide Epithelstränge oder Komplexe oder Einzelzellen. Zentrale Drüsennekrosen, entsprechend einem Komedokarzinom, umgeben von papillären, kribriformen oder soliden Tumormassen. |

Der Gleason-Score 3 ohne aktivierten Nukleolenstatus ist in Stanzbiopsien im Gleason-Score 6 mit einem Low-grade- (Low-risk-)Karzinom vereinbar [118–120]. Im Gleason-Score 7a (3 + 4) finden sich bereits fusionierte Drüsen mit vergrößerten und aktivierten Kernnukleolen und – wenn auch äußerst selten – auch kribriformen Drüsenanteilen. Diese Gruppe der GS7a-und die GS6-Karzinome mit aktiviertem Nukleolenstatus werden Tumoren mit intermediärem Risiko zugeordnet [10, 36, 74, 120, 121, 144]. Ab Gleason-Score 7b (4 + 3) beginnt die Gruppe der (High-risk) Karzinome mit hohem Risiko [36, 125, 144, 156, 198, 218]. Dieses Vorgehen entspricht der Empfehlung der ISUP von 2005 [44, 66] und ist auch in der S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Leitlinie der European Association of Urology (EAU) festgelegt [92, 128].

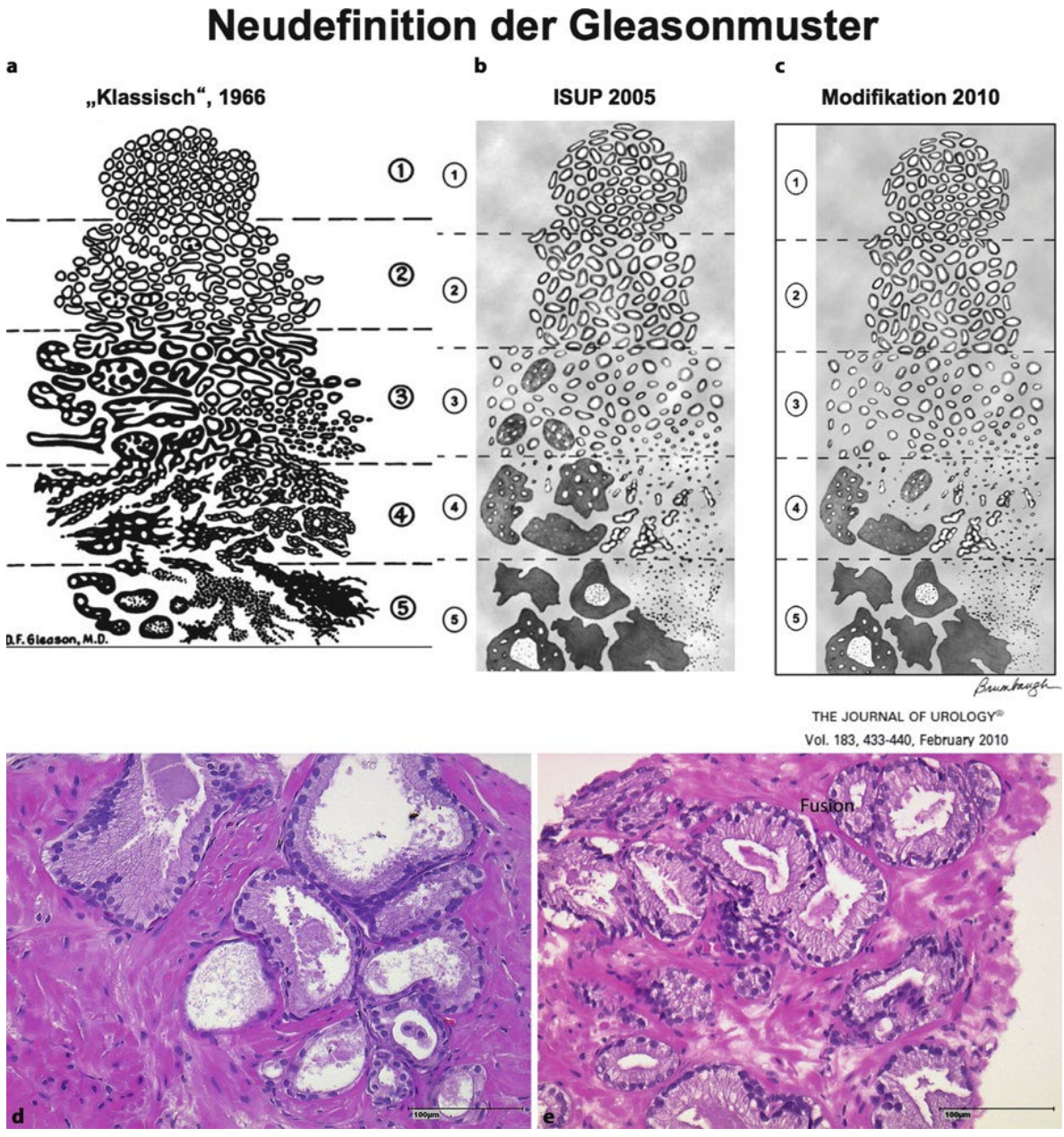



**Abb. 4.14.** **a** Schema des Gleason-Gradings (altes Muster 1966) mit 5 Gewebsmustern und 10 Malignitäts-Scores [81]. **b** Modifikationen durch ISUP-Konsensus (2004), noch kribriforme Drüsen im Muster 3 [66]. **c** Modifikation (2010) mit kompletter Verlagerung von fusionierten, kribriformen und schlecht differenzierten Drüsen von Muster 3 in Muster 4 (s. auch Tab. 4.8) [62]. **d** Gleason-Score-6-Karzinom ohne Drüsenfusion aus einem bioptisch gesicherten mikrofokalen Tumorherd. **e** Gleiche Situation wie in **d** mit Drüsenfusion (Fusion). Gleason-Score 3 + 4 = 7a

Neben diesem ausschließlich auf histologischen Merkmalen basierenden Grading nach Gleason werden Gradingsysteme angewandt, die durch histologische und zytologische Merkmale charakterisiert sind [114, 172, 175].

## *Mostofi-WHO-Grading*

Das Mostofi-WHO-Grading-System (2002) basiert auf der Kombination der geweblichen Tumordifferenzierung mit dem Grad der nukleären Anaplasie [172]. Das gut differenzierte Adenokarzinom zeigt uniform kleine

**Tab. 4.8** Korrelativer Vergleich von verschiedenen Grading-Systemen des Prostatakarzinoms

| Prognostische Gruppen | Gleason-Score | WHO (2002) | Helpap-Grad |
|---|---|---|---|
| PC low grade (anterozentral)<br>Inzidental bei TURP (hoch differenziert) | 2–5 | 2 | 1a–1b |
| PC low grade (Biopsie, peripher) | 6 | 3–4 | 2a |
| PC intermediate (mäßig differenziert) | 6–7 (3 + 4) | 3–4 | 2b |
| PC high grade (mäßig bis wenig differenziert) | 7 (4 + 3) | 5–6 | 2b |
| PC high grade (wenig diff./undifferenziert) | 8–10 | 7–8 | 3a–3b |

oder uniform große Drüsen. Das mäßig differenzierte Adenokarzinom schließt kribriforme Drüsenmuster ein. Das niedrig differenzierte Karzinom besitzt nur wenige oder gar keine Drüsenformationen. Die Punktwertung gliedert sich in:

- Score 1: Tumorgewebe besteht ausschließlich aus gut differenzierten Drüsenelementen.
- Score 2: Neben gut differenzierten Anteilen sind auch mäßig differenzierte kribriforme Strukturen nachweisbar.
- Score 3: Das Tumorgewebe schließt weniger als 15 % wenig differenzierter Strukturen ein.
- Score 4: Wenig differenzierte Tumoranteile machen 16–25 % aus.
- Score 5: Der Tumor besteht zu mehr als 25 % aus niedrig differenzierten Strukturen.

Der Grad der nukleären Anaplasie wird unterteilt in:

- Grad I – Leichte Anaplasie. Es finden sich nur minimale Variationen nukleärer Größe und Form. Nukleolen sind erkennbar. Die Diagnose des Karzinoms entsteht überwiegend auf dem Boden der Drüsenmorphologie bzw. im Zeichen der Tumorinvasion.
- Grad II – Mäßige Anaplasie. Hier finden sich prominente Nukleolen.
- Grad III – Ausgeprägte Anaplasie. Hier liegen ausgeprägte Variationen von Kerngröße und Form vor. Die Kerne sind hyperchromatisch, oft vesikulär. Sie sind irregulär geformt und 2- 3-mal größer als Kerne normaler Drüsen. Es liegen prominente einzelne oder mehrere Nukleolen vor.

Die Summe des Differenzierungs- und nukleären Anaplasie-Scores ergibt den WHO-Grad, der dementsprechend zwischen 2 und 8 betragen kann.

### *Histopathologisches Grading der TNM-Klassifikation (2010) gemäss Korrektur 2012*

- GX – Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
- G1 – Gut differenziert (leichte Anaplasie) (Gleason-Score 2–6)
- G2 – Mäßig differenziert (mäßige Anaplasie) (Gleason-Score 7)
- G3 – Schlecht differenziert/undifferenziert (ausgeprägte Anaplasie; Gleason-Score 8–10) [240]

Allerdings kann der Sinn dieser alten Gruppierungen (G1, G2, G3) in Frage gestellt werden, da der Gleason-Score allein genügend prognostische Information in sich trägt. Außerdem wurde 2002 dieses Grading-System durch das neue Mostofi-System ersetzt [172] (s. auch Tab. 4.8).

### *Deutsches Grading-System*

Dieses Grading-System der Pathologisch-Urologischen Arbeitsgruppe Prostatakarzinom (modifiziert nach Helpap) umfasst sowohl das histologische Muster als auch den Grad der Kernatypien, gemessen an den Nukleolen (nukleoläres Subgrading; Abb. 4.15a–c) [114, 175]. Ähnliche Korrelationen von Histologie und Zytologie sind auch zwischen dem Gleason- und WHO-Grading aufgestellt worden [172, 213, 232]. Das hochdifferenzierte glanduläre Karzinom entspricht der Bewertungsziffer 0 mit geringer Kernatypie, d. h. kaum nachweisbaren Nukleolen, ebenfalls Bewertungsziffer 0. Das wenig differenzierte glanduläre Karzinom hat die Bewertungsziffer 1 mit mäßiggradigen Kernatypien sowie prominenten zentral gelegenen Nukleolen und Bewertungsziffer 1. Das kribriforme Karzinom hat die Bewertungsziffer 2, das solide trabekuläre Karzinom die Bewertungsziffer 3. Starke Kernatypien sind durch prominente vornehmlich exzentrisch gelegene singuläre oder multiple Nukleolen charakterisiert und haben die Bewertungsziffer 2.

Aus der Summe der Bewertungsziffern von 0 bis 1 resultiert der Malignitätsgrad Ia und b, aus der Summe 2 bis 3 der Malignitätsgrad IIa und b, aus der Summe der Bewertungsziffer 4 und 5 der Malignitätsgrad IIIa und b. Low-grade-Karzinome entsprechen den Malignitätsgraden Ia, b (anterozentrale inzidentelle Karzinome) und IIa (periphere Karzinome), intermediäre und High-grade-Karzinome den Malignitätsgraden IIb, IIIa und b (s. Tab. 4.7 und 4.8). Prognostisch hat sich dieses Subgrading bewährt. Patienten mit einem Karzinom G1a leben noch alle nach 10 Jahren. Die Todesrate durch Karzinom (DoD) innerhalb von 10 Jahren liegt

bei Prostatakarzinomträgern G1b und 2a bei 6 %, bei G2b bei 20–30 % sowie G3a- und -b-Karzinomen bei fast 70 % (s. Abb. 4.15a–c, Tab. 4.8) [89, 95, 98, 112, 155].

2014 wurde innerhalb einer Studie über Gleason-Grading und Prognose das Grading-Schema von Helpap dahingehend modifiziert, dass das histologische Muster durch das Gleason-Muster ersetzt wurde. Diese Modifikation ist als Kombigrading Gleason/Helpap bezeichnet worden (Abb. 4.15d) [121].

## Prognostische Wertigkeit der verschiedenen Gradingsysteme

Tabelle 4.9 vergleicht die prognostische Aussagekraft der drei o. g. Grading-Systeme. Das Gleason-Grading ist weltweit am meisten verbreitet. Die Modifikation des Gleason-Gradings durch die ISUP 2004 hat die Übereinstimmung zwischen Biopsie und radikalen Prostatektomiepräparaten auf 80 % ansteigen lassen [103, 104, 142]. Low-grade-Karzinome zeigen in der Kombination von Gleason-Grading mit zytologischen Parametern wie dem Nukleolenstatus Score 6/2a (Kombigrading Gleason/Helpap) eine bis zu 95 %ige Übereinstimmung [110]. Bei niedrigem PSA (<10 ng/ml) und kleinem Tumorbefall <10–20 % von nur einer Biopsiestanze sind bei solchen „insignifikanten" Karzinomen [182a] bestimmte Therapieoptionen wie z. B. eine „active surveillance" diskutierbar [13, 110, 119, 121a, 129, 140, 223a]. Die intermediäre Risikogruppe ist durch eine hohe „Upgrading-Rate" von GS 6/2b nach 7 (3 + 4) und von GS 7 (3 + 4) nach 4 + 3 gekennzeichnet [36, 68, 120, 121]. Die Gruppe der Gleason-Score-7-Karzinome ist prognostisch zu unterscheiden [74]. Die Kombination 7a (3 + 4) stellt einen intermediären Typ zwischen den Low- und High-grade-Karzinomen mit deutlich günstigerem Verlauf als die Musterkombination 7b (4 + 3) dar, die eindeutig der High-grade-Gruppe zuzuordnen ist [120, 121, 156, 218].

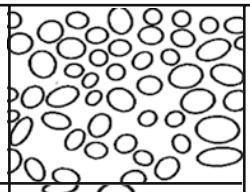
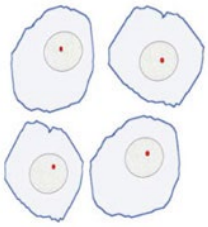
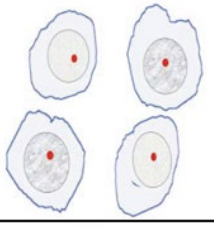
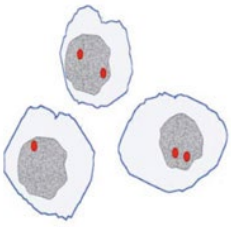
Alle Grading-Systeme sind mit einem unterschiedlich starken Grad der Subjektivität behaftet. Analysen zur Inter- und Intraobserver-Reproduzierbarkeit haben jedoch gezeigt, dass eine intensive Beschäftigung mit dem Grading von Prostatakarzinomen auch bei nicht urologisch spezialisierten Pathologen zu einer ausreichenden Übereinstimmung der Malignitätsgrade und damit insgesamt zu einer Verbesserung der therapierelevanten Grading-Ergebnisse führt. Diese sind besonders wichtig für die Benutzung der Prognosetabellen von Partin und Kattan [8, 9, 53, 80, 83, 118, 164, 231].

Helpap und Mitarbeiter haben in einer Kombination ihres Gradings mit dem modifizierten Gleason-Grading (Kombigrading) [110], die von Epstein und Pierorazio [65, 191] inaugurierte prognostische Gruppierung von Gleason-Scores in fünf verschiedenen prognostischen Kategorien modifiziert [121b] (s. Tab. 4.9). Dieses „prognostic group grading" ist klinisch bedeutungsvoll, weil es mehr prognostische Information enthält als die häufig angewandte und aktuell von der UICC (7. Auflage, 4. korrigierte Ausgabe) empfohlene Trichotomisierung (6 vs. 7 vs. 8–10) [191]. Zweierlei ist wichtig: Diese Einteilung gibt dem biopsierten Patienten die Information, dass ein Gleason-Score von 6 sich nicht in der oberen Mitte des Gradings befindet, sondern die am wenigsten aggressive Kategorie (I) repräsentiert [120, 121]. Weiterhin wird in der Gruppe der aggressiveren Tumoren (7b–10) noch einmal zwischen drei Gruppen mit differenter Prognose unterschieden. Es ist darüber hinaus von Interesse, dass diese Gruppierung eine hohe Übereinstimmung mit den durch das Helpap-Grading modifizierten Risikokategorien zeigt [120, 121].

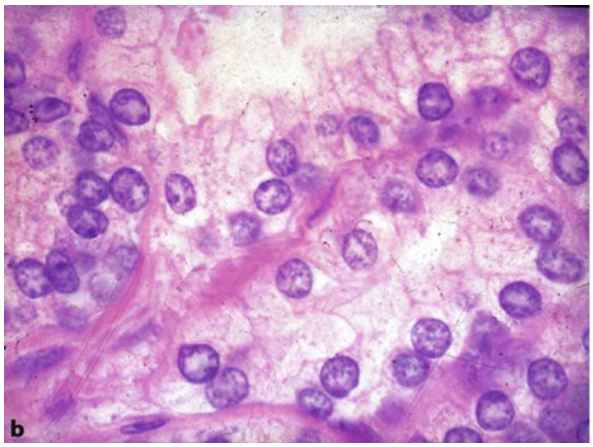
## Verteilungsmuster typischer Adenokarzinome der Prostata

Unter Berücksichtigung des Gradings nach Gleason und dem Helpap-Grading bei einer Analyse von 8000 eigenen Prostatafälle/Jahr beträgt der Anteil der Prostatakarzinome 42 %. 40 % der Karzinome gehören dem Low-grade-Typ an, Gleason-Score bis 6/7a (3 + 4); 60 % entsprechen dem High-grade-Typ, Gleason-Score >7b (4 + 3). Die ungewöhnlichen Karzinome machen 2 % aus. Der Prozentsatz völlig undifferenzierter Karzinome unter Einschluss kleinzelliger Typen beträgt 2–3 % [94, 112].

**Das inzidente anterozentrale Karzinom (T1).** Dieser Tumortyp wird hinsichtlich seines Tumorvolumens unterteilt in eine Gruppe T1a und T1b (TNM 2010) (s. Tab. 4.4). Der Typ T1a entspricht einem Karzinom bzw. einem Tumorvolumen bis 5 %. Hier liegt zumeist noch ein uniformes, glanduläres hochdifferenziertes Karzinom mit Gleason-Score 5–6 vom hyperplastischen Typ mit gleichmäßiger PSA- und PAP-Expression vor [76]. Der Anteil der T1a-Karzinome an der inzidenten Karzinomgruppe schwankt zwischen 50 und 60 %. Beim Typ T1b liegt ein Tumorvolumen von mehr als 5 % vor. In 50 % der Fälle wird das Tumorvolumen auf mehr als 10 % geschätzt. In 15 % der Fälle wird das gesamte Material von Krebsgewebe durchsetzt. Bei T1b-Karzinomen überwiegen Gleason-Scores 7a (3 + 4). Es können jedoch, wenn auch äußerst selten, High-grade-Karzinome mit Gleason-Score >7a (3 + 4) gefunden werden. Immunhistochemisch sind dann heterogene PSA-Expressionen zu beobachten. Die Häufigkeit der inzidenten Karzinome hängt von der Intensität der histologischen Aufarbeitung ab. In größeren

| Glanduläre Differenzierung | | Nukleäre Atypien | |
|---|---|---|---|
| **gut differenziert = 0 Punkte** |  |  | **Minimal = 0 Punkte**<br>Kerne: klein,rund, homogenes Chromatin<br>Nukleolen: klein, solitär und zentral lokalisiert |
| **Mäßig bis wenig differenziert = 1 Punkte** | |  | **Mäßig = 1 Punkte**<br>Kerne: leicht vergrößert, rund, leicht heterogenes Chromatin<br>Nukleolen:leicht vergrößert,noch solitär, überwiegend zentral lokalisiert |
| **Kribriform differenziert = 2 Punkte** | |  | **Schwere = 2 Punkte**<br>Kerne: groß, polymorph, heterogenes Chromatin<br>Nukleolen:vergrößert (prominent), vielfach multipel, exzentrisch lokalisiert |
| **Solide-trabekulär differenziert = 3 Punkte** | | | |

| Score | 0 oder 1 | Helpap Grad | 1a oder 1b* |
|---|---|---|---|
| | 2 oder 3 | | 2a oder 2b |
| | 4 oder 5 | | 3a oder 3b |



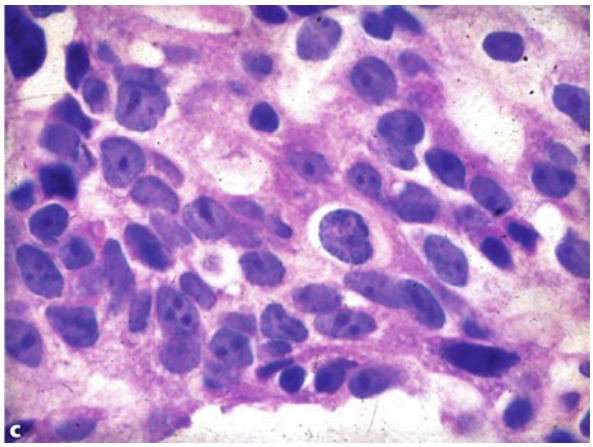
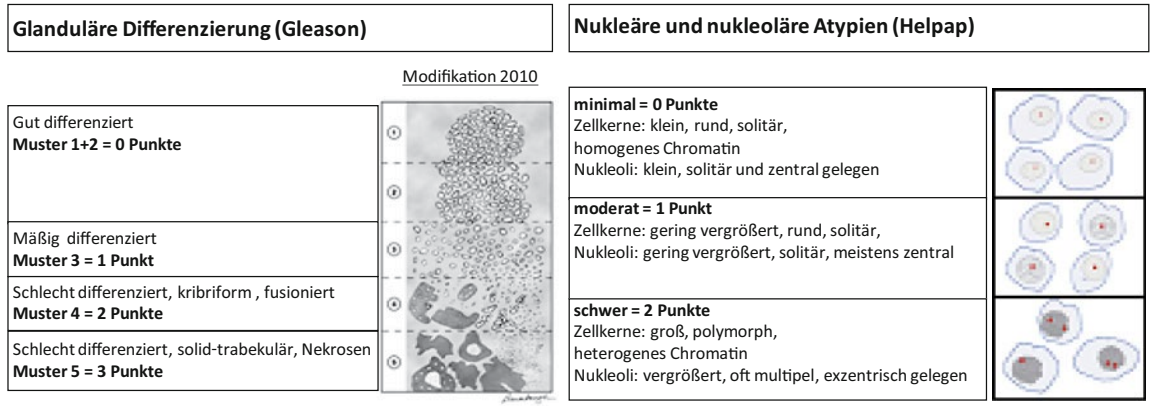




**Abb. 4.15a–d** Grading-Schemata des Prostatakarzinoms. **a** Kombiniertes histologisch-zytologisches Grading-Schema nach Helpap [114] und Helpap und Köllermann [110] (weitere Erläuterungen s. Text). **b** Gleason-Muster 2–3 mit gleichmäßig runden Kernen und nur vereinzelten kleinen Nukleolen. **c** Gleason-Muster 4 mit unregelmäßig großen Kernen mit singulären und multiplen prominenten Nukleolen in exzentrischer Lage. High-grade-Karzinom. **d** Weitere Modifizierung durch Helpap 2014: Ersatz des histologischen Gradings Helpap durch die histologischen Grading-Muster von Gleason [62] unter Beibehaltung des nukleolären Subgrading [110]. Neue Bezeichnung „Kombigrading Gleason/Helpap“




| Gleason Histol Score | 2-5 | Histo-zyt Muster Helpap | 0-1 | Helpap Score | 1 a,b | Kombi-score | GS 2-5/1a, b |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 6,7a,7b | | 2-3 | | 2 a,b | | GS 6/2a,6-7b/2b |
| | 8,9,10 | | 4-5 | | 3 a,b | | GS 8-10/ 3a, b |

**Abb. 4.15a–d** (*Fortsetzung*)

**Tab. 4.9** Prognostische Gruppierung des Prostatakarzinoms

| Gleason-Score | Helpap-Grad | Prognose Gruppe [65, 191] |
|---|---|---|
| 6 | 2a | I |
| 6, 7a (3 + 4) | 2b | II |
| 7b (4 + 3) | 2b | III |
| 8 | 3a | IV |
| 9–10 | 3a–3b | V |

Statistiken wird eine Frequenz von etwa 8–15 % (10 %) angegeben.

Das inzidente Prostatakarzinom ist oft multifokal entwickelt und mit einer typischen oder atypischen adenomatösen Prostatahyperplasie (AAH) vergesellschaftet. Es entwickelt und breitet sich vorzugsweise in ventralen paraurethralen Organzonen aus (anterozentrales Karzinom; s. Abb. 4.9b).

Um die Ausdehnung abzuschätzen und eine exakte Klassifikation des inzidenten Karzinoms vorzunehmen, sollte, wenn notwendig, die transurethrale Nachresektion fraktioniert durchgeführt werden. Zentrale und periphere Anteile der Prostata, eventuell auch nach Seitenlappen getrennt, sollten dem Pathologen gezielt zur Untersuchung übersandt werden.

Aufgrund der histologischen Klassifikation und des schwankenden Gradings von inzidenten Karzinomen kann bei einem solchen Karzinom nicht davon ausgegangen werden, dass es sich a priori um ein Karzinom niedriger Malignität handelt, bei dem evtl. eine abwartende Haltung eingenommen werden kann, sondern es muss in jedem Fall eine exakte morphologische therapierelevante Abklärung angestrebt werden [76, 112]. Ferner sollte beachtet werden, dass in einem hohen Prozentsatz zusätzlich kleine dorsoperiphere Karzinome vorliegen, deren progressive Potenz häufig größer ist als die der anterozentralen Karzinome, weshalb zum Tumorstaging eine stanzbioptische Abklärung der peripheren Zone erwogen werden sollte [94, 113].

## Metastasen in der Prostata

Von den umgebenden Organen wie Rektum, Harnblase, selten auch Samenblase, können maligne Tumoren sekundär auf die Prostata übergreifen. Hämatogene Metastasen bei malignem Melanom, bei Magen- und Bronchialkarzinomen können vorkommen, sind aber extrem selten. Die Beteiligung der Prostata bei malignen Lymphomen ist im leukämischem Stadium relativ häufig mit Befall der Hoden kombiniert [26, 55, 67, 112].

## Mesenchymale Tumoren

### Prostatische stromale Tumoren

In der WHO-Tumorklassifikation von 2004 wird die Gruppe der Stromatumoren mit unsicherem malignem Potenzial (STUMP) erstmals aufgeführt (Tab. 4.2 und Tab. 4.10) [55, 78]. Unter der Gruppe stromaler Tumoren werden zusammengefasst: benigne stromale Knotenbildung bei BPH mit Atypien, Leiomyome mit

Atypien, der postoperative Spindelzelltumor, der inflammatorische Pseudotumor ohne vorausgegangener Operation und der solitäre fibröse Tumor sowie vor allem der Phylloidestumor (Abb. 4.16a–c,e). Letzterer kann durch erhebliche Zellatypien und Pleomorphien charakterisiert sein, wobei zumindest von einer Borderline-Läsion ausgegangen, aber auch der Übergang in ein Stromasarkom diskutiert wird. Die Schlussfolgerung aus dieser Diagnose stromaler Prostatatumoren mit unsicherem malignem Potenzial verlangt weitere engmaschige klinische Kontrollen und im Zweifelsfall den Versuch einer radikalen operativen Entfernung, um einem Stromasarkom vorzubeugen [78, 101, 163, 180, 187, 190, 238].

### Sarkome

Im jugendlichen Alter stehen Rhabdomyosarkome im Vordergrund, im fortgeschrittenen Lebensalter Leiomyosarkome. Am häufigsten finden sich Stromasarkome (Abb. 4.16d). Ferner sind Angiosarkome sowie Fibrosarkome bekannt. Myxo-, Chondro- und Osteosarkome sowie extragastrale GIST sind extrem selten [187]. Die Prognose sämtlicher Prostatasarkome ist schlecht. Die Patienten sterben innerhalb weniger Monate. Naturgemäß besteht keine Ansprechbarkeit auf Hormontherapie [177, 235]. Hiervon abzugrenzen ist das sarkomatoide Karzinom der Prostata, das neben einem gewöhnlichen High-grade-Adenokarzinom sarkomatoide Anteile aufweist, die das Bild dominieren können. Auch hier ist die Prognose schlecht. Low- und High-grade-Non-Hodgkin-Lymphome können, wenn auch selten, ihren Ausgang von der Prostata nehmen bzw. im Rahmen einer Generalisierung auch die Prostata befallen. Am häufigsten wird die CLL gesehen.

### Verschiedene Tumoren

Zystadenome, Nephroblastome, Paragangliome und der maligne Rhabdoidtumor sind Raritäten. Der Vollständigkeit halber werden diese Tumoren auch in der WHO-Tumorklassifikation von 2004 aufgeführt. Klarzellenkarzinome und primäre Melanome, zumeist aber Melanommetastasen und der blaue Nävus (Abb. 4.16f) werden etwas häufiger angetroffen [26, 55, 194, 233].

## Samenblasen

### Anatomie und Funktion

Die länglichen Samenblasen liegen zwischen Harnblase und Rektum seitlich der Ampullen der Ductus deferentes und münden unmittelbar distal der Ampullen in die Samenleiter. Sie werden von einem einschichtigen und an Lipofuszingranula reichen Zylinderepithel ausgekleidet. Das Samenblasenepithel kann ab dem 3. Lebensjahrzehnt deutliche Kernpolyploidisierungen und mehrkernige Zellen aufweisen. Der Nachweis von Lipofuszin erleichtert die Differenzialdiagnose gegenüber Tumorzellen. Die Samenblasen entstehen aus divertikelartigen Knospen der Wolff-Gänge und enthalten ein wasserklares, zähes alkalisches Sekret, das etwa 50–60 % der Ejakulatmenge ausmacht [26, 55, 67].

### Fehlbildungen

Bei einseitigen Nieren- und Harnleiteraplasien fehlen auch die gleichseitigen ableitenden Samenwege. Dies tritt vor allem auf der linken Seite bevorzugt auf. Aber auch Samenblasenverdoppelung und -divertikel sind bekannt. Ferner kann der Ureter in Samenblasen einmünden. Der Befund ist mit gleichzeitiger Nierenaplasie oder -dysplasie verknüpft.

### Entzündungen

Die akuten oder chronischen Entzündungen der Samenblasen sind überwiegend mit entzündlichen Prozessen der Nachbarorgane kombiniert, vor allem mit der Prostatitis. In 80 % der Fälle ist die Samenblase bei der Prostatitis mitbeteiligt. Die akute eitrige Spermatozystitis ist überwiegend einseitig. Bei chronischer Entzündung wird die Samenblasenwand fibrosiert. Xanthogranulomatöse Bilder können entstehen. Am Rand der Entzündungen sind auch Konkrementbildungen bekannt. Diese Konkremente sind vor allem gegen Kalkablagerungen bei der Samenblasentuberkulose abgrenzbar, die im Rahmen der Urogenitaltuberkulose beobachtet werden [26, 67].

### Amyloidose

Die Amyloidose ist in der Samenblase recht häufig, entweder als isolierte und klinisch irrelevante Organamyloidose, die pathogenetisch auf den Samenblasense-

**Tab. 4.10** Differenzialimmunhistologie von Stromatumoren mit unsicherem malignem Potenzial (STUMP) der Prostata

| Diagnose | Immunohistochemie | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **STUMP** | **CK** | **Vimentin** | **Desmin** | **SMA** | **S100** | **Mib1** |
| *Typ 1* | | | | | | |
| BPH mit Atypie | – | + | + | + | – | niedrig |
| Leiomyom mit Atypie | – | + | + | + | – | niedrig |
| *Typ 2* | | | | | | |
| Postoperativer Spindelzelltumor | (+) | + | +/– | +/– | – | erhöht |
| Inflammatorischer Pseudotumor | (+) | + | +/– | + | – | erhöht |
| Solitärer fibröser Tumor | (+) | + | + | (+) | – | erhöht |
| *Typ 3* | | | | | | |
| Phylloidestumor | + | + | (+) | (+) | – | erhöht |
| MFH | – | +/– | (+) | – | – | erhöht |
| Sarkom | – | + | + | + | +/– | erhöht |
| Sarkomatoidkarzinom | + | +/– | – | – | – | Hoch |

*STUMP* stromal tumors/proliferations of uncertain malignant potential

kretbestandteil Semenogelin zurückgeführt wird oder (deutlich seltener) als Teilmanifestation einer systemischen Amyloidose [148].

## Tumoren

Bei den gutartigen Geschwülsten sind Zystadenome beschrieben, ähnlich wie Muzinkystome des Ovars. Das Samenblasenkarzinom, ein äußerst seltener Tumor, muss scharf abgegrenzt werden von Tumoren, die von außen in die Samenblasenwand infiltrieren wie Prostata-, Rektum- und Harnblasenkarzinome (s. Abb. 4.9i). Beim Karzinom müssen immunhistochemisch PSA und PAP negativ sein, dagegen können CEA und Zytokeratin 7 exprimiert werden. Die Reaktion auf Zytokeratin 20 ist dagegen negativ. Die Samenblasenkarzinome können sehr große Durchmesser annehmen. Sie metastasieren rasch in die Beckenlymphknoten und in das Skelett. Die Prognose ist schlecht. Primäre Samenblasensarkome wie Leiomyo-, Angio- und Liposarkome sowie maligne fibröse Histiozytome ebenso wie solitäre fibröse Tumoren und Hämangioperizytome sind noch seltener. Als Raritäten sind in der Tumorklassifikation 2004 je ein Fall eines primären Choriokarzinoms und ein Adnextumor vom Wolff-Gang erwähnt (Tab. 4.11) [12, 16, 73, 145, 154, 170, 173, 183].

Der sekundäre Befall der Samenblasen durch primäre Prostatakarzinome im Stadium T3 ist häufig und prognostisch ungünstig. Urothelkarzinome der Harnblase können ebenfalls die Samenblasen infiltrieren. Wenig differenzierte Formen müssen hier immunhistochemisch vom ebenfalls wenig differenzierten Prostatakarzinom abgegrenzt werden [112, 172].

**Tab. 4.11** WHO-Klassifikation der Samenblasentumoren

| *Epitheliale Tumoren* | |
|---|---|
| Primäre Adenokarzinome | 8140/3 |
| Zystadenome | 8440/3 |
| *Mesenchymale Tumoren* | |
| Leiomyome | 8890/0 |
| Leiomyosarkome | 8890/3 |
| Angiosarkome | 9120/3 |
| Liposarkome | 8850/3 |
| Maligne fibröse Histiozytome | 8830/3 |
| Solitärer fibröser Tumor | 8815/0 |
| Hämangioperizytome | 9150/1 |
| *Gemischte Tumoren* | |
| Choriokarzinome | 9100/3 |
| Männlicher Adnextumor wahrscheinlich am Ursprung vom Wolff-Gang | 9110/1 |

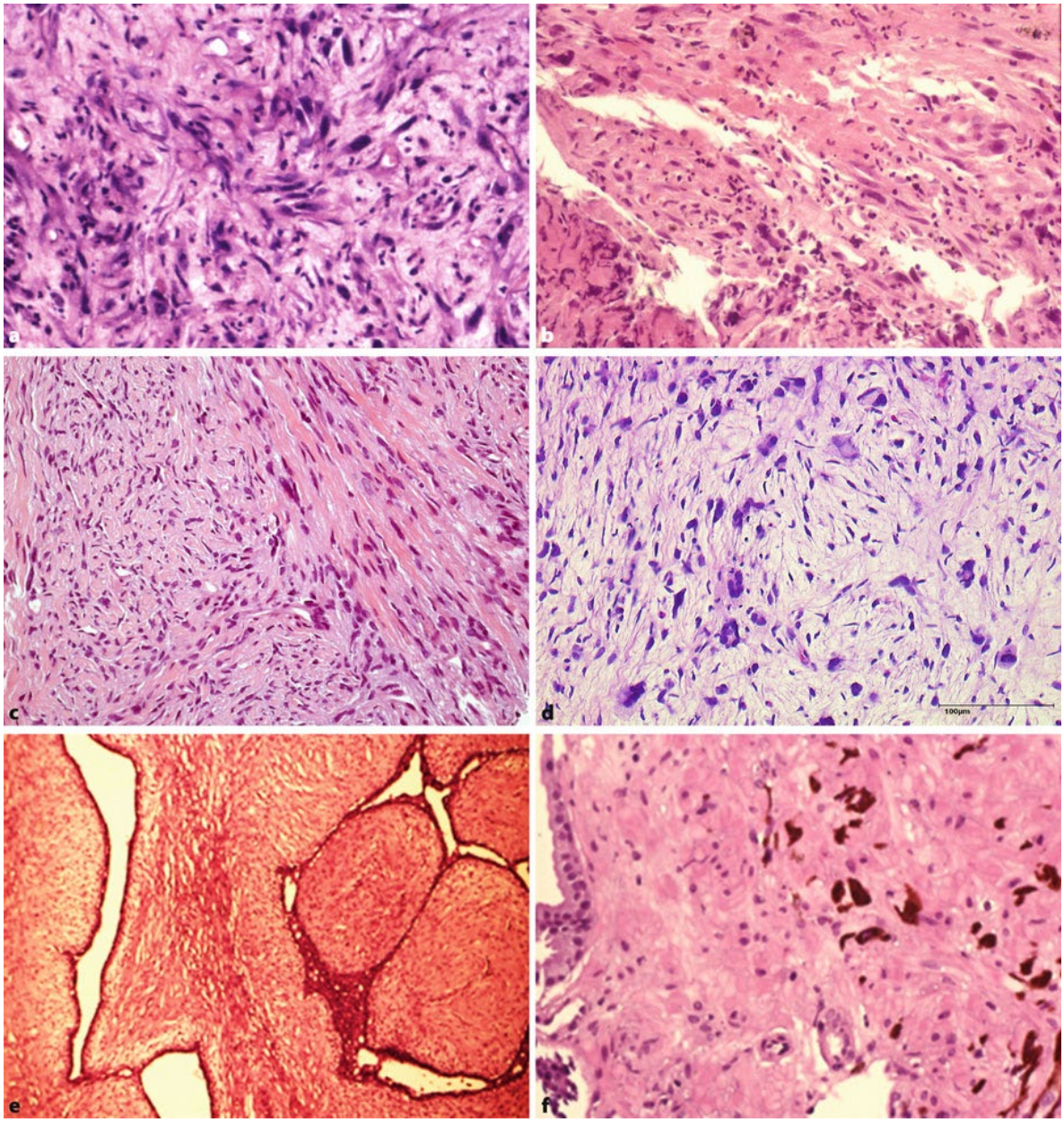



**Abb. 4.16a–f** Mesenchymale Prostatatumoren. **a** Postoperativer Spindelzelltumor (s. auch Abb. 4.5b). **b** Inflammatorischer Pseudotumor der Prostata. **c** Zellreicher mesenchymaler Stromatumor (STUMP). **d** Riesenzellreiches Stromasarkom. **e** Phylloides Tumor. **f** Blauer Nävus in der Prostata

## Literatur

1. Abate-Shen C, Banach-Petrosky WA, Sun X, Economides KD, Desai N, Gregg JP, Borowsky AD, Cardiff RD, Shen MM (2003) NKX3.1; PTEN mutant mice develop invasive prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. Cancer Res 63:3886–3890
2. Abate-Shen C, Shen MM, Gelmann E (2008) Integrating differentiation and cancer. The Nkx3.1 homeobox gene in prostate organogenesis and carcinogenesis. Differentiation 76:717–727
3. Abdel-Khalek M, El-Baz M, Ibrahiem H et al (2004) Predictors of prostate cancer on extended biopsy in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: a multivariate analysis model. BJU Int 94:528–533
4. Abdulkadier SA, Magee JS, Peters TJ et al (2002) Conditional loss of Nkx3.1 in adult mice induces prostatic intraepithelial neoplasia. Mol Cell Biol 22:1495–1503

5. Abrahamsson PA (1999) Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. Prostate 39:135–148
6. Adlakha K, Bostwick DG (1994) Lymphoepitheliomalike carcinoma of the prostate. J Urol Pathol 2:319–325
7. Ahlgren G, Falkmer U, Gadaleanu V, Abrahamsson P-A (1999) Evaluation of DNA ploidy combined with a cytometric proliferation index of imprints from core needle biopsies in prostate cancer. Europ Urol 36:314–319
8. Allsbrook WC Jr, Mangold KA, Johnson MH, Lane RB, Lane CG, Epstein JI (2001) Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: general pathologist. Hum Pathol 32:81–88
9. Allsbrook WC Jr, Mangold KA, Johnson MH, Lane RB, Lane CG, Amin MB, Bostwick DG, Humphrey PA, Jones EC, Reuter VE, Sakr W, Sesterhenn IA, Troncoso P, Wheeler TM, Epstein JI (2001) Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: urologic pathologists. Hum Pathol 32:74–80
10. Amin A, Partin A, Epstein JI (2011) Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: relation of primary pattern 3 or 4 to pathological stage and progression after radical prostatectomy. J Urol 186:1286–1290
11. Andreoiu M, Cheng L (2010) Multifocal prostate cancer: biologic, prognostic, and therapeutic implications. Human Pathol 41:781–793
12. Arya M, Hayne D, Brown RS, O´Donnell PJ, Mundy AR (2001) Hemangiopericytoma of the seminal cesicle presenting with hypoglycemia. J Urol 166:992
13. Augustin H, Hammerer PG, Graefen M, Erbersdobler A, Blonski J, Palisaar J, Daghofer F, Huland H (2003) Insignificant prostate cancer in radical prostatectomy specimen: time trends and preoperative prediction. Eur Urol 43:455–460
14. Aumüller G (1989) Morphologic and regulatory aspects of prostatic function. Anat Embryol 179:519–531
15. Aumüller G, Goebel HW, Bacher M, Eicheler W, Rausch U (1993) Aktuelle morphologische und funktionelle Aspekte der Prostata. Verh Ges Pathol 77:1–18
16. Baschinsky DY, Niemann T, Maximo CB, Bahnson RR (1998) Seminal vesicle cystadenoma: a case report and literature review. Urology 51:840–845
17. Berman DM, Yang J, Epstein JI (2000) Foamy gland high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Am J Surg Pathol 24:140–144
18. Bañez LL, Sun L, van Leenders GJ et al (2010) Multicenter clinical validation of PITX2 methylation as a prostate specific antigen recurrence predictor in patients with post-radical prostatectomy prostate cancer. J Urol 184:149–156
19. Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ et al (2011) International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. Mod Pathol 24:39–47
19a. Berney DM, Algaba F, Camparo P, Compérat E, Griffiths D, Kristiansen G, Lopez-Beltran A, Montironi R, Varma M, Egevad L (2014) The reasons behind variation in Gleason grading of prostatic biopsies: areas of agreement and misconception among 266 European pathologists. Histopathology 64:405–411
20. Böcking A, Chatelain R, Orthen U, Gien G, von Kalckreuth G, Jocham D, Wohltmann D (1988) DNA-grading of prostatic carcinoma: Prognostic validity and reproducibility. Anticancer Res 8:129–135
21. Bonkhoff H (1996) Role of the basal cells in premalignant changes of the human prostate: a stern cell concept for the development of prostate cancer. Eur Urol 30:201–205
22. Bonkhoff H, Remberger K (1993) Neue Aspekte zur Histogenese von Hyperplasie und Karzinomen der Prostata. Verh Ges Pathol 77:31–39
23. Bonkhoff H, Remberger K (1996) Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: a stem cell model. Prostate 28:98–106
24. Bonkhoff H, Wheeler TM, van der Kwast TH, Magi-Galluzzi C, Montironi R, Cohen RJ (2013) Intraductal carcinoma of the prostate: precursor or aggressive phenotype of prostate cancer? Prostate 73:442–448
25. Bostwick DG, Amin MB, Dunndore P, Marsh W, Schultz DS (1993) Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Hum Pathol 24:298–301
26. Bostwick DG, Cheng L (2008) Urologic surgical pathology, 2. Aufl. Mosby, St. Louis
27. Bostwick DG, Cheng L (2012) Precursors of prostate cancer. Histopathol 60:4–27
28. Bostwick DG, Montironi R (1997) Evaluating radical prostatectomy specimens: therapeutic and prognostic significance. Virchows Arch 430:1–6
29. Bostwick DG, Pacelli A, Lopez-Beltran A (1996) Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia. Prostate 29:117–134
30. Bostwick DG, Srigley J, Grignon D, Maksem J, Humphrey P, van der Kwast TH, Bose D, Harrison J, Young RH (1993) Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: Morphologic criteria for its distinction from well-differentiated carcinoma. Hum Pathol 24:819–832
31. Brinker DA, Ross JS, Tran TA, Jones DM, Epstein JI (1999) Can ploidy of prostate carcinoma diagnosed on needle biopsy predict radical prostatectomy stage and grade? J Urol 162:2036–2039
32. Brunner A, Tzankov A, Akkad T, Lhotta K, Bartsch G, Mikuz G (2004) Wegener´s granulomatosis presenting with gross hematuria due to prostatitis. Virchows Arch 444:92–94
33. Bubendorf L, Feichter GE, Obermann EC, Dalquen P (2011) Zytopathologie: Männliches Genitale: Prostata. In: Remmele Pathologie, 3. Aufl. Springer, Berlin, S 206–218

33a. Bubendorf L, Sauter G, Moch H et al (1996) Prognostic significance of Bcl-2 in clinically localized prostate cancer. Am J Pathol 148:1557–1565

34. Carver BS, Tran J, Gopalan A et al (2009) Aberrant ERG expression cooperates with loss of PTEN to promote cancer progression in the prostate. Nat Genet 41:619–624

35. Casella R, Bubendorf L, Sauter G, Moch H, Mihatsch MJ, Gasser TC (1998) Focal neuroendocrine differentiation lacks prognostic significance in prostate core needle biopsies. J Urol 160:406–410

36. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI (2000) Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. Urology 56:823–827

37. Chen ME, Johnston D, Reyes AO, Soto CP, Babaian RJ, Troncoso P (2003) A streamlined three-dimensional volume estimation method accurately classifies prostate tumors by volume. Am J Surg Pathol 27:1291–1301

38. Chen Z, Trotman LC, Shaffer D et al (2005) Crucial role of p53-dependent cellular senescence in suppression of Pten-deficient tumorigenesis. Nature 436:725–730

39. Cheng L, Montironi R, Bostwick DG, Lopez-Beltran A, Berney DM (2012) Staging of prostate cancer. Histopathol 60:87–117

40. Cheville JC, Reznicek MJ, Bostwick DG (1997) The focus of "atypical glands, suspicious for malignancy" in prostatic needle biopsy specimens: Incidence, histologic features, and clinical follow- up of cases diagnosed in a community practice. Am J Clin Pathol 108:633–640

41. Chuang AY, DeMarzo AM, Veltri RW, Sharma RB, Bieberich CJ, Epstein JI (2007) Immunohistochemical differentiation of high-grade prostate carcinoma from urothelial carcinoma. Am J Surg Pathol 31:1246–1255

42. Cuzick J, Swanson GP, Fisher G et al (2011) Transatlantic Prostate Group. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. Lancet Oncol 12:245–255

43. Dawkins HJ, Sellner LN, Turbett GR, Thompson CA, Redmond SL, McNeal JE, Cohen RJ (2000) Distinction between intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P), high-grade dysplasis (PIN), and invasive prostatic adenocarcinoma, using molecular markers of cancer progression. Prostate 44:265–270

44. Delahunt B, Miller RJ, Srigley JR, Evans AJ, Samaratunga H (2012) Gleason grading: past, present and future. Histopathology 60:75–86

45. Deliveliotis C, Skolarikos A, Karayannis A, Tzelepis V, Trakas N, Alargof E, Protogerou V (2003) The prognostic value of p53 and DNA ploidy following radical prostatectomy. World J Urol 21:171–176

46. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG (1999) Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. Am J Pathol 155:1985–1992

47. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG (2007) Inflammation in prostate carcinogenesis. Nat Rev Cancer 7:256–269

48. Denholm SW, Webb JN, Howard CCW, Cisholm GD (1992) Basaloid carcinoma of the prostate gland: Histogenesis and review of the literature. Histopathology 20:151–155

49. Dhom G (1990) Unusual prostatic carcinomas. Path Res Pract 186:28–36

50. Dhom G, Degro S (1982) Therapy of prostatic cancer and histopathologic follow-up. The Prostate 3:531–542

51. Di Sant'Agnese PA (2001) Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: an update on recent developments. Ann Oncol 12(Suppl 2):135–140

52. Dong JT (2001) Chromosomal deletions and tumor suppressor genes in prostate cancer. Cancer Metastasis Rev 20:173–193

53. Dong F, Wang C, Farris AB, Wu S, Lee H, Olumi AF, Douglas WS, Young RH, Wu CL (2012) Impact on the clinical outcome of prostate cancer by the 2005 international society of urological pathology modified Gleason grading system. Am J Surg Pathol 36:838–843

54. Dundore PA, Cheville JC, Nascimento AG, Farrow GM, Bostwick DG (1995) Carcinosarcoma of the prostate. Report of 21 cases. Cancer 76:1035–1042

55. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (2004) Tumours of the urinary system and male genital organs. Chapter 3: Tumours of the Prostate and seminal vesicles. WHO classification of tumours. IARC Press, Lyon

56. Egan AJ, Lopez-Beltran A, Bostwick DG (1997) Prostatic adenocarcinoma with atrophic features: malignancy mimicking a benign process. Am J Surg Pathol 21:931–935

57. Egevad L (2012) Handling of radical prostatectomy specimens. Histopathol 60:118–124

58. Egevad L, Srigley JR, Delahunt B (2011) International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens: rationale and organization. Mod Pathol 24:1–5

59. Ellwood-Yen K, Graeber TG, Wongvipat J et al (2003) MYC driven murine prostate cancer shares molecular features with human prostate tumors. Cancer Cell 4:223–238

60. Epstein JI (1994) Adenosis vs atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. Am J Surg Pathol 18:1070–1071

61. Epstein JI (2000) Gleason score 2–4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. Am J Surg Pathol 24:477–478

62. Epstein JI (2010) An update of Gleason grading system. J Urol 183:433–440

63. Epstein JI (2011) Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. J Urol 186:790–797

64. Epstein JI (2012) Diagnosis of limited adenocarcinoma of the prostate. Histopathology 60:28–40
65. Epstein JI (2013) The Gleason grading system. Wolters Kluver, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia
66. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL (2005) ISUP Grading Committee The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol 29:1228–1242
67. Epstein JI, Cubilla AL, Humphrey PA (2011) Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, penis, and scrotum (fascicle14). Washington, DC, 4th Armed Forces Institute of Pathology
68. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM (2012) Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. Eur Urol 61:1019–1024
69. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC (1996) Prediction of progression following radical prostatectomy: a multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. Am J Surg Pathol 20:286–292
70. Epstein JI, Herawi M (2006) Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. J Urol 175:820–834
71. Epstein JI, Hutchins GM (1984) Granulomatous prostatitis. Distinction among allergic, nonspecific and post-transurethral resection lesions. Hum Pathol 15:815–818
72. Erbersdobler A, Gurses N, Henke RP (1996) Numerical chromosomal changes in high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and concomitant invasive carcinoma. Pathol Res Pract 192:418–427
73. Fain JS, Cosnow I, King BF, Zincke H, Bostwick DG (1993) Cystosarcoma phyllodes of the seminal vesicle. Cancer 71:2055–2061
74. Fanning DM, Kay E, Fan Y, Fitzpatrick JM, Watson RW (2010) Prostate cancer grading: the effect of stratification of needle biopsy Gleason score 4+3 as high or intermediate grade. BJU Int 105:631–635
75. Gallee MP, Ten Kate FJ, Mulder PG et al (1990) Histological grading of prostatic carcinoma in prostatectomy specimens. Comparison of prognostic accuracy of five grading systems. Br J Urol 65:368–375
76. Garcia JJ, Al-Ahmadie HA, Gopalan A, Tickoo SK, Scardino PT, Reuter VE, Fine SW (2008) Do prostatic transition zone tumors have a distinct morphology. Am J Surg Pathol 32:1709–1714
77. Gaudin PB (1998) Histopathologic effects of radiation and hormonal therapies on benign and malignant prostate tissue. J Urol Pathol 8:55–67
78. Gaudin PB, Rosai J, Epstein JI (1998) Sarcomas and related proliferative lesions of specialized prostatic stroma: a clinicopathologic study of 22 cases. Am J Surg Pathol 22:148–162
79. Gil J, Kerai P, Lleonart M et al (2005) Immortalization of primary human prostate epithelial cells by c-Myc. Cancer Res 65:2179–2185
80. Glaessgen A, Hamberg H, Pihl C-G, Sundelin B, Nilsson B, Egevad L (2004) Interobserver reproducibility of modified Gleason score in radical prostatectomy specimens. Virchows Arch 445:17–21
81. Gleason DE (1966) Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep 50:125–128
82. Gopalan A, Leversha MA, Satagopan JM et al (2009) TMPRSS2-ERG gene fusion is not associated with outcome in patients treated by prostatectomy. Cancer Res 69:1400–1406
83. Griffiths DFR, Melia J, McWilliam LJ, Ball RY, Grigor K, Harnden P, Jarmulowicz M, Montironi R, Moseley R, Waller M, Moss S, Parkinson MC (2006) A study of Gleason score interpretation in different groups of UK pathologists; techniques for improving reproducibility. Histopathology 48:655–662
84. Grignon DJ, Ro JY, Ordonez NG, Ayala AG, Cleary KR (1988) Basal cell hyperplasia, adenoid basal cell tumors, and adenoid cystic carcinoma of the prostate gland. An immuno-histochemical study. Hum Pathol 19:1245–1433
85. Guerin D, Hasan N, Keen CE (1993) Signetring cell differentiation in adenocarcinoma of the prostate: a study of five cases. Histopathology 22:367–371
86. Gurel B, Iwata T, Koh CM et al (2008) Nuclear MYC protein overexpression is an early alteration in human prostate carcinogenesis. Mod Pathol 21:1156–1167
87. Häggarth L, Auer G, Busch C, Norberg M, Häggman M, Egevad L (2005) The significance of tumor heterogeneity for prediction of DNA ploidy of prostate cancer. Scand J Urol Nephrol 39:387–392
88. Halushka MK, Kahane H, Epstein JI (2004) Negative 34βE12 staining in a small focus of atypical glands on prostate needle biopsy: A follow-up study of 332 cases. Human Pathol 35:43–46
89. Hanke P, Schneider M, Götting B, Jonas D (1988) Prognose und Beurteilung von Prostatakarzinomen – ein Vergleich der Klassifikation nach Dhom und der kombinierten histologisch-zytologischen Klassifikation des onkologischen Arbeitskreises Prostatakarzinom. In: Helpap B, Senge T, Vahlensieck EW (Hrsg) Die Prostata. 4: Prostataerkrankungen. Pharm und Medical Inform, Frankfurt/Main, S 130–135
90. Hardeman SW, Soloway MS (1988) Transitional cell carcinoma of the prostate: diagnosis, staging and management. World J Urol 6:170–174
91. Hedrick L, Epstein JI (1989) Use of keratin 903 as an adjunct in the diagnosis of prostate carcinoma. Am J Surg Pathol 13:389–396
92. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M et al (2012) Guidelines on prostate cancer (EAU), An update. European Association of Urology, Arnheim

93. Helpap B (1981) Cell kinetic and cytological grading of prostatic carcinoma. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 393:205–214
94. Helpap B (1989) Pathologie der ableitenden Harnwege und der Prostata. Springer, Berlin
95. Helpap B (1993) Review of the morphology of prostatic carcinoma with special emphasis on subgrading and prognosis. J Urol Pathol 1:3–20
96. Helpap B (1998) Differential diagnosis of glandular proliferations in the prostate. A conventional and immunohistochemical approach. Virchows Arch 433:397–405
97. Helpap B (1998) Benign prostatic hyperplasia. In: Foster CS, Bostwick DG (Hrsg) Pathology of the prostate. Saunders, Philadelphia, S 66–94
98. Helpap B (1998) Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms. Pathologe 19:42–52
99. Helpap B (2002) Fundamentals on the pathology of prostatic carcinoma after brachytherapy. World J Urol 20:207–212
100. Helpap B (2002) Morphology and therapeutic strategies for neuroendocrine tumors of the genitourinary tract. Cancer 95:1415–1420
101. Helpap B (2002) Nonepithelial tumor-like lesions of the prostate: a never-ending diagnostic problem. Virchows Arch 441:231–237
102. Helpap B (2006) The significance of the P504S expression pattern of the high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) with and without adenocarcinoma of the prostate in biopsy and radical prostatectomy specimens. Virchows Arch 448:480–484
103. Helpap B, Egevad L (2006) The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. Virchows Arch 449:622–627
104. Helpap B, Egevad L (2009) Modified Gleason Grading. An updated review. Histol Histopathol 24:661–666
105. Helpap B, Egevad L (2009) Clinical insignificance of prostate cancer. Are there morphological findings? Urologe 48:170–174
106. Helpap B, Klöppel G (2002) Neuroendocrine carcinomas of the prostate and urinary bladder: a diagnostic and therapeutic challenge. Virchows Arch 440:241–248
107. Helpap B, Koch V (1991) Histological and immunohistochemical findings of prostatic carcinoma after external or interstitial radiotherapy. J Cancer Res Clin Oncol 117:608–614
108. Helpap B, Köllermann J (1999) Undifferentiated carcinoma of the prostate with small cell features: immunohistochemical subtyping and reflections on histogenesis. Virchows Arch 434:385–391
109. Helpap B, Köllermann (2005) Therapy induced regressive changes of prostate cancer. Pathologe 26:398–404
110. Helpap B, Köllermann J (2012) Combined histoarchitectural and cytological biopsy grading improves grading accuracy in low grade prostate cancer. Int J Urol 19:126–133
111. Helpap B, Oehler U (2012) Bedeutung der Zweitmeinung bei Prostatbiopsien. Pathologe 33:103–112
112. Helpap B, Rübben H (1998) Prostatakarzinom. Pathologie, Praxis und Klinik. Springer, Berlin
113. Helpap B, Sinicina I (2002) Diagnostische Maßnahmen zur Therapieplanung des Prostatakarzinoms. Informationsaustausch zwischen Patienten – Urologen – Pathologen. Urologe 42:121–127
114. Helpap B, Böcking A, Dhom G, Kastendieck H, Leistenschneider W, Müller HA (1985) Klassifikation, histologisches und zytologisches Grading sowie Regressionsgrading des Prostatakarzinoms. Eine Empfehlung des pathologisch-urologischen Arbeitskreises "Prostatakarzinom". Pathologe 6:3–7
115. Helpap B, Bostwick DG, Montironi R (1995) The significance of atypical adenomatous hyperplasia (AAH) and prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) for the development of prostate carcinoma. An update. Virchows Arch 426:425–434
116. Helpap B, Köllermann J, Oehler U (2001) Limiting the diagnosis of atypical small glandular proliferations in needle biopsies of the prostate by the use of immunohistochemistry. J Pathol 193:350–353
117. Helpap B, Hartmann A, Kristiansen G, Wernert N (2013) Anleitung zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Prostatatumoren. Bundesverband deutscher Pathologen und Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V., Berlin
118. Helpap B, Kristiansen G, Beer M, Köllermann J, Oehler U, Pogrebniak A, Fellbaum C (2011) Improving the reproducibility of the Gleason scores in small foci of prostate cancer – Suggestion of diagnostic criteria for glandular fusion. Pathol Oncol Res 18:615–621
119. Helpap B, Kristiansen G, Köllermann J, Oehler U, Fellbaum C (2012) Significance of Gleason grading of low grade carcinoma of the prostate with therapeutic option of active surveillance. Urol Int 90:17–23
120. Helpap B, Ringli D, Shaikhibrahim Z, Wernert N, Kristiansen G (2013) The heterogeneous Gleason 7 carcinoma of the prostate: Analyses of low and high grade (risk) carcinomas with criteria of the International Society of Urological Pathology (ISUP). Pathol Res Pract 209:190–194
121. Helpap B, Ringli D, Tonhauser J, Poser I, Breul J, Seifert H-H (2015) The significance of accurate determination of different Gleason scores for therapeutic options and prognosis of cancer prostate
121a. Helpap B, Ringli D, Gevensleben H (2015) Proposal for a refinement of Epstein-criteria of insignificant prostate cancer
121b. Helpap B Ringli D, Breul J, Tonhauser J, Poser I, Seifert H-H (2015) The value of rognostic grouping of prostatic carcinomas for urologists and pathologists

122. Herawi M, Kahane H, Cavallo C, Epstein JI (2006) Risk of prostate cancer on first re-biopsy within 1 year following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is related to the number of cores sampled. J Urol 175:121–124
123. Hohbach CH, Dhom G (1980) Die granulomatöse Prostatitis. Eine klinische und pathoanatomische Differentialdiagnose des Prostatakarzinoms. Verh Dtsch Ges Pathol 64:244–349
124. Hosler GA, Epstein JI (2005) Basal cell hyperplasia: an unusual diagnostic dilemma on prostate needle biopsies. Human Pathol 36:480–485
125. Humphrey PA (2004) Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. Mod Pathol 17:292–306
126. Humphrey PA (2012) Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. Histopathol 60:59–74
127. Isharwal S, Miller MC, Epstein JI, Mangold LA, Humphreys E, Partin AW, Veltri RW (2009) DNA ploidy as surrogate for biopsy Gleason score for preoperative organ versus nonorgan-confined prostate cancer prediction. Urology 73:1092–1097
128. Jakse G, Kahl P, Luboldt H-J, Wernert N, Wetterauer U (2009) Pathomorphologische Untersuchungen. In: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. DGU, Düsseldorf, S 32–41
129. Jeldres C, Suardi N, Walz J, Hutterer GC, Ahyai S, Lattouf JB, Haese A, Graefen M, Erbersdobler A, Heinzer H, Huland H, Karakiewicz PI (2008) Validation of the contemporary Epstein criteria for insignificant prostate cancer in european men. Eur Urol 2008 54:1306–1313
130. Jiang Z, Wu CL, Woda BA, Dresser K, Xu J, Fanger GR, Yang YJ (2002) P504S/alpha-methylacyl-CoA racemase: a useful marker for diagnosis of small foci of prostatic carcinoma on needle biopsy. Am J Surg Pathol 26:1169–1174
131. Kim MJ, Bhatia-Gaur R, Banach-Petrowsky WA et al (2002) Nkx3.1 mutant mice recapitulate early stages of prostate carcinogenesis. Cancer Res 62:2999–3004
132. Klezovitch O, Risk M, Coleman I et al (2008) A causal role for ERG in neoplastic transformation of prostate epithelium. Proc Natl Acad Sci USA 105:2105–2110
133. Koeneman KS, Pan CX, Jin JK, Pyle J III, Flanigan RC, Shankey TV, Diaz MO (1998) Telomerase activity, telomere length, and DNA ploidy in prostatic intraepithelial neoplasia (PIN). J Urol 160:1533–1539
134. Köllermann J, Helpap B (2001) Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor Flk-1 in benign, premalignant, and malignant prostate tissue. Am J Clin Pathol 116:115–121
135. Köllermann J, Helpap B (2001) Neuroendocrine differentiation and short-term neoadjuvant hormonal treatment of prostatic carcinoma with special regard to tumor regression. Eur Urol 40:313–317
136. Köllermann J, Feek U, Muller H, Kaulfuss U, Oehler U, Helpap B, Köllermann MW (2000) Nondetected tumor (pT0) after prolonged, neoadjuvant treatment of localized prostatic carcinoma. Eur Urol 38:714–720
137. Kristiansen G (2009) Immunhistochemische Algorithmen in der Prostatadiagnostik. Pathologe 30(Suppl 2):146–153
138. Kristiansen G (2012) Diagnostic and prognostic molecular biomarkers for prostate cancer. Histopathology 60:125–141
139. Kristiansen G (2009) Konsenskonferenz der Internationalen Gesellschaft für Urologische Pathologie (ISUP) 2009 zur Diagnostik radikaler Prostatektomiepräparate. Pathologe 33:337–344
140. Kulkarni GS, Lockwood G, Evans A, Toi A, Trachtenberg J, Jewett MA et al (2007) Clinical predictors of Gleason score upgrading: implications for patients considering watchful waiting, active surveillance, or brachytherapy. Cancer 109:2432–2438
141. Kunz GM Jr, Epstein JI (1998) Should each core with prostate cancer be assigned a separate Gleason score? Hum Pathol 34(911):914
142. Kväle R, Moller B, Wahlqvist R et al (2009) Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study. BJU Int 103:1647–1654
143. Lane Z, Epstein JI, Ajub S, Netto GJ (2008) Prostatic adenocarcinoma in colorectal biopsy: clinical and pathologic features. Human Pathol 39:543–549
144. Lau WK, Blute M, Bostwick DG, Weaver AL, Sebo TI, Zincke H (2001) Prognostic factors for survival of patients with pathological Gleason score 7 prostate cancer: differences in outcome between primary Gleason grades 3 and 4. J Urol 166:1692–1697
145. Laurila P, Leivo I, Makisalo H, Ruutu M, Miettinen M (1992) Mullerian adenosarcoma like tumor of the seminal vesicle. A case report with immunohistochemical and ultrastructural observations. Arch Pathol Lab Med 116:1072–1076
146. Leite KR, Tomiyama A, Reis ST et al (2011) MicroRNA-100 expression is independently related to biochemical recurrence of prostate cancer. J Urol 185:1118–1122
147. Levi AW, Epstein JI (2000) Pseudohyperplastic prostatic adenocarcinoma on needle biopsy and simple prostatectomy. Am J Surg Pathol 24:1039–1046
148. Linke RP, Joswig R, Murphy CL (2005) Senile seminal vesicle amyloid is derived from semenogelin I. J Lab Clin Med 145:187–193
149. Lopez-Beltran A, Pacelli A, Rothenberg HJ, Wolland PC, Zincke H, Blute ML, Bostwick DG (1998) Carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma of the bladder: clinicopathological study of 41 cases. J Urol 159:1497–1503

150. Lorenzato M, Rey A, Durlach A, Bouttens D, Birembaut P, Staerman F (2004) DNA image cytometry on biopsies can help the detection of localized Gleason 3+3 Prostate cancers. J Urol 172:1311–1313
151. Lotan TL, Epstein JI (2008) Diffuse adenosis of the peripheral zone in prostate needle biopsy and prostatectomy specimens. Am J Surg Pathol 32:1360–1366
152. Lu J, Wirth GJ, Wu S, Chen J, Dahl DM, Olumi AF, Young RH, McDougal WS, Wu CL (2012) A close surgical margin after radical prostatectomy is an independent predictor of recurrence. J Urol 188:91–97
153. Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B et al (2011) International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. ISUP Prostate Cancer Group. Mod Pathol 24:26–38
154. Maheshkumar P, Harper C, Sunderland GT, Conn IG (2000) Cystic epithelial stromal tumour of the seminal vesicle. BJU Int 85:1154
155. Mahlke U, Ulman A, Kunz J (1993) Prognostic significance of prostatic carcinoma grading according to Helpap. Verh Dtsch Ges Pathol 77:82–85
156. Makarov DV, Sanderson H, Partin AW, Epstein JI (2002) Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy. Is the prognostic difference in nGleason scores 4+3 and 3+4 independent of the number of involved cores? J Urol 167:2440–2442
157. Maru N, Ohori M, Kattan MW, Scardino PT, Wheeler TM (2001) Prognostic significance of the diameter of perineural invasion in radical prostatectomy specimens. Hum Pathol 32:828–833
158. Mastropasqua MG, Pruneri G, Renne G, De Cobelli O, Viale G (2003) Basaloid cell carcinoma of the prostate . Case report and review of the literatur. Virchows Arch 443:787–791
159. Matschke J, Erbersdobler A (2004) Extensive cerebral metastases from neuroendocrine carcinoma of the prostate. Virchows Arch 444:202–203
160. McNeal JE (1989) Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol 12:619–633
161. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA (1988) Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. Am J Surg Pathol 12:897–906
162. McNeal JE, Villers A, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA (1990) Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. Cancer 66:1225–1233
162a. Oon SF, Watson RW, O´Leary JJ, Fitzpatrick JM (2011) Epstein criteria for insignificant prostate cancer. BJU Int 108: 518–525
163. Meister P, Heidl G (1991) Postoperative Spindelzellknoten der Harnblase und der Prostata. Pathologe 12:214–219
164. Melia J, Moseley R, Griffiths DFR, Grigor K, Harnden P, Jarmulowicz M, McWilliliam IJ, Montironi R, Waller M, Moss SW, Parkinson MC (2006) A UK-based investigation of inter-and intra-observer reproducibility of Gleason grading of prostatic biopsies. Histopathology 48:644–654
165. Minner S, Enodien M, Sirma H et al (2011) ERG status is unrelated to PSA recurrence in radically operated prostate cancer in the absence of antihormonal therapy. Clin Cancer Res 17:5878–5888
166. Montironi R, Muzzonigro G, Maggi Galluzzi C, Giannullis I, Diamanti L, Plito M (1994) Effect of LHRH antagonist and flutamide (combination endocrine therapy) on the frequency and location of proliferating cell nuclear antigen and apoptotic bodies in prostatic hyperplasia. J Urol Pathol 2:161–171
167. Montironi R, Scarpelli M, Magi Galluzzi C, Diamanti L (1992) Aneuploidy and nuclear features of prostatic intraepithelial neoplasia (PIN). J Cell Biochem 50:(Suppl 16H):47–53
168. Montironi R, Scattoni V, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Bostwick DG, Montorsi F (2006) Atypical foci suspicious but not diagnostic of malignancy in prostate needle biopsies (also referred to as "atypical small acinar proliferation suspicious for but not diagnostic of malignancy"). Eur Urol 50:666–674
169. Montironi R, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Cheng L, Lopez-Beltran A (2012) The spectrum of morphology in non-neoplastic prostate including cancer mimics. Histopathology 60:41–58
170. Morin G, Houlgatte A, Camparo P, Sarrazin JL, Berlizot P, Houdelette P (1998) Solitary fibrous tumor of the seminal vesicles: apropos of a case. Prog Urol 8:92–94
171. Mosse CA, Magi-Galluzzi C, Tsuzuki T et al (2004) The prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. Am J Surg Pathol 28:394–398
172. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ (2002) Histological typing of prostate tumours. In: World Health Organization international histological classification of tumours. Springer, Berlin
172a. Mucci NR, Rubin MA, Strawderman, MS et al (2000) Expression uf nuclear antigen Ki-67 in prostate cancer needle biopsy and radical prostatectomy specimens. J Natl Cancer Inst 92:1941–1946
173. Muentener M, Hailemariam S, Dubs M, Hauri D, Sulser T (2000) Primary leiomyosarcoma of the seminal vesicle. J Urol 164:2027
174. Mulholland DJ, Dedhar S, Wu H, Nelson CC (2006) PTEN and GSK3beta: Key regulators of progression to androgen-independent prostate cancer. Oncogene 35:329–337

175. Müller HA, Altenähr E, Böcking A, Dhom G, Faul P, Göttinger H, Helpap B, Hohbach CH, Kastendieck H, Leistenschneider G (1980) Über Klassifikation und Grading des Prostatakarzinoms. Verh Dtsch Ges Path 64:609–611
176. Nabi G, Ansari MS, Singh I, Sharma MC, Dogra PN (2001) Primary squamous cell carcinoma of the prostate: a rare clinicopathological entity. Report of 2 cases and review of literature. Urol Int 66:216–219
177. Nazeer T, Barada IH, Fischer HAG, Ross JS (1991) Prostatic carcinosarcoma. Case report and review of literature. J Urol 146:1370–1373
178. Nishimori I, Kohsaki T, Onishi S et al (2007) IgG4-related autoimmune prostatitis: two cases with or without autoimmune pancreatitis. Intern Med 46:1983–1989
179. Nishiyama T, Ikarashi T, Terunuma M, Ishizaki S (2001) Osteogenic sarcoma of the prostate. Int J Urol 8:199–201
180. Noguchi M, Hirabayashi Y, Kato S, Noda S (2002) Solitary fibrous tumor arising from the prostatic capsule. J Urol 168:1490–1491
181. Oliai BR, Kahane H, Epstein JI (2001) A clinicopathologic analysis of urothelial carcinomas diagnosed on prostate needle biopsy. Am J Surg Pathol 25:794–801
182. Oliai BR, Kahane H, Epstein JI (2002) Can basal cells be seen in adenocarcinoma of the prostate? An immunohistochemical study using high molecular weight cytokeratin (clone 34betaE12) antibody. Am J Surg Pathol 16:1007–1012
183. Ormsby AH, Haskell R, Jones D, Goldblum JR (2000) Primary seminal vesicle carcinoma: an immunohistochemical analysis of four cases. Mod Pathol 13:46–51
184. Osunkoya AO, Nielsen ME, Epstein JI (2008) Prognosis of mucinous adenocarcinoma of the prostate treated by radical prostatectomy. Am J Surg Pathol 32:468–472
185. Osunkoya AO, Hansel DE, Sun X, Netto G, Epstein JI (2008) Abberrant diffuse expression of p63 in adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy and radical prostatectomy: report of 21 cases. Am J Surg Pathol 32:461–467
186. Pan CC, Chiang H, Chang YH, Epstein JI (2000) Tubulocystic clear cell adenocarcinoma arising within the prostate. Am J Surg Pathol 24:1433–1436
187. Paner GPAM, Hansel DEAMB (2012) Non-epithelial neoplasms of the prostate. Histopathology 60:166–186
188. Parwani AV, Kronz JD, Genega EM, Gaudin P, Chang S, Epstein JI (2004) Prostate carcinoma with squamous differentiation. Am J Surg Pathol 28:651–657
189. Perner S (2010) Dangerous Liaisons im Prostatakarzinom. Pathologe 31(Suppl 2):121–125
190. Pins MR, Campbell SC, Laskin WB, Steinbronn K, Dalton DP (2001) Solitary fibrous tumor of the prostate a report of 2 cases and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 125:274–277
191. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI (2013) Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. BJU Int 111:753–760
192. Pretorius ME, Waehre H, Abeler VM, Davidson B, Vlatkovic L, Lothe RA, Giercksky K-E, Danielsen HE (2009) Large scale genomic instability as an additive prognostic marker in early prostate cancer. Cellular Oncol 31:251–259
193. Qian J, Bostwick DG, Takahashi S, Borell TJ, Herath JF, Lieber MM, Jenkins RB (1995) Chromosomal anomalies in prostatic intraepithelial neoplasia and carcinoma detected by fluorescence in situ hybridization. Cancer Res 55:5408–5414
194. Ro JY, Grignon DJ, Ayala AG, Hogan SF, Tetu B, Ordonez NG (1988) Blue nevus and melanosis of the prostate. Electron-microscopic and immunohistochemical studies. Am J Clin Pathol 90:530–535
195. Ross JS, Sheehan C, Ambros RA, Nazeer T, Jennings T, Kaufman RP, Fisher H, Rifkin MD, Kallakury BVS (1999) Needle biopsy DNA ploidy status predicts grade shifting in prostate cancer. Am J Surg Pathol 23:296–301
196. Rubin MA, Dunn R, Kambham N, Misick CP, O'Toole KM (2000) Should a Gleason score be assigned to a minute focus of carcinoma on prostate biopsy? Am J Surg Pathol 24:1634–1640
197. Rubin MA, Maher CA, Chinnaiyan AM (2011) Common gene rearrangements in prostate cancer. J Clin Oncol 29:3659–3668
198. Sakr WA, Tefilli MV, Grignon DJ, Banerjee M, Dey J, Gheiler EL, Tiguert R, Powell IJ, Wood DP (2000) Gleason score 7 prostate cancer: A heterogeneous entity? Correlation with pathologic parameters and disease-free survival Urology 56:730–734
199. Salmena L, Carracedo A, Pandolfi PP (2008) Tenets of PTEN tumor suppression. Cell 133:403–414
200. Samaratunga H, Montironi R, True L et al (2011) ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. Mod Pathol 24:6–15
201. Sar M, Lubahn DB, French FS, Wilson EM (1990) Immunohistochemical localisation of the androgen receptor in rat and human tissues. Endocrinology 127:3180–3186
202. Saramäki OR, Harjula AE, Martikainen PM et al (2008) TMPRSS2:ERG fusion identifies a subgroup of prostate cancers with a favorable prognosis. Clin Cancer Res 14:3395–3400
203. Saraon P, Jarvi K, Diamandis EP (2011) Molecular alterations during progression of prostate cancer to androgen independence. Clin Chem 57:1366–1375
204. Sato K, Quian J, Slezak JM et al (1999) Clinical significance of alterations of chromosome 8 in high grade, advanced, nonmetastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 91:1574–1580

205. Savdie R, Horvath LG, Benito RP, Rasiah KK, Haynes AM, Chatfield M, Stricker PD, Turner JJ, Delprado W, Henshall SM, Sutherland RL, Kench JG (2012) High Gleason grade carcinoma at a positive surgical margin predicts biochemical failure after radical prostatectomy and may guide adjuvant radiotherapy. BJU Int 109:1794–1800
206. Sboner, Demichelis F, Calza S et al (2010) Molecular sampling of prostate cancer: a dilemma for predicting disease progression. BMC Med Genomics 3:8
207. Scattoni V, Roscigno M, Freshi M, Raber M, Colombo R, Bertini R, Montorsi R, Rigatti M (2005) Atypical small acinar proliferation (ASAP) on extended prostatic biopsies: predictive factors of cancer detection on repeat biopsies. Arch Ital Urol Androl 77:31–36
208. Schaefer A, Jung M, Mollenkopf HJ et al (2010) Diagnostic and prognostic implications of microRNA profiling in prostate cancer. Int J Cancer 126:1166–1176
209. Schaefer A, Jung M, Kristiansen G et al (2010) MicroRNAs and cancer: current state and future perspectives in urologic oncology. Urol Oncol 28:4–13
210. Schatz P, Dietrich D, Koenig T, Burger M, Lukas A, Fuhrmann I, Kristiansen G, Stoehr R, Schuster M, Lesche R, Weiss G, Corman J, Hartmann A (2010) Development of a diagnostic microarray assay to assess the risk of recurrence of prostate cancer based on PITX2 DNA methylation. J Mol Diagn 12:345–353
211. Schlomm T, Sültmann H, Köllermann J (2009) Identizierung und Validierung klinisch relevanter molekularer Veränderungen im Prostatakarzinom. Pathologe 30:111–116
212. Segawa N, Mori I, Utsunomiya H, Nakamura M, Nakamura Y, Shan L, Kakudo K, Katsuoka Y (2001) Prognostic significance of neuroendocrine differentation, proliferation activity and androgen receptor expression in prostate cancer. Pathol Int 51:452–459
213. Sesterhenn IA, Becker RL, Avallone FA, Mostofi FK, Lin TH, Davis CL Jr. (1991) Image analysis of nucleoli and nucleolar organizer regions in prostatic hyperplasia, intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. Urogenit Pathol 1:61–75
214. Srigley JR, Delahunt B, Evans AJ (2012) Therapy-associated effects in the prostate gland. Histopathology 60:153–165
215. Srigley JR, Humphrey PA, Amin MB et al (2009) Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the prostate gland. Arch Pathol Lab Med 133:1568–1576 (for the members of the Cancer Committee, College of the American Pathologists)
216. Srigley JR, Amin MB, Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME (2000) Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the prostate gland: a basis for checklists. Cancer Committee. Arch Pathol Lab Med 124:1034–1039
217. Spahn M, Kneitz S, Scholz CJ et al (2010) Expression of microRNA-221 is progressively reduced in aggressive prostate cancer and metastasis and predicts clinical recurrence. Int J Cancer 127:394–403
218. Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, Sinnott JA, Finn S, Eisenstein AS, Ma J, Fiorentino M, Kurth T, Loda M, Giovannucci EL, Rubin MA, Mucci LA (2009) Gleason Score and Lethal Prostate Cancer: Does 3 + 4 = 4 + 3? J Clin Oncol 27:3459–3464
218a. Stone JH, Zen Y, Deshpande V (2012) IgG4-related disease. N Engl J Med 366: 539–551
219. Sung MT, Lin H, Koch MO, Davidson DD, Cheng L (2007) Radial distance of extraprostatic extension measured by ocular micrometer is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence: A new proposal for the substaging of pT3a prostate cancer. Am J Surg Pathol 31:311–318
220. Tan PH, Cheng L, Srigley JR et al (2011) ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins. Mod Pathol 24:48–57
221. Tavora F, Epstein JI (2008) High-grade prostatic intraepithelial neoplasialike ductal adenocarcinoma of the prostate. Am J Surg 32:1060–1067
222. Tischler V, Fritzsche FR, Gerhardt J et al (2010) Comparison of the diagnostic value of fatty acid synthase (FASN) with alpha-methylacyl-CoA racemase (AMACR) as prostatic cancer tissue marker. Histopathology 56:811–815
223. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S et al (2005) Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. Science 310:644–648
223a. Tosoian JJ, JohnBull E, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Partin AW, Walsh PC, Carter HB. Pathological outcomes in men with low risk and very low risk prostate cancer: implications on the practice of active surveillance. J Urol 2013; 190: 1218–22
224. Tran TT, Sengupta E, Yang XJ (2001) Prostatic foamy gland carcinoma with aggressive behavior: clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural analysis. Am J Surg Pathol 25:618–623
225. Uehara T, Hamano H, Kawakami M et al (2008) Autoimmune pancreatitis-associated prostatitis: distinct clinicopathological entity. Pathol Int 58:118–125
226. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y et al (2012) IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. The Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. Mod Rheumatol 22:1–14
227. van der Kwast TH, Amin MB, Billis A et al (2011) ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. Mod Pathol 24:16–25

228. Van der Kwast TH, Evans A, Lockwood G, Thachuk D, Bostwick DG, Epstein JI, Humphrey PA, Montironi R, Van Leenders GJLH, Pihl C-G, Pihl C-G, Neetens I, Kujala PM, Laurila M, Mazerolles C, Bubendorf L, Finelli A, Watson K, Srigley J (2010) Variability in diagnostic opinion among pathologists for single small atypical foci in prostate biopsies. Am J Surg Pathol 34:169–177
229. Varambally S, Cao Q, Mani RS et al (2008) Genomic loss of microRNA-101 leads to overexpression of histone methyltransferase EZH2 in cancer. Science 322:1695–1699
230. Varambally S, Dhanasekaran SM, Zhou M, Barrette TR et al (2002) The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. Nature 419:624–629
231. Veloso SG, Lima MF, Salles PG, Berenstein CK, Scalon JD, Bambirra EA (2007) Interobserver agreement of Gleason score and modified Gleason score in needle biopsy and in surgical specimen of prostate cancer. Int Braz J Urol 33:639–646
232. Veltri RW, Marlow C, Khan MA, Müller MC, Epstein JI, Partin AQW (2007) Significant variations in nuclear structure occur between and within Gleason grading patterns 3, 4, and 5 determined by digital image analysis. Prostate 67:1202–1210
233. Wang CJ (2001) Follow up of primary malignant melanoma of the prostate. J Urol 166:214
234. Wang SI, Parsons R, Ittmann M (1998) Homozygous deletion of the PTEN tumor suppressor gene in a subset of prostate adenocarcinomas. Clin Cancer Res 4:811–815
235. Waring PM, Newland RC (1992) Prostatic embryonal rhabdomyosarcoma in adults. A clinicopathologic review. Cancer 69:755–762
236. Weiss G, Cottrell S, Distler J et al (2009) DNA methylation of the PITX2 gene promoter region is a strong independent prognostic marker of biochemical recurrence in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. J Urol 186:1678–1685
237. Wernert N, Goebbels R, Bonkhoff H, Dhom G (1990) Squamous cell carcinoma of the prostate. Histopathology 17:229–244
238. Westra WH, Grenko RT, Epstein J (2000) Solitary fibrous tumor of the lower urogenital tract: a report of five cases involving the seminal vesicles urinary bladder and prostate. Hum Pathol 31:63–68
239. Wheeler TM, Dillioglugil O, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, Ohori M, Scardino PT (1998) Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. Hum Pathol 29:856–862
240. Wittekind C, Meyer H-J (2010) TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 7. Aufl. Wiley-Blackwell, Hoboken. 4. korrigierter Nachdruck 2012
241. Wolters T, van der Kwast TH, Vissers CJ, Bangma CH, Roobol M, Schroeder FH, van Leenders GJLH (2010) False-negative prostate needle biopsies: Frequency, histopathologic features, and follow-up. Am J Surg Pathol 34:35–43
242. Yang XJ, McEntee M, Epstein JI (1998) Distinction of basaloid carcinoma of the prostate from benign basal cell lesions by using immunohistochemistry for bcl-2 and Ki-67. Hum Pathol 29:1447–1450
243. Yasunaga Y, Shin M, Fujita MQ, Nonomura N, Miki T, Okuyama A, Aozasa K (1998) Different patterns of p53 mutations in prostatic intraepithelial neoplasia and concurrent carcinoma: analysis of microdissected specimens. Lab Invest 78:1275–1279
244. Yoshimura Y, Takeda S, Ieki YT et al (2006) IgG4-associated prostatitis complicating autoimmune pancreatitis. Intern Med 45:97–901
244a. Zellweger T, Günther S, Zlobec I, Savic S et al (2009) Tumor growth fraction measured by immunohistochemical staining of K67 is an independent prognostic factor in preoperative prostate biopsies with small-volume or low-grade prostate cancer. Int J Cancer 124: 2116–2123
245. Zeng L, Rowland RG, Lele SM, Kyprianou N (2004) Apoptosis incidence and protein expression of p53, TGF-β receptor II, p27 (kip1), and smad4 in benign, premalignant, and malignant human prostate. Hum Pathol 35:290–297

# Niere

II


5 Ontogenese, Anatomie und Funktion ... 197
*R. Kain, U. Helmchen[1], G. Schubert[1], D. Kerjaschki*

6 Zystische Nierenerkrankungen und assoziierte Fehlbildungen ..... 201
*C. Bergmann*

7 Diagnostik glomerulärer und tubulointerstitieller Erkrankungen ..... 215
*K. Amann, M. Büttner-Herold, R. Kain, M. Zenker*

8 Hereditäre und genetisch bedingte Glomerulopathien ..... 223
*M. Zenker, K. Amann, R. Kain, H. Hopfer*

9 Primäre Glomerulonephritiden ..... 251
*R. Kain, H. Hopfer, D. Kerjaschki*

10 Tubulointerstitielle Erkrankungen ..... 293
*K. Amann, M. Büttner-Herold*

11 Nierenbeteiligung bei System- und Stoffwechselerkrankungen ..... 321
*S. Porubský und H.-J. Gröne*

12 Vaskulopathien ..... 355
*K. Amann, M. Büttner-Herold, R. Kain*

13 Pathologie der transplantierten Niere ... 391
*H. Regele, M. Mengel, V. Nickeleit*

14 Nierentumoren im Erwachsenenalter ... 443
*S. Störkel, P. J. Wild, H. Moch*

Kapitel 5

# Ontogenese, Anatomie und Funktion 5

*R. Kain, U. Helmchen[1], G. Schubert[1], D. Kerjaschki*

**Inhalt**

Ontogenese ..... 198

Anatomie und Funktion ..... 198

Literatur ..... 200

1 Texte dieser Autoren aus der 2. Aufl. der Pathologie liegen dem folgenden Kapitel zugrunde

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_5, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Ontogenese

Die Nieren gehen *entwicklungsgeschichtlich* aus zwei Geweben verschiedenen Ursprungs hervor. Die Ureterknospe, eine Ausstülpung des mesonephrischen Gangs, bildet Ureteren, Nierenbecken und Sammelrohre. Ein der Ureterknospe aufgelagertes metanephrogenes Blastem wird unter dem induzierenden Einfluss der sich entfaltenden Ureterknospe in das Nierenparenchym differenziert.

Während der Nierenentwicklung können drei nacheinander auftretende *ontogenetische Stadien* unterschieden werden: der Pronephros, der Mesonephros und der Metanephros. Der *Pronephros* ist das Ausscheidungsorgan bei Cyclostomen, bestimmten Fischen und Amphibien, beim Menschen jedoch funktionell ohne Bedeutung. Der *Mesonephros* ist die definitive Niere von Fischen und Amphibien, bei höheren Vertebraten jedoch nur vorübergehend angelegt. Er entwickelt sich beim Menschen zwischen der 4. und 5. Woche kaudal des Pronephros und liegt im Thorax. Der *Metanephros* bedeutet die endgültige Niere von Säugetieren, Reptilien und Vögeln. Er entsteht aufgrund einer induktiven Interaktion zwischen Ureterknospe und mesenchymalem metanephrogenen Blastem. Beim Menschen entwickelt sich die Ureterknospe als spezialisierte Verzweigung des mesonephrogenen Ganges zwischen der 4. und 5. Woche. Sie breitet sich nach dorsal aus und gewinnt Anschluss an das metanephrogene Blastem am Kaudalpol der Nierenleiste. Die Verzweigungen der Ureterknospe bilden letztlich Nierenbecken und -kelche sowie die Sammelrohre der reifen Niere. Die Epithelien der Glomerula, der proximalen und distalen Tubuli einschließlich der Henle-Schleife entwickeln sich dagegen aus mesenchymalen Zellen des metanephrogenen Blastems [1–4, 10].

*Molekulargenetisch* hängen die Nierenentwicklung und die dafür notwendigen zellulären Differenzierungen ab von komplexen Interaktionen zwischen zellulär gebildeten Signalmolekülen, ihren Rezeptoren sowie von Transkriptionsfaktoren. Tiefere Einblicke in die *genetische Steuerung* der Nierenentwicklung erbrachten die Identifizierung und Analyse von regulativen Genen von Drosophila wingless (sog. Homeobox-, HOX-, PAX- und POU-Domänen-Gene). Sie konnten inzwischen auch im Genom von Vertebraten, einschließlich des Menschen, identifiziert werden. So spielen PAX-2- und PAX-8-Proteine als Transkriptionsfaktoren eine entscheidende Rolle bei der Induktion bzw. Transformation von metanephrogenem Mesenchym zu Nierenepithel. Wichtig für die normale Nierenentwicklung, insbesondere für die des Glomerulums, ist ein Tumorsuppressorgen, das sog. Wilms-Tumor-Gen (WT I) auf Chromosom 11p13. Weiterhin sind verschiedene Protoonkogene (N-myc, c-ros), Tyrosinkinaserezeptoren (c-ros) und eine Reihe von Wachstumsfaktoren (TGF-alpha, TGF-beta, EGF u. a.) von besonderer Bedeutung für die renale Embryogenese [3, 4, 7, 8, 11].

## Anatomie und Funktion

*Topographisch* liegen die vollentwickelten Nieren retroperitoneal an der Abdomenhinterwand, links in Höhe von TH XII-L III, rechts etwa 4 cm weiter kaudal. Sie werden durch die 11. und 12. Rippe etwa zur Hälfte von dorsal bedeckt und bei der Inspiration um etwa 2–3 cm nach unten verschoben. Bei Erwachsenen ist jedes Organ 120–150 g schwer.

*Makroskopisch* besteht die Niere aus etwa 8 (4–18) Untereinheiten, den Renculi, mit jeweils einem pyramidenförmigen Markkegel, dessen Spitze in das Nierenbecken reicht und trichterförmig von einem kleinen Nierenbeckenkelch bedeckt wird. Die Basis des Markkegels ist zur äußeren Konvexität gerichtet und wird von der Rindenzone umgeben, die sich zwischen den Pyramiden als Bertini-Säulen bis an das Nierenbecken erstreckt. Die Renculi sind bei Neugeborenen noch als scharf begrenzte Vorwölbungen der Nierenoberfläche erkennbar, später schwindet die Begrenzung, bleibt vereinzelt jedoch als umschriebene Furchung bis in das Greisenalter erhalten. Der links in Höhe von LI und rechts in Höhe von LI–LII gelegene Nierenhilus enthält die A. und V. renalis, Nerven, Lymphgefäße, das Nierenbecken und umgebendes Fettgewebe. Die Nierenoberfläche wird von einer relativ leicht abziehbaren, wenig dehnbaren Faserkapsel bedeckt. Die 0,5 cm breite Rindenzone enthält mit Ausnahme eines 0,1 cm breiten subkapsulären glomerulumfreien Streifens Nierenkörperchen, geschlängelte proximale und distale Harnkanälchen sowie Markstrahlen mit gestreckten Tubulusabschnitten und Rindensammelrohren. Jeder Markstrahl bildet das Zentrum eines kleinen Nierenparenchymkonus, des renalen Lobulus. Die in Papillenspitzen auslaufende Markregion wird in eine Markaußenzone mit – bei Menschen nicht scharf abgrenzbaren – Außenstreifen und Innenstreifen unterteilt. Im Markaußenstreifen sind neben Sammelrohren partes rectae der Haupt- und Mittelstücke, im Markinnenstreifen außer Sammelrohren nur Überleitungsstücke und partes rectae der Mittelstücke lokalisiert. Zum Nierenbecken hin schließt sich bis an die Papillenspitze die Markinnenzone an, die nur noch Sammelrohre und Überleitungsstücke der juxtamedullären Nephren enthält.

*Mikroskopisch* ist jede Niere aus etwa 750.000–1.000.000 Nephren aufgebaut, die mit je einem Nierenkörperchen aus glomerulärem Schlingenkonvolut und Bowman-Kapselraum beginnen, in den täglich insgesamt etwa 150 l Primärharn als Ultrafiltrat ausgeschieden werden. Die jeweils 150–240 µm im Durchmesser

großen Glomerula bestehen aus einem Netzwerk läppchenförmig angeordneter anastomosierender Kapillaren, die sich am Gefäßpol wieder zum Vas efferens vereinigen, um sich außerhalb der Nierenkörperchen erneut zu einem peritubulären Kapillarnetz aufzuteilen. Im axialen Zentrum der Glomerulumläppchen liegen Mesangiumzellen, die im Bereich des Gefäßpols mit den zwischen Vas afferens und Vas efferens gelegenen Goormaghtigh-Zellen in Verbindung stehen. Sie besitzen Strukturmerkmale von Perizyten und glatten Muskelzellen und außerdem die Fähigkeit zur Phagozytose [6].

Die kapillären *Endothelien* sind einer ca. 3300 Å starken glomerulären Basalmembran angelagert, der außen als Fortsetzung der proximalen Tubuluszellen, mit umfangreichem rauem endoplasmatischem Retikulum versehen, die viszeralen Deckepithelien *(Podozyten)* mit ihren Fußfortsätzen aufliegen. Die Podozyten sind aktiv an der Bildung der glomerulären Basalmembran beteiligt. An der Oberfläche werden sie von einer 120 Å starken Schicht von sialinsäurehalten Mukopolysacchariden bedeckt, deren Sialinsäuregehalt bei Proteinurie vermindert ist. Die Sialinsäure scheint – wahrscheinlich über ein Zusammenspiel verschiedener Mechanismen – auch die Passage von Makromolekülen durch die Basalmembran zu steuern. Neueren Erkenntnissen nach ist daher nicht nur durch die Ladung allein, sondern auch ein elektrisches Feld entlang der glomerulären Filtrationsbarriere für die Retention von Proteinen aus dem filtrierten Primärharn verantwortlich [5, 6].

Die *glomeruläre Basalmembran* ist eine spezialisierte extrazelluläre Matrix, die von Endothel- und viszeralen Epithelzellen gebildet wird. Sie wirkt als eine Filtrationsbarriere mit selektiver Permeabilität, d. h., sie ist für Moleküle mit einem größeren Molekulargewicht als Albumin normalerweise nicht passierbar. Sie besteht aus einem Netzwerk von Mikrofibrillen, die im Bereich der Lamina densa besonders dicht gepackt sind. Sie enthält zu etwa 80 % Kollagen Typ IV, zusätzlich Laminin und Heparansulfat. Letzteres (Anteil etwa 1 %) ist im Wesentlichen verantwortlich für die negative Ladung der Basalmembranen. Diese stellen gemeinsam mit den zellulären Bestandteilen die Filterbarriere der glomerulären Kapillaren dar, die insgesamt 25 % des kardialen Blutauswurfs pro Tag erhalten, jedoch selbst nur 5 % des darin enthaltenen $O_2$ benötigen.

Die Zusammensetzung der mesangialen Matrix ist ähnlich der der glomerulären Basalmembran mit einem zusätzlichen und bemerkenswert hohen Fibronektinanteil. Die Mesangiumzellen besitzen kontraktile Eigenschaften, die durch Angiotensin II, Vasopressin, Histamin, Katecholamine, Prostaglandin F2a, Thromboxan, Leukotriene und Endothelin aktiviert werden können. Die Proliferation der Mesangiumzellen unterliegt dem Einfluss verschiedener Mitogene, darunter dem PDGF, dem EGF, IL-1 und TNF-alpha [11]. Bei entsprechender Schädigung bilden Mesangiumzellen freie Sauerstoffradikale.

Über einen trichterförmigen Halsteil schließt sich an den Bowman-Kapselraum der Glomerula das *Hauptstück* (Abb. 5.1) an, das zunächst geschlängelt (Pars contorta oder convoluta), dann gestreckt (Pars recta) bis in die Markaußenzone reicht und entsprechend seiner unterschiedlichen Enzymausstattung und Funktion in ein P1-, P2- und P3-Segment unterteilt wird. Die auskleidenden Tubulusepithelien haben auf der luminalen Seite der in vivo etwa 40 µm weiten, nach Unterbrechung der arteriellen Zirkulation (z. B. nach Organentnahme oder Tod des Individuums) kollabierenden Lichtung einen Bürstensaum (Mikrovilli). Zwischen der stark gefalteten Basalmembran sind dicht stehende Mitochondrien angeordnet (basales Labyrinth). Die Pars recta des Hauptstücks geht in das dünne organellenärmere *Überleitungsstück* über, das in unmittelbarer Umgebung der aufsteigenden Vasa recta des Innenstreifens verläuft. Ihm schließt sich das Mittelstück zunächst als aufsteigender gestreckter Teil (Pars recta) an. Dieser kehrt zum Gefäßpol des jeweiligen Glomerulums zurück, an dessen Kontaktpunkt die Mittelstückepithelien dichter stehen (Macula densa). Daran schließt sich der geschlängelte Teil (Pars contorta oder convoluta) des Mittelstücks an. Der Übergang der Pars recta des Hauptstücks in das Überleitungsstück markiert die Grenze zwischen Außen- und Innenstreifen der Markaußenzone.

Absteigende Pars recta des Hauptstücks, Überleitungsstücke und aufsteigende Pars recta des Mittelstücks bilden eine haarnadelförmige Schleife (Henle-Schleife), deren Umschlagpunkt in den äußeren kortikalen kurzen Nephren im Innenstreifen der Markaußenzone im Bereich des Mittelstücks und in den tiefen juxtamedullären langen Nephren im Überleitungsstück in der Markinnenzone liegt. Nephren mit Glomerula in oberflächennahen Abschnitten (kortikale Nephren) haben kurze Henle-Schleifen mit kurzem Überleitungsstück. Nephren, deren Nierenkörperchen nahe der Rindenmarkgrenze liegen (juxtamedulläre Nephren), haben lange Henle-Schleifen mit langem Überleitungsstück. Etwa 14 % der Nephren gehören zum juxtamedullären Typ. Die haarnadelförmigen Schleifen sind die strukturelle Basis des funktionellen Gegenstromsystems, in dem die Konzentrationsmechanismen des Nierenmarks stattfinden. Mit der Rückkehr jedes Nephrons zum Gefäßpol ist darüber hinaus die anatomische Voraussetzung für einen Regelkreis gegeben, der über das Renin-Angiotensin-System mit dem in den epitheloiden juxtaglomerulären Zellen gebildeten Renin an der Regulation sowohl der glomerulären Filtration als auch der tubulären Rückresorption beteiligt ist.

Der *juxtaglomeruläre Apparat* besteht aus im Endstück des Vas afferens gelegenen transformierten glatten Muskelzellen, d. h. den reninbildenden epitheloiden

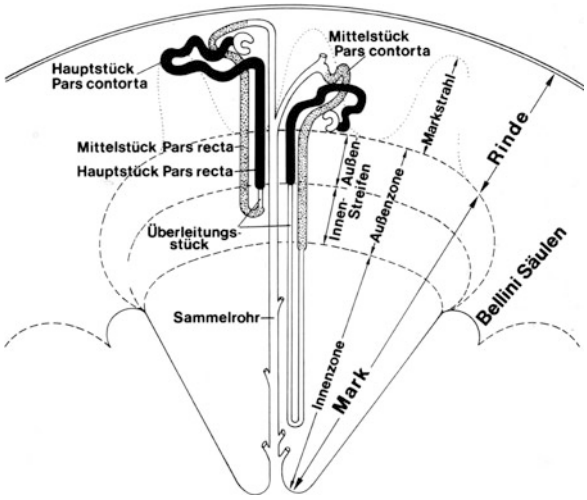



**Abb. 5.1** Topographie der verschiedenen Tubulusabschnitte in der Niere des Menschen

Zellen, aus den Goormaghtigh-Zellen sowie aus der Macula densa des anliegenden Mittelstücks.

Über ein Verbindungsstück gehen die Nephren in die *Sammelrohre* über, die sich in zwei Zonen peripher in der Rinde und zentral in der inneren Markzone vereinigen und über die Ductus papillaris (Ductus Bellini) an der Papillenspitze in die Kelche des Nierenbeckens münden.

Die *arterielle Blutversorgung* der Nieren, die allein etwa 20 % des Herzzeitvolumens beansprucht, erfolgt über die A. renalis. Das Gefäßsystem verzweigt sich ventral des Nierenbeckens in einen größeren und kleineren anterioren und einen kleineren superioren posterioren Ast [9]. Jeder dritte Mensch hat mehr als eine Nierenarterie und jeder siebte eine zusätzliche Polarterie. Drei Viertel der arteriellen und die gesamte venöse Blutversorgung der Nieren verlaufen in den Bertini-Säulen.

Das *renale Interstitium* besteht im Wesentlichen aus dem peritubulären Kapillarnetz, enthält darüber hinaus jedoch auch diejenigen Zellen, die zusammen die Quelle für etwa 90 % des überhaupt vom Organismus gebildeten Erythropoietins sind. Das Erythropoietin-Gen, bestehend aus 5 Exons und 4 Introns, wurde auf dem langen Arm des Chromosoms 7 lokalisiert.

## Literatur


1. Bohle A, Gärtner HV, Krück F, Laberke (1984) Die Niere. Struktur und Funktion. Schattauer, Stuttgart
2. Clapp WL, Abrahamson DR (1994) Development and gross anatomy of the kidney. In: Tisher CC, Brenner BM (Hrsg) Renal pathology. Lippincott Company, Philadelphia, S 981–1026
3. Deschamps J, Meijlink F (1992) Homeobox genes in normal development and neoplasia. Crit Rev Oncog 3:117–173
4. Dressler GR (1995) The genetic control of renal development. Curr Opin Nephrol Hypertension 4:253–257
5. Elger M, Kriz W (1992) The renal glomerulus – the structural basis of ultrafiltration. In: Cameron S, Davison AM, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E (Hrsg) Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford Medical Publications, Oxford, S 129–140
6. Hausmann R, Grepl M, Knecht V, Moeller MJ (2012) The glomerular filtration barrier function: new concepts. Curr Opin Nephrol Hypertens 21:441–449
7. Herzlinger D, Qiao J, Cohen D, Ramakrishna N, Brown AMC (1994) Induction of kidney morphogenesis by cells expressing Wnt-1. Dev Biol 166:815–818
8. Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, Maeda M, Pelletier J, Housman D, Jaenisch R (1993) WT-1 is required for early kidney development. Cell 74:679–691
9. Lemley KV, Kriz W (1994) Structure and function of the renal vasculature. In: Tisher CC, Brenner BM (Hrsg) Renal pathology. Lippincott Company, Philadelphia, S 981–1026
10. Saxen L (1987) Organogenesis of the kidney. Cambridge University Press, Cambridge
11. Schlöndorff D, Bonventre JV (Hrsg) (1995) Molecular Nephrology. Marcel Dekker, New York

Kapitel 6

# Zystische Nierenerkrankungen und assoziierte Fehlbildungen

6

*C. Bergmann*

## Inhalt

Einleitung ..... 202

Nomenklatur, Klassifikation und Morphologie ..... 202

Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ..... 202

Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD) ..... 208

Differenzialdiagnosen polyzystischer Nierenerkrankungen ..... 210

- Von-Hippel-Lindau(VHL)-Erkrankung ..... 210
- Tuberöse Sklerose (TSC) ..... 210
- Bardet-Biedl-, Joubert- und Meckel-Gruber-Syndrom ..... 210
- Nephronophthise (NPH) und der Komplex medullär-zystischer Nierenerkrankungen (MCKD) ..... 211
- Glomeruläre zystische Nierenerkrankung (GCKD) .. 211
- Zystisch-dysplastische Nierenveränderungen (renaler Adysplasiekomplex) ..... 211
- Obstruktive zystische Nierendysplasie (Potter Typ IV) ..... 212
- Erworbene Zystennieren und Solitärzysten ..... 212
- Kongenitale Leberfibrose (Duktalplattenmalformation)/polyzystische Leberkrankheit ..... 212

Literatur ..... 213

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_6, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Einleitung

Fehlbildungen der Nieren und des übrigen Urogenitaltrakts stellen mit einer Prävalenz von etwa 10 % die häufigsten Fehlbildungen des Menschen dar. Maßgeblichen Anteil hat die komplexe Organentwicklung während der frühen Embryonalentwicklung. Im Folgenden werden insbesondere die zystische Nierenerkrankungen und hiermit überlappende bzw. assoziierte Krankheitsbilder dargestellt.

Zystische Nierenerkrankungen umfassen eine klinisch und genetisch heterogene Erkrankungsgruppe und zählen zu den häufigsten Erbkrankheiten überhaupt [9]. Die wichtigsten Formen umfassen die als Zystennieren bezeichnete autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) mit einer Mutation im *PKD1*- oder *PKD2*-Gen und die autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD) mit *PKHD1*-Mutationen. Es folgt die heterogene Gruppe der Nephronophthisen (NPHP).

Die Produkte der verantwortlichen Gene werden unter dem Begriff „Zystoproteine" zusammengefasst und sind primär im Bereich des Zilium-Zentrosomen-Komplexes lokalisiert [2]. Zilien sind antennenartige Ausstülpungen auf der Oberfläche der meisten Zellen, die einen intensiven Informationsaustausch in und zwischen Zellen erlauben (Abb. 6.1) [17]. Strukturelle und funktionelle Störungen dieser Strukturen führen zu einer Vielzahl sehr unterschiedlicher, kollektiv als Ziliopathien bezeichneter Krankheitsbilder, die praktisch alle Organe isoliert oder im Rahmen von Syndromen (Jeune-, Bardet-Biedl-, Joubert-, Meckel-Gruber-Syndrom) betreffen können [6, 12].

Den Zystennieren kam eine Vorreiterrolle in der Charakterisierung der Ziliopathien zu Beginn dieses Jahrhunderts zu. Mittlerweile wird deutlich, dass die meisten Ziliopathien eine renale zystische Komponente aufweisen können. Die meist progredienten renalen Veränderungen werden oft (im Fall der ARPKD immer) von fibrozystischen Veränderungen der Leber und Gallenwege begleitet [8].

Zur diagnostischen Abklärung wird als erster Schritt eine abdominale Ultraschalluntersuchung empfohlen. Untersucherunabhängiger, häufig leichter zu interpretieren, aber auch teurer und aufwändiger sind Computer- (CT) und Kernspintomografie (MRT). Kleinere Zysten sind im Vergleich zum Ultraschall hiermit meist besser und präziser zu entdecken. Die Abgrenzung der verschiedenen Entitäten voneinander kann im Einzelfall sehr schwierig sein. Einen wertvollen Beitrag zur klinischen und genetischen Einordnung kann neben Informationen zu Familienanamnese, Klinik und Morphologie der Fehlbildungen insbesondere die in den vergangenen Jahren stark verbesserte molekulargenetische Diagnostik liefern.

## Nomenklatur, Klassifikation und Morphologie

Unter der Bezeichnung „polyzystisch" werden traditionell sowohl die autosomal-dominante (ADPKD) als auch die autosomal-rezessive Form (ARPKD) der zystischen Nierenerkrankungen zusammengefasst, wobei sich die genetisch basierten Bezeichnungen –wie auch in anderen Bereichen der Medizin – zunehmend durchsetzen. Die historischen Bezeichnungen „infantil" und „adult" sollten in Anbetracht überlappender klinischer Verläufe vermieden werden. Histopathologisch stellen Nierenzysten flüssigkeitsgefüllte epithelialisierte Hohlräume dar, die aus den verschiedenen glomerulären und tubulären Segmenten des Nephrons hervorgehen [9]. Die ADPKD ist gekennzeichnet durch eine progrediente Größenzunahme der Zysten in allen Nephronabschnitten, während bei der ARPKD gemeinhin die Glomerula blande sind und die Zysten sich primär in den distalen Tubuli und Sammelrohre entwickeln. Ein häufiger, insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien zu beobachtender Unterschied ist, dass die Zysten bei der ARPKD in aller Regel mit dem Tubuluslumen verbunden bleiben, während sie sich bei der ADPKD häufig hiervon abkoppeln.

Die morphologisch basierte Klassifikation nach Potter und Osathanond wird weiterhin häufig zur Charakterisierung der grundlegenden Nierenveränderungen genutzt, gleichwohl auch hier gewisse Überlappungen der Formen im Einzelfall zu beobachten sind. Dysplasien (multizystisch-dysplastische Nieren, Typ Potter II) sind ätiologisch heterogen (Tab. 6.1).

Als *Potter-Sequenz* wird der Folgezustand eines intrauterinen Fruchtwassermangels unabhängig von der Ursache verstanden. Häufige renale Ursachen sind ARPKD-Zystennieren aber auch Nierendysplasien und -agenesien. Zur Einordnung und der Möglichkeit einer genauen humangenetischen Beratung mit Einschätzung des Wiederholungsrisikos ist bei Versterben des Feten mit Potter-Sequenz eine pathologisch-anatomische Abklärung dringend anzuraten. Neben der Abklärung von Nieren- und Leberveränderungen kommt auch der Erfassung möglicherweise vorliegender weiterer Fehlbildungen besondere Bedeutung im Rahmen der Syndromeinordnung zu (Tab. 6.2).

## Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)

**Epidemiologie und Klinik.** Die ADPKD ist die häufigste lebensbedrohliche genetische Krankheit mit weltweit 10–15 Mio. Betroffenen [10]. In der westlichen Welt ist die ADPKD Ursache des Nierenversagens bei

5–10 % aller dialysepflichtigen Patienten. Obgleich die genetische Diagnostik an Bedeutung gewinnt, gilt der ultrasonografische Nachweis von drei oder mehr Nierenzysten (uni- oder bilateral) im Alter von unter 40 Jahren als diagnosebeweisend bei Personen, die aufgrund der Familienanamnese ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ADPKD haben. Im Kindesalter sollte bereits der Nachweis einer Nierenzyste an eine ADPKD denken lassen, da Zysten ansonsten in diesem Alter ausgesprochen selten sind. Er ist praktisch diagnosesichernd, wenn aufgrund eines betroffenen Elternteils ein 50 %iges Wiederholungsrisiko besteht.

Klinisch stehen eine Hypertension und eine progrediente Nierenfunktionsverschlechterung mit Volumenzunahme beider Nieren, bedingt durch massive Zystenbildung, im Vordergrund. Die Hälfte aller Patienten ist im Alter von 60 Jahren chronisch niereninsuffizient. Patienten mit einer PKD2-Mutation zeigen im Durchschnitt einen signifikant milderen Krankheitsverlauf als PKD1-Patienten mit einer niedrigeren Prävalenz von Harnwegsinfektionen und arterieller Hypertonie. PKD1-Patienten werden durchschnittlich 20 Jahre früher als PKD2-Patienten terminal niereninsuffizient (54 vs. 74 Jahre), was durch die Entwicklung von mehr Zysten in einem frühen Alter bedingt ist, nicht jedoch durch ein schnelleres Wachstum der Zysten. Das CRISP (Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease) konnte zeigen, dass Nieren von ADPKD-Patienten exponentiell an Größe zunehmen; so stieg das Nierenvolumen in einem Kollektiv von mehr als 200 Patienten pro Jahr um durchschnittlich 63 ml (5,3 %).

Die ADPKD zählt zu den sog. spätmanifesten genetischen Erkrankungen, d. h., klinische Symptome treten gewöhnlich nicht vor dem Erwachsenenalter auf. Die Variabilität selbst innerhalb der Familie ist allerdings erheblich. So zeigen ca. 2 % der Patienten bereits im Kindesalter klinische Zeichen [3], darunter solche mit Potter-Sequenz und beträchtlicher perinataler Morbidität und Mortalität. Frühmanifeste Formen der ADPKD stellen daher die wichtigste Differenzialdiagnose zur ARPKD dar. Wichtigstes diagnostisches Kriterium ist der Nachweis von Zystennieren bei einem Elternteil. Nicht selten sind bei den Eltern Zystennieren bis zur Diagnosestellung nach der Geburt eines betroffenen Kindes nicht bekannt. Familienstudien zeigen, dass ein hohes Wiederholungsrisiko von ca. 50 % für Geschwister von frühmanifesten ADPKD-Patienten besteht. Kürzlich konnte ein genetisches Prinzip beschrieben werden, das das hohe Wiederholungsrisiko in Familien mit frühmanifester Verlaufsform erklären hilft [4].

**Extrarenale Manifestationen.** Obgleich in erster Linie die Nieren betroffen sind (Abb. 6.2), stellt die ADPKD eine Multisystemerkrankung mit profunder extrarenaler Beteiligung dar [9]. Zysten der Leber sind die mit Abstand häufigste extrarenale Manifestation. Klinisch verhalten diese sich zumeist benigne und führen zu keinen größeren Komplikationen. Zysten in anderen epithelialen Organen (z. B. Samenblase, Pankreas, Arachnoidia) und Divertikulose sind ebenfalls recht häufig. Leberzysten treten vermehrt bei Frauen und bei ca. 75 % der ADPKD-Patienten mit Mitte 60 auf. Die polyzystische Lebererkrankung kann aber auch als eigenständige Erkrankung mit Mutationen in *PRKCSH* oder *SEC63* auftreten [8]. Kardiovaskuläre Komplikationen der ADPKD sind gefürchtet. Während die Diagnose eines Mitralklappenprolaps zwar häufig (jeder vierte ADPKD-Patient), jedoch klinisch meist unbedeutend ist, stellen die bei ca. 8 % der Patienten auftretenden intrazerebralen Aneurysmen eine potenziell lebensbedrohliche Manifestation mit der Gefahr der Hirnblutung dar. Patienten mit positiver Familienanamnese zeigen hierfür ein signifikant erhöhtes Risiko, worauf im Rahmen der Betreuung hingewiesen werden sollte.

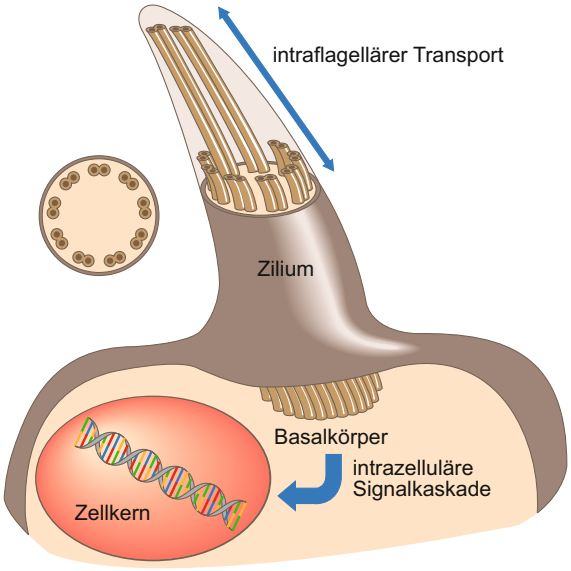



**Abb. 6.1** Schema eines primären Ziliums und assoziierter zellulärer Prozesse. Die innere Zilienstruktur wird durch das aus neun Mikrotubuli-Doubletten geformte Axonem gebildet. Der Bildeinschub zeigt exemplarisch den Querschnitt der den meisten primären Zilien gemeinsamen 9+0-Architektur. Der anterograde Transport der Proteine zur Spitze der Zilie und in die retrograde Richtung zum Zellkörperinneren hin wird durch einen intraflagellaren Transportprozess (IFT) organisiert

**Morphologie.** Makroskopisch sieht man bei ADPKD im Endstadium große komplett zystisch umgebaute Nieren (s. Abb. 6.2), die unterschiedlich flüssigkeitsreich und über 1 kg schwer sein können. Die Zystenbildung beginnt üblicherweise zwischen dem 20. und 30. Le-

**Tab. 6.1** Kriterien zur Klassifikation der polyzystischen Nierenerkrankungen und der Nierendysplasie: Typenklassifikation der Nierenbeteiligung nach Potter in Zystennieren Typ I–III

| | Polyzystische Nierenerkrankungen | | Nierendysplasie |
|---|---|---|---|
| | Autosomal-rezessive PKD | Autosomal-dominante PKD | |
| | Potter-Typ I | Potter-Typ III | Potter-Typ II |
| *Niere* | | | |
| Pathologie/Größe | Vergrößert | Vergrößert, zu Beginn häufig normal | Verkleinert – vergrößert |
| Symmetrie | Symmetrisch | Zu Beginn/z. T. über Jahre, asymmetrisch | Häufig asymmetrisch z. T. in Kombination mit Nierenagenesie |
| Zystenmorphologie | Fusiform erweiterte Sammelrohre, Mark-Rinden-Differenzierung aufgelöst | Zysten in allen Bereichen des Nephrons, Mark-Rinden-Differenzierung anfänglich erhalten | Meist keiner anatomischen Struktur mehr zuzuordnen |
| Zystendurchmesser | Zu Beginn stecknadelkopfgroß bis 2 mm, bei längerer Überlebenszeit bis zu Zentimetern | Zu Beginn ggf. gering, später bis zu mehreren Zentimetern | Bis zu mehreren Zentimetern |
| *Weitere Organe* | | | |
| Leberveränderungen | Kongenitale Leberfibrose (obligat), Caroli-Syndrom | Leberzysten bei 70–80 % der dialysepflichtigen Patienten, sehr selten auch kongenitale Leberfibrose | Im Rahmen von Syndromen |
| Weitere Symptome | Selten Aneurysmen und Pankreasbeteiligung | Mitralklappenprolaps, Kolondivertikel, intrakranielle Aneurysmen, Pankreaszysten, Arachnoidzysten, und weitere seltene | Häufig im Rahmen komplexer Fehlbildungssyndrome |
| Hauptsymptome | Neugeborenenperiode: respiratorische Störungen; Kindes-, Jugend-, Erwachsenenalter: Niereninsuffizienz, portale Hypertension (sehr variabel, bei ca. 80 % der Patienten) | Erwachsenenalter (2.–4. Dekade): Hypertension, Volumenzunahme der Nieren, später Niereninsuffizienz; bei ca. 2 % bereits pränatal oder perinatal: respiratorische Störungen, Niereninsuffizienz, Hypertension | Meist vollständiger Funktionsverlust der betroffenen Niere. Bei bilateralem Befall Anhydramnie mit Potter-Sequenz |
| Manifestation bei betroffenen Familienangehörigen | Oft ähnlicher Verlauf bei betroffenen Geschwistern, unterschiedliche Verläufe jedoch möglich | Variabel, hohes Wiederholungsrisiko für Frühmanifestationen bei bereits betroffenen Familien | Im Rahmen des RCAD unilaterale bzw. bilaterale Nierenagenesie/-dysplasie |
| Elterliche Nieren | Keine Auffälligkeiten | Zysten bei einem Elternteil je nach Lebensalter, bei 5–10 % kein Elternteil betroffen | s. oben |

**Tab. 6.2** Auswahl von syndromalen Erkrankungen mit zystischen Nierenveränderungen. Die meisten der genannten Krankheitsbilder zeigen eine ausgeprägte klinische und genetische Heterogenie und sind der Gruppe der Ziliopathien zuzuordnen

| Syndrom | Leitsymptome | Nierenbeteiligung | Genetik |
|---|---|---|---|
| Axiale mesodermale Dysplasie (VATER-, Klippel-Feil-, MURCS-Assoziation) | Vertebralanomalien, Analatresie, Herzfehler, Tracheoösophagealfistel, Radiusdys-/-aplasie, Fehlbildungen des Müller-Gangs | Meist aus dem Spektrum Agenesie/Hydronephrose | Meist sporadisch, nur vereinzelt (wahrscheinlich autosomal-rezessive) Geschwisterbeobachtungen |
| Bardet-Biedl-Syndrom | Retinopathie, Adipositas, mentale Retardierung, Polydaktylie, hypoplastisches Genitale | Meist polyzystisch imponierende Nierenerkrankung | Autosomal-rezessiv |
| Branchiootorenales Syndrom | Präaurikularfisteln, Halsfisteln, Hörstörungen, Ohrmuscheldysplasie | Typ-II-Zystennieren bei ca. 5–10 % der Heterozygoten, Nierenagenesie | Autosomal-dominant |
| Chromosomenstörungen (z. B. Trisomie 10p, 13, 17, Triploidie) | Je nach Chromosomenstörung weitere Fehlbildungen, faziale Dysmorphie, mentale Retardierung | Verschiedene Formen, meist Agenesie/Nierendysplasie | Meist De-novo-Chromosomenstörung, gelegentlich als Folge einer familiären Translokation |
| Jeune-Syndrom (asphyxierende Thoraxdysplasie) | Enger Thorax, kurze Extremitäten, hypoplastische Beckenknochen, Gallengangs- und Pankreasdysgenesie | Verschiedene Formen der Nierenbeteiligung | Autosomal-rezessiv |
| Joubert-Syndrom (JS) und „Joubert syndrome-related disorders“ (JSRD) | Kleinhirnfehlbildungen, abnorme Atmung, Retinopathie, okuläre Motilitätsstörungen, mentale Retardierung | Nierendysplasie, Markzysten | Autosomal-rezessiv |
| Meckel-Gruber-Syndrom | Okzipitale Enzephalozele, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, Hirnfehlbildungen, Genitalanomalien, Polydaktylie | Meist aus dem Spektrum Agenesie/Hydronephrose, auch Typ-I- oder -III-Zystennieren | Autosomal-rezessiv |
| Orofaziodigitales Syndrom Typ I | Lobulierte Zunge, mediane Lippenspalte, Gaumenspalte, hypoplastische Nasenflügel, Handfehlbildungen, mentale Retardierung | Meist Typ-III-Zystennieren | X-chromosomal |
| RCAD („renal cysts and diabetes“)-Syndrom | Harntrakt- und Genitalanomalien, familiärer Diabetes mellitus (MODY Typ 5), Gicht | Verschiedene Formen, meist Typ-II-Zystennieren Agenesie/Nierendysplasie | Autosomal-dominant |
| Kurzrippen-Polydaktylie-Syndrom (mehrere Typen) | Kurze Rippen, kurze Extremitäten, Polydaktylie, Gallengangs- und Pankreasdysgenesie | Meist Typ-II-Zystennieren, Nierendysplasie | Autosomal-rezessiv |
| Senior-Løken-Syndrom | Retinitis pigmentosa, Kleinhirnveränderungen Leberfibrose | Markzysten | Autosomal-rezessiv |

**Tab. 6.2** (*Fortsetzung*)

| Syndrom | Leitsymptome | Nierenbeteiligung | Genetik |
|---|---|---|---|
| Tuberöse Sklerose | Adenoma sebaceum, hypopigmentierte Hautflecken, Epilepsie, mentale Retardierung | Typ-III-Zystennieren, Nierendysplasie, renale Angiomyolipome (40–80 %) | Autosomal-dominant, variable Expressivität |
| von-Hippel-Lindau-Syndrom | Angiomatosis retinae, zerebelläre Hämangioblastome, Hämangiome | Typ-III-Zystennieren, Hypernephrome | Autosomal-dominant, variable Expressivität |
| Zellweger-Syndrom (zerebrohepatorenales Syndrom) | Muskelhypotonie, Hirnfehlbildungen, Gesichtsdysmorphien, Hepatomegalie | Verschiedene Typen | Autosomal-rezessiv |



bensjahr. Die Zysten nehmen im Laufe der Erkrankung an Zahl und Größe zu, kommen in allen Nephronabschnitten bevorzugt im Bereich der Henle-Schleife und der Sammelrohre vor, sind variabel groß, teils abgekapselt, teils sehr dünnwandig und hämorrhagisch imbibiert oder auch superinfiziert; sie können unterschiedlich große Konkremente enthalten.

Histologisch werden die unterschiedlich großen Zysten von variabel breiten, oft ausgeprägt fibrosierten Bindegewebsbändern bzw. komprimierten Parenchymresten umgeben und in der Regel von einreihigem, kubischem bis flachem Epithel ausgekleidet. Die epitheliale Auskleidung kann fokale mikropapilläre Proliferate zeigen. Atypien kommen nicht vor. Fokal finden sich innerhalb der Bindegewebsbrücken bzw. der Parenchymreste meist schüttere lymphoplasmazelluläre Entzündungsinfiltrate, herdförmige Einblutungen, Cholesterinkristallablagerungen sowie teils auch ausgedehnte Kalzifikationen (s. Abb. 6.2c). Eine Tumorentstehung in einer ADPKD-Niere ist eine ausgesprochene Rarität. Als eine Frühmanifestation der ADPKD können glomeruläre Zysten auftreten.

**Genetik.** Die Mehrzahl der Patienten weist eine Mutation im *PKD1*-Gen auf, etwa 20 % zeigen eine Mutation im *PKD2*-Gen. Bis vor kurzem wurde angenommen, dass Mutationen in diesen beiden Genen ausschließlich dominant mit variabler Expressivität und stets kompletter Penetranz vererbt werden. Wie man seit wenigen Jahren weiß, können sich *PKD1*- und *PKD2*-Mutationen jedoch auch inkomplett penetrant und rezessiv hinsichtlich ihres Vererbungsmusters verhalten [4, 18]. Diese primär hypomorphen Veränderungen bedingen zumeist bei alleinigem heterozygotem Auftreten keinen oder allenfalls einen sehr milden Phänotyp, während sie in homozygoter oder Compound-heterozygoter Form zu einer klinischen Manifestation führen. *In trans* mit einer pathogenen Mutation können sie auf diese Weise eine Aggravierung des Phänotyps und somit ein deutlich früheres Erkrankungsalter bedingen. Es ist anzunehmen, dass diesen Veränderungen eine prognostische Bedeutung für den klinischen Verlauf zukommt und sie eine zumindest partielle Erklärung für variable intrafamiliäre Verläufe und Frühmanifestationen liefern. Weitere Erklärungsmodelle für die große klinische Variabilität stellen zelluläre Mosaike, epigenetische Mechanismen und andere modifizierende Gene dar. Pathogenetisch wird auf zellulärer Ebene in den Zysten seit vielen Jahren eine rezessive Situation mit einem „Second-hit"-Ereignis im vermeintlichen Wild-Typ-Allel postuliert. Neuere Erkenntnisse gehen dahingehend sogar von einem „Three-" oder „Multi-hit"-Geschehen aus.

***PKD1*-Gen und Protein.** Das aus 46 Exons bestehende Gen erstreckt sich genomisch über ca. 50 kb auf Chromosom 16p13, das entsprechende Transkript ist ca. 14 kb groß. Das hierdurch codierte Polycystin-1-Protein besteht aus 4303 Aminosäuren und ist ein integrales Membranprotein der primären Zilienmembran. Im Komplex mit Polycystin-2 wurden neben anderen eine Funktion als Mechanorezeptor sowie im Rahmen der Zellzyklusregulation, planaren Zellpolarität (PCP) und Zell-Zell- sowie Zell-Matrix-Interaktionen beschrieben. *PKD1* wird in erster Linie in Niere, Leber und Pankreas, aber auch einer Vielzahl weiterer Gewebe wie Gehirn, Lunge und Gefäßen exprimiert. Die Mutationsanalyse des *PKD1*-Gens wird dadurch erschwert, dass die verantwortliche Region in mehreren nahezu identischen Kopien vorliegt [10]. Die insgesamt sechs Pseudogene grenzen unmittelbar an das *PKD1*-Gen auf Chromosom 16p an und weisen eine 98- bis 99 %ige Homologie zu den Exons 1–33 des *PKD1*-Gens auf. Das Vorkommen dieser nahezu sequenzhomologen Pseudogene macht die Analytik komplex und erfordert eine Voramplifikation mittels spezifischer Long-range-PCRs. Mutationen verteilen sich über das komplette Gen, eigentliche „hotspots" werden nicht beobachtet. Größere Deletionen machen nur einen geringen An-

teil der Mutationen aus (ca. 5 %). Insgesamt weist das *PKD1*-Gen eine sehr hohe Variabilität und Mutabilität auf, was die Beurteilung von Veränderungen im *PKD1*-Gen erschwert. Bei Patienten mit tuberöser Sklerose und Zystennieren konnten große Deletionen nachgewiesen werden, die sowohl das *PKD1*- als auch auf das *TSC2*-Gen einschließen („*TSC2-PKD1* contiguous gene syndrome"). Hierbei handelt es sich um nahezu ausschließlich schwere Manifestationsformen, die in der Regel als Neumutation auftreten.

***PKD2*-Gen und Protein.** Das ca. 5 kb große Transkript des *PKD2*-Gens auf Chromosom 4q21 umfasst 15 Exons und codiert ein Protein (Polycystin-2) von 968 Aminosäuren. Wie Polycystin-1 stellt auch Polycystin-2 ein ziliäres Multipass-Transmembranprotein mit intrazellulärem C-Terminus dar [19]. Polycystin-2 (TRPP2) ist als Mitglied der TRP-Kanal-Familie („transient receptor potential channels") ein nichtselektiver Kationenkanal und z. B. für die Kalziumhomöostase der Zelle bedeutsam. Die beiden ADPKD-Proteine interagieren über ihre kurzen intrazellulären C-Termini miteinander. Für Polycystin-2 wurde zudem eine Interaktion mit dem ARPKD-Protein Fibrocystin/Polyductin gezeigt. *PKD2* wird in zahlreichen Geweben exprimiert, subzelluläre Lokalisationen sind neben der Zilienmembran vor allem das endoplasmatische Retikulum, Zentrosom und Mitosespindel. Die Analyse mittels Direktsequenzierung ermöglicht die Identifizierung eines Großteils der *PKD2*-Mutationen. Auch hier ergibt sich kein Hinweis für überzeugende „Mutationshotspots". Die Interpretation ist jedoch deutlich weniger komplex als bei *PKD1*, da ein Großteil der *PKD2*-Mutationen trunkierenden Charakter besitzt.

**Klinisch-ultrasonografische und genetische Diagnostik.** Mit Hilfe einer Ultraschalluntersuchung der Nieren können bis zum 30. Lebensjahr ca. 98 % und bis zum 40. Lebensjahr praktisch alle Anlageträger identifiziert werden. Werden bei einer Person unter 40 mittels Ultraschall drei oder mehr Nierenzysten uni- oder bilateral beobachtet, so ist die Diagnose ADPKD sehr wahrscheinlich. Das Vorkommen von weniger als zwei Nierenzysten im Alter von 40 Jahren schließt die Erkrankung hingegen weitgehend aus. Eine prädiktive Mutationsanalyse ist zumeist besonderen Fällen vorenthalten und gilt z. B. für Patienten mit zystischen Nierenveränderungen bei negativer Familienanamnese (unauffälliger elterlicher Ultraschall) zur Diagnosesicherung und Risikobeurteilung in der genetischen Beratung. Im Fall einer vermeintlichen Neumutation ist auch das Vorliegen eines Mosaiks in Betracht zu ziehen. Eine weitere wichtige Indikationsstellung zur Mutationsanalyse ist die Frage der Anlageträgerschaft bei möglichen Nierenspendern aus betroffenen Familien.

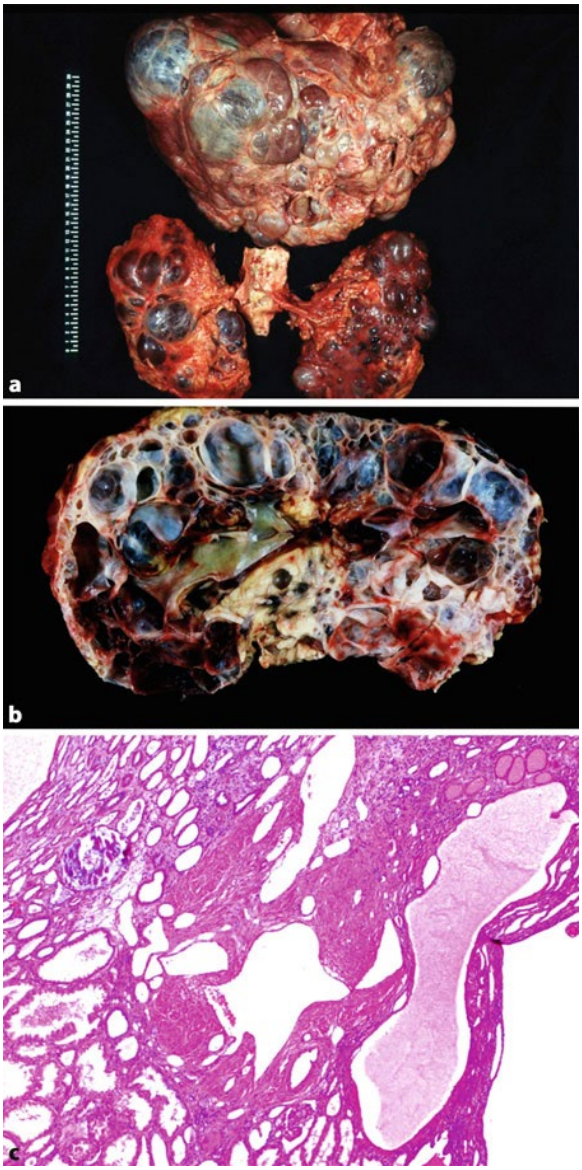



**Abb. 6.2a–c** Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD). **a** Nieren und Leber (Autopsiepräparate) eines ADPKD-Patienten mit polyzystischer Umwandlung und deutlicher Vergrößerung. **b** Multiple, unterschiedlich große Zysten haben das Nierenparenchym vollständig ersetzt. **c** Histologisch besteht das Parenchym aus unterschiedlich großen, teils flüssigkeitsgefüllten Zysten und dilatierten Tubuli mit flacher, einreihiger Epithelauskleidung. Die Zahl der Glomeruli ist vermindert und vereinzelt finden sich kleine Verkalkungen (Präparate und Bilder: Prof. Klöppel, München)

Vor allem bei jüngeren Spendern (<25 Jahre) schließt eine unauffällige Ultraschalluntersuchung die Anlageträgerschaft noch nicht sicher aus. Auch beim Vorkommen einzelner Zysten kann in diesem Zusammenhang in Abhängigkeit vom Lebensalter eine Testung auf die zuvor identifizierte familiäre Mutation sinnvoll erscheinen.

In Anbetracht der zunehmenden Identifizierung und Charakterisierung pathogenetisch bedeutsamer Faktoren und modifizierender Gene könnte eine molekulargenetische Diagnostik auch in Hinblick auf eine weitere Abschätzung des klinischen Verlaufs und der Verlaufsprognose denkbar werden [14]. In Familien mit Frühmanifestation könnte beispielsweise der Nachweis hypomorpher Allele und weiterer aggravierender Mutationen Bedeutung für eine eventuelle Pränataldiagnostik erlangen. Es ist zudem sehr wahrscheinlich, dass mögliche zukünftige therapeutische Optionen eine vorherige molekulargenetische Charakterisierung mit entsprechendem Mutationsnachweis erforderlich machen [20].

Die Pränataldiagnostik spielt in Deutschland in ADPKD-Familien, abgesehen von seltenen Ausnahmen frühmanifester Fälle, praktisch keine Rolle. Nach dem Gendiagnostikgesetz wäre sie in spätmanifesten Familien nicht erlaubt. Eine molekulargenetische prädiktive Testung bei Kindern und Jugendlichen ist ebenfalls, zumindest zum gegenwärtigen Zeitpunkt ohne sich direkt daraus ableitender Therapieoption bzw. Änderung des klinischen Regimes, nicht sinnvoll und daher zu unterlassen [20]. Wegen der Möglichkeit von Komplikationen bei bisher nicht erkannten Zystennierenträgern im Kindesalter sollten Kinder betroffener Personen einer weitmaschigen ultrasonografischen Untersuchung unterzogen werden. Finden sich keine Hinweise auf Komplikationen, sollte in großzügigen, mit dem betreuenden Kliniker abzustimmenden Abständen eine Kontrolluntersuchung erfolgen. Werden hingegen Nierenzysten festgestellt, ist es in jedem Fall sinnvoll, die betreffende Person in eine kontinuierliche pädiatrisch-nephrologische Betreuung zu überführen.

## Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD)

**Epidemiologie und Klinik.** Die Häufigkeit der ARPKD ist regional unterschiedlich. In Mitteleuropa erscheint eine Prävalenz von 1:20.000 realistisch, was einer Heterozygotenfrequenz von ca. 1:70 entspricht. In isolierten Kohorten und Bevölkerungsgruppen mit hohem Anteil konsanguiner Verbindungen ist die ARPKD entsprechend häufiger.

Im Gegensatz zur ADPKD ist die ARPKD typischerweise eine pädiatrische Erkrankung (Abb. 6.3), obwohl das klinische Spektrum sehr viel variabler ist als ehemals angenommen, und mittlerweile auch moderat betroffene Erwachsene beschrieben sind [1]. Dennoch sind die meisten Verläufe schwer und resultieren bei bereits prä- oder perinatal massiv vergrößerten Nieren in einer Potter-Oligohydramnion-Sequenz und nachfolgender respiratorischer Insuffizienz, die in etwa 30–50 % neonatal zum Tode führt. Im Ultraschall haben Kinder mit ARPKD typischerweise beidseits große echogene Nieren mit reduzierter oder aufgehobener kortikomedullärer Differenzierung [5] (s. Abb. 6.3).

**Morphologie.** Die morphologischen Veränderungen bei ARPKD können abhängig von Alter und Krankheitsstadium stark variieren. *Makroskopisch* (s. Abb. 6.3) zeigen sich radiär die Niere von der Medulla zum Kortex durchziehende fusiforme Zysten in beiden Nieren. Größere Einzelzysten lassen sich im Allgemeinen nicht nachweisen; diese treten meist erst im Laufe des weiteren Lebens auf. Mikroskopisch sieht man teils langgestreckte, teils zystisch erweiterte distale Tubuli und Sammelrohre innerhalb einer nur rudimentär angelegten Nierenstruktur mit insgesamt schwammartigem Aspekt. Die proximalen Tubuli und die Glomeruli sind von der Erkrankung nicht betroffen. Die Zysten und zystisch erweiterten Tubuli werden von einem kubischen Epithel ausgekleidet, das kleine papilläre Proliferate aufweisen kann. Atypien finden sich nicht. Heterologe Gewebselemente wie Knorpel, Knochen oder extramedulläre Blutbildungsherde sind nicht zu erkennen.

Mit fortschreitendem klinischen Verlauf und Bildung größerer Zysten sowie mit zunehmender interstitieller Fibrose ähnelt die Nierenstruktur mehr und mehr derjenigen bei ADPKD. Eine trotz Mehrfachmedikation häufig schwer zu kontrollierende arterielle Hypertonie entwickelt sich meist bereits in den ersten Lebensmonaten und betrifft ca. 80 % der Kinder [5]. Eine engmaschige Blutdrucküberwachung ist daher unabdingbar, um kardiale Spätfolgen und eine Verschlechterung der Nierenfunktion zu vermeiden.

Während die Niere und hierdurch bedingte Komorbiditäten zumindest in den ersten Lebensjahren meist im Mittelpunkt stehen, entwickelt jeder ARPKD-Patient bereits embryonal eine histologisch nachzuweisende Leberbeteiligung in Form einer kongenitalen Leberfibrose mit Duktalplattenmalformation, was die angelsächsische Krankheitsbezeichnung „Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1 (PKHD1)“ ausdrückt [8]. Abgesehen von den Periportalfeldern entwickelt sich das übrige Leberparenchym normal, weshalb außer erhöhten Cholestaseparametern die übrigen Leberenzyme gewöhnlich im Referenzbereich liegen. Hepatobiliäre Komplikationen können jedoch das klinische

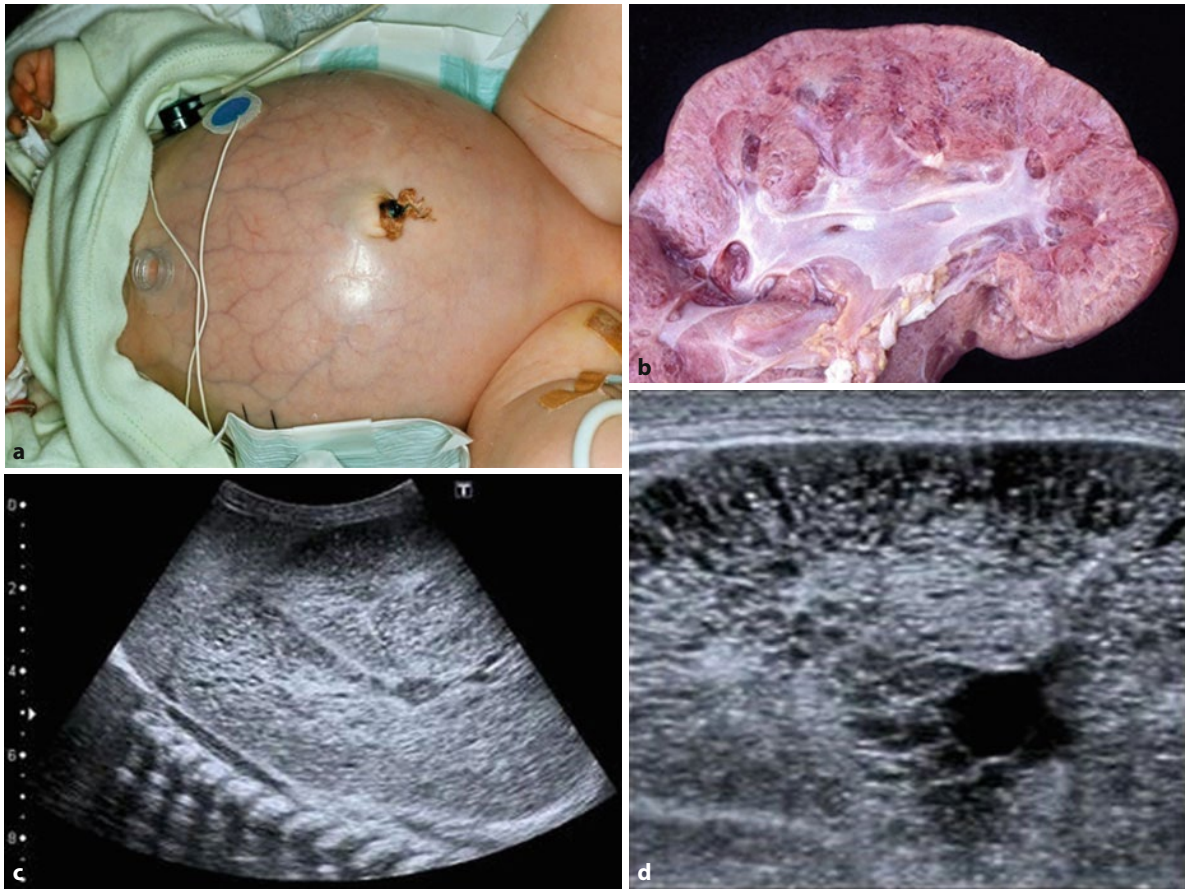



**Abb. 6.3a–d** Säugling mit autosomal-rezessiver polyzystischer Nierenerkrankung (ARPKD). **a** Vorgewölbtes Abdomen aufgrund massiv vergrößerter Nieren. **b** Schnittfläche der Niere mit diffuser mikrozystischer Struktur („Schwammniere") (Präparat und Bild: Prof. Klöppel). **c,d** Im Ultraschall zeigen sich symmetrisch vergrößerte, hyperechogene Nieren mit fusiform-zystischen Erweiterungen der Sammelrohre und distalen Tubuli, die radiär das gesamte Nierenparenchym durchziehen

Bild insbesondere bei älteren Patienten dominieren und der fortschreitende Pfortaderhochdruck zu konsekutiven Komplikationen wie Hypersplenismus und Ösophagusvarizen führen. Das Caroli-Syndrom beschreibt eine Erweiterung der großen Gallengänge heterogener Ätiologie und kann Manifestation der Leberbeteiligung im Rahmen der ARPKD sein. Selten können ARPKD-Patienten auch einen (nahezu) organspezifischen Phänotyp aufweisen, der sich klinisch auf die Niere oder die Leber beschränkt.

***PKHD1*-Gen und Fibrocystin-/Polyductin-Protein.** Die ARPKD wird primär durch Mutationen des sich genomisch über nahezu 500 kb auf Chromosom 6p12 erstreckenden *PKHD1*-Gens verursacht [6]. Das Transkript des längsten offenen Leserahmens umfasst 67 Exons und codiert ein Typ-1-Membranprotein von 4074 Aminosäuren (Fibrocystin/Polyductin), dessen Funktion noch nicht restlos aufgeklärt ist. Neben dem Vorkommen in primären Zilien wahrscheinlich als Rezeptor wurden prozessierte Formen des Fibrocystin-/Polyductin-Proteins auch im Zytoplasma und im Zellkern beschrieben. In diesem Kontext konnte gezeigt werden, dass auch Fibrocystin/Polyductin einem durch Polycystin-1 und den Notch-Rezeptoren bekannten RIP-(„Regulated Intramembrane Proteolysis"-)Mechanismus unterliegt und im Zellkern möglicherweise als Transkriptionsfaktor fungiert.

Neben einigen wenigen rekurrenten Mutationen wie etwa der T36M-Missensemutation, ist ein Großteil der Mutationen privat. Etwa 30–40 % der beschriebenen Veränderungen sind Missensemutationen. Die Abgrenzung von pathogenen Mutationen gegenüber seltenen Varianten stellt eine stetige Herausforderung dar. Der Anteil an größeren Deletionen ist gering und liegt vermutlich unter 5 %. Zur Optimierung der *PKHD1*-Analytik wurde ein Algorithmus entwickelt, bei dem mit der Analyse von 27 Fragmenten ca. 80 % der detektierbaren Mutationen in Mitteleuropa erfasst werden [5].

Eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation existiert insofern, als dass Patienten mit zwei zu einem Kettenabbruch führenden Mutationen in der Regel eine sehr schwere perinatale Verlaufsform zeigen und die Neugeborenenperiode zumeist nicht überleben. Etwa 20 % der Geschwisterfälle weisen jedoch unterschiedliche Verläufe auf, die auf modifizierende genetische oder exogene Einflussfaktoren hindeuten. Überzeugende klinische Daten, ggf. eine pathologisch-anatomische Untersuchung eines verstorbenen Kindes und ein negativer elterlicher Ultraschallbefund zum Ausschluss autosomal-dominanter Formen sind Voraussetzungen für die Mutationsanalytik (s. Abb. 6.3). In wenigen Familien mit vermeintlich klarer klinischer Diagnose einer ARPKD konnte eine Kopplung zum *PKHD1*-Lokus ausgeschlossen werden, weshalb Lokus-Heterogenie im Raume steht, ohne dass bislang ein weiteres Gen für ARPKD publiziert wurde [6].

Aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes besteht bei betroffenen Familien häufig der Wunsch nach Inanspruchnahme einer sicheren und frühzeitigen vorgeburtlichen Diagnostik. Eine ultrasonografische Pränataldiagnostik bietet keine ausreichende Sicherheit, da Veränderungen häufig erst spät in der Schwangerschaft (ggf. erst perinatal) erkannt werden können. In Anbetracht einer nicht sicher auszuschließender Lokus-Heterogenie und der großen Fortschritte im Bereich der Sequenzanalytik sollte von einer indirekten, auf Kopplung basierenden Methodik Abstand genommen und ein direkter Mutationsnachweis in betroffenen Familien als Grundlage für eine sichere Pränataldiagnostik angestrebt werden.

## Differenzialdiagnosen polyzystischer Nierenerkrankungen

Von den erblichen polyzystischen Nierenerkrankungen müssen vor allem dysplastische Formen sowie zystische Nierenveränderungen im Rahmen von Syndromen und dem großen Komplex der Nephronophthisen und medullär-zystischen Nierenerkrankungen abgegrenzt werden. Jared J. Grantham bezeichnete die ADPKD als „neoplasia in disguise“ (verkappte/maskierte Neoplasie) und wies so auf die zellbiologischen Gemeinsamkeiten zwischen Zysto- und Tumorgenese hin [9, 16]. Trotz der Häufigkeit hyperplastischer Polypen und mikroskopischer Adenome der urothelialen Schleimhaut treten Karzinome bei der ADPKD jedoch glücklicherweise selten auf. Der Begriff „neoplasia in disguise“ zielt darüber hinaus auch auf gewisse Ähnlichkeiten und Überlappungen zwischen ADPKD und hereditären Tumorsyndromen wie der von-Hippel-Lindau-(VHL)-Erkrankung und der tuberösen Sklerose (TSC) hin [6].

### Von-Hippel-Lindau(VHL)-Erkrankung

Die von-Hippel-Lindau(VHL)-Erkrankung wird durch inaktivierende Mutationen des *VHL*-Tumorsuppressorgens verursacht und geht mit der charakteristischen Entwicklung von Hämangioblastomen in Gehirn, Rückenmark und Retina, oft in Kombination mit Phäochromozytomen, klarzelligen Nierenzellkarzinomen und Zysten in Nieren und Pankreas einher. Es wurde gezeigt, dass das VHL-Protein die Ziliogenese kontrolliert.

### Tuberöse Sklerose (TSC)

Die tuberöse Sklerose (TSC) ist klinisch ebenfalls sehr variabel und tritt mit einer Prävalenz von 1:6000 auf. Sie wird durch Mutationen in *TSC1* oder *TSC2* verursacht. Etwa 90 % der Patienten leiden an Epilepsie, die Hälfte weist kognitive Beeinträchtigungen, Autismus oder andere Verhaltensstörungen auf. Renale Manifestationen sind die Haupttodesursache bei erwachsenen Patienten: Zystische Nierenveränderungen treten bei 50 % auf, Angiomyolipome bei 80 % der Patienten. Andere Organe wie Herz und Gehirn können ebenfalls von primär benignen Tumoren befallen sein. Ein Drittel aller weiblichen Patienten zeigt pulmonale Veränderungen, meist in Form einer Lymphangiomyomatose. Kutane Manifestationen sind bei TSC häufig und umfassen z. B. „white spots“, faziale Angiofibrome und peri-/subunguale Fibrome.

Die TSC und die VHL-Erkrankung können ebenfalls als Ziliopathien bezeichnet werden und zeigen wie die ADPKD und viele Tumoren eine verstärkte Aktivität des mTOR-Signalwegs. Die mTOR-Aktivität wird durch das *PKD1*-Genprodukt Polycystin-1 und den TSC1/TSC2-Tumorsuppressorkomplex kontrolliert. Die synergistische Funktion von Polycystin-1 und dem *TSC2*-Genprodukt Tuberin wird auch bereits durch die klinische Beobachtung eines in der Regel schweren und frühen Phänotyps von Patienten mit einer Deletion der benachbarten Gene *TSC2* und *PKD1* auf Chromosom 16p13 nahegelegt. Molekular kann dies zudem durch die direkte Interaktion der beiden Proteine erklärt werden, bei der Tuberin Polycystin-1 an die Plasmamembran transportiert.

### Bardet-Biedl-, Joubert- und Meckel-Gruber-Syndrom

Zystennieren und zystische Nierenveränderungen können zudem im Rahmen einer Vielzahl weiterer Syndrome auftreten [12]. Besondere Bedeutung haben dabei neben den unten ausgeführten Nephronophthi-

sen insbesondere auch das Bardet-Biedl-, Joubert- und Meckel-Gruber-Syndrom, die klinische und genetische Überlappungen erkennen lassen können [7, 12, 21]. Tabelle 6.2 fasst zudem eine Auswahl weiterer wichtiger Syndrome zusammen, in deren Rahmen zystische Nierenveränderungen auftreten können. Die Nierenmorphologie selbst kann sehr unterschiedlich und die Veränderungen mitunter sehr diskret sein.

## Nephronophthise (NPH) und der Komplex medullär-zystischer Nierenerkrankungen (MCKD)

Nephronophthisen (NPHs) sind die häufigste genetische Ursache für Nierenversagen bei Kindern und jungen Erwachsenen [11, 15]. Klinisch und genetisch ausgesprochen heterogen, ist allen NPHs ein autosomal-rezessiver Erbgang und der tubulointerstitiell-zystische Charakter gemein. Aktuell sind 17 *NPHP*-Gene bekannt, weitere Gene sind noch zu identifizieren. *NPHP1* ist das am häufigsten betroffene Gen, 20–40 % der Patienten tragen eine homozygote *NPHP1*-Deletion.

Die juvenile Form ist am häufigsten und beginnt gewöhnlich in der ersten Lebensdekade mit Polyurie, Polydipsie und Anämie. Im Gegensatz zu ADPKD und ARPKD ist der Blutdruck im frühen Krankheitsstadium und bei normaler Nierenfunktion jedoch im Allgemeinen normal. Ultrasonografisch imponieren die Nieren eher klein und echogen mit verminderter kortikomedullärer Differenzierung. Zysten bzw. zystisch dilatierte oder irregulär konfigurierte Tubuli treten typischerweise im kortikomedullären Übergangsbereich auf. Charakteristische histologische Merkmale sind weiterhin eine ausgeprägte Tubulusatrophie mit verdickten und immer wieder auch lamellierten oder aufgespleißten tubulären Basalmembranen (s. Abb. 6.3), eine interstitielle Fibrose und sekundäre sklerotische Glomerulusveränderungen. Die typischen Veränderungen der tubulären Basalmembranen sind auch in der Elektronenmikroskopie gut zu erkennen.

Die medullär-zystische Nierenerkrankung (MCKD) wird oft als autosomal-dominantes Pendant der NPH bezeichnet (NPH-MCKD-Komplex) und zeigt einen im Allgemeinen weniger schweren Verlauf. Das bislang einzige bekannte Gen ist *UMOD* und codiert Uromodulin, besser bekannt als Tamm-Horsfall-Protein, dem im Urin gesunder Personen in der höchsten Konzentration vorkommenden Eiweiß. *UMOD*-Mutationen können zu verschiedenen Erkrankungsbildern einschließlich glomerulozystischer Nierenerkrankung und familiärer juveniler hyperurikämischer Nephropathie führen.

## Glomeruläre zystische Nierenerkrankung (GCKD)

Der Terminus GCKD („glomerular cystic kidney disease“) im Sinne glomerulärer Zystennieren wird vor allem im angloamerikanischen Raum verwendet und bezeichnet unterschiedliche Entitäten, denen glomeruläre Zysten gemein sind. Vielfach liegt diesen Fällen eine Frühmanifestation der ADPKD zugrunde. Im engeren Sinne sollte der Terminus für Erkrankungen mit glomerulären Zysten, die nicht durch Mutationen in den ADPKD-Genen verursacht werden, vorbehalten bleiben. *TCF2*-Mutationen des Transkriptionsfaktors HNF1β können ebenfalls zum klinischen Bild glomerulärer Zysten führen und mitunter einen ARPKD-ähnlichen, meist jedoch einen zystisch-dysplastischen Phänotyp bedingen.

## Zystisch-dysplastische Nierenveränderungen (renaler Adysplasiekomplex)

Die Nierendysplasie (Zystennieren Typ Potter II) ist eine frühembryonale Entwicklungsstörung, die bei beidseitigem Auftreten zur Potter-Sequenz führt und häufig nicht mit dem Leben vereinbar ist. Die ultrasonografische Abgrenzung zu den polyzystischen Nierenerkrankungen ist meist unproblematisch. Makroskopisch erscheint die Abgrenzung von Mark zu Rinde aufgehoben sowie die Nierenstruktur gestört und unterschiedlich zystisch verändert (Abb. 6.4). Mikroskopisch findet sich ein insgesamt unruhiges Muster mit einer Kombination von unreifem Nierengewebe und bindegewebigen Anteilen sowie vermehrt Anteilen weiterer Keimblätter wie Knorpel, Knochen, Blutbildung und Plattenepithel, die normalerweise nicht in der Niere vorkommen (sog. heterologe Elemente).

Dysplasien und Nierenagenesien sind typische Manifestationen des äußerst variablen autosomal-dominant erblichen „Renal Cyst and Diabetes Syndrome“ (RCAD), dem Mutationen des *TCF2/HNF1ß*-Gens zugrunde liegen. Ein beträchtlicher Anteil der Mutationen (ca. 30–50 %) sind große Deletionen. Die genetische Einordnung ist auch deshalb in betroffenen Familien mit weiterem Kinderwunsch von großer Bedeutung, da knapp die Hälfte aller *TCF2/HNF1ß*-Mutationen de novo entsteht und in diesen Fällen somit praktisch (abgesehen vom theoretisch nicht sicher auszuschließenden Risiko eines Keimbahnmosaiks) kein erhöhtes Wiederholungsrisiko besteht, was im Einzelfall eine massive Entlastung der Familie darstellen kann. In seltenen Fällen finden sich bei Patienten mit Nierendysplasie bzw. -agenesie auch Mutationen anderer Gene, wie z. B. des *RET*-Gens.

**Abb. 6.4** Autopsiepräparat eines Neugeborenen mit Darstellung der Nieren, Ureteren, Harnblase, Hoden und Aorta. Die Nieren zeigen beidseits zystisch-dysplastische Veränderungen, die aber in unterschiedlichem Maße ausgeprägt sind (Präparat und Bild: Prof. Klöppel, München).

## Obstruktive zystische Nierendysplasie (Potter Typ IV)

Hierunter versteht man durch Harnstauung verursachte sekundäre Veränderungen der primär regelrecht angelegten Niere; häufige Ursachen sind Ureterabgangsstenosen und Urethralklappen. Leitsymptom ist meist eine Hydronephrose. Makroskopisch und mikroskopisch zeigt das Nierenparenchym peripher kortikale, im Bereich der subkapsulären Nephrogenesezone lokalisierte glomeruläre zystisch-dysplastische Veränderungen.

## Erworbene Zystennieren und Solitärzysten

Erworbene Zystennieren („acquired cystic kidney disease“) treten bei etwa der Hälfte aller Dialysepatienten in Abhängigkeit von der Dauer ihrer Dialysepflichtigkeit auf. Die Nieren sind im Gegensatz zur ADPKD

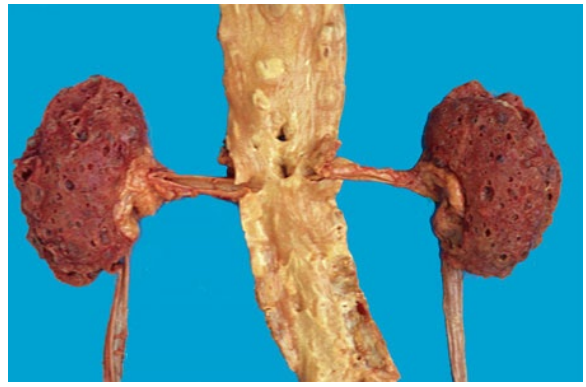


**Abb. 6.5** Glomerulonephritische Schrumpfnieren (Autopsiepräparat) mit multiplen kleinen Zysten (Präparat und Bild: Prof. Klöppel, München).

normal groß oder sogar größengemindert (Abb. 6.5). Eine vermehrte Entstehung von Nierentumoren innerhalb der Zysten wird beschrieben („acquired cystic disease(ACD)-associated renal cell carcinoma“, RCC) [13]. Eine rein morphologische Abgrenzung der Zysten kann schwierig sein. Solitärzysten sind je nach Alter häufige Befunde (Abb. 6.6). In einer entsprechenden Übersicht wurden unilaterale Solitärzysten in der Altersgruppe zwischen 31 und 40 Jahren bei ca. 4 %, bei Personen von 41–50 Jahren bereits bei ca. 8 % und in der Gruppe zwischen 51–60 Jahren bei ca. 12 % der Probanden diagnostiziert.

## Kongenitale Leberfibrose (Duktalplattenmalformation)/ polyzystische Leberkrankheit

Die kongenitale Leberfibrose (CHF) mit Duktalplattenmalformation tritt obligat im Rahmen der ARPKD auf (s. Tab. 6.1), kann aber auch bei anderen zystischen Nierenerkrankungen vorkommen [8]. Bei allen o. g. Zilienerkrankungen, wie den Nephronophthisen, dem Bardet-Biedl-, Joubert- oder Meckel-Gruber-Syndrom ist sie ein häufiges Merkmal. In sehr seltenen Fällen kann sie auch in Verbindung mit der ADPKD auftreten. Leberzysten finden sich v. a. bei älteren Patienten mit ADPKD. Die polyzystische Lebererkrankung kann aber auch als eigenständige Erkrankung auftreten. Bislang wurden in Familien mit autosomal-dominantem Erbgang Mutationen im *PRKCSH*- oder *SEC63*-Gen beschrieben; weitere Lokus-Heterogenie ist sicher.

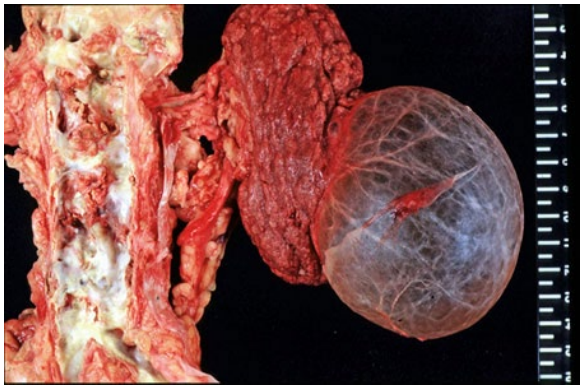


**Abb. 6.6** Niere (Autopsiepräparat) mit arteriosklerotischen Veränderungen und einer großen erworbenen solitären Zyste (Präparat und Bild: Prof. Klöppel, München)

## Literatur

1. Adeva M, El-Youssef M, Rossetti S (2006) Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). Medicine (Baltimore) 85:1–21
2. Badano JL, Mitsuma N, Beales PL et al (2006) The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. Annu Rev Genomics Hum Genet 7:125–148
3. Bergmann C, Zerres K (2007) Early manifestations of polycystic kidney disease. Lancet 369:2157
4. Bergmann C, von Bothmer J, Bruchle N et al (2011) Mutations in multiple PKD genes may explain early and severe polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 22:2047–2056
5. Bergmann C, Senderek J, Windelen E et al (2005) Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). Kidney Int 67:829–848
6. Bergmann C (2012) Ciliopathies. Eur J Pediatr 171:1285–300
7. Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM (2010) Joubert Syndrome and related disorders. Orphanet J Rare Dis 5:20
8. Drenth JP, Chrispijn M, Bergmann C (2010) Congenital fibrocystic liver diseases. Best Pract Res Clin Gastroenterol 24:573–584
9. Harris PC, Torres VE (2009) Polycystic kidney disease. Annu Rev Med 60:321–337
10. Harris PC, Rossetti S (2010) Molecular diagnostics for autosomal dominant polycystic kidney disease. Nat Rev Nephrol 6:197–206
11. Hildebrandt F, Zhou W (2007) Nephronophthisis-associated ciliopathies. J Am Soc Nephrol 18:1855–1871
12. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N (2011) Ciliopathies. N Engl J Med 364:1533–1543
13. Kuroda N, Ohe C, Mikami S, Hes O, Michal M, Brunelli M, Martignoni G, Sato Y, Yoshino T, Kakehi Y, Shuin T, Lee GH (2011) Review of acquiredcysticdisease-associated renal cell carcinoma with focus on pathobiological aspects. Histol Histopathol 26:1215–1218
14. Metzker ML (2010) Sequencing technologies – the next generation. Nat Rev Genet 11:31–46
15. Omran H (2008) Nephronophthis and medullary cystic kidney disease. In: Geary DF, Schaefer F (Hrsg) Comprehensive pediatric nephrology. Elsevier, Amsterdam, S 143–154
16. Plotnikova OV, Golemis EA, Pugacheva EN (2008) Cell cycle-dependent ciliogenesis and cancer. Cancer Res 68:2058–2061
17. Rosenbaum JL, Witman GB (2002) Intraflagellar transport. Nat Rev Mol Cell Biol 3:813–825
18. Rossetti S, Kubly VJ, Consugar MB, Hopp K, Roy S, Horsley SW, Chauveau D, Rees L, Barratt TM, van't Hoff WG, Niaudet WP, Torres VE, Harris PC (2009) Incompletely penetrant PKD1 alleles suggest a role for gene dosage in cyst initiation in polycystic kidney disease. Kidney Int 75:848–855
19. Torres VEHPC (2009) Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. Kidney Int 76:149–168
20. Torres VE (2010) Treatment strategies and clinical trial design in ADPKD. Adv Chronic Kidney Dis 17:190–204
21. Zaghloul NA, Katsanis N (2009) Mechanistic insights into Bardet-Biedl syndrome, a model ciliopathy. J Clin Invest 119:428–437

Kapitel 7

# Diagnostik glomerulärer und tubulointerstitieller Erkrankungen

7

*K. Amann, M. Büttner-Herold, R. Kain, M. Zenker*

**Inhalt**

Nierenbiopsiediagnostik ..... 216
Klinische Angaben zur Biopsie ..... 216
Biopsieentnahme und -bearbeitung ..... 216
Standardisierter Befundbericht ..... 220
Genetische Nachweismethoden ..... 221
Datenbanken und Internet-Ressourcen ..... 221
Literatur ..... 221

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_7, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Nierenbiopsiediagnostik

Die entzündlichen und nichtentzündlichen glomerulären Erkrankungen, gefolgt von den tubulointerstitiellen Veränderungen, sind die häufigsten Ursachen einer akuten und chronischen Niereninsuffizienz [15]. Diese Erkrankungen stellen eine Domäne der Nierenbiopsie dar, die zu den wichtigsten Untersuchungsmethoden des Nephrologen gehört [3, 4, 8, 13, 20, 22].

Trotz stetig zunehmender Erkenntnisse zur Genese renaler Erkrankungen sowie neuer diagnostischer Ansätze (z. B. Proteomdiagnostik im Urin) ist die genaue pathomorphologische Diagnose nach wie vor Grundlage für die exakte Identifikation und Klassifikation der jeweiligen Nierenerkrankung und ihrer spezifischen Therapie.

Die Indikation zur Nierenbiopsie muss diagnostischen Nutzen gegen potentielle Komplikationen abwägen. Letztere sind heutzutage sehr gering, da die Technik der Nierenbiopsie seit der erstmaligen Anwendung im Jahre 1951 [11, 12, 21] v. a. durch die Verwendung der ultraschallgesteuerten Punktion deutlich verbessert wurde. Diese Technik sowie eine strenge Indikationsstellung führen dazu, dass heutzutage in knapp 99 % aller biopsierten Patienten eine histologische Diagnose gestellt werden kann und auch die Größe der Biopsie, gemessen an der Zahl der erfassten Glomeruli, die bei gewünschten 10 Glomeruli liegt, in der Regel ausreichend ist [11].

Wie bei jeder anderen diagnostischen Technik hängt der diagnostische Erfolg von Erfahrung und standardisierter Durchführung ab. Für die Nierenbiopsie sind dies sowohl die Gewinnung von adäquatem Material durch den erfahrenen Nephrologen oder in besonderen Fällen den diagnostischen Radiologen und die sachgerechte Asservierung von repräsentativem Nierengewebe. Die sich anschließende optimale Aufarbeitung, Diagnostik und Interpretation der Befunde ist Sache der Pathologie.

## Klinische Angaben zur Biopsie

Da die Qualität und Schnelligkeit der pathologischen Diagnostik von einer ausreichenden klinischen Information abhängt, sollten alle verfügbaren Daten zur Klinik und Anamnese sowie aktuelle Laborwerte mitgeteilt werden. Wichtig sind Angaben zum Urinbefund, wie Proteinurie, Hämaturie, Leukozyturie und Zylindrurie, und zu Serumparametern, wie Harnstoff, Kreatinin, Cholesterin, Gesamtprotein, Kreatinin-Clearance, Komplementspiegel, Autoantikörpern (ANA, anti-DNA AK, ANCA, anti-GBM) und ASL-Titer. Weitere wichtige Informationen betreffen das Vorhandensein von Diabetes mellitus oder Bluthochdruck und Angaben zu aktuellen Therapien [12]. Die direkte Übermittlung dieser Daten und ihre Diskussion setzt eine enge interdisziplinäre Kommunikation voraus, wie sie in regelmäßigen nephropathologischen Konferenzen möglich ist.

## Biopsieentnahme und -bearbeitung

Bei Beachtung der folgenden Kriterien, die unter anderem die erforderliche Größe der Biopsie, Verarbeitung des Materials und unterschiedliche Terminologien betreffen, besteht eine mehr als 50 %ige Chance, dass das Ergebnis der Nierenbiopsie entscheidender Bedeutung für die Therapie ist [17, 19].

Die Qualität der Nierenbiopsie sollte bereits bei der *Biopsieentnahme* durch den Nephrologen/Radiologen überprüft werden. Es ist empfehlenswert, zwei Stanzzylinder mit einer Mindestgröße von 1 cm und einem minimalen Durchmesser von 1,2 mm zu entnehmen, denn dann kann davon ausgegangen werden, dass die Biopsie genügend Glomeruli enthält. 10–15 Glomeruli sind notwendig, um beispielsweise fokale glomeruläre Erkrankungen zu diagnostizieren, bei denen nur ein geringer Prozentsatz der Glomeruli verändert ist (z. B. fokal-segmentale Sklerose, FSGS oder fokal-segmental nekrotisierende und extrakapillär proliferierende GN). Oft reichen auch 6–10 Glomeruli für eine Diagnose aus, aber nur in Einzelfällen kann die Diagnose an einem einzigen Glomerulus gestellt werden (z. B. membranöse GN, Amyloidose, M. Alport).

*Transport und Aufteilung der Nierenbiopsie* hängen im Wesentlichen davon ab, ob das Material lokal aufgearbeitet wird oder ob die Nierenbiopsate zur Befundung verschickt werden müssen. Im ersten Fall – unter der Voraussetzung eines raschen Transports und einer umgehenden Bearbeitung des Materials durch die Pathologie – erlaubt die Übermittlung in isotoner Kochsalzlösung alle Möglichkeiten der Diagnostik. Diese umfasst

- die Kryofixation eines Teils des Biopsiezylinders für Immunfluoreszenz und molekulare Untersuchungen,
- die Fixation in Paraformaldehyd (PFA) oder Formalin (gepuffert, pH 7,2–7,4) für lichtmikroskopische und ggf. immunhistologische Untersuchungen und
- die Fixation eines kleinen Teils des Zylinders, der noch einige Glomeruli enthalten sollte, in PFA oder 3 % Glutaraldehyd für elektronenmikroskopische Untersuchungen.

Im Falle einer Versendung des Nierenbiopsiematerials – ein durch die Zentralisierung nephropathologischer Institute zunehmend häufiger werdender Vorgang – erfolgt der Versand bereits in einer Fixationslösung (PFA oder Formalin), so dass alle notwendigen Untersuchungen am fixierten und in Paraffin eingebetteten Material

**Tab. 7.1** Histologische und immunhistochemische Färbungen in der Nierenbiopsiediagnostik und ihre Beurteilung

| | Information | Beispiel der zu beurteilenden Läsionen |
|---|---|---|
| *Lichtmikroskopie* | | |
| Hematoxylin-Eosin-Färbung (HE) | Qualität der Nierenbiopsie, Überblick über Strukturen | Lokalisation der Veränderungen – Glomerula/Tubuli/Interstitium/Gefäße |
| Perjodschiff-Säure-Färbung (PAS) | Zellularität, Basalmembran, Thromben, Matrix | Zellintegrität (Tubulusnekrosen), Art und Lokalisation eines zellulären Infiltrats (mesangial, endokapillär, interstitiell) |
| Silberfärbung (Jones-Methenamin-Silber) | Basalmembran, Mesangium | Matrixvermehrung, „Spikes", Basalmembrandoppelkonturen |
| Proteinfärbung (z. B. SFOG-Färbung) oder Trichromfärbung (Masson) | Fibrose, Proteinablagerungen | Lokalisation von Proteindepots, Nekrosen, Fibrinthromben, Fibrose glomerulär oder interstitiell, Proteinzylinder Tubuli |
| Kongorotfärbung – bei Bedarf | Amyloid | Lokalisation (glomerulär oder interstitiell) |
| Kossafärbung – bei Bedarf | Verkalkungen | Lokalisation (Tubuli, Interstitium) |
| *Immunhistochemie mit Antikörpern gegen* | | |
| Immunglobuline (IgG, IgM, IgA) und Leichtketten (Kappa, Lambda) | Lokalisation und Klasse abgelagerter Immunglobuline (Immunkomplexe) | Glomerula (mesangial, schlingenperipher – subepithelial oder subendothelial; linear oder granulär), Tubuli (Basalmembranen, Casts) |
| Komplementfaktoren (C1q, C3c, C4d) | Lokalisation und Art der abgelagerten Komplementfaktoren (Immunkomplexe) | Glomerula (mesangial, schlingenperipher – subepithelial oder subendothelial; linear oder granulär), tubuläre Basalmembranen, peritubuläre Kapillaren |
| Amyloid (AA, AK, AL, TTR) – bei Bedarf | Art der Amyloiddepositionen | Lokalisation |
| Auswahl an Antikörpern bei Bedarf:<br>Albumin, Fibrinogen, Fibronektin, Collagen III, PLA2R, IgG4, Membrane Attack Complex (MAC, C5b-9) | Weitere Spezifizierung v. a. glomerulärer Veränderungen (Ablagerungen) oder eines immunologischen Geschehens | Lokalisation |

erfolgen müssen (sog. Triple-Diagnostik). In jüngster Zeit erfährt die Nierenbiopsie zudem durch ihren vermehrten Einsatz in der Nierenabstoßungsdiagnostik und hier insbesondere durch die Einführung von sog. Protokollbiopsien [7] eine Indikationsausweitung. Weiterhin stellen der zunehmend liberalere Einsatz der Nierenbiopsie und die Ausweitung der Fragestellungen Ansprüche, die über die etablierte Aufarbeitung des Biopsiematerials hinausgehen [2, 5, 10, 14]. Die nahe Zukunft lässt hier Synergieeffekte aus der Kombination morphologischer, morphometrischer, molekularer und vermutlich auch genetischer Marker und Befunde erwarten, die zum Ziel haben, eine noch bessere und individuellere Abschätzung der Prognose und Wahl der Therapie zu ermöglichen.

Die Aufarbeitung der Nierenbiopsien folgt den in der Pathologie üblichen Verarbeitungsstandards. Wird jedoch von der Nierenbiopsiediagnostik die Abklärung einer akut eingetretenen Niereninsuffizienz erwartet, so sollte eine diagnostische Aussage aufgrund erster lichtmikroskopischer Ergebnisse innerhalb weniger Stunden erfolgen. Tatsächlich ist der Faktor Zeit, d. h. die Latenz zwischen Krankheitsbeginn einerseits sowie Diagnosestellung und Therapiebeginn andererseits in den meisten dieser Fälle prognostisch entscheidend. Verzögerungen von Stunden oder Tagen können hier unnötigerweise Dialyse- oder Transplantatbedürftigkeit bzw. Transplantatverlust bedeuten.

Für die lichtmikroskopische Analyse wird eine Aufarbeitung in Serienschnitttechnik, d. h. 8–16 Paraffinschnitte von je 2–3 µm Dicke, empfohlen. Diese werden dann für die Routinefärbungen und die immunhistochemischen Untersuchungen verwendet, die bei der systematischen Analyse der Nierenbiopsie komplementäre Informationen liefern (Tab. 7.1). So ergibt sich in der HE-Färbung zunächst ein erster orientierender Über-

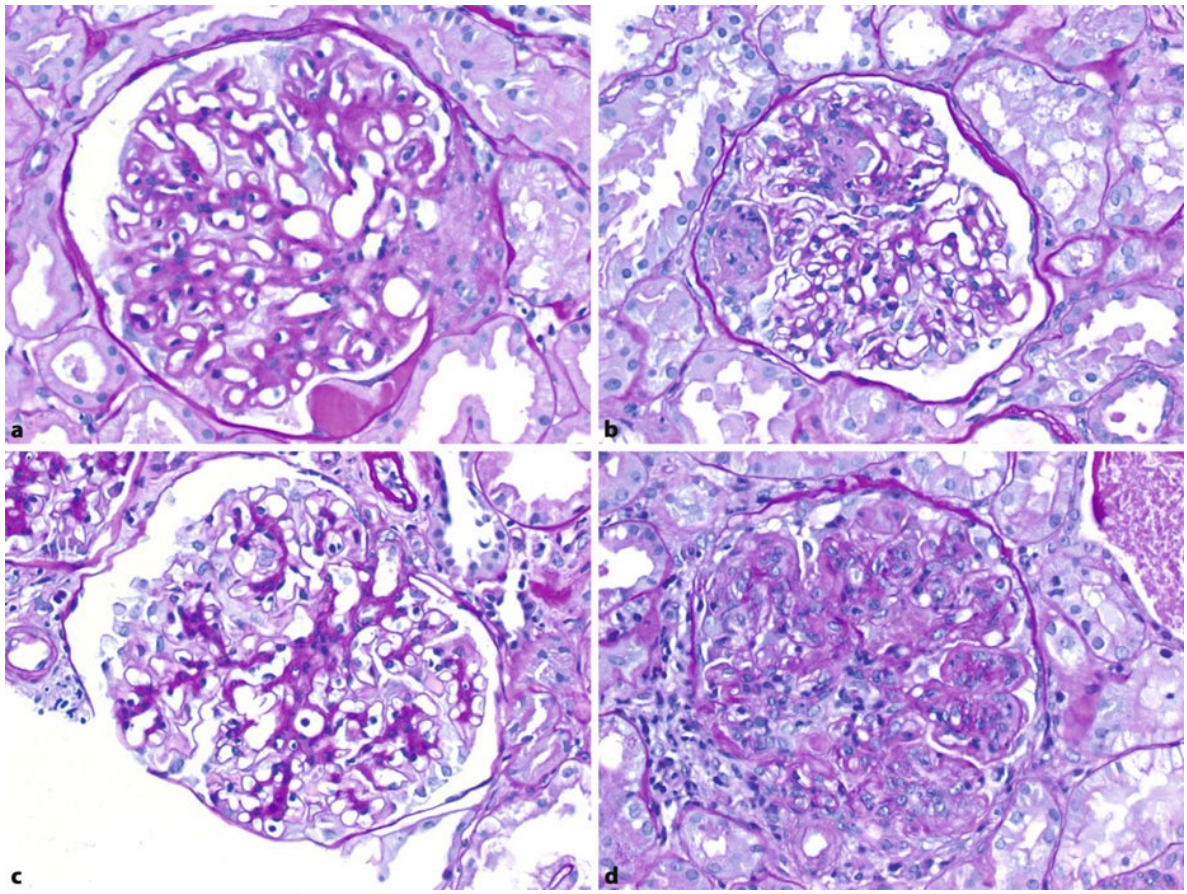



**Abb. 7.1a–d** PAS-Färbung zur morphologischen Beurteilung der Glomeruli. **a** Membranöse GN mit starrer, verbreiterten GBM und prominent aufsitzenden Podozyten. **b** Segmentale intrakapilläre Proliferation. **c** Mesangiale Proliferation mit axialer Betonung der Mesangien. **d** Membranoproliferative GN mit Lobulierung des Kapillarkonvoluts, intrakapillärer Proliferation und doppelkontuierten GBM

blick über die Güte und Zusammensetzung der Nierenbiopsie. Für die detaillierte Analyse der Glomeruli (Zellularität, glomeruläre Basalmembran, mesangiale Matrix, fibrinoide Nekrosen) ist die PAS-Färbung notwendig (Abb. 7.1). Auch Gefäßveränderungen wie Gefäßwandhyalinosen und fibrinoide Gefäßwandnekrosen sowie Veränderungen der tubulären Basalmembran können in der PAS-Färbung gut beurteilt werden. Fibrinoide Nekrosen und Fibrinthromben sowie selten sehr ausgedehnte Immunkomplexablagerungen lassen sich in einer Proteinfärbung (z. B. SFOG-Färbung) nachweisen. In der Silberfärbung können v. a. Veränderungen der glomerulären Basalmembran (GBM), wie z. B. Duplikaturen oder Spikebildungen, detailliert begutachtet werden (Abb. 7.2). Die beiden letztgenannten Färbungen liefern für die Befundung wertvolle ergänzende oder bestätigende Informationen, sind aber im routinediagnostischen Einsatz nicht unbedingt erforderlich. Die glomeruläre und die interstitielle Fibrose können in Bindegewebsfärbungen (z. B. Siriusrot, Trichrom, Elastica-van-Gieson) visualisiert und ggf. auch quantifiziert werden. Für spezifische Fragestellungen können Zusatzfärbungen wie die Kongorotfärbung zum Nachweis einer renalen Amyloidose oder die Kossafärbung zum Nachweis von intratubulären oder interstitiellen Verkalkungen durchgeführt werden. Eine Kongorotfärbung erscheint bei Patienten >40 Jahre mit relevanter Proteinurie auch routinemäßig sinnvoll.

Für die obligate Analyse von Immunglobulin- (Ig) und Komplementablagerungen des klassischen und alternativen Pfades in der Nierenbiopsie stehen zwei Routineverfahren zur Verfügung:

- immunhistochemische Analysen am PFA- oder formalinfixierten Material und
- immunfluoreszenzoptische Analysen am nativen Nierengewebe (s. Abb. 7.2).

Beide Verfahren haben ihre Vor- und Nachteile, die in Tab. 7.2 aufgeführt werden. Obligat ist bei Eigennieren der Nachweis von Immunglobulinen (IgA, IgG, IgM), Komplementfaktoren (z. B. C1q, C3c). Ergänzend werden oft auch weitere Antikörper z. B. gegen Albumin,

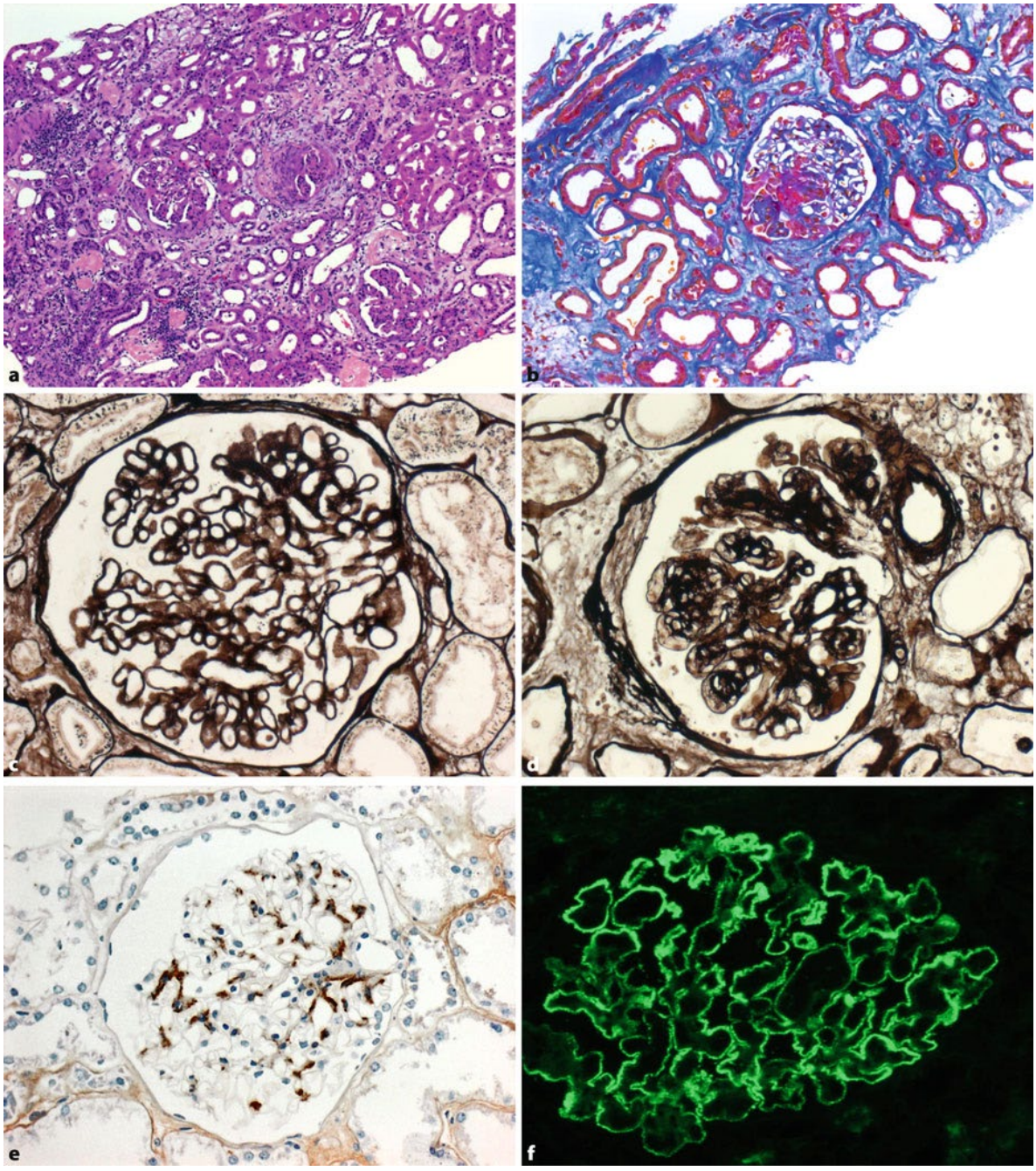



**Abb. 7.2a–f** Notwendige Färbungen zur glomerulären Diagnostik. **a** HE-Färbung, z. B. zur Begutachtung des Entzündungsinfiltrats. **b** SFOG-Färbung: kräftig rote Anfärbung von Fibrin, wie hier am Beispiel einer fibrinoiden Schlingennekrose bei extrakapillärer Proliferation. **c** Silber: starre, verbreiterte GBM bei membranöser GN mit etwas unregelmäßiger Oberfläche. **d** Silber: doppelkontuierte GBM bei membranoproliferative GN. **e** IgA-Immunhistochemie mit granulären mesangialen Ablagerungen bei IgA Nephropathie. **f** IgG Immunfluoreszenz mit pseudolinearen granulären Ablagerungen an den GBM bei membranöser GN

**Tab. 7.2** Vor- und Nachteile der Immunhistochemie (IH) und der Immunfluoreszenz (IF)

| | Pro | Contra |
|---|---|---|
| IH (Paraffinschnitte) | Gute Morphologie | Eventuell unspezifischer Hintergrund |
| | Permanente Färbung | Technisch anspruchsvoller |
| | Gleiche Gewebsareale in IH und Lichtmikroskopie | Begrenzte Anzahl an verfügbaren Antikörpern |
| IF (Gefrierschnitte) | Hohe Sensitivität | Schlechte Morphologie |
| | Geringer Hintergrund | Färbung nicht permanent |
| | Technisch einfach, schnell, billig | Verschiedene Gewebsareale in IF und Lichtmikroskopie |



Fibrinogen, Fibronektin oder κ- und λ-Leichtketten verwendet. Für spezifische Fragestellungen können auch Antikörper gegen Amyloid-Untereinheiten (AA, Transthyretin) oder gegen Viren (z. B. Zytomegalie-, Polyoma- und Adenovirus) benutzt werden. In der Abstoßungsdiagnostik nach Nierentransplantation hat sich die Anwendung eines Antikörpers gegen C4d als Anhaltspunkt für das Vorliegen einer akuten oder chronischen humoralen Abstoßung etabliert. Der Befund muss jedoch in jedem Fall eng mit der Klinik (z. B. ABO-inkompatible Transplantation, donorspezifische Antikörper) korreliert werden.

Eine *elektronenmikroskopische Untersuchung* ist nicht bei jeder Nierenbiopsie notwendig, sollte jedoch insbesondere bei Eigennieren immer angestrebt werden, da es seltene Fälle von Nierenerkrankungen gibt [16], die z. B. Immunkomplex-Glomerulonephritiden nachahmen und nur elektronenmikroskopisch erkannt werden können. Da das Ergebnis der pathomorphologischen Untersuchung nicht vorhergesagt werden kann, ist es in jedem Fall sinnvoll, das Material so aufzuarbeiten, dass eine ergänzende elektronenmikroskopische Untersuchung immer noch möglich ist. Eine derartige Untersuchung erfordert eine besondere Behandlung (Kunststoffeinbettung, Erstellung von halbdünnen und ultradünnen Kunststoffschnitten), die technisch aufwändig und arbeitsintensiv sind und nicht überall vorgehalten werden kann. In dringend notwendigen Fällen kann Gewebe aus bereits Paraffin eingebettetem Material verwendet werden. Diese Methode der „Umbettung" ist jedoch mit einer Vielzahl von Artefakten behaftet und erlaubt nur eine eingeschränkte Beurteilung der ultrastrukturellen Veränderungen. Sie ist weitgehend ungeeignet zur Diagnose von Basalmembranveränderungen (M. Alport oder Thin-Basement-Membrane-Syndrom) oder zur Messung der Größe abgelagerter Fibrillen, da sich hier gegenüber dem direkt der elektronenmikroskopischen Verarbeitung zugeführten Material signifikante Unterschiede zeigen [9].

Für die folgenden Nierenerkrankungen ist eine endgültige Diagnose nur nach Durchführung elektronenmikroskopischer Untersuchungen möglich:
- Basalmembranveränderungen bei hereditären, Kollagen-IV-assoziierten Glomerulopathien,
- fibrilläre Glomerulopathien/Leichtkettenerkrankungen,
- Differenzierung der membranoproliferativen GN (Immunkomplex-MPGN vs. DDD),
- Fußfortsatzverschmelzung bei Minimal Change GN,
- Frühstadien der diabetischen Nephropathie,
- Speicherkrankheiten (z. B. M. Fabry),
- Stadieneinteilung der membranösen GN nach Ehrenreich und Churg.

## Standardisierter Befundbericht

Für die interdisziplinäre Kommunikation ist es hilfreich, sich bei der Befundung an ein Standardformat bzw. einen Auswertalgorithmus zu halten [6]. Üblicherweise sollte der Befundbericht folgende Informationen umfassen:
- Qualität der Nierenbiopsie (Zahl der Glomeruli und Vorhandensein von Arterien),
- systematische Beschreibung der morphologischen Veränderungen in allen drei Kompartimenten (Glomeruli, Tubulointerstitium, Gefäße),
- Ergebnisse der immunhistochemischen oder Immunfluoreszenzuntersuchungen,
- Ergebnisse der ergänzenden Elektronenmikroskopie (diese erfordern in der Regel mehr Zeit und werden deshalb meist nachgereiht).

Es ist hilfreich, zwei unterschiedliche Diagnosen zu verfassen:
- eine deskriptive Diagnose (z. B. mesangioproliferative GN) und
- eine endgültige Einordnung unter Berücksichtigung aller Zusatzuntersuchungen (Immunhistologie/Im-

munfluoreszenz, Elektronenmikroskopie) und der klinischen Informationen (z. B. IgA-GN).

## Genetische Nachweismethoden

Molekulargenetische Analysen zum Nachweis verschiedener Formen genetischer Glomerulopathien ergänzen heute oft die Nierenbiopsiediagnostik. Sie erfordern hochmolekulare DNA, wie sie aus einer Blutprobe oder ggf. nativem Gewebe gewonnen werden kann. Fragmentierte DNA aus fixiertem Gewebe ist dafür in der Regel ungeeignet. Die molekulargenetische Diagnostik ist gegenwärtig in einem methodischen Wandel begriffen. Standard ist nach wie vor die Sanger-Sequenzierung von PCR-Produkten. Sind größere genomische Deletionen/Duplikationen (ein oder mehrere Exons eines Gens) als Mutationen in einem Gen bekannt, dann wird sie ergänzt durch die Methode der „multiplex ligation-dependent probe amplification" (MLPA). Voraussetzung für ein Mutations-Screening mittels Sanger-Sequenzierung und ggf. MLPA ist eine möglichst gezielte Fragestellung, aufgrund derer diese zeit- und kostenaufwendigen Analysen auf eines oder wenige Gene beschränkt werden können. Als neue Möglichkeit der Untersuchung ganzer „Gen-Panels" können die „Next-Generation-Sequencing"-Technologien eingesetzt werden. Sie werden künftig auch in solchen Fällen eine genetische Diagnostik erlauben, in denen ein sehr breites Spektrum potenziell verantwortlicher Gene in Betracht kommt [18].

Grundsätzlich sind bei jeder Diagnostik im Hinblick auf monogene Glomerulopathien die geltenden Vorschriften und gesetzlichen Regelungen zu berücksichtigen. In Deutschland sind es die des Gendiagnostikgesetzes (GenDG), das insbesondere eine schriftliche Einwilligung des Patienten/gesetzlichen Vertreters fordert und genetische Beratung vorschreibt, wenn durch eine Genanalyse, aber auch Genproduktanalyse (das kann auch eine immunhistologische Untersuchung sein) hinsichtlich einer genetische bedingten Erkrankung untersucht werden soll [1].

## Datenbanken und Internet-Ressourcen

Die folgenden, meist auf Englisch verfassten Internetseiten widmen sich nephropathologischen Themen und liefern dem diagnostischen Nephropathologen aktuelle Informationen zu Erkrankungsbildern und neuen Entwicklungen wie Klassifikationen oder relevanten Publikationen.

Allgemeine, aber weit gefächerte Informationen bieten vor allem die Renal Pathology Society (RPS, http://www.renalpathsoc.org/) und die European Society of Pathology – nephropathology working group (http://www.nephropathology-esp.org/). Speziell für die nephropathologische Fortbildung bieten die Plattformen Nephropathology (http://www.nephro-pathology.com/) und Pathology Outlines (http://pathologyoutlines.com/kidney.html?TYPE=search&ZUI=208_01206H&DBID=pdq&SFMT=pdq_statement/1/0/0) Bilder und Beschreibungen besonders interessanter Fälle.

Für alle an Transplantationspathologie Interessierten stellen die Transplant Pathology Internet Services (http://tpis.upmc.com/) eine umfassende Informationsquelle dar.

Folgende Internetseiten und webbasierte Datenbanken können bei der Differenzialdiagnose einer genetisch bedingten Nephropathie und der Suche nach Möglichkeiten molekulargenetischer Diagnostik hilfreich sein:

- OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man; www.ncbi.nlm.nih.gov/omim): Katalog der Erkrankungen mit Mendel'scher Vererbung sowie bekannter humaner Krankheitsgene und -loci.
- Orphanet (www.orpha.net): Portal für seltene Erkrankungen, diagnostische Labors, Expertenzentren, Orphan Drugs etc.
- GeneTests (www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests): internationale Informationsplattform für Diagnostik und Forschung hinsichtlich seltener genetischer Erkrankungen; enthält GeneReviews für viele monogene Erkrankungen.
- Das humangenetische Qualitäts-Netzwerk (www.hgqn.org) auf den Seiten des Berufsverbands Deutscher Humangenetiker (BVDH): Liste der Diagnostikanbieter für molekulargenetische Untersuchungen und humangenetische Beratungsstellen im deutschsprachigen Raum.
- Internetseiten der deutschen (www.gfhev.de), österreichischen (www.oegh.at) und schweizerischen (www.sgmg.ch) Fachgesellschaften für Humangenetik bzw. medizinische Genetik: Liste humangenetischer Einrichtungen und Beratungsstellen.

## Literatur


1. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) (2009) Bundesgesetzblatt Teil I: 2009; 2529–2538
2. Amann K, Haas CS (2006) What you should know about the work-up of a renal biopsy. Nephrol Dial Transplant 21:1157–1161
3. Burkholder PM (1974) Atlas of human glomerular pathology. Correlative light, immunofluorescence and ultrastructural histology. Harper & Row, New York

4. Cameron JS, Hicks J (1997) The introduction of renal biopsy into nephrology from 1901 to 1961: a paradigm of the forming of nephrology by technology. Am J Nephrol 17:347–358
5. Caruntu ID, Covic A (2007) Renal corpuscle morphometry with increased reliability and high level of automation. Pathol Res Pract 203:9–20
6. Chang A, Gibson IW, Cohen AH, Weening JW, Jennette JC, Fogo AB (2012) Renal Pathology Society. A position paper on standardizing the nonneoplastic kidney biopsy report. Hum Pathol 43:1192–1196
7. Chapman JR (2012) Do protocol transplant biopsies improve kidney transplant outcomes? Curr Opin Nephrol Hypertens 21:580–586
8. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ (Hrsg) (1995) Renal disease: classification and atlas of glomerular diseases. Igaku-Shoin, New York
9. Collar J, Cattell V (1995) Paraffin-processed material is unsuitable for diagnosis of thin-membrane disease. Nephron 69:187–188
10. Furness PN (2000) Acp. Best practice no 160. Renal biopsy specimens. J Clin Pathol 53:433–438
11. Hergesell OH, Felten K, Andrassy K, Kühn K, Ritz E (1998) Safety of ultrasound-guided percutaneous renal biopsy-retrospective analysis of 1090 consecutive cases. Nephrol Dial Transplant 13:975–977
12. Iversen P, Brun C (1997) Aspiration biopsy of the kidney. J Am Soc Nephrol 8:1778–1787 (discussion 1778–1786)
13. Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (2007) Heptinstall's pathology of the kidney. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia
14. Kashgarian M (2006) The contribution of quantitative techniques including morphometry to renal diagnosis. Ultrastruct Pathol 30:339–343
15. Malangone JM, Abuelo JG, Pezzullo JC, Lund K, McGloin CA (1989) Clinical and laboratory features of patients with chronic renal disease at the start of dialysis. Clin Nephrol 31:77–87
16. Nasr SH, Markowitz GS, Goldstein CS, Fildes RD, D'Agati VD (2006) Hereditary nephritis mimicking immune complex-mediated glomerulonephritis. Hum Pathol 37:547–554
17. Paone DB, Meyer LE (1981) The effect of biopsy on therapy in renal disease. Arch Intern Med 141:1039–1041
18. Piscione TD, Licht C (2011) Genetics of proteinuria: an overview of gene mutations associated with nonsyndromic proteinuric glomerulopathies. Adv Chronic Kidney Dis 18:273–289
19. Richards NT, Darby S, Howie AJ, Adu D, Michael J (1994) Knowledge of renal histology alters patient management in over 40% of cases. Nephrol Dial Transplant 9:1255–1259
20. Tisher C, Brenner BM (Hrsg) (1994) Renal pathology. With clinical and functional correlations. J.B. Lippincott, Philadelphia
21. Weening JJ, Jennette JC (2012) Historical milestones in renal pathology. Virchows Arch 461:3–11
22. Zollinger HU, Mihatsch MJ (1978) Renal pathology in biopsy. Springer, Berlin

Kapitel 8

# Hereditäre und genetisch bedingte Glomerulopathien

8

*M. Zenker, K. Amann, R. Kain, H. Hopfer*

## Inhalt


Genetische Merkmale ..... 224

Ätiologie und Pathogenese ..... 224

Epidemiologie ..... 225

Primäre Glomerulopathien ..... 225

- Kongenitales nephrotisches Syndrom vom finnischen Typ (CNF) ..... 226
- Familiäres steroidresistentes nephrotisches Syndrom und familiäre fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS) ..... 227
- Kongenitales oder infantiles steroidresistentes nephrotisches Syndrom durch Podocin-Defekt ..... 229
- WT1-assoziierte Nephropathien ..... 230

Syndromale Formen nephrotischer Glomerulopathien . 233

- Nagel-Patella-Syndrom (Osteoonychodysplasie) ..... 234
- Pierson-Syndrom ..... 234
- Weitere seltene Syndrome mit glomerulärer Nephropathie ..... 235
  - *Syndrom mit kongenitaler Nephrose, interstitieller Lungenkrankheit und Epidermolysis bullosa* ..... 235
  - *Syndrom mit Nephrose, Schwerhörigkeit und prätibialer Epidermolysis bullosa* ..... 235
  - *Galloway-Mowat-Syndrom* ..... 235
  - *Myoklonus-Nephropathie-Syndrom* ..... 236
  - *Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie mit FSGS* ..... 236
  - *Immunoossäre Dysplasie Typ Schimke* ..... 237
  - *Steroidresistentes nephrotisches Syndrom mit sensoneuraler Hörstörung* ..... 237

Seltene Stoffwechselerkrankungen mit Glomerulopathie ..... 237

- Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase-Mangel (LCAT) ..... 237
- Morbus Fabry ..... 238

Glomerulopathien durch Basalmembrandefekte ..... 239

- Alport-Syndrom ..... 239
- Syndrom der dünnen Basalmembranen (DBS, TBMN; „beningne familiäre Hämaturie“) ..... 241

Genetische Formen sekundärer Glomerulopathien ..... 244

- Fibronektin-Glomerulopathie ..... 244
- Familiäre Amyloidnephropathie ..... 244
- Komplementerkrankungen ..... 245
  - *Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom* ..... 245
  - *Komplementvermittelte membranoproliferative Glomerulonephritis (oder C3-Nephropathie)* ..... 246

Literatur ..... 246


K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_8, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Genetische Merkmale

Genetische Faktoren spielen in der Pathogenese verschiedener glomerulärer Erkrankungen eine wichtige Rolle. Es ist dabei grundsätzlich zu unterscheiden zwischen monogenen Erkrankungen, bei denen Mutation(en) eines einzelnen Gens mit hoher Penetranz für die Manifestation des Phänotyps verantwortlich sind, und Erkrankungen mit polygen-multifaktorieller Pathogenese, in der verschiedene disponierende Erbanlagen einen variablen Beitrag leisten können, der für den einzelnen genetischen Faktor aber in der Regel schwach ist. Dieses Kapitel ist auf die monogenen Formen von Glomerulopathien fokussiert. Bei diesen liegt in der Regel ein Mendel'scher Erbgang (autosomal-dominant, autosomal-rezessiv oder X-gebunden) vor. Glomerulopathien mit mitochondrialer Vererbung gibt es vereinzelt im Kontext von Mitochondriopathien, wie dem MELAS-Syndrom, sind aber bisher nicht als isolierte Nierenerkrankungen beschrieben. Die Tatsache, dass es sich bei den monogenen Glomerulopathien prinzipiell um erbliche Erkrankungen handelt, bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass stets eine familiäre Häufung der Erkrankung vorliegen muss. So kommen viele rezessiv vererbte Glomerulopathien in einer Population mit geringer Familienstärke und niedriger Rate elterlicher Konsanguinität überwiegend als sporadische Fälle vor, und bei dominanten Formen kann aufgrund unvollständiger Penetranz oder Neumutation die Familienanamnese unauffällig sein. Umgekehrt ist aber die familiäre Häufung einer Glomerulopathie ein dringender Hinweis auf eine genetische Ätiologie, und die Verteilung der Betroffenen in der Familie gibt Auskunft über den wahrscheinlichsten Vererbungsweg. Wegen der Bedeutung genetischer Ursachen in der Gruppe der Glomerulopathien gehört daher eine gründliche Stammbaumanalyse stets zur Ursachenabklärung. Als weiterer möglicher Hinweis auf eine genetische Ursache ist das Manifestationsalter zu berücksichtigen [20]. So ist beispielsweise bei den nephrotischen Glomerulopathien eine genetisch nachweisbare, monogene Form umso wahrscheinlicher, je jünger Betroffene bei der Manifestation sind (Beispiel: kongenitales und infantiles nephrotisches Syndrom: 66 % [33] – FSGS des Erwachsenenalters: <10 %). Für eine genetische Ursache spricht auch das Vorliegen assoziierter Anomalien wie beispielsweise Hörstörungen, Augen- oder Genitalanomalien. Dies führt zur Unterscheidung syndromaler und isolierter genetisch bedingter Glomerulopathien.

Obwohl den verschiedenen Formen monogener Glomerulopathien oft bestimmte histopathologische Veränderungen (zum Teil auch namensgebend für manche Entitäten wie z. B. familiäre FSGS) zugeordnet werden können, sind diese jedoch meist wenig spezifisch und lassen weder eine zuverlässige Unterscheidung zu nichtgenetischen Formen noch eine Abgrenzung verschiedener genetischer Entitäten untereinander zu. Auch kann sich das Bild im Verlauf der Erkrankung wandeln. Immunhistologische Methoden erlauben generell bei genetisch bedingten renalen Erkrankungen allenfalls eine richtungsweisende Interpretation der morphologischen Veränderungen (z. B. bei Komplementdefekten, wie C3-Nephropathie oder „dense deposit disease"). Sie sind jedoch bei monogenen Glomerulopathien zum Nachweis des Expressionsdefizits eines bestimmten Genprodukts für die meisten Nephropathien in der Routine nicht verfügbar, unzuverlässig oder ungebräuchlich, und sie erlauben bei unauffälligem Befund auch niemals einen definitiven Ausschluss einer Diagnose. Daher erfordert die Diagnose einer genetisch bedingten Glomerulopathie die Gesamtbewertung von Klinik, Familienanamnese, Pathologie und – zur endgültigen Bestätigung – Molekulargenetik.

## Ätiologie und Pathogenese

Genetisch bedingte Glomerulopathien sind pathophysiologisch und strukturell Erkrankungen der glomerulären Filtrationsbarriere, deren wesentliche Komponenten das fenestrierte Kapillarendothel des glomerulären Kapillarkonvoluts, die glomeruläre Basalmembran und die Podozytenfüßchen mit ihren speziellen interzellulären Verbindungen, den Schlitzmembranen, sind. *Primäre genetische Glomerulopathien* werden durch Defekte oder Funktionsstörungen von Struktur-, Adhäsions- oder Signalproteinen verursacht, die zur Aufrechterhaltung der Integrität dieser komplexen, dynamischen Struktur essenziell sind (Abb. 8.1). Bei *sekundären genetischen Glomerulopathien* sind die glomerulären Strukturen nicht direkt, sondern indirekt durch Ablagerung und/oder Entzündung geschädigt [68].

Die Funktionsstörung der glomerulären Filtrationsbarriere führt zum Verlust der Permselektivität und damit zur vermehrten Passage makromolekularer Bestandteile des Blutes im Urin (Proteinurie mit der möglichen Folge eines nephrotischen Syndroms mit Hypoproteinämie und Ödembildung) und/oder dem Erscheinen von Blutzellen im Urin (Hämaturie, nephritisches Syndrom). Die meisten genetisch bedingten Glomerulopathien führen mit unterschiedlicher Dynamik durch die progressive glomeruläre Schädigung und den Verlust an Filtrationsoberfläche schließlich zum Nierenversagen. Die genetisch bedingten Glomerulopathien sind dabei grundsätzlich steroidresistent (bis auf einzelne beschriebene Ausnahmen). Defekte in Genen, deren Produkte nicht nur an der glomerulären Filtrationsbarriere eine essenzielle Funktion haben, führen zu syndromalen Erkrankungen mit einem charakteristischen Muster an Symptomen neben der Glomerulopathie.

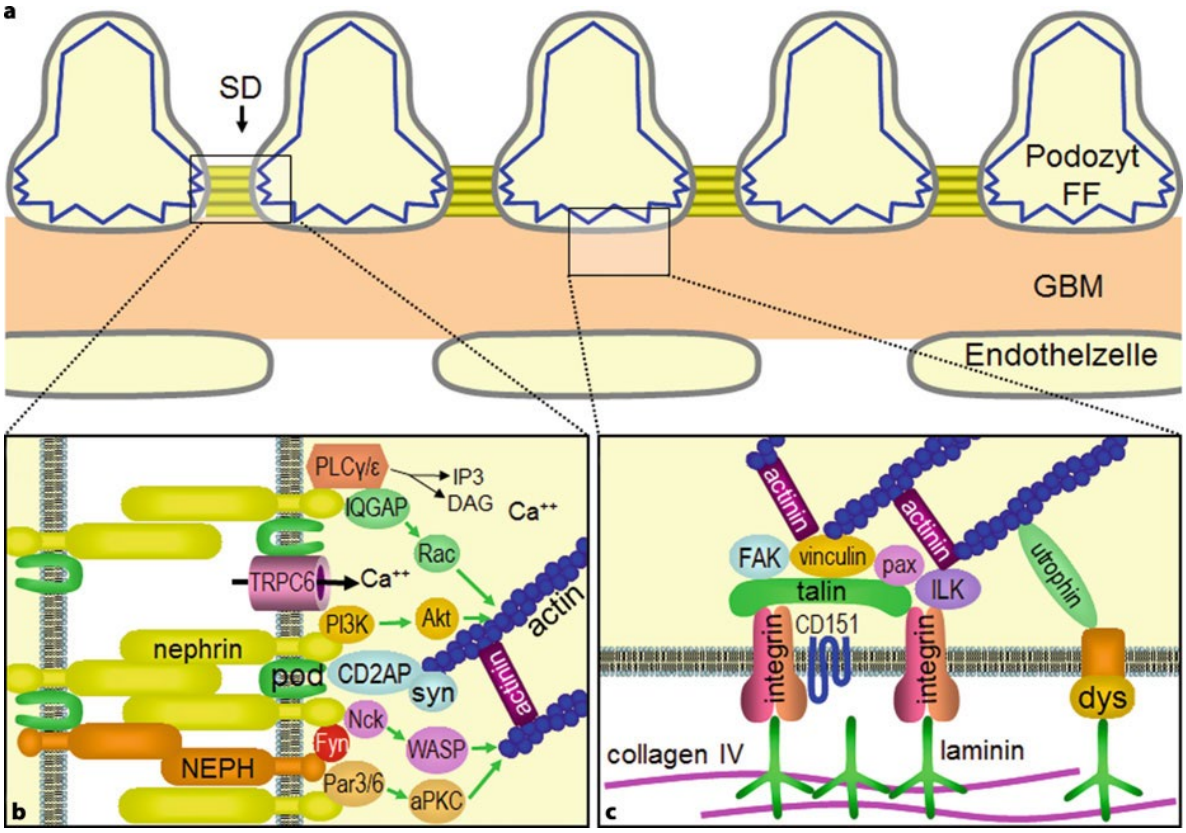



**Abb. 8.1** Darstellung der an der Erhaltung der Architektur der Deckzellfüßchen (**a**) wichtigsten Proteine und Proteinkomplexe der lateralen (**b;** Schlitzdiaphragma) und basalen (**c**) podozytären Zellmembran. *SD* Schlitzdiaphragma, *FF* Fußfortsatz, *GB* Glomeruläre Basalmembran. *aPKC* „atypical protein kinase C", *CD2AP* „CD2-associated protein", *dys* Dystroglycan, *fyn* „tyrosine-specific phosphotransferase", *IQGAP* „Ras GTPase-activating-like protein IQGAP1", *Nck* „non-catalytic region of tyrosine kinase adaptor protein", *NEPH* „NEPH1–3, Kin of IRRE-like protein 1–3" (KIRREL), *PAR* („partitioning-defective) proteins", *PI3K* Phosphoinositid-3-Kinase, *PLCγ/ε* Phospholipase C – „isoenzyme gamma und epsilon", *Rac* „Ras-related C3 botulinum toxin substrate (GTPase)", *syn* Synaptopodin, *TRCP6* „transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 6", *Pod* Podocin, *WASP* Wiskott-Aldrich-Syndrom-Protein

## Epidemiologie

Die einzelnen monogenen Glomerulopathien sind selten mit einer Prävalenz, die unter 1:50.000 und oft unter 1:1.000.000 liegt. In der Gesamtheit sind sie aber für einen nicht unbeträchtlichen Teil der Glomerulopathien verantwortlich. Seltene autosomal-rezessiv vererbte Erkrankungen kommen generell in Populationen mit erhöhter Rate elterlicher Konsanguinität häufiger vor. Für bestimmte rezessive Erkrankungen gibt es auch Häufungen aufgrund von Founder-Effekten (z. B. erhöhte Prävalenz des kongenitalen nephrotischen Syndroms in Finnland, sog. finnischer Typ).

## Primäre Glomerulopathien

Der Begriff beschreibt eine extrem heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch glomeruläre Proteinurie bis hin zum Vollbild des nephrotischen Syndroms (große Proteinurie, Hypoproteinämie, Ödeme) geprägt sind. Man spricht von einem *kongenitalen* nephrotischen Syndrom, wenn die Symptomatik bei Geburt oder in den ersten drei Lebensmonaten auftritt und von einem *infantilen* nephrotischen Syndrom, bei Beginn des nephrotischen Syndroms zwischen dem vierten und vor Ende des zwölften Lebensmonats. In zwei Drittel der Fälle mit Manifestation im ersten Lebensjahr lässt sich eine genetische Ursache ermitteln [32]. Die histopathologische Präsentation ist sehr variabel mit der Glomerulosklerose als gemeinsames Endstadium praktisch aller Erkrankungen aus der Gruppe. Das Ausmaß glomerulosklerotischer Veränderungen korreliert dabei positiv

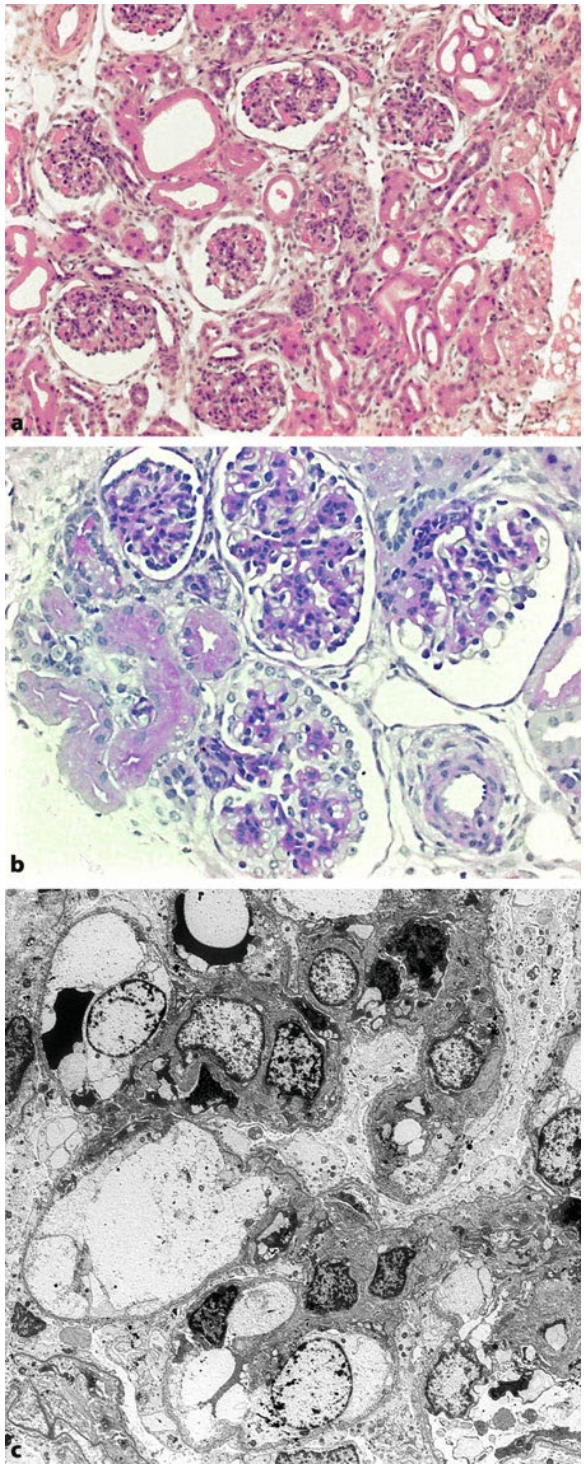



**Abb. 8.2a–c** Kongenitales nephrotisches Syndrom vom finnischen Typ. **a** Frühstadium mit einzelnen dilatierten proximalen Tubuli. **b** Späteres Stadium mit segmentaler und globaler Glomerulosklerose (PAS). **c** Elektronenmikroskopisch nachweisbarer flächiger und vollständiger Verlust der Podozytendeckzellfüßchen

mit dem Grad der globalen Nierenfunktionseinschränkung (Minderung der glomerulären Filtrationsrate) und negativ mit der Schwere des renalen Proteinverlusts.

## Kongenitales nephrotisches Syndrom vom finnischen Typ (CNF)

**Definition.** Es handelt sich um ein ausgeprägtes steroidresistentes nephrotisches Syndrom Neugeborener (mit Beginn innerhalb der ersten drei Lebensmonate), bedingt durch Mutationen im NPHS1-Gen (codierend für Nephrin) [43].

**Epidemiologie.** Die Erkrankung kommt aufgrund eines Founder-Effekts in Finnland gehäuft vor (dort Prävalenz unter Neugeborenen ~1:10.000), wird aber mit geringerer Prävalenz auch anderswo beobachtet. Etwa 40 % der Fälle eines kongenitalen nephrotischen Syndroms werden durch Mutationen im NPHS1-Gen verursacht.

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Das kongenitale nephrotische Syndrom vom finnischen Typ (OMIM: 256300) ist eine autosomal-rezessiv vererbte nephrotische Glomerulopathie mit früher Manifestation. Die Krankheit wird durch Mutationen im NPHS1-Gen verursacht, das für Nephrin codiert. Über 100 verschiedene Mutationen sind bekannt. Nephrin ist ein Transmembranprotein der Immunglobulinfamilie und spezifisch an der Schlitzmembran exprimiert, wo seine extrazellulären Domänen zwischen den Fußfortsätzen benachbarter Podozyten eine reißverschlussartige Verzahnung zeigen. Ohne Nephrin können Podozyten keine regelrechten Fußfortsätze und auch keine Schlitzmembranen bilden [59, 80]. Nephrin hat neben seinen Funktionen als Strukturkomponente der Schlitzmembran [79] wichtige Aufgaben als Signalmolekül, die noch nicht vollständig geklärt sind [65].

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Der Aufbau des Nierengewebes ist regelrecht. Im Frühstadium ist der auffälligste Befund fokal dilatierte proximale Tubuli im Bereich der Rinden-Mark-Grenze (Abb. 8.2a). Diese Mikrozysten finden sich in ~75 % der Fälle. Im Verlauf sind sie auch in der äußeren Rinde nachweisbar und es entwickelt sich zunehmend eine interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie, z. T. mit einem lymphoplasmazellulären Begleitinfiltrat. Die Glomeruli sind zunächst normal. Das Ausmaß an unreifen Glomeruli entspricht dem Gestationsalter bei Geburt. Später kommt es zu einer mesangialen Zell- und Matrixvermehrung und zur Ausbildung von segmentalen und globalen Glomerulosklerosen (Abb. 8.2b). Häufig sind periglomeruläre Fibrosierungen erkennbar [35].

*Immunhistochemie:* Spezifische Immunglobulin- oder Komplementablagerungen sind nicht nachweisbar.

*Elektronenmikroskopie:* Die Podozyten zeigen einen flächigen, vollständigen Verlust der Podozytendeckzellfüßchen (Abb. 8.2c). Schlitzmembranen zwischen Podozyten lassen sich nicht nachweisen [35].

**Differenzialdiagnose.** Bei Auftreten eines frühkindlichen nephrotischen Syndroms sind andere (genetische) Ursachen einer glomerulären Minimalläsion und fokalen segmentalen Glomerulosklerose abzugrenzen. Bei isoliertem, kongenitalem oder infantilem nephrotischen Syndrom ist das steroidresistente nephrotische Syndrom durch Podocin-Defekt die wichtigste genetische Differenzialdiagnose.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** In der typischen Konstellation eines Neugeborenen mit nephrotischem Syndrom, normalen Retentionswerten und gering veränderter oder sogar normal erscheinender glomerulärer Morphologie ist die Diagnose eines kongenitalen nephrotischen Syndroms vom finnischen Typ die wahrscheinlichste und sollte durch eine molekulargenetische Analyse des Kindes (evtl. unter Einbeziehung beider Eltern) abgeklärt werden. Typisch ist die neonatale, oft sogar fetale Manifestation des nephrotischen Symptomenkomplexes. Die Plazenta ist ödematös vergrößert und übertrifft mit ihrem Gewicht das Gewicht des oft frühgeborenen Kindes. Durch die fetale Proteinurie ist auch das α-Fetoprotein im Fruchtwasser deutlich erhöht (früher pränataldiagnostisch genutzt, ist aber nicht 100 % sensitiv und gilt auch für andere, sich bereits intrauterin manifestierende Glomerulopathien). Postnatal imponieren die Konsequenzen und Komplikationen des massiven renalen Proteinverlusts, vor allem Ödeme, Infektionsanfälligkeit und erhöhtes Thromboserisiko [40]. Eine Hypothyreose, bedingt durch Verlust des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG), ist ebenfalls häufig. Dagegen bleiben die Retentionsparameter als Zeichen der exkretorischen Nierenfunktion zunächst normal. Im Spontanverlauf tritt beim kongenitalen nephrotischen Syndrom vom finnischen Typ das terminale Nierenversagen im Alter zwischen 3 und 8 Jahren auf [47].

Die Therapie umfasst regelmäßige Albumin-Infusionen, Immunglobulinsubstitution, proteinreiche salzarme Ernährung, Thyroxin- und Vitaminsubstitution und die Prävention von Infektionen und thromboembolischen Komplikationen. Bei unbefriedigendem konservativen Management des renalen Proteinverlusts kann die Entscheidung zur bilateralen Nephrektomie mit nachfolgender Dialyse/Nierentransplantation auch schon im Stadium suffizienter Nierenfunktion notwendig werden [46]. In ca. 30 % der Fälle kommt es zu einem Rezidiv des nephrotischen Syndroms, das durch Autoantikörper gegen das Nephrin bedingt ist [46].

Ausnahmsweise können NPHS1-Mutationen auch mit milderen Verläufen unter dem Bild des steroidresistenten nephrotischen Syndroms des Kindesalters oder sogar der FSGS mit adulter Manifestation assoziiert sein [70]. Ursache sind wahrscheinlich Mutationen, die noch eine Restfunktion des Nephrinproteins ermöglichen.

## Familiäres steroidresistentes nephrotisches Syndrom und familiäre fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS)

**Definition.** Das familiäre steroidresistente nephrotische Syndrom umfasst eine äußerst heterogene Gruppe genetisch bedingter Glomerulopathien, die in Tab. 8.1 aufgelistet werden.

In der Literatur werden der klinische Begriff steroidresistentes nephrotisches Syndrom und der pathologische Terminus fokal-segmentale Glomerulosklerose zum Teil für die gleichen Erkrankungen verwendet. In der genetischen Klassifikation wurden die unterschiedlichen genetischen Entitäten als NPHS bzw. FSGS je nach der ersten Bezeichnung in der Literatur eingeordnet. Sie umfassen ein überlappendes Spektrum genetisch bedingter glomerulärer (podozytärer) Nierenerkrankungen.

**Epidemiologie.** Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung ist nicht bekannt. Die meisten in Tab. 8.1 genannten genetischen Entitäten sind extrem selten und machen weniger als 2 % des gesamten Patientenkollektivs mit steroidresistentem nephrotischen Syndrom bzw. FSGS aus. Beim steroidresistenten nephrotischen Syndrom im ersten Lebensjahr spielen NPHS2-Mutationen quantitativ die größte Rolle [33]. Die NPHS2-assoziierte Nephropathie ist in einem separaten Kapitel dargestellt (s. dort).

**Genetik, Ätiologie, Pathogenese.** Die genetischen Ursachen umfassen neben den in Tab. 8.1 genannten auch noch milde Mutationen im NPHS1-Gen, das typischerweise für das kongenitale nephrotische Syndrom vom finnischen Typ verantwortlich ist (s. dort). NPHS4 und NPHS5 sind seltenere isolierte Varianten syndromaler Glomerulopathien. Für die FSGS5 gibt es ebenfalls eine allelische syndromale Erkrankung mit assoziierter Neuropathie. Der Anteil monogener Ursachen nimmt mit zunehmendem Manifestationsalter deutlich ab. Bei familiären Fällen von FSGS mit dominantem Vererbungsmuster (also Fällen mit dringendem Hinweis auf eine genetische Ursache) sind INF2 und TRPC6 die am häufigsten mutierten Gene. Sie machen in dieser Gruppe etwa 15 % bzw. 5 % aus [11, 70]. Dagegen gelingt bei sporadischen Fällen mit

**Tab. 8.1** Genetische und klinische Heterogenität des familiären steroidresistenten nephrotischen Syndroms und der familiären fokal-segmentalen Glomerulosklerose (FSGS)

| Symbol | OMIM | Bezeichnung | Vererbung | Erkrankungsalter | Gen (Genprodukt) |
|---|---|---|---|---|---|
| NPHS2 | 600995 | Steroidresistentes nephrotisches Syndrom (Typ 2) | AR | 0–10 Jahre | PDCN (Podocin) |
| NPHS3 | 610725 | Früh manifestierendes nephrotisches Syndrom (Typ 3) | AR | – | PLCE1 (Phospholipase Cε1) |
| NPHS4 | 256370 | WT1-assoziiertes isoliertes nephrotisches Syndrom (Typ 4) | AR | 0–5 Jahre | WT1 (Wilms-Tumor-Suppressorgen) |
| NPHS5 | 614199 | Nephrotisches Syndrom mit und ohne Augenanomalien (Typ 5) | AR | 0–5 Jahre | LAMB2 (Laminin β2) |
| NPHS6 | 614196 | Nephrotisches Syndrom Typ 6 | AR | 5–15 Jahre | PTPRO (Protein-Tyrosin-Phosphatase O/glomeruläres epitheliales Protein 1, GLEPP1) |
| NPHS7 | 615008 | Nephrotisches Syndrom Typ 7 mit membranoproliferativer Glomerulonephritis | AR | 1–15 Jahre | DGKE (Diacylglycerol-Kinase ε) |
| NPHS8 | 615244 | Nephrotisches Syndrom Typ 8 | AR | 0–2 Jahre | ARHGDIA (Rho-GDP-dissociation inhibitor α) |
| NPHS9 | 615573 | Nephrotisches Syndrom Typ 9 | AR | 5–20 Jahre | ADCK4 („AARF domain-containing kinase 4“) |
| FSGS1 | 603278 | Fokal-segmentale Glomerulosklerose Typ 1 | AD | – | ACTN4 (α-Actinin 4) |
| FSGS2 | 603965 | Fokal-segmentale Glomerulosklerose Typ 2 | AD | 5–20 Jahre | TRPC6 („transient receptor potential cation channel C6“) |
| FSGS3 | 607832 | Fokal-segmentale Glomerulosklerose Typ 3 | AD | – | CD2AP (CD2-assoziiertes Protein) |
| FSGS5 | 613237 | Fokal-segmentale Glomerulosklerose Typ 5 | AD | – | INF2 (Formin) |
| FSGS6 | 614131 | Fokal-segmentale Glomerulosklerose Typ 6 | AD | – | MYO1E (Myosin 1E) |

*AR autosomal-rezessiv; AD autosomal-dominant; NPHS4 ist allelisch zu Densy-Drash- und Frasier-Syndrom; NPHS5 ist allelisch zum Pierson-Syndrom.*

FSGS des Jugend- und Erwachsenenalters nur selten (unter 10 %) der Nachweis einer monogenen Ursache. Die Erforschung genetischer Faktoren ist keineswegs abgeschlossen. Einerseits gibt es für die familiäre FSGS Hinweise auf die Existenz weiterer, bisher noch nicht identifizierter Gene [24]. Andererseits ist damit zu rechnen, dass es auch verschiedene genetische Suszeptibilitätsfaktoren für die FSGS im Sinne einer multifaktoriellen Pathogenese gibt, die für die meisten Fälle von FSGS zutreffen dürfte. Als genetischer Risikofaktor für die FSGS in der afroamerikanischen Bevölkerung (FSGS4-Suszeptibilitätslokus) wurde im Jahr 2009 ein Risiko-Haplotyp des MYH9-Gens identifiziert [44], bis sich später herausstellte, dass in Wirklichkeit zwei Varianten des benachbarten APOL1-Gens – die wegen ihrer Eigenschaft, eine Resistenz gegenüber Trypanosomeninfektionen zu vermitteln, einer positiven Selektion in der afrikanischen Population unterlagen – das erhöhte Risiko für die Nephropathie mit sich bringen [22]. In der Diagnostik spielt der Nachweis solcher

verhältnismäßig schwachen genetischen Suszeptibilitätsfaktoren, die auch bei Gesunden häufig angetroffen werden können, aufgrund ihrer geringen Penetranz und dem damit verbundenen niedrigen prädiktiven Wert keine Rolle.

Pathophysiologisch können die Erkrankungen aus dem Spektrum steroidresistentes nephrotisches Syndrom/familiäre FSGS als „Podozytopathien" verstanden werden [15]. Die beteiligten Gene für die monogenen NPHS- und FSGS-Formen codieren sämtlich für Struktur- oder Signalmoleküle des Podozyten. Eine gestörte Aktin-Zytoskelett-Dynamik scheint eine wesentliche pathophysiologische Rolle zu spielen [82].

**Morphologie.** *Mikroskopie und Elektronenmikroskopie:* Die histologischen und ultrastrukturellen Veränderungen sind in der Gruppe des familiären steroidresistenten nephrotischen Syndroms/FSGS wenig spezifisch und lassen weder eine Unterscheidung der verschiedenen genetischen Ätiologien noch eine Abgrenzung zu nichtgenetischen/multifaktoriell bedingten Formen zu. Die histologische Präsentation scheint eher vom Zeitpunkt der Biopsieentnahme im Krankheitsverlauf und der individuellen Dynamik des Erkrankungsprozesses abhängig zu sein. Sie reicht von „minimal changes" über das Bild der FSGS, das die typischste Histopathologie in der Gruppe zu sein scheint, bis hin zur diffusen Mesangialsklerose.

*Immunhistochemie:* Spezifische Immunglobulin- oder Komplementablagerungen sind nicht nachweisbar. Immunhistologische Methoden zur Eingrenzung der genetischen Ätiologie stehen in der Routine nicht zur Verfügung und sind insbesondere für die dominanten FSGS-Formen auch kaum denkbar, da die zugrunde liegenden Mutationen abnorme Funktionen des Genprodukts vermitteln und keine fehlende Expression.

**Differenzialdiagnosen.** Abzugrenzen sind andere genetische Ursachen eines kongenitalen oder infantilen nephrotischen Syndroms, sowie genetische und nichtgenetische progressive Nephropathien. Innerhalb der Gruppe der monogenen Glomerulopathien mit einer Manifestation aus dem Spektrum steroidresistentes nephrotisches Syndrom/FSGS gelingt die spezifische Diagnose durch den Nachweis einer heterozygoten (dominante Formen) oder homozygoten/Compoundheterozygoten Mutation (rezessive Formen) in einem der in Tab. 8.1 genannten Gene. Für die Priorisierung der zu untersuchenden Gene können Manifestationsalter oder Stammbauminformation (Vererbungsmuster) helfen. Beim steroidresistenten nephrotischen Syndrom und der FSGS sollten vor allem die frühe Manifestation innerhalb der ersten Lebensjahre und das mehrfache Auftreten von Krankheitsfällen innerhalb einer Familie Anlass für eine genetische Abklärung sein.

Beim infantilen steroidresistenten nephrotischen Syndrom (Manifestation im ersten Lebensjahr) spielen NPHS1- und NPHS2-Mutationen mit Abstand die größte Rolle [33] (s. unten). Bei der familiären FSGS mit autosomal-dominanter Vererbung sollten allen voran INF2 und TRPC6 analysiert werden. Die neuen molekulargenetischen Technologien (Analyse großer Gen-Panels mittels „Next-Generation-Sequenzierung") werden es künftig technisch möglich machen, auch bei sporadischen Fällen und bei fehlender Eingrenzung auf einen bestimmten Typ solche mit monogener Ursache zu identifizieren.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Proteinurie mit oder ohne dem Vollbild des nephrotischen Syndroms, sowie das progressive Nierenversagen sind die Hauptsymptome der heterogenen Krankheitsgruppe. Die Manifestation reicht vom ersten Lebensjahr bis ins (meist jüngere) Erwachsenenalter mit Unterschieden im Manifestationsgipfel, aber breiter Überlappung zwischen den verschiedenen genetischen Entitäten, wobei die rezessiven Formen im Mittel ein jüngeres Erkrankungsalter zeigen (s. Tab. 8.1). Auch die Art der Manifestation variiert, selbst innerhalb von Familien. Grundsätzlich ist die frühe kindliche Manifestation häufiger mit dem Vollbild des nephrotischen Symptomenkomplexes (massiver Proteinverlust, Ödeme, Hypoproteinämie) assoziiert, während bei der adulten Manifestation – typischerweise unter dem nephropathologischen Bild der FSGS – oft nur ein mäßiger renaler Proteinverlust mit kompensierter Hypalbuminämie vorliegt und die progrediente Niereninsuffizienz klinisch im Vordergrund steht.

Eine völlige Steroidresistenz ist in der Gruppe typisch, aber kein absolut obligatorisches Zeichen. So wurde vor allem für die sehr seltenen rezessiven Formen NPHS3 [23], NPHS6 [65] und NPHS7 in einigen Fällen ein partielles Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie mit Steroiden/Immunsuppressiva beschrieben.

Im Folgenden werden ausgesuchte morphologische Manifestationsformen der häufigsten Ursachen des familiären nephrotischen Syndroms vorgestellt.

## Kongenitales oder infantiles steroidresistentes nephrotisches Syndrom durch Podocin-Defekt

**Definition.** Es handelt sich um ein nephrotisches Syndrom, verursacht durch biallelische Mutationen im NPHS2-Gen (codierend für Podocin).

**Epidemiologie.** Insgesamt werden 10–30 % der pädiatrischen Fälle von nephrotischem Syndrom durch

NPHS2-Mutationen verursacht. Etwa 40 % der kongenitalen und 35 % der infantilen Fälle können so erklärt werden [33].

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Das durch NPHS2-Mutationen bedingte steroidresistente nephrotische Syndrom (OMIM 600995) wird autosomal-rezessiv vererbt. Podocin, ein Membranprotein, das ausschließlich in Podozyten vorkommt, ist essenziell für die Struktur der Fußfortsätze. Das Genprodukt Podocin ist ein unmittelbarer Interaktionspartner des Nephrins [13], was die klinische Überlappung der beiden Entitäten erklärt.



**Morphologie.** *Mikroskopie:* Es finden sich glomeruläre Minimalläsionen („minimal changes") oder einer fokal segmentalen Sklerose (Abb. 8.3a,b).

*Immunhistochemie:* Spezifischen Immunglobulin- oder Komplementablagerungen sind nicht nachweisbar (Abb. 8.3c).

*Elektronenmikroskopie:* Die Podozyten zeigen einen weitgehenden oder vollständigen Verlust der Deckzellfüßchen (Abb. 8.3d).

**Differenzialdiagnose.** Das Bild einer Minimalveränderung oder fokal segmentalen Glomerulosklerose muss differenzialdiagnostisch von anderen möglichen Ursachen, wie z. B. der Nephrose vom finnischen Typ abgegrenzt werden.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Die Patienten entwickeln in der frühen Kindheit eine große Proteinurie oder ein nephrotisches Syndrom. Der Manifestationsgipfel der NPHS2-assoziierten Nephropathie liegt etwas später als der für das kongenitale nephrotische Syndrom vom finnischen Typ (NPHS1), aber auch homozygote oder Compound-heterozygote NPHS2-Mutationsträger können durchaus bereits in den ersten 3 Lebensmonaten klinisch auffällig werden (definitionsgemäß spricht man dann von einem kongenitalen nephrotischen Syndrom). Einzelne Betroffene fallen dagegen erst als Adoleszenten oder im jungen Erwachsenenalter auf. Die Erkrankung spricht nicht auf die Gabe von Glukokortikoiden oder anderen Immunsuppressiva an. Die meisten Fälle verlaufen progredient und führen innerhalb weniger Jahre zu einer terminalen Niereninsuffizienz. In einem Teil der Patienten kommt es nach einer Transplantation zu einem Rezidiv der Erkrankung [13].

## WT1-assoziierte Nephropathien

**Definition.** Es handelt sich um glomerulopathische Erkrankungen, die mit heterozygoten Mutationen des Wilms-Tumor-Suppressorgens WT1 einhergehen und [61] sich meist als infantiles nephrotisches Syndrom mit diffuser Mesangialsklerose und rasch progredienter Niereninsuffizienz manifestieren. Sie treten isoliert (NPHS4: WT1-assoziiertes isoliertes nephrotisches Syndrom, isolierte diffuse Mesangialsklerose, OMIM 256370) oder in Verbindung mit einem Denys-Drash-Syndrom (Pseudohermaphroditismus masculinus, Nephropathie, Wilms-Tumor) oder einem Frasier-Syndrom auf (s. unten). Die isolierte WT1-assoziierte Nephropathie kann als inkomplette Form eine Denys-Drash-Syndroms angesehen werden und wird überwiegend bei einem 46,XX-Karyotyp (weiblich) beobachtet, dem – bei Ausbleiben der Tumormanifestation – Genitalfehlbildungen als eines der drei Kardinalsymptome fehlen.

**Epidemiologie.** Die genaue Prävalenz der seltenen WT1-assoziierten Nephropathien ist nicht bekannt. Betroffen sind typischerweise Säuglinge oder Kleinkinder.

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Diese WT1-assoziierten Glomerulopathien sind prinzipiell autosomal-dominant erblich. Meistens handelt es sich aber um sporadische Fälle aufgrund von Neumutationen. WT1 hat die Funktion eines Transkriptionsfaktors, der für die Differenzierung von Nieren und Gonaden wichtig ist und jenseits der Organogenese insbesondere in Podozyten exprimiert bleibt [60]. Die genaue Pathogenese der WT1-assoziierten Glomerulopathien ist nicht bekannt. Im Gegensatz zu den WT1-Mutationen, die für familiäre Wilms-Tumoren verantwortlich sind, haben die spezifischen, mit Nephropathien assoziierten WT1-Mutationen wahrscheinlich dominant-negative Effekte [30].

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Auffällig ist schon im frühen Stadium eine deutliche Vermehrung der mesangialen Matrix, die die Glomeruli diffus und global betrifft. Oft imponiert das Mesangium knotig bzw. ballartig. Die aufliegenden Podozyten erscheinen hypertrophiert und proliferiert und bilden häufig so genannte Pseudo-Halbmonde aus. Im Verlauf entwickeln sich neben segmentalen auch zahlreiche globale Glomerulosklerosen. Typisch ist eine zonale Gliederung mit den schwersten Schäden in der äußeren Nierenrinde. Begleitend kommt es zu einer Tubulusatrophie und interstitiellen Fibrose, häufig mit Ausbildung von Mikrozysten und intratubulären Eiweißzylindern [27, 28].

*Immunhistochemie:* Mesangial sind uncharakteristische Ablagerungen von IgM, C1q und C3 nachweisbar.

*Elektronenmikroskopie:* Die vermehrte mesangiale Matrix ist stark verbreitert und engt die Kapillarlichtungen ein. Innerhalb der Matrix sind häufig fibrilläre Strukturen nachweisbar. Die glomerulären Basalmembranen können verdickt und aufgesplittert sein. Die

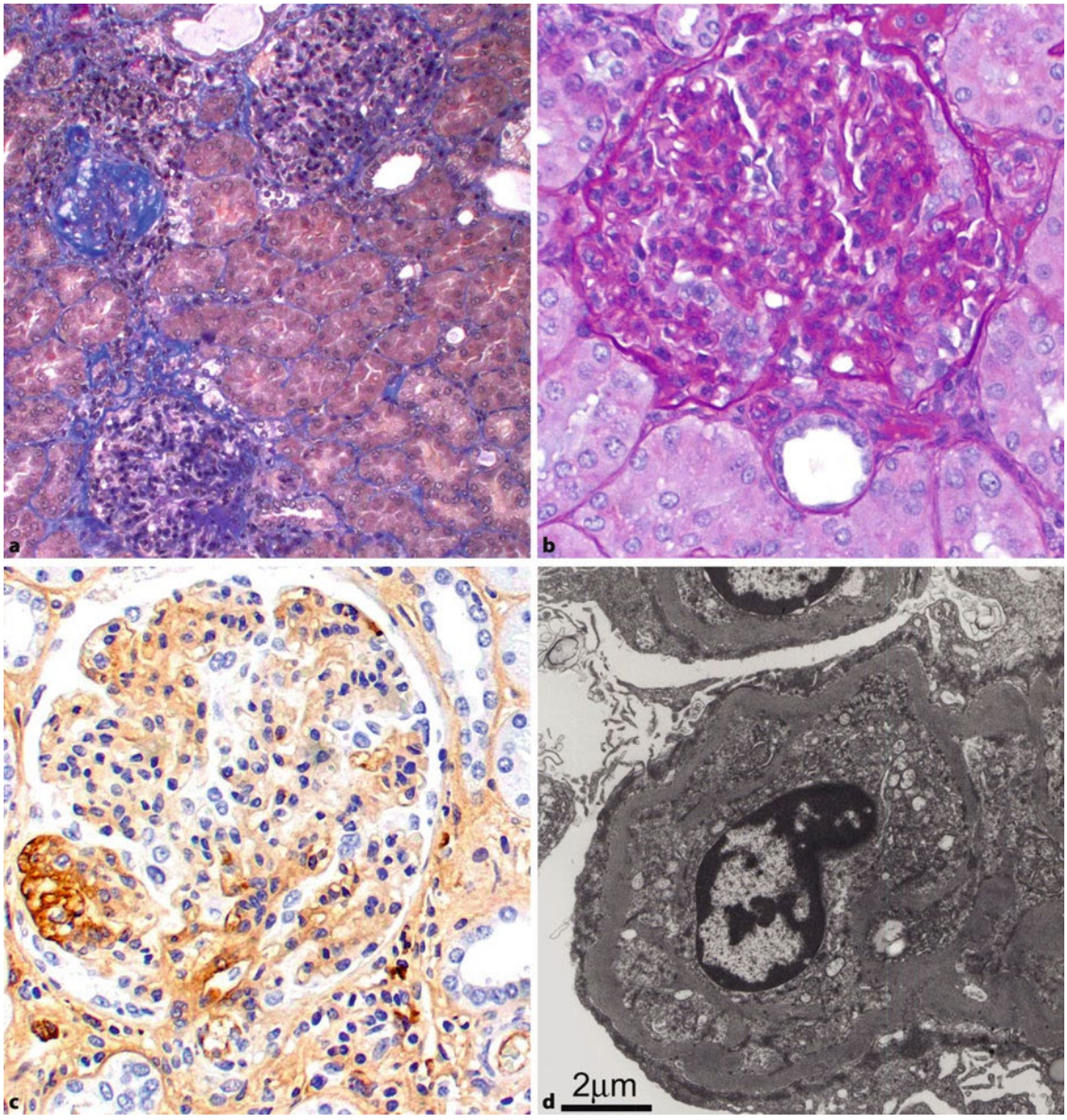



**Abb. 8.3a–d** Kongenitales nephrotisches Syndrom durch Podocin-Defekt. **a** Die Glomeruli zeigen eine mesangiale Matrixverbreiterung und segmentale Sklerosen (SFOG) mit (**b**) Aktivierung der Podozyten (PAS). **c** Immunhistochemisch kann unspezifisch IgM in den Sklerosen nachgewiesen werden. **d** Die Fußfortsätze der Podozyten sind abgeflacht, manchmal sieht man im Bereich der Sklerosen Basalmembranduplikaturen

Podozyten zeigen einen partiellen oder weitgehenden Verlust der Deckzellfüßchen.

**Differenzialdiagnose.** Die diffuse mesangiale Sklerose muss von anderen Formen eines kongenitalen und infantilen nephrotischen Syndroms unterschieden werden. Die Ursache der isolierten diffusen mesangialen Sklerose ist nicht in allen Fällen klar. Teilweise können Mutationen in anderen Genen, wie PLCE1-Gen (Phospholipase C epsilon) oder im LAMB2-Gen (Laminin beta2) nachgewiesen werden. Selten besteht eine Assoziation mit einer Zytomegalievirusinfektion. Von der isolierten WT1-assoziierten Mesangialsklerose müssen die syndromalen WT1-assoziierten Erkrankungen Denys-Drash-Syndrom und Frasier-Syndrom abgegrenzt werden:

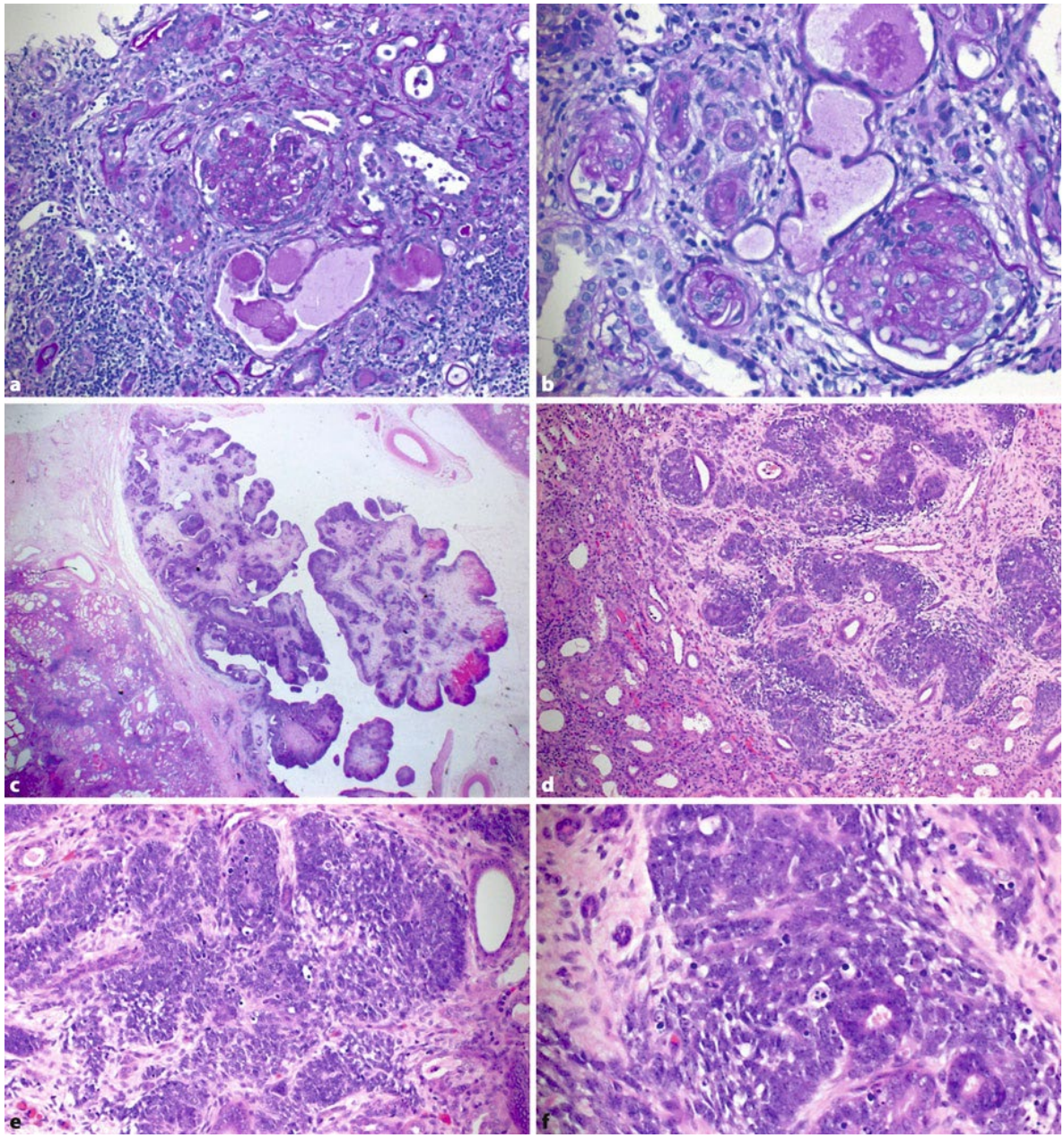



**Abb. 8.4a–f** Denys-Drash-Syndrom. **a,b** Diffuse und meist globale Mesangialsklerose der Glomeruli mit Pseudohalbmondbildungen. **c–f** Fortgeschrittene Tubulusatrophie mit ausgeprägter interstitieller Fibrose und Ausbildung von Mikrozysten (**c**)

Das *Denys-Drash-Syndrom* (Abb. 8.4) (OMIM: 194080) ist die häufigere Spielart und gekennzeichnet durch die Kombination von diffuser Mesangialsklerose (DMS), Genitalanomalien im männlichem Geschlecht im Sinne eines Pseudohermaphroditismus masculinus und einem deutlich erhöhtem Nephroblastomrisiko. Die Glomerulopathie entwickelt sich typischerweise in den ersten Lebensmonaten, meist unter dem histopathologischen Bild der DMS. Das Nierenversagen tritt innerhalb der ersten Lebensjahre ein. Inkomplette Formen des Syndroms kommen vor. Bei den verantwortlichen Mutationen im WT1-Gen handelt es sich fast ausschließlich um spezifische Missense-Mutationen in Exon 8 oder 9, die wahrscheinlich die DNA-Bindungseigenschaften des Zinkfingerproteins verändern.

Das *Frasier-Syndrom* (OMIM: 136680) ist gekennzeichnet durch die Assoziation einer Gonadendysgenesie und einer Glomerulopathie, die klinisch relativ

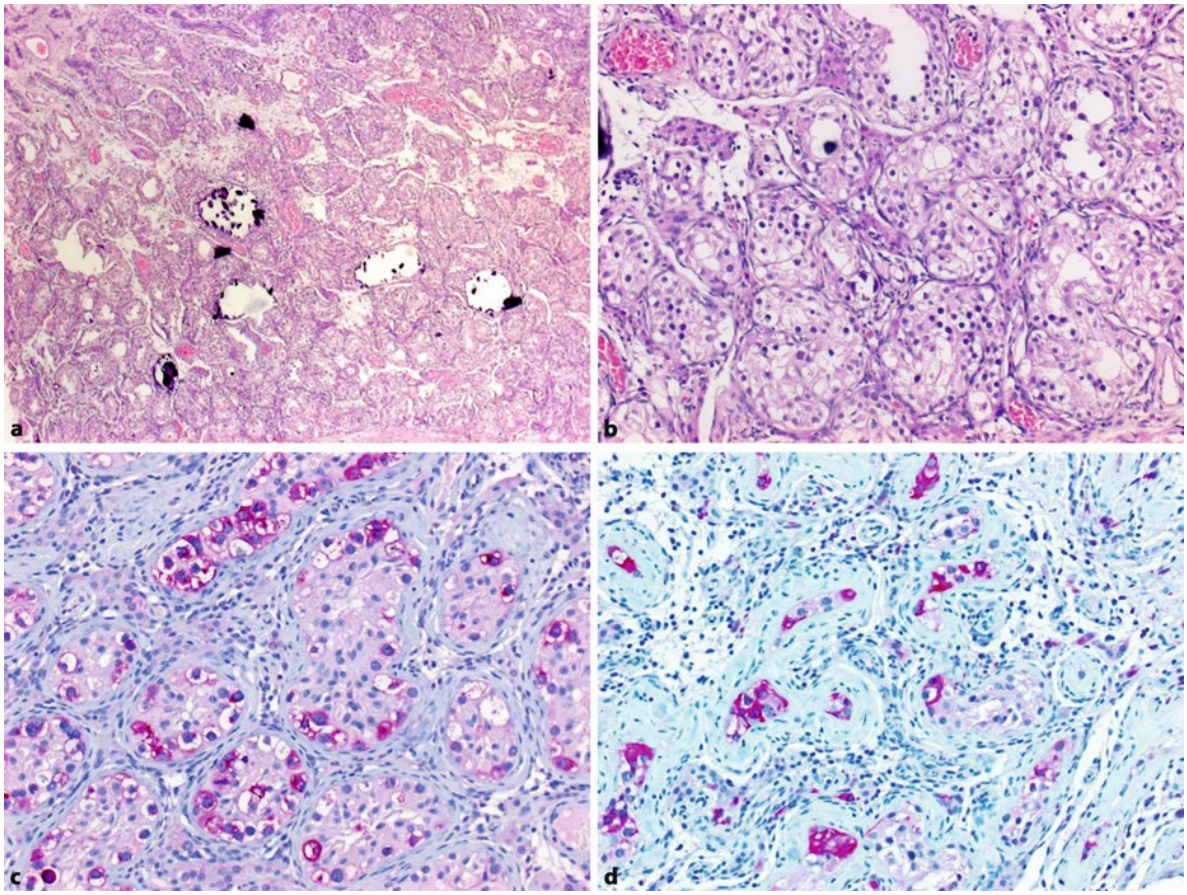



**Abb. 8.5a–d** Frasier-Syndrom. **a–d** Dysgenetische Gonaden mit (**a**) Verkalkungen und (**b**) Ausbildung einer intratubulären Keimzellneoplasie, immunpositiv für (**c**) PLAP und (**d**) Zytokeratin

mild verläuft (Beginn im Kleinkindalter, terminale Niereninsuffizienz in der Adoleszenz oder erst im Erwachsenenalter) und histopathologisch als minimale Veränderungen bis hin zur FSGS imponiert. Die Gonadendysgenesie führt bei männlichem Kerngeschlecht zum „sex-reversal" (männlicher Pseudohermaphroditismus), bei weiblichem Karyotyp wird sie meist erst durch die primäre Amenorrhoe erkannt. Es besteht ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Gonadoblastoms in den dysgenetischen Gonaden (Abb. 8.5). Die verantwortlichen Mutationen liegen ausschließlich im Intron 9 in einer alternativen Spleißstelle und führen zum Verlust der sog. WT1+KTS-Isoform (enthält drei zusätzliche Aminosäuren Lysin-Threonin-Serin = KTS). Die glomerulären Veränderungen sind histologisch unspezifisch und entsprechen meist einer FSGS [61].

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Im Gegensatz zum kongenitalen nephrotischen Syndrom vom finnischen Typ entwickelt sich das nephrotische Syndrom bei der diffusen mesangialen Sklerose später. Charakteristisch sind auch der rasche Verlauf bis zur terminalen Niereninsuffizienz und die Entwicklung einer Hypertonie. Vielfach findet sich auch zum Zeitpunkt der Diagnose ein bereits fortgeschrittenes Stadium. In allen Fällen sollte nach Hinweisen für ein Denys-Drash- oder Frasier-Syndrom gesucht werden. Nach Transplantation sind bislang keine Rezidive aufgetreten [64].

## Syndromale Formen nephrotischer Glomerulopathien

Syndromale Erkrankungen, bei denen neben einer Glomerulopathie auch noch weitere extrarenale (vor allem kongenitale) Anomalien vorliegen, sind sehr selten. Sie haben meist eine genetische (monogene) Ursache, die in vielen Fällen molekulargenetisch durch gezieltes Mutations-Screening in dem entsprechenden Gen/den entsprechenden Genen bestätigt werden kann. Das charakteristische Muster an Anomalien erlaubt in vielen Fällen die Zuordnung zu einer bestimmten Entität und erklärt sich durch eine essenzielle Funktion des

Genprodukts an bestimmten extrarenalen Strukturen. Das glomeruläre Schädigungsmuster ist dagegen wenig spezifisch und oft auch innerhalb der gleichen Entität variabel. Grundsätzlich ist eine genetische Diagnosesicherung bei allen syndromalen Formen, deren zugrunde liegende Gene bekannt sind, empfehlenswert, um betroffene Familien hinsichtlich prognostischer und erblicher Aspekte angemessen zu beraten. Schwieriger ist dagegen die Diagnosestellung, wenn die Nephropathie anderen Manifestationen vorausgeht oder in den seltenen Fällen monosymptomatischer Varianten dieser Syndrome. Eine gründliche allgemeine klinische (oder pathologische) Untersuchung ist unabdinglich, um ein syndromales Bild richtig einzuordnen. Bei der Klassifikation dieser sehr seltenen Erkrankungen können Datenbanken wie der Katalog „Online Mendelian Inheritance in Man" (OMIM) helfen.

Zu den häufigeren in dieser Gruppe sehr seltener Erkrankungen gehören das Nagel-Patella-Syndrom und das Pierson-Syndrom neben den syndromalen Formen der WT1-assoziierten Nephropathien (Denys-Drash-Syndrom, Frasier-Syndrom), die weiter oben beschrieben sind.

## Nagel-Patella-Syndrom (Osteoonychodysplasie)

**Definition.** Dies ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit hypoplastischer oder fehlender Kniescheibe, dystrophen Finger- und Fußnägeln und variablen Veränderungen der glomerulären Basalmembranen, verursacht durch Mutationen des LMB1X-Gens.

**Epidemiologie.** Seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von ~1/50.000.

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Das Nagel-Patella-Syndrom (OMIM: 161200) ist eine autosomal-dominante Erkrankung aufgrund von Mutationen im LMX1B-Gen, das für einen Transkriptionsfaktor vom Typ der LIM-Homeodomäne codiert, der eine wichtige Rolle sowohl bei der Entwicklung der Extremitäten als auch der Nieren spielt. In der Niere reguliert dieser Transkriptionsfaktor die Expression der α3- und α4-Kette des Kollagens Typ IV, sowie die Expression von Podocin und CD2-assoziiertem Protein in Podozyten [49, 81].

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Die Glomeruli zeigen zunächst keine oder nur minimale Veränderungen, im Verlauf können Verdickungen der peripheren Kapillarschlingen nachweisbar sein.

*Immunhistochemie:* Es gibt keine spezifischen Ablagerungen von Immunglobulinen oder Komplementfaktoren. Beschrieben ist eine gestörte Verteilung von Kollagen Typ III und Typ VI innerhalb der Glomeruli.

*Elektronenmikroskopie:* Pathognomonisch sind Veränderungen an den peripheren glomerulären Basalmembranen. Diese sind z. T. irregulär verdickt und weisen unregelmäßig verteilte mottenfraßartige Löcher in der Lamina densa auf. Darin enthalten sind Gruppen quergestreifter Kollagenfibrillen, die jedoch eine spezielle Färbung (z. B. Tanninsäure) voraussetzt. Gleichartige Veränderungen können auch im Mesangium vorkommen, nicht jedoch in tubulären Basalmembranen [6, 77].

**Klinisch-pathologische Varianten.** Einzelne Fälle mit assoziierten Glomerulonephritiden sind beschrieben.

**Differenzialdiagnose.** Das glomeruläre Läsionsmuster ist unspezifisch und kann nur im Kontext mit Klinik und den assoziierten Symptomen interpretiert werden. Dieses gilt auch für andere *seltene syndromale Glomerulopathien,* die hier im Folgenden gelistet werden.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Die Patienten sind charakterisiert durch eine Skelettdysplasie mit Aplasie, Hypoplasie oder Dystrophie der Finger und Fußnägel (>95 % der Fälle), Hypoplasie oder Aplasie der Kniescheiben (~75 %), Dysplasien der Ellenbogengelenke mit Bewegungseinschränkung und iliakale Exostosen (jeweils ~70 %). Augensymptome (u. a. Glaukom) und sensoneurale Schwerhörigkeit können vorkommen. Die Nierenbeteiligung ist variabel, findet sich in bis zu 60 % und ist in der Regel milde und histopathologisch unspezifisch. Die Patienten können eine Proteinurie, eine Hämaturie und/oder eine Einschränkung der Harnkonzentration aufweisen. Nur 5–10 % der Patienten entwickeln eine nephrotische Glomerulopathie im Kindesalter oder Adoleszenz mit Fortschreiten zum Nierenversagen [49]. Die Therapie ist symptomatisch. Rezidive nach Nierentransplantation sind nicht beschrieben.

## Pierson-Syndrom

**Definition.** Autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit früh manifester Glomerulopathie und typischen Augenanomalien aufgrund von Mutationen des LAMB2-Gens.

**Epidemiologie.** Sehr seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von vermutlich unter 1/500.000.

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Das Pierson-Syndrom (OMIM: 609049) wird verursacht durch einen Defekt der β2-Kette des Basalmembranproteins Lami-

nin (codiert durch das Gen LAMB2). Das Protein ist wichtig für Adhäsion und Signalvorgänge von Podozyten [57] und wird deshalb hier nicht in der Kategorie der Basalmembrandefekte geführt. Es spielt weiterhin eine Rolle für die Integrität der neuromuskulären Synapse sowie der intraokulären Muskeln.

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Histopathologisch wird in den meisten Fällen zum Zeitpunkt der Biopsie/Autopsie eine diffuse Mesangialsklerose beobachtet. Das Spektrum der Veränderungen ist aber breit und, wie bei den anderen nephrotischen Glomerulopathien, unspezifisch und abhängig vom Alter des Patienten und der Verlaufsform.

*Immunhistochemie:* Der Defekt des Laminin-β2 kann ggf. immunhistologisch erfolgen, wobei gerade bei milderen Formen der Erkrankung nicht immer ein Ausfall der Proteinexpression vorliegen muss.

*Elektronenmikroskopie:* Ultrastrukturell lassen sich ein Verlust an Podozytenfüßchen sowie Unregelmäßigkeiten der glomerulären Basalmembran nachweisen.

**Differenzialdiagnose.** Die Diagnose ist klinisch bei Vorliegen der typischen Symptomkonstellation (kongenitale Glomerulopathie und Mikrokorie) eindeutig und kann durch eine molekulargenetische Analyse bestätigt werden.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Typisch für das Pierson-Syndrom ist die Kombination eines kongenitalen nephrotischen Syndroms mit frühem Eintritt des Nierenversagens (in der Regel im ersten Lebensjahr) mit charakteristischen Augenanomalien, von denen die fixierte Engstellung der Pupillen (Mikrokorie) klinisch führend ist. Die okulären Malformationen sind aber komplexer Natur und umfassen neben der Atrophie/Hypoplasie der iridoziliaren Muskeln auch Anomalien der Linse, der Netzhaut und der Cornea. Die Patienten können in variabler Ausprägung neurologische Symptome im Sinne von Muskelhypotonie, Bewegungsstörungen und eine verzögerte psychomotorische Entwicklung aufweisen. Mildere Varianten der Erkrankung mit weniger schwerem Verlauf der Nephropathie, atypischen Augenanomalien und normaler neurologischer Entwicklung sind beschrieben, ebenso wie Einzelfälle einer isolierten nephrotischen Glomerulopathie durch LAMB2-Mutationen (auch geführt als NPHS5; OMIM 614199) [30]. Diese Varianten liegen wahrscheinlich LAMB2-Mutationen zugrunde, die noch eine gewisse Restfunktion aufweisen [52].

## Weitere seltene Syndrome mit glomerulärer Nephropathie

### Syndrom mit kongenitaler Nephrose, interstitieller Lungenkrankheit und Epidermolysis bullosa

Bei dieser extrem seltenen Multisystemerkrankung (OMIM: 614748) handelt es sich um einen autosomal-rezessiv vererbten Defekt der Integrin-α3-Kette (Gen: ITGA3). Integrine, die diese Kette enthalten, befinden sich unter anderem an der basalen Seite der Podozyten und fungieren als Bindungspartner und Rezeptor für das Laminin der glomerulären Basalmembran. Der Pathomechanismus der renalen Schädigung ähnelt somit der beim Laminin-β2-Defekt. Während die Nierenerkrankung zunächst klinisch prädominiert, ist die Lungenbeteiligung für den letalen Verlauf der Erkrankung verantwortlich. Die Hauterscheinungen sind relativ mild ausgeprägt [29].

### Syndrom mit Nephrose, Schwerhörigkeit und prätibialer Epidermolysis bullosa

Es handelt sich um eine extrem seltene autosomal-rezessive Erkrankung mit der Symptomkonstellation nephrotisches Syndrom (Manifestation in Kindesalter oder Adoleszenz), sensorineurale Schwerhörigkeit und prätibialer Epidermolysis bullosa (OMIM: 609057). Mutationen im CD151-Gen, das für eine Komponente von Hemidesmosomen codiert, liegen dem Syndrom zugrunde [42].

### Galloway-Mowat-Syndrom

Das Galloway-Mowat-Syndrom (OMIM: 251300) ist eine seltene autosomal-rezessive, wahrscheinlich genetisch heterogene Erkrankung mit bislang ungeklärter genetischer Grundlage [17]. Es ist klinisch gekennzeichnet durch das gemeinsame Auftreten eines im frühen Kindesalter sich manifestierenden nephrotischen Syndroms mit Anomalien und Funktionsstörungen des Zentralnervensystems (Mikrozephalie, Migrationsstörungen, Epilepsie, schwere Entwicklungsstörung). In der initialen Beschreibung des Syndroms wird auf die Hiatushernie als zusätzliche Anomalie hingewiesen, die sich in nachfolgenden Berichten aber nicht als konsistentes Zeichen der Erkrankung erwies. Nephropathologische Befunde sind unspezifisch und in den publizierten Fällen uneinheitlich. Sie reichen von Minimalläsionen bis zur diffusen Mesangialsklerose.

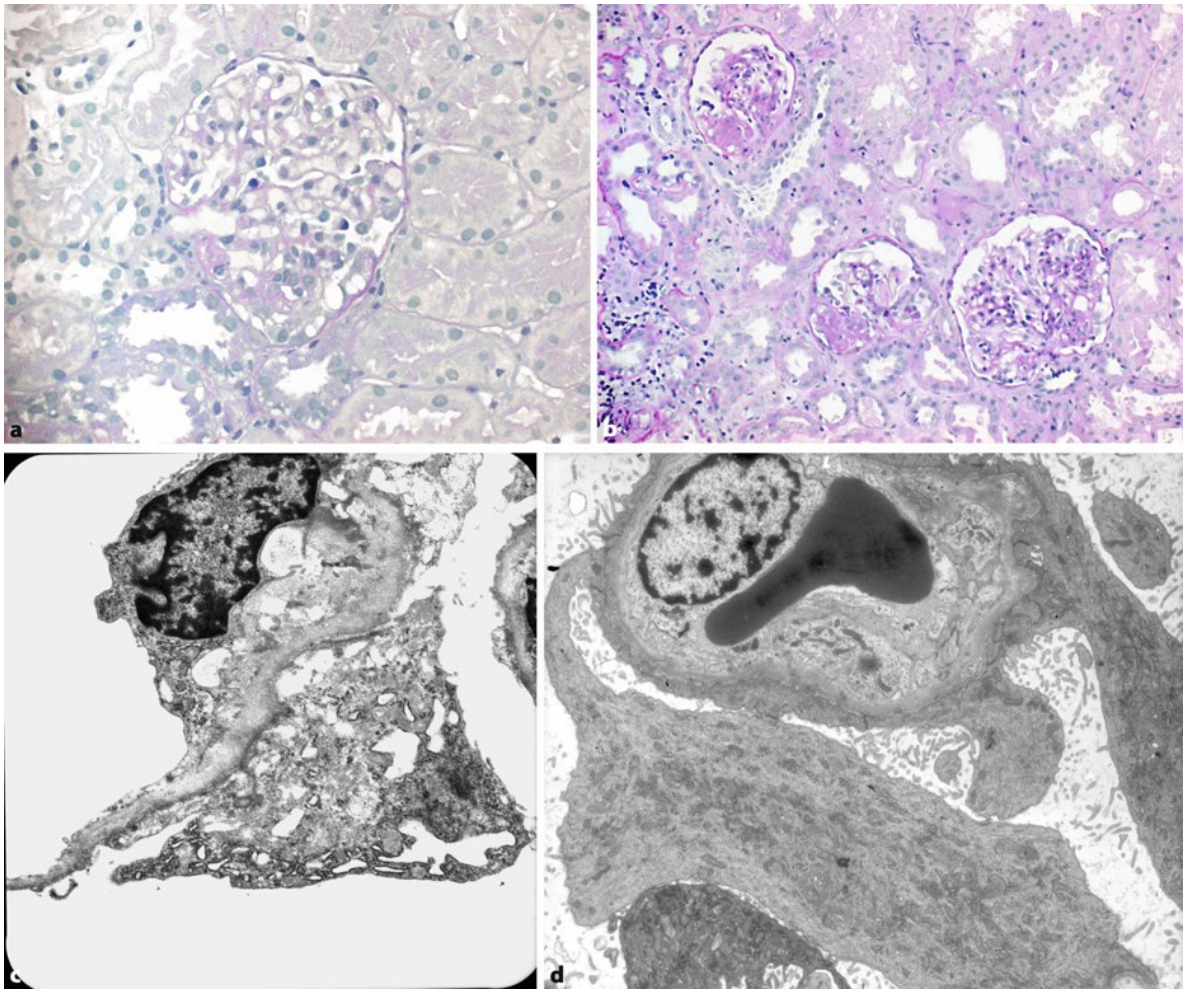


**Abb. 8.6a–d** Immunoossäre Dysplasie Typ Schimke. **a,b** Histologisch entwickelt sich eine segmentale FSGS mit Vermehrung einer weitgehend azellulären Matrix und Obliteration der Kapillarlichtungen, die schließlich zu einer globalen FSGS fortschreitet. **c,d** Elektronenmikroskopisch lassen sich keine oder kaum mehr Kapillarlichtungen nachweisen und es gelingt nicht, zwischen Mesangium und Kapillarschlinge zu unterscheiden

## Myoklonus-Nephropathie-Syndrom

Eine autosomal-rezessive Form der progressiven Myoklonusepilepsie, die durch Mutationen im SCARB2-Gen verursacht wird [8], geht häufig mit einer sich im Kindes- bis Jugendalter manifestierenden glomerulären Nephropathie einher („action myoclonus renal failure syndrome", AMRF; OMIM: 254900).

## Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie mit FSGS

Diese seltene, autosomal-dominant vererbte Kombination einer progressiven motorisch-sensiblen Neuropathie (CMTDIE; OMIM: 614455) mit einer glomerulären Nephropathie ist eine allelische Erkrankung zur FSGS5 und wird verursacht durch spezifische INF2-Mutationen [11]. Der Verdacht auf diese Erkrankung ergibt sich aus der charakteristischen Symptomassoziation und lässt sich bei 75 % der Patienten mit diesem Phänotyp molekulargenetisch durch Nachweis einer heterozygoten INF2-Mutation sichern. Die Manifestation der Neuropathie geht nicht selten der Nephropathie voran, die sich typischerweise in der zweiten Dekade mit Proteinurie, aber selten mit dem Vollbild des nephrotischen Symptomenkomplexes zeigt und oft rasch zur Niereninsuffizienz fortschreitet. Histologisch dominiert, wie auch bei der mit INF2-Mutationen assoziierten isolierten Glomerulopathie, das Bild einer FSGS. Die Neuropathie zeigt ein gemischt axonales und demyelinisierendes Muster.

## Immunoossäre Dysplasie Typ Schimke

Die Schimke'sche immunoossäre Dysplasie (SIOD; OMIM: 242900) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Multisystemerkrankung aufgrund von Defekten des SMARCAL1-Gens. Die Prävalenz liegt bei etwa 1:1.000.000. Klinische Leitsymptome sind eine spondyloepiphysäre Skelettdysplasie mit disproportioniertem Kleinwuchs, eine zelluläre Immundefizienz und ein meist im Kleinkindalter einsetzendes, progredientes, steroidresistentes nephrotisches Syndrom. Im Krankheitsverlauf kommen vaskuläre Komplikationen (z. B. zerebrale und kardiale Ischämien) dazu. Weitere fakultative Symptome sind Hypothyreose, Enteropathie, und Anämie [9]. Milde und oligosymptomatische Varianten des Syndroms kommen vor. Die nephropathologischen Veränderungen werden meist als FSGS klassifiziert (Abb. 8.6, s. auch Kap. 9). Durch molekulare Analyse kann die Diagnose bestätigt werden.

## Steroidresistentes nephrotisches Syndrom mit sensoneuraler Hörstörung

Eine sehr seltene, autosomal-rezessive Form des Coenzym-Q10-Mangels, verursacht durch einen Defekt von COQ6, einem Enzym im Stoffwechsel des Coenzyms Q10 (Ubiquinon). Dieses Syndrom manifestiert sich als primäre steroidresistente nephrotische Glomerulopathie mit begleitender sensoneuraler Schwerhörigkeit (OMIM: 614650) [32]. Bei weiteren Formen der Coenzym-Q10-Stoffwechselstörungen kann fakultativ eine glomeruläre Nephropathie mit dem Bild der FSGS oder „collapsing glomerulopathy" auftreten (z. B. Defekte von COQ2 oder PDSS2). Charakteristisch ist die elektronenmikroskopisch erkennbar massive Vermehrung großer Mitochondrien in den Podozyten (Abb. 8.7).

## Seltene Stoffwechselerkrankungen mit Glomerulopathie

Glomerulopathien können bei Stoffwechselerkrankungen aus dem Formenkreis der lysosomalen Speichererkrankungen auftreten. Besonders typisch ist die Nierenbeteiligung bei der infantilen Sialidose (Neuraminidasedefekt). Die nephropathische Verlaufsform wird auch als Nephrosialidose bezeichnet [4]. Beim M. Fabry ist die Nierenbeteiligung mit Proteinurie, glomerulärer oder gemischter Nephropathie und progressivem Nierenversagen ein häufiges Zeichen, das sich bei männlichen Patienten im 3. bis 5. Lebensjahrzehnt einstellt (s. auch Kap. 11).

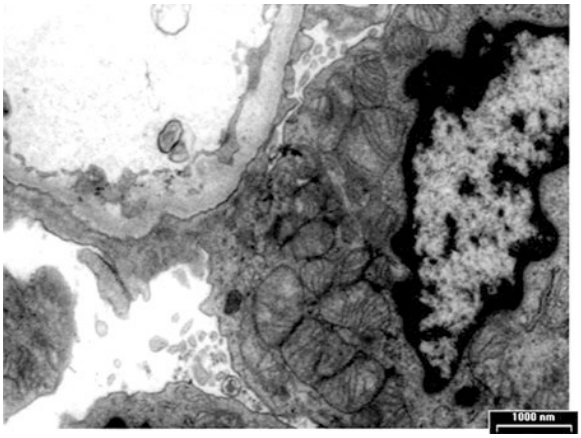



**Abb. 8.7** Steroidresistentes nephrotisches Syndrom mit sensoneuraler Hörstörung: Elektronenmikroskopisch zeigt sich eine deutliche Vermehrung großer Mitochondrien

Auch beim Carbohydrate-deficient-glycoprotein-Syndrom (CDG-Syndrom) wurden wiederholt nephropathische Verlaufsformen beobachtet, z. B. beim CDG Ia (PMM2-Mutationen) und CDG Ik (ALG1-Mutationen) [74]. Bei solchen angeborenen Stoffwechselstörungen, die selten mit Glomerulopathien assoziiert sein können, ist die Nierenbeteiligung nur ein Teil des komplexen Bildes der Grunderkrankung, das meist die Diagnose ermöglicht.

## Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase-Mangel (LCAT)

**Definition.** Dies ist eine durch Mutationen des LCAT-Gens (Lecithin-Cholesterin-Acetyltransferase) bedingte Störung der Cholesterinveresterung mit Lipidakkumulation in verschiedenen Organen (Hornhauttrübung [„Fischaugen"-Syndrom], akzelerierte Artherosklerose, Nephropathie), bei der regelhaft eine überwiegend glomeruläre Nephropathie auftritt.

**Epidemiologie.** Die Erkrankung wurde zuerst in Norwegen beschrieben („Norum disease"), kommt jedoch weltweit vor. Die Prävalenz ist nicht bekannt.

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Die LCAT-Defizienz ist ein seltener, autosomal-rezessiv vererbter Defekt des Enzyms Lecithin-Cholesterin Acyltransferase am 16q22, der sich in zwei Erkrankungsformen, familiäre LCAT-Defizienz (FLD; OMIM 245900) oder Fish-Eye Disease (FED; OMIM 136120), manifestiert [45]. Das Enzym wird in der Leber gebildet und ist Bestandteil von High-density-Lipoproteinen. Es katalysiert die Veresterung von Cholesterinen und Phosphotidycholi-

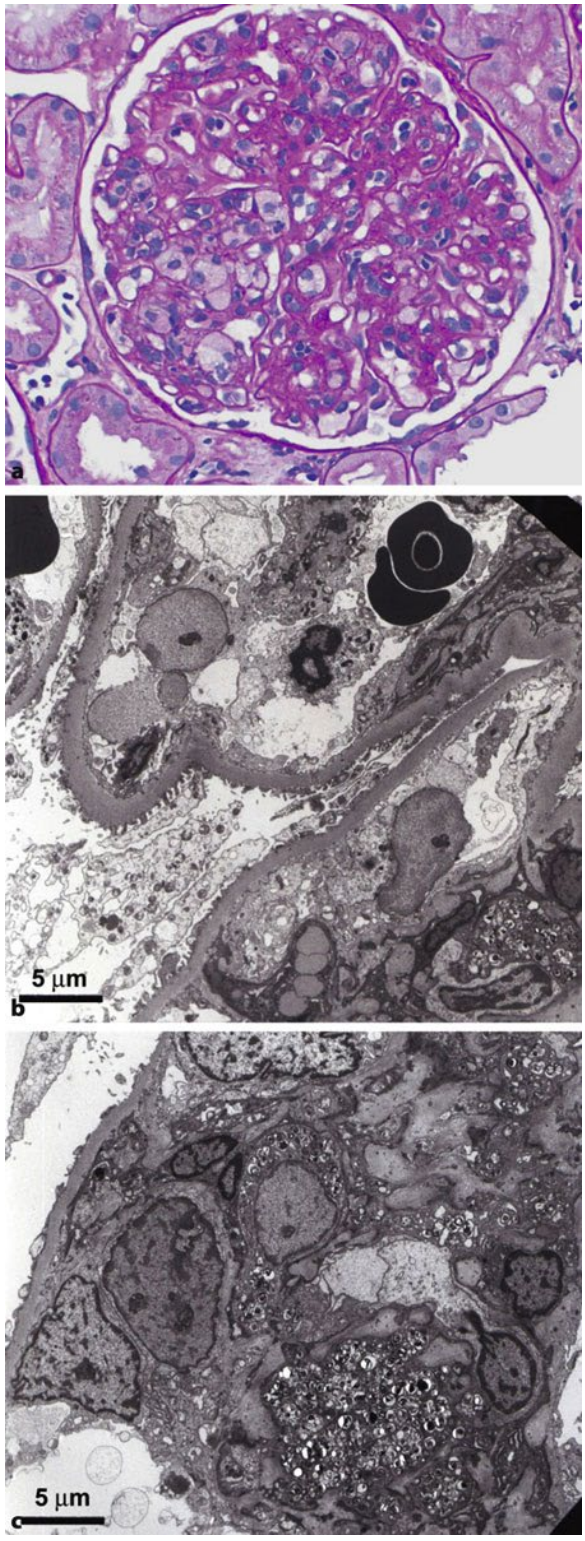



**Abb. 8.8a–c** LCAT-Defizienz. **a** Die Glomerula zeigen eine Vermehrung der mesangialen Matrix bis hin zur Sklerose von Schlingensegmenten (PAS). Man findet endotheliale oder mesangiale Schaumzellen, die (**b,c**) ultrastrukturell durch leere oder mit lamellären Material gefüllte Lakunen auffallen

nen. Diese manifestieren sich durch eine ringförmige bis hin zur kompletten Opazifizierung der Cornea (FED). Alpha-Lipoproteine und verestertes Cholesterin sind im Serum vermindert. Entsprechend wird ein erhöhtes Risiko für eine koronare Herzerkrankung beschrieben, obwohl in anderen Berichten keine erhöhte Arteriosklerosneigung berichtet wird [12].

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Charakteristisch ist ein verbreitertes, retikuliert erscheinendes Mesangium. Die peripheren Kapillarschlingen sind unregelmäßig verdickt und weisen unterschiedlich große Vakuolen auf. Selten finden sich endokapillär gelegene Schaumzellen. Innerhalb der Glomerula kommt es häufig zu segmentalen Ansammlungen von amorphem eosinophilem Material (Abb. 8.8a). Bei Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu segmentalen und globalen Glomerulosklerosen, Tubulusatrophie und interstitieller Fibrose [25, 36].

*Immunhistochemie:* Ablagerungen von Immunglobulinen oder Komplementfaktoren sind nicht nachweisbar.

*Elektronenmikroskopie:* Die ultrastrukturellen Befunde sind pathognomonisch. Auffällig sind extrazellulär gelegene Lipid- bzw. Phospholipidablagerungen, die die mesangiale Matrix und die Basalmembranen als irreguläre, helle rundliche Lakunen mit darin gelegenen soliden oder lamellär aufgebauten dichten Strukturen durchsetzen (Abb. 8.8b,c). Um die Lakunen herum findet sich neue gebildete Basalmembranmatrix [25, 36].

**Differenzialdiagnose.** Die wichtigste morphologische Differenzialdiagnose ist die hepatische Glomerulosklerose. Auch eine Abgrenzung zu Schaumzellglomerulopathien anderer Genese (z. B. Typ-III-Hyperlipoproteinämie [familiäre Dysbetalipoproteinämie]) ist notwendig. Klinisch müssen andere Ursachen eines Alpha-Lipoproteinmangels (Apo-AI- und ABCA1-Mangel [Tangier-Erkrankung]) ausgeschlossen werden.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Typisch ist die klinische Trias hämolytische Anämie, Hornhauttrübung und Proteinurie. Die Erkrankung verläuft langsam. Die Therapie ist symptomatisch. Lipidsenker und diätetische Maßnahmen helfen nicht, eine Enzymersatztherapie wird erprobt. Die Erkrankung kann in Transplantaten rasch rekurrieren. Bei der FED, der ein partieller LCAT-Mangel zugrunde liegt, sind Anämie oder eine renale Manifestations allenfalls mild, meist aber abwesend.

## Morbus Fabry

Siehe hierzu Kap. 11.

## Glomerulopathien durch Basalmembrandefekte

Bei den nachfolgend behandelten Kollagen-Typ-IV-Nephropathien, dem Alport-Syndrom und dem Syndrom der dünnen Basalmembranen (TBMN) handelt es sich um vererbte Erkrankungen, bedingt durch Mutationen in der α3-, α4- oder α5-Kette des Basalmembrankollagens Typ IV. Ein Ende des Spektrums bildet das Alport-Syndrom mit schweren Störungen der Basalmembranarchitektur, klinisch Hämaturie, Proteinurie, progredienter Niereninsuffizienz, assoziierten Augenveränderungen und Innenohrschwerhörigkeit. Am anderen Ende steht das Syndrom der dünnen Basalmembranen mit diffuser Verschmälerung der glomerulären Basalmembranen, isolierter Hämaturie und normaler Nierenfunktion.

Während das morphologische Spektrum an beiden Enden gut definiert ist, ist die Beurteilung der dazwischen liegenden Fälle häufig eine diagnostische Herausforderung. Dazu trägt auch bei, dass eine isolierte Hämaturie von den meisten Nephrologen nicht als Biopsieindikation angesehen wird. Erst bei zusätzlichen Symptomen wie z. B. einer geringen Proteinurie, wird eine Nierenbiopsie durchgeführt. Die Diagnosen beruhen auf ultrastrukturellen Veränderungen, so dass eine Elektronenmikroskopie für die Diagnosestellung zwingend erforderlich ist [34]. Eine zuverlässige morphologische Differenzierung zwischen Alport-Syndrom und TBMN kann schwierig sein [26].

Bei einer chronischen Glomerulopathie mit Hämaturie muss immer an ein Alport-Syndrom gedacht werden, insbesondere wenn eine typische Innenohr- oder Augenbeteiligung vorliegen.

### Alport-Syndrom

**Definition.** Progrediente glomeruläre Nephropathie mit Innenohrschwerhörigkeit und Augenanomalien aufgrund von Mutationen der Gene COL4A5, COL4A3 oder COL4A4.

**Epidemiologie.** Die Prävalenz beträgt etwa 1:50.000 bei Lebendgeburten. Bei etwa einem Fünftel der Kinder, die wegen isolierter Mikrohämaturie nephrologisch abgeklärt werden, liegt als Ursache ein Alport-Syndrom vor.

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Beim Menschen sind 6 verschiedene Kollagen-Typ-IV-Ketten bekannt (α1–α6). Jeweils drei Ketten formen ein Protomer mit der für Kollagene charakteristischen Triple-Helix, wobei die Kombinationen von α1–α1–α2, α3–α4–α5 und α5–α5–α6 beschrieben sind. Die Protomere fügen sich in den Basalmembranen zu einem dreidimensionalen Netzwerk zusammen [76]. Die Basalmembranen der Glomeruli, des Innenohrs und auch der Augenlinse weisen ein α3 α4 α5 Kollagen-IV-Netzwerk auf. Genetisch bedingte Defekte in einer der Ketten führt in der Mehrzahl der Fälle dazu, dass die Zusammenlagerung zum Protomer nicht stattfindet und in Folge kein α3 α4 α5-Kollagen-IV-Netzwerk ausgebildet wird. Dies führt zu sekundären Basalmembranveränderungen, die zu einer progredienten Schädigung der Basalmembranen prädisponieren [10, 62].

Die durch COL4A5-Mutationen bedingte X-chromosomal vererbte Form des Alport-Syndroms (OMIM: 301050) macht 80 % der Fälle aus und zeigt die typische Manifestation im männlichen Geschlecht, während weibliche Mutationsträgerinnen eine variable Krankheitsausprägung mit meist milder Symptomatik bis hin zu klinischer Unauffälligkeit zeigen [5]. Die Variabilität ist in erster Linie abhängig vom X-Inaktivierungsstatus. Mildere Krankheitsverläufe bei männlichen Patienten mit der X-gebundenen Form des Alport-Syndroms wurden wiederholt bei COL4A5-Missense-Mutationen beobachtet, die vermutlich noch eine Restfunktion des Proteins möglich machen. Die autosomal-rezessiv vererbte Form des Alport-Syndroms macht etwa 15 % der Fälle aus und wird durch Defekte der Gene COL4A3 und COL4A4 verursacht [58], die für die α3-Kette bzw. α4-Kette codieren (OMIM: 203780, 104200). Selten (ca. 5 %) sind dominant wirkende Mutationen in diesen Genen. Die autosomalen Formen zeigen keinen geschlechtsbedingten Unterschied in der Ausprägung [38, 39].

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Beim Alport-Syndrom ist der Befund unspezifisch und sehr variabel. Typisch sind tubulointerstitielle Schaumzellnester (bei fehlendem nephrotischen Syndrom) und bei Kindern sog. fetale Glomeruli. In der Frühphase finden sich oft keine pathologischen Veränderungen, eventuell fällt eine starke Größenvariabilität der glomerulären Querschnitte auf. In fortgeschrittenen Fällen kommt es häufig zu einer Verbreiterung des Mesangiums, einer Verdickung der peripheren Kapillarschlingen und der Ausbildung von segmentalen Sklerosen mit Kapselsynechien (Abb. 8.9a). In einem Teil der Fälle sind einzelne segmentale Halbmonde nachweisbar. In diesem Stadium lässt sich eine interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie nachweisen. Gefäßveränderungen fehlen zumindest am Anfang. Im Endstadium besteht eine unspezifische Schrumpfniere.

Weibliche Trägerinnen einer COL4A5-Mutation können ebenfalls unspezifische Befunde wie einzelne verödete Glomeruli, streifige interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie und eventuell einzelne segmentale Sklerosen zeigen [34].

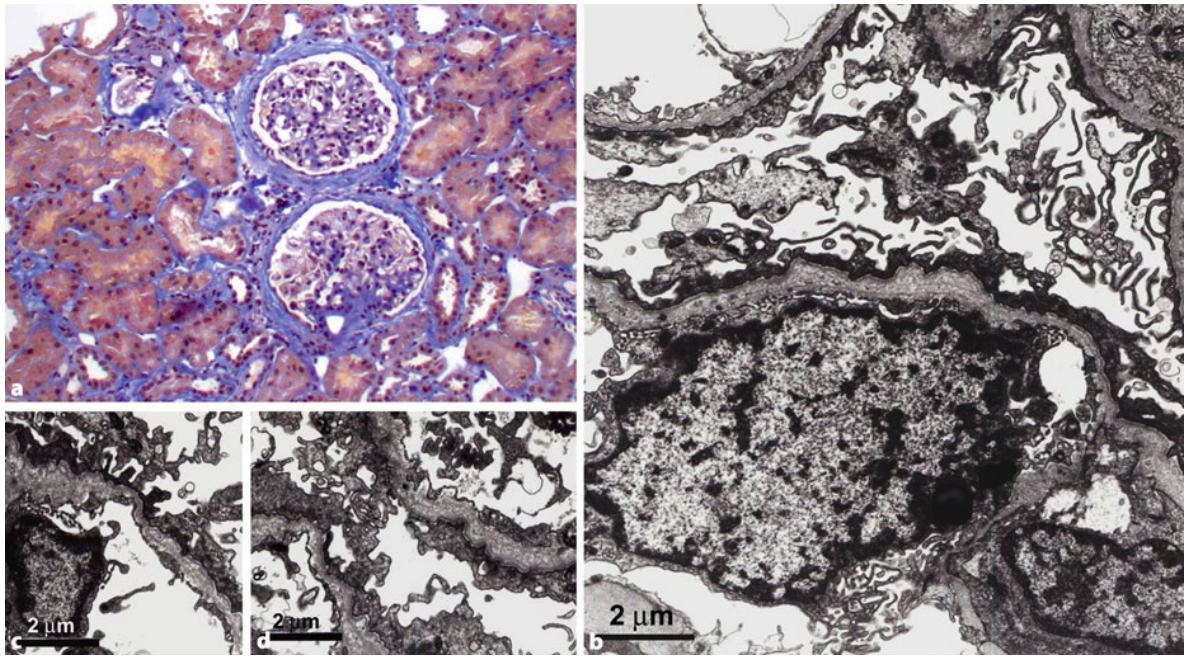



**Abb. 8.9a–d** Alport-Syndrom. **a** Die Glomeruli zeigen eine Sklerosierung der Mesangien und Schlingensegmente bis hin zur Verödung der Glomeruli (SFOG). **b–d** Ultrastrukturell fallen Architekturstörungen der Basalmembranen sämtlicher Schlingensegmente auf. Neben Verbreiterungen, Ausdünnungen bis hin zu Unterbrechungen sieht man eine irreguläre Schichtung und Lamellenbildung

*Immunhistochemie:* Die gut erhaltenen Glomerulusabschnitte sind negativ für IgA, IgG oder Komplement C3, so dass eine IgA- oder eine andere Immunkomplex-Glomerulonephritis ausgeschlossen werden kann. Gelegentlich finden sich unspezifische mesangiale Ablagerungen von IgM.

Die Untersuchung der Kollagen-Typ-IV-Ketten α1, α3 und α5 ist sehr hilfreich, da ein Expressionsdefizit für die α3- und α5-Kette entlang der glomerulären Basalmembranen die Diagnose Alport-Syndrom untermauert (in bis zu 80 % der Fälle). Ein positiver Nachweis schließt aber ein Alport-Syndrom nicht aus (z. B. funktionelle Defektmutanten, die aber eine Bildung des Proteins zulassen). Der Nachweis von α5 entlang der Bowman-Kapsel bei fehlender Expression in den glomerulären Basalmembranen spricht darüber hinaus für eine Mutation in der α3- oder α4-Kette.

Bei einem Teil der weiblichen Mutationsträgerinnen für die X-gebundene Form lässt sich ein Mosaikmuster für die α3- und α5-Kette nachweisen, entsprechend dem funktionellen Mosaikstatus durch die X-Inaktivierung (Lyonisierung) [54]. Ein normales Färbemuster schließt bei Frauen aufgrund der variablen Manifestation eine Mutation jedoch nicht aus [34].

Bei klinischem Verdacht auf ein X-chromosomal vererbtes Alport-Syndrom mit Verlust der α5-Kette kann die Durchführung einer Immunhistochemie auf Gefrierschnitten einer Hautstanze der Patienten richtungsweisend sein, da die α5-Kette auch in der dermalen Basalmembran exprimiert wird. In etwa 2/3 der betroffenen männlichen Patienten kann damit eine Aussage über Expression/fehlende Expression der α5-Kette getroffen werden. Auch in der Beurteilung der Fluoreszenz der Hautstanze sind Mosaikmuster, vor allem bei Frauen, schwierig zu interpretieren.

*Elektronenmikroskopie:* Die Alport-Glomerulopathie ist eine elektronenmikroskopische Diagnose. In typischen Fällen besteht ein Nebeneinander von dünnen und verdickten GBM-Abschnitten. Eine Aufsplitterung und Retikulierung der glomerulären Basalmembran ist charakteristisch. Die Lamina densa sollte dabei zumindest abschnittsweise vollständig unterbrochen sein. Zwischen den Basalmembranlamellen lassen sich regelmäßig kleine Densafragmente nachweisen (Abb. 8.9b–d). Auch finden sich an der Außenseite der GBM kleinste knöpfchenartige Protrusionen unter den Podozyten. Im Bereich der stark geschädigten Kapillarschlingen kommt es zu einem vollständigen Verlust der Podozytenfußfortsätze. In Frühstadien der Erkrankung ist es häufig schwierig, die diagnostischen Veränderungen nachzuweisen. In dieser Phase ist die Lamina densa abschnittsweise sehr dünn und zeigt nur minimale und sehr herdförmige Aufsplitterungen oder Dickenvariabilität. In diesen Fällen sollten, wenn nötig, mehrere Glomeruli elektronenmikroskopisch untersucht werden, um die Diagnose zu sichern [34, 53, 75].

Bei den weiblichen Trägerinnen einer COL4A5-Mutation ist das Spektrum der Veränderungen groß.

Es reicht von typischen Befunden eines Syndroms der dünnen Basalmembranen bis zu diagnostischen Alport-Veränderungen. In den meisten Fällen zeigen sich langstreckig dünne GBM mit diskreten Irregularitäten in Form von segmentalen Aufsplitterungen oder angedeuteter Lamellierung [39].

Zur Diagnose eines Alport-Syndroms kann die genetische Analyse dem Patienten die Nierenbiopsie ersparen. Diese ist jedoch ggf. nötig, um das Ausmaß der Nierenbeteiligung und somit die renale Prognose abschätzen zu können. Ansonsten liegt der Stellenwert der molekulargenetischen Diagnostik in der Sicherung der Diagnose und des Vererbungsmodus. Bei sporadischen Fällen und solchen, in denen der Stammbaum den Vererbungsmodus nicht eindeutig offenbart, würde man stets zunächst COL4A5 untersuchen.

**Differenzialdiagnose.** Bei Biopsien, die früh im Verlauf der Erkrankung gemacht werden, kann die Abgrenzung eines Syndroms der dünnen Basalmembranen schwierig bis unmöglich sein. Nicht jede Aufsplitterung der GBM ist ein Alport-Syndrom. Sie kommen bei vielen glomerulären Erkrankungen vor: bei verschiedenen Formen einer GN nach Auflösung von peripheren Depots, bei einer thrombotischen Mikroangiopathie, bei primären fokal segmentalen Sklerosen und im Rahmen einer diabetischen Glomerulosklerose.

Das Alport-Syndrom tritt im Zusammenhang mit weiteren assoziierten Symptomen in Form der folgenden genetisch distinkten Varianten auf:

Das *X-chromosomale Leiomyomatose-Alport-Syndrom* (OMIM 308940) zeigt klinisch und pathologisch das typische Bild des X-gebundenen Alport-Syndroms. Zusätzlich tritt aber eine diffuse Leiomyomatose des Ösophagus und des Tracheobronchialbaumes auf (bei weiblichen Betroffenen auch genitale Leiomyome). Symptome treten im Kindesalter in Form von Dysphagie, retrosternalen oder epigastrischen Schmerzen, rezidivierender Bronchitis, Dyspnoe oder Stridor. Genetisch liegen spezifische Deletionen zugrunde, die variable Teile des COL4A5-Gens und genau das erste Exon des benachbarten COL4A6-Gens umfassen [83].

Als *AMME-Komplex* (OMIM 300194) bezeichnet man das gemeinsame Auftreten von Alport-Syndrom, geistiger Behinderung, fazialen Anomalien und einer Elliptozytose (**A**lport syndrome, **m**ental retardation, **mi**dface hypoplasia, and **e**lliptocytosis). Es handelt sich um ein „contiguous gene deletion syndrome" aufgrund größerer genomischer Deletionen in Xq22.3, die das ganze COL4A5-Gen und weitere benachbarte Gene umfassen [55].

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Charakteristisch sind eine positive Familienanamnese, ein progredientes Nierenversagen mit Hämaturie, Proteinurie und Hypertonie, eine Innenohrschwerhörigkeit und Anomalien des Auges (z. B. vorderer Lentikonus) [1]. Als erstes und obligates Zeichen der Erkrankung haben Knaben mit der X-gebundenen sowie Betroffene beiderlei Geschlechts mit der rezessiven Form von der frühesten Kindheit an eine persistierende Hämaturie. Alle männlichen Betroffenen mit der X-gebundenen Form entwickeln auch eine Proteinurie. Die terminale Niereninsuffizienz tritt typischerweise zwischen dem 16. und dem 35. Lebensjahr ein. Ihre Rate liegt bei 60 % bzw. 90 % bis zum Alter von 30 bzw. 40 Jahren [38]. Weibliche Mutationsträgerinnen für die X-gebundene Form des Alport-Syndroms haben zu über 90 % eine intermittierende oder persistierende Hämaturie. Die Rate des Nierenversagens bei weiblichen Mutationsträgerinnen steigt von etwa 12 % im Alter von 40 Jahren bis auf etwa 40 % im Alter von 80 Jahren [39]. Insofern sind sie nicht, wie vielfach falsch angenommen, durch das eine normale X-Chromosom gegen die Erkrankung geschützt. Der Verlauf beim rezessiven Alport-Syndrom ist ähnlich dem männlicher Betroffener mit der X-gebundenen Form. Bei Patienten mit autosomal-dominanter Form zeigt sich häufig eine spätere Manifestation und langsamere Progression.

Die Innenohrschwerhörigkeit beim Alport-Syndrom ist niemals angeboren. Sie beginnt typischerweise im späten Kindesalter oder in der Adoleszenz. Bis zum Alter von 40 Jahren haben 80–90 % der Männer mit X-gebundenem Alport-Syndrom eine Schwerhörigkeit (Ursache der Schwerhörigkeit: Defekt in der Adhäsion des Corti-Organs an der Basalmembran [56]). Weibliche Mutationsträgerinnen des X-chromosomalen Alport-Syndroms entwickeln im höheren Lebensalter in etwa 20 % auch eine Innenohrschwerhörigkeit. Okuläre Symptome treten etwa bei 30–40 % der männlichen Betroffenen auf und umfassen einen Lenticonus anterior (pathognomonisch für Alport-Syndrom), Katarakte, eine Makulopathie und eine hintere Corneadystrophie. Eine spezifische Therapie ist nicht verfügbar. Verschiedene Daten weisen darauf hin, dass durch eine antiproteinurische Therapie mit Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmern bzw. Angiotensin-Rezeptor-Blockern die Progression der Erkrankung deutlich verzögert werden kann.

Selten kann es nach Transplantation zu einer nekrotisierenden Glomerulonephritis mit Halbmonden kommen, die rasch progredient verläuft und gelegentlich mit Antikörpern gegen die α3-Kette des Kollagen IV vergesellschaftet ist [2].

## Syndrom der dünnen Basalmembranen (DBS, TBMN; „benigne familiäre Hämaturie")

**Definition.** Es handelt sich um eine Glomerulopathie mit elektronenmikroskopisch nachweisbarer diffu-

ser Verdünnung der glomerulären Basalmembranen (<250 nm beim Erwachsenen) ohne Nachweis von Architekturstörungen der Lamina densa.

**Epidemiologie.** Die isolierte glomeruläre Mikrohämaturie ist ein relativ häufiger Befund, der die Diagnose eines Syndroms der dünnen Basalmembranen nahe legt. Die klinische Diagnose wird in <1 % der Bevölkerung gestellt.

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Die Thin-Basement-Membrane-Nephropathie (TBMN; OMIM 141200) kann als milde Variante des Alport-Syndroms verstanden werden und ist bei der Hälfte der Betroffenen mit heterozygoten Mutationen in den autosomalen Genen für Kollagen IV (COL4A3, COL4A4) assoziiert. Die mit Mutationen in diesen Genen verbundene TBMN wird somit autosomal-dominant vererbt. Diese Patienten sind aber gleichzeitig auch Träger eines autosomal-rezessiven Alport-Syndroms (mit erhöhtem Risiko für Nachkommen mit dem Vollbild des Alport-Syndroms). Die genetische Ursache der übrigen Patienten ist bislang ungeklärt [69].

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Es findet sich ein normales oder weitgehend normales Nierengewebe. Die Glomeruli können eine diskrete Vermehrung der mesangialen Matrix aufweisen (Abb. 8.10a). Als Zeichen der Hämaturie können intratubuläre Erythrozyten vorhanden sein. Segmentale Sklerosen und über die Altersnorm hinausgehende globale Sklerosen der Glomeruli, Arteriolosklerose sowie interstitielle Fibrose mit Tubulusatrophie fehlen [34].

*Immunhistochemie:* Gelegentlich sind unspezifische Ablagerungen für IgM und/oder Komplement nachweisbar. Relevante Ablagerungen von IgA, IgG oder C3 sprechen gegen die Diagnose DBS. Die Typ-IV-Kollagenketten α3, α4 und α5 weisen ein normales Verteilungsmuster auf.

*Elektronenmikroskopie:* Es besteht eine homogene langstreckige Verdünnung der glomerulären Basalmembranen, die durch eine Verdünnung der Lamina densa bedingt ist (Abb. 8.10b,c). In der Regel ist die ganze Zirkumferenz einer Kapillarschlinge betroffen. Die Dicke der GBM ist bei Erwachsenen >300 nm. Eine Verdünnung <250 nm wird in der Regel als diagnostisch angesehen, wenn sie die Mehrzahl der Kapillarschlingen betrifft [21, 50]. Architekturstörungen oder Aufsplitterungen der Lamina densa sprechen gegen die Diagnose des Syndroms der dünnen Basalmembranen. Bei Kindern ist die Diagnose schwierig bis unmöglich, da die GBM bei Geburt etwa 150 nm dick sind und dann kontinuierlich bis etwa zum 11. Lebensjahr zunehmen. Nach Umbettung des Nierengewebes für die Elektronenmikroskopie aus dem Paraffinblock lässt sich die Diagnose DBS nicht mit Sicherheit stellen, weil die Prozedur regelmäßig zu einer Verdünnung der GBM führt.

**Klinisch-pathologische Varianten.** Neben Fällen mit globaler Verdünnung der GBM gibt es immer wieder Biopsien, bei denen nur segmental dünne GBM nachweisbar sind [37].

**Differenzialdiagnose.** Die Abgrenzung eines Alport-Syndroms in einem frühen Stadium ist schwierig, ebenso die Abgrenzung von der Manifestation bei weiblichen Mutationsträgerinnen für das X-gebundene Alport-Syndrom. Irregularitäten der GBM sprechen gegen die Diagnose TBMN/DBS.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Die TBMN ist gekennzeichnet durch eine überwiegend in der Kindheit einsetzende, persistierende (selten intermittierende) Mikrohämaturie. Episodisch kann auch eine makroskopische Hämaturie auftreten. Das Auftreten einer Proteinurie von >0,5 g/Tag oder einer Hypertonie sind ungewöhnlich. Es wird empfohlen, diese Fälle bioptisch abzuklären. Ein Fortschreiten zur terminalen Niereninsuffizienz und extrarenale Symptome sind sehr selten. In 30–50 % der Patienten lässt sich eine positive Familienanamnese erheben, die auf einen autosomal-dominanten Vererbungsmodus hinweist. Die Prognose ist insgesamt gut („benigne familiäre Hämaturie"), trotzdem sollten die Patienten regelmäßig auf das Auftreten einer relevanten Proteinurie oder Hypertonie untersucht werden und dann mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern therapiert werden.

## MYH9-assoziierte Erkrankungen: Epstein-Syndrom (Alport-Syndrom mit Makrothrombozytopenie) und Fechtner-Syndrom (Alport-Syndrom mit Leukozyteneinschlüssen und Makrothrombozytopenie)

**Definition.** Epstein-Syndrom (OMIM 153650) und Fechtner-Syndrom (OMIM 153640) sind Formen der MYH9-assoziierten Erkrankungen, einem Spektrum klinisch überlappender Krankheitsbilder mit autosomal-dominanter Vererbung, die durch heterozygote Mutationen im MYH9-Gen verursacht werden. Neben diesen beiden gehören zu der Gruppe auch noch die May-Hegglin-Anomalie und das Sebastian-Syndrom.

**Epidemiologie.** Die Erkrankungen sind sehr selten. Genaue Prävalenzzahlen sind nicht bekannt.

Genetische Grundlage von Epstein- und Fechtner-Syndrom sind heterozygote Mutationen im MYH9-Gen, das für eine schwere Kette des Nicht-Muskel-Myosins IIA codiert [72]. MYH9 wird in der Niere

besonders glomerulär exprimiert [3]. Nicht-Muskel-Myosin IIA spielt wahrscheinlich eine Rolle für die podozytäre Aktin-Zytoskelett-Dynamik. Die genaue Pathogenese der MYH9-assoziierten Nephropathie ist nicht geklärt.

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Die morphologischen Veränderungen sind ähnlich dem Alport-Syndrom. Im frühen Stadium finden sich nur minimale Veränderungen, später kommt es zunehmend zu sklerosierenden Veränderungen an den Glomeruli, teils unter dem Bild der FSGS, und zu einer Atrophie der zugehörigen Nephrone. Als zusätzliches hämatologisches Zeichen können Döhle-Körperchen-ähnliche Leukozyteneinschlüsse mikroskopisch nachweisbar sein, die abnormen Myosin-Aggregaten entsprechen.

*Elektronenmikroskopie:* Die ultrastrukturell erkennbaren Basalmembranveränderungen können ähnlich wie beim Alport-Syndrom sein.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Die MYH9-assoziierten Erkrankungen gehen in variabler Ausprägung mit einer progressiven Innenohrschwerhörigkeit (variabler Beginn zwischen 1. und 6. Dekade), einer präsenilen Katarakt (Manifestation im Mittel mit 25 Jahren) und einer Alport-ähnlichen Glomerulopathie einher. Gemeinsames Kennzeichen der MYH9-assoziierten Erkrankungen ist eine kongenitale Thrombozytopenie mit Riesenthrombozyten (>20 % der Thrombozyten größer als 4 µm), die aber nur bei 25–50 % der Betroffenen zu einer milden bis moderaten hämorrhagischen Diathese führt. Die Glomerulopathie bei MYH9-assoziierten Erkrankungen manifestiert sich typischerweise im jüngeren Erwachsenenalter (77 % vor dem Alter von 30 Jahren) mit Proteinurie und Mikrohämaturie. Die terminale Niereninsuffizienz tritt im Verlauf weniger Jahre ein.

Grundlage der klinischen Variabilität sind zum Teil Korrelationen mit bestimmten Genotypen [18]. Epstein-Syndrom, Fechtner-Syndrom, May-Hegglin-Anomalie oder Sebastian-Syndrom, die durch bestimmte Kombinationen aus dem Spektrum der o. g. klinischen Symptome definiert wurden, sind aber nicht scharf zu trennen und werden heute immer häufiger zugunsten des Begriffs MYH9-assoziierte Erkrankung oder

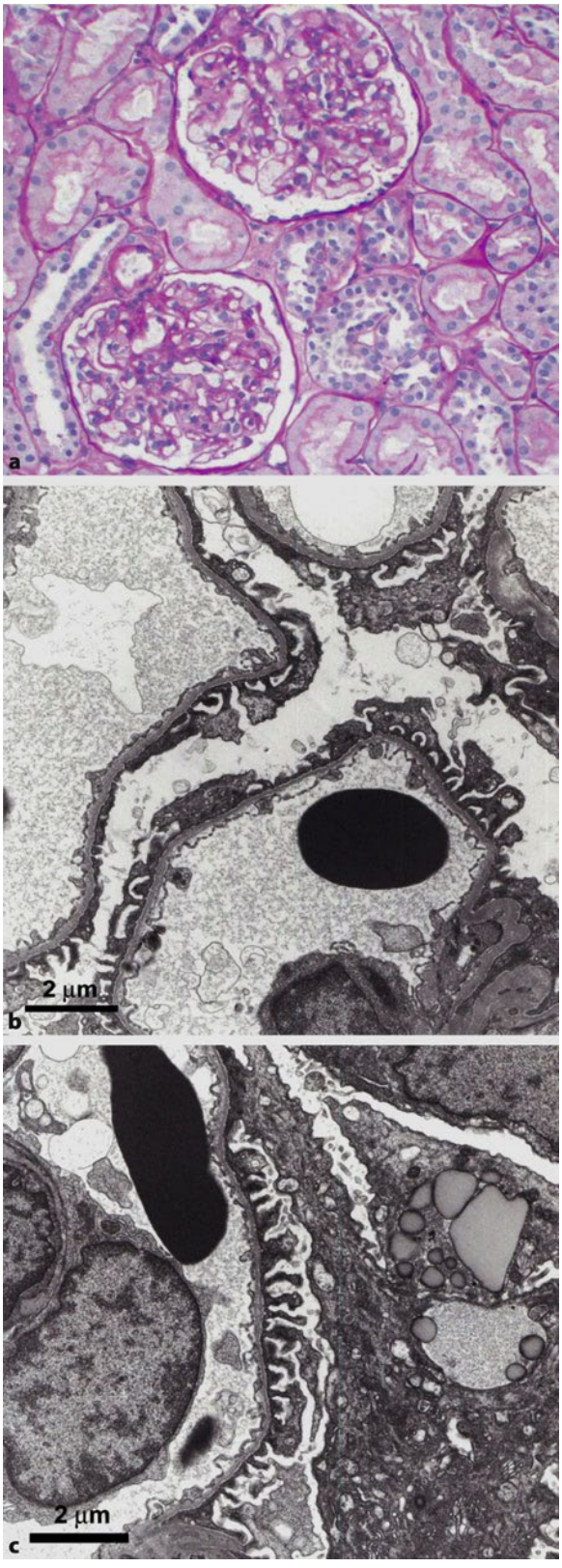



**Abb. 8.10a–c** Syndrom der dünnen Basalmembranen. **a** Die Glomerula sind charakteristischerweise kaum verändert (PAS). **b,c** Ultrastrukturell sind die Basalmembranen über weite Strecken auf weniger als 250 nm ausgedünnt

MYH9-Syndrom aufgegeben. Die Diagnose einer MYH9-assoziierten Erkrankung muss stets bei Vorliegen einer Makrothrombozytopenie vermutet werden und kann durch den immunfluoreszenzmikroskopischen Nachweis von MYH9-Protein-Aggregaten in Neutrophilen erhärtet werden. Zur Bestätigung ist ein molekulargenetischer Nachweis der MYH9-Mutation möglich. Bei etwa einem Drittel der Patienten handelt es sich um sporadische Fälle aufgrund von Neumutationen [72].

## Genetische Formen sekundärer Glomerulopathien



In diesem Abschnitt werden einige seltene Glomerulopathien dargestellt, die monogene Ursachen haben, bei denen der genetische Defekt aber nicht primär Strukturen der Niere oder im Nierengewebe exprimierte Gene betrifft. Der gemeinsame Mechanismus für die renale Erkrankung ist hier vielmehr eine mehr oder weniger spezifische renale Sequestration der pathophysiologisch relevanten Proteine, die die Niere zum Zielorgan des Krankheitsprozesses machen.

### Fibronektin-Glomerulopathie

**Definition.** Dies ist eine Glomerulopathie mit Ablagerung von fibrillärem Fibronektin, die mit Proteinurie und Hypertonie einhergeht.

**Epidemiologie.** Die Fibronektin-Glomerulopathie (OMIM 601894) ist eine sehr seltene Nierenerkrankung. Genaue Prävalenzziffern sind nicht bekannt.

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Etwa 40 % der Fälle werden durch heterozygote Mutationen im Fibronektin-Gen FN1 verursacht, die autosomal-dominant mit altersabhängiger Penetranz vererbt werden [14]. Es wurde vermutet, dass die FN1-Mutationen die Zusammenlagerung von Fibronektin und die Balance zwischen löslicher und unlöslicher Form beeinträchtigen und dadurch die Ablagerung nichtfibrillären Fibronektinen in die glomeruläre Matrix begünstigen. Ein weiterer Genlokus in 1q32 ist bekannt, das ursächliche Gen aber bisher nicht identifiziert.

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Typisch sind vergrößerte Glomeruli mit mesangialen und subendothelialen Proteinablagerungen.

*Immunhistochemie:* Diagnostisch wegweisend ist die Immunoreaktivität der glomerulären Ablagerungen für Fibronektin bei nur geringer Immunoreaktivität für Immunglobuline oder Komplementfaktoren.

*Elektronenmikroskopie:* Man findet typische fibrilläre Ablagerungen.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Die Manifestation der Fibronektin-Glomerulopathie liegt meist in der Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter. Typisch sind eine große Proteinurie (ggf. mit nephrotischem Syndrom) und Hypertonie. Mikrohämaturie und eine renal-tubuläre Acidose können auftreten. Die Krankheit führt zwischen dem zweiten und sechsten Lebensjahrzehnt zum terminalen Nierenversagen.

Das Auftreten weiterer Fälle in der Familie unterstützt die Diagnose. Bei nachgewiesener FN1-Mutation sollte im Rahmen einer genetischen Beratung auch weiteren Familienangehörigen eine molekulargenetische Testung angeboten werden, da eine frühe Therapie mit ACE-Hemmern oder Anti-AT1R-Antagonisten bei beginnender Proteinurie den Beginn der Nierenfunktionsstörung hinauszögern soll.

### Familiäre Amyloidnephropathie

**Definition.** Dies ist eine progressive, systemische, nichtneuropathische Amyloidose (s. auch Kap. 11) mit prominenter renaler Beteiligung, bedingt durch Mutationen in unterschiedlichen „amyloidogenen" Proteinen, die in variabler Ausprägung zur Ablagerung von Amyloidfibrillen in viszeralen Organen führen [6].

**Epidemiologie.** Die familiäre Amyloidnephropathie ist eine sehr seltene Erkrankung. Genaue Prävalenzziffern sind nicht bekannt.

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Für die familiäre Amyloidnephropathie (Amyloidose Typ Ostertag, familiäre renale Amyloidose; OMIM 105200) sind Mutationen der Gene für Apolipoprotein A1 (APOA1), die Fibrinogen-α-Kette (FGA), Lysozym (LYZ), und β2-Mikroglobulin (B2M) beschrieben. Transthyretin-Mutationen (TTR) sind eine weitere Ursache einer familiären (autosomal-dominanten) Amyloidose, die mit Neuropathie und variablen Zeichen der viszeralen Amyloidose einhergeht [51]. Die Pathophysiologie gründet sich wie bei erworbenen Formen der Amyloidnephropathie auf pathologische renale Proteinablagerungen.

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Die familiären Amyloidnephropathien sind nicht von denen anderer Amyloiderkrankungen zu unterscheiden (s. Kap. 11).

*Immunhistochemie:* Die immunhistochemische Differenzierung der Amyloidoseformen (AA, AL, Transthyretin) wird heute in vielen Fällen mittels molekulargenetischer Untersuchungen, die Hinweise auf eine erbliche Amyloidoseform geben können, gesichert.

**Differenzialdiagnose.** Erworbene Amyloidoseformen lassen sich klinisch und histologisch nicht abgrenzen. Bei Vorliegen einer Amyloidnephropathie muss auch immer die Möglichkeit des autosomal-rezessiv vererbten familiären Mittelmeerfiebers (FMF) gedacht werden, insbesondere bei Patienten aus den Gebieten mit hoher Verbreitung der Risikomutationen im MEFV-Gen. Dabei ist zu beachten, dass es beim FMF auch eine Verlaufsform ohne die typische Fieber- und Schmerzsymptomatik gibt, bei der die Amyloidose die erste Manifestation ist (FMF Typ 2). Bei der FMF-bedingten Amyloidose finden sich typischerweise Ablagerungen vom AA-Typ.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Das klinische Bild wird vom Befall des hauptsächlich betroffenen Organs dominiert. Eine positive Familienanamnese muss nicht immer vorliegen, da die Penetranz unvollständig ist. Der molekulargenetische Nachweis einer Mutation in einem der o. g. Gene kann den Verdacht auf eine genetische Amyloidoseform sichern. An eine Fibrinogen-Aα-bedingte erbliche Amyloidose sollte gedacht werden, wenn die Amyloidablagerungen auf Glomeruli begrenzt sind, während Tubuli, Interstitium und Gefäße nicht betroffen sind [16].

## Komplementerkrankungen

### Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom

**Definition.** Das atypische hämolytisch-urämische Syndrom (aHUS,) ist gekennzeichnet durch die Symptomkombination von hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und Nierenversagen bei Abwesenheit eines infektiös-toxischen Auslösers (s. Kap. 11). Das aHUS macht etwa 5–10 % der HUS-Fälle aus [48] und hat in etwa 50–60 % der Fälle eine genetische Ursache, während der Rest erworben oder idiopathisch ist.

Eine genetische Form des aHUS muss insbesondere in Betracht gezogen werden, wenn zwei oder mehr Familienangehörige in einem Abstand von über 6 Monaten erkrankt sind und wenn Betroffene wiederholte Krankheitsschübe nach kompletter Ausheilung der ersten Episode aufweisen.

**Epidemiologie.** Die Inzidenz des atypischen HUS wird auf 1/2.000.000 geschätzt.

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Die den aHUS Fällen (OMIM 235400) gemeinsame Pathophysiologie ist auf eine inadäquate Komplementaktivierung zurückzuführen. Die Genetik des aHUS ist komplex mit sowohl autosomal-dominant als auch autosomal-rezessiv vererbten Mutationen in 9 Genen, die für Komponenten oder Regulatoren des Komplementsystems codieren [19, 63]. Mit absteigender Häufigkeit findet man Mutationen in den Genen CFH (Genprodukt: Komplementfaktor H), CD46 (Komplement-Membran-Kofaktor-Protein), CFI (Komplementfaktor I) und C3 (Komplementkomponente 3); seltener sind Mutationen in CFB (Komplementfaktor B), THBD (Thrombomodulin) und Deletionen von CFHR1, CFHR3 und CFHR4 (Proteine der Faktor-H-Familie). Wegen der Komplexität der Genetik des aHUS werden vor einer molekulargenetischen Analyse die biochemische Bestimmung von CFH, CFI und CFB sowie die Untersuchung der CD46-Expression auf Leukozyten empfohlen. Die Expressivität des genetisch bedingten aHUS ist variabel und die Penetranz unvollständig, was die individuelle Prognoseeinschätzung bei Mutationsträgern schwierig macht. Die unvollständige Penetranz (um 50 %) macht eine sorgfältige Stammbaumanalyse notwendig, um ein familiäres Auftreten der Erkrankung und damit den Hinweis auf eine genetische Ursache nicht zu übersehen.

Bei der seltenen autosomal-rezessiven DGKE-Mutationen (codiert für die Diacylglycerol Kinase ε) kann ein aHUS auftreten [48, 66]. Typisch ist aber das Bild einer membranoproliferativen Glomerulonephritis [73].

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Es finden sich ähnliche mikrovaskuläre Veränderungen wie beim typischen HUS (s. Kap. 11). Eine glomeruläre Beteiligung mit kapillären Mikrothromben und mesangialen Veränderungen ist beim aHUS aber häufiger anzutreffen als beim typischen HUS [78].

*Immunhistochemie und Elektronenmikroskopie:* Die Befunde gleichen jenen beim typischen HUS. Sie können jedoch ein immunkomplexvermitteltes Geschehen ausschließen.

**Differenzialdiagnose.** Nach Ausschluss eines typischen HUS und anderer Ursachen einer thrombotischen Mikroangiopathie (s. Kap. 11) erfolgt die Diagnosesicherung mittels Molekulargenetik.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Das klinische Erscheinungsbild ist gekennzeichnet durch die Kombination von hämolytischer Anämie, Throm-

bozytopenie und Nierenversagen. Das Erkrankungsalter beim genetisch bedingten aHUS ist sehr variabel und reicht vom Säuglings- bis ins Erwachsenenalter [78]. Rezidivierende und chronische Verläufe sind beim aHUS häufig.

Die Identifikation von genetischen Formen des HUS ist wichtig für das klinische Management sowohl in der akuten Therapie (frühzeitiger Entschluss zur Plasmapherese) als auch in der Nachsorge (Überwachung der Hämolyseparameter). Bestimmte Medikamente sind zu meiden [63]. Für die Nierentransplantation ist je nach Genetik ein Rezidivrisiko im Transplantat zu berücksichtigen. Im Falle nachgewiesener Mutationen im Komplementsystem sollte eine genetische Beratung der Familie und Untersuchung weiterer Risikopersonen angeboten werden.



## Komplementvermittelte membranoproliferative Glomerulonephritis (oder C3-Nephropathie)

Die bisher auf elektronenmikroskopischen Befunden basierende Bezeichnung der membranoproliferativen Glomerulonephritis Typ 2 wurde in einem neuen, pathogenetisch mehr relevanten Klassifizierungsschema als Dense Deposit Disease, gemeinsam mit der C3-Glomerulonephritis, in die – sowohl funktionell als auch genetisch bedingten – komplementvermittelten membranoproliferativen Glomerulonephritiden oder C3-Nephropathien eingereiht. Diese Entitäten werden im Detail in Kap. 9 (membranoproliferative Glomerulonephritis) behandelt.

## Literatur


1. Alport AC (1927) Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. Br Med J 1:504–506
2. Armstead SI, Hellmark T, Wieslander J, Zhou XJ, Saxena R, Rajora NA (2013) Case of Alport syndrome with posttransplant antiglomerular basement membrane disease despite negative antiglomerular basement membrane antibodies by EIA treated with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. Case Rep Transplant 2013:164016
3. Arrondel C, Vodovar N, Knebelmann B, Grünfeld JP, Gubler MC, Antignac C, Heidet L (2002) Expression of the nonmuscle myosin heavy chain IIA in the human kidney and screening for MYH9 mutations in Epstein and Fechtner syndromes. J Am Soc Nephrol 13:65–74
4. Aylsworth AS, Thomas GH, Hood JL, Malouf N, Libert J (1980) A severe infantile sialidosis: clinical, biochemical, and microscopic features. J Pediatr 96:662–668
5. Barker DF, Hostikka SL, Zhou J, Chow LT, Oliphant AR, Gerken SC, Gregory MC, Skolnick MH, Atkin CL, Tryggvason K (1990) Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. Science 248(4960):1224–1227
6. Bennett WM, Musgrave JE, Campbell RA, Elliot D, Cox R, Brooks RE, Lovrien EW, Beals RK, Porter GA (1973) The nephropathy of the nail-patella syndrome. Clinicopathologic analysis of 11 kindred. Am J Med 54:304–319
7. Benson MD (2005) Ostertag revisited: the inherited systemic amyloidoses without neuropathy. Amyloid 12:75–87
8. Berkovic SF, Dibbens LM, Oshlack A et al (2008) Array-based gene discovery with three unrelated subjects shows SCARB2/LIMP-2 deficiency causes myoclonus epilepsy and glomerulosclerosis. Am J Hum Genet 82:673–684
9. Boerkoel CF, O'Neill S, Andre JL et al (2000) Manifestations and treatment of Schimke immuno-osseous dysplasia: 14 new cases and a review of the literature. Eur J Pediatr 159:1–7
10. Boutaud A, Borza DB, Bondar O, Gunwar S, Netzer KO, Singh N, Ninomiya Y, Sado Y, Noelken ME, Hudson BG (2000) Type IV collagen of the glomerular basement membrane. Evidence that the chain specificity of network assembly is encoded by the noncollagenous NC1 domains. J Biol Chem 275:30716–30724
11. Boyer O, Benoit G, Gribouval O et al (2011) Mutations in INF2 are a major cause of autosomal dominant focal segmental glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol 22:239–245
12. Calabresi L, Simonelli S, Gomaraschi M, Franceschini G (2012) Genetic lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency and cardiovascular disease. Atherosclerosis 222:299–306
13. Caridi G, Perfumo F, Ghiggeri GM (2005) (Podocin) mutations in nephrotic syndrome. Clinical spectrum and fine mechanisms. Pediatr Res NPHS2(57):54R–61R
14. Castelletti F, Donadelli R, Banterla F et al (2008) Mutations in FN1 cause glomerulopathy with fibronectin deposits. Proc Natl Acad Sci USA 105:2538–2543
15. D'Agati VD (2012) Pathobiology of focal segmental glomerulosclerosis: new developments. Curr Opin Nephrol Hypertens 21:243–250
16. Dember LM (2006) Amyloidosis-associated kidney disease. J Am Soc Nephrol 17:3458–3471
17. Dietrich A, Matejas V, Bitzan M et al (2008) Analysis of genes encoding laminin beta2 and related proteins in patients with Galloway-Mowat syndrome. Pediatr Nephrol 23:1779–1786
18. Dong F, Li S, Pujol-Moix N et al (2005) Genotype-phenotype correlation in MYH9-related thrombocytopenia. Br J Haematol 130:620–627

19. Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C et al (2004) Heterozygous and homozygous factor h deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: report and genetic analysis of 16 cases. J Am Soc Nephrol 15:787–795
20. Eddy AA, Symons JM (2003) Nephrotic syndrome in childhood. Lancet 362:629–639
21. Foster K, Markowitz GS, D'Agati VD (2005) Pathology of thin basement membrane nephropathy. Semin Nephrol 25:149–158
22. Freedman BI, Kopp JB, Langefeld CD et al (2010) The apolipoprotein L1 (APOL1) gene and nondiabetic nephropathy in African Americans. J Am Soc Nephrol 21:1422–1426
23. Gbadegesin R, Hinkes BG, Hoskins BE et al (2008) Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS). Nephrol Dial Transplant 23:1291–1297
24. Gbadegesin R, Lavin P, Janssens L et al (2010) A new locus for familial FSGS on chromosome 2p. J Am Soc Nephrol 21:1390–1397
25. Gjone E (1981) Familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency – a new metabolic disease with renal involvement. Adv Nephrol Necker Hosp 10:167–185
26. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH (1997) Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976–1979 and 1995–1997. Am J Kidney Dis 30:621–631
27. Habib R, Gubler MC, Antignac C, Gagnadoux MF (1993) Diffuse mesangial sclerosis: a congenital glomerulopathy with nephrotic syndrome. Adv Nephrol Necker Hosp 22:43–57
28. Habib R, Loirat C, Gubler MC, Niaudet P, Bensman A, Levy M, Broyer M (1985) The nephropathy associated with male pseudohermaphroditism and Wilms' tumor (Drash syndrome): a distinctive glomerular lesion – report of 10 cases. Clin Nephrol 24:269–278
29. Has C, Sparta G, Kiritsi D et al (2012) Integrin alpha3 mutations with kidney, lung, and skin disease. N Engl J Med 366:1508–1514
30. Hasselbacher K, Wiggins RC, Matejas V et al (2006) Recessive missense mutations in LAMB2 expand the clinical spectrum of LAMB2-associated disorders. Kidney Int 70:1008–1012
31. Hastie ND (1992) Dominant negative mutations in the Wilms tumour (WT1) gene cause Denys-Drash syndrome – proof that a tumour-suppressor gene plays a crucial role in normal genitourinary development. Hum Mol Genet 1:293–295
32. Heeringa SF, Chernin G, Chaki M et al (2011) COQ6 mutations in human patients produce nephrotic syndrome with sensorineural deafness. J Clin Invest 121:2013–2024
33. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, Hangan D, Ozaltin F, Zenker M, Hildebrandt F (2007) Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). Pediatrics 119:e907–919
34. Hopfer DH, Mihatsch MJ (2010) Hereditäre Nephropathien. Nephrologe 5:508–516
35. Huttunen NP, Rapola J, Vilska J, Hallman N (1980) Renal pathology in congenital nephrotic syndrome of Finnish type: a quantitative light microscopic study on 50 patients. Int J Pediatr Nephrol 1:10–16
36. Imbasciati E, Paties C, Scarpioni L, Mihatsch MJ (1986) Renal lesions in familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency. Ultrastructural heterogeneity of glomerular changes. Am J Nephrol 6:66–70
37. Ivanyi B, Pap R, Ondrik Z (2006) Thin basement membrane nephropathy: diffuse and segmental types. Arch Pathol Lab Med 130:1533–1537
38. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I et al (2000) X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype- phenotype correlations in males. J Am Soc Nephrol 11:649–657
39. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I et al (2003) X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study. J Am Soc Nephrol 14:2603–2610
40. Jalanko H (2009) Congenital nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 24:2121–2128
41. Jefferson JA, Lemmink HH, Hughes AE, Hill CM, Smeets HJ, Doherty CC, Maxwell AP (1997) Autosomal dominant Alport syndrome linked to the type IV collage alpha 3 and alpha 4 genes (COL4A3 and COL4A4). Nephrol Dial Transplant 12:1595–1599
42. Karamatic Crew V, Burton N, Kagan A et al (2004) CD151, the first member of the tetraspanin (TM4) superfamily detected on erythrocytes, is essential for the correct assembly of human basement membranes in kidney and skin. Blood 104:2217–2223
43. Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M et al (1998) Positionally cloned gene for a novel glomerular protein – nephrin – is mutated in congenital nephrotic syndrome. Mol Cell 1:575–582
44. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW et al (2008) MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. Nat Genet 40:1175–1184
45. Kuivenhoven JA, Pritchard H, Hill J, Frohlich J, Assmann G, Kastelein J (1997) The molecular pathology of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency syndromes. J Lipid Res 38:191–205
46. Kuusniemi A-M, Qvist E, Sun Y, Patrakka J, Rönnholm K, Karikoski R, Jalanko H (2007) Plasma exchange and retransplantation in recurrent nephrosis of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1). Transplantation 83:1316–1323

47. Kuusniemi AM, Merenmies J, Lahdenkari AT et al (2006) Glomerular sclerosis in kidneys with congenital nephrotic syndrome (NPHS1). Kidney Int 70:1423–1431
48. Lemaire M, Fremeaux-Bacchi V, Schaefer F et al (2013) Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. Nat Genet 45:531–536
49. Lemley KV (2009) Kidney disease in nail-patella syndrome. Pediatr Nephrol 24:2345–2354
50. Liapis H, Gökden N, Hmiel P, Miner JH (2002) Histopathology, ultrastructure, and clinical phenotypes in thin glomerular basement membrane disease variants. Hum Pathol 33:836–845
51. Lobato L, Rocha A (2012) Transthyretin amyloidosis and the kidney. Clin J Am Soc Nephrol 7:1337–1346
52. Matejas V, Hinkes B, Alkandari F et al (2010) Mutations in the human laminin beta2 (LAMB2) gene and the associated phenotypic spectrum. Hum Mutat 31:992–1002
53. Mazzucco G, Barsotti P, Muda AO, Fortunato M, Mihatsch M, Torri-Tarelli L, Renieri A, Faraggiana T, De Marchi M, Monga G (1998) Ultrastructural and immunohistochemical findings in Alport's syndrome: a study of 108 patients from 97 Italian families with particular emphasis on COL4A5 gene mutation correlations. J Am Soc Nephrol 9:1023–1031
54. Meleg-Smith S, Magliato S, Cheles M, Garola RE, Kashtan CE (1998) X-linked Alport syndrome in females. Hum Pathol 29:404–408
55. Meloni I, Vitelli F, Pucci L et al (2002) Alport syndrome and mental retardation: clinical and genetic dissection of the contiguous gene deletion syndrome in Xq22.3 (ATS-MR). J Med Genet 39:359–365
56. Merchant SN, Burgess BJ, Adams JC et al (2004) Temporal bone histopathology in alport syndrome. Laryngoscope 114:1609–1618
57. Miner JH, Patton BL (1999) Laminin-11. Int J Biochem Cell Biol 31:811–816
58. Mochizuki T, Lemmink HH, Mariyama M, Antignac C, Gubler MC, Pirson Y, Verellen-Dumoulin C, Chan B, Schröder CH, Smeets HJ (1994) Identification of mutations in the alpha 3(IV) and alpha 4(IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. Nat Genet 8:77–81
59. Moeller MJ (2007) Dynamics at the slit diaphragm – is nephrin actin'? Nephrol Dial Transplant 22:37–39
60. Morrison AA, Viney RL, Saleem MA, Ladomery MR (2008) New insights into the function of the Wilms tumor suppressor gene WT1 in podocytes. Am J Physiol Renal Physiol 295:F12–17
61. Niaudet P, Gubler MC (2006) WT1 and glomerular diseases. Pediatr Nephrol 21:1653–1660
62. Noone D, Licht C (2013) An update on the pathomechanisms and future therapies of Alport syndrome. Pediatr Nephrol 2013 28:1025–1036
63. Noris M, Remuzzi G (2009) Atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 361:1676–1687
64. Nso Roca AP, Peña Carrión A, Gutiérrez BM, García Meseguer C, García Pose A, Navarro M (2009) Evolutive study of children with diffuse mesangial sclerosis. Pediatr Nephrol 24:1013–1019
65. Ozaltin F, Ibsirlioglu T, Taskiran EZ et al (2011) Disruption of PTPRO causes childhood-onset nephrotic syndrome. Am J Hum Genet 89:139–147
66. Ozaltin F, Li B, Rauhauser A et al (2013) DGKE variants cause a glomerular microangiopathy that mimics membranoproliferative GN. J Am Soc Nephrol 24:377–384
67. Patrakka J, Tryggvason K (2007) Nephrin – a unique structural and signaling protein of the kidney filter. Trends Mol Med 13:396–403
68. Piscione TD, Licht C (2011) Genetics of proteinuria: an overview of gene mutations associated with nonsyndromic proteinuric glomerulopathies. Adv Chronic Kidney Dis 18:273–289
69. Rana K, Wang YY, Buzza M, Tonna S, Zhang KW, Lin T, Sin L, Padavarat S, Savige J (2005) The genetics of thin basement membrane nephropathy. Semin Nephrol 25:163–170
70. Reiser J, Polu KR, Moller CC et al (2005) TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function. Nat Genet 37:739–744
71. Santin S, Garcia-Maset R, Ruiz P et al (2009) Nephrin mutations cause childhood- and adult-onset focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 76:1268–1276
72. Savoia A, Balduini CL (1993) MYH9-Related Disorders. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K (Hrsg) GeneReviews®. University of Washington, Seattle, Seattle (WA), S 1993–2014
73. Sethi S, Fervenza FC (2012) Membranoproliferative glomerulonephritis – a new look at an old entity. N Engl J Med 366:1119–1131
74. Sinha MD, Horsfield C, Komaromy D, Booth CJ, Champion MP (2009) Congenital disorders of glycosylation: a rare cause of nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 24:2591–2594
75. Spear GS, Slusser RJ (1972) Alport's syndrome. Emphasizing electron microscopic studies of the glomerulus. Am J Pathol 69:213–224
76. Spear GS (1990) Morphologic alterations and biochemical studies of the glomerular basement membrane in Alport syndrome. Contrib Nephrol 80:41–46
77. Taguchi T, Takebayashi S, Nishimura M, Tsuru N (1988) Nephropathy of nail-patella syndrome. Ultrastruct Pathol 12:175–183
78. Taylor CM, Chua C, Howie AJ, Risdon RA (2004) Clinico-pathological findings in diarrhoea-negative haemolytic uraemic syndrome. Pediatr Nephrol 19:419–425
79. Wartiovaara J, Ofverstedt LG, Khoshnoodi J et al (2004) Nephrin strands contribute to a porous slit diaphragm scaffold as revealed by electron tomography. J Clin Invest 114:1475–1483

80. Welsh GI, Saleem MA (2010) Nephrin-signature molecule of the glomerular podocyte? J Pathol 220:328–337
81. Witzgall R (2008) How are podocytes affected in nail-patella syndrome? Pediatr Nephrol 23:1017–1020
82. Zenker M, Machuca E, Antignac C (2009) Genetics of nephrotic syndrome: new insights into molecules acting at the glomerular filtration barrier. J Mol Med (Berl) 87:849–857
83. Zhou J, Mochizuki T, Smeets H et al (1993) Deletion of the paired alpha 5(IV) and alpha 6(IV) collagen genes in inherited smooth muscle tumors. Science 261:1167–1169

Kapitel 9

# Primäre Glomerulonephritiden 9

*R. Kain, H. Hopfer, D. Kerjaschki*

## Inhalt

Endokapilläre (akute postinfektiöse) Glomerulonephritis ... 252

Mesangioproliferative Glomerulonephritis vom IgA-Typ ... 254

IgA-Vaskulitis (IgAV; Glomerulonephritis bei Schönlein-Henoch-Purpura) ... 258

Glomeruläre Minimalläsionen ... 259

Fokale segmentale Sklerose (FSGS) ... 261

Membranöse Glomerulonephritis ... 264

Membranoproliferative Glomerulonephritis ... 267

- Immunkomplexvermittelte membranoproliferative Glomerulonephritis ... 268
- Komplementvermittelte membranoproliferative Glomerulonephritis (Dense Deposit Disease und C3GN) ... 271
  - *Dense Deposit Disease (DDD)* ... 271
  - *C3-Glomerulonephritis (C3GN)* ... 275

Nekrotisierende intra- und extrakapilläre Glomerulonephritiden ... 276

- Pauci-immun fokal nekrotisierende Glomerulonephritis bei Vaskulitis kleiner Gefäße ... 276
- Nekrotisierende Glomerulonephritis bei Goodpasture-Syndrom ... 281

Glomerulonephritiden bei Infektionserkrankungen ... 283

- Bakterielle Endokarditis ... 283
- Shunt-Nephritis ... 283
- Septikämie ... 283
- Hepatitis B und C ... 284
  - *Virushepatitis B* ... 284
  - *Virushepatitis C* ... 285
- HIV-assoziierte, glomeruläre Erkrankung ... 285
- Malaria ... 285

Literatur ... 286

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_9, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Gemeinsam mit den genetisch oder hereditär bedingten Formen bilden die primären Glomerulonephritiden nach wie vor eine der größten Gruppen der zu einer terminalen Niereninsuffizienz führenden renalen Erkrankungen [27, 90]. Ihre Diagnose erfolgt mittels Nierenbiopsie und stellt oft einen Zufallsbefund dar. Ist kein monogenetischer Defekt gegeben (s. a. Kap. 8), liegen den primären Glomerulonephritiden zumeist komplexe pathogenetische Mechanismen zugrunde. Deren Aufklärung und die Analyse der an den individuellen pathogenetischen Läsionsmuster beteiligten immunologischen Prozesse (Zyto- und Chemokine, Adhäsions- und Rezeptormoleküle, T-Zell- und B-Zell-Aktivierung, die Rolle von Granulozyten und Makrophagen, Komplementsystem u. a.) stellen heute ein großes Gebiet der nephrologischen Grundlagenforschung dar [31, 33, 80]. Zunehmend werden dabei genetische Ursachen identifiziert. Glomerulonephritiden führen häufig zu prognostisch ungünstigen tubulointerstitiellen Begleitschäden [14, 15].



## Endokapilläre (akute postinfektiöse) Glomerulonephritis

**Synonyme.** Akute Poststreptokokken-GN, exsudative und proliferative GN, diffuse endotheliomesangiale GN, akute endokapilläre GN vom postinfektiösen Typ.

**Definition.** Es handelt sich um eine akut auftretende Immunkomplex-GN, bedingt durch eine meist selbstlimitierende Infektion (am häufigsten Streptokokken), morphologisch charakterisiert durch eine Zellvermehrung innerhalb der glomerulären Kapillarschlingen und im Mesangium. Neben Streptokokken können auch andere Bakterien, sowie Viren und Parasiten Ursache der GN sein. Obwohl die Infektion der GN häufig vorangeht („postinfektiös"), kann diese zum Zeitpunkt der GN auch weiter bestehen („infektionsassoziiert", z. B. Endokarditis-assoziierte GN, Shunt-Nephritis).

**Epidemiologie.** Die Inzidenz der Poststreptokokken-GN ist in Industrieländern niedrig (0,3 auf 100.000 Einwohner/Jahr). In weniger entwickelten Ländern ist sie deutlich höher (24,3 auf 100.000 Einwohner/Jahr. Sie tritt in Folge einer Infektion mit nephrogenen beta-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A auf, in Europa meist nach einer Pharyngitis, seltener nach einer Impetigo contagiosa [113]. Während früher in der Regel Kinder betroffen waren, sind es heute vielfach ältere Patienten, bei denen zusätzlich ein Diabetes mellitus, eine maligne Grunderkrankung, ein Alkoholmissbrauch oder eine andere Ursache einer erworbenen Immundefizienz (u. a. HIV-Infektion, Immunsuppression) besteht. Bei diesen Patienten findet sich auch ein anderes Erregerspektrum (z. B. *Staphylococcus aureus*) und oft handelt es sich um eine fortbestehende Infektion. Eine Nierenbiopsie erfolgt vielfach nur bei einem atypischen Verlauf [73, 99].

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Ursache der GN ist die Ablagerung von zirkulierenden Immunkomplexen subendothelial und mesangial. Alternativ bilden sich die glomerulären Immunkomplexe erst in situ. Konsekutiv erfolgt eine Komplementaktivierung und Rekrutierung von Entzündungszellen, die zu einer leukozytenvermittelten Schädigung des Gewebes führt. Für die Poststreptokokken-GN scheinen zwei Bakterienantigene eine wichtige Rolle zu spielen: pyrogenes Exotoxin B (SpeB) und Glyceraldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (GAPDH). Ersteres ließ sich in 12 von 17 Nierenbiopsien mit Poststreptokokken-GN glomerulär nachweisen und konnte ultrastrukturell in „Humps" lokalisiert werden. Zusätzlich erscheint eine genetische Prädisposition wahrscheinlich (erhöhte Frequenz bestimmter HLA-Allele und Störungen der alternativen Komplementaktivierung) [10, 74, 122].

**Morphologie.** *Makroskopie:* Im Beginnstadium sind die Nieren oft etwas ödematös und blass und ihre Oberfläche ist durch erythrozytär gefüllte Glomeruli rötlich granuliert.

*Mikroskopie:* Die endokapilläre GN ist der klassische morphologische Befund einer postinfektiösen GN. Die Glomeruli sind relativ groß, die Kapillarschlingen füllen die Kapselräume vollständig aus und zeigen einen lobulierten Aufbau (Abb. 9.1). Innerhalb der Kapillarlichtungen liegen zahlreiche Leukozyten, vor allem neutrophile Granulozyten und Monozyten. Das Endothel ist geschwollen und mesangial kann eine gewisse Zell- und Matrixvermehrung nachweisbar sein. In der Trichrom-Färbung lassen sich vor allem bei der Poststreptokokken-GN plumpe granuläre Proteinablagerungen mesangial und in der Schlingenperipherie nachweisen. Eine segmentale Verdopplung von Basalmembranen oder andere Charakteristika einer membranoproliferativen GN finden sich nur selten. Halbmonde können bei schwerem klinischen Verlauf nachweisbar sein; sehr selten besteht das Bild einer extrakapillären GN mit >50 % Halbmonde. Der morphologische Befund ist insgesamt stark variabel und korreliert mit dem klinischen Befund. Der tubulointerstitielle Raum und die Gefäße sind vielfach unauffällig oder es sind ein interstitielles Ödem, diskrete Zeichen eines tubulären Schadens und ein herdförmiges schütteres entzündliches Begleitinfiltrat nachweisbar.

Postinfektiöse GN verlaufen in Stadien. In der initialen exudativen Phase liegt das oben beschriebene morphologische Muster vor. In der proliferativen und proliferativ-sklerosierenden Phase nimmt das Ausmaß der

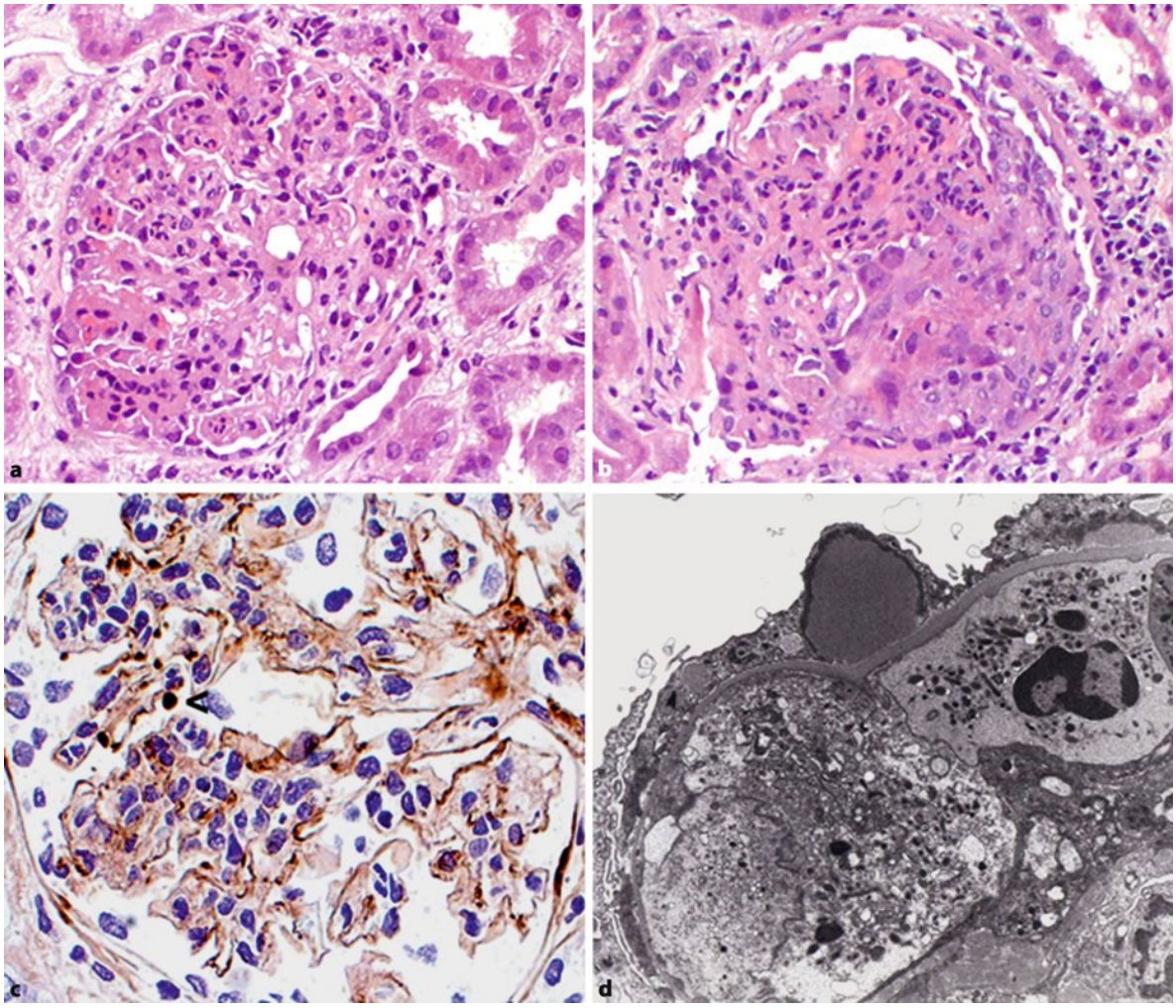



**Abb. 9.1a–d** Endokapilläre (akute postinfektiöse) GN. **a** Es besteht eine globale glomeruläre endokapilläre Zellvermehrung, granulozytäre Anschoppung und **b** in manchen Fällen die Bildung von zellulären Halbmonden. **c** Charakteristisch sind subepitheliale C3-haltige Ablagerungen, die elektronenmikroskopisch den sog. Humps entsprechen (**d**)

kapillären Leukozytose ab und statt Granulozyten treten mehr mononukleäre Zellen auf. Gleichzeitig nimmt das Ausmaß der mesangialen Proliferation und später der mesangialen Matrixvermehrung zu. Schließlich kommt es in den meisten Fällen zu einer kompletten Rückbildung der morphologischen Veränderungen.

*Immunhistochemie:* Für die Poststreptokokken-GN charakteristisch sind dominierende (grob)granuläre Ablagerungen von Komplement C3 und C5b-9 mesangial und entlang der peripheren Kapillarschlingen. In der Mehrzahl der Fälle (ca. 70 %) lässt sich auch IgG, seltener IgA und/oder IgM in gleicher Lokalisation nachweisen. C1q als Marker der klassischen Aktivierung des Komplementsystems ist negativ oder nur sehr schwach nachweisbar. Drei verschiedene Ablagerungsmuster wurden beschrieben. Beim „Sternhimmel"-Typ sind die granulären Ablagerungen mesangial und peripher über den gesamten Glomerulus verteilt. Beim „Girlanden"-Typ [127] liegen sie dicht an dicht entlang der peripheren Kapillarschlingen. Wenn die peripheren Immunkomplexe bereits überwiegend abgebaut sind, folgt der „mesangiale" Typ [126]. Auch für die anderen (post)infektiösen GN sind dominierende Komplementablagerungen charakteristisch, das Verteilungsmuster der Depots ist aber häufig weniger typisch.

*Elektronenmikroskopie:* Der typische Befund sind sog. Humps. Darunter versteht man große subepitheliale elektronendichte Depots ohne erkennbare Basalmembranreaktion in unregelmäßiger Verteilung. Einzelne Fälle zeigen zahlreiche, z. T. konfluierende subepitheliale Depots (analog zum „Girlanden"-Typ in der IHC). Über den Humps besteht ein Verlust der

Podozytenfußfortsätze. Daneben finden sich regelmäßig auch mesangiale und in unterschiedlichem Ausmaß subendotheliale Depots. Man nimmt an, dass die subendothelialen Depots schneller abgebaut werden als die subepithelialen und mesangialen Depots, so dass sie zum Zeitpunkt der Biopsie häufig schon wieder verschwunden sind.

**Klinisch-pathologische Varianten.** *GN bei infektiöser Endokarditis* (s. auch Abschn. zur infektassoziierten GN): Anders als bei der Poststreptokokken-GN handelt es sich um eine Immunkomplex-GN im Rahmen einer fortbestehenden akuten oder subakuten Endokarditis. In einem Teil der Fälle ist die GN das erste Symptom der Erkrankung. Die Morphologie ist sehr variabel. Häufig lässt sich mikroskopisch ein membranoproliferatives oder ein fokal proliferatives oder nekrotisierendes Muster nachweisen [89].

*GN bei ventrikuloatrialen Shunts* (Shunt-Nephritis; s. auch Abschn. zur infektassoziierten GN): Ursache ist eine Infektion von ventrikuloatrialen, seltener auch ventrikuloperitonealen Shunts, die zur Therapie eines Hydrozephalus eingesetzt wurden. Morphologisch besteht meistens das Bild einer membranoproliferativen, seltener auch einer fokal proliferativen oder endokapillären GN [61].

*IgA-dominante akute infektionsassoziierte GN:* Es handelt sich um eine endokapilläre GN, die immunhistochemisch dominierende C3- und IgA-Ablagerungen zeigt. Bislang ist diese Form nur bei Erwachsenen beschrieben. Viele der Patienten haben eine Infektion mit Staphylococcus aureus, häufig bei manifestem Diabetes mellitus [98].

**Differenzialdiagnose.** Die Abgrenzung eines Frühstadiums einer membranoproliferativen GN ist schwierig und Übergänge eines endokapillären in ein membranoproliferatives Muster sind bei nichtstreptokokkenbedingten (post)infektiösen GN nicht selten. Die Abgrenzung einer IgA-Nephritis kann vor allem bei den IgA-dominanten infektionsassoziierten GN ein Problem sein. In diesen Fällen ist eine sorgfältige klinisch-pathologische Korrelation erforderlich.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Es findet sich ein nephritisches Syndrom (Hämaturie, Proteinurie, Hypertonie, Niereninsuffizienz). Im Labor fallen ein erniedrigtes Komplement C3 auf, C4 ist häufig normal. Die Poststreptokokken-GN beginnt 1–3 Wochen nach dem Infekt. In etwa 80 % kommt es zu einem Anstieg des Anti-Streptolysin-O-Titers. Wie Epidemien vermuten lassen, verläuft die Erkrankung bei einem größeren Teil der Patienten asymptomatisch.

Während die Prognose bei Kindern sehr gut ist (>90 % zeigen eine komplette Erholung), finden sich bei Erwachsenen in 30–50 % der Patienten Spätschäden in Form von Urinanomalitäten, Hypertonie und selten chronischer Niereninsuffizienz [99].

## Mesangioproliferative Glomerulonephritis vom IgA-Typ

**Synonyme.** IgA-Nephropathie, IgA-Nephritis, M. Berger.

**Definition.** Es handelt sich um eine GN mit immunhistochemisch dominanten mesangialen IgA-Depots [13] und klinischer Mono- oder Oligosymptomatik (geringe bis mäßige Hämaturie und Proteinurie).

**Epidemiologie.** Zum ersten Mal 1968 von Berger und Hinglais beschrieben [13], stellt diese Erkrankung noch immer die weltweit häufigste GN-Form dar [48]. Die geografische Verteilung zeigt in Europa, Japan und Südostasien ein häufigeres Auftreten als in Nordamerika [83, 96], wobei neuere Berichte demonstrierten, dass ihre Inzidenz und Prävalenz stark mit der jeweiligen Biopsiefrequenz korreliert [139]. Im internationalen Durchschnitt liegt die Inzidenz der durch Biopsie bestätigten IgA-Nephropathie bei 25/1.000.000 (erwachsenen) Einwohnern pro Jahr [94]. Es sind alle Altersgruppen betroffen, aber die meisten Fälle werden zwischen zweiter und dritter Lebensdekade diagnostiziert. Dabei sind bei weißen Volksgruppen mehr männliche Personen, in Asien meist beide Geschlechter gleich betroffen. Familiäre Häufungen wurden beschrieben. Das Wiederauftreten dieser GN im Transplantat ist häufig (zwischen 30 und 50 %), führt jedoch kaum zu einer Funktionsverschlechterung [108].

Von der primären IgA-mesangialen GN – der häufigsten Form – sind die sekundären Formen im Rahmen einer Vielzahl von Erkrankungen (Zöliakie, chronische Lebererkrankung, ankylosierende Spondilitis (M. Bechterew), familiäres Mittelmeerfieber, Karzinome, rheumathoide Arthritis, M. Reiter, Zöliakie, Colitis ulcerosa und Dermatitis herpetiformes – um nur einige zu nennen) abzugrenzen.

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Nach wie vor ist nicht geklärt, ob die IgA-Nephritis eine einzelne Erkrankungseinheit darstellt oder ein klinisch-pathologisches Syndrom, das seine Ursache in verschiedenen pathogenetischen Mechanismen hat. Es scheint jedoch wahrscheinlich, dass die Pathogenese der primären IgA-Nephritis ein multifaktorielles Geschehen darstellt. Sowohl familiäre Häufung und neue genomweite Assoziationsstudien liefern Hinweise, dass die Pathogenese der IgA-Nephritis wahrscheinlich auf polygenen

Ursachen beruht. Grundlage genetischer Studien in verschiedenen Bevölkerungsgruppen, die auch unterschiedliche Inzidenz der Erkrankung zeigen, hat eine Mehrzahl von genetischen Loci und Risikoallelen identifiziert. Die mit der Erkrankung assoziierten Hauptloci liegen in Familien der weißen Bevölkerung auf dem Chromosom 6 (6q22–23), sporadische Formen der IgA-Nephropathie sind mit einem „decoy receptor" für die TNF-Familie Liganden (IL5RA und TNFRSF6B) assoziiert, und eine neuere GWAS familiärer und sporadischer Fälle weißer europäischer Patienten zeigte eine enge Assoziation mit dem HLA-Locus auf dem Chromosom 6 [54, 85].

Pathogenetisch kommt es zur Produktion eines abnormalen, fehlerhaft glykosylierten IgA-1, gegen das Autoantikörper (entweder IgG- oder IgA-Klasse) gebildet werden [55, 132]. Dabei wird an der für die Funktion von IgA wichtigen Hinge-Region eine verminderte Expression der Galaktosylreste festgestellt. Das fehlerhaft glykosylierte IgA-1 ruft nicht nur eine Autoimmunantwort hervor, sondern es kommt dabei auch zur vermehrten Zirkulation und glomerulären Ablagerung von Immunkomplexen, da die abnormalen IgA-Moleküle offensichtlich „klebriger" sind als normales IgA und daher nicht aus der Zirkulation entfernt werden können. Die Ablagerung der Immunkomplexe, wahrscheinlich an Transferrin-, Fc-alpha-Rezeptoren oder Fibronektin der Mesangiumzellen und schlingenperipher führt zur Komplementaktivierung, sowohl über den alternativen als auch über den Mannose-bindendes-Lektin-aktivierten Weg. Die Freisetzung von Zytokinen bedingt die Rekrutierung von Leukozyten und die glomeruläre entzündliche Reaktion mit Hyperzellularität [42]. Alternativ wird angenommen, dass die Autoantikörper nicht nur gegen das untergalaktosylierte IgA, sondern möglicherweise über eine molekulare Mimikry zwischen diesem Molekül und mikrobiellen Antigenen gebildet werden.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Sie ist uncharakteristisch im Beginnstadium. Im Endstadium findet sich eine glomerulonephritische Schrumpfniere.

*Mikroskopie:* Das histomorphologische Spektrum der IgA-Nephropathie ist breit gestreut (Abb. 9.2) und variiert von fokal segmental bis zu diffus globalen Formen, teils auch unter Entstehung von Schlingennekrosen und Kapselproliferationen (Halbmonden). Im Vordergrund stehen mesangiale Hyperzellularität und Matrixvermehrung unterschiedlichen Schweregrades. Daneben kann auch eine endokapilläre, leukozytäre Anschoppung bestehen. Abhängig von Menge und Lokalisation schlingenperipher abgelagerter Immunkomplexe bestehen Doppelkonturbildungen der peripheren Basalmembranen mit zellulärer Interposition. Segmentale Sklerosen, teils unter einem FSGS-artigen Bild, Kapselsynechien und Hyalinose können sich ebenfalls entwickeln. Entsprechend der Anzahl glomerulärer Schwielen sieht man einen wechselnden Grad an Tubulusatrophie und interstitieller Fibrose. Bei ausgeprägter Hämaturie können in den proximalen Tubulusabschnitten Erythrozytenzylinder gefunden werden. Diese sind oft auch Ausdruck segmentaler fibrinoider Nekrosen in den Glomeruli mit Halbmondbildungen. Eine arterioläre Hyalinose bildet den häufigsten, auf eine arterielle Hypertonie hinweisenden Nebenbefund (in etwa 35 % nachweisbar).

*Immunhistochemie:* Das pathognomonische Zeichen einer IgA-Nephropathie ist die diffuse mesangiale IgA-Ablagerung unterschiedlichen Schweregrades, die sich auch teils über die mesangiale Taille hinaus in den subendothelialen Raum erstrecken kann. Vereinzelt sieht man schlingenperiphere subendotheliale IgA-Ablagerungen. Typischerweise wird in derselben Lokalisation C3 gefunden. IgG, IgM und C1q zeigen geringere Färbeintensität und sind zumeist in sklerosierten Arealen präsent.

*Elektronenmikroskopie:* An Stellen, die den immunhistochemisch im Mesangium aufgefundenen IgA-Ablagerungen entsprechen, sieht man plumpe, elektronendichte Depots, die oft verstärkt im paramesangialen Raum liegen. In einigen Fällen sind subendotheliale und selten subepithelale Depots vom Hump-Typ zu sehen. Die peripheren Basalmembranen können abschnittsweise Aufhellungen, Aufsplitterungen und Verschmälerungen zeigen.

In Bereichen schlingenperipherer elektronendichter Depots kann man oft eine Abflachung der podozytären Fußfortsätze sehen. Entsprechend dem variablen histologischen Bild muss eine mesangiale oder endokapilläre Zellvermehrung bei der Untersuchung nur eines Glomerulus nicht immer vorhanden sein.

Besteht eine ausgeprägte podozytäre Fußfortsatzabflachung über allen Schlingensegmenten mit ausgeprägt nephrotischem Syndrom, ist differenzialdiagnostisch an eine zusätzlich bestehende, podozytäre Erkrankung, wie eine Minimalveränderung, zu denken und dies dem Kliniker zu kommunizieren.

**Differenzialdiagnose.** Klinisch kommen vorwiegend andere Ursachen einer Mikrohämaturie (Alport-Glomerulopathie, dünne Basalmembransyndrom, frühe Form einer fokal nekrotisierenden GN) in Frage, diese lassen sich aber morphologisch und ultrastrukturell ausschließen.

Vor allen Dingen bei ausgeprägten IgG-Depots sind differenzialdiagnostisch die Lupusnephritis, eine IgA-dominante akute postinfektiöse GN und mit Infekten einhergehende Immunkomplexnephritiden (HIV-assoziiert) differenzialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen. Auch IgA-Kryoglobulinämie und IgA-monoklonale

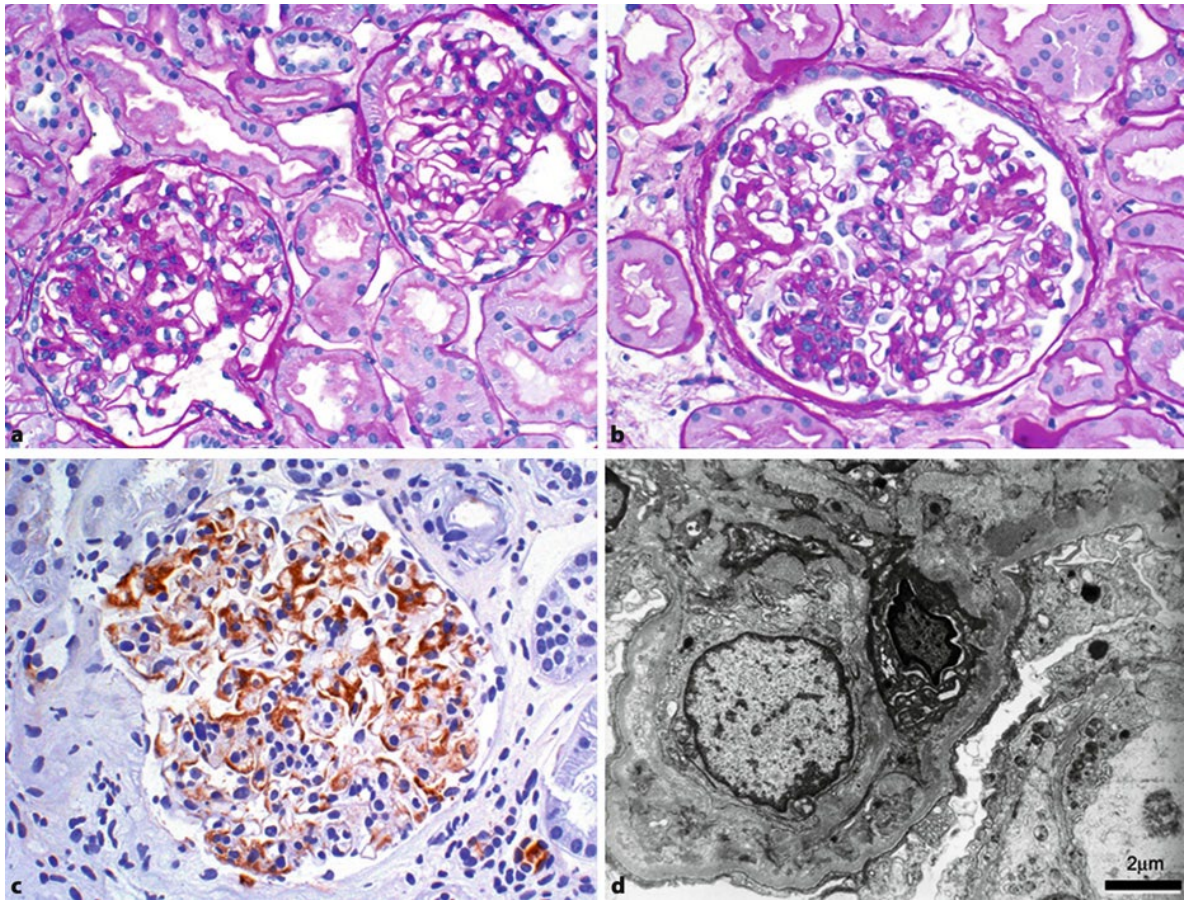



**Abb. 9.2a–d** IgA-mesangiale GN. **a** Die Glomeruli zeigen in unterschiedlichem Ausmaß betont eine mesangiale Matrixverbreiterung und Zellvermehrung (PAS) mit (**b**) endokapillärer Zellproliferation (PAS). **c** Charakteristisch sind die mesangialen IgA-Ablagerungen (*IgA*), die mesangialen elektronendichten Depots entsprechen (**d**)

Gammopathien können ähnliche Läsionsmuster hervorrufen; morphologische Untersuchung (Elektronenmikroskopie) und klinische Korrelation erlauben diese von einer primären IgA-Nephritis abzugrenzen. Fehlender Nachweis von IgA- bei C3-Ablagerung sollte an eine C3-Glomerulopathie denken lassen.

Präsentiert sich eine IgA-mesangiale GNs klinisch mit kutaner Vaskulitis (Purpura an den unteren Extremitäten), Arthralgien und abdominalen Schmerzen (manchmal mit gastrointestinalen Blutungen durch Vaskulitis intestinaler Gefäße bedingt) ist an das Vorliegen einer Purpura Schönlein-Henoch zu denken. In diesem Fall kann, muss aber nicht, eine Vaskulitis extraglomerulärer Gefäße in der Nierenbiopsie zu sehen sein.

Fokal nekrotisierender GN mit Halbmonden und einer eventuell bestehenden Vaskulitis extraglomerulärer Gefäße können eine diagnostische Herausforderung darstellen, da mesangiale IgA-Ablagerungen allein noch nicht die Diagnose einer IgA-Nephritis mit Halbmonden oder einer Purpura Schönlein-Henoch erlauben. Wir fanden bei offensichtlich gesunden Nierentransplantatspendern in bis zu 14 % der Biopsien zum Zeitpunkt der Transplantation (0 – Biopsie) mesangial IgA [nicht publizierte Beobachtung]. Entsprechend ist bei einer Vaskulitis extraglomerulärer Gefäße und ausgeprägten Schlingennekrosen mit frischen Halbmondbildungen und dem Vorliegen von – vor allem anti-MPO – ANCA an eine primäre ANCA-Vaskulitis mit IgA-mesangialen Depots zu denken und diese von einer Purpura Schönlein-Henoch abzugrenzen. Die Beurteilung dieser Erkrankungsbilder kann daher, basierend auf der Morphologie allein, schwer sein und muss im klinischen Kontext gesehen werden. Für die Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen ist hier eine enge Kommunikation mit dem Klinker notwendig.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Erste Schübe bzw. Exazerbation einer IgA-Nephritis fallen oft durch vorausgehende Infekte provozierte Makrohämat-

urien (z. B. Staphylococcus aureus oder in manchen Fällen Hepatitis C), vor allem bei Kindern, auf. Zu diesen Zeitpunkten wird auch oft eine milde Proteinurie gesehen (unter 1 g pro Tag), die mit einer vorübergehenden Funktionseinschränkung vergesellschaftet sein kann. Im Erwachsenenalter wird eher eine nicht selten zufällig entdeckte Mikrohämaturie (Einstellungsuntersuchungen!) gefunden. Mit Makrohämaturie einhergehende Fälle scheinen prognostisch günstiger zu sein als solche mit einer zunächst geringen, später jedoch persistierenden Proteinurie und durch arterielle Hypertonie komplizierter Symptomatik.

Etwa 25 % der Patienten zeigen zu Beginn der Erkrankung einen Bluthochdruck. Im Harn können, als Ausdruck der Hämaturie, Erythrozytenzylinder gefunden werden, die in manchen Fällen einen akuten Tubulusschaden nach sich ziehen und ihren Ausdruck in einem reversiblen Nierenversagen finden. Die Komplementspiegel sind typischerweise normal, die Serum-IgA- und IgA-Fibronektinspiegel können erhöht sein, diese Test haben jedoch keine diagnostische Signifikanz. Die Urinausscheidung von Uromodulinfragmenten wurde als ein mögliches, nichtinvasives, diagnostisches Mittel vorgestellt, hat aber keine klinische Signifikanz erlangt [141].

Das Auftreten eines akuten Nierenversagens, oft mit rapid progressiver Verschlechterung der Nierenfunktion und dem Auftreten von Nekrosen und Halbmonden (fokal nekrotisierende GN) ist selten. In diesen Fällen besteht oft eine Überlappung des Erkrankungsbildes zu ANCA assoziierten Vaskulitiden mit Autoantikörpern gegen Myeloperoxidase.

Mit der Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz ist nach einer 20-jährigen Verlaufszeit bei einer Diagnosestellung im Kindesalter in 10 %, bei einer solchen im Erwachsenenalter in 25 % zu rechnen. Eine wirksame Behandlung ist bisher nicht bekannt. Eine arterielle Hypertonie gilt als wichtiger Progressionsfaktor und ist dementsprechend therapiebedürftig [49].

**Klinisch-pathologische Klassifikation.** *Die „Oxford Klassifikation" und der MEST-Score:* Ziel der 2009 erschienenen Publikation der sog. Oxford-Klassifikation der IgA-GN war, das variable klinische Bild mit pathologisch morphologischen Kriterien der Nierenbiopsie zu korrelieren [140].

Sie basiert auf der Beobachtung, dass die meisten Patienten mit IgA-Nephropathie, die sich mit nur milder Hämaturie und Proteinurie präsentieren, auch weitgehend erhaltene Nierenfunktion und bioptisch nur eine geringe Hyperzellularität aufweisen. Umgekehrt wurde festgestellt, dass eine ausgeprägtere Proteinurie und fortgeschrittene Niereninsuffizienz mit mehr diffuser, endokapillärer Proliferation und histologisch ausgeprägt sklerosierenden Läsionen vergesellschaftet ist. Die Ausbildung diffuser Halbmonde (über 50 %) mit akutem nephritischen Syndrom ist hingegen oft mit rapid progressiver Niereninsuffizienz vergesellschaftet.

**Tab. 9.1** Oxford-Klassifikation (MEST-Score)

| Pathologisch-morphologische Veränderung | Score |
|---|---|
| Mesangiale Hyperzellularität* | M0 = <0,5 |
| 0 = <4 Zellen pro Mesangiumfeld<br>1 = 4 bis 5 Zellen pro Mesangiumfeld<br>2 = 6 bis 7 Zellen pro Mesangiumfeld<br>3 = >8 Zellen pro Mesangiumfeld | M1 = >0,5 |
| Endokapilläre Proliferation | E0 = abwesend |
| Bezeichnet eine endokapilläre Zellvermehrung mit kapillärer Lichtungseinengung in zumindest einem der getroffenen Glomeruli | E1 = vorhanden |
| Sklerose Glomerulär | S0 = abwesend |
| Beschreibt das Vorhandensein von Adhäsionen der Schlingen an die Bowman-Kapsel bzw. subtotale Kapillarschlingenobliteration in zumindest einem der getroffenen Glomeruli | S1 = vorhanden |
| Tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose | T0 = 0 bis 25 % |
| | T1 = 26 bis 50 % |
| Beschreibt das Ausmaß der Tubuli in der Nierenrinde, die atroph und durch Fibrose ersetzt sind | T2 = > 50 % |

*Die Glomeruli werden individuell beurteilt, der Score entspricht dem Durchschnittswert

Diese Studie wurde von Nephrologen und Pathologen aus 15 Zentren in 11 Ländern durchgeführt. Insgesamt wurden 250 Individuen retrospektiv hinsichtlich histologischer Merkmale in Biopsien und ihrer potenzielle Aussagekraft für einen prädiktiven klinischen Verlauf analysiert. Dabei stellten sich 4 Parameter, die sog. MEST-Kriterien (Tab. 9.1), unabhängig von der ethnischen Herkunft und des Alters der Patienten, als prognostisch signifikant heraus:

- M-Score: Mesangiale Hyperzellularität
- E-Score: Endokapilläre Proliferation
- S-Score: Glomeruläre Sklerose
- T-Score: Tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose

Jeder einzelne Punkt des Scores ist ein unabhängiger Prädiktor des klinischen Verlaufs bei Kindern und Erwachsenen mit primärer IgA-Nephropathie, der eine klinische Prognose vorherzusagen erlaubt. Damit ist

die Oxford-Klassifikation ein prognostisches Gradingsystem und nicht eine umfassende Klassifikation, da sie weder auf pathogenetischen Mechanismen eingeht, noch das gesamte Spektrum der IgA-Nephritis repräsentiert. Es ist daher heute empfohlen, neben der semiquantitative Graduierung der vorliegenden morphologischen Veränderungen (MEST-Score) auch eine deskriptive Diagnose der IgA-Nephropathie, mit verbaler Beschreibung der vorherrschenden Läsionen (diffus, fokal, segmental, fokal, mesangial oder endokapillär betont) zu erstellen.

Dieses Klassifizierungsschema zeigte seit seiner Einführung klare prognostische Implikationen, und eine Verwendung wird heute generell empfohlen. Die Auswahl nur weniger morphologisch diagnostischer Kriterien begründet bei dieser Klassifikation eine hohe Interobserver-Reproduzierbarkeit. Die standardisierte Graduierung der pathologischen Veränderungen ist bereits Grundlage sowohl von Validierungsstudien als auch von großen klinischen Studien (z. B. Stop IgAGN; http://www.stop-igan-study.rwth-aachen.de/) und dient deren korrekten Durchführung.



## IgA-Vaskulitis (IgAV; Glomerulonephritis bei Schönlein-Henoch-Purpura)

**Synonyme.** Schönlein-Henoch-Syndrom, anaphylaktoide Purpura, Purpura rheumatica.

**Definition.** Es handelt sich um eine der IgA-Nephropathie verwandte, systemische Vaskulitis mit dem Befall mehrerer Organe (s. hierzu auch Kap. 12) [60].

**Epidemiologie.** Die IgAV (Purpura Schönlein-Henoch) stellt die häufigste Vaskulitis in der Kindheit dar, die Nieren sind bei über 50 % der Patienten beteiligt. Betroffen sind vorwiegend Kinder und junge Erwachsene, zu einem geringeren Teil auch Erwachsene. In Europa ist unter Kindern mit einer Erkrankungsrate von 15–25 Fällen pro 100.000 zu rechnen [107].

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Wie bei der IgA-Nephritis ohne systemischen Organbefall wird eine immunologische Störung im IgA-System angenommen. Die GN bei IgAV wird heute dem Formenkreis der IgA-Nephropathie zugerechnet und stellt möglicherweise deren schwerste Variante mit systemischer Ablagerung von Immunkomplexen dar. Entsprechend wird sie als systemische Vaskulitis klassifiziert (s. auch Kap. 12). Für einen Zusammenhang mit der IgA-Nephropathie sprechen ein häufigeres Vorkommen beim männlichen Geschlecht, eine Assoziation mit genetischen (HLA-DR) und Umweltfaktoren (Auftreten der Erkrankung nach viralen oder bakteriellen Infekten) und persistierende Makrohämaturien nach Abklingen der systemischen Krankheitszeichen [112].

**Morphologie.** *Makroskopie:* Sie ist uncharakteristisch.

*Mikroskopie:* Nicht pathognomonisch, jedoch in erheblichem Maße hinweisend, ist die Kombination einer mesangialen IgA-Ablagerung mit einer segmental ausgebildeten nekrotisierenden GN mit Halbmondbildungen (Abb. 9.3). Entsprechend sieht man fokale und segmentale intra- und extrakapilläre Zellproliferationen bei diffuser mesangialer Proliferation unterschiedlichen Schweregrades in den glomerulären Kapillarschlingen.

Insgesamt kann der lichtmikroskopische Befund einer ganz geringgradigen mesangioproliferativen GN, einer fokal und segmental akzentuierten GN mit Nekrosen und Kapselproliferaten, einer diffusen proliferativen endokapillären GN, sowie einer endokapillär/extrakapillären GN entsprechen.

*Immunhistochemie:* Diffus-globale, manchmal segmentale, mesangiale Ablagerungen von IgA stehen im Vordergrund. Weniger häufig sieht man auch IgG und IgM. Der größte Teil der mesangialen IgA-Ablagerungen entspricht dem Typ IgA I. C3 ist häufig, C1q und C4 sind dagegen selten nachweisbar. Typischerweise sind bei der Schönlein-Henoch-assoziierten IgA-Nephritis Fibrinablagerungen nicht nur innerhalb segmentaler Schlingennekrosen, sondern in fast allen Fällen diffus im Mesangium auch kaum veränderte Kapillaren vorhanden.

*Elektronenmikroskopie:* Elektronendichte Depots können, wie auch immunhistochemisch zu sehen, segmental, in seltenen Fällen in allen, der meist matrixreichen Mesangien zu sehen sein. Subepitheliale und subendotheliale Depots können vorkommen. Relativ häufig finden sich aufgelockerte, dabei verschmälerte oder verbreiterte, unregelmäßig konturierte Basalmembranabschnitte mit Verlust der Fußfortsätze der unmittelbar anliegenden viszeralen Deckzellen. Im Bereich der segmentalen Nekrosen kann man Fibrinpräzipitate mit typischer Periodizität sehen.

**Differenzialdiagnose.** An erster Stelle der Differenzialdiagnosen steht eine primäre IgA-GN mit Halbmonden, gefolgt von einer SLE-assoziierten GN (Klasse IV, v. a. bei jungen Patienten) und einer nekrotisierenden GN mit Halbmonden unterschiedlicher Genese. Vor allem bei gleichzeitigem Vorliegen von ANCA ist auch immer an eine GN bei AAV zu denken.

**Klinik, Verlauf, Prognose.** Anamnestisch werden häufig vorausgehende Infektionen des oberen Respirationstrakts angegeben. Typische klinische Symptome sind bei dieser Systemerkrankung in wechselndem Ausmaß und oft unterschiedlicher zeitlicher Abfolge eine leukozytoklastische Vaskulitis der Haut (untere Extremitäten) und des Darmtrakts, die zu abdominellen Schmerzzu-

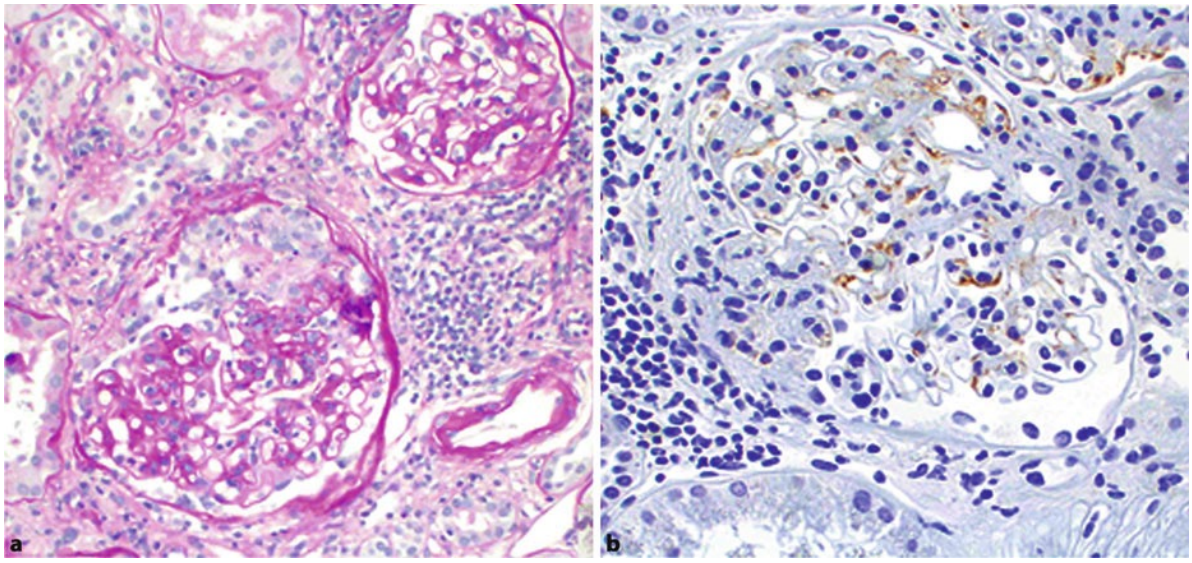


**Abb. 9.3a, b** GN bei Purpura Schönlein-Henoch (IgA-Vaskulitis). **a** Die Veränderungen einer mesangialen, segmentalen Zellvermehrung, Sklerose und endokapillären Zellproliferation werden oft von zellulären Halbmondbildungen begleitet (PAS). **b** Obligat sind mesangiale IgA-Ablagerungen, diese können segmental sein

ständen führen können und Arthralgien. Es findet sich isolierte Hämaturie oder isolierte Proteinurie oder eine Kombination beider Symptome. Ein nephrotisches oder nephritisches Syndrom ist selten. Die Schwere der Symptome und die Involvierung der einzelnen Organe zu Beginn der Erkrankung stellen prognostische Faktoren dar. Insgesamt ist die Prognose, selbst bei nephrotischem Syndrom, in 60 % der Patienten gut und besteht in einer kompletten Remission nach wenigen Wochen oder Monaten. In seltenen Fällen tritt eine Remission erst nach bis zu zwei Jahren ein. In Fällen mit einer ausgeprägten nephritisch-nephrotischen Symptomatik und fortgeschrittenen histopathologischen Veränderungen (Sklerose) beträgt das Risiko der Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz etwa 50 % [76].

Jahreszeitliche Schwankungen mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen November und Januar sind typisch. Ein Wiederauftreten der Erkrankung im Transplantat ist relativ häufig. Wegen einer in diesen Fällen offenbar überproportionalen Rekurrenz sollte bei dieser Grunderkrankung auf eine Lebendspende von Verwandten verzichtet werden.

## Glomeruläre Minimalläsionen

**Synonyme.** Lipoidnephrose, „minimal changes with nephrotic syndrome“, „minimal lesions“, Minimalglomerulitis, minimal proliferierende interkapilläre GN mit nephrotischem Syndrom, „minor glomerular abnormalities“.

**Definition.** Es handelt sich um eine GN mit keinen oder nur minimalen glomerulären Veränderungen. Elektronenmikroskopisch zeigen die Podozyten einen weitgehenden Verlust der Deckzellfüßchen (>75 %) als Ausdruck der gestörten glomerulären Filterfunktion. Die Patienten haben ein nephrotisches Syndrom, das meistens steroidsensibel ist.

**Epidemiologie.** Glomeruläre Minimalläsionen sind eine häufige Ursache eines nephrotischen Syndroms. Bei Kindern >1 Jahr und <10 Jahre können ~90 % der Fälle darauf zurückgeführt werden. Deshalb wird bei diesen Patienten in der Regel auf eine Nierenbiopsie verzichtet und direkt mit Steroiden therapiert. Bei älteren Kindern sind glomeruläre Minimalläsionen in ~50 % der Fälle Ursache eines nephrotischen Syndroms, bei Erwachsenen sind es nur noch ~10–15 %. Im Kindesalter sind Jungen häufiger betroffen als Mädchen (2:1) [59, 101].

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese. Die** Ätiologie ist unklar. Man unterscheidet primäre von sekundären Formen [9]. An der Entstehung der primären Form ist sehr wahrscheinlich ein humoraler Faktor beteiligt, der die Größen- und Ladungsselektivität des glomerulären Filters verändert. Die aktuell diskutierten Kandidaten hierfür sind Interleukin-13 und Angiopoietin-like-4 [28]. Sekundär kommen glomeruläre Minimalläsionen genetisch bedingt oder im Rahmen von Medikamententoxizität (NSAID u. a.), Infektionen (HIV) und Neoplasien (maligne Lymphome) vor [9].

**Morphologie.** *Makroskopie:* Sie ist uncharakteristisch.

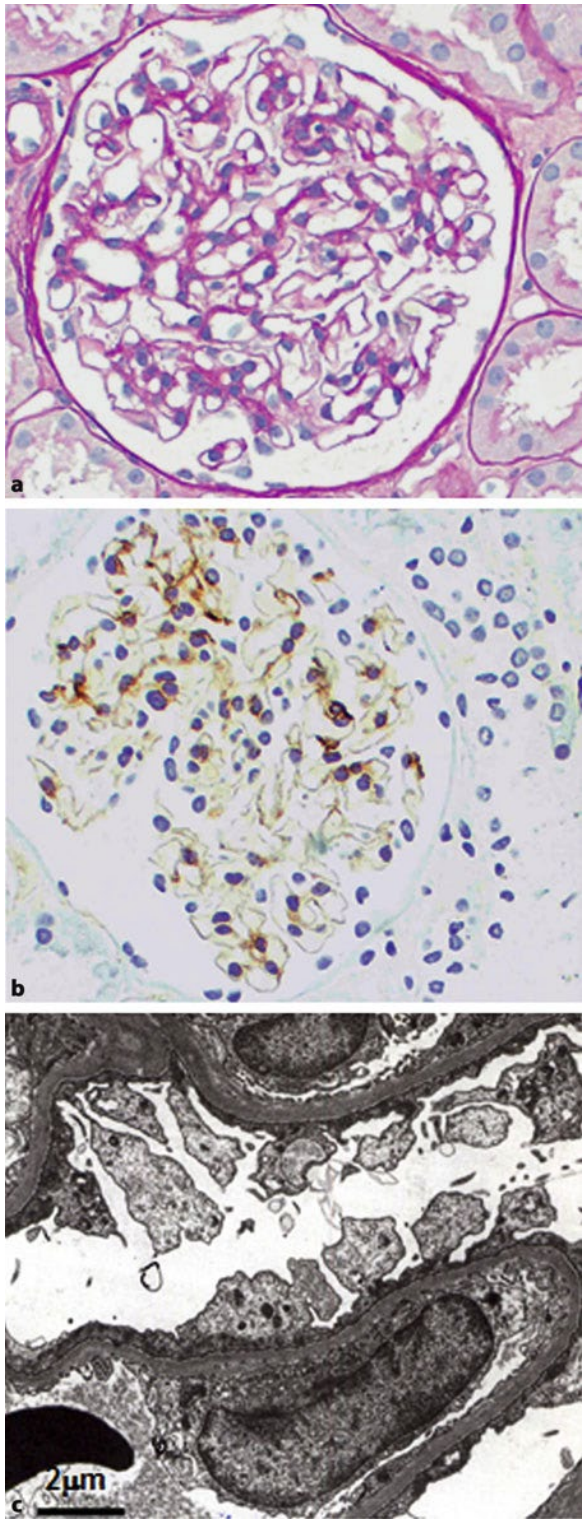



**Abb. 9.4a–c** Glomeruläre Minimalläsion. **a** Die Glomeruli sind nahezu unverändert (PAS). **b** In den Mesangien ist manchmal IgM darstellbar. **c** Charakteristisch ist die komplette Abflachung der podozytären Fußfortsätze

*Mikroskopie:* Die Glomeruli sind praktisch normal (Abb. 9.4); nur selten sind geringe glomeruläre Veränderungen nachweisbar. Dabei kann das Mesangium diskret verbreitert und zellvermehrt sein, die Podozyten erscheinen etwas geschwollen. Die proximalen Tubuli weisen vielfach eine zytoplasmatische Eiweißspeicherung auf, seltener sind Fetttröpfchen innerhalb der Tubuli erkennbar. Das Interstitium und die Gefäße sind unauffällig. Fokale segmentale Glomerulosklerosen, interstitielle Schaumzellnester und eine relevante Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose fehlen [26].

*Immunhistochemie:* Es finden sich in einigen Fällen geringe unspezifische mesangiale Ablagerungen von IgM und/oder C3.

*Elektronenmikroskopie:* Charakteristisch ist ein weitgehender bzw. vollständiger Verlust der Deckzellfüßchen. Dabei liegen die Podozyten tapetenartig auf den glomerulären Basalmembranen auf. Die glomerulären Basalmembranen sind normal breit und es sind keine elektronendichten Depots nachweisbar.

**Klinisch-pathologische Varianten.** *Diffuse mesangiale Hyperzellularität:* Diese Variante findet sich hauptsächlich bei Kindern und ist durch eine Vermehrung von Mesangiumzellen charakterisiert. Die Patienten haben häufiger eine Hämaturie und/oder eine Hypertonie [25].

*IgM-Nephropathie:* Variante mit deutlichen mesangialen IgM-Ablagerungen in der Immunhistochemie und häufig auch elektronenmikroskopisch nachweisbaren mesangialen Depots [68].

*Glomeruläre Minimalläsionen mit akutem Nierenversagen:* Zeitgleiches Auftreten eines akuten reversiblen Nierenversagens. Betrifft in der Regel ältere Patienten mit manifester Hypertonie [69].

**Differenzialdiagnose.** Die wichtigste Differenzialdiagnose ist die primäre FSGS [97]. Insbesonders in kleinen Biopsien mit nur wenigen getroffenen Glomeruli kann ein Trefferfehler vorliegen. Relevante chronische Schäden, wie eine erhöhte Zahl verödeter Glomeruli oder eine Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose, passen nicht zu der Diagnose glomeruläre Minimalläsionen. Das Anfertigen zusätzlicher Schnittstufen hilft häufig, doch eine FSGS zu sichern.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Die Patienten haben ein nephrotisches Syndrom (große Proteinurie (>3,5 g/Tag), Ödeme, Hypoalbuminämie, Hypercholesterinämie), das sich sehr schnell entwickelt. Die Proteinurie ist hoch selektiv und besteht im Wesentlichen aus einer Albuminurie. Die Nierenfunktion ist in der Regel normal und es besteht keine glomeruläre Hämaturie. 90 % der Fälle können durch eine Steroidtherapie in Remission gebracht werden, ein Rezidiv wird bei etwa 50 % der Kinder und 30 % der Erwachsenen beobachtet [66]. Die Prognose ist gut [102, 135].

## Fokale segmentale Sklerose (FSGS)

**Definition.** FSGS bezeichnet ein unspezifisches morphologisches Muster: Ein oder mehrere Segmente (segmental) von einem oder mehreren, aber nicht allen Glomeruli (fokal) weisen eine Matrixvermehrung und Obliteration von Kapillaren auf. Elekronenmikroskopisch zeigen die Podozyten auch in den gut erhaltenen Kapillarschlingen einen weitgehenden Verlust der Deckzellfüßchen.

Die Bezeichnung FSGS wird auch für ein klinisch-pathologisches Syndrom bei Patienten mit – in der Regel – steroidresistentem nephrotischen Syndrom verwendet. In den Nierenbiopsien dieser Patienten finden sich solche fokalen segmentalen Sklerosen bei sonst unauffälligen Glomeruli. Diese Veränderung kann bei sehr vielen Nierenerkrankungen vorkommen.

**Epidemiologie.** Die primäre FSGS (s. unten) ist in den letzten Jahrzehnten, vor allem in den USA, zur häufigsten Ursache eines nephrotischen Syndroms bei Erwachsenen geworden.

**Tab. 9.2** Ursachen der fokalen segmentalen Glomerulosklerosen (nach [36])

| Typ der Erkrankung | Ursache |
|---|---|
| *Primär* | Unbekannt (zirkulierender Faktor) |
| *Sekundär* | |
| Familiär/genetisch | Mutationen podozytärer Gene (NPHS2, INF2, TRCP6, andere) |
| Virus-assoziiert | HIV Typ 1, Parvovirus B19, andere |
| Medikamentenassoziiert | Heroin, Interferon, Bisphosphonate, andere |
| Adaptativ | Verminderte Nierenmasse (sehr niedriges Geburtsgewicht, Nierenagenesie, Nephrektomie, andere) |
| | Initial normale Nierenmasse (Glomerulonephritis, Hypertonie, Adipositas, andere) |

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Die Tatsache, dass das morphologische Muster einer FSGS bei vielen Nierenerkrankungen vorkommen kann, macht es nötig, die Veränderung aufgrund anderer morphologischer und klinischer Kriterien weiter zu unterteilen (Tab. 9.2). Deshalb wird schon seit langem zwischen primären (idiopathischen) und sekundären Formen unterschieden, wobei die primäre Form letztlich eine Ausschlussdiagnose darstellt. Sekundäre Ursachen sind familiäre/genetische Formen, virusassoziierte Fälle (HIV, Parvovirus B19, u. a.), medikamentenassoziierte Fälle (Heroin, Interferone, Bisphosphonate, Anabolika u. a.) und die große Gruppe adaptativer Fälle (im Rahmen von anderen GN, bei Hypertonie oder anderen vaskulär bedingten Nephropathien, bei Adipositas, bei Reflux oder Harnstauung, nach Nephrektomie oder einseitiger Nierenagenesie, Bodybuilding u. a.) [36].

FSGS gehören zur Gruppe der Podozytopathien [9, 51]. Es wird angenommen, dass bei allen Formen der FSGS ein Podozytenschaden am Anfang steht. Einmal zugrunde gegangene Podozyten können nicht (oder mindestens nicht ausreichend) ersetzt werden und ihre Dichte nimmt ab. Es kommt herdförmig zu einer Denudierung der glomerulären Basalmembranen, die als Ausgangspunkt für die segmentale Sklerose angesehen wird.

Mutationen in einer Reihe von podozytären Genen (u. a. NPHS2, INF2, TRCP6, ACTN4) führen über einen primären Podozytenschaden zu einer FSGS (s. auch Kap. 8). Diese Fälle können familiär oder sporadisch auftreten und manifestieren sich meistens bereits in den ersten Lebensjahren. Tatsächlich kann in etwa zwei Drittel der im ersten Lebensjahr diagnostizierten Fälle eine genetische Ursache der Erkrankung ermittelt werden. Insofern scheint eine genetische Abklärung bei allen Fällen im frühen Kindesalter und bei einer positiven Familienanamnese ratsam [114].

Bei den virus- und medikamentenassoziierten Fällen wird eine Schädigung der Podozyten durch virale Antigene bzw. einen toxischen Effekt angenommen. Die adaptativ entstandenen sekundären FSGS gehen entweder auf eine glomeruläre Hypertrophie mit Hyperfiltration zurück oder manifestieren sich im Rahmen eines Vernarbungsprozesses nach vorangegangenem glomerulären Schaden (z. B. im Rahmen einer GN).

Wie bei den glomerulären Minimalläsionen wird für die primäre/idiopathische FSGS ein löslicher Faktor als Auslöser der Podozytenschädigung vermutet. Argumente hierfür sind, dass eine FSGS im Transplantat innerhalb weniger Stunden rekurrieren kann und dass auch Fälle mit einer Transmission von Mutter zu Fetus beschrieben worden sind. Der lösliche („soluble") Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor (suPAR) steht aktuell als ein solcher Faktor, der bei einem Teil der Patienten mit primärer FSGS eine pathogenetisch bedeutende Rolle spielen könnte [137], zur Diskussion. Seine pathogenetische Evaluierung erfordert jedoch noch weitere Studien.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Sie ist im Beginnstadium uncharakteristisch. Im Endstadium entwickelt sich eine Schrumpfniere.

*Mikroskopie:* FSGS sind durch eine segmentale, d. h. mehrere Kapillarschlingen betreffende Vermehrung einer weitgehend azellulären Matrix mit Obliteration der Kapillarlichtungen charakterisiert (Abb. 9.5). Oft lassen sich stark PAS-positive, Trichrom-positive und Methanamin-negative Proteininsudationen, so genannte Hyalinosen, innerhalb der Läsionen nachweisen. Die angrenzenden Podozyten sind geschwollen und sitzen der Sklerose kappenartig auf. Vielfach findet sich eine direkte Verbindung der Sklerose mit der Bowman-Kapsel, was als Adhäsion oder Synechie bezeichnet wird. Die nicht betroffenen Abschnitte der Glomeruli und die übrigen Glomeruli zeigen lichtmikroskopisch eine Podozytenaktivierung, aber sonst keinen auffälligen Befund.

Die Läsionen sind zonal verteilt. Die frühesten Veränderungen entstehen im Bereich des Rinden-Mark-Übergangs, im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer Ausbreitung Richtung Nierenkapsel. Initial „nur" segmental sklerosierte Glomeruli können bei Progression global veröden. In fortgeschrittenen Fällen zeigen die besser erhaltenen Glomeruli eine deutliche Hypertrophie.

Die meisten Fälle weisen zum Zeitpunkt der Biopsie eine unterschiedlich weit fortgeschrittene Tubulusatrophie mit interstitieller Fibrose auf. In den besser erhaltenen proximalen Tubuli ist eine Vermehrung von Proteinresorptionsvakuolen typisch. Nicht selten sind im Interstitium Schaumzellen zu finden. Vaskuläre Veränderungen sind in Abhängigkeit von einer manifesten Hypertonie nachweisbar.

*Columbia-Klassifikation der FSGS:* Fokale segmentale Glomerulosklerosen können sich in ihrer Lokalisation (Gefäßpol, Harnpol, andere) und anderen Merkmalen reproduzierbar unterscheiden. Dies hat zu einer Einteilung in histologische Varianten geführt, die wahrscheinlich auch eine prognostische Relevanz hat (Columbia-Klassifikation, Tab. 9.3, [35]). Unterschieden werden (Abb. 9.5):

- *Kollabierende Variante:* Auffälliger segmentaler oder globaler Kollaps von Kapillarschlingen in mindestens einem Glomerulus mit prominenter Hyperplasie und Hypertrophie der darüber liegenden Podozyten. Diese Variante wurde initial als HIV-assoziierte Nephropathie beschrieben. Sie kommt aber auch als primäre FSGS vor und ist durch einen raschen Verlauf mit schlechter Prognose gekennzeichnet.
- *Tip-Läsion:* Die segmentale Sklerose liegt bei mindestens einem Glomerulus am Harnpol mit Adhäsion in diesem Bereich. Typisch ist ein Prolaps der Kapillarschlingen in den Tubulus und Schaumzellen innerhalb der FSGS. Eine kollabierende Variante muss ausgeschlossen sein. Patienten mit Tip-Läsionen zeigen in der Biopsie in der Regel weniger chronische Schäden. Sie sprechen besser auf die immunsuppressive Therapie an und ihre Prognose ist insgesamt besser.
- *Zelluläre Variante:* Bei dieser seltenen Variante findet sich in mindestens einem Glomerulus eine endokapilläre Hyperzellularität, oft mit Karyorrhexis, Nachweis von Schaumzellen und einer Hypertrophie der Podozyten. Der Ausschluss einer kollabierenden Variante oder von Tip-Läsionen ist nötig. Diese Variante ist umstritten und relativ schlecht reproduzierbar.
- *Perihiläre Variante:* Die segmentale Sklerose liegt bei mindestens einem Glomerulus im Bereich des Gefäßpols und zeigt häufig eine Hyalinose. Für die Diagnose müssen die anderen Varianten ausgeschlossen sein. Perihiläre segmentale Sklerosen sind häufig bei sekundären Formen der FSGS anzutreffen, insbesondere im Rahmen einer Hypertonie.
- *Not otherwise specified (NOS):* Alle segmentalen Sklerosen, die nicht in eine der genannten Varianten hineinpassen, werden in der NOS-Kategorie zusammengefasst.

*Immunhistochemie:* Im Bereich der segmentalen Sklerosen sind häufig IgM- und C3-Ablagerungen erkennbar, variabel auch C1q. Sind Hyalinosen getroffen, erscheint das Bild thrombenartig. In den gut erhaltenen Glomeruli lassen sich keine Ablagerungen von IgA, IgG und C3 nachweisen.

*Elektronenmikroskopie:* Im Bereich der segmentalen Sklerosen ist der normale Aufbau so gestört, dass sich keine Kapillarlichtungen mehr nachweisen lassen und die Unterscheidung zwischen Mesangium und Kapillarschlinge nicht mehr gelingt. Stattdessen liegt eine zellarme Matrix innerhalb der ehemaligen Kapillarlichtung und die noch erkennbare Lamina densa erscheint aufgefaltet. In vielen Fällen lässt sich innerhalb der Läsion hyalines (elektronendichtes) Material nachweisen. Die innerhalb der Sklerose gelegenen Zellen können zahlreiche Vakuolen aufweisen (Schaumzellen). Die darüber gelegenen Podozyten zeigen einen kompletten Verlust der Fußfortsätze. Sie sind häufig groß mit vermehrtem Gehalt on Zellorganellen und unruhiger („mikrovillöser") Zelloberfläche. Besonders ausgeprägt sind die podozytären Veränderungen bei der kollabierenden Variante. Im Bereich von Adhäsionen mit der Bowman-Kapsel lässt sich Basalmembranmatrix nachweisen.

Für die Diagnostik viel wichtiger ist die elektronenmikroskopische Untersuchung nicht betroffener Glomeruli oder zumindest gut erhaltener Kapillarschlingen. Bei den primären und familiären/genetischen FSGS besteht dort ein vollständiger oder weitgehender Verlust der Podozytenfußfortsätze (analog zu glomerulären Minimalläsionen). Glomeruläre Basalmembranen, Endothel und Mesangium erscheinen normal. Im Gegensatz dazu ist das Ausmaß des Fußfortsatzverlustes bei den adaptativen Formen deutlich geringer.

**Klinisch-pathologische Varianten.** *Adipositasassoziierte Nephropathie:* Die Häufigkeit dieser Erkrankung

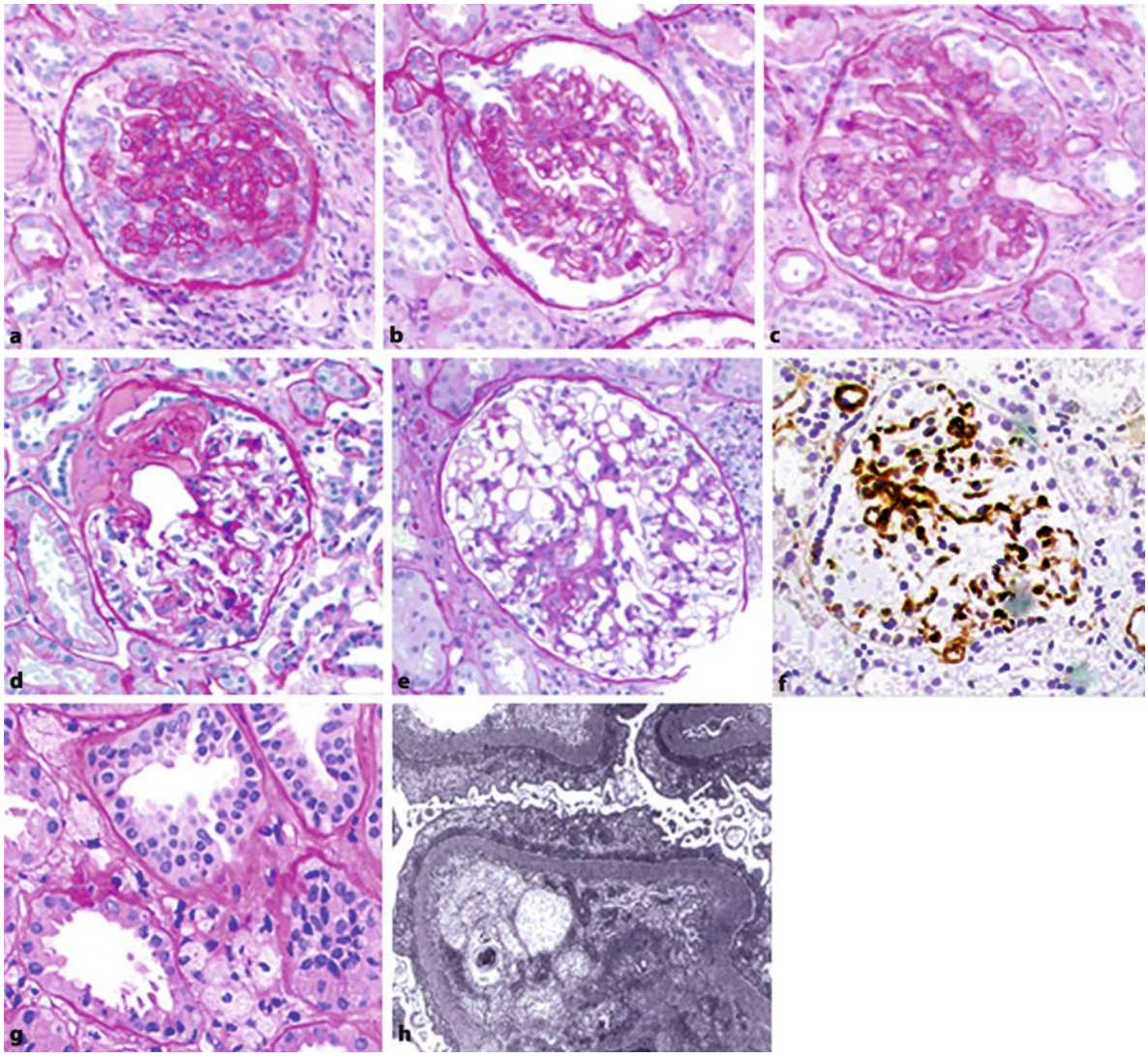



**Abb. 9.5a–h** Varianten der fokale segmentalen Glomerulosklerose (SFGS). **a** Bei der kollabierenden Variante sieht man eine Fältelung der Kollapsschlingen, begleitet von einer ausgeprägten podozytären Proliferation. **b** Die Tip-Variante zeigt eine Adhäsion der oft segmental sklerosierten Schlingen im Bereich des Harnpols mit podozytärer Reaktion. **c** Die zelluläre Variante fällt durch endokapilläre Hyperzellularität auf und manchmal sieht man Schaumzellen und eine Hypertrophie der Podozyten. **d** Bei der perihilären Variante ist die segmentale Sklerose und Hyalinose im Bereich des Gefäßpols auffällig. **e** Findet man keine der oben genannten Veränderungen, jedoch segmentale Sklerosen, wird die SFGS als NOS klassifiziert (**a–e**: PAS). **f** Im Bereich der Sklerosen können immunhistochemisch prominente IgM-Ablagerungen darstellbar sein. **g** Interstitielle Schaumzellnester sind nur in manchen Fällen zu finden. **h** Pathognomonisch ist die komplette podozytäre Fußfortsatzabflachung, oft mit Kondensation des Zytoskeletts, sichtbar als dunkles Band entlang der Basalmembran

nimmt zu. Betroffen können Patienten mit einem Body-Mass-Index von >30 kg/m$^2$ sein. Neben der (nichtobligaten) FSGS sieht man in den Biopsien eine auffällige Glomerulomegalie und ein verbreitertes Mesangium. Die Patienten präsentieren sich mit einer großen Proteinurie, weisen jedoch nur selten das Vollbild eines nephrotischen Syndroms auf [56, 74].

*C1q-Nephropathie:* Diese Fälle zeigen zusätzlich eine variable Hyperzellularität des Mesangiums und in der Immunfluoreszenz/Immunhistochemie dominierende mesangiale Ablagerungen von C1q, die sich elektronenmikroskopisch als elektronendichte mesangiale Depots darstellen. Die C1q-Nephropathie als eigenständige Entität ist umstritten. Prognostisch finden sich keine Unterschiede zur primären FSGS [138].

**Differenzialdiagnose.** Entscheidend sind die Abgrenzung der primären von den sekundären FSGS und die

**Tab. 9.3** Columbia Klassifikation der FSGS (histologische Varianten der fokalen segmentalen Glomerulosklerosen [35])

| Variante | Kriterien | Ausschlusskriterien |
|---|---|---|
| Kollabierend | Segmentaler oder globaler Kollaps von Kapillarschlingen in mindestens 1 Glomerulus mit prominenter Hyperplasie und Hypertrophie der darüber liegenden Podozyten | Keine |
| „Tip" | Zumindest ein Glomerulus zeigt eine segmentale Sklerose oder zelluläre Läsion am Harnpol (proximaler Tubulus muss angeschnitten sein) mit Adhäsion in diesem Bereich | Ausschluss einer perihilären oder kollabierenden Variante |
| Zellulär | Zumindest ein Glomerulus zeigt eine endokapilläre Hyperzellularität, oft mit Karyorrhexis, Nachweis von Schaumzellen und einer Hypertrophie der Podozyten | Ausschluss einer Tip- oder kollabierenden Varianten |
| Perihilär | Zumindest ein Glomerulus (bei 50 % segmental sklerosierten Glomeruli) zeigt eine segmentale Sklerose und Hyalinose im Bereich des Gefäßpols | Ausschluss einer zellulären, Tip-, oder kollabierenden Varianten |
| Not otherwise specified (NOS) | Zumindest ein Glomerulus zeigt segmentale Matrixvermehrung mit Obliteration der Kapillarlumina. Ein segmentaler Kollaps der Basalmembranen kann bestehen, jedoch ohne Hyperplasie der Podozyten | Alle segmentalen Sklerosen, die nicht in eine der genannten Varianten hineinpassen (Ausschluss einer perihilären, zellulären, Tip-, oder kollabierenden Variante) |



Benennung der Ursache der sekundären Formen. Dies ist in den meisten Fällen nur durch eine sorgfältige Korrelation der morphologischen Befunde mit der Klinik möglich.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Die primären FSGS präsentieren sich meistens mit einem sich rasch entwickelndem nephrotischen Syndrom. Zusätzlich präsentieren sich 20–30 % bereits mit einer chronischen Niereninsuffizienz und 30–45 % mit einer Hypertonie. Bei etwa 50 % lässt sich eine glomeruläre Mikrohämaturie nachweisen. Die Therapie ist antiproteinurisch und zielt auf eine gute Einstellung des Blutdrucks. Die meisten der Patienten müssen zusätzlich immunsuppressiv behandelt werden, zunächst mit Steroiden und, bei Steroidresistenz, mit anderen Immunsuppressiva. Bei etwa der Hälfte der Patienten kann so eine Remission mit guter Langzeitprognose für die Nierenfunktion erreicht werden. Kann eine Remission nicht erreicht werden, kommt es zu einem chronisch progredienten, am Ende dialysepflichtigen Nierenversagen. Die wichtigsten prognostischen Faktoren sind Ausmaß der Proteinurie und der Niereninsuffizienz, das Ansprechen auf die Therapie, das Ausmaß der chronischen Schäden in der Nierenbiopsie und die histologische Variante. Besonders wichtig ist die Abgrenzung von sekundären Formen, da diese vielfach nicht immunsuppressiv behandelt werden [79].

## Membranöse Glomerulonephritis

**Synonyme.** Epi- oder perimembranöse GN, membranöse Nephropathie.

**Definition.** Die membranöse GN ist durch „perlschnurartig" angeordnete subepitheliale Ablagerungen von Immunkomplexen entlang der Basalmembran, typischerweise ohne Zellproliferation und mit bei Ausbildung von sog. Basalmembranspikes charakterisiert.

**Epidemiologie.** Die ohne erkennbare Ursache auftretende idiopathische Form der membranösen GN ist weltweit die häufigste Ursache des nephrotischen Syndroms im Erwachsenenalter in der weißen Bevölkerung. Die Mehrzahl der Fälle (75–80 %) entspricht der idiopathischen Form. Die meisten Patienten sind zu Krankheitsbeginn über 40 Jahre alt, bei der Geschlechtsverteilung überwiegen Männer (2:1). Eine primäre membranöse GN bei Kindern ist selten, hier wird sie vorwiegend sekundär im Rahmen autoimmuner Systemerkrankungen gesehen. Diese Formen treten auch im Erwachsenalter auf, wobei hier auch Neoplasien, Infektionen oder bestimmte Therapeutika eine membranöse GN (vor allem Gold und Penicillamin) auslösen können. Lediglich nach Ausschluss sämtlicher sekundärer Faktoren kann, bei entsprechend morphologischen Veränderungen, von einer primär idiopathischen GN ausgegangen werden.

**Ätiologie, Pathogenese und Genetik.** Zur Entstehung einer membranösen Nephropathie stehen drei verschiedene Mechanismen zur Diskussion:

- *Immunkomplexbildung zwischen einem zirkulierenden Antikörper und einem ortsständigen glomerulären Antigen in der Lamina rara externa:* Die membranöse Nephropathie ist das prototypische Beispiel einer glomerulären Erkrankung, bei der Immunkomplexe *in situ* gebildet und abgelagert werden [32]. Die Bildung des terminalen Komplexes der Komplementkaskade (C5b–9, MAC) scheint dabei für die Proteinurie verantwortlich [33, 119]. Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung der letzten Jahre haben weitgehend zur Aufklärung ihrer Pathogenese und damit zur Behandlung beigetragen. Pathogenetische Mechanismen, die im Detail in einem Tiermodell in Ratten (Heymann-Nephritis) [64] analysiert wurden, zeigten, dass Antikörpern gegen glomeruläre und tubuläre Proteine für das der humanen Erkrankung morphologisch idente Bild verantwortlich sind. Obwohl der Rezeptor gp330/Megalin und das assoziierte Protein RAP in diesem Modell als Antigene identifiziert werden konnten [47, 78], fand sich lange kein äquivalentes Molekül in der humanen Erkrankung. Erste Untersuchungen zeigten, dass möglicherweise Antikörper gegen neutrale Endopeptidase für die Entstehung einer membranösen Nephropathie verantwortlich sein könnten [38]. Die Publikation eines Falls, in dem der passive Transfer von Antikörpern gegen dieses Protein von der (antigennegativen) Mutter transient beim (antigenpositiven) Kind zu einer membranösen Nephropathie beim Kind führte, ließ sich jedoch nicht als allgemein pathogenetischer Mechanismus verifizieren. Der wissenschaftliche Durchbruch gelang 2009 [11], als Salant und Beck eine Arbeit publizierten, in der sie zeigten, dass bei 70 % der Patienten mit primärer membranöser Nephropathie im Serum Antikörper der Subklasse IgG4 gegen den Phospholipase-A2-Rezeptor (PLA2R) gefunden werden können, die sich auch in den Immunkomplexen entlang der glomerulären Basalmembran ablagern. Diese Ergebnisse wurden mittlerweile bestätigt und es konnte gezeigt werden, dass die Antikörper überwiegend bei idiopathischer membranöser GN, aber nur selten in sekundären Formen gefunden werden und dass die Antikörpertiter in manchen Fällen eine Korrelation zum Schweregrad der Proteinurie zeigen [49]. Diese Publikation zeigte auch, dass die Eliminierung der zirkulierenden Antikörper auch die Proteinurie reduzieren kann und damit das klinische Bild verbessert. Damit stellt der Nachweis der Antikörper gegen $PLA_2R$ nicht nur ein diagnostisches Hilfsmittel dar, sondern könnte auch zur Überprüfung der Krankheitsaktivität verwendet werden. Da aber nicht allen Fällen bei einem Wiederauftreten einer Proteinurie auch ein Titeranstieg gezeigt werden konnte, sind weitere Studien zur Wertigkeit der anti-$PLA_2R$ Antikörper notwendig.
- *Bindung eines zirkulierenden Antikörpers an ein normalerweise nicht im Glomerulus anwesendes Antigen:* Nicht alle primären membranösen Nephropathien sind ursächlich mit Antikörpern gegen $PLA_2R$ assoziiert. Insbesondere bei Kindern konnte gezeigt werden, dass Antigenantikörperkomplexe nicht nur *in situ* gebildet werden, sondern auch durch zirkulierende Immunkomplexe entstehen können. Besonders beim Auftreten einer membranösen Nephropathie in früher Kindheit konnte gezeigt werden, dass sich kationisches bovines Serumalbumin (BSA), offensichtlich aus Kuhmilch stammend, aufgrund der negativen Ladung besonders in der glomerulären Basalmembran anlagert. Spezifische, gegen das kationische BSA gerichtete Antikörper binden im subepithelialen Raum an das dort „deponierte" Antigen und führen zu Immunkomplexablagerungen [39].
- *Glomeruläre Ablagerung präformierter zirkulierender Immunkomplexe:* Für das Modell der zirkulierenden Immunkomplexe als Ursache einer membranösen Nephropathie existieren zwar seit langem Tiermodelle, beim Menschen scheint dieser Pathomechanismus eine geringe Rolle zu spielen, obwohl vor allen Dingen sekundäre Formen einer membranösen Nephropathie, z. B. ausgelöst durch virale Erkrankungen (Infektionen mit Hepatitis B, Syphilis), diesem Pathomechanismus zuzuordnen sein dürften. Neben Infektionen sind als weitere Ursachen vor allem paraneoplastische Reaktionen zu nennen, die in jedem Fall eine Tumorsuche nach sich ziehen sollten.

Bei der idiopathischen membranösen Nephropathie konnte eine *genetische Assoziation* mit dem HLA-B8-DR3 Haplotyp, mit dem auf dem Chromosom 6 (6p21) gelegenen HLA-DQA1-Lokus und dem auf dem Chromosom 2 (2q24) gelegenen PLA2-Rezeptor-1-Lokus nachgewiesen werden [128].

Ähnlich wie beim Tierversuch scheint auch beim Menschen die der Immunkomplexablagerung nachfolgende Komplementaktivierung zu einer Bildung des „membrane-attack complex" des Komplementsystems (C5b–9) zu führen, der für die Proteinurie verantwortlich ist [34].

**Morphologie.** *Makroskopie:* Sie ist im Anfangsstadium uncharakteristisch.

*Mikroskopie:* Die Glomeruli erscheinen in Frühstadien normal (Bild einer „Minimalveränderung"). Erst ab dem Stadium II nach Ehrenreich und Churg [41] sieht man in der Versilberung die charakteristischen „Spikes" und Löcher der Basalmembranen der glomerulären Kapillaren (Abb. 9.6). Später tritt eine erhebliche

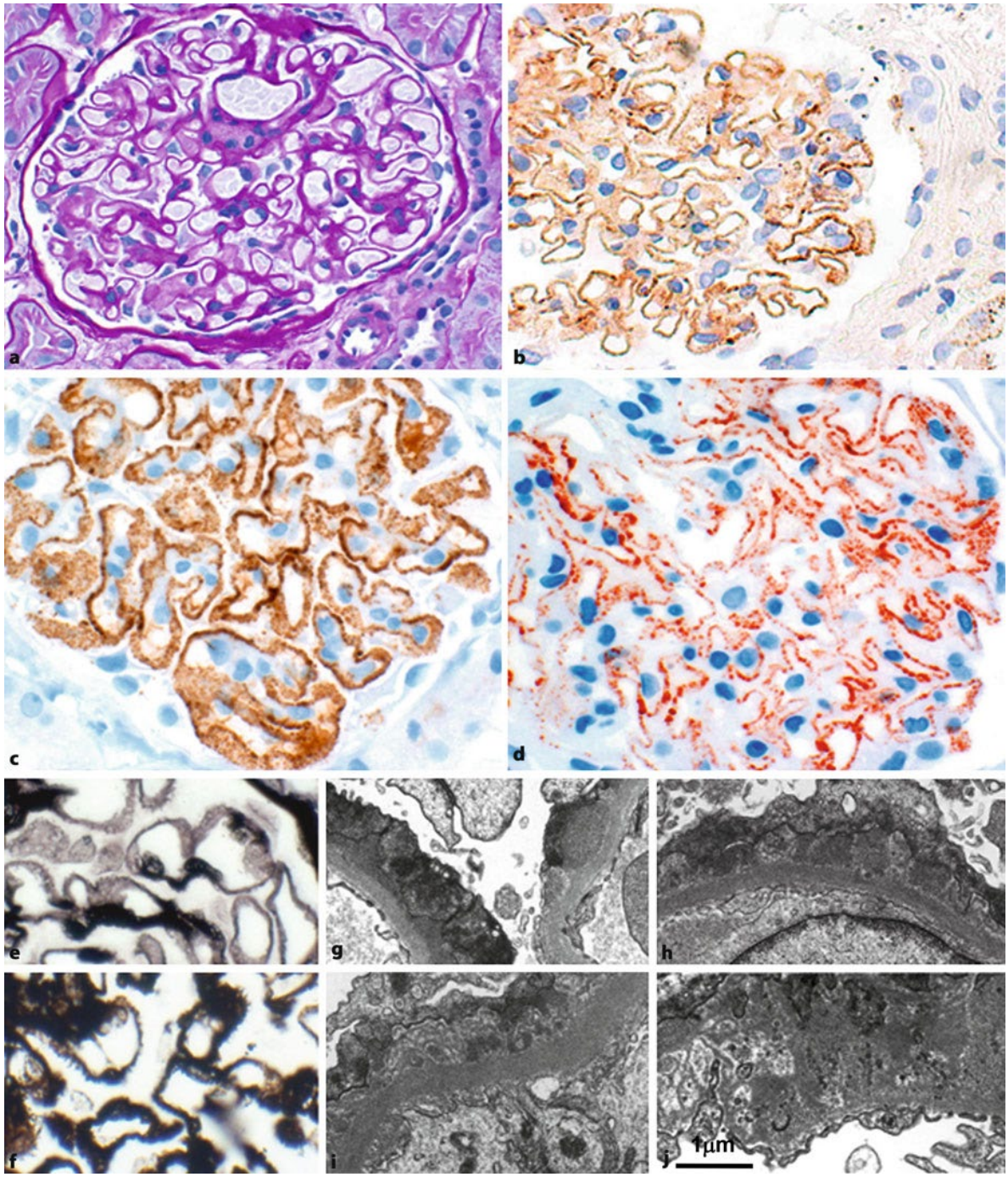



**Abb. 9.6a–j** Membranöse GN. **a** Die Glomeruli erscheinen oft unauffällig. In manchen Fällen sind in der PAS-Färbung die Basalmembranen verdickt. **b** Subepithelial sieht man perlschnurartig angeordnete Ablagerungen von IgG (IgG), die (**c**) überwiegend IgG der Klasse 4 entsprechen (IgG4). **d** Vorwiegend bei idiopathischer membranöser GN lässt sich in den Depots $PLA_2$-Rezeptor nachweisen ($PLA_2R$). **e** An Tangentialschnitten sieht man Löcher in der Basalmembran (Methenamin-Silber), die (**f**) von Spike-Bildung im Stadium 2 begleitet werden (Methenamin-Silber). **g** Die Stadieneinteilung nach Churg zeigt in Stadium 1 lediglich subepitheliale Depots, **h** im Stadium 2 werden diese von Basalmembranmaterial, das sich zwischen die Depots vorschiebt, abgegrenzt. **i** Das Basalmembranmaterial umschließt die Depots, die sich beginnen aufzulösen. **j** Eine deutlich verbreiterte Basalmembran mit weitgehend aufgelösten Depots entspricht dem Stadium 4 (Balken in **h–j**: 1 m)

Basalmembranverdickung und Matrixvermehrung des Mesangiums auf. Eine endokapilläre oder mesangiale Zellvermehrung sollte nicht zu sehen sein und ist fast immer ein Hinweis auf ein sekundäres Geschehen oder ein weiteres, zusätzlich vorliegendes pathologisches Geschehen (z. B. SLE, Infektion oder Paraneoplasie). Bei Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu einer glomerulären Vernarbung, tubulärer Atrophie und interstitieller Fibrose.

Membranöse Nephropathien können, wie auch andere Erkrankungen, die mit nephrotischem Syndrom einhergehen, mit einem venösen thromboembolischen Geschehen vergesellschaftet sein. Entsprechend kann man in manchen Fällen auch glomeruläre Mikrothromben erkennen.

*Immunhistochemie:* Charakteristisch ist die immunhistochemisch nachweisbare granuläre subepitheliale Ablagerung von IgG, C3 und C5b-9, entlang der glomerulären Basalmembran. Der Nachweis von IgG4- und $PLA_2$-Rezeptor in den Immunkomplexen zählt heute zu einem wichtigen und unerlässlichen Hilfsmittel in der Diagnose einer primären membranösen Nephropathie (s. Abb. 9.6). Es muss jedoch gesagt werden, dass eine positive Färbbarkeit auch bei Lupusnephritis gefunden werden kann. Diese sollte vermutet werden, wenn neben Ablagerungen von IgG und C3 auch andere Immunglobuline und Komplementfaktoren bzw. Immunkomplexe in subendothelialer oder mesangialer Lokalisation gefunden werden können.

*Elektronenmikroskopie:* Die Stadieneinteilung nach Ehrenreich und Churg [41] orientiert sich an den elektronenmikroskopisch nachgewiesenen Kapillarwandbefunden: Im *Stadium I* finden sich vorwiegend kleine, elektronendichte Ablagerungen an der Außenseite der Basalmembranen, aber keine Spikes. In diesem Stadium kann, basierend auf der Lichtoptik allein, eine membranöse GN nicht von einer Minimalveränderung oder einem Syndrom der dünnen Basalmembranen unterschieden werden. Im *Stadium II* schiebt sich neugebildete Basalmembranmatrix (positiv für Laminin B2, Nidogen, Fibronektin, α1-, α2-, α3- und α4-Ketten vom Kollagen Typ IV) zwischen die Depots vor. Dieses ist in der Versilberung lichtoptisch als sog. Spikes sichtbar. Im *Stadium III* werden die elektronendichten Depots von Basalmembranmaterial inkorporiert und beginnen, sich unter Hinterlassung heller Lakunen und einer irregulär verdickten Lamina densa aufzulösen. Im *Stadium IV* besteht eine verdickte Basalmembran mit weitgehend aufgelösten Depots. Das *Stadium V* beschreibt ein Rezidiv des gesamten Prozesses.

Die Stadieneinteilung sollte nie auf Basis der Lichtmikroskopie oder Immunhistochemie/Immunfluoreszenz allein erfolgen, sondern immer den elektronenmikroskopischen Befund miteinbeziehen, da die korrekte Stadieneinteilung bzw. die Progression von einem Stadium zum Nächsten oft mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion und Proteinurie einhergeht. Derzeit gibt es jedoch kein klinisch-pathologisches Klassifikationssystem, das die Histologie mit der Prognose verbindet.

**Differenzialdiagnose.** Am wichtigsten ist die Abgrenzung der Lupusnephritis. Die alleinige lichtmikroskopische Untersuchung gestattet keine Differenzierung von anderen Erkrankungen wie Minimalveränderung, frühe oder milde Formen einer Basalmembransynthesestörung, diffuse diabetische Glomerulosklerose und hypertensive Glomerulopathie.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Die Patienten mittleren Lebensalters präsentieren zumeist mit nephrotischem Syndrom bei großer Proteinurie, jedoch weitgehend normaler Nierenfunktion. Eine Mikrohämaturie ist selten, kann jedoch intermittierend gefunden werden. Bei etwa der Hälfte der Patienten entwickelt sich eine arterielle Hypertonie. Bei unbehandelten Erwachsenen kommt es innerhalb von 5 Jahren in 60–70 % zu einer kompletten Remission des nephrotischen Syndroms [53]. Dagegen entwickelt sich eine terminale Niereninsuffizienz in 15–20 % [136]. Kinder scheinen eine bessere Prognose zu haben. Die therapeutischen Strategien sind bisher uneinheitlich, zunehmend werden jedoch immunmodulatorische Therapien zur Reduktion der Antikörper produzierenden Zellen und der Antikörper selber angewandt [23]. Diese kann auch teilweise die Proteinurie reduzieren, deren Ausmaß und Dauer der wichtigste prognostische Faktor in der Progredienz zur (terminalen) Niereninsuffizienz zu sein scheint [136].

Entsprechend dem – wahrscheinlich autoimmunologisch bedingten – Entstehungsmechanismus ist eine Rekurrenz im Transplantat zu erwarten, die auch in bis zu 42 % der Fälle beschrieben wurde [37]. Andererseits ist die membranöse Nephropathie eine der häufigsten de-novo-Glomerulonephritiden im Transplantat [19].

## Membranoproliferative Glomerulonephritis

Der Begriff membranoproliferative GN beschreibt ein pathomorphologisches Veränderungsmuster, jedoch keine einheitliche Krankheitsentität. Zunehmend werden individuelle, teils genetisch bedingte Erkrankungsbilder identifiziert [143]. Die auf der elektronenmikroskopisch verifizierten Ablagerung von Immundepots basierenden Einteilung in membranoproliferative GN Typ 1 (subendotheliale Depots), Typ 2 (intramembranöse Depots bei Dense Deposit Disease oder „DDD“) und Typ 3 (subendotheliale und subepitheliale De-

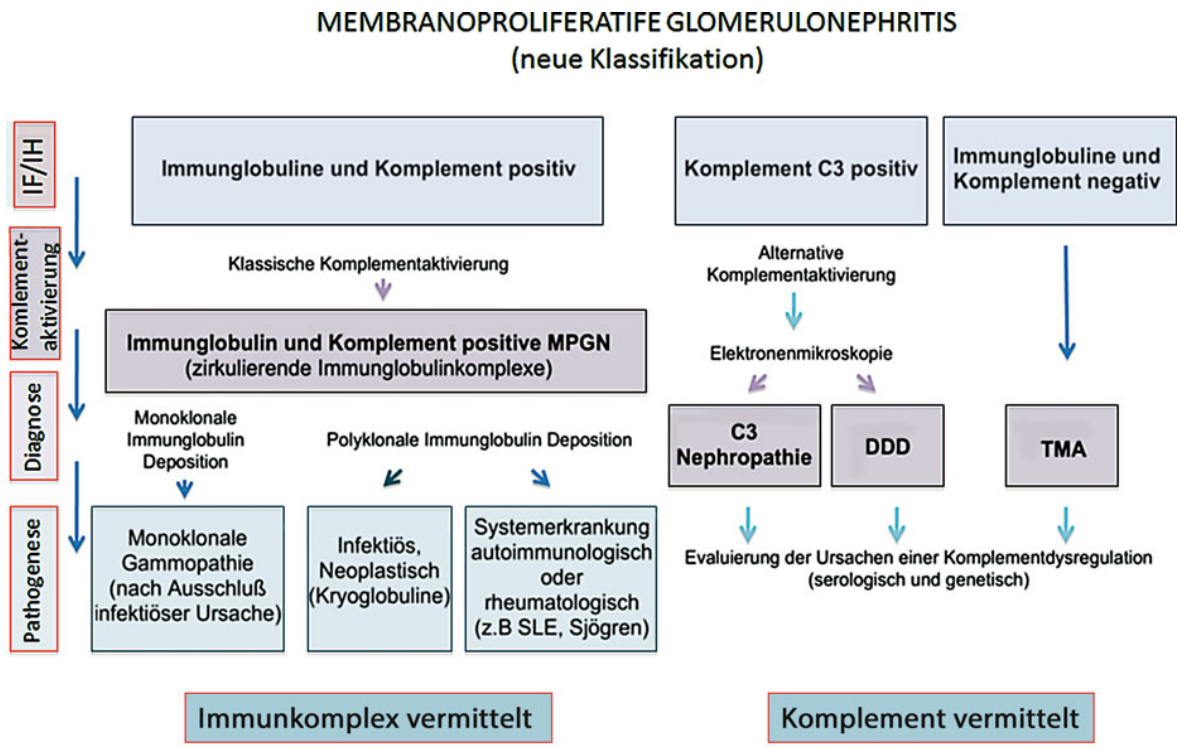



**Abb. 9.7** Klassifikation der membranoproliferativen GN (modifiziert nach [93, 123]). Abhängig von der Nachweisbarkeit von Immunglobulinen und Komplementfaktoren oder ausschließlich C3 werden die Entitäten der MPGN heute in Immunkomplex vermittelt oder Komplement vermittelt unterteilt

pots) wurde damit redundant und kürzlich durch eine mehr pathogenetisch relevante Klassifikation ersetzt (Abb. 9.7) [93]. Diese basiert nicht, wie bisher, auf dem ultrastrukturellen Bild, sondern auf dem (immunhistochemischen oder fluoreszenzoptischen) Nachweis von IgG und/oder Komplement (C3-)Depots und trägt damit den zunehmenden ätiopathogenetischen Erkenntnissen und der Vielfalt der zugrunde liegenden genetischen Faktoren Rechnung, die für das lichtmikroskopische Veränderungsmuster verantwortlich sind. Alle Formen einer MPGN, die durch eine – wahrscheinlich genetische – Dysregulation des Komplementsystems verursacht sind und eine isolierte glomeruläre Ablagerung von C3 zeigen, werden als *komplementvermittelte MPGN* bezeichnet. Die Diagnose einer membranoproliferativen GN bleibt damit auf die klassischen Formen mit Ablagerung von Immunglobulinen und Komplementfaktoren beschränkt. Sie werden als *immunkomplexvermittelte MPGN* klassifiziert.

## Immunkomplexvermittelte membranoproliferative Glomerulonephritis

**Synonyme.** Mesangiokapilläre GN, MPGN.

**Definition.** Multifaktorielles, wahrscheinlich durch einen antigenen Stimulus bedingtes, glomeruläres Läsionsmuster, das zur Ablagerung von Immunkomplexen vorwiegend im subendothelialen Raum aller Glomeruli (diffus globales Schädigungsmuster) mit nachfolgender Basalmembranneubildung (Doppelkonturen) und Zellproliferation im Mesangium führt.

**Epidemiologie.** Eine MPGN wird in etwa 7–10 % der bioptisch gesicherten Glomerulonephritiden diagnostiziert und stellt etwa 6 % der Ursachen eines nephrotischen Syndroms bei Kindern dar [133]. Als primäre Form tritt diese Erkrankung bevorzugt bei älteren Kindern und jungen Erwachsenen, daneben auch nach dem 50. Lebensjahr auf. Bei Erwachsenen variiert die Frequenz entsprechend der geografischen Lokalisation, wobei hier überwiegend die sekundären Formen überwiegen. Männer und Frauen sind annähernd gleich häufig betroffen.

**Ätiologie, Pathogenese und Genetik.** Die klassische Entität der membranoproliferativen GN (Läsionstypen 1 und 3) scheint wahrscheinlich durch einen antigenen Stimulus, der die Formation von Immunkomplexen auslöst, getriggert. Obwohl hypothetisch, wird diese Annahme durch den Umstand erhärtet, dass die meisten

**Tab. 9.4** Mögliche Ursachen einer membranoproliferativen Glomerulonephritis

| Antigener Stimulus | Erkrankung |
|---|---|
| Infektiös | Viral (Hepatitis B und C, HIV) |
| | Bakteriell (Endokarditis, Shunt-Nephritis, beherdete Zähne) |
| | Protozoen (Malaria, Schistosomiasis) |
| | Andere (Mykoplasmen, Mykobakterien) |
| Autoimmunologisch | Systemischer Lupus erythematosus |
| | Sklerodermie |
| | Sjögren-Syndrom |
| | Kryoglobulinämie (gemischt) |
| Paraproteinämisch, Plasmazelldyskrasien | MGUS (monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz) |
| | Lymphom |
| | Myelom |
| | Leukämie |
| Nicht weiter definiert | Lebererkrankungen (Hepatitis, Zirrhose) |
| | Karzinome |
| | Sarkoidose |
| | Medikamente |
| | „Idiopathisch“ = primär |

Patienten vor Präsentation zumeist eine Virusinfektion haben (Hepatitis B oder C) oder diese Erkrankung paraneoplastisch im Rahmen von malignen Tumoren gesehen werden kann. Mögliche assoziierte Erkrankungen sind in Tab. 9.4 gelistet. Weiterhin werden vermehrt zirkulierende Immunkomplexe und eine Hypokomplementämie gefunden, die die Immunkomplextheorie der Pathogenese untermauern. Wird keine mögliche zugrunde liegende Erkrankung gefunden, scheint eine primäre oder „idiopathische“ MPGN wahrscheinlich. Diese Form der MPGN wird meist bei Kindern gefunden. Sie ist wesentlich seltener als die vorwiegend bei Erwachsenen auftretenden sekundären Formen nach Infektionen oder Systemerkrankungen (z. B. Hepatitis B, Hepatitis C, HIV, Schwer-/Leichtketten-assoziierte Erkrankung, Lupusnephritis, Kryoglobulinämie) [22, 111].

**Morphologie.** *Makroskopie:* Sie ist uncharakteristisch.

*Mikroskopie:* Pathognomonisch ist die Kombination aus lichtmikroskopischen und immunhistochemischen Befunden, ergänzt durch die ultrastrukturellen Veränderungen.

Alle Glomeruli sind global betroffen [65]. Die Mesangien erscheinen verbreitert und zellreich (Abb. 9.8). Innerhalb der oft eingeengten Kapillaren liegen häufig neutrophile Granulozyten, die Kapillarwände sind unregelmäßig verdickt. Fokale und segmentale Akzentuierungen dieser Veränderungen kommen vor. In 10–20 % der Biopsien finden sich Kapselproliferate bzw. -synechien. Charakteristisch sind die in der Versilberung erkennbaren Basalmembrandoppelkonturen der peripheren glomerulären Kapillarschlingen („tramtracking“). Diese können im frühen, vorwiegend exudativ-proliferativen Stadium noch fehlen, sind aber in späteren, bereits sklerosierenden Stadien deutlich erkennbar. Häufig besteht eine Diskrepanz zwischen erheblich geschädigten Glomeruli und gut erhaltenem tubulointerstitiellem Apparat. Interstitielle Schaumzellen kommen vor.

*Immunhistochemie:* Der Nachweis von Immunglobulinen in Kombination mit Komplementfaktoren, besonders von C3, ist heute das diagnostische Hauptkriterium einer MPGN. Es dominieren mesangiale und entlang der Kapillarwände abgelagerte Immunkomplexe, die vorwiegend IgM, seltener IgG, C1q und C3 enthalten. Während bei der klassischen membranoproliferativen GN die Ablagerung von Immunglobulinen und Komplementfaktoren – in Abwesenheit sekundärer Ursachen – den klassischen Typ 1 definiert, kann durch die weitere Spezifizierung der Immunglobuline (Nachweis

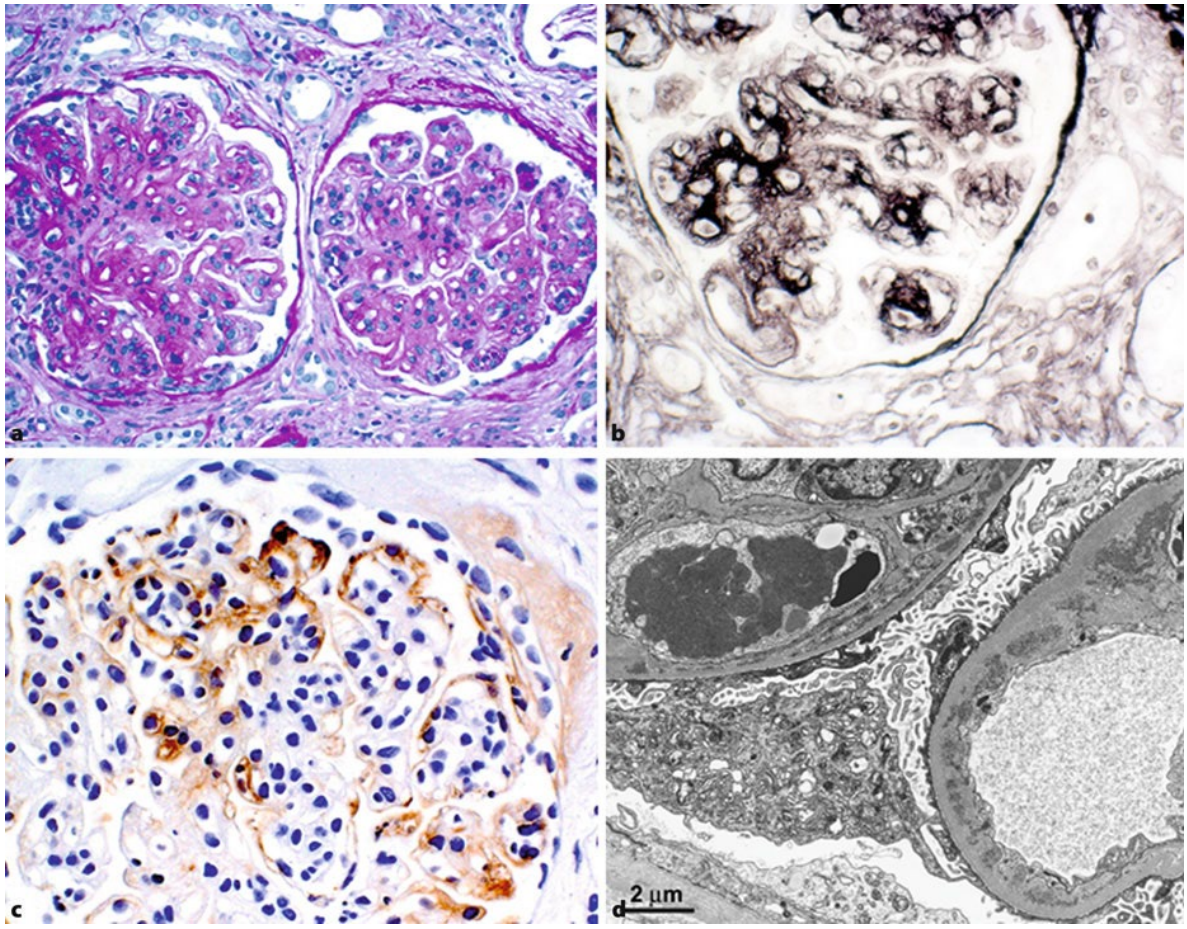



**Abb. 9.8a–d** Immunkomplexvermittelte membranoproliferative GN. **a** Im Vordergrund steht die globale Zellvermehrung, sowohl mesangial als auch endokapillär mit leukozytärer Anschoppung (PAS). **b** Die Mesangien sind oft nodulär sklerosiert, Basalmembrandoppelkonturbildungen sind in der Versilberung erkennbar (Methenamin-Silber). **c** Entlang der Basalmembranen sieht man subendothelial und zumeist in allen Schlingensegmenten Ablagerungen von Immunglobulinen und Komplementfaktoren (IgM), die (**d**) elektronenmikroskopisch als subendotheliale, elektronendichte Ablagerungen erkennbar sind

von leichten Ketten bzw. schweren Ketten) oft eine sekundäre neoplasieassoziierte Form abgegrenzt werden.

*Elektronenmikroskopie:* Elektronendichte, subendotheliale Depots sind charakteristisch; oft finden sich zusätzlich mesangiale Depots und eine Vermehrung der mesangialen Matrix. Zwischen den durch Depots von der Basalmembran „abgehobenen" Endothelzellen bildet sich eine zweite Basalmembranlamelle aus. Die Podozyten zeigen einen Verlust der Deckzellfüßchen.

*Beschriebene pathologische Läsionsmuster – Membranoproliferative GN Typ 1 und 3:* Typ 1 entspricht der klassischen membranoproliferativen GN, Typ 3 ist weiter aufgeteilt nach Burkholder [21] oder nach Strife [131] und Anders [1]. Der Typ 3 nach Burkholder ähnelt dem klassischen Typ 1, zeigt aber vermehrt subepitheliale Depots, ähnlich denen bei membranöser GN. Klassischerweise färben sich diese Depots sowohl für Immunglobuline und Komplementfaktoren, wobei die Ätiopathogenese dieser Entität nicht eindeutig ist. Oft ist eine Abgrenzung zu SLE schwierig. Auch wurde diese Form als eine membranöse GN, aufgepfropft auf eine membranoproliferative GN, diskutiert. Der Subtyp 3 nach Strife und Anders umfasst Formen einer membranösen GN, in denen teils auch intramembranöse und subepitheliale Depots in Kontinuität zu den subendothelialen Depots bestehen. Dadurch kommt es zu einer ausgedehnten Verbreiterung der Basalmembranen und deren Aufsplitterung. Manche dieser Formen wurden als ausschließlich C3-positiv beschrieben, eine Überlappung mit einer Dense Deposit Disease bzw. C3-Nephropathie wurden daher diskutiert.

**Differenzialdiagnose.** Das Spektrum der differenzialdiagnostischen Optionen eines membranoproliferativen Läsionsmusters ist, nicht zuletzt durch neu entdeckte Entitäten und genetische Variabilitäten im

Komplementsystem, breit gestreut. Entsprechend der Genetik der Komplementfaktoren ist es auch nicht erstaunlich, dass im Spektrum der membranoproliferativen GN auch thrombotische Mikroangiopathien gesehen werden können. Deutliche Basalmembrandoppelkonturen, Schlingensklerosen und verbreiterte Mesangien *in Abwesenheit* jeglicher Immunoglobulin- oder Komplementfaktorablagerungen sollten immer an eine sklerosierende Form einer glomerulären TMA denken lassen. Vor allem im exudativ-proliferativen Frühstadien mit ausgedehnter leukozytärer Infiltration kann die Abgrenzung zu einer endokapillär-mesangioproliferativen postinfektiösen GN schwierig sein. Weiter zeigt eine ganze Reihe anderer Immunkomplex-GN mit subendothelialen Ablagerungen, vor allem aber die IgA-mesangiale GN, oft Basalmembrandoppelkonturen. Im Transplantat ist darüber hinaus eine chronische Transplantatglomerulopathie abzugrenzen.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Oft wird die Erkrankung durch Infektionen des oberen Respirationstrakts ausgelöst. Klinisch findet sich entweder eine Proteinurie oder ein nephritisches Syndrom, wobei auch eine nephrotisch-nephritische Symptomatik vorkommen kann. Daneben kann eine Hämaturie unterschiedlichen Schweregrades bestehen. Serumkomplement-Level C3, C4 und CH50 sind meist reduziert. Etwa ein Drittel der Patienten hat eine Hypertonie.

Die Erkrankung zeigt, entsprechend der zugrunde liegenden Ursache, einen variablen Verlauf [65, 142]. Nur wenige Patienten mit primärer MPGN zeigen eine komplette Remission, protrahiert progressive Verlaufsformen mit relativ langen Phasen der Remissionen sind charakteristisch. In einer Studie von Cameron [22] zeigten etwa ein Drittel der Patienten mit primärer MPGN eine Proteinurie bei weitgehend erhaltener Nierenfunktion, die restlichen zwei Drittel endeten in einer terminalen Niereninsuffizienz [22]. Tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose sowie Halbmondbildungen und glomeruläre Sklerose zählen zu den prognostisch ungünstigen Faktoren [143]. Die Rekurrenz der Erkrankung im Transplantat ist, ebenso wie der Verlauf, variabel und von der zugrunde liegenden Ursache abhängig. Eine rasche Rekurrenz sollte immer an eine Komplementdysregulation denken lassen [3, 18, 87]. Unter dem Bild einer MPGN manifestiert sich auch die durch DGKE (Diacylglycerol Kinase-epsilon)-Mutationen verursachte, autosomal-rezessive Glomerulopathie (NPHS7, s. auch Kap. 8). Hier liegt vermutlich ein nichtkomplementvermittelter Mechanismus zugrunde [71].

## Komplementvermittelte membranoproliferative Glomerulonephritis (Dense Deposit Disease und C3GN)

Der Begriff C3-Nephropathie (oder C3-Glomerulopathie) fasst Dense Deposit Disease (DDD; früher MPGN Typ 2) und C3GN zusammen [106, 123] und beschreibt zwei Erkrankungs- bzw. Läsionsmuster, deren Ursache in einer Dysregulation des alternativen Wegs der Komplementaktivierung liegt [8, 77, 93]. Die Unterscheidung einer DDD von C3GN erfolgt auf ultrastrukturellem Niveau und basiert auf der Lokalisation der C3-positiven Ablagerungen (Abb. 9.9). Die etablierte Entität der DDD (Abb. 9.10) mit ultrastrukturell „bandartigen" elektronendichten Depots innerhalb der Basalmembran („intramembranös") wird dabei von der inhomogenen Gruppe glomerulärer Läsionen mit variabel mesangialen, subendothelialen, subepithelialen oder intramembranösen glomerulären Depots abgegrenzt (Abb. 9.11). Die Ablagerung von ausschließlich C3 unterscheidet die C3GN von anderen Formen immunkomplexvermittelter GN, wie z. B. postinfektiöse GN, wobei das histologische Veränderungsmuster variabel ist und sowohl membranoproliferative als auch mesangioproliferative Formen umfasst [77, 92, 93].

Bei fehlendem Nachweis von Immunglobulinen und isoliertem Nachweis von C3 ist daher, je nach Lokalisation, das Vorliegen einer Komplementdefizienz in Form einer C3GN (vorwiegend mesangial, aber auch subendothelial) bzw. einer DDD (intramembranöse Depots) zu diagnostizieren (s. Abb. 9.9).

Wodurch es bei Überaktivierung des alternativen Komplementwegs zur Ablagerung der elektronendichten C3 Ablagerungen kommt und wie die morphologische Variabilität der Depots entsteht, ist nach wie vor ungeklärt.

## Dense Deposit Disease (DDD)

**Synonyme.** DDD, membranoproliferative GN Typ 2, MPGN II .

**Definition.** Es handelt sich um eine seltene, klinisch durch Proteinurie, nephrotisches Syndrom, Hämaturie, niedrige C3-Serumspiegel, oft nachgewiesenem C3-nephritischen Faktor und durch die Entwicklung einer Niereninsuffizienz gekennzeichnete Erkrankung. Morphologisch dominieren verbreiterte glomeruläre Basalmembranen mit in der Lamina densa abgelagerten dichten Depots [22, 65, 118].

**Epidemiologie.** DDD (früher intramembranöse, membranoproliferative GN Typ 2 oder MPGN II) ist eine

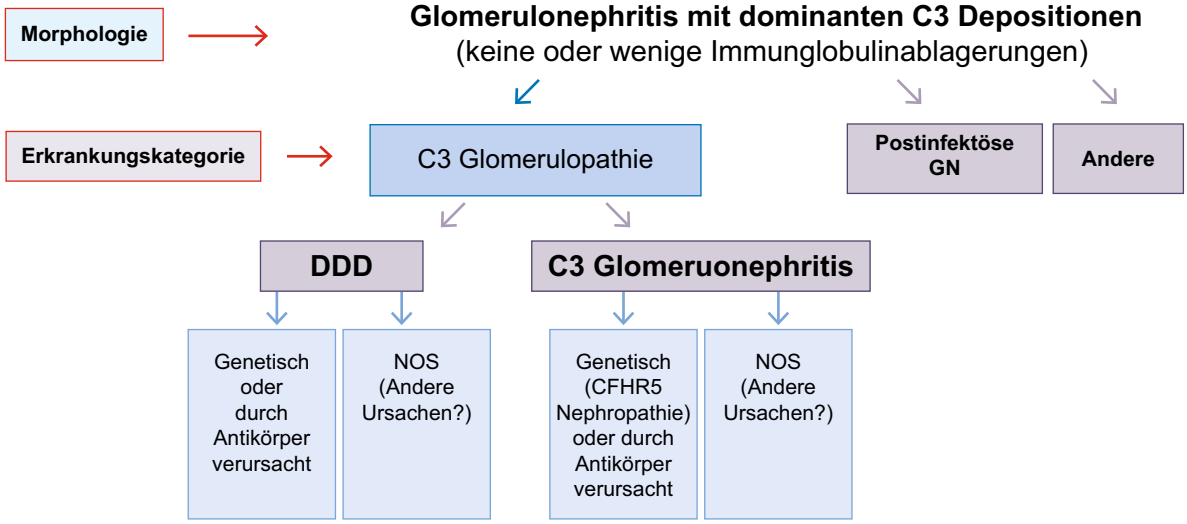



**Abb. 9.9** Vorschlag einer neuen Klassifikation der komplementvermittelten Glomerulopathien (mod. nach [106])

sehr seltene, klinisch heterogene Erkrankung. Sie wird mit einer Inzidenz von 1 pro 23 Millionen Einwohner angeben und manifestiert sich typischerweise im Alter von 5–15 Jahren mit einem nephritischen oder nephrotischen Syndrom. Die weiße Bevölkerung ist, mit etwa gleicher Geschlechtsverteilung, bevorzugt betroffen [4, 100].

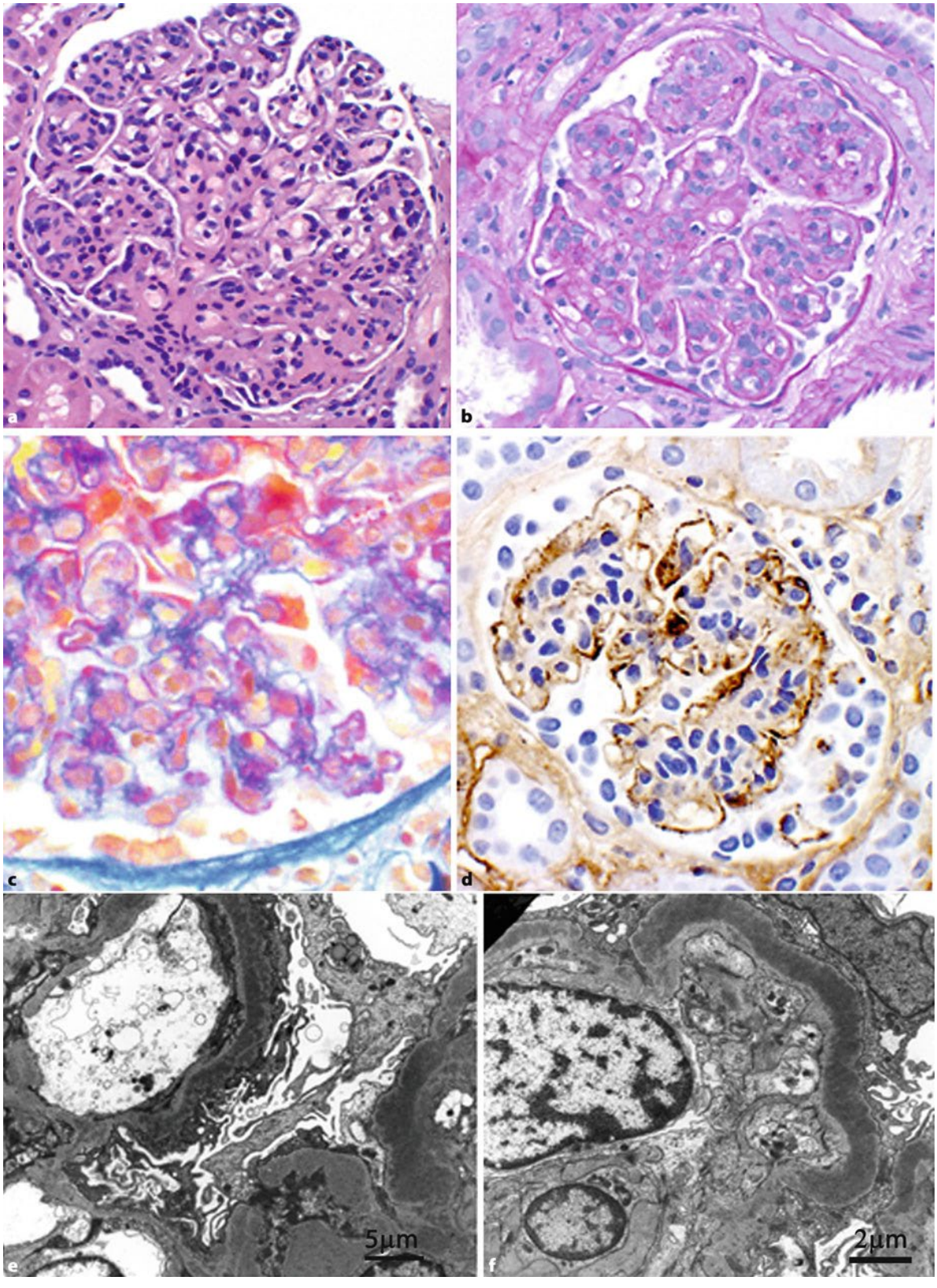
**Ätiologie, Pathogenese und Genetik.** Pathophysiologisch liegt bei DDD eine Aktivierung des alternativen Komplementwegs vor [123]. Es handelt sich meist um eine multifaktorielle Erkrankung. Ein Mechanismus, der eine Dysregulation des alternativen Wegs der Komplementaktivierung verursacht, ist das Auftreten des „C3 nephritic factor" (C3NeF) [118]. C3NeF ist ein Autoantikörper, der an C3-Konvertase bindet, diese stabilisiert und sie vor einem CFH- oder CFI-vermittelten Abbau schützt. C3NeF kann im Serum der meisten Kinder mit DDD gefunden werden, ist aber auch bei der klassischen immunkomplexvermittelten MPGN im Erwachsenenalter oder bei C3GN nachweisbar und daher ein unspezifischer Marker [120, 123].

Nur in etwa 10 % der Fälle zeigt die DDD eine monogene Ätiologie mit meist autosomal-rezessiver Vererbung. In solchen Fällen können CFH-Mutationen gefunden werden, die im Gegensatz zum aHUS bei DDD typischerweise homozygot oder Compound-heterozygot vorliegen und mit einem starken Mangel an Komplementfaktor H vergesellschaftet sind [120]. Bestimmte Varianten in CFH und CFHR5 [6] sind signifikant mit DDD im Sinne genetischer Suszeptibilitätsfaktoren assoziiert, aber nicht als monogene Ursache. Hinweise auf eine seltene monogene Form der DDD können das Auftreten der Erkrankung bei Geschwistern oder eine elterliche Konsanguinität sein. Eine CFH-Mutationsanalyse ist bei DDD stets gerechtfertigt, um die Fälle mit genetisch bedingtem CFH-Mangel zu identifizieren, die durch Plasmasubstitution zum Ersatz des fehlenden CFH behandelt werden können.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Sie ist uncharakteristisch.

*Mikroskopie:* Die Diagnose DDD erfordert *immer* eine Kombination aus Histologie, Elektronenmikroskopie und Immunhistochemie. Es findet sich oft das Bild einer membranoproliferativen GN mit zellreichen angedeutet nodulär verbreiterten Mesangien. Dadurch erscheinen die Schlingenkonvolute lobuliert. Das histologische Bild kann jedoch variabel und manchmal segmental akzentuiert sein. Charakteristisch ist eine bandförmige Verbreiterung der peripheren Basalmembranen mit auffallend starker PAS-Intensität, Verlust der Argyrophilie und oft in der SFOG-Färbung deutlich erkennbaren Proteindepots. Fokale und segmentale Akzentuierungen mit Kapselsynechien kommen vor.

**Abb. 9.10a–f** Dense Deposit Disease. **a** Neben dem charakteristischen Bild der membranoproliferativen GN mit endokapillärer Proliferation sieht man (**b**) eine noduläre mesangial Matrixexpansion, Zellvermehrung und verbreiterte Basalmembranen (PAS). Diese entsprechen prominenten Proteindepots entlang der Kapillarwände (SFOG), die (**d**) immunhistochemisch Komplement C3 entsprechen. (**e**) In der Elektronenmikroskopie sind es Depots, die in geringerem Ausmaß mesangial und subepithelial, (**f**) vorwiegend jedoch innerhalb der Basalmembran liegen


a
b
c
d
5µm
e
2µm
f

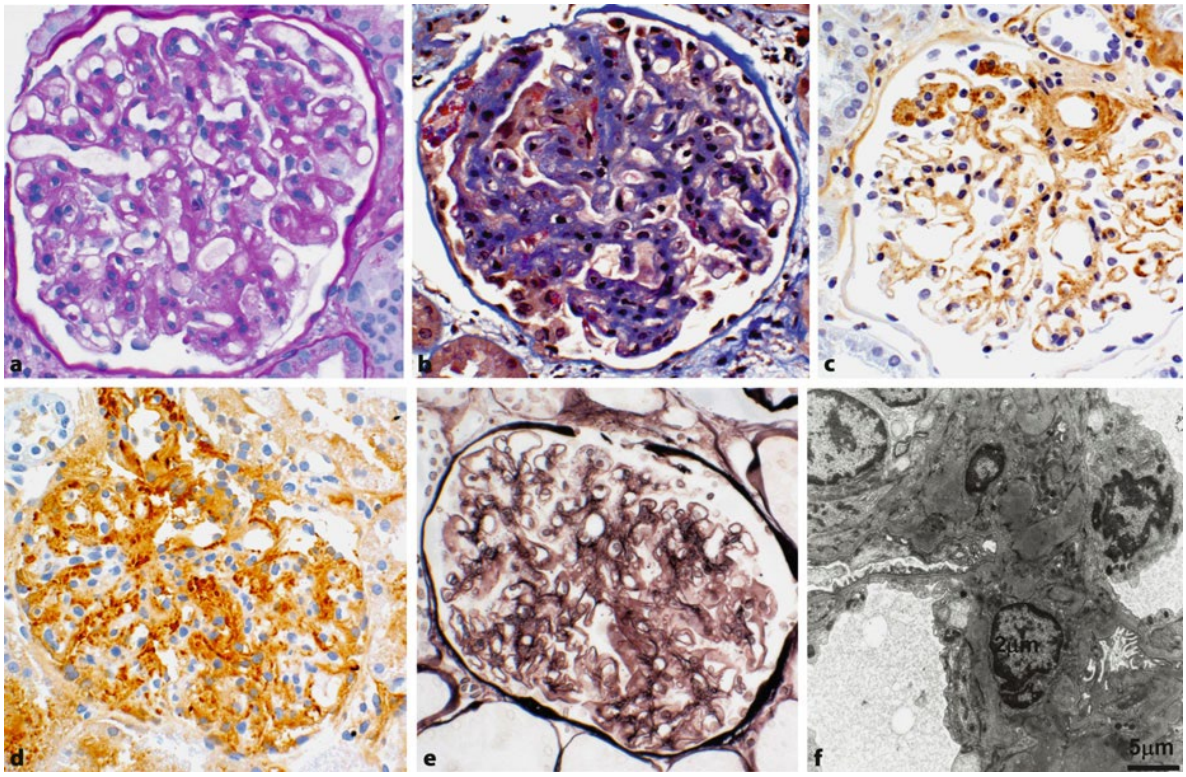



**Abb. 9.11a–f** C3GN. **a** Neben einem wechselnden Bild einer typisch membranoproliferativen (PAS) bzw. (**b**) mesangiokapillären GN mit membranoproliferativem Läsionsmuster (SFOG) ist vor allen Dingen (**c,d**) in wechselndem Ausmaß die dominante mesangiale Ablagerung von C3 bei fehlendem IgG charakteristisch (IH für C3c). **e** Mesangiale Matrixvermehrung und Basalmembrandoppelkonturen sind in der Versilberung deutlich (Methenamin-Silber). **f** Elektronenmikroskopisch fallen mesangiale und subendotheliale Depots auf. Diese sind charakteristischerweise IgA-negativ und enthalten fast ausschließlich C3

Nekrosen und Kapselproliferate („crescentic" Form) werden in bis zu 25 % der Fälle beschrieben.

*Immunhistochemie:* Typischerweise finden sich kontinuierliche bandförmige C3c-Ablagerungen innerhalb der Basalmembran von Glomeruli, Tubuli und Bowman-Kapsel. Neben C3 sieht man auch Properdin im Bereich der Basalmembranen und im Mesangium. Immunkomplexablagerungen (Immunglobuline und andere Komplementkomponenten) fehlen hier im Gegensatz zur MPGN I weitgehend.

*Elektronenmikroskopie:* Charakteristisch sind bandartige, in der Lamina densa der Basalmembran liegende, immer wieder scharf durch kurze normale Segmente unterbrochene („wurstartige" Abschnürungen) Depots, die homogen dicht erscheinen und der Erkrankung den Namen geben. Gleichartige Ablagerungen sind fast obligat in der Bowman-Kapsel sowie in den Basalmembranen bzw. in der Umgebung proximaler Tubuli nachweisbar. Ablagerungen in der vermehrten mesangialen Matrix sind nicht obligat. Die Podozyten zeigen einen Verlust der Fußfortsätze. Monogene Formen unterscheiden sich morphologisch und ultrastrukturell nicht von den multifaktoriell bedingten.

**Differenzialdiagnose.** In Kenntnis der elektronenmikroskopischen Befunde bestehen manchmal Abgrenzungsprobleme zu den morphologisch variablen Formen der C3GN, jedoch kaum zu anderen Glomerulonephritiden. Unter dem Bild einer MPGN manifestiert sich auch die durch DGKE-Mutationen verursachte, autosomal-rezessive Glomerulopathie (NPHS7). Hier liegt vermutlich ein nicht komplementvermittelter Mechanismus zugrunde; (s. Kap. 8).

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Das typische Spektrum der klinischen Symptome der komplementvermittelten DDD besteht aus nephrotischem Syndrom, Hämaturie und arterieller Hypertonie. Pädiatrische Patienten zeigen immer einen verminderten C3-Serumspiegel und eine niedrige CH50 bei normalen Werten für C1q und für C4. Bei Erwachsenen besteht lediglich in 50 % eine Hypokomplementämie. 10 % der Patienten entwickeln Visusprobleme, es besteht aber keine Korrelation zur Schwere der Nierenerkrankung. Die DDD kann mit erworbener Lipodystrophie vergesellschaftet sein, wobei vorwiegend das Gesicht und der obere Stamm betroffen sind. Die Ursache schient hier in

einer Dysregulation des alternativen Komplementwegs im Fettgewebe zu liegen.

Die DDD manifestiert sich typischerweise im Alter von 5–15 Jahren, die Hälfte der Patienten entwickelt innerhalb von 10 Jahren nach Erkrankungsbeginn eine terminale Niereninsuffizienz. Komplette Remissionen sind selten. Die Therapie ist symptomatisch [125] mit Angiotensin-II-type-1-Rezeptor-Blockern oder Angiotensin-converting-enzyme-Inhibitoren [4]. Die Rekurrenzrate der Erkrankung im Transplantat ist hoch, die klinische und morphologische Symptomatik jedoch variabel.

## C3-Glomerulonephritis (C3GN)

**Definition.** Der Begriff C3GN umschreibt eine pathogenetisch, morphologisch und klinisch heterogene Gruppe von glomerulären Erkrankungen, denen eine isolierte C3-Ablagerung in Abwesenheit von Immunglobulinen oder den charakteristischen bandförmigen C3-Ablagerungen bei DDD gemeinsam ist, die jedoch nicht der klassischen DDD entsprechen [45].

**Epidemiologie.** Da die C3GN-Formen erst kürzlich beschrieben und klassifiziert wurden [93, 106], liegen keine schlüssigen epidemiologische Daten vor.

**Ätiologie, Pathogenese und Genetik.** Die ausschließliche Anfärbbarkeit für C3 stellt einen Hinweis für eine isolierte Aktivierung des alternativen Aktivierungswegs des Komplementsystems dar und weist auf einen genetischen bzw. funktionellen Defekt der Aktivierung des Komplementsystems hin. C3GN scheint primär auf einer Dysregulation des alternativen Komplementwegs bzw. der terminalen Schritte der Komplementkaskade auf – wahrscheinlich – primär genetischer Grundlage zu beruhen [123]. Das Spektrum der Mutationen inkludiert – exklusiv oder kombiniert – Gene des Komplementfaktor H (CFH), Faktor I (FI), Membrankofaktorprotein (MCF/CD46) und Komplementfaktor H verwandte (CFHR) Proteine und überlappt daher damit mit jenen, die bei DDD beschrieben wurden [116]. Servais et al. [121] beschrieben die C3GN erstmals 2007 in 19 Patienten und definierten zwei histologische Hauptgruppen. Die erste zeigte Veränderungen wie bei MPGN Typ 1, mit mesangialer Proliferation, Basalmembrandoppelkonturen und subendothelialen, mesangialen und vereinzelt subepithelialen Depots. Die zweite Gruppe zeigte dagegen keine mesangiale Zellvermehrung, membranoproliferative Veränderungen oder subendotheliale Depots [123]. Die Autoren fanden unterschiedliche Mutationen und serologische Marker, wie C3-Komplementspiegel und Vorhandensein von C3Nef, waren in beiden Gruppen variabel. Klinische und morphologische Manifestation sind damit heterogen und, auf Basis der identifizierten Genmutation allein, nicht vorhersehbar. Es sind jedoch in dieser sehr heterogenen und wahrscheinlich noch zunehmenden Gruppe Erkrankungen mit klar definierter ätiologie enthalten, wie die „complement factor H-related 5“ [CFHR5] Nephropathie. Gale et al. [52] beschrieben 2010 – die Kohorte wurde später von Athanasiou et al. [6] auf insgesamt 91 Patienten mit 16 verschiedenen Stammbäumen erweitert – zwei zypriotische Familien mit einer CFHR5-Mutation und abnormalem CFHR5-Protein, die in einer Komplementdysregulation und C3GN resultieren.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Sie ist uncharakteristisch.

*Mikroskopie:* Die Gruppe der C3GN zeigt ein inhomogenes glomeruläres Läsionsmuster (s. Abb. 9.11). Einerseits entspricht es dem einer membranoproliferativen GN Typ 1 (s. dort) oder einer GN ohne spezifische Veränderungen (keine Doppelkonturen, subendotheliale Depots oder mesangiale Zellvermehrung) [121]. Andererseits wurden Bilder wie bei mesangioproliferativer oder endokapillärer GN beschrieben [106].

*Immunhistochemie:* Allen morphologischen Ausprägungsformen der C3GN ist die dominante, meist isolierte Ablagerung von C3-Spaltprodukten (C3c) gemeinsam. Diese wird prominent in den Mesangien, variabel entlang der peripheren Kapillarschlingen subendothelial gesehen. Schlingenperiphere C3-Ablagerungen bei einem mesangioproliferativen Bild können einen Hinweis auf eine CFHR5-Nephropathie liefern. Terminale Spaltprodukte der Komplementkaskade (C5b-9) sind ebenfalls nachweisbar, während andere Komplementfaktoren (C1q) und Immunglobuline fehlen oder nur sehr schwach darstellbar sind.

*Elektronenmikroskopie:* Wie das lichtoptische, so ist auch das ultrastrukturelle Bild variabel und entspricht dem der MPGN Typ 1 oder zeigt lediglich mesangiale Matrixverbreiterung mit prominenten elektronendichten Ablagerungen, die den C3-Ablagerungen entsprechen. Hump-artige subepitheliale Depots können in allen Formen der C3GN gesehen werden [8].

**Differenzialdiagnose.** Die Abgrenzung einer C3GN von einer DDD kann schwierig sein, wenn bei Letzterer die typischen Veränderungen nur diskret oder segmental ausgeprägt sind und es dann in den ultrastrukturell untersuchten Glomeruli zu einem „sampling error“ kommt [8]. Bei schwacher immunhistochemischer Färbbarkeit für IgA sollte, bei Vorliegen eines mesangioproliferativen Bildes, differenzialdiagnostisch an eine C3GN gedacht werden. Ebenso sollte bei Vorliegen prominenter Hump-artiger Depots eine postinfektiöse GN ausgeschlossen werden.

Um eine C3-Glomerulopathie (C3GN und DDD) von anderen Formen einer GN abzugrenzen und auf das Vorliegen einer Erkrankung aus diesem Formenkreis hinzuweisen, sollte in Zusammenschau aller Befunde die Diagnose neben der Beschreibung des vorherrschenden pathologischen Läsionsmuster den Zusatz „GN mit dominanten C3 (Ablagerungen)“ enthalten [8].

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Die klinische Präsentation ist variabel, meist wird eine Proteinurie, in manchen Fällen im nephrotischen Bereich, Hypertonie und Hämaturie beschrieben. Oft geht der Erstmanifestation oder einem Relaps der Erkrankung eine Infektion voraus. Die Serum-C3-Spiegel können erniedrigt sein, normales C3 schließt jedoch eine Komplementdysregulation nicht aus. C3Nef kann in manchen Fällen nachgewiesen werden.



Die Prognose der C3GN wird unterschiedlich beurteilt, wobei sie besser als die der DDD zu sein scheint [125]. Bei eher langsamem Fortschreiten endet sie meist in einer chronischen Niereninsuffizienz. Die Therapie ist symptomatisch, wie bei DDD, in manchen Fällen wurde mittels Plasmatherapie ein Ersatz des defekten CFH versucht. Ebenso wurde eine Blockade der terminalen Komplementaktivierung mittels eines Antikörpers, der die C5-Aktivierung hemmt (Eculizumab) – ähnlich wie bei aHUS – beschrieben, der Erfolg jedoch kontrovers beurteilt [16, 106].

## Nekrotisierende intra- und extrakapilläre Glomerulonephritiden

**Synonyme.** *Klinisch:* Rapid-progressive GN. *Morphologisch:* GN mit diffuser Halbmondbildung, nekrotisierende und „crescentic“ GN; „crescentic“ GN, Halbmond-GN.

**Definition.** Es handelt sich um eine GN mit segmentalen Schlingennekrosen der Glomeruli und halbmondförmiger („crescentic“) Proliferation der Bowman-Kapsel-Epithelien.

Prinzipiell können sämtliche GN-Formen mit segmentalen Nekrosen und konsekutiver Halbmondbildung einhergehen. In die Kategorie der fokal nekrotisierenden GN mit Halbmondbildungen fallen jedoch Erkrankungen, bei denen die pathogenetische Läsion primär zu einem Schaden am glomerulären Kapillarendothel oder der Basalmembran führt. Dadurch kommt es zu ausgeprägten Nekrosen an Schlingensegmenten und es gelangen Fibrin- und Blutbestandteile in den Harnraum der Bowman-Kapsel, die eine Proliferation der Bowman-Kapsel-Epithelien anregen.

Die prototypischen Erkrankungen aus dem Formenkreis der primär nekrotisierenden GN entsprechen den in der internationale Chapel-Hill-Konsensus-Konferenz als Vaskulitis kleiner Gefäße zusammengefassten Entitäten (s. Kap. 12) [70]. Sie umfassen Erkrankungen wie die Antibasalmembran GN (inklusive Goodpasture-Syndrom), die Pauci-immun-GN mit fokalen Nekrosen und Halbmonden bei mikroskopischer Polyangiitis (MPA) oder die Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, früher Wegener-Granulomatose). Auch Erkrankungen wie Eosinophilie mit Polyangiitis (EPGA, früher Churg-Strauss-Syndrom) und Purpura Schönlein-Henoch fallen in diese Gruppe. Die früher noch anerkannte isolierte Gruppe der „idiopathischen“ nekrotisierenden GN ist heute praktisch nicht mehr im Gebrauch. Nur dann, wenn bei morphologisch nachgewiesener „pauci-immuner“ GN keine c- oder pANCA zu ermitteln sind und im klinischen Verlauf jeglicher Hinweis auf eine Systemerkrankung fehlt, kann heute noch dieser Begriff verwendet werden.

## Pauci-immun fokal nekrotisierende Glomerulonephritis bei Vaskulitis kleiner Gefäße

**Definition.** Dies ist eine GN ohne oder mit nur geringer Ablagerung von Immunkomplexen bei segmentalen Schlingennekrosen der Glomeruli und Proliferation der Bowman-Kapselepithelien (Halbmonde oder Crescents). Sie entspricht einer renalen Beteiligung einer autoimmunologisch bedingten systemischen ANCA-assoziierten Vaskulitis kleiner Blutgefäße (AAV) (s. auch Kap. 12) [7]. In manchen Fällen ist sie vergesellschaftet mit entzündlichen, nekrotisierenden Veränderungen der kleinen bis mittelgroßen Arterien, isoliert renal oder als Multisystemvaskulitis.

Aus den Definitionen der Chapel-Hill-Klassifikation folgt konsequenterweise, dass jede Form einer Vaskulitis mit Befall der Glomeruli – selbst wenn auch größere Gefäße betroffen sind – als Vaskulitis kleiner Gefäße betrachtet werden muss!

**Epidemiologie.** Diese Form der GN der mit ANCA-assoziierten Vaskulitis kleiner Gefäße (AAV) ist üblicherweise eine Erkrankung des höheren Lebensalters (5. und 6. Lebensdekade) und betrifft beide Geschlechter ungefähr gleich. Die Inzidenz der AAV liegt, regional unterschiedlich, zwischen 10 bis 40 Patienten pro Million Einwohner und ist damit z. B. der Inzidenz der multiplen Sklerose vergleichbar. Die Prävalenz der Erkrankung liegt, trotz verbesserter, immunsuppressiver Strategien, aufgrund der mit der Erkrankung und Therapie verbundenen Morbidität, nur bei 40 Patienten pro

Million Einwohner [2]. Der Anteil bioptisch diagnostizierter primärer nekrotisierender GN liegt bei 5–10 %, da aus differenzialdiagnostischen Gründen häufig eine Nierenbiopsie durchgeführt wird.

**Ätiologie, Pathogenese und Genetik.** Die pauci-immun fokal nekrotisierende GN bei AAV zählt zu den Autoimmunerkrankungen [109], die mit dem Auftreten von Autoantikörpern gegen Zytoplasmabestandteile neutrophiler Granulozyten (ANCA) assoziiert sind. Diese werden entsprechend der internationalen Chapel-Hill-Konsensus-Konferenz-Nomenklatur der Vaskulitiden klassifiziert (s. Kap. 12) [46, 57, 72] und umfassen die primäre *Granulomatose mit Polyangiitis* (GPA, früher Wegener-Granulomatose), die *mikroskopische Polyangiitis* (MPA) und die *eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis* (EGPA, früher Churg-Strauss-Syndrom). Mittels ELISA nachweisbare Antikörper gegen Proteinase 3 oder Myeloperioxidose sind für die in der indirekten Immunfluoreszenz mit dem Serum der Patienten an normalen Granulozyten vorherrschenden zytoplasmatischen (cANCA) oder – artifiziellen – perinukleären (pANCA) Färbemuster verantwortlich. Es besteht heutzutage kein Zweifel an der pathogenetischen Bedeutung der ANCA, da sowohl *in vivo* als auch *in vitro* gezeigt werden konnte, dass ANCA-Granulozyten aktivieren können und im Tierversuch glomeruläre Nekrosen auslösen. Es wird angenommen, dass nach einem Stimulus [dem sog. „Priming" durch z. B. Zytokine bei Infektion (IL-1, IL-6, IL-8 und TNF-α)] die normalerweise nur intrazellulär vorkommenden Antigene vermehrt an der Oberfläche der Granulozyten exprimiert werden. In der Folge binden die Autoantikörper an die Antigene, es kommt zu Komplementaktivierung und entzündlichen Reaktion an den Gefäßendothelien. Die Rolle der ANCA ist aber nach wie vor nicht schlüssig zu beurteilen: bis zu 15 % der Patienten haben keine ANCA, ANCA-Titer korrelieren nur schlecht mit dem Krankheitsverlauf und, obwohl ein anti-MPO-Antikörper assoziiertes Tiermodell wertvolle Hinweise zur Pathogenese der AAV lieferte, existiert kein anti-PR3-Antikörper-assoziiertes Modell. Antikörper gegen Myeloperoxidase und Proteinase 3 sind auch nicht die einzigen Antikörper, die bei AAV gefunden werden. Studien an einem der anderen potenziellen Antigene, dem lysosomalen Membranprotein 2 (LAMP-2), haben weitere Erkenntnisse sowohl zur Ätiologie, als auch Pathogenese geliefert. Antikörper gegen LAMP-2 werden in über 90 % der Patienten mit AAV gefunden, unabhängig von Antikörpern zu MPO oder PR3. Offensichtlich entstehen diese Antikörper im Rahmen einer molekularen Mimikry, wobei das Immunsystem Antikörper gegen Bestandteile des fimbrialen Adhesins FimH – ein Adhesin-gramnegativer pathogener Keime, wie *E. coli* oder *Klebsiella* – bildet, die mit LAMP-2 reagieren. Diese Antikörper binden sowohl an die Oberfläche von Endothel als auch Granulozyten und können so Nekrosen auslösen. Es bleibt abzuwarten, ob der Nachweis von Antikörpern gegen LAMP-2 auch klinisch Bedeutung erlangen wird.

Die Prädisposition zur Entwicklung einer Vaskulitis kleiner Gefäße und von ANCA scheint genetisch determiniert zu sein. In einer neuen genomweiten Analyse (GWAS) konnten für die Entstehung einer AAV relevante genetische Grundlagen in der Nummer der Kopien des Fc-gamma-Rezeptors 3β und HLA-Genlokus aufgezeigt werden, die eine klare Trennung von c- oder pANCA, nicht aber zwischen dem klinischen Erscheinungsbild von GPA und MPA vorhersagen [88]. Weiter fand sich bei Patienten mit Antikörpern gegen PR3 eine Assoziation zu Alpha-1-Antitrypsin, das PR3 inhibiert [43]. Ergebnisse kleinerer Studien, die einzelne Proteine analysierten, fanden mehr als 10 Kandidatengene (z. B. PTPN22, CTLA4, PTPN2 und CD226), deren Zusammenhang mit der Pathogenese der AAV jedoch nicht schlüssig bewiesen ist.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Die Oberfläche der Niere und das Nierenrindenparenchym können eine teilweise flohstichartige rötliche Fleckung erkennen lassen. Im Endstadium liegt eine Schrumpfniere vor.

*Mikroskopie:* Die glomerulären Veränderungen manifestieren sich initial als Nekrose der Glomeruluskapillaren (Abb. 9.12), gefolgt von Austritt von Fibrin und Blutbestandteilen in den Harnraum und reaktiver Proliferation von Bowman-Kapsel-Epithelien und wahrscheinlich auch Podozyten, die zur Halbmondbildung führt. Die nekrotisierenden und proliferativen Veränderungen werden von einer Infiltration durch Granulozyten und Makrophagen begleitet, gehen jedoch üblicherweise nicht mit einer Proliferation der Zellen im Mesangium einher. Die Begriffe fokal nekrotisierender (FNGN) oder „crescentic" GN beschreiben zwei Phasen des Läsionsmusters und werden oft synonym gebraucht. Betroffene Kapillarsegmente sklerosieren nach Abheilung, manchmal bis zur globalen glomerulären Verschwielung. Rezidivierende Verläufe der Erkrankung zeigen ein buntes Nebeneinander dieser Veränderungen. Durch die fokale Ausprägung der Läsionen werden sie in einer Nierenbiopsie zum Teil nicht erfasst. Im extremsten Fall kann man in Nierenbiopsien von zwei verschiedenen Stellen zwischen 0 und 100 % Nekrosen und Halbmonde sehen.

Es besteht meist eine ausgeprägte tubulointerstitielle Begleitnephritis mit Tubulusdystrophie und gemischtzelligem, leukozytärem Infiltrat. Eine typisch granulomatöse entzündliche Infiltration, wie man sie bei GPA erwarten könnte, ist, im Gegensatz zur Lunge, in der Niere jedoch sehr selten und oft ein Hinweis für eine andere Ursache (z. B. medikamentös induziert). In den Tubuluslumina findet man praktisch immer Ery-

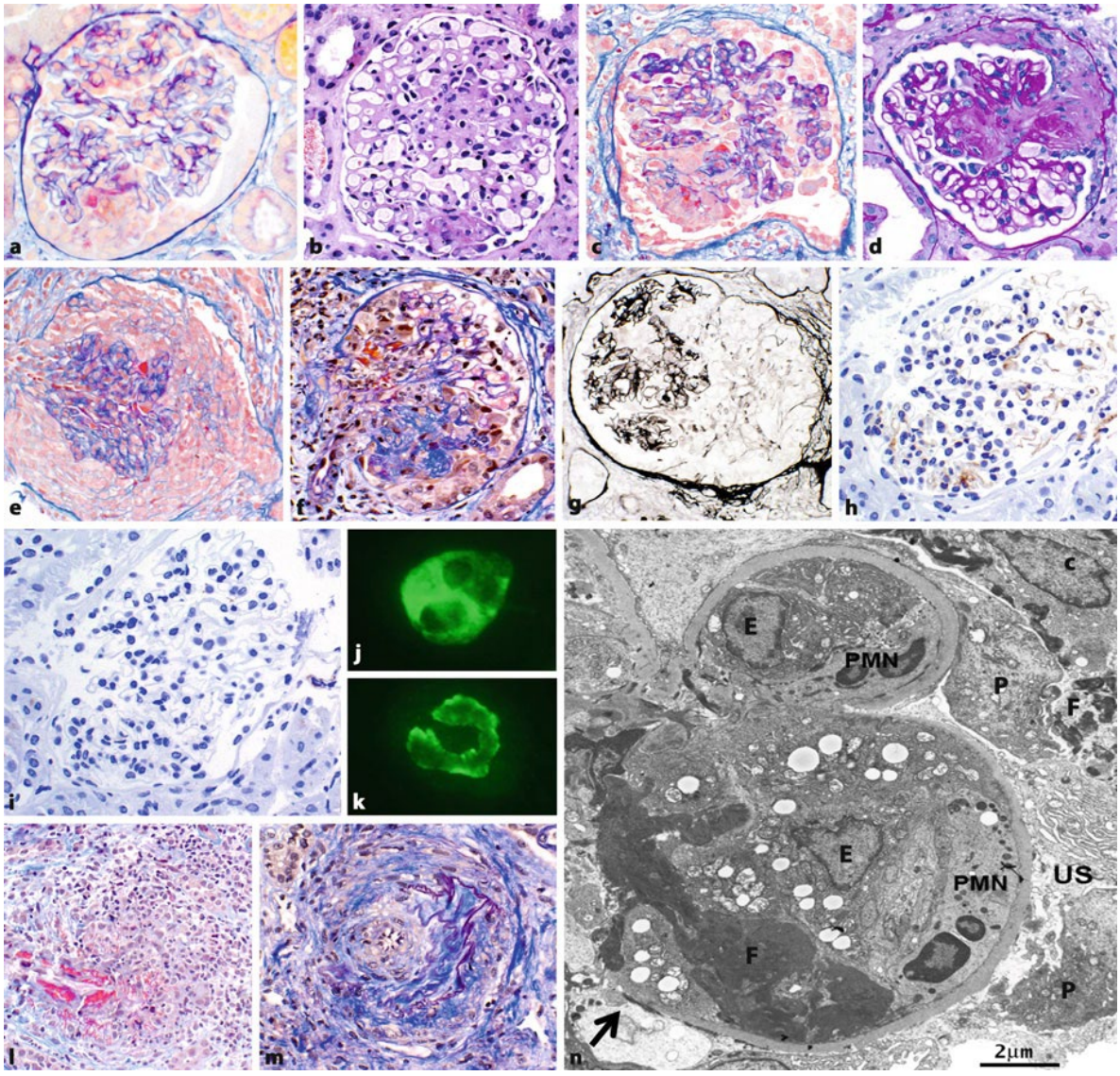



**Abb. 9.12a–n** Fokal nekrotisierende GN bei AAV. **a** Segmentale Nekrosen bilden das Initialstadium der fokal nekrotisierenden GN (SFOG), die (**b**) in der HE-Färbung oft nur sehr diskret zu erkennen sind. **c** In späteren Stadien werden die Nekrosen von einer Proliferation der Bowman-Kapsel-Epithelien umgeben (SGOG), deren Abheilung (**d**) manchmal „wimpelartige" fibröse Narbenzonen mit Adhäsion an die Bowman-Kapsel hinterlässt (PAS). **e** Die voll ausgeprägte Kapselproliferation entspricht dem typischen Bild eines zellulären Halbmonds („crescent"; SFOG). **f** Bei rezidivierendem Verlauf sieht man frische Nekrosen und Kapselproliferationen neben segmentalen Sklerosen (SFOG). **g** Die Basalmembranen zeigen in der Methenamin-Versilberung Unterbrechungen. **h** IgM ist oft gering in den Mesangien nachweisbar, **i** Komplementspaltprodukte sind meist abwesend oder nur minimal färbbar („pauci-immun", C3). Antikörper im Serum reagieren mit spezifischen Antigenen der neutrophilen Granulozyten in Form eines cANCA- (**j**) oder pANCA-Musters (**k**; indirekte Immunfluoreszenz). **l** In manchen Fällen können, vor allem bei MPA, vaskulitische Veränderungen der Arteriolen und kleiner Arterien gesehen werden. **m** Diese hinterlassen typische Gefäßwandnarben mit Einengung des Lumens und Unterbrechung der Lamina elastica interna, die jedoch im Kontext der Grunderkrankung (DD Vaskulitis oder Vaskulopathie, s. Kap. 12) interpretiert werden müssen**. n** Elektronenmikroskopisch sieht man gelegentlich Basalmembranunterbrechungen (*Pfeil*) und (*F*) Fibrin im Bowman-Kapsel-Raum (*E*). Eine granulozytäre Anschoppung (*PMN*), Endothelzellaktivierung und Proliferationen der Kapselepithelien (*c* „crescents") können bestehen (*US* Harnraum, *P* Podozyt)

throzytenzylinder. Sieht man diese, bei entsprechendem Verdacht, in Abwesenheit glomerulärer Läsionen, können sie einen indirekten Hinweis für das Vorliegen einer nekrotisierenden GN liefern und die Aufarbeitung der Nierenbiopsie in weiteren Schnittebenen wäre angezeigt. Extraglomeruloäre vaskulitische Läsionen an Arteriolen oder kleinen Arterien sind selten, werden aber in 3–5 % der Fälle, sowohl bei GPA und MPA gesehen.

*Immunhistochemie:* Charakteristischerweise geht dieser Prozess ohne oder mit nur geringer Ablagerung von Immunkomplexen in den Glomeruli einher, ein Umstand, der in der Bezeichnung der „pauci-immunen" GN resultierte [62]. Die IH gegen Immunglobuline oder Komplementfaktoren in den Glomeruli ist daher negativ oder nur schwach ausgeprägt. Im Bereich der Nekrosen findet man Ablagerungen von Fibrin.

*Elektronenmikroskopie:* Die ultrastrukturellen Veränderungen sind unspezifisch; es finden sich im Bereich der lichtmikroskopisch nachgewiesenen Nekrosen Kapillarwandrupturen mit unterbrochenen Basalmembranen, apoptotischen oder nekrotischen Zellen sowie Schwellung der Endothelzellen und Podozyten. Innerhalb intakter Schlingen sieht man manchmal Leukozyten (vor allem neutrophile Granulozyten) und Thrombozyten sowie im Harnraum in Nachbarschaft zu Nekrosen Fibrinpräzipitate. Elektronendichte Depots fehlen oder sind nur vereinzelt im Mesangium oder durch unspezifisches „trapping" meist subendothelial zu sehen. Ausgeprägtere Ablagerungen werden manchmal in späteren Stadien der Erkrankung im Bereich von Sklerosen gesehen. Findet man sie jedoch vermehrt auch in nicht betroffenen Schlingensegmenten der Glomeruli, ist an eine immunkomplexvermittelte Erkrankung zu denken.

**Differenzialdiagnose.** Differenzialdiagnostisch sind die GN bei AAV (primär GPA oder Wegener-Granulomatose und MPA), in erster Linie von einer Antibasalmembran-GN, einer Immunkomplex-GN bei systemischem Lupus erythematodes, der Purpura Schönlein-Henoch sowie jeder anderen Glomerulonephritis (postinfektöse GN und alle Formen einer MPGN) abzugrenzen. Andere Ursachen eines akuten Nierenversagens, wie eine tubulointerstitielle Nephritis, sind leicht bereits lichtoptisch abzugrenzen. Die weitere Differenzierung der glomerulären Veränderungen erfolgt vorerst immunhistochemisch. So sprechen lineare Ablagerungen von IgG entlang der glomerulären Basalmembranen für eine Antibasalmembran-GN, mesangiale IgA-Ablagerungen für eine Schönlein-Henoch-GN, Ablagerung von Immunkomplexen mit allen Immunglobulinklassen für eine SLE-assoziierter GN und dominante IgG- und C3-positive subepitheliale Depots für eine postinfektiöser GN. Serologische Untersuchungen unterstützen die morphologische Diagnose; so sprechen ANCA für AAV, Anti-Basalmembranantikörper für eine Antibasalmembran-GN, ANA oder dsAK für eine Lupusnephritis. Diese Bestätigung der Diagnose einer nekrotisierenden Glomerulonephritis bei AAV sollte auf jeden Fall durch das klinische Bild und serologisch unterstützt werden, wobei als Suchtest bei „pauci-immunen" Fällen (GPA und MPA) primär die Durchführung des Nachweises von ANCA mittels indirekter Immunfluoreszenz angezeigt ist. Die im Patientenserum enthaltenen Autoantikörper zeigen, wenn mit neutrophilen Granulozyten gesunder Spender inkubiert, bei ca. 90 % der betroffenen Patienten entweder perinukleäre (pANCA) oder zytoplasmatische (cANCA) Reaktivität [58]. Der Nachweis der Antikörperspezifität mittels ELISA gegen Myeloperoxidase (MPO) spricht eher für eine MPA, der gegen Proteinase 3 (PR3) eher für GPA [44, 134].

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Entsprechend dem zugrunde liegenden Erkrankungsbild können die Erstsymptome unterschiedlich sein. Bei extrarenalen Manifestationen stehen Arthralgien, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl oder auch Purpura der unteren Extremitäten im Vordergrund. Diese können einer renalen Manifestation schleichend vorangehen. Beim Krankheitsbild der GPA (Wegener-Granulomatose) treten oft Symptome und Veränderungen im oberen Respirationstrakt (granulomatöse Entzündung im Bereich der Nasennebenhöhle, Pharynx und Larynx) auf. Die Lunge kann bei GPA und MPA betroffen sein. Eine Besonderheit der EPA ist das Auftreten einer ausgeprägten Bluteosinophilie mit vermehrt eosinophilen Granulozyten in den Geweben.

Eine isolierte Nierenmanifestation oder auch eine Mitbeteiligung der Niere im Rahmen einer systemischen Erkrankung kann sich schleichend mit Mikrohämaturie ankünden. Bei ausgeprägten glomerulären Nekrosen präsentieren die Patienten mit Makrohämaturie bis hin zu akutem Nierenversagen.

Entsprechend ist bei neu aufgetretener Mikro- oder Makrohämaturie, vor allen Dingen ab der 5. Lebensdekade, nach Ausschluss urologischer Ursachen, immer differenzialdiagnostisch an eine fokal nekrotisierende GN zu denken. Da diese Erkrankungsform rasch zum irreversiblen Funktionsverlust der Niere führen kann – entsprechend der klinisch Begriff „rapid-progressive GN" [29] – und einer raschen therapeutischen Intervention bedarf, ist eine Nierenbiopsie bevorzugt zu verarbeiten (Schnelleinbettung) [95].

Die Prognose der AAV ist ungünstig und hängt vom Zeitpunkt der Diagnose, dem Stadium der Nierenerkrankung (s. oben) und dem Befall anderer Organsysteme ab. Entscheidend ist eine möglichst frühe therapeutische Intervention, die Steroide, Immunosuppressiva, Zytostatika und Plasmaaustausch (Plasmapherese oder Immunabsorption) umfasst. Dennoch sind Vaskulitiden kleiner Gefäße nach wie vor Erkrankun-

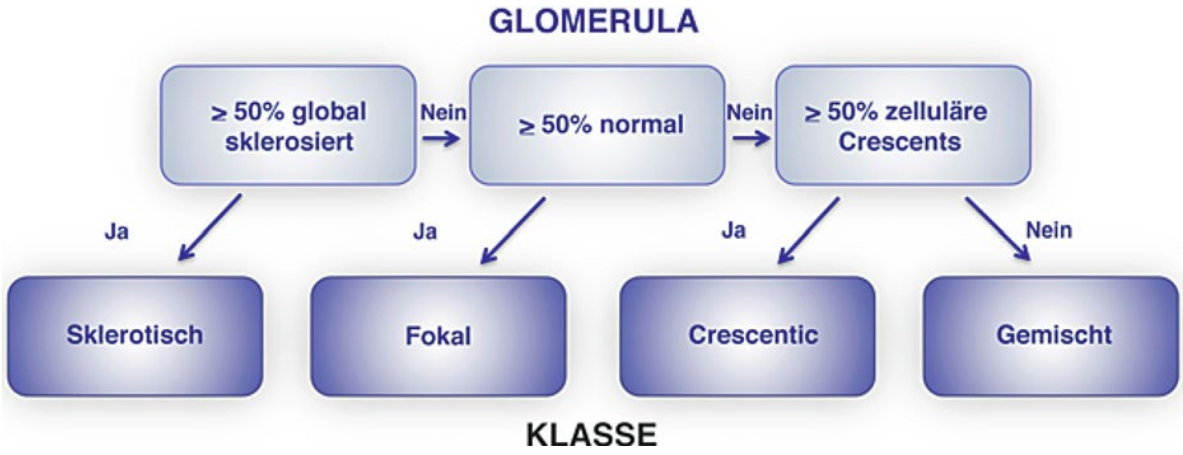



**Abb. 9.13** Klassifizierungsschema der GN bei AAV (nach [12])



gen mit sehr hoher Morbidität und Mortalität. Trotz moderner Therapiemöglichkeiten sterben nach wie vor 35–60 % der Patienten innerhalb der ersten fünf Jahre, die 10-Jahres-überlebensrate liegt bei maximal 60 % und die Nierenfunktion kann oft nur in 50 % der betroffenen Patienten erhalten werden [95].

**Klinische Klassifikation.** Das klinische Erscheinungsbild der Vaskulitiden wurde erstmals 1997 in der sog. Chapel-Hill-Konsensuskonferenz beschrieben. Seitdem wurden die Richtlinien, die sowohl klinische Präsentation als auch Behandlungsrichtlinien beschreiben, überarbeitet und 2012 publiziert worden [70] (s. Kap. 12).

*Klinisch-pathologische Korrelation („Leiden-Klassifikation" der ANCA-assoziierten GN):* ANCA-assoziierte Vaskulitiden der kleinen Gefäße zerstören sukzessive größere Anteile der Kapillaren bzw. Gefäßwände, die später vernarben und zum Funktionsverlust führen. Das ideale Ziel einer histologischen Klassifikation der assoziierten morphologischen Veränderungen läge daher in der Möglichkeit, eine prospektiven Beurteilung des Geschehens, eine Abschätzung des Erfolgs möglicher Therapien und, mit einem Blick in die Zukunft des zu behandelnden Patienten, prognostische Aussagen treffen zu können.

Im Rahmen groß angelegter Studien der Europäischen Vasculitis Study Group (EUVAS) wurden die Nierenbiopsien aller rekrutierter Patienten von einer Gruppe Nephropathologen (RENHIS = Renal Histology) aus mehreren europäischen Ländern (Frankreich, Italien, Deutschland, Niederlande) retrospektive analysiert. Die EUVAS-Studien ermöglichten auch den Zugang zu relevanten klinischen Daten und dem Verlauf der standardisiert behandelten Patienten. Damit konnten spezifische pathologische oder histopathologische Läsionen, die Relevanz für die Therapieentscheidung und den prognostischen Verlauf des Patienten hatten, erkannt werden.

Die 2010 publizierten Ergebnisse [12] ordneten die histologischen Veränderungen vier Kategorien zu und basieren auf der Beurteilung der vorherrschenden glomerulären Veränderungen in vier Kategorien (s. Abb. 9.13): „fokal", „crescentic", „sklerosierend" und „gemischt" (Tab. 9.5 und Abb. 9.13). Biopsien, die der *fokalen Kategorie* zugeordnet werden, enthalten mehr als 50 % normale Glomeruli. Über 50 % der Glomeruli in der *Halbmondkategorie („crescentic")* zeigen zelluläre Halbmonde. Die Biopsien aus der *sklerosierenden Gruppe* enthalten über 50 % Glomeruli mit über 80 % verschwielten Schlingen. Alle anderen Biopsien, in denen man keines der oben beschriebenen, vorherrschenden Bilder finden kann, werden der *gemischten Gruppe* zugeordnet. Interessant an dieser Klassifikation ist, dass – ähnlich wie bei der Oxford-Klassifikation der IgA-Nephritis – nur ein kleiner Aspekt aller möglichen morphologischen Veränderungen klinisch-prognostische Relevanz hat und in die Klassifikation einbezogen wird.

Die beschriebenen Klassen korrelieren mit der eGFR als unabhängigen renalen Parameter zu Beginn der Erkrankung und im 1- und 5-Jahres-Verlauf. Sie zeigen, dass die sklerosierende die schlechteste, die fokale Variante die beste Prognose hat. Die „Leiden-Klassifikation der ANCA-assoziierten GN" könnte damit eine prognostisch relevante Klassifikation glomerulärer Veränderungen bei ANCA-assoziierter Vaskulitis darstellen, bedarf aber weiterer klinischer Validierung [67].

**Tab. 9.5** Kriterien der Leiden-Klassifikation der ANCA-assoziierten Glomerulonephritis

| Klasse | Einschlusskriterien | Definition |
|---|---|---|
| Fokal | >50 % normale Glomeruli | Glomeruli sind normal oder nur minimal verändert (Leukozyteninfiltrat). Vaskulitische Läsionen, schwere Ischämiezeichen, Synechien, Sklerosen oder andere, nicht einer Vaskulitis zuordenbaren Veränderungen (z. B Amyloid, Diabetes) fehlen. |
| „Crescentic" | >50 % Glomeruli mit Halbmonden | Partielle oder zirkumferenzielle zelluläre Halbmonde oder Halbmonde mit >10 % Zellgehalt |
| Sklerosierend | >50 % verschwielte Glomeruli | Glomeruli, in denen über 80 % der Schlingen verschwielt sind (die Ursache der Sklerose ist irrelevant) |
| Gemischt | <50% normale,<br><50% verschwielte,<br><50% Glomeruli mit Halbmonden | Keine eindeutige Zuordnung zu einer der drei anderen Klassen möglich |

## Nekrotisierende Glomerulonephritis bei Goodpasture-Syndrom

**Synonyme.** Antibasalmembran GN (bei pulmorenalem Syndrom = Goodpasture-Syndrom).

**Definition.** Es handelt es sich um eine Multiorganerkrankung, wobei Antikörper gegen die NC1-Domäne der Alpha-3-Kette des Typ-IV-Kollagens an die glomerulären (und potenziell pulmonalen) kapillären Basalmembranen binden. Die Glomeruli zeigen das Bild einer fokal nekrotisierenden GN mit Halbmonden.

**Epidemiologie.** Es handelt sich um eine sehr seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von nur 0,5 bis 1 Patienten pro Million Einwohner [63]. Lag das Alterspektrum noch vor 50 Jahren bei 17–35 Jahren und trat die Erkrankung vorwiegend bei Männern auf, sieht man die Erkrankung heute in allen Altersgruppen (4–80 Jahre), wobei Männer und Frauen etwa gleich häufig betroffen sind. Aufgrund des raschen und lebensbedrohlichen Verlaufs ist eine frühzeitige Diagnose und sofortige immunsuppressive Behandlung mit Plasmaaustausch in einem darauf spezialisierten Zentrum erforderlich. Bereits der Verdacht auf eine Antibasalmembran-GN oder Goodpasture-Syndrom stellt eine Indikation zur Schnelleinbettung dar.

**Ätiologie, Pathogenese und Genetik.** Typ-IV-Kollagen findet sich (mit Ausnahme des Auges) nur in den Basalmembranen der Glomeruli und der Lunge (s. auch Kap. 8, Alport-Syndrom). Dort manifestiert sich die Erkrankung mit Basalmembranrupturen und konsekutiven Blutungen bzw. Nekrosen. Die Bildung der Antikörper gegen die nichtkollagene Domäne 1 (NC1) der Alpha-3-Kette des Typ-IV-Kollagens wird vorwiegend bei jungen Männern nach Exposition gegenüber zyklischen Kohlenwasserstoffen – entweder beruflich oder durch Rauchen – gesehen [17]. Es wird angenommen, dass es damit zu einer Exposition eines sonst verborgenen Epitops an der NC1-Domäne kommt [104, 105]. Die Entwicklung der Antikörper ist assoziiert mit dem HLA-Phänotyp DB15; DR3 scheint dagegen protektiv zu sein.

Eine sehr seltene Variante von Basalmembranantikörpern gegen die Alpha-5-Kette des Typ-IV-Kollagens kann bei transplantierten Patienten mit Alport-Syndrom gesehen werden, 5–15 % dieser Patienten können nach Transplantation eine Anti-GBM-Nephritis entwickeln. In diesem Fall wird, durch die angeborene Synthesestörung des Typ-IV-Kollagens, dieses im Transplantat als Neoantigen erkannt.

**Morphologie.** *Makroskopie und Mikroskopie:* Sie ist identisch mit der fokal nekrotisierenden Glomerulonephritis bei Vaskulitis kleiner Gefäße (Abb. 9.14). Nur in seltenen Fällen sieht man bei Patienten mit hohen Antikörpertitern gegen die glomeruläre Basalmembran ein auffällige „Gleichzeitigkeit" der Veränderungen, d. h. es besteht ein diffuses Bild globaler Nekrosen und/oder zellulärer Halbmonde.

*Immunhistochemie:* Charakteristisch ist die lineare Ablagerung von IgG entlang der glomerulären, manchmal auch tubulären Basalmembran. Dieser Befund ist serologisch zu verifizieren, hier werden spezifisch die Antikörper gegen die glomeruläre Basalmembranketten Alpha 3 (und Alpha 5) mittels ELISA im Serum des Patienten nachgewiesen. Im Bereich der Nekrosen besteht eine starke Positivität für Fibrinogen/Fibrin. Eine lineare IgG-Ablagerung entlang der Wände von Lungenkapillaren wurde bei diesen Erkrankten ebenfalls beschrieben.

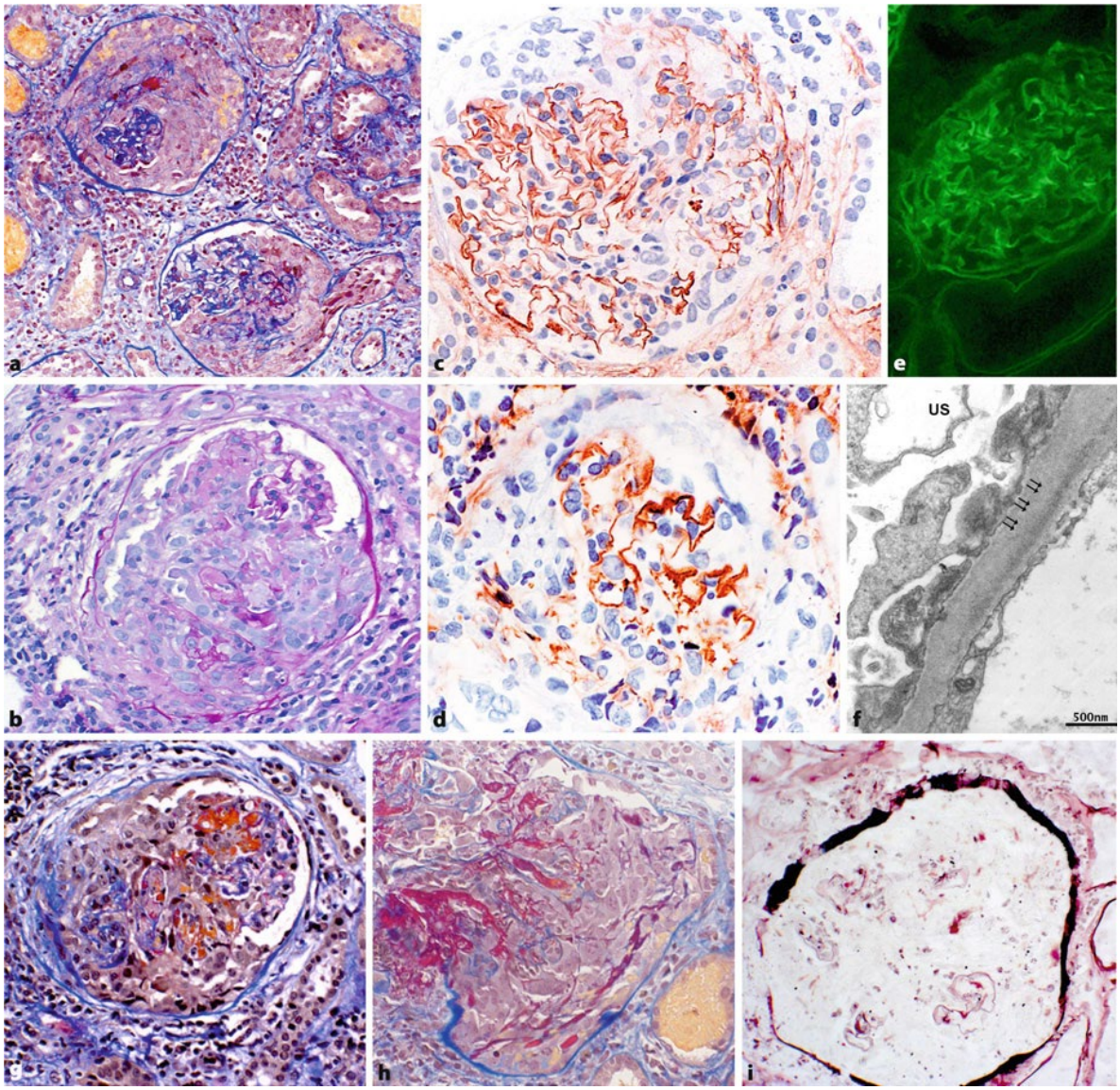



**Abb. 9.14a–i** Fokal nekrotisierende GN bei Anti-Basalmembran-Erkrankung. **a** Das Bild entspricht dem einer fokal nekrotisierenden GN mit Halbmonden, wobei oft in allen Glomeruli ein identes Bild zu sehen ist (SFOG). **b** Die Kapselproliferationen sind teils sehr prominent (PAS). **c** Eine lineare Ablagerung von IgG entlang der glomerulären Basalmembranen ist oft nur in intakten Glomeruli und (**d**) nur eingeschränkt im Bereich der Nekrosen nachweisbar (IgG). Pathognomonisch sind Antikörper gegen die glomeruläre Basalmembran im Serum der Patienten (indirekte Immunfluoreszenz). **f** Elektronenmikroskopisch bestehen keine spezifischen Befunde, nur manchmal sieht man kurzlinear elektronendichtere Areale entlang der glomerulären Basalmembran (*US* Harnraum, *P* Podozyt, *E* Endothelzelle). **g** Nekrosen bei segmentalen Sklerosen können bestehen, ebenso (**h**) „explosionsartige" Nekrosen (SFOG). **i** Die Basalmembranen sind oft nur in Resten erkennbar (Methenamin-Silber)

*Elektronenmikroskopie:* Innerhalb der segmentalen Schlingennekrosen sind häufig Basalmembranrupturen und Fibrinpräzipitate nachweisbar. Die davon nicht betroffenen Kapillarschlingen sind dagegen weitgehend normal. In seltenen Fällen kann man im Bereich der Lamina rara interna der glomerulären Basalmembranen diskrete elektronendichte Zonen erkennen, die möglicherweise abgelagertem IgG entsprechen.

**Differenzialdiagnose.** Die differenzialdiagnostischen Überlegungen werden im Abschnitt zur fokal nekrotisierenden GN bei Vaskulitis kleiner Gefäße in diesem Kapitel behandelt.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** In den meisten Fällen präsentieren sich die Patienten mit Makrohämaturie und akutem Nierenversagen. Bei Lun-

genmanifestation, die meist bei jüngeren Männern gesehen wird, bestehen ausgeprägte Lungenblutungen [29]. In Kombination von Nieren- und Lungenbefall spricht man klinisch auch vom pulmorenalen Syndrom, dessen Ursache auch GPA und MPA sein können [117]. Etwa ein Drittel der Patienten zeigt jedoch eine isolierte GN. Da es sich um eine seltene Erkrankung handelt, die rasch und irreversible zum Funktionsverlust der Niere führen kann, ist eine rasche Erkennung und therapeutische Intervention notwendig.

Der Nachweis von Antikörpern gegen die glomeruläre Basalmembran bzw. NC1 der Alpha-3-Kette des Typ-IV-Kollagens, mittels ELISA ist obligat. Eine indirekte Immunfluoreszenz mit dem Patientenserum auf Gefrierschnitten von Affennieren ist lediglich als günstiger Suchtest, aber nicht als spezifischer Antikörpernachweis geeignet, da die humanen Antikörper nicht in allen Fällen mit den Antigenen der Primaten kreuzreagieren. Ein positives Testergebnis liefert damit zwar einen Hinweis, ein negatives stellt aber kein Ausschlusskriterium dar.

Obwohl die Antibasalmembran-GN eine eigenständige Erkrankung darstellt, wird sie manchmal gemeinsam mit anderen Glomerulonephritiden, vor allem membranöser GN gesehen. Eine weitere klinisch-pathologische Variante stellt die geografisch recht unterschiedlich ausgeprägte Kombination der Erkrankungsmuster einer Antibasalmembran-GN mit ANCA dar. Zumeist wird durch Therapie eine komplette Remission der Antibasalmembran-GN erreicht und diese rezidiviert auch praktisch nicht im Transplantat [2]. Eine ANCA-Komponente der Erkrankung kann jedoch für einen rezidivierenden Verlauf verantwortlich sein.

## Glomerulonephritiden bei Infektionserkrankungen

**Definition.** Es handelt sich um GN, deren glomeruläre Läsionsmuster direkt durch spezifische bakterielle oder virale Erkrankungen bedingt oder mit diesen assoziiert sind.

Wie schon in den Kapiteln mit individuellen glomerulären Erkrankungen ausgeführt, ist eine Erstmanifestation oder Exazerbation einer GN im Rahmen vieler Infektionskrankheiten möglich. Anders ausgedrückt: Man findet im Rahmen vieler bakteriell und viral ausgelöster Infektionskrankheiten eine Mitbeteiligung der Niere in Form unterschiedlicher GN-Formen. In diesem Abschnitt sollen lediglich einige typische Erkrankungen, die mit spezifischen Erregern assoziiert sind, hervorgehoben werden.

### Bakterielle Endokarditis

Sie ist eine in Mitteleuropa selten gewordene klinisch-pathologische Variante der klassischen postinfektiösen GN, oft mit Mikrothromben assoziiert und mit segmentaler Ausprägung. Pathogenetisch und morphologisch kann diese Form der GN sowie auch die Shunt-Nephritis (s. unten) als Variante der postinfektiösen und der membranoproliferativen GN betrachtet werden.

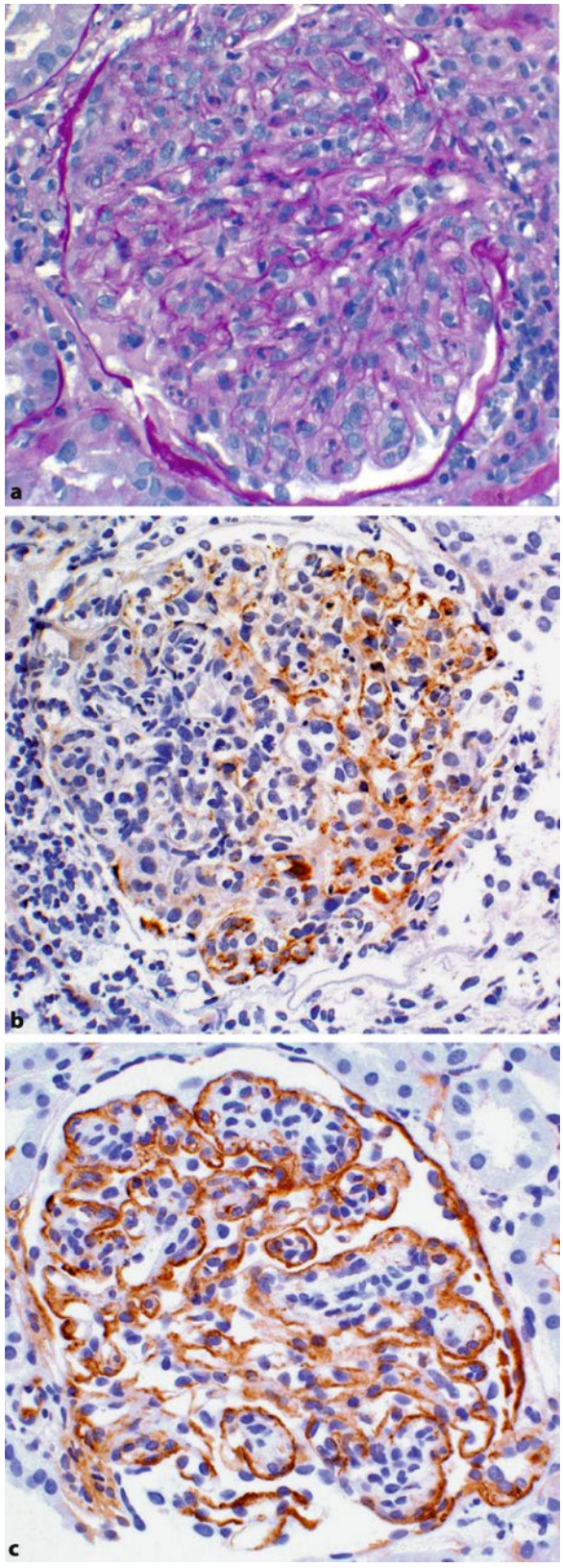
Die Erkrankung verläuft meist unter dem Bild der klassischen *„embolischen Herdnephritis“* mit segmentalen glomerulären Thromben, die oft von endokapillären Ganulozyteninfiltraten begleitet werden [86]. Nekrosen und Kapselproliferate können vorkommen. Nachfolgende Vernarbungen kann nach Beseitigung der Ursache (antibiotische Therapie) das Bild einer unspezifischen fokalen segmentalen Sklerose (FSGS) hinterlassen. Erreger sind in der Regel Staphylokokken (Staphylococcus aureus), Streptokokken und auch Pilze. Granuläre Ablagerungen von IgG und C3 sprechen für ein sekundäres Immunkomplexgeschehen und gegen einen direkten zytopathischen Effekt der Erreger. Elektronenmikroskopisch können elektronendichte Depots mesangial, subendothelial und subepithelial gefunden werden, das Muster ist ähnlich wie bei einer Immunkomplex-vermittelten MPGN [89, 102].

### Shunt-Nephritis

Sie entsteht als ernste Komplikation bei Patienten mit einem *drainierten Hydrozephalus*. Mit ihr ist bei 5–10 % dieser Patienten zu rechnen. Auslösend ist am häufigsten eine Infektion mit Staphylococcus epidermidis [84]. Klinisch werden zirkulierende Immunkomplexe, erniedrigte Komplementspiegel für C3 und C4, ein nephrotisches Syndrom bei großer Proteinurie und die Entwicklung einer Niereninsuffizienz beobachtet. Morphologisch besteht überwiegend der *Phänotyp* einer Immunkomplex-vermittelten MPGN (Abb. 9.15; s. oben) häufig mit extrakapillärer Komponente. Immunhistochemisch sind Ablagerungen von IgG, IgM, C1q, C3 und C4 entlang der Kapillarwände und im Mesangium. Auch bakterielle Antigene ließen sich nachweisen. *Elektronenmikroskopisch* überwiegen subendotheliale und mesangiale Depots [5, 61].

### Septikämie

Bei einer Septikämie durch gramnegative oder grampositive Bakterien kann es klinisch zu einer Proteinurie, einer Hämaturie und einer Einschränkung der exkre-




torischen Nierenfunktion kommen. Das morphologische Bild entspricht meistens einer endokapillären GN (s. oben in diesem Kapitel) mit vielen Granulozyten in den Kapillarlichtungen. Segmentale Nekrosen und halbmondförmige Kapselproliferate können beobachtet werden. Kapilläre Mikrothromben als Ausdruck einer definierten intravasalen Gerinnung führen zumindest zur herdförmigen Nekrose des Tubulusepithels. In einem Teil der Fälle lassen sich grampositive Bakterien glomerulär nachweisen.

## Hepatitis B und C

Chronische Infektion mit Hepatitis C oder Hepatitis B können ein breites Spektrum renaler Erkrankungen zeigen, das von der Immunkomplex-vermittelten MPGN (s. oben), der kryoglobulinämischen GN (s. Kap. 11), der membranösen GN bis zur mikroskopischen Polyangiitis (s. oben) reicht. Beschrieben wurden auch Manifestation mit FSGS, IgA-Nephritis, fokal nekrotisierender GN mit Halbmonden oder isolierter tubulointerstitieller Nephritis (s. auch Kap. 10). Spezifische Veränderungen werden im Folgenden behandelt.

## Virushepatitis B

Bei Hepatitis-B-Virusinfektion (HBV) wird oft eine membranöse GN gefunden, die bei Kindern spontan zurückgehen, bei Erwachsenen zur chronischen Niereninsuffizienz führen kann [82]. *Immunhistochemisch* findet sich ein breites Ablagerungsspektrum mit Nachweis von IgG, IgM, IgA, C1q, C4 und C3. Sowohl im Mesangium als auch in den Kapillarwänden konnte innerhalb der Ablagerungen HBcAg und HBeAg nachgewiesen werden. Als Besonderheit bei einer membranösen GN fallen *elektronenmikroskopisch* besonders große, unregelmäßig verteilte Depots auf, die kristalline Strukturen wie bei Kryoglobulinämie enthalten können. Im Zytoplasma des Endothels liegen häufig tubuloretikuläre Strukturen. Bei erfolgreicher Behandlung der Hepatitis ist eine Zurückbildung der Depots möglich.

**Abb. 9.15a–c** Shunt-Nephritis. **a** Das Bild entspricht dem einer globalen GN mit endokapillärer und mesangialer Anschoppung, Basalmembrandoppelkonturbildung wie bei membranoproliferativer GN (PAS). **b** Entsprechend sind schlingenperiphere Ablagerungen von IgG und C3 charakteristisch (**c**)

Regionale Unterschiede werden bei einem hohen Prozentsatz der Patienten mit Drogenabusus und einer Hepatitis-B-Infektion gesehen [81]. Das Vorkommen in Gegenden, in denen keine Nadelaustauschprogramme bestehen, spricht für zusätzlich verantwortliche Faktoren.

## Virushepatitis C

Hepatitis-C-Virusinfektion (HCV) ist vorwiegend mit Immunkomplex-vermittelten MPGN und einer sog. *essenziellen gemischten Kryoglobulinämie* (Typ II und Typ III) assoziiert (s. kryoglobulinämische GN, Kap. 11). Entsprechend finden sich häufig Hauterscheinungen, Arthralgien und Neuropathien. Die Läsionen in der Niere sind variabel. In jedem Fall ist eine Eradikation oder Minderung der Viruslast zur Besserung der renalen Symptomatik angezeigt.

Die Entwicklung eines nephrotischen Syndroms bei großer Proteinurie und Hypokomplementämie ist in der Regel durch eine GN zu erklären. Mikroskopisch findet sich meistens ein MPGN Muster mit Nachweis von Immunkomplexen und/oder Kryoglobulinen. *Elektronenmikroskopisch* können die subendothelialen Depots kristalloide, fibrilläre oder mikrotubuläre Strukturen (s. immunotaktoide GN in Kap. 11) enthalten [129].

## HIV-assoziierte, glomeruläre Erkrankung

Klinisch manifestiert sich AIDS bei einer Infektion mit dem HIV-I-Virus in etwa einem Drittel der Fälle durch eine Nierenerkrankung, am häufigsten durch ein nephrotisches Syndrom bei großer Proteinurie [103]. Das glomeruläre Läsionsmuster bei der HIV-Infektion ist komplex [103] und wird bei HIV-infizierten Patienten oft von anderen viralen Infektionen (HCV, HBV und CMV) überlagert [20, 24, 130]. Weiterhin kommen vor allem bei chronisch tubulointerstitiellen Veränderungen Überlappungen zu medikamenteninduzierten Veränderungen vor. Das Erscheinungsbild in der weißen Bevölkerung ist meist das einer Immunkomplex vermittelten GN und kann sowohl als membranöse oder membranoproliferative bzw. in seltenen Fällen auch als lupusartige GN auftreten. Oft ist die erste renale Manifestation das Auftreten einer TMA; entsprechend sollte diese Ursache einer ungeklärten TMA in die differenzialdiagnostischen überlegungen einfließen. Das typische Bild einer kollabierenden, fokal segmentalen Glomerulosklerose, auch bekannt als das klassische Bild einer HIV-AN, wird vorwiegend bei Personen afrikanischer Herkunft gesehen. Diese Assoziation besteht wahrscheinlich aufgrund von Varianten des MYH9 oder des APOL1-Gens, die in der afrikanischen Bevölkerung häufig sind. Die Pathogenese der Erkrankung ist noch nicht ganz geklärt.

*Mikroskopisch* findet sich eine fokale und segmentale Sklerose in der morphologischen Subgruppe der kollabierenden Variante (s. FSGS in diesem Kapitel) [91]. Auffallend ist oft eine Schwellung der viszeralen Deckzellen mit vielen Eiweißtropfen im Zytoplasma (Abb. 9.16). Es ist heute bekannt, dass das Virus die Podozyten und Tubulusepithelien infizieren [91], dort replizieren und die Epithelien direkt schädigen kann [88, 116, 144]. Die häufig mikrozystisch erweiterten Tubuluslichtungen enthalten große Eiweißzylinder. *Immunhistochemisch* zeigt sich ein granuläres Ablagerungsmuster für IgM, C3, gelegentlich auf für C1q, im Mesangium und entlang der Kapillarwände. *Elektronenmikroskopisch* enthalten die Endothelzellen, ähnlich wie bei SLE- und Hepatitis-B-assoziierter GN, jedoch in größerer Zahl, tubuloretikuläre Strukturen im Zytoplasma.

## Malaria

Eine Malaria kann sowohl bei einer Infektion mit *Plasmodium falciparum* als auch mit Plasmodium malariae (Quartana-Form) von einer GN begleitet werden [124]. Im ersteren Fall handelt es sich gewöhnlich um eine geringgradige mesangioproliferative GN und stärker im Vordergrund stehende tubulointerstitielle Schäden, die für die Entstehung eines akuten Nierenversagens verantwortlich sind. Bei der *Quartana-Form* kann eine protrahiert progrediente GN entstehen, die mikroskopisch und immunhistochemisch Ähnlichkeiten mit der membranösen Form besitzt und bei der sich elektronenmikroskopisch vorwiegend intramembranös lokalisierte elektronendichte Depots nachweisen lassen. Auch das Vorkommen einer postinfektiösen GN wurde beschrieben [76].

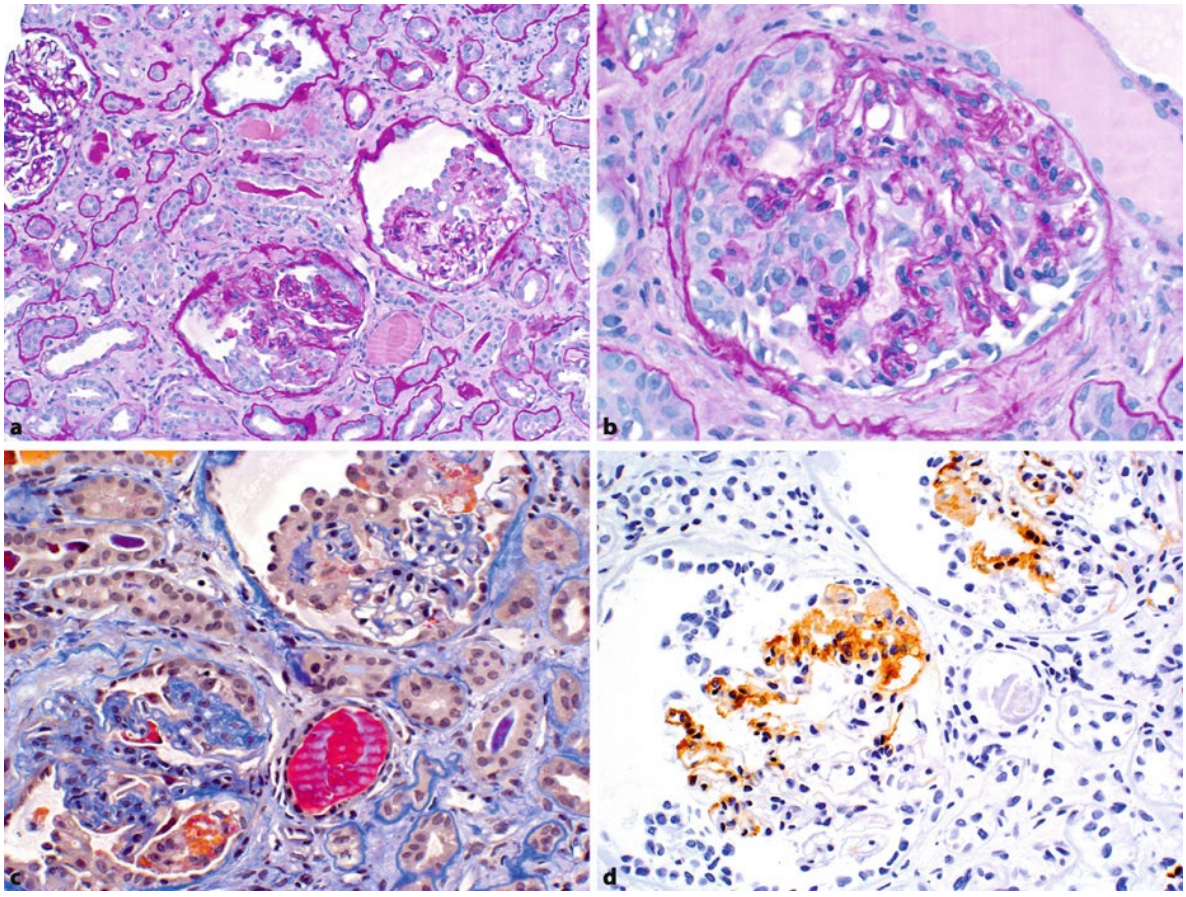



**Abb. 9.16a–d** HIVAN. **a** Das klassische beschriebene Läsionsmuster der FSGS vom kollabierenden Typ (SFOG) zeigt (**b**) kollabierte Kapillarschlingen und aktivierte, proliferierte Podozyten (PAS). **c** Segmentale Sklerosen, Kapselsynechien und typische, prominente Proteinvakuolen in den glomerulären Epithelzellen sind zu sehen (SGOG). **d** Immunhistochemische Färbungen zeigen oft lediglich IgM in den sklerosierten Schlingensegmenten

## Literatur


1. Anders D, Agricola B, Sippel M, Thoenes W (1977) Basement membrane changes in membranoproliferative glomerulonephritis: Characterization of a third type by silver impregnation of ultra thin sections. Virchows Arch A Patholol Anat Histol 376:1–19
2. Andrassy K, Kuster S, Waldherr R (1991) Rapidly progressive glomerulonephritis: analysis of prevalence and clinical course. Nephron 59:206–212
3. Angelo JR, Bell CS, Braun MC (2011) Allograft failure in kidney transplant recipients with membranoproliferative glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 57:291–299
4. Appel GB, Cook T, Hageman G, Jennette JC, Kashgarian M, Kirschfink M, Lambris JD, Lannning L, Lutz HU, Meri S, Rose NR, Salant DJ, Sethi S, Smith RJ, Smoyer W, Tully HF, Tully SP, Walker P, Welsh M, Wurzner R, Zipfel PF (2005) Membranoproliferative glomer- ulonephritis type II (dense deposit disease): An update. J Am Soc Nephrol 16:1392–1404
5. Arze RS, Rashid H, Morley R, Ward MK, Kerr DN (1983) Shunt nephritis: Report of two cases and review of the literature. Clin Nephrol 19:48–53
6. Athanasiou Y, Voskarides K, Gale DP, Damianou L, Patsias C, Zavros M (2011) Familial C3 glomerulopathy associated with CFHR5 mutations. Clinical characteristics of 91 patients in 16 pedigrees. Clin J Am Soc Nephrol 6:1436–1446
7. Bajema IM, Hagen EC, Hansen BE, Hermans J, Noel LH, Waldherr R, Ferrario F, van der Woude FJ, Bruijn JA (1996) The renal histopathology in systemic vasculitis: An international survey study of inter- and intra-observer agreement. Nephrol Dial Transplant 11:1989–1995
8. Barbour, TD, Pickering, MC, Cook HT (2013) Dense Deposit Disease and C3 glomerulopathy. Semin Nephrol 33:493–507
9. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB (2009) Advances in the biology and genetics of the podocytopathies: implications for diagnosis and therapy. Arch Pathol Lab Med 133:201–216

10. Batsford SR, Mezzano S, Mihatsch M, Schiltz E, Rodríguez-Iturbe B (2005) Is the nephritogenic antigen in post-streptococcal glomerulonephritis pyrogenic exotoxin B (SPE B) or GAPDH? Kidney Int 68:1120–1129
11. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ (2009) M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 361:11–21
12. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, Neumann I, Noël LH, Pusey CD, Waldherr R, Bruijn JA, Bajema IM (2010) Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 21:1628–1636
13. Berger J (1969) IgA glomerular deposits in renal diseases. Transplant Proc 1:939–948
14. Bohle A, Mackensen-Haen S, von Gise H, Grund KE, Wehrmann M (1990) The consequences of tubulo- interstitial changes for renal function in glomerulopathies: A morphometric and cytological analysis. Pathol Res Pract 186:135–144
15. Bohle A, Wehrmann M, Mackensen-Haen S, Gise H, Mickeler E, Xiao TC, Müller CA, Müller GA (1994) Pathogenesis of chronic renal failure in primary glomerulopathies. Nephrol Dial Transplant 9:4–12
16. Bomback AS, Smith RJ, Barile GR et al (2012) Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. Clin J Am Soc Nephrol 7:748–756
17. Borza DB, Bondar O, Colon S, Todd P, Sado Y, Neilson EG, Hudson BG (2005) Goodpasture autoantibodies unmask cryptic epitopes by selectively dissociating autoantigen complexes lacking structural reinforcement: novel mechanisms for immune privilege and autoimmune pathogenesis. J Biol Chem 280:27147–27154
18. Briganti EM, Dowling J, Finlay M, Hill PA, Jones CL, Kincaid-Smith PS, Sinclair R, McNeil JJ, Atkins RC (2001) The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. Nephrol Dial Transplant 16:1364–1367
19. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ (2002) Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. N Engl J Med 347:103–109
20. Bruggeman LA, Ross MD, Tanji N, Cara A, Dikman S, Gordon RE, Burns GC, D'Agati VD, Winston JA, Klotman ME, Klotman PE (2000) Renal epithelium is a previously unrecognized site of HIV-1 infection. J Am Soc Nephrol 11:2079–2087
21. Burkholder PM, Marchand A, Krueger RP (1970) Mixed membranous and proliferative glomerulonephritis. A correlative light, immunofluorescence and electron microscopic study. Lab Invest 23:459–479
22. Cameron JT, Turner DR, Heaton J, Williams DG, Ogg CS, Chantler C, Haycock GB, Hicke J (1983) Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis: Comparison of types 1 and 2 in children and adults and long-term prognosis. Am J Med 74:175–192
23. Cattran DC, Reich HN, Kim SJ, Troyanov S (2011) Have we changed the outcome in membranous nephropathy? A propensity study on the role of immunosuppressive therapy. Clin J Am Soc Nephrol 6:1591–1598
24. Cheng JT, Anderson HL Jr, Markowitz GS, Appel GB, Pogue VA, D'Agati VD (1999) Hepatitis C virus-associated glomerular disease in patients with human immunodeficiency virus coinfection. J Am Soc Nephrol 10:1566–1574
25. Childhood nephrotic syndrome associated with diffuse mesangial hypercellularity (1983) A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Kidney Int 24:87–94
26. Churg J, Habib R, White RH (1970) Pathology of the nephrotic syndrome in children: a report for the International Study of Kidney Disease in Children. Lancet 760:1299–1302
27. Churg J, Sobin LH (1982) Renal disease. Classification and atlas of glomerular diseases. Igaku-Shoin, Tokio
28. Clement LC, Avila-Casado C, Macé C, Soria E, Bakker WW, Kersten S, Chugh SS (2011) Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. Nat Med 17:117–122
29. Cohen AH, Glassock RJ (1994) Anti-GBM glomerulonephritis including Goodpasture disease. In: Tisher CC, Brenner BM (Hrsg) Renal pathology, 2. Aufl. Lippincott Comp, Philadelphia, S 524–552
30. Couser WG (1988) Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenic mechanisms, and therapy. Am J Kid Dis 11:449–464
31. Couser WG (1990) Mediation of immune glomerular injury. J Am Soc Nephrol 1:13–29
32. Couser WG, Nangaku M (2006) Cellular and molecular biology of membranous nephropathy. J Nephrol 19:699–705
33. Couser WG (2012) Basic and translational concepts of immune-mediated glomerular diseases. J Am Soc Nephrol 23:381–399
34. Cybulsky AV, Rennke HG, Feintzeig ID, Salant DJ (1986) Complement-induced glomerular epithelial cell injury: Role of the membrane attack complex in rat membranous nephropathy. J Clin Invest 77:1096–1107
35. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC (2004) Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. Am J Kidney Dis 43:368–382
36. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ (2011) Focal segmental glomerulosclerosis. N Engl J Med 365:2398–2411
37. Dabade TS, Grande JP, Norby SM, Fervenza FC, Cosio FG (2008) Recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation: A surveillance biopsy study. Am J Transplant 8:1318–1322

38. Debiec H, Guigonis V, Mougenot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, Deschenes G, Ronco PM (2002) Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. N Engl J Med 346:2053–2060
39. Debiec H, Lefeu F, Kemper MJ, Niaudet P, Deschenes G, Remuzzi G, Ulinski T, Ronco P (2011) Early-childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin. N Engl J Med 364:2101–2110
40. Denton MD, Marsden PA, Luscinkas FW, Brenner BM, Brady HR (1991) Cytokine-induced phagocyte adhesion to human mesangial cells: role of CD 11/CD 18 integrins and ICAM-1. Am J Physiol 261:1071–1079
41. Ehrenreich T, Churg J (1968) Pathology of membranous nephropathy. In: Sommers SC (Hrsg) Pathology Annual. Appleton-Century-Crofts, New York
42. El Karoui K, Hill GS, Karras A, Moulonguet L, Caudwell V, Loupy A, Bruneval P, Jacquot C, Nochy D (2011) Focal segmental glomerulosclerosis plays a major role in the progression of IgA nephropathy. II. Light microscopic and clinical studies. Kidney Int 79:643–654
43. Esnault VL, Testa A, Audrain M, Rogé C, Hamidou M, Barrier JH, Sesboüé R, Martin JP, Lesavre P (1993) Alpha 1-antitrypsin genetic polymorphism in ANCA-positive systemic vasculitis. Kidney Int 43:1329–1332
44. Esnault VL, Ronda N, Jayne DR, Lockwood CM (1993) Association of ANCA isotype and affinity with disease expression. J Autoimmun 6:197–205
45. Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V, Noel LH et al (2010) C3 glomerulopathy: a new classification. Nat Rev Nephrol 6:494–499
46. Falk RJ, Jennette JC (1988) Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies with specificy for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. N Engl J Med 318:1651–1657
47. Farquhar MG, Saito A, Kerjaschki D, Orlando RA (1995) The Heymann nephritis antigenic complex: megalin (gp330) and RAP. J Am Soc Nephrol 6:35–47
48. Feehally JCJS (2011) IgA nephropathy: Progress before and since Berger. Am J Kidney Dis 58:310–319
49. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, Irazabal MV, Eirin A, Specks U, Nachman PH, Bergstralh EJ, Leung N, Cosio FG, Hogan MC, Dillon JJ, Hickson LJ, Li X, Cattran DC, Mayo Nephrology Collaborative Group (2010) Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: A 2-year study. Clin J Am Soc Nephrol 5:2188–2198
50. Floege J, Feehally J (2013) Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. Nat Rev Nephrol 9:320–327
51. Fogo AB (2003) Animal models of FSGS: lessons for pathogenesis and treatment. Semin Nephrol 23:161–171
52. Gale DP, de Goicoechea Jorge E, Cook HT, Martínez-Barricarte R, Hadjisavvas A, McLean AG (2010) Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. Lancet 376():794–801
53. Gärtner HV, Watanabe T, Ott V, Adam A, Bohle A, Edel HH, Kluthe R, Renner E, Scheler F, Schmülling RM, Sieberth HG (1977) Correlations between morphologic and clinical features in idiopathic perimembranous glomerulonephritis. Curr Top Pathol 65:1–29
54. Gharavi AG, Yan Y, Scolari F, Schena FP, Frasca GM, Ghiggeri GM, Cooper K, Amoroso A, Viola BF, Battini G, Caridi G, Canova C, Farhi A, Subramanian V, Nelson-Williams C, Woodford S, Julian BA, Wyatt RJ, Lifton RP (2000) IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. Nat Genet 26:354–357
55. Glassock RJ (2009) Analyzing antibody activity in IgA nephropathy. J Clin Invest 119:1450–1452
56. Goumenos DS, Kawar B, El Nahas M, Conti S, Wagner B, Spyropoulos C, Vlachojannis JG, Benigni A, Kalfarentzos F (2009) Early histological changes in the kidney of people with morbid obesity. Nephrol Dial Transplant 24:3732–3738
57. Gross WL, Csernok E, Helmchen U (1995) Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies, autoantigens, and systemic vasculitis. APMIS 103:81–97
58. Gross WL, Lüdemann J, Kiefer G, Lehmann H (1986) Anticytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis. Lancet 5:806
59. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH (1997) Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976–1979 and 1995–1997. Am J Kidney Dis 30:621–631
60. Habib R, Niaudet P, Levy M (1994) Schönlein-Henoch purpura and IgA nephropathy. In: Tisher CC, Brenner BM (Hrsg) Renal pathology, 2. Aufl. Lippincott, Philadelphia, S 472–523
61. Haffner D, Schindera F, Aschoff A, Matthias S, Waldherr R, Schärer K (1997) The clinical spectrum of shunt nephritis. Nephrol Dial Transplant 12:1143–1148
62. Harris AA, Falk RJ, Jennette JC (1998) Crescentic glomerulonephritis with a paucity of glomerular immunoglobulin localization. Am J Kidney Dis 32:179–184
63. Hellmark T, Segelmark M (2014) Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). J Autoimmun 48/49:108–112
64. Heymann W, Hackel DB, Harwood S, Wilson SG, Hunter JL (1959) Production of nephritic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. Proc Soc Exp Biol Med 100:660–664
65. Holley KE, Donadio JV Jr (1994) Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Tisher CC, Brenner BM (Hrsg) Renal pathology, 2. Aufl. Lippincott, Philadelphia, S 294–329

66. International Study of Kidney Disease in Children (1978) Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. Kidney Int 13:159–165
67. Iwakiri T, Fujimoto S, Kitagawa K, Furuichi K, Yamahana J, Matsuura Y, Yamashita A, Uezono S, Shimao Y, Hisanaga S, Tokura T, Wada T, Kitamura K, Asada Y (2013) Validation of a newly proposed histopathological classification in Japanese patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. BMC Nephrol 14:125
68. Jennette JC (1981) Evolution of mesangial IgM nephropathy into focal segmental glomerulosclerosis. Am J Nephrol 1:222
69. Jennette JC, Falk RJ (1990) Adult minimal change glomerulopathy with acute renal failure. Am J Kidney Dis 16:432–437
70. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA (2013) 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 65:1–11
71. Johnson RI, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, Couser WG, Corey L, Wener MH, Alpers CE, Willson R (1993) Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. NEJM 328:465–470
72. Kain R, Exner M, Brandes R, Ziebermayr R, Cunningham D, Alderson CA, Davidovits A, Raab I, Jahn R, Ashour O, Spitzauer S, Sunder-Plassmann G, Fukuda M, Klemm P, Rees AJ, Kerjaschki D (2008) Molecular mimicry in pauci-immune crescentic glomerulonephritis. Nature Medicine 14:1088–1096
73. Kambham N (2012) Postinfectious glomerulonephritis. Adv Anat Pathol 19:338–347
74. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD (2001) Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. Kidney Int 59:1498–1509
75. Kanodia KV, Vanikar AV, Kute VB, Trivedi HL (2013) Plasmodium vivax malaria associated with acute post infectious glomerulonephritis. Ren Failure 35:1024–1026
76. Kawasaki Y, Ono A, Ohara S, Suzuki Y, Suyama K, Suzuki J, Hosoya M (2013) Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment. Fukushima J Med Sci 59:15–26
77. KDIGO (2008) KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis c in chronic kidney disease. Kidney Int 73(Suppl 109):69–77
78. Kerjaschki D, Ullrich R, Diem K, Pietromonaco S, Orlando RA, Farquahr MG (1992) Identification of a pathogenic epitope involved in initiation of Heymann nephritis. Proc Natl Acad Sci USA 89:11179–11183
79. Korbet SM (2012) Treatment of primary FSGS in adults. J Am Soc Nephrol 23:1769–1776
80. Kurts C, Panzer U, Anders HJ, Rees AJ (2013) The immune system and kidney disease: basic concepts and clinical implications. Nat Rev Immunol 13:738–753
81. Kussmaul A, Maier R (1866) Über eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung (Periarteriitis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. Dtsch Arch Klin Med 1:484–517
82. Lai KN, Li PKT, Lui SF, Au TC, Tam JSL, Tong KL, Lai FM-M (1991) Membranous nephropathy related to hepatitis B in adults. NEJM 324:1457–1363
83. Levy M, Berger J (1988) Worldwide perspective of IgA nephropathy. Am J Kid Dis 12:340–347
84. Levy M, Gubler MC, Habib R (1981) Pathology and immunopathology of shunt nephritis in children: report of 10 cases. In: Zurukyoglu W, Papadimitriou M, Pyppasopoules M, Sion M, Zamboulis C (Hrsg) Proc 8th Int Congr Nephrol. Karger, Basel, S 290–296
85. Liu XQ, Paterson AD, He N, St George-Hyslop P, Rauta V, Gronhagen-Riska C, Laakso M, Thibaudin L, Berthoux F, Cattran D, Pei Y (2008) IL5RA and TNFRSF6B gene variants are associated with sporadic IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 19:1025–1033
86. Löhlein M (1910) Über hämorrhagische Nierenaffektionen bei chronischer ulceröser Endokarditis (embolische nichteitrige Herdnephritis). Med Klin 6:375–379
87. Lorenz EC, Sethi S, Leung N, Dispenzieri A, Fervenza FC, Cosio FG (2010) Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation. Kidney Int 77:721–728
88. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, Baslund B, Brenchley P, Bruchfeld A, Chaudhry AN et al (2012) Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 367:214–223
89. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, Hammond LA, Howie AJ, Lipkin GW, Littler WA (2000) Renal pathological findings in infective endocarditis. Nephrol Dial Transplant 15:1782–1787
90. Malangone J, Abuelo JG, Pezzulo JC, Lund K, McCloin CA (1989) Clinical and laboratory features of patients with chronic renal disease at the start of dialysis. Clin Nephrol 31:77–87
91. Marras D, Bruggeman LA, Gao F, Tanji N, Mansukhani MM, Cara A, Ross MD, Gusella GL, Benson G, D'Agati VD, Hahn BH, Klotman ME, Klotman PE (2002) Replication and compartmentalization of HIV-1 in kidney epithelium of patients with HIV-associated nephropathy. Nat Med 8:522–526

92. Martínez-Barricarte R, Heurich M, Valdes-Cañedo F, Vazquez-Martul E, Torreira E, Montes T, Tortajada A, Pinto S, Lopez-Trascasa M, Morgan BP, Llorca O, Harris CL, de Rodríguez Córdoba S (2010) Human C3 mutation reveals a mechanism of dense deposit disease pathogenesis and provides insights into complement activation and regulation. J Clin Invest 120:3702–3712
93. Masani N, Jhaveri KD, Fishbane S (2014) Update on membranoproliferative GN. Clin J Am Soc Nephrol 9:600–608
94. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS (2011) The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. Nephrol Dial Transplant 26:414–430
95. Moroni G, Ponticelli C (2014) Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. Autoimmun Rev 13:723–729
96. Mustonen J, Pasternack A, Helin H, Nikkila M (1985) Clinicopathologic correlations in a series of 143 patients with IgA glomerulonephritis. Am J Nephrol 5:150–157
97. Nadasdy T, Silva FG, Hogg RJ (1994) Minimal change nephrotic syndrome-focal sclerosis complex. In: Tisher CC, Brenner BM (Hrsg) Renal Pathology. Lippincott, Philadelphia, S 330–389
98. Nasr SH, Markowitz GS, Whelan JD, Albanese JJ, Rosen RM, Fein DA, Kim SS, D'Agati VD (2003) IgA-dominant acute poststaphylococcal glomerulonephritis complicating diabetic nephropathy. Hum Pathol 34:1235–1241
99. Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VD (2013) Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. Kidney Int 3:792–803
100. Nasr SH, Valeri AM, Appel GB, Sherwinter J, Stokes MB, Said SM, Markowitz GS, D'Agati VD (2009) Dense deposit disease: Clinicopatho- logic study of 32 pediatric and adult patients. Clin J Am Soc Nephrol 4:22–32
101. International Study of Kidney Disease in Children (1978) Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. Kidney Int 13:159–165
102. Neugarten J, Baldwin DS (1986) Glomerulonephritis in bacterial endocarditis. Am J Med 77:297–304
103. Ortiz-Butcher C (1993) The spectrum of kidney diseases in patients with human immunodeficiency virus infection. Curr Opin Nephrol Hypertens 2:355–364
104. Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, Vanacore R, Voziyan P, Kitching AR, Wieslander J, Kashtan C, Borza DB, Neilson EG, Wilson CB, Hudson BG (2010) Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. N Engl J Med 363:343–354
105. Pedchenko V, Vanacore R, Hudson B (2011) Goodpasture's disease molecular architecture of the autoantigen provides clues to etiology and pathogenesis. Curr Opin Nephrol Hypertens 20:290–296
106. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, Alpers CE, Bajema IM et al (2013) C3 glomerulopathy: consensus report. Kidney Int 84:1079–1089
107. Piram M, Mahr A (2013) Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. Curr Opin Rheumatol 25:171–178
108. Ponticelli C, Glassock RJ (2010) Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. Clin J Am Soc Nephrol 5:2363–2372
109. Rees AJ (1996) Vasculitis and the kidney. Curr Opin Nephrol Hypertens 5:273–281
110. Remuzzi G, Zoja C, Bertani T (1993) Glomerulonephritis. Curr Opin Nephrol Hypertens 2:465–474
111. Rennke HG (1995) Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. Kidney Int 47:643–656
112. Rigante D, Castellazzi L, Bosco A, Esposito S (2013) Is there a crossroad between infections, genetics, and Henoch-Schönlein purpura? Autoimmun Rev 12:1016–1021
113. Rodriguez-Iturbe B (1992) Acute endocapillary glomerulonephritis. In: Cameron S, Davison AM, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E (Hrsg) Textbook of Clinical Nephrology. Oxford Medical Publications, Oxford, S 405–417
114. Rood IM, Deegens JKJ, Wetzels JFM (2012) Genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis: implications for clinical practise. Nephrol Dialysis Transplant 27:882–890
115. Rosenstiel PE, Gruosso T, Letourneau AM, Chan JJ, LeBlanc A, Husain M, Najfeld V, Planelles V, D'Agati VD, Klotman ME, Klotman PE (2008) HIV-1 Vpr inhibits cytokinesis in human proximal tubule cells. Kidney Int 74:1049–1058
116. Rusai K, Zaller V, Szilagyi A, Kain R, Prohaszka Z, Cook HAT (2013) A rare case: childhood-onset C3 glomerulonephritis due to homozygous factor H deficiency. Clin Exp Nephrol Case Rep 2:234–238
117. Sanders JS, Rutgers A, Stegeman CA, Kallenberg CG (2011) Pulmonary renal syndrome with a focus on anti-GBM disease. Semin Respir Crit Care Med 2:328–334
118. Schreiber RD, Götz O, Müller-Eberhard HJ (1976) Nephritic factor: Its structure and function and its relationship to initiating factor of the alternative pathway. Scand Immunol 5:705–713
119. Schulze M, Donadio JV, Pruchno CJ, Baker PJ, Johnson RI, Stahl RAK, Watkins S, Martin DC, Wurzner R, Götze D, Couser WG (1991) Elevated urinary excretion of the C5b-9 complex in membranous nephropathy. Kidney Int 40:533–538
120. Schwertz R, Rother U, Anders D, Gretz N, Scharer K, Kirschfink M (2001) Complement analysis in children with idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: A long-term follow-up. Pediatr Allergy Immunol 12:166–172

121. Servais A, Frémeaux-Bacchi V, Lequintrec M, Salomon R, Blouin J, Knebelmann B, Grünfeld JP, Lesavre P, Noël LH, Fakhouri F (2007) Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: A new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. J Med Genet 44:193–199
122. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Meyer NC, Borsa N, Nasr SH, Smith RJH (2013) Atypical postinfectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement. Kidney Int 83:293–299
123. Sethi S, Nester CM, Smith RJ (2012) Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: Resolving the confusion. Kidney Int 81:434–441
124. Sitprija V, Boonpucknavig V (1994) renal involvement in parasitic diseases. In: Tisher CC, Brenner BM (Hrsg) Renal pathology, 2. Aufl. Lippincott, Philadelphia, S 626–657
125. Smith RJH, Alexander J, Barlow PN et al (2007) New approaches to the treatment of Dense Deposit Disease. J Am Soc Nephrol 18:2447–2456
126. Sorger K, Gessler U, Hübner FK, Köhler H, Schulz W, Stühlinger W, Thoenes GH, Thoenes W (1982) Subtypes of acute postinfectious glomerulonephritis. Synopsis of clinical and pathological features. Clin Nephrol 17:114–128
127. Sorger K et al (1983) The garland type of acute postinfectious glomerulonephritis: morphological characteristics and follow-up studies. Clin Nephrol 20:17–26
128. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, Bockenhauer D, Kottgen A, Dragomirescu L, Voinescu C, Patel N, Pearce K, Hubank M, Stephens HA, Laundy V, Padmanabhan S, Zawadzka A, Hofstra JM, Coenen MJ, den Heijer M, Kiemeney LA, Bacq-Daian D, Stengel B, Powis SH, Brenchley P, Feehally J, Rees AJ, Debiec H, Wetzels JF, Ronco P, Mathieson PW, Kleta R (2011) Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 364:616–626
129. Stehman-Breen C, Willson R, Alpers C, Gretch D, Johnson RJ (1995) Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Curr Opin Nephrol Hypertens 4:2287–2294
130. Stokes MB, Chawla H, Brody RI, Kumar A, Gertner R, Goldfarb DS, Gallo G (1997) Immune complex glomerulonephritis in patients coinfected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. Am J Kidney Dis 29:514–525
131. Strife CF, McEnery PT, McAdams AJ, West CD (1977) Membranoproliferative glomerulonephritis with disruption of the glomerular basement membrane. Clin Nephrol 7:65–72
132. Suzuki H, Fan R, Zhang Z, Brown R, Hall S, Julian BA, Chatham WW, Suzuki Y, Wyatt RJ, Moldoveanu Z, Lee JY, Robinson J, Tomana M, Tomino Y, Mestecky J, Novak J (2009) Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG anti- bodies with restricted heterogeneity. J Clin Invest 119:1668–1677
133. Swaminathan S, Leung N, Lager DJ, Melton LJ 3rd, Bergstralh EJ, Rohlinger A, Fervenza FC (2006) Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: A 30-year renal biopsy study. Clin J Am Soc Nephrol 1():483–487
134. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin LA, van Es LA, van der Giessen M, van der Hem GK, The TH (1985) Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet I:425–429
135. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, D'Agati V, Appel G (2007) Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. Clin J Am Soc Nephrol 2:445–453
136. Wehrmann M, Bohle A, Bogenschütz O, Eissele R, Freislederer A, Ohlschleger C, Schumm G, Batz C, Gärtner HV (1990) Long-term prognosis of chronic idiopathic membranous glomerulonephritis: An analysis of 334 cases with particular regard to tubulo-interstitial changes. Clin Nephrol 31:67–76
137. Wei C, El Hindi S, Li J et al (2011) Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. Nat Med 17:952–960
138. Wenderfer SE, Swinford RD, Braun MC (2010) C1q nephropathy in the pediatric population: pathology and pathogenesis. Pediatr Nephrol 25:1385–1396
139. Woo KT, Chan CM, Chin YM, Choong HL, Tan HK, Foo M, Anantharaman V, Lee GS, Chiang GS, Tan PH, Lim CH, Tan CC, Lee E, Tan HB, Fook-Chong S, Lau YK, Wong KS (2010) Global evolutionary trend of the prevalence of primary glomerulonephritis over the past three decades. Nephron Clin Pract 116:337–346
140. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Roberts IS et al (2009) Kidney Int 76:546–556
141. Wu J, Wang N, Wang J, Xie Y, Li Y, Liang T, Wang J, Yin Z, He K, Chen X (2010) Identification of a uromodulin fragment for diagnosis of IgA nephropathy. Rapid Commun Mass Spectrom 24:1971–1978
142. Yanagihara T, Hayakawa M, Yoshida J, Tsuchiya M, Morita T, Murakami M, Fukunaga Y (2005) Long-term follow-up of diffuse membranoproliferative glomerulonephritis type 1. Pediatr Nephrol 20:585–590
143. Zhou XJ, Silva FG (2007) Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Jennette JC, Olson JL, Schwawrtz MM, Silva FG (Hrsg) Heptinstall's Pathology of the Kidney, 6. Aufl. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, S 253–319
144. Zuo Y, Matsusaka T, Zhong J, Ma J, Ma LJ, Hanna Z, Jolicoeur P, Fogo AB, Ichikawa I (2006) HIV-1 genes vpr and nef synergistically damage podocytes, leading to glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol 17:2832–2843

Kapitel 10

# Tubulointerstitielle Erkrankungen 10

*K. Amann, M. Büttner-Herold*

## Inhalt

Primär entzündliche tubulointerstitielle Nephropathien 296

Bakterielle oder mykotische akute tubulointerstitielle Nephritis (AIN) ... 296

Virale AIN ... 296

Granulomatöse chronische tubulointerstitielle Nephritis (CIN) bei Nierentuberkulose ... 298

Xanthogranulomatöse CIN ... 299

Malakoplakie ... 299

Medikamentös-induzierte tubulointerstitielle Nephritis ... 300

Lithiumnephropathie ... 302

Toxisch bedingte tubulointerstitielle Nephropathien ... 303

Granulomatöse interstitielle Nephritis bei Sarkoidose ... 303

Immunologisch vermittelte tubulointerstitielle Nephritiden ... 303

Tubulointerstitielle Nephritis plus Uveitis (TINU) ... 304

Balkan-endemische tubulointerstitielle Nephritis ... 304

Karyomegale tubulointerstitielle Nephritis (KIN) ... 305

IgG4-vermittelte tubulointerstitielle Nephritis ... 305

Chronische nichtobstruktive Pyelonephritis ... 305

Chronisch obstruktive Pyelonephritis (obstruktive Uropathie) ... 307

Primär nichtentzündliche akute und chronische tubulointerstitielle Nephropathien ... 307

Akute Tubulusepithelnekrosen (ATN) ... 307

*ATN bei Erythrozyturie* ... 308

Sichelzellerkrankung ... 308

Analgetikanephropathie (Phenacetin-Niere) ... 309

Akute Tubulusepithelschädigung bei Tenofovir-Nephrotoxizität ... 309

Akute Tubulustoxizität bei Cortinarius-orellanus-Intoxikation (Pilzvergiftung) ... 310

Chronische Tubulusepithelschäden ... 311

Tubulustoxizität bei Oxalatnephropathie ... 311

Tubulustoxizität bei Hyperkalzämie und Nephrokalzinose ... 313

Tubulustoxizität bei Gicht-/Uratnephropathie ... 315

Nierenbeteiligung bei malignen Lymphomen ... 316

Nephronophthise/medullär-zystische Nierenerkrankung (MDKC) ... 317

Interstitielle Amyloidose ... 317

Literatur ... 318

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_10, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

**Definition.** Tubulointerstitielle Nephropathien umfassen die primär entzündlichen und primär nichtentzündlichen Erkrankungen des tubulointerstitiellen Kompartiments der Niere. Sie können die Nierenrinde, das Nierenmark oder auch beide betreffen.

**Ätiologie und Pathogenese.** Die häufigsten und somit in der Praxis wichtigsten Ursachen bzw. Auslöser tubulointerstitieller Nephropathien sind virale und bakterielle Infektionen und Medikamente wie z. B. Antibiotika, nichtsteroidale Antiphlogistika und Protonenpumpenhemmer, die v. a. interstitielle Nephritiden induzieren, sowie akute Tubulusepithelschäden, die mit dem klinischen Bild eines akuten Nierenversagens (ANV) einhergehen. Auch Systemerkrankungen wie z. B. der systemische Lupus erythematodes oder andere Vaskulitiden können mit einer interstitiellen Nephritis einhergehen. Bei den nichtentzündlichen Erkrankungen des Tubulointerstitiums sind vor allem die akute Tubulusepithelschädigung, meist in Folge einer ischämischen oder toxischen Tubulusschädigung, die Cast-Nephropathie infolge einer Leichtkettenüberproduktion wie bei monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Plasmazellmyelom sowie verschiedene metabolische Erkrankungen wie z. B. die Nephrokalzinose, die Oxalose oder heute seltener die Uratnephropathie zu nennen.

**Klinik.** Die Klinik tubulointerstitieller Erkrankungen ist vielfältig und reicht vom komplett asymptomatischen Verlauf bis hin zum akuten Nierenversagen. Bei tubulärer Mitbeteiligung kommt es häufig zu charakteristischen und klinisch zu erkennenden tubulären Funktionsstörungen. Die Klinik *akuter* tubulointerstitieller Erkrankungen ist im Allgemeinen recht unspezifisch. Die Patienten klagen über uncharakteristische Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Fieber, Exanthem oder Arthralgien. Der Blutdruck ist in der Regel nicht erhöht. Bei Kindern besteht in etwa einem Drittel der Fälle gleichzeitig eine Uveitis (sog. TINU-Syndrom). Die Klinik der *chronischen* tubulointerstitiellen Erkrankungen ist in erster Linie abhängig von der Grunderkrankung.

Als *renale Symptome* bei tubulointerstitieller Nephropathie treten auf: Polyurie oder Polydipsie als Zeichen einer ausgeprägten Konzentrationsschwäche der Nieren. Im Urin findet sich eine sterile Leukozyturie und eine milde (tubuläre) Proteinurie (α1-Mikroglobulin, meist <1 g/Tag). Weiterhin finden sich Zeichen einer tubulären Funktionsstörung mit einer Hyperphosphaturie und Hypophosphatämie, einer generalisierten Hyperaminoazidurie, einer verminderten $H^+$-Sekretion oder einem vermehrten Bicarbonatverlust mit metabolischer Acidose, einer Glukosurie oder einem Salzverlust (Kalium, Magnesium). Sonografisch erscheinen die Nieren vergrößert. Bei akuten interstitiellen Nephritiden fällt meist ein rascher Anstieg des Plasmakreatinins auf. Weiterhin kann die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS) erhöht sein. Das Blutbild kann eine Leukozytose, eine Anämie oder eine Eosinophilie zeigen.

Die Indikation zur *Nierenbiopsie* ergibt sich, wenn die klinische Symptomatik bzw. die laborchemischen Parameter unklar sind oder das Serumkreatinin nach Weglassen des vermeintlichen auslösenden Agens nicht oder nicht ausreichend abfällt.

**Therapie.** Die Therapie der tubulointerstitiellen Nephropathien hängt von deren Pathogenese ab und kann zum einen in einer Vermeidung des induzierenden Agens (z. B. bei medikamentös induzierten Formen), in der Behandlung der Grunderkrankung (z. B. Systemerkrankung) bis hin zu einer antibiotischen oder antiviralen Therapie oder auch einer Kortikosteroidgabe reichen. In der Mehrzahl der Fälle mit einer akuten tubulointerstitiellen Erkrankung erfolgt eine Spontanremission.

Die Therapie einer *akuten interstitiellen Nephritis* erfordert zunächst, dass ätiologisch in Frage kommende Auslöser (z. B. Medikamente, Toxine etc.) abgesetzt bzw. vermieden werden oder eine Infektion behandelt wird. Daneben ist wegen der oft im Vordergrund stehenden Polyurie vor allem eine exakte Flüssigkeits- und Elektrolytbilanzierung wichtig. Bei einer nur minimalen Nierenfunktionseinschränkung ist keine weitere Therapie erforderlich. Bei einer schweren Nierenfunktionseinschränkung ist bei einem Teil der Patienten eine Akutdialyse notwendig. Außerdem kann eine Kortikosteroidbehandlung erfolgen; hierzu ist die Datenlage jedoch uneinheitlich, insbesondere existieren noch keine kontrollierten Studien. Bei den meisten Patienten kommt es innerhalb eines Jahres zu einer kompletten Erholung der Nierenfunktion. Ein akutes Nierenversagen über mehr als 3 Woche sowie ein höheres Lebensalter sind ungünstige prognostische Parameter.

Bei eher *chronischen Verlaufsformen*, die dann mit Ausbildung einer interstitiellen Fibrose einhergehen, kann sich eine chronische Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit entwickeln.

**Klassifikation.** Tubulointerstitielle Erkrankungen lassen sich in *primär entzündliche* und *primär nichtentzündliche Erkrankungen* (s. folgende Übersicht) einteilen, wobei die primär entzündlichen klinisch im Vordergrund stehen [24]. Diese sind definiert als Entzündung des renalen Zwischengewebes mit/ohne Zerstörung des tubulären Apparats. Das normale Tubulointerstitium besteht aus dicht gelagerten Tubuli mit zarten PAS-positiven Basalmembranen, die in der normalen gesunden Niere praktisch unmittelbar aneinander (dos-à-dos) liegen und von den annähernd parallel verlaufenden peritubulären

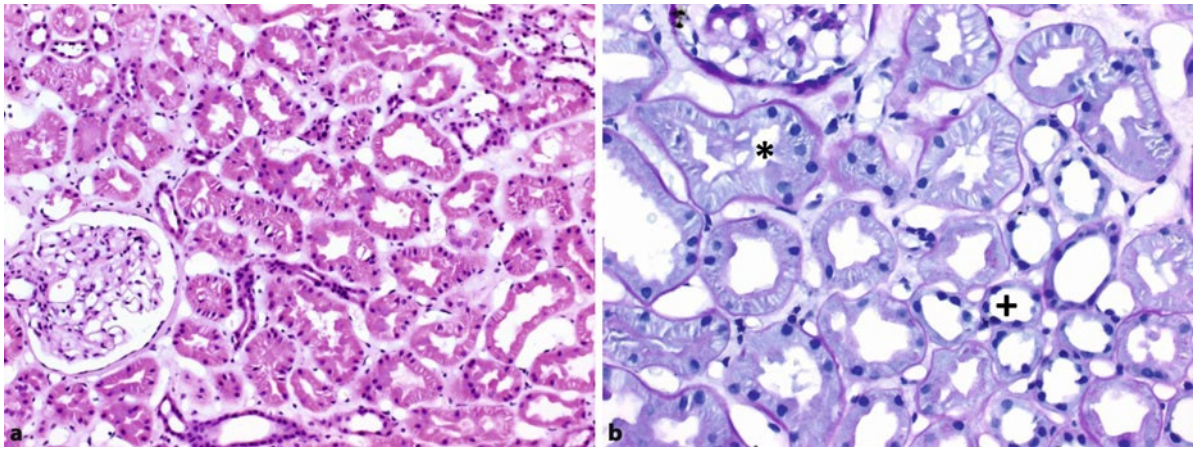



**Abb. 10.1** a Normales Nierenparenchym mit einem regelrechten Glomerulus, dicht gelagerten Tubuli und ohne interstitielle Fibrosierung oder Entzündung. **b** Die proximalen (*) und distalen (+) Tubuli weisen zarte PAS-positive Basalmembranen auf (PAS)

Kapillaren begleitet werden. Dazwischen ist nur sehr spärlich fibröses Bindegewebe zu finden (s. Abb. 10.1). Entzündungszellen sind kein normaler Bestandteil des renalen Tubulointerstitiums.

**Primäre nichtentzündliche Erkrankungen des Tubulointerstitiums**
- Akute Tubulusnekrosen (ATN)
- Cast-Nephropathie
- Amyloidose
- Tumorinfiltration
- Metabolische Erkrankungen: Nephrokalzinose, Uratnephropathie, Oxalatnephropathie, Zystinnephropathie
- Hereditäre Erkrankungen: Nephronophthise, Morbus Fabry, Sichelzellanämie

Die tubulointerstitiellen Entzündungen lassen sich zum einen nach dem Verlauf in *akute und chronische Entzündungen*, zum anderen nach der *Pathogenese* unterteilen (s. Übersicht). Hieraus resultieren eine Vielzahl unterschiedlicher Einteilungs- und Klassifikationsschemata, u. a. auch eines der WHO (s. Übersicht).

**Einteilung der interstitiellen Entzündungen nach ihrer Pathogenese**
- Infektionen (bakteriell, viral, andere Erreger)
- Immunologisch (bei primären Glomerulopathien, Systemerkrankungen wie z. B. Lupus erythematodes oder M. Wegener, Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantation)
- Idiopathisch (mit/ohne Uveitis)
- Medikamentös
- Chemische Noxen
- Physikalische Noxen (z. B. Strahlennephritis)

**Modifizierte WHO-Einteilung der tubulointerstitiellen Nephropathien (aus [24])**
Nephropathie mit primärer tubulointerstitieller Schädigung:
- Allergisch
  - Akute interstitielle Nephritis (AIN)
  - Chronische interstitielle Nephritis (CIN)
  - Analgetikanephropathie (v. a. Mischanalgetika, 5-ASA-Präparate)
- Infektiös
  - Pyelonephritis
  - „Hemorrhagic fever with renal syndrome“ (z. B. Hantanephritis)
  - HIV-assoziierte Nephropathie
- Immunmediiert
  - Sarkoidose
  - Sjögren-Syndrom
  - TINU
  - Transplantatabstoßung (!)
- Toxisch
  - Kalzineurininhibitor-induzierte Nephritis (Ciclosporin A, FK506)
  - Chinesische-Kräuter-Nephropathie
  - Leicht- und Schwermetallnephropathien (Lithium, Blei, Cadmium, Quecksilber)
- Physikalisch
  - Strahlennephritis
- Metabolisch
  - Salzverlustsyndrome
  - Uratnephropathie
- Hereditär
  - Zystinose
  - Hyperoxalurie
  - Sichelzellanämie
  - Medullär-zystische Nephropathie
  - (Salzverlust)

  - Endemische Balkan-Nephropathie
- Neoplastisch
- Plasmazellneoplasien und monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz mit den Entitäten Leichtkettennephropathie (LCDD), Amyloidose, Fanconi-Syndrom, Cast-Nephropathie
- Lymphoproliferative Erkrankungen

Nephropathie mit sekundärer tubulointerstitieller Schädigung

- Glomerulopathie
- Vaskulopathien
- Strukturelle Nephropathien
  - Zystische Nierenerkrankungen
  - Obstruktive Uropathie/Nephropathie
  - Refluxnephropathie



Die akute tubulointerstitielle Nephritis macht ca. 10–15 % der Fälle mit akutem Nierenversagen aus [23], während die chronische tubulointerstitielle Nephritis eine seltene Ursache des chronischen Nierenversagens darstellt. Histologische Befunde, die den Übergang einer akuten in eine chronische interstitielle Nephritis anzeigen, sind zunehmende Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose sowie ein in der Regel nur noch schütteres interstitielles Entzündungsinfiltrat [4, 60].

## Primär entzündliche tubulointerstitielle Nephropathien

### Bakterielle oder mykotische akute tubulointerstitielle Nephritis (AIN) [4, 37, 43, 45, 57]

Akute eitrige tubulointerstitielle Nephritiden entstehen meistens als kanalikulär-aszendierende Entzündung z. B. bei Obstruktion oder Fehlbildungen des harnableitenden Systems oder bei vesikoureteralem Reflux.

Häufige Erreger isolierter urogenitaler Infektionen sind:

- Bakterien und hier v. a. E. coli, aber auch Enterokokken, Klebsiellen, Proteus, Pseudomonas, Leptospiren, Mykobakterien, Rickettsien, Mykoplasmen, Nokardien;
- Pilze, in erster Linie Candida-Formen, aber auch Kryptokokken, Aspergillus, Histoplasmen;
- Viren (CMV, Hantavirus, Polyomavirus, Adenovirus, Enterovirus und HCV);
- Parasiten wie z. B. Ascaris und Toxoplasma gondii.

Seltener ist eine Beteiligung der Niere bei systemischen Infekten, z. B. im Rahmen einer bakteriellen Sepsis (z. B. Bruzellen, Legionellen, Leptospiren, Streptokokken, Salmonellen oder Yersinien), einer Virusinfektion (z. B. EBV, HIV, Rötelnvirus) oder einer parasitären Erkrankung (z. B. Leishmaniose, Toxoplasmose). Klinisch liegt das Bild eines akuten Nierenversagens vor. Sonografisch zeigen die Nieren eine echoreiche Parenchymschwellung.

Bei der bakteriell aszendierenden Nephritis können *makroskopisch* (s. unten) streifenförmige eitrig gelbe Infiltrate/Abszesse auf der Schnittfläche und der Oberfläche der Niere auftreten. *Mikroskopisch* findet sich im Vergleich zum Normalbefund (Abb. 10.1) bei der akuten tubulointerstitiellen Nephritis typischerweise ein deutliches interstitielles Ödem. Zusätzlich findet sich ein diffuses oder herdförmig unterschiedlich dichtes interstitielles Entzündungsinfiltrat, das auch auf das Tubulusepithel übergreifen kann als sog. Tubulitis (Abb. 10.2a,b). Die lymphozytäre Komponente des Entzündungsinfiltrats besteht überwiegend aus T-Zellen, bei denen die CD4-exprimierenden T-Helferzellen prädominieren, während CD8-exprimierende zytotoxische T-Zellen im Hintergrund stehen (Abb. 10.2c–f). Insbesondere bei einer aszendierenden akuten eitrigen tubulointerstitiellen Nephritis finden sich häufig massenhaft teils interstitiell, teils intratubulär gelegene neutrophile Granulozyten und Zelldetritus (s. Abb. 10.2a,b). In schweren Fällen kommt es zur entzündlichen Einschmelzung des Nierenparenchyms bis hin zur Ausbildung von Abszessen (Abb. 10.3). Auch eosinophile Granulozyten können je nach Ursache dem Infiltrat beigemischt sein. Die Entzündung geht mit einem variablen Ausmaß an Tubulusepithelnekrosen einher.

### Virale AIN

Bei der saisonal und regional gehäuft auftretenden *Hantavirusnephritis* handelt es sich um Erreger der Bunyavirus-Familie. Bekannt sind ca. 20 verschiedene Virusspezies, von denen 11 humanpathogen sind. Reservoir bzw. Überträger der Viren sind Mäuse und Ratten; in Mittel- und Nordeuropa insbesondere die Rötelmaus, die das Puumala-Virus überträgt. Die Inkubationszeit beträgt 1–6 Wochen, meistens 12–21 Tage; 30 % der Infektionen verlaufen symptomatisch mit grippeähnlichen Allgemeinsymptomen mit Fieber, Kopf-, Flanken- und Muskelschmerzen. Klinisch führend ist in der Regel ein akutes Nierenversagen, das mit einer Proteinurie und Mikrohämaturie sowie in 10 % mit Dialysepflichtigkeit einhergehen kann. Eine pulmonale Beteiligung sowie eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) können ebenfalls vorkommen. Histologisch finden sich typischerweise interstitielle Einblutungen im Bereich der Mark-Rinden-Grenze (Abb. 10.4a) und ein Ödem sowie deutliche Zeichen der akuten Tubulusepithelschädigung bei einem oft nur gering ausgeprägten in-

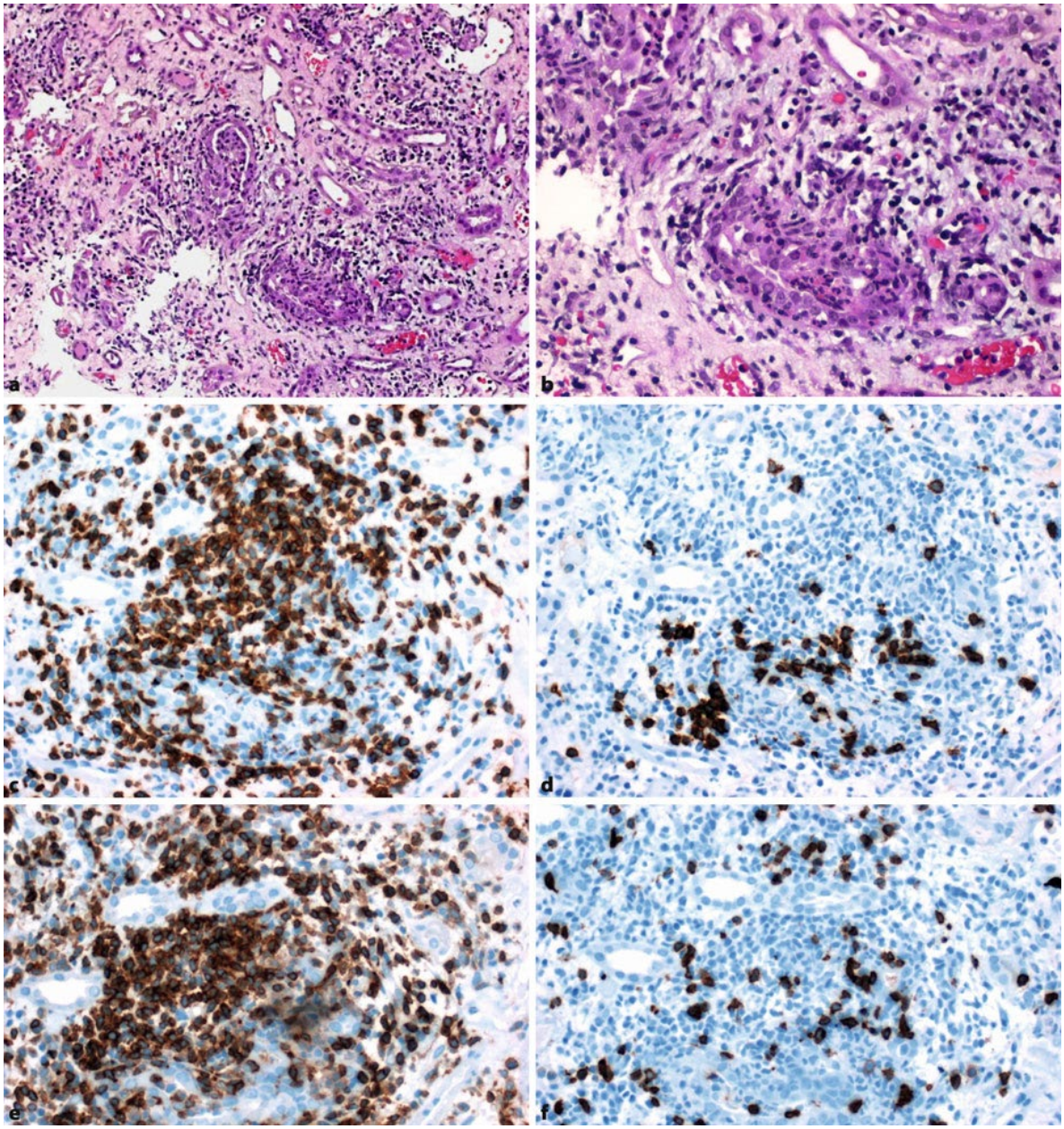


**Abb. 10.2a–f** Akute interstitielle Nephritis (AIN) mit eitriger Komponente, einem dichten fast diffusen und teils fleckförmig akzentuierten, lymphoplasmazellulären interstitiellen Entzündungsinfiltrat (**a**) und einer Tubulitis mit entzündlicher Destruktion der Tubulusepithelien und intratubulär Nachweis neutrophiler Granulozyten (**b**). Das lymphoide Infiltrat setzt sich aus zahlreichen T-Zellen (**c** CD3) und einem geringeren Anteil aus B-Zellen (**d** CD20) zusammen. Bei den infiltrierenden T-Zellen prädominieren die CD4-positiven T-Helfer-Zellen (**e** CD4) im Vergleich zu den CD8-positiven zytotoxischen T-Zellen (**f** CD8)

terstitiellen Entzündungsinfiltrat. Dieses kann begleitet werden von minimalen glomerulären Veränderungen [42]. Das mikroskopische Bild der Hantavirusnephritis ist insgesamt unspezifisch und eine genaue Korrelation mit der Klinik und Virusserologie (IgM, IgG) ist notwendig; in der PCR ist die Virus RNA oft nur kurzzeitig nachweisbar.

Die *Polyoma-* oder *BK-Virusnephropathie* (BKVN, Abb. 10.4b,c) ist eine gefürchtete Komplikation nach Nierentransplantation und tritt v. a. bei Patienten unter der Kombinationstherapie der Immunsuppressiva Mycophenolatmofetil (MMF) und Tacrolimus sowie nach vorangegangenen Abstoßungsepisoden auf [49]. Mikroskopisch finden sich unterschiedliche Stadien der Er-

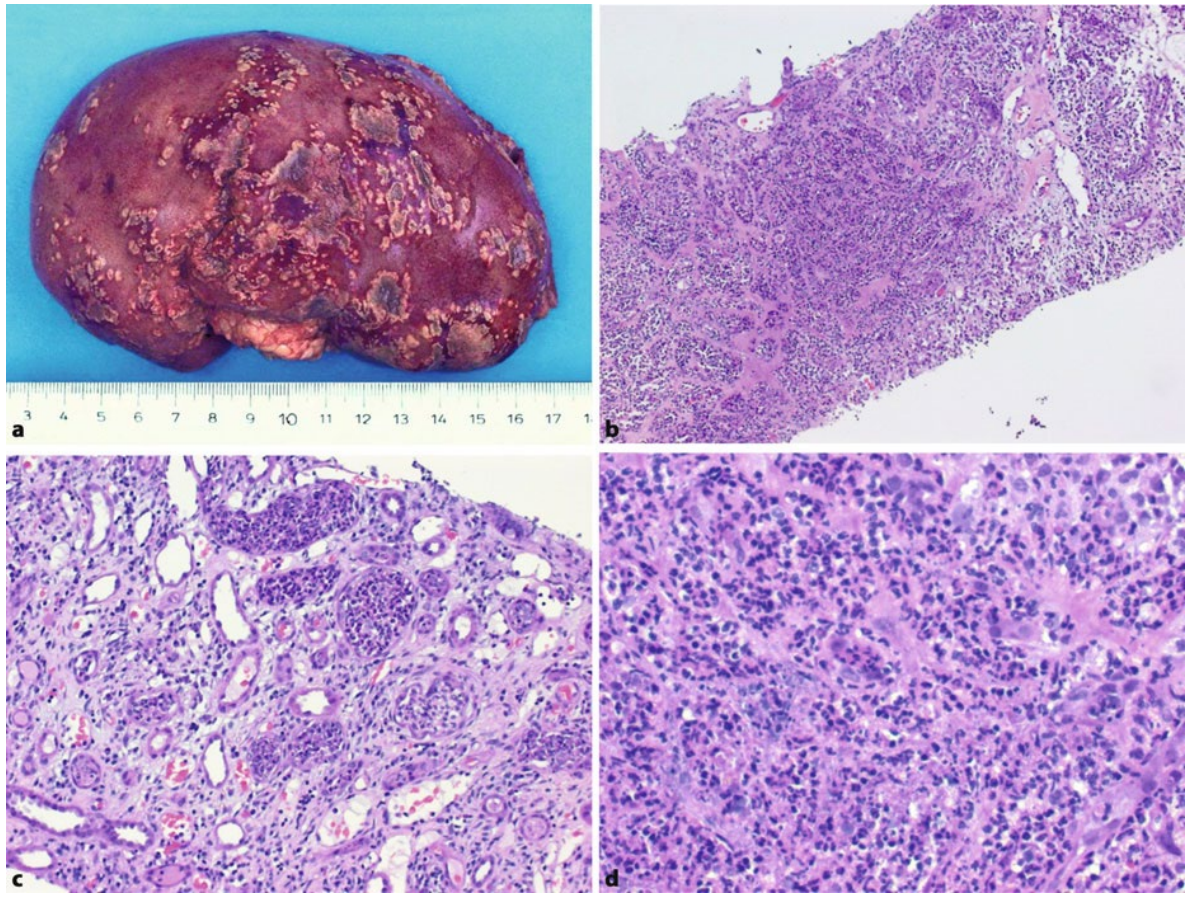



**Abb. 10.3** **a** Akute, eitrig-abszedierende interstitielle Nephritis bei aszendierender bakterieller Infektion mit auf der Nierenoberfläche sichtbaren Einschmelzungen des Nierenparenchyms, die sich gelblich, landkartenartig demarkieren (Präparat und Bild: Prof. Klöppel, München). **b** Histologisch sieht man eine dichte diffuse entzündliche Infiltration des Nierenparenchyms mit herdförmig beginnender Einschmelzung. **c** Außerdem interstitielles Ödem und teilweise massenhaft intratubulär gelegene neutrophile Granulozyten und Detritus. **d** Herdförmig entzündliche Destruktion des Nierenparenchyms im Sinne eine beginnenden Abszedierung

krankung [13]. In der frühen Phase der Infektion findet man überwiegend virale zytopathische Veränderungen in ansonsten normalem Nierenparenchym. Im Verlauf findet man ein überwiegend lymphoplasmazelluäres Entzündungsinfiltrat, das unterschiedlich dicht ausgeprägt ist und häufig mit einer multifokalen Tubulitis einhergeht sowie mit zytopathischen Kernveränderungen und unterschiedlichen Graden von interstitieller Fibrose und Tubulusatrophie (s. Abb. 10.4b). Die späte Phase der Infektion ist durch nur noch geringe zytopathische Veränderungen sowie durch eine diffuse Fibrosierung des Nierenparenchyms ohne nichtatrophes Gewebe charakterisiert. Zur Sicherung der Diagnose verwendet man immunhistochemische Färbungen mit Antikörpern spezifisch für das SV40-LT-Antigen, die alle Polyomaviridae erkennen (s. Abb. 10.4c) [14].

Zwei Probleme bei der Diagnose der BK-Virusnephropathie sind die morphologische Ähnlichkeit mit der T-Zell-vermittelten tubulointerstitiellen Abstoßung der Niere und die Tatsache, dass die Virusinfektion häufig nur sehr fokal ausgeprägt ist und sich vom Mark aus radial ausbreitet [36], so dass die Untersuchung insbesondere an kleineren Nierenstanzzylindern, die kein Mark enthalten, anfällig für falsch-negative Befunde ist.

## Granulomatöse chronische tubulointerstitielle Nephritis (CIN) bei Nierentuberkulose

Das Urogenitalsystem stellt nach der Lunge den zweithäufigsten Manifestationsort einer Tuberkulose, üblicherweise im Rahmen einer hämatogenen Streuung dar [19]. Die klinischen Symptome sind neben Allgemeinsymptomen wie Fieber und Gewichtsverlust v. a. Dysurie und Hämaturie. Ein akutes Nierenversagen kann eine seltene Manifestation einer Nierentuberku-

lose darstellen. *Makroskopisch* (Abb. 10.5a) stellt sich die Niere in der Regel vergrößert dar und man kann gelegentlich zentral einschmelzende weißliche Herde im Nierenparenchym erkennen (sog. Kittniere). *Mikroskopisch* zeigt sich die typische tuberkulöse granulomatöse Entzündung mit verkäsenden Epitheloidzellgranulomen (Abb. 10.5b). Insbesondere bei der Untersuchung von Nierenstanzen sind die Granulome häufig nur teilweise erfasst (Abb. 10.5c), was z. B. die Abgrenzung zur Sarkoidose schwierig machen kann. Der Nachweis des Mykobakteriums gelingt durch Spezialfärbungen (Ziehl-Neelsen, Auramin) jedoch nur bei relativ hoher Bakterienlast oder molekularbiologisch mittels PCR. Daneben findet sich eine lymphozytäre interstitielle Entzündung und eine interstitielle Fibrose.

## Xanthogranulomatöse CIN

Hierbei handelt es sich um eine seltene entzündliche Erkrankung der Niere im Sinne einer chronischen bakteriellen interstitiellen Nephritis, die v. a. durch Proteus und E. coli verursacht wird. *Makroskopisch* findet sich eine tumorartige meist einseitige Vergrößerung der Niere, die differenzialdiagnostisch an eine Nierenneoplasie denken lässt. Mikroskopisch ist sie durch eine besondere Histologie mit einer Mischung aus Makrophagen bzw. Schaumzellen, Granulomen, Abszessen und teils schwerer Destruktion des Nierenparenchyms gekennzeichnet [76] (Abb. 10.6a,b). Die klinischen Symptome sind i. d. R. unspezifisch und können variieren. Die Erkrankung ist meist einseitig und betrifft Frauen häufiger als Männer (5:1). Meist sind anamnestisch Nierensteine, rezidivierende Harnwegsinfekte, eine obstruktive Uropathie oder ein Diabetes mellitus bekannt. Die partielle oder komplette Nephrektomie ist die Therapie der Wahl.

## Malakoplakie

Die Malakoplakie ist eine seltene chronische Entzündung der Organe des Urogenitaltrakts, die üblicherweise durch koliforme Bakterien (E. coli, Klebsiellen, aber auch Staphylokokken) verursacht wird [64]. In der Niere manifestiert sich die Malakoplakie als chronische interstitielle Nephritis mit ungewöhnlicher Morphologie in Form einer Parenchyminfiltration oder -kom-

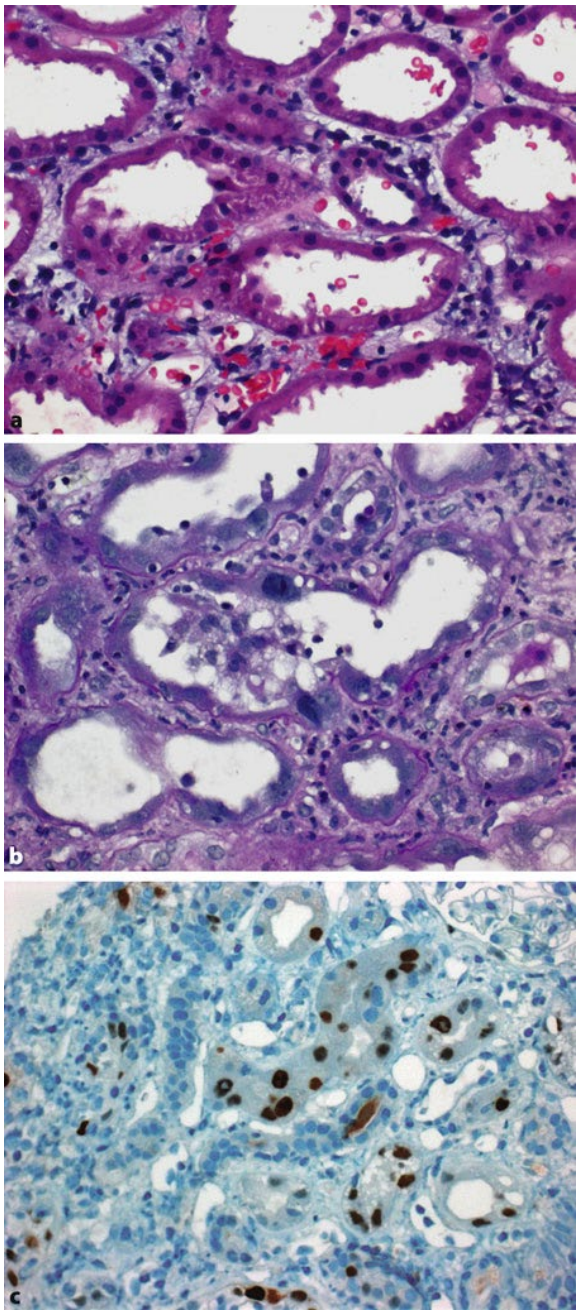



**Abb. 10.4 a** Virale Infektionen der Niere. Veränderungen bei Hantavirus-Nephropathie mit Zeichen akuter Tubulusepithelschäden mit dilatierten Lichtungen und abgeflachten Epithelien, einem Ödem, interstitiellen Einblutungen, die i. d. R. an der Mark-Rinden-Grenze akzentuiert sind und einem häufig nur schütteren lymphoplasmazellulären Entzündungsinfiltrat. **b** Polyomavirus-Nephropathie mit einem hier schütteren interstitiellen Entzündungsinfiltrat und einer geringen Tubulitis sowie einem deutlichen Ödem. Die Tubulusepithelien sind teils abgeschilfert und die Zellkerne deutlich vergrößert teilweise mit viropathischen Veränderungen (PAS). **c** In der Immunhistochemie mit einem Antikörper gegen das SV40-Large-T-Antigen finden sich zahlreiche positive Tubulusepithelkerne, was beweisend für einen Polyomavirusinfekt ist (SV40-LT-Ag-Immunhistochemie)

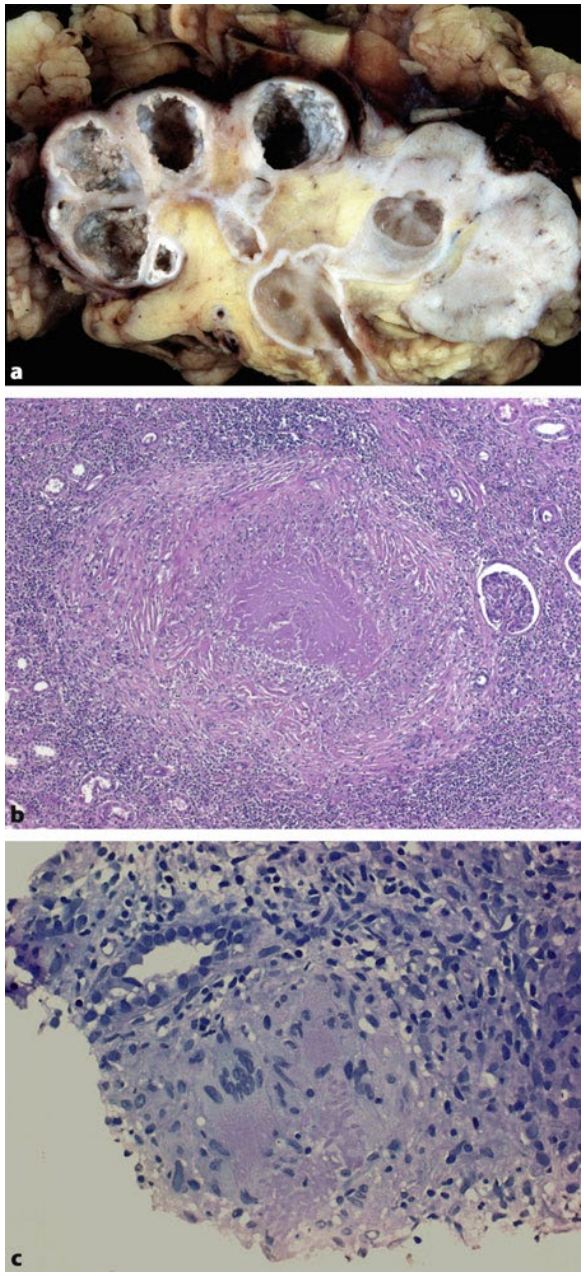



**Abb. 10.5a–c** Granulomatöse interstitielle Nephritis bei M.-tuberculosis-Infektion/Nierentuberkulose. **a** Makroskopisch sieht man in dem rechts gelegenen Nierenpol weißlich knotige Infiltrate entsprechend kleineren, noch nicht ausgedehnt nekrotischen Granulomen und links zahlreiche kavernös zerfallene Entzündungsherde (Präparat und Bild: Prof. Klöppel, München). **b** Histologisch Nierenparenchym mit einem epitheloidzelligen Granulom mit zentraler käsiger Nekrose und Lymphozytenwall (PAS). **c** Randlich an einem Nierenstanzzylinder erfasst ein epitheloidzelliges Granulom mit Anteilen einer zentralen käsigen Nekrose sowie immer wieder Riesenzellen vom Langhanstyp (PAS). Die Diagnose kann in Stanzzylindern erschwert sein, da häufig keine kompletten Granulome erfasst sind

pression durch Makrophagen, die in ihrem Zytoplasma PAS-positive Granula (sog. *von-Hansemann-Zellen*) und intrazellulär gelegene rundliche Kalzifikationen (sog. *Michaelis-Gutmann-Körperchen*) enthalten, die ca. 4–10 µm groß sind und ein lamelliertes Aussehen aufweisen (Abb. 10.7a–d). Die Michaelis-Gutmann-Körperchen kommen in der Kossa-Färbung und in der Berliner-Blau-Färbung positiv zur Darstellung (s. Abb. 10.7c). Die Klinik entspricht derjenigen bei xanthogranulomatöser Pyelonephritis; die Erkrankung tritt jedoch öfter auch bilateral auf. Komplikationen sind häufig und die Mortalität ist recht hoch. Die Behandlung besteht in einer antibiotischen Therapie.

## Medikamentös-induzierte tubulointerstitielle Nephritis

Eine tubulointerstitielle Nephritis ist am häufigsten Folge einer Medikamenteneinnahme und geht in ca. 70 % der Fälle mit einer Eosinophilie oder Eosinophilurie einher [37, 43, 44]. Obwohl die Liste der Medikamente, die prinzipiell eine akute tubulointerstitielle Nephritis induzieren können, sehr lange ist (s. folgende Übersicht), spielen klinisch nur wenige eine wichtige Rolle. Dazu gehören nichtsteroidale Antiphlogistika (v. a. Ibuprofen, Fenoprofen), Penicilline und Cephalosporine, Rifampicin, Schleifendiuretika (z. B. Furosemid, Bumetanid), Diuretika vom Thiazid-Typ und Trimethoprim, Sulfamethoxazol, Cimetidin, Allopurinol, Ciprofloxacin und 5-Aminosalicylat. Die Entwicklung einer akuten tubulointerstitiellen Nephritis ist hierbei nicht dosisabhängig, sie kann sich innerhalb von Tagen bis Wochen nach Medikamenteneinnahme entwickeln. Die tubulointerstitielle Nephritis kann als akute Form auftreten und nach Absetzen des auslösenden Medikaments sistieren. Sie kann aber auch in eine chronische Form übergehen (z. B. Lithiumnephropathie). Ein Rezidiv oder eine Exazerbation können bei erneuter Exposition jederzeit auftreten.

**Häufige medikamentöse Ursachen einer interstitiellen Nephritis**

- Antibiotika:
  - Penicillinderivate (z. B. Ampicillin, Flucloxacillin, Methicillin, Nafcillin, Penicillin G)
  - Cephalosporine
  - Cotrimoxazol
  - Sulfonamide
  - Ciprofloxacin
  - Erythromycin
  - Gentamycin
  - Rifampicin
  - Sulfonamide

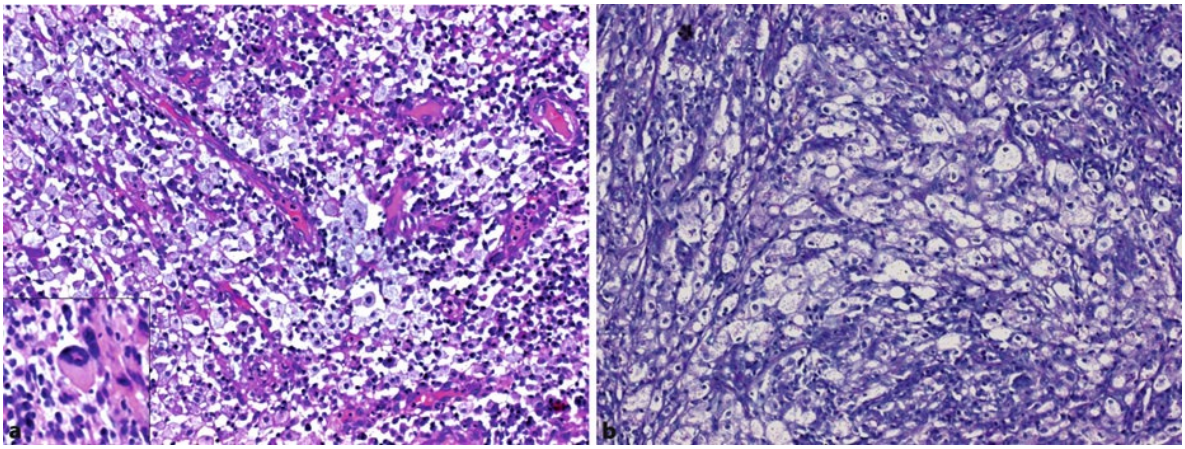


**Abb. 10.6a,b** Xanthogranulomatöse interstitielle Nephritis mit massenhaft das Nierenparenchym infiltrierenden und destruierenden schaumzelligen Makrophagen mit eingestreuten Touton-Riesenzellen (**a** Einschub Touton-Riesenzelle und **b** PAS, 200×)

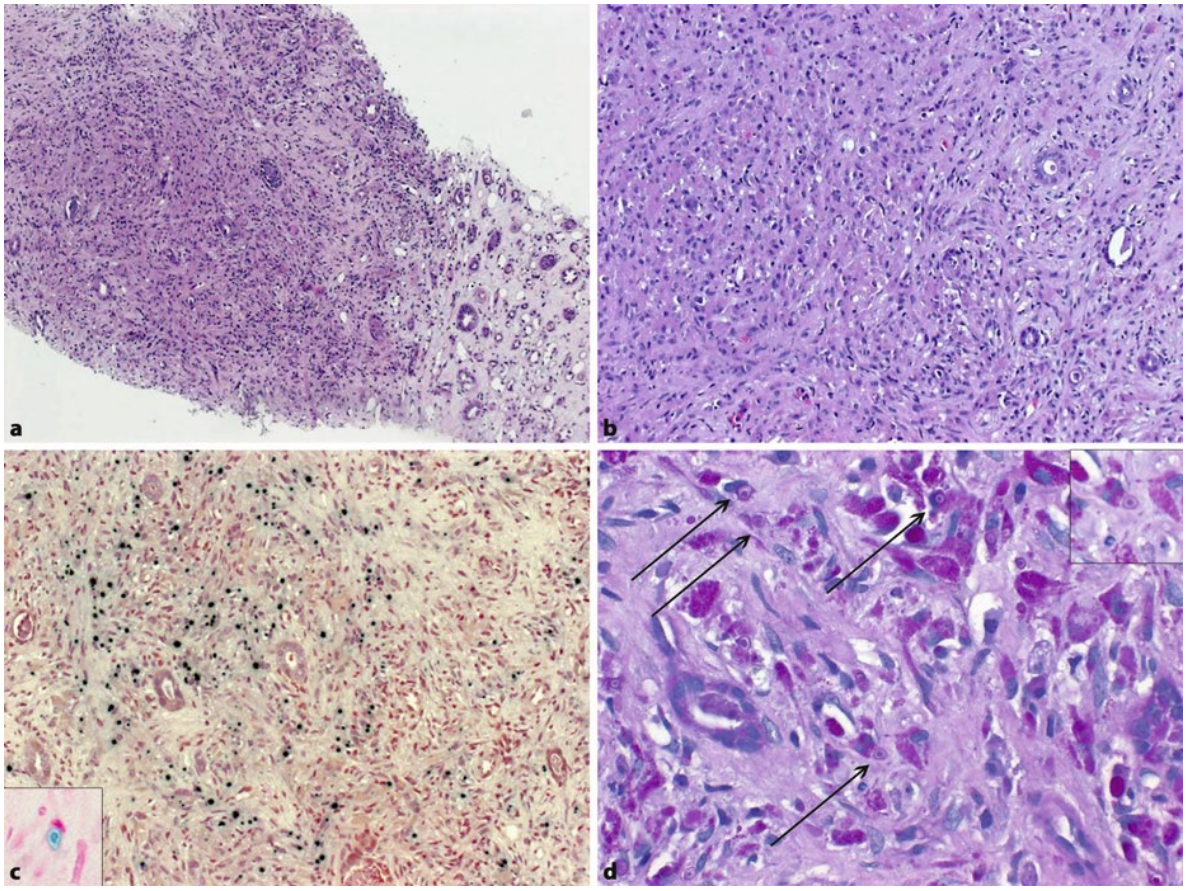


**Abb. 10.7 a** Malakoplakie mit tumorartiger Infiltration und Destruktion des Nierenparenchyms. **b** Es finden sich zwischen den dichten histiozytären Infiltraten einzelne stehengebliebene Tubuli und eine Faservermehrung. **c** Charakteristisch für die Malakoplakie sind die sog. Michaelis-Gutmann-Körperchen, die in der Kossa-Färbung schwarz zur Darstellung kommen (Kossa). Diese weisen bei stärkerer Vergrößerung ein lamelliertes Aussehen auf und sind Berliner-Blau-positiv (Berliner Blau, Einschub). **d** Bei stärkerer Vergrößerung (PAS) sieht man in der PAS-Färbung eine Granulierung der infiltrierenden Histiozyten (sog. Hansemann-Zellen) und die lamellierten Michaelis-Gutmann-Körperchen (*Pfeile* und Einschub)

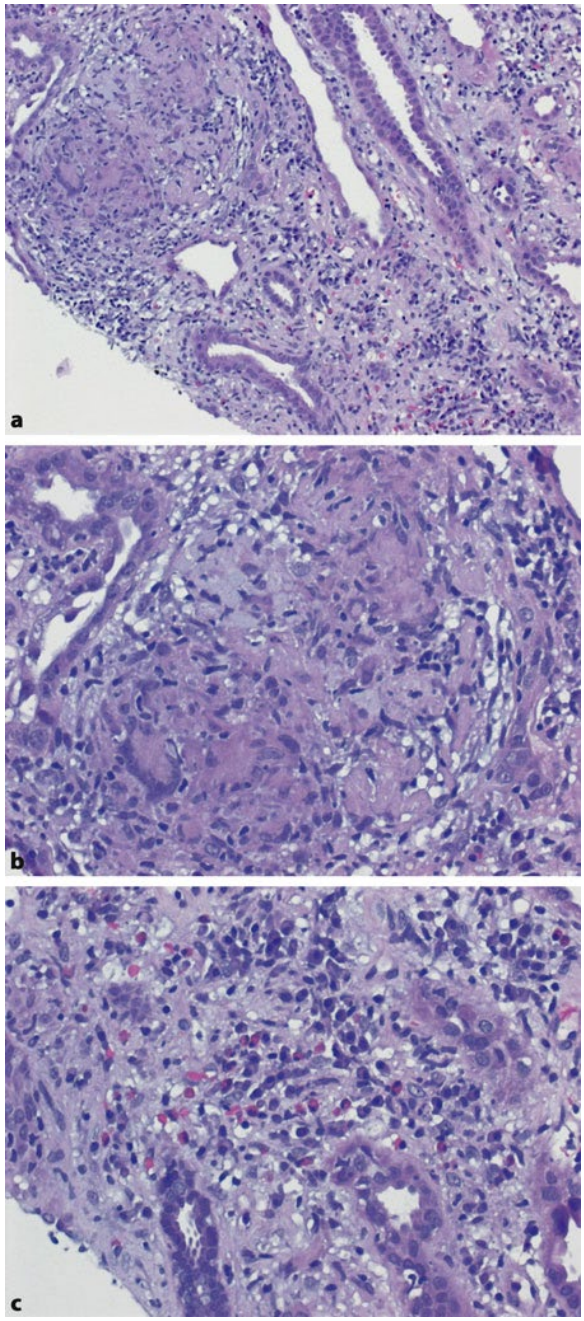



**Abb. 10.8a–c** Medikamentös-toxisch induzierte granulomatöse interstitielle Nephritis mit Eosinophilie bei langjähriger Analgetika-/NSAR-Einnahme. **a** Im teilweise deutlich fibrosierten Interstitium finden sich ein dichtes gemischtes Entzündungsinfiltrat sowie deutliche Zeichen der akuten Tubulusepithelschädigung mit dilatierten Lichtungen und abgeflachten Tubulusepithelien. **b** Eine Komponente des Entzündungsinfiltrats besteht hier aus epitheloidzelligen oft wenig scharf begrenzten Granulomen mit Langhans-Riesenzellen und **c** einem gemischten Entzündungsinfiltrat mit lymphoplasmazellulärem Anteil und teilweise zahlreichen eosinophilen Granulozyten

  - Tetracyclin
  - Trimethoprin-Sulfamethoxazol
  - Amphotericin B
  - Aciclovir
- Diuretika:
  - Thiazide
  - Furosemid
  - Torasemid
- Antikonvulsiva:
  - Phenytoin
  - Carbamazepin
  - Phenobarbital
  - Valproat
- Analgetika und Entzündungshemmer/nichtsteroidale Antiphlogistika:
  - Paracetamol
  - Naproxen
  - Glafenin
  - Tolmetin
  - Ibuprofen, Fenoprofen
- Sonstige Medikamente:
  - Captopril
  - Cyclosporin
  - Interferon-alpha
  - Allopurinol
  - Cimetidin
  - Omeprazol
  - Mesalazin/5-ASA

Mikroskopisch finden sich ein interstitielles Ödem und ein meist dichtes interstitielles Entzündungsinfiltrat, überwiegend bestehend aus T-Lymphozyten und Monozyten. Eosinophile Granulozyten, Plasmazellen und neutrophile Granulozyten (Abb. 10.8a–c) können ebenfalls vorkommen. Auch eine *Granulombildung* (s. Abb. 10.8b) kann – wie bei jeder anderen Form einer akuten tubulointerstitiellen Nephritis – vorkommen (granulomatöse tubulointerstitielle Nephritis).

## Lithiumnephropathie

Lithium wird v. a. in der Therapie manisch-depressiver Erkrankungen eingesetzt. Lithiumionen werden glomerulär frei filtriert, im proximalen und distalen Tubulus rückresorbiert und reichern sich so besonders im Mark an. Bei Patienten mit langjähriger Lithiumtherapie oder einer Überdosierung kann es zu funktionellen und morphologischen Nierenschäden kommen, wie z. B. einem nephrogenen Diabetes insipidus mit Polydipsie und Polyurie, einer Minimal-Change-Glomerulopathie mit Proteinurie oder einem nephrotischen Syndrom [31]. Daneben findet sich häufig eine chronische interstiti-

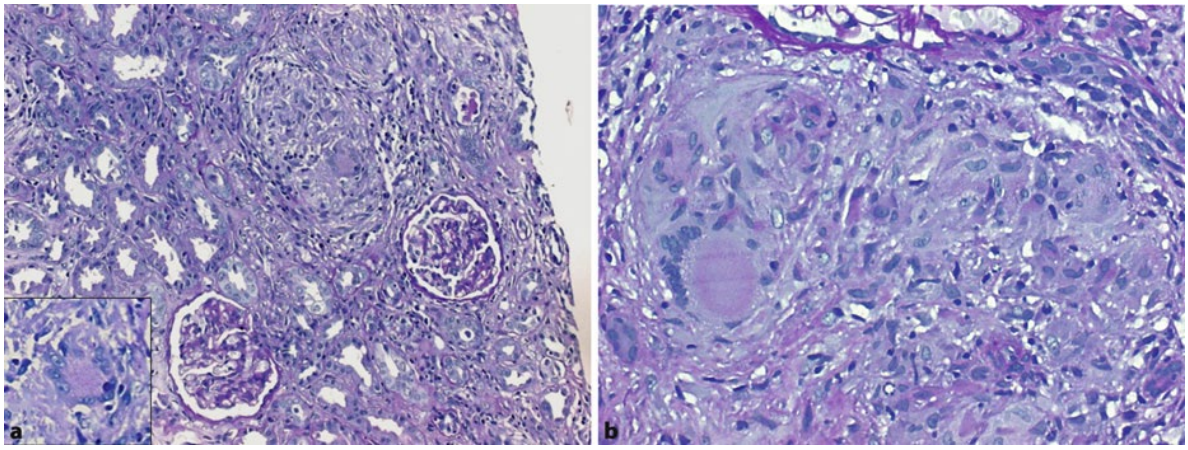


**Abb. 10.9a,b** Granulomatöse interstitielle Nephritis bei Sarkoidose. **a** Es finden sich gut formierte und scharf begrenzte epitheloidzellige Granulome i. d. R. ohne Nekrosen und mit eingestreuten Langhans-Riesenzellen (PAS, Einschub Langhans-Riesenzelle). **b** Im Randbereich der Granulome finden sich eine Fibrosierung und häufig ein geringes lymphozytäres Infiltrat

elle Nephritis mit einer fleckigen Tubulusatrophie, einer meist nur geringen lymphomonozytären interstitiellen Begleitentzündung und einer interstitiellen Fibrose. Des Weiteren kann eine Dilatation der distalen Tubuli und der Sammelrohre mit Ausbildung von Mikrozysten vorkommen.

## Toxisch bedingte tubulointerstitielle Nephropathien [68]

Verschiedene Schwermetalle wie z. B. Quecksilber, Cadmium, aber auch Blei können nach oraler oder parenteraler Applikation zu dosisabhängigen tubulären Schäden, v. a. akuten Tubulusepithelnekrosen führen. Mikroskopisch findet sich auch hier ein diffuses interstitielles Ödem mit einem gemischtzelligen interstitiellen Entzündungsinfiltrat.

## Granulomatöse interstitielle Nephritis bei Sarkoidose

Die Sarkoidose kann mit einer klinisch relevanten Mitbeteiligung der Niere im Sinne einer interstitiellen granulomatösen Nephritis, einer pseudoglomerulonephritischen Beteiligung oder einer obstruktiven Uropathie einhergehen [7]. Aufgrund der Daten aus Autopsiestudien geht man davon aus, dass es bei ca. 20 % der Patienten zu einer Mitbeteiligung der Niere kommt. Klinisch wichtige Parameter sind die Hyperkalzämie und Hyperkalzurie, die mit einem akuten Tubulusepithelschaden oder einer Nephrokalzinose mit Nephrolithiasis einhergehen können. Mikroskopisch zeigt sich typischerweise eine granulomatöse interstitielle Nephritis mit Infiltration des Interstitiums durch mononukleäre Zellen und nichtverkäsende Epitheloidzellgranulome (Abb. 10.9a,b) sowie Zeichen der Tubulusepithelschädigung bei normalen Glomeruli [7]. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass in der Nierenbiopsie aufgrund des „sampling errors“ nicht selten auch keine Granulome angetroffen sind.

Differenzialdiagnostisch kommt bei einer granulomatösen Nephritis immer auch eine medikamentös-toxische Genese oder seltener eine Mitbeteiligung der Niere bei einer granulomatösen Vaskulitis (z. B. Morbus Wegener) in Betracht.

## Immunologisch vermittelte tubulointerstitielle Nephritiden

Hierunter wird eine entzündliche Infiltration des Tubulointerstitiums bei Systemerkrankungen wie Lupus erythematodes, eine Mitbeteiligung der Niere bei Vaskulitis, z. B. bei Granulomatose mit Polyangiitis / M. Wegener (Abb. 10.10a), eine Mitbeteiligung bei M. Sjögren (Abb. 10.10b) oder eine Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation verstanden. *Mikroskopisch* findet sich hier kein spezifisches morphologisches Bild. Bei einer akut verlaufenden Vaskulitis liegen in der Regel ein deutliches Ödem sowie ein lymphoplasmazelluläres Infiltrat unterschiedlicher Dichte mit beigemengt neutrophilen und auch eosinophilen Granulozyten (s. Abb. 10.10a) vor.

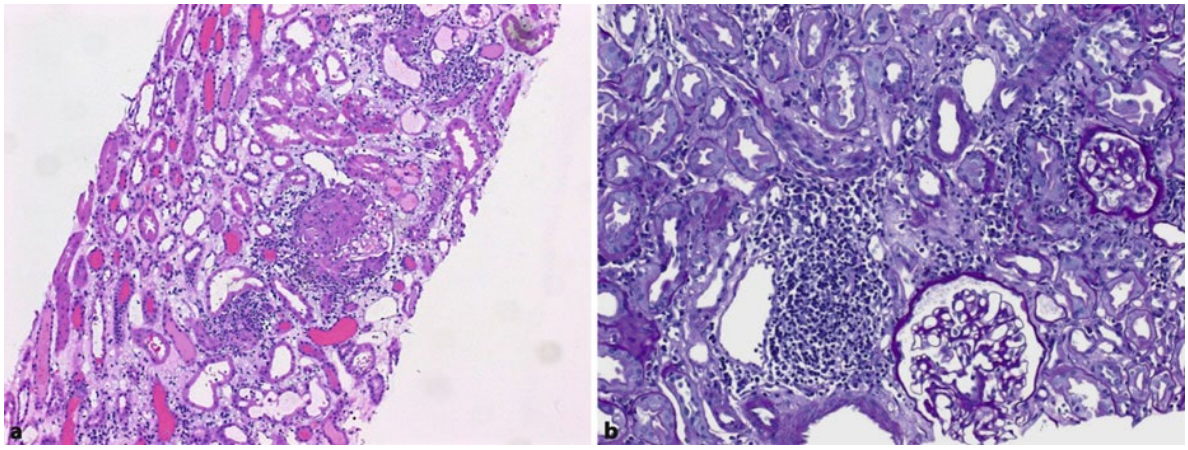


**Abb. 10.10a,b** Tubulointerstitielle Mitbeteiligung der Niere bei autoimmunologisch vermittelten Systemerkrankungen. **a** Extrakapillär proliferierende Glomerulonephritis mit einem kräftigen interstitiellen Ödem, einem leichtgradigen lymphoplasmazellulären Entzündungsinfiltrat, akuten Tubulusepithelschäden und zahlreichen intratubulären Erythrozytenzylindern als Zeichen der Erythrozyturie. **b** Nierenveränderungen bei einem Patienten mit Sjögren-Syndrom mit leichter Tubulusatrophie und interstitieller Fibrose und einem leichten, teilweise fleckförmig akzentuierten lymphoplasmazellulären Entzündungsinfiltraten (PAS)



## Tubulointerstitielle Nephritis plus Uveitis (TINU) [1, 32, 33, 58, 65, 70, 71, 73]

Hierunter versteht man eine v. a. im Kindesalter vorkommende Kombination einer tubulointerstitiellen Nephritis (Abb. 10.11a,b) und einer Uveitis, deren Pathogenese unklar ist. Es wird vermutet, dass eine T-Zell-vermittelte Immunreaktion eine Rolle spielt. Klinisch finden sich eine Hypergammaglobulinämie und ein hohes Serumimmunglobulin G (IgG), was eher auf eine Störung der humoral vermittelten Immunantwort hindeutet. Unter anderem wurde eine Assoziation mit HLA-DR- und -DQ-Allelen beschrieben und es konnten Autoantikörper gegen renale Tubulusepithelien bei Patienten mit TINU nachgewiesen werden. Auch wurde vermutet, dass eine gemeinsame Antigenität von renalem und okulärem Gewebe vorliegen könnte. Es besteht eine Prädilektion für pubertäre Mädchen im Alter von ca. 15 Jahren, die Erkrankung kann aber auch ältere Menschen betreffen. In der Regel tritt die Uveitis erst nach Beginn der renalen Erkrankung auf (65 %), wobei die Zeitspanne hier im Median 1 Monat beträgt, aber auch Fälle mit einer Latenz von 14 Monaten wurden beschrieben. Klinisch weisen die Patienten z. T. systemische Symptome wie Fieber, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Flankenschmerzen, Gelenk- und Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Polyurie und Nykturie auf. Histologisch findet man ein tubulointerstitielles Infiltrat aus aktivierten Lymphozyten und es können gelegentlich auch Granulome sowie eosinophile und neutrophile Granulozyten vorkommen.

## Balkan-endemische tubulointerstitielle Nephritis [22, 66]

Hier handelt es sich um eine chronisch progressive Erkrankung unbekannter Ätiologie mit typischen demografischen Merkmalen. Sie kommt häufig bei der Landbevölkerung bestimmter Regionen (Balkan, entlang der Donau und ihrer Nebenflüsse) vor und befällt meist mehrere Familienmitglieder (40.–60. Lebensjahr). Sie geht mit einer chronisch-progredienten Niereninsuffizienz ohne akutes auslösendes Ereignis einher. Neuere Arbeiten sehen einen Zusammenhang mit dem Verzehr von aristolochiasäurehaltigen Nahrungsmitteln. Die morphologischen Befunde sind allerdings uncharakteristisch. Makroskopisch sind die Nieren im Endstadium deutlich verkleinert und fibrosiert. Histologisch erkennt man ein nur geringes interstitielles Entzündungsinfiltrat mit multifokaler Tubulusatrophie und interstitieller Fibrose.

## Chinese-Herb-Nephropathie (fibrosierende tubulointerstitielle Nephropathie, „Aristolochic acid-associated nephropathy“) [8, 68]

Hierbei handelt es sich um eine schnell progrediente Form einer tubulointerstitiellen Nephropathie mit prädominanter interstitieller Fibrose, die 1993 in Belgien bei einer Gruppe junger Frauen, die chinesische Kräuter als Teil einer Schlankheitsdiät zu sich nahmen, erstmals beschrieben wurde. Die Erkrankung ist klinisch charakterisiert durch eine schwere Anämie, eine

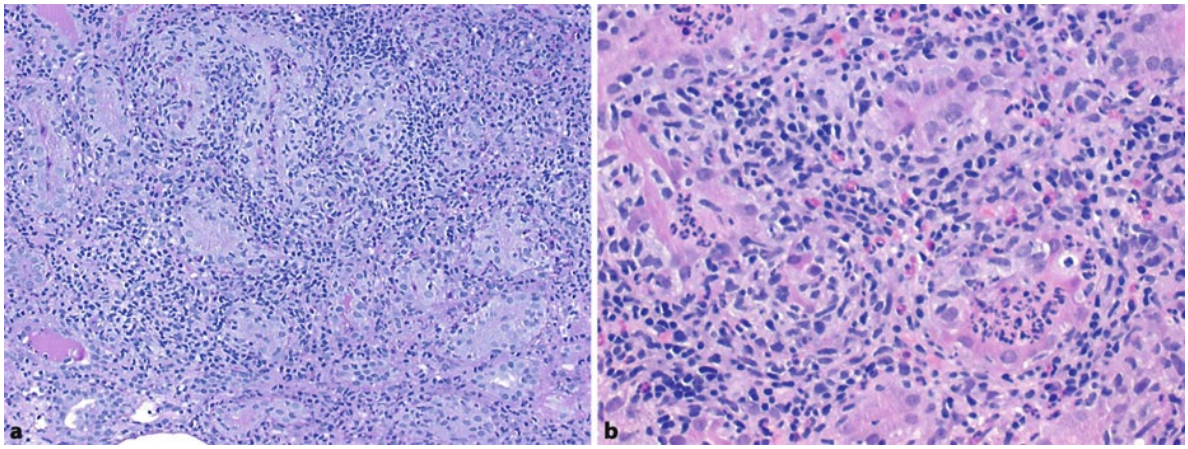


**Abb. 10.11** **a** Interstitielle Nephritis bei TINU- (tubulointerstitielle Nephritis mit Uveitis) Syndrom mit dichtem lymphoplasmazellulärem interstitiellen Entzündungsinfiltrat, das das Interstitium deutlich ausweitet (PAS,). **b** Beigemengt zahlreiche eosinophile Granulozyten und neutrophile Granulozyten, die in diesem Fall vor allem intratubulär liegen

milde tubuläre Proteinurie und einen initial bei etwa der Hälfte der Patienten normalen Blutdruck (sog. Fanconi-Syndrom). Sie führt in der Regel innerhalb von 1–2 Jahren zur terminalen Niereninsuffizienz. Ursächlich werden die Veränderungen auf die nephrotoxische Wirkung der Aristolochiasäure zurückgeführt, die in den chinesischen Kräutern enthalten ist. Mikroskopisch sieht man üblicherweise eine ungewöhnlich ausgeprägte, praktisch zellfreie kortikale interstitielle Fibrose mit Tubulusatrophie sowie eine globale Glomerulosklerose. In etwa der Hälfte der Patienten entwickeln sich nachfolgend maligne urotheliale Tumoren des oberen Harnabflusstrakts.

## Karyomegale tubulointerstitielle Nephritis (KIN) [5, 62]

Die karyomegale tubulointerstitielle Nephritis wurde erstmals in den 1970er Jahren beschrieben. Klinisch finden sich eine typischerweise in der 3. Lebensdekade beginnende, zunächst asymptomatische progrediente Niereninsuffizienz und rezidivierende Infekte, insbesondere des oberen Respirationstrakts. Die eingeschränkte Nierenfunktion geht hier häufig mit einer tubulären Proteinurie und leichten Hämaturie einher. Zusätzlich findet man gehäuft eine unspezifische Erhöhung der Leberwerte. Es gibt Hinweise darauf, dass hereditäre Faktoren eine Rolle bei der Ätiologie der Erkrankung spielen. Mikroskopisch finden sich in Rinde und Mark der Niere immer wieder eine auffällige Vergrößerung und Hyperchromasie von Tubulusepithelzellkernen. Eine Vergrößerung glomerulärer Zellkerne findet sich nicht. Im Bereich atropher Tubuli findet man eine fleckförmige interstitielle Fibrose und eine geringe Infiltration durch Lymphozyten, Monozyten und Plasmazellen (Abb. 10.12a–d).

## IgG4-vermittelte tubulointerstitielle Nephritis [10, 67, 74]

Die IgG4-vermittelten Erkrankungen sind eine neue klinische Erkrankungsgruppe, die durch erhöhte IgG4-Serumspiegel und eine dichte Organ- bzw. Gewebsinfiltration durch IgG4-positive Plasmazellen charakterisiert ist. Diese systemische Erkrankung, die oft klinisch und histologisch schwierig zu diagnostizieren ist, kann sich synchron oder metachron in zahlreichen Organen manifestieren, allen voran dem Pankreas mit einer autoimmunen Pankreatitis Typ 1, und auch die Nieren betreffen. Mikroskopisch finden sich im Tubulointerstititum fokal akzentuiert dichte lymphoplasmazelluläre Infiltrate sowie eine storiforme interstitielle Fibrose, aber i. d. R. keine neutrophilen Granulozyten, keine schwere Tubulitis und auch keine Granulome.

## Chronische nichtobstruktive Pyelonephritis [17, 50]

Die *Pyelonephritis* oder *Nierenbeckenentzündung* ist eine meist durch bakterielle Infektionen verursachte, akut oder chronisch verlaufende Entzündung des Nierenbeckens mit Beteiligung des Nierenparenchyms (bakterielle interstitielle Nephritis). Sie kann einseitig (häufiger) oder beidseitig auftreten. Die Abgrenzung einer Pyelonephritis von einem schweren Harnwegsinfekt kann im Einzelfall schwierig sein und ist generell

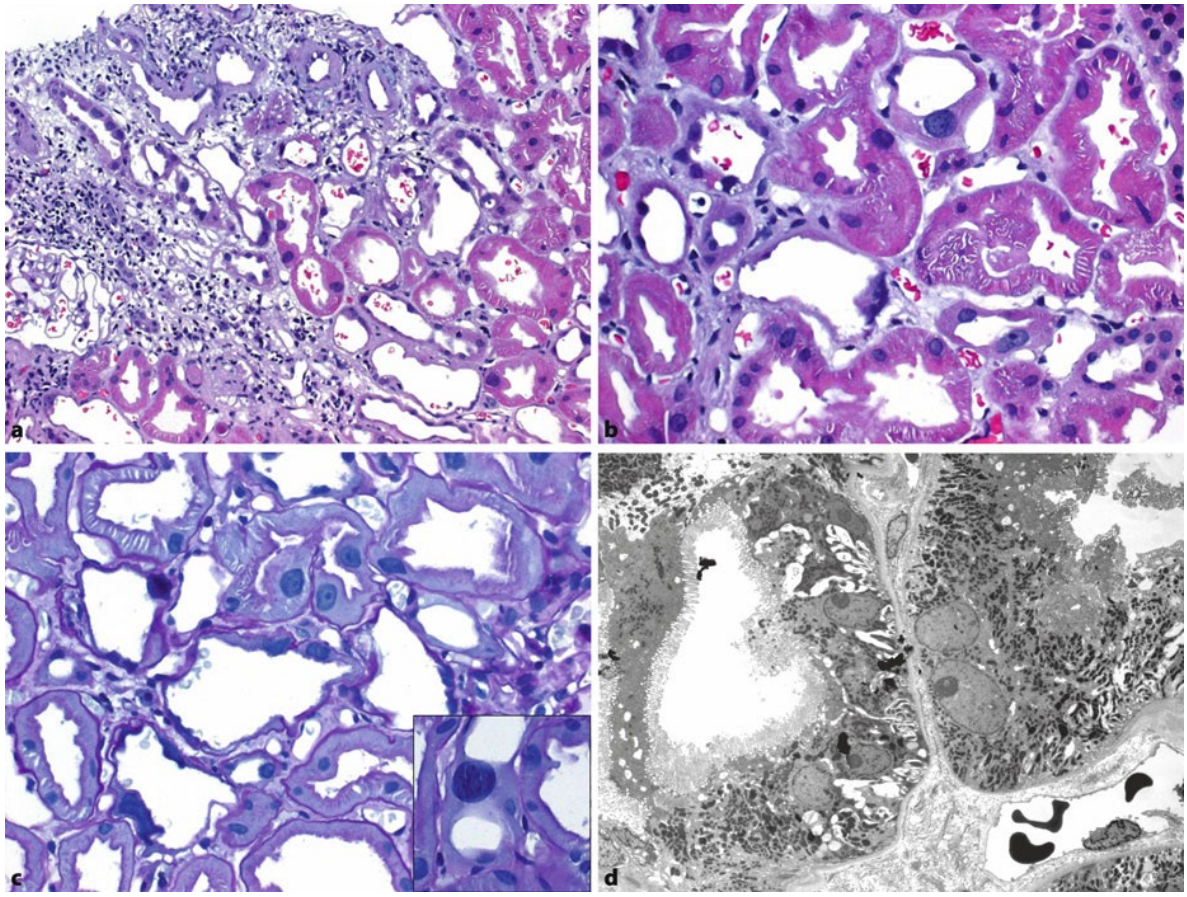



**Abb. 10.12** **a** Karyomegale tubulointerstitielle Nephritis mit fleckförmiger interstitieller Fibrose im Bereich atropher Tubuli und einem geringen lymphoplasmazellulären und monozytären Entzündungsinfiltrat. **b+c** Zusätzlich auffällig vergrößerte Tubulusepithelkerne mit hyperchromatischen, teil bizarr geformten Kernen (**c;** PAS). **d** In der Elektronenmikroskopie ebenfalls teilweise stark vergrößerte Tubulusepithelkerne (Ultradünnschnitt)

umstritten. Frauen erkranken aufgrund der kürzeren Harnröhre zwei- bis dreimal so häufig wie Männer. Weitere prädisponierende Faktoren für Infektionen des Harntrakts sind Harnabflussstörungen (Prostatahyperplasie, Nierensteine, Tumoren), ein geschwächtes Immunsystem (Diabetes mellitus, HIV-Infektion, nach Transplantation), eine angeborene Fehlbildungen der Harnwege (Zystenniere, Blasenhalsstenose, Hufeisenniere), ein vesikorenaler Reflux, Fremdkörper im Urogenitalsystem (Blasenkatheter, Nephrostomiekatheter) und eine Schwangerschaft (Pyelonephritis gravidarum). Eine nicht ausgeheilte akute Pyelonephritis kann in die chronische Form übergehen, die aber, abhängig vom Erreger und der Abwehrlage, auch primär entstehen kann.

In mehr als 80 % der akuten Pyelonephritiden ist E. coli der vorherrschende Erreger. Einige E. coli-Stämme besitzen P-Fimbrien, mit denen sie speziell Urothel (Epithel der ableitenden Harnwege) durch Anhaftung kolonisieren können. Immungeschwächte Patienten neigen eher zu Infektionen mit Klebsiellen, Enterokokken, Clostridien und Candida albicans, die auch mit einem erhöhten Risiko für eine schwerer verlaufende Pyelonephritis verbunden sind. Weitere Erreger sind Proteus mirabilis, Pseudomonas, Serratia, Staphylococcus saprophyticus.

Meist handelt es sich um eine aszendierende Infektion durch aufsteigende Erreger aus der Blase bzw. dem Harnleiter. Dieses Aufsteigen wird durch einen Reflux von Urin aus der Harnblase ins Nierenbecken oder einen Aufstau der Blase und einen Rückstau bis in die Nieren erleichtert. Weitaus seltener ist die deszendierende Infektion über die Lymphe oder das Blut (hämatogen), auch im Rahmen einer Sepsis.

Im akuten Stadium findet sich eine unterschiedlich dichte lymphoplasmazelluläre und/oder granulozytäre Durchsetzung des Nierenparenchyms. Die Gewebszerstörung kann sehr unterschiedlich ausgeprägt sein, teilweise finden sich auch kleine Abszesse. Im chronischen Stadium finden sich Vernarbungen mit Tubulusatrophie, interstitieller Fibrose, narbigen Einziehungen der Nierenrinde bis hin zur Schrumpfnierenbildung mit derber

Konsistenz. Das Nierenparenchym ist verschmälert, das Nierenbecken erweitert und wandverdickt. Im Endstadium kann mikroskopisch das Bild einer ausgedehnten Tubulusatrophie mit sog. strumigener Felderung (Abb. 10.13a,b) sowie einer sekundären Sklerosierung der Glomeruli entstehen. Oft verläuft der Entzündungsprozess aufgrund seines entlang der Markstrahlen der Rinde aufsteigenden Charakters streifenförmig mit narbiger Einziehung subkapsulärer Rindenareale.

### Chronisch obstruktive Pyelonephritis (obstruktive Uropathie)

Eine Obstruktion des Urogenitaltraktes z. B. durch Urethralklappen, Polypen oder Steine prädisponiert nicht nur zu rezidivierenden Infekten und vesikoureteralem Reflux, sondern auch zu sekundären Strukturveränderungen, die eine sog. obstruktive Uropathie mit Ausbildung einer dilatierten und hypertrophierten Blase, eines Megaureters und einer Hydronephrose bedingen (Abb. 10.13c). Die Nierenparenchymveränderungen gleichen weitgehend jenen der nichtobstruktiven Pyelonephritis. Im Stadium der akuten Infektion finden sich fokale oder diffuse interstitielle Entzündungsinfiltrate, üblicherweise mit prominenten Lymphfollikeln. Wenn sich Obstruktion und Infektion überlagern, kann es auch zu Papillennekrosen bzw. einer Pyonephrose kommen. Die Klinik der obstruktiven Uropathien kann sehr variabel sein. Bei kleinen Jungen stellen Urethralklappen zusammen mit einer Nierendysplasie eine der häufigsten Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz dar.

## Primär nichtentzündliche akute und chronische tubulointerstitielle Nephropathien

### Akute Tubulusepithelnekrosen (ATN) [12, 34]

Kommt es zu einer Minderversorgung der Tubuli z. B. im Rahmen einer Ischämie, Hypotonie, bei Aufstau oder auch häufig als Folge der warmen und kalten Ischämiezeit im Rahmen einer Nierentransplantation, entsteht das Bild akuter Tubulusepithelschäden, das klinisch mit einer Nierenfunktionseinschränkung mit Kreatininanstieg einhergeht. *Makroskopisch* sieht man z. B. bei einer Schockniere als Korrelat eine starke Demarkierung der Mark-Rinden-Grenze (Abb. 10.14a). *Mikroskopisch* findet man einen Verlust der Bürstensäume proximaler Tubuli, eine Abflachung der Epithelien und Dilatation der Lichtungen sowie eine Vakuolisierung der Tubulusepithelien, die in ihrer Maximalausprägung auch als

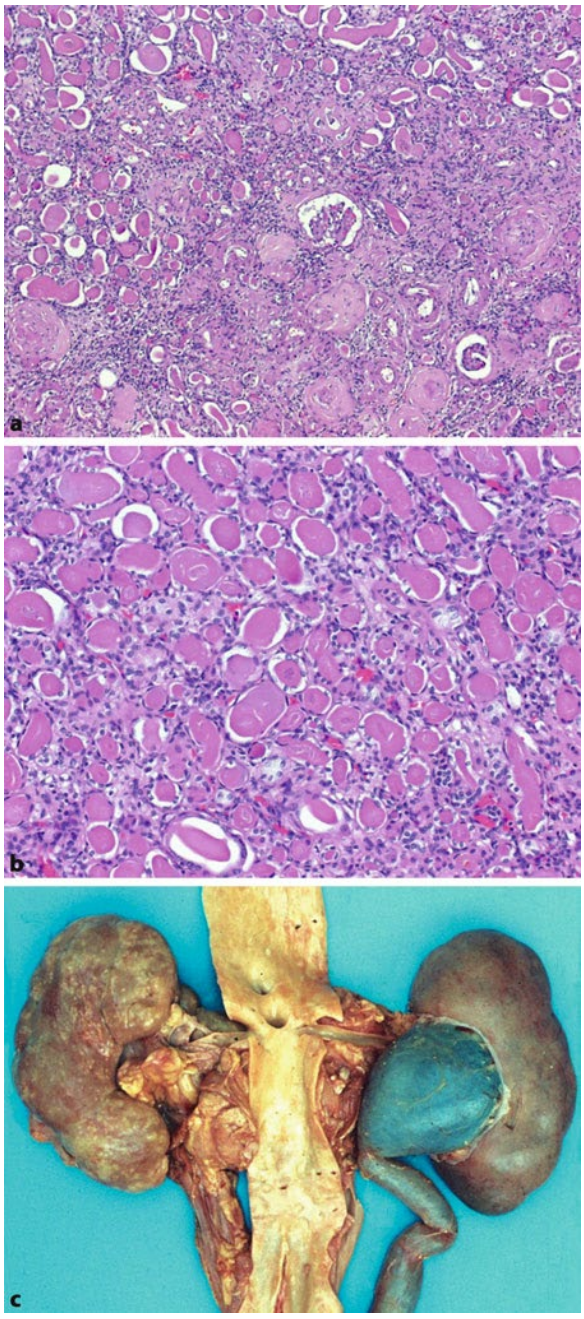



**Abb. 10.13 a** Endstadiumsveränderungen der Niere bei Refluxnephropathie mit fortgeschrittener interstitieller Fibrose und Tubulusatrophie sowie einem diffusen lymphoplasmazellulären Entzündungsinfiltrat. **b** Kommt es zu einer Eindickung des Sekrets in den atrophen Tubuli kann das Bild einer strumigenen Felderung entstehen, das morphologisch an Schilddrüsenfollikel erinnert. **c** Obstruktive Uropathie mit einer pyelonephritischen Schrumpfniere mit narbiger Einziehung der Nierenoberfläche (*links*) und einer hydronephrotischen Niere mit stark dilatiertem Ureter und Nierenbecken (*rechts*) bei rezidiviertem Nierensteinleiden (Präparat und Bild: Prof. Klöppel, München)

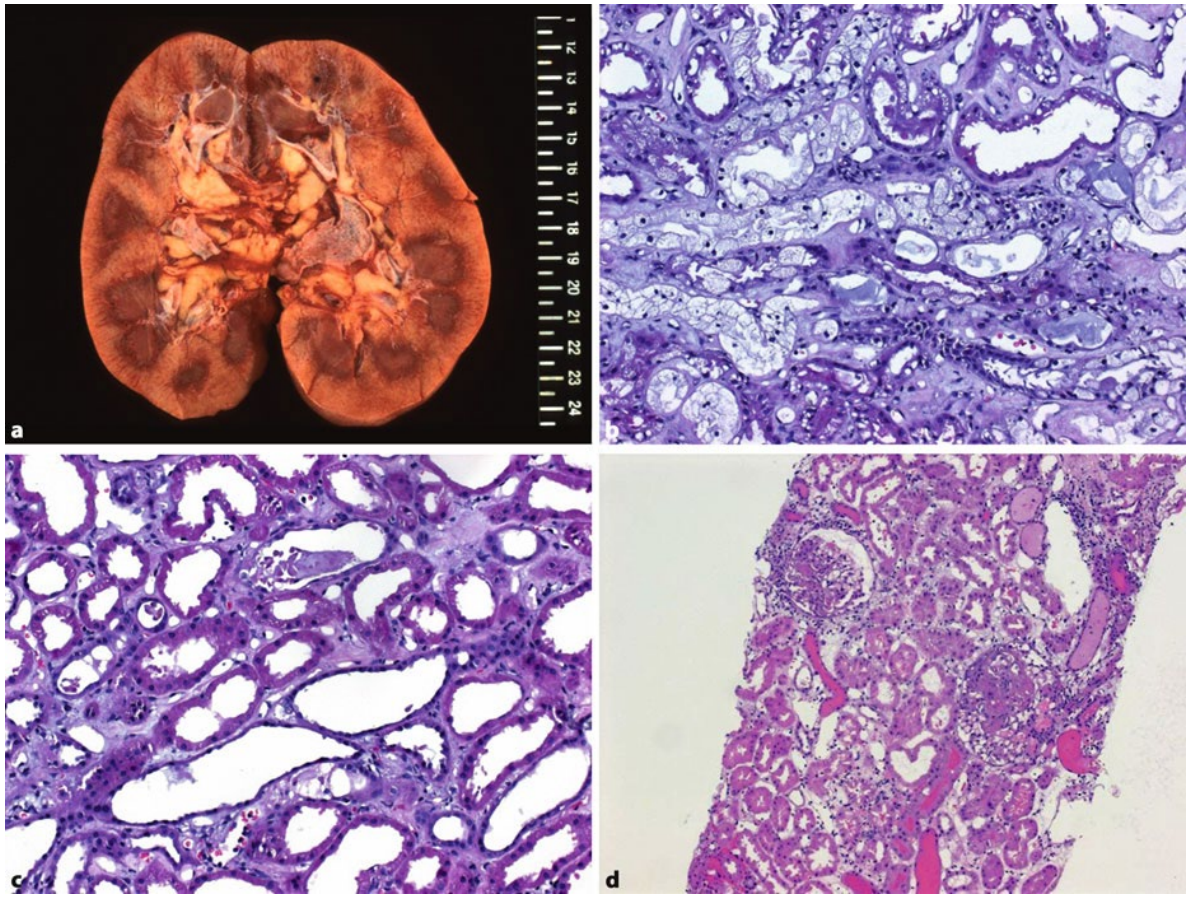



**Abb. 10.14** **a** Schockniere mit stark demarkierter Mark-Rinden-Grenze als Zeichen der akuten Tubulusepithelschädigung (Präparat und Bild: Prof. Klöppel, München). **b** Histologisch akute Tubulusnekrosen mit deutlich vakuolisierten Tubulusepithelien (auch osmotische Nephrose genannt) und Verlust des Bürstensaums proximaler Tubulusepithelien. **c** Die akuten Tubulusnekrosen gehen häufig auch mit einer auffälligen Abflachung der Tubulusepithelien, einer Dilatation der Lichtungen und mit eingedicktem, bröckeligem Sekret einher. **d** Bei Glomerulonephritiden, die mit einer Hämaturie einhergehen, wie hier einer extrakapillär proliferierenden Glomerulonephritis bei Mitbeteiligung der Niere bei Vaskulitis, kann es zur Ausbildung von sog. Erythrozyten-Casts kommen, die die Tubuluslichtungen ausfüllen und dilatieren

sog. osmotische Nephrose beschrieben wurde. Auch findet sich häufig eingedicktes, teils bröckelig wirkendes bzw. granuläres intratubuläres Sekret und Zelldetritus (Abb. 10.14b,c).

## ATN bei Erythrozyturie

Bei glomerulären Erkrankungen mit ausgeprägter Hämaturie (wie z. B. IgA-GN und Pauci-Immun-GN) kann es zur Ausbildung von *Erythrozyten-Casts* kommen, die sich mikroskopisch als kräftig eosinophile Zylinder in den Tubuli darstellen (Abb. 10.14d). Klinisch wurde nicht nur für die IgA-GN beschrieben, dass es als Folge der Hämaturie bei glomerulären Erkrankungen vermutlich aufgrund von intratubulär frei werdendem Hämoglobin zu akuten Tubulusepithelschäden kommen kann.

Andere Beispiele sind der akute Tubulusepithelschaden bei *Hämoglobinurie* (Hämolyse) und *Myoglobinurie* (Rhabdomyolyse, sog. „Crush-Niere“).

## Sichelzellerkrankung [47, 51]

Die Sichelzellerkrankung ist Folge einer Mutation des β-Globin-Gens, wodurch ein hydrophobes Motiv in dem deoxygenierten HbS-Tetramer resultiert, was wiederum zu einer Polymerisierung des Proteins führt und dadurch zu einer sichelförmigen Deformierung der Erythrozyten. Folge insbesondere bei homozygoten Trägern sind klinisch vasookklusive Ereignisse und Hämolyse.

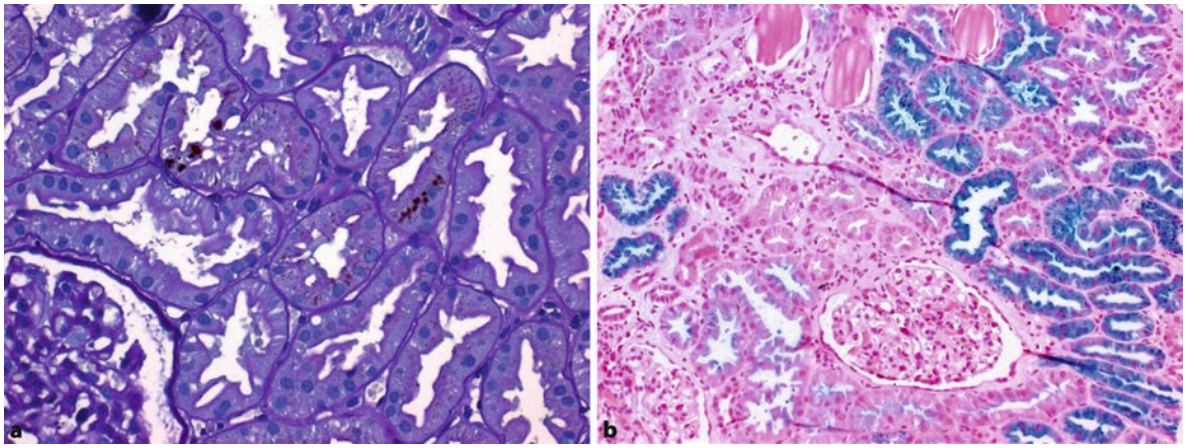


**Abb. 10.15 a** Tubulointerstitielle Veränderungen bei Sichelzellanämie mit Ablagerungen von Eisen in den proximalen Tubulusepithelien, die als braune, granuläre Pigmentierung zur Darstellung kommen (PAS). **b** Das Eisenpigment kommt in der Berliner-Blau-Färbung kräftig positiv zur Darstellung (Berliner Blau)

Hierdurch kommt es zu Mikrozirkulationsstörungen und konsekutiver Schädigung multipler Organe wie des zentralen Nervensystems, der Lunge, der Knochen, aber auch der Nieren. Die höchste Prävalenz der Erkrankung findet sich im subsaharischen Teil Afrikas auch deshalb, weil heterozygote Mutationsträger eine partielle Resistenz gegen die Infektion mit Plasmodium falciparum aufweisen (Selektionsvorteil). Das Ausmaß der renalen Schädigung nimmt mit dem Alter der Patienten zu. Zur Polymerisierung von HbS kommt es insbesondere im Nierenmark, da hier der niedrigste $O_2$-Partialdruck, der niedrigste pH-Wert und die höchste Osmolalität bestehen, was außerdem die Dehydratation der Erythrozyten und damit die Deformierung begünstigt. Histologisch sieht man als Folge der Gefäßverschlüsse Niereninfarkte und Papillennekrosen sowie chronisch-ischämische tubulointerstitielle Veränderungen. Zusätzlich finden sich in den proximalen Tubulusabschnitten Eisenablagerungen, die in der Berliner-Blau-Färbung zur Darstellung kommen (Abb. 10.15a,b). Auch die Glomeruli können im Sinne eine fokal segmentalen oder globalen Glomerulosklerose betroffen sein.

## Analgetikanephropathie (Phenacetin-Niere) [11, 38–40, 48, 55, 75]

Die klassische Analgetikanephropathie wurde histologisch als eine bilaterale chronische Nierenerkrankung definiert, die Papillennekrosen, eine chronische interstitielle Nephritis, eine Nierenrindenatrophie sowie eine Kapillarsklerose von Nierenmark, Pyelon und Ureter aufweist. Sie entsteht durch einen langjährigen Missbrauch von Analgetika, wobei etwas kontrovers diskutiert wird, ob hier Phenacetin der einzige Auslöser ist oder auch Kombinationen von anderen Analgetika wie Paracetamol, Acetylsalicylsäure (ASS) und andere nichtsteroidale Antiphlogistika vor allem in Kombinationspräparaten mit Koffein und Codein eine Rolle spielen. In den 1990er Jahren war die Analgetikanephropathie Grunderkrankung bei 3 % der Dialysepatienten in Europa. Nach dem Phenacetin-Verbot vor mehr als 25 Jahren ist Analgetikanephropathie im Obduktionsgut heute nahezu verschwunden, was für Phenacetin als alleinigen Auslöser spricht. Der genaue pathogenetische Mechanismus dieser Medikamententoxizität ist nicht klar. Es wird diskutiert, dass durch die hemmende Wirkung der Analgetika auf Cyclooxygenase (COX) die Synthese von vasodilatativ wirkendem Prostaglandin E2 gehemmt wird, was zu einer renalen Durchblutungsstörung führt. Auch konnte eine direkte toxische Wirkung auf medulläre Sammelrohrepithelien der Niere gezeigt werden. Klinisch verläuft die Erkrankung im Frühstadium oft stumm oder beschränkt auf eine Polyurie, die mit steriler Pyurie, akuten Koliken und ANV bei Obstruktion der ableitenden Harnwege einhergehen kann. Zur Hämaturie kann es bei Abgang der nekrotischen Papillen kommen.

## Akute Tubulusepithelschädigung bei Tenofovir-Nephrotoxizität [26, 41]

Tenofovir ist ein antiretrovirales Medikament, das zur Therapie von HIV-1-Infektionen eingesetzt wird. Die Einnahme des Medikaments kann zu Nierenfunktionsstörungen führen und es gibt Hinweise darauf, dass die gleichzeitige Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika die Suszeptibilität der Niere für eine Tenofovir-Toxizität erhöht. Klinisch reicht das Bild von milder Niereninsuffizienz mit subnephrotischer Proteinurie bis hin

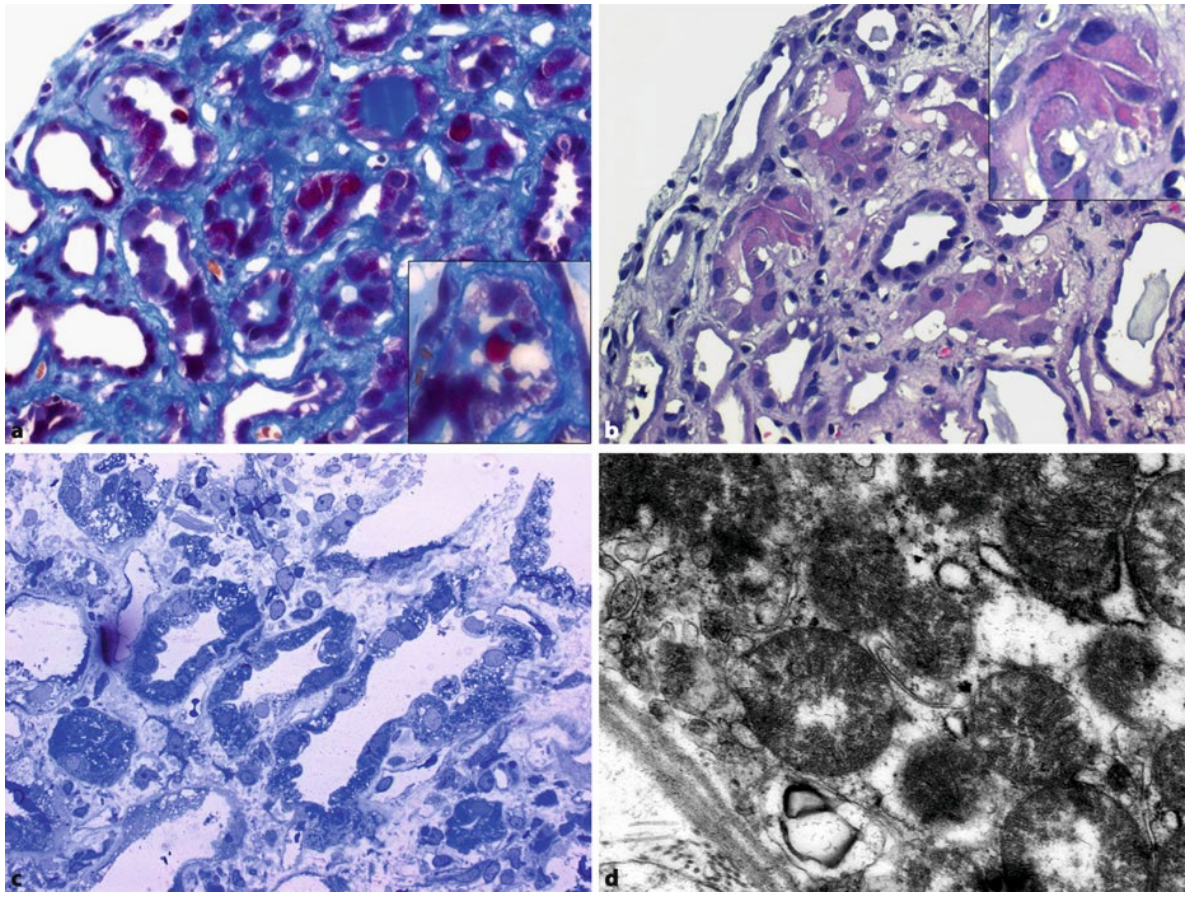


**Abb. 10.16** **a** Tenofovir-Toxizität mit deutlichen Zeichen der akuten Tubulusepithelschädigung, vergrößerten, aktivierten Zellkernen und Fuchsin-roten (SFOG, Einschub, Inklusion vergrößert) und **b** kräftig eosinophilen (Einschub, Inklusion vergrößert) Inklusionen in den proximalen Tubulusepithelien. **c** Im Semidünnschnitt sieht man ebenfalls Zeichen der akuten Tubulusepithelschädigung sowie eine intrazytoplasmatische Vakuolisierung (Semidünnschnitt). **d** Die Inklusionen stellen sich in der Elektronenmikroskopie als stark vergrößerte, z. T. deformierte Mitochondrien dar (Ultradünnschnitt)

zu einem akuten Nierenversagen. Auch findet sich gehäuft eine Glukosurie bei Normoglykämie. Histologisch findet man Zeichen der akuten Tubulusepithelschädigung sowie intrazytoplasmatische eosinophile Einschlüsse in den proximalen Tubulusepithelien (Abb. 10.16a–c), die in der HE- und SFOG-Färbung positiv und in der PAS- und Silber-Färbung negativ sind. Diese Inklusionen stellen sich in der Elektronenmikroskopie als dysmorphe, teilweise riesenhaft vergrößerte Mitochondrien dar (Abb. 10.16d).

## Akute Tubulustoxizität bei Cortinarius-orellanus-Intoxikation (Pilzvergiftung) [15, 18, 53]

Pilze der Spezies Cortinarius orellanus sind nephrotoxisch und können ein schweres akutes Nierenversagen verursachen, das 3–20 Tage nach der Einnahme auftreten kann. Da das Pilzgift auch nach Kochen stabil ist und schon 50–100 g Cortinarius orellanus zum Tode führen können, liegt die Gesamtletalität bei 10 %. Der toxische Effekt der Pilze beruht auf dem Toxin Orellanin, das – ähnlich wie Paraquat und Diquat – Isoenzyme der alkalischen Phosphatase und somit die Protein- und DNA-Synthese hemmt. Weiterhin wird vermutet, dass der zytotoxische Gewebsschaden durch die Produktion freier Radikale verursacht wird. Klinisch liegt meist ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen vor. Histologisch sieht man ausgedehnte akute Tubulusepithelnekrosen, ein ausgeprägtes Ödem und eine begleitende, meist im Vergleich zu interstitiellen Nephritiden nicht sehr ausgeprägte interstitielle Entzündung (Abb. 10.17a,b).

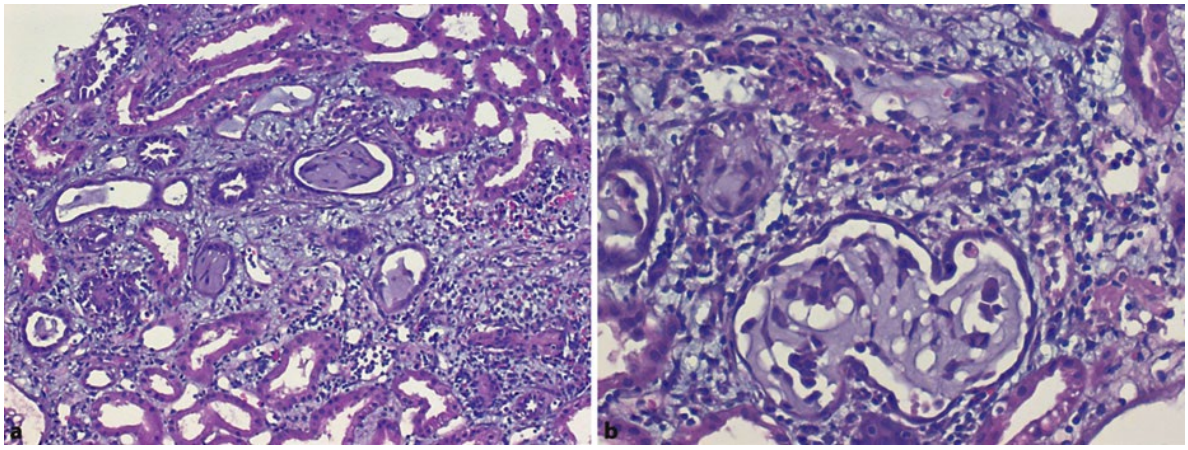


**Abb. 10.17** **a** Veränderungen der Niere bei Cortinarius-orellanus-Intoxikation (Pilzintoxikation) mit schweren akuten Tubulusnekrosen, einem ausgeprägten interstitiellen Ödem und einer schütteren Entzündung. **b** Die Tubulusepithelien schilfern ab und kleinherdig sieht man angrenzend interstitielle Fibrinabscheidungen

## Chronische Tubulusepithelschäden

Diese entstehen z. B. im Rahmen chronischer tubulointerstitieller Nephritiden wie z. B. der Lithiumnephropathie oder der Analgetikanephropathie.

## Akute und chronische Tubulustoxizität bei paraneoplastischer Leichtkettenausscheidung („Plasmozytomniere“)

Eine akute Leichtkettentoxizität bei erhöhter Leichtkettenausscheidung im Urin kann mit ausgedehnten akuten Tubulusepithelschäden mit oder ohne Ausbildung intratubulärer Leichtkettenablagerungen, den sog. Casts, einhergehen. Die sog. Cast-Nephropathie oder Myelomniere (Abb. 10.18a–d) stellt die häufigste Nierenbeteiligung bei Plasmazellmyelom dar [9]. Als weitere Nierenmanifestationen bei MGUS oder Plasmazellmyelom können die sog. glomeruläre oder tubulointerstitielle Leichtkettenablagerungserkrankung (LCDD), eine Plasmazellinfiltration des Tubulointerstitiums (Abb. 10.19a,b) oder eine renale Amyloidose vom Leichtkettentyp (Abb. 10.19c,d) vorkommen. Klinisch manifestiert sich die Cast-Nephropathie bei Plasmazellmyelom meist durch eine zunehmende Niereninsuffizienz oder auch ein akutes Nierenversagen, das nach einer Hyperkalzämie, Dehydratation, einer i. v.-Kontrastmittelgabe oder einer Antibiotikagabe auftreten kann [9]. Die Proteinurie ist im Stix in der Regel nur gering ausgeprägt, in der qualitativen Proteindifferenzierung finden sich dann Bence-Jones-Proteine. Mittels Immunelektrophorese oder Immunfixation von Serum oder Urin gelingt dann der Nachweis eines monoklonalen Leichtkettenproteins oder extrem selten auch eines Schwerkettenproteins. *Makroskopisch* sind die Nieren allenfalls geringgradig vergrößert. Im chronischen Stadium können Vernarbungen auftreten. *Mikroskopisch* zeigen sich in den distalen Tubuli ausgedehnte Proteinablagerungen, die sog. Casts, die typischerweise einen soliden und teils frakturierten Aspekt zeigen (s. Abb. 10.18a,b). Sie sind in der Regel PAS-negativ oder schwach positiv und werden oft von mehrkernigen histiozytären Riesenzellen oder auch Entzündungszellen (häufig neutrophilen Granulozyten) umgeben. Insbesondere in der frühen Phase der Cast-Nephropathie findet man in den Casts eine Leichtkettenrestriktion in der Immunhistochemie (s. Abb. 10.18c,d). Die Tubulusepithelien sind atroph und teils auch nekrotisch. Der Entzündungsprozess kann sich auf das umgebende Interstitium ausdehnen. Es kann u. a. zur Ausbildung von Granulomen und im Endstadium auch zu interstitieller Fibrosierung kommen.

## Tubulustoxizität bei Oxalatnephropathie [25, 27, 35, 54]

Zur Ausfällung von nahezu wasserunlöslichen Kalziumoxalatkristallen in der Niere kommt es als Folge einer Übersättigung des Urins mit Oxalaten. Die Hyperoxalurie kann zum einen als primäre Form genetisch bedingt sein, wobei hier eine autosomal-rezessive Form mit Defizienz des leberspezifischen Enzyms Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase (AGT) die häufigste Variante ist.

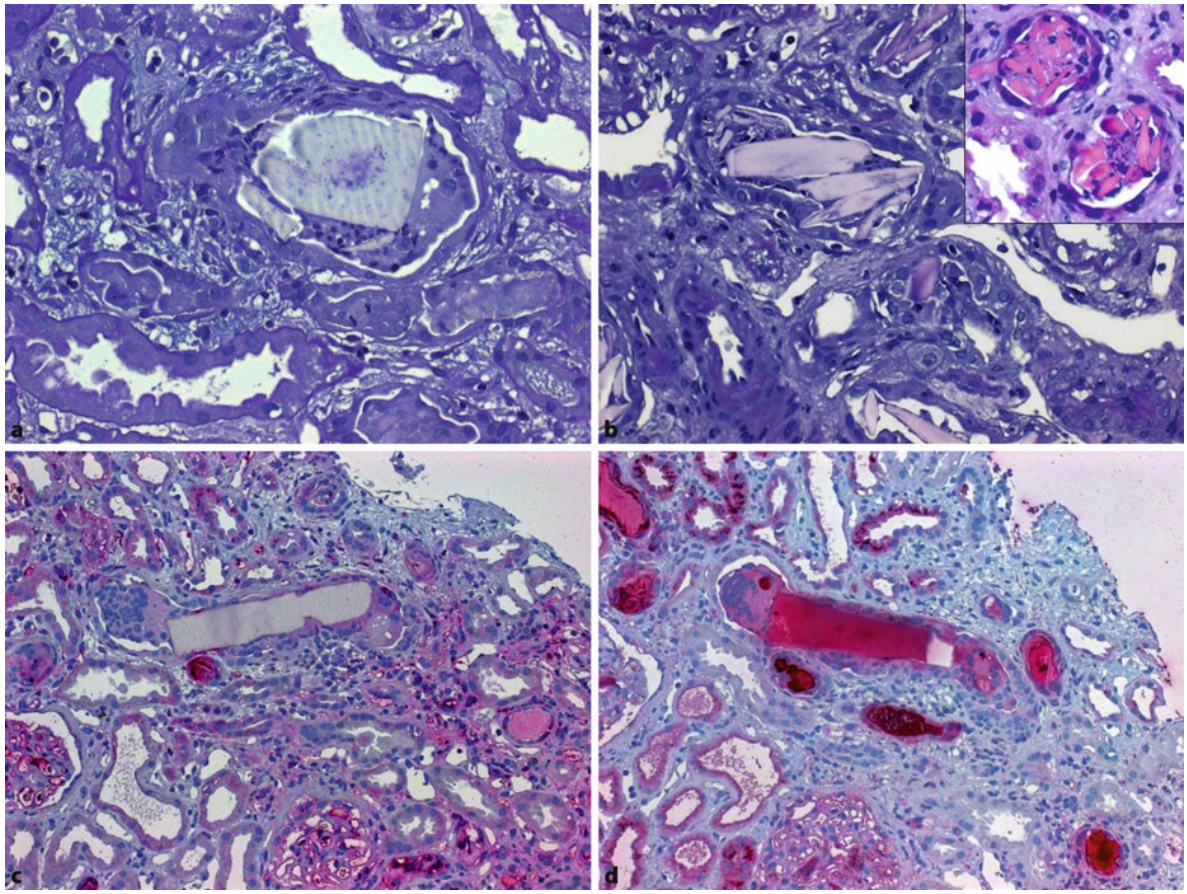


**Abb. 10.18** **a** Cast-Nephropathie mit intratubulär gelegenen eingedickten Proteinzylindern mit aufgelagerten histiozytären Riesenzellen und häufig auch umgebenden Granulozyten (PAS). **b** Die Casts wirken teils frakturiert und teils kristallin und weisen in der PAS-Färbung allenfalls eine sehr schwache Positivität auf (PAS, Einschub, HE). Die immunhistochemischen Färbungen mit Antikörpern gegen die **c** κ- und **d** λ-Leichtkette in dem hier dargestellten Fall mit eindeutiger λ-Leichtkettenrestriktion (κ, λ)

Zum anderen gibt es sekundäre Formen. Diese können durch eine erhöhte Oxalatabsorption im Darm infolge einer erhöhten Aufnahme mit der Nahrung oder einer intestinalen Erkrankung wie einem Kurzdarmsyndrom, einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, eines anderen Malabsorptionssyndroms oder z. B. einer zystischen Fibrose entstehen. Auch der Mangel an Oxalatverstoffwechselnden Bakterien im Darm kann zu einer vermehrten Aufnahme von Oxalaten führen. Nach einer Nierentransplantation bei Niereninsuffizienz anderer Ursache ist ebenfalls eine Übersättigung des Urins mit Oxalaten möglich, da das im Rahmen der eingeschränkten Ausscheidungsfunktion bei Niereninsuffizienz akkumulierte Oxalat aus dem Körper ausgeschwemmt wird. Schließlich kommt es auch bei Vergiftungen mit Ethylenglykol zur Bildung von Oxalaten, die in der Niere ausfallen können.

*Mikroskopisch* findet man intratubuläre Kristalle, die insbesondere im Polarisationslicht ein radiäres Muster aufweisen und häufig frakturiert sind. Die betroffenen Tubuli weisen eine Schädigung und Abflachung der Tubulusepithelien auf und bei längerem Verlauf kommt es zur Entwicklung einer interstitiellen Fibrose und Tubulusatrophie sowie in manchen Fällen zur Ausbildung einer Nephrokalzinose durch sekundäre Bildung von Komplexen mit $Ca^{2+}$-Ionen (Abb. 10.20a–c). Therapeutisch besteht bei primären Formen die Möglichkeit einer Leber-Nieren-Transplantation, um damit den Enzymdefekt auszugleichen. Bei den sekundären Formen zielen die Therapieansätze auf eine reduzierte Aufnahme ab sowie auf eine hohe Trinkmenge, Medikamente, die die Löslichkeit der Oxalate erhöhen, und auch auf die Rekolonisierung mit Darmbakterien wie Oxalobacter formigenes, die Oxalate verstoffwechseln.

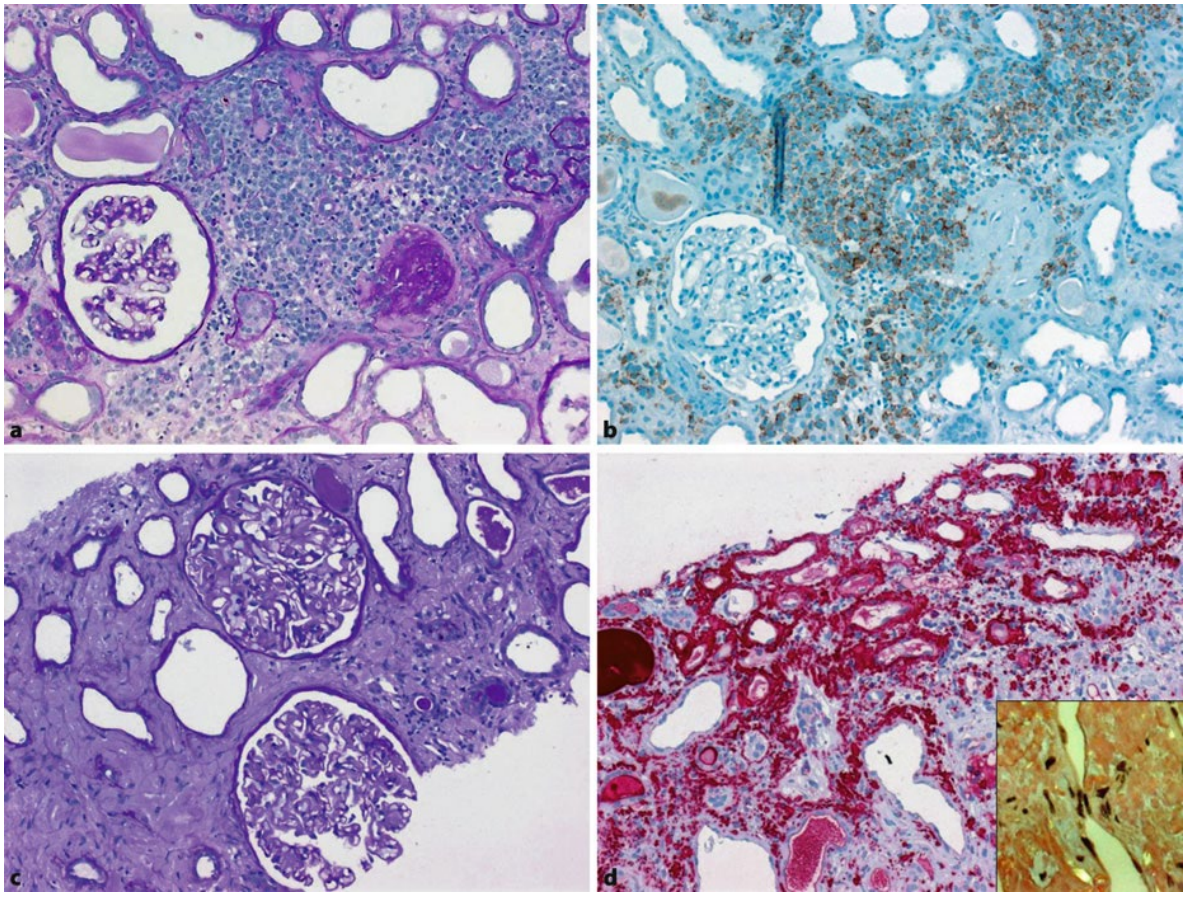



**Abb. 10.19** **a** Interstitielle Infiltration durch ein Plasmazellmyelom mit rasenartig gelagerten Plasmazellen, die das Nierenparenchym destruieren und **b** sich in der CD138-Färbung positiv darstellen (CD138). **c** Amyloidose als Manifestation einer Plasmazellneoplasie in der Niere, hier mit ausgedehnter interstitieller Beteiligung mit ausgeprägten amorphen interstitiellen Ablagerungen (PAS). **d** Diese weisen in der λ-Leichkettenfärbung eine kräftige Positivität auf (λ) und in der Kongorot-Färbung im Polarisationslicht eine apfelgrüne Doppelbrechung (Einschub, Kongo)

## Tubulustoxizität bei Hyperkalzämie und Nephrokalzinose [2, 21, 30, 52, 56, 59, 61, 63, 69]

Eine akute Hyperkalzämie kann mit akuten Tubulusepithelschäden einhergehen. Bei Persistenz der Hyperkalzämie kann es zur Nephrokalzinose, d. h. tubulointerstitiellen Nierenparenchymverkalkungen der Rinde und/oder des Marks kommen. Im Unterschied dazu handelt es sich bei der Nephrolithiasis um eine extraparenchymatöse Verkalkung. Ätiogenetisch spielt vor allem eine Übersättigung des Urins mit Kalzium eine Rolle. Die Verkalkungen bestehen am häufigsten aus Kalziumoxalat und Kalziumphosphat. *Klinisch* sind zahlreiche Konstellationen mit der Ausbildung einer Nephrokalzinose assoziiert. Hierzu gehören potentiell alle mit einer Hyperkalzurie einhergehenden Erkrankungen bzw. Störungen des Kalzium- oder Knochenstoffwechsels, wie z. B. die oben genannte Oxalose, die idiopathische Hyperkalzurie, hereditäre tubuläre Erkrankungen sowie Erbkrankheiten wie das Bartter-Syndrom oder die Dent-Erkrankung („Dents disease") sowie Systemerkrankungen wie die Sarkoidose, das Sjögren-Syndrom oder das Milch-Alkali-Syndrom. Außerdem können auch verschiedene Medikamente zu einer Nephrokalzinose führen wie etwa Schleifendiuretika und Carboanhydrase-Inhibitoren. Kommt es bei malignen Erkrankungen zu einer Hyperkalzämie, z. B. bei Knochenmetastasierung oder im Sinne eines paraneoplastischen Syndroms mit Parathormonproduktion, können ebenfalls Kalziumsalze ausfallen. Auch wurde eine Rolle der Nephrokalzinose bei der chronischen Calcineurininhibitortoxizität nach Nierentransplantation diskutiert und man findet Nierenverkalkungen gehäuft bei Z. n. Vitamin-D-Bolusgaben bei Kleinkin-

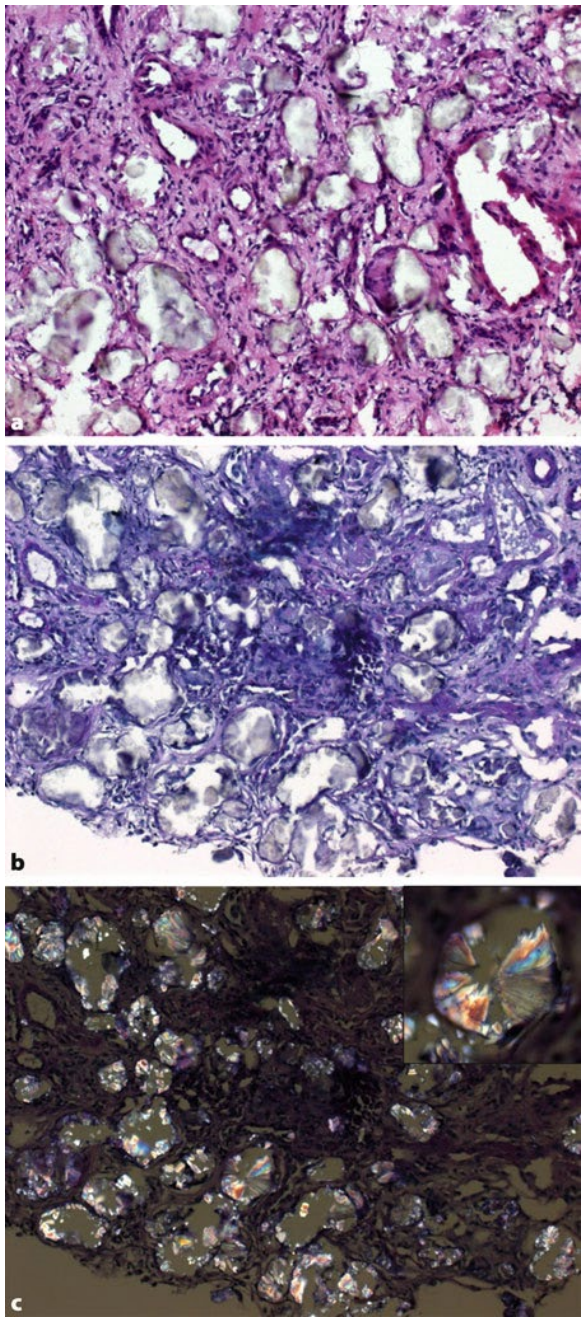



**Abb. 10.20** **a** Oxalatnephropathie mit intratubulär gelegenen Kristallen sowie einem schütteren lymphoplasmazellulären Entzündungsinfiltrat. **b** Die Tubulusepithelien sind deutlich abgeflacht und das Interstitium ist vermehrt fibrosiert (PAS). **c** Im Polarisationslicht finden sich massenhaft intratubulär gelegene doppelbrechenden Kristalle, die häufig frakturiert imponieren und ein radiäres Bild aufweisen (Polarisationsfilter, Einschub)

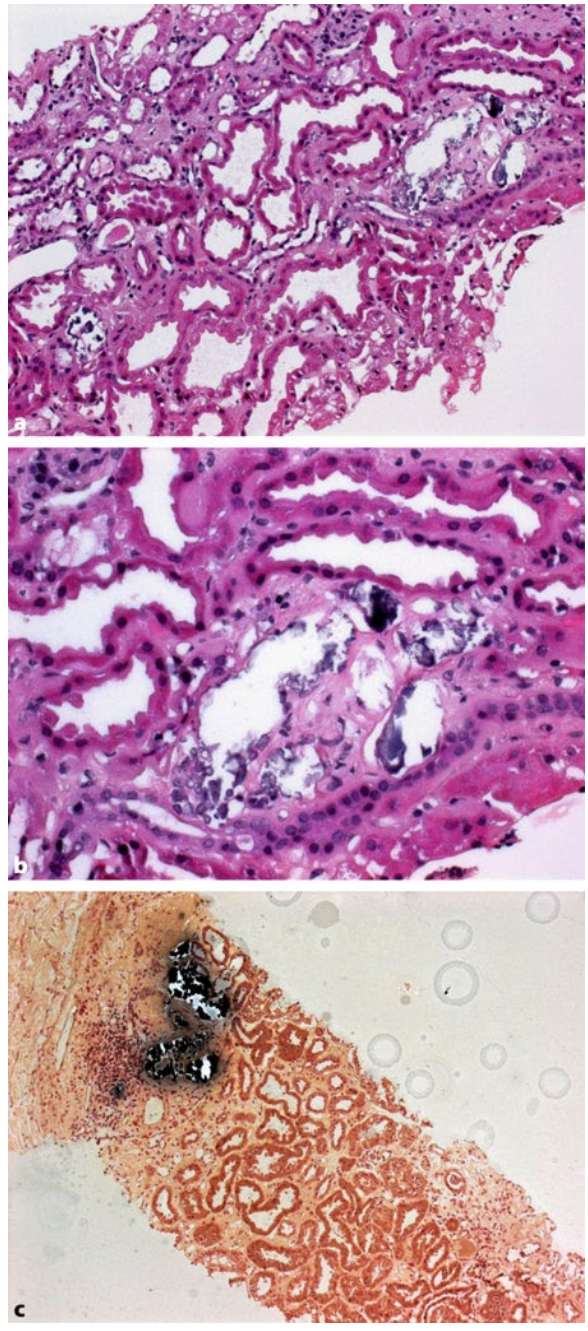



**Abb. 10.21** **a** Bei der Nephrokalzinose finden sich neben normalen Tubuli herdförmig Tubuli mit intratubulären Kalzifikationen sowie eine vermehrte interstitielle Fibrose. **b** Die Tubuli mit Verkalkungen weisen eine Destruktion der Epithelien auf und eine umgebende Vernarbung des Interstitiums, häufig sind nach Fixation und Prozessierung nur Reste der Kalkablagerungen sichtbar. **c** In der Kossa-Färbung kommen die Kalzifikationen kräftig positiv zur Darstellung (Kossa)

dern, bei primärem und sekundärem Hyperparathyreoidismus und bei Frühgeburtlichkeit. *Mikroskopisch* sieht man im Nierenparenchym intratubuläre oder interstitielle Verkalkungen, die sich in der Kossa-Färbung schwarz darstellen. Die Tubuli weisen häufig atrophe Epithelien auf und es findet sich eine interstitielle Fibrose (Abb. 10.21a–c).

## Tubulustoxizität bei Gicht-/Uratnephropathie [3, 6, 16, 20, 29, 46]

Hyperurikämie ist in den meisten Studien ein unabhängiger Risikofaktor für eine Nierenfunktionseinschränkung. Es ist allerdings bisher unklar und wird kontrovers diskutiert, ob dies ein kausaler Zusammenhang ist oder lediglich ein Epiphänomen, insbesondere, da die Hyperurikämie häufig mit anderen Erkrankungen wie Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus assoziiert ist, von denen eine nierenschädigende Wirkung gut bekannt ist.

Die Hyperurikämie kann neben der Bildung von Nierensteinen verschiedene Formen der Nierenschädigung verursachen. Zum einen gibt es das Bild der akuten hyperurikämischen Nephropathie, die im Rahmen eines Tumorlysesyndroms, insbesondere bei Kindern mit hämatologischen Neoplasien aufgrund des plötzlich stark erhöhten Purin-Katabolismus entstehen kann. Zum anderen gibt es die chronische hyperurikämische Nephropathie, die sozusagen die „Gichtniere" darstellt, die bei lang anhaltender Hyperurikämie entsteht. Mutationen in den Genen, die für Uromodulin und Renin codieren, können zu hereditären Formen der Hyperurikämie und der chronischen Nierenschädigung führen. *Makroskopisch* kann man bei Hyperurikämie auf der Schnittfläche der Niere gelegentlich weißliche, streifige Verfärbungen in den Pyramiden erkennen, die den ausgefallenen Uratkristallen und begleitenden Vernarbungen entsprechen (Abb. 10.22a). *Histologisch* findet man bei der akuten hyperurikämischen Nephropathie aufgrund des hohen Anfalls von Harnsäure Präzipitate von „sludge" und Kristallen in den Tubuli und Sammelrohren. Diese können zur Obstruktion und akuten Tubulusepithelschäden führen. Bei adäquater Therapie ist dies zumeist reversibel. Bei der chronischen hyperurikämischen Nephropathie ist das spezifischste morphologische Korrelat der Gichttophus (s. Abb. 10.22a), der insbesondere an der Mark-Rinden-Grenze zu finden ist und durch das Ausfallen von Uratkristallen entsteht. Es wird diskutiert, dass die interstitiellen Uratkristallablagerungen durch die Ruptur von Tubuli zustande kommen und eine Fremdkörperreaktion induzieren, die sich als Saum von Leukozyten, Riesenzellen und Vernarbungen um die Kristalle manifestiert (Abb. 10.22b). Polarisationsoptisch stellen sich die zentralen Kristalle

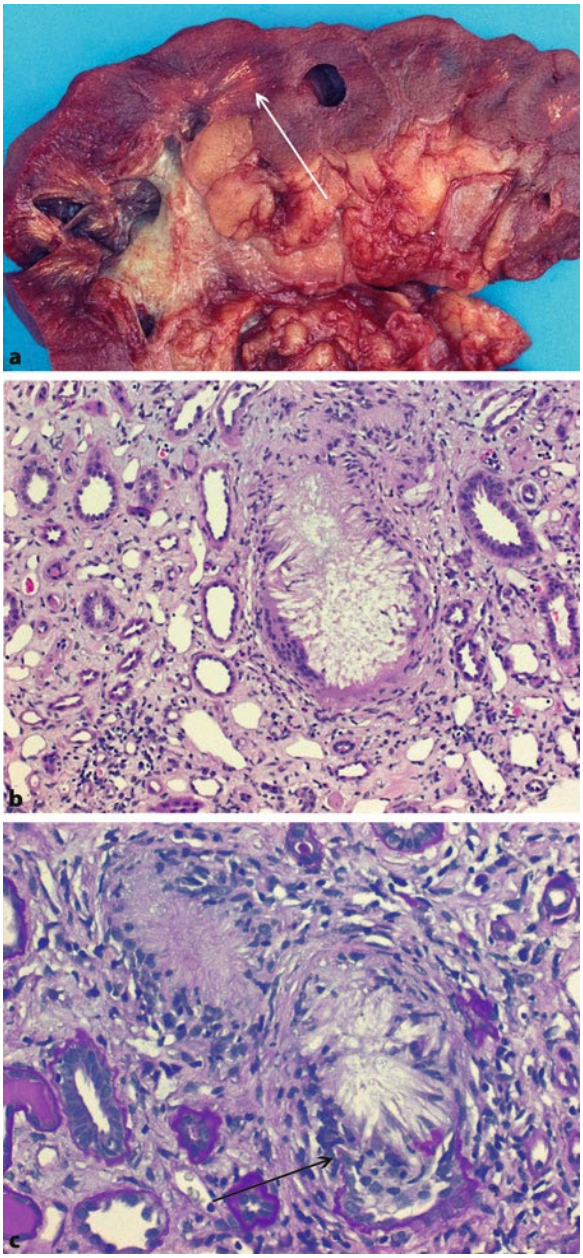



**Abb. 10.22** **a** Makroskopisch kann es bei Hyperurikämie zu einem Ausfallen von Uratkristallen mit begleitenden Vernarbungen der Pyramiden kommen. Man erkennt dann weißliche strahlige Ablagerungen (*Pfeil*), die zu den Papillenspitzen hin orientiert sind (Präparat und Bild: Prof. Klöppel, München). **b** Histologisch kann es bei Hyperurikämie zur Ausbildung von typischen Gichttophi kommen. Diese weisen zentral nadelartige Kristalle auf, die aufgrund der Fixation aus dem Schnitt gewaschen werden, so dass nur noch der Umriss zu sehen ist und im Randbereich eine riesenzellhaltige Fremdkörperreaktion und Vernarbungen (**b**). **c** Gelegentlich sieht man im Randbereich der Tophi rupturierte Tubuli (*Pfeil*), von denen die Fremdkörperreaktion ausgehen könnte (PAS)

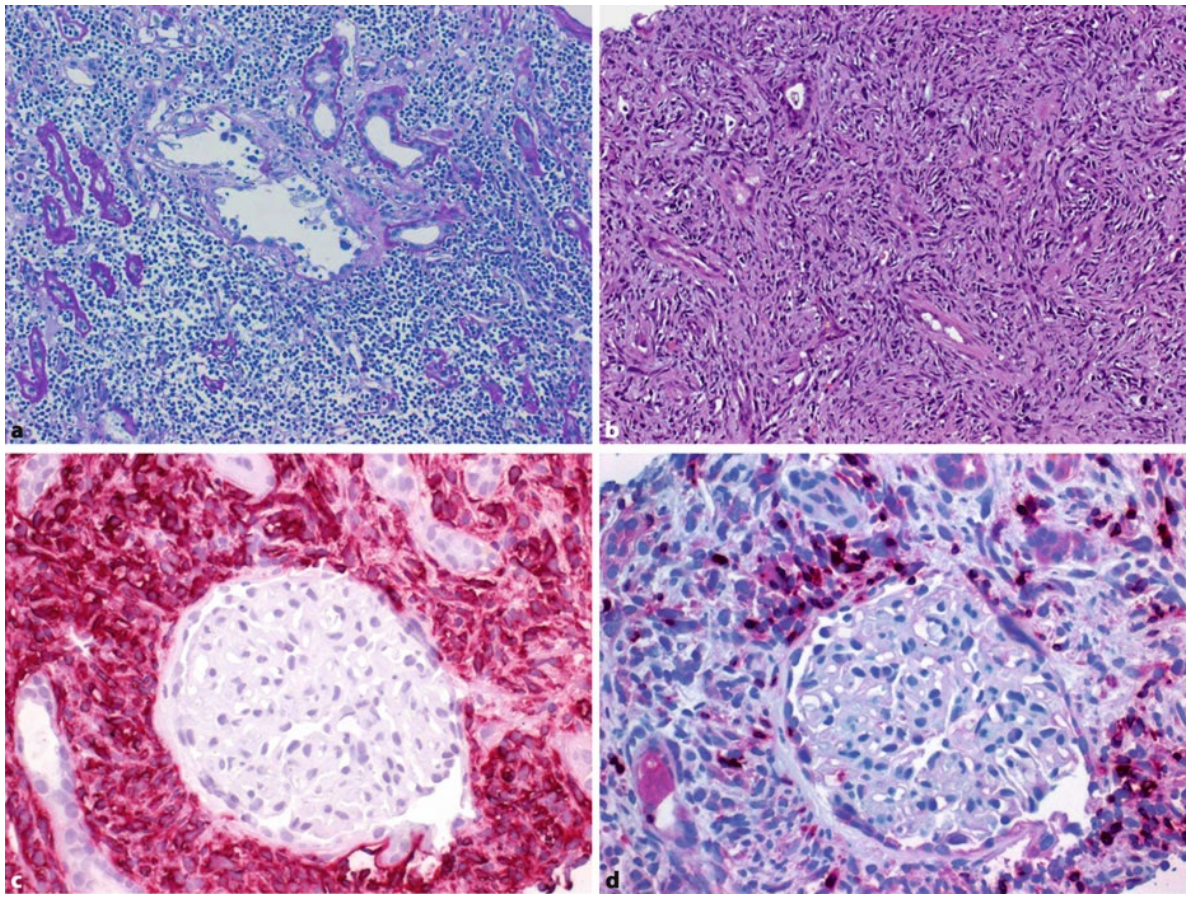


**Abb. 10.23a–d** **a** Lymphominfiltration durch ein niedrig-malignes Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zell-Reihe (chronisch lymphozytische Leukämie) mit einem dichten monotonen Infiltrat kleiner Lymphozyten, die das Nierenparenchym destruieren. Zusätzlich lag in diesem Fall eine Polyomavirusnephropathie vor. Man sieht in dem zentral gelegenen Tubulus zahlreiche abgeschilferte Epithelien und deutlich vergrößerte Zellkerne als Zeichen viropathischer Veränderungen (**b**). Im Vergleich dazu Lymphominfiltration durch ein diffuses großzelliges B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom. Häufig findet sich ein destruierendes monotones blastäres Infiltrat. In dem hier abgebildeten Fall fand sich ein angedeutet spindelzelliges Aussehen der Infiltrate, was in erster Linie Folge der Fibrosierung sein dürfte. Das Nierenparenchym ist weitgehend zerstört und man findet einzelne residuelle Tubuli. **c** In der CD20-Immunhistochemie findet sich ein dichtes monotones B-zelluläres Infiltrat (CD20) während man in der **d** CD3-Färbung nur wenige eingestreute kleinere T-Zellen findet (CD3)

doppelbrechend dar, sofern ein ungefärbter Schnitt untersucht wird. Unspezifische Nierenveränderungen, die man bei chronischer Hyperurikämie findet sind interstitielle Fibrose, Glomerulosklerose und Intimafibrose von arteriellen Blutgefäßen.

## Nierenbeteiligung bei malignen Lymphomen

Von entzündlich-reaktiven interstitiellen Infiltraten muss eine Infiltration des Niereninterstitiums bei Lymphomen abgegrenzt werden. Diese ist insgesamt zwar selten (ca. 10–15 % der Lymphome), aber prinzipiell sowohl bei niedrig-malignen (Abb. 10.23a) als auch bei hoch-malignen (Abb. 10.23b–d) B- sowie T-Zell-Lymphomen möglich. *Histologisch* weist eine Infiltration der Niere durch ein Lymphom im Vergleich zu einem lymphoplasmazellulären Entzündungsinfiltrat häufig ein deutlich monotoneres Bild auf und auch die Destruktion des Nierenparenchyms ist oft stärker ausgeprägt. Bei einer Infiltration der Niere durch ein hochmalignes Lymphom (s. Abb. 10.23b–d) findet sich ein destruierendes Infiltrat blastärer Zellen, die unter Umständen auch einen spindeligen Aspekt aufweisen können (s. Abb. 10.23b). *Immunhistochemisch* findet sich nicht wie bei der interstitiellen Nephritis

(vgl. Abb. 10.2) ein gemischtes Infiltrat von T- und B-Zellen mit i. d. R. Prädominanz von T-Helfer-Zellen, sondern eine deutliche Dominanz der B-Zell- oder seltener T-Zell-Marker mit nur einer geringen Beimengung des jeweils nichtneoplastischen Zelltyps (s. Abb. 10.23c,d).

## Nephronophthise/medullär-zystische Nierenerkrankung (MDKC) [28, 72]

Die Nephronophthise ist eine autosomal-rezessiv vererbte Ziliopathie, die zu Störungen verschiedener Organsysteme wie der Niere, des Auges, des Skelettsystems, des Nervensystems und der Leber führt. Sie ist der häufigste genetische Auslöser einer terminalen Niereninsuffizienz in den ersten drei Dekaden. Ursache sind Mutationen in bislang 11 bekannten unterschiedlichen Genen, den sog. Nephrozystinen. Zum *klinischen* Spektrum gehören Polyurie, Polydipsie, sekundäre Enuresis, Wachstumsverzögerung und Anämien. Bei der Ultraschalluntersuchung finden sich im Frühstadium Nieren normaler Größe mit vermehrter Echogenität und kortikomedullären Zysten und später kleine atrophe Nieren mit erhöhter Echogenität. *Mikroskopisch* findet man zystisch dilatierte Tubuli an der Mark-Rinden-Grenze, eine Tubulusatrophie mit auffälligen Strukturstörungen der tubulären Basalmembranen sowie eine interstitielle Fibrose und auch immer wieder ein interstitielles Entzündungsinfiltrat (Abb. 10.24a–c).

## Interstitielle Amyloidose

Bei Amyloidosen der Niere wie z. B. im Rahmen chronischer Entzündungen (AA-Amyloidose) oder im Rahmen lymphoproliferativer Erkrankungen wie lymphoplasmazytisches Lymphom und Plasmazellmyelom (AL-Amyloidose) sind die glomerulären und vaskulären Ablagerungen zumeist führend, es kann aber auch Ablagerungen von Amyloid im Interstitium geben (vgl. Abb. 10.19a–d).

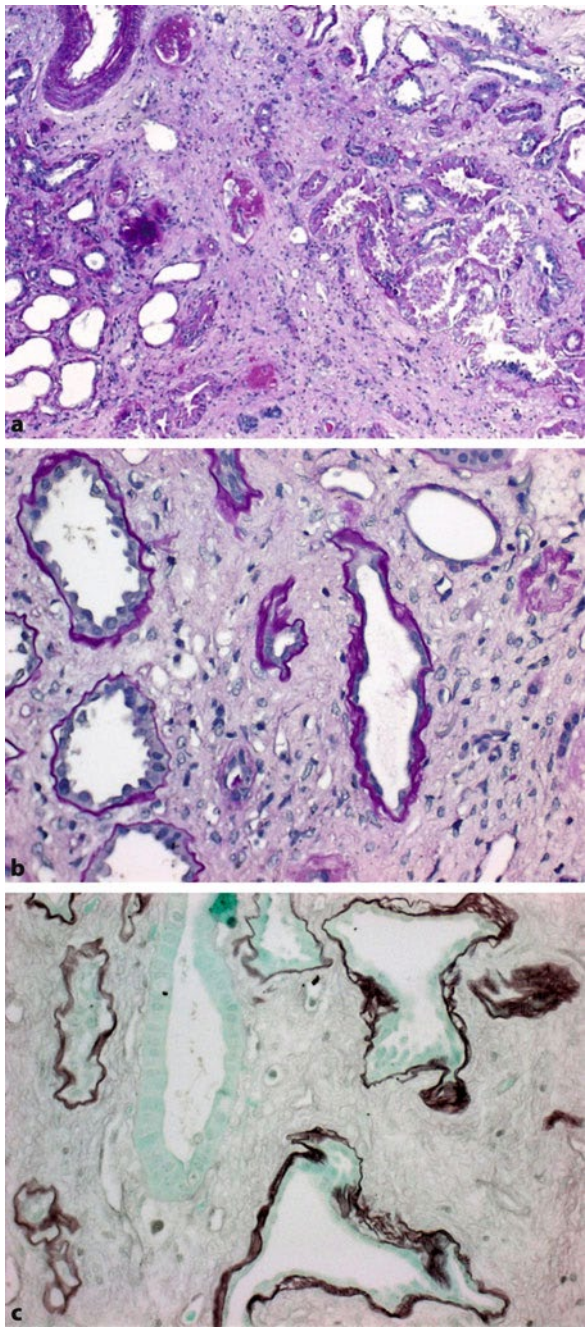



**Abb. 10.24** **a** Veränderungen bei Nephronophthise mit interstitieller Fibrose und Tubulusatrophie insbesondere an der Mark-Rinden-Grenze und immer wieder zystisch dilatierten Tubuli. **b** Die Tubuli teilweise deutlich dilatiert mit verbreiterten Basalmembranen und umgebender Fibrose (PAS). **c** In der Silberfärbung kommt eine Lamellierung der Basalmembranen zur Darstellung (Silber)

## Literatur


1. Abed L, Merouani A, Haddad E, Benoit G, Oligny LL, Sartelet H (2008) Presence of autoantibodies against tubular and uveal cells in a patient with tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. Nephrol Dial Transplant 23:1452–1455
2. Alon Us (1997) Nephrocalcinosis. Curr Opin Pediatr 9:160–165
3. Avram Z, Krishnan E (2008) Hyperuricaemia – where nephrology meets rheumatology. Rheumatology (Oxford) 47:960–964
4. Baker RJ, Pusey CD (2004) The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. Nephrol Dial Transplant 19:8–11
5. Bhandari S, Kalowski S, Collett P, Cooke BE, Kerr P, Newland R, Dowling J, Horvath J (2002) Karyomegalic nephropathy: an uncommon cause of progressive renal failure. Nephrol Dial Transplant 17:1914–1920
6. Bleyer AJ, Zivna M, Kmoch S (2011) Uromodulin-associated kidney disease. Nephron Clin Pract 118:c31–36
7. Casella FJ, Allon M (1993) The kidney in sarcoidosis. J Am Soc Nephrol 3:1555–1562
8. Chang CH, Wang YM, Yang AH, Chiang SS (2001) Rapidly progressive interstitial renal fibrosis associated with Chinese herbal medications. Am J Nephrol 21:441–448
9. Cohen AH (1998) The kidney in plasma cell dyscrasias: Bence-Jones cast nephropathy and light chain deposit disease. Am J Kidney Dis 32:529–532
10. Cornell LD (2012) IgG4-related kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 21:279–288
11. De Broe ME, Elseviers MM (1998) Analgesic nephropathy. N Engl J Med 338:446–452
12. Dickenmann M, Oettl T, Mihatsch MJ (2008) Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. Am J Kidney Dis 51:491–503
13. Drachenberg CB, Hirsch HH, Ramos E, Papadimitriou JC (2005) Polyomavirus disease in renal transplantation: review of pathological findings and diagnostic methods. Hum Pathol 36:1245–1255
14. Drachenberg CB, Papadimitriou JC (2006) Polyomavirus-associated nephropathy: update in diagnosis. Transpl Infect Dis 8:68–75
15. Duvic C, Hertig A, Herody M, Dot JM, Didelot F, Giudicelli CP, Nedelec G (2003) Acute renal failure following ingestion of Cortinarius orellanus in 12 patients. Initial presentation and progress over a period of 13 years. Presse Med 32:249–253
16. Edwards NL (2008) The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. Cleve Clin J Med 75(Suppl 5):S13–16
17. Foxman B (2002) Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med 113(Suppl 1A):5S–13S
18. Frank H, Zilker T, Kirchmair M, Eyer F, Haberl B, Tuerkoglu-Raach G, Wessely M, Grone HJ, Heemann U (2009) Acute renal failure by ingestion of Cortinarius species confounded with psychoactive mushrooms: a case series and literature survey. Clin Nephrol 71:557–562
19. Gibson MS, Puckett ML, Shelly ME (2004) Renal tuberculosis. Radiographics 24:251–256
20. Gibson T (2012) Hyperuricemia, gout and the kidney. Curr Opin Rheumatol 24:127–131
21. Grieff M, Bushinsky DA (2011) Diuretics and disorders of calcium homeostasis. Semin Nephrol 31:535–541
22. Grollman AP, Shibutani S, Moriya M, Miller F, Wu L, Moll U, Suzuki N, Fernandes A, Rosenquist T, Medverec Z, Jakovina K, Brdar B, Slade N, Turesky RJ, Goodenough AK, Rieger R, Vukelic M, Jelakovic B (2007) Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. Proc Natl Acad Sci USA 104:12129–12134
23. Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM (2000) Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. Am J Kidney Dis 35:433–447
24. Halbritter J, Mayer C, Rasche FM, Amann K, Lindner TH (2009) Interstitial nephritis. Internist (Berl) 50:1111–1125
25. Harambat J, Fargue S, Bacchetta J, Acquaviva C, Cochat P (2011) Primary hyperoxaluria. Int J Nephrol 2011:864580 Epub
26. Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD, Markowitz GS (2010) Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. Kidney Int 78:1171–1177
27. Hoppe B, Leumann E, von Unruh G, Laube N, Hesse A (2003) Diagnostic and therapeutic approaches in patients with secondary hyperoxaluria. Front Biosci 8:e437–443
28. Hurd TW, Hildebrandt F (2011) Mechanisms of nephronophthisis and related ciliopathies. Nephron Exp Nephrol 118:e9–14
29. Kang DH, Nakagawa T (2005) Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease. Semin Nephrol 25:43–49
30. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R (2010) Electrolyte disturbances and acute kidney injury in patients with cancer. Semin Nephrol 30:534–547
31. Lepkifker E, Sverdlik A, Iancu I, Ziv R, Segev S, Kotler M (2004) Renal insufficiency in long-term lithium treatment. J Clin Psychiatry 65:850–856

32. Levinson RD, Park MS, Rikkers SM, Reed EF, Smith JR, Martin TM, Rosenbaum JT, Foster CS, Sherman MD, Holland GN (2003) Strong associations between specific HLA-DQ and HLA-DR alleles and the tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 44:653–657
33. Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN (2001) The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. Surv Ophthalmol 46:195–208
34. Martin Cleary C, Moreno JA, Fernandez B, Ortiz A, Parra EG, Gracia C, Blanco-Colio LM, Barat A, Egido J (2010) Glomerular haematuria, renal interstitial haemorrhage and acute kidney injury. Nephrol Dial Transplant 25:4103–4106
35. McMartin K (2009) Are calcium oxalate crystals involved in the mechanism of acute renal failure in ethylene glycol poisoning? Clin Toxicol (Phila) 47:859–869
36. Meehan SM, Kraus MD, Kadambi PV, Chang A (2006) Nephron segment localization of polyoma virus large T antigen in renal allografts. Hum Pathol 37:1400–1406
37. Michel DM, Kelly CJ (1998) Acute interstitial nephritis. J Am Soc Nephrol 9:506–515
38. Michielsen P (2007) In memoriam 'analgesic nephropathy' (circa 1972–2006). Nephrol Dial Transplant 22:999–1001
39. Michielsen P, Heinemann L, Mihatsch M, Schnulle P, Graf H, Koch KM (2009) Non-phenacetin analgesics and analgesic nephropathy: clinical assessment of high users from a case-control study. Nephrol Dial Transplant 24:1253–1259
40. Mihatsch MJ, Khanlari B, Brunner FP (2006) Obituary to analgesic nephropathy – an autopsy study. Nephrol Dial Transplant 21:3139–3145
41. Morelle J, Labriola L, Lambert M, Cosyns JP, Jouret F, Jadoul M (2009) Tenofovir-related acute kidney injury and proximal tubule dysfunction precipitated by diclofenac: a case of drug-drug interaction. Clin Nephrol 71:567–570
42. Mustonen J, Makela S, Helin H, Helantera A, Miettinen M, Partanen J, Pasternack A (2001) Mesangiocapillary glomerulonephritis caused by Puumala hantavirus infection. Nephron 89:402–407
43. Neilson EG (1999) Interstitial nephritis: another kissing disease? J Clin Invest 104:1671–1672
44. Neilson EG (1993) The nephritogenic T lymphocyte response in interstitial nephritis. Semin Nephrol 13:496–502
45. Neilson EG (1989) Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. Kidney Int 35:1257–1270
46. Nickeleit V, Mihatsch MJ (1997) Uric acid nephropathy and end-stage renal disease – review of a non-disease. Nephrol Dial Transplant 12:1832–1838
47. Pardo V, Strauss J, Kramer H, Ozawa T, McIntosh RM (1975) Nephropathy associated with sickle cell anemia: an autologous immune complex nephritis. II. Clinicopathologic study of seven patients. Am J Med 59:650–659
48. Pinter I, Matyus J, Czegany Z, Harsanyi J, Homoki M, Kassai M, Kiss E, Kiss I, Ladanyi E, Locsey L, Major L, Misz M, Nagy L, Polner K, Redl J, Solt I, Tichy B, Torok M, Varga G, Wagner G, Worum I, Zsoldos B, Poto L, Derczy K, Wittmann I, Nagy J (2004) Analgesic nephropathy in Hungary: the HANS study. Nephrol Dial Transplant 19:840–843
49. Prince O, Savic S, Dickenmann M, Steiger J, Bubendorf L, Mihatsch MJ (2009) Risk factors for polyoma virus nephropathy. Nephrol Dial Transplant 24:1024–1033
50. Ramakrishnan K, Scheid DC (2005) Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. Am Fam Physician 71:933–942
51. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT (2010) Sickle-cell disease. Lancet 376:2018–2031
52. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L (2011) Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 96:2377–2385
53. Richard JM, Louis J, Cantin D (1988) Nephrotoxicity of orellanine, a toxin from the mushroom Cortinarius orellanus. Arch Toxicol 62:242–245
54. Robijn S, Hoppe B, Vervaet BA, D'Haese PC, Verhulst A (2011) Hyperoxaluria: a gut-kidney axis? Kidney Int 80:1146–1158
55. Rocha GM, Michea LF, Peters EM, Kirby M, Xu Y, Ferguson DR, Burg MB (2001) Direct toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs for renal medullary cells. Proc Natl Acad Sci USA 98:5317–5322
56. Ronnefarth G, Misselwitz J (2000) Nephrocalcinosis in children: a retrospective survey. Members of the Arbeitsgemeinschaft fur padiatrische Nephrologie. Pediatr Nephrol 14:1016–1021
57. Rossert J (2001) Drug-induced acute interstitial nephritis. Kidney Int 60:804–817
58. Salu P, Stempels N, Vanden Houte K, Verbeelen D (1990) Acute tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in the elderly. Br J Ophthalmol 74:53–55
59. Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, van der Heijden AJ (2010) Nephrocalcinosis in preterm neonates. Pediatr Nephrol 25:221–230
60. Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U, Keller F, Distler A (2000) The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. Clin Nephrol 54:179–190
61. Shah R, Shidham G, Agarwal A, Albawardi A, Nadasdy T (2011) Diagnostic utility of kidney biopsy in patients with sarcoidosis and acute kidney injury. Int J Nephrol Renovasc Dis 4:131–136
62. Spoendlin M, Moch H, Brunner F, Brunner W, Burger HR, Kiss D, Wegmann W, Dalquen P, Oberholzer M, Thiel G et al (1995) Karyomegalic interstitial nephritis: further support for a distinct entity and evidence for a genetic defect. Am J Kidney Dis 25:242–252
63. Stechman MJ, Loh NY, Thakker RV (2009) Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis. Pediatr Nephrol 24:2321–2332

64. Tam VK, Kung WH, Li R, Chan KW (2003) Renal parenchymal malacoplakia: a rare cause of ARF with a review of recent literature. Am J Kidney Dis 41:E13–17
65. Thomassen VH, Ring T, Thaarup J, Baggesen K (2009) Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: a case report and review of the literature. Acta Ophthalmol 87:676–679
66. Toncheva D, Galabov AS, Laich A, Atanassova S, Kamarinchev B, Dimitrov T, Fuchs D (2003) Urinary neopterin concentrations in patients with Balkan endemic nephropathy (BEN). Kidney Int 64:1817–1821
67. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H (2012) Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. Mod Rheumatol 22:21–30
68. Van Vleet TR, Schnellmann RG (2003) Toxic nephropathy: environmental chemicals. Semin Nephrol 23:500–508
69. Verkoelen CF, Verhulst A (2007) Proposed mechanisms in renal tubular crystal retention. Kidney Int 72:13–18
70. Vohra S, Eddy A, Levin AV, Taylor G, Laxer RM (1999) Tubulointerstitial nephritis and uveitis in children and adolescents. Four new cases and a review of the literature. Pediatr Nephrol 13:426–432
71. Wakaki H, Sakamoto H, Awazu M (2001) Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome with autoantibody directed to renal tubular cells. Pediatrics 107:1443–1446
72. Wolf MT, Hildebrandt F (2011) Nephronophthisis. Pediatr Nephrol 26:181–194
73. Yoshioka K, Takemura T, Kanasaki M, Akano N, Maki S (1991) Acute interstitial nephritis and uveitis syndrome: activated immune cell infiltration in the kidney. Pediatr Nephrol 5:232–234
74. Yoshita K, Kawano M, Mizushima I, Hara S, Ito Y, Imai N, Ueno M, Nishi S, Nomura H, Narita I, Saeki T (2012) Light-microscopic characteristics of IgG4-related tubulointerstitial nephritis: distinction from non-IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Nephrol Dial Transplant 2012 27:2755–2761
75. Zambraski EJ (1995) The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: experimental studies in animals. Semin Nephrol 15:205–213
76. Zorzos I, Moutzouris V, Korakianitis G, Katsou G (2003) Analysis of 39 cases of xanthogranulomatous pyelonephritis with emphasis on CT findings. Scand J Urol Nephrol 37:342–347

Kapitel 11

# Nierenbeteiligung bei System- und Stoffwechselerkrankungen

11

*S. Porubský und H.-J. Gröne*

## Inhalt

Amyloidose ..... 322

Leicht- und Schwerkettennephropathie ..... 325

Kryoglobulinämische Glomerulonephritis ..... 327

Immunotaktoide Glomerulopathie ..... 329

Fibrilläre Glomerulopathie ..... 331

Myelomniere ..... 332

Diabetische Nephropathie ..... 334

Morbus Fabry ..... 338

Systemischer Lupus erythematodes ..... 339

Thrombotische Mikroangiopathien ..... 346

Literatur ..... 351

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_11, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Amyloidose

**Definition.** Amyloidose ist eine generalisierte oder lokalisierte Ablagerung von unterschiedlichen Proteinen im extrazellulären Raum in Form von nicht verzweigten, 5–10 nm breiten Fibrillen mit einer pathognomonischen Anfärbbarkeit in der Kongorotfärbung. Der Begriff Amyloid (wörtlich „stärkeähnlich") geht auf Rudolf Virchow zurück, der aufgrund der Blaufärbung nach Zugabe von Iod eine kohlenhydratbasierte Substanz angenommen hat.

**Epidemiologie.** Die Inzidenz der Amyloidose wird auf 1 pro 100.000 Einwohner und Jahr geschätzt. Bei etwa 5 % der Patienten mit nephrotischem Syndrom findet sich in der Nierenbiopsie eine Amyloidose. Eine Nierenbeteiligung ist grundsätzlich bei jeder Form der systemischen Amyloidose möglich; etwa 90 % der Fälle einer Nierenamyloidose gehen auf eine AA- oder AL-Amyloidose zurück [111]. Tabelle 11.1 stellt die wichtigsten Formen der Nierenamyloidose zusammen (s. auch Kap. 8, familiäre Amyloidose).



**Ätiologie und Pathogenese.** Unterschiedliche körpereigene Proteine besitzen die Eigenschaft, Amyloidfibrillen auszubilden. Zu den für die Nephropathologie bedeutendsten zählen die Immunglobulinleichtketten (L) bzw. seltener -schwerketten (H) und das Serum-Amyloid-A-Protein, ein Akut-Phase-Protein der Leber. Dementsprechend unterscheidet man AL-Amyloidose bzw. AH-Amyloidose (früher „primäre"), die durch Ablagerung von Immunglobulin-Leicht- bzw. Schwerketten entstehen, und AA-Amyloidose (früher „sekundäre"), die durch Ablagerungen von Amyloid-A-Protein bei chronischer Entzündung (z. B. Infektionen, rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn oder familiäres Mittelmeerfieber) gekennzeichnet ist. Seltener findet man Ablagerungen von Transthyretin (Präalbumin) und anderen Amyloidtypen (Abb. 11.1). Unabhängig von der Ätiologie führt jedes Amyloid zu einer Veränderung der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix und zu einer mechanischen Störung der Gewebearchitektur [60]. Allerdings scheinen auch die amyloidogenen Präkursorproteine und Protofilamente direkte toxische Effekte auszuüben [16]. Dementsprechend wurde wiederholt eine rasche Besserung der klinischen Symptomatik nach Chemotherapie bei AL-Amyloidose bzw. nach der Behandlung der chronischen entzündlichen Erkrankung bei AA-Amyloidose dokumentiert [17, 20].

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Amyloid bildet in der Niere mesangiale amorphe und azelluläre eosinophile Ablagerungen, die einen nodulären Charakter aufweisen können. Diese sind in der PAS-Reaktion etwas schwächer anfärbbar als die mesangiale Matrix oder die glomeruläre Basalmembran (Abb. 11.2). Amyloidablagerungen im Bereich der glomerulären Basalmembran sind in 76 % der AL- bzw. 31 % der AA-Amyloidosen zu finden [68]. In der Kongorotfärbung ist Amyloid orangefarben bis rot, im polarisierten Licht grünlich doppelbrechend [41]. Es wurden auch Einzelfälle einer Kongorot-negativen Amyloidose beschrieben [59, 84]. In solchen Fällen ist zur Diagnosebestätigung bzw. zur Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen mit Kongorot-negativen organisierten Ablagerungen die ultrastrukturelle Untersuchung von entscheidender Bedeutung (z. B. fibrilläre Glomerulopathie, vgl. auch Abb. 11.1). In den Frühstadien kann Amyloid in der konventionellen Mikroskopie leicht übersehen werden. Eine höhere Sensitivität der Kongorotfärbung kann eventuell durch dickere Schnitte (>5 µm) erzielt werden. Im Gegensatz zu anderen Ablagerungen zeigt Amyloid nach der Thioflavin-T-Färbung im ultravioletten Licht eine grüne Farbe. In der Versilberung ist Amyloid im Gegensatz zur Sklerose nicht anfärbbar (argyrophob).

Im Laufe der Erkrankung kommt es zur Obliteration glomerulärer Kapillaren und Verzerrung der glomerulären Architektur. Parallel dazu entstehen Ablagerungen in den extraglomerulären Gefäßen, tubulären Basalmembranen und im Interstitium. Als Begleiterscheinung treten unspezifische interstitielle Fibrose, tubuläre Atrophie und lymphoplasmazelluläre interstitielle Entzündungsinfiltrate auf.

*Immunhistochemie:* Eine Typisierung von Amyloid ist für die Diagnose der zugrunde liegenden Erkrankung und somit auch für die Therapie essenziell. Immunhistochemisch lassen sich bei der AL-Amyloidose die monoklonalen Immunglobulinleichtketten λ bzw. κ demonstrieren. Bei der seltenen AH-Amyloidose können Immunglobulinschwerketten (meistens γ) und bei der AA-Amyloidose das SAA-Protein nachgewiesen werden (s. Tab. 11.1 und Abb. 11.2). Eine weitere Möglichkeit, AA-Amyloid abzugrenzen, besteht in der Vorbehandlung der Schnitte mit Kaliumpermanganat, das die Kongorotpositivität von AA-Amyloid aufhebt oder erheblich mindert, während die Anfärbbarkeit von AL- und Transthyretin-Amyloid in der Regel erhalten bleibt. Aufgrund von Kreuzreaktivität der Antikörper, die zur Amyloidtypisierung angewendet werden, sind die immunhistochemischen Reaktionen durch Positiv- und Negativkontrollen zu sichern. Ebenfalls ist der Einsatz von mehreren Antikörpern, von denen jeder ein unterschiedliches Epitop derselben Leichtkette erkennt, zu empfehlen. In der Zukunft könnten bei der Amyloidtypisierung und der Differenzialdiagnose zu anderen Erkrankungen entweder die Kombination der Lasermikrodissektion und Massenspektrometrie oder die Anwendung der In-situ-Massenspektrometrie nützlich sein [97, 112].

**Tab. 11.1** Ätiologie der Nierenamyloidose

| Erkrankung | Amyloidprotein | Präkursorprotein | Häufigkeit |
|---|---|---|---|
| *Erworben* | | | |
| AL-Amyloidose λ | AL λ | Monoklonale Leichtkette λ | 45 % |
| AL-Amyloidose κ | AL κ | Monoklonale Leichtkette κ | 4 % |
| AH-Amyloidose | AH | Monoklonale Schwerkette | k. A. |
| AA-Amyloidose | AA | Serum Amyloid A (SAA) | 40 % |
| *Angeboren* | | | |
| Apolipoprotein AI Amyloidose | AApoAI | Apolipoprotein AI | 0,4 % |
| Apolipoprotein AII Amyloidose | AApoAII | Apolipoprotein AII | k. A. |
| Fibrinogen Aα Amyloidose | AFib | Fibrinogen Aα Kette | 1,7 % |
| Lysozym Amyloidose | ALys | Lysozym | k. A. |
| Transthyretin Amyloidose | ATTR | Transthyretin | 0,9 % |

Häufigkeit der einzelnen Amyloidoseformen unter renalen Amyloidosen aus [1]; k. A., keine Angabe.

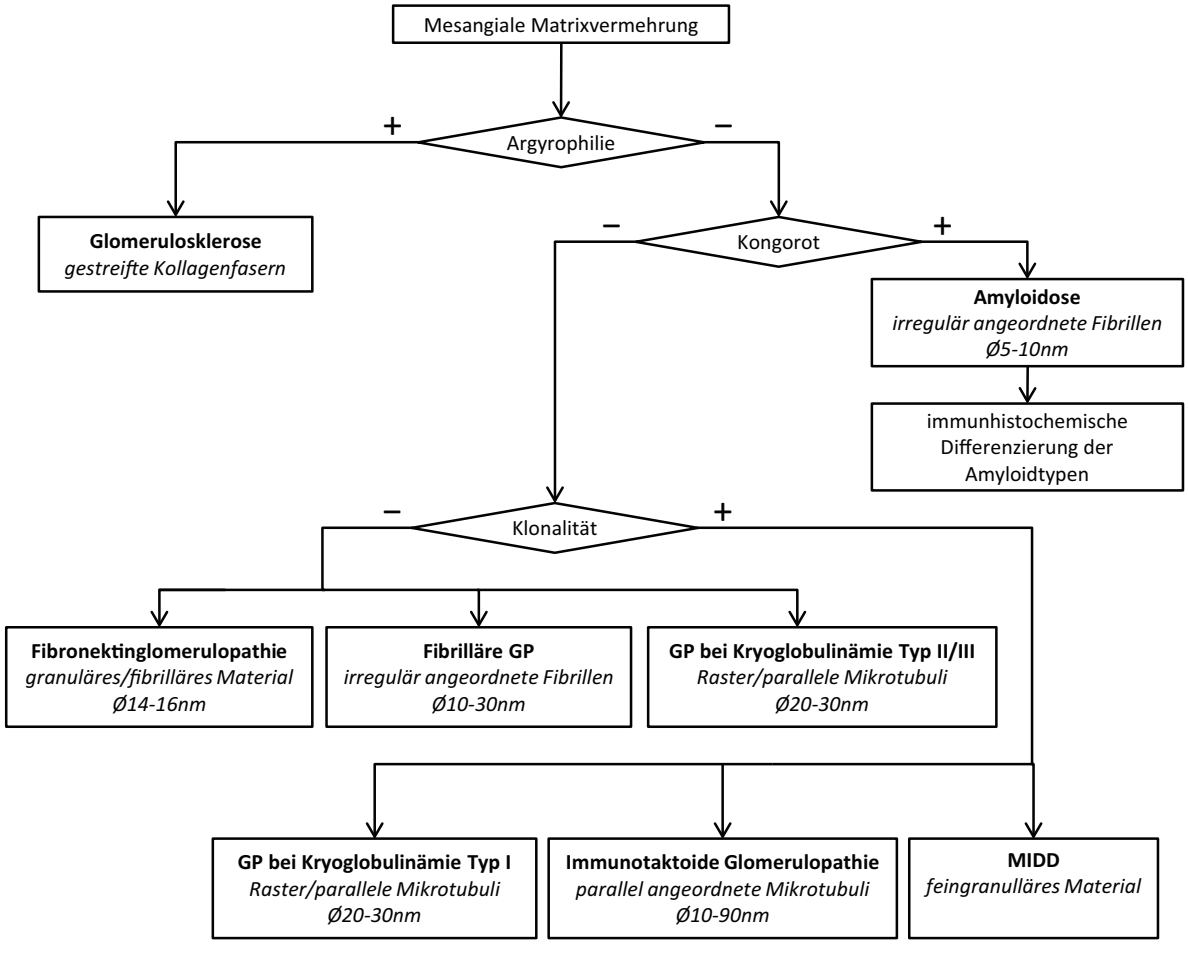



**Abb. 11.1** Differenzialdiagnose der Erkrankungen mit organisierten Ablagerungen (modifiziert nach [79]). *GP* Glomerulopathie; *MIDD* „monoclonal immunoglobulin deposition disease", Leicht- und Schwerkettennephropathie

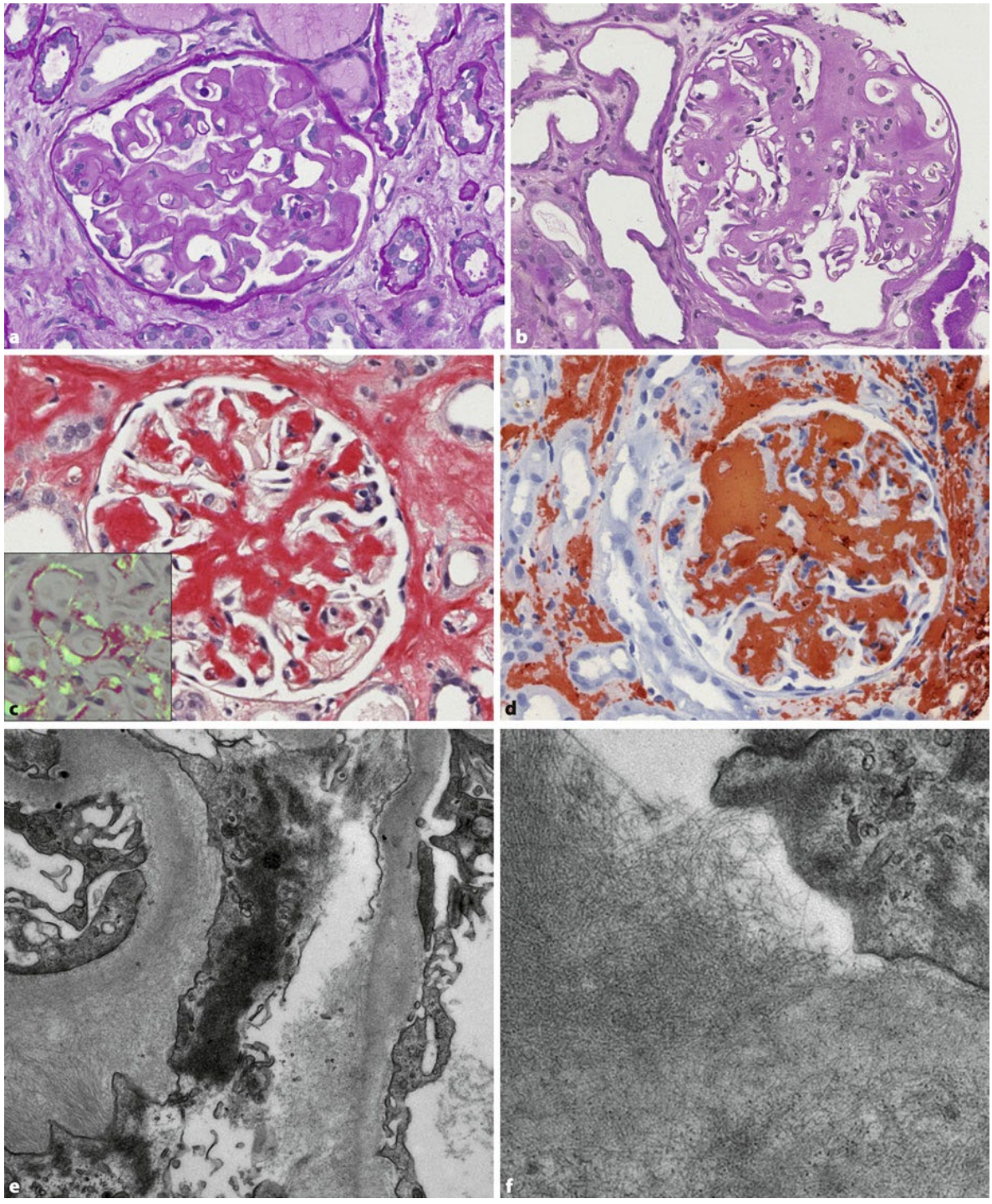



**Abb. 11.2a–f** Amyloidose. **a,b** Amyloidablagerungen im Mesangium und bei AL-Amyloidose typischerweise auch entlang der glomerulären Basalmembran (**a**). **c** Kongorotfärbung und die charakteristische grüne Farbe im polarisierten Licht (*Inset*). **d** Monoklonaler Charakter der abgelagerten Leichtketten (hier Leichtkette λ). **e,f** Ultrastrukturelles Bild mit zufällig angeordneten 5–10 nm breiten Fibrillen

*Elektronenmikroskopie:* Elektronenmikroskopisch bildet Amyloid – unabhängig vom Amyloidtyp und von der Lokalisation – unverzweigte, 5–10 nm durchmessende und 30–1000 nm lange, irregulär zueinander angeordnete Fibrillen (s. Abb. 11.2). Im Bereich der glomerulären Basalmembran kann es zur Ausbildung von kuppenähnlichen Anhäufungen der Amyloidfibrillen (*Spiculae*) kommen. Diese sind bei 44 % der AL-Amyloidosen, aber nur bei 5 % der AA-Amyloidosen zu finden [68].

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Eine Proteinurie ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Regel bereits vorhanden. Für fortgeschrittene Fälle ist ein nephrotisches Syndrom typisch. Das Ausmaß der Proteinurie ist signifikant erhöht bei einem diffusen Befall der Glomeruli [40]. Eine geringgradige Hämaturie ist möglich. In zwei Drittel der Fälle liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Einschränkung der Nierenfunktion vor. Das klinische Gesamtbild kann durch extrarenale Manifestationen der Amyloidose wie Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Polyneuropathie, Hepatosplenomegalie bestimmt werden. Solange keine weiteren Organbeteiligungen (v. a. des kardiovaskulären Systems) vorliegen, stellt die Nierentransplantation eine therapeutische Option dar. Die Rekurrenz der Amyloidose in einem Nierentransplantat wird hauptsächlich durch die zugrunde liegende Form der Amyloidose und deren Behandlung (Stammzelltransplantation bei AL-Amyloidose, duale Leber- und Nierentransplantation bei familiärer Amyloidose, Colchicinbehandlung bei familiärem Mittelmeerfieber usw.) bestimmt [78].

**Differenzialdiagnose.** Eine Amyloidose ist bei jeder neu festgestellten Proteinurie differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen. Beim Vorliegen von Ablagerung einer amorphen leicht PAS-positiven Substanz kann es sich auch um andere Erkrankungen handeln [37]. Interstitielle bzw. glomeruläre Ablagerungen kollagenreicher extrazellulärer Matrix können im Rahmen einer Glomerulosklerose auftreten. Diese Matrixanteile mit hohem Kollagengehalt sind im Gegensatz zu Amyloid jedoch in der Versilberung anfärbbar, Kongorot-negativ und besitzen ultrastrukturell nicht die typische Erscheinung vom Amyloid.

Eine Leichtkettennephropathie (s. u.) ist ähnlich wie die AL-Amyloidose auch durch Ablagerungen monoklonaler Immunglobulinleichtketten gekennzeichnet. Bei Leichtkettennephropathie wird allerdings kein Amyloid ausgebildet; die Ablagerungen sind daher Kongorot-negativ und weisen elektronenmikroskopisch keinen fibrillären, sondern einen granulären Charakter auf. Bei der sog. fibrillären Glomerulopathie lagern sich ebenfalls unverzweigte, zufällig angeordnete Fibrillen ab, deren Durchmesser mit 10–30 nm über dem Durchmesser von Amyloidfibrillen liegt. Diese Ablagerungen bestehen aus polyklonalen (in 90 % IgG) Immunglobulinen und Komplement C3 mit begleitenden amorphen osmiophilen Depositen. Die Kongorotfärbung fällt auch hier negativ aus. Die immunotaktoide Glomerulopathie weist dickere (10–90 nm) und mikrotubuläre, fokal parallel angerichtete Ablagerungen mit Immunglobulinmitbeteiligung auf.

Bei der Fibronektinglomerulopathie (s. auch Kap. 8) handelt es sich um eine autosomal-dominante familiäre Erkrankung mit ausgeprägten glomerulären, 12–16 nm durchmessenden Ablagerungen von Fibronektin und anderen Matrixanteilen. Abbildung 11.1 präsentiert einen Algorithmus der Differenzialdiagnose bei Erkrankungen mit organisierten Ablagerungen [79].

## Leicht- und Schwerkettennephropathie

**Definition.** Die Leicht- und Schwerkettennephropathie (engl. „light" bzw. „heavy chain deposition disease"; LCDD bzw. HCDD oder als Überbegriff „monoclonal immunoglobulin deposition disease", MIDD) sind durch Ablagerungen der jeweiligen Teilkette eines monoklonalen Immunglobulins entlang der glomerulären und tubulären Basalmembran sowie entlang der Plasmamembranen der glatten Muskelzellen der prä- und postglomerulären Gefäße gekennzeichnet [86]. Im Gegensatz zur Amyloidose, kryoglobulinämischen, fibrillären oder immunotaktoiden Glomerulopathien, werden bei der Leicht- und Schwerkettennephropathie keine fibrillären oder mikrotubullären Strukturen ausgebildet.

**Epidemiologie.** Die Inzidenz der Leicht- und Schwerkettennephropathie ist nicht bekannt. Autopsieserien demonstrierten diese Erkrankungen in etwa 3–5 % der Patienten mit multiplem Myelom [38, 44]. Eine neuere Untersuchung von Nierenbiopsien von Patienten mit multiplem Myelom fand eine Leicht- bzw. Schwerkettennephropathie in 20 % bzw. 1 % der Fälle; ein Mischbild von Leicht- und Schwerkettennephropathie lag in weiterem 1 % der Fälle vor [66].

**Ätiologie und Pathogenese.** Die Leichtkettennephropathie entsteht durch Ablagerung monoklonaler Leichtketten im Bereich der Basalmembranen. In-vitro-Versuche zeigten, dass die aberranten Leichtketten in Mesangialzellen eine erhöhte Produktion der extrazellulären Matrix induzieren; dies kann eine potenzielle Erklärung für den nodulären Umbau des Mesangiums sein [90].

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Das mikroskopische Bild der Leicht- bzw. Schwerkettennephropathie ist variabel. Oft tritt eine Glomerulosklerose mit nodulärem Charak-

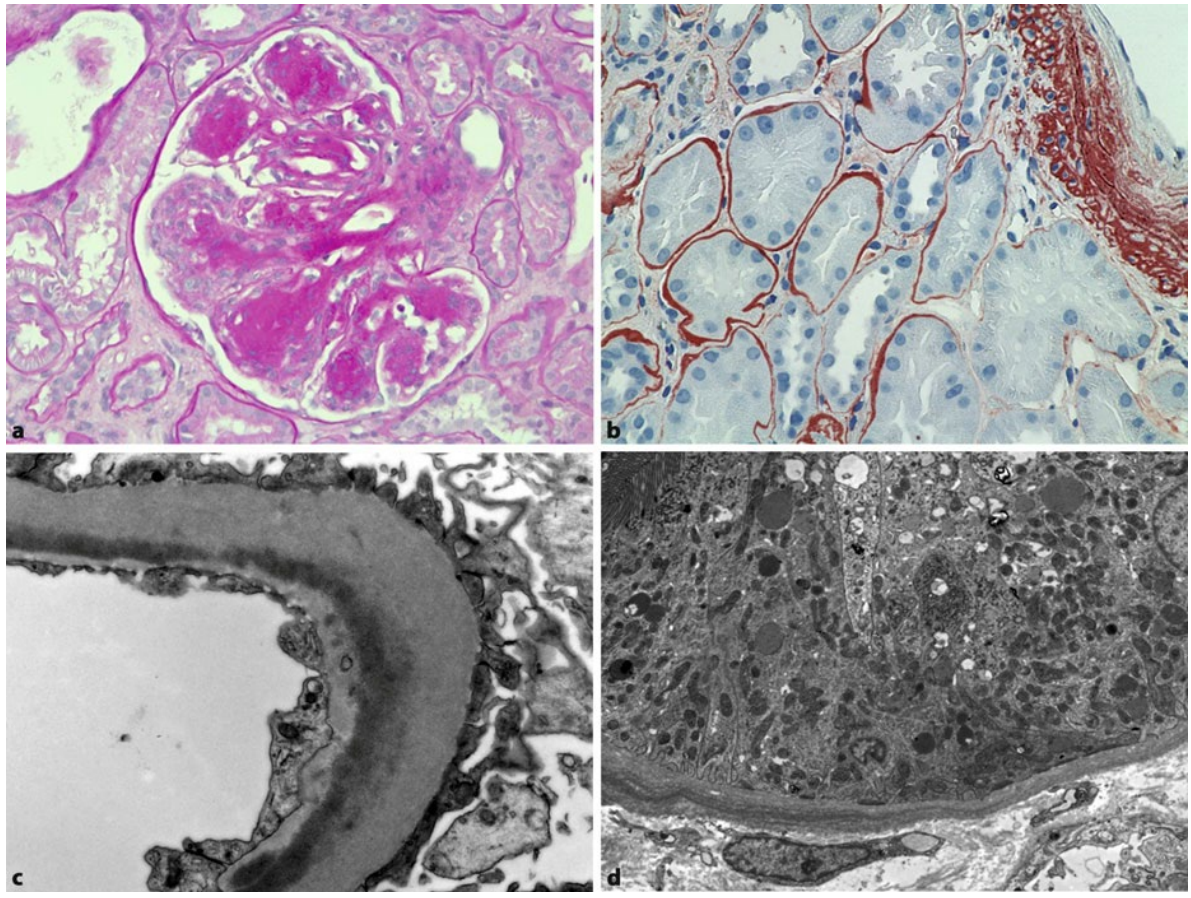



**Abb. 11.3a–d** Leichtkettennephropathie. **a** Hypozelluläre noduläre mesangiale Matrixvermehrung. **b** Immunhistochemischer Nachweis von Leichtkettenablagerungen entlang der Basalmembranen und Plasmamembranen der glatten Muskelzellen der Gefäße (hier Leichtkette κ). **c,d** Ultrastruktur der Ablagerungen entlang der glomerulären (**c**) und tubulären (**d**) Basalmembranen



ter auf (Abb. 11.3). Die mesangiale Matrixvermehrung in diesen Noduli kann mit einer diskreten Vermehrung mesangialer Zellen einhergehen. Das abgelagerte Material ist unterschiedlich stark PAS-positiv und färbt sich im Gegensatz zu Amyloid in der Kongorothistochemie nicht an [83, 102]. Es kann ein an die noduläre diabetische Glomerulosklerose erinnerndes Bild entstehen. Andererseits kann eine endokapilläre Zellvermehrung zusammen mit einer Lobulierung der Glomeruli zu einem Bild führen, das einer membranoproliferativen Glomerulonephritis ähnlich ist.

Ferner lagern sich die monoklonalen Leichtketten in den tubulären Basalmembranen und in den Wänden der Arterien und Arteriolen ab, wodurch eine prominente PAS-positive Nachzeichnung der tubulären Basalmembranen und der Plasmamembranen der glatten Muskelzellen entsteht. Eine Verbreiterung der glomerulären Basalmembran ist mikroskopisch oft nicht erkennbar.

Anders als bei der Myelomniere (s. u.), entstehen bei der Leichtkettennephropathie keine intratubulären Präzipitate der ausgeschiedenen Leichtketten. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer Tubulusatrophie und einer interstitiellen Vernarbung, die von einem unspezifischen Entzündungsinfiltrat begleitet werden.

*Immunhistochemie:* Der monoklonale Ursprung der abgelagerten Leicht- oder Schwerketten ist immunhistochemisch nachweisbar. In der Mehrheit der Fälle wird eine Ablagerung der Immunglobulinleichtkette κ demonstriert. Typischerweise findet sich eine lineare Positivität für die jeweilige Leicht- bzw. Schwerkette entlang der glomerulären und tubulären Basalmembranen, im Mesangium sowie entlang der Plasmamembranen der glatten Muskelzellen der Gefäße (s. Abb. 11.3). Die Erkrankung kann darüber hinaus mit einer glomerulären Positivität für Komplementfaktoren verbunden sein.

*Elektronenmikroskopie:* Elektronenmikroskopisch erscheinen die Ablagerungen als feingranuläres elektrodenses Material im Bereich des Mesangiums und inner-

halb der Basalmembranen. In der glomerulären Basalmembran entsteht an der Grenze zwischen Lamina densa und Lamina rara interna ein fast pathognomonisches bandförmiges Ablagerungsmuster (s. Abb. 11.3). Im Gegensatz zur Amyloidose bzw. zur immunotaktoiden Glomerulopathie (s. u.) lassen sich ultrastrukturell bei einer Leicht- bzw. Schwerkettennephropathie typischerweise keine fibrillären oder tubulären Strukturen nachweisen. Im Einzelfall können jedoch ultrastrukturell auch fibrilläre Ablagerungen nachweisbar sein [66, 102].

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Typischerweise liegt bei Diagnosestellung eine Proteinurie und eine unterschiedlich ausgeprägte Niereninsuffizienz vor [83]. Mikrohämaturie wird in etwa 20 % der Fälle festgestellt. Bei einem prominenten Befall der Tubuli kann eine tubuläre Dysfunktion im Vordergrund stehen. Das gleichzeitige Auftreten einer Myelomniere verschlechtert die Prognose [54].

**Differenzialdiagnose.** Aufgrund des variablen mikroskopischen Bilds kommen bei der Leicht- und Schwerkettennephropathie differenzialdiagnostisch verschiedene andere Entitäten in Betracht (vgl. Abb. 11.1). In der Regel muss die Erkrankung gegen Amyloidose, fibrilläre und immunotaktoide Glomerulopathie, membranoproliferative Glomerulonephritis und diabetische Glomerulosklerose abgegrenzt werden. Die Unterscheidung zur Amyloidose erfolgt mit Hilfe der Kongorotfärbung und des ultrastrukturellen Nachweises von Amyloidfibrillen. Fibrilläre und immunotaktoide Glomerulopathie weisen elektronenmikroskopisch im Gegensatz zur Leicht- und Schwerkettennephropathie Fibrillen bzw. Mikrotubuli auf; eine Monoklonalität der Ablagerungen ist bei der fibrillären und immunotaktoiden Glomerulopathie nicht immer gegeben. Eine Koinzidenz der Leichtkettennephropathie mit AL-Amyloidose und/oder Myelomniere ist möglich [56].

Bei der membranoproliferativen Glomerulonephritis finden sich im Glomerulus ultrastrukturell granuläre subendotheliale und ggf. zusätzlich auch intramembranöse und subepitheliale Immunkomplexablagerungen ohne Nachweis der für die Leicht- und Schwerkettennephropathie typischen feingranulären Nachzeichnung der tubulären und glomerulären Basalmembranen.

Eine diabetische Glomerulosklerose kann durch die mesangiale Matrixvermehrung und verbreiterte Basalmembranen mikroskopische Ähnlichkeiten mit der Leicht- und Schwerkettennephropathie aufweisen. Die Schwerkettennephropathie kann zusätzlich – ähnlich wie die diabetische Glomerulosklerose – prominente IgG-Ablagerungen entlang der glomerulären Basalmembran zeigen. Bei diabetischer Glomerulopathie lassen sich jedoch auch weitere Plasmabestandteile (v. a. Albumin) entlang der glomerulären Basalmembran nachweisen und es fehlen die für die Leicht- und Schwerkettennephropathie typischen feingranulären Ablagerungen entlang der bei diabetischer Nephropathie verbreiterten Basalmembran.

## Kryoglobulinämische Glomerulonephritis

**Definition.** Kryoglobuline sind Immunglobuline mit der Eigenschaft, in Kälte reversibel zu präzipitieren [53]. Eine kryoglobulinämische Glomerulonephritis entsteht als Folge glomerulärer Ablagerung von Kryoglobulinen.

**Epidemiologie.** Die Inzidenz der Kryoglobulinämie ist unbekannt. Eine Nierenbeteiligung entwickelt sich bei etwa der Hälfte der Patienten mit bekannter Kryoglobulinämie Typ II (s. u.). Eine kryoglobulinämische Nephropathie bei Kryoglobulinämie Typ I oder III (s. u.) ist weniger häufig. Frauen sind 3-mal häufiger als Männer betroffen [25].

**Ätiologie und Pathogenese.** In Abhängigkeit von ihrer Klonalität werden 3 Kategorien von Kryoglobulinen unterschieden: Typ-I-Kryoglobuline sind monoklonale Kryoglobuline, d. h. Paraproteine (meistens IgG oder IgM). Typ-II-Kryoglobuline sind ebenfalls Paraproteine (in der Regel IgM), die, ähnlich wie der Rheumafaktor, das Fc-Fragment von polyklonalem IgG binden. Typ-III-Kryoglobuline sind polyklonale Immunglobuline der Klasse M, die mit anderen polyklonalen Immunglobulinen Immunkomplexe bilden [13]. Monoklonale (d. h. Typ I) Kryoglobulinämie tritt bei Patienten mit Plasmazelldyskrasien auf und verursacht ein Hyperviskositätssyndrom mit Obliteration der akralen Mikrozirkulation. Gemischte (d. h. Typ II und III) Kryoglobulinämie hat hingegen eine starke Assoziation mit viralen (Hepatitis B und C, HIV, CMV, EBV) und bakteriellen Infektionen sowie mit Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom), kann jedoch auch bei hämatologischen Malignomen auftreten [85]. Etwa 90 % der Patienten mit gemischter Kryoglobulinämie weisen eine HCV-Infektion auf [24]. Die Beteiligung innerer Organe, die bei gemischter Kryoglobulinämie beobachtet wird, lässt sich durch die kältebedingte Präzipitation der Kryoglobuline und die anschließende Obliteration der kleinen Gefäße nicht erklären. Offensichtlich wird die Präzipitation in der Niere durch die Hämokonzentration während der glomerulären Ultrafiltration begünstigt [2]. Bei der gemischten Kryoglobulinämie Typ II ist die Ablagerung von Immunkomplexen aus IgM und IgG mit Komplementfaktoren in den glomerulären Kapillaren pathophysiologisch bedeutsam [92]. Die Immunkomplexe werden von zirkulierenden Entzündungszellen und intrinsischen

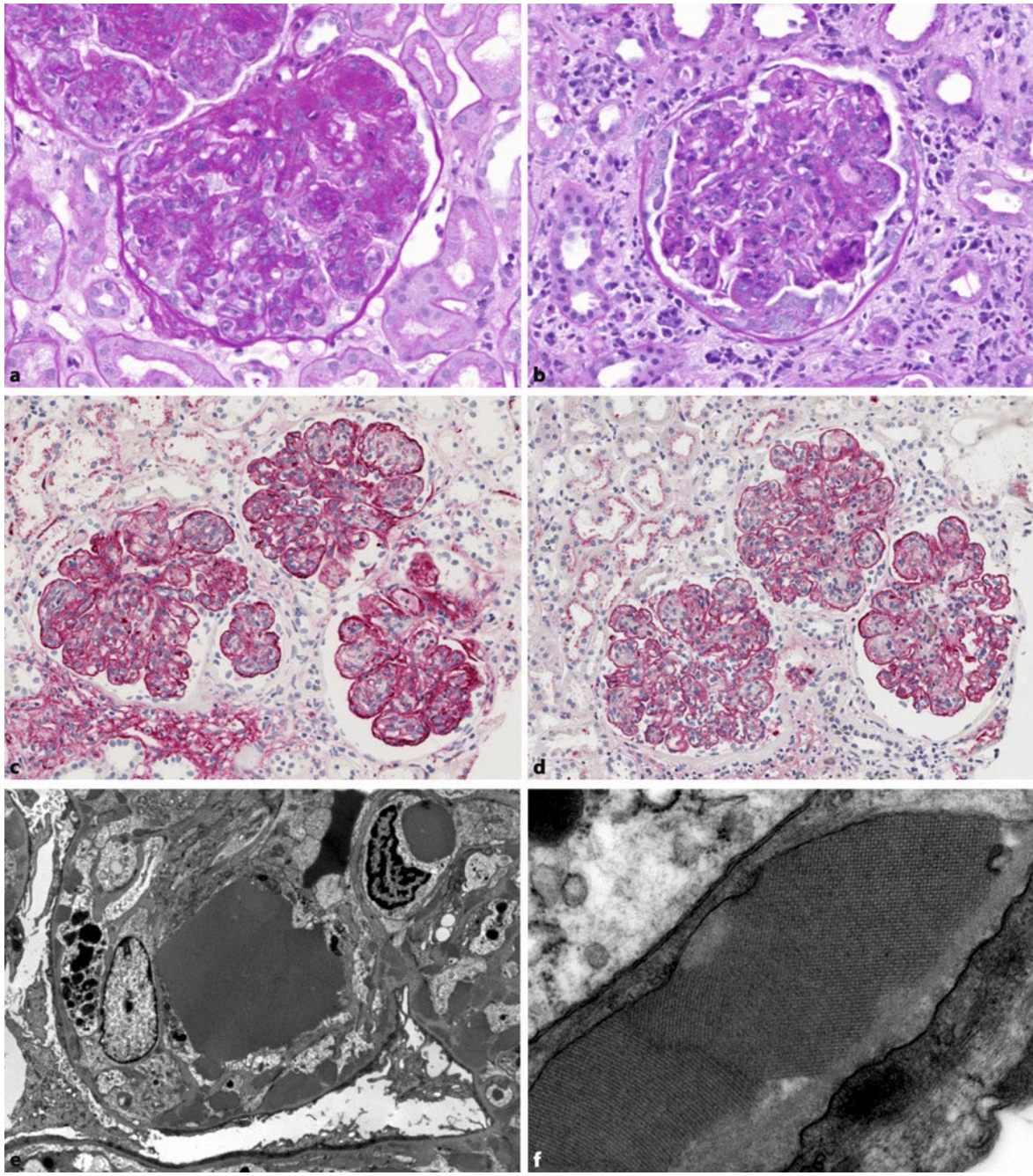



**Abb. 11.4a–f** Kryoglobulinämische Glomerulopathie. **a,b** Mesangiale und endokapilläre Zellvermehrung und doppelkonturierte Basalmembranen. **c,d** Ablagerungen von IgM (**c**) und C3 (**d**) entlang der glomerulären Basalmembran und im Mesangium. **e,f** Ultrastruktur der endokapillären und subendothelialen Kryoglobulinablagerungen mit einem rasterförmigen Muster

glomerulären Zellen erkannt und fördern eine lokale Produktion von Entzündungsmediatoren [2]. Ferner wird die in den Immunkomplexen enthaltene RNA des Hepatitis-C-Virus durch den *„toll-like" Rezeptor 3* (TLR3) auf Muskelzellen präglomerulärer Gefäße und Mesangialzellen erkannt und trägt somit zur Entzündung bei [114].

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Die Ablagerung von Kryoglobulinen führt i. d. R. zu einer membranoproliferativen Glomerulonephritis (s. auch Kap. 9). Intrakapillär ist eine Infiltration durch Monozyten/Makrophagen und Endothelschwellung sichtbar (Abb. 11.4). Weniger häufig werden prominente intrakapilläre hyalinähnliche Thrombi aus Immunglobulinen beobachtet. Segmentale

glomeruläre Nekrosen und extrakapilläre Proliferate können vorkommen. Arterien und Arteriolen können Kryoglobulinablagerungen subendothelial und in der Media aufweisen. Die subendotheliale Kryoglobulinablagerung kann durch Komplementaktivierung eine Endarteriitis induzieren, die einer Endothelialitis, wie sie bei vaskulärer Rejektion eines Allotransplantats beobachtet wird, ähnelt.

*Immunhistochemie:* Das immunhistochemische Bild korreliert mit der Zusammensetzung der Kryoglobuline. Bei Kryoglobulinämie Typ I lässt sich der monoklonale Charakter der Ablagerungen nachweisen. Bei Typ-II- und -III-Kryoglobulinämie färben sich die Depots für IgG und IgM an (s. Abb. 11.4). Eine Leichtkettenrestriktion lässt sich in der Regel aufgrund der Polyklonalität der kopräzipitierten IgG-Moleküle nicht nachweisen. In den Ablagerungen finden sich wechselnd stark auch die Komplementfaktoren C1q und C3.

*Elektronenmikroskopie:* Elektronenmikroskopisch treten Kryoglobulinablagerungen in unterschiedlichen glomerulären Lokalisationen (intrakapillär, subepithelial, subendothelial oder mesangial) und in unterschiedlicher Form auf. Charakteristischerweise besitzen diese ein rasterförmiges Muster oder eine kurze mikrotubuläre Struktur mit einem Durchmesser von 20–30 nm (s. Abb. 11.4).

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Zu den häufigsten Manifestationen einer Kryoglobulinämie gehören leukozytoklastische Vaskulitis der Haut mit Purpura, Arthralgien und Schwäche. Zu der vielfältigen extrarenalen Symptomatik wird auf Übersichtsartikel verwiesen [25, 85]. Die kryoglobulinämische Nephropathie manifestiert sich in der Regel als rekurrente Hämaturie mit Proteinurie (oft mit nephrotischem Ausmaß) und unterschiedlich ausgeprägte Niereninsuffizienz. Verlauf und Prognose werden durch die zugrunde liegende Erkrankung und deren Therapie bestimmt. Die Prognose ist schlechter bei malignen Erkrankungen und beim Vorliegen einer Nieren- oder Leberinsuffizienz [26].

Die Erkrankung rezidiviert in Abhängigkeit von der Grunderkrankung bei etwa einer Hälfte der Nierentransplantierten; die zur Verfügung stehenden Fallzahlen sind jedoch niedrig [78].

**Differenzialdiagnose.** Bei einer membranoproliferativen Glomerulonephritis ist eine Kryoglobulinämie-assoziierte Ätiologie zu erwägen. Da die gemischte Kryoglobulinämie (d. h. Typ II und III) typischerweise, wie die idiopatische membranoproliferative Glomerulonephritis, auch mit Ablagerungen von IgG, IgM, C1q und C3 einhergeht, kann die Diagnose einer kryoglobulinämischen Nephropathie ultrastrukturell anhand rasterförmiger oder mikrotubulärer Struktur der Immunglobulindeposite erfolgen.

Bei Nierenbefall durch eine monoklonale Kryoglobulinämie (d. h. Typ I) zeigen glomeruläre Basalmembranen, ähnlich wie bei einer Leichtkettennephropathie, eine Positivität für eine der Leichtketten (vgl. Abb. 11.1). Im Gegensatz zur Leichtkettennephropathie kommt es bei der kryoglobulinämischen Nephropathie zu keiner linearen Ablagerung der Leichtketten entlang der tubulären Basalmembranen.

Elektronenmikroskopisch können große subepitheliale Kryoglobulinablagerungen auch an sog. „humps", die sonst für die postinfektiöse Glomerulonephritis typisch sind, erinnern. Die letztere Erkrankung geht jedoch in der Regel nicht mit einem membranoproliferativen Bild einher. Außerdem zeigen die „humps" der postinfektiösen Glomerulonephritis eine kräftige C3-Positivität und färben sich nicht oder nur schwach für IgM und C1q an, die sich wiederum besonders kräftig bei einer kryoglobulinämischen Glomerulonephritis darstellen.

Die Präzipitate von Kryoglobulinen können eine mikrotubuläre Struktur einnehmen und somit einer immunotaktoiden Glomerulopathie ultrastrukturell ähnlich sein. Bei laborchemischem Nachweis einer Kryoglobulinämie ist in solchen Fällen die Diagnose einer kryoglobulinämischen Nephropathie zu stellen.

## Immunotaktoide Glomerulopathie

**Definition.** Die immunotaktoide Glomerulopathie ist charakterisiert durch Ablagerung von parallel angeordneten kristallinen Strukturen mit einer tubulären Architektur. Als die Erkrankung 1980 von Schwartz und Lewis erstmals beschrieben wurde, wurde der Begriff „taktoide" in Analogie zu den linearen, taktoiden, Präzipitaten von Hämoglobin S, die bei Patienten mit einer Sichelzellanämie während der Sichelzellkrisen auftreten, verwendet [94]. Die Abgrenzung der immunotaktoiden gegenüber der fibrillären (s. u.) Glomerulopathie ist im Hinblick auf die Pathogenese und klinische Relevanz noch nicht allgemein akzeptiert [47, 95]. Wegen ihrer unterschiedlichen ultrastrukturellen Erscheinung und klinischen Merkmalen [88] beschreiben wir diese zwei Entitäten im Folgenden getrennt.

**Epidemiologie.** Die immunotaktoide Glomerulopathie ist eine sehr seltene Erkrankung. In einer größeren Studie nahm sie 0,6 ‰ aller Eigennierenbiopsien ein [88]. Der Inzidenzgipfel liegt bei 60 Jahren [12, 27].

**Ätiologie und Pathogenese.** Die immunotaktoide Glomerulopathie zeigt in 67 % der Fälle eine Assoziation mit einer monoklonalen Gammopathie [88]. Die ultrastrukturelle Ähnlichkeit der Ablagerungen mit der

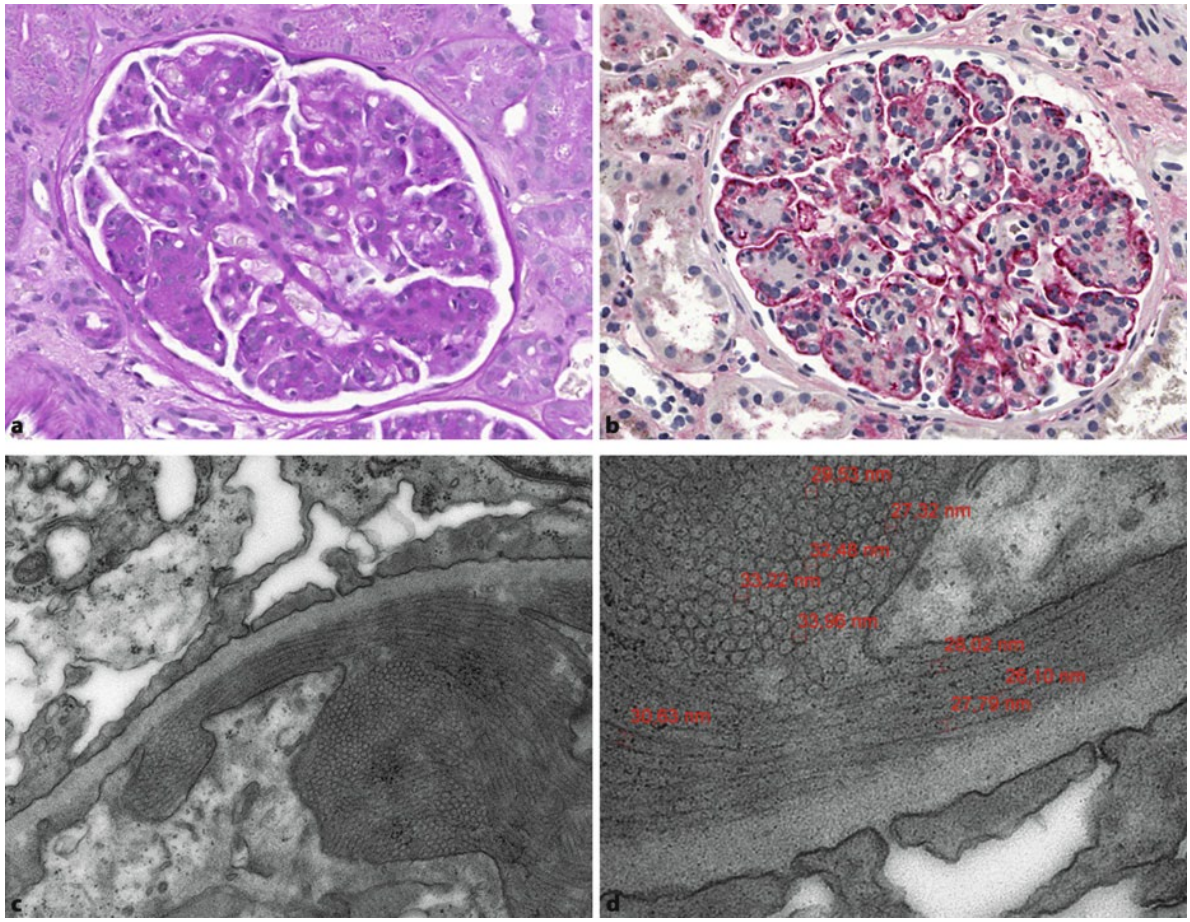



**Abb. 11.5a–d** Immunotaktoide Glomerulopathie. **a** Bild einer membranoproliferativen Glomerulonephritis. **b** Immunhistochemischer Nachweis von C3 im Mesangium und entlang der glomerulären Basalmembran. **c,d** Für die immunotaktoide Glomerulopathie typische 10–90 nm breite tubuläre Strukturen entlang der glomerulären Basalmembran



kryoglobulinämischen Nephropathie lässt vermuten, dass auch in der Pathogenese der immunotaktoiden Glomerulopathie ein monotypisches Immunglobulin involviert ist.

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Ähnlich wie bei der fibrillären Glomerulopathie (s. u.) kommen bei der immunotaktoiden Glomerulopathie Ablagerungen einer leicht PAS-positiven Substanz im Bereich des Mesangiums und der Basalmembran zur Darstellung (Abb. 11.5). Diese ist argyrophob und in der Kongorot- bzw. Thioflavin-A-Färbung negativ. Darüber hinaus kann eine endokapilläre Hyperzellularität vorkommen, so dass das mikroskopische Bild einer membranoproliferativen Glomerulonephritis vorliegt.

*Immunhistochemie:* Die meisten Fälle weisen Anfärbbarkeit für IgG und C3 im Mesangium und entlang der glomerulären Basalmembran auf (s. Abb. 11.5). In etwa 70 % der Fälle lässt sich eine monoklonale Restriktion des abgelagerten Immunglobulins nachweisen [88].

*Elektronenmikroskopie:* Die Diagnose einer immunotaktoiden Glomerulopathie kann nur mit einer ultrastrukturellen Untersuchung gestellt werden. Charakteristisch sind parallel angeordnete Mikrotubuli mit einem hellen Lumen und einem Durchmesser von 10–90 nm, die überwiegend im Mesangium, im geringeren Ausmaß auch entlang der glomerulären Basalmembran lokalisiert sind (s. Abb. 11.5) [1]. Extraglomeruläre Ablagerungen werden nicht beobachtet.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Bei der Diagnosestellung haben die Patienten eine Proteinurie, in der Regel im nephrotischen Ausmaß, und eine normale oder eingeschränkte Nierenfunktion [88, 12]. Mikrohämaturie ist ein häufiges Symptom. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sind nur Berichte mit geringer Fallzahl verfügbar. Die mediane Zeit bis zur Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz betrug in einer Serie 17,2 Monate [88]. In einer anderen Studie mit 14 Patienten war durch Im-

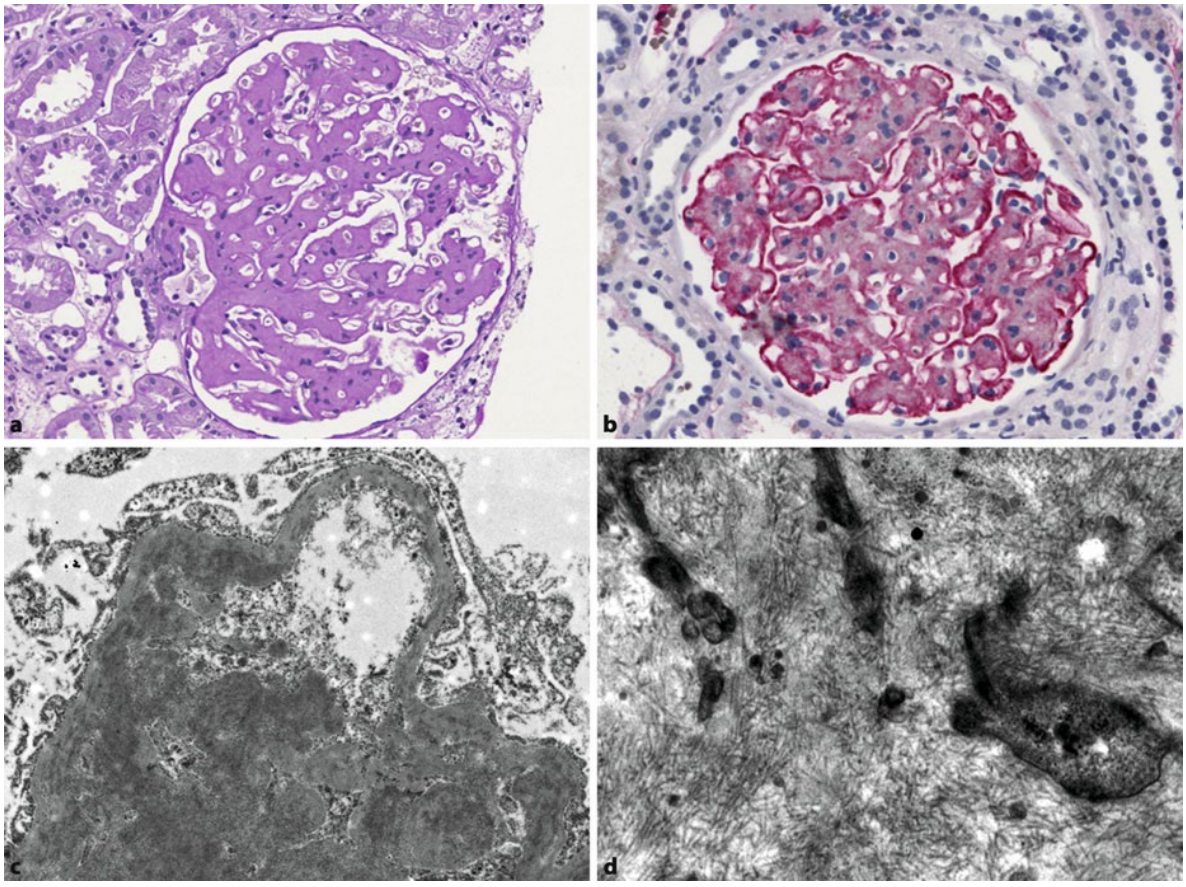



**Abb. 11.6a–d** Fibrilläre Glomerulopathie. **a,b** Hypozelluläre mesangiale Matrixvermehrung (**a**) und (**b**) Ablagerungen von Immunglobulinen und Komplementfaktoren entlang der glomerulären Basalmembran und im Mesangium (hier exemplarisch IgG). **c,d** Fibrillen mit einer zufälligen Anordnung und einem Durchmesser von 10–30 nm

munsuppression eine zumindest partielle Remission der Proteinurie in 10 von 12 therapierten Patienten zu erreichen; nach 54 Monaten zeigten 8 Patienten eine chronische bzw. 2 eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz [12].

**Differenzialdiagnose.** Die wichtigste Differenzialdiagnose der immunotaktoiden Glomerulopathie ist die fibrilläre Glomerulopathie. Während sich die Fibrillendurchmesser beider Erkrankungen teilweise überlappen (10–90 nm bei der immunotaktoiden und 10–30 nm bei der fibrillären Glomerulopathie), ist die ultrastrukturelle Qualität der Fibrillen unterschiedlich. Ein elektroluzentes Lumen sowie eine parallele Anordnung der Fibrillen sind typisch für die immunotaktoide Glomerulopathie und fehlen bei der fibrillären Glomerulopathie, die durch zufällig angeordnete Fibrillen ohne Lumen gekennzeichnet ist.

Kryoglobuline können in Einzelfällen ebenfalls in einer mikrotubulären Form präzipitieren. Auch wenn hierbei ein der immunotaktoiden Glomerulopathie ähnliches Bild vorliegt, ist bei einer Kryoglobulinämie die Diagnose einer kryoglobulinämischen und nicht immunotaktoiden Glomerulopathie zu stellen.

Das mikroskopische Bild einer Fibronektinglomerulopathie kann einer immunotaktoiden Glomerulopathie ähneln. Immunhistochemisch lassen sich allerdings bei der Fibronektinglomerulopathie Ablagerungen von Fibronektin nachweisen und es fehlt der für die immunotaktoide Glomerulopathie typische Nachweis von IgG und C3 (s. auch Kap. 8).

## Fibrilläre Glomerulopathie

**Definition.** Eine fibrilläre Glomerulopathie ist durch Ablagerungen von zufällig angeordneten, unverzweigten Fibrillen mit einem Durchmesser von 10–30 nm gekennzeichnet. In diesen ist – anders als bei den Paraproteinämie-assoziierten Ablagerungskrankheiten – in

der Regel kein monoklonales Immunglobulin nachweisbar.

**Epidemiologie.** Die Erkrankung ist selten, jedoch häufiger als die immunotaktoide Glomerulopathie (s. o.) und wurde in einer Studie in 0,6 % aller Eigennierenbiopsien diagnostiziert [88]. Das mittlere Manifestationsalter beträgt 57 Jahre [12].

**Ätiologie und Pathogenese.** Die Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankung ist unbekannt. Es fehlt eine Assoziation mit B-Zell-Neoplasien wie bei den anderen Erkrankungen mit organisierten Ablagerungen (Amyloidose, Leichtkettennephropathie oder immunotaktoide Glomerulopathie) [37, 88].

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Mikroskopisch zeigen sich mesangiale Ablagerungen einer leicht PAS-positiven, argyrophoben Substanz, die im Gegensatz zur Amyloidose Kongorot-negativ ist (Abb. 11.6). Die peripheren glomerulären Basalmembranen sind häufig ebenfalls von der Fibrillenablagerung betroffen und daher verbreitert.

*Immunhistochemie:* In beinahe allen Fällen sind immunhistochemisch entlang der glomerulären Basalmembranen und im Mesangium granuläre Ablagerungen von IgG und C3 nachweisbar (s. Abb. 11.6) [88]. In etwa einer Hälfte der Fälle sind die Ablagerungen auch für andere Immunglobuline und C1q anfärbbar. Die abgelagerten Immunglobuline sind in der Regel polyklonal [88].

*Elektronenmikroskopie:* Im Mesangium sowie in der glomerulären Basalmembran sind ultrastrukturell zufällig angeordnete unverzweigte Fibrillen zu erkennen (s. Abb. 11.6). Ihr Durchmesser von 10–30 nm erlaubt die Unterscheidung von den dünneren (5–10 nm) Amyloidfibrillen [1].

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Die Erkrankung befällt fast ausschließlich Nieren und führt meistens zur Proteinurie mit unterschiedlich ausgeprägter Hämaturie. Die Nierenfunktion ist zum Zeitpunkt der Diagnose oft bereits eingeschränkt [88]. Die Abnahme der Nierenfunktion schreitet unaufhaltsam voran. Etwa die Hälfte der Patienten entwickelt eine terminale Niereninsuffizienz nach 2 Jahren [88]. Eine Therapie ist bislang unbekannt.

Obwohl eine Rekurrenz der Erkrankung im Nierentransplantat nach 2 Jahren beschrieben wurde, sind auch Transplantationen mir einer Rekurrenz erst nach 7 oder 9 Jahren bzw. ohne Rekurrenz dokumentiert [92].

**Differenzialdiagnose.** Ultrastrukturell sind die wichtigsten Differenzialdiagnosen Amyloidose und immunotaktoide Glomerulopathie (s. Abb. 11.1). Während die Amyloidose ebenfalls unverzweigte und zufällig angeordnete Fibrillen aufweist, ist ihr Durchmesser mit 5–10 nm kleiner als bei der fibrillären Glomerulopathie (10–30 nm). Die Abgrenzung gegenüber Amyloidose ist auch mit Hilfe der Kongorotfärbung möglich. Eine immunotaktoide Glomerulopathie ist im Unterschied zur fibrillären Glomerulopathie durch teilweise parallel angeordnete Fibrillen mit einem elektroluzenten Lumen gekennzeichnet.

Bei der Fibronektinglomerulopathie, die mikroskopisch und ultrastrukturell ähnlich wie die fibrilläre Glomerulopathie aussehen kann, ist in den Ablagerungen Fibronektin und nicht IgG nachweisbar (s. auch Kap. 8).

Aufgrund der unterschiedlich ausgeprägten Verbreiterung der glomerulären Basalmembranen und/oder der Mesangialfelder können mikroskopisch Ähnlichkeiten mit einer membranösen oder membranoproliferativen Glomerulonephritis entstehen. Bei diesen zwei Erkrankungen sind immunhistochemisch und ultrastrukturell Immunkomplexe und keine Fibrillen nachweisbar.

Da die fibrilläre Glomerulopathie mit einer Positivität nicht nur für IgG und C3, sondern auch für andere Immunglobulinklassen und Komplementfaktoren im Mesangium und entlang der Basalmembranen einhergehen kann, kann sich durch dieses sog. „full-house-pattern" auch eine Ähnlichkeit mit einer Lupus-Glomerulonephritis ergeben. Auch hier ist zur Unterscheidung die ultrastrukturelle Untersuchung mit Nachweis von Fibrillen entscheidend.

## Myelomniere

**Definition.** Die sog. Myelomniere (engl. „myeloma cast nephropathy") ist eine Läsion distaler Tubuli und Sammelrohre, die bei Paraproteinämien als Folge toxischer und mechanischer Effekte der intratubulär präzipitierenden freien Leichtketten entsteht. Die Bezeichnung der freien Leichtketten im Urin als Bence-Jones-Proteinurie geht auf den englischen Arzt Henry Bence Jones zurück. Dieser beschrieb im Jahre 1847 als erster das im Urin ausgeschiedene Protein bei einem an multiplem Myelom erkrankten Patienten; vermutete jedoch ein Albuminderivat [49, 87].

**Epidemiologie.** Das mittlere Patientenalter bei Diagnosestellung einer Myelomniere beträgt 66 Jahre [66]; die Erkrankung wird aber durchaus auch im mittleren Erwachsenenalter beobachtet. In einer Autopsieserie konnte eine Myelomniere in etwa 30 % der an einer Plasmazelldyskrasie erkrankten Patienten festgestellt werden [38].

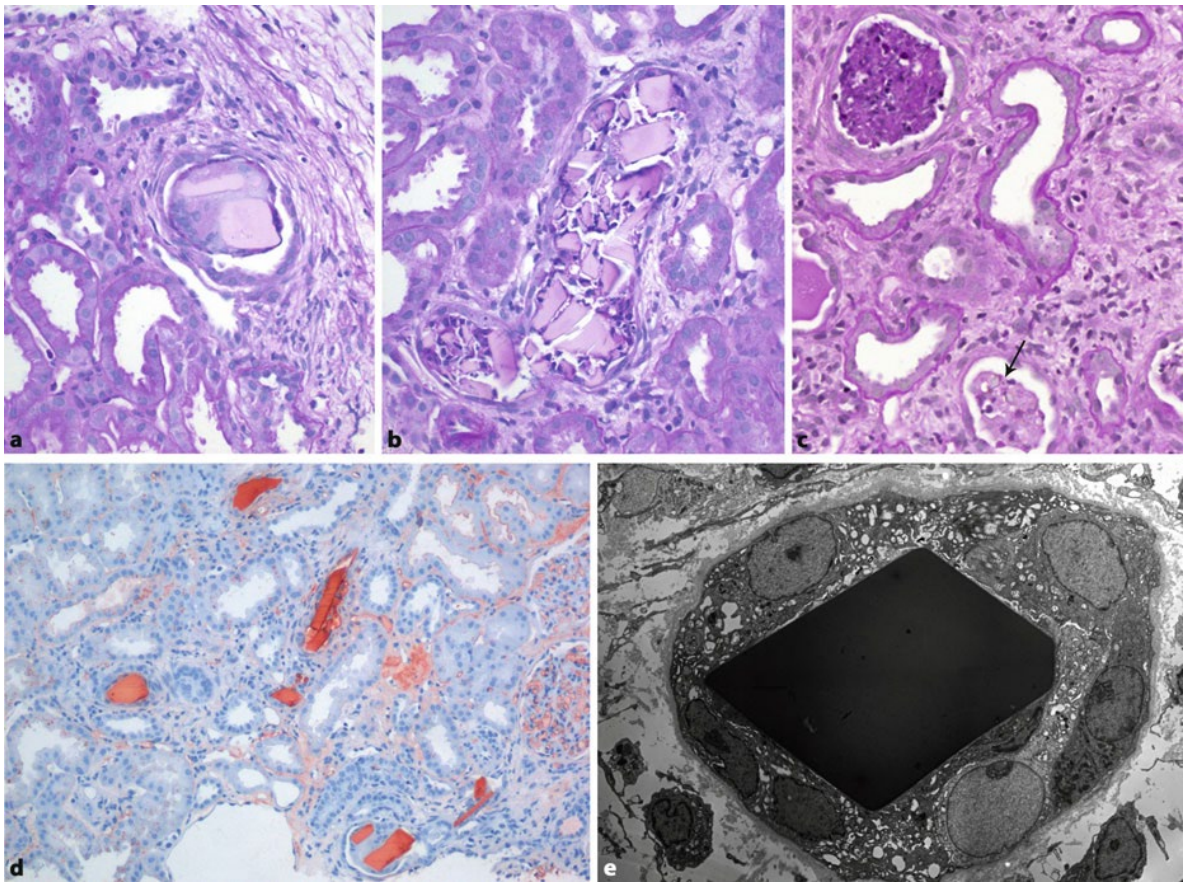



**Abb. 11.7a–e** Myelomniere. **a,b** Intratubuläre Leichtkettenpräzipitate mit umgebenden Makrophagen, mehrkernigen Riesenzellen und proliferierten Tubulusepithelien. **c** Weniger typische Manifestation mit Zelldetritus und Granulozyten in den Tubuluslumina und nur spärlichen Präzipitaten (*Pfeil*). **d** Immunhistochemischer Nachweis des monoklonalen Charakters der ausgefallenen Leichtketten (hier Leichtkette Lambda). **e** Ultrastrukturelles Erscheinungsbild eines intratubulär liegenden Präzipitates von Leichtketten

**Ätiologie und Pathogenese.** Freie Leichtketten kommen im Serum bei Gesunden nur in niedrigen Konzentrationen vor. Wegen ihres molekularen Gewichts von 20–40 kDa werden sie glomerulär filtriert und anschließend durch proximale Tubuluszellen aufgenommen und metabolisiert. Bei einer Paraproteinämie wird die Aufnahmekapazität der proximalen Tubuluszellen durch die überschüssigen Leichtketten überfordert. Die nichtresorbierten freien Leichtketten präzipitieren daher in der Anwesenheit des Tamm-Horsfall-Proteins in distalen Tubuli, wo sie durch mechanische und toxische Effekte zu einer Schädigung des Tubulusepithels führen [42, 91].

Jeder B-Zell-Klon produziert Immunglobuline, deren Leichtketten sich aufgrund der zufälligen Kombination von variablen (V) und junktionalen (J) Segmenten und der somatischen Hypermutation unterscheiden. Die auf diese Weise vorgegebene Aminosäurensequenz und posttranslationale Modifikationen bestimmen die chemischen Eigenschaften und den isoelektrischen Punkt (pI) der Leichtketten und beeinflussen somit ihre Eigenschaft, Präzipitate auszubilden [91]. Zu den weiteren Faktoren, die die Leichtkettenpräzipitation begünstigen, gehören Dehydratation, Hyperkalzämie, ein niedriger Urin-pH oder Cyclooxygenase-Inhibitoren [101].

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Charakteristisch sind die in den distalen Tubuli und in den Sammelrohren liegenden Präzipitate des Bence-Jones-Proteins, die als Zylinder (engl. „casts“) bezeichnet werden. Das ausgefallene Material weist eine kristalloide bzw. nadelförmige Kontur auf und ist schwach PAS-positiv, argyrophob und zeigt sich im polarisierten Licht als doppelbrechend (Abb. 11.7). Die Präzipitate können schwach kongorot sein. Sie sind in der Regel von mehrkernigen Makrophagen und proliferierten Epithelien umgeben. Begleitend kann ein unterschiedlich stark ausgeprägtes intra- und peritubuläres Infiltrat segmentkerniger Granulozyten

auftreten. Das umgebende Epithel weist neben einer Proliferation eine akute Schädigung mit Vakuolisierung auf.

*Immunhistochemie:* In der Regel lassen sich die monoklonalen Immunglobulinleichtketten Kappa oder Lambda nachweisen (s. Abb. 11.7). Auch andere Plasmabestandteile können in den Präzipitaten in geringem Ausmaß nachweisbar sein. Zu beachten ist, dass manche Antikörper für Leichtketten eine unterschiedlich starke unspezifische Reaktion aufweisen können. Es empfiehlt sich daher, die Diagnostik mit jeweils zwei Antikörpern, die unterschiedliche Epitope einer Leichtkette erkennen, durchzuführen.

*Elektronenmikroskopie:* Elektronenmikroskopisch zeigen sich die intratubulären Präzipitate als elektronendicht. Tubuluszellen können das präzipitierte Protein aufnehmen und in ihren Lysosomen speichern und degradieren. Eine ultrastrukturelle Untersuchung ist für die Diagnose einer Myelomniere per se nicht erforderlich, in der Differenzialdiagnostik hinsichtlich einer potenziellen Assoziation mit anderen Plasmazelldyskrasie-assoziierten Erkrankungen (wie Leichtkettennephropathie oder Amyloidose) jedoch hilfreich.



**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt meistens bereits eine unterschiedlich stark eingeschränkte Nierenfunktion vor. Ein akutes Nierenversagen (nicht selten das erste Symptom der Myelomniere oder des zugrunde liegenden Myeloms überhaupt) kann durch Dehydratation, nephrotoxische Medikamente (z. B. Cyclooxygenase-Inhibitoren), Kontrastmittel oder einen aufsteigenden Harnwegsinfekt ausgelöst werden. Da es sich nicht um eine glomeruläre, sondern um eine sog. Überlaufproteinurie handelt, sind die ausgeschiedenen Albuminmengen zu niedrig, um routinemäßig mit einem Urinstix, der Leichtketten nicht erfasst, entdeckt zu werden. Die Menge des ausgeschiedenen Proteins in Form von Leichtketten kann trotz des negativen Ausfalls einer Proteinmessung im Urin schon bei der Diagnosestellung sehr hoch sein. Eine wesentliche glomeruläre Proteinurie oder ein nephrotisches Syndrom werden nur dann beobachtet, wenn die Erkrankung auch mit einer Leichtkettennephropathie oder AL-Amyloidose oder mit einer degenerativen reaktiven fokal segmentalen Glomerulosklerose bei Nephrosklerose einhergeht [66]. Eine Niereninsuffizienz ist prognostisch ein schlechtes Zeichen [62]. Das mediane Überleben von Patienten mit der Diagnose einer Myelomniere beträgt 44 Monate [66].

**Differenzialdiagnose.** Intratubulär liegendes leicht PAS-positives proteinöses Präzipitat und segmentkernige Granulozyten kommen auch bei einem aufsteigenden Harnwegsinfekt oder bei einer ausgeprägten akuten Nekrose des Tubulusepithels vor. Ebenfalls findet man reichlich intratubulär liegendes Proteinmaterial bei hoher Proteinurie, in Endstadiumnieren oder bei Rhabdomyolyse. In allen diesen Fällen fehlen jedoch eine Leichtkettenrestriktion dieser Präzipitate und in der Regel die für die Myelomniere typischen Riesenzellen, die diese Präzipitate umgeben.

## Diabetische Nephropathie

**Definition.** Die diabetische Nephropathie ist ein Überbegriff für vielfältige chronische Nierenveränderungen, die bei einer diabetischen Stoffwechsellage oder einem manifesten Diabetes mellitus nach langer Zeit (meist Jahre) auftreten.

**Epidemiologie.** Etwa ein Drittel der Patienten mit Diabetes mellitus entwickelt eine diabetische Nephropathie. In Deutschland ist die diabetische Nephropathie mit 41 % die häufigste Ursache der terminalen Niereninsuffizienz [39].

**Ätiologie und Pathogenese.** An der Entstehung der diabetischen Nephropathie sind mehrere pathophysiologische Prozesse beteiligt [19, 93]. Die entscheidende, wenn auch nicht ausschließliche Rolle wird der Hyperglykämie bzw. den reaktiven Glukoseabbauprodukten wie Methylglyoxal zugeschrieben. Diese führen zu einer irreversiblen nichtenzymatischen Glykosylierung bzw. Modifizierung von Plasma- und Gewebeproteinen in der Form von sog. „advanced glycosylation endproducts“ (AGE), die eine Verzögerung des Umsatzes der mesangialen Matrix und der glomerulären bzw. der tubulären Basalmembran und somit eine Substanzanhäufung zur Folge haben. Ebenfalls verursacht Hyperglykämie eine erhöhte Produktion der mesangialen Matrix durch Mesangialzellen [36]. Einen weiteren Beitrag zur überschüssigen Produktion der extrazellulären Matrix leistet die Hyperglykämie-bedingte Stimulation der Proteinkinase C (PKC) mit konsekutiver Synthese und Sekretion des profibrotischen „transforming growth factor β1“ (TGF-β1) [28, 52, 115].

Hyperglykämie und die oft gleichzeitig vorhandene erhöhte Verfügbarkeit von freien Fettsäuren haben ein gesteigertes oxidatives Potenzial zur Folge, das mit einer erhöhten mitochondrialen Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) assoziiert ist [29]. Diese ROS führen zur Oxidation von Proteinen und Lipiden sowie zu DNA-Schäden [65, 103, 108]. Endotheldysfunktion mit verminderter NO- und gesteigerter Endothelin-1-Produktion haben eine Vasokonstriktion und degenerative Gefäßwandveränderungen zur Folge [77].

Glomeruläre Hypertension und Hyperfiltration resultieren unter anderem durch eine erhöhte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und tragen zur Entwicklung der Mikroalbuminurie bei. Ausscheidung von nativen und ROS-modifizierten (Lipo)Proteinen führt zum chronischen tubulointerstitiellen Schaden [46, 80]. Der ursächliche Zusammenhang mit der bei Diabetes mellitus beinahe gleichzeitig anzutreffenden arteriellen Hypertonie und einer Endotheldysfunktion ist noch nicht geklärt.

Genetische und möglicherweise andere Faktoren (z. B. Rauchen) beeinflussen den Zeitpunkt und das Ausmaß der diabetischen renalen Organkomplikation erheblich [18].

**Morphologie.** *Mikroskopie:* In frühem Stadium sind die Glomeruli vergrößert. Im weiteren Verlauf entwickeln sich allmählich eine Verbreiterung der glomerulären Basalmembran (GBM) sowie eine Vermehrung der mesangialen Matrix, oft mit Erhöhung der mesangialen Zellzahl (Abb. 11.8). Diese Veränderungen ergeben das Bild der diffusen diabetischen Glomerulosklerose, die später in einigen Patienten einen nodulären Charakter gewinnen kann und als noduläre diabetische Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson bezeichnet wird [51]. Diese nodulären Läsionen sind interkapilläre, aus vermehrter mesangialer Matrix bestehende, relativ zellarme Strukturen, die in der Versilberung eine Schichtung erkennen lassen. Sie gehen mit einer progredienten Obliteration des glomerulären Schlingenkonvolutes und/oder der Entwicklung von Mikroaneurysmen der glomerulären Kapillaren einher. Für fortgeschrittene Stadien sind sog. exudative Läsionen charakteristisch. Hierbei handelt es sich um unterschiedliche Formen der glomerulären Hyalinose (d. h. um Extravasate von Plasmaproteinen), die entweder im Bereich der Bowman-Kapsel (sog. „capsular drop“) oder der Peripherie des Schlingenkonvoluts (sog. „fibrin cap“) liegen (s. Abb. 11.8). Im Endstadium findet sich eine globale Glomerulosklerose. Eine Hyalinose der Arteriolen betrifft im Gegensatz zu arterieller Hypertonie nicht nur Vasa afferentia, sondern auch efferente Arteriolen (s. Abb. 11.8). Die degenerativen vaskulären und glomerulären Veränderungen erhöhen den Blutflusswiderstand und haben somit im Bereich des Tubulointerstitiums eine ischämische Tubulusatrophie und Fibrose zur Folge. Auch in den Arealen, wo noch keine Tubulusatrophie und Fibrose eingetreten sind, kommt es zur Entzündung, interstitiellen Matrixzunahme und Verbreiterung der tubulären Basalmembranen. Im proximalen Tubulusepithel sind Korrelate der glomerulären Permeabilitätsstörung in der Form von Protein- und Lipidtröpfchen zu finden. Eine ausgeprägte Glykosurie führt zur Glykogenspeicherung in proximalen Tubuluszellen, die dadurch einen klarzelligen Charakter gewinnen (Armanni-Ebstein-Zellen).

*Immunhistochemie:* Bei diabetischer Nephropathie kann man Ablagerungen von Plasmaproteinen entlang der verbreiterten tubulären und glomerulären Basalmembranen sowie im Bereich des Mesangiums erkennen (s. Abb. 11.8). Es handelt sich jedoch um keine Antigen-Antikörper-Depots, sondern um eine unspezifische physikalische Interaktion zwischen den Immunglobulinen und Komplementfaktoren auf der einen und den verstärkt glykosylierten und ladungsveränderten Komponenten der extrazellulären Matrix auf der anderen Seite. Hyalinotisch veränderte Arteriolen weisen eine Positivität für IgM und die Komplementfaktoren C1q und C3 auf. In späteren Stadien, die durch eine unselektive Proteinurie gekennzeichnet sind, kommen Plasmabestandteile (einschließlich Immunglobuline und Komplementfaktoren) in zahlreichen Proteintröpfchen der Tubulusepithelien zur Darstellung.

*Elektronenmikroskopie:* Ultrastrukturell lassen sich eine diffuse Verdickung der glomerulären Basalmembran (insbesondere der Lamina densa) und eine Zunahme an mesangialer Matrix früher als in der Mikroskopie erkennen (s. Abb. 11.8). Mesangial und subendothelial können sich elektronendichte Ablagerungen von Plasmamaterial zeigen und aufgrund ihrer Densität Immunkomplexablagerungen imitieren. Tubuläre Basalmembranen weisen ebenfalls eine Verbreiterung auf.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Die früheste laborchemisch feststellbare Abweichung ist eine Mikroalbuminurie (Albuminausscheidung im Urin 30–300 mg/24 h), die jedoch unter der Nachweisgrenze der Routinesticks liegt und daher sensitivere Screening-Verfahren (z. B. ELISA) erfordert. Manche Patienten entwickeln trotz andauernder Hyperglykämie selbst nach langer Zeit keine diabetische Nephropathie, was die Bedeutung anderer Faktoren (z. B. arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Nikotinabusus, genetische Prädisposition) offensichtlich macht. Bei der Mehrheit der Patienten mit Mikroalbuminurie entwickelt sich im Verlauf von Jahren bis Jahrzehnten eine manifeste Nephropathie mit steigender und zunehmend unselektiver Proteinurie und ggf. einem nephrotischen Syndrom. Eine Mikrohämaturie kann vorkommen, ist jedoch nicht typisch. Nach Eintritt der manifesten diabetischen Nephropathie führt die Erkrankung in der Regel im Laufe von 5–10 Jahren zu einer terminalen Niereninsuffizienz. Der Fortschritt der Nephropathie korreliert (insbesondere bei Typ-1-Diabetes-mellitus) mit Augenhintergrundveränderungen. Eine diabetische Nephropathie kann den Augenhintergrundveränderungen allerdings auch vorausgehen.

In einem Nierentransplantat ist die Erkrankung meistens in der Form von Arteriolohyalinose und von verbreiterten Basalmembranen rekurrent. Ein Wie-

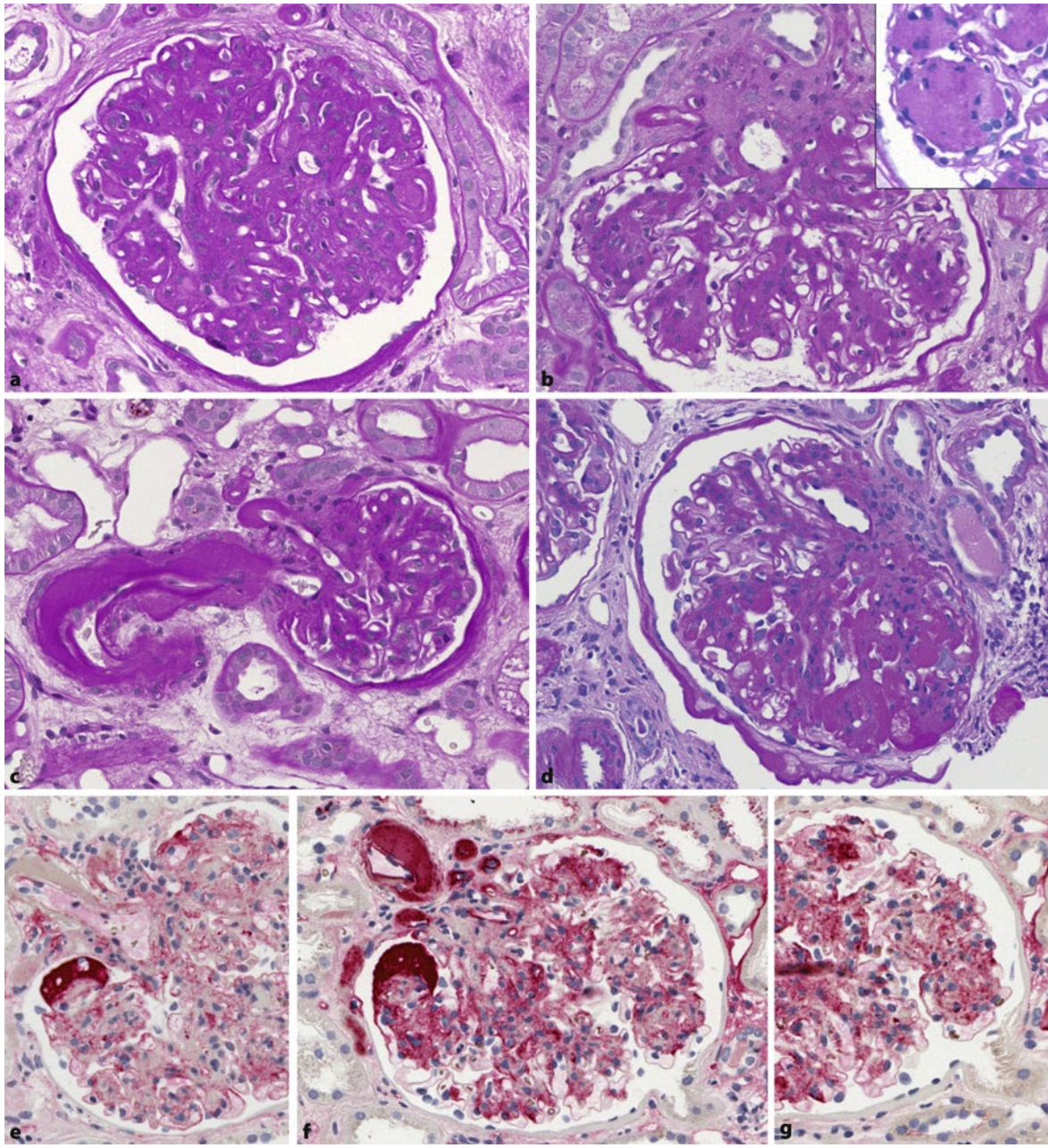



**Abb. 11.8a–i** Diabetische Nephropathie. **a,b** Verbreiterung der glomerulären Basalmembranen und Mesangialfelder mit diffusem (**a**) oder nodulärem (**b**) Charakter. **c–e** Hyalinose im Vas afferens und efferens (**c**) und in der Peripherie des Schlingenkonvolutes als sog. „fibrous caps" (**d**) mit positiver Reaktion in der Fibrin/Fibrinogen-Immunhistochemie (**e**). **f,g** Positivität für C1q (**f**) und IgM (**g**) in den verbreiterten Mesangialfeldern, glomerulären Basalmembranen und im hyalinotischen Material in den Gefäßwänden. **h,i** Ultrastrukturelle Verbreiterung der glomerulären Basalmembran und des Mesangiums. Keine osmiophilen Ablagerungen

derauftreten der nodulären Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson ist selten. Ein Verlust des Transplantats aufgrund einer Rekurrenz der diabetischen Nephropathie wird selten beobachtet – möglicherweise als Folge von weiteren diabetesbedingten Komorbiditäten, die das Patientenüberleben insgesamt verkürzen [78].

**Differenzialdiagnose.** Die diabetische Nephropathie kann mikroskopische Ähnlichkeiten mit mehreren Erkrankungen aufweisen. Hierzu gehören insbesondere hypertensive Nephropathie (s. auch Kap. 12), mesangioproliferative Glomerulonephritis (s. auch Kap. 9), Amyloidose, Leichtkettennephropathie, lobuläre mem-

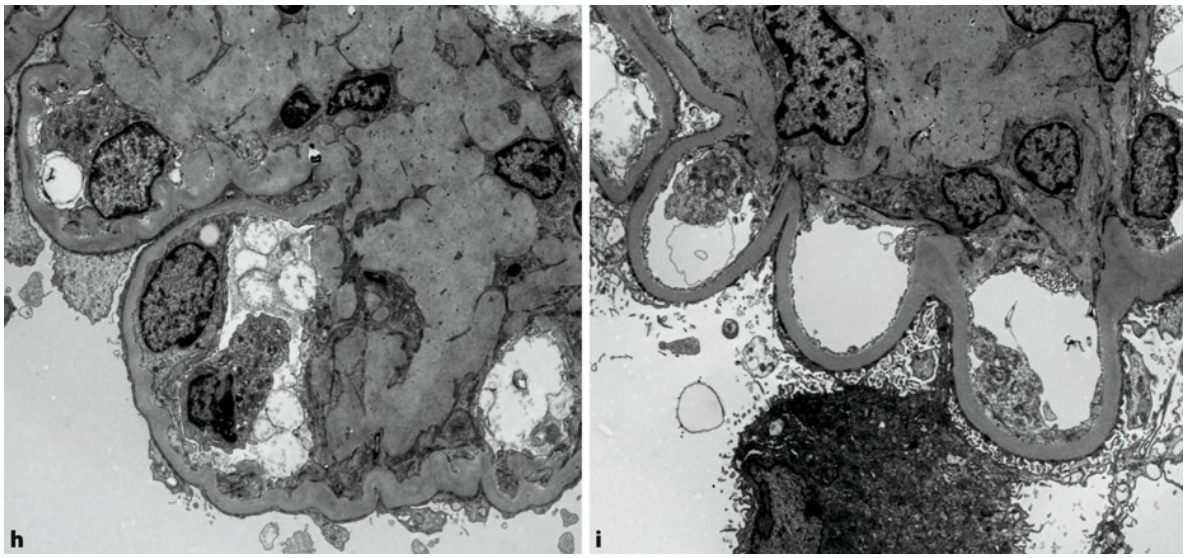



**Abb. 11.8a–i** (*Fortsetzung*)

branoproliferative Glomerulonephritis und vernarbende thrombotische Mikroangiopathie (vgl. Abb. 11.1; s. auch Kap. 12).

Die Unterscheidung zwischen der diabetischen und hypertensiven Nephropathie kann aufgrund der Koinzidenz der diabetischen Stoffwechsellage und der arteriellen Hypertonie und überlappender morphologischer glomerulärer Phänomene beider Erkrankungen schwer sein. Die diabetische Glomerulopathie geht – im Gegensatz zur hypertensiven Nephropathie – mit einer diffusen (und nicht nur paramesangialen) Verbreiterung der glomerulären Basalmembranen einher. Ferner sind bei der diabetischen Nephropathie die sehr typische Arteriolohyalinose des Vas efferens sowie lineare Ablagerungen von IgG und Albumin entlang von tubulären und glomerulären Basalmembranen zu finden. Der Nachweis einer nodulären Sklerose Kimmelstiel-Wilson ist ein weiteres Indiz für eine diabetische Nephropathie.

Wird die mesangiale Matrixvermehrung durch eine prominente Zunahme an Mesangialzellen begleitet, sollte eine IgA-Nephropathie immunhistochemisch und ultrastrukturell ausgeschlossen bzw. als mögliche Zweiterkrankung differenzialdiagnostisch mitberücksichtigt werden. Die zentralen Anteile der größeren mesangialen Noduli Kimmelstiel-Wilson sind – im Gegensatz zur IgA-Nephropathie – in der Regel zellarm und weisen keine oder nur eine schwache Positivität für IgA und C3.

Amyloid ist im Gegensatz zu den kollagenreichen Ablagerungen der diabetischen Nephropathie Kongorot-positiv und in der Versilberung nicht anfärbbar (argyrophob). Elektronenmikroskopisch fehlen bei der diabetischen Glomerulosklerose typische Amyloidfibrillen, obwohl fibrilläre Strukturen auch bei diabetischer Glomerulosklerose im Mesangium auftreten können.

Bei der Leichtkettennephropathie, die mit einer nodulären Glomerulosklerose einhergehen kann, fehlen meist die schweren vaskulären Veränderungen und eine diffuse Verbreiterung der glomerulären Basalmembran. Bei der Leichtkettennephropathie finden sich ultrastrukturell charakteristische lineare Ablagerungen der Immunglobulinleichtketten entlang der glomerulären und tubulären Basalmembran, die immunhistochemisch eine Leichtkettenrestriktion aufweisen.

Eine membranoproliferative Glomerulonephritis führt ebenfalls zu einer Lobulierung des Glomerulus und zu sklerosierten interkapillären Bezirken, die an die noduläre Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson erinnern können. Für die membranoproliferative Glomerulonephritis sind aber eine intrakapilläre Hyperzellularität, Doppelkonturierung der glomerulären Basalmembran und granuläre Immunkomplexablagerungen entlang der glomerulären Basalmembran und im Mesangium typisch.

Für eine in Organisation befindliche thrombotische Mikroangiopathie sind prominente Fibrinablagerungen und meistens das Fehlen der IgG-Positivität charakteristisch. Ebenfalls findet sich elektronenmikroskopisch bei der thrombotischen Mikroangiopathie ein elektroluzenter subendothelialer Saum, subendotheliale elektrodense Fibrinablagerungen charakteristischer Struktur und ggf. bei andauernder Krankheitsaktivität auch Fragmentozyten.

Aufgrund ihrer Häufigkeit tritt die diabetische Glomerulopathie nicht selten in Kombination mit anderen glomerulären Erkrankungen auf, deren Erkennung für weitere Therapie und Prognose von Bedeutung ist [8].

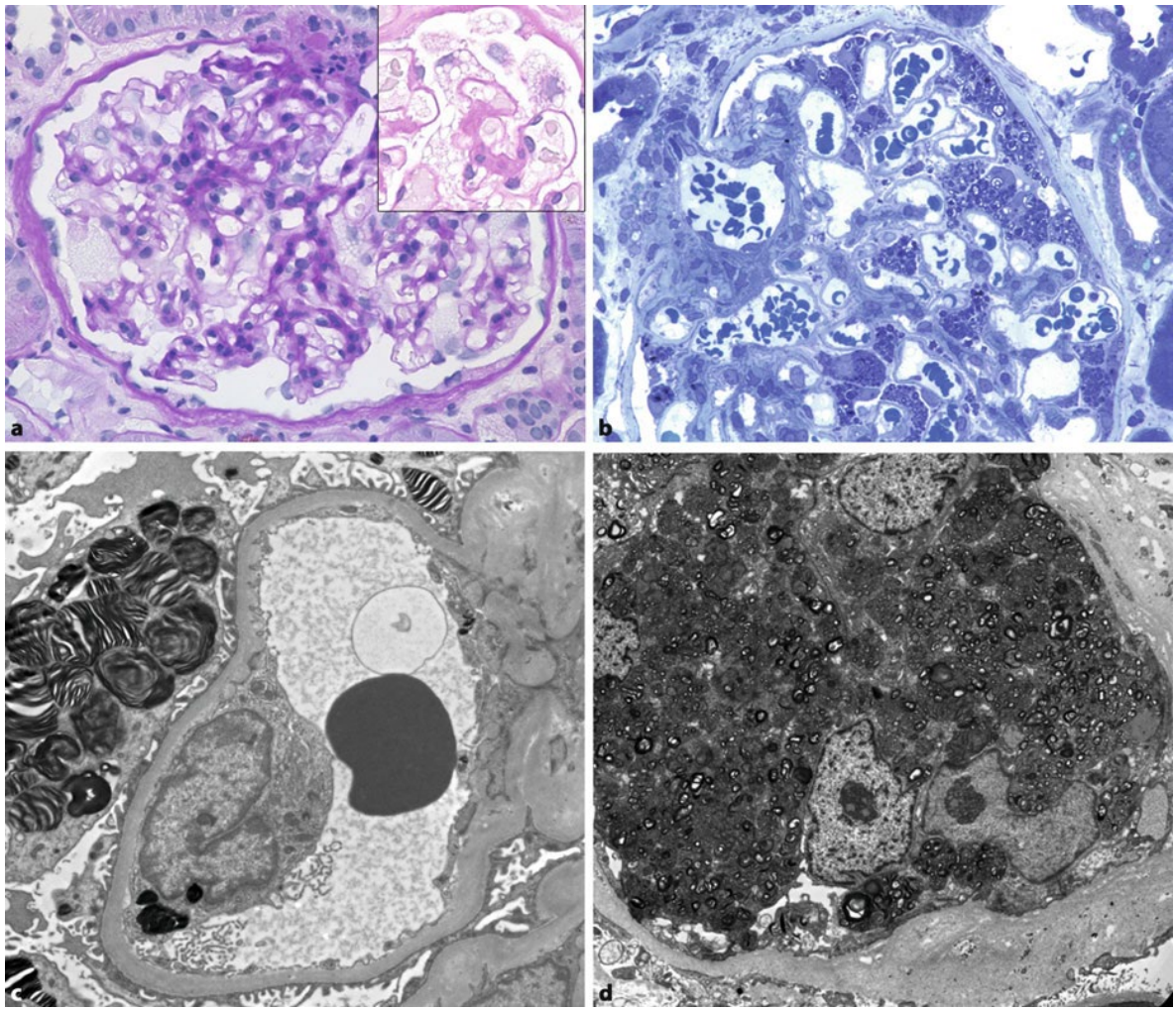


**Abb. 11.9a–d** Morbus Fabry. **a–c** Schaumzellig umgewandelte Podozyten; PAS-Färbung (**a**), im Methylenblau-gefärbten Semidünnschnitt (**b**) und ultrastrukturell (**c**). Nachweis der myelinartigen Strukturen auch im Endothel (**c**) und in den Tubuluszellen (**d**)



Eine postinfektiöse Glomerulonephritis stellt eine glomeruläre Zweiterkrankung bei diabetischer Nephrosklerose dar [98]. Nach einer Staphylokokken-Infektion kann die diabetische Glomerulopathie durch eine besondere Form der akuten Poststaphylokokken-Glomerulonephritis mit mesangialen und epimembranösen IgA-dominierten Immunkomplexablagerungen überlagert werden [67]. Neben der oben bereits erwähnten Nephrosklerose, sind weiterhin die membranöse Glomerulopathie und die „minimal change disease" zu berücksichtigen, da sie wegen der Proteinurie klinisch initial als eine Verschlechterung der diabetischen Nephropathie imponieren können.

## Morbus Fabry

**Definition.** Morbus Fabry (Angiokeratoma corporis diffusum) ist eine angeborene monogenetische X-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die durch inaktivierende Mutationen des Enzyms α-Galaktosidase A verursacht wird. Die Erkrankung wurde 1898 beinahe zeitgleich durch den deutschen Dermatologen Johannes Fabry und den englischen Chirurg William Anderson beschrieben; daher wird sie auch Anderson-Fabry-Krankheit genannt [21].

**Epidemiologie.** Der Morbus Fabry ist nach dem Morbus Gaucher die zweithäufigste lysosomale Speicherkrankheit. Die Erkrankung tritt bei allen ethnischen Gruppen auf. Neuere Studien, die jedoch auch späte und atypische Manifestationen einschließen, weisen auf eine

Inzidenz von 1:3100 bis 1:1250 männlichen Neugeborenen hin [43, 99].

**Ätiologie und Pathogenese.** Die Erkrankung wird durch unterschiedliche Gendefekte verursacht. Nonsense-Mutationen, Deletionen und Insertionen führen zu einem vorzeitigen Abbruch der Translation oder zu einem „frame-shift" und haben das Fehlen bzw. die Produktion eines funktionslosen Enzyms zur Folge. Missense-Mutationen und Mutationen, die ein aberrantes Splicing der RNA verursachen, können zu einer Verminderung der Enzymaktivität und somit zu milderen Krankheitsformen führen.

Die fehlende oder in ihrer Aktivität verminderte α-Galaktosidase A führt durch lysosomale Akkumulation der nicht abgebauten Glykosphingolipide, insbesondere des Globotrihexosylceramides (Gb3, CD77) zu einer Funktionsbeeinträchtigung der Lysosome. Zu den am meisten betroffenen Organen gehören neben der Niere insbesondere die Haut, das Herz, das zentrale und periphere Nervensystem und die Cornea.

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Diffus global schaumzellig umgewandelte Podozyten sind das mikroskopisch auffälligste Merkmal des Morbus Fabry (Abb. 11.9). Endothel- und Tubuluszellen zeigen sich ebenfalls unterschiedlich stark durch die Speicherung betroffen. Glomeruläre Basalmembran und Mesangium sind am Anfang in der Regel unauffällig. Im Laufe der Erkrankung bilden sich eine segmentale – später auch globale – Gomerulosklerose, tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose aus. Die begleitende arterielle Hypertonie kann zusätzlich das Bild einer Nephrosklerose nach sich ziehen.

*Immunhistochemie:* Die immunhistochemischen Untersuchungen für Immunglobuline und Komplementfaktoren fallen typischerweise negativ aus. Die gespeicherten Glykosphingolipide (vornehmlich Gb3) sind immunhistochemisch nur am gefrorenen Material nachweisbar.

*Elektronenmikroskopie:* Elektronenmikroskopisch zeigt das gespeicherte Material eine pathognomonische zwiebelschal- oder myelinartige Struktur mit stark osmiophilen Lamellen mit einer Periodizität von etwa 5 nm (s. Abb. 11.9) [22]. Selbst in einem fortgeschrittenen Vernarbungsstadium kann es durch den Nachweis der typischen myelinartigen lysosomalen Strukturen möglich sein, die Diagnose eines Morbus Fabry zu stellen.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Die renale Symptomatik fängt bei männlichen Patienten in der Regel in der Adoleszenz durch eine zunehmende Proteinurie und Isosthenurie an. Im Laufe des mittleren Erwachsenenalters kommt es dann zu einer allmählichen Einschränkung der Nierenfunktion mit terminaler Niereninsuffizienz. Patienten, die durch eine partiell inaktivierende Mutation betroffen sind, weisen eine variable Ausprägung mit unterschiedlichem Organbefall auf. Heterozygote Trägerinnen zeigen aufgrund des X-chromosomalen Erbgangs und der mosaikartigen Inaktivierung eines X-Chromosoms eine unterschiedlich ausgeprägte – im Allgemeinen jedoch eine mildere – Symptomatik [116, 61].

Eine Rekurrenz der Erkrankung in einem Nierentransplantat konnte zwar nach vielen Jahren ultrastrukturell dokumentiert werden, wirkt sich jedoch auf das Überleben des Transplantats oder des Patienten nicht negativ aus [64, 107].

**Differenzialdiagnose.** Eine diffus globale schaumzellige Umwandlung von Podozyten ist keineswegs spezifisch für Morbus Fabry und tritt auch bei anderen lysosomalen Speicherkrankheiten auf (z. B. I-Zellkrankheit, Morbus Hurler oder Niemann-Pick) [22, 82]. Tabelle 11.2 stellt die wichtigsten Nierenerkrankungen zusammen, die mit Speicherung von Lipiden und vom lipidähnlichem Material einhergehen. Eine histologische Abgrenzung gegenüber diesen Entitäten ist nur durch den elektronenmikroskopischen Nachweis der für den Morbus Fabry pathognomonischen zwiebelschalartigen Einschlüsse in Podozyten und Endothelzellen möglich. Für die Diagnosestellung sind das klinische Gesamtbild und die Aktivitätsmessung der α-Galaktosidase A im Plasma oder in den Leukozyten wichtig.

Der Morbus Gaucher ist durch eine schaumzellige Umwandlung der glomerulären Endothelzellen und der interstitiellen Zellen, jedoch nicht von Podozyten, gekennzeichnet. Ferner zeigt das gespeicherte Material bei Morbus Gaucher ultrastrukturell linear angeordnete tubuläre Strukturen. Die Massenspektrometrie an Gewebeschnitten ist eine vielversprechende Methode zur Diagnose und Differenzialdiagnose von Speicherkrankheiten [73].

## Systemischer Lupus erythematodes

**Definition.** Der systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine Autoimmunerkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen. Als Lupus-Glomerulonephritis (LGN) bezeichnet man eine Immunkomplexglomerulonephritis im Rahmen des SLE.

**Epidemiologie.** Die Inzidenz und Prävalenz des SLE wird in der weißen Bevölkerung auf 1,4 bis 3 bzw. 7,4 bis 20 pro 100.000 geschätzt. In der asiatischen und

**Tab. 11.2** Ausgewählte Nierenerkrankungen mit Speicherung von Lipiden und lipidähnlichem Material (nach [82])

| | Lipidspeicherung | | |
|---|---|---|---|
| | **Glomeruli und Gefäße** | **Tubuli** | **Interstitium** |
| **Angeborene Erkrankungen** | | | |
| Alportsyndrom | | | Schaumzellen |
| Hyperlipoproteinämie Typ III | endokapilläre und mesangiale Schaumzellen und Lipidmaterial | | |
| LCAT-Defizienz | subendothelial, GBM und mesangiale Matrix | | Schaumzellen |
| Lipoprotein-Glomerulopathie | endokapilläres Lipidmaterial, Endothel- und Mesangialzellen | | |
| *Lysosomale Speicherkrankheiten* | | | |
| I-Zellkrankheit | Podozyten | | |
| Morbus Fabry | Podozyten, glatte Muskelzellen, Endothel- und Mesangialzellen | proximal | Schaumzellen |
| Morbus Gaucher | Endothelzellen und endokapilläre mononukleäre Zellen | | Schaumzellen |
| Morbus Hurler | Podozyten | | |
| Morbus Nieman-Pick | Podozyten und Endothelzellen | proximal und distal | |
| **Erworbene Erkrankungen** | | | |
| Aminoglykoside | | proximal | |
| Atheroembolie | präglomeruläre Gefäße und glomeruläre Kapillaren | | |
| Chloroquin | Podozyten und Endothelzellen | | |
| Diabetische GS | Podozyten, endokapilläre Schaumzellen und Mesangium | proximal | |
| FSGS | endokapilläre Schaumzellen | | |
| HIV-Nephropathie | Podozyten | | |
| Hydropische Degeneration | | proximal | |
| MPGN | Podozyten und endokapilläre Schaumzellen | | |
| Schwere Proteinurie | | proximal | Schaumzellen |

*FSGS* fokal segmentale Glomerulosklerose; *GBM* glomeruläre Basalmembran; *GS* Glomerulosklerose; *LCAT* Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase; *MPGN* membranoproliferative Glomerulonephritis.



schwarzen Bevölkerung ist die Inzidenz bzw. Prävalenz mit 22 bzw. 160 pro 100.000 deutlich höher [15]. Frauen sind etwa 10-mal häufiger als Männer betroffen. Der Inzidenzgipfel liegt zwischen 15 und 45 Jahren. LGN tritt im Durchschnitt bei 16–21 % der Patienten mit SLE auf [23, 31]. Bei asiatischen bzw. afrokaribischen Patienten ist das Auftreten von LGN im Rahmen des SLE mit 27 % bzw. 58 % wesentlich höher [76].

**Ätiologie und Pathogenese.** Die Ätiologie und Pathogenese des SLE ist noch unzureichend geklärt. Zahlreiche Untersuchungen machen offensichtlich, dass es sich um eine heterogene und multifaktorielle Erkrankung mit Beteiligung von genetischen, epigenetischen, hormonellen und Umweltfaktoren handelt (s. auch Kap. 12 oder Übersichtsarbeiten [5, 71, 74]). Eine zentrale Rolle in der Pathogenese der LGN wird der Bildung von Immunkomplexen zugeschrieben. Diese werden entweder während der glomerulären Filtration in glomerulären Kapillarwänden angereichert oder entstehen dort durch die Reaktion von Autoantikörpern mit glomerulären oder implantierten Antigenen. Während die meisten SLE-Patienten anti-dsDNA- und anti-Sm-Antikörper aufweisen, bilden diese Autoantikörper nur einen Teil der glomerulären Immunkomplexe [57]. Dies deutet auf die Beteiligung weiterer Antigene und Antikörper hin wie

z. B. von C1q/anti-C1q Immunkomplexen [57]. Komplementfaktoren, die durch die Immunkomplexe aktiviert werden, führen direkt und/oder vermittelt durch Aktivierung von Entzündungszellen zur Schädigung glomerulärer (insbesondere endothelialer) Zellen [109]. Als Folge von Antiphospholipid-Antikörpern kann im Rahmen von SLE eine thrombotische Mikroangiopathie entstehen. Dieser Mechanismus ist unabhängig von Immunkomplexen und gehört daher formell nicht zur LGN.

**Morphologie.** *Mikroskopie und Immunhistochemie.* Das mikroskopische Bild einer LGN ist sehr variabel. Es kann unauffällig sein oder alle Formen einer Immunkomplexglomerulonephritis annehmen. Die Immunkomplexablagerungen bestehen vornehmlich aus IgG in Kombination mit IgA und/oder IgM und Komplementfaktoren (C1q und C3). Sind alle Isotypen der Immunglobuline zusammen mit C1q und C3 vertreten, spricht man von einem sog. „full house pattern".

Die letzte Klassifikation der LGN durch die International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) von 2004 [113, 58] unterscheidet aufgrund der glomerulären Veränderungen 6 Klassen (Tab. 11.3 und Tab. 11.4). Klasse I, genannt auch minimale mesangiale LGN, ist durch mikroskopisch unauffällige Glomeruli und ausschließlich mesangiale Immunkomplexablagerungen charakterisiert (Abb. 11.10). Klasse II, bezeichnet als mesangioproliferative LGN, weist mesangiale Hyperzellularität und überwiegend mesangial lokalisierte Immunkomplexablagerungen auf. Darüber hinaus können auch vereinzelte subepitheliale oder subendotheliale Deposite vorkommen (s. Abb. 11.10).

**Tab. 11.3** Klassifikation der Lupus-Glomerulonephritis (LGN) nach der International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) von 2004 [113]

| | |
|---|---|
| **Klasse I:** | **Minimale mesangiale LGN** |
| | Mikroskopisch regelrechte Glomeruli mit immunhistochemisch und ultrastrukturell nachweisbaren Immunkomplexablagerungen im Mesangium. |
| **Klasse II:** | **Mesangioproliferative LGN** |
| | Mikroskopisch reine mesangiale Hyperzellularität mit immunhistochemisch und ultrastrukturell nachweisbaren Immunkomplexablagerungen im Mesangium und ggf. vereinzelten subepithelialen oder subendothelialen Ablagerungen. |
| **Klasse III:** | **Fokale LGN** |
| | Mikroskopisch fokale (d. h. <50% der Glomeruli betreffende) endokapilläre und/oder extrakapilläre Glomerulonephritis mit immunhistochemisch und ultrastrukturell nachweisbaren fokalen subendothelialen Immunkomplexablagerungen mit oder ohne mesangiale Alteration. |
| III (A): | Aktive Läsionen: fokal proliferative LGN |
| III(A/C): | Aktive und chronische Läsionen: fokal proliferative und sklerosierende LGN |
| III(C): | Chronische, inaktive Läsionen: fokal sklerosierende LGN |
| **Klasse IV:** | **Diffuse LGN** |
| | Mikroskopisch diffuse (d. h. ≥50% der Glomeruli betreffende) endokapilläre und/oder extrakapilläre Glomerulonephritis mit immunhistochemisch und ultrastrukturell nachweisbaren diffusen subendothelialen Immunkomplexablagerungen mit oder ohne mesangiale Alteration. Es wird unterschieden, ob ≥50% der betroffenen Glomeruli segmentale (S) oder globale (G) Läsionen aufweisen, d.h. ob weniger bzw. mehr als die Hälfte des Schlingenkonvolutes betroffen ist. |
| IV-S (A): | Aktive Läsionen: diffus segmental proliferative LGN |
| IV-G (A): | Aktive Läsionen: diffus global proliferative LGN |
| IV-S (A/C): | Aktive und chronische Läsionen: diffuse segmental proliferative und sklerosierende LGN |
| IV-G (A/C): | Aktive und chronische Läsionen: diffuse global proliferative und sklerosierende LGN |
| IV-S (C): | Chronische, inaktive Läsionen: diffuse segmental sklerosierende LGN |
| IV-G (C): | Chronische, inaktive Läsionen: diffuse global sklerosierende LGN |
| **Klasse V:** | **Membranöse LGN** |
| | Mikroskopisch verbreiterte glomeruläre Basalmembran mit immunhistochemisch und ultrastrukturell nachweisbaren globalen oder segmentalen subepithelialen Immunkomplexablagerungen mit oder ohne mesangiale Alteration. Klasse V kann in Kombination mit der Klasse III oder IV auftreten, in welchem Falle beide (d.h. III/V oder IV/V) diagnostiziert werden. |
| **Klasse IV:** | **Fortgeschritten vernarbende LGN** |
| | ≥90% der Glomeruli global vernarbt; keine residuale Aktivität. |

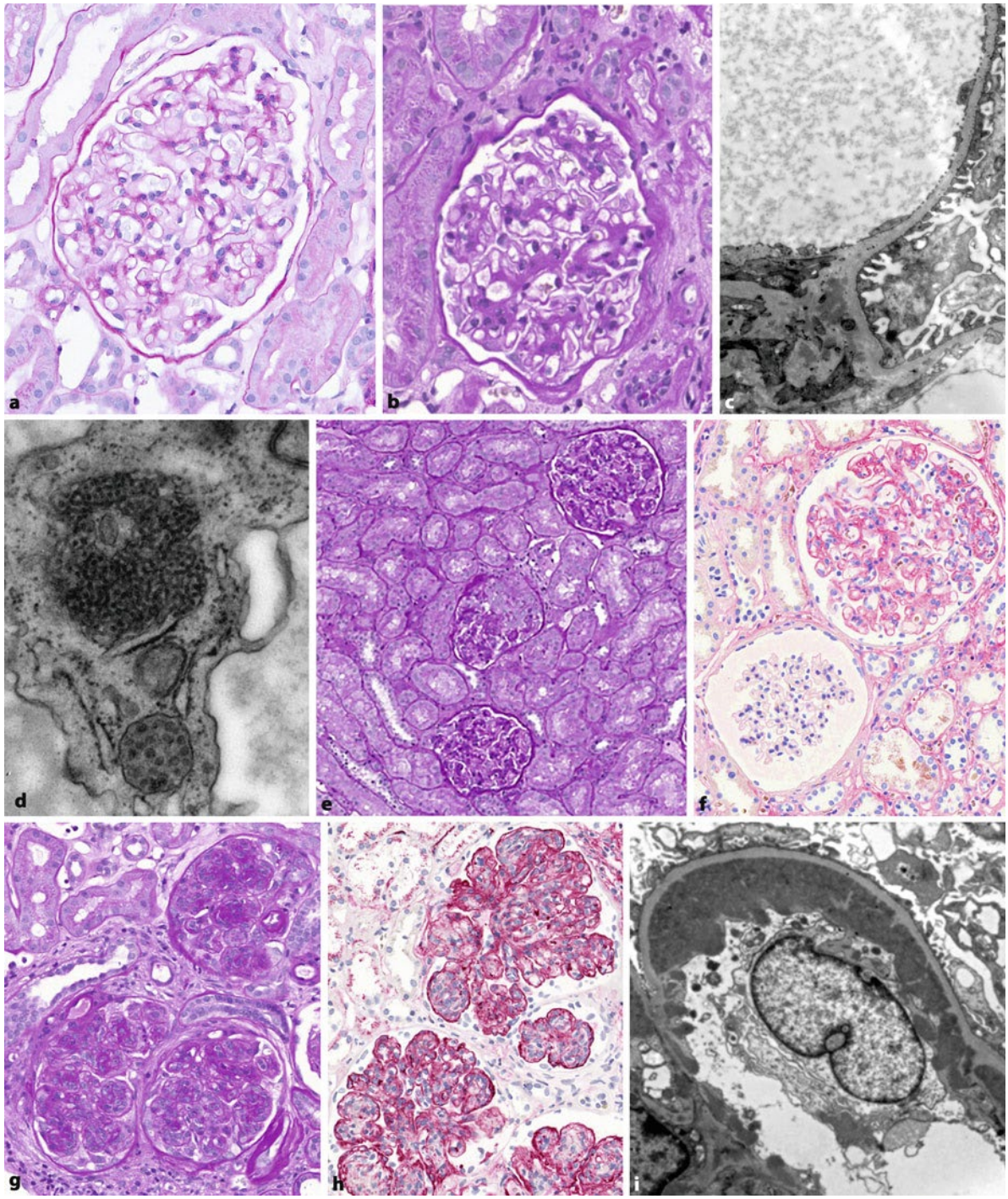



**Abb. 11.10a–l** Lupus-Glomerulonephritis (LGN). **a–c** Klasse I bzw. II LGN mit lichtmikroskopisch regelrechten Glomeruli (**a**) bzw. mesangialer Zellvermehrung (**b**) und mesangialen Immunkomplexablagerungen (**c**). **d** Endotheliale tubuloretikuläre Strukturen als etwa 25 nm durchmessende Aggregate (*Bildmitte*) im Vergleich zu den kleineren, im Zytoplasma einzeln liegenden Ribosomen. **e,f** Klasse III LGN mit fokalem Befall der Glomeruli, hier in Form von Nekrose (**e**) und fokalen Immunkomplexablagerungen, hier exemplarisch IgG (**f**). **g–i** Klasse IV LGN mit diffusem Charakter; hier am Beispiel einer mesangiokapillären Hyperzellularität (**g**), IgM-Immunhistochemie (**h**) und subendothelialen Immunkomplexablagerungen (**i**). **j–l** Klasse V LGN mit dem Bild einer membranösen Glomerulopathie mit verbreiterten Basalmembranen und epimembranösen Immunkomplexablagerungen, hier exemplarisch IgG (**k**)

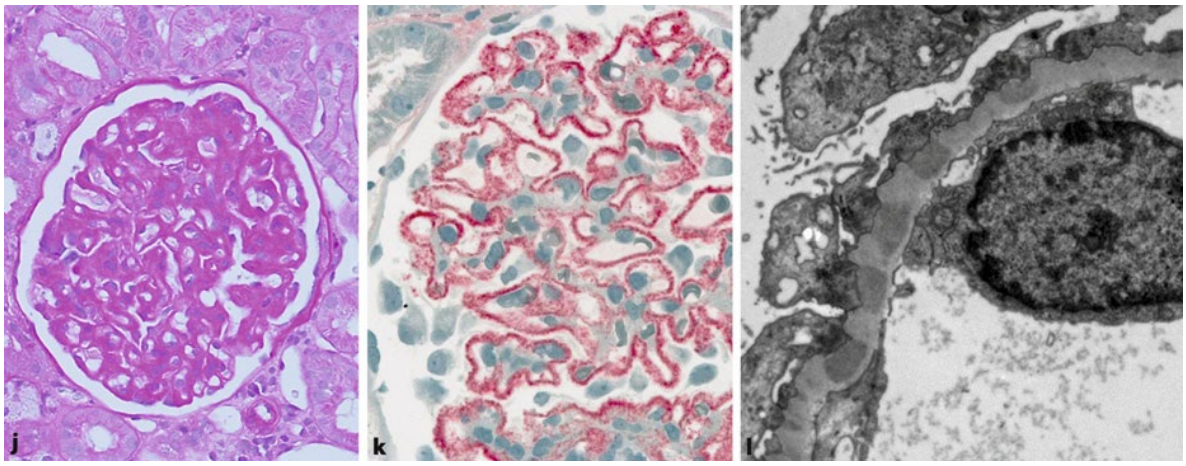



**Abb. 11.10a–l** *(Fortsetzung)*

Klasse III bzw. IV wird – in Abhängigkeit davon ob weniger bzw. mehr als die Hälfte aller Glomeruli befallen sind – als fokale bzw. diffuse LGN bezeichnet. In beiden Fällen wird zwischen aktiven (A) und chronischen (C) Läsionen unterschieden (Tab. 11.4 und Abb. 11.11) [113]. In der Klasse IV (diffuse LGN) wird ferner angegeben, ob die Mehrzahl der befallenen Glomeruli segmentale (S) oder globale (G) Läsionen aufweist (s. Tab. 11.3). Die meisten Fälle der Klassen III und IV weisen auch eine mesangiale Zellvermehrung auf, die jedoch für diese zwei Klassen kein diagnostisches Kriterium darstellt und im Einzelfall auch fehlen kann. Immunhistochemisch sind die Klassen III und IV durch subendotheliale Ablagerungen gekennzeichnet. Das Muster dieser Ablagerungen ist kongruent mit der Verteilung der endokapillären Zellvermehrung: Die Immunkomplexablagerungen der Klasse III weisen ein fokales, in der Klasse IV hingegen ein diffuses Verteilungsmuster auf (s. Abb. 11.10).

Klasse V zeigt das Bild einer membranösen Glomerulopathie mit verbreiterten glomerulären Basalmembranen und subepithelial lokalisierten Immunkomplexablagerungen. Die Klasse V kann in Kombination mit der Klasse III bzw. IV auftreten und zusätzlich zu den epimembranösen auch fokale bzw. diffuse subendotheliale Immunkomplexablagerungen aufweisen. Diese können durch aktive (A) und/oder chronische (C) glomeruläre Läsionen – genauso wie beim alleinigen Auftreten der Klasse III bzw. IV – begleitet werden (vgl. dort und Tab. 11.3 und Tab. 11.4). Erfüllt der Fall diagnostische Kriterien sowohl für die Klasse V als auch für die Klasse III bzw. IV werden in der Diagnose beide Klassen, d. h. III/V bzw. IV/V angegeben. Ähnlich wie bei den Klassen I bis IV kann auch die Klasse V durch unterschiedlich ausgeprägte mesangiale Immunkomplexablagerungen begleitet werden.

**Tab. 11.4** Lupus-Glomerulonephritis – aktive und chronische Läsionen [113]

| |
|---|
| Aktive Läsionen |
| – Endokapilläre Hyperzellularität mit Lumeneinengung mit oder ohne Leukozyteninfiltration |
| – Karyorrhexis (Nachweis von apoptotischen, pyknotischen oder fragmentierten Zellkernen) |
| – Fibrinoide Nekrose |
| – Ruptur der glomerulären Basalmembran |
| – Zelluläre oder fibrozelluläre Halbmonde |
| – Wireloops (mikroskopisch erkennbare subendotheliale Immunkomplexablagerungen) |
| – Hyaline Thromben (intraluminale Immunkomplexaggregate) |
| Chronische Läsionen |
| – Glomerulosklerose (segmental, ggf. in Form von Adhäsionen, oder global) |
| – Fibröse Halbmonde |

In letzter Zeit wurde der Nachweis von Phospholipase-A2-Rezeptoren (PLA2R) in den epimembranösen Immunkomplexablagerungen als diagnostisches Kriterium der primären membranösen Glomerulopathie vorgeschlagen. Sekundäre (d. h. lupus- oder krebsassoziierte) membranöse Glomerulopathien sollten hiernach keine granulären epimembranösen Ablagerungen von PLA2R aufweisen. Der diagnostische Wert dieses Kriteriums muss noch durch prospektive Studien etabliert werden. Wir haben inzwischen mehrere Fälle von lupusassoziierten membranösen Glomerulopathien beobach-

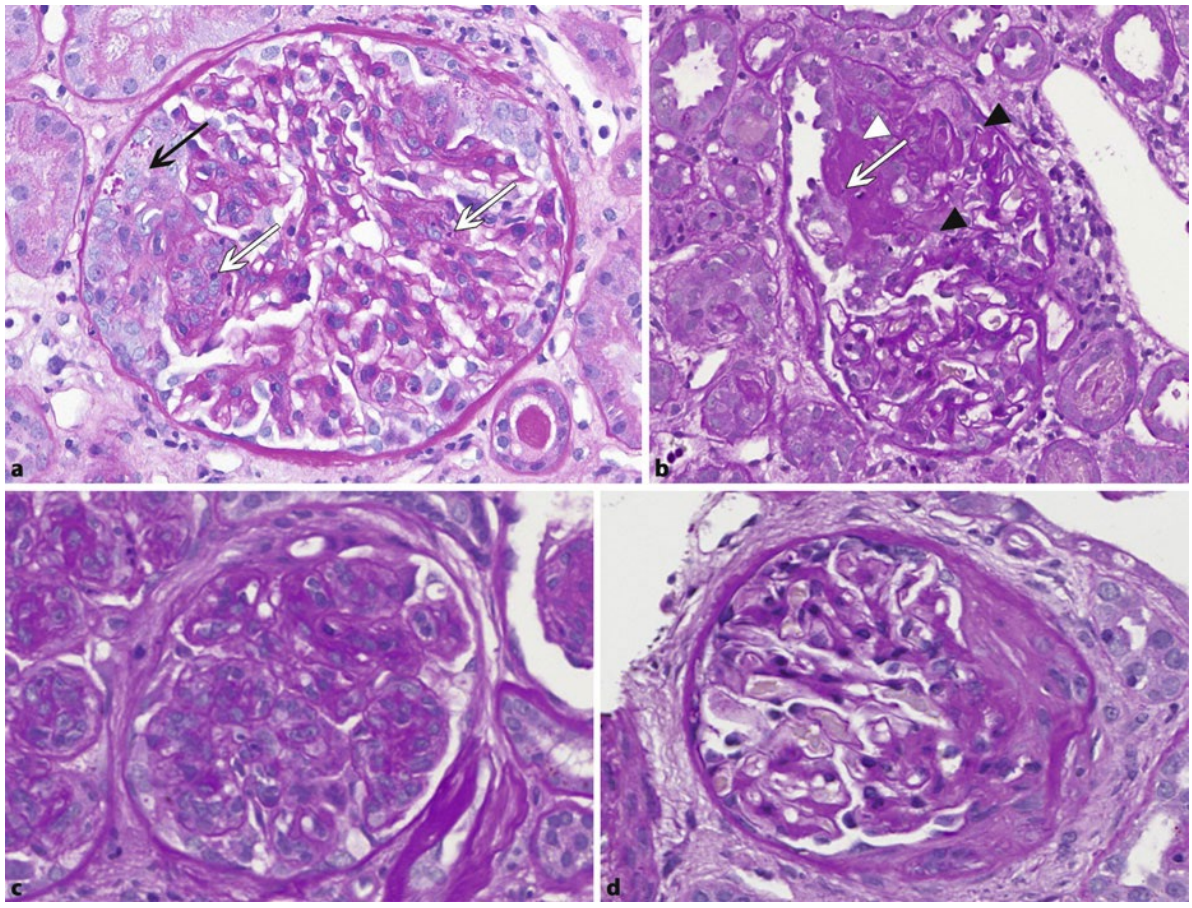



**Abb. 11.11a–d** Lupus-Glomerulonephritis. **a–c** Beispiele aktiver Läsionen in Form von: extrakapillären Proliferaten (*schwarzer Pfeil*), Karyorrhexis (*weißer Pfeil*), Ruptur der glomerulären Basalmembran (*schwarzer Pfeilkopf*), fibrinoider Nekrose (*weißer Pfeilkopf*) und endokapillärer Hyperzellularität mit Lumeneinengung (**c**). **d** Eine chronische Läsion in Form eines fibrösen Halbmondes (segmentale Vernarbung)



tet, die durch granuläre epimembranöse Ablagerungen von PLA2R begleitet waren und sich somit der oben genannten Regel entziehen.

Klasse VI entspricht dem fortgeschrittenen Vernarbungsstadium, in dem >90 % aller Glomeruli vernarbt sind. Die restlichen unvernarbten Glomeruli oder deren Segmente können weiterhin Immunkomplexablagerungen aufweisen.

Obwohl tubulointerstitielle Läsionen in der ISN/RPS-2004-Klassifikation nicht berücksichtigt sind, stellen sie ein wichtiges prognostisches Kriterium dar [4]. Im aktiven Stadium weist das Interstitium Ödem und Infiltration durch Monozyten/Makrophagen, Lymphozyten, Plasmazellen und ggf. neutrophilen Granulozyten auf. Chronische Läsionen sind durch interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie gekennzeichnet. Gefäße können durch eine thrombotische Mikroangiopathie oder Vaskulitis befallen sein. Etwa die Hälfte der Patienten zeigt Immunkomplexablagerungen entlang der tubulären und kapillären Basalmembranen [75].

Die Aktivitäts- und Chronizitätsindizes, die unterschiedliche Manifestationsformen semiquantitativ berücksichtigen, dienen neben der ISN/RPS-Klassifikation zu einer besseren Charakterisierung der Erkrankungsaktivität und -chronizität (s. Tab. 11.5) [4].

*Elektronenmikroskopie:* Elektronenmikroskopisch lassen sich unterschiedlich ausgeprägte mesangiale Ablagerungen in allen Klassen der LGN nachweisen. In der Klasse I sind diese ausschließlich auf das Mesangium beschränkt. Dies ist definitionsgemäß der Fall auch bei der Klasse II; vereinzelte paramesangiale oder subendotheliale Ablagerungen widersprechen der Diagnose der Klasse II jedoch nicht (s. Abb. 11.10). Bei den Klassen III bzw. IV sind ähnlich wie mit Hilfe der Immunhistochemie fokale bzw. diffuse subendotheliale Ablagerungen nachweisbar. Klasse V ist durch subepitheliale Ablagerungen und Verlust der Podozyten-

**Tab. 11.5** Lupus-Glomerulonephritis – Aktivitäts- und Chronizitätsindizes (mod. nach [4])

**Aktivitätsindex** (Skala: 0 bis 24)

- Endokapilläre Hyperzellularität
  0, keine; 1, <25 %; 2, 25–50 %; 3, >50 % der Glomeruli
- Leukozyteninfiltration
  0, keine; 1, milde; 2, moderate; 3, extensive Infiltration
- Karyorrhexis/fibrinoide Nekrosen (Score gewichtet mit einem Faktor 2)
  0, keine; 1, <25 %; 2, 25–50 %; 3, >50 % der Glomeruli
- Zelluläre Halbmonde (Score gewichtet mit einem Faktor 2)
  0, keine; 1, <25 %; 2, 25–50 %; 3, >50 % der Glomeruli
- Wireloops (mikroskopisch erkennbare subendotheliale Immunkomplexablagerungen)
  0, keine; 1, milde; 2, moderate; 3, extensive Ablagerung
- Hyaline Thromben
  0, keine; 1, <25 %; 2, 25–50 %; 3, >50 % der Glomeruli

**Glomerulärer Chronizitätsindex** (Skala: 0 bis 6)

- Glomerulosklerose
  0, keine; 1, <25 %; 2, 25–50 %; 3, >50 % der Glomeruli
- Fibröse Halbmonde
  0, keine; 1, <25 %; 2, 25–50 %; 3, >50 % der Glomeruli

**Tubulointerstitieller Chronizitätsindex** (Skala: 0 bis 6)

- Tubulusatrophie
  0, keine; 1, milde; 2, moderate; 3, extensive Atrophie
- Interstitielle Fibrose
  0, keine; 1, milde; 2, moderate; 3, extensive Fibrose

fußfortsätze gekennzeichnet (s. Abb. 11.10). Ähnlich wie bei einer primären membranösen Glomerulopathie entstehen auch hier durch Apposition der Basalmembran zwischen den Immunkomplexablagerungen sog. „spikes", so dass die Ablagerungen im Laufe der Erkrankung in die glomeruläre Basalmembran eingeschlossen werden. Selbst in einem fortgeschrittenen Vernarbungsstadium (Klasse VI) können Immunkomplexablagerungen ultrastrukturell nachgewiesen werden.

Die ultrastrukturell feststellbare Verteilung der Immunkomplexablagerungen deckt sich theoretisch mit dem immunhistochemischen Befund. Praktisch ist die Sensitivität der Elektronenmikroskopie jedoch höher und kann die Diagnose wesentlich präzisieren. Elektronenmikroskopie kann ferner in der Abgrenzung der LGN gegenüber anderen Immunkomplexglomerulonephritiden durch den Nachweis sog. endothelialer tubuloretikulärer Strukturen helfen (s. Abb. 11.10). Tubuloretikuläre Strukturen sind im Mittel 25 nm durchmessende intrazelluläre Einschlüsse, die in allen LGN-Klassen nachgewiesen werden können und für diese Erkrankung pathognomonisch sind. Als einzige Ausnahme gelten Biopsien von HIV-Patienten, bei denen tubuloretikuläre Strukturen ebenfalls nachgewiesen werden, und junge Patienten mit idiopatischer primärer fokal segmentaler Glomerulosklerose.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Die klinische Symptomatik des SLE ist sehr variabel. Die Mehrzahl der Patienten klagt über Allgemeinsymptome (Fieber, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust usw.). Die Kriterien der *American College of Rheumatology* erkennen 11 Hauptkriterien: Schmetterlingserythem, diskoider Lupus erythematodes, Photosensibilität, orale Ulzera, nichterosive Arthritis von 2 oder mehr Gelenken, Serositis, Nierenbeteiligung (Proteinurie mehr als 0,5 g/Tag oder Zylindrurie), ZNS-Beteiligung, hämatologische Befunde (hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombopenie), positive immunologische Befunde (anti-Doppelstrang-DNA-Antikörper, Antiphospholipid-Antikörper) und positive antinukleäre Antikörper. Das erfüllen von mindestens 4 von diesen Kriterien macht die Diagnose eines SLE wahrscheinlich.

Die Zeichen einer LGN sind vielfältig. Im Allgemeinen korrelieren die klinischen und laborchemischen Parameter mit der histologisch diagnostizierten Klasse der LGN nur eingeschränkt [96]. Bei den Klassen I und II ist typischerweise eine Mikrohämaturie und/oder asymptomatische Proteinurie feststellbar. Bei den Klassen III und IV steht in der Regel ein nephritisches Syndrom im Vordergrund und kann durch eine Hypokomplementämie begleitet werden. Die Klasse V ist üblicherweise durch eine Proteinurie, oft in nephrotischem Ausmaß, gekennzeichnet. Bei der Klasse VI liegt ein chronisches Nierenversagen vor. Nicht selten wird die Diagnose eines SLE erst anhand einer Nierenbiopsie gestellt. Die Nierenbeteiligung kann mehrere Monate einem Ausbruch der Krankheit und den typischen klinischen und serologischen Zeichen vorhergehen.

Ein Wechsel der Klasse in beide Richtungen ist im Verlauf spontan oder auch unter Therapie möglich [96]. Indikatoren eines ungünstigen Verlaufs sind: hohe Aktivitäts- und Chronizitätsindizes, erhöhte Kreatininspiegel, verminderte C3-Serumspiegel und eine renale Hypertonie.

Die Rekurrenz einer LGN in einem Nierentransplantat bewegt sich gemäß unterschiedlich angelegter Studien zwischen 5 und 50 %. Sie hat allerdings nur eine untergeordnete Rolle in Hinsicht auf das Transplantatüberleben, das auch hier in erster Linie durch die Prozesse der akuten und chronischen Abstoßung bestimmt wird.

**Differenzialdiagnose.** Wegen der großen Variabilität der histologischen Präsentation einer LGN müssen differenzialdiagnostisch insbesondere andere Immunkomplexglomerulonephritiden, nekrotisierende pauciimmune Glomerulonephritiden, kryoglobulinämische Glomerulonephritiden und eine thrombotische Mikroangiopathie berücksichtigt werden. Hierbei ist der ultrastrukturelle Nachweis von tubuloretikulären Strukturen von außerordentlicher Bedeutung und spricht selbst bei einem atypischen klinischen oder serologischen Bild deutlich für eine LGN. Die einzige Ausnahme stellen HIV-positive Patienten und junge Patienten mit idiopathischer primärer fokal segmentaler Glomerulosklerose dar, deren Endothelzellen und Podozyten auch ohne LGN tubuloretikuläre Strukturen aufweisen können. Das Fehlen von tubuloretikulären Strukturen schließt die Diagnose einer LGN jedoch keineswegs aus und es müssen weitere histologische Indizien und das klinische Gesamtbild berücksichtigt werden: Für LGN sprechen prominente IgG-Ablagerungen, ggf. ein „full house pattern" (s. o.) und ein fokal segmentaler Charakter der Ablagerungen (Klasse III). Der ultrastrukturelle Nachweis von subendothelialen, intramembranösen und subepithelialen Immunkomplexablagerungen spricht auch für die Diagnose einer LGN.



Im Folgenden werden die Charakteristika nur der wichtigsten differenzialdiagnostisch zu berücksichtigenden Erkrankungen aufgeführt. Insbesondere bei den LGN-Klassen I und II stellt die wichtigste Differenzialdiagnose eine IgA-Nephropathie dar. Diese weist jedoch prominente Ablagerungen von IgA und C3 mit keiner oder niedriger Beteiligung von IgG auf.

Eine membranoproliferative Glomerulonephritis zeigt typischerweise einen diffusen und globalen Befall der Glomeruli mit ebenfalls diffus global nachweisbaren Immunkomplexablagerungen. Dies ist anders bei einer fokalen LGN (Klasse III), wo neben befallenen auch intakte Glomeruli zu finden sind. Schwieriger kann die Abgrenzung gegenüber einer diffusen LGN (Klasse IV) sein, jedoch auch hier finden sich durchaus intakte Glomeruli oder zumindest deren Segmente, was für eine membranoproliferative Glomerulonephritis atypisch wäre.

Eine postinfektiöse Glomerulonephritis, die durch die epimembranösen Ablagerungen an LGN-Klasse V erinnern kann, ist durch prominente IgG- und C3-Ablagerungen gekennzeichnet. Die Immunkomplexablagerungen sind bei einer postinfektiösen Glomerulonephritis – im Gegensatz zu einer länger andauernden membranösen Glomerulopathie – nie in die neugebildete Basalmembran eingeschlossen.

Extrakapillär proliferierende oder nekrotisierende Glomerulonephritiden kommen differenzialdiagnostisch auch in Betracht. Wenige oder keine Immunkomplexablagerungen sowie keine wesentliche endokapilläre Hyperzellularität sprechen für eine pauci-immune Glomerulonephritis. IgG-Ablagerungen mit einem linearen Charakter sprechen für eine Anti-Basalmembran-Glomerulonephritis.

Patienten mit einer HIV-Infektion können eine lupoide Glomerulonephritis entwickeln [35, 69]. Hierbei handelt es sich um eine Immunkomplexglomerulonephritis, die – ähnlich wie LGN – oft mit einem „full house pattern" von Immunkomplexablagerungen einhergeht. Ähnliche Läsionen finden sich bei Patienten mit einer Mischkollagenose (Sharp-Syndrom) und bei Patienten, die mit Interferonen Typ I behandelt werden. In allen diesen Fällen sind zur Abgrenzung gegenüber der LGN das klinische Gesamtbild, niedrige ANA-Titer und der fehlende Nachweis von dsDNA-Antikörpern entscheidend.

## Thrombotische Mikroangiopathien

**Definition.** Der Begriff „thrombotische Mikroangiopathie" (TMA) wurde im Jahre 1952 von W. C. Symmers als Bezeichnung für ein Syndrom bestehend aus Fieber, hämolytischer Anämie, Hämorrhagie, Purpura und histologisch nachweisbaren Thrombosen kleiner Gefäße eingeführt [104]. Aus der heutigen Sicht wird diese Bezeichnung für Erkrankungen benutzt, für die ein endothelialer Schaden in kleinen Gefäßen und Thrombose der Mikrostrombahn charakteristisch sind. Hierzu gehören: das hämolytisch urämische Syndrom (HUS) [33] und die thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP) Moschcowitz [63]. Beide sind durch eine mikroangiopathische hämolytische Anämie charakterisiert. Die Mikroangiopathie zeigt bei HUS eine renale bzw. bei TTP eine zerebrale Prädilektion mit daraus resultierendem Nierenversagen bzw. dominanter neurologischer Symptomatik. Die disseminierte intravaskuläre Koagulation (DIC) ist dagegen durch eine Verbrauchskoagulopathie mit generalisierter Thrombosierung der Mikrozirkulation und generalisierte Blutungen gekennzeichnet. Die wichtigsten Erkrankungen, die zu einer TMA führen können, sind in der folgenden Übersicht zusammengefasst (s. Tab. 11.6).

**Epidemiologie.** Die Inzidenz vom HUS und TTP wird auf 1 pro 1.000.000 und Jahr geschätzt [105]. Die eigentliche Inzidenz liegt wegen unerkannter Fälle vermutlich höher. Die Inzidenz der DIC in Zusammenhang mit einer Schwangerschaft wird auf 1/8000 bis 1/30.000 Geburten geschätzt und kann zu einer Rindennekrose führen [9].

**Ätiologie und Pathogenese.** Die Pathomechanismen, durch die verschiedene Erkrankungen eine TMA aus-

**Tab. 11.6** Die wichtigsten mit thrombotischer Mikroangiopathie assoziierten Erkrankungen und ihre Ätiologie

| **Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)/ thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP):** |
|---|
| – Infektiös |
| – Escherichia coli oder Shigella dysenteriae (sog. typisches HUS) |
| – Streptococcus pneumoniae |
| – Mycoplasma pneumoniae |
| – HIV |
| – Hereditäre Defekte der Komplement- und Gerinnungsregulation |
| – Faktor B |
| – Faktor C3 |
| – Faktor H |
| – Faktor I |
| – „Membrane cofactor protein" (MCP/CD46) |
| – ADAMTS13 |
| – Antikörper-bedingte Defekte der Komplement- und Gerinnungsregulation |
| – Anti-Faktor-H-Autoantikörper (DEAP-HUS, „deficient and autoantibody positive" HUS) |
| – Anti-ADAMTS13-Autoantikörper |
| – Anti-Phospholipid-Autoantikörper |
| – TMA bei Kollagenosen (mit oder ohne Anti-Phospholipid-Autoantikörper) |
| **Medikamentennebenwirkung (ausgewählte Beispiele):** |
| – Anti-VEGF |
| – Chemotherapie (z. B. Gemcitabine, Mitomycin) |
| – Cyclosporin A |
| – Orale Kontrazeptiva mit hoher Konzentration synthetischer Gestagene |
| – Ticlopidin |
| **Disseminierte intravaskuläre Koagulopathie (DIC)** |
| – Abruptio placentae, schwere partale/postpartale Blutung |
| – Fruchtwasseremboliesyndrom |
| – Hämolytische Transfusionsreaktion |
| – Septikämie |
| – Traumata |
| – Verbrennungen |
| **Präeklampsie/Eklampsie** |
| **Organrejektion** |
| – Humorale Rejektion |
| – Zelluläre vaskuläre Rejektion |

lösen können, unterscheiden sich grundlegend. Die zentrale Endstrecke wird einer aberranten Aktivierung der zellulären oder einer plasmatischen Hämostase zugeschrieben. Der Endothelschaden ist – in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung – an der inadäquaten Aktivierung der Hämostase entweder ursächlich beteiligt oder entsteht als dessen Folge [14]. Die unterschiedlichen Mechanismen einer TMA werden im Folgenden anhand ausgewählter Entitäten erklärt.

Toxine sind für die Entstehung der TMA beim Diarrhoe-assoziierten HUS (genannt auch D+HUS oder typisches HUS) verantwortlich. Die Toxine werden von Stämmen von *E. coli* und *Shigellen* produziert und gelangen während einer Enteritis in den Blutkreislauf [50]. Diese Toxine, die auch als Shiga- oder Verotoxine bezeichnet werden, bestehen aus einem Pentamer von B-Einheiten, die die Bindung an das an der Zelloberfläche lokalisierte Glykosphingolipid Globotrihexosylceramid (Gb3, CD77) vermitteln [72]. Es scheint, dass bereits die Bindung der Pentamere, von denen jedes 15-Gb3-Moleküle bindet, physikalische Eigenschaften der Plasmamembran und somit auch die Zellfunktion verändern kann [48]. Ein anderer, seit längerem erkannter Mechanismus besteht in der Internalisierung des Toxins und der darauf folgenden irreversiblen Inhibition der Proteosynthese durch die Einheit A der Toxine. Die toxischen Auswirkungen auf das Endothel, werden als ursächlich für die Entwicklung der TMA angesehen [72]. Die TMA manifestiert sich meist in den Glomeruli und präglomerulären Arteriolen, die ausgeprägte Endotoxin-stimulierbare Gb3-Expression ihrer Endothelzellen aufweisen. Eine weitere, bislang unterschätzte jedoch klinisch wichtige Ursache des Nierenversagens im Rahmen des typischen HUS ist der direkte, ebenfalls Gb3-vermittelte, toxische Effekt des Shigatoxins auf das Tubulusepithel der Niere [81].

HUS, das ohne Zusammenhang mit einer Infektion durch enteropathogene Keime entsteht, wird auch als D-HUS oder atypisches HUS bezeichnet. Bei *Streptococcus-pneumoniae*-assoziiertem HUS ist an der Entstehung der Hämolyse und der TMA die von diesem Pathogen produzierte Neuraminidase verantwortlich. Diese führt durch die Abspaltung der Sialinsäure von Glykoproteinen zur Exposition des bis dahin verborgenen Thomsen-Friedenreich-Antigens auf der Oberfläche von Endothelzellen, Erythrozyten und Thrombozyten [100]. Das Thomsen-Friedenreich-Antigen wird von präformierten IgM-Antikörpern erkannt und kann Hämolyse, Thrombozytenaktivierung, Endothelschaden und somit eine TMA auslösen. Zusätzlich wurde eine direkte hemmende Auswirkung der Neuraminidase bzw. anderer durch *S. pneumoniae* produzierten Proteine auf den Faktor H, einen wichtigen inhibitorischen

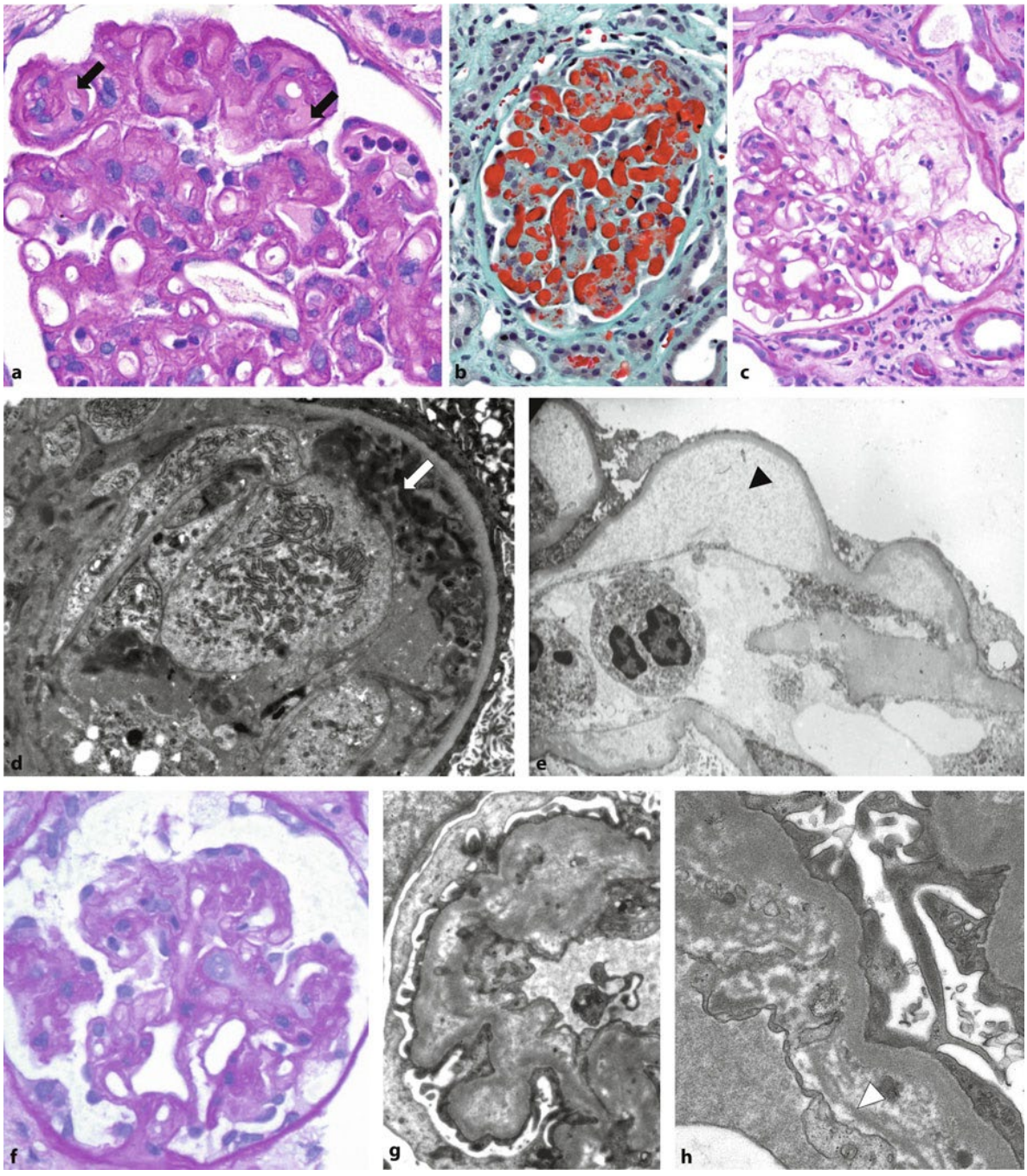



**Abb. 11.12a–h** Thrombotische Mikroangiopathie. **a,b** Endothelödem und Einengung der glomerulären Kapillaren durch thrombotisches Material (**a**, *schwarze Pfeile*). Gut erkennbare fragmentierte Erythrozyten in der Goldner-Histochemie (**b**). **c** Mesangiolyse. **d** Fibrinmaterial (*weißer Pfeil*) und adhärierende Zellen in glomerulären Kapillaren. **e** Verlust von Fenestrae und Abhebung der Endothelzelle von der Basalmembran mit Ausbildung eines elektroluzenten subendothelialen Raumes (*schwarzer Pfeilkopf*) als Korrelate des Endothelschadens. **f–h** Vernarbungsstadium mit Verbreiterung und Schlängelung der glomerulären Basalmembran und neugebildeter extrazellulärer Matrix (*weißer Pfeilkopf*)

Regulator des alternativen Komplementweges (s. u.), nachgewiesen [3, 45].

In letzter Zeit wurde die Dysfunktion mehrerer Faktoren der Gerinnungskaskade als ein auslösender oder prädisponierender Faktor der TMA erkannt [7, 118]. Dieser Fehlfunktion liegt entweder eine genetische Mutation oder die Produktion inhibierender Autoantikörper zugrunde (s. Tab. 11.6; s. auch Kap. 8).

Komplementfaktoren H und I sind wichtige hemmende Regulatoren des alternativen Wegs der Komplementaktivierung. Durch ihre Zusammenwirkung wird der Komplementfaktor C3b gespalten und somit die Entstehung der C3-Konvertase aus den Faktoren C3b und B inhibiert. Ferner beschleunigt der Faktor H den Abbau der bereits formierten C3-Konvertase. Faktor H bindet an Glykosaminoglykane an der Zelloberfläche. Die Funktion von Faktor I wird ebenfalls in der Nähe von Zellen durch das ausschließlich an den Zelloberflächen exprimierte „membrane cofactor protein" (CD46, MCP) stimuliert [6].

Es wurden zahlreiche Mutationen der Faktoren H, I und des MCP beschrieben, die die physiologische Funktion dieser Faktoren als Inhibitoren der alternativen Komplementaktivierung vermindern [6]. Hingegen kann die Aktivität der Faktoren C3 und B durch Gain-of-function-Mutationen auch erhöht werden [30, 34]. In beiden Fällen ist das Resultat eine überschüssige Aktivität des alternativen Wegs der Komplementaktivierung. Das vollständige Fehlen von Faktor H führt zur sog. „dense deposit disease" und aus bislang unbekannten Gründen nicht zur TMA. Details der genetischen Formen einer TMA werden in Kap. 8 behandelt.

Bei einigen Patienten wurde die Entstehung einer TMA mit der aberranten Funktion der Protease ADAMTS13 („a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 domains, member 13") in Zusammenhang gebracht. Die physiologische Rolle dieses Plasmaproteins besteht darin, die Aktivität des von-Willebrand-Faktors (vWF) einzudämmen. Dieser kommt in der Zirkulation als ein Multimer mit globulärer Form vor und wird an Stellen mit einer turbulenten Strömung und hohen Scherkräften entfaltet und fördert somit die lokale Thrombusbildung [106]. vWF-Multimere, die in der Zirkulation eine spontane Entfaltung erfahren, werden durch die Aktivität der ADAMTS13-Protease gespalten, wodurch einer spontanen Thrombusbildung entgegengewirkt wird. Die Aktivität von ADAMTS13 kann als Folge von Mutationen oder von inhibierenden Autoantikörper vermindert sein, was eine inadäquate Bildung von Thromben begünstigt [117].

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Das Akutstadium einer TMA ist in erster Linie durch einen endothelialen Schaden geprägt. Dieser führt im Glomerulus und in Arteriolen zu einer Verbreiterung des subendothelialen Raums, der bei ausreichender Ausprägung mikroskopisch zu einer Verbreiterung der glomerulären Basalmembran und mit aktiviertem Endothel zu einer Einengung der Kapillarlichtung führt (Abb. 11.12). Die Mesangiolyse stellt ein weiteres typisches, jedoch nicht obligates Merkmal des akuten Stadiums dar. Es handelt sich um eine leicht PAS-positive Verbreiterung der mesangialen Felder durch Ödem und Insudation von Plasmaproteinen.

Dem geschädigten Endothel der Glomeruli und Arteriolen kann thrombotisches Material anliegen. Das thrombotische Material besteht aus Thrombozyten und Fibrin (sog. hyaliner Thrombus); Erythrozyten und Leukozyten fehlen. Im Randbereich des hyalinen Thrombus sind häufig neutrophile Granulozyten, die dem Endothel eng adaptiert sind, zu erkennen. Zum Nachweis von Fragmentozyten ist die Goldner-Histochemie geeignet (s. Abb. 11.12). Eine fibrinoide Nekrose der Gefäßwände oder der Glomerulussegmente lässt sich nur in der Minderheit der Fälle feststellen.

Das Tubulusepithel weist im Akutstadium einen akuten Schaden auf, der sich als Abflachung, Vakuolisierung oder – weniger häufig und meist mikrofokal – als Nekrose manifestieren kann. Im Falle einer Infektion durch Shigatoxin-produzierende *E. coli* (STEC), handelt es sich bei dem Tubulusschaden um die Folgen einer direkten Einwirkung des Shigatoxins auf das Tubulusepithel [81].

Im weiteren Verlauf wird das subendotheliale und mesangiale Ödem durch aktivierte Mesangialzellen und Ablagerung von extrazellulärer Matrix umgebaut. Dies führt zu einer Verbreiterung und Doppelkonturierung der glomerulären Basalmembran. In dieser Reparationsphase kann das Bild einer membranoproliferativen Glomerulonephritis entstehen. Glomeruli können als Folge der Umbauprozesse und der vorgeschalteten Gefäßstenosen eine segmentale oder globale Sklerose mit Kollaps der glomerulären Kapillaren erfahren. In den kleinen arteriellen Gefäßen und Arteriolen wird das subendotheliale Ödem durch Myofibroblasten, die zwiebelschalenförmig angeordnet sind, und neugebildete extrazelluläre Matrix umgebaut. Dies hat eine erhebliche Lumeneinengung zur Folge. Das gegebenenfalls intraluminal abgeschiedene Thrombusmaterial wird im Verlauf organisiert und kann eine Rekanalisation aufweisen. Es entsteht eine maligne Nephrosklerose, die von A. Bohle als „primäre Nephrosklerose" bezeichnet wurde [11]. Der akute Tubulusschaden ist grundsätzlich reversibel, wie z. B. bei der Shigatoxin-Einwirkung. Das Ausmaß der tubulären Regeneration hängt jedoch von der Dauer und vom Charakter der zugrunde liegenden Noxe und vom Ausmaß und der Regeneration des vaskulären und glomerulären Schadens ab. Ein protrahierter Verlauf der Erkrankung und eine ausgeprägte

Einengung der Gefäßlumina beeinflussen die tubuläre Regeneration ungünstig.

*Immunhistochemie:* Immunhistochemische Untersuchungen sind in der Diagnostik einer TMA von untergeordneter Bedeutung. In der Fibrin/Fibrinogen-Immunhistochemie lassen sich glomeruläre und/oder vaskuläre Thromben nachweisen. Die CD61-Immunhistochemie kann die Thrombozyten zur Darstellung bringen. Glomeruläre Immunkomplexe sind – mit Ausnahme von Fällen, die mit einer Kollagenose einhergehen – nicht nachweisbar. Subendotheliale Insudate von Plasmaproteinen sind in der Regel gut in der IgM, C1q oder C3 Immunhistochemie erkennbar.

*Elektronenmikroskopie:* Ultrastrukturell manifestiert sich der Endothelschaden als eine elektroluzente Verbreiterung des subendothelialen Raums sowie Ödem und Verlust von Fenestrae des glomerulären Endothels. In den Kapillarlumina kann sich thrombotisches Material, bestehend aus Fibrin und Thrombozyten, befinden (s. Abb. 11.12). Oft lässt sich jedoch die TMA elektronenmikroskopisch nur anhand des Endothelschadens erkennen; der ultrastrukturelle Nachweis des thrombotischen Materials stellt keinen konstanten Befund dar [110]. Bei Mesangiolyse weist das Mesangium ebenfalls eine elektroluzente Auflockerung der Matrix auf. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Ablagerung der extrazellulären Matrix im subendothelialen Raum mit Zunahme der Elektrodensität. Kollagenfasern werden ebenfalls nachweisbar. Dieser Prozess kann zu einer vollständigen Obliteration des Kapillarlumens führen. Geschlängelte, verbreiterte und doppelkonturierte glomeruläre Basalmembranen sowie kollaptische Kapillaren sind das Merkmal eines späten Reparationsstadiums (s. Abb. 11.12).

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Zur klinischen Symptomatik der unterschiedlichen Erkrankungen, die eine TMA zur Folge haben, wird auf Übersichtsartikel verwiesen [6, 14, 89]. Patienten mit einer renalen TMA haben unterschiedlich stark ausgeprägte Hämaturie und Proteinurie. Ein Teil der Patienten zeigt ein akutes Nierenversagen mit Oligurie oder Anurie.

Der Verlauf und die Prognose werden durch die zugrunde liegende Erkrankung bzw. das auslösende Agens bestimmt. Eine Metaanalyse unterschiedlicher Epidemieberichte zeigte, dass das STEC-assoziierte Nierenversagen durchschnittlich in 12 % der Fälle mit einer terminalen Niereninsuffizienz oder mit dem Tod endet und dass bei 25 % der Überlebenden eine chronisch eingeschränkte Nierenfunktion bleibt; die Variabilität dieser Parameter ist zwischen einzelnen Epidemien jedoch erheblich [32]. Bei anderer Ätiologie der TMA ist die Prognose im Durchschnitt deutlich schlechter: Innerhalb von 3 Jahren sterben oder entwickeln eine terminale Niereninsuffizienz 49 % der Patienten mit einer sporadischen TMA. Im Falle einer familiären TMA liegt diese Zahl mit 74 % noch höher [6, 70]. Die Prognose wird hier jedoch entscheidend durch die zugrunde liegende Mutation bestimmt; z. B. beträgt der Anteil an Patienten, die innerhalb von 3 Jahren sterben oder eine terminalen Niereninsuffizienz entwickeln, bei Mutationen von MCP nur 6 %, hingegen bei Faktor H oder I 77 % bzw. 60 % [70]. Bei Präeklampsie/Eklampsie und einer disseminierten intravaskulären Koagulopathie ist die Prognose ohne Behandlung ähnlich schlecht.

Eine STEC-assoziierte TMA rekurriert in einem Nierentransplantat praktisch nie. Die Rekurrenzrate bei einer TMA, die aufgrund genetischer Defekte von Komplement- und Gerinnungsfaktoren entsteht, ist deutlich erhöht und hängt vom betroffenen Protein und der Art der Mutation ab [6, 55].

**Differenzialdiagnose.** Wie bereits erwähnt, ist die TMA eine histologische Manifestation unterschiedlicher Erkrankungen (s. Tab. 11.6). Rein morphologisch sind diese voneinander nicht verlässlich zu unterscheiden. Die korrekte Einordnung kann nur unter Berücksichtigung des klinischen Gesamtkontextes und der biochemischen und molekulargenetischen Parameter erfolgen. Wichtig ist hingegen die differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen, die mit einem ähnlichen histologischen Bild einhergehen, denen jedoch keine TMA zugrunde liegt.

Das mikroskopische Bild einer membranoproliferativen Glomerulonephritis kann aufgrund der verbreiterten und doppelkonturierten Basalmembran eine TMA im Reparationsstadium imitieren. Für die membranoproliferative Glomerulonephritis sind jedoch ein endokapillärer und mesangialer Zellreichtum mit lipidenthaltenden Makrophagen typisch. Hingegen imponiert das Reparationsstadium einer TMA ohne ausgeprägte Erhöhung der Zahl intrakapillär adhärierender Zellen zellarm und einzelne Glomeruli oder Glomerulussegmente weisen einen Kollaps und eine Schlängelung der Basalmembranen auf. Ferner können Plasmabestandteile (einschließlich Immunglobuline und Komplementfaktoren), die während des Akutstadiums der TMA in den subendothelialen Raum eingedrungen sind, Immunkomplexablagerungen imitieren. Der Verdacht auf eine Immunkomplexglomerulonephritis lässt sich jedoch in der Regel ultrastrukturell ausräumen.

In einem Nierentransplantat kann es schwierig sein, ein Reparationsstadium der TMA von einer chronischen Transplantatglomerulopathie zu unterscheiden. Die TMA in einem Nierentransplantat kann die Rekurrenz der Grunderkrankung oder eine De-novo-TMA (z. B. eine Medikamentennebenwirkung) darstellen. Für eine TMA

ist der Nachweis vom thrombotischen Material und von Fragmentozyten typisch. Diese sind meist im Reparationsstadium in den Wänden der betroffenen Gefäße und in vernarbten Glomerulussegmenten mit Hilfe der Goldner-Histochemie sichtbar. Für eine chronische Transplantatglomerulopathie spricht der Nachweis einer Transplantatglomerulitis oder Hinweise auf eine humorale Rejektion in der aktuellen oder in einer zurückliegenden Biopsie.

Die Unterscheidung zwischen einer TMA und einer sekundären malignen Nephrosklerose [10], die bei maligner Hypertonie entsteht, kann schwer bis unmöglich sein (s. auch Kap. 12). Für ein Reparationsstadium einer TMA spricht eine zwiebelschalenartige Proliferation von Myofibroblasten in der Intima. Die sekundäre maligne Nephrosklerose ist durch ein Intimaödem und ggf. Nekrose in kleinen Arteriolen gekennzeichnet.

## Literatur


1. Alpers CE, Kowalewska J (2008) Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. J Am Soc Nephrol 19:34–37
2. Alpers CE, Smith KD (2008) Cryoglobulinemia and renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 17:243–249
3. Ault BH (2000) Factor H and the pathogenesis of renal diseases. Pediatr Nephrol 14:1045–1053
4. Austin HA 3rd et al (1984) Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. Kidney Int 25:689–695
5. Bagavant H, Fu SM (2009) Pathogenesis of kidney disease in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 21:489–494
6. Barbour T et al (2012) Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. Nephrol Dial Transplant 27:2673–2685
7. Benz K, Amann K (2010) Thrombotic microangiopathy: new insights. Curr Opin Nephrol Hypertens 19:242–247
8. Bergner R et al (2006) Proteinuria in diabetic patients – is it always diabetic nephropathy? Kidney Blood Press Res 29:48–53
9. Bick RL (2002) Disseminated intravascular coagulation: a review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management: guidelines for care. Clin Appl Thromb Hemost 8:1–31
10. Bohle A et al On primary and secondary malignant nephrosclerosis (author's transl). Klin Wochenschr 51:841–57
11. Bohle A et al (1977) Malignant nephrosclerosis in patients with hemolytic uremic syndrome (primary malignant nephrosclerosis). Curr Top Pathol 65:81–113
12. Bridoux F et al (2002) Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunologic features. Kidney Int 62:1764–1775
13. Brouet JC et al (1974) Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. Am J Med 57:775–788
14. Copelovitch L, Kaplan BS (2008) The thrombotic microangiopathies. Pediatr Nephrol 23:1761–1767
15. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS (2006) Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. Lupus 15:308–318
16. Dember LM (2006) Amyloidosis-associated kidney disease. J Am Soc Nephrol 17:3458–3471
17. Dember LM et al (2001) Effect of dose-intensive intravenous melphalan and autologous blood stem-cell transplantation on al amyloidosis-associated renal disease. Ann Intern Med 134:746–753
18. Doria A (2010) Genetics of diabetes complications. Curr Diab Rep 10:467–475
19. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL (2008) The pathogenesis of diabetic nephropathy. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 4:444–452
20. Elkayam O et al (2002) Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. Arthritis Rheum 46:2571–2573
21. Fabry H (2002) Angiokeratoma corporis diffusum--Fabry disease: historical review from the original description to the introduction of enzyme replacement therapy. Acta Paediatr Suppl 91:3–5
22. Faraggiana T, Churg J (1987) Renal lipidoses: a review. Hum Pathol 18:661–679
23. Feldman CH et al (2013) Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000–2004. Arthritis Rheumatism 65:753–763
24. Ferri C et al Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinaemia. Eur J Clin Invest 23:399–405
25. Ferri C et al (2004) Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. Semin Arthritis Rheum 33:355–374
26. Ferri C (2008) Mixed cryoglobulinemia. Orphanet J Rare Dis 3:25
27. Fogo A, Qureshi N, Horn RG (1993) Morphologic and clinical features of fibrillary glomerulonephritis versus immunotactoid glomerulopathy. Am J Kidney Dis 22:367–377
28. Forbes JM et al (2003) The breakdown of preexisting advanced glycation end products is associated with reduced renal fibrosis in experimental diabetes. FASEB J 17:1762–1764
29. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME (2008) Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. Diabetes 57:1446–1454
30. Fremeaux-Bacchi V et al (2008) Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. Blood 112:4948–4952

31. Furst DE et al (2013) Incidence and prevalence of adult systemic lupus erythematosus in a large US managed-care population. Lupus 22:99–105
32. Garg AX et al (2003) Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. JAMA 290:1360–1370
33. Gasser C et al (1955) Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. Schweiz Med Wochenschr 85:905–909
34. de Goicoechea Jorge E et al (2007) Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 104:240–245
35. Haas M, Kaul S, Eustace JA (2005) HIV-associated immune complex glomerulonephritis with "lupus-like" features: a clinicopathologic study of 14 cases. Kidney Int 67:1381–1390
36. Heilig CW et al (1995) Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype. J Clin Invest 96:1802–1814
37. Herrera GA, Turbat-Herrera EA (2010) Renal diseases with organized deposits: an algorithmic approach to classification and clinicopathologic diagnosis. Arch Pathol Lab Med 134:512–531
38. Herrera GA et al (2004) Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia. Arch Pathol Lab Med 128:875–879
39. Hoffmann F et al (2011) The effect of diabetes on incidence and mortality in end-stage renal disease in Germany. Nephrol Dial Transplant 26:1634–1640
40. Hopfer H, Wiech T, Mihatsch MJ (2011) Renal amyloidosis revisited: amyloid distribution, dynamics and biochemical type. Nephrol Dial Transplant 26:2877–2884
41. Howie AJ et al (2008) Physical basis of colors seen in Congo red-stained amyloid in polarized light. Lab Invest 88:232–242
42. Hutchinson L (2011) Hematology: Allografting offers better outcomes than autografting for patients with myeloma. Nat Rev Clin Oncol 8:386
43. Hwu WL et al (2009) Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). Hum Mutat 30:1397–1405
44. Ivanyi B (1990) Frequency of light chain deposition nephropathy relative to renal amyloidosis and Bence Jones cast nephropathy in a necropsy study of patients with myeloma. Arch Pathol Lab Med 114:986–987
45. Jarva H et al (2004) The group B streptococcal beta and pneumococcal Hic proteins are structurally related immune evasion molecules that bind the complement inhibitor factor H in an analogous fashion. J Immunol 172:3111–3118
46. Jefferson JA, Shankland SJ, Pichler RH (2008) Proteinuria in diabetic kidney disease: a mechanistic viewpoint. Kidney Int 74:22–36
47. Joh K (2007) Pathology of glomerular deposition diseases. Pathol Int 57:551–565
48. Johannes L, Mayor J (2010) Induced domain formation in endocytic invagination, lipid sorting, and scission. Cell 142:507–510
49. Jones HB (1848) On a New Substance Occurring in the Urine of a Patient with Mollities Ossium. Philosophical Transactions of the Royal Society of London 138:55–62
50. Karmali MA et al (1985) The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing Escherichia coli. J Infect Dis 151:775–782
51. Kimmelstiel P, Wilson C (1936) Intercapillary Lesions in the Glomeruli of the Kidney. Am J Pathol 12:83–98
52. Koya D et al (1997) Characterization of protein kinase C beta isoform activation on the gene expression of transforming growth factor-beta, extracellular matrix components, and prostanoids in the glomeruli of diabetic rats. J Clin Invest 100:115–126
53. Lerner AB, Watson CJ (1947) Studies of cryoglobulins; unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin). Am J Med Sci 214:410–415
54. Lin J et al (2001) Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. J Am Soc Nephrol 12:1482–1492
55. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V (2008) Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. Pediatr Transplant 12:619–629
56. Lorenz EC et al (2010) Renal failure due to combined cast nephropathy, amyloidosis and light-chain deposition disease. Nephrol Dial Transplant 25:1340–1343
57. Mannik M et al (2003) Multiple autoantibodies form the glomerular immune deposits in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 30:1495–1504
58. Markowitz GS, D'Agati VD (2009) Classification of lupus nephritis. Curr Opin Nephrol Hypertens 18:220–225
59. McClements BM et al (1991) Rapidly progressive obstructive jaundice due to Congo red negative amyloidosis. Ulster Med J 60:229–234
60. Merlini G, Bellotti V (2003) Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 349:583–596
61. Migeon BR (2008) X inactivation, female mosaicism, and sex differences in renal diseases. J Am Soc Nephrol 19:2052–2059
62. Montseny JJ et al (1998) Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. Nephrol Dial Transplant 13:1438–1445
63. Moschcowitz E (1952) An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries; an undescribed disease. Am J Med 13:567–569

64. Mosnier JF et al (1991) Recurrence of Fabry's disease in a renal allograft eleven years after successful renal transplantation. Transplantation 51:759–762
65. Murea M et al (2010) Lipotoxicity in diabetic nephropathy: the potential role of fatty acid oxidation. Clin J Am Soc Nephrol 5:2373–2379
66. Nasr SH et al (2012) Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies. Am J Kidney Dis 59:786–794
67. Nasr SH et al (2003) IgA-dominant acute poststaphylococcal glomerulonephritis complicating diabetic nephropathy. Hum Pathol 34:1235–1241
68. Nishi S et al (2008) New advances in renal amyloidosis. Clin Exp Nephrol 12:93–101
69. Nochy D et al (1993) Renal disease associated with HIV infection: a multicentric study of 60 patients from Paris hospitals. Nephrol Dial Transplant 8:11–19
70. Noris M et al (2010) Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. Clin J Am Soc Nephrol 5:1844–1859
71. Nowling TK, Gilkeson GS (2011) Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis. Arthritis Res Ther 13:250
72. Obrig TG (2011) Escherichia coli Shiga Toxin Mechanisms of Action in Renal Disease. Toxins (Basel) 2:2769–2794
73. Onoue K et al (2011) Using imaging mass spectrometry to accurately diagnose Fabry's disease. Circ J 75:221–223
74. Ortega LM et al (2010) Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. Lupus 19:557–574
75. Park MH et al (1986) Tubulointerstitial disease in lupus nephritis: relationship to immune deposits, interstitial inflammation, glomerular changes, renal function, and prognosis. Nephron 44:309–319
76. Patel M et al (2006) The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK: Evidence of an ethnic gradient. Arthritis Rheumatism 54:2963–2969
77. Pernow J, Shemyakin A, Bohm F (2012) New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus. Life Sci 91:507–516
78. Ponticelli C, Moroni G, Glassock RJ (2011) Recurrence of secondary glomerular disease after renal transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 6:1214–1221
79. Porubský S, Gröne EF, Gröne HJ (2010) Nierenbeteiligung bei Paraproteinämien. Nephrologe 5:483–493
80. Porubský S et al (2004) Influence of native and hypochlorite-modified low-density lipoprotein on gene expression in human proximal tubular epithelium. Am J Pathol 164:2175–2187
81. Porubský S et al. (2014) Direct acute tubular damage contributes to Shigatoxin-mediated kidney failure. J Pathol 234:120–133
82. Porubský S et al (2014) Renal lipidosis in patients enrolled in a methadone substitution program. Arch Pathol Lab Med 138:689–693
83. Pozzi C et al (2003) Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. Am J Kidney Dis 42:1154–1163
84. Raml A et al (2005) Congo red-negative light chain disease with intractable diarrhea. Internist (Berl) 46:447–451
85. Ramos-Casals M et al (2012) The cryoglobulinaemias. Lancet 379:348–360
86. Randall RE et al (1976) Manifestations of systemic light chain deposition. Am J Med 60:293–299
87. Rathore R, Coward RA, Woywodt A (2012) What's in a name? Bence Jones protein. Clinical Kidney Journal 5:478–483
88. Rosenstock JL et al (2003) Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: Distinct entities with different clinical and pathologic features. Kidney Int 63:1450–1461
89. Ruiz-Irastorza G et al (2010) Antiphospholipid syndrome. Lancet 376:1498–1509
90. Russell WJ et al (2001) Monoclonal light chain--mesangial cell interactions: early signaling events and subsequent pathologic effects. Lab Invest 81:689–703
91. Sanders PW (2011) Light chain-mediated tubulopathies. Contrib Nephrol 169:262–269
92. Sansonno D et al (2009) Role of the receptor for the globular domain of C1q protein in the pathogenesis of hepatitis C virus-related cryoglobulin vascular damage. J Immunol 183:6013–6020
93. Schena FP, Gesualdo L (2005) Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 16(1):30–33
94. Schwartz MM, Lewis EJ (1980) The quarterly case: nephrotic syndrome in a middle-aged man. Ultrastruct Pathol 1:575–582
95. Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ (2002) Immunotactoid glomerulopathy. J Am Soc Nephrol 13:1390–1397
96. Seshan SV, Jennette JC (2009) Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis: advances and implications. Arch Pathol Lab Med 133:233–248
97. Sethi S et al (2013) Laser Microdissection and Proteomic Analysis of Amyloidosis, Cryoglobulinemic GN, Fibrillary GN, and Immunotactoid Glomerulopathy. Clin J Am Soc Nephrol 8:915–921
98. Soni SS et al (2006) Non diabetic renal disease in type 2 diabetes mellitus. Nephrology (Carlton) 11:533–537
99. Spada M et al (2006) High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. Am J Hum Genet 79:31–40
100. Spinale JM et al (2013) Update on Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome. Curr Opin Pediatr 25:203–208
101. Stringer S et al (2011) Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). Bone Marrow Res 493697:2011
102. Strom EH et al (1994) Light chain deposition disease of the kidney. Morphological aspects in 24 patients. Virchows Arch 425:271–280

103. Suzuki D et al (1999) Immunohistochemical evidence for an increased oxidative stress and carbonyl modification of proteins in diabetic glomerular lesions. J Am Soc Nephrol 10:822–832
104. Symmers WS (1952) Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia (thrombotic microangiopathy). Br Med J 2:897–903
105. Terrell DR et al (2005) The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. J Thromb Haemost 3:1432–1436
106. Tsai HM (2006) The molecular biology of thrombotic microangiopathy. Kidney Int 70:16–23
107. Tsakiris D et al (1996) Report on management of renale failure in Europe, XXVI, 1995. Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA Registry. Nephrol Dial Transplant 11(7):4–20
108. Vasavada N, Agarwal R (2005) Role of oxidative stress in diabetic nephropathy. Adv Chronic Kidney Dis 12:146–154
109. Vernon KA, Cook HT (2012) Complement in glomerular disease. Adv Chronic Kidney Dis 19:84–92
110. Vitsky BH et al (1969) The hemolytic-uremic syndrome: a study of renal pathologic alterations. Am J Pathol 57:627–647
111. von Hutten H et al (2009) Prevalence and origin of amyloid in kidney biopsies. Am J Surg Pathol 33:1198–1205
112. Vrana JA et al (2009) Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. Blood 114:4957–4959
113. Weening JJ et al (2004) The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol 15:241–250
114. Wornle M et al (2006) Novel role of toll-like receptor 3 in hepatitis C-associated glomerulonephritis. Am J Pathol 168:370–385
115. Yamagishi S et al (2007) Molecular mechanisms of diabetic nephropathy and its therapeutic intervention. Curr Drug Targets 8:952–959
116. Zarate YA, Hopkin RJ (2008) Fabry's disease. Lancet 372:1427–1435
117. Zheng XL, Sadler JE (2008) Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. Annu Rev Pathol 3:249–277
118. Zipfel PF, Heinen S, Skerka C (2010) Thrombotic microangiopathies: new insights and new challenges. Curr Opin Nephrol Hypertens 19:372–378

Kapitel 12

# Vaskulopathien

12

*K. Amann, M. Büttner-Herold, R. Kain*

## Inhalt


Vaskulitis (extraglomeruläre Manifestationen) ..... 356

Vaskulitiden großer Gefäße („large vessel vasculitis", LVV) ..... 359

*Riesenzellenarteriitis („giant cell arteritis", GCA)* ... 359

*Takayasu-Arteriitis (TAK)* ..... 360

Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße („medium vessel vasculitis", MVV) ..... 360

*Polyarteriitis nodosa (PAN)* ..... 360

*Kawasaki-Erkrankung (KD; Kawasaki-Arteriitis)* .. 360

Vaskulitiden kleiner Gefäße („small vessel vasculitis", SVV) ..... 360

*ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)* ..... 360

*Mikroskopische Polyangiitis (MPA)* ..... 360

*Granulomatose mit Polyangiitis (GPA; M. Wegener, Wegener-Erkrankung)* ..... 360

*Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA; Churg-Strauss)* ..... 364

*Immunkomplex-Kleingefäßvaskulitiden (z. B. kryoglobulinämische Vaskulitis [CV], IgA-Vaskulitis, IgAV-Schönlein-Henoch)* ..... 364

*Antigomeruläre Basalmembran- (GBM-) Erkrankung* ..... 366

*Kryoglobulinämische Vaskulitis* ..... 366

*IgA-Vaskulitis (IgAV; Henoch-Schönlein Purpura)* .. 366

*Hypokomplementämische urtikarielle Vaskulitis (HUV, anti-C1q-Vaskulitis)* ..... 366

Weitere in der Chapel Hill Klassifikation aufgeführte und seltene entzündliche Vaskulitiden ..... 366

*Vaskulitiden mit variablem Gefäßbefall* ..... 366

*Isolierte Organvaskulitiden* ..... 366

*Vaskulitis bei Systemerkrankung* ..... 369

*Vaskulitiden mit mutmaßlich spezifischer Ätiologie* 369

In der Diagnostik häufig vorkommende Vaskulitiden 370

*Vaskuläre Abstoßung nach Organtransplantation* .. 370

*Atrophie blanche – segmentale hyalinisierende Vaskulitis, Capillaritis alba* ..... 370

*Thrombangiitis (Endangiitis) obliterans von Winiwarter-Buerger* ..... 370

Mikroskopie und Immunohistochemie der Vaskulitiden ..... 370

Ultrastruktur ..... 372

Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose ..... 372

Differenzialdiagnose ..... 374

Kreislaufstörungen und nichtentzündliche vaskuläre Erkrankungen, Vaskulopathien ..... 374

Anämischer Infarkt ..... 374

Subinfarkt ..... 376

Fibromuskuläre Dysplasie ..... 377

Nephrosklerose (hypertensive Nephropathie) ..... 377

*Hypertensive hyaline Arteriolosklerose und arterielle Intimafibrose (sog. benigne Nephrosklerose)* ..... 379

*Myointimale Proliferation und hypertensive thrombotische Mikroangiopathie (sog. maligne Nephrosklerose)* ..... 381


K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_12, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) ..... 383
Disseminierte Cholesterinkristallembolien ..... 383
Fettembolie ..... 384
Nierenvenenthrombose ..... 385
Kalziphylaxie oder kalziphylaktische urämische Arteriopathie (CUA) ..... 386
Thrombotische Mikroangiopathie (TMA) ..... 387
Literatur ..... 388

Unter den Vaskulopathien werden die entzündlichen (Vaskulitis) und nichtentzündlichen Gefäßveränderungen zusammengefasst. Sie treten lokalisiert (organspezifisch) oder systemisch (Multiorganbefall) auf und können zu einem teilweisen oder vollständigen Gefäßverschluss führen. Im Hinblick auf die speziellen glomerulären Manifestationen der Vaskulopathien, insbesondere der Vaskulitiden, sei auf das Kap. 9 verwiesen.

## Vaskulitis (extraglomeruläre Manifestationen)

**Definition.** Die Vaskulitis ist eine seltene entzündliche Erkrankung der Blutgefäße, die sich in verschiedenen Formen und Organen mit unterschiedlicher Pathogenese manifestiert [33]. Prinzipiell können alle Gefäße betroffen sein, doch bevorzugen die verschiedenen Vaskulitisformen bestimmte Gefäßregionen oder Gefäßkaliber (Abb. 12.1 und 12.2). Je nach Gefäßgröße, Zahl der betroffenen Gefäße und befallenen Organsystemen sind die Folgen und das klinische Beschwerdebild sehr unterschiedlich.

Gefäße können durch entzündliche Schwellung, insbesondere des Endothels in ihrem Lumen eingeengt oder im Extremfall vollständig verschlossen sein. Einige Gefäße verändern sich durch die Entzündung so, dass ihre Festigkeit nachlässt und sich Aneurysmata bilden, die zwei wesentliche Gefahren in sich bergen: Sie können rupturieren, was unter Umständen zu lebensbedrohlichen Blutungen führt, oder thrombosieren. Ein drittes Schädigungsmuster, das vor allem kleinere Arterien und Kapillaren betrifft, ist eine vermehrte Gefäßdurchlässigkeit bis hin zur Ausbildung von Gefäßnekrosen. Dies führt zum Austritt von Blutbestandteilen oder von Blut in das umliegende Gewebe.

Je nach Ursache unterscheidet man primäre und sekundäre Formen der Vaskulitis: Die *primäre Vaskulitis* ist eine eigenständige Autoimmunerkrankung aus der Gruppe der entzündlich-rheumatischen Krankheiten, die nach der Größe der befallenen Gefäße kategorisiert wird. Im Gegensatz zur *sekundären Vaskulitis* (s. unten) finden sich in der Regel keine zugrunde liegenden Erkrankungen oder Ursache. Die primären Vaskulitiden bilden drei Hauptgruppen (s. folgende Übersicht), die sich darin unterscheiden, dass die Gefäßentzündung überwiegend kleine, mittelgroße oder große Gefäße betrifft.

Die sekundäre Vaskulitis ist Teil eines übergeordneten pathogenetischen Prozesses bzw. tritt als Manifestation einer anderen Krankheit auf. Sie entsteht z. B. durch Medikamente, Infektionen oder im Rahmen anderer Autoimmunkrankheiten. Beispielsweise erkranken ca. 5–10 % der Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis im Krankheitsverlauf an einer rheumatoiden Vaskulitis. Vaskulitiden können auch bei einigen Infektionskrankheiten auftreten, so z. B. bei Virusinfektionen (HIV, Hepatitis B und C, Zytomegalovirusinfektion). In seltenen Fällen kommt es zu einer Vaskulitis bei Tumorerkrankungen oder bei Krankheiten des Blut- oder Lymphsystems. Gelegentlich können auch Medikamente eine Vaskulitis auslösen (u. a. Medikamente zur Behandlung der Schilddrüsenüberfunktion, Antibiotika oder aber auch Antirheumatika).

**Epidemiologie.** Vaskulitiden treten in jedem Alter auf (s. dazu auch aktuelle Angaben der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie). Es gibt allerdings bevorzugte Altersgruppen oder auch eine Geschlechtsbevorzugung für einzelne Vaskulitiden. So kommen das Kawasaki-Syndrom und die Purpura Schönlein-Henoch fast ausschließlich im Kindesalter vor, dagegen trifft die Arteriitis temporalis v. a. Menschen jenseits des 50. Lebensjahres. Neuere epidemiologische Untersuchungen zur Häufigkeit von Vaskulitiden in der Bevölkerung ergeben eine Prävalenz von ca. 200 Betroffenen pro Million. Die Inzidenz der Vaskulitis beträgt ca. 50 Neuerkrankungen pro Jahr und Million. Die häufigste Vaskulitis ist die Arteriitis temporalis, die Frauen und Männer im Verhältnis 2:1 befällt. Am zweithäufigsten treten Kleingefäßvaskulitiden auf, bei denen sog. antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) im Blut nachweisbar sind. Zu diesen sog. ANCA-assoziierten Vaskulitiden zählen die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA; Synonym: Wegener-Granulomatose, WG), die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA; Synonym: Churg-Strauss-Syndrom) und die mikroskopische Polyangiitis (MPA). An diesen erkranken jedes Jahr neu bis zu 45 Menschen pro Million, wovon die GPA etwa Dreiviertel der Fälle ausmacht. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen; meist um das 60. Lebensjahr. Die Häufigkeit von Vaskulitiden steigt mit dem Lebensalter deutlich an. Bei

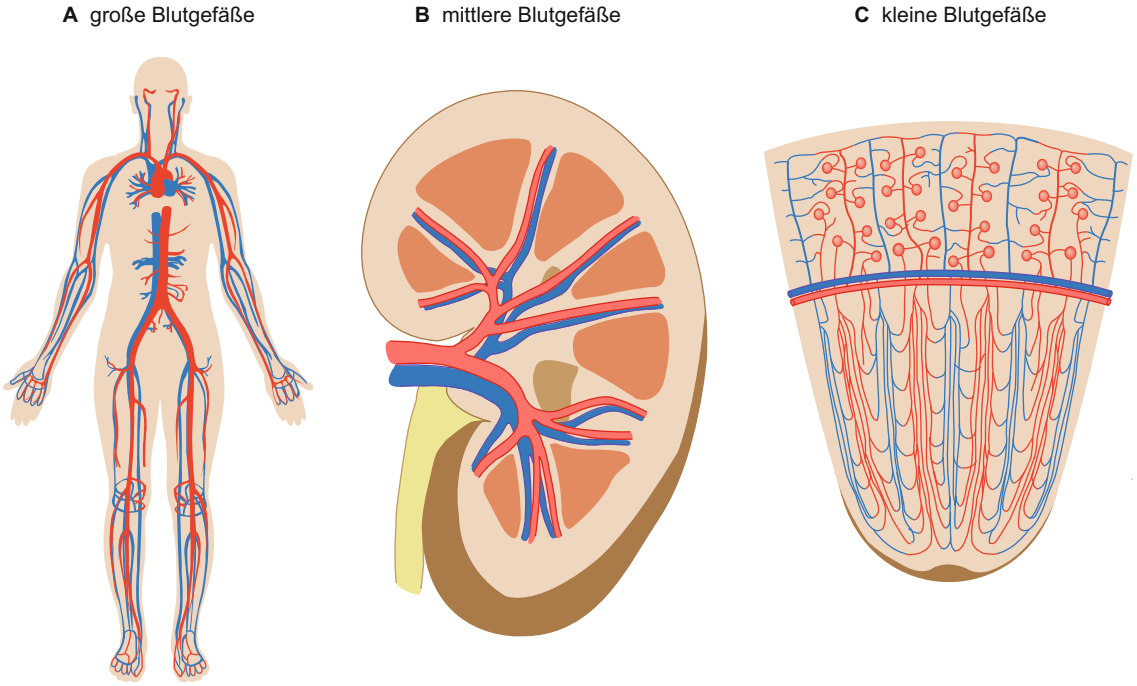



**Abb. 12.1** Übersicht über die Gefäßkalibereinteilung der Chapel-Hill-Klassifikation der Vaskulitiden (mod. nach [24])

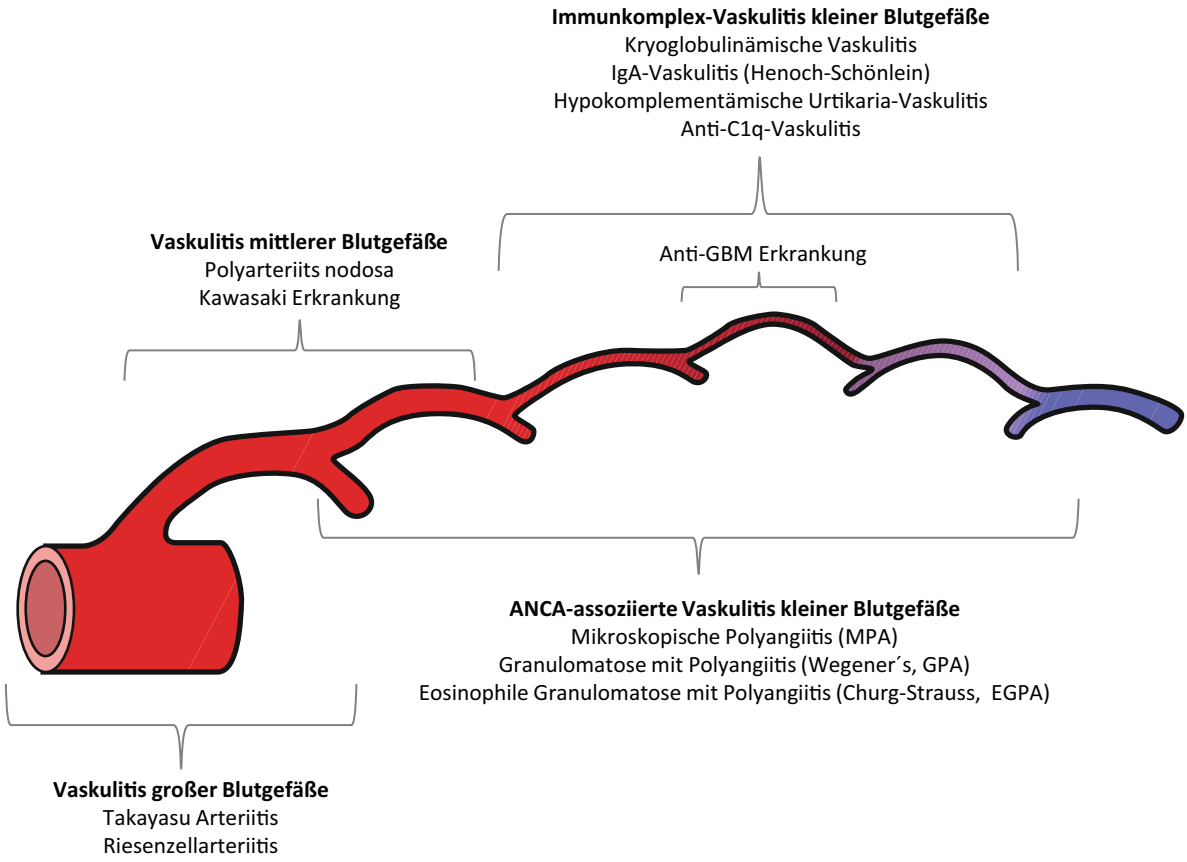



**Abb. 12.2** Übersicht über die Gefäßkaliberzuordnung der verschiedenen Vaskulitisformen nach der Chapel-Hill-Klassifikation der Vaskulitiden (mod. nach [24])

Kindern bis zum 16. Lebensjahr liegt die Inzidenz bei 40 pro Million; bei den 50-Jährigen und Älteren steigt sie auf 100 pro Million an. In Europa und den USA führen die regionalen Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung von Vaskulitiden zu einem Nord-Süd-Gefälle. Innerhalb der rheumatischen Erkrankungen zeigen Vaskulitiden die gleiche Häufigkeit wie der systemische Lupus erythematodes (SLE), sie sind doppelt so häufig wie die systemische Sklerodermie oder die Multiple Sklerose (MS) und fast gleich häufig wie die Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew).

**Ätiologie und Pathogenese.** Unter dem Sammelbegriff Vaskulitis werden Erkrankungen zusammengefasst, bei denen es vor allem durch autoimmunologische Prozesse zu Entzündungen von Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Venolen und Venen kommt, in deren Folge die versorgten Organe geschädigt werden. Die Ursachen sind noch nicht geklärt. Zurzeit werden genetische Faktoren in Kombination mit Umweltfaktoren wie Infektionen mit dem Bakterium Staphylococcus aureus oder Hepatitisviren diskutiert.



**Klassifikation.** Die gebräuchlichste, aber nicht die einzige verwendete [12] Klassifikation der Vaskulitiden ist auf den Chapel-Hill-Konsensus-Konferenzen formuliert worden (s. folgende Übersichten) [24]. Diese 1994 entstandene und im Jahre 2012 revidierte Klassifikation hat sich zum Ziel gesetzt, die häufigsten Vaskulitisformen jeweils den großen, mittleren und kleinen Gefäße zuzuordnen (s. Abb. 12.1), wobei speziell die Niere benutzt wird, um den Unterschied zwischen mittleren und kleinen Gefäßen darzustellen. Große Gefäße sind z. B. die Aorta und ihre Hauptabgangsgefäße sowie die parallel laufenden Venen. Mittlere Gefäße sind die wichtigsten Viszeralarterien und -venen sowie ihre primären Abgänge. Kleine Gefäße sind intraparenchymatöse Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Venolen und Venen.

**Die drei Hauptgruppen der primären Vaskulitis gemäß der 2012 Internationalen Chapel-Hill-Konsensus-Konferenz (nach [24])**

1. Vaskulitis großer Gefäße („large vessel vasculitis", LVV):
   - Riesezellarteriitis (GCA, Früherer Begriff: Temporalarteriitis, Arteriitis temporalis)
   - Takayasu-Vaskulitis
2. Vaskulitis mittelgroßer Gefäße („medium vessel vasculitis", MVV):
   - Polyarteriitis nodosa (PAN, Panarteriitis nodosa)
   - Kawasaki-Erkrankung (KD, Morbus Kawasaki)
3. Vaskulitis kleiner Gefäße („small vessel vasculitis", SVV):
   - ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV; s. auch Kap. 9)
     - Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Synonym: Wegener-Granulomatose, WG)
     - Eosinophile Granulomatose mit Polyangitiis (EGPA, Synonym: Churg-Strauss-Syndrom)
     - Mikroskopische Polyangiitis (MPA, mikroskopische Polyarteriitis)
   - Immunkomplex SVV
   - Antiglomeruläre Basalmembran (anti-GBM) Erkrankung (s. auch Kap. 9)
   - Kryoglobulinämische Vaskulitis (CV)
   - IgA-Vaskulitis (Schönlein-Henoch; IgAV; s. auch Kap. 9)
   - Hypokomplementämische urtikarielle Vaskulitis (HUV; anti-C1q-Vaskulitis)

**Weitere Vaskulitisformen gemäß der 2012 Internationalen Chapel-Hill-Konsensus-Konferenz (nach [24])**

- Vaskulitiden mit variablem Gefäßbefall („variable vessel vasculitis", VVV)
  - Behcet-Erkrankung (BD)
  - Cogan-Syndrom (CS)
- Vaskulitiden mit Einzelorganbefall („single organ vasculitis", SOV)
  - Kutane leukozytoklastische Angiitis
  - Kutane Arteriitis
  - Primäre Vaskulitis der ZNS
  - Isolierte Aortitis
  - Andere
- Vaskulitiden bei Systemerkrankungen
  - Lupus-Vaskulitis
  - Rheumatoide Vaskulitis
  - Sarkoidose-Vaskulitis
  - Andere
- Vaskulitis mit mutmaßlich spezifischer Ätiologie
  - Hepatitis-C-Virus-assoziierte kryoglobulinämische Vaskulitis
  - Hepatitis-B-Virus- assoziierte Vaskulitis
  - Syphilisassoziierte Aortiitis
  - Medikamentenassoziierte Immunkomplexvaskulitis
  - Medikamentenassoziierte ANCA-assoziierte Vaskulitis
  - Krebsassoziierte Vaskulitis
  - Andere

In Bezug auf die Definition der verschiedenen Vaskulitiden werden zunächst Hauptkategorien gebildet (s. Abb. 12.2 und Übersicht oben). Einige Vaskulitiskategorien gehen mit charakteristischen Gewebsverän-

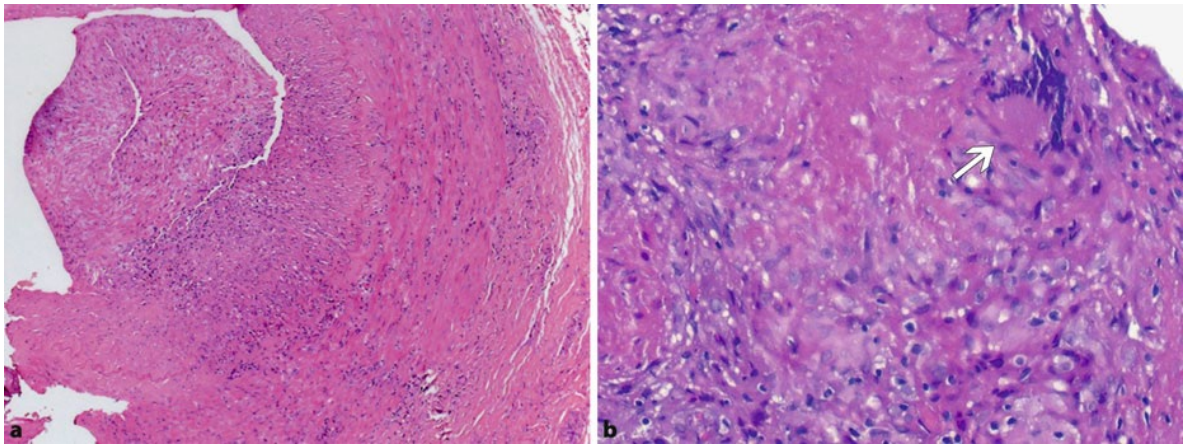



**Abb. 12.3a,b** Riesenzellarteriitis – Arteriitis temporalis, M. Horton. **a** Stark wandverdickte Arterie mit transmuraler gemischtzelliger entzündlicher Infiltration und deutlicher Intimaproliferation mit Lumenstenosierung. **b** Vergrößerung aus der Arteria temporalis mit einer Langhans-Riesenzelle (*Pfeil*) und fibrinoiden Gefäßwandnekrosen

derungen einher, die unabhängig von der Vaskulitis ablaufen. Verschiedene Merkmale, die zwischen den unterschiedlichen Formen der Vaskulitis variieren, können für die Kategorisierung der Läsionen verwendet werden, wie z. B. Ätiologie, Pathogenese, Art des befallenen Gefäßes, Art der Inflammation, bevorzugte Organverteilung, klinische Manifestation, genetische Prädisposition sowie bestimmte demografische Merkmale (z. B. Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit oder geografische Verteilung).

Ganz vereinfachend können Vaskulitiden auch in *infektiöse* und *nichtinfektiöse Formen* unterteilt werden, wobei die infektiösen durch eine direkte Invasion und Proliferation eines Pathogens in der Gefäßwand mit konsekutiver Entzündung verursacht werden. Beispiele für infektiöse Vaskulitiden sind z. B. die Rickettsien-Vaskulitis, die syphilitische Aortitis oder die Aspergillus-Arteriitis. Die Chapel-Hill-Klassifikation berücksichtigt jedoch nur Vaskulitiden, die keine direkte infektiöse Ursache haben [24]. Gleichwohl kann eine Infektion indirekt in die Pathogenese einer Vaskulitis involviert sein, wie z. B. bei der kryoglobulinämischen Vaskulitis, die im Rahmen einer autoimmunologischen Reaktion u. a. in Folge einer Hepatitis-C-Virus-Infektion entstehen kann.

Zusammenfassend basiert das Einteilungsprinzip der aktuellen Chapel-Hill-Klassifikation der Vaskulitiden [24] somit in erster Linie auf dem betroffenen Gefäßtyp und der Assoziation mit ANCA (s. Abb. 12.2). Die zahlreichen Kategorien, die sich hieraus ergeben, sind in obigen Übersichten aufgeführt. Einige dieser Entitäten werden eingehend im Folgenden behandelt.

Das reine histologische Bild ist nicht ausreichend für die Diagnose einer speziellen Vaskulitisform, sondern muss immer im Kontext des klinischen Bildes, des Alters und Geschlechts und z. B. der Immunserologie interpretiert werden, um die richtige Einordnung zu treffen. Wesentliches diagnostisches Kriterium der Chapel-Hill-Klassifikation ist der Umstand, dass eine Vaskulitisform nach dem kleinsten betroffenen Gefäß beurteilt wird. Das bedeutet, dass bei Befall größerer Arterien und der glomerulären Kapillaren diese Erkrankung als „Kleingefäßvaskulitis" bezeichnet wird.

Um die Systematik der Vaskulitiden möglichst genau an den derzeitigen Standard der überarbeiteten Chapel-Hill-Klassifikation von 2012 (CHCC2012) anzupassen [24], sind die nachstehenden Abschnitte über die einzelnen Vaskulitiden weitgehend identisch aus der entsprechenden Konsensusarbeit übernommen und um wichtige Aspekte für die morphologische Diagnostik ergänzt.

## Vaskulitiden großer Gefäße („large vessel vasculitis", LVV)

### Riesenzellenarteriitis („giant cell arteritis", GCA)

Ältere Bezeichnung: Arteriitis temporalis, M. Horton.

Sie ist die häufigste der LVV und betrifft als oft granulomatös verlaufende Gefäßentzündung üblicherweise die Aorta und/oder ihre Hauptabgänge (Abb. 12.3), wobei die Karotis- und Vertebralarterienäste bevorzugt werden. Bei Befall der Aorta ergibt sich rein morphologisch eine Überschneidung mit der Takayasu-Arteriitis (s. u.). Die Diagnose wird meist durch eine Temporalarterienbiopsie gestellt, wobei Granulome und Riesenzellen zwar häufig, aber nicht immer in den entsprechenden Biopsien enthalten sind. Der früher übliche Begriff „Temporalarteriitis" ist prinzipiell nicht geeignet, die Veränderungen zu beschreiben, da nicht alle Patienten

Veränderungen in den Temporalarterien haben und auch andere Kategorien der Vaskulitis die Temporalarterie befallen [24].

### Takayasu-Arteriitis (TAK)

*Synonyme:* „pulseless disease", Aortenbogensyndrom, unspezifische Aortoarteriitis.

Die seltene TAK verläuft ebenfalls oft granulomatös und bevorzugt die Aorta und/oder ihre Hauptabgänge (Abb. 12.4). Die Patienten sind meist jung (extrem selten über 50 Jahre) und weiblich. Sie ist die dritthäufigste Vaskulitisform im Kindesalter und hat hier mit bis zu 20 % eine hohe Mortalität. Der oft synonym verwendete Begriff der „early onset granulomatous aortitis/arteriitis" ergibt sich hieraus.

## Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße („medium vessel vasculitis", MVV)



### Polyarteriitis nodosa (PAN)

Hier handelt es sich um eine nekrotisierende Arteriitis mittlerer und/oder kleiner Arterien ohne renale Organmanifestation oder eine Vaskulitis in Arteriolen, Kapillaren oder Venolen (Abb. 12.5), die per definitionem nicht mit ANCA assoziiert ist. Der ANCA-Titer ist wichtig für die Unterscheidung von PAN- und ANCA-assoziierten Vaskulitiden, weil diese klinisch und pathologisch oft nicht voneinander zu unterscheiden sind.

### Kawasaki-Erkrankung (KD; Kawasaki-Arteriitis)

Diese Arteriitis ist die häufigste Vaskulitis im Kleinkindesalter; sie wurde hauptsächlich in Japan beschrieben und betrifft besonders mittlere und kleine Arterien. Die Erkrankung ist assoziiert mit dem mukokutanen Lymphknotensyndrom, einem polymorphen schuppenden Exanthem v. a. an Handflächen und Fußsohlen, einer Konjunktivitis und einer sog. Himbeerzunge. Aorta und große Gefäße können involviert sein. In bis zu einem Drittel der Fälle findet sich auch eine Beteiligung der Koronararterien teils mit Stenosen und Aneurysmabildung.

## Vaskulitiden kleiner Gefäße („small vessel vasculitis", SVV)

### ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)

Auch hier handelt es sich um nekrotisierende Vaskulitiden mit sehr geringen oder ohne Immunablagerungen, die vor allem kleine Gefäße (Kapillaren, Venolen, Arteriolen und kleine Arterien) betreffen und mit ANCA, gerichtet gegen Myeloperoxidase (MPO-ANCA) oder Proteinase 3 (PR3-ANCA), assoziiert sind (s. auch Kap. 9). Die üblicherweise nur geringen oder fehlenden Immunablagerungen in der Gefäßwand sind charakteristisch für die AAV (pauci-immun = wenig immun) und grenzen diese von Vaskulitiden mit Immunablagerungen ab (sog. Immunkomplexvaskulitiden). Die wesentlichen Kategorien der AAV sind die mikroskopische Polyangiitis (MPA), Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Synonym: Wegener-Granulomatose, WG), die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, Synonym: Churg-Strauss-Syndrom) und die ANCA-assoziierte Einzelorganvaskulitis („single organ AAV", z. B. die nur auf die Niere beschränkte AAV, „renal limited vasculitis"). So genannte ANCA-negative AAV haben möglicherweise ANCA, die mit derzeit verfügbaren Methoden nicht entdeckt werden können oder eine bisher unentdeckte Spezifität besitzen. Alternativ ist auch ein pathogenetischer Mechanismus zu erwägen, der ANCA-unabhängig abläuft.

### Mikroskopische Polyangiitis (MPA)

Hier handelt es sich um eine nekrotisierende Vaskulitis mit geringen (meist IgM) oder fehlenden Immunablagerungen, die bevorzugt kleine Gefäße (Kapillaren, Venolen und Arteriolen) betrifft (Abb. 12.6). Sie geht häufig mit einer nekrotisierenden Glomerulonephritis einher. Auch eine pulmonale Kapillaritis ist häufig. Granulome finden sich üblicherweise nicht.

### Granulomatose mit Polyangiitis (GPA; M. Wegener, Wegener-Erkrankung)

Die GPA ist eine nekrotisierende granulomatöse Entzündung, die üblicherweise den oberen und unteren Respirationstrakt betrifft und mit einer nekrotisierenden Vaskulitis kleiner bis mittlerer Gefäße (Kapillaren, Venolen, Arteriolen, Arterien und Venen) einhergeht (Abb. 12.7). Eine nekrotisierende Glomerulonephritis ist ebenfalls häufig. Auch eine okuläre Vaskulitis und pulmonale Kapillaritis mit Hämorrhagien kommen

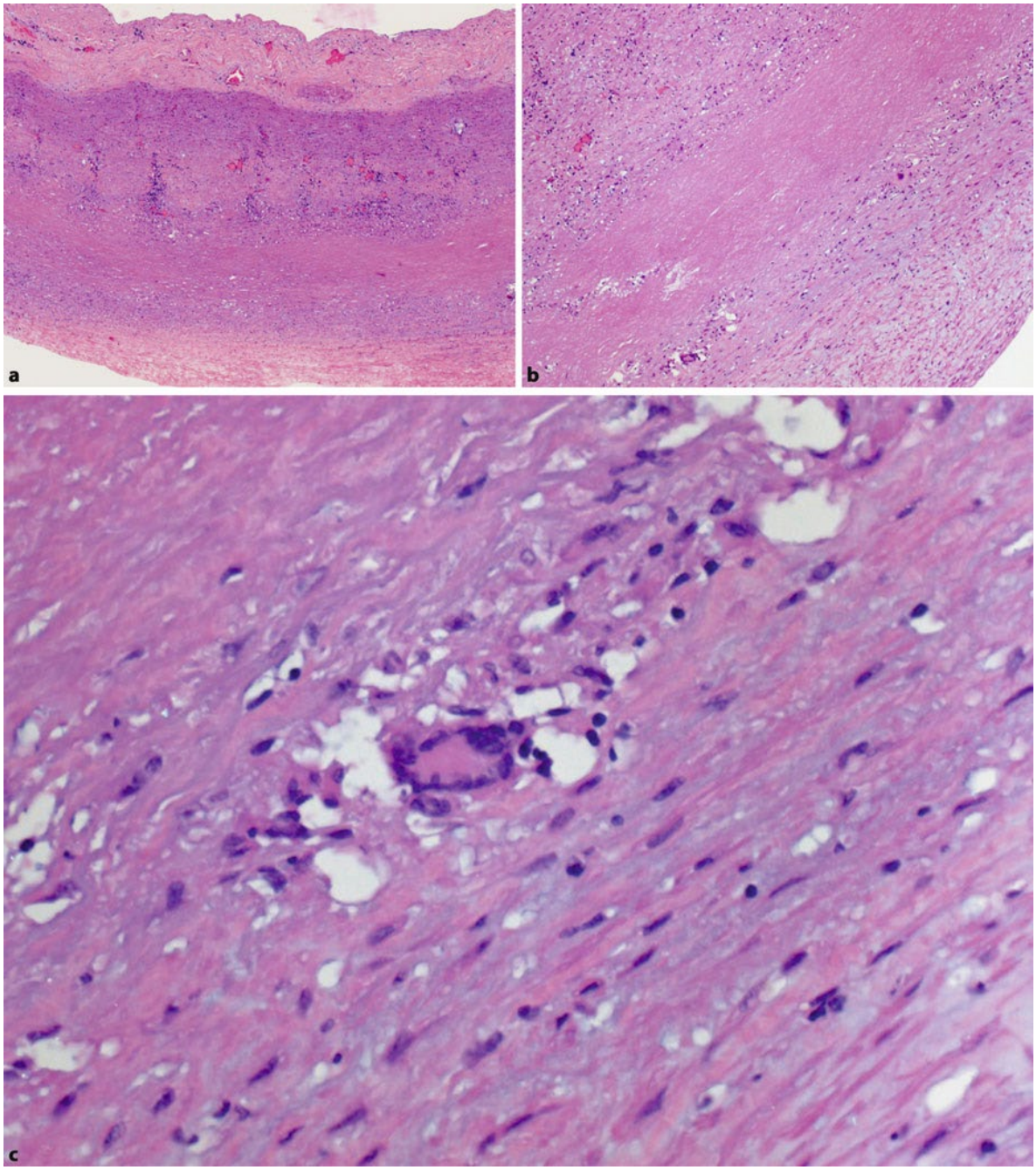



**Abb. 12.4a–c** Riesenzellaortitis, DD: Takayasu/Riesenzellarteriitis. **a** Aortenwand mit entzündlicher Infiltration und bandartiger fibrinoider Degeneration der Bindegewebsfasern. **b** Leichte myxoide Auflockerung der Gefäßwand und ein gemischtes Entzündungsinfiltrat mit einzelnen histiozytären Riesenzellen. **c** Histiozytäre Riesenzelle im Entzündungsinfiltrat

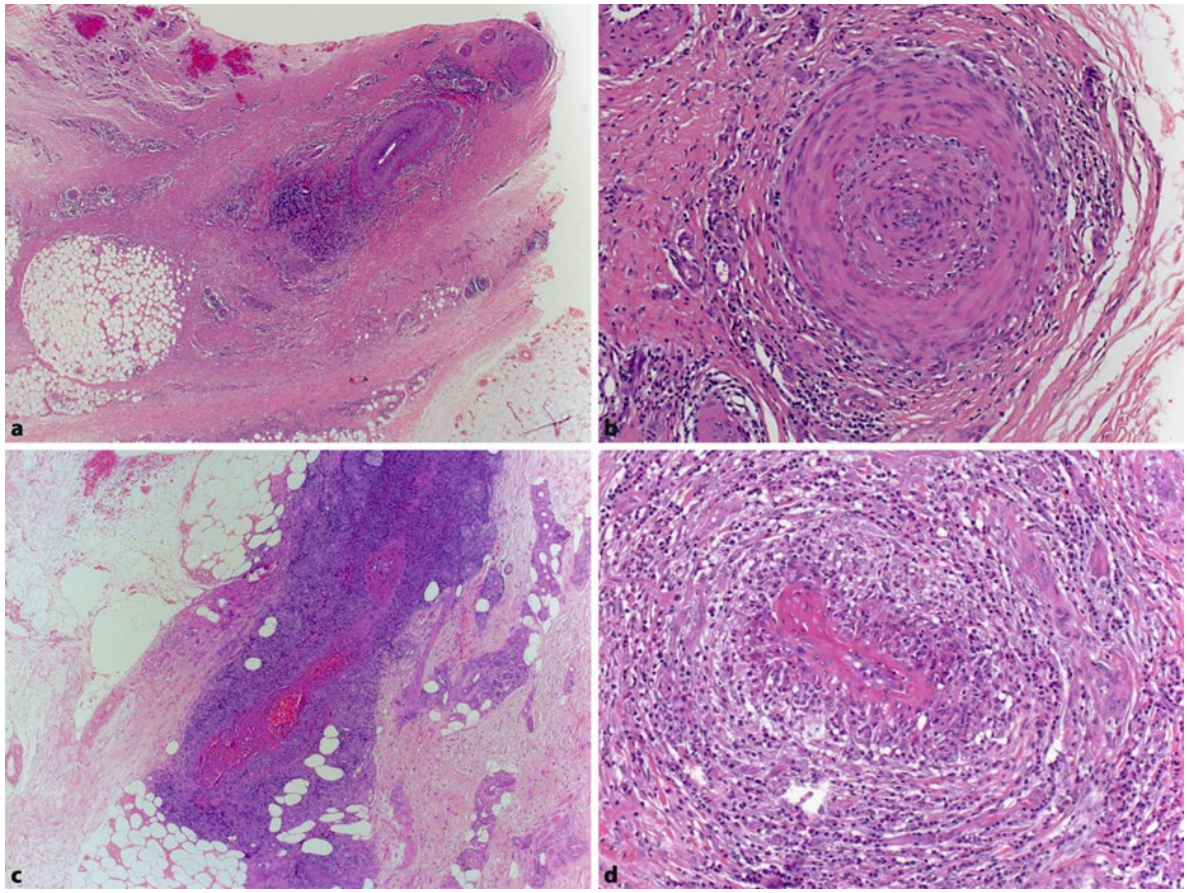



**Abb. 12.5a–d** Polyarteriitis nodosa (PAN). **a** Subkutane Arterie mit perivaskulärer und transmuraler Entzündungsreaktion. **b** Bei stärkerer Vergrößerung entzündliche Infiltration der Gefäßwand mit Lumenobliteration bei deutlicher Intimaproliferation. **c** Subkutane Arterie mit hoch aktiver Entzündungsreaktion mit transmuraler fibrinoider Gefäßwandnekrose und angrenzend einem dichten gemischten Entzündungsinfiltrat. **d** Nekrotisierende Vaskulitis mit Nachweis zahlreicher neutrophiler Granulozyten im Infiltrat

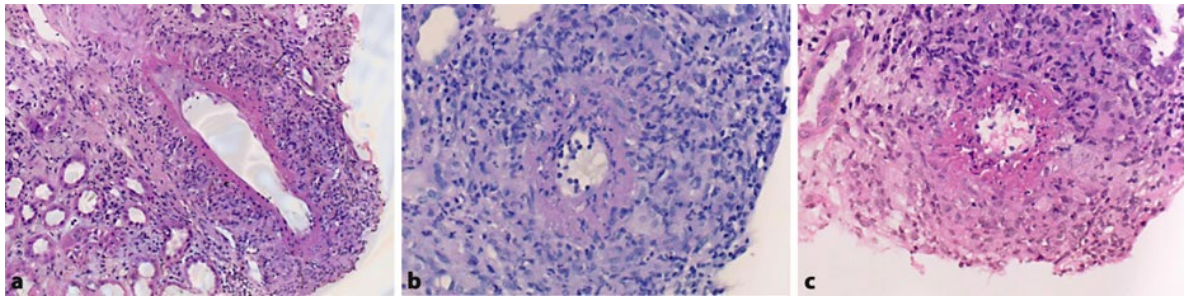



**Abb. 12.6a–c** Mikroskopische Polyangiitis (MPA). **a** Nierenbeteiligung bei MPA. **b** mit Vaskulitis einer Interlobulararterie mit fibrinoider Gefäßwandnekrose. **b,c** Fibrinoide Gefäßwandnekrose und transmurale Entzündung (PAS)

häufig vor. Granulomatöse und nicht granulomatöse extravaskuläre Entzündungsprozesse werden beschrieben. Limitierte Befallsmuster einer GPA können vorkommen, vor allem eine Beschränkung der Erkrankung auf den oberen und unteren Respirationstrakt oder das Auge. Diese Patienten haben dann formal zwar keine systemischen Vaskulitis, zeigen klinisch und pathologisch jedoch die gleichen Veränderungen wie bei einem systemischen Befall.

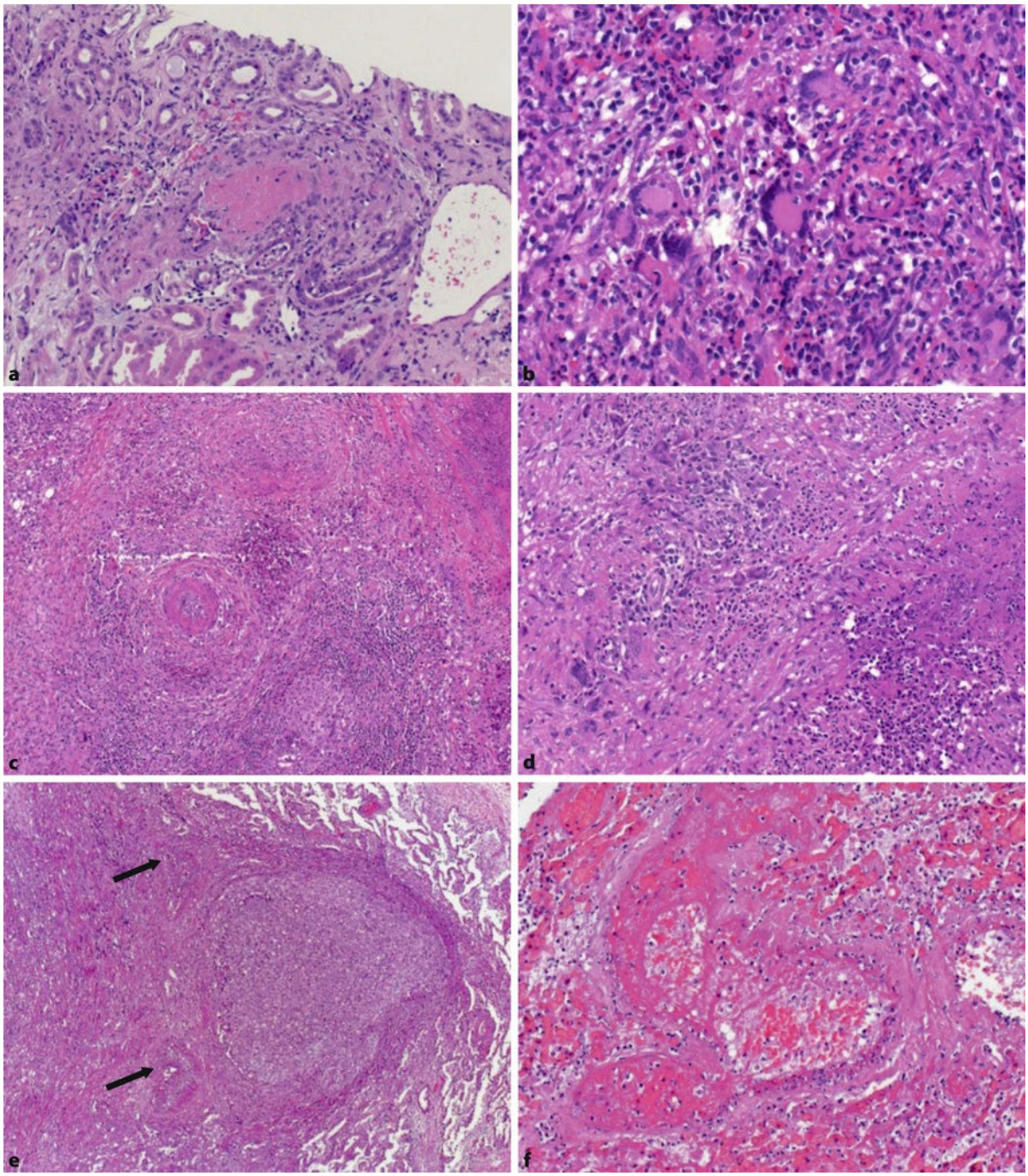



**Abb. 12.7a–k** Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, M. Wegener). **a** Renale Beteiligung bei GPA mit nekrotisierender Vaskulitis mit segmentaler fibrinoider Gefäßwandnekrose. **b** Biopsat aus dem Sinus ethmoidales mit dichter gemischter Entzündungsinfiltration der Nebenhöhle und zahlreichen Langhans-Riesenzellen bei einem Patienten mit bekanntem GPA. In bioptischem Material ist häufig die Vaskulitis nicht nachweisbar, da nicht erfasst. Eine dichte, teils granulomatöse Entzündung mit Riesenzellen passt hier zu der GPA, ist aber nicht beweisend. Ein genauer Abgleich mit Klinik und Serologie ist notwendig. **c** Mitbeteiligung der Speicheldrüse bei GPA mit ausgedehntem fibrösem Umbau des Organs, gemischtem Entzündungsinfiltrat und erkennbarer Vaskulitis. **d** Bei stärkerer Vergrößerung Nachweis von Langhans-Riesenzellen. **e** Lungenbeteiligung bei GPA mit nekrotisierender histiozyten- und granulozytenreicher Entzündung und Vaskulitis zwei kleiner Arterien (*Pfeile*). **f** Arterie mit fibrinoider Nekrose in nekrotischem und eingeblutetem Lungengewebe. Eine gute Korrelation mit der Klinik ist immer geboten, da das Bild einer Vaskulitis oder Gefäßwandnekrose auch sekundär in der Umgebung von Entzündungsherden auftreten kann. **g** Riesenzellhaltige Granulome in der Lunge eines Patienten mit GPA. **h** Vaskulitis einer kleinen intrapulmonalen Arterie mit gemischtzelligem Entzündungsinfiltrat. **i,k** Nasenseptumbeteiligung bei GPA. **i** Bei stärkerer Vergrößerung ein dichtes subepitheliales entzündliches Infiltrat mit fokaler entzündlicher Alteration eines kleinen Blutgefäßes (*Pfeil*). **k** In der Detailaufnahme eine Vaskulitis mit fibrinoider Gefäßwandnekrose und eine im Entzündungsinfiltrat gelegene mehrkernige Riesenzelle (*Pfeil*)

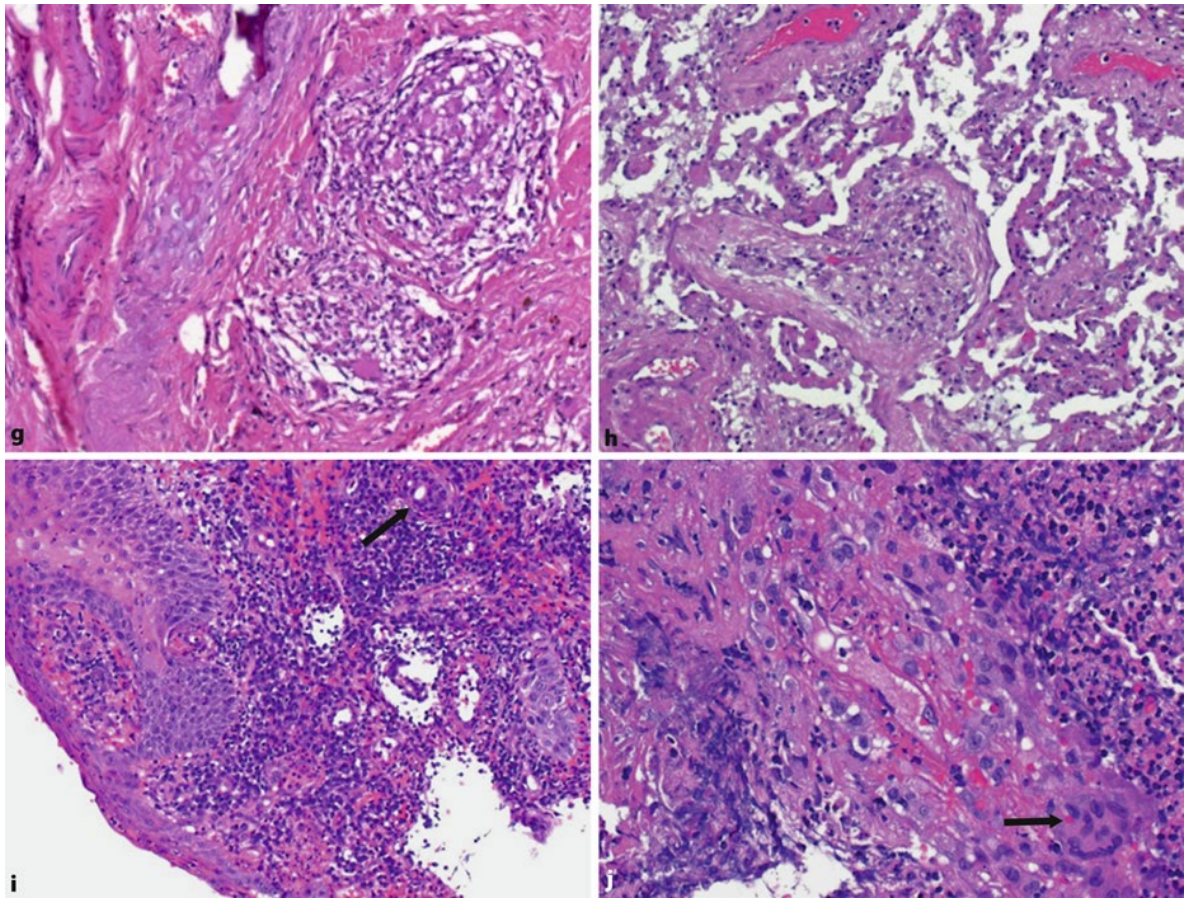



**Abb. 12.7a–k** (*Fortsetzung*)



## Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA; Churg-Strauss)

Hier handelt es sich um eine eosinophilenreiche und nekrotisierende granulomatöse Entzündung, die oft den Respirationstrakt betrifft und mit einer nekrotisierenden Vaskulitis kleinerer und mittlerer Gefäße sowie assoziiertem Asthma und Blut- und Gewebseosinophilie einhergeht (Abb. 12.8). Nasenpolypen kommen häufig vor. Das Vorhandensein von Eosinophilen im Blut und im Gewebe ist ein notwendiges Merkmal einer EGPA und findet sich deshalb auch im Namen wieder. Auch ein limitierter Befall des oberen und unteren Respirationstrakts kann vorkommen. ANCA sind in bis zu 100 % der Patienten mit einer nachgewiesenen nekrotisierenden Glomerulonephritis positiv. Andererseits haben viele Patienten mit einer chronischen EGPA keine Glomerulonephritis, und nur 25 % dieser Patienten sind ANCA-positiv. Granulomatöse und nichtgranulomatöse extravaskuläre Entzündungsprozesse können vorkommen (z. B. in der Lunge, des Myokards oder des Gastrointestinaltrakts).

## Immunkomplex-Kleingefäßvaskulitiden (z. B. kryoglobulinämische Vaskulitis [CV], IgA-Vaskulitis, IgAV-Schönlein-Henoch)

Hier findet sich eine mäßiggradige bis ausgeprägte Ablagerung von Immunglobulinen und/oder Komplementfaktoren des klassischen und alternativen Weges in der Gefäßwand kleiner Gefäße (Kapillaren, Venolen, Arteriolen und kleine Arterien). Eine renale Beteiligung mit Glomerulonephritis ist häufig. Eine Beteiligung der Arterien ist bei der Immunkomplexvaskulitis weit weniger häufig als bei den ANCA-Vaskulitiden. Ein Teil der Immunkomplexvaskulitiden kann auf eine spezifische Ätiologie zurückgeführt werden, z. B. die Hepatitis-C-Virus-assoziierte kryoglobulinämische Vaskulitis.

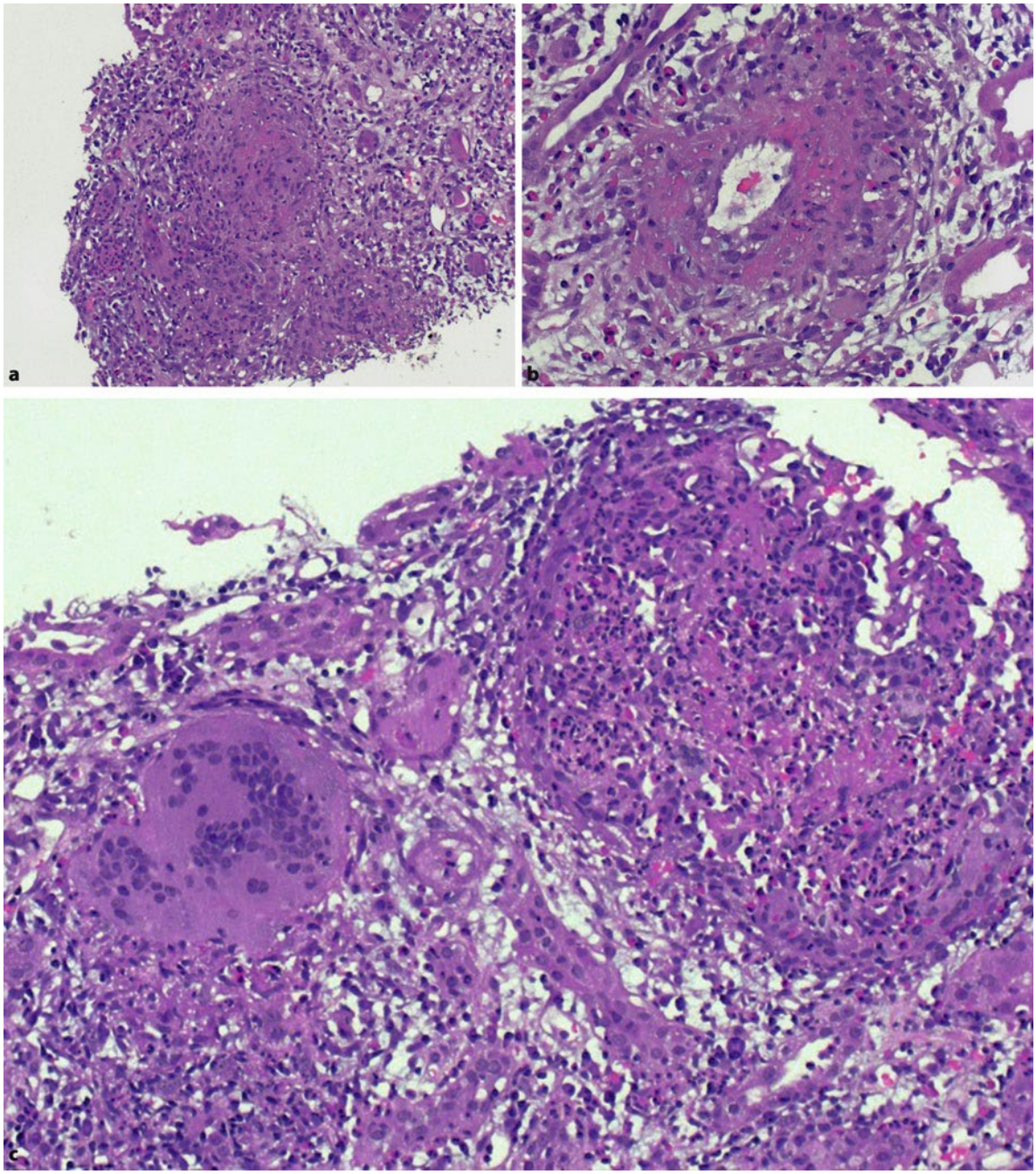



**Abb. 12.8a–c** Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, Churg-Strauss). **a** Renale Beteiligung bei EGPA mit tangential erfasstem Blutgefäß mit entzündlicher Durchsetzung der Wandung und fibrinoider Nekrose sowie zahlreichen eosinophilen Granulozyten. **b** Querschnitt durch ein betroffenes Gefäß mit fibrinoider Nekrose, histiozytenreicher Entzündung und deutlicher Eosinophilie. **c** Im Nierengewebe herdförmig Riesenzellen vom Langhans-Typ und sowie ein Glomerulus mit extrakapillärer Proliferation mit zahlreichen Eosinophilen (*oben rechts*)

### Antigomeruläre Basalmembran-(GBM-)Erkrankung

Dies ist eine Vaskulitis, die glomeruläre und pulmonale Kapillaren oder beide betrifft und auf einer Bindung von Antibasalmembran-Autoantikörpern an die Basalmembranen beruht. Eine Lungenbeteiligung verursacht eine Lungenblutung, eine Nierenbeteiligung eine Glomerulonephritis mit diffuser Nekrose und extrakapillärer Proliferation (s. auch Kap. 9). Der Begriff *Goodpasture-Syndrom* wird verwendet für den kombinierten Lungen- und Nierenbefall. Die anti-GBM-Erkrankung ist nicht im eigentlich immunologischen Sinne eine Immunkomplexerkrankung, da der Antikörper direkt an ein ortsständiges Antigen bindet und dadurch eine Immunreaktion vom Typ II initiiert. In der CHCC2012 ist diese Vaskulitis dennoch hier eingeordnet.

### Kryoglobulinämische Vaskulitis



Dies ist eine Vaskulitis mit Kryoglobulinablagerungen, die bevorzugt Kapillaren, Venolen und Arteriolen betrifft (Abb. 12.9) und mit dem Nachweis von Kryoglobulinen im Serum assoziiert ist. Haut, Niere und periphere Nerven sind häufig involviert. Der Begriff idiopathisch oder essenziell kann benutzt werden, um anzuzeigen, dass die Ätiologie der CV unbekannt ist. Falls die Ursache der Kryoglobulinämie bekannt ist, sollte dies in der Diagnose vermerkt werden, z. B. Hepatitis-C-assoziierte CV (siehe auch Vaskulitiden mit mutmaßlich spezifischer Ätiologie). Dies gilt auch für andere Vaskulitiden bekannter Ursache.

### IgA-Vaskulitis (IgAV; Henoch-Schönlein Purpura)

Bei dieser Vaskulitis der kleinen Gefäße (vor allem in den Kapillaren, Venolen und Arteriolen der Haut, des Gastrointestinaltrakt, der Gelenke (Arthritis) und der Nieren) finden sich IgA1-dominante Immunablagerungen (Abb. 12.10). Sie stellt die häufigste Form der Vaskulitis und Multisystemerkrankung im Kindesalter dar. Ein glomerulärer Befall ist von einer IgA-Nephropathie nicht zu unterscheiden. Im Gastrointestinaltrakt kann prinzipiell jeder Abschnitt betroffen sein, wobei eine Mitbeteiligung des Dünndarms am häufigsten vorkommt. Wie bei anderen Vaskulitiden kann IgAV auch nur ein Organ befallen.

### Hypokomplementämische urtikarielle Vaskulitis (HUV, anti-C1q-Vaskulitis)

Es handelt sich hier um eine Vaskulitis, die klinisch von einer Urtikaria und einer Hypokomplementämie (C3, C4) begleitet wird, kleine Gefäße (Kapillaren, Venolen, Arteriolen) betrifft und mit anti-C1q-Antikörpern assoziiert ist. Glomerulonephritis, Arthritis, obstruktive Lungenerkrankung und okuläre Entzündungen sind häufige Merkmale. Eine Hypokomplementämie und in geringerem Maße auch eine Urtikaria können auch im Rahmen anderer Immunkomplexerkrankungen wie z. B. der Lupus-Vaskulitis (s. dort) vorkommen. Andererseits zeigt die Glomerulonephritis bei hypokomplementämischer Vaskulitis immunhistologisch typischerweise ein sog. Full-House-Muster mit Ablagerungen von IgA, IgG, IgM, C1q und C3c, wie es sonst nur bei der Lupus-Nephritis vorkommt.

## Weitere in der Chapel Hill Klassifikation aufgeführte und seltene entzündliche Vaskulitiden

### Vaskulitiden mit variablem Gefäßbefall

**Behcet-Vaskulitis:** Die Vaskulitis der Patienten mit Morbus Behcet betrifft Arterien oder Venen. Es finden sich rekurrierende orale und/oder genitale Aphten, die von einer kutanen, okularen, artikulären, gastrointestinalen und/oder zentral nervösen Entzündung begleitet werden. Kleingefäßvaskulitiden, Arteritiden, arterielle Aneurysmen, venöse und arterielle Thromboangiitis und Thrombose können vorkommen.

**Cogans-Syndrom-Vaskulitis:** Hier handelt es sich um eine okuläre entzündliche Veränderung, inklusive interstitieller Keratitis, Uveitis und Episkleritis und eine Innenohrerkrankung (sensorineuraler Hörverlust und vestibuläre Dysfunktion).

### Isolierte Organvaskulitiden

Sie können Arterien oder Venen jeglicher Größe in einem einzigen Organ betreffen, ohne dass eine Abgrenzung zu einer systemischen Vaskulitis möglich ist [21]. Die betroffenen Organe und Gefäßtypen sollten im Namen vermerkt werden (z. B. kutane Kleingefäßvaskulitis, ZNS-Vaskulitis etc.). Die Ausbreitung der Vaskulitis kann uni- oder multifokal (diffus) innerhalb eines Organs oder Organsystems sein. Einige Patienten entwickeln im weiteren Verlauf eine systemische Vaskulitis

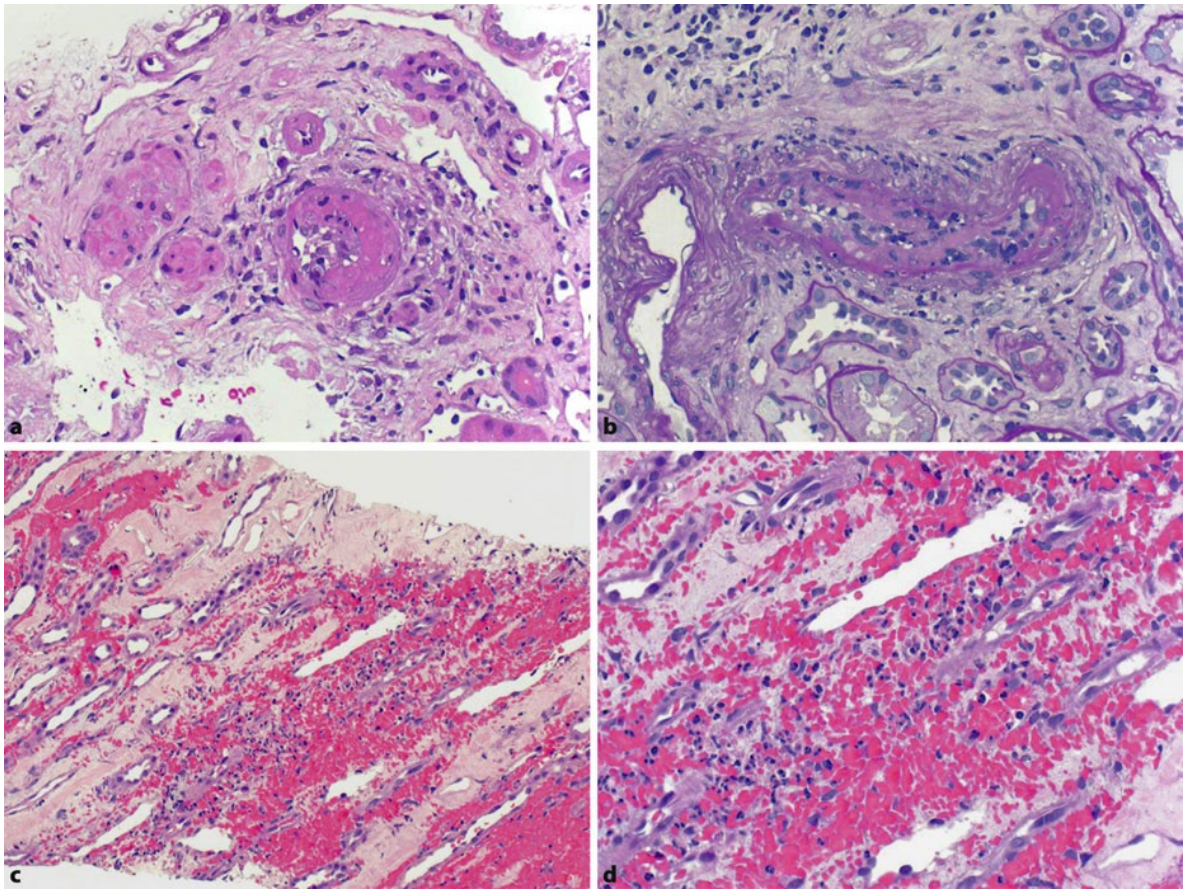



**Abb. 12.9a–d** Vaskulitis bei Kryoglobulinämie. **a** Fibrinoide Gefäßwandnekrose und Endothelialitis bei Kryoglobulimänie-assoziierter Vaskulitis. Das morphologische Bild unterscheidet sich i. d. R. nicht wesentlich von Vaskulitiden anderer Ursache, so dass hier die Klinik und der Nachweis von Kryoglobulinen wegweisend sind. **b** Nekrotisierende Vaskulitis (PAS). Im Gefäßlumen hyalines thrombotisches Material passend zu Kryoglobulinpräzipitaten. **c** Hinweis auf eine Mitbeteiligung der Niere bei Vaskulitis kann auch eine leukozytoklastische peritubuläre Kapillaritis des Nierenmarks sein, wie hier im Falle einer Kryoglobulinämie. In der Übersicht sieht man fleckförmige Einblutungen im Niereninterstitium und eingestreut ein schütteres Entzündungsinfiltrat. **d** Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man, dass es sich bei den Entzündungszellen immer wieder um teils auch zerfallende neutrophile Granulozyten handelt, die im Bereich der peritubulären Kapillaren akzentuiert sind

(z. B. eine systemische PAN) nach einer kutanen Arteriitis. Burke und Virmani [10] schlugen 2001 ein Klassifikationssystem für isolierte Organvaskulitiden vor, das auf der Histologie und dem betroffenen Organ basiert.

**Gynäkologische Vaskulitis (Vaskulitis des Uterus und des Ovars).** Diese im Resektionsmaterial recht häufig anzutreffende Form der Vaskulitis kann sowohl im Rahmen systemischer Vaskulitiden (Riesenzellenarteriits, Polyarteriitis nodosa, GPA, andere) aber auch in isolierter Form in den gynäkologischen Organen auftreten (Abb. 12.11). In einer Studie von Hernandez-Rodriguez [20] bei 163 Patienten war eine Vaskulitis in 32 % der einzige pathologische Befund. Bei 115 Patienten bestand eine isolierte gynäkologische Vaskulitis, 48 Patienten zeigten eine systemische Vaskulitis. Über einen 16-Jahres-Zeitraum betrug die Inzidenz einer gynäkologischen Vaskulitis in allen OP-Präparaten 0,15 %, wobei die Patienten in etwa der Hälfte der Fälle durch Blutungen auffällig geworden waren. Histologisch handelte es sich in drei Viertel der Fälle um nichtgranulomatöse und nur in einem Viertel um granulomatöse Vaskulitisformen.

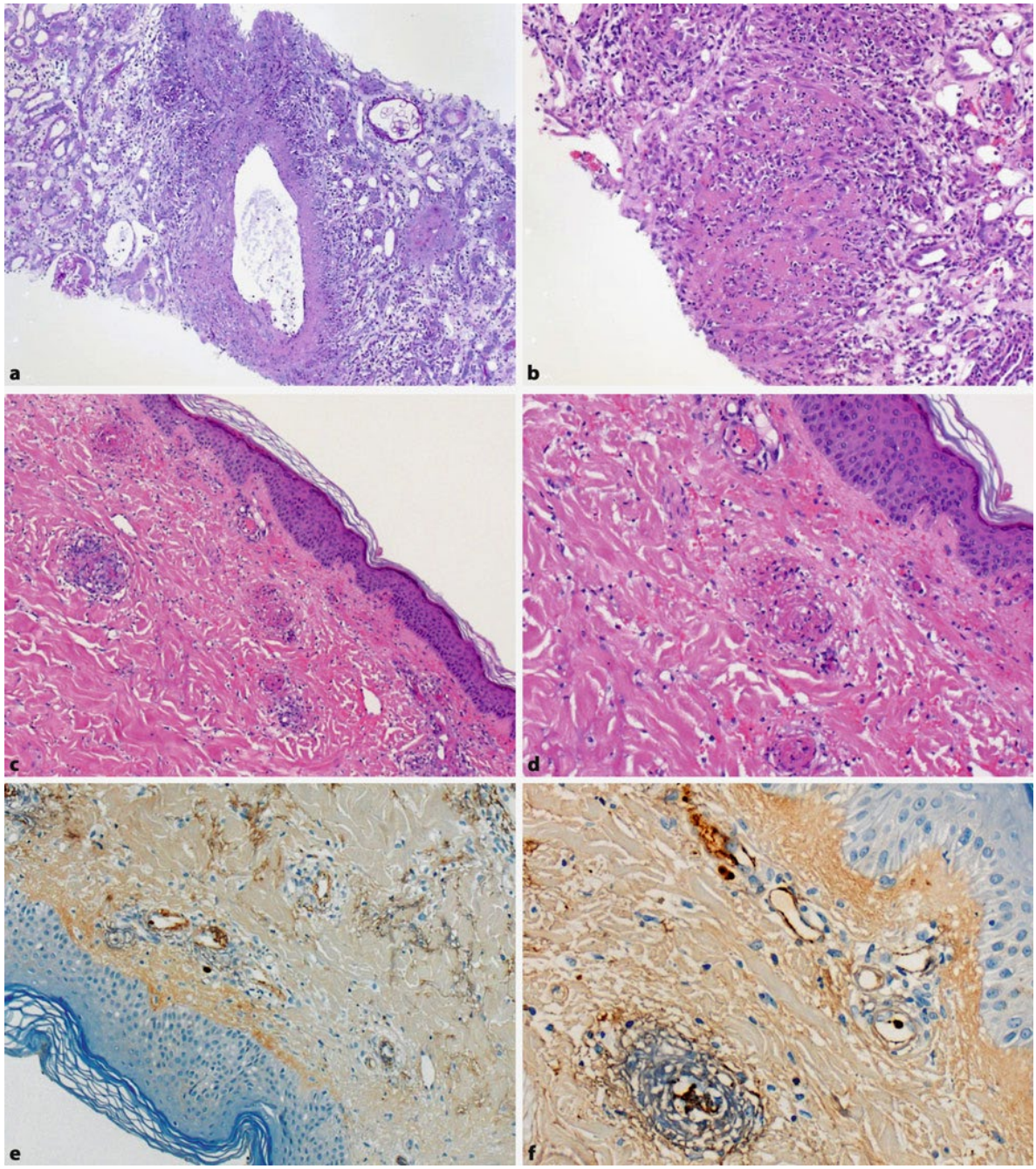



**Abb. 12.10a–f** Vaskulitis bei Schönlein-Henoch Purpura (PSH). **a** Nierenbeteiligung bei PSH mit transmuraler fibrinoider Nekrose einer Arcuata-Arterie (PAS). Immunhistochemisch fand sich eine IgA-Nephropathie (*nicht gezeigt*). **b** Tangentialer Anschnitt eine Arterie mit schwerer Vaskulitis und fibrinoiden Nekrosen. Auf dem vorliegenden Anschnitt ist nicht sicher zu beurteilen, ob es sich hier um ein Gefäß handelt, so dass ein solcher Befund das Anfertigen tieferer Schnittstufen verlangt. **c,d** Vaskulitis der Haut bei PSH. Fibrinoide Gefäßwandnekrosen zahlreicher kleiner, oberflächlicher dermaler Blutgefäße mit Leukozytoklasie. **e,f** In der IgA-Immunhistochemie sieht man eine schwache Positivität an den Endothelien kleiner Blutgefäße und in einem nekrotischen Gefäß im Lumen. Zusätzlich eine deutliche Hintergrundsreaktivität im dermalen Bindegewebe. (*Kommentar:* Färbungen mit Antikörpern gegen Immunglobuline zeigen häufig eine sehr prominente Hintergrundsreaktivität und sind dann eingeschränkt oder gar nicht zu bewerten. Auch ist die Differenzierung zwischen einem Trapping (z. B. in Nekrosen) und spezifischen Immunkomplexablagerungen häufig sehr schwierig. Die Interpretation sollte immer im engen Kontext der Klinik erfolgen)

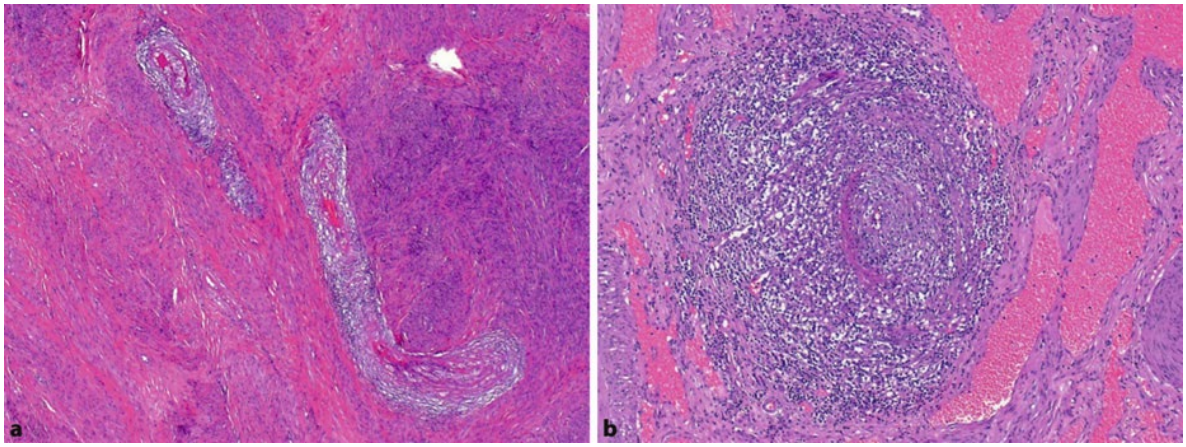


**Abb. 12.11a,b** Isolierte gynäkologische Vaskulitis. **a** Vaskulitische Veränderungen intramuraler Blutgefäße in der Wand des Uterus. **b** Sehr aktive, nekrotisierende Vaskulitis als Zufallsbefund im Hilusbereich eines Ovars. Die Diagnose der isolierten gynäkologischen Vaskulitis ist nur in Zusammenschau mit der Klinik von einer Mitbeteiligung des weiblichen Genitales bei systemischer Vaskulitis abzugrenzen

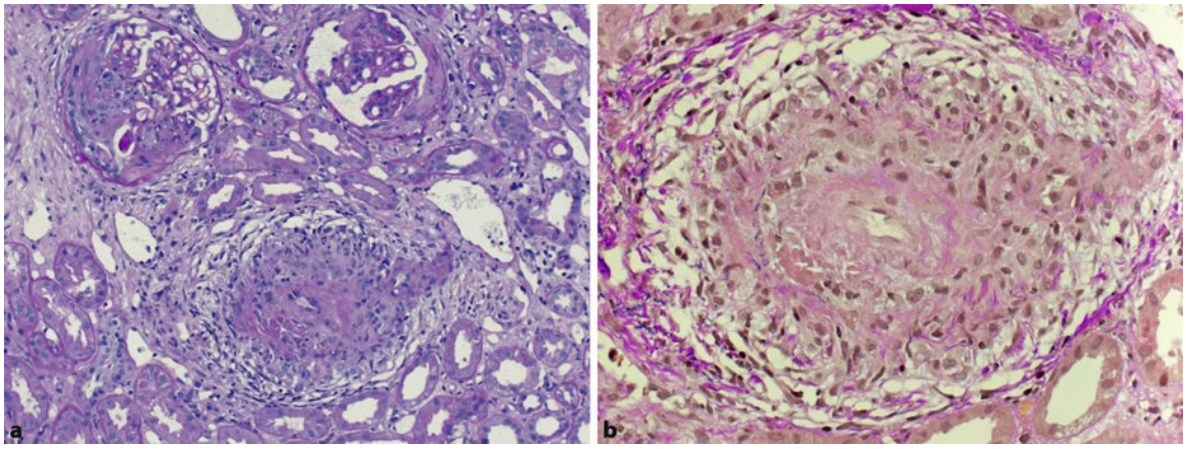


**Abb. 12.12a,b** Vaskulitis bei systemischem Lupus erythematodes (SLE). **a** Nierenbeteiligung bei SLE mit extrakapilläre proliferierender Glomerulonephritis (*oben links*) und einer Vaskulitis mit gemischtem Entzündungsinfiltrat in einer Interlobularterie (PAS). **b** In der Bindegewebsfärbung erkennt man, dass die Gefäßwand durch den entzündlichen Prozess deutlich architekturgestört ist (EVG)

## Vaskulitis bei Systemerkrankung

Hier handelt es sich um sog. sekundäre Vaskulitiden (im Gegensatz zu den anderen primären oder idiopathischen Vaskulitiden). Beispiele sind rheumatoide Vaskulitis, Lupus-Vaskulitis, Sarkoidose-Vaskulitis, rekurrierende polychondritische Vaskulitis u. a. Bei der Vaskulitis bei systemischem Lupus erythemtodes (SLE) handelt es sich um eine Immunkomplexvaskulitis im Sinne einer Typ-3-Immunreaktion (Abb. 12.12).

## Vaskulitiden mit mutmaßlich spezifischer Ätiologie

Hierzu zählen z. B. die Hydralazin-assoziierte mikroskopische Polyangiitis, die Hepatitis-B-Virus-assoziierte Polyarthritis nodosa, die Hepatitis-C-Virus-assoziierte kryoglobulinämische Vaskulitis, die syphilisassoziierte Aortitis, die Serumerkrankung-assoziierte Immunkomplexvaskulitis, tumorassoziierte Vaskulitiden und viele andere.

## In der Diagnostik häufig vorkommende Vaskulitiden

### Leukozytoklastische Vaskulitis (LCV) der Haut (Vasculitis allergica, Hypersensibilitätsvaskulitis, kutane nekrotisierende Vaskulitis)

Unter Leukozytoklasie versteht man den Zerfall neutrophiler Granulozyten, der diese Art der Vaskulitis in der Akutphase morphologisch kennzeichnet und v. a. perivaskulär zu erkennen ist (Abb. 12.13). Dies kann prinzipiell bei Vaskulitiden in allen Organen und auch in größeren Gefäßen vorkommen; der Begriff der LCV sollte jedoch auf die Haut als betroffenes Organ beschränkt bleiben [21]. Sie ist die häufigste Hautmanifestation einer Vaskulitis und zwar jeweils zur Hälfte in Form eines isolierten Hautbefalls (Medikamentenreaktion, Nahrungsmittelallergie, postinfektiöse) bzw. einer Mitbeteiligung der Haut bei systemischer Vaskulitis (MPA, GPA, EGPA, IgAV), Systemerkrankungen (SLE, rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Dermatomyositis) oder im Rahmen von Infektionen (Hepatitis B, C, CMV, HIV, Tuberkulose). Die LCV zeigt sich klinisch als palpable Purpura; v. a. Kapillaren und Venolen des oberen korialen Plexus sind von der Entzündung betroffen.

### Vaskuläre Abstoßung nach Organtransplantation

Eine vaskuläre Abstoßung kann sowohl im Rahmen T-Zell- als auch antikörpervermittelter Abstoßungen ohne bzw. mit Immunkomplexablagerungen vorkommen und stellt in der Regel eine schwerwiegende Komplikation nach Organtransplantation dar (s. auch Kap. 13). Man kennt drei verschiedene Schweregrade, die von einer leichten (A) über eine schwere Endothelialitis (B) bis hin zur transmuralen Vaskulitis mit fibrinoider Gefäßwandnekrose, Extravasation von Blut und meist auch thrombotischem Gefäßverschluss (C, D) reichen (Abb. 12.14).

### Atrophie blanche – segmentale hyalinisierende Vaskulitis, Capillaritis alba

Hier handelt es sich um weiße, atrophische Narbenherde der Haut infolge einer meist schmerzhaften, chronischen Vaskulopathie kleiner Hautgefäße mit nachfolgender ischämischer Nekrose und Vernarbung (Abb. 12.15). Sie kommt v. a. am Fußrücken, am oberen Sprunggelenk und am distalen Unterschenkel vor und zeigt sich klinisch als atrophische und depigmentierte, vernarbte Hautareale mit netzförmigem Aspekt und kleine Teleangiektasien in der Peripherie [36].

### Thrombangiitis (Endangiitis) obliterans von Winiwarter-Buerger

Sie befällt als segmentale Vaskulitis kleiner und mittelgroßer Arterien und Venen überwiegend der unteren Extremität vor allem junge Männer unter 40 Jahren mit starkem Nikotinkonsum (75 % der Betroffenen). Innere Organe sind in der Regel nicht betroffen. Die Erkrankung ist in Indien, Korea und Japan deutlich häufiger als in der westlichen Welt. Die Lebenserwartung ist normalerweise nicht vermindert. Klinisch fällt v. a. ein Kältegefühl der betroffenen Extremität in Kombination mit Ruheschmerzen, ähnlich denen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, auf. Typisch ist auch ein Raynaud-Syndrom der betroffenen Extremität sowie eine wandernde oberflächliche Entzündung der Venen (Thrombophlebitis/Phlebitis). Eine bläuliche Verfärbung der Extremitäten einhergehend mit Berührungsschmerz kann ebenfalls ein Zeichen der Erkrankung sein. An den Finger- und Zehenspitzen finden sich zum Teil Nekrosen, eine Gangrän sowie trophische Störungen der Nägel. Die Diagnose wird in der Regel anhand des klinischen Verlaufs, der Angiographie und der pathohistologischen Untersuchung der betroffenen Gefäße gestellt. Hier findet sich ein gemischtes entzündliches Infiltrat aus Lymphozyten, Granulozyten und Plasmazellen in allen Gefäßwandschichten. Die Entzündung führt zum Endothelschaden mit sekundärer Auflagerung von thrombotischem Material und Nekrosen der Tunica media der Gefäße und letztlich zum Verschluss des betroffenen Gefäßes (Abb. 12.16). Der Thrombus kann im weiteren Verlauf rekanalisiert werden. Die Gefäßwand fibrosiert meist.

## Mikroskopie und Immunohistochemie der Vaskulitiden

Die mikroskopischen Veränderungen sind in allen Gefäßkalibern ähnlich. Man unterscheidet die Endothelialitis (s. Abb. 12.14a) als Frühform einer Gefäßentzündung wie z. B. bei T-zellulärer Abstoßung von schwereren transmuralen Entzündungsformen (s. Abb. 12.14c,d), die in der Regel mit fibrinoiden Nekrosen und Mikrothromben einhergehen.

Die Immunhistologie ist nur im Falle der IgAV (IgA+ und eingeschränkt auch C3c+), der kryoglobulinämischen GN (IgG, IgM+) und der hypokomplementämischen Vaskulitis (Fullhouse-Muster) hilfreich.

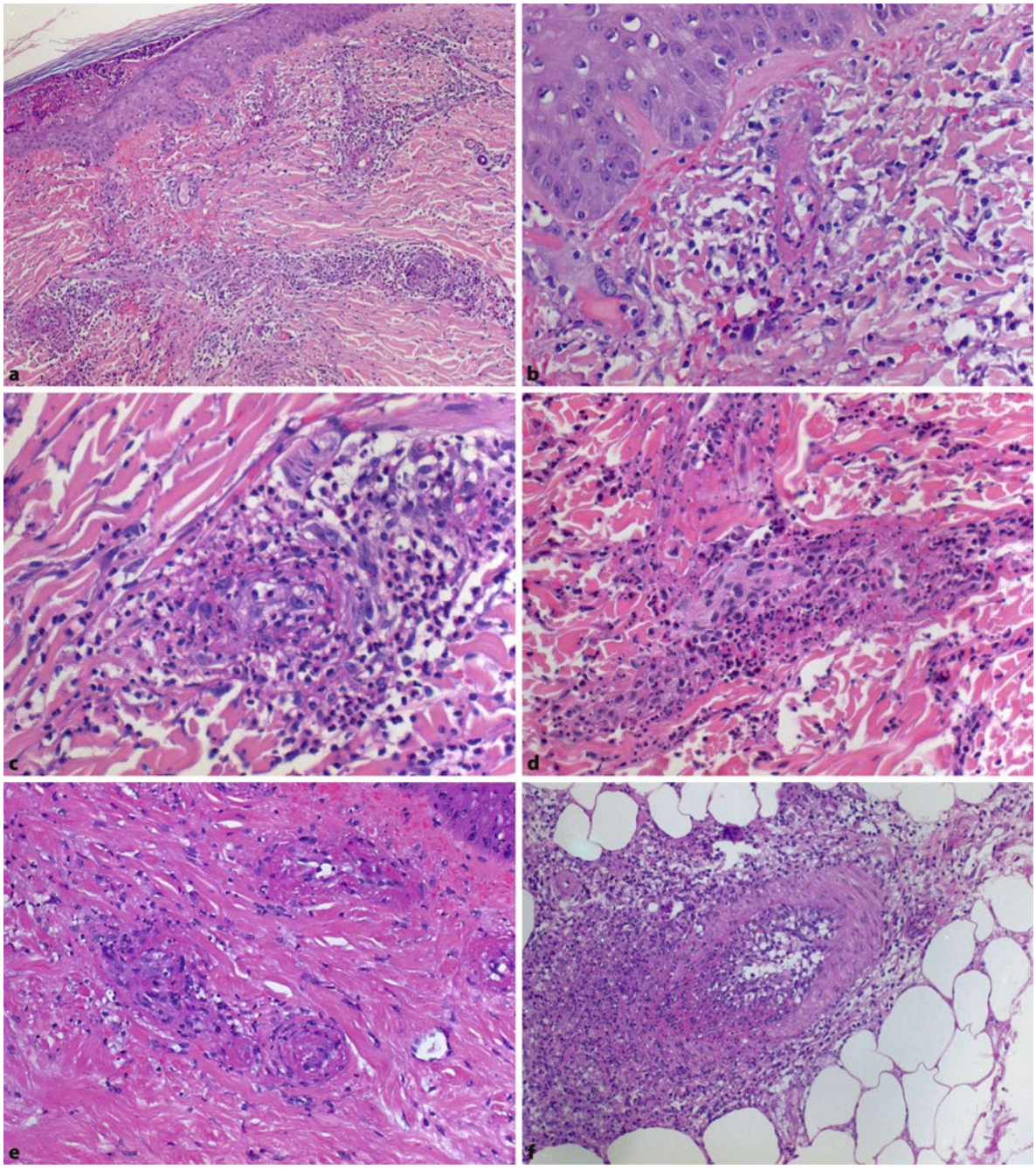



**Abb. 12.13a–f** Leukozytoklastische Vaskulitis der Haut. **a** Hautexzidat mit zahlreichen entzündlich alterierten Blutgefäßen in der Dermis. **b** Vaskulitis in der oberflächlichen Dermis mit fibrinoider Gefäßwandnekrose. **c,d** Vaskulitis mit entzündlicher Durchsetzung der Gefäßwand und zahlreichen, teils untergehenden (Leukozytoklasie) neutrophilen Granulozyten. **e** Vaskulitis mit fibrinoider Gefäßwandnekrose und Fibrinthromben. **f** Subkutanes Blutgefäß mit segmentaler transmuraler Entzündung und fibrinoider Nekrose sowie auffallender Endothelialitis

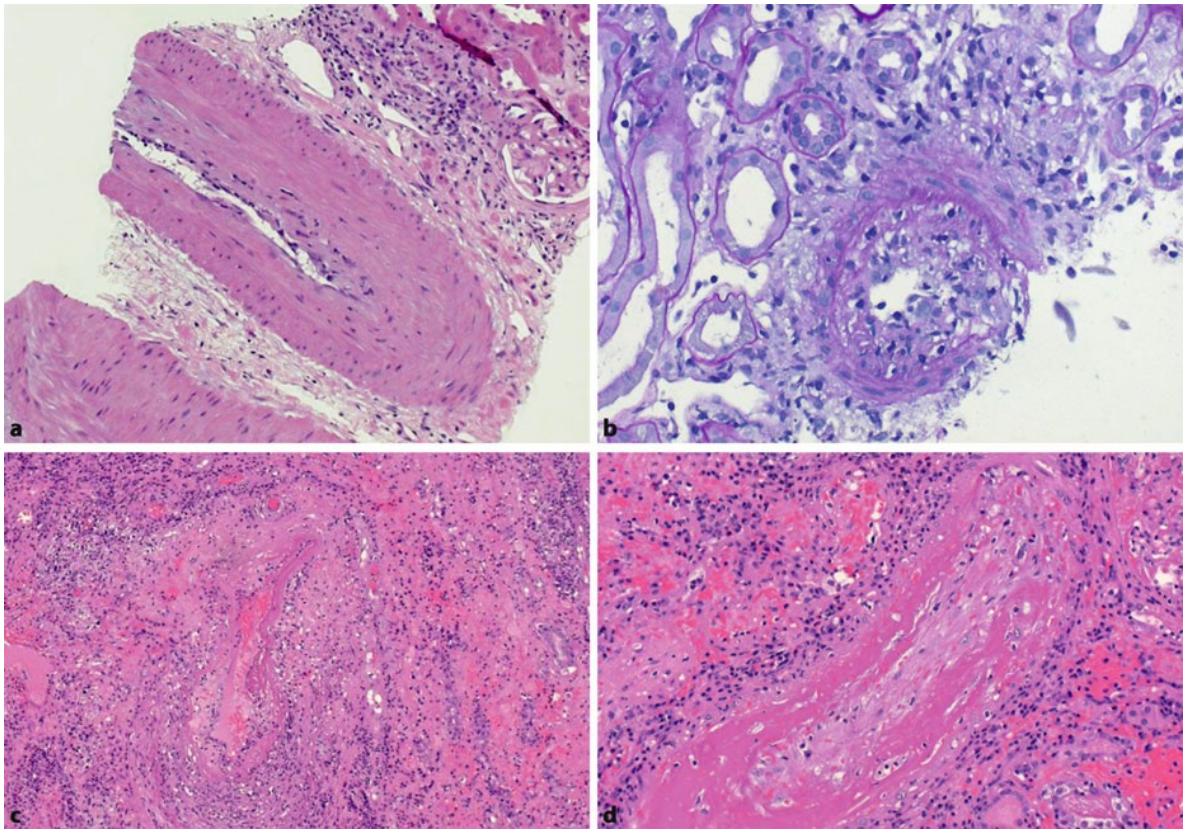



**Abb. 12.14a–d** Vaskuläre Abstoßung. **a** Arcuata-Arterie der Niere mit Endothelialitis mit subendothelial gelegenen Lymphozyten. **b** Schwere Endothelialitis in einer Interlobulararterie, die die gesamte Zirkumferenz der Arterie betrifft (PAS). **c** Transmurale Entzündung und fibrinoide Gefäßwandnekrosen bei schwerer vaskulärer Abstoßung. **d** Transmurale fibrinoide Gefäßwandnekrose bei schwerer vaskulärer Abstoßung



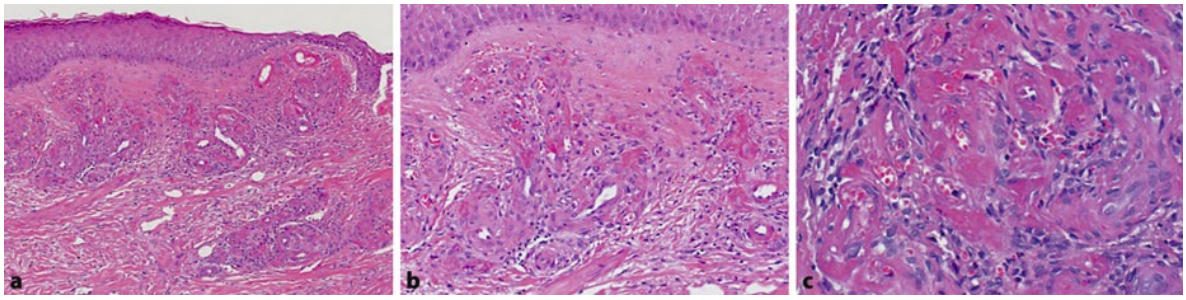



**Abb. 12.15a–c** Atrophie blanche. **a** Haut mit fibrosierter Dermis. In der Dermis teilweise geschlängelt verlaufende Blutgefäße. **b** Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man, dass sich in den Gefäßwänden Fibrinabscheidungen und in der Umgebung der Gefäße teilweise eine Extravasation von Erythrozyten finden. **c** Ausgedehnte Fibrinablagerungen in den Gefäßwänden

## Ultrastruktur

Die Elektronenmikroskopie ist nicht hilfreich für die Diagnose einer Vaskulitis.

## Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose

Symptome und Verlauf der einzelnen Vaskulitiden können sich stark voneinander unterscheiden. Oft fin-

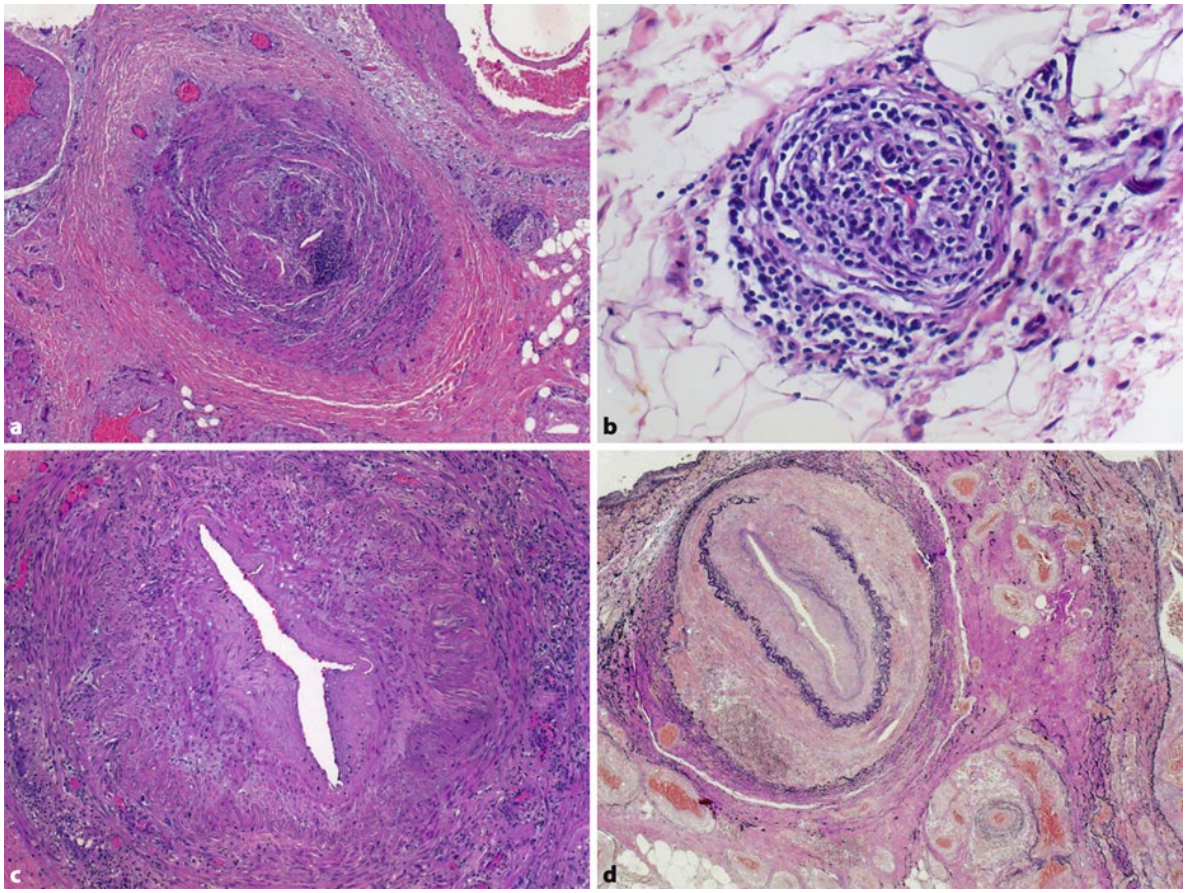



**Abb. 12.16a–d** Thrombangiitis obliterans Winiwarter-Buerger. **a** Subkutane Vene mit gemischtem transmuralem Entzündungsinfiltrat und einem rekanalisierten Thrombus. **b** Kleine subkutane Vene mit dichter gemischtzelliger entzündlicher Durchsetzung der Wandung und Lumenobliteration. **c** Stark vernarbte und entzündlich infiltrierte Arterie mit auffälliger Intimasklerose bei etwas älterer Vaskulitis. **d** Fibrosierte Gefäßwand mit Intimasklerose und abschnittsweise destruierter Elastica externa in der Bindegewebsfärbung (EVG)

det sich eine grippeartige Allgemeinsymptomatik mit Unwohlsein, Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß. Einige Vaskulitisformen werden von Hautveränderungen wie Purpura, subkutanen Knötchen, Ekchymosen, Ulzerationen oder Urtikaria begleitet, andere gehen mit Thrombosen, Infarkten oder Gefäßaneurysmen einher. Vielfach finden sich auch Gelenkschmerzen bzw. je nach Organbefall spezifische Symptome wie kolikartige Bauchschmerzen mit blutigen Stühlen bei der PAN.

Von besonderer Bedeutung sind Symptome des oberen Respitationstrakts wie Pansinusitis, Otitis, subglottische Stenose oder gar Nasendestruktion bzw. eine Lungensymptomatik (Infiltrate, Hämoptoe), die auf einen GPA (Wegener) hinweisen. Asthmaanfälle mit Eosinophilie sind kennzeichnend für das sehr seltene EGPA (Churg-Strauss-Syndrom).

Die Laborbefunde entsprechen in der Regel dem Bild einer akuten bzw. chronischen Entzündung mit erhöhten Entzündungsparametern (CRP, Procalcitonin, BSG, SAA), Leukozytose, Thrombozytose und nicht selten auch einer Anämie. Hämaturie, Proteinurie und manchmal akutes Nierenversagen sprechen für eine Nierenbeteiligung.

Hilfreich, aber nicht entscheidend für die Differenzialdiagnostische Abklärung einer Vaskulitis – wie z. B. das Vorliegen von ANA- und dsDNA-Antikörpern bei SLE – ist ein erhöhter Serumtiter der sog. ANCA. Diese haben hohe Spezifität und Sensitivität bei Vorliegen einer Kleingefäßvaskulitis, wenn sowohl eine indirekte Immunfluoreszenz als auch ein antigenspezifischer ELISA auf das Vorliegen von Antikörpern gegen PR3 und MPO durchgeführt wird. Die Antikörpertiter korrelieren aber nicht immer mit der Krankheitsaktivität, können daher nur bedingt zur überwachung des Therapieerfolges eingesetzt werden. Des Weiteren haben bis zu 15 % der Patienten mit einer Kleingefäßvaskulitis

keine ANCA [26, 49], die möglichen Ursachen sind weiter oben beschrieben (s. auch Kap. 9).

## Differenzialdiagnose

Wichtig ist die Differenzialdiagnostische Abgrenzung zu den nichtentzündlichen Gefäßveränderungen (s. hierzu nächsten Abschnitt).

## Kreislaufstörungen und nichtentzündliche vaskuläre Erkrankungen, Vaskulopathien

Unter diesem Begriff werden sämtliche nichtautoimmunologisch bedingten vaskulären Erkrankungen zusammengefasst.



## Anämischer Infarkt

**Definition.** Untergang des Nierengewebes durch Verschluss des versorgenden arteriellen Gefäßes („Endarterie").

**Epidemiologie.** Zur Inzidenz liegen keine genauen Daten vor. Insgesamt werden Niereninfarkte oder Infarktnarben in zumindest 2–4 % aller Autopsien gefunden.

**Ätiologie und Pathogenese.** Ischämische Infarkte entstehen zumeist durch raschen, meist vollständigen Verschluss eines Nierenarterienastes (meist Endarterie). An erster Stelle stehen Thromboembolien aus dem Herzen und der Aorta [41]. Weitere häufige Ursachen sind auch Cholesterinembolien, bakteriell-septische Embolien und ausgeprägte Atherosklerose (primäre und sekundäre Nephrosklerose) bzw. Aneurysmen der Nierenarterie [19] (s. auch folgende Übersicht). Niereninfarkte können auch Ausdruck einer Transplantatabstoßung (thrombotischer Verschluss eines arteriellen Gefäßes) sein. Diese müssen dann von chirurgisch verursachten Infarkten (z. B. Embolisationen nach Blutungen bzw. Ligatur einer Polarterie im Rahmen der Transplantation) abgegrenzt werden.

**Ursachen von Nierenarterienverschlüsse**

- Thrombosen
  - Iatrogen (Angiografie, Injektion von Kokain oder nichtwasserlöslichen Morphinderivate)
  - Aneurysma
  - Entzündliche Erkrankungen (Vaskulitis)
  - Thrombangiitis obliterans
  - Infektiös (Lues)
  - Maligne Nephrosklerose
  - Sichelzellanämie
  - Transplantatabstoßung
- Thromboembolien
  - Thromben aus Herzohr und Endokard bzw. Aorta
  - Cholesterinembolien
  - Bakterielle Embolie (Endokarditis)
  - Thromben rheumatischer Endokarditis
  - Paradoxe Embolien
  - Tumorembolien

**Morphologie.** *Makroskopie:* Es finden sich initial (nach 2 Stunden gerötete, nach 6 Stunden grau bis gelblich) trapezoide (Arteria arcuata) bzw. pyramidenförmig (Arteria interlobularis) verfärbte Areale in der Nierenrinde, die von einem roten Randsaum (hämorrhagische Demarkation) umgeben werden (Abb. 12.17). Bei Verschluss eines Hauptastes (z. B. Polarterie) der Arteria renalis finden sich größere nekrotische Areale, die bis in das Mark hineinreichen.

*Mikroskopie:* Es besteht initial lediglich eine Hyperämie der glomerulären Kapillaren und des Interstitiums. Üblicherweise bestehen keine Erythrozytenextravasate, diese würden auf den Verschluss einer ableitenden Vene (Infarzierung) hinweisen. Nach etwa 6 Stunden kommt es zentral im Infarktareal zur Dystrophie und Nekrose der Tubulusepithelien mit wechselnder Färbbarkeit der Kerne. Um diese zentrale Zone des Infarkts findet man das klassische Bild der Koagulationsnekrose mit Karyorrhexis, Pyknose der Kerne und strukturlos eosinophilem Zerfall der Zellen (Hypereosinophilie). Die Veränderungen der Koagulationsnekrose sind nach 12 Stunden lichtmikroskopisch voll ausgebildet, es bildet sich um das gesamte Infarktareal ein leukozytärer, vorwiegend granulozytärer Randsaum. Dieser wird innerhalb der nächsten 24 Stunden ausgeprägt, wobei im Bereich der Koagulationsnekrose selbst die Strukturen nur noch schattenhaft erkennbar bleiben mit homogen eosinophiler blasser Färbbarkeit und fehlender Kernfärbbarkeit. Die Wände kleiner Arterien bzw. Arteriolen im Randbereich des Infarkts werden nekrotisch, ihre Lumina sind von Thromben erfüllt. Nach etwa 2–4 Tagen sprossen Kapillaren und Fibroblasten in die Nekrosezone ein und nach einer Woche sind Kollagenfasern erkennbar.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Die meisten Niereninfarkte sind klein und verlaufen klinisch stumm. Größere Infarkte gehen oft mit akut einsetzendem und scharfem Flankenschmerz, Mikro- oder Makrohämaturie einher. Sie können klinisch eine Nierenkolik bei Steinleiden imitieren. Da ein Niereninfarkt

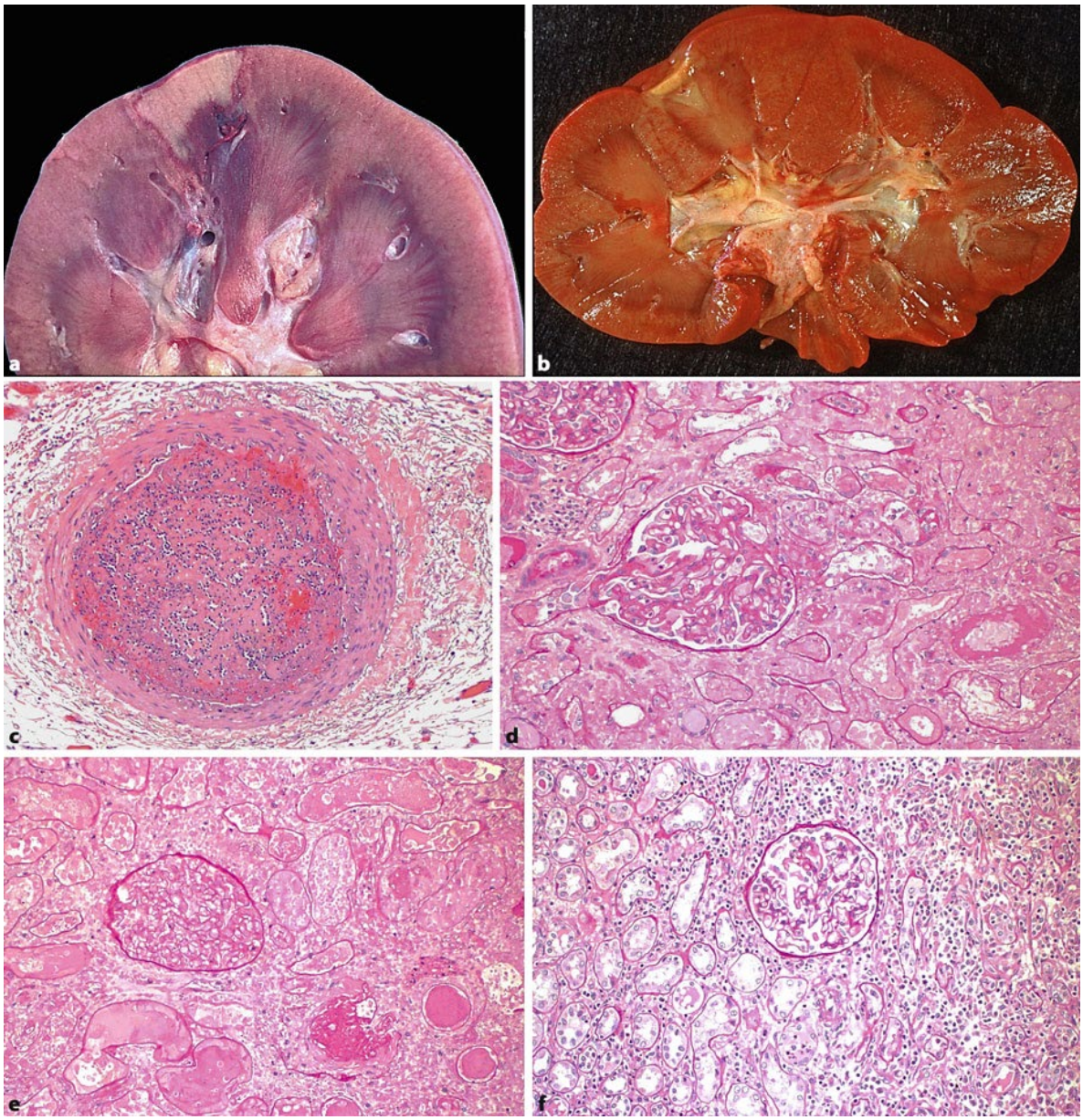



**Abb. 12.17a–f** Niereninfarkt: **a** Beim frischen Infarkt sieht man ein trapezförmiges Abblassungsareal in der Nierenrinde, **b** beim abgeheilten, narbig umgewandelten Infarkt ein eingesunkenes, fibrosiertes Areal (Präparate und Bilder: Prof. Klöppel, München). **c** Die Arteria renalis bzw. ihre Äste im Bereich des Nierenhilus sind von thrombotischem Material verschlossen, mit gelegentlicher Organisation und Rekanalisation. **d,e** Die Strukturen der Niere, Glomerula und Tubuli sind unter Kernverlust nur noch schattenhaft erkennbar. **f** Im Randbereich des Infarkts besteht ein leukozytäres Infiltrat zur Demarkation

jedoch oft die Folgeerkrankung einer zugrunde liegenden Erkrankung ist, sollten Auslöser und Ursachen (Endokarditis, Myokardinfarkt, Emboliequellen) abgeklärt werden, da es auch zu Infarkten in anderen Organen des großen Kreislaufs kommen kann (Hirn, Milz). Üblicherweise führen einzelne Niereninfarkte nicht zum Funktionsverlust, dieser tritt nur bei bilateralen Verschlüssen größerer Arterien auf.

**Differenzialdiagnose.** Im Randbereich eines Infarkts kann es manchmal zu reaktiven Veränderungen der Glomerula mit Proliferation der Bowman-Kapsel-Epi-

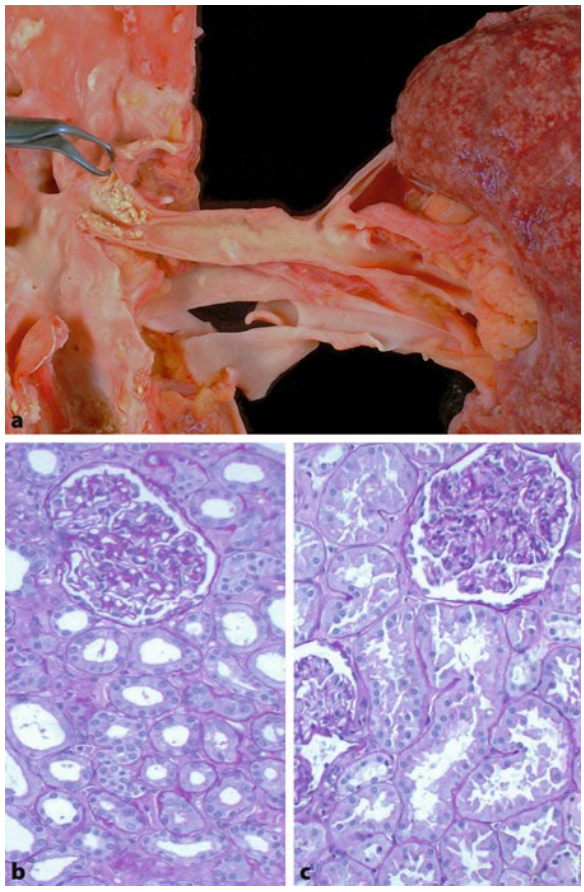



**Abb. 12.18a–c** Subinfarkt. **a** Ein Subinfarkt bei inkomplettem atherosklerotischem Verschluss der Nierenarterie am Abgang von der Aorta (Präparat und Bild, Prof. Klöppel, München). Die Nieren sind dadurch verkleinert und zeigen bei gleichzeitig bestehender Arteriolosklerose eine granulierter Oberfläche. **b** Die Tubuli zeigen eine charakteristische Atrophie: Sie sind verkleinert, rundlich und zeigen einen Verlust des Bürstensaums (proximale Tubuli), dadurch entsteht ein uniformes Bild. **c** Im Vergleich dazu regelrechte proximale und distale Tubuli (PAS)

thelien und Regeneraten der Tubuli kommen. Diese dürfen nicht mit fokal nekrotisierender und extrakapillär proliferierender (sog. „crescentic") Glomerulonephritis verwechselt werden. Für die Klinik ist vor allem bei Transplantaten die Abklärung einer Abstoßung oder eines möglichen Verschlusses einer Polarterie während der Transplantation für die frühe Differenzialdiagnose einer Abstoßung wichtig.

## Subinfarkt

**Synonyme.** Inkompletter Niereninfarkt, ischämische Schrumpfniere, Kollapsniere.

**Definition.** Herdförmiger oder diffuser ischämischer Tubulusschaden mit reduzierter oder persistierender glomerulärer Filtration bei erhaltener peritubulärer Durchblutung.

**Epidemiologie.** Die Häufigkeit von Subinfarktveränderungen ist schwer exakt anzugeben; im Obduktionsgut wird sie etwa in 2,4 % aller Autopsien gefunden.

**Ätiologie und Pathogenese.** Beim Subinfarkt kommt es nicht zum Verschluss eines Nierenarteriengefäßes, sondern zu länger anhaltender, kontinuierlicher Drosselung des Blutflusses, zumeist durch Atherosklerose (Abb. 12.18), jedoch ohne akuten thromboembolischen Verschluss. Dabei wird eine Restzirkulation und Mitversorgung der Niere erhalten, jedoch bei kontinuierlicher Minderversorgung der Tubuli. Diese werden nicht nekrotisch, sondern durchlaufen einen Prozess chronischer Dystrophie, der zu einer morphologisch charakteristischen Atrophie führt. Zumeist sind relativ zentrale oder prä- bzw. intrarenale, arterielle Stenosen der Nierenarterie ursächlich, jedoch kann auch eine medikamentöse Blockade des Renin-Angiotensin-Systems und eine Tonusminderung der Gefäße (Vasa efferentia) die pathologischen Veränderungen begünstigen [16, 48, 50].

**Morphologie.** *Makroskopie:* Die durch einen inkompletten Verschluss der A. renalis (entweder am Abgang von der Aorta oder hilusnah) betroffene Niere ist verkleinert (sog. vaskuläre Schrumpfnieren) mit verschmälerter Rinde (s. Abb. 12.18). Wenn gleichzeitig eine Arteriolosklerose besteht, ist die Oberfläche fein granulär und dunkelrot.

*Mikroskopie:* Lichtoptisch findet sich eine charakteristische Atrophie der proximalen Tubuli, die rundlich verkleinert mit deutlich eingeengtem Lumen und hellem Zytoplasma imponieren (s. Abb. 12.18). Die Kerngrenzen erscheinen wie mit Bleistift nachgezeichnet, die Kerne stehen meist zentral. Auffällig ist eine prominente tubuläre Basalmembran, jedoch ohne ausgeprägte Verbreiterung. Die Tubuli bleiben relativ nahe nebeneinander stehen, damit ist auch das Interstitium lange zart. Die distalen Tubuli bleiben intakt (s. Abb. 12.18). Die Glomerula erscheinen oft nur minimal verändert; man sieht jedoch häufig eine Fältelung der Basalmembran, einen Schlingenkollaps und eine Hyperplasie der reninbildenden epitheloiden Zellen des juxtaglomerulä-

ren Apparates. Es imponiert auch manchmal eine hiläre mesangiale Sklerose.

*Immunhistochemische* Färbungen sind diagnostisch nicht hilfreich.

*Elektronenmikroskopie:* Die Tubuli zeigen ein „leeres" Zytoplasma mit wenig Organellen.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Eine Minderperfusion führt zur Schrumpfniere und damit zum Verlust der Nierenfunktion.

## Fibromuskuläre Dysplasie

**Definition.** Ätiologisch ungeklärte Texturstörung der Wand muskulärer Nierenarterien mit Stenosebildung durch Vermehrung von Bindegewebe in Intima, Media und Adventitia und Minderperfusion der Nieren.

**Epidemiologie.** Die genaue Prävalenz dieser seltenen Erkrankung ist weitgehend unbekannt; man findet sie in etwa 1–2 % aller hypertensiven Patienten und in 2,6 % potenzieller Nierenlebendspender [32]. Korrelierend zum Läsionsmuster sieht man sowohl eine charakteristische Geschlechter- als auch Altersverteilung. Bei Kindern dominiert meist die intimale Form, bei Frauen jüngeren bis mittleren Lebensalters meist eine mediale und perimediale Fibroplasie und bei Männern meist eine mediale Hyperplasie. Die Diagnose wird zumeist erst in der 5. Lebensdekade gestellt.

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Obzwar im Detail ungeklärt, scheint diese Erkrankung mit Umweltfaktoren, wie Rauchen oder weiblichen Hormonen, assoziiert zu sein [38]. Eine familiäre Häufung legt zumindest teilweise eine genetische Prädisposition nahe [38].

**Morphologie.** *Makroskopie:* Die Diagnose wird meist angiografisch – oft unterstützt durch MR, CT und Ultraschallsonografie – gestellt, wobei ein „Perlenkettenartiges" Bild mit Aneurysmen und Gefäßstenosen in variabler Länge gesehen werden.

*Mikroskopie:* Die histopathologische Klassifikation, ursprünglich von McCormack beschrieben [18], teilt die Erkrankung nach der vorwiegend befallenen arteriellen Wandschicht in 3 Formen ein [6] (Abb. 12.19). Allen Formen gemeinsam ist eine fehlende entzündliche Reaktion.

- *Intimale FMD:* Sie ist durch irregulär angeordnete, in ein lockeres Stroma eingebettete Mesenchymzellen im subendothelialen Raum charakterisiert (zirkulär oder segmental) und wird in 5 % der renalen FMD Fälle gefunden. Die Lamina elastica interna ist fragmentiert.
- *Mediale FMD:* Sie ist mit 85 % die häufigste FMD Form und tritt meist bilateral auf. Drei Sub-Formen werden unterschieden:
  - *mediale Fibroplasie* (70–80 %): Es finden sich abwechselnd Areale einer verschmälerten Media neben Zonen wulstartiger Verdickungen durch locker kollagenfasriges Bindegewebe, das die Media und Lamina elastica interna ersetzt und das Lumen deutlich einengt (Korrelat des angiografischen Perlschnurbildes).
  - *mediale Hyperplasie* (1–2 %): Es findet sich eine echte Hyperplasie der Muskelzellen mit anhaltender Proliferationstendenz ohne Fibrose, meist konzentrisch. Die Lamina elastica interna ist erhalten.
  - *perimediale Fibroplasie* (10–15 %): Es findet sich eine ausgedehnte Kollagenfaservermehrung in den äußeren, an die Adventitia angrenzenden Muskelfaserschichten der Media. Diese geht aber nicht über die Lamina elastica externa hinaus. Eine knötchenartige Verdickung kann zu Thrombose der Arterie führen, rasch fortschreitend. Betrifft vorwiegend junge Frauen.
- *Adventitielle FMD:* Sie ist mit unter 1 % sehr selten. Charakterisiert ist sie durch Kollagenfaservermehrung außerhalb der beiden Laminae elasticae.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Die Erkrankung manifestiert sich zumeist durch entweder plötzlich einsetzende Hypertonie im Stadium 2–3 [38]. Im Gegensatz zur Atherosklerose führt sie, wenn einseitig, selten zu einer Nierenfunktionseinschränkung [6]. Die Behandlung ist symptomatisch mit antihypertensiven Medikamenten, Antikoagulanzien und Modifikation des Lebensstils (Rauchentwöhnung). In Fällen nicht behandelbarer Hypertonie kann eine Angioplastie notwendig werden [53].

**Differenzialdiagnose.** Von der fibromuskulären Dysplasie sind andere degenerative Texturstörungen, die mit einer Bindegewebsvermehrung und Vernarbung der Gefäßwand (segmentale arterielle Mediolyse, zystische Medianekrose) einhergehen, sowie Narben nach vaskulitischen Veränderungen abzugrenzen [2, 39, 40]. Erkrankungen wie Ehlers-Danlos- und Marfan-Syndrom, die die Nierenarterien befallen können, betreffen meist auch Arterien anderer Organe. Ihre Abklärung ist vorwiegend die Domäne der Genetik.

## Nephrosklerose (hypertensive Nephropathie)

**Definition.** Durch Hochdruck bedingte, nichtentzündliche Gefäßveränderungen der Niere.

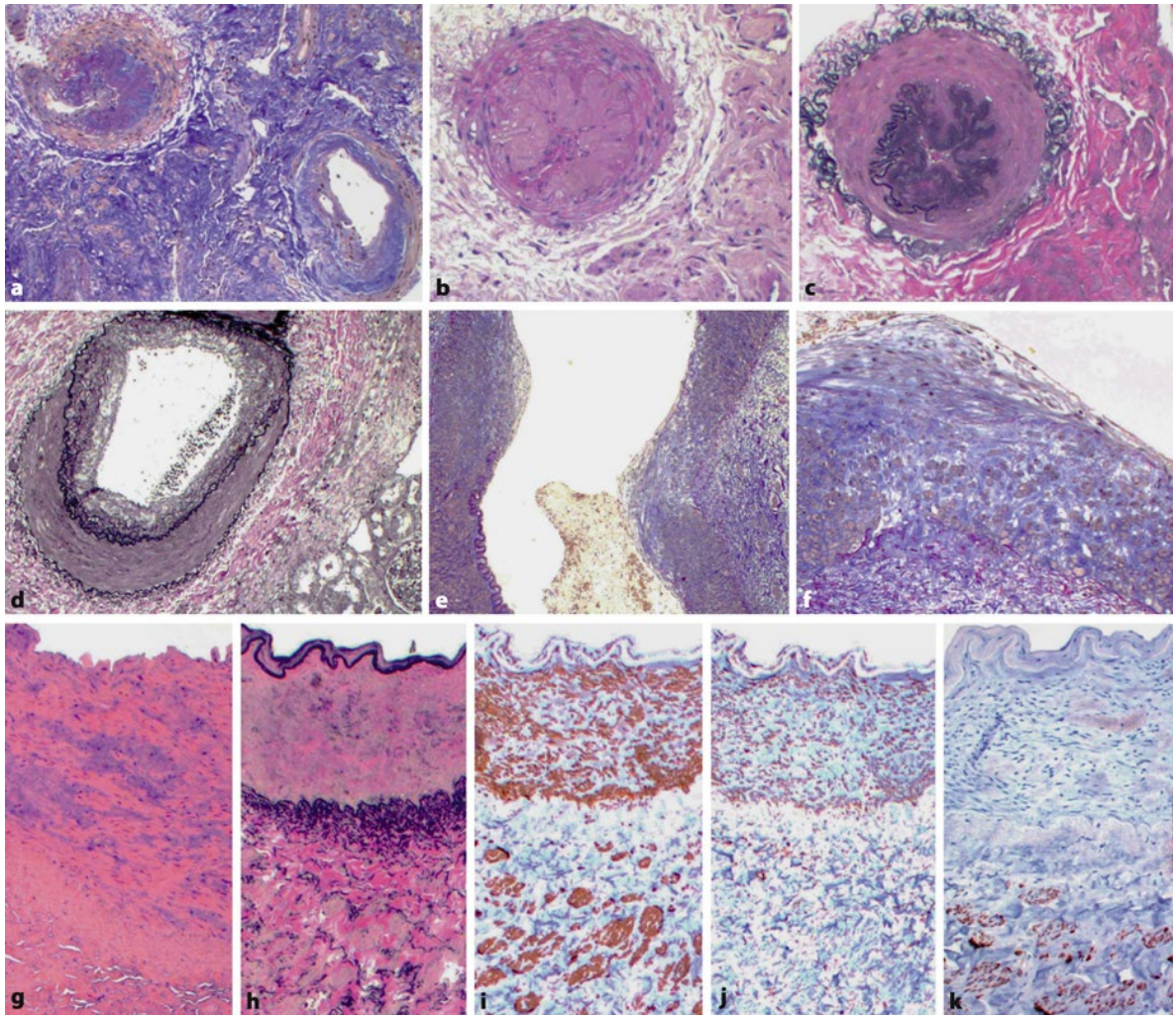





**Abb. 12.19a–k** Fibromuskuläre Dysplasie (FMD): **a,b** Bei der intimalen FMD imponiert eine hyaline Verbreiterung der Intima; **c** die Lamina rara interna ist unterbrochen (SFOG, PAS und EVG). **d** Bei der medialen Fibroplasie sieht man normale neben einer stark ausgedünnten Media, ersetzt durch lockeres hyalines Bindegewebe (EVG), das sich teils polsterförmig in das Lumen des Gefäßes vorwölbt (SFOG) **(e,f)**. **g,h** Bei der adventitiellen Fibroplasie sind Lamina rara interna und externa intakt, es besteht eine Vermehrung von Bindegewebsfasern, manchmal auch von Muskelfasern in der Adventitia (EVG). Als Ausdruck einer gemischten Ausprägung der Veränderungen sieht man auch eine hyaline Degeneration der Media. **i** Immunhistochemischer Nachweis von Aktin lässt die Reste glatter Muskelzellen erkennen bzw. deren adventitielle Proliferation. **j** Antikörper gegen Desmin färben üblicherweise nur die Bindegewebsfasern, **k** Vimentin das neugebildete Muskelgewebe

**Epidemiologie.** Die durch athero- und arteriolosklerotische Veränderungen bedingte Nephrosklerose, die mit Proteinurie und Niereninsuffizienz einhergeht, entspricht der klassischen renalen Manifestationen eines hypertensiven Endorganschadens. Sie ist in Europa für ca. 10 %, in den USA für bis zu 20 % der dialysepflichtigen terminalen Nierenversagen verantwortlich. Der Unterschied erklärt sich durch die in der afroamerikanischen Bevölkerung häufiger und schwerer ausgebildeten Hypertonie [5, 25]. Die Hypertonie ist weltweit der führende Risikofaktor für Morbidität und Mortalität [30]. Exakte Zahlen zur Häufigkeit hochdruckbedingter Nierenveränderungen fehlen jedoch, da Hochdruck isoliert, selbst bei Albuminurie, nicht notwendigerweise eine Indikation zur Nierenbiopsie darstellt. Man kann jedoch vermuten, dass, bei bestehendem Hochdruck, die morphologischen Veränderungen häufiger als angenommen gefunden werden und auch die Veränderungen der „malignen" Nephrosklerose nicht selten sind. So konnte in einer Studie, in der 81 hypertensive Patienten nierenbiopsiert wurden, bei 18 (22 %) eine Hyalinose der Arteriolen und/oder intimale Fibrose, bei 35 (43 %)

eine myointimale Zellproliferation und bei 15 Patienten (19 %) eine wahrscheinlich sekundäre FSGS festgestellt werden [11]. 13 (16 %) der Patienten hatten andere, bis dahin nicht diagnostizierte primäre renale Erkrankungen. Damit bestanden bei zumindest 65 % der Patienten manifeste hochdruckassoziierte Veränderungen.

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Bei der primären Hypertonie handelt es sich um eine Erkrankung, bei der eine komplexe Interaktion genetischer und umweltbedingter Faktoren eine Rolle spielt. Neben primären Anlagestörungen der Niere (z. B. verminderte Glomeruluszahl) findet sich sowohl bei genomweiten Assoziationsstudien als auch bei Untersuchungen individueller Loci Evidenz für genetische Ursachen [37]. Lebensstil, wie Stress, Salzkonsum und Ernährungsgewohnheiten, zählen des Weiteren zu den Risikofaktoren, ebenso wie Schlafapnoe und Fettleibigkeit [28, 34, 35]. Dabei wurde beobachtet, dass eine 10 %ige Vermehrung des BMI mit einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks um 3,9 mg/hg vergesellschaftet ist [13]. 10 bis 20 % aller Fälle von Hochdruck sind sekundär und damit potenziell heilbar. Ihre Ursache liegt primär in renovaskulärer Erkrankung und ist durch eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) bedingt. Ursache für die renovaskuläre Störung ist in über 90 % eine Nierenarterienstenose, bedingt durch Atherosklerose [27].

Die hypertensive Vaskulopathie ist durch eine endotheliale Dysfunktion und einen Wandumbau der kleinen und großen Arterien gekennzeichnet [11, 31]. Die Ursachen der Veränderungen der Arteriolen sind vielfältig. Möglicherweise beruht die Ausbildung des für die Frühphase der „malignen" Nephrosklerose so charakteristischen, subendothelialen bzw. intimalen Ödems auf der Kombination eines akuten Endothelzellschadens mit bereits Hochdruck adaptierter, fibrosierter bzw. matrixreicher Media und Adventitia. Initial kommt es in jedem Fall zu einer Endothelschädigung mit Insudation von Plasmabestandteilen in den subendothelialen Raum, wobei einzelne Faktoren direkt am Endothel angreifen (Scherkräfte im Rahmen des Hochdrucks, Altersveränderungen). Tierexperimentell kommen Wandhyalinosen vor allem durch kurzfristige Blutdrucksteigerung als Ausdruck struktureller Adaption zustande. Die bei „malignen" Verlaufsformen auftretende Schädigung der Endothelzellen, ihre Ablösung von der Basalmembran bzw. von der Elastica interna und eine erhöhte Durchlässigkeit gegenüber plasmatischen und korpuskulären Blutbestandteilen sind wahrscheinlich durch humorale Faktoren, z. B. Angiotensin, Vasopressin und Katecholamin, verursacht, wobei die für die nachfolgende Aktivierung des Gerinnungssystems notwendige Thromboseneigung eine genetische Assoziation zeigt [31].

Die Nephrosklerose als alleinige Folge eines fortgeschrittenen Alters ist umstritten, da die meisten Patienten eine zumindest labile, für die Entstehung der „benignen" Nephrosklerose jedoch ausreichende Hypertonie zeigen.

Die teilweise noch immer gebräuchlichen Begriffe „benigne" und „maligne" Nephrosklerose bezeichnen einerseits den Endorganschaden einer über viele Jahre „gutartig " verlaufenden Hypertonie, andererseits TMA-artige Gefäßschäden mit zwiebelschalenartigem Umbau der Gefäßwand, die durch schwere („maligne") oder akute (sog. Hochdruckkrisen) Verläufe einer Hypertonie ausgelöst werden. Die beiden Begriffe „benigne" und maligne" spiegeln die mögliche Folge der zugrunde liegenden Erkrankung wider, lassen selbst aber keine Aussage über die Prognose des Verlaufs der Hypertonie oder der Nierenfunktion zu, da die morphologischen Veränderungen, so wie der Hochdruck selbst, durch therapeutische Intervention modifiziert werden. Die Annahme, dass die „benignere" Verlaufsform in den Frühstadien potenziell reversibel oder therapeutisch beeinflussbar ist, wird heute jedoch kontrovers beurteilt [52]. Daher werden im Folgenden die Begriffe der benignen und malignen Nephrosklerose durch die morphologisch deskriptiven Begriffe der arteriolären Hyalinose (hyaline Arteriolosklerose) und arteriellen Intimafibrose auf der einen Seite bzw. der myointimalen Proliferation und hypertensiven thrombotischen Mikroangiopathie auf der anderen Seite ersetzt. Diese Veränderungen sind als Ausdrucksform der Schwere der zugrunde liegenden Hypertonie zu werten.

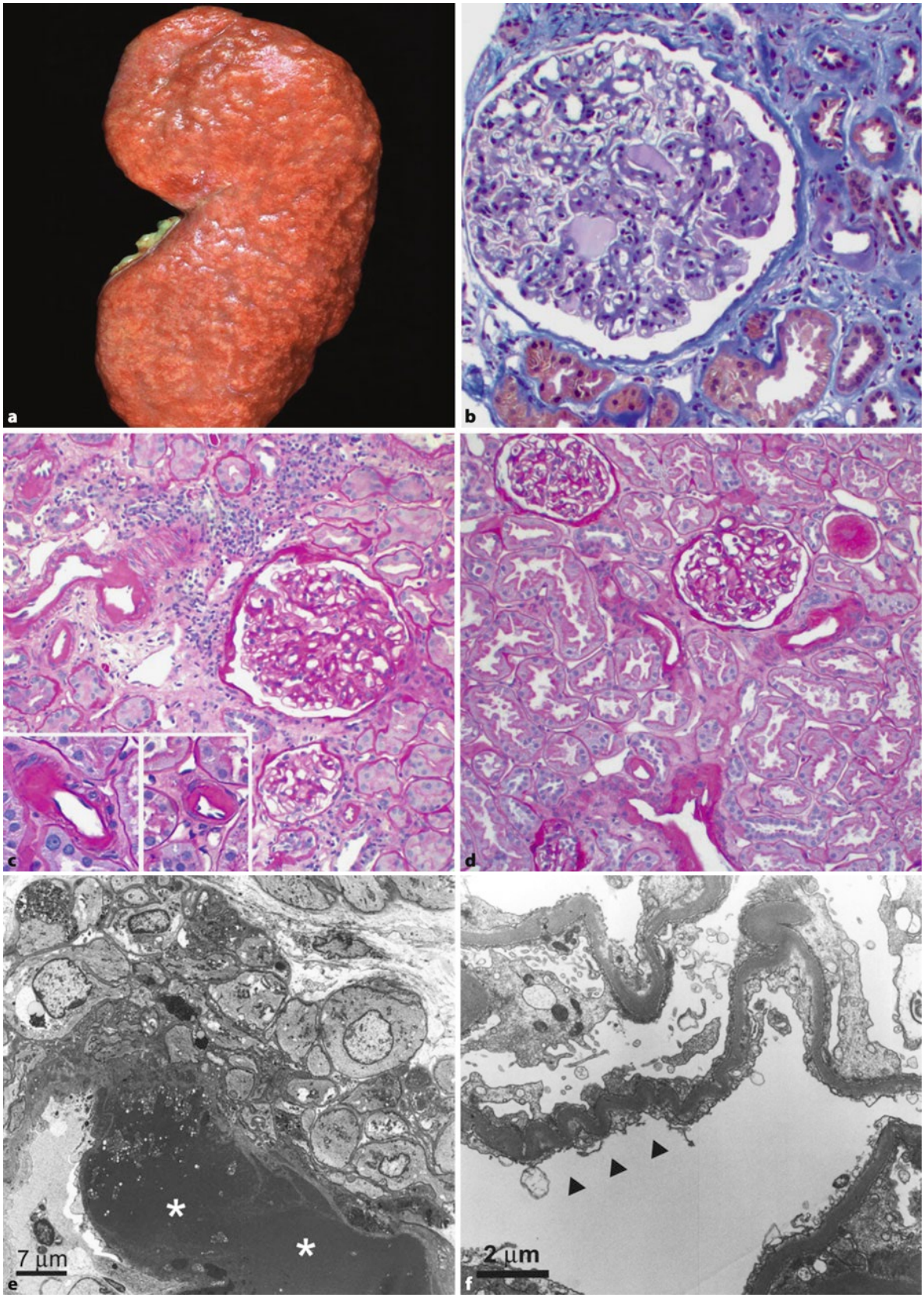
## Hypertensive hyaline Arteriolosklerose und arterielle Intimafibrose (sog. benigne Nephrosklerose)

**Definition.** Zumeist durch Hypertonie bedingte Wandveränderung kleiner (interlobulärer) Arterien und Vasa afferentia mit konsekutiver Schädigung der Glomerula und zugehörigen Nephrone.

**Morphologie.** *Makroskopisch* imponieren feingranulierte Schrumpfnieren (Abb. 12.20).

*Mikroskopie:* Histologisch sieht man segmentale PAS-positive Hyalinosen der afferenten Arteriolen mit einem Verlust der Media (s. Abb. 12.20). In weiterer Folge kommt es zu einer hypertensiven Glomerulopathie unter dem Bild der sekundären FSGS, jedoch mit deutlich gefältelten Basalmembranen und dem Auftreten von Mikroaneurysmen. Die Verschwielung der Glomerula resultiert im Verlust von Nephronen mit tubulärer Atrophie und interstitieller Fibrose.

*Immunhistochemie:* Ablagerungen von IgM und C1q in den verdickten Gefäßwänden (Media und Endothel) sind meist unspezifisch.


a
b
c
d
7 µm
e
2 µm
f

*Elektronenmikroskopie:* Es findet sich elektronendichtes Material im Bereich der Intima der Arteriolen (s. Abb. 12.20). Die Glomerula zeigen eine mesangiale Expansion durch Vermehrung der Matrix und, als Ausdruck einer Hypoperfusion, oft gefältelte Basalmembranen (s. Abb. 12.20).

## Myointimale Proliferation und hypertensive thrombotische Mikroangiopathie (sog. maligne Nephrosklerose)

**Definition.** Durch schwere Hypertonie oder Hochdruckkrisen ausgelöste myointimale Proliferation die, vor allem bei Hochdruckkrisen, sekundär das klinische Bild eines hämolytisch-urämischen Syndroms zeigt.

**Morphologie.** Die Veränderungen entsprechen der in den entsprechenden Kapiteln (s. auch Kap. 8 sowie 11) beschriebenen Pathomorphologie.

*Mikroskopie:* Charakteristisch ist die Abhebung der Endothelzellen und die intimale Ansammlung von ödemflüssigkeit, Eiweiß und Fibrin mit deutlicher Lumeneinengung der Interlobulararterien und afferenten Arteriolen (Abb. 12.21). Es kommt zu einer Proliferation der Myofibroblasten mit konzentrischer „zwiebelschalenartiger" Verbreiterung der Intima, der klassischen „Endarteriits Fahr" [18]. Konsekutiv auftretende Thromben können die Gefäße gänzlich verschließen. Die Glomerula erscheinen kollabiert, später sklerosiert und es kommt zum Untergang der zugehörigen Nephrone mit tubulärer Atrophie und interstitieller Fibrose. Sowohl kontinuierliche Stimulierung des RAAS als auch chronisch renale Ischämie/Hypoperfusion – die durch Verdickung der Gefäßwände, Volumenverlust oder medikamentös bedingt sein kann – führen zur Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparats. Diese Veränderung kann vor allem nach Gabe von Calcineurininhibitoren oder RAAS-Blockade (ACE-Hemmer) gesehen werden [15].

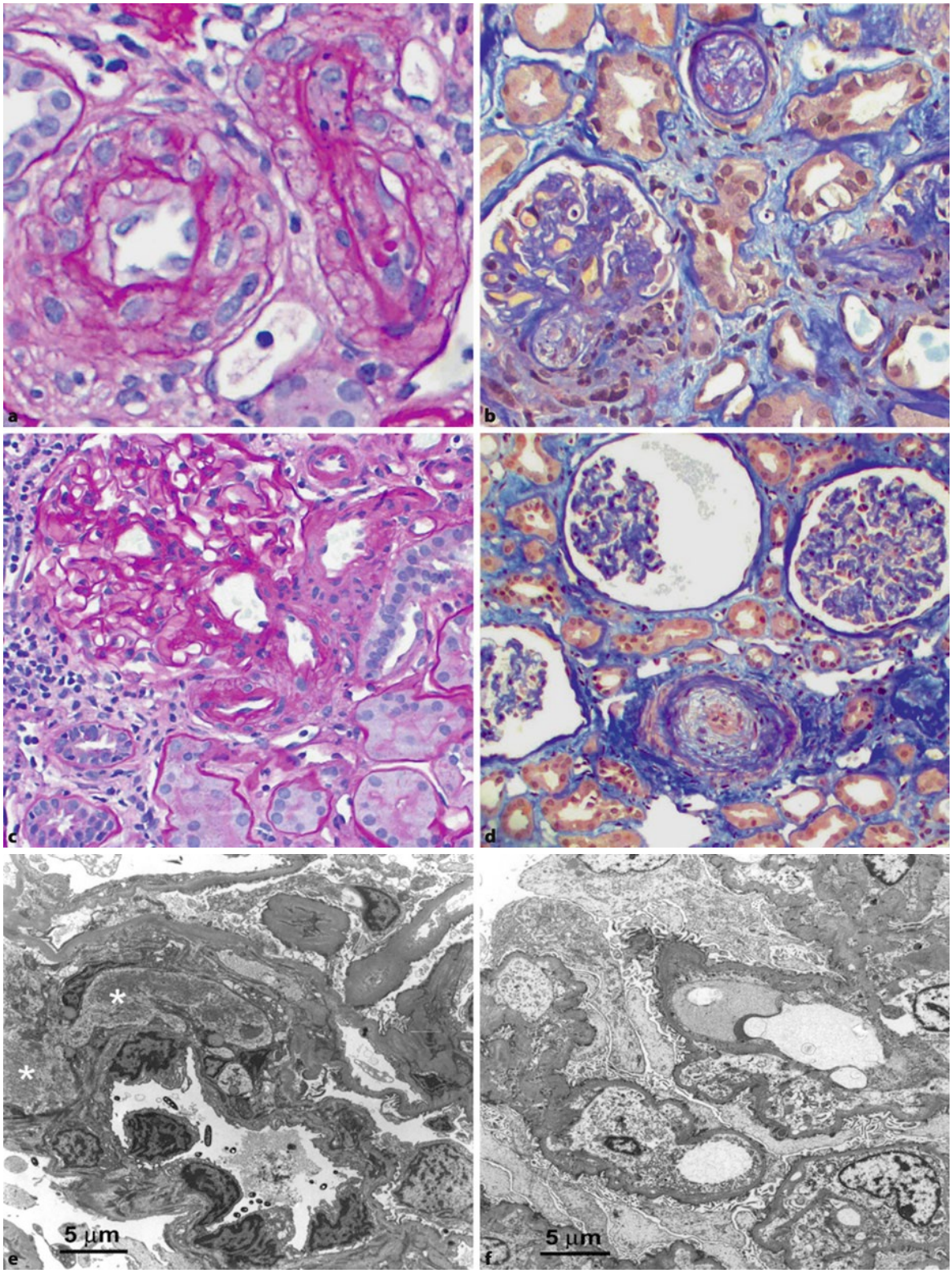
*Immunhistochemie:* Ablagerungen von IgM, C1q und manchmal C3 in den wandverdickten Blutgefäßen sind unspezifisch.

*Elektronenmikroskopie:* Die Veränderungen sind unspezifisch. Man sieht eine strukturlose Verbreiterung des subendothelialen Raums der Arteriolen und der Glomerula mit teils heller Auflockerung, elektronendichten Plasmabestandteilen, teilweise auch Fibrinpräzipitaten, die gelegentlich eine organisierte (fibrilläre oder kristalloide) Binnenstruktur aufweisen (sog. Fibrintaktoide), kollagenen Fasern und proliferierten Fibroblasten (s. Abb. 12.21).

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Bei lange bestehender Hypertonie, nachgewiesener Albuminurie, hypertensiver Retinopathie und bei Linksherzhypertrophie kann eine arterioläre Hyalinose (hyaline Arteriolosklerose) und arteriellen Intimafibrose vermutet werden. Eine Hypertonie wird in 85–90 % der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz gefunden [42, 51]. Die Prognose hängt von der zugrunde liegenden Ursache und der Therapie ab.

**Differenzialdiagnose.** Beim Menschen kann der bioptische Nachweis einer hyalinen Arteriolosklerose einen bis dahin nicht erkannten oder unzureichend behandelten Hochdruck signalisieren. Differenzialdiagnostisch kommt insbesondere ein Diabetes mellitus in Frage. Bei Transplantaten ist es oft schwierig, Hypertonie und Diabetes mellitus, die auch rekurrente morphologische Manifestationen zeigen, von einer Calcineurininhibitortoxizität abzugrenzen. Bei der sog. malignen Nephrosklerose steht das histologische Bild, wie beim hämolytisch-urämischen Syndrom beschrieben, im Vordergrund. Erst nach Ausschluss aller anderen Ursachen und Verifikation kann ein schwerer Hochdruck als Ursache angenommen werden. Im Nierentransplantat sind sowohl eine Rekurrenz als auch eine De-novo-Entwicklung unter sekundären malignen Nephrosklerosen möglich (s. auch Kap. 8 sowie 11).

**Abb. 12.20a–f** Hypertonie. **a** Die Nieren sind verkleinert und rötlich granuliert (Präparat und Bild: Prof. Klöppel, München). **b,c** Man sieht in den Frühstadien eine Verbreiterung der Mesangien der Glomerula, es bestehen segmentale Sklerosen, gelegentlich Mikroaneurysmen, eine interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie. Die Arteriolen zeigen eine Hyalinose mit homogen-eosinophilem, PAS-positivem (**c, d**) und in der SFOG (**b**) bläuliches Material, das im subendothelialen Raum unter Verlust der Media abgelagert wird. **d** In späteren Stadien schreitet die Hyalinose der Arteriolen fort, die Media erscheint atroph (PAS). **e** Die Insudation von Plasmabestandteilen und Proteinen führt ultrastrukturell zu elektronendichten, homogenen Ablagerungen im subendothelialen Raum (*Sterne*). **f** Die Veränderungen an den Glomerula sind unspezifisch; als Zeichen einer Hypoperfusion besteht eine Fältelung der Basalmembran (*Pfeilköpfe*)


a
b
c
d
*
*
5 µm
e
5 µm
f

## Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

**Definition.** Blutungsneigung, ausgelöst durch Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten nach intravasaler Aktivierung der Koagulationskaskade.

**Epidemiologie.** Entsprechend der Vielzahl der einer DIC zugrunde liegenden Erkrankungen ist nur eine grobe Schätzung der Häufigkeit ihres Auftretens möglich. So tritt sie, Erreger abhängig, in etwa 40 % einer schweren Sepsis auf [3], bei der ihrerseits eine Inzidenz von 110/100.000 Einwohnern kalkuliert wird [9].

**Ätiologie und Pathogenese.** Eine Verbrauchskoagulopathie per se entspricht keiner eigenständigen Erkrankung, sie ist immer das Symptom einer Vielzahl zugrunde liegender Pathomechanismen (z. B. Schock nach Trauma, Hypovolämie oder Sepsis nach Operationen, Fruchtwasserembolie, bakterielle Endotoxine bei Infektionen, paraneoplastisch bei Karzinomen, Schlangengifte). Dabei kommt es zu einer Aktivierung von Gerinnungsfaktoren (durch endogene oder exogene Faktoren), Störung der Mikrozirkulation und Thrombenbildung in den kleinsten Gefäßen. Der Verbrauch von Gerinnungsfaktoren resultiert in einer erhöhten Blutungsneigung.

**Morphologie.** Die disseminierte intravasale Koagulation bzw. ihr morphologisches Korrelat, die Bildung von Mikrothromben, ist histologisch zumeist im Obduktionsgut zu beobachten. Sie ist in der Biopsie selten und meist ein Nebenbefund bei anderen Fragestellungen (z. B. Crush-Niere), da die Diagnose zumeist klinisch gestellt wird. Gelegentlich kann sie in 0-Biopsien von Spendern, z. B. nach Polytrauma, gesehen werden.

*Mikroskopie:* Es dominieren – oft „wurmförmige" oder „hirschgeweihartig" verzweigte – Fibrinthromben in den kleinen (afferenten) Arteriolen und den Kapillaren der Glomeruli (Abb. 12.22).

*Immunhistochemie:* Der Nachweis von intravasalem Fibrinogen mit spezifischen Antikörpern kann im Zweifelsfall die Diagnose erleichtern (s. Abb. 12.22).

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Es besteht eine Hyperfibrinolyse, Thromobozytopenie, Verlängerung der Gerinnungszeiten (PTT) und Verbrauch von Gerinnungsfaktoren (Fibrinogen, Antithrombin III). Manifestation und Verlauf sind von der zugrunde liegenden Erkrankung, dem Ausmaß von Thrombose und Gerinnungsneigung, der Beteiligung der Organe (Niere, Leber, Lunge) und des Erfolgs der Therapie bestimmt.

**Differenzialdiagnose.** Andere Erkrankungen, die mit Thrombenbildung in der renalen Mikrozirkulation einhergehen, v. a. das typische und atypische hämolytisch-urämische Syndrom (HUS), können zumeist klinisch bzw. laborchemisch ausgeschlossen werden.

## Disseminierte Cholesterinkristallembolien

**Synonyme.** Atherominfarkt oder atheroembolische Erkrankung.

**Definition.** Embolische Verschlüsse intrarenaler Arterien durch Bestandteile von rupturierten Atheromen größerer Arterien.

**Epidemiologie.** Bis zu 30 % der Patienten mit ulzerierender Atheromatose der Aorta, vor allem der Aorta abdominalis und Arteria iliaca communis, zeigen eine Cholesterinembolie. Entsprechend der Altersverteilung der Atherosklerose findet man Cholesterinembolien vorwiegend jenseits des 60. Lebensjahres.

**Ätiologie und Pathogenese.** Selten kommt es nach spontanen Rupturen von Atheromen und Freisetzen von Atherombestandteilen aus größeren arteriellen Gefäße zur Embolisation [1]. Weitaus häufiger sind iatrogene Fälle nach Katheterisierung und Angiografie [7]. Möglicherweise besteht ein zusätzlich mobilisierender Effekt durch Antikoagulanzien. Dementsprechend stellen Cholesterinembolien eine Komplikation bei interventionell angiografischen Eingriffen dar.

**Abb. 12.21a–f** Hypertonie. **a** Die initiale Läsion der sog. malignen Nephrosklerose besteht in einer Abhebung des Endothels bis zur Apoptose der Endothelzellen und Verbreiterung der Intima, teils mit Schaumzellen (PAS). **b** Bei der thrombotischen Mikroangiopathie im Rahmen der hypertensiven Krise findet man nicht nur glomeruläre, sondern auch arterioläre Mikrothromben unter Verschluss der Gefäße (SFOG). Daneben bestehen Schaumzellen des Endothels, sowohl in Arteriolen als auch Glomerula. **c** Als Ausdruck einer systemischen Hypotension, zumeist bedingt durch ACE-Hemmer, kann man eine Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparats beobachten (PAS). Bei abgeheilter, bzw. abgelaufener thrombotischer Mikroangiopathie besteht ein ausgeprägter glomerulärer Kollaps mit Fältelung der Basalmembranen. **d** Die Arteriolen zeigen charakteristische, konzentrische, lockere zwiebelschalenartige Lumeneinengungen (neo- oder myointimale Proliferation) bis hin zum Gefäßverschluss (SFOG). **e** Ultrastrukturell sieht man locker hyalines bzw. mukoid und angedeutet fibrilläres Material im subendothelialen Raum (*Sterne*). **f** Die elektronenmikroskopischen Veränderungen der Glomerula sind unspezifisch. Neben gefältelten Basalmembranen sieht man auch eine Endothelzellaktivierung und manchmal Neubildung von Basalmembranmaterial über einer aufgelockerten und verbreiterten Lamina rara interna

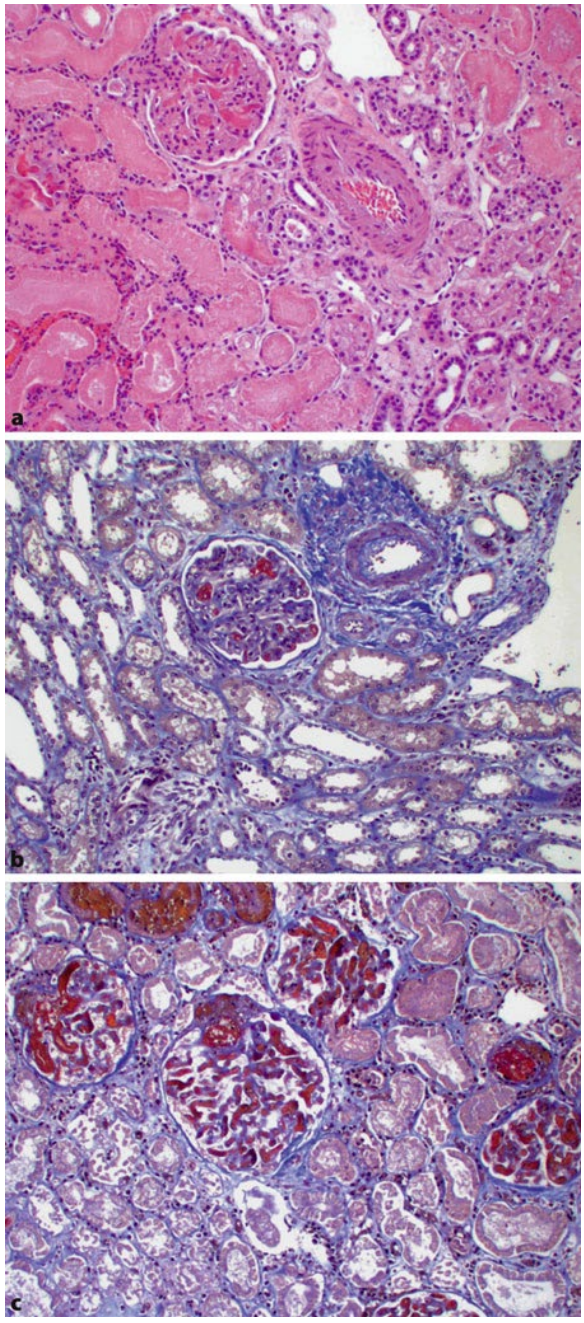



**Abb. 12.22a–c** Disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC): Thromben verschließen die Kapillaren der Glomerula segmental oder global, teils „hirschgeweihartig" verzweigt. **b,c:** SFOG und Immunhistochemie für Fibrinogen

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Pathognomonisch ist der lichtoptische Befund, in dem man Verschlüsse der Interlobular- arterien und afferenten Arteriolen bis hin in Glomerula findet. Eingebettet in eosinophil-amorphes Material sieht man die charakteristischen spaltförmigen Cholesterinemboluslücken (Abb. 12.23). Diese werden in weiterer Folge von Makrophagen (manchmal auch Riesenzellen) umgeben und über ein Granulationsgewebsstadium bindegewebig umgebaut. Oft ist im Spätstadium der Cholesterinembolus nicht mehr erkennbar, sondern lediglich die meist konzentrische Fibrose mit manchmal spaltförmigen Lücken (sog. Cholesterinspalten oder „clefts"). Entsprechend dem Versorgungsgebiet der Gefäße sieht man im Akutstadium Tubulusnekrosen oder auch Infarkte und später tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose sowie ischämische Glomerulusveränderungen.

*Immunhistochemie und Elektronenmikroskopie:* Sie bieten in diesen Fällen keine weiter reichenden Aufschlüsse, sondern dienen lediglich dem Ausschluss eines anderen renalen Geschehens (Glomerulonephritis).

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Klinisch gehen die Cholesterinkristallembolien oft mit einer Eosinophilie einher. Nierenschmerzen werden manchmal beschrieben, in schweren Fällen besteht ein akutes Nierenversagen. Meist entwickelt sich jedoch ein über Wochen und Monate langsam fortschreitendes chronisches Nierenversagen. Eine bioptische Abklärung ist bei Verdacht notwendig, da Cholesterinembolien auch in anderen wichtigen Organen zu einem Verschluss der Gefäße führen können (z. B. im Gehirn).

**Differenzialdiagnose.** Eine Eosinophilie des interstitiellen Infiltrats sollte immer differenzialdiagnostisch an eine Cholesterinembolie denken lassen, und entsprechende Läsionen müssen in der Niere aufgesucht werden. Zumeist ist die Eosinophilie jedoch fehlend oder nur geringgradig ausgeprägt. Da es schwierig sein kann, die Cholesterinkristalllücken zu identifizieren, können Serienschnitte beim Auffinden hilfreich sein. Da die Cholesterinemboli oft durch Angiografien ausgelöst werden, sind differenzialdiagnostisch Kontrastmittelembolien auszuschließen [46].

## Fettembolie

**Definition.** Verschluss arterieller Gefäße durch nachweisbare Fetttropfen.

**Epidemiologie.** Bei nachweisbarer pulmonaler Fettembolie sind auch in 70 % die Nieren betroffen. Es handelt sich dabei um in den arteriellen Kreislauf verschlepptes embolisches Fettmaterial.

**Ätiologie und Pathogenese.** Tritt meist nach Traumen oder Frakturen der großen Röhrenknochen oder bei ausgedehnten Fettgewebsquetschungen auf.

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Die Kapillarlichtungen der Glomerula oder, bei Knochenmarksembolien, auch arterielle Gefäße sind durch Fetttropfen verschlossen. Die Fettvakuolen lassen sich auch intratubulär nachweisen. Entsprechend besteht ein begleitender Tubulusschaden.

*Immunhistochemie und Elektronenmikroskopie:* Diese Untersuchungen bieten in den vorliegenden Fällen keine weiterreichenden diagnostischen Vorteile.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Das klinische Bild ist durch die zugrunde liegende Ursache (Trauma, Schock) gekennzeichnet.

## Nierenvenenthrombose

**Definition.** Verschluss eines intrarenalen oder postrenalen venösen Gefäßes.

**Epidemiologie.** Am häufigsten finden sich Nierenvenenthrombosen terminal (0,1 % aller Autopsien). Akut werden sie vorwiegend nach Nierenparenchymschäden, vor allem bilateral im Rahmen einer Urämie gefunden; hier sind sie häufiger bei Kleinkindern. Im pädiatrischen Obduktionsgut beträgt die Prävalenz 0,3–0,7 %, bei Obduktionen von Neugeborenen 1,9–2,7 %. 90 % der Nierenvenenthrombosen sind vor dem 2. Lebensmonat zu beobachten. Bei Kleinkindern kommt es in 50 % zu einer Hämaturie. Bei Erwachsenen ist bei Vorliegen eines nephrotischen Syndroms, insbesondere im Rahmen einer membranösen Glomerulonephritis, immer auch an die Komplikation einer Nierenvenenthrombose zu denken. Hier finden sich manchmal auch intrarenal Thromben in glomerulären Kapillaren. Die Letalität der Nierenvenenthrombose beim Kleinkind liegt bei 60–95 % [22].

**Ätiologie und Pathogenese.** Sind nicht völlig geklärt, potenzielle Ursachen werden in der folgenden Übersicht angegeben [22]. Die häufig beim nephrotischen Syndrom gesehene Thromboseneigung scheint multifaktoriell, wobei sowohl der Verlust von Gerinnungsfaktoren als auch eine Hypovolämie mit Aggregation von Thrombozyten eine Rolle spielen dürfte [4, 29].

**Ursachen einer Nierenvenenthrombose**
- Erhöhte Gerinnungsbereitschaft (humoral, zellulär)
- Nephrotisches Syndrom
- Tumor (paraneoplastisch)
- Medikamentös (orale Antikontrazeptiva, Kortikosteroide)
- Antiphospholipidsyndrom, angeborene Gerinnungsdefekte
- Sepsis
- Transplantatabstoßung
- Verminderter Blutstrom (hypovolämisch, mechanisch)
- Dehydratation, Blutung
- Trauma
- Tumor (Infiltration/Thrombuskompression)
- Iatrogen (operativ, z. B. „geknickte" Anastomose bei Transplantatniere)
- Aortenaneurysma
- Iatrogen (Angiografie, Operation)

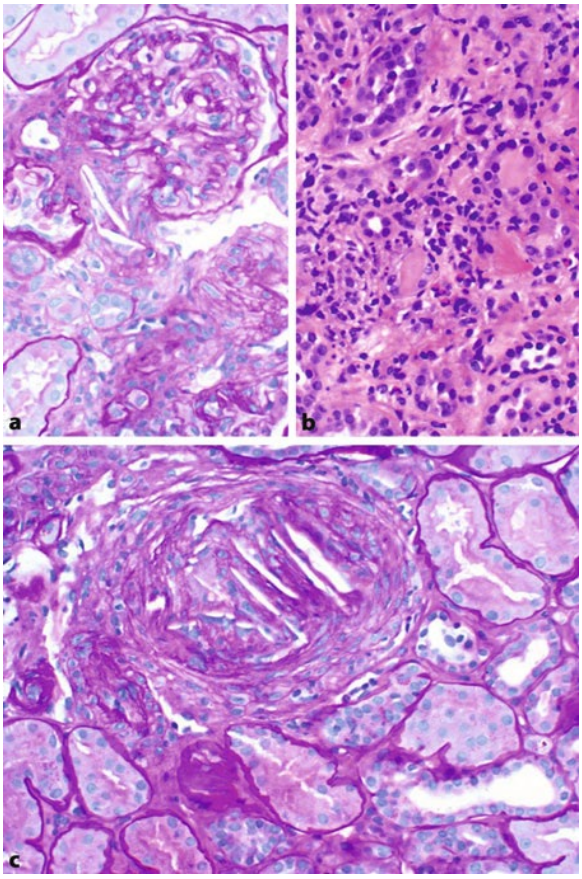



**Abb. 12.23a–c** Cholesterinembolie. **a** Cholesterinemboli finden sich in kleinen arteriellen Gefäßen, teilweise reichen sie bis in die Vasa afferentia der Glomerula (PAS). **b** Charakteristisch ist oft ein eosinophiles interstitielles Entzündungszellinfiltrat. **c** In späteren Stadien werden die Cholesterinkristalllücken von Fremdkörperreaktion bzw. Fibrose umgeben (PAS)

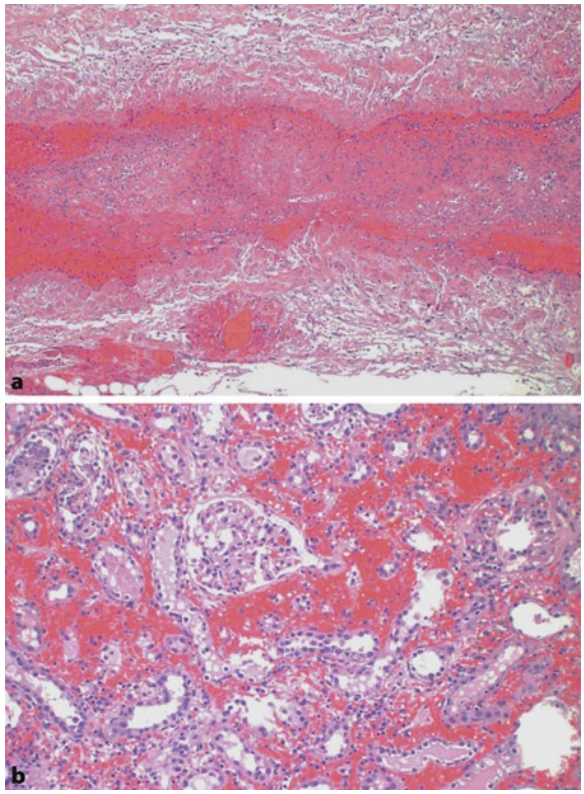



**Abb. 12.24a,b** Venenthrombose. **a** Bei Verschluss eines venösen Gefäßes im Nierenhilus oder im Markraum bestehen die charakteristischen Veränderungen eines geschichteten Fibrinthrombus in partieller Organisation. **b** Das Niereninterstitium ist hyperämisch und es finden sich reichlich Erythrozytenextravasate zwischen Tubuli und Glomerula (HE)

**Morphologie.** *Makroskopie:* Die Nieren sind nach akuter Nierenvenenthrombose meist hämorrhagisch infarziert, vergrößert, ödematös und dunkelrot gefärbt. Bei langsam eintretenden Nierenvenenthrombosen des Erwachsenen erscheinen die Nieren weitgehend normal.

*Mikroskopie:* Es steht die Hyperämie der glomerulären und peritubulären Kapillaren der Niere im Vordergrund (Abb. 12.24). Daneben sieht man eine ödematöse Verbreiterung des Interstitiums mit Erythrozytenextravasaten. Bei chronischen Formen finden sich ebenfalls hyperämische Glomerula und leicht verbreiterte Mesangiumfelder.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Akute Nierenvenenthrombosen mit totalem Verschluss des Gefäßes gehen meist mit einem Flankenschmerz und Mikro- oder Makrohämaturie einher. Die Laktatdehydrogenase im Serum kann erhöht sein. Langsam entstehende Nierenvenenthrombosen können völlig symptomlos verlaufen, können jedoch der Ausgangspunkt tödlicher Lungenarterienembolien sein.

## Kalziphylaxie oder kalziphylaktische urämische Arteriopathie (CUA)

**Definition.** Durch urämischen Knochenabbau bedingte schmerzhafte Wandverkalkung kleiner Arterien und Weichgewebsverkalkungen, vor allem an den Extremitäten, die zu Pannikulitis und Fettgewebsnekrosen bzw. großflächigen Ulzerationen führen können und mit einer erhöhten Gefahr für Infektionen und konsekutive septische Verläufe einhergehen.

**Epidemiologie.** Kalziphylaxie, ein Begriff, der 1962 von Selye [44, 45] geprägt wurde, wird nach entsprechenden Schätzungen bei etwa 1 % (berichtet werden bis 5 %) der Dialysepatienten gesehen [8, 43]. Obwohl die Ätiologie ungeklärt ist, scheinen Fettleibigkeit, Mangelernährung und weibliches Geschlecht zu den Risikofaktoren zu gehören. Es sind sowohl Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz als auch transplantierte Patienten betroffen.

**Ätiologie und Pathogenese.** Der Mechanismus der Erkrankung ist bis heute nicht vollständig aufgeklärt, sie tritt jedoch fast ausschließlich bei Nierenfunktionseinschränkung auf. Durch eine Störung der Kalzium- und Phosphatausscheidung der Niere bei terminaler Niereninsuffizienz kommt es zu einer verminderten Calcitriolbildung, die ihrerseits über einen sekundären Hyperparathyroidismus den Abbau von Kalzium aus dem Knochen verursacht. Es wird vermutet, dass das im Rahmen der renalen Osteodystrophie frei werdende Kalzium an der Gefäßverkalkung ursächlich beteiligt ist. Die Rolle des Kalzium- und Knochenstoffwechsels ist jedoch nach wie vor unklar, vor allem die Frage, warum dieser Prozess nur bei einem geringen Prozentsatz niereninsuffizienter Patienten zu den charakteristischen Veränderungen der Kalziphylaxie führt. Weiterhin soll das Gerinnungssystem, besonders eine Hyperkoagulabilität, zur Pathogenese beitragen [17, 43]. Ganz allgemein geht man von einem gestörten Gleichgewicht zwischen pro- und antikalzifikatorischen Faktoren aus.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Es finden sich teils sehr tiefe Ulzera an Stamm oder Extremitäten. Diese haben einen oft indurierten Rand nach Art einer Livedo reticularis und sind schmerzhaft. Entsprechend der anatomischen Lokalisation werden ein Auftreten an distalen Extremitäten (Unterarm und Unterschenkel) und eine proximale Form der CUA (Stamm, Oberschenkel, Gesäß) unterschieden [8]. Erstere Manifestation zeigt sich bei minderernährten Patienten mit eher oberflächlichen Ulzera. Letztere tritt meist bei fettleibigen Patienten auf

und ist durch tiefe Ulzera und Fettgewebsnekrosen gekennzeichnet. Ein Mischbild beider Ausprägungsformen wurde beschrieben.

*Mikroskopie:* Histologisch findet man eine Verkalkung der Media der kutanen Arteriolen, eine Hyperplasie der Intima und Fettgewebsnekrosen (Pannikulitis) mit Verkalkungen (Abb. 12.25). Charakteristischerweise kann man auch eine Mediaverkalkung und thrombotische Gefäßverschlüsse kleiner bis mittelgroßer Arterien in explantierten Transplantatnieren sehen.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Es handelt sich um ein wenig bekanntes, klinisch aber höchst relevantes Krankheitsbild, das sich an der Schnittstelle zwischen Nephrologie und Dermatologie bewegt und vor allem Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen (1–4 %), bzw. nach Nierentransplantation, mit Diabetes mellitus, Malignomen und primärem Hyperarathyreoidismus (gestörtem Kalziumphosphatstoffwechsel) betrifft. Ein Verlauf mit folgenden 3 Stadien wird beschrieben:

- Druckempfindliche Livedo-racemosa-ähnliche Veränderungen (indurierte Hautareale, sog. Plaques)
- Schmerzhafte kutane Ulzerationen
- Verschorfung

Klinisch tritt initial ein Juckreiz auf, später kommt es zu schmerzhaften bläulichen Verfärbungen der Haut (Livedo reticularis) mit nachfolgenden Nekrosen und Absterben des Gewebes. Obwohl selten, handelt es sich um eine Erkrankung mit schlechter Prognose und hoher Mortalität, die bei 50–80 % der Patienten oft innerhalb eines Jahres zum Tod führt [8, 43].

**Differenzialdiagnose.** Klinisch und histologisch müssen andere degenerative (Athero- und Arteriolosklerose bei Hypertonie, Diabetes mellitus) und entzündliche (Vaskulitis, Kryoglobulinämie, Sklerodermie) Gefäßveränderungen sowie eine infektiöse Ursache der Pannikulitis ausgeschlossen werden.

Zum besseren Verständnis dieses seltenen Krankheitsbilds wurde an der Universität Aachen ein internationales Kalziphylaxie-Register eingerichtet, in das unter www.calciphylaxie.de Patienten eingegeben werden können.

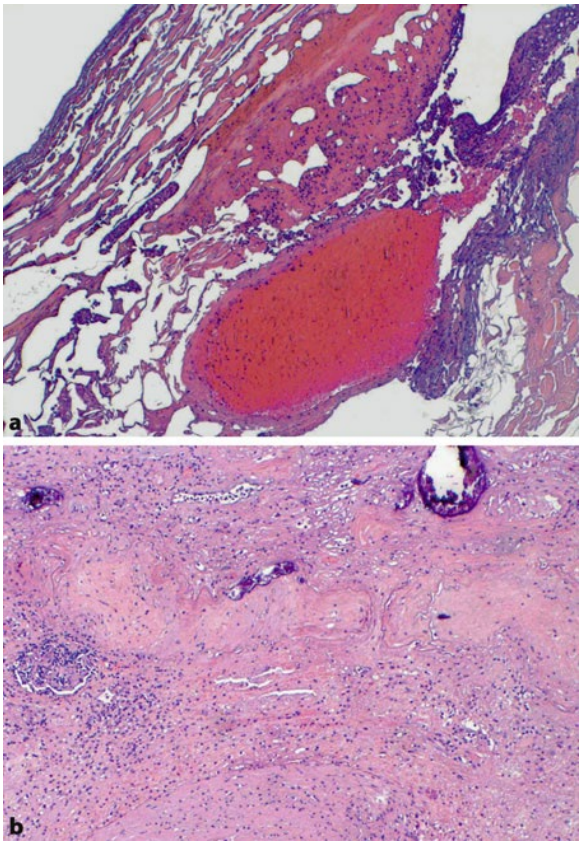



**Abb. 12.25a,b** Kalziphylaxie. **a** Haut mit Fettgewebsnekrose. **b** Nierenexplantat mit medialen Verkalkungen der Arterien bei Schrumpfnierenbildung

## Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

**Definition.** Unter TMA versteht man ein morphologisches Reaktionsmuster mit endothelialer Schädigung und mikrovaskulärer Thrombose (alter oder frischer), die klinisch mit einer Thrombozytopenie, einer hämolytischen Anämie und dem Nachweis von Fragmentozyten einhergeht.

**Epidemiologie.** Der Begriff der TMA wurde 1952 von Symmers [47] als die mikrovaskuläre Läsion bei HUS/TTP eingeführt (s. auch Kap. 8 sowie 11).

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Auslösende Faktoren sind ein Endothelzellschaden (z. B. bei arterieller Hypertonie) oder abnorme Plättchenaggregation (wie bei Komplementdefekten oder ADAMTS13-Defizienz).

**Morphologie.** *Makroskopie:* Es finden sich infarktartige Nierenveränderungen bei frischen oder älteren, kompletten oder partiellen Gefäßverschlüsse mit nachfolgender Ischämie in den abhängigen Gewebsarealen.

*Mikroskopie:* Histologisch existieren verschiedene Stadien mit oder ohne Gefäßwandverdickung mit endothelialer Schwellung und Ablösung der Endothelien von den Basalmembranen, Bildung von Thrombozyten und fibrinreichen hyalinen Mikrothromben, die die Arterien, Arteriolen und Kapillaren verschließen (s. auch

Kap. 8 sowie 11). Es werden zwei Formen unterschieden: eine präglomeruläre (v. a. TTP, bei arterieller Hypertonie, Sklerodermie) und eine glomeruläre Form (HUS-Typ).

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Eine TMA kann entweder im Rahmen zweier definierten klinischer Symptome, nämlich dem HUS oder der TTP, die beide Multisystemerkrankungen mit ischämischer Manifestation in der Niere bzw. im Gehirn darstellen, entstehen oder infolge zahlreicher anderer Konditionen (s. auch Kap. 11).

Aus nephropathologischer Sicht ist zu betonen, dass das Vorhandensein einer TMA bei zahlreichen Glomerulonephritisformen wie z. B. der IgA-GN oder einer Lupus-Nephritis die renale Prognose signifikant verschlechtert [14].

## Literatur


1. Aubrey-Bassler FK, Sowers N (2012) 613 cases of splenic rupture without risk factors or previously diagnosed disease: a systematic review. BMC Emerg Med 12:11
2. Baker-LePain JC, Stone DH, Mattis AN, Nakamura MC, Fye KH (2010) Clinical diagnosis of segmental arterial mediolysis: differentiation from vasculitis and other mimics. Arthritis Care Res (Hoboken) 62:1655–1660
3. Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E, Levi M (2004) Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. Crit Care Med 32:2416–2421
4. Barbano B, Gigante A, Amoroso A, Cianci R (2013) Thrombosis in nephrotic syndrome. Semin Thromb Hemost 39:469–476
5. Barri YM (2008) Hypertension and kidney disease: a deadly connection. Curr Hypertens Rep 10:39–45
6. Begelman SM, Olin JW (2000) Fibromuscular dysplasia. Curr Opin Rheumatol 12:41–47
7. Biesenbach P, Gremmel T, Hörl WH, Kain R, Säemann MD (2010) Gross proteinuria and subacute renal failure after coronary angiography – a case report of cholesterol crystal embolization. Wien Klin Wochenschr 122:251–254
8. Brandenburg VM, Cozzolino M, Ketteler M (2011) Calciphylaxis: a still unmet challenge. J Nephrol 24:142–148
9. Brunkhorst FM (2006) Epidemiologie, Ökonomie und Praxis-Ergebnisse der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetwerkes Sepsis (SepNet). Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 41:43–44
10. Burke AP, Virmani R (2001) Localized vasculitis. Semin Diagn Pathol 18:59–66
11. Caetano ER, Zatz R, Saldanha LB, Praxedes JN (2001) Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure. Hypertension 38:171–176
12. Craven A, Robson J, Ponte C, Grayson PC, Suppiah R, Judge A, Watts R, Merkel PA, Luqmani RA (2013) ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS). Clin Exp Nephrol 17:619–621
13. Dorresteijn JA, Visseren FL, Spiering W (2012) Mechanisms linking obesity to hypertension. Obes Rev 13:17–26
14. El Karoui K, Hill GS, Karras A, Jacquot C, Moulonguet L, Kourilsky O, Frémeaux-Bacchi V, Delahousse M, Duong Van Huyen JP, Loupy A, Bruneval P, Nochy D (2012) A clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 23:137–148
15. Fernandez-Fernandez B, Ortiz A, Gomez-Guerrero C, Barat A, Martín-Cleary C, Egido J (2012) Juxtaglomerular apparatus hyperplasia under dual angiotensin blockade. A footprint of adequate RAS inhibition or a concern for renal fibrosis? BMC Nephrol 13:21
16. Gröne HJ, Helmchen U (1986) Impairment and recovery of the clipped kidney in two kidney, one clip hypertensive rats during and after antihypertensive therapy. Lab Invest 54:645–655
17. Harris RJ, Cropley TG (2011) Possible role of hypercoagulability in calciphylaxis:review of the literature. J Am Acad Dermatol 64:405–412
18. Harrison EG Jr, McCormack LJ (1971) Pathologic classification of renal arterial disease in renovascular hypertension. Mayo Clin Proc 46:161–167
19. Henke PK, Cardneau JD, Welling TH 3rd, Upchurch GR Jr., Wakefield TW, Jacobs LA, Proctor SB, Greenfield LJ, Stanley JC (2001) Renal artery aneurysms: a 35-year clinical experience with 252 aneurysms in 168 patients. Ann Surg 234:454–234
20. Hernández-Rodríguez J, Tan CD, Rodríguez ER, Hoffman GS (2009) Gynecologic vasculitis: an analysis of 163 patients. Medicine (Baltimore) 88:169–181
21. Holl-Ulrich K (2010) Histopathology of systemic vasculitis. Pathologe 31:67–76
22. Jehle AW, Mayr M (2012) Nierenvenenthrombose. Schweiz Med Forum 12:95–98
23. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG et al (1994) Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 37:187–192

24. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA (2013) 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 65:1–11
25. Jolly SE, Burrows NR, Chen SC, Li S, Jurkovitz CT, Norris KC, Shlipak MG (2011) Racial and ethnic differences in mortality among individuals with chronic kidney disease: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). Clin J Am Soc Nephrol 6:1858–1865
26. Kallenberg CG (2011) Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis:where to go? Clin Exp Immunol 164(Suppl 1):1–3
27. Kalra PA, Guo H, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Ishani A, Collins AJ, Foley RN (2010) Atherosclerotic renovascular disease in the United States. Kidney Int 77:37–43
28. Kang YS (2013) Obesity Associated Hypertension: New Insights into Mechanism. Electrolyte Blood Press 11:46–52
29. Llach F (1985) Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. Kidney Int 28:429–439
30. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ (2006) Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet 367:1747–1757
31. Marcantoni C, Fogo AB (2006) A perspective on arterionephrosclerosis: from pathology to potential pathogenesis. J Nephrol 20:518–524
32. McKenzie GA, Oderich GS, Kawashima A, Misra S (2013) Renal artery fibromuscular dysplasia in 2,640 renal donor subjects: a CT angiography analysis. J Vasc Interv Radiol 24:1477–1480
33. Nachman PH, Falk RJ, Jeanette JC et al (1999) The kidney in systemic diseases. In: Maluche HH (Hrsg) Clinical nephrology, dialysis and transplantation. Dustri, Deisenhofen, S 1–42 (Kap. I-8)
34. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, Thomas G, Jolly SE, Poggio ED, Schreiber MJ Jr, Sarnak MJ, Nally JV Jr (2012) Serum triglycerides and risk for death in Stage 3 and Stage 4 chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 27:3228–3234
35. Navaneethan SD, Schold JD, Kirwan JP, Arrigain S, Jolly SE, Poggio ED, Beddhu S, Nally JV Jr (2013) Metabolic syndrome, ESRD, and death in CKD. Clin J Am Soc Nephrol 8:945–952
36. Noppeney T et al (2010) Varikose: Diagnostik – Therapie – Begutachtung. Springer, Berlin, S 191
37. Padmanabhan S, Newton-Cheh C, Dominiczak AF (2012) Genetic basis of blood pressure and hypertension. Trends Genet 28:397–408
38. Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A, Boutouyrie P, Gimenez-Roqueplo AP, Jeunemaitre X (2007) Fibromuscular dysplasia. Orphanet J Rare Dis 2:28
39. Poloskey SL, Olin JW, Mace P, Gornik HL (2012) Fibromuscular dysplasia. Circulation 125:e636–639
40. Pontes Tde C, Rufino GP, Gurgel MG, Medeiros AC, Freire EA (2012) Fibromuscular dysplasia: a differential diagnosis of vasculitis. Rev Bras Reumatol 52:70–74
41. Racusen LC, Solez K (1993) Renal cortical necrosis, infarction and atheroembolic disease. In: Tisher C, Brenner B (Hrsg) Renal pathology. Lippincott-Raven, Philadelphia, S 811
42. Rao MV, Qiu Y, Wang C, Bakris G, Hypertension and CKD (2008) Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999–2004. Am J Kidney Dis 51(Suppl 2):S30–S37 ()
43. Ross EA (2011) Evolution of treatment strategies for calciphylaxis. Am J Nephrol 34:460–467
44. Selye H, Gabbiani G, Tuchweber B (1962) Über eine verkalkende Form der anaphylaktoiden Entzündung. Allerg Asthma 8:177–181
45. Selye H (1962) The dermatologic implications of stress and calciphylaxis. J Invest Dermatol 39:259–275
46. Shaw A (2011) Models of preventable disease: contrast-induced nephropathy and cardiac surgery associated acute kidney injury. Contrib Nephrol 174:156–162
47. Symmers WS (1952) Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia (thrombotic microangiopathy). Br Med J 2:897–903
48. Textor SC (2004) Ischemic nephropathy: where are we now? J Am Soc Nephrol 15:1974–1982
49. Thai LH, Charles P, Resche-Rigon M, Desseaux K, Guillevin L (2014) Are anti-proteinase-3 ANCA a useful marker of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) relapses? Results of a retrospective study on 126 patients. Autoimmun Rev 13:313–318
50. Toto RD (1994) Renal insufficiency due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. Miner Electrolyte Metab 20:193–200
51. Toto RD (2005) Treatment of hypertension in chronic kidney disease. Semin Nephrol 25:435–439
52. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG (2002) African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. JAMA 288:2421–2431
53. Zeller T, Macharzina R, Rastan A, Beschorner U, Noory E (2014) Renal artery stenosis: Up-date on diagnosis and treatment. Vasa 43:27–38

Kapitel 13

# Pathologie der transplantierten Niere 13

*H. Regele, M. Mengel, V. Nickeleit*

## Inhalt


Transplantationsimmunologie ..... 393

Antigensysteme ..... 393

*HLA-System* ..... 393

Effektormechanismen der Abstoßung ..... 394

*T-Zell-mediierte Abstoßung* ..... 394

*Antikörpervermittelte Abstoßung (AVA)* ..... 394

Grundlagen der histologischen Transplantatbiopsiediagnostik ..... 395

Indikationen und Kontraindikationen ..... 395

Spendernierenbiopsien ..... 396

Implantationsbiopsien ..... 396

Protokollbiopsien ..... 397

Indikationsbiopsien ..... 398

Alternative/komplementäre diagnostische Methoden ... 398

Alloantikörperdiagnostik ..... 398

Zytologie ..... 400

Biomarker für Transplantatläsionen in Harn und Blutplasma ..... 400

Molekularpathologie – „Omics“ und Profiling in der Nierentransplantation ..... 401

*Methodische Aspekte* ..... 401

*Molekulare Nierentransplantationspathologie* ..... 402

Diagnostik der Transplantatabstoßung ..... 402

Traditionelle Klassifikation der Transplantatabstoßung ..... 402

Pathogenetische Klassifikation der Transplantatabstoßung ..... 403

*Zellmediierte Transplantatabstoßung* ..... 403

Antikörpervermittelte (humorale) Transplantatabstoßung (AVA) ..... 410

*Akute (aktive) antikörpervermittelte Transplantatabstoßung* ..... 410

*Chronisch-aktive antikörpervermittelte Transplantatabstoßung* ..... 412

*Bedeutung und Interpretation diagnostischer Kriterien der antikörpervermittelten Abstoßung* .... 413

*AB0-inkompatible Nierentransplantation [96]* ..... 417

Die Banff-Klassifikation ..... 417

Nichtabstoßungsmediierte Läsionen ..... 418

Spenderorganschaden ..... 418

Ischämie- und Reperfusionsschäden nach Organtransplantation ..... 419

Infektionen des Transplantats ..... 420

*Polyomavirusnephropathie* ..... 420

*Zytomegalieinfektionen* ..... 423

*Adenovirusinfekte* ..... 424

*Pyelonephritis* ..... 426

Rekurrierende und De-novo-Erkrankungen im Nierentransplantat ..... 426

Medikamententoxizität ..... 427

*Renale Calcineurin-Inhibitortoxizität* ..... 427

Neoplasie nach Nierentransplantation ..... 428

*Posttransplantationslymphoproliferative Erkrankung (PTLD)* ..... 428

Literatur ..... 430


K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_13, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

**Klinische Bedeutung der Nierentransplantation.** Die Nierentransplantation ist die einzige Form der Nierenersatztherapie, die eine volle Rehabilitation nieren-insuffizienter Patienten ermöglicht. Nierentransplantatempfänger sind zwar fast alle einer lebenslangen immunsuppressiven Medikation unterworfen und den damit verbundenen Nebenwirkungen ausgesetzt, ihr tägliches Leben ist aber kaum oder gar nicht eingeschränkt. Im Gegensatz dazu müssen sich die Patienten, die mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse behandelt werden, meist mehrmals wöchentlich diesen mehrstündigen Verfahren in Krankenanstalten oder Dialyseinstituten unterziehen. Die Nierentransplantation ist daher in vielen Ländern mit hoch entwickelten Gesundheitssystemen die bevorzugte Methode der Nierenersatztherapie.

**Prinzipiell** werden sowohl Nieren von verstorbenen als auch von lebenden Spendern verpflanzt. Welche Methode bevorzugt wird, hängt vor allem vom kulturellen Hintergrund und den nationalen gesetzlichen Bestimmungen zur Organspende ab. Während in Ländern wie Spanien oder Österreich aufgrund der Gesetzeslage die Transplantation von Organen Verstorbener dominiert, überwiegt in den skandinavischen Ländern und vor allem in Japan die Lebendspende. Allen gemeinsam ist ein Mangel an Spenderorganen, der oft mehrjährige Wartezeiten bedingt. Die 1967 gegründete Stiftung Eurotransplant verfolgt das Ziel einer optimierten und transparenten Verteilung von Spenderorganen in den Mitgliedsländern Deutschland, Österreich, Benelux Länder, Slowenien, Kroatien und Ungarn. In diesem Raum mit einer Gesamtpopulation von 135 Millionen Einwohnern, waren im Jahr 2012 10.525 Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation. Im Jahr 2012 wurden im Eurotransplant-Raum insgesamt 4812 Nierentransplantationen durchgeführt. Von diesen entfielen 3432 auf Nieren von verstorbenen Spendern und 1380 auf Nieren von Lebendspendern. Während die Zahl verstorbener Spender in den letzten 10 Jahren annähernd konstant blieb, hat sich die Anzahl der Nierentransplantationen von Lebendspendern mehr als verdoppelt. Die aktuellen Zahlen sind unter http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=annual_reports über das Internet öffentlich zugänglich.

*Indikation:* Jedes irreversible Nierenversagen stellt eine potenzielle Indikation zur Transplantation dar. Kontraindikationen sind Komorbiditäten wie Malignome, akute und chronische Infektionen, schwere Herz- und Lungeninsuffizienz, der Verschluss von Beckenarterien und Venen und gewisse Eigennierenerkrankungen mit einer sehr hohen Rezidivwahrscheinlichkeit im transplantierten Organ. Das Alter des Patienten wird nicht mehr als absolute Kontraindikation angesehen.

**Technische Verfahren.** Zumeist wird eine Niere heterotop in die Fossa iliaca transplantiert, wo die Nierenarterie mit der A. iliaca communis oder externa und die Nierenvene mit der V. iliaca communis anastomosiert sowie der Ureter in die Harnblase implantiert wird. Die eigene Niere kann belassen oder aus transplantationsunabhängigen Indikationen (Infektionen, Komplikationen bei Zystennieren, Tumoren usw.) entfernt werden. Auch bei einer Zweittransplantation muss nicht notwendigerweise das erste Transplantat entfernt werden, wenn das zweite Transplantat in die kontralaterale Fossa iliaca eingepflanzt wird.

**Postoperative Behandlung.** Eine allogene Nierentransplantation macht eine lebenslange Immunsuppression notwendig. Sie besteht aus einer Kombination von mehreren Medikamenten unterschiedlicher Substanzgruppen. Generell ist die Intensität der Immunsuppression unmittelbar nach Transplantation am höchsten. Danach wird sie kontinuierlich vermindert, um die Patienten vor Nebenwirkungen (vor allem Infektionsneigung und erhöhte Malignominzidenz) zu bewahren. Die Reduktion muss individuell angepasst werden, um Abstoßungsreaktionen durch zu wenig Immunsuppression zu vermeiden. In der neuesten Fassung der KDIGO- (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Richtlinien werden die Empfehlungen für die verschiedenen Zeiträume nach Transplantation spezifiziert [298] (s. auch http://kdigo.org). Die Induktionstherapie unmittelbar nach bzw. während der Transplantation [222, 298] wird von der initialen Erhaltungstherapie abgelöst, die innerhalb der ersten 4 Monate in die Langzeiterhaltungstherapie überführt wird. Die Erhaltungstherapie erfolgt mit einem Calcineurin-Inhibitor (Cyclosporin oder Tacrolimus), einem Proliferationshemmer (Mycophenolat Mofetil) und mit Steroiden. Auf trotzdem auftretende akute Abstoßungsreaktionen wird mit einer kurzzeitigen Intensivierung der immunsuppressiven Therapie reagiert, wobei der prädominante Abstoßungsmechanismus behandelt wird. Bei zellmediierter Abstoßung kommen Kortikosteroide, oder bei höhergradigen Abstoßungsreaktionen auch lymphozytendepletierende Antikörper (ATG) zum Einsatz [298]. Bei antikörpervermittelter Abstoßung (AVA) werden extrakorporale Verfahren wie Plasmapherese oder Immunadsorption zur Entfernung von zirkulierenden Alloantikörpern durchgeführt [1, 10, 63, 241]. Alternativ können bei AVA auch i.v. Immunglobuline oder anti-CD20 Antikörper eingesetzt werden [64, 313]. Potentiell gegen eine humorale Immunantwort wirksame Substanzen wie der Proteasominhibitor Bortezomib [34, 303, 304] oder der anti-C5-Antikörper Eculizumab [142] werden erprobt. Mit dieser individualisierten immunsuppressiven Therapie wurde die 1-Jahres-Überlebenszeit von Nierentransplantaten auf über 90 % gesteigert [138].

**Transplantatüberlebensraten.** 1989 lag das mittlere Transplantatüberleben noch bei 6,6 Jahren, 2005 bereits

bei 8,8 Jahren (s. auch SRTR, Scientific Renal Transplant Registry, http://optn.transplant.hrsa.gov/data/annualReport.asp) [139]. Die Registerdaten weisen jedoch auch starke Unterschiede zwischen Patienten mit unterschiedlichem Risikoprofil auf. Verbesserungen konnten vor allem bei Transplantationen mit höherem Risiko (z. B. durch Organe von sog. marginalen Spendern) erzielt werden, mit einer Steigerung von 3 auf 6,4 Jahre zwischen 1989 und 2005 [139]. Keine Verbesserungen fanden sich bei Patienten mit besonders niedrigem Risikoprofil (z. B. Organe von Lebendspendern). Die wichtigsten Parameter für ein Langzeittransplantatüberleben sind Lebendspende und geringes Alter von Spender und Empfänger. In den USA wird auch bei Afroamerikanern eine kürzere Transplantatüberlebenszeit beobachtet. Generell wurden Verbesserungen im Langzeitüberleben vor allem durch höhere Einjahresüberlebensraten erzielt (80 % in 1989 vs. 94 % in 2008). Bei weitgehend gleichen Einjahresüberlebensdaten in den USA und in Europa ist die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate in Europa (77 % und 56 %) höher als in den USA (71 % und 46 %) [84]. Die Ursachen der konstanten jährlichen Transplantatverlustrate von 2–10% (variiert je nach Patientengruppe, Spendertypus und anderen Risikofaktoren) sind nicht vollständig bekannt, hängen jedoch offenbar nicht mit den heute selten gewordenen frühen akuten Abstoßungsreaktionen zusammen [84, 139, 167]. Der späte Transplantatverlust ist zumindest teilweise Abstoßungsreaktionen zuzuschreiben, wobei neue Studien antikörpervermittelte Mechanismen hervorheben [58, 76, 153, 259].

## Transplantationsimmunologie

Die als „Abstoßung" bezeichnete Immunreaktion richtet sich gegen polymorphe Antigene im Spenderorgan (Alloantigene), die sich von den Antigenen des Empfängers unterscheiden (alloreaktive Immunantwort). Um den Organverlust durch immunmediierte Abstoßung zu vermeiden, kommen hauptsächlich zwei Strategien zum Einsatz: Der Abgleich von Spender und Empfänger bezüglich der wichtigsten Alloantigensysteme („matching") und die immunsuppressive Therapie.

## Antigensysteme

Die wichtigsten Alloantigene befinden sich im AB0-Blutgruppensystem und im Human-Leukocyte-Antigen"- (HLA-)System, auch Major-Histocompatibility-(MHC-)System genannt.

Das auf Erythrozyten exprimierte *AB0-Antigensystem* ist für die Organtransplantation von besonderer Relevanz, da diese Blutgruppenantigene auch auf Endothelzellen auftreten und jeder Mensch Antikörper gegen die nichteigene Blutgruppe besitzt. Diese Antikörper binden unmittelbar nach Transplantation an das Endothel und lösen eine sehr rasch eintretende heftige Abstoßungsreaktion aus. Die AB0-inkompatible Transplantation wurde aus diesem Grund in der Vergangenheit vermieden. In Ländern, die aufgrund gesetzlicher oder kultureller Restriktionen (z. B. Japan) auf Lebendspender angewiesen sind, wurden jedoch Behandlungsstrategien entwickelt, die eine erfolgreiche AB0-inkompatible Transplantation ermöglichen. Durch Plasmapherese oder Immunadsorption können vor der Transplantation die Antikörpertiter so reduziert werden, dass die heftigen Frühabstoßungen in fast allen Fällen ausbleiben [79]. Damit ist die AB0-inkompatible Transplantation zu einer weit verbreiteten und klinisch erfolgreichen [14] Strategie zur Erweiterung des Spenderpools geworden. Auf die diagnostischen Besonderheiten der AB0-inkompatiblen Transplantation wird im Abschnitt zur antikörpervermittelten Abstoßung eingegangen.

## HLA-System

Die Bedeutung des HLA-Systems für die klinische Organtransplantation beruht auf der hochgradigen Polymorphie des Antigensystem und der Expression der Antigene an der Oberfläche fast aller Zellen.

Es werden zwei strukturell ähnlich gebaute, jedoch biologisch und funktionell unterschiedliche Typen von MHC-Molekülen unterschieden: *Klasse-I-MHC-Moleküle* und *Klasse-II-MHC-Moleküle*. Beide Moleküle sind an der Zelloberfläche exprimiert und spielen durch Bindung von Peptiden eine zentrale Rolle bei der Antigenpräsentation zur Initiierung einer T-Zell-Antwort. Das Klasse-I-Molekül besteht aus seiner größeren α-Kette (beim Menschen auf Chromosom 6 codiert) und einer kleineren Polypeptidkette, dem $\beta_2$-Mikroglobulin. Das Klasse-II-Molekül besteht ebenfalls aus einem nicht kovalent gebundenen Komplex aus einer α-Kette (anderes Protein als im Klasse-I-Molekül) und einer β-Kette. MHC-Moleküle können eine Vielzahl unterschiedlicher Peptide mit hoher Affinität binden, wodurch sie in der Lage sind, Peptide aus verschiedensten Pathogenen (z. B. infektiöse Erreger) fest an der Zelloberfläche zu exponieren [191].

Zwischen den beiden Klassen bestehen wesentliche funktionelle Unterschiede. Klasse-I-Moleküle können nur kurze Peptide (8–10 Aminosäuren), Klasse-II-Moleküle auch längere Peptide binden. Klasse-I-Moleküle sind außerdem auf die Präsentation von zytoplasmatischen Proteinen (endogene Proteine, aber auch virale und intrazellulär bakterielle Antigene) an CD8-positive T-Zellen spezialisiert. MHC-II-Moleküle sind für die

Präsentation von der Zelle aufgenommenen und dort prozessierten Antigenen an CD4-positive T-(Helfer-) Zellen verantwortlich. Diese funktionellen Unterschiede sind auch mit einem differenten Expressionsmuster verbunden. MHC Klasse I wird an der Oberfläche fast aller kernhaltigen Zellen exprimiert, während MHC Klasse II Proteine nur auf den sog. antigenpräsentierenden Zellen des Immunsystems zu finden sind. Zu diesen gehören vor allem Monozyten/Makrophagen und dendritische Zellen, aber auch B-Zellen und Endothelzellen [191].

Die MHC-Gene weisen den größten bekannten Polymorphismus im menschlichen Genom auf. Für die drei Klasse-I-Gene sind insgesamt über 1300 Allele, für die Klasse II mehr als 700 Allele bekannt. Diese genetische Polymorphie bedingt, dass fast alle Menschen bei kodominanter Expression der Gene für jeden der Loci heterozygot sind. Die Polymorphie der einzelnen Gene ist allerdings sehr unterschiedlich. Über 700 Allelen für HLA-B stehen lediglich 3 Allele für HLA-DR-A gegenüber [191].

Die genetische Polymorphie und die Polygenie führen praktisch dazu, dass zwei nicht verwandte Individuen kein vollkommen identes MHC-Gen-Set besitzen können. Die hochgradige genetische Variabilität führt auch zu einer Polymorphie auf Proteinebene mit >500 serologisch/immunologisch unterscheidbaren Epitopen [56]. Diese immunologische Diversität, die bedeutsam für die spezifische Abwehr ist, stellt die wesentliche Grundlage der Transplantatabstoßung dar, weshalb die MHC-Moleküle früher auch Transplantationsantigene genannt wurden. Auch der Begriff MHC („major histocompatibility complex“) leitet sich von dieser wichtigen Rolle der HLA-Moleküle in der Transplantatabstoßung ab.



## Effektormechanismen der Abstoßung

Die Transplantatabstoßung ist überwiegend eine Leistung des adaptiven Immunsystems und wird sowohl durch T-Zellen als auch durch B-Zellen bzw. Antikörper vermittelt. Obwohl die beiden Effektormechanismen biologisch auf das engste miteinander verbunden sind, muss man in der Diagnostik versuchen, ihre jeweilige Aktivität möglichst spezifisch zu erfassen, da sich die therapeutischen Strategien gegen T-Zellen deutlich von jenen gegen Antikörper unterscheiden.

### T-Zell-mediierte Abstoßung

In jedem Individuum sind alloreaktive T-Zellen weit verbreitet und können bis zu 10% aller zirkulierenden T-Zellen ausmachen [191]. Die Alloreaktivität der Zellen kann dabei gegen Fremd-MHC mit oder ohne assoziiertem Fremdpeptid gerichtet sein. Eine allogene Immunantwort kann jedoch auch bei identen MHC-Molekülen von Spender und Empfänger auftreten. Dafür können an MHC gebundene Peptide („Nebenhistokompatibilitätsantigene“) aus anderen (endogenen) polymorphen Antigenen verantwortlich sein. T-Effektorzellen müssen zur effizienten Abwehr erst von antigenpräsentierenden Zellen aktiviert werden. Dies erfolgt über den direkten oder den indirekten Weg der Alloantigenerkennung [7, 75, 114]. Beim direkten Weg sind es antigenpräsentierende Zellen des Spenders, die allogene Peptide aufnehmen und in Lymphknoten alloreaktive T-Zellen aktivieren. Beim indirekten Weg geschieht dies durch antigenpräsentierende Zellen des Empfängers. Welcher Präsentationsweg für Abstoßungsreaktionen verantwortlich ist und gegen welche MHC-Moleküle eine gegebene Abstoßungsreaktion gerichtet ist, kann nicht bestimmt werden.

Wichtig ist, dass nicht jedes Immunzellinfiltrat eine Abstoßungsreaktion signalisiert. Interstitielle Entzündung und Tubulitis können auch unabhängig von Alloimmunmechanismen auftreten und z. B. durch Infektionen oder eine medikamentös-toxische Nierenschädigungen bedingt sein (s. auch Histomorphologie der zellmediierten Transplantatabstoßung und der renalen Infektionen).

Ein weiterer Aspekt der Funktion von Immunzellinfiltraten in transplantierten Organen hat in den letzten Jahren vor allem durch tierexperimentelle Daten, jedoch auch durch Beobachtungen in humanen Transplantatbiopsien, vermehrt Beachtung gefunden. Es konnte gezeigt werden, dass ein Teil der das Transplantat infiltrierenden Lymphozyten regulatorische T-Zellen sind, von denen man annimmt, dass sie statt einer Schädigung des Transplantats die Eindämmung einer Abstoßungsreaktion vermitteln [16, 54, 70, 115, 136, 251, 285, 296]. Mit den gegenwärtigen Mitteln der histologischen oder immunhistochemischen Analyse der das Transplantat infiltrierenden Immunzellen ist eine klinisch relevante funktionelle Typisierung der Lymphozyten und anderer Immunzellen leider noch nicht möglich [70, 251]. Innovative Technologien wie Genexpressionsanalyse könnten helfen, ein umfassenderes und gleichzeitig präziseres Bild der immunbiologischen Vorgänge im Transplantat zu zeichnen (s. dazu Abschn. Molekularpathologie).

### Antikörpervermittelte Abstoßung (AVA)

Die AVA setzt die Sensibilisierung des Empfängers gegen polymorphe Spenderantigene voraus (Ausnahme Blutgruppenantigene mit natürlich vorkommenden

Alloantikörpern). Dies kann durch Schwangerschaft, eventuell durch Bluttransfusionen und häufig durch vorangegangene Organtransplantationen erfolgen [38]. Der zweite Schritt in der Entwicklung einer Abstoßungsreaktion ist dann die Bindung der Antikörper an Spenderendothelzellen, da diese MHC I, MHC II und AB0 exprimieren. Die darauf folgenden pathogenetischen Ereignisse sind vielfältig und ihr genauer Mechanismus ist zum Teil unbekannt oder nicht ohne weiteres im betroffenen Patienten bestimmbar.

Traditionell liegt der AVA eine Komplementaktivierung auf Spenderendothelzellen zugrunde, die zur Endothelzellschädigung bis hin zum Zelluntergang und der daraus resultierenden Gerinnungsaktivierung mit thrombotischem Gefäßverschluss führt. Dieser Mechanismus wird sowohl für die perakute Abstoßung sowie die Xenotransplantation postuliert [185, 221]. In der Mehrzahl der heute klinisch beobachteten Fälle von AVA stehen jedoch offenbar andere Prozesse im Vordergrund. Sie verlaufen deutlich langsamer, so dass sie erst im Verlauf von Monaten oder gar mehreren Jahren zum Transplantatversagen führen [38, 219]. Einen Einblick in die molekulare Natur dieser Mechanismen haben tierexperimentelle Untersuchungen und – vor allem in den letzten Jahren – Genexpressionsanalysen [260] ermöglicht. Daraus ging hervor, dass die Aktivierung des Komplementsystems nicht in allen Fällen eine zentrale Rolle spielt, sondern andere Mechanismen [171, 260, 273], wie z. B. eine direkte antikörpervermittelte Aktivierung von Endothelzellen [122–124] bzw. eine durch gebundene Antikörper ausgelöste Rekrutierung von Immunzellen [104, 108]. Für die Diagnostik ergibt sich daraus, dass mehr Gewebsläsionen als potenziell antikörpervermittelt angesehen werden müssen als bis jetzt angenommen, so dass möglicherweise neue therapeutische Strategien zu entwickeln sind. Details zur molekularen Basis und eine Darstellung der daraus resultierenden Gewebsläsionen finden sich in den Abschnitten über die Diagnostik der antikörpervermittelten Transplantatabstoßung und die molekularpathologischen Methoden.

## Grundlagen der histologischen Transplantatbiopsiediagnostik

### Indikationen und Kontraindikationen

Für die Abstoßungsdiagnostik stellt die Biopsie nach wie vor den diagnostischen Goldstandard dar. Indikationen für eine Transplantatnierenbiopsie sind variabel, unterscheiden sich auch von Institution zu Institution und hängen von Erfahrung, Strategie und Versorgungsmöglichkeiten der jeweiligen Einrichtung ab. In der Regel ist eine neu aufgetretene Proteinurie sowie eine sich rasch oder chronisch-schleichend verschlechternde Nierenfunktion eine Indikation zur Biopsie [80]. Grundsätzlich muss wie bei allen invasiven Prozeduren der diagnostische Nutzen gegen die potenziellen Risiken abgewogen werden, wobei schwere Gerinnungsstörungen die wichtigste Kontraindikation zur Transplantatbiopsie darstellen.

**Biopsietechnik, Erfolgs- und Komplikationsraten.** Transplantatbiopsien werden zunehmend als ambulanter Eingriff unter sonografischer Kontrolle mit einer automatischen Biopsiepistole bei Verwendung einer 16- oder 18-Gauge-Nadel durchgeführt, wobei mindestens zwei separate Biopsiezylinder aus unterschiedlichen Region gewonnen werden sollten. Transplantatnierenbiopsiezylinder werden wie Biopsien der Eigenniere im sog. Tripelverfahren (= Lichtmikroskopie, Immunhistochemie/Immunfluoreszenz, Elektronenmikroskopie) aufgearbeitet [278] (zu weiteren Details der Aufarbeitung s. Kap. 7). In den meisten Institutionen werden Immunhistochemie/Immunfluoreszenz und Elektronenmikroskopie an allen Transplantatbiopsien durchgeführt, die mehr als 3–6 Monate nach Transplantation gewonnen werden oder bei denen der klinische Verdacht auf eine glomeruläre Erkrankung (Proteinurie) besteht. Gemäß der aktuellen Banff-Klassifikation sollten alle Transplantatbiopsien zumindest für C4d gefärbt werden [279].

In der Regel korreliert der Erfolg einer Biopsie mit der verwendeten Nadelgröße und der Anzahl gewonnener Biopsiezylinder: 16-Gauge-Nadeln erbringen eine besser Ausbeute an Gewebe als 18-Gauge-Nadeln bei gleich niedriger Komplikationsrate [255]. Von Biopsien, die mit einer 18-Gauge-Nadel gewonnen wurden, waren 48%, bei 16-Gauge-Biopsie nur 25% inadäquat. Mit nur einem Biopsiezylinder liegt die diagnostische Sensitivität für akute Abstoßung bei 90% und kann auf 99% gesteigert werden durch Gewinnung von zwei Biopsiezylindern. Seit Einführung automatischer Biopsiepistolen sind die Komplikationsraten bei Transplantaten signifikant zurückgegangen [73, 80, 255]. Bei tausenden durchgeführten Biopsien wurden ernsthafte Komplikationen (z. B. Blutung mit anschließender Intervention, Transplantatverlust) in <0,5% der Fälle beobachtet. Leichtere Komplikationen (Makrohämaturie, kleine Hämatome, AV-Fisteln, Schmerzen) wurden in 1–25% der Fälle beschrieben. Meist werden Komplikationen in den ersten vier Stunden nach der Punktion entdeckt. Die Inzidenz von Komplikationen, vor allem nach Protokollbiopsien, ist somit in Relation zum potenziellen Nutzen für den Patienten niedrig. Fasst man alle publizierten Daten zu Transplantatverlusten nach Biopsien zusammen, so ergibt dies einen Wert von 0,05%, der einem durchschnittlichen jährlichen Transplantatverlust von ca. 5% durch chronische Transplantatschäden

gegenüber steht. Vor diesem Hintergrund erscheint die Durchführung von Transplantatbiopsien generell gerechtfertigt [169, 194].

## Spendernierenbiopsien

Spendernierenbiopsien oder Donorbiopsien (d. h. Biopsien, die entweder im Spender oder auf dem Operationstisch vor Implantation gewonnen werden) haben zum Ziel, die Gewebequalität zu bewerten und damit die unmittelbare Transplantatfunktion im Empfänger vorherzusagen [189]. Assoziationen zwischen Donorbiopsiebefunden und Transplantatlangzeitüberleben sind komplex und daher widersprüchlich in der Literatur. Dennoch gibt es Korrelationen. Wenn eine Donorbiopsie mindestens 25 Glomeruli und zwei Arterienquerschnitte enthält, dann ist der Nachweis von >20% global sklerosierten Glomeruli mit einem erhöhten Risiko der verzögerten Transplantatfunktion und einem höheren Serumkreatinin 6–24 Monate nach Transplantation behaftet [198]. Vorbestehende Arteriosklerose im Spender (>25% Lumeneinengung) ist ebenfalls mit einem schlechteren Verlauf und schlechterer Langzeitprognose assoziiert. Sowohl Glomerulosklerose und Arteriosklerose zeigen eine starke Korrelation mit dem Spenderalter.

Mit dem Ziel, den prädiktiven Wert der Donorbiopsie zu erhöhen, wurden verschiedene Summations-Scores vorgeschlagen, die mehrere histologische Läsionen miteinander und gelegentlich auch mit klinischen Funktionsvariablen kombinieren [189]. Für den Remuzzi-Score werden chronische Veränderungen in allen morphologischen Kompartimenten (Glomerulosklerose, Tubulusatrophie, interstitielle Fibrose, Arteriosklerose) semiquantitativ in Graden von 0–3 erfasst und in einen Summationsscore von 0–12 überführt [237]. In einer prospektiven Studie wurden Nieren mit einem Remuzzi-Score von ≤3 als Einzelnieren in zwei Empfänger transplantiert, solche mit einem Score von 4–7 als Doppelnierentransplantation einem Empfänger gegeben und Nieren mit Scores über 7 verworfen [236]. Empfänger vermeintlich schlechterer Organe zeigten dabei nach Doppelnierentransplantation einen gleichartigen Langzeitverlauf wie Empfänger von Einzelnieren mit niedrigem Remuzzi-Score. Der Maryland Aggregate Pathology Index (MAPI) fast Glomerulosklerose (>15%), arterioläre Hyalinose, Intimafibrose (Gefäßwand-Lumen-Ratio ≥0,5), periglomeruläre Fibrose und kortikale Vernarbung zusammen, wobei Donororgane mit einem MAPI von >12 ein signifikant schlechteres Transplantatüberleben zeigten [190]. Die weitreichende Anwendung sowohl des Remuzzi-Scores als auch des MAPI ist jedoch umstritten, da eine große Anzahl von Organen verworfen würden, die in anderen Studien als funktionsfähig angesehen wurden. Die Limitationen publizierter Scoring-Systeme basieren vor allem darauf, dass die beschriebenen Assoziationen in der Regel mit signifikanten Kovariabilitäten vergesellschaftet sind, d. h. alte Spender haben mehr Glomerulosklerose und Arteriosklerose, aber auch weniger Regenerationskapazität, d. h., sie zeigen häufiger eine verzögerte Transplantatfunktion. Es ist dann schwierig zu klären, ob die Läsionen mit einer verzögerten Transplantatfunktion assoziiert sind oder nur das Spenderalter relevant ist. Außerdem ist es praktisch unmöglich, den Langzeitverlauf nach Transplantation zum Zeitpunkt der Implantation komplett vorherzusagen. Einflüsse wie fehlende Einhaltung der immunsuppressiven Medikation oder Infektionen sind unabhängig von Spenderläsionen, aber sehr relevant für das Schicksal eines Transplantats.

Die meisten im Spender vorbestehenden Erkrankungen wie z. B. thrombotische Mikroangiopathien, IgA-Nephropathie, diabetische Nephropathie, hepatorenales Syndrom, Immunkomplexglomerulonephritiden oder Lupusnephritis sind nicht mit einer schlechteren Prognose im Empfänger assoziiert, sofern sie im Spender noch nicht zu einer nennenswerten chronischen Funktionseinschränkung geführt haben. In der Regel bilden sich die Spendererkrankungen unmittelbar nach Transplantation zurück.

## Implantationsbiopsien

In Fällen ohne Donorbiopsie wird die Entnahme einer Null- oder Implantationsbiopsie zum Zeitpunkt der Transplantation (d. h. im Empfänger unmittelbar nach Organtransplantation) gemäß des 2007 Banff-Konsensus als Standard empfohlen. Implantationsbiopsien erlauben den Ausschluss von hyperakuten Abstoßungsreaktionen in präsensibilisierten Patienten, den seriellen Vergleich zu späteren Protokoll- und Indikationsbiopsien sowie die Dokumentation vorbestehender Organschäden [279]. In folgender Übersicht sind potenzielle Befunde in Donor- und Implantationsbiopsien aufgelistet.

**Potentielle Befunde in Donor- und Implantationsbiopsien**
**Histopathologischer Befund:**
- Akuter Tubulusepithelschaden
- Präexistente interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie
  - Vaskuläre Läsionen:
  - Arteriosklerose
  - Arterioläre Hyalinose
  - Mikrothromben
- Glomeruläre Läsionen:
  - Globale und segmentale Glomerulosklerose (nicht näher spezifizierbar)

- Diabetische Glomerulopathie
- Mikrothromben, DIC
- Glomerulonephritiden, v. a. IgA
- Benigne oder maligne Tumoren

## Protokollbiopsien

Protokollbiopsien sind Biopsien, die zu definierten Zeitpunkten nach Transplantation aus meist klinisch stabil funktionierenden Nierentransplantaten entnommen werden. Bereits in den späten Fünfzigern wurden in Paris am Hôpital Necker Protokollbiopsien durchgeführt [143]. Aufgrund der Intensität von klinischen Parametern der Transplantatfunktion und dem meist schleichenden Verlauf der Funktionseinschränkung werden chronische Umbauvorgänge in der Regel erst relativ spät durch eine dann klinisch indizierte Biopsie erkannt. Protokollbiopsien können in diesem Zusammenhang ein Mittel sein, um chronische Veränderungen früher zu erkennen, bzw. potenzielle Risikofaktoren schon vor ihrer klinischen Manifestation aufzudecken, um so die Möglichkeit einer zeitgerechten Therapie zu eröffnen [194, 245, 292]. Mittlerweile führen eine Reihe von Transplantationszentren routinemäßig Protokollbiopsien durch [46, 194, 245, 255, 256, 261, 292]. Wann und wie oft Protokollbiopsien nach Transplantation durchgeführt werden, variiert zwischen den verschiedenen Zentren in Abhängigkeit vom Risikoprofil der entsprechenden Patientengruppe. Sinnvoll erscheint es, Informationen aus dem ersten halben Jahr nach Transplantation zu erhalten, da hier akute Ereignisse (Abstoßung, Infekte, Ischämie, Medikamententoxizität) besonders frequent sind und chronisch-irreversible Schäden meist noch nicht im Vordergrund stehen [193]. Die nephropathologische Begutachtung der Protokollbiopsien erfolgt dabei gemäß der aktuellen Banff-Klassifikation [96, 224, 226, 279, 280].

Akute Abstoßungsepisoden finden sich signifikant häufiger in den frühen Protokollbiopsien (6 Wochen post-TX), während Grenzbefunde auch in den späten Biopsien (26 Wochen post-TX) annähernd gleich häufig nachzuweisen sind. Subklinische antikörpervermittelte Abstoßungsepisoden (C4d+) sind dagegen seltene Befunde in Protokollbiopsien von nicht präsensibilisierten Patienten [168]. Unspezifische Tubulusepithelschäden sind bei Persistenz in sequenziellen Protokollbiopsien mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet [87]. Tubulusepithelveränderungen mit Zeichen der Calcineurin-Inhibitortoxizität (isometrische Vakuolisierung) finden sich häufiger innerhalb der ersten drei Monate nach Transplantation. Im Vergleich hierzu sind arterioläre Zeichen der Calcineurin-Inhibitortoxizität selten in frühen Protokollbiopsien zu finden. Auch finden sich bei vielen Patienten chronisch-fibrotische Veränderungen an arteriellen Blutgefäßen, die in zahlreichen Fällen mit einem hohen Spenderalter korrelieren. Relativ häufig (16–20%) lassen sich tubuläre Mikroverkalkungen (Nephrokalzinose) nachweisen, die sich vor allem zu späteren Zeitpunkten nach Transplantation und bei Patienten mit erhöhten Serumspiegeln für Parathormon und Kalzium finden. Der Nachweis einer Nephrokalzinose ist mit einer schlechteren Transplantatfunktion ein Jahr nach Transplantation vergesellschaftet [88].

Mehr als 80% der Protokollbiopsien weisen Infiltrate auf, die qualitativ und quantitativ unterhalb der Schwelle zur Diagnose einer akuten Abstoßung liegen, wenn man den augenblicklich gültigen Klassifikationssystemen folgt [44, 45, 48, 49, 170, 187, 267]. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass die Persistenz von solchen minimalen (unterhalb der arbiträren [175] diagnostische Schwelle zur Rejektion gemäß der aktuellen Banff-Kriterien) und per Konsensus als unspezifisch eingestuften interstitiellen Infiltraten einen negativen prognostischen Effekt auf die Langzeitfunktion von Nierentransplantaten hat [44, 45, 170, 187, 248, 249, 267]. Neuere Daten legen nahe, dass subklinische Entzündungen als ein Zeichen von inadäquater Immunsuppression angesehen werden können. Patienten mit subklinischer (in Protokollbiopsien nachgewiesener) Entzündung entwickelten im Verlauf häufiger de novo donorspezifische Antikörper und subklinische und klinische Episoden von antikörpervermittelter Abstoßung und damit einhergehend ein signifikant schlechteres Transplantatüberleben [307].

Ein kritische Rolle spielen Protokollbiopsien in präsensibilisierten Patienten, die nach Entfernung von Antikörpern transplantiert werden [154, 156]. In diesen Hochrisikopatienten für antikörpervermittelte Abstoßungsreaktionen finden sich häufig schon frühzeitig klinisch stumme, jedoch pathogenetisch relevante Läsionen, wie z. B. Mikrozirkulationsinflammation, C4d-Positivität und Transplantatglomerulopathie. Meist entwickeln sich diese Läsionen schleichend und klinisch unbemerkt zu höhergradigen (chronischen) Gewebsschäden, so dass Protokollbiopsien ein essenzielles Werkzeug zur möglichst frühen Erkennung einer subklinischen antikörpervermittelten Abstoßungsreaktion darstellen.

Die meisten Befunde in Protokollbiopsien sind jedoch in ihrer Bedeutung für die Langzeitfunktion des Organs umstritten. Dies erschwert die Standardisierung therapeutischer Konsequenzen aus Protokollbiopsien für den einzelnen Patienten. Initial konnte die Gruppe um Rush aus Kanada in diesem Zusammenhang in einer randomisierten Studie zeigen, dass eine Steroidtherapie subklinischer Abstoßungsepisoden das Auftreten von chronischen tubulointerstitiellen Veränderungen und damit die Langzeitfunktion des Transplantats signifikant verbessert [247]. Eine später von derselben Gruppe

publizierte multizentrische Validierung dieser randomisierten Studie mit Patienten unter moderner, potenter Immunsuppression (Mycophenolat-Mofetil + Tacrolimus) konnte dies Ergebnis jedoch nicht bestätigen. Unter dieser Immunsuppression hat sich die Inzidenz von subklinischen Abstoßungsreaktionen deutlich von ca. 15% auf <5% erniedrigt, so dass kein prognostisch relevanter Effekt durch die Behandlung von subklinischen Rejektionen gezeigt werden konnte [246].

## Indikationsbiopsien

In der Vergangenheit stellten akute Abstoßungsreaktion in der Frühphase nach der Transplantation (<6 Monate post Tx) die häufigste Indikation zur Biopsie dar. Mit der verbesserten Immunsuppression haben frühe T-Zell-vermittelte Abstoßungen und – Dank verbesserter HLA-Typisierung – auch hyperakute antikörpervermittelte Abstoßungen abgenommen. Dadurch hat sich das Transplantatüberleben deutlich verlängert, was jedoch zu anderen diagnostischen Herausforderungen im späteren Verlauf geführt hat. Heute erhalten Nephropathologen immer häufiger Transplantatbiopsien die lange (Jahre oder Jahrzehnte) nach Transplantation entnommen werden. Eine neu aufgetretene Proteinurie sowie eine chronisch-schleichend verschlechternde Nierenfunktion stellen häufige Indikationen zur Biopsie dar. In Tab. 13.1 sind die potenziellen nichtabstoßungsbedingten Befunde in klinisch induzierten Biopsien von Nierentransplantaten aufgelistet. Die dort beschriebenen Entitäten werden häufig von im Spender vorbestehenden Erkrankungen und/oder abstoßungsassoziierten Läsionen begleitet bzw. überlagert. Die Prävalenz koexistenter Entitäten ist abhängig von der Dauer nach Transplantation. Tabelle 13.2 zeigt die Häufigkeitsverteilung von Biopsiebefunden in Abhängigkeit von der Dauer nach Transplantation [259]. Während in der Frühphase nach der Transplantation T-Zell-vermittelte Abstoßungsreaktionen, Infektionen und transplantationsassoziierte akute, jedoch reversible Parenchymschäden (Ischämie/Reperfusionsschäden) im Vordergrund stehen, steigt die Prävalenz von glomerulären Erkrankungen mit zunehmender Dauer nach Transplantation. Daher sollten alle Indikationsbiopsien, die mehr als sechs Monate nach Transplantation entnommen werden, einer kompletten histopathologischen Aufarbeitung inklusive umfangreicher Immunhistochemie/Immunfluoreszenz und Elektronenmikroskopie unterzogen werden. Gleiches gilt für alle Indikationsbiopsien, die aufgrund einer neu aufgetretenen Proteinurie früher nach Transplantation durchgeführt werden. Abbildung 13.1 stellt die Wahrscheinlichkeit einer bestimmten Diagnose in einer Indikationsbiopsie in Abhängigkeit von der Zeit nach Transplantation grafisch dar (mod. nach [259]). Die Banff-Klassifikation repräsentiert den international diagnostischen Konsensus zur histopathologischen Begutachtung von Nierentransplantatbiopsien.

Im Abschn. Diagnostik der Transplantatabstoßung (s. u.) werden die fundamentalen Prinzipien der Abstoßungsdiagnostik, die wesentlichen diagnostischen Entitäten und deren Abbildung in der Banff-Klassifikation im Detail dargestellt.

**Tab. 13.1** Potentielle nichtabstoßungsbedingte Befunde in klinisch induzierten Biopsien von Nierentransplantaten

| Rezidivierende oder De-novo-Erkrankungen | De-novo-Erkrankungen |
|---|---|
| – Glomerulonephritiden | – Infektionen |
| – Amyloidose | – Medikamententoxizität |
| – Leicht- und Schwerkettenerkrankungen | – Arterielle/venöse Thrombosen |
| – Thrombotische Mikroangiopathien | – Akuter Tubulusepithelschaden |
| – Myelomniere | – Obstruktive Uropathie |
| – Diabetische Nephropathie | – Hypertensive Nephropathie |
| – Lupus-Nephritis | – Posttransplantäre lymphoproliferative Erkrankungen/Malignome |
| – Vaskulitiden | |
| – Stoffwechselerkrankungen | |

## Alternative/komplementäre diagnostische Methoden

### Alloantikörperdiagnostik

Alloantikörper (v. a. gegen HLA- und Blutgruppenantigene gerichtet) können als die am längsten etablierten Biomarker in der Nierentransplantation angesehen werden. Vor allem ihr hoher prädiktiver Wert für eine hyperakute Abstoßung bei Nachweis in der Empfängerzirkulation vor einer Transplantation hat sie seit den 1960er Jahren zu einem essenziellen diagnostischen Parameter im Rahmen der Vorbereitung zur Nierentransplantation gemacht [135]. Die Bestimmung von Alloantikörpern spielt aber auch in der Betreuung von Nierentransplantatempfängern nach der Transplantation eine wesentliche Rolle [63, 152, 166, 290].

Anfänglich wurden Alloantikörper ausschließlich durch die komplementvermittelte Zytolyse von mit Empfängerserum inkubierten Testzellen (z. B. Spenderlymphozyten) nachgewiesen [77, 291]. Später wurde die

**Tab. 13.2** Befundhäufigkeit in 403 Indikationsbiopsien zu verschiedenen Zeiten nach Transplantation [259]

| Histologische Diagnose | 0–6 Wochen | 6 Wochen bis 6 Monate | 6–12 Monate | >12 Monate |
|---|---|---|---|---|
| Antikörpervermittelte Abstoßung | 6% | 2% | 3% | 40% |
| Gemischte Abstoßung | 0 | 2% | 2% | 9% |
| T-Zell-vermittelte Abstoßung | 9% | 24% | 12% | 4% |
| Borderline | 14% | 15% | 22% | 5% |
| Polyomavirus-Nephropathie | 0 | 5% | 17% | 1% |
| Glomerulonephritis | 1% | 3% | 7% | 16% |
| Keine wesentlich Pathologie | 0 | 39% | 22% | 17% |
| Akuter Tubulusepithelschaden | 62% | 0 | 0 | 0 |
| Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie ohne erkennbare Ursache | 0 | 5% | 7% | 12% |
| Andere seltene Entitäten | 8% | 6% | 5% | 4% |

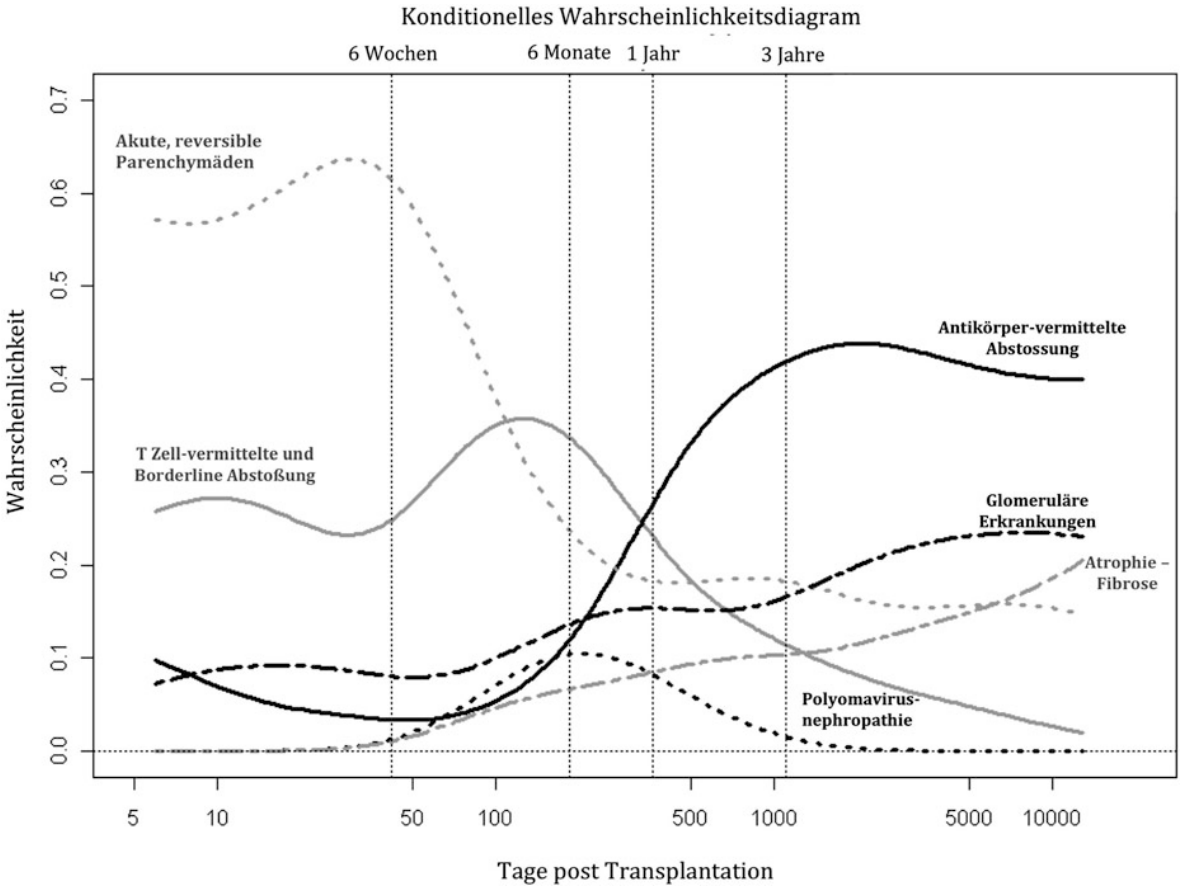



**Abb. 13.1** Häufigkeitswahrscheinlichkeit spezifischer Diagnosen in Indikationsbiopsien nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Dauer nach Transplantation (mod. nach [259])

Bindung der Antikörper an die Testzellen auch mittels Flow-Zytometrie bestimmt, was eine deutliche Erhöhung der Sensitivität des Nachweises ermöglichte [77, 230, 257]. Die letzte Stufe der methodischen Entwicklung ist der Einsatz von sog. Festphasentests (ELISA, synthetische Mikropartikel für die Flow-Zytometrie). Die größte Verbreitung haben gegenwärtig Tests, bei denen die an Mikropartikel gebundenen Zielantigene (HLA, Blutgruppenantigene) mit hoher Sensitivität Flow-zytometrisch nachgewiesen werden [5, 37]. Diese Assays ermöglichen auch den hochsensitiven Nachweis der Antikörperspezifität auf Einzelantigenebene (z. B. LabScreen®-Test auf der Luminex®-Plattform). Trotz dieser technologischen Überlegenheit der neuen Nachweismethoden beruht das vor der Transplantation durchgeführte Crossmatch nach wie vor auf der seit langem etablierten CDC- („complement dependent cytotoxicity"-)Methode [33]. Zur diagnostischen Interpretation der Daten aus den höchst sensitiven neuen Tests müssen nämlich erst neue Algorithmen entwickelt werden [286].

Im Patientenmanagement nach Transplantation finden die Festphasentests jedoch schon heute einen breiten Einsatz und sind in vielen Transplantationszentren zum technologischen Standard geworden. Obwohl die technologische Standardisierung in der Antikörperbestimmung viel weiter fortgeschritten ist als bei anderen weiter unten diskutierten Biomarkern, ist die Interpretation der Daten nach wie vor eine Herausforderung für die betreuenden Ärzte [27, 78, 286].

Es gilt zu beachten, dass das Vorhandensein von zirkulierenden Alloantikörpern per se eine nur sehr limitierte diagnostische Aussagekraft besitzt. In statistischen Analysen zeigen Alloantikörper zwar eine unzweifelhafte Assoziation mit Abstoßungsreaktionen und reduziertem Transplantatüberleben [129, 186, 283, 289], ihr Vorhandensein ist jedoch in einzelnen Patienten sehr wohl kompatibel mit einer stabilen Langzeitfunktion ohne Abstoßungsreaktionen [9, 216, 243, 287]. Daraus folgt, dass auch der Biomarker „Alloantikörper" unbedingt im Kontext mit anderen diagnostischen Parametern interpretiert werden muss, was auch in der Definition der AVA in der Banff-Klassifikation abgebildet ist [96, 174, 224, 225, 277, 279, 280].

## Zytologie

Nach wie vor ist die histologische Untersuchung von Transplantatbiopsien die Methode der Wahl für die Abstoßungsdiagnostik und für den Nachweis einer Reihe anderer pathologischer Veränderungen [218, 309]. Die Zytologie ist jedoch eine potenziell sehr attraktive Methode zur Nierentransplantatdiagnostik und wurde sowohl für die Untersuchung von Feinnadelpunktaten [18, 281] aus dem Transplantat als auch in Form der Harnzytologie eingesetzt [42, 240, 281]. Der größte Vorteil der Zytologie gegenüber der Histologie ist die risikolose, nichtinvasive Gewinnung des Untersuchungsmaterials [30]. Weitere attraktive Eigenschaften sind ihre universelle Verfügbarkeit, die geringen Kosten und die einfache Wiederholbarkeit, was vor allem für die Darstellung dynamischer Prozesse attraktiv ist.

Zytologische Methoden haben für bestimmte Anwendungen daher auch tatsächlich einen festen Platz in der Untersuchung transplantierter Nieren erworben. So wird die Harnzytologie in vielen Zentren als hocheffiziente und kostengünstige Screening-Methode zur Entdeckung von Polyomavirusinfektionen eingesetzt [29, 210] (zu Details s. Abschn. Infektionen des Transplantats).

Eine weitere denkbare Applikation ist die Abstoßungsdiagnostik [30]. In der Vergangenheit, konnte in einer Reihe von Untersuchungen tatsächlich gezeigt werden, dass sowohl mit Feinnadelpunktaten als auch mittels Harnzytologie interstitielle Abstoßungen und auch andere pathologische Veränderungen wie akuter Tubulusschaden oder Pyelonephritiden verlässlich nachgewiesen werden können [18, 31, 42, 43, 51, 240, 281]. Trotzdem konnte sich die Zytologie nicht als Standardmethode für die Abstoßungsdiagnostik etablieren. Dies dürfte vor allem daran liegen, dass weder Feinnadelpunktate noch die Harnzytologie, in der Lage sind, Organschäden wie vaskuläre Abstoßungen, chronische Abstoßungsprozesse oder eine AVA verlässlich zu erkennen [234]. Daran konnte auch die Kombination der Zytomorphologie mit immunzytologischen und Flow-zytometrischen Methoden nichts ändern [18, 31, 43, 51, 240].

Das bestechende Konzept einer Transplantatdiagnostik aus dem Harn, der ja direkt aus dem transplantierten Organ stammt, wurde jedoch weiterhin verfolgt. Auch die Analyse des Blutplasmas wird als mögliche nichtinvasive Methode zur Bestimmung von diagnostischen Markern einer Transplantatabstoßung und anderer pathologischer Prozesse angesehen. Genomische und proteomische Untersuchungen von Körperflüssigkeiten und Transplantatgewebe sind vielversprechende, von vielen Forschungsgruppen verfolgte Strategien für die Suche nach Biomarkern der Transplantatschädigung.

## Biomarker für Transplantatläsionen in Harn und Blutplasma

Die Suche nach Biomarkern in Urin und Blutplasma hat mehrere Gründe [151, 223, 268]:

- eine nichtinvasive diagnostischen Methode zu etablieren, um das Biopsierisiko zu vermeiden und damit ein engmaschigeres Monitoring zu ermöglichen,
- die mangelnde Spezifität histologischer Läsionen für Alloimmunreaktionen (z. B. interstitielle Entzün-

dung, Tubulitis, akuter Tubulusschaden, interstitielle Fibrose) durch ein spezifisches molekulares Markerprofil zu verbessern oder gar zu ersetzen,
- die Identifikation molekularer Mechanismen als mögliche Ansatzpunkte für gezielte therapeutische Interventionen zur Etablierung einer personalisierten immunsuppressiven Therapie zu ermöglichen,
- immunologische (und andere pathologische) Prozesse nachzuweisen, bevor diese eine morphologisch und klinisch-funktionell fassbare Transplantatschädigung verursachen und
- den „sampling error" der Transplantatbiopsien zu vermeiden.

Für die Suche nach Biomarkern und deren Validierung wurde einerseits versucht, spezifische Proteine mit bekannter Bedeutung für bestimmte immunologische Prozesse in Serum oder Harn zu quantifizieren, um damit definierte pathologische Prozesse nachzuweisen. Andererseits wurde mittels Screening von Genexpression (meist mittels cDNA-Microarrays) oder der Analyse von Protein- oder Peptidexpressionsdaten (Proteomics, Peptidomics) versucht, krankheitsspezifische Muster zu definieren bzw. noch unbekannte molekulare Determinanten bestimmten pathologischen Zuständen zuzuordnen.

So wurde z. B. in mehreren Studien gezeigt, dass bei Transplantatabstoßung eine gesteigerte Transkription von Immunmediatoren wie Chemokinen (CXCL9, CXCL10, CXCL11) [113, 253], Perforin, Granzyme B und Fas-Ligand [4, 74, 145, 195, 250, 301, 311] sowohl im peripheren Blut [4, 195, 250, 301] als auch im Harn [74, 113, 145, 253, 311] nachweisbar ist. Die Sensitivität und Spezifität dieser Methode für den Nachweis einer Transplantatabstoßung waren jedoch in den unterschiedlichen Studien sehr variabel [4, 195, 250, 301]. In einer weiteren Studie konnte zwar eine vermehrte Expression der drei Proteine während einer akuten Abstoßungsreaktion im Transplantatgewebe, nicht jedoch im peripheren Blut nachgewiesen werden [85], was die klinische Anwendbarkeit der Methode einschränkt. Noch weiter entfernt von einer klinisch diagnostischen Applikation sind proteomische Ansätze (z. B. mittels Flüssigchromatografie und Massenspektrometrie), da hier die Analyse der anfallenden Datenflut massiven biostatistischen Aufwand erfordert und auch die präanalytische und analytische Methodik in keiner Weise standardisiert ist [15, 32, 132, 268].

Gegenwärtig spielen Biomarker (abgesehen von den oben diskutierten Alloantikörpern) aus dem peripheren Blut bzw. dem Harn noch keine unabhängige diagnostische Rolle, können jedoch in Kombination mit anderen diagnostischen Methoden potenziell wertvolle Zusatzinformationen liefern oder zur Risikostratifizierung bei bestimmten pathologischen Prozessen dienen [32, 113, 151].

## Molekularpathologie – „Omics" und Profiling in der Nierentransplantation

Empirisch entwickelte, deskriptive Klassifikationssysteme, die aus Morphologie und klinischen Korrelationen hervorgegangen sind und daher meist keine definitive pathogenetische Grundlage haben, sind im Zeitalter von evidenzbasierter, personalisierter Medizin zunehmend unzureichend [181]. Nur die kontinuierliche krankheitsmechanismus- und evidenzbasierte Verfeinerung der Einteilung von Krankheitsentitäten ermöglicht die Validierung und Einführung von gezielten, kausalen Therapien. Darüber hinaus müssen zunächst spezifische Entitäten in der Biopsie eindeutig zugeordnet werden können, bevor neue, nichtinvasive Urin- oder Blutbiomarker gegen die Biopsie als diagnostischen Goldstandard validiert werden [302].

In dieser Hinsicht wurden in den letzten Jahren vor allem auf dem Gebiet der Onkologie Fortschritte verzeichnet. Die Anwendung von molekularen Techniken hat signifikant zu einem besseren Verständnis von Tumorgenese und dadurch zu präziseren diagnostischen Kategorien und Prognoseabschätzungen beigetragen. Neueste Beispiele hierfür in der Nierenpathologie sind die Reklassifikation der membranoproliferativen Glomerulonephritis [262] und die detaillierte Subtypisierung von renalen Amyloidosen mittels Massenspektrometrie [263].

## Methodische Aspekte

In den letzten fünf Jahren sind erhebliche methodische Fortschritte auf dem Gebiet der Molekularpathologie zu verzeichnen [55, 97–99, 242], die inzwischen auch hinsichtlich Zeit und Kosten eine Routineanwendung erlauben (z. B. kostet eine mRNA-Mikroarray-Analyse <1000 Euro und dauert 48–72 Stunden). Erfahrungen liegen für die Affymetrix-Genexpressions-Arrays zur quantitativen mRNA-Analyse vor. Um die sehr umfangreichen Ergebnisse (>50.000 Datenpunkte pro mRNA-Microarray-Analyse) in klinisch verwertbare Informationen zu übertragen, wird eine Genset-Analyse durchgeführt, wobei zahlreiche Moleküle mit ähnlichem Expressionsverhalten oder ähnlichen Assoziationen zu bestimmten biologischen Prozessen wie T-Zell-Infiltration, Epithelschädigung oder Endothelzellaktivierung in einem „Set" zusammengefasst und als geometrischer Mittelwert ausgedrückt werden. Auf diese Weise können biologische Prozesse wie Inflammation oder Gewebeschädigung („injury response") in einen quantitativen Wert übertragen werden [97–99]. Da solche Technologien prinzipiell auch an Formalin-fixierten und Paraffin-eingebetteten Biopsien durchgeführt werden können, ist zu hoffen, dass die diagnostischen Fortschritte, die sich

mit dem Einsatz molekulargenetischer Analysen verbinden, bislang sich aber noch nicht recht eingestellt haben [55, 242], durch methodische Verbesserungen vorangetrieben werden, damit sie zu erhöhter diagnostischer Präzision in der Transplantatbiopsie beitragen.

## Molekulare Nierentransplantationspathologie

Studien an mehreren hundert humanen Nierentransplantatbiopsien mittels mRNA-Microarrays haben gezeigt, dass die Expressionswerte von spezifischen Gen-Sets mit den entsprechenden histologischen Läsionen korrelieren (z. B. T-Zell-assoziierte Transkripte mit dem Banff-i-Score für interstitielle Infiltration) und mit der Transplantatfunktion und dem Transplantatüberleben assoziiert sind. Interessanterweise ist dabei der stärkste Prädiktor für das Transplantatüberleben der Grad der molekular messbaren akuten Parenchymschädigung in der Niere [57]. Da jedoch Gewebeschädigung und interstitielle Entzündung nicht für eine bestimmte Ätiologie spezifisch sind, sind auch die molekularen Korrelate nicht spezifisch. Die Herausforderung besteht daher in der Identifizierung von krankheitsspezifischen molekularen Signaturen. Dies stellt in praktischer Hinsicht eine große Herausforderung dar. Das Fehlen eines wahren diagnostischen Goldstandards für zahlreiche in Nierentransplantaten relevanten Entitäten (merke: die Banff-Klassifikation repräsentiert lediglich Expertenkonsensus und nicht zwangsläufig die biologische Wahrheit über die Mechanismen, die zur Abstoßungsreaktion führen!) führt dazu, dass die molekulare Phänotypisierung nicht gegen die Biopsie allein validiert werden kann [231]. Solange dies nicht möglich ist, muss der molekulare Phänotyp im Kontext multipler anderer diagnostischer Informationen (Transplantatfunktion, Histopathologie, Serologie) interpretiert werden. Als Beispiel dafür kann die Entwicklung der Diagnose der AVA durch Einführung der C4d-Färbung gelten (die unten im Abschn. „Diagnostik der Transplantatabstoßung“ ausführlich dargestellt wird) [41, 174]. Obwohl sie die Diagnose der antikörpervermittelten Abstoßungsreaktionen in der Biopsie präzisiert hat, zeigte sich rasch, dass sie nur eine limitierte Sensitivität und Spezifität hat [275]. So erbrachten kürzlich publizierte Daten, dass eine gesteigerte Expression Endothel- und NK-Zell-spezifischer Moleküle mit dem Nachweis von donorspezifischen anti-HLA-Antikörpern und entsprechenden histopathologischen Veränderungen (Glomerulitis und Kapillaritis), trotz Negativität für C4d einhergeht. Die Einbeziehung von molekularpathologischen Befunden kann daher hilfreich sein, Fälle von C4d-negativer antikörpervermittelter Abstoßung zu diagnostizieren [171, 174]. Basierend auf diesen Erkenntnissen, wurde 2013 erstmals auch die Anwendung von molekularen Tests zur Diagnose der antikörpervermittelten Abstoßung in die Banff-Klassifikation mit aufgenommen [96, 231].

## Diagnostik der Transplantatabstoßung

Ein dauerhaftes Transplantatüberleben wird durch gezielte präoperative Maßnahmen (wie HLA-Matching von Spender und Empfänger, Bestimmung von spenderspezifischen Antikörpern durch Crossmatch-Untersuchung, Desensibilisierung) und eine postoperative immunsuppressive Therapie erreicht [14, 139]. Dennoch sind akute und vor allem chronische Abstoßungsreaktionen noch immer klinisch bedeutsam.

## Traditionelle Klassifikation der Transplantatabstoßung

Die Klassifikation in perakute, akute und chronische Abstoßungsreaktion beruht auf dem zeitlichen Verlauf der Reaktion ohne Hinweis auf den zugrunde liegenden Immunmechanismus.

Die *perakute Transplantatabstoßung* ist durch schwere arterielle Gefäßschäden mit Gefäßwandnekrosen und thrombotischen Gefäßverschlüssen charakterisiert. Sie tritt binnen weniger Stunden nach der Transplantation auf und wird durch präformierte donorspezifische Antikörper (DSA) vermittelt, die bei Reperfusion des verpflanzten Organs sofort an das Endothel des Transplantats binden. Seit der Einführung der Crossmatch-Untersuchung vor Nierentransplantationen ist die perakute Abstoßung zu einer Rarität geworden, da Patienten mit donorpezifischen Antikörpern entweder gar nicht oder nur nach einer Desensibilisierungstherapie transplantiert werden.

Die *akute Transplantatabstoßung* ist durch Immunzellinfiltrate im transplantierten Organ charakterisiert. Im Infiltrat dominieren Lymphozyten und Makrophagen, während Granulozyten nur in gewissen Lokalisationen (intrakapillär) als Teil des Abstoßungsinfiltrats zu beobachten sind. Die exakte Zusammensetzung des Immunzellinfiltrate spielt jedoch in der Diagnostik eine geringere Rolle als ihre Lokalisation innerhalb des transplantierten Organs. So ist eine lymphozytäre Infiltration des Interstitiums und der Tubuli Zeichen der interstitiellen Transplantatabstoßung, während eine Immunzelleninfiltration in der Intima von Arterien (Intimaarteritis) als vaskuläre Abstoßung bezeichnet wird. Neueste Studien weisen jedoch auch darauf hin, dass die Intimaarteritis sowohl Zeichen einer zellmediierten Transplantatabstoßung als auch Teil des Spektrums der antikörpervermittelten Transplantatabstoßung sein kann [141]. Intrakapilläre Immunzellinfiltrate (Trans-

plantatglomerulitis und peritubuläre Kapillaritis) dagegen werden ganz überwiegend als Hinweise auf eine AVA interpretiert [96].

Unter dem Begriff *chronische Transplantatabstoßung* wurden traditionell alle morphologischen Veränderungen zusammengefasst, die mit einem meist langsam progressiven Funktionsverlust im Langzeitverlauf zu beobachten sind. Dabei stehen fibrotische Veränderungen in sämtlichen Kompartimenten der Niere im Vordergrund. Als besonders typisch gelten die sog. chronische Transplantatglomerulopathie (mit Umbau der glomerulären Kapillarwände) und die chronische Transplantatvaskulopathie mit zellreicher Intimafibrose. Jedoch sind die pathogenetischen Mechanismen und diagnostischen Kriterien für die chronische Transplantatabstoßung schlecht definiert. Ein wesentliches Problem ist, dass verschiedenste pathologische Prozesse (z. B. Hypertonie, Rekurrenz der Grunderkrankung, Vorschaden des Spenderorgans, Infektionen) im Langzeitverlauf zu einem fibrotischen Gewebsumbau führen, dessen pathogenetische Ursache nur schwer identifizierbar ist. In den letzten Jahren mehren sich jedoch die Hinweise auf eine ganz entscheidende Rolle von Antikörpern als treibende Kraft der chronischen Abstoßung. Eine Vielzahl von Studien konnte einerseits zeigen, dass die oben genannte Transplantatglomerulopathie ganz wesentlich auf eine lang dauernde Wirkung von DSA (insbesondere gegen MHC-Klasse II) zurückzuführen ist [58, 82, 91, 118, 182, 232]. Andererseits deuten einzelne neue Studien jedoch darauf hin, dass die arteriellen Läsionen der chronischen Transplantatvaskulopathie auf einer antikörpervermittelten Immunreaktion beruhen [106, 141].

## Pathogenetische Klassifikation der Transplantatabstoßung

Im Folgenden werden die funktionellen und histomorphologischen Grundlagen der zellmediierten und antikörpervermittelten Abstoßung behandelt und deren Abbildung in der Banff-Klassifikation beschrieben.

### Zellmediierte Transplantatabstoßung

#### *Akute zellmediierte Abstoßung (AZA)*

**Morphologie.** Transplantatnephrektomien aufgrund schwerer AZA sieht man unter moderner Immunsuppression kaum mehr. Falls Transplantate früh wegen Abstoßungen entfernt werden müssen, so handelt es sich meist um ausgeprägte kombinierte antikörper- und zellvermittelte Abstoßungsreaktionen, typischerweise mit C4d-Ablagerungen entlang peritubulärer Kapillaren. *Makroskopisch* sind die Transplantate geschwollen und häufig livide. Zonen hämorrhagischer Infarzierung finden sich neben Parenchymarealen mit weitestgehend normaler Architektur (Abb. 13.2). Arterien können Thromben oder auch Wandverdickungen aufgrund von schweren, abstoßungsbedingten Gefäßentzündungen (Transplantatendarteriitiden, s. u.) aufweisen.

*Mikroskopisch* ist die AZA durch zumeist fokal ausgeprägte Nierenrindeninfiltrate, bestehend aus T-Zellen, Histiozyten und andere Entzündungszellen, gekennzeichnet (Abb. 13.3), die den tubulointerstitiellen Raum (sehr häufig), Arterien (bisweilen) und Glomeruli (selten) isoliert oder in unterschiedlicher Kombination befallen. Das Nierenmark ist nur in schweren Fällen mitbetroffen; die diagnostischen Veränderungen finden sich in der Nierenrinde. In ca. 20–40% der Fälle ist die AZA, v. a. wenn sie schwer verläuft, „C4d-positiv" und somit eine kombinierte, akut zellmediierte sowie antikörpervermittelte Abstoßungsreaktion [2, 103, 141, 162, 200, 213].

Das *Interstitium* ist bei der AZA ödematös verbreitert, peritubuläre Kapillaren sind dilatiert und der Tubulusapparat ist akut geschädigt mit Vergrößerung der Epithelzellkerne. Interstitiell finden sich vornehmlich CD3-positive T-Lymphozyten sowie CD68-positive Histiozyten. CD20-positive B-Zellen, Plasmazellen, eosinophile Leukozyten und andere Zellelemente sind meist nur in relativ geringer Zahl zu finden. Interstitielle eosinophile Granulozyten können bei Vorliegen einer Transplantatendarteriitis vermehrt auftreten. Plasmazellreiche zelluläre Abstoßungen (meist ohne Zeichen einer begleitenden AVA) sind relativ selten (Abb. 13.4). Typisch für die AZA ist eine *Tubulitis* in nichtatrophen, meist distalen Tubulusanschnitten (Banff-Kategorie 4, Typ-1-Abstoßung). Dabei finden sich intratubuläre Lymphozyten und Histiozyten, die nahe der Basalmembran zwischen aktivierten Tubulusepithelzellen liegen und charakteristischerweise kleine perinukleäre Halos aufweisen (Abb. 13.5). Der Austritt von Tamm-Horsfall-Protein (Uromodulin) aus rupturierten Tubuli kann eine peritubuläre granulomatöse Entzündung verursachen, die jedoch auch bei anderen Erkrankungen auftritt und daher nicht AZA-spezifisch ist (s. auch Polyomavirusnephropathie).

In wenigen Fällen (ca. 10%) findet sich eine typische, abstoßungsbedingte meist fokal segmental betonte *Transplantatglomerulitis*. Sie ist durch Schlingendilatation mit endokapillärer Hyperzellularität/Okklusion (aktivierte Endothelzellen, Makrophagen, Lymphozyten, Thrombozyten sowie vereinzelte gelapptkernige Granulozyten) charakterisiert [197, 314]. Da diese zelluläre Läsion primär bei AVA vorkommt, wird sie dort diskutiert.

Die Transplantatendarteriitis (auch Intimaarteritis, Endothelialitis oder infiltrative-proliferative Transplantatvaskulopathie genannt; Banff-Kategorie 4, Typ-2-Abstoßung) ist charakterisiert durch das Einwandern von

**Abb. 13.2** Transplantatnephrektomie bei schwerer akuter Abstoßung mit bunt-hämorrhagischer Schnittfläche vor allem im Rindenbereich. Die makroskopische Verdachtsdiagnose einer Transplantatabstoßung muss unbedingt histologisch verifiziert werden (Präparat und Bild: Prof. Klöppel, München)

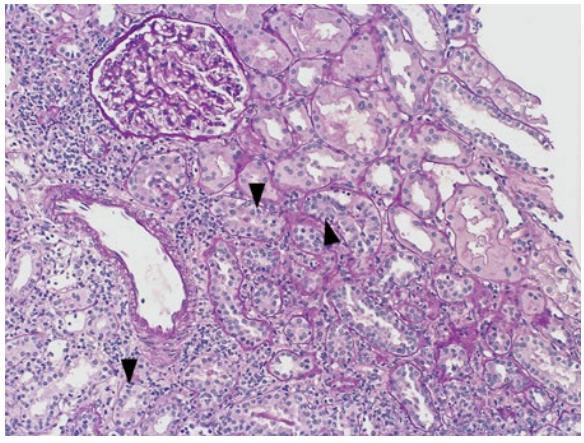


**Abb. 13.3** Akute interstitielle Transplantatabstoßung. Interstitielle Immunzellinfiltrate und Tubulitis (*Pfeilköpfe*) in einem relativ scharf begrenzten Areal. Daneben (*rechts oben im Bild*) entzündungsfreies Nierengewebe mit Glomerulus und einer Arterie. PAS-Färbung

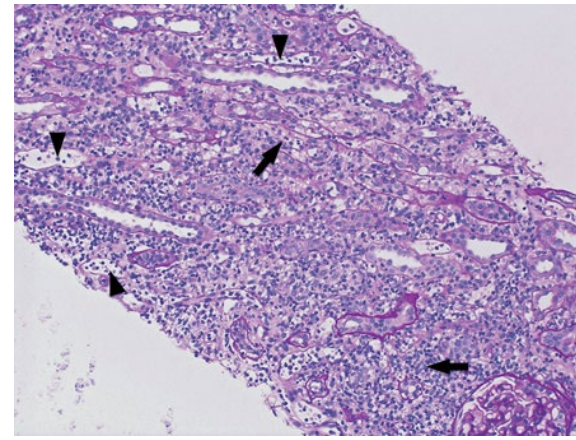


**Abb. 13.4** Hochgradige interstitielle zellmediierte Transplantatabstoßung. Dichte mononukleäre Immunzellinfiltrate in einem deutlich ödematös verbreiteten Interstitium (*Pfeile*). Die in diesem Kontext sichtbare peritubuläre Kapillaritis (*Pfeilköpfe*) darf als alleiniger Befund nicht als überzeugender Hinweis auf eine antikörpermediierte Abstoßung gewertet werden. PAS-Färbung

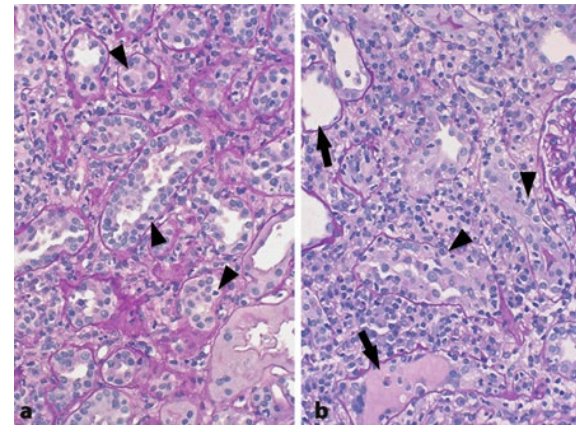



**Abb. 13.5 a** Interstitielle Abstoßung mit reichlich Immunzellen zwischen Tubuli bei geringgradiger Tubulitis. **b** Hochgradige Tubulitis mit reichlich intraepithelialen Immunzellen (*Pfeilköpfe*) und einem zum Teil hochgradigen akuten Tubulusschaden mit Zellverlust (*Pfeile*). PAS-Färbung

T-Lymphozyten und Makrophagen (nur äußerst selten finden sich vereinzelte B-Lymphozyten, Plasmazellen oder eosinophile Granulozyten) unter aktivierte Endothelzellen und in die Intima von Arterien (Abb. 13.6; meist Arkuatagefäße und große Interlobulararterien, weniger häufig Präarteriolen). Entzündungszellen, die lediglich am Endothel adhärent sind und nicht unter das Endothel vordringen, sind nicht diagnostisch (Abb. 13.7). Die Transplantatendarteriitis befällt häufig nur wenige Arterien, und die Entzündungsreaktion in der Intima kann segmental begrenzt sein. Die Media bleibt in der Regel entzündungsfrei (sog. Banff-v-1- und -v-2-Läsion). Transmurale Arteriitiden oder fibrinoide Gefäßwandnekrosen kommen bei AZA vor (sog. Banff-v-3-Läsion), sind aber selten [211]. Trotz der intimalen Entzündung thrombosieren die Arterien praktisch nie. Die Transplantatendarteriitis ist pathognomonisch für eine akute Abstoßung, meist eine AZA oder kombiniert antikörper-/zellvermittelte Abstoßungsreaktion, die insbesondere bei transmuraler Gefäßentzündung differenzialdiagnostisch erwogen werden sollte [103, 141, 200, 205, 213]. Die Transplantatendarteriitis, meist in Kombination mit tubulointerstitiellen Abstoßungszeichen und selten als isoliertes Phänomen, findet sich in 18–56% aller AZA (abhängig von der Biopsiegröße und der Immunsuppression) [12, 40, 211]. Die Definitionen der hier diskutierten diagnostischen Läsionen durch die Banff-Klassifikation sind in Tab. 13.3 zusammengefasst.

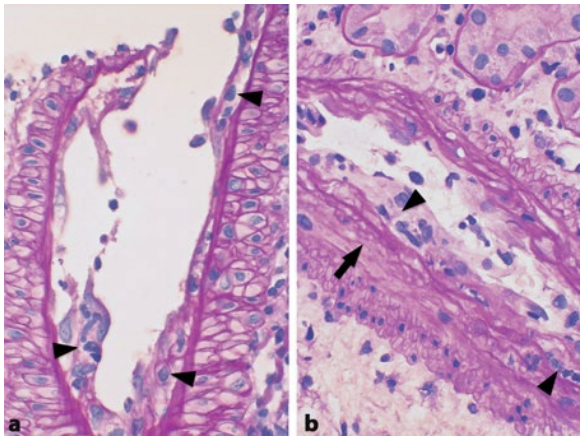



**Abb. 13.6 a** Intimaarteritis mit nur minimalen Lumeneinschränkung durch subendotheliale mononukleäre Immunzellinfiltrate (*Pfeilköpfe*). Die übrigen Wandschichten sind entzündungsfrei. **b** Eine Intimaarteritis (*Pfeilköpfe*) kann auch in Kombination mit einer Intimafibrose vorkommen, wobei nicht voreilig auf einen chronischen Abstoßungsprozess geschlossen werden sollte, da auch eine hypertensiv bedingte oder vorbestehende Intimafibrose (aus dem Spender wie in diesem Beispiel) vorliegen kann. Das Fehlen von Zellinfiltraten in der intimalen Fibrose (*Pfeil*) spricht mehr für eine hypertensive Genese als für einen chronischen Abstoßungsprozess. PAS-Färbung

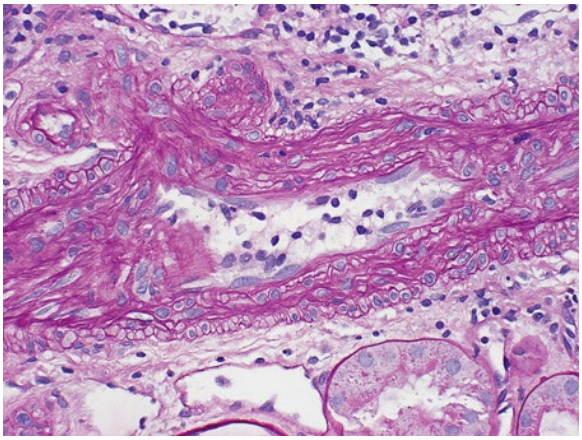


**Abb. 13.7** Luminal gelegene und zum Teil auch dem Endothel adhärente Immunzellen sind kein Beweis für eine vaskuläre Abstoßung. Allerdings müssen bei einem derartigen Bild möglichst viele weitere Schnittebenen untersucht werden, um eine fokale Intimaarteritis auszuschließen. PAS-Färbung

**Tab. 13.3** Scoring-System und Codierung der histopathologischen Läsionen und C4d-Färbung gemäß der Banff-Klassifikation [96, 224, 226]

| Läsion | Code | Score | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Interstitielle Entzündung in nichtfibrosierten Kortexabschnitten (NFK) | i | Mononukleäre Entzündungszellen in 0–9% der NFK | Mononukleäre Entzündungszellen in 10–25% der NFK | Mononukleäre Entzündungszellen in 26–50% der NFK | Mononukleäre Entzündungszellen in >50% der NFK |
| Interstitielle Entzündung im gesamten Kortex | ti | Mononukleäre Entzündungszellen in 0–9% des gesamten Kortex | Mononukleäre Entzündungszellen in 10–25 % des gesamten Kortex | Mononukleäre Entzündungszellen in 26–50% des gesamten Kortex | Mononukleäre Entzündungszellen in >50% des gesamten Kortex |
| Tubulitis | t | Keine | 1–4 Mononukleäre Entzündungszellen/ Tubulusquerschnitt | 5–10 mononukleäre Entzündungszellen/ Tubulusquerschnitt | >10 Mononukleäre Entzündungszellen/ Tubulusquerschnitt; oder Ruptur der tubulären Basalmembran |
| Intimale Arteritis | v | Keine | Subendothelial mononukleäre Entzündungszellen in <25% des Lumens | Subendothelial mononukleäre Entzündungszellen in >25% des Lumens | Transmurale arterielle Entzündung und/oder arterielle fibrinoide Gefäßwandnekrose |
| Glomerulitis | g | Keine | Mononukleäre Entzündungszellen in <25% der Glomeruli | Mononukleäre Entzündungszellen in 26–75% der Glomeruli | Mononukleäre Entzündungszellen in <75% der Glomeruli |

**Tab. 13.3** (*Fortsetzung*)

| Läsion | Code | Score | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Peritubuläre Kapillaritis | ptc | Keine Kapillaritis oder <10% der kortikalen peritubulären Kapillaren (KPK) mit luminalen Entzündungszellen | 3–4 luminale Entzündungszellen in ≥10 der KPK | 5–10 luminale Entzündungszellen in ≥10 der KPK | >10 luminale Entzündungszellen in ≥10 der KPK |
| Lineare zirkumferenzielle C4d+ in peritubulären Kapillaren | C4d | Negativ | In 1–9% der Biopsie | In 10–50% der Biopsie | In >50% der Biopsie |
| Transplantatglomerulopathie | cg | Keine Duplikatur glomerulärer Basalmembranen | Duplikatur glomerulärer Basalmembranen in 1–25% der Kapillarschlingen in dem am schwersten betroffenen Glomerulus in der Lichtmikroskopie (cg1b) oder EM (cg1a) bei fehlender Duplikatur in der Lichtmikroskopie jedoch in mindestens 3 Kapillaren in der EM bei gleichzeitiger Endothelzellschwellung und/oder Aufweitung des subendothelialen Raumes | Duplikatur glomerulärer Basalmembranen in 26–50% der Kapillarschlingen in dem am schwersten betroffenen Glomerulus | Duplikatur glomerulärer Basalmembranen in >50% der Kapillarschlingen in dem am schwersten betroffenen Glomerulus |
| Mesangiale Matrixexpansion | mm | Keine | In 1–25% der nichtsklerosierten Glomeruli | In 26–50% der nichtsklerosierten Glomeruli | In >50% der nichtsklerosierten Glomeruli |
| Interstiellemeinen Sie "interstitielle"? Fibrose | ci | In 0–5% des Kortex | In 6–25% des Kortex | In 26–50% des Kortex | In >50% des Kortex |
| Tubulusatrophie | ct | Keine | In 1–25% der kortikalen Tubuli | In 26–50% der kortikalen Tubuli | In >50% der kortikalen Tubuli |
| Arterielle intimale Fibrose | cv | Keine | Arterielle intimale Fibrose mit 1–25 % Lumeneinengung | Arterielle intimale Fibrose mit 26–50% Lumeneinengung | Arterielle intimale Fibrose mit >50% Lumeneinengung |
| Arterioläre Hyalinose | ah | Keine | Mild-moderat in mindestens einer Arteriole | Moderat-schwer in mehr als einer Arteriole | Schwere in mehreren Arteriolen |
| Peritubuläre Kapillaren mit Basalmembranlamellierung in EM | ptcml | 1–2 Basalmembranlamellen | 3–4 Basalmembranlamellen | 5–6 Basalmembranlamellen | >6 Basalmembranlamellen |

Eine Venulitis oder Veränderungen in lymphatischen Gefäßen spielen diagnostisch keine Rolle. Peritubuläre Kapillaren zeigen, insbesondere bei tubulointerstitiellen Entzündungen im Rahmen einer AZA, Zeichen einer „Kapillaritis". Abstoßungsreaktionen können alle transplantierten Gewebsanteile betreffen, so auch den Ureter mit lymphozytärer Entzündung oder perirenale Arterien mit Endarteriitis [197, 308].

*Immunofluoreszenz* oder *Immunhistochemie* unter Verwendung eines Standardpanels von Antikörpern zeigen bei AZA keine diagnostischen Befunde. Das Tubulusepithel exprimiert typischerweise MHC-Klasse 2 (vornehmlich HLA-DR), das mittels Immunofluoreszenzmikroskopie nachgewiesen werden kann und in Zweifelsfällen, wie etwa „Borderline-Läsionen" (Banff-Kategorie 3), zur Diagnosestellung beitragen kann (Abb. 13.8) [197, 200, 203, 212]. Die *Elektronenmikroskopie* trägt zur Diagnosestellung AZA nichts Wesentliches bei. Allerdings erlaubt die ultrastrukturelle Untersuchung das Auffinden sehr früher chronischer Abstoßungszeichen in Glomeruli und entlang von peritubulären Kapillaren, die rein lichtmikroskopisch nicht erkennbar sind (s. antikörpervermittelte Abstoßung). Auch peritubuläre Kapillaren können elektronenmikroskopisch Zeichen früher chronischer Abstoßungen zeigen. So finden sich in 10–20% der Fälle signifikante zirkumferenzielle Lamellierungen der Basalmembranen (mit 5–7 oder mehr Basalmembranschichten) [146]. Ob und wie weit derartig frühe chronische Abstoßungszeichen im weiteren Verlauf progredient sind oder aber unter Therapie reversibel, müssen zukünftige Studien zeigen [146]. In diesem Rahmen eröffnet die Elektronenmikroskopie einen neuen Blickwinkel, um Frühformen einer chronischen Abstoßung zu studieren und u. U. neuartige therapeutische Interventionen zu definieren.

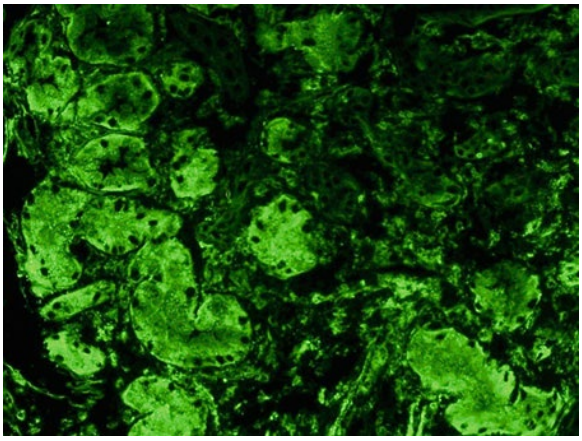


**Abb. 13.8** Immunofluoreszenzmikroskopischer Nachweis von MHC Klasse II in Tubuluszellen. Bei akuter zellvermittelter Abstoßung mit tubulointerstitieller Komponente kommt es typischerweise zur Freisetzung von Interferon-γ und Expression von MHC Klasse II in Tubulusepithelien. Dieser Befund kann als Zusatzparameter genutzt werden, um die Diagnose „akute zelluläre Abstoßung" zu stellen, insbesondere in Fällen von sog. Borderline-Läsionen, d. h. Banff-Kategorie-3-Veränderungen. Direkte Immunofluoreszenz (FITC) mit einem MHC-Klasse-II-Antikörper

**Differenzialdiagnose.** Entzündungszeichen sind häufig nicht pathognomonisch und müssen im gesamten histologischen und klinischen Rahmen interpretiert werden. Die Diagnose AZA kann bei kombinierter Beteiligung des tubulointerstitiellen Raums, der Glomeruli und Arterien als gesichert betrachtet werden. Isolierte Entzündungszeichen bedürfen differenzialdiagnostischer Überlegungen.

*Tubulointerstitieller Raum:* Rein subkapsuläre Entzündungen und Fibrosen sind unspezifisch und durch die chirurgische Intervention inklusive Unterbrechung des transkapsulären Blutflusses bedingt. Entzündungen allergischer Genese nach Einnahme von Medikamenten, wie etwa Bactrim, können von AZA (bei Fehlen einer Glomerulitis oder Endarteriitis) nicht sicher unterschieden werden. Hier gilt die Regel: im Zweifelfall zur AZA und Steroidtherapie tendieren, die bei beiden Differenzialdiagnosen therapeutischen Nutzen zeigt. Des Weiteren sind Infektionen zu erwägen (s. Abschn. Infektionen). Posttransplantlymphoproliferative Erkrankungen (= PTLD/„post-transplant lymphoproliferative disorders") können einer AZA ähneln, besonders polymorphe Varianten mit Befall von Arterien und dem Bild einer Transplantatendarteriitis [197]. Die PTLD, im Gegensatz zur AZA, zeigt jedoch in ca. 90% aller Fälle Dominanz von CD20-positiven B-Zellen und Blasten (generell >50% des Infiltrats), viele Plasmazellen (insbesondere die polymorphe Variante) und in ca. 80–90% der Fälle eine produktive Epstein-Barr-Virus-Infektion (Nachweis von EBER z. B. durch die In-situ-Hybridisierung in den Zellinfiltraten; s. auch Tab. 13.4). Lichtmikroskopisch fallen bei PTLD häufig noduläre interstitielle Zellinfiltrate auf, die die Tubuli verdrängen. Im Gegensatz zur AZA findet sich ein nur äußerst geringes interstitielles Ödem.

*Glomeruli:* Die Transplantatglomerulitis ähnelt einer durch Immunkomplexe induzierten proliferativen Glomerulonephritis. Die Transplantatglomerulitis ist jedoch häufiger fokal, segmental ausgeprägt und zeigt in der Immunofluoreszenz, Immunhistochemie oder auch Elektronenmikroskopie im Gegensatz zur Glomerulonephritis keine signifikanten Immunkomplexe. Fibrinoide glomeruläre Kapillarschlingennekrosen oder extrakapilläre Halbmondbildungen kennzeichnen eine Glomerulonephritis und finden sich nicht bei einer AZA-Transplantatglomerulitis. Klinisch ist eine Glomerulonephritis meist durch eine Hämaturie, häufig durch eine signifikante Proteinurie und eventuell durch niedrige Serumkomplementspiegel charak-

**Tab. 13.4** Histologische Nierenveränderungen bei Virusinfektionen der Niere (mod. nach Singh [272])

| Histologische Läsionen | Polyomavirus[1] | Zytomegalovirus | Adenovirus | EBV-PTLD |
|---|---|---|---|---|
| Varianten von Viruseinschlusskörpern | | | | |
| Intranukleär, glasig homogen | ++[2] | + | ++ | – |
| Intranukleär, eulenaugenartig mit Halo | +[2] | +++ | + | – |
| Intrazytoplasmatisch | – | + | + | – |
| Lokalisation der Virusreplikation | | | | |
| Tubuli | ++ | +++ | +++ | – |
| Endothel | – | ++ | – | – |
| Entzündungszellen | – | + | ++ | +++ |
| Akuter Tubulusschaden/-nekrose | –/+++ | +/++ | +++ | + |
| Parenchymnekrosen/-infarkte | – | + | +/+++ | –/+ |
| Mikroblutungen | – | – | –/+ | + |
| Granulome | –/+[3] | + | +/++ | – |
| Interstitielle Entzündung | –/++ | +/++ | ++/+++ | +++ |

[1]Polyomavirusinfektionen werden typischerweise durch den BK-Virusstamm verursacht, selten durch JC-Viren und praktisch nie durch SV40-Viren. [2]Eine frühe PVN ist in ca. 40% der Fälle negativ für intranukleäre Viruseinschlusskörper und kann nur mittels ICH (SV40-T Expression) oder ISH diagnostiziert werden. [3]Eine floride PVN (Grad 2) kann interstitielle und „intratubuläre" Granulome zeigen; interstitielle Granulome sind wahrscheinlich Folgen von Tubulusrupturen.



terisiert; derartige Laborkonstellationen sind bei der Transplantatglomerulitis im Rahmen einer AZA sehr ungewöhnlich.

*Arterien:* Entzündungszellen, die lediglich am Arterienendothel adhärent sind, reichen zur Diagnosestellung „Transplantatendarteriitis" nicht aus. Jedoch sind mononukleäre Entzündungszellen (evtl. nur einzelne Lymphozyten) unter einer aktivierten arteriellen Endothelzelle pathognomonisch. Intimale Makrophagen und Lymphozyten müssen von Myofibroblasten unterschieden werden, da Letztere nicht zu einer Transplantatendarteriitis gehören! Lymphozyten finden sich mitunter in der Adventitia von Arterien; dies ist bei Fehlen von intramuralen vaskulären Entzündungszeichen ein unspezifischer Befund. Eine Transplantatendarteriitis mit intimaler Entzündung (im Banff-Scoring-System sog. v-1- oder v-2-Läsionen, Banff-Kategorie 4, Typ-2-Abstoßungen) ist häufiger als Transplantatendarteriitiden mit transmuraler Entzündung oder fibrinoider Wandnekrose (sog. v-3-Läsionen, Banff-Kategorie 4, Typ-3-Abstoßungen), die in ca. 50% der Fälle mit einer AVA assoziiert sind. Kürzlich wurde darauf hingewiesen, dass auch v-1- und v-2-Läsionen durch antikörpervermittelte Abstoßungsprozesse vermittelt werden können [141]. Vaskuläre Veränderungen, die einer „v-1-" oder „v-2"-Banff-Läsion ähneln, werden lediglich in sehr seltenen Fällen von Lupus erythematodes oder Kryoglobulin-assoziierten Nephritiden gefunden. Markante Unterschiede im glomerulären Entzündungsmuster und in der klinischen Symptomatik machen aber generell die differenzialdiagnostische Zuordnung leicht. Differenzialdiagnostisch ähneln ANCA-assoziierte Vaskulitiden oder auch thrombotische Mikroangiopathien Banff-v-3-Läsionen. ANCA- assoziierte fibrinoide Gefäßwandnekrosen haben aber meist ein „explosionsartiges" Muster mit Entzündungszeichen, die weit in das perivaskuläre Interstitium reichen; außerdem sind schwere glomeruläre Entzündungszeichen, eine Hämaturie und eine systemische Symptomatik im Rahmen der diagnostischen Aufarbeitung für eine ANCA-Vaskulitis wegweisend. Eine thrombotische Mikroangiopathie kann in einigen Fällen zu Gefäßwandnekrosen führen; diese sind allerdings meist in Präarteriolen und afferenten Arteriolen zu finden (im Gegensatz zur Transplantatendarteriitis, die meist größere Arterien befällt) und zeigen keine nennenswerte vaskuläre Entzündung.

Die Diagnose „Transplantatendarteriitis" kann in kleinen, inadäquaten Biopsien oder aber bei fokalem Befall verfehlt werden. Generell gilt, das Biopsiematerial in

Stufen aufzuarbeiten und Arterien sorgsam zu analysieren. Beachtenswert ist: Ein „negativer" morphologischer Befund kann das tatsächliche Vorliegen einer Transplantatendarteriitis mit signifikanter Sicherheit ($p<0,05$) nur bei Vorliegen von 10 oder mehr unveränderten Arterienanschnitten im Biopsiematerial ausschließen [211]. Die Mehrzahl aller Transplantatbiopsien ist leider viel kleiner.

**Klinik.** Die AZA ist klinisch durch Erhöhung der Retentionswerte, d. h. des Serumkreatinins und des Harnstoffs, gekennzeichnet. Bei Vorliegen einer (diffusen) Transplantatglomerulitis kann es zusätzlich auch zur Mikrohämaturie und minimalen Proteinurie kommen. Generell sind aber alle klinischen Parameter zwecks Differenzialdiagnose, therapeutischer und prognostischer Weichenstellung unzuverlässig und eine Nierenbiopsie ist zur Abklärung indiziert.

Die AZA, insbesondere bei isoliertem Befall des tubulointerstitiellen Raums (Banff-Kategorie 4, Typ-1-Abstoßung), spricht in der Regel sehr gut auf eine Steroidtherapie an und hat eine gute Prognose. Bei Therapieresistenz, insbesondere bei Vorliegen einer Transplantatglomerulitis oder -endarteriitis, wird zusätzlich meist Thymoglobulin eingesetzt [211]. Kombinierte AZA und AVA bedürfen im Allgemeinen weiterer therapeutischer Interventionen, etwa mittels Plasmapherese, IVIG-Therapie oder Gabe von Rituximab [200, 205, 211, 303].

Das histologische Präsentationsmuster einer AZA hat prognostische Bedeutung. Das Vorliegen einer Transplantatendarteriitis (Banff-Kategorie 4, Typ-2-Abstoßung) ist, im Vergleich zur reinen tubulointerstitiellen AZA (Banff-Kategorie 4, Typ-1-Abstoßung) mit einer Resistenz gegenüber Steroidtherapie, chronischen Transplantatdysfunktion (erhöhte Serumkreatininwerte) und einer schlechteren Langzeitprognose assoziiert [12, 211]. Die Transplantatverlustrate ist erhöht und in einigen Studien im Vergleich zur Typ-1-AZA verdoppelt (31% versus 15%) [158, 188, 211]. Die prognostischen Konsequenzen kommen insbesondere bei ausgeprägteren Transplantatendarteriitiden zum Tragen, d. h. bei Banff-v-2-Läsionen, und bei Vorliegen transmuraler Entzündungen, d. h. Banff-v-3-Läsionen [90, 211]. Eine AZA mit Transplantatglomerulitis ist häufig (aber nicht immer) mit einer antikörpervermittelten/C4d-positiven Abstoßungsreaktion kombiniert, zeigt in einem signifikanten Prozentsatz eine Transplantatendarteriitis und demzufolge einen im Vergleich zur AZA Typ 1 schweren klinischen Verlauf. Im Vergleich dazu scheint das Ausmaß einer tubulointerstitiellen AZA (fokal versus diffus, Banff-Typ 1A oder 1B) keine klinische Signifikanz zu besitzen [211]. Diese Beobachtung hat direkte diagnostische Konsequenz, zeigt sie doch, dass sog. „Borderline"-Läsionen (Banff-Kategorie 3) häufig Zeichen einer AZA sein und u. U. sogar eine Banff-Typ-2-Abstoßung mit Transplantatendarteriitis begleiten können. Bei der diagnostischen Aufarbeitung von sog. Borderline-Veränderungen kann der immunofluoreszenzmikroskopische Nachweis von MHC-Klasse 2 im Tubulusapparat helfen. Wenn im Rahmen von Banff-Kategorie-3-Läsionen MHC-Klasse 2 im Tubulusapparat exprimiert wird, so scheinen Patienten von einer Abstoßungstherapie zu profitieren [212].

Abschließend ist es wichtig daran zu erinnern, dass viele in der Vergangenheit publizierten Daten bezüglich Therapie und Prognose aus einer Ära stammen, in der Angaben über C4d-Ablagerungen im Transplantat und antikörpervermittelte Abstoßungsreaktionen nicht berücksichtigt wurden. Diesbezüglich sind ein frischer „Rückblick" und eine sorgfältige Reanalyse alter Daten nötig (siehe Single-Center Studie [141]).

## *Chronische zellvermittelte Abstoßung (CZA)*

Akute Abstoßungen, insbesondere solche mit Glomerulitis, Endarteriitis, nach inadäquater Therapie oder verschleppter Initialdiagnose, können aufgrund der Entzündungsreaktionen chronische, irreversible Veränderungen induzieren, die generell als „chronische Abstoßungen" bezeichnet werden. Der Begriff „chronische Allograft-Nephropathie (CAN)" wird wegen seiner ätiologischen Ungenauigkeit nicht mehr verwendet, sondern durch den spezifischeren Terminus „chronische Abstoßung" ersetzt (zell- und/oder antikörpervermittelt) [197, 277, 280].

**Morphologie.** Im Rahmen von Abstoßungen kann es im Transplantat zu einer zunehmenden Fibrose kommen, z. B. bei Endarteriitis primär entlang der Intima oder bei AZA Typ 1 bisweilen im Interstitium mit Untergang von Nephronen. Chronische Veränderungen bei Transplantatglomerulitis sind durch irreversible Umbauvorgänge mit Duplikation entlang peripherer glomerulärer Kapillarwände, d. h. durch eine sog. Transplantatglomerulopathie, charakterisiert, die letztlich in der globalen Glomerulusverödung endet [177, 197]. Auch andere Strukturen, wie etwa peritubuläre Kapillaren, können abstoßungsinduzierte chronische Umbauvorgänge zeigen [120, 146]. Chronische Abstoßungen können „ausgebrannt und inaktiv" sein oder aber auch Zeichen von Aktivität (zell- und/oder antikörpervermittelt) aufweisen. Insbesondere die kombinierten zell- und antikörpervermittelten Abstoßungen induzieren chronische Veränderungen und Fibrosen. Da die morphologischen Zeichen der chronischen Abstoßung, zell- und/oder antikörpervermittelt, ähnlich sind, werden die Läsionen im Abschn. antikörpervermittelte Abstoßung besprochen.

## Antikörpervermittelte (humorale) Transplantatabstoßung (AVA)

Es ist seit den Frühzeiten der Transplantation bekannt, dass gegen Spenderantigene gerichtete Antikörper in der Empfängerzirkulation ein transplantiertes Organ sehr rasch und massiv schädigen können [135, 220]. Dies führte zur generellen Crossmatch-Untersuchung vor Nierentransplantation. Eine mögliche schädigende Rolle der Antikörper in späteren Phasen nach Transplantation fand jedoch wenig Beachtung. Dies ist einerseits darauf zurückzuführen, dass für Jahrzehnte die zellulären Immunmechanismen und deren therapeutische Beherrschung im Vordergrund standen, andererseits fehlten verlässliche diagnostische Kriterien und Untersuchungsmethoden zum Nachweis von Alloantikörpern und die durch sie induzierten Organschäden.

Eine Vielzahl von Studien konnte zwar nachweisen, dass zirkulierende DSA (auch solche, die de novo nach Transplantation auftreten) einen negativen Einfluss auf das Langzeitüberleben nach Transplantation haben, waren jedoch nicht in der Lage, die Kausalität der Antikörper für den Transplantatverlust direkt zu beweisen [130, 161, 186, 283]. Dies beruhte auf dem Fehlen von Transplantatbiopsien, die Aufschluss über den Ort und den Mechanismus einer antikörpervermittelten Transplantatschädigung hätten geben können.

In den nächsten beiden Abschnitten werden die diagnostischen Kriterien für die akute und die chronisch aktive AVA dargestellt. Eine detaillierte Darstellung der Definition einzelner Kriterien findet sich in Tab. 13.3 und den folgenden Übersichten. Eine Diskussion ihrer diagnostischen Bedeutung und deren teils unterschiedlicher Interpretation im Laufe der Zeit erfolgt im übernächsten Abschnitt.

**Revidierte (Banff 2013) Klassifikation der akuten antikörpervermittelten Abstoßung von Nierentransplantaten (alle drei Kriterien müssen vorhanden sein)[1,2,3] [96]**

- Histologischer Nachweis eines akuten Gewebeschadens mit einer oder mehreren Läsionen:
  - Mikrovaskuläre Entzündung (g>0[4] und oder ptc>0)
  - Intimale oder transmurale Arteriitis (v>0)[5]
  - Akute thrombotische Mikroangiopathie (nach Ausschluss anderer Ursachen)
  - Akuter Tubulusschaden (nach Ausschluss anderer Ursachen)
- Nachweis einer aktuellen Antikörper-Endothelzell-Interaktion mit wenigstens einem der folgenden Kriterien:
  - Lineare C4d-Ablagerung in peritubulären Kapillaren (C4d2 oder C4d3 in der Immunfluoreszenz oder C4d>0 in der Immunhistochemie)
  - Mikrovaskuläre Entzündung g≥2 und/oder ptc≥2[6]
  - Vermehrte Expression von Genen, die auf einen Endothelzellschaden hinweisen[7]
- Serologische Evidenz von donorspezifischen Antikörpern

[1] Zur Definition und Graduierung der morphologischen Einzelkriterien (s. Tab. 13.3).

[2] Für alle Diagnosen einer antikörpervermittelten Transplantatabstoßung (AMR) muss im Befund spezifiziert werden, ob es eine C4d-positive oder eine C4d-negative AMR ist.

[3] Die Abstoßung kann klinisch akut, schwelend oder subklinisch verlaufen. Biopsien, die zwei der drei Kriterien aufweisen, sind AMR-verdächtig.

[4] Das Vorliegen einer Glomerulonephritis muss ausgeschlossen werden.

[5] Diese arteriellen Läsionen können Hinweis auf eine antikörper-, zell- oder gemischt antikörper-/zellvermittelte Abstoßung sein.

[6] Bei AMR oder Infektionen kann eine peritubuläre Kapillaritis nur zusammen mit einer Glomerulitis eine mikrovaskuläre Inflammation sichern.

[7] Gegenwärtig ist der einzige validierte molekulare Marker die Expression von ENDAT („endothelial activation and injury transcript"; s. Text).

## Akute (aktive) antikörpervermittelte Transplantatabstoßung

Anfang der 1990er Jahre beschrieb Phil Halloran erstmals detailliert die morphologischen Läsionen, die in Transplantatbiopsien bei AVA (die sich nicht als perakute Abstoßung manifestiert) zu beobachten sind [100, 101]. Bereits in diesen Berichten wurde hervorgehoben, dass die akute AVA eine ungünstige Prognose hat und offenbar auf einer vaskulären Schädigung beruht, die sich histomorphologisch vor allem durch die intrakapilläre Inflammation von der zellmediierten Abstoßung unterscheidet. Diese und folgende Untersuchungen zeigten jedoch auch, dass die beschriebenen morphologischen Läsionen eine nur eingeschränkte Spezifität und Sensitivität für AVA besitzen [100, 101].

Ungefähr zur selben Zeit beobachtete Helmut Feucht, dass endotheliale Ablagerungen des Komplementspaltprodukts C4d in Nierentransplantatbiopsien mit einer erhöhten Rate an Transplantatverlusten einhergehen [66]. Da für die Patienten in dieser Studie keine Angaben über zirkulierende Antikörper vorlagen, konnte Feucht noch nicht den Nachweis endothelgebundener Antikörper als Ursache der C4d-Ablagerungen erbringen. In der Folge wurde in mehreren unabhängigen Studien die Assoziation der von Halloran identifizierten morphologischen Läsionen mit zirkulierenden DSA und der Ablagerung von C4D an das kapilläre Endothel bestätigt [20, 21, 36, 163, 205]. Dies

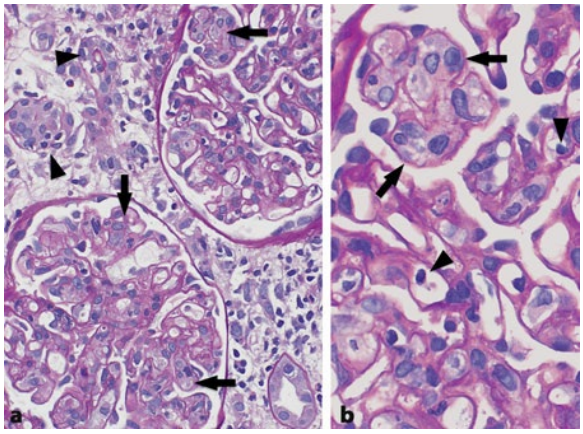


**Abb. 13.9a,b** Transplantatglomerulitis. **a** Multiple, durch Ansammlung mononukleärer Zellen (Endothelzellen und Immunzellen) verschlossene Kapillarlumina (*Pfeile*). Die gleichzeitig bestehende Tubulitis (*Pfeilköpfe*) macht bei nachweisbaren C4d-Ablagerungen eine gemischt antikörpermediierte und zellmediierte Abstoßung wahrscheinlich. **b** In der Vergrößerung erkennt man den vollständigen Lumenverschluss bei gleichzeitiger Erhaltung der Basalmembranstruktur (*Pfeile*). Dies weist auf ein frühes Stadium des Geschehens hin. Die Lymphozyten in den offenen Kapillarschlingen (*Pfeilköpfe*) reichen nicht zur Diagnose einer Glomerulitis aus. PAS-Färbung

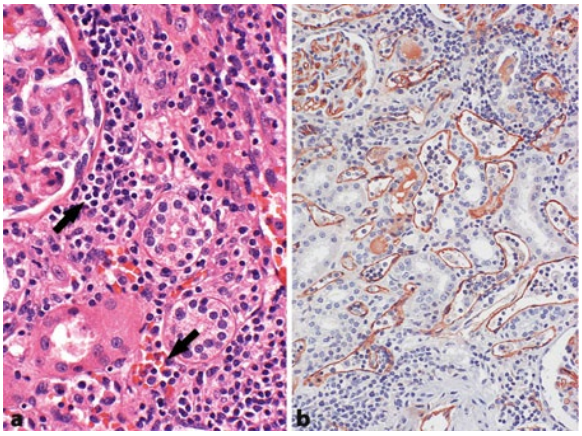


**Abb. 13.10a,b** Peritubuläre Kapillaritis. **a** Im H&E-Schnitt kann sie (*Pfeile*) nur schwer von interstitiellen Immunzellinfiltraten unterscheidbar sein. **b** Erst die selektive Darstellung der Endothelzellen mit einem Antikörper gegen C4d zeigt das Ausmaß der intrakapillären Zellakkumulation

führte zur Definition einer diagnostischen Trias für die akute AVA, die auch von der Banff-Klassifikation übernommen und mehrfach verfeinert und erweitert wurde (Details in Übersicht oben) [96, 174, 224, 225, 277, 279, 280]:

- histologischer Nachweis einer akuten Gewebsschädigung,
- Nachweis einer Interaktion zwischen Antikörper und Endothel,
- Nachweis zirkulierender donorspezifische Antikörper.

**Morphologie.** Das zentrale morphologische Kriterium für eine AVA ist die mikrovaskuläre Inflammation in Form der Glomerulitis oder peritubulären Kapillaritis. Die Transplantatglomerulitis ist durch Schlingendilatation mit endokapillärer Hyperzellularität und einer Lumenokklusion (aktivierte Endothelzellen, Makrophagen, Lymphozyten, Thrombozyten sowie vereinzelte gelapptkernige Leukozyten) charakterisiert [62, 197] (Abb. 13.9a). Dieser Definitionsansatz ist auch in der neuesten Banff-Klassifikation 2013 reflektiert [96]. Periphere glomeruläre Basalmembranen sind unverändert (Abb. 13.9b), Verdoppelungen der GBM markieren jedoch den Übergang zu einer chronischen Abstoßung mit Ausbildung einer Transplantatglomerulopathie (s. u.). Fibrinoide Kapillarschlingennekrosen oder extrakapilläre Halbmondbildungen gehören nicht zur Transplantatglomerulitis, sondern charakterisieren eine rekurrierende oder De-novo-Glomerulonephritis. Die Transplantatglomerulitis ist signifikant mit einer Transplantatendarteriitis assoziiert [214, 308] – ein Befund, der auf die enge funktionelle Verflechtung von antikörpervermittelten und T-Zell-vermittelten Immunreaktionen gegen das Spenderendothel hinweist [11, 141]. Von Bedeutung ist, dass vereinzelte intrakapilläre „zirkulierende" Entzündungszellen nicht ausreichen, um eine Transplantatglomerulitis zu diagnostizieren [17, 197, 297].

In peritubulären Kapillaren findet sich eine der Glomerulitis analoge und auch in ihrer zellulären Zusammensetzung ähnliche Akkumulation von Immunzellen, die v. a. mononukleäre Zellen, aber mitunter auch Granulozyten enthalten kann [81, 279] (Abb. 13.10). Eine Kapillaritis ist nicht spezifisch für eine (antikörpervermittelte) Abstoßungsreaktion und kann (v. a. im Nierenmark) auch in Eigennieren (z. B. bei akutem Nierenversagen beobachtet werden) [81, 279]. Deshalb sollte diese Läsion auch nur in der Nierenrinde beurteilt und quantifiziert werden [279]. Das Vorhandensein bzw. die Anzahl intrakapillärer Immunzellen ist also kein Beweis für eine antikörpermediierte Abstoßungsreaktion und kann auch bei AZA beobachtet werden, da Immunzellen über diesen Weg das Interstitium infiltrieren [62]. Charakteristisch ist jedoch die Zusammensetzung der intrakapillären Immunzellpopulation bei unterschiedlichen Abstoßungstypen. In der AZA findet sich eine Prädominanz von T-Zellen, während bei AVA Monozyten überwiegen [62]. Aus diagnostischer Sicht kann jedoch auf eine Immuntypisierung verzichtet werden, da eine Kapillaritis im Rahmen der AZA histomorphologisch kaum vom interstitiellen Infiltrat unterschieden werden kann, jedoch bei AVA (meist

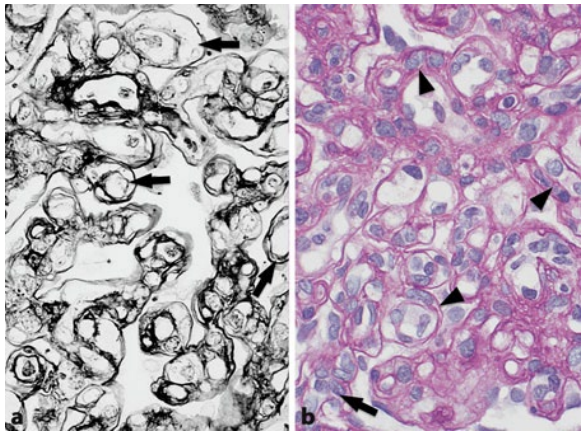



**Abb. 13.11a,b** Basalmembrandoppelkonturen. **a** In der Methenamin-Silberfärbung kommen die Basalmembrandoppelkonturen (*Pfeile*), die durch von Endothelzellen neu synthetisierte extrazelluläre Matrix entstehen, klar zur Darstellung. **b** In der PAS-Färbung sieht man sowohl die Basalmembrandoppelkonturen mit Interposition von Zellen (*Pfeilköpfe*) als auch eine luminale Immunzellansammlung als Hinweis auf einen aktiven immunologischen Prozess



ohne signifikante interstitielle Immunzellinfiltration) morphologisch deutlich zu Tage tritt [62].

Die mikrovaskuläre Entzündung kann zwar nicht als vollkommen spezifisch für eine AVA angesehen werden, ist jedoch ein sehr sensitiver Marker und hat dadurch vor allem bei Patienten mit zirkulierenden DSA, jedoch ohne C4d-Ablagerungen, eine große diagnostische Bedeutung (s. u., Diskussion der C4d-negativen Abstoßung) [11, 89, 96, 154, 293].

Im Zuge der Banff-Konferenz 2013 wurde nicht nur die C4d-negative AVA als diagnostische Entität, sondern auch zwei neue diagnostische Kriterien in die Definition einer AVA aufgenommen: die Intimaarteritis (zuvor ausschließlich als Zeichen einer zellmediierten Abstoßung angesehen) und eine in der Biopsie nachweisbare vermehrte Expression von Genen, die auf eine Endothelzellschädigung hinweisen [96]. Eine detaillierte Diskussion einzelner diagnostischer Parameter und der C4d-negativen Transplantatabstoßung erfolgt im übernächsten Abschnitt zur Bedeutung und Interpretation der Kriterien der AVA.

**Klinischer Verlauf.** Der typische Verlauf einer akuten AVA besteht in einem raschen Transplantatfunktionsverlust (häufig nach einer kurzen Phase mit guter Organfunktion unmittelbar nach Transplantation) [20, 22]. Prinzipiell kann jedoch eine akute AVA zu jedem Zeitpunkt nach Transplantation auftreten [38, 174], wenn sie z. B. durch inadäquate Immunsuppression stimuliert wird. Neben dieser rasch verlaufenden und bei rechtzeitiger, korrekter Diagnose auch gut therapierbaren akuten Form der AVA, besteht offenbar auch ein das Transplantat viel langsamer schädigender, ebenfalls durch Alloantikörper vermittelter Prozess, der als chronische AVA bezeichnet wird und sich bezüglich seiner morphologischen Läsionen von der akuten Transplantatabstoßung unterscheidet [164, 232].

## Chronisch-aktive antikörpervermittelte Transplantatabstoßung

Es mehren sich die Hinweise, dass DSA eine ganz wesentliche Rolle bei der chronischen Transplantatschädigung spielen. Auch hier basiert die Diagnose prinzipiell auf drei Parametern [96, 280] (s. Übersicht oben).

**Morphologie.** Allgemein wird angenommen, dass die für die chronische Transplantatabstoßung charakteristischen Läsionen durch eine Persistenz der in der akuten Abstoßung wirksamen Mechanismen hervorgerufen werden. Es konnte gezeigt werden, dass die kapilläre C4d-Ablagerung der Entwicklung einer Transplantatglomerulopathie vorausgeht [232], was den kausalen Zusammenhang zwischen Antikörpern, Komplementablagerung und chronisch kapillärem Gefäßschaden weiter unterstützt.

Die Tranplantatglomerulopatie ist lichtmikroskopisch durch eine Verbreiterung und Aufsplitterung (häufig mit Ausbildung sog. Basalmembrandoppelkonturen) charakterisiert (Abb. 13.11a). Ein gleichzeitiges Vorhandensein von intrakapillären Immunzellen (Abb. 13.11b) unterstreicht den postulierten pathogenetischen Zusammenhang mit der Transplantatglomerulitis und gilt als Hinweis auf ein aktives, progredientes Immungeschehen. Die Frühformen der Transplantatglomerulopathie und die analoge Läsion in peritubulären Kapillaren (chronische Transplantatkapillaropathie), die sich ebenfalls in einer (morphologisch allerdings unterschiedlichen) Aufsplitterung der kapillären Basalmembranen manifestiert, erfordern allerdings eine elektronenmikroskopische Untersuchung [120, 150]. Nur so können frühe Verdoppelungen der Basalmembran mit subendothelialer Ablagerung neuer Basalmembransubstanz erkannt werden, die nun in der Banff-Klassifikation als „cg-1a“ und Transplantatglomerulopathie zu bezeichnen sind (Abb. 13.12a) [96]. Auch peritubuläre Kapillaren können analoge Zeichen einer frühen chronischen Abstoßung zeigen. Hier findet sich eine teils zirkumferenzielle, teils segmentale Lamellierung der Basalamembranen (mit mehr als 2 und vereinzelt über 10 Basalmembranschichten) [146] (Abb. 13.12c).

Neben den für den antikörpervermittelten Transplantatschaden hoch charakteristischen kapillären Läsionen kann offenbar auch die Intimafibrose der chronischen Transplantatvaskulopathie (die traditionell als

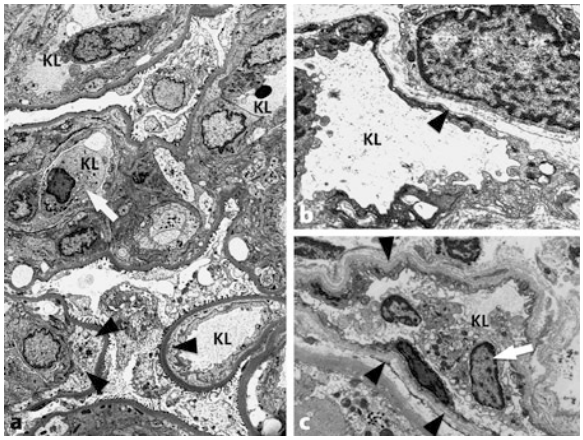



**Abb. 13.12a–c** Chronische Abstoßung. **a** In der Elektronenmikroskopie ist als frühestes Zeichen des Umbaus der Kapillarwand eine Verbreiterung des subendothelialen Raums durch homogenes Material zu beobachten (*Pfeilköpfe*). Zusätzlich enthält das Kapillarlumen (*KL*) Zellen (*Pfeil*). **b** Eine normale peritubuläre Kapillare hat eine sehr zarte, aus einer Lamelle bestehende Basalmembran (*Dreieck*). **c** Bei der chronischen Abstoßung wird die Basalmembran durch multiple Lamellen (*Pfeilköpfe*) verbreitert. Zusätzlich findet sich eine Kapillaritis mit luminaler Zellakkumulation (*Pfeil*)

Zeichen der zellvermittelten Abstoßung gesehen wurde) auf eine antikörpervermittelte Immunreaktion zurückzuführen sein. Die Unterscheidung zwischen einer „konventionellen" Intimafibrose, die aus einem hypertensiven Nierenschaden (eventuell auch des Spenderorgans) resultieren kann, und einer immunmediierten Intimaproliferation kann auf morphologischer Basis allein sehr schwierig sein. Die abstoßungsassoziierte Intimaverbreiterung ist zellreicher (v. a. Lymphozyten und Monozyten/Makrophagen) als bei hypertensiver Arteriosklerose (Abb. 13.13). Es wurde auch beobachtet, dass in der hypertonieassoziierten Intimafibrose meist eine intimale Vermehrung elastischer Fasern vorliegt (s. Abb. 13.13) und diese bei immunmediierten Prozessen fehlen [106, 280], jedoch fehlen systematische Studien zur diagnostischen Verlässlichkeit dieser Beobachtung. Einzelne Autoren stellen ihre universelle Gültigkeit auch in Frage und legen nahe, dass das Fehlen elastischer Fasern nur in frühen Phasen der Entwicklung einer abstoßungsassoziierten Intimafibrose charakteristisch ist [106].

## Bedeutung und Interpretation diagnostischer Kriterien der antikörpervermittelten Abstoßung

Wenn sämtliche diagnostische Kriterien für eine AVA gemeinsam mit einer Transplantatdysfunktion vorliegen, ist die korrekte Diagnose leicht und verlässlich zu erstellen. In der Praxis sieht man jedoch häufig Fälle, bei denen nicht alle diagnostischen Kriterien vorhanden sind bzw. erhoben werden können. Mögliche Befundkonstellationen und ihre potentielle klinische Bedeutung sind in Tab. 13.5 zusammengefasst. Diese inkompletten Manifestationen einer AVA stellen die größte diagnostische Herausforderung für den Pathologen dar und erfordern meist ein interdisziplinäres Konsil für die Entwicklung einer erfolgreichen therapeutischen Strategie.

**Interpretation der C4d-Färbung.** Das diagnostisch relevante Färbungsmuster für C4d besteht in einem linearen zirkumferenziellen Signal entlang der Endothelzellen von peritubulären Kapillaren (Abb. 13.14a). Ein ähnliches Muster ist auch in manchen Fällen in glomerulären Kapillaren zu beobachten (Abb. 13.14b). Das glomeruläre Färbesignal tritt nahezu ausschließlich gemeinsam mit einer peritubulären Kapillärenfärbung auf und hat keine unabhängige diagnostische Bedeutung [232, 233]. Auch ist das endotheliale Ablagerungsmuster an den glomerulären Endothelzellen deutlicher in der Immunhistochemie am Paraffinschnitt zu erkennen, da in Paraffinschnitten zum Unterschied von Gefrierschnitten kein konstitutives Färbesignal im Bereich der Matrix von Basalmembranen und Mesangien auftritt (Abb. 13.15). C4d-Ablagerungen in Arterien oder Venen haben keine gesicherte diagnostische Bedeutung und zeigen keine Assoziation mit zirkulierenden DSA [133]. Auch ist die mitunter zu beobachtende granuläre C4d-Ablagerung in peritubulären Kapillaren (Abb. 13.15c), selbst wenn sie kräftig ausgeprägt ist, ohne diagnostische Bedeutung und ebenfalls nicht mit einer AVA assoziiert [133].

Obwohl Klinik und Morphologie der AVA bereits in den frühen 1990er Jahren von Halloran et al. beschrieben wurden und Feucht etwa zeitgleich als Erster die C4d-Färbung publizierte, dauerte es allerdings weitere zehn Jahre, bis 2001 die AVA als diagnostische Kategorie in die Banff-Klassifikation offiziell aufgenommen wurde [224]. Erst 2007 wurden Konsensuskriterien für die standardisierte Graduierung der C4d-Färbung und der Kapillaritis, dem wesentlichen diagnostischen Morphologiekriterium der AVA, in die Banff-Klassifikation integriert. Insbesondere für die C4d-Färbung war die Etablierung von standardisierten Auswertekriterien essenziell. Es konnte gezeigt werden, dass die C4d-Färbung ein kontinuierliches Spektrum darstellt, das von fokaler bis zu diffuser Positivität reicht. Zum Teil erklärt sich dieses quantitative Spektrum auch durch Unterschiede in der Methodik des C4d-Nachweises. Färbungen in paraffineingebetteten Biopsieschnitten (verbreiteter Standard in Europa) sind dabei weniger sensitiv als die in Gefrierschnitten (verbreitet in Nordamerika)

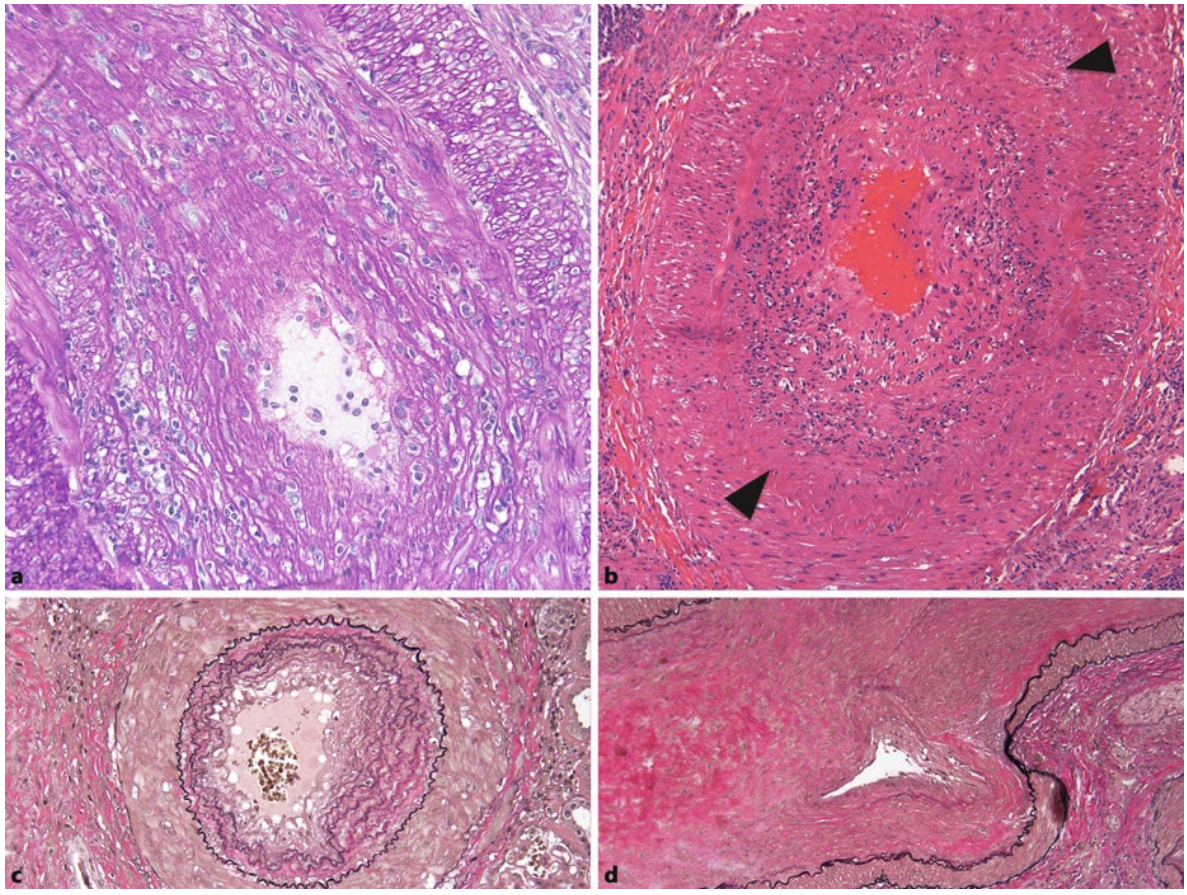



**Abb. 13.13a–d** Chronische Abstoßung. **a** Eine zellreiche Intimafibrose ist das typische Zeichen einer chronischen Transplantatabstoßung. **b** Die Läsion kann auch auf eine präexistente (hypertensive) Intimafibrose ohne Zellvermehrung (*Pfeilköpfe*) aufgepfropft sein. **c** Eine hypertensive Intimafibrose enthält typischerweise elastische Fasern, während sie bei chronischer Transplantatabstoßung fehlen (**d**). HE-, PAS- und Elastica-van-Gieson-Färbung

**Tab. 13.5** Klinische Interpretation verschiedener Kombinationen diagnostischer Parameter

| Diagnose | Donor-spezifische Ak | C4d | Gewebe-schaden | Trans-plantatdys-funktion |
|---|---|---|---|---|
| Antiköper-vermittelte Abstoßung (AMR) | Ja | Ja | Ja | Ja |
| C4d-negative AMR | Ja | Nein | Ja | Ja |
| Subklinische AMR | Ja | Ja | Ja | Nein |
| Akkommodation? | Ja | Ja | Nein | Nein |
| Sensibilisierung | Ja | Nein | Nein | Nein |

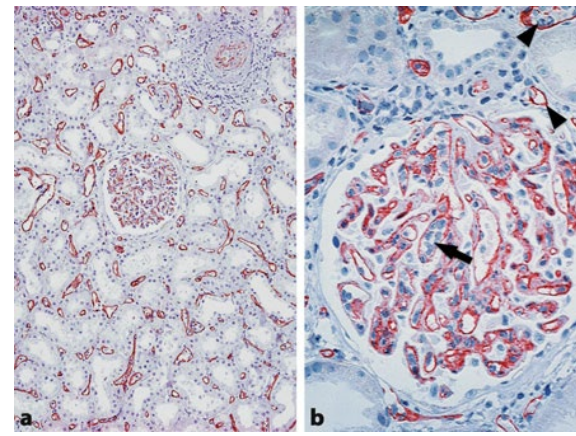



**Abb. 13.14a,b** Immunhistochemie für C4d bei antikörpervermittelter Abstoßung. **a** Diffuse, lineare, zirkumferenzielle Ablagerungen entlang der Endothelzellen peritubulärer Kapillaren. **b** Gelegentlich finden sich auch entlang der glomerulären Endothelzellen C4d-Ablagerungen, meist mit C4d-Ablagerungen in peritubulären Kapillaren (*Pfeilköpfe*) assoziiert. Wie in vielen Fällen antikörpermediierter Abstoßung ist auch hier die Glomerulitis (*Pfeil*) deutlich

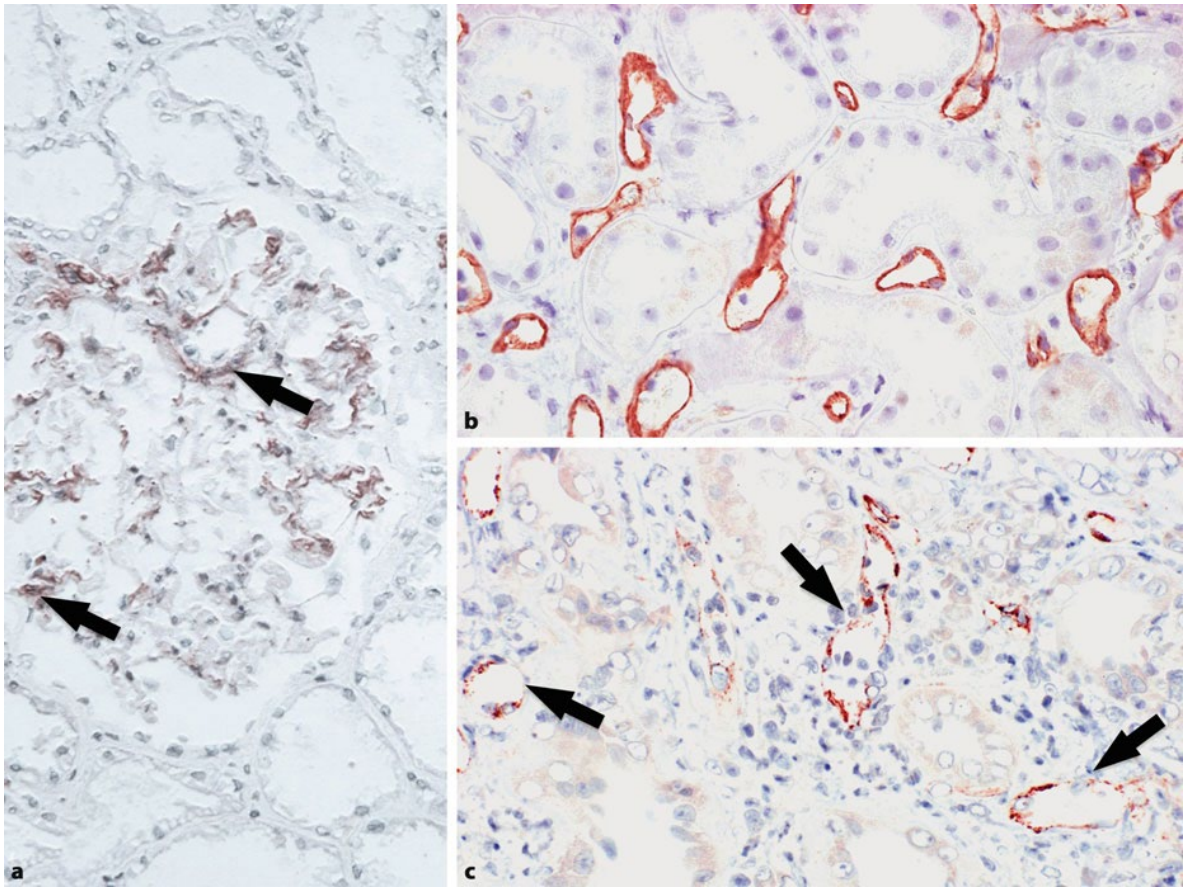



**Abb. 13.15a–c** Immunhistochemie für C4d. **a** Im Gefrierschnitt findet sich immer (hier in einer Prätransplantbiopsie aus einer normalen Niere) eine mesangiale Ablagerung für C4d (*Pfeile*), das im Paraffinschnitt (**b**) nicht zu beobachten ist. **c** Nicht zirkumferenzielle C4d-Ablagerungen, die man immer wieder, vor allem in Fibrosezonen, beobachten kann, sind keine Zeichen einer antikörpermedierten Abstoßung. Nur das in **b** dargestellte lineare Färbemuster ist diagnostisch relevant

[258]. Färbungen, die in Paraffinschnitten fokal positiv ausfielen, waren in korrespondierenden Gefrierschnitten diffus positiv. Diese Daten legen nahe, dass das untere diagnostische Limit für eine Positivität der Färbung in Paraffinschnitten niedriger angesetzt werden sollte als in Gefrierschnitten. Dieses Vorgehen wird auch in der Banff-Klassifikation empfohlen [279]. Für die diagnostische Praxis ist es wesentlich, eventuell vorhandene fokale oder nur sehr schwache C4d-Ablagerungen immer im Kontext von Histomorphologie, Serologie und klinischer Präsentation zu interpretieren. Dies ist umso wichtiger, da inzwischen klar ist, dass DSA und/oder C4d einerseits auch im Kontext einer normalen stabilen Transplantatfunktion zu beobachten sind, andererseits jedoch auch antikörpervermittelte Abstoßungsreaktionen ohne eine positive C4d-Färbung auftreten können. Diese Erkenntnis schmälert zwar nicht den prinzipiellen diagnostischen Wert der C4d-Färbung für den Nachweis einer AVA, mahnt jedoch zur Vorsicht bei ihrer Interpretation.

**C4d bei stabiler Transplantatfunktion und subklinischer Abstoßung.** Die diagnostische Rolle von C4d wurde anhand von Biopsien aus frühen Abstoßungsphasen etabliert und validiert. Durch Studien an Protokollbiopsien wurde offensichtlich, dass C4d-Ablagerungen in peritubulären Kapillaren auch bei normaler stabiler Nierenfunktion vorkommen können. In zwei Studien an insgesamt mehr als 600 Protokollbiopsien wurde eine positive C4d-Färbung in 4,4% [168] bzw. 5,1% [312] der Fälle nachgewiesen, ohne dass eine negative Auswirkung im Verlauf von zweieinhalb bis dreieinhalb Jahren zu beobachten war. Noch deutlicher ist dies bei AB0-inkompatibler Transplantation, die in 80% [93] bis 94% [264] gut funktionierender Transplantate C4d-positiv ist, ohne dass damit morphologische Zeichen einer AVA [93, 264] oder ein ungünstiger klinischer Verlauf assoziiert wären [264].

Insgesamt muss der Schluss gezogen werden, dass C4d zwar ein höchst verlässlicher Indikator einer AVA bei

Patienten mit Transplantatdysfunktion ist, jedoch nur eine sehr beschränkte diagnostische Relevanz für Patienten mit stabiler Transplantatfunktion hat. Eine mögliche Erklärung dieses Umstands stellt die Akkommodation dar. Unter Akkommodation versteht man die erworbene Resistenz eines Transplantats gegenüber einer Attacke durch Antikörper und Komplement [38, 216, 287, 288]. Die Mechanismen der Akkommodation wurden vor allem bei der AB0-inkompatiblen Transplantation untersucht, sind jedoch noch nicht verlässlich definiert. Dies macht es sehr schwierig, das Vorhandensein oder die Möglichkeit einer Akkommodation in einzelnen Organen festzustellen oder vorherzusagen [116, 157, 243, 266]. Es ist auch nach wie vor unklar, ob Akkommodation in HLA-inkompatiblen Transplantaten eine Rolle spielt [243].

Eine andere Erklärung für den fehlenden negativen Einfluss von C4d könnte in einer nur transienten Immunreaktion oder aber einer subklinischen Abstoßung liegen. Über die mögliche Dynamik der C4d-Ablagerungen gibt es nur unzureichende Informationen, da in den Protokollbiopsiestudien keine systematische Analyse von sequenziellen Biopsien vorgenommen wurde [168, 312].

In einer Studie von Haas über den Verlauf subklinischer Abstoßungsreaktionen in erfolgreich transplantierten hochsensibilisierten Patienten konnte gezeigt werden, dass signifikant schwerere chronische Läsionen in Folgebiopsien nachweisbar waren, wenn in einer ersten Protokollbiopsie C4d und Kapillaritis (als Hinweis auf eine subklinische Abstoßung) festgestellt wurden [92]. Die prognostische Bedeutung einer subklinischen Abstoßung für das Auftreten chronischer Abstoßungszeichen in Folgebiopsien wurde auch in einer Protokollbiopsiestudie von Lerut bestätigt [144]. Für die diagnostische Praxis kann daraus abgeleitet werden, dass die Persistenz von C4d-Ablagerungen in sequenziellen Biopsien und vor allem das gleichzeitige Vorliegen einer mikrovaskulären Entzündung als Zeichen einer progredienten subklinischen Abstoßung anzusehen sind, die zur chronischen Abstoßung führen.

**C4d-negative antikörpervermittelte Abstoßung.** In praktisch allen Studien zum Thema C4d wurden zumindest einzelne Fälle beobachtet, in denen zwar andere Zeichen einer AVA (mikrovaskuläre Entzündung, DSA, Glomerulopathie), jedoch kein C4d nachweisbar waren. So konnte C4d in nur 50–60% von Biopsien mit Glomerulitis [62, 76, 154, 159, 233] und in nur 25% der Fälle mit Transplantatglomerulopathie nachgewiesen werden [91, 118, 232, 274]. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass C4d zwar eine hohe Spezifität für antikörpervermittelte Immunreaktionen, jedoch eine nur geringe Sensitivität für die AVA besitzt [35, 152, 155, 156, 174, 274, 275].

In mehreren Studien wurden Anti-HLA-Antikörper in 82% [82], 77% [182] und 70% [274] der untersuchten Patienten nachgewiesen [118]; C4d war jedoch nur in 25%, 9% bzw. 36% der antikörperpositiven Fälle vorhanden. Für diese Befunde könnten verschiedene Erklärungen herangezogen werden: Erstens, die morphologischen Veränderungen im Biopsien sind zwar typisch, aber nicht spezifisch für die AVA und können auch durch antikörperunabhängige Mechanismen hervorgerufen werden. Zweitens, eine in der Vergangenheit aktive AVA könnte zum Zeitpunkt der Biopsie bereits abgeklungen sein, wodurch zwar die chronisch vaskulären Läsionen noch vorhanden, jedoch keine C4d-Ablagerungen mehr nachweisbar sind. Drittens, sehr geringradige jedoch immer noch biologisch aktive Komplementablagerungen könnten dem immunhistologischen Nachweis entgehen, insbesondere, wenn die Sensitivität der Methode nicht optimal ist [258]. Viertens schließlich, ist es vorstellbar, dass nichtkomplementaktivierende Antikörper Endothelzellen schädigen und somit Ursache einer Abstoßung sein können.

Das Konzept einer durch DSA vermittelten, jedoch komplementunabhängigen Schädigung von Endothelzellen, wird sowohl durch experimentelle Daten aus Tiermodellen und In-vitro-Untersuchungen [104, 105, 108, 109, 123, 124, 276, 299] als auch durch klinische Beobachtungen, v. a. durch die die Genexpressionsprofilstudien aus Edmonton gestützt [97, 260]. In Nierentransplantatbiopsien wurde nach Transkripten von insgesamt 119 Genen gesucht, die unter dem Namen ENDAT zusammengefasst werden, da sie mit Endothelzellen assoziiert sind. ENDAT-Transkripte fanden sich bei praktisch allen Formen der Transplantatabstoßung, zeigten jedoch eine signifikant höhere Expression in C4d-positiven Biopsien [276]. Allerdings war nur 13 von 50 (26%) Biopsien mit hoher ENDAT-Expression C4d-positiv. Von den Biopsien der Transplantate, die initial eine hohe ENDAT-Expression und später Zeichen einer chronischen AVA aufwiesen, waren lediglich 38% C4D-positiv [260, 275, 276]. Diese Ergebnisse wurden von Loupy und seinen Mitarbeitern aus Paris bestätigt. Sie beobachteten, dass fast 50% der Patienten mit morphologischen Zeichen einer AVA (mikrovaskuläre Gefäßschäden) und nachweisbaren zirkulierenden DSA keine C4d-Ablagerungen in Biopsien aufwiesen, aber dennoch einen ungünstigeren Verlauf als Patienten ohne DSA hatten [153, 154]. Die Pariser Gruppe hat außerdem sowohl an frühen [141] als auch an späten Transplantatbiopsien [106, 107] nachgewiesen, dass nicht nur mikrovaskuläre Gefäßschäden, sondern auch die Intimaarteritis bzw. die Intimafibrose Zeichen einer AVA sein können [155].

## AB0-inkompatible Nierentransplantation [96]

Der durch Spendermangel bedingte Trend zur Nierentransplantation über Blutgruppengrenzen hat nach Japan auch in vielen europäischen Ländern an Bedeutung gewonnen [47, 83]. Im Wesentlichen entsprechen die in AB0-inkompatiblen Transplantaten zu beobachtenden morphologischen Läsionen bezüglich Frequenz und Schwergrad jenen der blutgruppengleichen Transplantation. Ganz unterschiedlich ist allerdings die Bedeutung von C4d-Ablagerungen im Transplantat, die bei AB0-inkompatibler Transplantation sehr häufig auch bei stabiler Langzeitfunktion zu beobachten sind [94].

Auf Basis des Phänomens, dass AB0-inkompatibel transplantierte Organe trotz des Vorhandenseins von Blutgruppen-Alloantikörpern und C4d-Ablagerungen im Transplantat eine stabile Langzeitfunktion haben können, wurde das Konzept der Akkommodation entwickelt [65, 216, 287]. Diese ist als erworbene Resistenz des Transplantiertenorgane gegen Antikörper und die daraus resultierende Komplementaktivierung im Transplantat definiert. Leider sind die molekularen Mechanismen der Akkommodation weitgehend unbekannt [157, 243], wodurch die mögliche Akkommodation eines transplantierten Organs nicht prospektiv bestimmt werden kann. Für die diagnostische Praxis gilt jedoch dennoch, dass aus einer C4d-Ablagerung und dem Vorhandensein zirkulierender Alloantikörper im Falle einer AB0-inkompatiblen Transplantation nicht auf eine Abstoßungsreaktion geschlossen werden darf [24, 93, 264]. Die für blutgruppenkompatible (HLA-inkompatible) Transplantate beschriebenen morphologischen Zeichen einer AVA (Glomerulitis, peritubulären Kapillaritis, Mikrothromben usw.) sind jedoch auch in der AB0-inkompatiblen Transplantation diagnostisch relevant [67, 93].

## Die Banff-Klassifikation

Der fundamentale Fortschritt des initialen Banff-Konsensus im Jahre 1991 war die Etablierung von Regeln, die die jeweiligen Banff-Scores semiquantitativ erfassten und graduierten, sowie von arbiträren Schwellenwerten, anhand derer die Banff-Scores in Diagnosen, wie z. B. T-Zell-vermittelte Abstoßungsreaktion, zusammengefasst werden (s. Details in Tab. 13.3 und Übersichten oben). Diagnostische Schwellenwerte für das Ausmaß von Tubulitis und interstitieller Entzündung wurden vereinbart, um eine Überimmunsuppression zu vermeiden. Es war bekannt, dass gleichartige morphologische Läsionen auch in nichttransplantierten Nieren, z. B. mit interstitieller Nephritis beobachtet werden und damit nicht als pathogonomisch für T-Zell-vermittelte Abstoßungsreaktionen angesehen werden können [278].

Es war seit 1991 klar, dass die Banff-Konsensusklassifikation kontinuierlich gegen neue Erkenntnisse reevaluiert werden muss, um ihre diagnostische Spezifität kontinuierlich zu verbessern und damit schließlich die Etablierung von entitätenspezifischen Therapien zu ermöglichen.

Vor diesem Hintergrund wurde auf dem Banff-Meeting 2005 in Edmonton der Konsensus gefunden, dass der Begriff chronische Transplantatnephropathie („chronic allograft nephropathy", CAN) keine weitere Anwendung mehr finden soll [280]. Anstelle einer unspezifischen Beschreibung des Ausmaßes von chronischen Schäden sind Transplantationsmediziner (allen voran Pathologen, aber auch Kliniker und Labormediziner) angehalten, spezifische Diagnosen zu erstellen, die ursächlich für einen progressiven Transplantatschaden sind. Folglich war der Schwerpunkt der Banff-Konferenz 2007 die Pathologie chronischer Transplantatschäden.

Vor dem Hintergrund der erfreulichen Beobachtung, dass Nierentransplantate zunehmend länger funktionieren, ergeben sich für die Transplantationspathologie neue Herausforderungen – das Beurteilung von Spätbiopsien, um die Ursachen schleichender Funktionsverschlechterungen zu identifizieren. In diesem Zusammenhang wurde speziell die Rolle einer Inflammation in kortikalen Bereichen mit interstitieller Fibrose und Tubulusatrophie (IFTA) diskutiert. Gemäß der Banff-Regeln werden inflammatorische Infiltrate in kortikalen Bereichen mit IFTA ignoriert [278]. Es zeigte sich jedoch, dass Inflammation in Kombination mit IFTA mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist [170, 187]. Basierend auf diesen Befunden wurde ein „total i-score" in die Banff-Klassifikation aufgenommen [96, 279], der alle kortikalen inflammatorischen Infiltrate umfasst. Der „total i-score" besitzt zwar keine diagnostische Spezifität, hat jedoch prognostischen Wert und korreliert besser mit molekularen Abnormalitäten im Gewebe als der klassische Banff-i-Score [160, 173].

Eine weitere fundamentale Erweiterung der Banff-Klassifikation war die Einführung von Kriterien zur Diagnose der AVA in 2001 [224]. Die zunächst etablierten Konsensuskriterien basierten initial vor allem auf der C4d-Färbung. Sie wurden dann seit 2001 mehrfach überarbeitet und erweitert, was schließlich in 2013 zur Beschreibung von Konsensuskriterien zur Diagnose einer C4d-negativen AVA führte [96] (für Details s. Abschn. „Antikörpervermittelte Transplantatabstoßung").

## Nichtabstoßungsmediierte Läsionen

### Spenderorganschaden

Spenderorgane hatten zum Zeitpunkt der Transplantation bereits ein Vorleben und werden mit „Altlasten" transplantiert; diese sind bei Spendern mit „extended donor criteria" ausgeprägt und in der Regel irreversibel. Zusätzlich wird, besonders bei Transplantation von Organen Verstorbener, durch Organpräparation inklusive Perfusion und Ischämie ein weiterer Schaden zum Zeitpunkt „Null" gesetzt; dieser Schaden ist größtenteils reversibel. Wichtig ist für den Pathologen in diesem Zusammenhang: Gibt es Läsionen, die gegen eine Transplantation sprechen (wie etwa ausgeprägte chronische Veränderungen oder Tumoren), haben die Veränderungen zum Zeitpunkt „Null" prognostische Implikationen und wie sollen sie zwecks späterem Vergleich dokumentiert werden?

Nierentransplantate werden zum Zeitpunkt „Null" entweder bei Organentnahme und/oder nach erfolgter Implantation im Operationssaal biopsiert. Chirurgen bevorzugen oft Keilbiopsien, die häufig flach entnommen werden und dadurch subkapsuläre unspezifische Fibrosezonen überrepräsentieren und größere Arterienanschnitte vom Arkuatakaliber an der Markrindengrenze verpassen können. Der Einblick in das Nierenparenchym ist somit unter Umständen nur eingeschränkt repräsentativ, und die Interpretation des histologischen Materials erfordert „Kritik". In der Regel sind Nadelbiopsien mit 2 Biopsiezylindern den Keilbiopsien vorzuziehen, da sie auch tiefere Parenchymanteile und oft auch größere Interlobulararterien enthalten [95].

Sehr häufig finden sich in Spenderorganen durch arterielle Hypertonie verursachte oder auch alterungsbedingte Sklerosen in Blutgefäßen, Glomeruli und im tubulointerstitiellen Raum. An der Universität von North Carolina in Chapel Hill fanden wir in 68% aller „konventionellen" Spenderorgane Zeichen einer Arteriosklerose, die in 19% der Fälle (bei einem Durchschnittsalter von 37 Jahren) moderat bis ausgeprägt war. Chronische Veränderungen des Nierenparenchyms nehmen mit dem Alter zu: Bis zum 40. Lebensjahr sind 54% der Organe hirntoter Spender „normal", wohingegen sich dieser Prozentsatz bei älteren Spendern rasch verringert [127]. Allerdings ist die zunehmende Sklerose des Nierenparenchyms während des Alterungsprozesses kein lineares Phänomen. So fand sich in einer Kohorte von aus Altersgründen als marginal kategorisierten Spenderorganen (Spenderalter 60–75 Jahre) in 57% der Nieren eine nur geringgradige globale Glomerulusverödung von weniger als 10% [228].

Inwieweit und von welchem Schwellenwert ab vorbestehende Parenchymsklerosen und globale Glomerulusverödungen Kontraindikationen für eine Organtransplantation darstellen, ist unklar [190, 198, 199]. Erwiesenermaßen beeinflussen „ausgeprägte" Fibrosen und Arteriosklerosen die Transplantatfunktion und das langfristige Transplantatüberleben [49, 190]. Allerdings können auch solche Spenderorgane in „Alt-für-Alt-" oder Doppeltransplantationsprogrammen von Nutzen sein [236]. Generell gilt für den Pathologen, dass „chronische" Veränderungen in der Niere eine Verwendung als Spenderorgan nicht grundsätzlich ausschließen.

Gegenwärtig gibt es kein spezifisches Scoring-System zur Dokumentation vorbestehender morphologischer Veränderungen des Spenderorgans in „Nullbiopsien". In der Regel werden sklerosierende Läsionen in Arterien und im tubulointerstitiellem Raum mittels Banff-Kriterien von 1997 (cv, ci, ct) kategorisiert [226], die hierfür allerdings nur bedingt geeignet sind, da ein späterer Vergleich zwischen vorbestehenden und nach Transplantation neu aufgetretenen chronischen Läsionen im Banff-Scoring-System nur bedingt möglich ist. Darüber hinaus bleibt im Banff-System auch die Anzahl global verödeter Glomeruli unberücksichtigt.

Neben Vernarbungen kann man in Nullbiopsien auch auf andere Läsionen stoßen. Nierenzellkarzinome (nicht zu verwechseln mit epitheloiden Angiomyolipomen oder seltenen intrarenal gelegenen Nebennieren [72]) sind nur relative Kontraindikationen für die Verwendung einer Niere als Spenderorgan. Organe mit komplett exzedierten, gut differenzierten Nierenzellkarzinomen von <1 cm im Durchmesser tragen ein <0,1% Risiko einer Tumorübertragung auf den Empfänger und Tumoren zwischen 1 cm und 2,5 cm im Durchmesser ein Risiko von 0,1–1% [117, 192]. Nullbiopsien können, besonders nach Hirntrauma des Spenders, in ca. 3% Mikrothromben in glomerulären Kapillarschlingen aufweisen (meist <50% aller Glomeruli), die mit einer verzögerten Nierenfunktion („delayed graft function") assoziiert sind. In der Regel sind die Mikrothromben Zeichen einer disseminierten intravasalen Gerinnung des Spenders. Sie werden im Empfänger rasch lysiert (in einer Studie innerhalb von 8 Tagen) und haben meist keinen Einfluss auf das Langzeittransplantatüberleben [165]. Im Gegensatz hierzu scheinen thrombotische Mikroangiopathien mit typischen chronischen Gefäßwandveränderungen weitestgehend irreversibel zu sein, und sie sind, basierend auf unserer persönlichen Erfahrung in Einzelfällen, mit schlechtem Transplantatüberleben assoziiert. Selten finden sich im Transplantat Cholesterolembolien, die häufig multifokal das Gefäßbett betreffen und wegen ihrer Irreversibilität eine schlechte Prognose anzeigen [254].

Relativ häufig finden sich in Nullbiopsien Zeichen einer klinisch stummen IgA-Glomerulopathie (je nach Studie und geografischer Region in 2% (North Carolina) bis zu 24% (China [121]) der Spendernieren). Lichtoptisch sind die Glomeruli entweder normal oder fallen durch meist geringgradige Mesangiumverbreiterungen

auf; endokapilläre Proliferationen finden sich in der Regel nicht. Die typischerweise mesangialen IgA-Ablagerungen zeigen in der Immunfluoreszenz/Immunhistochemie meist eine geringe bis moderate Färbeintensität; nur äußerst sporadisch finden sich auch IgA-Ablagerungen entlang glomerulärer Kapillarschlingen. Die Glomerulopathie ist für den Transplantatempfänger belanglos, denn die Immunkomplexe werden innerhalb weniger Wochen nach Transplantation resorbiert [121, 252]. Ähnliche Beobachtungen wurden in Einzelfällen auch nach Übertragung von „membranösen Glomerulonephritiden", „Lupus-Nephritis", „membranoproliferativer Glomerulonephritis" und „proliferativen Glomerulonephritiden" gemacht: Die Immunkomplexe wurden nach Transplantation im Empfänger unter Verbesserung der strukturellen glomerulären Veränderungen und guter Langzeitprognose resorbiert [26, 134, 149, 183, 217]. Diese Einzelbeobachtungen sind pathophysiologisch hoch interessant, reichen jedoch nicht aus, um allgemein gültige Richtlinien auszusprechen.

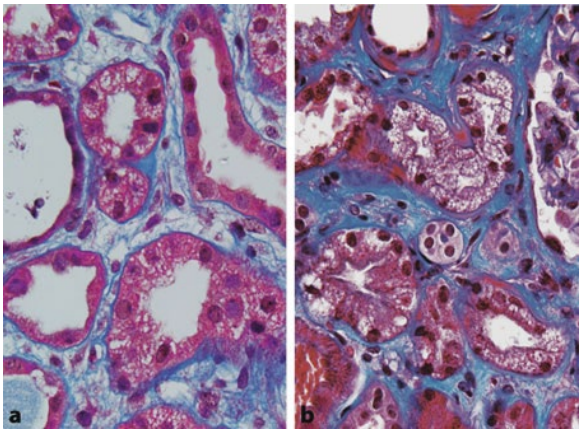



**Abb. 13.16a,b** Akut ischämisch geschädigte Tubuli. **a** Das Zytoplasma des Tubulusepithels enthält Vakuolen unterschiedlicher Größe und Form (nichtisometrische Vakuolisierung). Dieser Befund ist reversibel und sollte nicht mit einer „osmotischen Nephrose" oder „Calcineurin-Inhibitortoxizität" verwechselt werden (s. Abb. 13.25). Das Interstitium ist ödematös und nahezu zellfrei. Trichromfärbung; **b** bei der akuten Calcineurin-Inhibitortoxizität findet sich eine sog. isometrische Vakuolisierung des Zytoplasmas mit gleich großen Vakuolen. Trichromfärbung

## Ischämie- und Reperfusionsschäden nach Organtransplantation

Im Rahmen der Transplantation kommt es unausweichlich zu Ischämien des Spenderorgans. Diese sind bei Lebendspenden in der Regel minimal, können jedoch bei Transplantation von Organen hirntoter Patienten oder von Spendern nach Herzstillstand ausgeprägt sein. Falls der ischämische Schaden zum vorübergehenden Transplantatversagen führt und eine kurzfristige Dialyse erforderlich macht, spricht man von der verzögerten Transplantatfunktion (= „delayed graft function"), wenn das Organ nach Transplantation überhaupt nicht die Funktion aufnimmt, von einer primären Transplantatdysfunktion (= „primary non-function"). Wir fanden eine verzögerte Transplantatfunktion in ca. 20% aller konventionellen Transplantate hirntoter Patienten und in 2% nach Lebendspende; die Rate kann bei Nierentransplantation nach Spenderherzstillstand 80% erreichen [196, 238]. Für den Pathologen ist es wichtig zu wissen, dass der Terminus „Transplantatdysfunktion" symptomatisch geprägt ist; er sagt nichts über die zugrunde liegende Ursache aus. Meist liegt der schlechten Transplantatfunktion nach Organübertragung zwar ein durch Ischämie verursachter, reversibler Tubulusschaden zugrunde (= sog. akute Tubulusnekrose), allerdings können auch früh einsetzende akute Abstoßungen, Calcineurin-Inhibitortoxizitäten oder andere Erkrankungen eine Funktionsbeeinträchtigung verursachen. Zur ätiologischen Abklärung und adäquaten Therapie einer „frühen Transplantatdysfunktion" ist eine Biopsie unumgänglich.

*Morphologisch* ist der durch Ischämie bedingte akute Tubulusschaden oder die sog. akute Tubulusnekrose durch Dilatation des Tubulusapparats, Abflachung des Tubulusepithels, Verlust des Bürstensaums und durch Aktivierung/Vergrößerung der Tubulusepithelzellkerne charakterisiert. Mitosen und auch bona fide Tubulusepithelzellnekrosen finden sich nur relativ selten, Letztere hauptsächlich bei Infarkten (Infarkte können, wenn isoliert auftretend, durch chirurgisch nicht reanastomierte kleine akzessorische Nierenarterien bedingt sein oder in subkapsulären Arealen auch durch „no flow" in transkapsulären Arterien – derartige isolierte Parenchymnekrosen haben auf das Transplantatüberleben in der Regel keinen Einfluss). Tubulusepithelzellen zeigen bei Ischämie typischerweise verschieden große Vakuolen im Zytoplasma (= nichtisometrische Vakuolisierung; Differenzialdiagnose: osmotische Nephrose oder Calcineurin-Inhibitor-assoziierte Toxizität, die morphologisch durch sehr symmetrische und gleich große Tubuluszytoplasmavakuolisierung = isometrische Vakuolisierung gekennzeichnet ist) (Abb. 13.16). Das Interstitium ist meist geringgradig ödematös verbreitert und kann mitunter auch vereinzelte gelapptkernige Granulozyten enthalten, die wahrscheinlich eingesickerten Primärharn aus geschädigten Tubuli angelockt werden. Geschädigte Tubuli enthalten bisweilen gelapptkernige Granulozyten (Abb. 13.17), die nicht verwechselt werden dürfen mit einer durch Bakterien verursachten Pyelonephritis. Nicht selten rupturieren Tubuli und rufen eine fokale, gemischtzellige Entzündungsreaktion unter Ausbildung

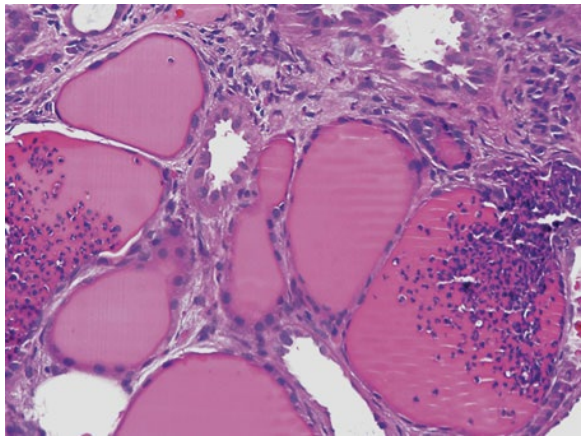


**Abb. 13.17** Geschädigte und in diesem Fall auch atrophe und dilatierte Tubulusanschnitte mit Granulozyten als Zeichen der „Schädigung". Dieser Befund darf nicht mit einer durch Bakterien verursachten Pyelonephritis verwechselt werden

kleiner epitheloidzelliger Granulome hervor. Generell jedoch sind entzündliche Zellinfiltrate im Rahmen des Ischämie-Reperfusionsschadens eher geringgradiger Natur und eine nennenswerte Tubulitis findet sich nicht. Besonders an der Markrindengrenze und im äußeren Nierenmark sind peritubuläre Kapillaren und Vasa recta haufig dilatiert und enthalten Granulozyten, Lymphozyten und Erythrozyten. Generell sind die durch Ischämie bedingten Veränderungen in Arterien und Glomeruli geringgradig und auf „low-flow"-bedingten Kollaps einzelner glomerulärer Kapilarschlingen und Vakuolisierung von medialen glatten Muskelzellen in Arteriolen beschränkt. Immunhistochemisch/immunfluoreszenzmikroskopisch finden sich bei Ischämie-Reperfusionsläsionen keine Ablagerungen des Komplementfaktors C4d entlang von peritubulären Kapillaren (wenn vorhanden, muss an eine antikörper- und/oder auch an eine zellvermittelte Abstoßung gedacht werden).

Pathophysiologisch spielen beim Ischämie-Reperfusionsschaden Entzündungsreaktionen eine Rolle, die initial durch Expression von TLR2-Rezeptoren im Tubulusepithel stimuliert werden könnten [140]. Das Gefäßendothel exprimiert innerhalb von Stunden P-Selectin und VCAM-1 [53]. Im weiteren Verlauf kommt es wahrscheinlich IL-1beta-vermittelt zur Rekrutierung von gelapptkernigen Granulozyten, Komplementaktivierung und vermutlich durch „Cross-Talk" zwischen dem Endothel und T-Lymphozyten (insbesondere CD4-positiven Zellen), Killer-Zellen und Interferon-Gamma zum tubulointerstitiellen Schaden mit verminderter kapillärer Durchflussrate [23, 184]. Die durch Ischämie verursachten morphologischen Veränderungen im Transplantat sind typischerweise reversibel und denen in der Eigenniere ähnlich. Nur Parenchymvernarbungen nach Infarkten und interstitielle Fibrosen im Rahmen von über viele Wochen anhaltender Ischämie sind irreversibel. Ischämien und verzögerte Transplantatfunktion nach Organübertragung sind nicht mit einem erhöhten Abstoßungsrisiko nach Organübertragung assoziiert [295].

## Infektionen des Transplantats

Infektionen, generalisiert oder lokalisiert, sind in immunsupprimierten Transplantatempfängern häufige Komplikationen. Im folgenden Abschnitt beschreiben wir typische Infektionen, die das Nierentransplantat direkt befallen und zu diagnostischen Problemen bei der histologischen Beurteilung einer Biopsie führen können (Tab. 13.4).

### Polyomavirusnephropathie

Polyomaviren sind doppelsträngige DNA-Viren mit ca. 5300 Basenpaaren. Polyomaviren infizieren den menschlichen Organismus im Rahmen einer Primärinfektion im kindlichen Alter und etablieren danach häufig latente, klinisch unauffällige Langzeitinfektionen, insbesondere in den Tubulusepithelzellen der Niere und im Übergangsepithel der ableitenden Harnwege. Veränderungen des Immunstatus, etwa bei Diabetes mellitus, während einer Schwangerschaft oder auch nach Nierentransplantation, können zu selbstlimitierenden und klinisch asymptomatischen Reaktivierungen von Polyomaviren führen, die sich typischerweise mit einer Virurie klinisch erkennbar machen (s. auch unten). Erkrankungen, die durch Polyomaviren ausgelöst werden, finden sich typischerweise in chronisch immunsupprimierten Patienten, wie etwa im Rahmen schwerer AIDS-Erkrankungen (progressive multifokale Leukoenzephalopathie) oder nach Nierentransplantation im Spenderorgan (Polyomavirusnephropathie, PVN) [112, 203, 207]. Eine PVN in Eigennieren ist sehr selten [265].

Die PVN wird meist durch den Polyoma-BK-Virusstamm ausgelöst, in ca. 20% der Fälle vergesellschaftet mit Aktivierung des Polyoma-JC-Virusstamms. Nierenineinfektionen, die ausschließlich durch JC- oder SV-40-Polyomavirusstämme hervorgerufen werden, sind extrem selten [86, 128, 180, 227]. PV vermehren sich in den Zellkernen von intrarenalen Epithelzellen, führen zur Zelllyse und ultimativ zur Freisetzung von ausgereiften Tochtervirionen, meist im Tubuluslumen [202, 203, 270].

Eine PVN kann innerhalb von Tagen oder auch nach Jahren nach Nierentransplantation diagnostiziert werden [207]. Die meisten Fälle treten als Reaktivierung latenter PV-Infektionen im Transplantat unter hoher Immunsuppression mit Tacrolimus und/oder Mycophenolat-Mofetil nach 6–15 Monaten auf [19, 172,

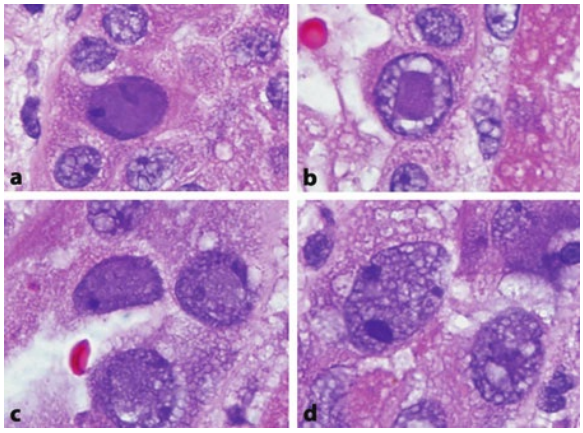



**Abb. 13.18a–d** Polyomavirusnephropathie (PVN). Die PV-Replikation in den Zellkernen von Tubuli ist durch unterschiedliche Viruseinschlusskörper gekennzeichnet: **a** amorph, glasig (häufig), **b** eulenaugenähnlich mit asymmetrischem Halo, **c** fein granulär/vesikulär, **d** grob vesikulär; daneben finden sich zahlreiche Hybridvarianten

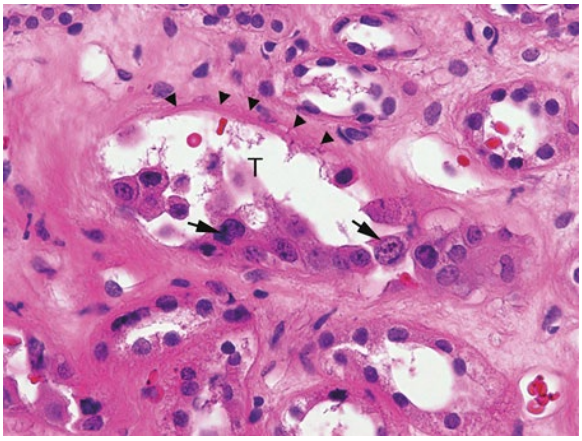



**Abb. 13.19** Floride Polyomavirusnephropathie (PVN-Grad 2). Die PV-Replikation in Tubuli (*T*, Tubuluslumen, *Pfeile* zeigen auf Epithelzellen mit Virusreplikation) führt zur Zelllyse, Denudierung von tubulären Basalmembranen (*Pfeilköpfe*) und zum akuten Tubulusschaden (PVN-Grad 2). Da die tubulären Basalmembranen intakt bleiben, kann eine PVN unter optimalen Bedingungen mit Restitutio ad integrum ausheilen

202, 204, 208]. Klinische Zeichen einer PVN sind uncharakteristisch. Je nach Ausmaß des virusinduzierten Tubulusschadens sieht man Zeichen eines akuten Nierenversagens mit Erhöhung des Serumharnstoffs und -kreatinins. Eine Hämaturie, Proteinurie oder generalisierte Zeichen eines Infekts finden sich typischerweise nicht. Die PVN kann ausheilen oder aber, besonders bei später Diagnosestellung in dem sklerosierenden Spätstadium (PVN-Grad 3), in ca. 50% der Fälle zum Transplantatverlust führen.

Die PVN ist morphologisch definiert. Für die Diagnose muss der histologische Nachweis einer produktiven PV-Infektion im Nierenparenchym (Rinde oder Mark) erbracht werden: entweder lichtmikroskopisch durch Nachweis typischer intranukleärer PV-Einschlusskörper in den Kernen von Epithelzellen und/oder immunhistochemisch/durch In-situ-Hybridisierung und/oder durch den elektronenmikroskopischen Virusnachweis [110, 197, 204, 207].

**Morphologie.** Transplantatnephrektomien aufgrund schwerer chronischer PVN (ohne Zeichen einer akuten Transplantatabstoßung) zeigen eine uncharakteristische diffuse Fibrose und Verschmälerungen der Nierenrinde.

Die PVN ist lichtmikroskopisch in typischen Fällen durch zwei Veränderungen charakterisiert: erstens intranukleäre Viruseinschlusskörper in Nierenepithelzellen und zweitens minimal bis ausgeprägte virusinduzierte akute Tubulusschäden [202, 204]. Intranukleäre PV-Einschlusskörper können verschiedene Phenotypen aufweisen: a) amorph, glasig (häufig), b) eulenaugenähnlich, c) fein granulär/vesikulär, d) grob vesikulär. Daneben finden sich zahlreiche Hybridvarianten (Abb. 13.18). Intranukleäre Einschlusskörper zeigen sich typischerweise in floriden und sklerosierenden Erkrankungsstadien, während Frühformen einer PVN (Grad 1, s. u.) lichtmikroskopisch unauffällig sein können (Achtung: Diagnose in diesen Fällen nur durch die Immunhistochemie oder In-situ-Hybridisierung möglich). Intrazytoplasmatische Viruseinschlüsse finden sich bei PVN nicht. Die PVN ist typischerweise auf den Tubulusapparat der (Transplantat)Niere beschränkt; glomeruläre Kapillarschlingen, Blutgefäße und mesenchymale Zellelemente sind nicht betroffen, und es kommt praktisch nie zu generalisierten systemischen Infekten.

Der viral induzierte Tubulusschaden bestimmt das klinische und histologische Bild der PVN; er kann fokal und minimal oder auch diffus und ausgeprägt sein (Abb. 13.19). In Frühformen der PVN (sog. Erkrankungsgrad 1; s. u.) sind nur wenige Nephrone (typischerweise im Nierenmark) betroffen; intranukleäre Viruseinschlusskörper, akute Tubulusschäden und klinische Zeichen einer Transplantatfunktionsverschlechterung finden sich meist nicht. In einer Vergleichsstudie zeigten Biopsien in 37% der Fälle (15/41) morphologische Zeichen einer PVN in nur einigen der untersuchten Biopsiezylindern [52]; adäquates Biopsiematerial, bestehend aus Rinde und Mark, ist daher zur Diagnosestellung einer PVN unumgänglich. Die PV-Replikation in Tubulusepithelzellen führt zur Zelllyse und somit zum Bild einer virusinduzierten akuten Tubulusnekrose. Da die tubulären Basalmembranen meist nicht zerstört werden, kann es unter optimaler Therapie, d. h. zumeist Absenkung der Immunsup-

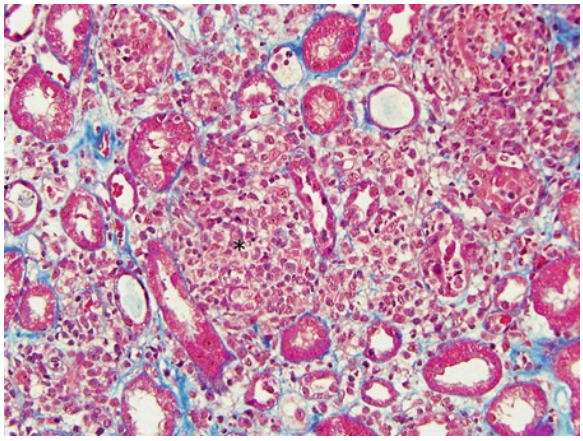


**Abb. 13.20** PVN mit granulomatöser interstitieller Entzündung (*Stern*), bedingt durch Tubulusrupturen und Austreten von Uromodulin (Tamm-Horsfall-Protein). Trichromfärbung

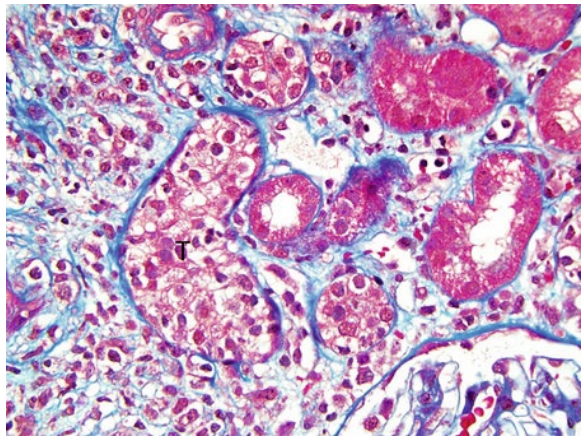


**Abb. 13.21** PVN mit intratubulärer granulomatöser Entzündung. In einigen floriden PVN-Fällen findet sich eine markante Tubulusdilatation (*T*, Tubulus) mit intratubulärer Ansammlung von Epithel- und Entzündungszellen und „Okklusion". Trichrom



pression im nierentransplantierten Patienten, zu einer Regeneration kommen, und Frühformen der PVN können mit Restitutio ad integrum ausheilen. Eine persistierende, über viele Monate andauernde PVN kann zu interstitiellen Fibrosen und Transplantatverlusten führen [202]. Entzündliche interstitielle Infiltrate (in der Rinde und/oder im Mark), meist Lymphozyten, Histiozyten und Plasmazellen, sowie eine Tubulitis finden sich häufig, insbesondere in floriden und sklerosierenden Erkrankungsstadien (Grad 2 und 3); sie sind bisweilen mit interstitiellen, nichtverkäsenden Granulomen vergesellschaftet (Abb. 13.20). Interstitielle Granulome werden wahrscheinlich meist durch Tubulusruptur und Austreten von Uromodulin (Tamm-Horsfall-Protein) in den interstitiellen Raum verursacht. Die PV-assoziierte Tubulitis kann in manchen Fällen bizarre Formen annehmen mit Tubulusdilatationen und intratubulären Ansammlungen von Epithel- und Entzündungszellen, sog. „intratubulären Granulomen" (Abb. 13.21). Interstitielle Plasmazellen und eine Plasmazelltubulitis, insbesondere im Nierenmark, können Zeichen einer PVN sein und sollten weitere Abklärungen einschließlich die Suche nach Viruseinschlusskörpern stimulieren. Frühformen der PVN Grad 1 zeigen häufig keine signifikante Begleitentzündung [203, 206, 207, 209].

In selten Fällen ist die PVN mit einer Transplantatabstoßung assoziiert, die bei Vorliegen einer Transplantatendarteriitis, -glomerulitis oder bei immunhistochemischem Nachweis von C4d entlang peritubulärer Kapillaren diagnostiziert werden kann (Achtung: die Akkumulation von C4d wird nicht durch eine PVN induziert; der C4d-Nachweis ist Zeichen einer AVA). Da die PVN Grad 2 und Grad 3 mit interstitiellen Entzündungen und Tubulitis vergesellschaftet ist, kann das Vorliegen einer rein tubulointerstitiellen zellulären Transplantatabstoßung (Banff-Kategorie 4, Typ 1) nicht mit ausreichender Sicherheit diagnostiziert werden [207, 209, 213, 271].

Um bessere klinische und prognostische Informationen zu erhalten und darüber hinaus auch Studiendaten vergleichbarer zu gestalten, hat die „Banff Working Group on PVN" im Jahre 2013 eine dreigradige PVN-Klassifikation vorgestellt:

- Grad 1 („minimale" PVN-Frühform) – Zeichen von PV-induziertem Tubulusschaden in <1% aller Tubulusanschnitte in Mark und Rinde im Bioptat, interstitielle Rindenfibrose <25%,
- Grad 2 (floride Form) – Zeichen von PV-induziertem Tubulusschaden und Fibrose abweichend von Grad 1 und 3,
- Grad 3 (sklerosierende Spätform) – Zeichen von PV-induziertem Tubulusschaden in >10% aller Tubulusanschnitte in Mark und Rinde im Bioptat, interstitielle Rindenfibrose >25%.

Die Differenzialdiagnose der PVN umfasst hauptsächlich andere produktive virale Erkrankungen der Niere (s. Tab. 13.4). Transplantatabstoßungen (zellulär oder antikörpervermittelt) können mitunter mit einer PVN zusammen auftreten; interstitielle zelluläre Abstoßungen können in PVN Grad 2 und 3 nicht sicher diagnostiziert werden.

Zwecks Diagnosestellung oder -absicherung wird häufig die Immunhistochemie mit einem gegen das SV40-T-Antigen gerichteten Antikörper eingesetzt, der bei Vorliegen einer PVN eine deutliche intranukleäre Färbereaktion in Epithelzellen zeigt (Abb. 13.22). Für die Diagnose PVN Grad 1 reicht es aus, einen einzelnen, kräftig angefärbten Epithelzellkern in Rinde oder Mark zu finden [207]! Wichtig ist zu bedenken, dass eine typische intranukleäre Färbereaktion für das SV40-T-An-

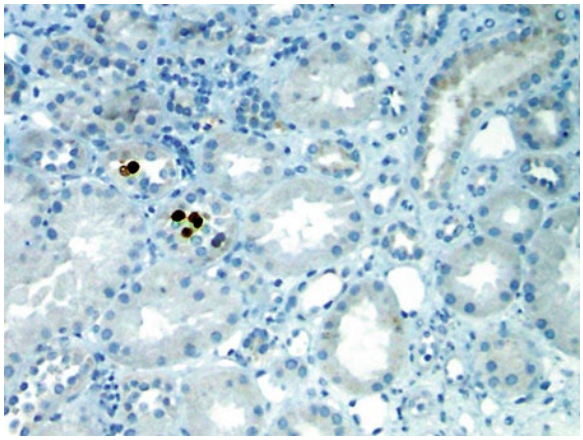


**Abb. 13.22** PVN im frühen Erkrankungsstadium (Grad 1). Immunhistochemischer Nachweis des SV40-T-Antigens („large T antigen") als Ausdruck einer PV-Replikation in einzelnen Epithelzellkernen bei Fehlen einer interstitiellen Begleitentzündung. Eine starke intranukleäre Färbereaktion für das „large PV-T antigen" ist ein Beweis für die PV-Replikation, nicht jedoch für Viruspartikel!

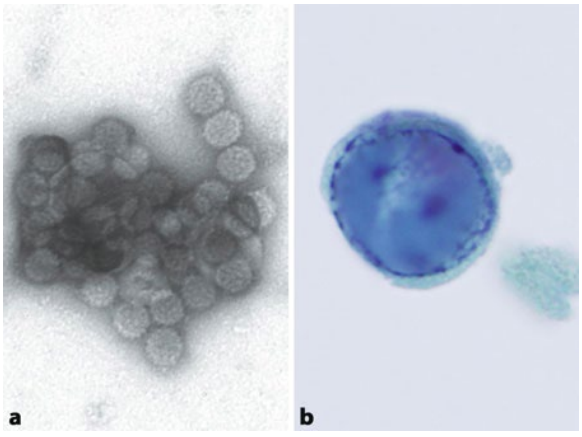



**Abb. 13.23 a** Urinprobe von Patienten mit PVN. In allen PVN-Erkrankungsgraden finden sich im Urin zylinderartige, dreidimensionale, dicht gepackte PV-Aggregate („PV-Haufen" genannt; beachte die Symmetrie und charakteristische Oberflächenstruktur von Polyomaviren sowie die dreidimensionale für „Haufen" typische Aggregation). Negative-staining-Elektronenmikroskopie einer Urinprobe, ×80.000. **b** Bei PV-Aktivierung und Replikation finden sich in der Urinzytologie, Epithelzellen mit intranukleären PV-Einschlusskörpern (hier mit homogenem, glasigem Einschlusskörper), sog. Decoy-Zellen. Papanicolaou-Färbung einer Urinzytologieprobe

tigen nicht Viruspartikel anzeigt, sondern vielmehr die „Proteinmaschinerie", die für die Replikation von PV nötig ist. Deshalb findet sich auch häufig eine Färbereaktionen in lichtmikroskopisch normal erscheinenden Zellkernen (Frühphase der PV-Replikation), während Kerne mit typischen PV-Einschlusskörpern (bestehend aus Virionen) in der Immunhistochemie negativ verbleiben können (Spätphase mit Sistieren der aktiven PV-Replikation). Die Diagnose PVN kann auch durch In-situ-Hybridisierung, mittels Immunhistochemie unter Verwendung von Antikörpern gegen VP1-PV-Kapselproteine oder mittels Elektronenmikroskopie (Nachweis von meist intranukleären Viruspartikeln zwischen 40–50 Nanometer) erstellt werden.

Neu ist in diesem Zusammenhang die nichtinvasive Diagnose einer PVN, die mittels Negative-staining-Elektronenmikroskopie von Urinproben erbracht werden kann [270, 271]. Urinproben zeigen bei PVN pathognomonische, dreidimensionale zylinderartige Aggregate von PV, die in virusinfizierten Tubuli in der Niere ihren Ausgang nehmen. Hohe intratubuläre Uromodulinkonzentrationen (= hohe Tamm-Horsfall-Proteinkonzentrationen) führen wie auch bei anderen Erkrankungen (z. B. Ausbildung von intratubulären Zylindern roter oder weißer Blutkörperchen bei Glomerulonephritiden oder bei Infekten) so auch bei PVN zu intratubulären Aggregaten, d. h. nach Freisetzung von Tochtervirionen in Tubuluslumen zur PV-Verklumpung [201, 271]. Derartige PV-Aggregate (auch „PV-Haufen" genannt) werden mit dem Urin ausgeschwemmt und können mittels Negative-staining-Elektronenmikroskopie leicht innerhalb kürzester Zeit in Urinproben nachgewiesen werden und zur Diagnosesicherung einer PVN beitragen (Abb. 13.23a). Der PV-Haufen-Test hat einen „positive and negative predictive value" für das Vorliegen einer PVN von über 90%, und „PV-Haufen" im Urin sind ausgezeichnete Biomarker einer Erkrankung [271].

Um ein erhöhtes Erkrankungsrisiko von Patienten nach Nierentransplantation zu erkennen, wird klinisch traditionell in regelmäßigen Abständen nach Zeichen einer PV-Aktivierung gesucht, d. h. im Urin nach viruseinschlusskörpertragenden Epithelzellen (sog. „Decoy-Zellen"; Abb. 13.23b), oder mittels quantitativer PCR-Analyse nach einer Polyoma-BK-Virus-„Virämie" oder -„Virurie" [110, 111, 203, 204, 209, 210, 213, 270]. Bei positivem Nachweis besteht ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für eine PVN. Zeichen der PV-Aktivierung sind jedoch nicht pathognomonisch für eine Erkrankung, und die Diagnosesicherung „PVN" muss mittels Biopsie oder einem positiven Urin-PV-Haufen-Test erbracht werden [197, 207, 208, 271]. Im Gegensatz zum PV-Haufen-Nachweis ist der Decoy-Zellennachweis jedoch für eine PVN nicht diagnostisch („positive predictive value" ca. 20–25%, „negative predictive value" ca. 100%).

## Zytomegalieinfektionen

Das Zytomegalievirus (CMV), auch als Humanes Herpesvirus 5 bekannt, ist ein behülltes, doppelsträngiges

DNA-Virus, das zur Familie der Herpesviridae gehört und weltweit verbreitet ist. Ähnlich wie Polyomaviren wird auch CMV nach einer Primärinfektion häufig nicht aus dem Organismus entfernt, sondern verbleibt latent in Progenitorzellen des Knochenmarks. CMV kann bei Schwankungen des Immunstatus ohne klinische Symptome reaktiviert werden und bei Immunsuppression zu Erkrankungen führen. Unter moderner CMV-Prophylaxe nach Transplantation sind CMV-Erkrankungen der Niere heutzutage äußerst rar. Wir haben in unserem Biopsiematerial in den letzten Jahren nur sporadische Fälle einer CMV-Nephritis diagnostiziert. CMV-Infektionen können durch Modulationen des Immunsystems indirekte Effekte auslösen und u. U. akute Abstoßungsreaktionen begünstigen [235, 244].

**Morphologie.** Wenn es in der (Transplantat)Niere zu einer Replikation von CMV kommt, so finden sich typischerweise zytopathische Veränderungen mit intranukleären und intrazytoplasmatischen Einschlusskörpern in Tubulusepithelzellen, Endothelzellen und mitunter auch Podozyten [23, 125]. CMV-infizierte Zellen sind typischerweise vergrößert und zeigen einen „eulenaugenartigen" intranukleären Viruseinschlusskörper, der von einem symmetrischen Halo umgeben ist. Glasige, homogene intranukleäre Einschlüsse sind selten (s. Tab. 13.4). „Klumpige" intrazytoplasmatische Einschlüsse finden sich zumeist in vergrößerten Zellen mit deutlich erkennbaren intranukleären Viruseinschlusskörpern. Die Replikation von CMV in Tubulusepithelzellen ist oft mit einer nodulären mononukleären interstitiellen Begleitentzündung assoziiert. Bisweilen finden sich auch Einschlüsse in Endothelzellen peritubulärer Kapillaren und fokale minimale interstitielle Nekroseherde oder Abszesse [125, 229]. Zytopathische CMV-bedingte Veränderungen in Glomeruli, u. U. mit Ausbildung extrakapillärer Halbmonde, werden nur selten angetroffen; meist sind in diesen Fällen glomeruläre Endothelzellen betroffen und die Läsionen ähneln Glomerulonephritiden [50, 215]. Glomeruläre Entzündungen, ursprünglich als „CMV-assoziierte akute Transplantatglomerulopathie" beschrieben, werden heute, bei fehlender CMV-Replikation in der Niere, als abstoßungsbedingte Transplantatglomerulitis charakterisiert [102, 197, 239, 278]. Das Endothel größerer Arterien vom Arkuatakaliber scheint nur in ausgeprägten Fällen einer CMV-Nephritis mitbetroffen zu sein [229]. Die Differenzialdiagnose einer CMV-Nephritis umfasst hauptsächlich andere produktive virale Erkrankungen der Niere (s. Tab. 13.4).

Zwecks Diagnoseerstellung oder -absicherung wird häufig die Immunhistochemie mit einem gegen das „CMV immediate-early antigen" gerichteten Antikörper eingesetzt, der bei Vorliegen einer CMV-Nephritis eine deutliche intranukleäre und bisweilen auch intrazytoplasmatische Färbereaktion in Epithel- und/oder Endothelzellen aufweist. Die Diagnose kann auch durch In-situ-Hybridisierung oder mittels Elektronenmikroskopie (Nachweis von Viruspartikeln zwischen 150–170 Nanometer im Zytoplasma und/oder in Zellkernen) erstellt werden. PCR-Studien im Biopsiematerial erscheinen weitestgehend ungeeignet, um mittels CMV-DNA-Nachweis die Diagnose einer produktiven CMV-Nephritis zu erbringen und somit zwischen klinisch insignifikanten latenten und klinisch relevanten produktiven Infektionen zu unterscheiden [126, 147]. Produktive CMV-Infektionen und Nephritiden sind typischerweise mit CMV-Virämie assoziiert.

## Adenovirusinfekte

Produktive Adenovirusinfektionen sind äußerst selten [60]. Erkrankungen werden meist durch Adenovirus-Subtypen B1 und B2–7, 11, 34, 35 und 37 bei Immunsuppression ausgelöst. Serotypen 11, 35 und 37 sind häufig mit hämorrhagischen Zystitiden und interstitiellen Nephritiden assoziiert [69, 71, 119]. Produktive Adenovirusinfektionen nach Nierentransplantation sind frühe Komplikationen, die in den ersten Monaten auftreten und im Gegensatz zu PVN mit Allgemeinsymptomen wie etwa Fieber (82%), Hämaturie/Pyurie (94%) oder auch Hodenschmerzen (42%) vergesellschaftet sind [305]. Bei Nierenbeteiligung mit interstitieller Nephritis ist eine renale Dysfunktion mit Erhöhung der Retentionswerte typisch. Obgleich adenovirusinduzierte Nephritiden meist ausgeprägte Entzündungsreaktionen zeigen (s. Tab. 13.4, s. u.) und Therapieansätze mit Cidofovir, IVIG, Ribavirin oder Gancyclovir eher empirischer Natur sind, ist die Prognose einer Adenovirusnephritis oft erstaunlich gut [6, 61, 282, 300]. Watcharananan fand in 17 Patienten mit einem generalisierten Adenovirusinfekt (mit und ohne Nierenbeteiligung), dass Adenoviren innerhalb von 7 Wochen in Urin und Plasma nicht mehr nachweisbar waren und der Infekt, gemessen an den Laborparametern, ausgeheilt war [305]. In einer Nierenrebiopsie konnte die Ausheilung einer Adenovirusnephritis innerhalb von 26 Tagen nachgewiesen werden [71]. Ähnliche Erfahrungen haben auch wir in einem Einzelfall gemacht. Allerdings kann ein generalisierter Adenovirusinfekt auch zu schweren klinischen Komplikationen führen und mitunter tödlich verlaufen.

**Morphologie.** Histologische Veränderungen einer adenovirusinduzierten interstitiellen Nephritis sind in Eigen- und Transplantatnieren beschrieben (s. Tab. 13.4). Es finden sich typischerweise floride, fokal akzentuierte Entzündungsherde meist in der Nierenrinde mit glasigen intranukleären Viruseinschlusskörpern in Tubu-

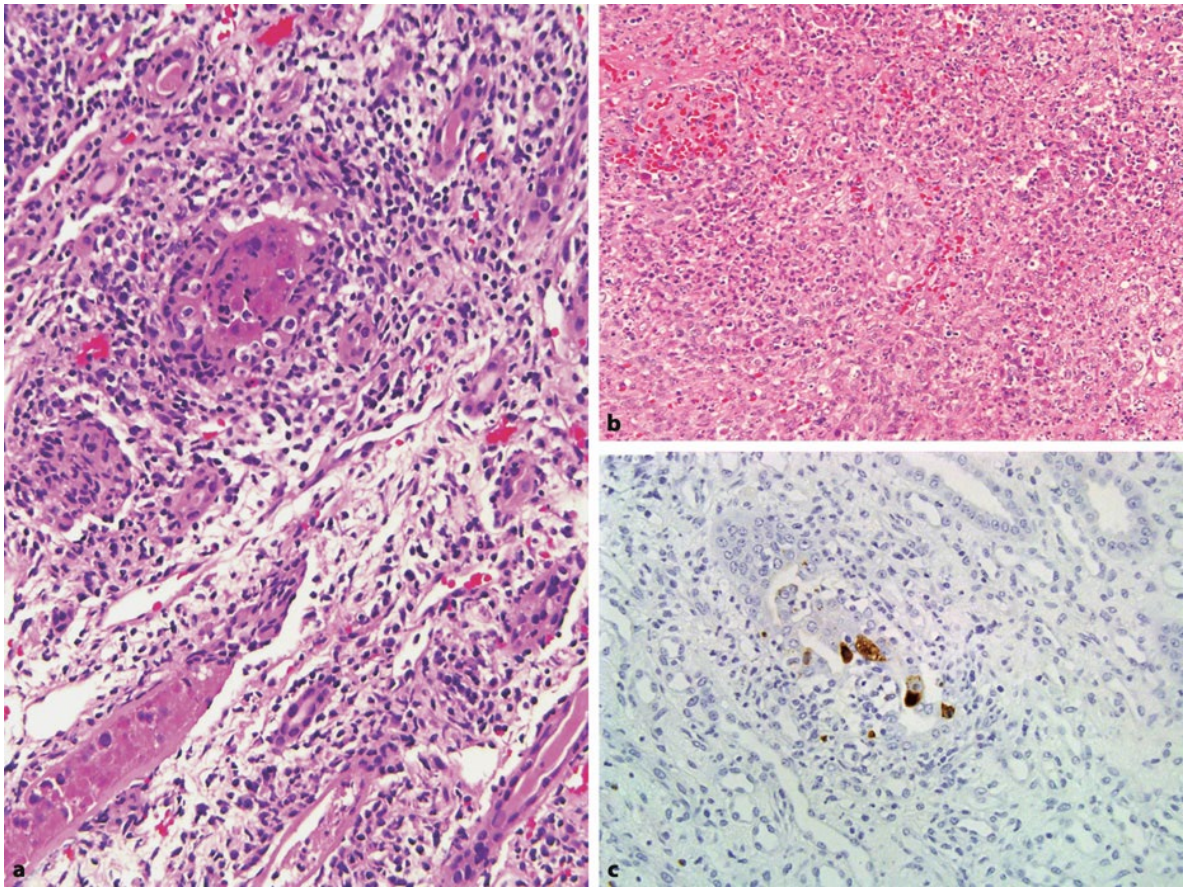



**Abb. 13.24a–c** Adenovirusinfektion der Niere. Produktive Adenovirusinfektionen im Tubulusepithel sind durch ausgeprägte Begleitentzündungen charakterisiert, oft nodulär, granulomatös (**a**) oder auch fokal nekrotisierend (**b**). Die Diagnose lässt sich leicht mittels Immunhistochemie erbringen, die bei Einsatz eines „Antikörper-Cocktails" gegen unterschiedliche Adenovirussubtypen eine kräftige intranukleäre und weniger auch intrazytoplasmatyische Färbereaktion zeigt (**c**). **a** HE-Färbung, **b** HE-Färbung, **c** Immunhistochemie im formalinfixierten und paraffineingebetten Material, Antikörper-Cocktail gegen diverse Adenovisussubtypen

lusepithelzellen, Tubulusnekrosen, interstitielle und peritubuläre Granulome sowie Einblutungen mit intratubulären Zylindern roter Blutkörperchen (Abb. 13.24). Gelapptkernige Granulozyten akkumulieren besonders in nekrotischen Arealen und neben schwer geschädigten Tubuli [6, 119, 137, 197, 272]. Viruseinschlussköper lassen sich in nekrotischen Gewebsarealen mitunter nur schwer ausmachen. Glomeruli und Blutgefäße sind charakteristischerweise von einer produktiven Adenovirusinfektion ausgespart (mit Ausnahme von parietalen glomerulären Epithelzellen) [25]. Selten ist nach Nierentransplantation primär die Harnblase unter Ausbildung einer hämorrhagischen Zystitis betroffen [305, 310].

Die Differenzialdiagnose einer produktiven Adenovirusnephritis umfasst hauptsächlich andere produktive virale Erkrankungen der Niere (s. Tab. 13.4); „Adenovirus" lässt sich – bei Nachweis von Viruseinschlusskörpern – meist aufgrund der schweren Entzündungsreaktion vermuten. Der Komplementfaktor C4d wird entlang peritubulärer Kapillaren im Rahmen einer Infektion nicht gefunden. C4d-Positivität macht differenzialdiagnostisch das Vorliegen einer AVA wahrscheinlich.

Zwecks Diagnosestellung oder -absicherung wird häufig die Immunhistochemie mit einem „Antikörper-Cocktail" gegen verschiedene Adenovirus-Serotypen eingesetzt, die bei Vorliegen einer produktiven Infektion eine starke intranukleäre sowie schwächere intrazytoplasmatische Färbereaktion in Epithelzellen aufweist (s. Abb. 13.24c). Die Diagnose kann auch mittels Elektronenmikroskopie (Nachweis von Viruspartikeln zwischen 70–80 Nanometer im Zytoplasma und/oder in Zellkernen von Epithelzellen) gestellt werden. Negative-staining-Elektronenmikroskopie von Urinproben zeigt bei produktiven Adenovirusinfektionen typischerweise freie Adenoviren; im Gegensatz zur PVN finden sich je-

**Tab. 13.6** Häufigkeit rezidivierender Erkrankungen in Nierentransplantaten und des damit assoziierten Transplantatverlusts [39,148]

| Glomeruläre Erkrankung | Rezidivhäufigkeit [%] | Transplantatverlust [%] |
|---|---|---|
| FSGS | 20–40 | 15–20 |
| Diabetes | >50 | 5 |
| Lupusnephritis | 15–30 | <5 |
| IgA-Nephropathie, Schönlein-Henoch-Purpura | 10–50 | 10 |
| MPGN Typ I | 20–50 | 10–40 |
| MPGN Typ II (Dense Deposit Disease) | 80–100 | 10–20 |
| Membranöse GN | 5–30 | 10–15 |
| ANCA-assoziierte GN | 1–20 | 10 |
| Anti-GBM GN | 0,5–5 | <0,5 |
| Leicht/Schwerkettenerkrankungen | 70–80 | 50–60 |
| Amyloidose | 5–30 | 10–35 |
| Primäre Hyperoxalurie (ohne simultane Lebertransplantation) | 90–100 | 80–100 |
| Atypisches HUS (Shiga-Toxin-negativ) | 30–80 | 40–50 |

*FSGS* Fokal-Segmentale Glomerulosklerose; *GN* Glomerulonephritis

doch keine zylinderartigen Adenovirusaggregate. Produktive Adenovirusinfektionen und Nephritiden sind typischerweise mit Virämie und Virurie assoziiert, die sich mittels PCR leicht nachweisen lassen [305].

## Pyelonephritis

Nierentransplantation ist ein Risikofaktor für eine akute Pyelonephritis, die in ca. 10–16% aller nierentransplantierten Patienten unabhängig vom Geschlecht diagnostiziert wird [68, 269]. Die Diagnose wird meist innerhalb der ersten 12 Monate nach Transplantation klinisch bei typischen Urinbefunden gestellt; eine Diagnosestellung in der Biopsie ist meist ein Zufallsbefund im Rahmen der Abklärung einer Transplantatdysfunktion mit Serumkreatininanstieg. Die Langzeitprognose ist generell gut.

Akute Pyelonephritiden sind histologisch durch einen fokalen Tubulusschaden charakterisiert. Tubulusanschnitte im Mark und/oder in der Rinde sind dilatiert und enthalten zahlreiche gelapptkernige Leukozyten (oft dicht gepackt als Zylinder), die typischerweise auch zwischen einzelnen aktivierten und vergrößerten Epithelzellen und im angrenzenden ödematösen Interstitium angetroffen werden (diagnostische Trias: Granulozyten erstens im Tubuluslumen, zweitens zwischen Epithelzellen und drittens im angrenzenden Interstitium). Der Komplementfaktor C4d ist bei Pyelonephritiden charakteristischerweise entlang peritubulärer Kapillaren immunhistochemisch nicht nachweisbar. Die Differenzialdiagnose schließt einen akuten Tubulusschaden, früh nach Transplantation einen „ischemia-reperfusion injury" oder eine akute AVA ein, Letztere meist „C4d-positiv" und mit sog. peritubulärer Kapillaritis assoziiert. Generell kann jede Form eines Tubulusschadens mit Ansammlung einzelner intratubulärer gelapptkerniger Leukozyten einhergehen, kompakte Zellzylinder gelapptkerniger Leukozyten und die diagnostische „Trias" einer Pyelonephritis finden sich jedoch nicht.

## Rekurrierende und De-novo-Erkrankungen im Nierentransplantat

Die Tatsache, dass rekurrierende und De-novo-Erkrankungen heute zu den häufigsten Ursachen eines Transplantatversagens zählen [58, 59], ist vor allem auf ein deutlich verlängertes Transplantatüberleben zurückzuführen. Eine transplantierte Niere an sich ist kein Krankheitsprozess oder mit anderen Worten: Eine erfolgreich transplantierte Niere in einem adäquat immunsupprimierten Empfänger (d. h. mit niedrigem Abstoßungsrisiko) ist mit zunehmender Dauer nach Transplantation einem ähnlichen Risiko für das Auftreten von Nierenerkrankungen ausgesetzt wie eine nicht transplantierte Niere.

Die histologische Präsentation von rekurrierenden oder De-novo-Erkrankungen im Nierentransplantat ist in der Regel identisch zu jener in Eigennieren. Allerdings werden die Erkrankungen häufiger in Frühstadien oder milderen Formen erfasst, da Transplantatpatienten immunsupprimiert sind, d. h. sich unter präemptiver Therapie für die Mehrzahl der Nierenerkrankungen befinden und meist engmaschig klinisch überwacht werden.

Eine Besonderheit ergibt sich für Transplantatempfänger mit Alport-Syndrom als Grunderkrankung. Aufgrund der genetisch bedingten Abwesenheit endogener Antigene für α3-, α4- und/oder α5-Ketten des Kollagen IV im Empfänger bei Vorhandensein der Antigene im Spenderorgan kann es zur Antikörperbildung gegen diese Basalmembrankomponenten nach Transplan-

tation kommen. Vor diesem Hintergrund entwickeln 3–5% der Alport-Patienten eine De-novo-Anti-Basalmembran-Glomerulonephritis nach Nierentransplantation. Männer sind dabei wesentlich häufiger betroffen als Frauen, da es sich beim Alport-Syndrom um eine autosomal-rezessive, X-chromosomale Erkrankung handelt und Frauen daher in der Regel ein normales Allel der Kollagen-IV-α-Ketten tragen. Patienten mit umfangreichen Deletionen im Kollagen-IV-α5-Gen haben dabei das größte Risiko für eine Anti-Basalmembran-Glomerulonephritis nach Transplantation.

Vor allem bei Patienten mit erhöhtem Risiko für das Auftreten von rekurrierenden (z. B. GN als Grunderkrankung) oder De-novo-Erkrankungen (z. B. Patienten mit Alport-Syndrom) im Nierentransplantat können sequenzielle Protokollbiopsien hilfreich sein, um Erkrankungen frühzeitig zu diagnostizieren und entsprechend zu therapieren [3, 48, 169, 259]. Tabelle 13.6 listet die Verteilung von rekurrierenden Erkrankungen sowie die damit assoziierte Rate an Transplantatverlusten auf [39, 148]). Da bei nur wenigen Nierentransplantatempfängern eine Biopsie zur Diagnosesicherung in ihren versagenden Eigennieren durchgeführt wird, ist es in der Regel nicht zuverlässig möglich, zwischen rekurrierender und de novo glomerulärer Erkrankung im Transplantat zu unterscheiden. Ein frühes (<6 Monate post TX) Auftreten einer glomerulären Erkrankung nach Transplantation spricht jedoch eher für eine rekurrierende als für eine De-novo Erkrankung. Da sich therapeutische Konsequenzen und Prognose zwischen De-novo- und rekurrierenden Erkrankungen nicht wesentlich unterscheiden, wird oft auf eine separate Interpretation und Analyse der entsprechenden Daten verzichtet. Eine multizentrische Studie [28] aus Kanada analysierte eine Kohorte von 2026 Nierentransplantatempfängern, in denen die Grunderkrankung in ihren Eigennieren entweder eine biopsiegesicherte Glomerulonephritis (GN) (36%), eine vermutliche GN (7,8%) oder eine nichtglomeruläre Erkrankung (56%) war. Für die Kohorte war ein lückenloses Follow-up über 15 Jahre verfügbar. Fünf Jahre nach der Transplantation betrug die GN-Prävalenz in dieser Kohorte 5,5%, nach 10 Jahren 10,1%, und nach 15 Jahren 15,7%. Eine Posttransplantations-GN fand sich in 24,3% der Patienten, bei denen in der Eigenniere vor Transplantation eine biopsiegesicherte GN vorlag. Dies war in 11,8% der Patienten mit vermutlicher GN und bei 10,5% der Patienten mit nichtglomerulärer Erkrankung in der Eigenniere der Fall. Signifikante Risikofaktoren für eine Transplantat-GN waren eine GN in der Eigenniere, männliches Geschlecht, niedrigeres Empfängeralter und nichtkaukasische ethnische Herkunft. Das Auftreten einer GN im Transplantat war unabhängig vom immunsuppressiven Protokoll. Auch in dieser Kohorte hatten Patienten mit einer GN im Transplantat ein signifikant reduziertes Transplantatüberleben (10,2 versus 69,7%).

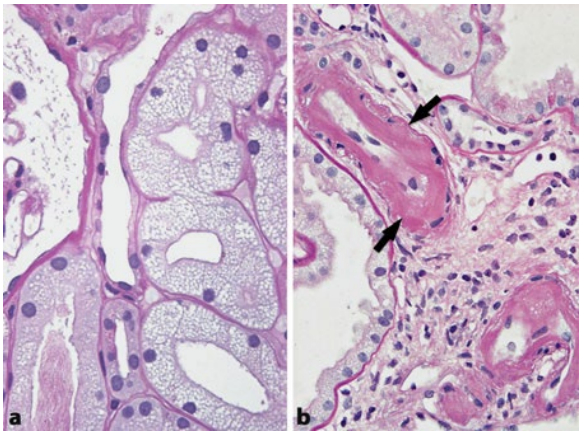



**Abb. 13.25a,b** Akute Calcineurin-Inhibitortoxizität. **a** Isometrische Vakuolisierung in proximalen Tubulusepithelien. **b** Teils transmurale (*Pfeile*) noduläre arterioläre Hyalinose als Hinweis auf eine chronische Calcineurin-Inhibitortoxizität. PAS-Färbung

## Medikamententoxizität

### Renale Calcineurin-Inhibitortoxizität

Die Einführung von Cyclosporin A als Immunsuppressivum Anfang der 80er Jahre führte zu einer wesentlich besseren Beherrschung der Rejektion nach allogener Transplantation. Sein wesentliches Wirkungsprinzip besteht in einer Hemmung der T-Helferzell-Funktion. Insbesondere unterdrückt es bei ihnen die Synthese und Freisetzung von Interleukin 2 und anderen Lymphokinen, die für eine abstoßungsfördernde Immunantwort notwendig sind. Cyclosporin A kann jedoch, und zwar dosisabhängig, zu toxischen, funktionellen und strukturellen Schäden der Niere, der Leber und des Pankreas führen. Klinisch ist seine Nephrotoxizität trotz der seit der Anfangsphase erfolgten Dosisreduktion ein Problem geblieben.

**Morphologie.** Als klassische, zwar nicht spezifische, doch charakteristische morphologische Zeichen eines renalen Cyclosporin-A-Schadens galten eine isometrische Vakuolisierung (mit Vakuolen einheitlicher Größe) des Zytoplasmas proximaler Tubuli (Abb. 13.25a), dort nachweisbare Riesenmitochondrien, tubuläre Einzelzellnekrosen und Mikroverkalkungen sowie eine charakteristische, präglomeruläre Arteriolopathie mit in peripheren Wandschichten nachweisbarem, häufig nodulär abgelagertem hyalinen Material (Abb. 13.25b). Zusätzlich wurden Einzelfälle von thrombotischer Mikroangiopathie mit glomerulären und/oder arteriolären Mikrothromben sowie glomerulären Doppelkonturen in Basalmembranen wie bei einem hämolytisch-urämischen Syndrom beobachtet [176, 179].

In der Zwischenzeit sind diese „klassischen" Cyclosporin-A-Schäden aufgrund der reduzierten, immunologisch ausreichenden Dosierung kaum noch in Transplantatbiopsien zu finden [178]. Dies schließt jedoch eine auch bei dieser verminderten Dosierung vorhandene „funktionelle Toxizität", die vor allem in einer präglomerulären Vasokonstriktion und in einer Störung der proximalen Tubuli besteht, keineswegs aus. Für die präglomeruläre Vasokonstriktion fehlt ein morphologisches Korrelat im Biopsat. Verdächtig auf einen tubulotoxischen Cyclosporin-A-Effekt ist auch heute noch eine bei höherer lichtmikroskopischer oder elektronenmikroskopischer Vergrößerung in Tubulusepithelien nachweisbare diskrete Vesikulierung. Das neuere Immunsuppressivum FK 506 (Tacrolimus) ist strukturell nicht mit dem Cyclosporin A verwandt, hemmt das Immunsystem jedoch in ähnlicher Weise und verhält sich auch hinsichtlich seiner Nephrotoxizität ähnlich.

Kürzlich publizierte Studien zeigen, dass die große Mehrheit der Transplantatverluste entweder auf antikörpervermittelte Abstoßungsreaktion oder rekurrierend/de novo auftretende glomeruläre Erkrankungen (GN) zurückzuführen ist [58, 59, 76]. Überraschenderweise waren T-Zell-vermittelte Abstoßungsreaktionen und chronische Calcineurin-Inhibitortoxizität (CNIT) nur selten die Ursache eines Transplantatverlusts. Die als Zeichen der chronischen CNIT interpretierten morphologischen Läsionen wie arteriolare Hyalinose und streifenförmige kortikale interstitielle Fibrose sind unspezifisch und finden sich in gleicher Weise in anderen Krankheitsprozessen wie Hypertonie, Diabetes und mit zunehmendem Spenderalter. Vor diesem Hintergrund sind historische Daten zur chronischen CNIT unter heutiger Dosierung und bei zunehmender Verwendung von älteren, mehr vorgeschädigten Spendern nur noch eingeschränkt zutreffend. Zweifelsohne sind CNI nephrotoxisch, jedoch sind sie in heutiger Dosierung nur noch sehr selten für einen vorzeitigen Transplantatverlust verantwortlich. In der großen Mehrheit der versagenden Transplantate mit morphologischen Zeichen, die auch im Zusammenhang mit einer CNIT beobachtet werden können, finden sich andere, weitaus schwerwiegendere Krankheitsprozesse (z. B. rekurrierende GN), die das Transplantatversagen primär erklären [58, 59].

Neben der dominierenden CNI-Toxizität können in Transplantaten alle nephrotoxischen Medikamente gleichartige Schäden verursachen, wie sie in nativen Nieren zu beobachten sind. Auch die damit einhergehenden morphologischen Veränderungen, i. d. R. akute Tubulusepithelschäden, sind identisch in Transplantaten. In Fällen von akuter, medikamenteninduzierter interstitieller Nephritis kann die Differenzialdiagnose zur akuten zellulären Abstoßung sehr schwer bis unmöglich sein. Dies ist jedoch klinisch meist von untergeordneter Relevanz, da die Behandlung mittels Steroide identisch ist.

## Neoplasie nach Nierentransplantation

Aufgrund der notwendigen chronischen Immunsuppression sind Transplantationspatienten generell einem erhöhtem Tumorrisiko ausgesetzt. Allerdings zeigten neuerliche Analysen von umfangreichen Tumorregistern, dass die Malignommortalität von Nierentransplantierten trotz einer erhöhten Tumorinzidenz im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht signifikant höher ist [131]. Es entwickeln jedoch signifikant mehr junge Patienten Tumoren nach Transplantation, wobei nichtmelanozytäre Hauttumoren (Basalzellkarzinome und Plattenepithelikarzinome einschließlich der Lippe), Nierenzellkarzinome (vor allem der verbliebenen Eigennieren und sehr selten der Transplantatniere) und posttransplantäre lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD) am häufigsten und zahlreicher als in der Normalbevölkerung beobachtet werden [306]. Tumoren der Haut nach Nierentransplantation sind meist assoziiert mit humanen Papillomaviren, während das erhöhte Risiko für Karzinome der Eigennieren im Wesentlichen auf die oft vor Transplantation erfolgte Langzeit-Dialysebehandlung zurückzuführen ist.

## Posttransplantationslymphoproliferative Erkrankung (PTLD)

**Pathogenese.** Eine unter Immunsuppression begünstigte virusassoziierte Tumorgenese ist vor allem relevant für das gehäufte Auftreten von PTLD nach Nierentransplantation. Lymphoproliferative Erkrankungen assoziiert mit Epstein-Barr-Virus- (EBV-)Infektion sind bei weitem die häufigste Form von PTLD (70%) nach Nierentransplantation und bei Immunsupprimierten generell [284]. Die Transplantation eines EBV-positiven Spenderorgans in einen seronegativen Empfänger stellt dabei eine Hochrisikokonstellation für das Auftreten einer PTLD dar [294]. Darüber hinaus steigt das Risiko für eine PTLD mit dem Grad der Immunsuppression. Nierentransplantatempfänger haben dabei das niedrigste Risiko mit <1%, gefolgt von Herztransplantierten (1–2%) und Herz-Lungen-Transplantierten sowie Patienten mit intestinalen Transplantaten (5–10%). Transplantierte Kinder haben eine fünf- bis zehnfach höhere PTLD-Inzidenz als Erwachsene aufgrund der höheren Rate an EBV-Primärinfektionen in der pädiatrischen Population.

**Makroskopie und klinische Präsentation.** In der Mehrzahl der Fälle treten PTLDs in extranodalen Lokalisationen außerhalb des Transplantats auf. Interessanterweise ist die Transplantatniere häufiger bei nierentransplantierten Patienten involviert (14%) als bei

**Tab. 13.7** Histologische Kategorien und Subtypen von PTLD

| PTLD-Kategorie und histologischer Subtyp | Häufigkeit | Charakteristika |
|---|---|---|
| Frühe Läsionen<br>– Plasmazellhyperplasie<br>– Infektiöse mononukleoseähnliche PTLD | <5% | EBV positive B-Zell-Proliferation, bestehend aus verschiedenen B-Zell-Klonen. Erhalt der morphologischen Architektur der Ausgangsorgane mit mononukleoseähnlichem Bild. Häufig bei Kindern und seronegativen Erwachsenen |
| Polymorphe PTLD | 10-20% | Fortgeschritteneres Stadium der frühen Läsionen mit poly- und oligoklonaler B-Zell-Proliferation (Immunoblasten, Plasmazellen und lymphoide Reifungsstufen) und partieller EBV-Positivität. Die morphologische Architektur der Ausgangsorgane (Niere häufig betroffen) ist gestört oder aufgehoben. Häufig nach EBV-Primärinfektion (Kinder) |
| Monomorphe PTLD | | Häufig monoklonal und EBV-negativ |
| – B-Zell-PTLD | >60% | Klassifikation identisch zur WHO-Klassifikation für B-Zell-Lymphome: Häufigste Manifestation als diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, seltener als Burkitt/Burkitt-ähnliches Lymphom, plasmazytoides B-Zell-Lymphom |
| – T-Zell-PTLD | <5% | Klassifikation identisch zur WHO-Klassifikation für T-Zell-Lymphome, inklusive NK-Zell-Lymphome: Häufigste Manifestation als peripheres T-Zell-Lymphom – nicht weiter spezifiziert oder hepatosplenisches T-Zell-Lymphom |
| Klassisches Hodgkin-Lymphom | <5% | Zeigt typische Hodgkin- und/oder Reed-Sternberg-Zellen und findet sich häufiger in nierentransplantierten Patienten als in Empfängern anderer Transplantate |

Herztransplantierten (<1%). Wobei anderseits bei herztransplantierten Patienten das Herz (15–20%) häufiger involviert ist als die Niere (5–7%), was darauf hinweist, dass die Immunreaktion im Transplantat möglicherweise eine Rolle im Auftreten von PTLD spielt [8].

Die Patienten fallen meist durch eine klassische B-Symptomatik mit Schwäche, Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß auf. In Fällen einer EBV-assoziierten PTLD wird die Klinik häufig durch ein Mononukleoseähnliches Bild mit Fieber, Schwäche, Pharyngitis/Laryngitis und Lymphadenopathie dominiert. Bei Infiltration des Nierentransplantats ist dieses makroskopisch geschwollen und zeigt eine verwaschene Mark-Rinden-Grenze. Meist werden PTLD-Infiltrate bereits in der Bildgebung erfasst. Gelegentlich erfolgt die Erstdiagnose jedoch in der Transplantatbiopsie bei klinischer Funktionsverschlechterung als Indikation für die Biopsie.

**Mikroskopie.** Gemäß der WHO-Klassifikation unterscheidet man vier Kategorien von PTLD – frühe Läsionen, polymorphe PTLD, monomorphe PTLD und klassisches Hodgkin-Lymphom –, die wiederum verschiedene histologische Subtypen umfassen [284, 294] (Tab. 13.7). Die histologische Subtypisierung von PTLDs folgt im Wesentlichen der WHO-Klassifikation für lymphoproliferative Erkrankungen in nichtimmunsupprimierten Patienten.

**Immunhistochemie und Zusatzdiagnostik.** Fälle mit Verdacht auf eine PTLD sollten in Analogie zur Immunophänotypisierung von lymphoproliferativen Erkrankungen in nichtimmunsupprimierten Patienten aufgearbeitet werden und ggf. zur konsiliarischen Begutachtung an entsprechende Referenzzentren versandt werden. In jedem Fall sollten die Zusatzuntersuchungen Färbungen und/oder In-situ-Hybridisierungen für EBV-assoziierte Proteine/codierte RNA sowie Kappa- und Lambda-Leichtketten umfassen. Ebenfalls sind Leicht- und Schwerketten-Gen-Rearrangement-Analysen mittels PCR zum Klonalitätsnachweis sowie zusätzliche zytogenetische und molekularpathologische Subtypisierungen angezeigt.

**Differenzialdiagnose.** Die wesentliche Differenzialdiagnose zur PTLD ist eine T-Zell-vermittelte Abstoßungsreaktion. PTLD-Infiltrate können in der transplantierten Niere mit Tubulitis, Kapillaritis und Endarteriitis einhergehen. Eine monomorphe Zellpo-

pulation im Infiltrat ist verdächtig auf eine PTLD, während Abstoßungsreaktionen meist eine Mischpopulation aus Makrophagen, Lymphozyten und gelegentlich Eosinophilen zeigen. Eine immunhistochemische Untersuchung mit Antikörpern gegen CD3, CD20, CD79a und CD68 kann in der Regel den Verdacht auf eine PTLD ausräumen.

Eine weitere Differenzialdiagnose ergibt sich aus floriden Polyomavirusinfektionen, die mit Infiltraten von aktivierten, blastären lymphoiden Zellen einhergehen können, wie sie sich auch in großzelligen Lymphomen finden. Meist ist jedoch das Infiltratbild nicht monomorph und in Fällen von PTLD fehlen die typischen virusindizierten zytopathischen Effekte in Tubulusepithelien. Eine immunhistochemische Färbung auf virussassoziierte Proteine, z. B. SV40, erlaubt in der Regel die differenzialdiagnostische Abklärung.

**Prognose und Therapie.** Die Gesamtmortalität für PTLDs liegt bei 40–60% [284]. Die Stadieneinteilung der PTLD erfolgt analog der Ann-Arbor-Klassifikation für klassische Non-Hodgkin-Lymphome. Ein fortgeschrittenes klinisches Stadium gilt als negativer Prognosefaktor. Ebenfall mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind: monoklonale und monomorphe PTLD, T-Zell-PTLD, Fehlen einer EBV-Assoziation, ZNS-Beteiligung, Auftreten der PTLD spät nach Transplantation.

Frühe Läsion können in der Regel allein durch Reduktion der Immunsuppression therapeutisch beherrscht werden und zeigen eine rasche Regression. In Einzelfällen mit kleinen, umschriebenen Läsionen können chirurgische Resektionen oder lokale Bestrahlungen kurativ sein. Signifikante therapeutische Fortschritte konnten mit der Anwendung von Anti-CD20-Antikörpern in Fällen von B-Zell-PTLDs erzielt werden. Die meisten fortgeschrittenen PTLDs werden mit einer Kombination aus Chemotherapie (Lymphomprotokolle) und antiviralen Therapien bei gleichzeitiger Reduktion der Immunsuppression behandelt [294], wobei eine erhebliche Reduktion der Immunsuppression das Risiko für zell- und antikörpervermittelte Abstoßungsreaktionen und die damit verbundene Mortalität erhöht.



## Literatur


1. Ahmed T, Senzel L (2012) The role of therapeutic apheresis in the treatment of acute antibody-mediated kidney rejection. J Clin Apher 27:173–177
2. Al-Aly Z, Reddivari V, Moiz A, Balasubramanian G, Cortese GM, Salinas-Madrigal L, Bastani B (2008) Renal allograft biopsies in the era of C4d staining: the need for change in the Banff classification system. Transpl Int 21:26–275
3. Amer H, Fidler ME, Myslak M, Morales P, Kremers WK, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG (2007) Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival. Am J Transplant 7:2748–2756
4. Aquino-Dias EC, Joelsons G, da Silva DM, Berdichevski RH, Ribeiro AR, Veronese FJ, Goncalves LF, Manfro RC (2008) Non-invasive diagnosis of acute rejection in kidney transplants with delayed graft function. Kidney Int 73:877–884
5. Arnold ML, Zacher T, Dechant M, Kalden JR et al (2004) Detection and specification of noncomplement binding anti-HLA alloantibodies. Hum Immunol 65:1288–1296
6. Asim M, Chong-Lopez A, Nickeleit V (2003) Adenovirus infection of a renal allograft. Am J Kidney Dis 41:696–701
7. Baker RJ, Hernandez-Fuentes MP, Brookes PA, Chaudhry AN, Cook HT, Lechler RI (2001) Loss of direct and maintenance of indirect alloresponses in renal allograft recipients: implications for the pathogenesis of chronic allograft nephropathy. J Immunol 167:7199–7206
8. Bakker NA, van Imhoff GW, Verschuuren EA, van Son WJ (2007) Presentation and early detection of post-transplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. Transplant Int 20:207–218
9. Bartel G, Regele H, Wahrmann M, Huttary N, Exner M, Hörl WH, Böhmig GA (2008) Posttransplant HLA alloreactivity in stable kidney transplant recipients-incidences and impact on long-term allograft outcomes. Am J Transplant 8:2652–2660
10. Bartel G, Wahrmann M, Regele H, Kikic Z, Fischer G, Druml W, Muhlbacher F, Böhmig GA (2010) Peritransplant immunoadsorption for positive crossmatch deceased donor kidney transplantation. Am J Transplant 10:2033–2042
11. Batal I, Azzi J, El-Haddad N, Riella LV, Lunz JG 3rd, Zeevi A, Sasatomi E, Basu A, Tan H, Shapiro R, Randhawa P (2012) Immunohistochemical markers of tissue injury in biopsies with transplant glomerulitis. Hum Pathol 43:69–80
12. Bates WD, Davies DR, Welsh K, Gray DW, Fuggle SV, Morris PJ (1999) An evaluation of the Banff classification of early renal allograft biopsies and correlation with outcome. Nephrol Dial Transplant 14:2364–2369
13. Battegay EJ, Mihatsch MJ, Mazzucchelli L, Zollinger HU, Gudat F, Thiel G, Heitz PU (1988) Cytomegalovirus and kidney. Clin Nephrol 30:239–247
14. Becker LE, Susal C, Morath C (2013) Kidney transplantation across HLA and ABO antibody barriers. Curr Opin Organ Transplant 18:445–454
15. Bestard O, Cruzado JM, la Franquesa M, Grinyo JM (2010) Biomarkers in renal transplantation. Curr Opin Organ Transplant 15:467–473

16. Bestard O, Cruzado JM, Mestre M, Caldes A, Bas J, Carrera M, Torras J, Rama I, Moreso F, Seron D, Grinyo JM (2007) Achieving donor-specific hyporesponsiveness is associated with FOXP3+ regulatory T cell recruitment in human renal allograft infiltrates. J Immunol 179:4901–4909
17. Bishop GA, Hall BM, Duggin GG, Horvath JS, Sheil AG, Tiller DJ (1986) Immunopathology of renal allograft rejection analyzed with monoclonal antibodies to mononuclear cell markers. Kidney Int 29:708–717
18. Bishop GA, Hall BM, Waugh J, Philips J, Horvath JS, Duggin GG, Johnson JR, Sheil AG, Tiller DJ (1986) Diagnosis of renal allograft rejection by analysis of fine-needle aspiration biopsy specimens with immunostains and simple cytology. Lancet 2:645–650
19. Bohl DL, Storch GA, Ryschkewitsch C, Gaudreault-Keener M, Schnitzler MA, Major EO, Brennan DC (2005) Donor origin of BK virus in renal transplantation and role of HLA C7 in susceptibility to sustained BK viremia. Am J Transplant 5:2213–2221
20. Böhmig G, Regele H (2003) Diagnosis and treatment of antibody-mediated kidney allograft rejection. Transplant Int 16:773–787
21. Böhmig GA, Exner M, Habicht A, Schillinger M, Lang U, Kletzmayr J, Saemann MD, Hörl WH, Watschinger B, Regele H (2002) Capillary C4d deposition in kidney allografts: a specific marker of alloantibody-dependent graft injury. J Am Soc Nephrol 13:1091–1099
22. Böhmig GA, Regele H, Säemann MD, Exner M, Druml W, Kovarik J, Hörl WH, Zlabinger GJ, Watschinger B (2000) Role of humoral immune reactions as target for antirejection therapy in recipients of a spousal-donor kidney graft. Am J Kidney Dis 35:667–673
23. Bonventre JV, Zuk A (2004) Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? Kidney Int 66:480–485
24. Bröcker V, Pfaffenbach A, Habicht A, Chatzikyrkou C, Kreipe HH, Haller H, Scheffner I, Gwinner W, Zilian E, Immenschuh S, Schwarz A, Horn PA, Heinemann FM, Becker JU (2013) Beyond C4d: the ultrastructural appearances of endothelium in ABO-incompatible renal allografts. Nephrol Dial Transplant 28:3101–3109
25. Bruno B, Zager RA, Boeckh MJ, Gooley TA, Myerson DH, Huang ML, Hackman RC (2004) Adenovirus nephritis in hematopoietic stem-cell transplantation. Transplantation 77:1049–1057
26. Brunt EM, Kissane JM, Cole BR, Hanto DW (1988) Transmission and resolution of type I membranoproliferative glomerulonephritis in recipients of cadaveric renal allografts. Transplantation 46:595–598
27. Cecka JM (2011) Current methodologies for detecting sensitization to HLA antigens. Curr Opin Organ Transplant 16:398–403
28. Chailimpamontree W, Dmitrienko S, Li G, Balshaw R, Magil A, Shapiro RJ, Landsberg D, Gill J, Keown PA (2009) Probability, predictors, and prognosis of post-transplantation glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 20:843–851
29. Chakera A, Dyar OJ, Hughes E, Bennett S, Hughes D, Roberts IS (2011) Detection of polyomavirus BK reactivation after renal transplantation using an intensive decoy cell surveillance program is cost-effective. Transplantation 92:1018–1023
30. Chandraker A (1999) Diagnostic techniques in the work-up of renal allograft dysfunction--an update. Curr Opin Nephrol Hypertens 8:723–728
31. Chatterjee P, Mathur SR, Dinda AK, Guleria S, Mahajan S, Iyer VK, Arora VK (2012) Analysis of urine sediment for cytology and antigen expression in acute renal allograft rejection: an alternative to renal biopsy. Am J Clin Pathol 137:816–824
32. Chowdhury P, Hernandez-Fuentes MP (2013) Non-invasive biomarkers to guide management following renal transplantation: the need for a multiplatform approach. Curr Opin Organ Transplant 18:1–5
33. Christiaans MH, Overhof R, ten Haaft A, Nieman F, van Hooff JP, van den Berg-Loonen EM (1996) No advantage of flow cytometry crossmatch over complement-dependent cytotoxicity in immunologically well-documented renal allograft recipients. Transplantation 62:1341–1347
34. Cicora F, Paz M, Mos F, Roberti J (2013) Use of bortezomib to treat anti-HLA antibodies in renal transplant patients: A single-center experience. Transpl Immunol 29:7–10
35. Cohen D, Colvin RB, Daha MR, Drachenberg CB, Haas M, Nickeleit V, Salmon JE, Sis B, Zhao MH, Bruijn JA, Bajema IM (2012) Pros and cons for C4d as a biomarker. Kidney Int 81:628–639
36. Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, Williams WW, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB, Colvin RB (1999) Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. J Am Soc Nephrol 10:2208–2214
37. Colombo MB, Haworth SE, Poli F, Nocco A, Puglisi G, Innocente A, Serafini M, Messa P, Scalamogna M (2007) Luminex technology for anti-HLA antibody screening: evaluation of performance and of impact on laboratory routine. Cytometry B Clin Cytom 72:465–471
38. Colvin RB (2007) Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. J Am Soc Nephrol 18:1046–1056
39. Colvin RB (2011) Diagnostic pathology. Kidney diseases. Amirsys, Salt Lake City, Utah

40. Colvin RB, Cohen AH, Saiontz C, Bonsib S, Buick M, Burke B, Carter S, Cavallo T, Haas M, Lindblad A, Manivel JC, Nast CC, Salomon D, Weaver C, Weiss M (1997) Evaluation of pathologic criteria for acute renal allograft rejection: reproducibility, sensitivity, and clinical correlation. J Am Soc Nephrol 8:1930–1941
41. Colvin RB, Smith RN (2005) Antibody-mediated organ-allograft rejection. Nat Rev Immunol 5:807–817
42. Corey HE (1997) Urine cytology: an underused method to diagnose acute renal allograft rejection. Pediatr Nephrol 11:226–230
43. Corey HE, Alfonso F, Hamele-Bena D, Greenstein SM, Schechner R, Tellis V, Geva P, Koss LG (1997) Urine cytology and the diagnosis of renal allograft rejection. II. Studies using immunostaining. Acta Cytol 41:1742–1746
44. Cosio FG, Grande JP, Wadei H, Larson TS, Griffin MD, Stegall MD (2005) Predicting subsequent decline in kidney allograft function from early surveillance biopsies. Am J Transplant 5:2464–2472
45. Cosio FG, Pelletier RP, Sedmak DD (1999) Predictive value of histopathology and function on outcome of renal allografts after acute rejection. Transplant Proc 31:261–263
46. Cosio FG, Pelletier RP, Sedmak DD, Falkenhain ME, Henry ML, Elkhammas EA, Davies EA, Bumgardner GL, Ferguson RM (1999) Pathologic classification of chronic allograft nephropathy: pathogenic and prognostic implications. Transplantation 67:690–696
47. Crew RJ, Ratner LE (2010) ABO-incompatible kidney transplantation: current practice and the decade ahead. Curr Opin Organ Transplant 15:526–530
48. Dabade TS, Grande JP, Norby SM, Fervenza FC, Cosio FG (2008) Recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation: a surveillance biopsy study. Am J Transplant 8:1318–1322
49. De Vusser K, Lerut E, Kuypers D, Vanrenterghem Y, Jochmans I, Monbaliu D, Pirenne J, Naesens M (2013) The predictive value of kidney allograft baseline biopsies for long-term graft survival. J Am Soc Nephrol 24:1913–1923
50. Detwiler RK, Singh HK, Bolin P Jr., Jennette JC (1998) Cytomegalovirus-induced necrotizing and crescentic glomerulonephritis in a renal transplant patient. Am J Kidney Dis 32:820–824
51. Dooper IM, Bogman MJ, Hoitsma AJ, Maass CN, Vooijs PG, Koene RA (1991) Immunocytology of urinary sediments as a method of differentiating acute rejection from other causes of declining renal graft function. Transplantation 52:266–271
52. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH, Wali R, Crowder C, Nogueira J, Cangro CB, Mendley S, Mian A, Ramos E (2004) Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load. Am J Transplant 4:2082–2092
53. Dragun D, Hoff U, Park JK, Qun Y, Schneider W, Luft FC, Haller H (2000) Ischemia-reperfusion injury in renal transplantation is independent of the immunologic background. Kidney Int 58:2166–2177
54. Dummer CD, Carpio VN, Goncalves LF, Manfro RC, Veronese FV (2012) FOXP3+ regulatory T cells: from suppression of rejection to induction of renal allograft tolerance. Transpl Immunol 26:1–10
55. Dupuy A, Simon RM (2007) Critical review of published microarray studies for cancer outcome and guidelines on statistical analysis and reporting. J Natl Cancer Inst 99:147–157
56. Duquesnoy RJ, Marrari M, da SousaLC M, de Barroso MJR et al (2013) 16th IHIW: A Website for Antibody-Defined HLA Epitope Registry. Int J Immunogenet 40:54–59
57. Einecke G, Reeve J, Sis B, Mengel M, Hidalgo L, Famulski KS, Matas A, Kasiske B, Kaplan B, Halloran PF (2010) A molecular classifier for predicting future graft loss in late kidney transplant biopsies. J Clin Invest 120:1862–1872
58. Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG, Kaplan B, Halloran PF (2009) Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. Am J Transplant 9:2520–2531
59. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, Cosio FG (2009) Identifying specific causes of kidney allograft loss. Am J Transplant 9:527–535
60. Emovon OE, Chavin J, Rogers K, Self S (2004) Adenovirus in kidney transplantation: an emerging pathogen? Transplantation 77:1474–1475
61. Emovon OE, Lin A, Howell DN, Afzal F, Baillie, Rogers J, Baliga PK, Chavin K, Nickeleit V, Rajagapalan PR, Self S (2003) Refractory adenovirus infection after simultaneous kidney-pancreas transplantation: successful treatment with intravenous ribavirin and pooled human intravenous immunoglobulin. Nephrol Dial Transplant 18:2436–2438
62. Fahim T, Böhmig GA, Exner M, Huttary N, Kerschner H, Kandutsch S, Kerjaschki D, Brambock A, Nagy-Bojarszky K, Regele H (2007) The cellular lesion of humoral rejection: predominant recruitment of monocytes to peritubular and glomerular capillaries. Am J Transplant 7:385–393
63. Fehr T, Gaspert A (2012) Antibody-mediated kidney allograft rejection: therapeutic options and their experimental rationale. Transpl Int 25:623–632
64. Fehr T, Rusi B, Fischer A, Hopfer H, Wuthrich RP, Gaspert A (2009) Rituximab and intravenous immunoglobulin treatment of chronic antibody-mediated kidney allograft rejection. Transplantation 87:1837–1841
65. Fehr T, Stussi G (2012) ABO-incompatible kidney transplantation. Curr Opin Organ Transplant 17:376–385

66. Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, Burkhardt K, Weiss M, Riethmuller G, Land W, Albert E (1993) Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. Kidney Int 43:1333–1338
67. Fidler ME, Gloor JM, Lager DJ, Larson TS, Griffin MD, Textor SC, Schwab TR, Prieto M, Nyberg SL, Ishitani MB, Grande JP, Kay PA, Stegall MD (2004) Histologic findings of antibody-mediated rejection in ABO blood-group-incompatible living-donor kidney transplantation. Am J Transplant 4:101–107
68. Fiorante S, Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Morales JM, San-Juan R, Andres A, Otero JR, Aguado JM (2011) Acute graft pyelonephritis in renal transplant recipients: incidence, risk factors and long-term outcome. Nephrol Dial Transplant 26:1065–1073
69. Florescu MC, Miles CD, Florescu DF (2013) What do we know about adenovirus in renal transplantation? Nephrol Dial Transplant 28:2003–2010
70. Franzese O, Mascali A, Capria A, Castagnola V, Paganizza L, Di Daniele N (2013) Regulatory T cells in the immunodiagnosis and outcome of kidney allograft rejection. Clinical and Developmental Immunology 2013:852395 doi:10.1155/2013/852395 (7 p.)
71. Friedrichs N, Eis-Hubinger AM, Heim A, Platen E, Zhou H, Buettner R (2003) Acute adenoviral infection of a graft by serotype 35 following renal transplantation. Pathol Res Pract 199:565–570
72. Fromer DL, Birkhoff JD, Hardy MA, Benvenisty AI, Bennett B, Benson MC (2001) Bilateral intrarenal adrenal glands in cadaveric donor kidneys resembling renal cell carcinoma on intraoperative frozen section. J Urol 166:1820–1821
73. Furness PN, Philpott CM, Chorbadjian MT, Nicholson ML, Bosmans JL, Corthouts BL, Bogers JJ, Schwarz A, Gwinner W, Haller H, Mengel M, Seron D, Moreso F, Canas C (2003) Protocol biopsy of the stable renal transplant: a multicenter study of methods and complication rates. Transplantation 76:969–973
74. Galante NZ, Camara NO, Kallas EG, Salomao R, Pacheco-Silva A, Medina-Pestana JO (2006) Noninvasive immune monitoring assessed by flow cytometry and real time RT-PCR in urine of renal transplantation recipients. Transpl Immunol 16:73–80
75. Game DS, Lechler RI (2002) Pathways of allorecognition: implications for transplantation tolerance. Transplant Immunol 10:101–108
76. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, Gourishankar S, Grande J, Halloran P, Hunsicker L, Mannon R, Rush D, Matas AJ (2010) Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. Transplantation 90:68–74
77. Gebel HM, Lebeck LK (1991) Crossmatch procedures used in organ transplantation. Clin Lab Med 11:603–620
78. Gebel HM, Liwski RS, Bray RA (2013) Technical aspects of HLA antibody testing. Curr Opin Organ Transplant 18:455–462
79. Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Tyden G (2010) Isoagglutinin adsorption in ABO-incompatible transplantation. Transfus Apher Sci 43:231–235
80. Gerth JWG (2008) Nierenbiopsie: Indikation und Durchführung. Nephrologe 3:169–177
81. Gibson IW, Gwinner W, Bröcker V, Sis B, Riopel J, Roberts IS, Scheffner I, Jhangri GS, Mengel M (2008) Peritubular capillaritis in renal allografts: prevalence, scoring system, reproducibility and clinicopathological correlates. Am J Transplant 8:819–825
82. Gloor JM, Sethi S, Stegall MD, Park WD, Moore SB, DeGoey S, Griffin MD, Larson TS, Cosio FG (2007) Transplant glomerulopathy: subclinical incidence and association with alloantibody. Am J Transplant 7:2124–2132
83. Gloor JM, Stegall MD (2007) ABO incompatible kidney transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens 16:529–534
84. Gondos A, Dohler B, Brenner H, Opelz G (2013) Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. Transplantation 95:267–274
85. Graziotto R, Del Prete D, Rigotti P, Anglani F, Baldan N, Furian L, Valente M, Antonello A, Marchini F, D'Angelo A, Gambaro G (2006) Perforin, Granzyme B, and fas ligand for molecular diagnosis of acute renal-allograft rejection: analyses on serial biopsies suggest methodological issues. Transplantation 81:1125–1132
86. Guilbert M, Latour M, Fortin M, Singh H, Nickeleit V, Hebert M, Renoult E (2012) Biopsy proven polyoma-JC associated nephropathy eleven years after kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 23:882A
87. Gwinner W, Hinzmann K, Erdbruegger U, Scheffner I, Broecker V, Vaske B, Kreipe H, Haller H, Schwarz A, Mengel M (2008) Acute tubular injury in protocol biopsies of renal grafts: prevalence, associated factors and effect on long-term function. Am J Transplant 8:1684–1693
88. Gwinner W, Suppa S, Mengel M, Hoy L, Kreipe HH, Haller H, Schwarz A (2005) Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. Am J Transplant 5:1934–1941
89. Haas M (2013) Pathology of C4d-negative antibody-mediated rejection in renal allografts. Curr Opin Organ Transplant 18:319–326
90. Haas M, Kraus ES, Samaniego-Picota M, Racusen LC, Ni W, Eustace JA (2002) Acute renal allograft rejection with intimal arteritis: histologic predictors of response to therapy and graft survival. Kidney Int 61:1516–1526
91. Haas M, Mirocha J (2011) Early ultrastructural changes in renal allografts: correlation with antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy. Am J Transplant 11:2123–2131

92. Haas M, Montgomery RA, Segev DL, Rahman MH, Racusen LC, Bagnasco SM, Simpkins CE, Warren DS, Lepley D, Zachary AA, Kraus ES (2007) Subclinical acute antibody-mediated rejection in positive crossmatch renal allografts. Am J Transplant 7:576–585
93. Haas M, Rahman MH, Racusen LC, Kraus ES, Bagnasco SM, Segev DL, Simpkins CE, Warren DS, King KE, Zachary AA, Montgomery RA (2006) C4d and C3d staining in biopsies of ABO- and HLA-incompatible renal allografts: correlation with histologic findings. Am J Transplant 6:1829–1840
94. Haas M, Segev DL, Racusen LC, Bagnasco SM, Locke JE, Warren DS, Simpkins CS, Lepley D, King KE, Kraus ES, Montgomery RA (2009) C4d deposition without rejection correlates with reduced early scarring in ABO-incompatible renal allografts. J Am Soc Nephrol 20:197–204
95. Haas M, Segev DL, Racusen LC, Bagnasco SM, Melancon JK, Tan M, Kraus ES, Rabb H, Ugarte RM, Burdick JF, Montgomery RA (2008) Arteriosclerosis in kidneys from healthy live donors: comparison of wedge and needle core perioperative biopsies. Arch Pathol Lab Med 132:37–42
96. Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, Castro MCR, David DSR, David-Neto E, Bagnasco SM, Cendales LC, Cornell LD, Demetris AJ, Drachenberg CB, Farver CF, Farris AB, Gibson IW, Kraus E, Liapis H, Loupy A, Nickeleit V, Randhawa P, Rodriguez ER, Rush D, Smith RN, Tan CD, Wallace WD, Mengel M, Banff meeting report writing committee (2014) Banff 2013 Meeting Report: Inclusion of C4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. Am J Transplant 14:272–283
97. Halloran PF, de Freitas DG, Einecke G, Famulski KS, Hidalgo LG, Menge LM, Reeve J, Sellares J, Sis B (2010) An integrated view of molecular changes, histopathology and outcomes in kidney transplants. Am J Transplant 10:2223–2230
98. Halloran PF, de Freitas DG, Einecke G, Famulski KS, Hidalgo LG, Mengel M, Reeve J, Sellares J, Sis B (2010) The molecular phenotype of kidney transplants. Am J Transplant 10:2215–2222
99. Halloran PF, Einecke G (2006) Microarrays and transcriptome analysis in renal transplantation. Nature clinical practice. Nephrology 2:2–3
100. Halloran PF, Schlaut J, Solez K, Srinivasa NS (1992) The significance of the anti-class I response. II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody. Transplantation 53:550–555
101. Halloran PF, Wadgymar A, Ritchie S, Falk J, Solez K, Srinivasa NS (1990) The significance of the anti-class I antibody response. I. Clinical and pathologic features of anti-class I-mediated rejection. Transplantation 49:85–91
102. Herrera GA, Alexander RW, Cooley CF, Luke RG, Kelly DR, Curtis JJ, Gockerman JP (1986) Cytomegalovirus glomerulopathy: a controversial lesion. Kidney Int 29:725–733
103. Herzenberg AM, Gill JS, Djurdjev O, Magil AB (2002) C4d deposition in acute rejection: an independent long-term prognostic factor. J Am Soc Nephrol 13:234–241
104. Hidalgo LG, Sellares J, Sis B, Mengel M, Chang J, Halloran PF (2012) Interpreting NK cell transcripts versus T cell transcripts in renal transplant biopsies. Am J Transplant 12:1180–1191
105. Hidalgo LG, Sis B, Sellares J, Campbell PM, Mengel M, Einecke G, Chang J, Halloran PF (2010) NK cell transcripts and NK cells in kidney biopsies from patients with donor-specific antibodies: evidence for NK cell involvement in antibody-mediated rejection. Am J Transplant 10:1812–1822
106. Hill GS, Nochy D, Bruneval P, Duong van Huyen JP, Glotz D, Suberbielle C, Zuber J, Anglicheau D, Empana JP, Legendre C, Loupy A (2011) Donor-specific antibodies accelerate arteriosclerosis after kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 22:975–983
107. Hill GS, Nochy D, Loupy A (2010) Accelerated arteriosclerosis: a form of transplant arteriopathy. Curr Opin Organ Transplant 15:11–15
108. Hirohashi T, Chase CM, Della Pelle P, Sebastian D, Alessandrini A, Madsen JC, Russell PS, Colvin RB (2012) A novel pathway of chronic allograft rejection mediated by NK cells and alloantibody. Am J Transplant 12:313–321
109. Hirohashi T, Uehara S, Chase CM, DellaPelle P, Madsen JC, Russell PS, Colvin RB (2010) Complement independent antibody-mediated endarteritis and transplant arteriopathy in mice. Am J Transplant 10:510–517
110. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, Mihatsch MJ, Nickeleit V, Ramos E, Randhawa P, Shapiro R, Steiger J, Suthanthiran M, Trofe J (2005) Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. Transplantation 79:1277–1286
111. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, Steiger J (2002) Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. N Engl J Med 347:488–496
112. Hirsch HH, Randhawa P (2009) BK virus in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 9(Suppl 4):S136–S146
113. Ho J, Wiebe C, Gibson IW, Rush DN, Nickerson PW (2012) Immune monitoring of kidney allografts. Am J Kidney Dis 60:629–640
114. Hornick P (2006) Direct and indirect allorecognition. Methods Mol Biol 333:145–156

115. Hu M, Wang C, Zhang GY, Saito M, Wang YM, Fernandez MA, Wang Y, Wu H, Hawthorne WJ, Jones C, O'Connell PJ, Sparwasser T, Bishop GA, Sharland AF, Alexander SI (2013) Infiltrating foxp3(+) regulatory T cells from spontaneously tolerant kidney allografts demonstrate donor-specific tolerance. Am J Transplant 13:2819–2830
116. Ishida H, Tanabe K, Ishizuka T, Furusawa M, Miyamoto N, Ishikawa N, Shirakawa H, Shimmura H, Ishii D, Nozaki T, Setoguchi K, Toma H (2005) The mechanism responsible for accommodation after living-related kidney transplantations across the blood barrier. Transplant Int 18:716–720
117. Ison MG, Nalesnik MA (2011) An update on donor-derived disease transmission in organ transplantation. Am J Transplant 11:1123–1130
118. Issa N, Cosio FG, Gloor JM, Sethi S, Dean PG, Moore SB, DeGoey S, Stegall MD (2008) Transplant glomerulopathy: risk and prognosis related to anti-human leukocyte antigen class II antibody levels. Transplantation 86:681–685
119. Ito M, Hirabayashi N, Uno Y, Nakayama A, Asai J (1991) Necrotizing tubulointerstitial nephritis associated with adenovirus infection. Human Pathology 22:1225–1231
120. Ivanyi B (2003) Transplant capillaropathy and transplant glomerulopathy: ultrastructural markers of chronic renal allograft rejection. Nephrol Dial Transplant 18:655–660
121. Ji S, Liu M, Chen J, Yin L, Sha G, Chen H, Liu Z, Li L (2004) The fate of glomerular mesangial IgA deposition in the donated kidney after allograft transplantation. Clin Transplant 18:536–540
122. Jin YP, Singh RP, Du ZY, Rajasekaran AK, Rozengurt E, Reed EF (2002) Ligation of HLA class I molecules on endothelial cells induces phosphorylation of Src, paxillin, and focal adhesion kinase in an actin-dependent manner. J Immunol 168:5415–5423
123. Jindra PT, Jin YP, Rozengurt E, Reed EF (2008) HLA class I antibody-mediated endothelial cell proliferation via the mTOR pathway. J Immunol 180:2357–2366
124. Jindra PT, Zhang X, Mulder A, Claas F, Veale J, Jin YP, Reed EF (2006) Anti-HLA antibodies can induce endothelial cell survival or proliferation depending on their concentration. Transplantation 82:33–35
125. Joshi K, Nada R, Radotra BD, Jha V, Sakhuja V (2004) Pathological spectrum of cytomegalovirus infection of renal allograft recipients – an autopsy study from north India. Indian J Pathol Microbiol 47:327–332
126. Kadereit S, Michelson S, Mougeno TB, Thibault P, Verroust PJ, Mignon F, Colimon R, Ronco P (1992) Polymerase chain reaction detection of cytomegalovirus genome in renal biopsies. Kidney Int 42:1012–1016
127. Kaplan C, Pasternack B, Shah H, Gallo G (1975) Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. Am J Pathol 80:227–234
128. Kazory A, Ducloux D, Chalopin JM, Angonin R, Fontaniere B, Moret H (2003) The first case of JC virus allograft nephropathy. Transplantation 76:1653–1655
129. Kerman RH, Susskind B, Kerman DH, Lam M, Gerolami K, Williams J, Kalish R, Campbell M, Katz SM, Van Buren CT, Kahan BD (1997) Anti-HLA antibodies detected in posttransplant renal allograft recipient sera correlate with chronic rejection. Transplant Proc 29:1515–1516
130. Kerman RH, Van Buren CT, Lewis RM, DeVera V, Baghdahsarian V, Gerolami K, Kahan BD (1990) Improved graft survival for flow cytometry and antihuman globulin crossmatch-negative retransplant recipients. Transplantation 49:52–56
131. Kiberd BA, Rose C, Gill JS (2009) Cancer mortality in kidney transplantation. Am J Transplant 9:1868–1875
132. Kienzl-Wagner K, Pratschke J, Brandacher G (2011) Proteomics – a blessing or a curse? Application of proteomics technology to transplant medicine. Transplantation 92:499–509
133. Kikic Z, Regele H, Nordmeyer V, Wahrmann M, Kletzmayr J, Bartel G, Böhmig GA (2011) Significance of peritubular capillary, glomerular, and arteriolar C4d staining patterns in paraffin sections of early kidney transplant biopsies. Transplantation 91:440–446
134. Kiser RL, Thomas DB, Andreoni K, Klemmer PJ (2003) Preexisting crescentic glomerulonephritis in the renal allograft. Am J Kidney Dis 42:E20–E26
135. Kissmeyer-Nielsen F, Olsen S, Petersen VP, Fjeldborg O (1966) Hyperacute rejection of kidney allografts associated with preexisting humoral antibodies against donor cells. Lancet 1:662–665
136. Knechtle SJ (2010) Immunoregulation and tolerance. Transplant Proc 42:13–15
137. Kozlowski T, Nickeleit V, Andreoni K (2011) Donor-transmitted adenovirus infection causing kidney allograft nephritis and graft loss. Transpl Infect Dis 13:168–173
138. Kramer A, Stel VS, Abad Diez JM et al (2013) Renal replacement therapy in Europe—a summary of the 2010 ERA–EDTA Registry Annual Report. Clin Kidney J 6:105–115
139. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU (2011) Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. Am J Transplant 11:450–462
140. Leemans JC, Stokman G, Claessen N, Rouschop KM, Teske GJ, Kirschning CJ, Akira S, van der Poll T, Weening JJ, Florquin S (2005) Renal-associated TLR2 mediates ischemia/reperfusion injury in the kidney. J Clin Invest 115:2894–2903
141. Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, Duong-Van-Huyen JP, Suberbielle C, Anglicheau A, Verine J, Beuscart T, Nochy D, Bruneval P, Charron D, Delahousse M, Empana JP, Hill GS, Glotz D, Legendre C, Jouven X (2013) Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. Lancet 381:313–319

142. Legendre C, Sberro-Soussan R, Zuber J, Rabant M, Loupy A, Timsit MO, Anglicheau D (2013) Eculizumab in renal transplantation. Transplant Rev (Orlando) 27:90–92
143. Legendre C, Thervet E, Skhiri H, Mamzer-Bruneel MF, Cantarovich F, Noel LH, Kreis H (1998) Histologic features of chronic allograft nephropathy revealed by protocol biopsies in kidney transplant recipients. Transplantation 65:1506–1509
144. Lerut E, Naesens M, Kuypers DR, Vanrenterghem Y, Van Damme B (2007) Subclinical peritubular capillaritis at 3 months is associated with chronic rejection at 1 year. Transplantation 83:1416–1422
145. Li B, Hartono C, Ding R, Sharma VK, Ramaswamy R, Qian B, Serur D, Mouradian J, Schwartz JE, Suthanthiran M (2001) Noninvasive diagnosis of renal-allograft rejection by measurement of messenger RNA for perforin and granzyme B in urine. N Engl J Med 344:947–954
146. Liapis G, Singh HK, Derebail VK, Gasim AM, Kozlowski T, Nickeleit V (2012) Diagnostic significance of peritubular capillary basement membrane multilaminations in kidney allografts: old concepts revisited. Transplantation 94:620–629
147. Liapis H, Storch GA, Hill DA, Rueda J, Brennan DC (2003) CMV infection of the renal allograft is much more common than the pathology indicates: a retrospective analysis of qualitative and quantitative buffy coat CMV-PCR, renal biopsy pathology and tissue CMV-PCR. Nephrol Dial Transplant 18:397–402
148. Liapis H, Wang HL (2011) Pathology of solid organ transplantation. Springer, Berlin, S 405
149. Lipkowitz GS, Madden RL, Kurbanov A, Mulhern JG, O'Shea MH, Germain MJ, Freeman J, Braden GL (2000) Transplantation and 2-year follow-up of kidneys procured from a cadaver donor with a history of lupus nephritis. Transplantation 69:1221–1224
150. Liptak P, Kemeny E, Morvay Z, Szederkenyi E, Szenohradszky P, Marofka F, Toldi J, Exner M, Ivanyi B (2005) Peritubular capillary damage in acute humoral rejection: an ultrastructural study on human renal allografts. Am J Transplant 5:2870–2876
151. Lo DJ, Kaplan B, Kirk AD (2014) Biomarkers for kidney transplant rejection. Nat Rev Nephrol 10:215–225
152. Loupy A, Hill GS, Jordan SC (2012) The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. Nature reviews Nephrology 8:348–357
153. Loupy A, Hill GS, Nochy D, Legendre C (2010) Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. Am J Transplant 10(952):952 (author reply 953)
154. Loupy A, Hill GS, Suberbielle C, Charron D, Anglicheau D, Zuber J, Timsit MO, Duong JP, Bruneval P, Vernerey D, Empana JP, Jouven X, Nochy D, Legendre CH (2011) Significance of C4d Banff scores in early protocol biopsies of kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies (DSA). Am J Transplant 11:56–65
155. Loupy A, Jordan SC (2013) Transplantation: Donor-specific HLA antibodies and renal allograft failure. Nature reviews Nephrology 9:130–131
156. Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, Lefaucheur C, Anglicheau D, Zuber J, Martinez F, Thervet F, Mejean A, Charron D, Duong van Huyen JP, Bruneval P, Legendre C, Nochy D (2009) Outcome of subclinical antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies. Am J Transplant 9:2561–2570
157. Lynch RJ, Platt JL (2010) Accommodation in renal transplantation: unanswered questions. Curr Opin Organ Transplant 15:481–485
158. Macdonald FI, Ashraf S, Picton M, Dyer PA, Parrott NR, Short CD, Roberts IS (1999) Banff criteria as predictors of outcome following acute renal allograft rejection. Nephrol Dial Transplant 14:1692–1697
159. Magil AB (2005) Infiltrating cell types in transplant glomerulitis: relationship to peritubular capillary C4d deposition. Am J Kidney Dis 45:1084–1089
160. Mannon RB, Matas AJ, Grande J, Leduc R, Connett J, Kasiske B, Cecka JM, Gaston RS, Cosio F, Gourishankar S, Halloran PF, Hunsicker L, Rush D (2010) Inflammation in areas of tubular atrophy in kidney allograft biopsies: a potent predictor of allograft failure. Am J Transplant 10:2066–2073
161. Martin S, Dyer PA, Mallick NP, Gokal R, Harris R, Johnson RWG (1987) Posttransplant antidonor lymphocytotoxic antibody production in relation to graft outcome. Transplantation 44:50–53
162. Matignon M, Muthukumar T, Seshan SV, Suthanthiran M, Hartono C (2012) Concurrent acute cellular rejection is an independent risk factor for renal allograft failure in patients with c4d-Positive Antibody-Mediated Rejection. Transplantation 94:603–611
163. Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB, Schneeberger EE, Pascual AA, Saidman SL, Tolkoff-Rubin NE, Williams WW, Delmonico FL, Cosimi AB, Colvin RB (2002) Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. J Am Soc Nephrol 13:779–787
164. Mauiyyedi S, Pelle, Saidman S, Collins AB, Pascual M, Tolkoff-Rubin NE, Williams WW, Cosimi AA, Schneeberger EE, Colvin RB (2001) Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. J Am Soc Nephrol 12:574–582

165. McCall SJ, Tuttle-Newhall JE, Howell DN, Fields TA (2003) Prognostic significance of microvascular thrombosis in donor kidney allograft biopsies. Transplantation 75:1847–1852
166. McKenna RM, Takemoto SK, Terasaki PI (2000) Anti-HLA antibodies after solid organ transplantation. Transplantation 69:319–326
167. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B (2004) Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. Am J Transplant 4:378–383
168. Mengel M, Bogers J, Bosmans JL, Seron D, Moreso F, Carrera M, Gwinner W, Schwarz A, De Broe M, Kreipe H, Haller H (2005) Incidence of C4d stain in protocol biopsies from renal allografts: results from a multicenter trial. Am J Transplant 5:1050–1056
169. Mengel M, Chapman JR, Cosio FG, Cavaille-Coll MW, Haller H, Halloran PF, Kirk AD, Mihatsch MJ, Nankivell BJ, Racusen LC, Roberts IS, Rush DN, Schwarz A, Seron D, Stegall MD, Colvin RB (2007) Protocol biopsies in renal transplantation: insights into patient management and pathogenesis. Am J Transplant 7:512–517
170. Mengel M, Gwinner W, Schwarz A, Bajeski R, Franz I, Bröcker V, Becker T, Neipp M, Klempnauer J, Haller H, Kreipe H (2007) Infiltrates in protocol biopsies from renal allografts. Am J Transplant 7:356–365
171. Mengel M, Husain S, Hidalgo L, Sis B (2012) Phenotypes of antibody-mediated rejection in organ transplants. Am J Transplant 25:611–622
172. Mengel M, Marwedel M, Radermacher J, Eden G, Schwarz A, Haller H, Kreipe H (2003) Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. Nephrol Dial Transplant 18:1190–1196
173. Mengel M, Reeve J, Bunnag S, Einecke G, Jhangri GS, Sis B, Famulski K, Guembes-Hidalgo L, Halloran PF (2009) Scoring total inflammation is superior to the current Banff inflammation score in predicting outcome and the degree of molecular disturbance in renal allografts. Am J Transplant 9:1859–1867
174. Mengel M, Sis B, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, Solez K, Cendales L, Demetris AJ, Drachenberg CB, Farver CF, Rodriguez ER, Wallace WD, Glotz D (2012) Banff 2011 Meeting report: new concepts in antibody-mediated rejection. Am J Transplant 12:563–570
175. Mengel M, Sis B, Halloran PF (2007) SWOT analysis of Banff: strengths, weaknesses, opportunities and threats of the international Banff consensus process and classification system for renal allograft pathology. Am J Transplant 7:2221–2226
176. Mihatsch MJ, Kyo M, Morozumi K, Yamaguchi Y, Nickeleit V, Ryffel B (1998) The side-effects of ciclosporine-A and tacrolimus. Clin Nephrol 49:356–363
177. Mihatsch MJ, Nickeleit V, Gudat F (1999) Morphologic criteria of chronic renal allograft rejection. Transplant Proc 31:1295–1297
178. Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudat F (1995) The differential diagnosis between rejection and cyclosporine toxicity. Kidney Int Suppl 52:S63–S69
179. Mihatsch MJ, Thiel G, Ryffel B (1988) Morphologic diagnosis of cyclosporine nephrotoxicity. Semin Diagn Pathol 5:104–121
180. Milstone A, Vilchez RA, Geiger X, Fogo AB, Butel JS, Dummer S (2004) Polyomavirus simian virus 40 infection associated with nephropathy in a lung-transplant recipient. Transplantation 77:1019–1024
181. Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A (2012) Preparing for precision medicine. N Eng J Med 366:489–491
182. Miura M, Ogawa Y, Kubota KC, Harada H, Shimoda N, Ono T, Morita K, Watarai Y, Hirano T, Nonomura K (2007) Donor-specific antibody in chronic rejection is associated with glomerulopathy, thickening of peritubular capillary basement membrane, but not C4d deposition. Clin Transplant 21:8–12
183. Mizuiri S, Shigetomi Y, Sugiyama K, Miyagi M, Hatano T, Tajima E, Aikawa A, Ohara T, Kawamura E, Hasegawa A (2000) Successful transplantation of a cadaveric kidney with post-infectious glomerulonephritis. Pediatr Transplant 4:56–59
184. Molitoris BA, Sutton TA (2004) Endothelial injury and dysfunction: role in the extension phase of acute renal failure. Kidney Int 66:496–499
185. Mollnes TE, Fiane AE (2003) Perspectives on complement in xenotransplantation. Mol Immunol 40:135–143
186. Monteiro F, Buelow R, Mineiro C, Rodriguez H, Kalil J (1997) Identification of patients at high risk of graft loss by pre- and posttransplant monitoring of anti-HLA class I IgG antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay. Transplantation 63:542–546
187. Moreso F, Ibernon M, Goma M, Carrera M, Fulladosa X, Hueso M, Gil-Vernet S, Cruzado JM, Torras J, Grinyo JM, Seron D (2006) Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss. Am J Transplant 6:747–752
188. Mueller A, Schnuelle P, Waldherr R, van der Woude FJ (2000) Impact of the Banff '97 classification for histological diagnosis of rejection on clinical outcome and renal function parameters after kidney transplantation. Transplantation 69:1123–1127
189. Mueller TF, Solez K, Mas V (2011) Assessment of kidney organ quality and prediction of outcome at time of transplantation. Semin Immunopathol 33:185–199
190. Munivenkatappa RB, Schweitzer EJ, Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Thom KA, Perencevich EN, Haririan A, Rasetto F, Cooper M, Campos L, Barth RN, Bartlett ST, Philosophe B (2008) The Maryland aggregate pathology index: a deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure. Am J Transplant 8:2316–2324
191. Murphy K, Travers P, Walport M (2008) Janeway's immunobiology. Garland Science, New York, NY

192. Nalesnik MA, Woodle ES, Dimaio JM, Vasudev B, Teperman LW, Covington S, Taranto S, Gockerman JP, Shapiro R, Sharma V, Swinnen LJ, Yoshida A, Ison MG (2011) Donor-transmitted malignancies in organ transplantation: assessment of clinical risk. Am J Transplant 11:1140–1147
193. Nankivell BJ, Chapman JR (2006) Chronic allograft nephropathy: current concepts and future directions. Transplantation 81:643–654
194. Nankivell BJ, Chapman JR (2006) The significance of subclinical rejection and the value of protocol biopsies. Am J Transplant 6:2006–2012
195. Netto MV, Fonseca BA, Dantas M, Saber LT, Castro MC, Ferraz AS (2002) Granzyme B, FAS-ligand and perforin expression during acute cellular rejection episodes after kidney transplantation: comparison between blood and renal aspirates. Transplant Proc 34:476–478
196. Nicholson ML, Metcalfe MS, White SA, Waller JR, Doughman TM, Horsburgh T, Feehally J, Carr SJ, Veitch PS (2000) A comparison of the results of renal transplantation from non-heart-beating, conventional cadaveric, and living donors. Kidney Int 58:2585–2591
197. Nickeleit V (2009) The pathology of kidney transplantation. In: Ruiz P (Hrsg) Transplantation Pathology. Cambridge University Press, New York, S 45–110
198. Nickeleit V (2009) Pathology: donor biopsy evaluation at time of renal grafting. Nat Rev Nephrol 5:249–251
199. Nickeleit V (2013) Foretelling the future: predicting graft outcome by evaluating kidney baseline transplant biopsies. J Am Soc Nephrol 24:1716–1719
200. Nickeleit V, Andreoni K (2007) The classification and treatment of antibody-mediated renal allograft injury: where do we stand? Kidney Int 71:7–11
201. Nickeleit V, Brylawski B, Singh H, Rivier L (2013) Urinary polyomavirus-Haufen shedding in mouse and man: a proof-of-concept study for a non-invasive urine biomarker for polyomavirus nephropathy. Lab Invest 93(Suppl 1):390A–391A
202. Nickeleit V, Hirsch HH, Binet IF, Gudat F, Prince O, Dalquen P, Thiel G, Mihatsch MJ (1999) Polyomavirus infection of renal allograft recipients: from latent infection to manifest disease. J Am Soc Nephrol 10:1080–1089
203. Nickeleit V, Hirsch HH, Zeiler M, Gudat F, Prince O, Thiel G, Mihatsch MJ (2000) BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. Nephrol Dial Transplant 15:324–332
204. Nickeleit V, Klimkait T, Binet IF, Dalquen P, Del Zenero V, Thiel G, Mihatsch MJ, Hirsch HH (2000) Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. N Engl J Med 342:1309–1315
205. Nickeleit V, Mihatsch MJ (2006) Kidney transplants, antibodies and rejection: is C4d a magic marker? Nephrol Dial Transplant 18:2232–2239
206. Nickeleit V, Mihatsch MJ (2004) Polyomavirus allograft nephropathy and concurrent acute rejection: a diagnostic and therapeutic challenge. Am J Transplant 4:838–839
207. Nickeleit V, Mihatsch MJ (2006) Polyomavirus nephropathy in native kidneys and renal allografts: an update on an escalating threat. Transplant Int 19:960–973
208. Nickeleit V, Singh HK, Mihatsch MJ (2003) Polyomavirus nephropathy: morphology, pathophysiology, and clinical management. Curr Opin Nephrol Hypertens 12:599–605
209. Nickeleit V, Steiger J, Mihatsch MJ (2002) BK virus infection after kidney transplantation. Graft 5(December Suppl):S46–S57
210. Nickeleit V, True K, Detwiler R, Kozlowski T, Singh H (2012) Risk assessment for polyomavirus nephropathy using urine cytology and the detection of decoy cells: cheap and efficient. Transplantation 94:e42–e44 (author reply e45)
211. Nickeleit V, Vamvakas EC, Pascual M, Poletti BJ, Colvin RB (1998) The prognostic significance of specific arterial lesions in acute renal allograft rejection. J Am Soc Nephrol 9:1301–1308
212. Nickeleit V, Zeiler M, Gudat F, Thiel G, Mihatsch MJ (1998) Histological characteristics of interstitial renal allograft rejection. Kidney Blood Press Res 21:230–232
213. Nickeleit V, Zeiler M, Gudat F, Thiel G, Mihatsch MJ (2002) Detection of the complement degradation product C4d in renal allografts: diagnostic and therapeutic implications. J Am Soc Nephrol 13:242–251
214. Olsen S, Spencer E, Cockfield S, Marcussen N, Solez K (1995) Endocapillary glomerulitis in the renal allograft. Transplantation 59:1421–1425
215. Onuigbo M, Haririan A, Ramos E, Klassen D, Wali R, Drachenberg C (2002) Cytomegalovirus-induced glomerular vasculopathy in renal allografts: a report of two cases. Am J Transplant 2:684–678
216. Park WD, Grande JP, Ninova D, Nath KA, Platt JL, Gloor JM, Stegall MD (2003) Accommodation in ABO-incompatible kidney allografts, a novel mechanism of self-protection against antibody-mediated injury. Am J Transplant 3:952–960
217. Parker SM, Pullman JM, Khauli RB (1995) Successful transplantation of a kidney with early membranous nephropathy. Urology 46:870–872
218. Pascual M, Vallhonrat H, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin N, Colvin RB, Delmonico FL, Ko DS, Schoenfeld DA, Williams WW Jr. (1999) The clinical usefulness of the renal allograft biopsy in the cyclosporine era: a prospective study. Transplantation 67:737–741
219. Pascual MA, Crespo M, Tolkoff-Rubin N (2001) Progress in understanding humoral rejection in kidney transplantation: implications for patient management. Nefrologia 21:327–331

220. Patel R, Terasaki PI (1969) Significance of the positive test in kidney transplantation. N Engl J Med 280:735–739
221. Platt JL (1992) Mechanisms of tissue injury in hyperacute xenograft rejection. Asaio J 38:8–16
222. Ponticelli C (2014) Basiliximab: efficacy and safety evaluation in kidney transplantation. Expert Opin Drug Saf 13:373–381
223. Quintana LF, Banon-Maneus E, Sole-Gonzalez A, Campistol JM (2009) Urine proteomics biomarkers in renal transplantation: an overview. Transplantation 88(Suppl):S45–S49
224. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM, Cecka MJ, Cosyns JP, Demetris AJ, Fishbein MC, Fogo A, Furness P, Gibson IW, Glotz D, Hayry P, Hunsickern L, Kashgarian M, Kerman R, Magil AJ, Montgomery R, Morozumi K, Nickeleit V, Randhawa P, Regele H, Seron D, Seshan S, Sund S, Trpkov K (2003) Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. Am J Transplant 3():708–714
225. Racusen LC, Halloran PF, Solez K (2004) Banff 2003 meeting report: new diagnostic insights and standards. Am J Transplant 4:1562–1566
226. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, Croker BP, Demetris AJ, Drachenberg CB, Fogo AB, Furness P, Gaber LW, Gibson IW, Glotz D, Goldberg JC, Grande J, Halloran PF, Hansen HE, Hartley B, Hayry PJ, Hill CM, Hoffman EO, Hunsicker LG, Lindblad AS, Yamaguchi X et al (1999) The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. Kidney Int 55:713–723
227. Randhawa P, Uhrmacher J, Pasculle W, Vats A, Shapiro R, Eghtsead B, Weck K (2005) A comparative study of BK and JC virus infections in organ transplant recipients. J Med Virol 77:238–243
228. Randhawa PS, Minervini MI, Lombardero M, Duquesnoy R, Fung J, Shapiro R, Jordan M, Vivas C, Scantlebury V, Demetris A (2000) Biopsy of marginal donor kidneys: correlation of histologic findings with graft dysfunction. Transplantation 69:1352–1357
229. Rane S, Nada R, Minz M, Sakhuja V, Joshi K (2012) Spectrum of cytomegalovirus-induced renal pathology in renal allograft recipients. Transplant Proc 44:713–716
230. Rebibou JM, Bittencourt MC, Saint-Hillier Y, Chabod J, Dupont I, Bittard H, Chalopin JM, Herve P, Tiberghien P (2004) T-cell flow-cytometry crossmatch and long-term renal graft survival. Clin Transplant 18:558–563
231. Reeve J, Einecke G, Mengel M, Sis B, Kayser N, Kaplan B, Halloran PF (2009) Diagnosing rejection in renal transplants: a comparison of molecular- and histopathology-based approaches. Am J Transplant 9:1802–1810
232. Regele H, Böhmig GA, Habicht A, Gollowitzer D, Schillinger M, Rockenschaub S, Watschinger B, Kerjaschki D, Exner M (2002) Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. J Am Soc Nephrol 13:2371–2380
233. Regele H, Exner M, Watschinger B, Wenter C, Wahrmann M, Osterreicher C, Saemann MD, Mersich N, Hörl WH, Zlabinger GJ, Böhmig GA (2001) Endothelial C4d deposition is associated with inferior kidney allograft outcome independently of cellular rejection. Nephrol Dialysis Transplant 16:2058–2066
234. Reinholt FP, Bohman SO, Wilczek H, von Willebrand E, Hayry P (1990) Fine-needle aspiration cytology and conventional histology in 200 renal allografts. Transplantation 49:910–912
235. Reinke P, Fietze E, Ode-Hakim S, Prosch S, Lippert J, Ewert R, Volk HD (1994) Late-acute renal allograft rejection and symptomless cytomegalovirus infection. Lancet 344:1737–1738
236. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, Rigotti P, Baldan N, Beatini M, Valente U, Scalamogna M, Ruggenenti P (2006) Long-term outcome of renal transplantation from older donors. N Engl J Med 354:343–352
237. Remuzzi G, Grinyo J, Ruggenenti P, Beatini M, Cole EH, Milford EL, Brenner BM (1999) Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. Double Kidney Transplant Group (DKG). J Am Soc Nephrol 10:2591–2598
238. Renkens JJ, Rouflart MM, Christiaans MH, van den Berg-Loonen EM, van Hooff JP, van Heurn LW (2005) Outcome of nonheart-beating donor kidneys with prolonged delayed graft function after transplantation. Am J Transplant 5:2704–2709
239. Richardson WP, Colvin RB, Cheeseman SC, Tolkoff-Rubin NE, Herrin JT, Cosimi AB, Collins AB, Hirsch MS, McCluskey RT, Russell PS, Rubin RH (1981) Glomerulopathy associated with cytomegalovirus viremia in renal allografts. N Engl J Med 305:57–63
240. Roberti I, Reisman L, Burrows L, Lieberman KV (1995) Urine cytology and urine flow cytometry in renal transplantation – a prospective double blind study. Transplantation 59:495–500
241. Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ (2012) The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. Transplantation 94:775–783
242. Rogers S, Cambrosio A (2007) Making a new technology work: the standardization and regulation of microarrays. Yale J Biol Med 80:165–178
243. Rose ML, West LJ (2012) Accommodation: does it apply to human leukocyte antigens? Transplantation 93:244–246

244. Rubin RH, Colvin RB (1998) Impact of cytomegalovirus infection on renal transplantation. In: Racusen LC, Solez K, Burdick JF (Hrsg) Kidney transplant rejection: diagnosis and treatment. Marcel Dekker, New York, S 605–625
245. Rush D (2006) Protocol transplant biopsies: an underutilized tool in kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 1:138–143
246. Rush D, Arlen D, Boucher A, Busque S, Cockfield SM, Girardin C, Knoll G, Lachance JG, Landsberg D, Shapiro J, Shoker A, Yilmaz S (2007) Lack of benefit of early protocol biopsies in renal transplant patients receiving TAC and MMF: a randomized study. Am J Transplant 7:2538–2545
247. Rush D, Nickerson P, Gough J, McKenna R, Grimm P, Cheang M, Trpkov K, Solez K, Jeffery J (1998) Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. J Am Soc Nephrol 9:2129–2134
248. Rush DN, Jeffery JR, Gough J (1995) Sequential protocol biopsies in renal transplant patients: repeated inflammation is associated with impaired graft function at 1 year. Transplant Proc 27:1017–1018
249. Rush DN, Jeffery JR, Gough J (1995) Sequential protocol biopsies in renal transplant patients. Clinico-pathological correlations using the Banff schema. Transplantation 59:511–514
250. Sabek O, Dorak MT, Kotb M, Gaber AO, Gaber L (2002) Quantitative detection of T-cell activation markers by real-time PCR in renal transplant rejection and correlation with histopathologic evaluation. Transplantation 74:701–707
251. Salcido-Ochoa F, Yusof N, Hue SS, Haase D, Kee T, Rotzschke O (2012) Are we ready for the use of foxp3(+) regulatory T cells for immunodiagnosis and immunotherapy in kidney transplantation? Journal of Transplantation 2012:397952 doi: 10.1155/2012/397952 (15 p.)
252. Sanfilippo F, Croker BP, Bollinger RR (1982) Fate of four cadaveric donor renal allografts with mesangial IgA deposits. Transplantation 33:370–372
253. Schaub S, Nickerson P, Rush D, Mayr M, Hess C, Golian M, Stefura W, Hayglass K (2009) Urinary CXCL9 and CXCL10 levels correlate with the extent of subclinical tubulitis. Am J Transplant 9:1347–1353
254. Schonermarck U, Guba M, Weiss M, Illner WD, Arbogast H, Bosch T (2006) Cholesterol atheroembolic disease in kidney allografts – case report and review of the literature. Clin Nephrol 66:386–390
255. Schwarz A, Gwinner W, Hiss M, Radermacher J, Mengel M, Haller H (2005) Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsies. Am J Transplant 5:1992–1996
256. Schwarz A, Mengel M, Gwinner W, Eisenberger U, Hiss M, Radermacher J, Fiebeler A, Abou-Rebyeh F, Haller H (2002) Protocol biopsy program after renal transplantation: structure and first results. Transplant Proc 34:2238–2239
257. Scornik JC, Brunson ME, Schaub B, Howard RJ, Pfaff WW (1994) The crossmatch in renal transplantation. Evaluation of flow cytometry as a replacement for standard cytotoxicity. Transplantation 57:621–625
258. Seemayer CA, Gaspert A, Nickeleit V, Mihatsch MJ (2007) C4d staining of renal allograft biopsies: a comparative analysis of different staining techniques. Nephrol Dialysis Transplant 22:568–576
259. Sellares J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, Hidalgo LG, Famulski K, Matas A, Halloran PF (2012) Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. Am J Transplant 12:388–399
260. Sellares J, Reeve J, Loupy A, Mengel M, Sis B, Skene A, de Freitas DG, Kreepala C, Hidalgo LG, Famulski KG, Halloran PF (2013) Molecular diagnosis of antibody-mediated rejection in human kidney transplants. Am J Transplant 13:971–983
261. Seron D, Moreso F, Boverr J, Condom E, Gil-Vernet S, Canas C, Fulladosa X, Torras J, Carrera M, Grinyo JM, Alsina J (1997) Early protocol renal allograft biopsies and graft outcome. Kidney Int 51:310–316
262. Sethi S, Fervenza FC (2012) Membranoproliferative glomerulonephritis – a new look at an old entity. N Engl J Med 366:1119–1131
263. Sethi S, Vrana JA, Theis JD, Leung N, Sethi A, Nasr SH, Fervenza FC, Cornell FD, Fidler ME, Dogan A (2012) Laser microdissection and mass spectrometry-based proteomics aids the diagnosis and typing of renal amyloidosis. Kidney Int 82:226–234
264. Setoguchi K, Ishida H, Shimmura H, Shimizu T, Shirakawa H, Omoto K, Toki D, Iida S, Setoguchi S, Tokumoto T, Horita S, Nakayama H, Yamaguchi Y, Tanabe K (2008) Analysis of renal transplant protocol biopsies in ABO-incompatible kidney transplantation. Am J Transplant 8:86–94
265. Sharma SG, Nickeleit V, Herlitz LC, de Gonzalez AK, Stokes MB, Singh HK, Markowitz GS, D'Agati VD (2012) BK polyoma virus nephropathy in the native kidney. Nephrol Dial Transplant 28:620–631
266. Shin M, Kim SJ (2011) ABO Incompatible Kidney Transplantation-Current Status and Uncertainties. Jounal of Transplantation 2011:970421 doi: 10.1155/2011/970421 (11 p.)
267. Shishido S, Asanuma H, Nakai H, Mori Y, Satoh H, Kamimaki I, Hataya H, Ikeda M, Honda M, Hasegawa A (2003) The impact of repeated subclinical acute rejection on the progression of chronic allograft nephropathy. J Am Soc Nephrol 14:1046–1052
268. Sigdel TK, Lee S, Sarwal MM (2011) Profiling the proteome in renal transplantation. Proteomics Clin Appl 5:269–280

269. Siliano PR, Rocha LA, Medina-Pestana JO, Heilberg IP (2010) The role of host factors and bacterial virulence genes in the development of pyelonephritis caused by Escherichia coli in renal transplant recipients. Clin J Am Soc Nephrol 5:1290–1297
270. Singh HK, Andreoni KA, Madden V, True K, Detwiler R, Weck K, Nickeleit V (2009) Presence of urinary Haufen accurately predicts polyomavirus nephropathy. J Am Soc Nephrol 20:416–427
271. Singh HK, Donna Thompson B, Nickeleit V (2009) Viral Haufen are urinary biomarkers of polyomavirus nephropathy: New diagnostic strategies utilizing negative staining electron microscopy. Ultrastruct Pathol 33:222–235
272. Singh HK, Nickeleit V (2004) Kidney disease caused by viral infections. Curr Diag Pathol 10:11–21
273. Sis B (2012) Endothelial molecules decipher the mechanisms and functional pathways in antibody-mediated rejection. Hum Immunol 73:1218–1225
274. Sis B, Campbell PM, Mueller T, Hunter C, Cockfield SM, Cruz J, Meng C, Wishart D, Solez K, Halloran PF (2007) Transplant glomerulopathy, late antibody-mediated rejection and the ABCD tetrad in kidney allograft biopsies for cause. Am J Transplant 7:1743–1752
275. Sis B, Halloran PF (2010) Endothelial transcripts uncover a previously unknown phenotype: C4d-negative antibody-mediated rejection. Curr Opin Organ Transplant 15:42–48
276. Sis B, Jhangri GS, Bunnag S, Allanach K, Kaplan B, Halloran PF (2009) Endothelial gene expression in kidney transplants with alloantibody indicates antibody-mediated damage despite lack of C4d staining. Am J Transplant 9:2312–2323
277. Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, Solez K, Baldwin WM 3rd, Bracamonte ER, Broecker V, Cosio F, Demetris AJ, Drachenberg C, Einecke G, Gloor J, Glotz D, Kraus E, Legendre G, Liapis H, Mannon RB, Nankivell BJ, Nickeleit V, Papadimitriou VC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Rodriguez ER, Seron D, Seshan S, Suthanthiran M, Wasowska BA, Zachary A, Zeevi A (2010) Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. Am J Transplant 10:464–471
278. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, Croker BP, Droz D, Dunnill MS, Halloran PF et al (1993) International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. Kidney Int 44:411–422
279. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, Halloran PF, Baldwin W, Banfi G, Collins AB, Cosio F, David DS, Drachenberg, Einecke G, Fogo AB, Gibson IW, Glotz D, Iskandar SS, Kraus E, Lerut E, Mannon RB, Mihatsch M, Nankivell BJ, Nickeleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Roberts I, Seron D, Smith RN, Valente M (2008) Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. Am J Transplant 8:753–760
280. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, Campbell PM, Cascalho M, Collins AB, Demetris AJ, Drachenberg CB, Gibson IW, Grimm PC, Haas M, Lerut E, Liapis H, Mannon RB, Marcus PB, Mengel M, Mihatsch MJ, Nankivell BJ, Nickeleit V, Papadimitriou JC, Platt JL, Randhawa P, Roberts I, Salinas-Madriga L, Salomon DR, Seron D, Sheaff M, Weening JJ (2007) Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). Am J Transplant 7:518–526
281. Spohn B, Bauer H, Gmahle E, Guth R, Franz HE (1983) Comparison of urine cytology versus fine needle aspiration cytology in monitoring renal allograft dysfunction. Proc Eur Dial Transplant Assoc 19:495–499
282. Sujeet K, Vasudev B, Desai P, Bellizzi J, Novoa-Takara L, He C, El-Meanawy A (2011) Acute kidney injury requiring dialysis secondary to adenovirus nephritis in renal transplant recipient. Transpl Infect Dis 13:174–177
283. Sumitran-Holgersson S (2001) HLA-specific alloantibodies and renal graft outcome. Nephrol Dial Transplant 16:897–904
284. Swerdlow SH, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization (2008) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edn. World Health Organization classification of tumours. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, S 439
285. Taflin C, Nochy D, Hill G, Frouget T, Rioux N, Verine J, Bruneval P, Glotz D (2010) Regulatory T cells in kidney allograft infiltrates correlate with initial inflammation and graft function. Transplantation 89:194–199
286. Tait BD, Susal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FH, Reed EF, Bray RA, Campbell P, Chapman JR, Coates PT et al (2013) Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. Transplantation 95:19–47
287. Takahashi K (2004) Accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation: why do kidney grafts survive? Transplant Proc 36(Suppl):193S–196S
288. Takahashi K (2005) A new concept of accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation. Clin Transplant 19(Suppl 14):76–85
289. Terasaki PI (2003) Humoral theory of transplantation. Am J Transplant 3:665–673

290. Terasaki PI, Cai J (2008) Human leukocyte antigen antibodies and chronic rejection: from association to causation. Transplantation 86:377–383
291. Terasaki PI, McClelland JD (1964) Microdroplet assay of human serum cytotoxins. Nature 204:998–1000
292. Thaunat O, Legendre C, Morelon E, Kreis H, Mamzer-Bruneel MF (2007) To biopsy or not to biopsy? Should we screen the histology of stable renal grafts? Transplantation 84:671–676
293. Tinckam KJ, Djurdjev O, Magil AB (2005) Glomerular monocytes predict worse outcomes after acute renal allograft rejection independent of C4d status. Kidney Int 68:1866–1874
294. Trappe R, Oertel S, Riess H (2006) Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie transplantationsassoziierter lymphoproliferativer Erkrankungen. Dtsch Arztebl International 103:3259
295. Troppmann C, Gillingham KJ, Benedetti E, Almond PS, Gruessner NJS, Matas AJ (1995) Delayed graft function, acute rejection, and outcome after cadaver renal transplantation. The multivariate analysis. Transplantation 59:962–968
296. Tsaur I, Gasser M, Aviles B, Lutz J, Lutz L, Grimm M, Lange V, Lopau V, Heemann U, Germer CT, Chandraker A, Waaga-Gasser AM (2011) Donor antigen-specific regulatory T-cell function affects outcome in kidney transplant recipients. Kidney Int 79:1005–1012
297. Tuazon TV, Schneeberger EE, Bhan AK, McCluskey RT, Cosimi AB, Schooley RT, Rubin RH, Colvin RB (1987) Mononuclear cells in acute allograft glomerulopathy. Am J Pathol 129:119–132
298. Türk TR, Witzke O, Zeier M (2010) KDIGO-Leitlinien zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern. Nephrologe 5:94–107
299. Uehara S, Chase CM, Cornell LD, Madsen JC, Russell PS, Colvin RB (2007) Chronic cardiac transplant arteriopathy in mice: relationship of alloantibody, C4d deposition and neointimal fibrosis. Am J Transplant 7:57–65
300. Varma MC, Kushner YB, Ko DS, Kawai T, Martins PN, Kaur P, Markmann JF, Kotton CN (2011) Early onset adenovirus infection after simultaneous kidney-pancreas transplant. Am J Transplant 11:623–627
301. Vasconcellos LM, Schachter AD, Zheng XX, Vasconcellos LH, Shapiro M, Harmon WE, Strom TB (1998) Cytotoxic lymphocyte gene expression in peripheral blood leukocytes correlates with rejecting renal allografts. Transplantation 66:562–566
302. Waikar SS, Betensky RA, Emerson SC, Bonventre JV (2012) Imperfect gold standards for kidney injury biomarker evaluation. J Am Soc Nephrol 23:13–21
303. Waiser J, Budde K, Schutz M, Liefeldt L, Rudolph B, Schonemann C, Neumayer HH, Lachmann N (2012) Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection. Nephrol Dial Transplant 27:1246–1251
304. Walsh RC, Alloway RR, Girnita AL, Woodle ES (2012) Proteasome inhibitor-based therapy for antibody-mediated rejection. Kidney Int 81:1067–1074
305. Watcharananan SP, Avery R, Ingsathit A, Malathum K, Chantratita W, Mavichak V, Chalermsanyakorn P, Jirasiritham S, Sumethkul V (2011) Adenovirus disease after kidney transplantation: course of infection and outcome in relation to blood viral load and immune recovery. Am J Transplant 11:1308–1314
306. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR (2007) Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. Am J Transplant 7:2140–2151
307. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, Goldberg A, Birk PE, Rush DN, Nickerson PW (2012) Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. Am J Transplant 12:1157–1167
308. Wieczorek G, Bigaud M, Menninger K, Riesen S, Quesniaux V, Schuurman HJ, Audet M, Blancher A, Mihatsch MJ, Nickeleit V (2006) Acute and chronic vascular rejection in nonhuman primate kidney transplantation. Am J Transplant 6:1285–1296
309. Williams WW, Taheri D, Tolkoff-Rubin N, Colvin RB (2012) Clinical role of the renal transplant biopsy. Nat Rev Nephrol 8:110–121
310. Yagisawa T, Nakada T, Takahashi K, Toma H, Ota K, Yaguchi H (1995) Acute hemorrhagic cystitis caused by adenovirus after kidney transplantation. Urologia Internationalis 54:142–146
311. Yannaraki M, Rebibou JM, Ducloux D, Saas P, Duperrier A, Felix S, Rifle G, Chalopin JM, Herve P, Tiberghien P, Ferrand C (2006) Urinary cytotoxic molecular markers for a noninvasive diagnosis in acute renal transplant rejection. Transplant Int 19:759–768
312. Yoon HE, Kim SH, Kim JY, Oh EJ, Park SC, Choi BS, Choi YJ, Moon IS, Kim YS, Yang CW (2008) Clinical significance of C4d deposition in stable renal allografts in the early post-transplantation period. Clin Transplant 23:812–818
313. Zhao YG, Shi BY, Qian YY, Bai HW, Xiao L, He XY (2013) Clinical efficacy of rituximab for acute rejection in kidney transplantation: a meta-analysis. Int Urol Nephrol 46:1225–1230
314. Zollinger HU, Mihatsch MJ (1978) Renal pathology in biopsy. Springer, Berlin, S 581

Kapitel 14

# Nierentumoren im Erwachsenenalter 14

*S. Störkel, P. J. Wild, H. Moch*

## Inhalt

Klassifizierung und differenzialdiagnostische Immunhistochemie ..... 444

Epidemiologie der Nierenzellkarzinome ..... 446

Klarzelliges Nierenzellkarzinom ..... 446

Onkozytom der Niere ..... 449

Chromophobes Nierenzellkarzinom ..... 451

Papilläres Nierenzellkarzinom (Typ 1 und Typ 2) ..... 452

Metanephrisches Adenom ..... 455

Translokationskarzinom der Niere ..... 456

Sammelgangkarzinom ..... 457

Muzinöses tubuläres und spindelzelliges Karzinom der Niere ..... 459

Tubulozystisches Karzinom ..... 460

Nierenzellkarzinome in zystischen Endstadiumnieren .. 462

Klarzelliges papilläres Nierenzellkarzinom ..... 463

Schilddrüsenähnliches follikuläres Nierenzellkarzinom 464

Leiomyomatöses Nierenzellkarzinom und renaler angiomyoadenomatöser Tumor ..... 465

Karzinoid und neuroendokrines Karzinom ..... 466

Zystisches Nephrom und gemischter epithelialer und stromaler Tumor der Niere ..... 467

Angiomyolipom ..... 469

Epitheloides Angiomyolipom ..... 471

Juxtaglomerularzelltumor ..... 472

Renomedullärer Nierentumor ..... 473

Solitärer fibröser Tumor der Niere ..... 474

Primäres synoviales Sarkom der Niere ..... 474

Primitiver neuroektodermaler Tumor der Niere (PNET) ..... 476

Neuroblastom und Phäochromozytom der Niere ..... 476

Andere mesenchymale Tumoren ..... 477

Hämatopoetische und lymphoide Tumoren der Niere .. 478

Keimzelltumoren ..... 478

Metastasen ..... 478

Literatur ..... 478

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_14, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Klassifizierung und differenzialdiagnostische Immunhistochemie

Die Klassifikation der epithelialen Nierentumoren hat in den letzten Jahren, ausgehend von einer primär morphologischen Klassifikation und bestätigt durch genetische und molekulargenetische Befunde eine stürmische Erweiterung erfahren [4, 102]. Die Tumortypen der WHO-Klassifikation von 2004 wurden durch die Vancouver-Konsensus-Konferenz 2012 der International Society of Uropathology durch neue Entitäten ergänzt [47, 137] (s. folgende Übersichten). Parallel hierzu hat sich über die Zunahme der nephronsparenden operativen Therapie hinaus eine differenzierte onkologische Therapie (Tyrosinkinase-Inhibitor- (TKI-)Therapie) entwickelt, deren Voraussetzung eine exakte Klassifikation der Nierenzelltumoren ist [58]. Wichtigste Prognoseparameter sind die exakte Tumortypisierung nach der 2004 WHO-Klassifikation, das Tumorstadium (TNM-Klassifikation, s. unten) und der histologische Differenzierungsgrad. Auch das Kerngrading nach Fuhrman findet gelegentlich Anwendung [61]. Die prognostisch wichtige Tumortypisierung erfordert zunehmend eine präoperative Diagnosestellung durch Biopsie oder Zytologie, die im Einzelfall eines gezielten Einsatzes immunhistochemischer Marker bedarf (s. Tab. 14.1) [149, 155].

Dieses Kapitel konzentriert sich auf die Nierentumoren bei Erwachsenen und erwähnt Tumoren bei Kindern nur vereinzelt. Die häufigen und wichtigen Kindertumoren werden im Band „Pathologie der Mamma, der weiblichen Organe und der Kindererkrankungen“ behandelt [47a].

**WHO-Klassifikation der Nierentumoren (2004)**

Epitheliale Nierenzelltumoren:
- Maligne:
  - Klarzellliges Karzinom
  - Papilläres Karzinom
  - Chromophobes Karzinom
  - Sammelrohrkarzinom
  - Medulläres Karzinom der Niere
  - Karzinom assoziiert mit Neuroblastom
  - Muzinöses tubuläres und spindelzelliges Karzinom
  - Nierenkarzinom, nicht klassifizierbar
- Benigne:
  - Papilläres Adenom
  - Onkozytom

Metanephrische Tumoren:
- Metanephrisches Adenom
- Metanephrisches Adenofibrom
- Metanephrischer Stromatumor

Nephroblastische Tumoren:
- Nephrogene Reste
- Nephroblastom

Mesenchymale Tumoren:
- Hauptsächlich im Kindesalter:
  - Klarzellsarkom
  - Kongenitales mesoblastisches Nephrom
  - Rhabdoidtumor
- Hauptsächlich bei Erwachsenen:
  - Sarkome und benigne mesenchymale Tumoren
  - Angiomyolipom
    Epitheloides Angiomyolipom
  - Juxtaglomerulärer Tumor
  - Renomedullärer interstitieller Tumor
  - Solitärer fibröser Tumor

Gemischte mesenchymale und epitheliale Tumoren:
- Zystisches Nephrom
- Gemischter Epithel- und Stromatumor
- Synoviales Sarkom

Neuroendokrine-neuroektodermale Tumoren:
- Karzinoid
- Neuroendokrines Karzinom
- Primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET)
- Neuroblastom
- Phäochromozytom

Hämatopoetische und lymphoide Tumoren:
- Lymphome
- Leukämien
- Plasmozytom

Keimzelltumoren
- Teratom
- Choriokarzinom

Metastasen

**Vancouver-Klassifikation: Vorschläge für neue Nierentumortypen einer künftigen WHO-Klassifikation und provisorische Nierentumorentitäten**
- Neue epitheliale Nierentumortypen
  - Tubulozystisches Nierenzellkarzinom
  - „Acquired cystic disease“-assoziiertes Nierenzellkarzinom
  - Klarzelliges papilläres Nierenzellkarzinom
  - MiT-Familie der Translokationskarzinome (inkl. t(6;11)-Nierenzellkarzinom)
  - Hereditäres Leiomyomatosis-assoziiertes Nierenzellkarzinom
- Provisorische Nierentumorentitäten
  - Schilddrüsenähnliches follikuläres Nierenzellkarzinom

**Tab. 14.1** Immunhistochemische Differenzialdiagnose der häufigsten Nierentumoren

| Tumortyp | CK7 | CK | EMA | VIM | CD10 | WT1 | RCC | CD57 | p63 | GATA3 | TFE3 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NZK, klarzellig | –/+ | +/– | + | + | + | – | –/+ | – | – | – | – |
| NZK, papillär | +/– | + | + | +/– | + | – | +/– | – | – | – | – |
| NZK, klarzellig-papillär | +[#] | + | + | – | – | – | +/– | k.D. | – | – | – |
| MTSC | + | + | + | – | –/+ | – | +/– | – | – | – | – |
| NZK, chromophob | + | + | + | – | – | – | –/+ | – | – | – | – |
| TFE3-T-Karzinom | – | – /+ | – | + | + | – | – | – | – | – | + |
| Onkozytom | –/ +* | + | –/+ | – | – | – | –/+ | – | – | – | – |
| Sammelgangkarzinom | + | + | + | + | – | – | –/+ | k.D. | –/+ | – | – |
| Urothelkarzinom | + | + | + | + | – | – | – | – | + | + | – |
| Metaneph. Adenom | – / +[§] | + | –/+ | – | – | + | – | + | – | – | – |

*NZK* Nierenzellkarzinom, *MTSC* muzinöses tubuläres und spindelzelliges Karzinom, *TFE3-T-Karzinom* Translokationskarzinom, *k. D.* keine Daten, *CK* Zytokeratin, *VIM* Vimentin, *RCC* Renal Cell Carcinoma Marker. +[#]: diffus, +*: einzelne Zellen, +[§]: fokal

- Succinat-Dehydrogenase-B-Defizienz-assoziiertes Nierenzellkarzinom
- ALK-Translokationsassoziiertes Nierenzellkarzinom

**pTNM-Kategorien, histopathologisches Grading und Stadiengruppierung des Nierenzellkarzinoms nach UICC**

*T- Primärtumor*

- T0: Kein Anhalt für Primärtumor
- T1: Tumor 7 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
  - T1a: Tumor 4 cm oder weniger in größter Ausdehnung
  - T1b: Tumor mehr als 4 cm, aber nicht mehr als 7 cm in größter Ausdehnung
- T2: Tumor mehr als 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
  - T2a: Tumor mehr als 7 cm, aber nicht mehr als 10 cm in größter Ausdehnung
  - T2b: Tumor mehr als 10 cm in größter Ausdehnung
- T3: Tumor breitet sich in größere Venen aus oder infiltriert direkt perirenales Gewebe, jedoch nicht in ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus
  - T3a: Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste (mit muskulärer Wand) oder Infiltration des perirenalen und/oder peripelvinen Fettgewebes, aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus
  - T3b: Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells
  - T3c: Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells oder mit Infiltration der Wand Vena cava
- T4: Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus (eingeschlossen die kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere)

*N – Regionäre Lymphknoten*

- N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1: Metastase(n) in einem regionärem Lymphknoten
- N2: Metastasen in mehr als einem regionären Lymphknoten

*M – Fernmetastasen*

- M0: keine Fernmetastasen
- M1: Fernmetastasen

*G: Histopathologisches Grading*

- GX: Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

- G1: Gut differenziert
- G2: Mäßig Differenziert
- G3–4: Schlecht differenziert/undifferenziert

*Stadiengruppierung (Niere)*

| | | | |
|---|---|---|---|
| *Stadium I* | *T1* | *N0* | *M0* |
| *Stadium II* | *T2* | *N0* | *M0* |
| *Stadium III* | *T3* | *N0* | *M0* |
| | *T1, T2, T3* | *N1* | *M0* |
| *Stadium IV* | *T4* | *N0, N1M0* | |
| | *Jedes T* | *N2* | *M0* |
| | *Jedes T* | *Jedes N* | *M1* |

## Epidemiologie der Nierenzellkarzinome

Für viele in diesem Kapitel beschriebene seltene Nierentumorentitäten liegen noch keine gesicherten epidemiologischen Daten vor, so dass im Wesentlichen die häufigen klarzelligen und papillären Karzinome die Grundlage für epidemiologische Untersuchungen zum Nierenkarzinom bilden. Nierenzellkarzinome zeigen ausgeprägte globale Inzidenzunterschiede und kommen achtfach häufiger in Westeuropa und Amerika vor als in Südostasien und Afrika [103]. Das Geschlechtsverhältnis beträgt 2:1 (m:w) mit einem Altersgipfel zwischen 55 und 65 Jahren. Zu den anerkannten Risikofaktoren zählen das Rauchen (Aktivierung hypoxieassoziierter Regulationswege), die Hypertonie (ansteigend mit zunehmender Blutdruckhöhe) und die Adipositas (bei BMI-Zunahme um 5 Punkte erhöht sich das Nierenzellkarzinomrisiko um das 1,3fache), wohingegen geringer Alkoholkonsum das Nierenzellkarzinomrisiko reduziert. Unter den chemischen Noxen (Kanzerogenen) ist eine Trichlorethylen-Exposition (TRI) von den Berufsgenossenschaften in Deutschland als auslösend für klarzellige Nierenzellkarzinome anerkannt.

Grundsätzlich führen alle in die Nierenzelltumorgenese involvierten Gene (VHL, MET, FLNC, TSC1, TSC2, FH und SDH) zu einer Dysregulation metabolischer Pfade des Zellstoffwechsels, Sauerstoff-, Eisen-, Energie- oder Nährstoffutilisation betreffend. Genaue epidemiologische Faktoren sind jedoch bis dato nicht bekannt. Etwa 96 % der Nierentumoren entstehen spontan, 4 % weisen eine hereditäre Genese auf. Alle häufig auftretenden Nierentumoren können Bestandteil eines hereditären Nierentumorsyndroms sein. Diese Fälle zeigen außer einer positiven Familienanamnese häufig ein multiples und bilaterales Auftreten sowie eine Tumormanifestation bereits in jungen Jahren [50]. Tabelle 14.2 gibt eine Übersicht über die wesentlichen diagnostisch relevanten hereditären Nierentumorsyndrome.

## Klarzelliges Nierenzellkarzinom

### *ICD-O 8310/3*

**Definition.** Das klarzellige Nierenzellkarzinom ist charakterisiert durch Tumorzellen mit einem klaren und/oder eosinophilen Zytoplasma, bevorzugt solidem Wachstumsmuster und einer ausgeprägten Vaskularisation.

**Genetik.** Zytogenetisch finden sich bei 90 % der Tumoren Veränderungen auf dem kurzen Arm von Chromosom 3 von Verlusten über Translokationen und Deletionen [102]. Die gleichzeitige Mutation oder Hypermethylierung des anderen VHL-Allels führt zu einem Ausfall des VHL-Suppressorgens. In ca. 50 % beobachtet man eine Mutation im VHL-Gen, in bis zu 20 % führt eine Promotorhypermethylierung zu einem VHL-Genausfall. In der Folge resultiert durch eine Akkumulation des hypoxieinduzierten Faktors (HIF) eine Aktivierung von Signalkaskaden mit Steigerung der Angiogenese (resultiert im Kapillarreichtum der klarzelligen Nierenzellkarzinome), der Zellzyklus- und Wachstumsregulation, der pH-Regulation (CA-IX-Expression) [134]. In den letzten Jahren wurden durch moderne Sequenzierungsverfahren Mutationen weiterer Tumorsuppressorgene auf dem Chromosom 3p identifiziert, so dass für Entstehung und Progression von klarzelligen Nierenzellkarzinomen offenbar ein Netzwerk verschiedener Tumorsuppressorgene verantwortlich ist [1, 41, 158]. Auch auf genetischer Ebene zeigt sich eine sehr ausgeprägte Heterogenität innerhalb des Tumorgewebes und selbst zwischen wenigen Zellen können große molekulare Unterschiede nachgewiesen werden [62, 63, 164].

**Morphologie.** *Makroskopie:* Klarzellige Nierenzellkarzinome weisen einen soliden lobulierten, knotigen Aufbau mit gelber Schnittfläche auf (Abb. 14.1a–c). Parallel zur Abnahme des Differenzierungsgrades finden sich sandfarbene Schnittflächen mit Nekrosen und Einblutungen bis hin zu grau-weißen Arealen von derber Konsistenz. Zystische Areale kommen vor. Unterschiedlich alte Blutungen und Kalzifikationen sind typisch. Blut-

**Tab. 14.2** Hereditäre Nierentumorsyndrome

| Nierentumortyp | Syndrom | Gendefekt | Weitere Organmanifestationen |
|---|---|---|---|
| Klarzelliges NZK | VHL-Syndrom | VHL-Gen auf 3p25 | Hämangioblastome, Phäochromozytom, neuroendokrine Tumoren, Pankreaszysten usw. |
| Klarzelliges NZK | Konstitutionelles Chromosom-3-Translokation-Syndrom | Unbekannt | Keine |
| Klarzelliges NZK | Klarzelliges NZK-Syndrom | Unbekannt | Keine |
| Papilläres NZK Typ 1 | Hereditäres papilläres NZK-Syndrom | c-Met auf 7q31 | Keine |
| Papilläres NZK Typ 2 | Hereditäre Leiomyomatose und papilläres NZK-Syndrom | FH-Gen auf 1q42–43 | Uterine und kutane Leiomyome und Leiomyosarkome |
| Onkozytom | Familiäres renales Onkozytomsyndrom | Unbekannt | Keine |
| Chromophobes NZK | Birt-Hogg-Dube Syndrom | FLCN auf 17q11.2 | Follikulome, Lungenzysten, Spontanpneumothorax, |
| MEST, papilläres NZK | Hyperparathyreoidismus-Kiefertumorsyndrom | HRPT2 auf 1q25–31 | Nebenschilddrüsentumoren, fibroossäre Kiefertumoren, uterine Tumoren |
| Papilläres NZK, Onkozytom | Familiäres papilläres Schilddrüsenkarzinom | Unbekannt, auf 1q21? | Papilläres Schilddrüsenkarzinom |
| Angiomyolipom | Tuberöse Sklerosesyndrom | TSC1 auf 9q34, TSC2 auf 16p13.3, mTor-Aktivierung | Fibrome, Epilepsie, Angiomyolipome in verschiedensten Organen |

*NZK* Nierenzellkarzinom, *VHL* von Hippel-Lindau; *MEST* gemischter (Mixed) Epithel- und Stromatumor; *FH* Fumarat-Hydratase; *TSC* tuberous sclerosis complex

gefäßeinbrüche der klarzelligen Nierenzellkarzinome finden sich, wenn vorhanden, immer im Nierensinus. Peritumoral imponiert meist eine fibröse Tumorpseudokapsel.

*Mikroskopie:* Der Grundzelltyp des klarzelligen Nierenzellkarzinoms weist entsprechend der Namensgebung ein klares bzw. mehr oder weniger transparentes Zytoplasma auf, bedingt durch die Speicherung von Glykogen und Neutralfetten [107] (Abb. 14.1d–f). Bei schlechter Differenzierung verschwindet der klarzellige Zytoplasmaeffekt zugunsten einer zunehmenden Eosinophilie, die entweder diffus oder perinukleär akzentuiert (sog. Zentroplasma) auftritt und es entwickeln sich pleomorphe und spindelzellige (sarkomatoide) Zellformen (Abb. 14.1 g–i). Das vorherrschende Wachstumsmuster ist solide, daneben kommen Kombinationen mit tubulärem, tubulopapillärem, tubulozystischem oder zystischem Muster vor. Es wurde postuliert, dass ein Teil der klarzelligen Nierenzellkarzinome über zystische Vorläuferläsionen entstehen [101, 106]. Im Interstitium fällt ein ausgeprägter Kapillarreichtum auf (Abb. 14.1j), häufig begleitet von unterschiedlich alten Hämorrhagien und intra- und peritumoralen lymphoplasmazellulären Infiltraten. Gemäß aktuellen Empfehlungen soll das Vorliegen einer sarkomatoiden oder rhabdoiden Tumorkomponente als relevante Marker einer ungünstigen Prognose im Pathologiebericht erwähnt werden [45]. Dies gilt auch für das Vorliegen von Tumornekrosen [149]. Die wichtigsten Prognoseparameter stellen aber weiterhin der Differenzierungsgrad [61, 152] und eine korrekte Stadieneinteilung dar. Dabei ist besonderes Augenmerk auf die häufige diskontinuierliche Infiltration des hilären Fettgewebes zu legen, was ein höheres Tumorstadium impliziert [29].

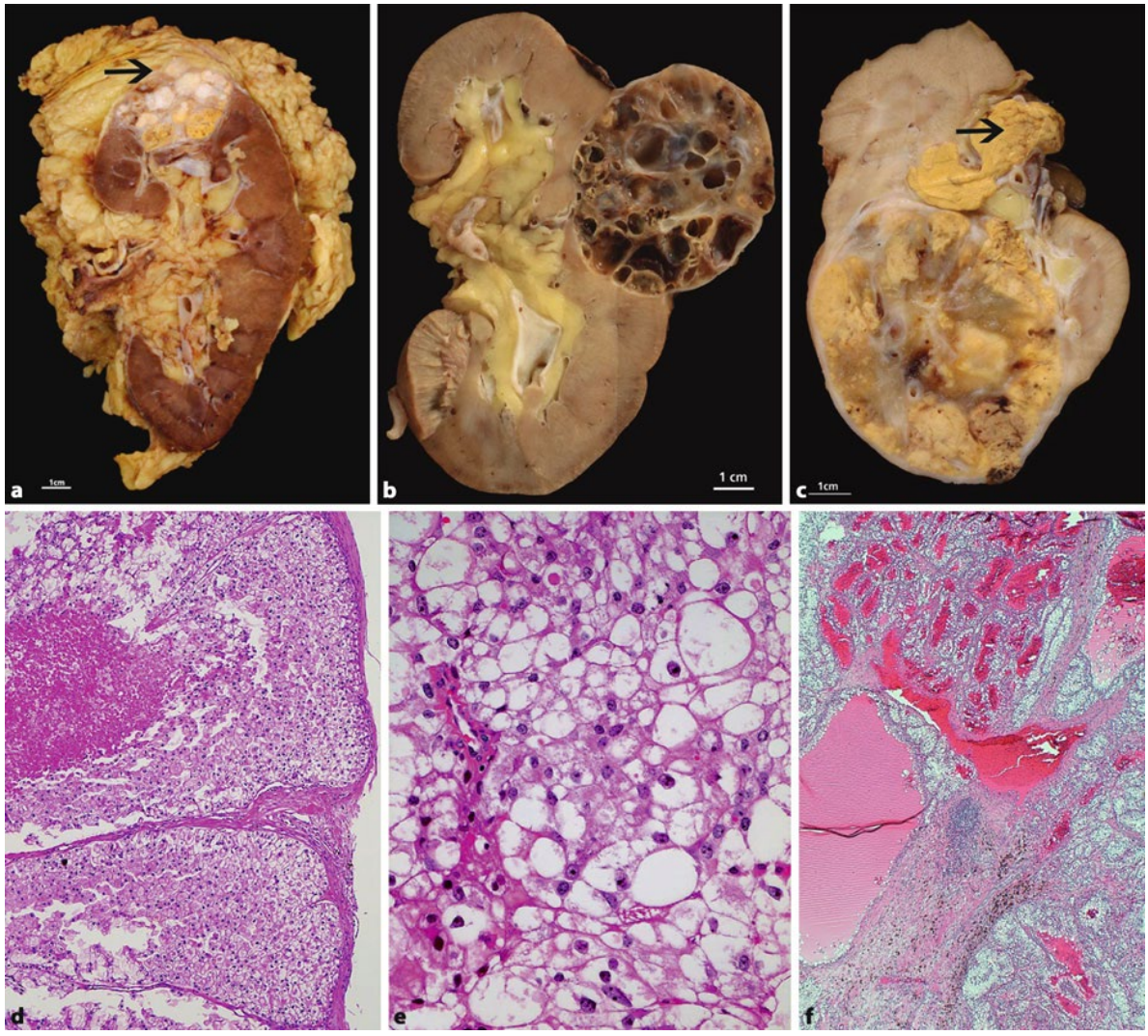



**Abb. 14.1a–c** Klarzelliges Nierenzellkarzinom: **a** Nodulärer Aufbau mit bunter Schnittfläche und Infiltration perirenalen Fettgewebes (*Pfeil*). **b** Zystische Variante. **c** Tumorzapfen in der Vena renalis. **d,e** Transparentes Zytoplasma der Tumorzellen (Glykogen und Neutralfett). **f** Zysten und Einblutungen



*Immunhistochemie:* Klarzellige Nierenzellkarzinome weisen eine charakteristische Koexpression von Vimentin und Zytokeratin (CK8–18, CK19) auf, wobei Zytokeratin 7 negativ oder nur fokal nachzuweisen ist [124]. Zellmembranständige Antigene wie CA-IX, CD10 sowie PNRA(gp200) sind zu fast 100 % nachzuweisen, während die zytoplasmatische AMACR-Expression nur in 20 % und CD117 nur in <5 % gefunden werden. Die Mib1-Proliferationsraten liegen bei hochdifferenzierten klarzelligen Nierenzellkarzinomen bei 2 %, bei intermediär differenzierten klarzelligen Nierenzellkarzinomen bei 5–10 % und bei schlecht differenzierten klarzelligen Nierenzellkarzinomen bei 30 % [19, 141, 152].

**Histologische Varianten.** *Hereditäres klarzelliges Nierenzellkarzinom (im Rahmen des von Hippel-Lindau-Syndroms):* Bei diesen Tumoren finden sich in den Nieren synchron immer Vorstufen von dilatierten Tubuli über multiple Zysten bis hin zu Tumoren, deren Wachstumsmuster solid-trabekulär, tubulär, tubulopapillär, tubulozystisch und zystisch sein kann. Zytologisch liegen keine Unterschiede zum spontanen klarzelligen Nierenzellkarzinom vor. Genetisch handelt es sich um eine Keimbahnmutation eines Allels des VHL-Suppressorgens in Kombination mit einer somatischen Mutation des zweiten Allels des VHL-Suppressorgens.

*Multilokuläres zystisches klarzelliges Nierenzellkarzinom:* Diese Tumoren bestehen immer komplett aus zystischen Arealen ohne solide Gewebskomponente [86]. Die stets klarzelligen Tumorzellen sind immer hochdifferenziert und zeigen eine Proliferationsrate unter 1 %. Die Prognose ist sehr gut (keine Metastasierung be-

kannt) [146]. Daher wurde von der ISUP vorgeschlagen, diese Tumoren als Neoplasie mit geringem Malignitätsgrad zu bezeichnen [137]. VHL-Mutationen wurden in diesen Tumoren beschrieben [160].

*Klarzelliges Nierenzellkarzinom, onkozytoide Variante:* Sehr seltener Tumor mit onkozytärem Zellaspekt, pleomorphen Zellen mit deutlicher Kernatypie und aggressivem Krankheitsverlauf. Zytogenetisch liegt eine Translokation t (6;11) (p21;q13) zugrunde.

**Differenzialdiagnose** [90].
- Chromophobes Nierenzellkarzinom
- TFE3- und TFEB-Translokationskarzinome
- Renaler angioadenomyomatöser Nierentumor (RAT)
- Papilläres klarzelliges Nierenzellkarzinom (in sog. Endstadiumnieren)
- Epitheloides Angiomyolipom
- Papilläres Nierenzellkarzinom mit dominant solidem Wachstum oder sarkomatoider Differenzierung

**Klinik und Prognose.** Klarzellige Nierenzellkarzinome zeigen eine Inzidenz von ca. 75 %. Der Altersgipfel liegt bei 60 Jahren. Es kommen spontane und hereditäre Fälle vor, Letztere im Rahmen des von Hippel-Lindau-Syndroms (Inzidenz 1:35.000) mit einer Manifestation ab dem Kindesalter [50, 110]. Differentielle (individualisierte) Therapieansätze (Tyrosinkinaseinhibitoren) haben die Prognose in den letzten Jahren deutlich verbessert, weshalb eine exakte Typisierung und Abgrenzung von anderen Nierentumoren mit hellzelligem Zytoplasma notwendig ist. Differenzierungsgrad [45] und Tumorstadium [104] sind die einzigen etablierten Prognoseparameter. Prädiktive Faktoren zur Vorhersage des Ansprechens auf eine TKI-Therapie sind bisher noch nicht identifiziert worden [149].

## Onkozytom der Niere

*ICD-O 8290/0*

**Definition.** Das Onkozytom ist ein benigner epithelialer Nierentumor, charakterisiert durch Zellen mit einer grob granulären zytoplasmatischen Eosinophilie, einem kompakten, selten tubulozystischen Wachstumsmuster ohne peritumorale Kapselbildung.

**Genetik.** Das Onkozytom zeigt bei einem gleichen morphologischen Phänotyp zwei unterschiedliche genetische Phänotypen auf. Ein genetischer Phänotyp wird durch die Translokation t(5;11)(q35;q13) oder die Translokation t(9;11)(p23;q13) charakterisiert, ein anderer genetischer Phänotyp durch eine Monosomie-1, -Y [125].

**Morphologie.** *Makroskopie:* Renale Onkozytome (Inzidenz ca. 5 %) sind solitäre, selten synchron multipel auftretende, kugelige, oberflächlich leicht lobulierte, gut abgrenzbare Tumore, deren Schnittfläche sich im unfixierten Zustand gleichmäßig dunkelbraun, nach Fixation hellbraun darstellt. Die Tumoren sind solide und nur gelegentlich (<5 %) wird ein spongiformes Muster vorgefunden, das histologisch immer mit der Ausbildung eingebluteter tubulozystischer Formationen vergesellschaftet ist. Tumoren mit einer Größe >3 cm im Durchmesser können eine zentrale sternförmige, gelegentlich gelatinöse Narbe entwickeln. Nekrosen treten nie auf [6, 121] (Abb. 14.2a,b).

*Mikroskopie:* Renale Onkozytome weisen keine peritumorale Pseudokapsel auf, vielmehr sind ortsständige Tubuli im Randbereich inkorporiert und es kann eine direkte Infiltration des perirenalen Fettgewebes vorkommen (kein Malignitätskriterium). Häufig sind große Kortexvenen am Tumorrand ausgespannt. Das Wachstumsmuster ist solide und azinär, in 5 % der Fälle auch tubulozystisch (spongiform) mit stets begleitenden Hämorrhagien und Siderophagozytose der Tumorzellen. Strahlige fibröse Septen mit Regressionsphänomenen durchziehen den Tumor, wobei keine lymphoplasmazellulären Infiltrate vorkommen. Die Tumorzellen in den regressiven Abschnitten sind häufig klein und können basophil (!) werden. Üblicherweise sind renale Onkozyten große isomorphe Tumorzellen mit einem grob granulären eosinophilen Zytoplasma (Mitochondrienvermehrung), deren physiologisches renales Pendant die Schaltzellen des Typs A im Sammelrohr darstellen (Abb. 14.2c,d). Die Hale-Färbung kann punktförmig zytoplasmatisch oder apikal schwach ausgeprägt sein. Die runden, gelegentlich vesikulären, zentralständigen Kerne weisen einen kleinen Nukleolus auf. Fokal entwickelte, z. T. ausgeprägte Kernatypien (Polyploidisierung) sind typisch für das Onkozytom, ebenso das häufige Vorkommen von doppelkernigen und mehrkernigen Zellen (Zellteilungsstörung, Abb. 14.2e). Mitosen finden sich fast nie [107].

*Immunhistochemie:* Das Onkozytom ist Panzytokeratin-positiv, zeigt jedoch keine Vimentin-Koexpression [99] (s. Tab. 14.1, Abb. 14.2f). CK7 wird nicht oder nur in Einzelzellen oder fokal gering exprimiert. Alle proximale Tubulusmarker wie CA-IX, AMACR, CD10 und PNRA sind negativ. Eine positive Markierung ergeben Parvalbumin, E-Cadherin und PAX2 [36]. Die Mib-1-Proliferationsrate liegt bei 1 % [39, 88].

**Histologische Varianten.** *Hybridtumor:* Unter diesem Namen versteht man die Übergangsform zwischen einem Onkozytom und dem chromophoben Nierenzellkarzinom oder Tumoren, die Merkmale von beiden Tumorentitäten aufweisen. Solche Tumoren werden einerseits beim Birt-Hogg-Dubé-Syndrom oder bei der

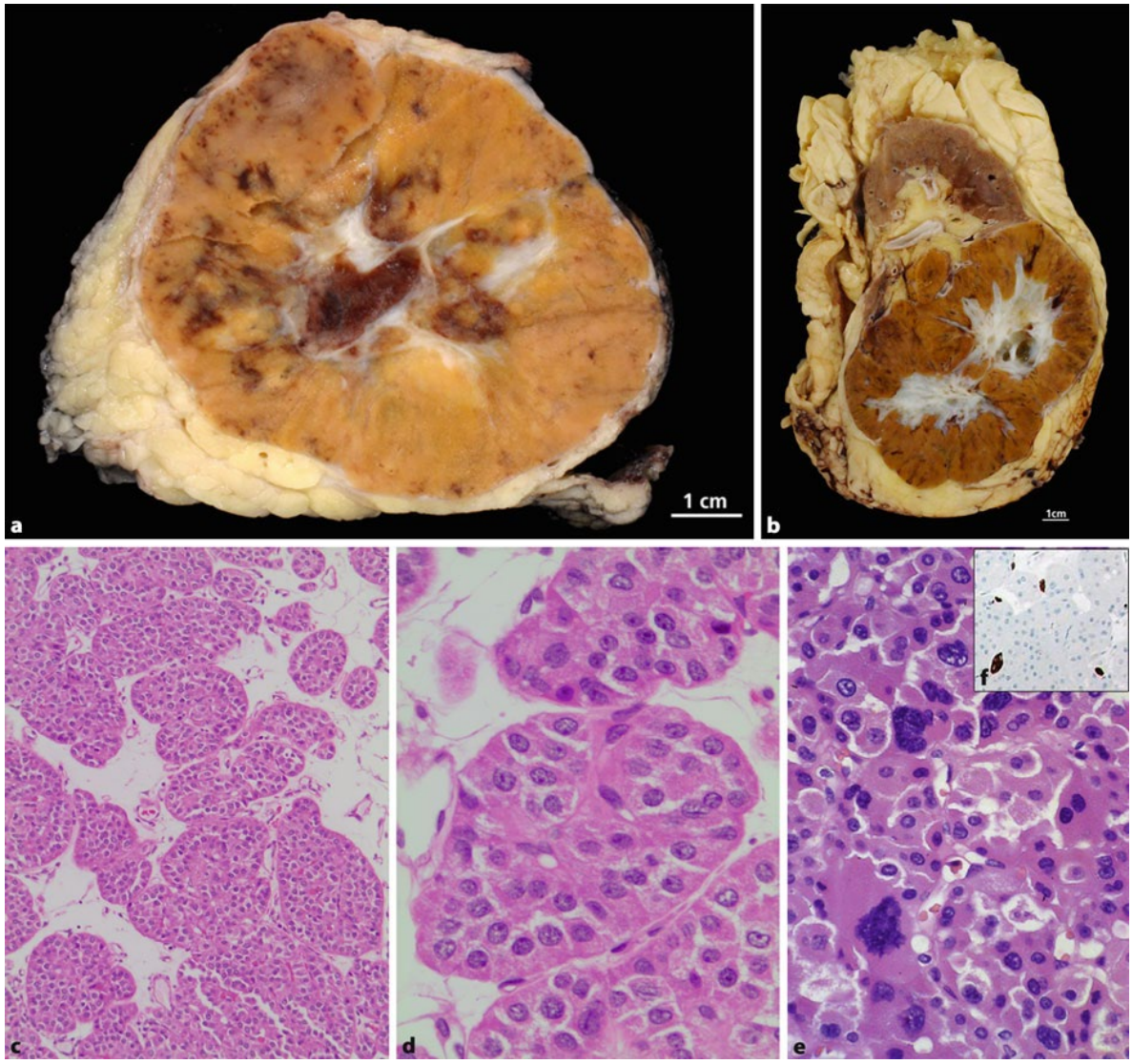



**Abb. 14.2a–f** Onkozytom. **a,b** Runder, scharf begrenzter Tumor mit brauner Schnittfläche und zentraler Narbe. **c,d** Solides und azinäres Wachstumsmuster. **e** Onkozyten mit vermehrten Doppelkernen und Kernpolymorphie. **f** Immunhistochemische Negativität für Vimentin der Onkozyten bei Positivität der Stromazellen



Onkozytomatose der Niere beobachtet [123]. Genetische Evidenzen (Zunahme der Monosomien und eine Mutation des FLCN-Gens) sprechen möglicherweise für eine Adenom-Karzinom-Sequenz dieser Tumoren (Zunahme der Monosomien während der Progression), was auch strukturell durch den Nachweis von Mischformen mit gemeinsamen zytoplasmatischen Differenzierungsphänomenen zu belegen war. Lichtmikroskopisch überwiegt der Eindruck des onkozytären Adenoms in seiner klassischen Morphologie. Fokal jedoch, vor allem um kleine Blutgefäße herum, kommt es beim Hybridtumor zum Auftreten von großen voluminösen, zytoplasmatisch retikulär gezeichneten hellen Zellen mit prominenter Zellmembran (vergleichbar Trauben am Stiel). Auch sind Fälle mit kontinuierlichem phänotypischem Übergang in kleinherdig typische helle chromophobe Zellen hier einzuordnen [9]. Diese Zellen zeigen häufig eine positive Hale-Reaktion, auch nimmt die CK7-Expression zu. Maligne Verläufe sind bisher nicht bekannt. Trotzdem empfiehlt die Vancouver-Konferenz, diese Tumoren zurzeit als Variante der chromophoben Nierenzellkarzinome anzusehen [137].

**Differenzialdiagnose.**

- Chromophobes Nierenzellkarzinom (eosinophile Variante)
- „Papilläres onkozytoides Nierenzellkarzinom“

**Klinik und Prognose.** Onkozytome sind spontane Tumorerkrankungen im höheren Lebensalter, hereditäre Formen und multiples Auftreten (onkozytäre Adenomatose) sind selten [50].

## Chromophobes Nierenzellkarzinom

*ICD-O 8317/3*

**Definition.** Das chromophobe Nierenzellkarzinom ist charakterisiert durch voluminöse Zellen mit einem fein retikulierten hellen, gelegentlich eosinophilen Zytoplasma, einer betonten Zellmembran sowie einem kompakten Wachstumsmuster.

**Genetik.** Chromophobe Nierenzellkarzinome (spontan und hereditär) weisen zytogenetisch zahlreiche Monosomien wie -1, -2, -6, -10, -13, -17, -21 auf [157|. Im Vordergrund steht eine Mutation des Suppressorgens FLCN (Follikulin-Gen, ehemals BHD-Gen) auf Chromosom 17q11.2 [165, 166].

**Morphologie.** *Makroskopie:* Chromophobe Nierenzellkarzinome (Inzidenz ca. 5 %) sind gekennzeichnet durch eine scharfe Tumorbegrenzung, eine leicht lobulierte Oberfläche und einen großen oder gelegentlich mehrere miteinander verschmolzene Tumorknoten, die durch dünne Bindegewebssepten separiert werden. Im nichtfixierten Zustand erscheint die Schnittfläche meist orangefarben, während nach Fixation die Farbe von blass-braun zu sandfarben und beige wechselt. Diagnostisch ist das gleichförmige Erscheinungsbild der Schnittfläche, das nur vereinzelte Blutungsresiduen aufweist, niemals Nekrosen erkennen lässt und nur wenige fibrotische Areale mit gelegentlichen körnigen Kalzifikationen verzeichnet (Abb. 14.3a,b).

*Mikroskopie:* Das chromophobe Nierenzellkarzinom ist charakterisiert durch voluminöse polygonale Zellen mit einem hellen, feinnetzig retikulierten, nicht transparenten (!) Zytoplasma und einer prominenten Zellmembran, was einen typischen Pflanzenzellcharakter ergibt (Abb. 14.3c,d). Die Hale-Färbung (Abb. 14.3e) führt nur bei diesem Nierentumortyp zu einer typischen diffusen zytoplasmatischen Anfärbung. Die Hellzelligkeit wird bedingt durch den hohen Glykogen- und Wassergehalt, jedoch kommen bedingt durch eine Mitochondrienvermehrung auch Zellformen mit diffuser zytoplasmatischer Eosinophilie/Granularität vor, die sich im Extremfall im HE-Schnitt zytologisch nicht von einer onkozytären Zelle unterscheiden lassen. Bei solchen eosinophilen Varianten führt der Nachweis des perinukleären Halos zur korrekten Diagnose [123, 126]. Auch kommen im Rahmen der Dedifferenzierung Übergänge in spindelzellige/sarkomatoide Zellformen vor. Die Zellkerne sind häufig kondensiert und hyperchromatisch, abschnittsweise auch vergrößert, polymorph mit Ausbildung prominenter Nukleolen. Das Wachstumsmuster des chromophoben Karzinoms ist stets solide und nur gelegentlich kribriform, wobei psammomkörperartige Verkalkungen assoziiert vorkommen. Im Vergleich zum klarzelligen Nierenzellkarzinom sind die Septen beim chromophoben Nierenzellkarzinom breiter und gleichmäßiger entwickelt und es ist kein intratumorales Rundzellinfiltrat auszumachen. Die üblichen Gradierungsschemata beim Nierenzellkarzinom können nicht angewandt werden, so dass zurzeit empfohlen wird, diese Tumoren nicht zu gradieren [45, 137]. Allerdings zeigt beim chromophoben Nierenzellkarzinom das Vorliegen einer sarkomatoiden Differenzierung und von Tumornekrosen ein erhöhtes Metastasierungsrisiko an [114].

*Immunhistochemie:* Chromophobe Nierenzellkarzinome sind stark positiv für CK8/18 und für CK7, aber nur schwach positiv für CK19 und negativ für Vimentin (s. Tab. 14.1, Abb. 14.3f). EMA (diffus im Zytoplasma), E-Cadherin, CD117 und Parvalbumin sind positiv, während CA-IX, CD10, PNRA, RCC-AG und PAX2 negativ sind. Das Antigenspektrum gleicht dem der Onkozytome (Ausnahme: CK7 diffus und kräftig exprimiert sowie CD44s und CD44v6 membranständig exprimiert). CD10 wird bei klinisch aggressiven chromophoben Karzinomen exprimiert [33, 88, 99]. Die Wachstumsfraktion liegt bei den meisten Tumoren bei ca. 2 %.

**Histologische Varianten.** Das hereditäre chromophobe Nierenzellkarzinom im Rahmen eines *Birt-Hogg-Dube-Syndroms (BHDS)* folgt einem autosomal-dominanten Erbgang, Keimbahnmutationen im FLCN-Gen wurden in Familien mit BHDS gefunden. Neben chromophoben Nierenzellkarzinomen treten Fibrofollikulome der Haarfollikel an der oberen Thoraxapertur und im Gesicht sowie Lungenzysten und Spontanpneumothoraces ab dem 3. Lebensjahrzehnt auf.

**Differenzialdiagnose.**
- Hybridtumor
- Onkozytom
- Epitheloides Angiomyolipom
- Klarzelliges Nierenzellkarzinom, eosinophile oder onkozytoide Variante

Tabelle 14.3 fasst die differenzialdiagnostischen Parameter zusammen.

**Klinik und Prognose.** Chromophobe Nierenzellkarzinome können, wenn klinisch stumm, große Ausmaße annehmen [151, 152]. Metastasen sind jedoch selten [9, 126]. Die individualisierte onkologische Therapie setzt

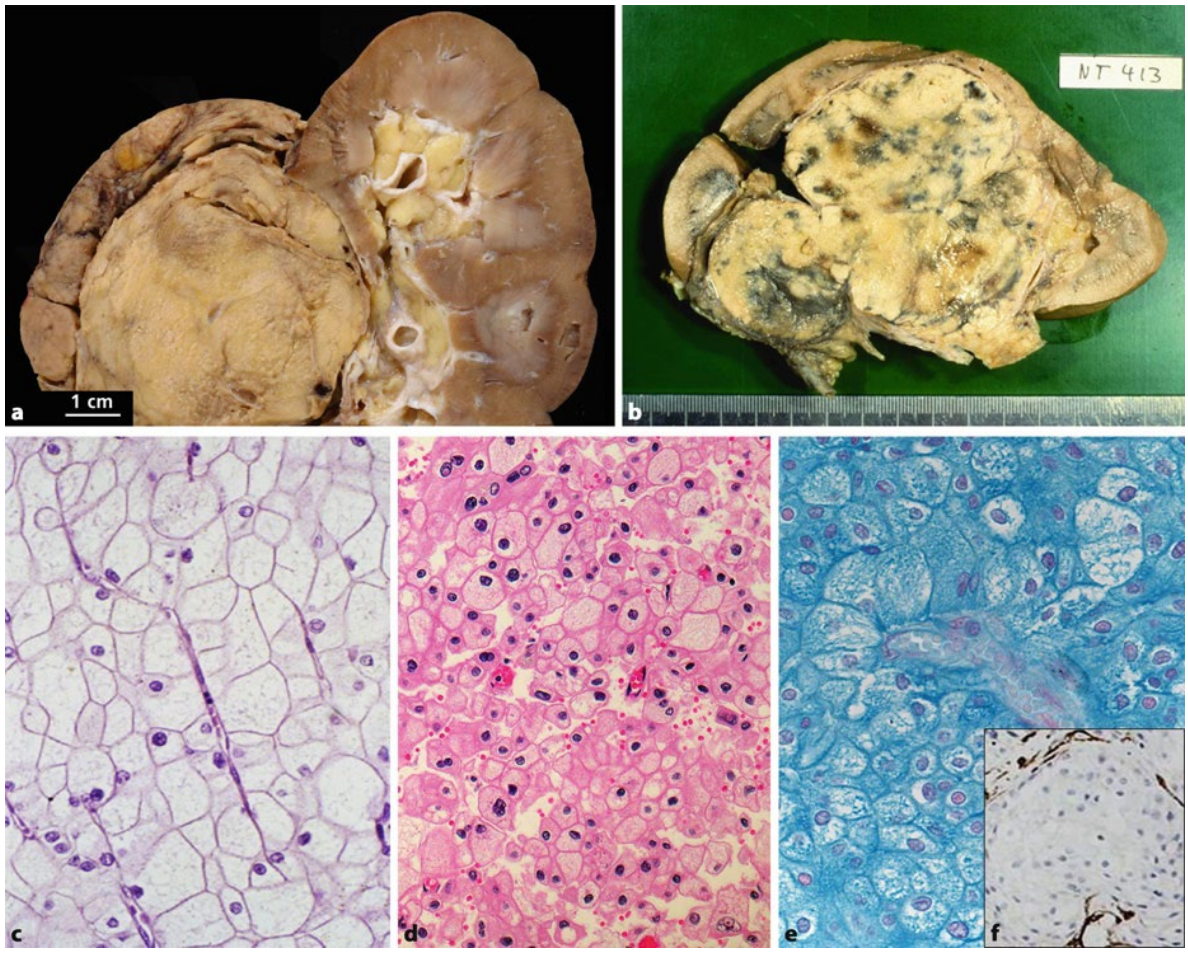



**Abb. 14.3a–f** Chromophobes Nierenzellkarzinom. **a,b** Multinodulärer Tumor mit gleichförmiger, beiger Schnittfläche und wenigen Blutungen. **c,d** Voluminöse retikulierte Tumorzellen mit betonter Zellmembran. **e** Hale-Färbung, große hydrophische Zellen perisептal. **f** Immunhistochemische Negativität für Vimentin bei Positivität der Stromazellen



primär andere Substanzen als beim klarzelligen Nierenzellkarzinom ein.

## Papilläres Nierenzellkarzinom (Typ 1 und Typ 2)

*ICD-O 8260/3*

**Definition.** Das papilläre Nierenzellkarzinom ist charakterisiert durch kleine kubische basophile Zellen mit Übergängen zu zylindrischen eosinophilen Zellen und einem papillären oder tubulopapillärem Wachstumsmuster.

**Genetik.** Spontane und hereditäre papilläre Nierenzelladenome und -karzinome weisen zytogenetisch häufig Trisomien und Tetrasomien der Chromosomen 7 und 17 und Verluste des Y-Chromosoms auf; durch weitere progrediente DNA-Zugewinne der Chromosomenbereiche 12q, 16q und 20q sowie DNA-Verluste der Regionen 1p, 4q, 6q, 9p, 13q und im X-Chromosom sind die papillären Nierenzellkarzinome charakterisiert [74]. Die papillären Nierenzellkarzinome des Typs 1 zeigen bei der hereditären Form Missense-Mutationen in der Tyrosinkinasedomäne des MET-Protoonkogens (auf 7q31). Die papillären Nierenzellkarzinome des Typs 2 weisen einen Defekt des Fumarathydratase-Gens (auf 1q42) mit der Folge einer Akkumulation von Fumarat im Krebszyklus auf, gefolgt von einem Ausfall des HIF-Abbaus durch die HIF-Prolyl-Hydroxylase mit konsekutiver HIF-Akkumulation und Signalkaskadenaktivierung, gefolgt von einer Steigerung von Wachstum/Proliferation, Glukosetransport und Angioneogenese [79]. Die hereditäre Form des Typs 1 manifestiert sich nur in der Niere, während die hereditäre Form des Typs 2 zusätzlich kutane und uterine Leiomyome und Leiomyosarkome aufweist.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Papilläre Nierenzelladenome und -karzinome kommen solitär, gelegentlich auch multipel (sog. papilläre Adenomatose) vor. Letztere tritt bei hereditärer Tumorerkrankung (selten) und auf dem Boden chronisch vernarbender glomerulonephritischer, vaskulärer und interstitieller Nierenerkrankungen (häufig) auf. Die Tumoren sind rundlich konfiguriert und werden bei größeren, dann auch multinodulären Tumoren von einer fibrösen Pseudokapsel unterschiedlicher Dicke begrenzt. Auf der Schnittfläche sind kleine Tumoren (<2 cm im Durchmesser) kompakt, von beiger, z. T. auch blass-gelber Farbe und unmittelbar unter der Capsula fibrosa renis zu finden. Größere Tumoren wölben sich wie eine Kugel über die Nierenoberfläche und weisen häufig zentral massive krümelige Nekrosen von brauner Farbe auf. Auf der Schnittfläche sind sowohl nekrotische als auch vitale Tumoranteile durch eine fein-filigrane, federförmige und verzweigte, stellenweise krümelige Tumormatrix mit glitzernden Einschlüssen (Cholesterin) gekennzeichnet (Abb. 14.4a,b).

*Mikroskopie:* Zytologisch ist das papilläre Nierenzellkarzinom vom Typ 1 charakterisiert durch kleine kubische Zellen mit spärlich basophilem Zytoplasma und runden bis ovalen, vesikulären, zentralständigen Kernen mit häufigen Überlappungen (Abb. 14.4c). Gelegentlich kann das Zytoplasma, bedingt durch intensive Neutralfettablagerungen, auch einmal einen vakuolären klarzelligen Aspekt aufweisen, während bei zunehmender Dedifferenzierung (≥Grad 2) eine immer intensivere diffuse zytoplasmatische Eosinophilie/Granularität als Folge einer Mitochondrienaugmentation entsteht. In den letztgenannten Fällen ändert sich die Zellform von kubisch nach zylindrisch, die Kerne wandern von basal nach medial oder apikal und die singulären Nukleoli werden prominent, entsprechend einem papillären Nierenzellkarzinom vom Typ 2 (Abb. 14.4d). Pleomorphe und spindelzellige (sarkomatoide) Zelltypen kommen in soliden Tumorabschnitten vor. Das Wachstumsmuster des papillären Nierenzellkarzinoms ist entsprechend seiner Namensgebung stets papillär, gelegentlich tubulopapillär und wird solide in schlecht- und undifferenzierten Tumorabschnitten [34]. Die bindegewebigen Papillen (Endaufzweigungen) sind schlecht vaskularisiert (wenig Blut- und Lymphgefäße) und werden häufig durch Ödemseen und Schaumzellen (Abb. 14.4e) sowie auch Psammomkörper aufgetrieben.

*Immunhistochemie:* Papilläre Nierenzellkarzinome der Typen 1 und 2 zeigen ein den klarzelligen Karzinomen ähnliches immunhistochemisches Antigenprofil (s. Tab. 14.1). Es findet sich eine Koexpression von Panzytokeratin und Vimentin (häufig sehr schwach und vor allem basal und basolateral). Beim papillären Nierenzellkarzinom Typ 1 wird CK7 in 85 % der Fälle gefunden, beim papillären Nierenzellkarzinom Typ 2 hingegen nur in 20 % der Fälle. CD10, PNRA und das RCC-AG sind immer membranständig nachzuweisen (Abb. 14.4f), AMACR ist in der Regel kräftig granulär zytoplasmatisch positiv.

**Tab. 14.3** Differenzialdiagnose onkozytärer Neoplasien

| Chromophobes NZK | Hybridtumor | Onkozytom |
|---|---|---|
| Diffuses, grob trabekuläres Wachstum | Praktisch kein azinäres Wachstum | Diffuses, azinäres Wachstum, zellarmes Stroma |
| Perinukleäre Halos, retikuläres Zytoplasma | Gruppen von Zellen mit perinukleären Halos | Keine perinukleäre Aufhellung |
| Helle Zellen, überwiegend, perivaskuläre Ballonierung | | |
| Cave eosinophile Variante! | Gruppen heller Zellen, teilweise perivaskulär betont | Helle Zellen nur einzeln und in Narben |
| CK7 diffus und stark positiv (>70 %) | CK7 fleckförmig positiv | CK7 negativ oder in Einzelzellen (<5 %) |
| PAX2 negativ | PAX2 ? | PAX2 positiv |
| Hale-Färbung diffuse positiv | Hale-Färbung fleckförmig oder apikal positiv | Hale-Färbung fokal oder in Einzelzellen positiv, apikal punktförmig |

**Histologische Varianten.** *Papilläres onkozytäres Nierenzellkarzinom:* Gemäß der Vancouver-Konferenz wird noch davon Abstand genommen, papilläre Nierenzellkarzinome mit dominantem onkozytärem Zytoplasma als eigene Nierentumorentität aufzufassen [137]. Histologisch zeigen sich die bevorzugt bei Männern gefundenen Tumoren ohne Pseudokapsel und Nekrosen mit Papillen, die von einem einreihigen granulär eosinophilen Epithel mit niedriger Kern-Plasma-Relation (= onkozytär) überzogen werden. Immunhistochemisch und zytogenetisch unterscheidet sich das papilläre onkozytäre Nierenzellkarzinom nicht von den anderen Typen des papillären Nierenzellkarzinoms. Da der onkozytäre Typ des papillären Nierenzellkarzinoms einen günstigen klinischen Verlauf zeigt, der phänotypisch eng benachbarte eosinophile Typ 2 aber nicht, sollte eine differenzialdiagnostische Abgrenzung durchgeführt werden.

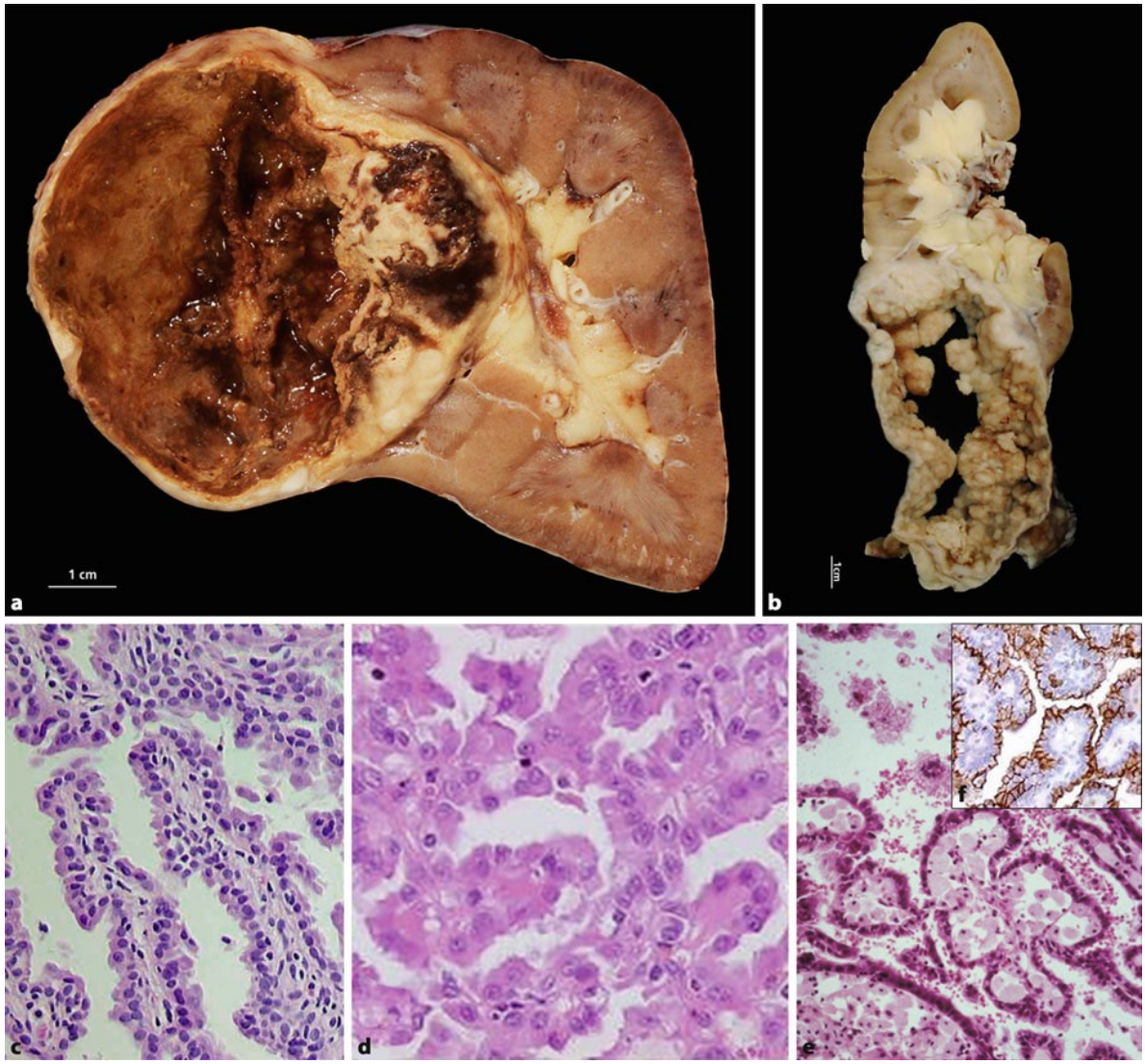



**Abb. 14.4a–f** Papilläres Nierenzellkarzinom. **a,b** Rundlicher Tumor mit ausgedehnter, zentraler Nekrose und Hämorrhagien. **c** Papillärer Aufbau mit einem einreihigen kubischen Epithel (Zelltyp I). **d** Papillärer Aufbau mit einem einreihigen eosinophilen Epithel (Zelltyp II). **e** Zahlreiche Schaumzellen. **f** CD10-Immunhistochemie mit membranöser, apikolateraler Reaktivität

*Tubulopapilläres Adenom:* Obwohl man bei den papillären Nierenneoplasien auch von einer Adenom-Karzinom-Sequenz ausgeht, ist die Abgrenzung der tubulopapillären Adenome von papillären Karzinomen kontrovers diskutiert. Die WHO-Klassifikation 2004 [50] empfiehlt derzeit, papilläre Neoplasien mit einem Fuhrman-Kerngrad von 1–2 und einem Durchmesser ≤0,5 cm als Adenom zu bezeichnen und Tumoren >0,5 cm als papilläres Karzinom. In der Praxis werden jedoch bei papillären Neoplasien <1 cm mit Fuhrman-Grad 1–2 äußerst selten Metastasen beobachtet, so dass man in dieser Konstellation diese Tumoren als Neoplasien mit niedrigem Malignitätspotenzial bezeichnen kann. Klarzellige Neoplasien werden unabhängig von der Größe als Karzinome bezeichnet.

**Differenzialdiagnosen.**
- Papilläres klarzelliges Nierenzellkarzinom
- Translokationstumor
- Sammelgangkarzinom (vs. schlecht differenziertes papilläres NZK)
- Tubulopapilläres Adenom
- Tubulozystisches Karzinom

**Klinik und Prognose.** Papilläre Nierenzelltumoren weisen ein gehäuftes synchrones und multiples Vorkommen

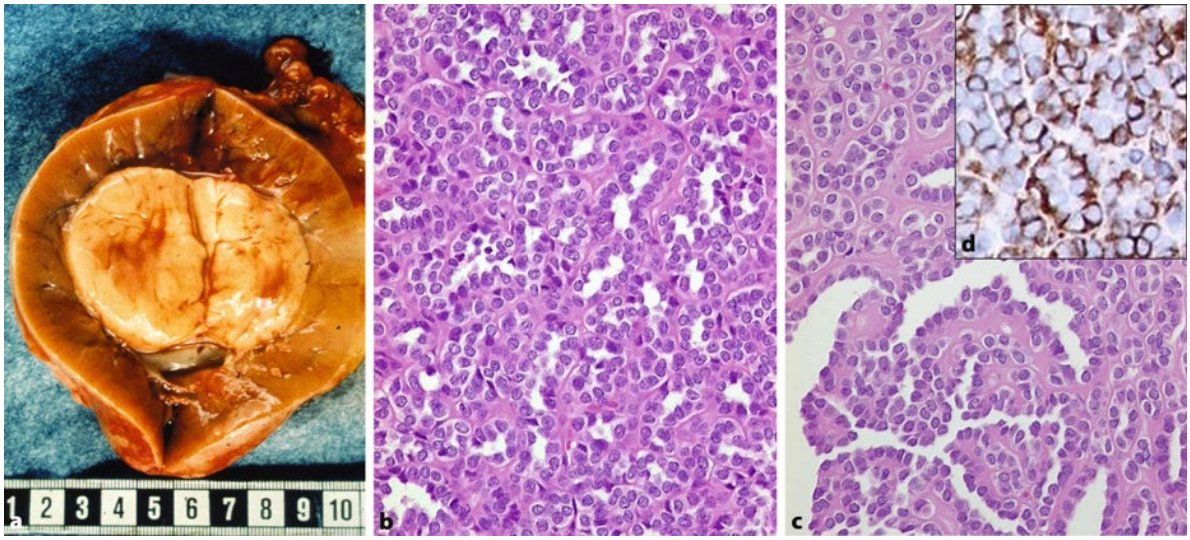



**Abb. 14.5a–d** Metanephrogenes Adenom. **a** Gut begrenzter Tumor, sandfarben, ohne Nekrosen. **b,c** Unreife (embryonale) Tubuli mit isomorphen Epithelien. **d** Immunhistochemische Positivität der Tumorzellen für Vimentin

auf dem Boden chronisch fibrosierender Nierenerkrankungen auf. Dabei verlaufen papilläre Nierenzellkarzinome des Typs 1 meist indolent, während solche des Typs 2 (nicht zuletzt aufgrund des immer höheren Kernmalignitätsgrads) eine deutlich schlechtere Prognose haben [5, 46, 82, 135]. Hierin begründet sich die speziell für diesen Nierentumortyp geltende Indikation einer wiederholten Tumorresektion oder Enukleation [72].

## Metanephrisches Adenom

*ICD-O 8325/0*

**Definition.** Das metanephrische Adenom ist charakterisiert durch dicht liegende, kleine undifferenzierte (embryonale) Zellen mit einem kompakten bis kleintubulären Wachstumsmuster.

**Genetik.** Zytogenetisch lassen sich keine numerischen chromosomalen Aberrationen beim metanephrischen Adenom finden [32, 122, 147]. Der Nachweis von BRAF-V600E-Mutationen in 90 % der metanephrischen Adenome deutet auf eine Alteration der Seneszenz bei Aktivierung des MAPK-Signalwegs hin [38].

**Morphologie.** *Makroskopie:* Metanephrische Nierenadenome kommen als solitäre Tumoren mit einem Durchmesser von bis zu 10 cm vor. Sie können sowohl in kortikalen als auch mehr zentralen Anteilen der Niere entstehen. Sie imponieren als scharf demarkierte Tumorknoten mit leichter Lobulierung der Oberfläche. Die homogene glänzende Schnittfläche variiert farblich von hellbraun bis sandfarben (Abb. 14.5a). Größere Tumoren weisen zentral teils ödematöse, teils fibrosierte Septen mit pseudozystischen Regressionen auf. Granuläre Kalzifikationen sind typischerweise in der Tumorperipherie in Nachbarschaft zum komprimierten Nierenparenchym zu finden. Nekrosen, Hämorrhagien und Erweichungen kommen nicht vor.

*Mikroskopie:* Metanephrische Tumoren sind zusammengesetzt aus dicht liegenden, kleinen blastemischen Tumorzellen mit wenig Zytoplasma und unscharfen Zellgrenzen. Sobald eine Differenzierungsinduktion erfolgt, entwickeln sich polar orientierte, kubische bis kleinzylindrische Zellen mit rudimentären apikalen Mikrovilli, spärlichen intrazytoplasmatischen Organellen und Basalmembranformationen. Die uniformen runden, vesikulären Kerne überlappen sich breit; Mitosen finden sich nur gelegentlich, was sich in einer Proliferationsrate von unter 1 % widerspiegelt. Das Wachstumsmuster ist solide (erinnert an ein blastemisches Muster), bestehend aus komprimierten unreifen (embryonalen) Tubuli; fokal sind unsystematisch ausdifferenzierte tubuläre, tubulopapilläre und glomeruloide Differenzierungen eingelagert [108] (Abb. 14.5b,c). Ein Tumorstroma wird nicht oder nur spärlich ausgebildet (Faserfärbung!). Die Grenze zum umliegenden Nierenparenchym ist stets scharf, wobei die Tumorzellen immer in engem Kontakt zum umgebenden Nierenparenchym stehen, ohne dass es zu einer Induktion einer peritumoralen Pseudokapsel kommt. Das Fehlen der peritumoralen Kapsel ist ein gutes Hilfsmittel zur Abgrenzung dieser Tumoren von einem papillären Karzinom [76].

*Immunhistochemie:* Immunhistochemische Untersuchungen helfen bei der Differenzialdiagnose zu papillären Nierenzellkarzinomen (s. Tab. 14.1). In undifferenzierten solid erscheinenden Tumorarealen exprimieren die Zellen des metanephrogenen Adenoms nur Vimentin (Abb. 14.5d), wohingegen in tubulär oder glomeruloid differenzierten Arealen Keratine, z. B. Zytokeratin 19, gefunden werden kann, während Zytokeratin 7 und EMA negativ sind. Die Expression von CD56 und der RCC-Marker helfen bei der Abgrenzung gegenüber papillären Karzinomen. Der fehlende Nachweis von NCAM sowie die geringe MIB1-Expression kann zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung vom Nephroblastom genutzt werden. WT-1 und p16 (INK4a) sind nukleär gut nachzuweisen [42].

**Histologische Varianten.** *Metanephrisches Adenofibrom:* Dieser Tumor weist zusätzlich zu den histologischen Komponenten/Charakteristika des metanephrogenen Adenoms eine mäßig zellreiche, fibroblastenähnliche Stromakomponente auf, die hyalinisiert oder myxoid umgewandelt sein kann. In den Tumorrandbereichen kann sie ortsständige Tubuli einschließen [50].

*Metanephrischer Stromatumor:* Dieser i. d. R. große Tumor ist nur im Kleinkinderalter zu finden und ist zentral in der Medulla lokalisiert. Histologisch und zytologisch ähnelt er der Stromakomponente des metanephrischen Adenofibroms, wobei er ortsständige Strukturen, wie Blutgefäße, Tubuli und Glomeruli zwiebelschalenartig einschließt. Wie beim metanephrische Adenofibrom sind die Tumorzellen positiv für CD34 [15].

**Differenzialdiagnose.**
- Papilläres Adenom/Karzinom
- Nephroblastom
- Neuroendokrine Tumoren der Niere

**Klinik und Prognose.** Metanephrische Adenome zeigen ein bevorzugtes Vorkommen beim weiblichen Geschlecht. Sie treten in allen Lebensabschnitten auf, bevorzugt um das 40. Lebensjahr [68]. Eine Assoziation mit einer Polyzythämie wurde mehrfach beobachtet.

## Translokationskarzinom der Niere

*ICD-O nicht vergeben*

**Definition.** Das Translokationskarzinom ist charakterisiert durch große helle bis eosinophile Tumorzellen und ein bevorzugt papilläres Wachstumsmuster mit eingelagerten Psammomkörperchen, basierend auf einer Xp11.2-Translokation.

**Genetik.** Diese Gruppe von Nierenzellkarzinomen zerfällt in zwei Untergruppen: zu 90 % in die mit einer TFE3-Expression einhergehenden Tumoren mit einer Xp11.2-Translokation und zu 10 % in die mit einer TFEB-Expression einhergehenden Tumoren mit einer Translokation t(6;11)(p21;q12) [22]. In den letzten Jahren wurden viele verschiedene Fusionspartner identifiziert [12].

**Morphologie.** *Makroskopie:* Translokationskarzinome der Niere, die überwiegend bei Kindern und jungen Erwachsenen gefunden werden, sind zumeist große, multilobulierte Tumoren mit gelber bis sandfarbener Schnittfläche, durchsetzt mit Nekrosen und Blutungen sowie Tumorausbreitung im perirenalen Fettgewebe mit Nachweis von Metastasen in regionären Lymphknoten und Organen.

*Mikroskopie:* Mikroskopisch zeigen die Tumoren ein infiltratives Wachstum in das Nierenparenchym ohne Ausbildung einer Pseudokapsel. Das Wachstumsmuster ist wechselnd, bestehend aus papillären, tubulopapillären, nestförmigen und kompakten, fokal auch mikrozystischen Anteilen. Die Septen sind zart, häufig finden sich Psammomkörperchen, jedoch praktisch keine Schaumzellen und lymphoplasmazellulären Infiltrate. Die Tumorzellen zeigen eine ausgesprochene Größenvariabilität, wobei fokal eine Mischung aus großen voluminösen klaren und eosinophilen Zellen typisch ist. Die Zellmembran ist deutlich erkennbar (Abb. 14.6a–c). Intrazytoplasmatische hyaline Tropfen und rhomboide Kristalle sowie sog. Hobnail-Zellformen sind häufig nachzuweisen. Die Zellkerne sind mittelgroß, haben teilweise große Nukleolen und lassen immer wieder Mitosen erkennen. Bei konsequenter Analyse von Tumoren im Kindes- und jugendlichen Erwachsenenalter wurden aber noch weitere histologische Erscheinungsformen beschrieben, u. a. onkozytäre Tumoren und Tumoren, die Angiomyolipomen ähneln [67].

*Immunhistochemie:* Translokationskarzinome sind immunhistochemisch den klarzelligen Nierenzellkarzinomen ähnlich (s. Tab. 14.1). Zwar wird Panzytokeratin, CK7, EMA und PAX2 nicht oder nur fokal schwach exprimiert gefunden bei Koexpression von Vimentin und positiver Markierung für CD10 und RCC, AMACR Sowie E-Cadherin [18]. Diagnostisch beweisend sind eine nukleäre Expression von TFE3 (Abb. 14.6d), spezifisch für die Xp11.2-Translokationstumoren, oder von TFEB, spezifisch für t(6;12)(p21;q12)-Translokationstumoren. Letztere zeigen zusätzlich eine Positivität für melanozytäre Antigene wie HMB45 und Melan A [14, 17, 67]. Bei unklaren Resultaten der Immunhistochemie wird mittlerweile für beide Translokationskarzinome eine FISH-Untersuchung empfohlen [19, 20, 22, 67, 168].

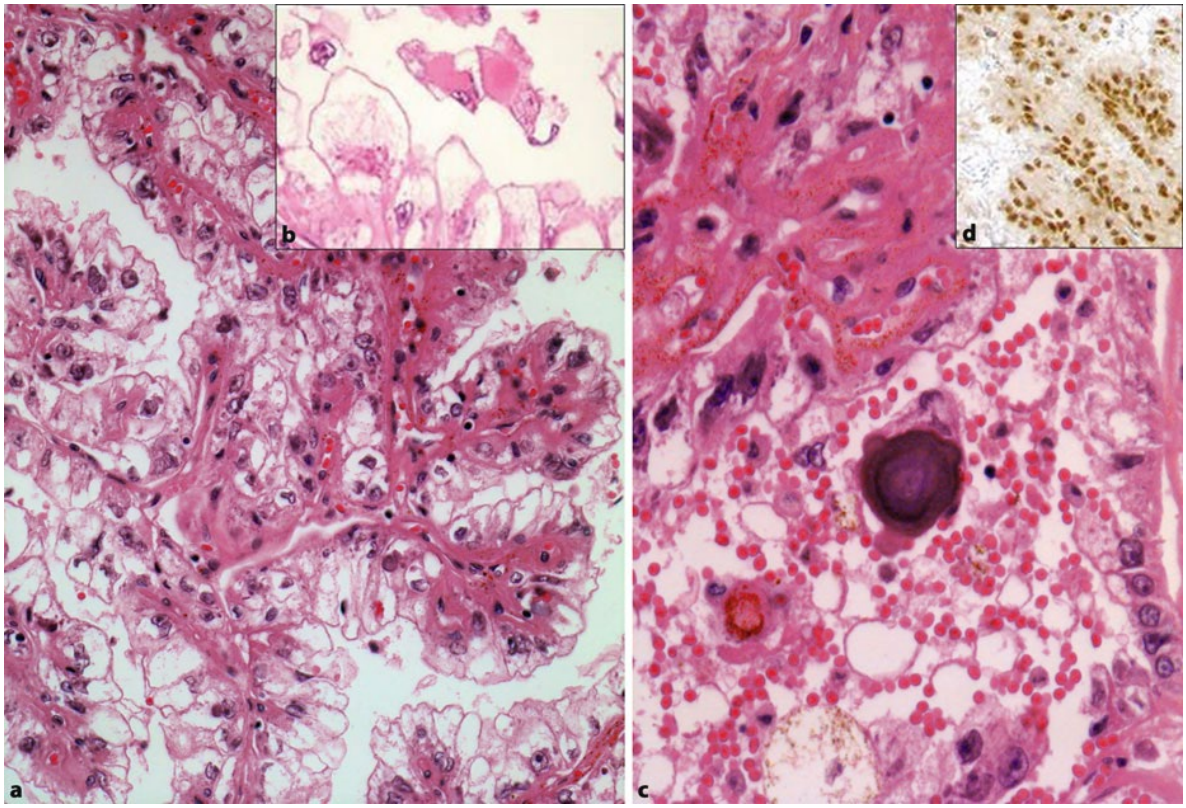



**Abb. 14.6a–d** Translokationskarzinom. **a** Knotiges papilläres Wachstumsmuster mit hellem Zellaspekt. **b** Voluminöse Tumorzellen mit eosinophilen Zytoplasmaverdichtungen und Globuli. **c** Psammomkörperchen. **d** Immunhistochemische Positivität für TFE3 der Tumorzellkerne

**Differenzialdiagnose.**
- Klarzelliges Nierenzellkarzinom
- Papilläres Nierenzellkarzinom
- Papilläres klarzelliges Nierenzellkarzinom
- Renaler angioadenomyomatöser Tumor
- Epitheloides Angiomyolipom

Somit stehen differenzialdiagnostisch das klarzellige, das papilläre und das chromophobe NZK einschließlich ihrer Varianten zur Debatte. Immunhistochemisch lässt sich das in Tab. 14.4 aufgeführte Markerprofil nutzen.

**Klinik und Prognose.** Translokationskarzinome der Niere findet man vorzugsweise bei Kindern und Jugendlichen (Median 20 Jahre) [33, 169]. Der klinische Verlauf ist trotz häufig fortgeschrittener Tumorausbreitung bei Diagnosestellung gut, nur 15 % der Patienten (vorzugsweise Alter >16 Jahre) versterben am Tumor [144]. Translokationskarzinome können auch bei Erwachsenen auftreten und haben dann eine ungünstige Prognose [21]. Eine Assoziation zu einer vorausgegangenen Chemotherapie wurde beschrieben und einzelne, als sog. Postneuroblastom-assoziierte Nierenzellkarzinome diagnostizierte Tumoren wurden mittlerweile als Translokationskarzinome identifiziert [12, 13, 30].

## Sammelgangkarzinom

*ICD-O: 8319/3*

**Definition.** Das Sammelgangkarzinom (Ductus-Bellini-Karzinom) ist charakterisiert durch ausgeprägt polymorphe Tumorzellen, ein betont invasives tubuläres/tubulozystisches Wachstumsmuster mit kräftiger Desmoplasie und bevorzugtes Auftreten in zentralen Nierenabschnitten.

**Genetik.** Die zytogenetischen Befunde beim Sammelgangkarzinom zeigen zahlreiche Monosomien, sie sind jedoch uneinheitlich. Eine Deletion 1q32 wird beschrieben.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Das Sammelgangkarzinom nimmt seinen Ausgang vom Nierenmark, von wo es in die Nierenrinde und das perirenale Fett- und

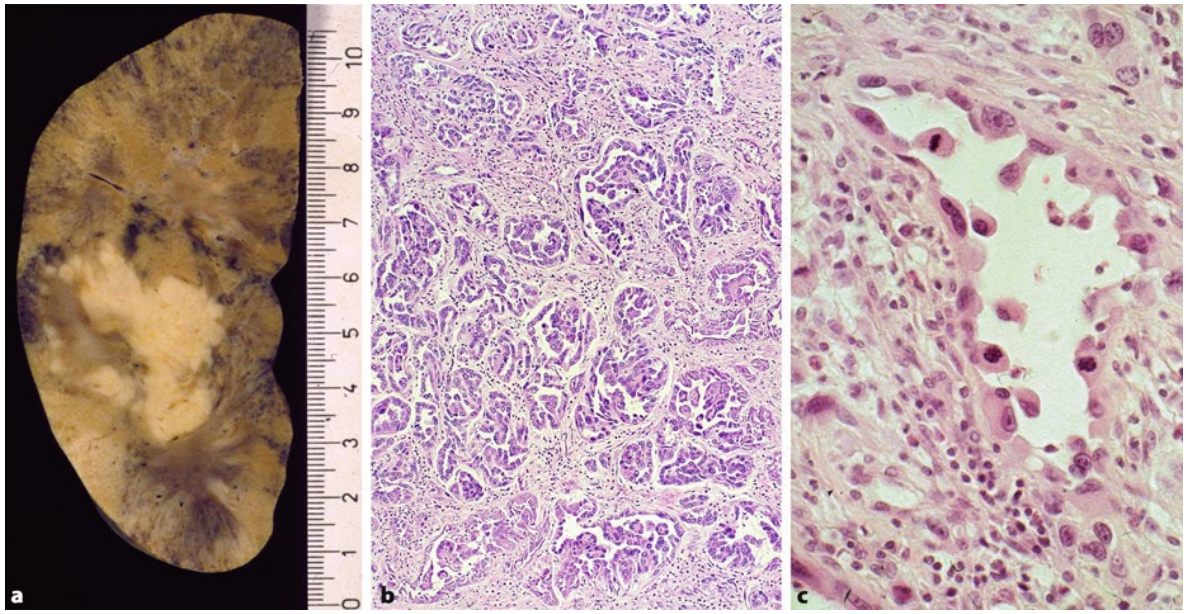



**Abb. 14.7a–c** Sammelgangkarzinom. **a** Weißer, derber, zentraler Tumor mit Satellitenknoten an der Mark-Rinden-Grenze. **b** Invasives tubulopapilläres Wachstumsmuster mit Desmoplasie. **c** Hochgradige Zell- und Kernpolymorphie, stromales Begleitinfiltrat



Bindegewebe sowie in das Nierenbecken und das Hilusfettgewebe infiltrierend einwächst. Eine Multifokalität kann vorkommen. Das überwiegend rechtsseitig auftretende Sammelgangkarzinom imponiert als multilobulierter, unscharf begrenzter, knotiger Tumor von fester Konsistenz mit einer grauen bis weißlichen, selten bräunlich nekrotischen Schnittfläche, Letztere meist in Beziehung zum Nierenbecken stehend. Die ausgeprägte Angioinvasion des Tumors äußert sich in peritumoralen kettenartig aufgereihten intraparenchymatösen nodulären Absiedelungen, verbunden mit ausgedehnten Parenchyminfarkten und Blutungen (Abb. 14.7a). Häufig finden sich ipsilaterale Nebennieren- und Lymphknotenmetastasen und eine Ausbreitung entlang des Ureters.

*Mikroskopie:* Das Sammelgangkarzinom weist ein vielgestaltiges histologisches und zytologisches Erscheinungsbild auf (Abb. 14.7b,c) [69]. Die ausgeprägt infiltrative Wachstumsform ist gekennzeichnet durch irreguläre tubuläre Proliferate in Kombination mit mikrozystisch-papillären, pseudopapillären, kribriformen und soliden Abschnitten. Auffallend ist die kräftige Stromadesmoplasie in Kombination mit einem intra- und peritumoralen inflammatorischen Infiltrat aus Lymphozyten und Granulozyten [79, 136, 138]. Zytologisch zeigen die Tumorzellen ein breit entwickeltes basophiles Zytoplasma, was auf die kräftige Vermehrung des endoplasmatischen Retikulums zurückzuführen ist, bis hin zu hellzelligen Tumorzellen, bedingt durch die Einlagerung PAS-positiven β-partikulären Glykogens. Neben einer eosinophilen/granulären Zellform, bedingt durch eine Vermehrung der Mitochondrien, findet man zumeist auch polymorphe, sarkomatoide und spindelzellige, abschnittsweise auch riesenzellige Formen. Die Aggressivität des Sammelgangkarzinoms drückt sich neben der massiven Polymorphie und Atypie der Zellkerne in zahlreichen atypischen Mitosen aus. Die Invasivität zeigt sich in dem Einbrechen in präformierte Hohlraumsysteme wie Blutgefäße, Lymphgefäße, Nephrone, Sammelgänge und das Nierenbecken. In den peritumoralen Sammelrohren finden sich häufig ausgeprägte Dysplasien der Prinzipalzellen.

*Immunhistochemie:* Die Sammelgangkarzinome exprimieren neben PAX2- und PAX8-Sammelgang typische Antigene wie CK19, CD117 sowie Anbindungsmoleküle für UEA-1 und PNA neben einer Keratin-Vimentin-Koexpression (s. Tab. 14.4) [79, 80, 131]. Dagegen sind CK13 und proximale Tubulusmarker wie CD10, CA-IX, AMACR und RCC negativ. Die Mib1-Proliferationsrate liegt bei ca. 30–50 %. Für die Differenzialdiagnose gegenüber Urothelkarzinomen wird der Einsatz von PAX8 und p63 empfohlen. P63 wird von der Mehrzahl der Urothelkarzinome exprimiert, während PAX8 charakteristisch für Sammelgangkarzinome ist [3, 35].

**Histologische Varianten.** Das *medulläre Nierenzellkarzinom* wird als eine Variante des Sammelgangkarzinoms aufgefasst [43]. Es kommt immer in einer Kombination mit einer Sichelzellanämie vor. Das Hauptverbreitungsgebiet ist Indien.

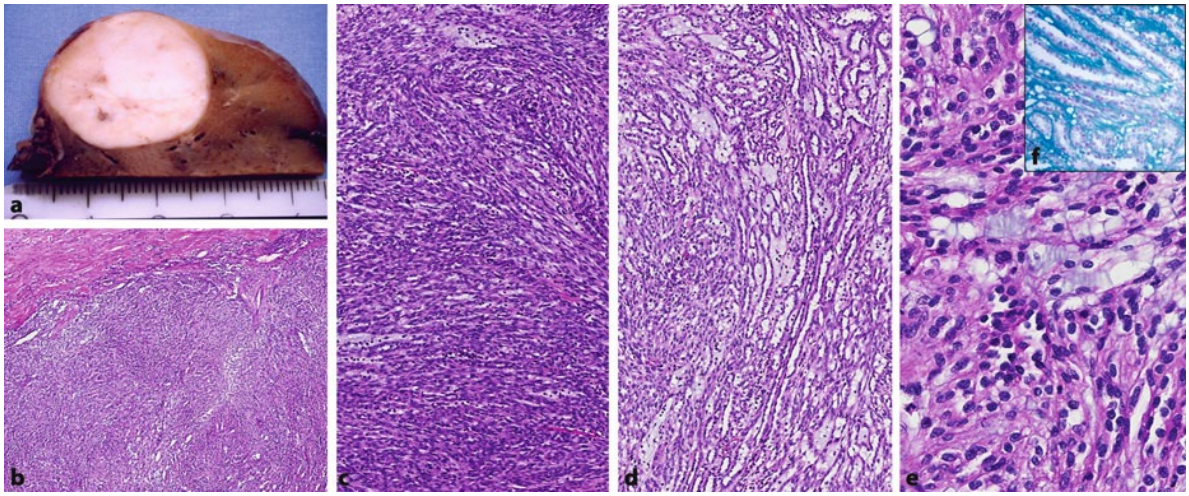



**Abb. 14.8a–f** Muzinöses tubuläres und spindelzelliges Karzinom. **a** Scharf begrenzter Tumor mit grau-weißer Schnittfläche. **b** Histologie mit fibröser Pseudokapsel (*links oben im Bild*), muzinösen tubulären und spindelzelligen Anteilen. **c** Überwiegend faszikuläre spindelzellige Komponente. **d** Muzinöse Komponente. **e** Überwiegend tubuläre Komponente mit niedrigem zytologischen Malignitätsgrad, isomorphen kubischen Epithelien und muzinösem Stroma. **f** Alcian-Positivität des Stromas

**Differenzialdiagnose.**
- Urothelkarzinom, schlecht/undifferenziert und adenoid
- Papilläres Nierenzellkarzinom Typ 2
- Intrarenale Metastasen anderer Primärtumoren
- Tubulozystisches Karzinom

**Klinik und Prognose.** Sammelgangkarzinome zeigen eine Inzidenz unter 1 % und manifestieren sich im höheren Lebensalter mit einer Prädominanz für Männer von 2:1. Sie sind häufig von klinischen Symptomen wie Fatigue, Gewichtsverlust, Hämaturie und intermittierenden Flanken-/Rückenschmerzen als Folge des bereits fortgeschrittenen Tumorstadiums mit Lymphknoten- und Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose (1/3 der Patienten) gekennzeichnet. Die Prognose ist extrem schlecht [59].

## Muzinöses tubuläres und spindelzelliges Karzinom der Niere

*ICD-O nicht vergeben*

**Definition.** Dieses Nierenzellkarzinom ist charakterisiert durch kleine kuboide oder spindelige Zellen mit ruhigem Kernbild sowie einem lang gestreckt tubulären und solid faszikulären Wachstumsmuster mit muzinöser Durchtränkung des Stromas.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Makroskopisch haben diese Neoplasien der Niere eine graue oder leicht braune homogene Schnittfläche. Sie sind scharf begrenzt und es besteht keine eigentliche Kapsel (Abb. 14.8a). Der Tumordurchmesser beträgt 2–18 cm (median 4,2 cm) [161].

*Mikroskopie:* Mikroskopisch bestehen die Tumoren aus kleinen tubulären Formationen, teilweise in ein basophiles muzinöses Stroma eingebettet (Abb. 14.8b–f). Daneben kommen spindelzellige längs-ovale Formationen vor. Das muzinöse Stroma färbt sich in der PAS-Färbung eher schwach. Neben den Tubulusformationen sind teilweise auch solide oder papilläre Formationen anzutreffen [56]. Typisch ist das unmittelbare Nebeneinander der tubulären und spindelzelligen Formationen. Die einzelnen Zellen haben kleine Zellkerne von niedrigem zytologischen Malignitätsgrad. Herdförmig finden sich auch Schaumzellen. Prominente Nukleolen sind in der Regel nicht vorhanden und Mitosen sind selten. Fokale Verkalkungen und intratumorale Knochenbildungen sind nicht selten. Wegen der spindelzelligen Formationen wurde die Tumoren früher teilweise als Leiomyome oder sogar als Sarkome diagnostiziert. Der niedrige Kerngrad sollte jedoch helfen, diese Tumoren nicht als sarkomatöse Nierentumoren zu bezeichnen. Gelegentlich können Nekrosen auftreten [31, 84]. Kürzlich wurden auch muzinarme Tumoren beschrieben bzw. Tumoren mit fokaler neuroendokriner Differenzierung [85]. Echte sarkomatoide Veränderungen sind selten [48]. Manche Tumoren weisen ein entzündliches Infiltrat auf.

*Immunhistochemie:* Immunhistochemisch lässt sich ein komplexer Immunphänotyp nachweisen, in dem verschiedene Zytokeratine (CK7, CK18, CK19 und CK34®E12) nachzuweisen sind. Auch EMA und Vimen-

**Tab. 14.4** Immunhistochemische Differenzierung des Translokationskarzinome von häufigen Nierenzellkarzinomen (NZK)

| | TFE3 | Keratin | EMA | CD10 | Racemase | CK7 | CD117 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Translokationskarzinom | Pos | wenig – neg | Neg | >90 % | >90 % | Neg | neg |
| NZK, klarzellig | Neg | pos | >90 % | >90 % | 0–20 % | Neg | neg |
| NZK, papillär | Neg | pos | >90 % | >90 % | >90 % | >90 % | neg |
| NZK, chromophob | Neg | pos | >90 % | neg | neg | >90 % | >90 % |

tin können exprimiert sein. Marker für das proximale Nephron, z. B. CD10 sind in der Regel nicht exprimiert. Dafür findet sich häufig eine UEA-Expression. Der Immunphänotyp zeigt häufig Übereinstimmungen mit papillären Nierenzellkarzinomen, insbesondere eine deutliche Zytokeratin-7- oder AMACR-Färbung in den tubulären und spindelzelligen Arealen. Seit kurzem diskutiert man daher, dass es sich bei diesem Tumortyp um eine Variante der papillären Nierenzellkarzinome handeln könnte [40, 115].

**Differenzialdiagnose.** Die Differenzialdiagnose der muzinösen tubulären und spindelzelligen Karzinome ist nicht umfangreich. Probleme entstehen lediglich, wenn in den Tumoren nur wenig Muzin nachzuweisen ist. Dann besteht eine Schwierigkeit in der Abgrenzung zu Leiomyomen oder auch niedrig malignen Leiomyosarkomen. Diese Differenzialdiagnosen lassen sich jedoch durch die deutliche Positivität für Zytokeratin 7 in der Regel ausschließen [54]. Die Kenntnis dieser Tumorentität hilft, die Fehldiagnose eines papillären Nierenzellkarzinoms mit sarkomatoider Differenzierung zu stellen. Immunhistochemisch lässt sich der Tumor nicht von papillären Karzinomen abgrenzen.

**Klinik und Prognose.** Das muzinöse tubuläre und spindelzellige Karzinom ist eine biphasische epitheliale Neoplasie von niedrigem Malignitätsgrad [87]. Die Tumorzellen von teils tubulärem, teils spindelzelligem Wachstum sind in ein muzinöses Stroma eingebettet. Dieser Tumortyp wird aktuell von den papillären Nierenzellkarzinomen abgegrenzt und als eigenständige Entität angesehen. Früher wurden diese Tumoren häufig als niedrig maligne Sammelrohrkarzinome, als ungewöhnliche Nierenzellkarzinome mit spindelzelliger Differenzierung mit Bezug zur Henle-Schleife oder als niedrig maligne myxoide Nierenneoplasien beschrieben [127]. Die Tumoren treten im Erwachsenenalter mit einem Altersspektrum von 17–82 Jahren (Median 53 Jahre) auf. In der Mehrheit sind Frauen betroffen (w:m = 4:1). Die Tumoren werden häufig als Zufallsbefund bei einer Ultraschalluntersuchung erkannt.

Die Prognose ist in der Regel günstig. Nur Einzelfälle haben offenbar Metastasen in den regionären Lymphknoten entwickelt. Vereinzelte Fälle mit retroperitonealer Metastasierung und Lebermetastasen wurden ebenfalls beschrieben. Damit ist der Tumor am besten als ein Karzinom mit niedrigem Malignitätsgrad einzustufen.

## Tubulozystisches Karzinom

*ICD-O nicht vergeben*

**Definition.** Das tubulozystische Karzinom ist charakterisiert durch Zellen mit einem eosinophilen Zytoplasma, Tumorzellkernen mit sehr prominenten Nukleoli sowie einem ausschließlich tubulären und zystischen Wachstumsmuster [8].

**Morphologie.** *Makroskopie:* Makroskopisch sind die tubulozystischen Karzinome normalerweise solitäre Neoplasien. In Einzelfällen sind auch multifokale Tumoren beschrieben worden. Die Größe reicht von 0,5 bis 17 cm (Median 4 cm). Die Tumoren sind scharf begrenzt, aber nicht umkapselt. Charakteristisch ist die Schnittfläche mit zahlreichen kleinen bis mittelgroßen Zysten. Es entsteht der Eindruck einer schwammigen Schnittfläche („bubble wrap" = Noppenfolie). Teilweise wurden neben tubulozystischen Karzinomen auch Nierenrindenadenome und papilläre Nierenzellkarzinome beschrieben.

*Mikroskopie:* Mikroskopisch bestehen die Tumoren aus Tubuli und Zysten von bis zu einigen Millimetern Durchmesser (Abb. 14.9a–d). Dazwischen liegt ein blandes fibröses Stroma. Solide Areale sind in der Regel nicht nachweisbar. Differenzialdiagnostisch relevant ist das Fehlen einer desmoplastischen Reaktion oder eines ovarähnlichen Stromas neben den Tubuli. Die Zellen, die die Zysten auskleiden, sind in der Regel kubisch oder zylinderförmig. So genannte „Hobnail"-Zellen sind häufig. Das Zytoplasma ist deutlich eosinophil. Charakteristisch sind die großen Zellkerne

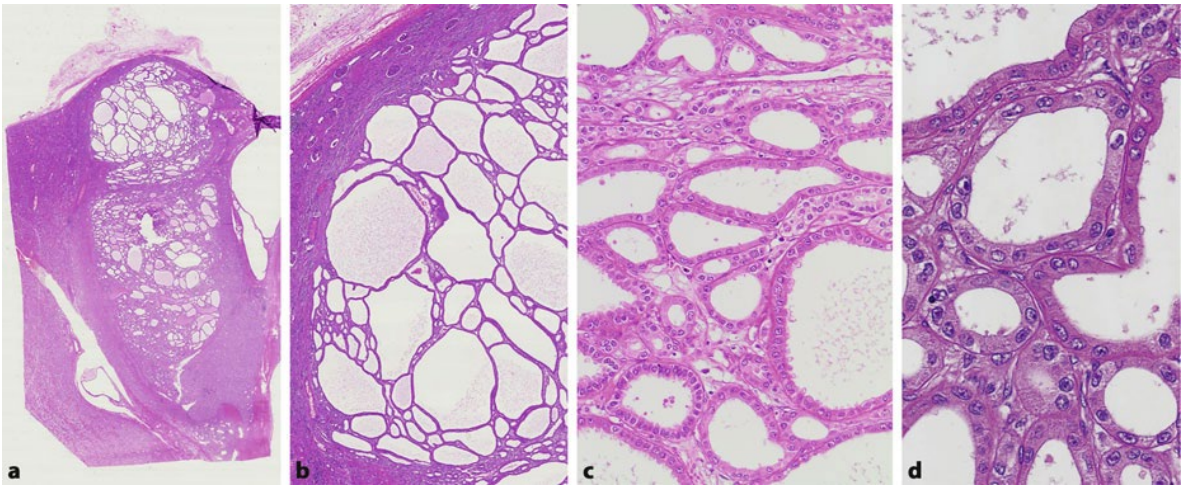



**Abb. 14.9a–d** Tubulozystisches Karzinom. **a** Histologische Übersicht mit zahlreichen kleinen bis mittelgroßen Zysten. **b** Tubuli und Zysten mit einem Durchmesser bis einige Millimeter ohne desmoplastische Bindegewebsreaktion. **c** Auskleidung durch ein kubisches oder zylinderförmiges Epithel, teilweise mit Nachweis von „Hobnail"-Zellen. **d** Deutlich eosinophiles Zytoplasma und große Zellkerne mit prominenten Nukleolen

mit prominenten Nukleolen. Fokal können auch Areale, bestehend aus hellem Zytoplasma, oder papilläre Strukturen erkennbar werden. Im Gegensatz zu den papillären Nierenzellkarzinomen finden sich jedoch keine Schaumzellen, Psammomkörper oder Hämosiderinablagerungen. Die meisten tubulozystischen Karzinome sind im Stadium pT1, sehr selten im Stadium pT2 oder pT3 [25, 91].

*Immunhistochemie:* Immunhistochemisch exprimieren die Tumorzellen Zytokeratin (CK8, CK18, CK19 sowie CK7). Im Gegensatz zu papillären Nierenzellkarzinomen ist die CK7-Expression nur fokal (s. Tab. 14.1). PAX2-, CD10- und Racemase-Expression sind ebenfalls nachweisbar. 34BE12 ist negativ oder nur fokal positiv. Verschiedene Genexpressionsuntersuchungen zeigen ein spezifisches Expressionsprofil, das diese Tumoren von Sammelrohrkarzinomen abgrenzt. Demgegenüber scheint eher eine genetische Verwandtschaft zu den papillären Karzinomen zu bestehen [171].

**Differenzialdiagnose.**
- Papilläres Karzinom
- Sammelgangkarzinom
- Gemischter Epithel-/Stromatumor
- Multilokuläres zystisches Nierenzellkarzinom
- Zystisch wachsendes Onkozytom

Die Differenzialdiagnose umfasst u. a. das multilokuläre zystische Nierenzellkarzinom, das zystische Nephrom, den gemischten Epithel- und Stromatumor der Niere und das zystische Onkozytom (s. folgende Übersicht). Das multilokuläre klarzellige Nierenzellkarzinom zeigt Zysten, die von Zellen mit klarem Zytoplasma und geringem Kerngrad ohne vergrößerte Nukleolen ausgekleidet sind [52]. In den Septen lassen sich kleine Nester von Tumorzellen mit hellem Zytoplasma darstellen. Demgegenüber hat das tubulozystische Nierenzellkarzinom ein charakteristisches eosinophiles Zytoplasma und Kerne mit prominenten Nukleolen. Schwieriger ist die Abgrenzung gegenüber manchen zystischen Nephromen, da diese auch „Hobnail-Zellen" aufweisen können. Auch in den zystischen Nephromen haben die Zellen einen niedrigen Kerngrad und häufig ein ovarähnliches zellreiches Stroma. Das Stroma des tubulozystischen Karzinoms ist eher fibrotisch mit wenigen Zellen. Der gemischte Epithel- und Stromatumor der Niere tritt fast ausschließlich bei Frauen auf, hat solide Areale und breite Septen im Gegensatz zu den dünnen fibrösen Septen des tubulozystischen Karzinoms. Der gemischte Epithel- und Stromatumor hat auch das typische ovarähnliche zelluläre Stroma. Das seltene zystische Onkozytom hat nicht die prominenten Nukleolen und die atypischen Kerne des tubulozystischen Karzinoms. Im zystischen Onkozytom finden sich oft kleine solide Nester der typischen onkozytären Zellen eines Onkozytoms. Oftmals werden tubulozystische Karzinome auch als atypische Zyste oder selbst benigne Zyste mit ungewöhnlichen Eigenschaften diagnostiziert. Eine Abgrenzung gegenüber solchen atypischen Zysten ist wichtig, da tubulozystische Karzinome sich aggressiv verhalten können.

**Nierentumoren mit makroskopisch charakteristischem zystischen Wachstum**
- Klarzelliges Karzinom mit Zysten
- Multilokuläres zystisches Nierenzellkarzinom
- Gemischter Epithel- und Stromatumor

- Zystisches Nephrom
- Synoviales Sarkom
- Papilläres Karzinom mit Zysten
- Zystisches Onkozytom

**Klinik und Prognose.** In der älteren Literatur wird dieser Tumor als Variante des Sammelgangkarzinoms beschrieben [91]. Das tubulozystische Karzinom tritt im Erwachsenenalter mit einem Altersspektrum von 30–94 Jahren auf. Die meisten Patienten sind im 5. bis 6. Lebensjahrzehnt. Vornehmlich sind Männer betroffen (m:f = 7:1). Der Tumor wurde erstmals von Masson 1956 als „Bellini-Epitheliom" beschrieben [25].

Das biologische Verhalten von tubulozystischen Karzinomen ist noch unklar, da die bisher publizierten Daten nur aus weniger als 100 Fällen bestehen. Insgesamt wurden aber Tumoren mit Metastasierung in die Knochen und in die Leber, aber auch in die regionären Lymphknoten beschrieben. Die Mehrzahl der Fälle scheint aber eher indolent zu verlaufen [8].



## Nierenzellkarzinome in zystischen Endstadiumnieren

*ICD-O nicht vergeben*

**Definition.** Dieses in Endstadiumnieren vorkommende, scharf begrenzte Nierenzellkarzinom zeigt meist voluminöse helle Zellen, ein variables Wachstumsmuster und häufig Oxalatablagerungen im Stroma.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Makroskopisch sind die Nierenzellkarzinome in erworbenen Endstadiumnieren scharf begrenzte Tumoren mit Ausbildung einer Pseudokapsel. Charakteristisch sind dystrophe Verkalkungen. Sehr häufig sind diese Tumoren wie das umgebende Nierenparenchym zystisch verändert. Die Tumoren sind oft multifokal und bilateral.

*Mikroskopie:* Histologisch wachsen die Tumoren sehr heterogen mit soliden, azinären, zystischen und papillären Mustern (Abb. 14.10a–c). Herdförmig finden sich auch kribriforme, siebartige Strukturen. Manche dieser Tumoren imponieren als solide Neoplasien, die wahrscheinlich in einer Zyste entstanden sind. Die Tumorzellen zeigen ein voluminöses, teils eosinophiles, teils klarzelliges oder vakuoläres Zytoplasma. Die Tumorzellkerne sind deutlich vergrößert und haben einen prominenten Nukleolus. Charakteristisch sind Oxalatkristalle, die sich in der Mehrzahl der Tumoren neben Verkalkungen im Sinne von Psammomkörpern finden [129, 145].

*Immunhistochemie:* Immunhistochemisch exprimieren die Tumoren Racemase und sind im Gegensatz zu papillären Nierenkarzinomen nur fokal positiv für Zytokeratin 7 und CD10. Teilweise besteht eine Koexpression von Vimentin. Die Mehrzahl der Fälle ist jedoch negativ für Zytokeratin 7 und EMA. Mutationen des VHL-Gens wurden bisher nicht identifiziert [64]. Die Tumoren sind aber häufig polysom für Chromosom 7 und 17.

**Differenzialdiagnose.**
- Papilläres Karzinom
- Klarzelliges Karzinom
- Translokationskarzinom

Differenzialdiagnostisch ist die Abgrenzung von klarzelligen Karzinomen und papillären Karzinomen bedeutsam. Hilfreich ist die AMACR-Positivität bei Zytokeratinnegativität. Papilläre Karzinome sind meist stärker positiv für Zytokeratin 7; klarzellige Karzinome exprimieren stärker CA9 und CD10.

**Klinik und Prognose.** In Endstadiumnieren können alle Varianten von Nierenneoplasien entstehen. Vor kurzem wurde jedoch das „Nierenzellkarzinom in erworbenen zystischen Endstadiumnieren" als eigenständige charakteristische Tumorentität beschrieben [153]. Die Tumoren haben voluminöse Zellen, meist mit hellem, aber auch eosinophilem Zytoplasma in soliden, zystischen und papillären Wachstumsmustern. In Endstadiumnieren treten Neoplasien gehäuft auf. Die Prävalenz wird mit 1,6 % angegeben, während in normalen Nieren die Inzidenz bei 0,04 % liegt. Dialysepatienten haben ein erhöhtes Risiko für Nierenneoplasien von 3,6 % [111]. In früheren Studien von Endstadiumnieren fanden sich am häufigsten papilläre Nierenzellkarzinome, gefolgt von klarzelligen und chromophoben Nierenzellkarzinomen. Tatsächlich handelte es sich aber um „Nierenzellkarzinome in erworbenen Zystennieren" oder um die „klarzelligen papillären Nierenzellkarzinome", die jetzt als eigenständige neue Entitäten anerkannt wurden [64, 136]. Während „Nierenzellkarzinome in erworbenen Zystennieren" ausschließlich in zystischen Endstadiumnieren auftreten, sind die „klarzelligen papillären Nierenzellkarzinome" auch in normalen Nieren anzutreffen. Erworbene Zystennieren („acquired cystic kidney disease", ACKD) treten meisten bei Dialysepatienten auf.

Bislang bestehen nur wenige Erfahrungen zur Prognose dieser Tumoren. Einzelfälle haben Lymphknotenmetastasen entwickelt oder zeigten eine sarkomatoide Differenzierung. Sehr aggressive Verläufe wurden bislang nicht beschrieben, möglicherweise durch die Erkennung in frühen Tumorstadien.

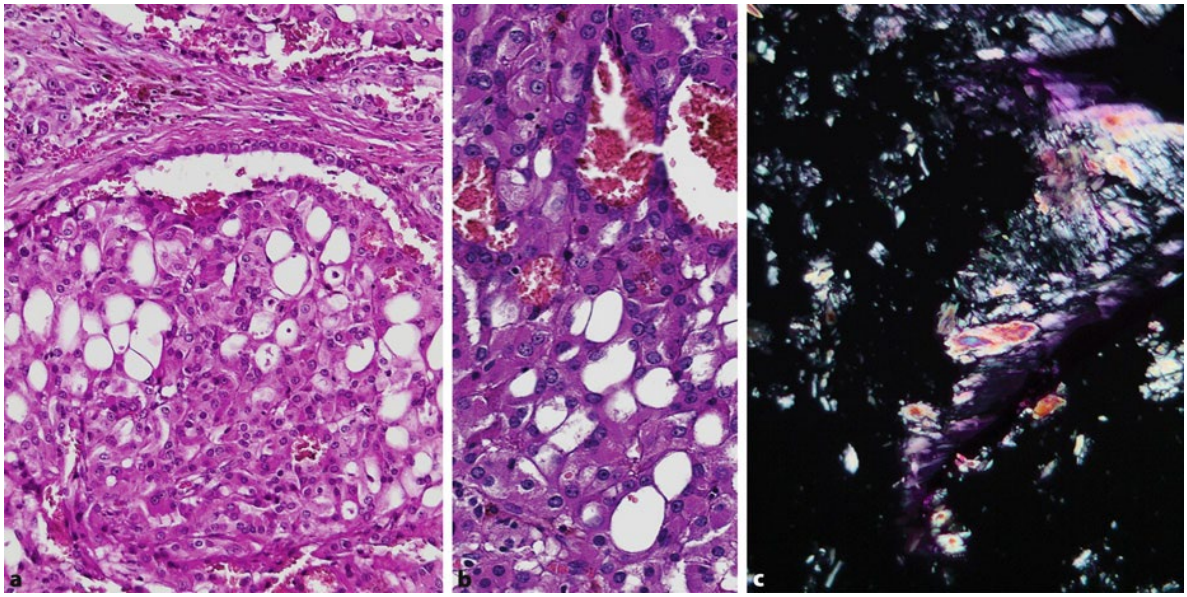


**Abb. 14.10a–c** Nierenzellkarzinome in zystischen Endstadiumnieren. **a** Typische mikrozystischer Histologie mit kleinen Lumina und eosinophilem Zytoplasma. **b** Eosinophile Tumorzellen mit kleinen Lumina und prominenten Nukleolen. **c** Polarisationsoptisch Nachweis von doppelt lichtbrechenden Oxalatkristallen

## Klarzelliges papilläres Nierenzellkarzinom

*ICD-O nicht vergeben*

**Definition.** Bei diesem Tumor handelt es sich um einen niedrig-malignen Tumor, der typische Papillen ausbildet, die bedeckt sind von kubischen Zellen mit hellem Zytoplasma, und eine charakteristische apikale Lokalisation der Tumorzellkerne aufweist. Die Tumoren haben einen niedrigen Kerngrad (Fuhrman-Grad 1–2).

**Morphologie.** *Makroskopie:* Die Tumoren haben einen Durchmesser von 1,6–5 cm (Durchschnitt 2,5 cm) und besitzen eine dünne Pseudokapsel. In zahlreichen Fällen lässt sich eine zystische Komponente nachweisen, obwohl die Mehrzahl der Tumoren solide wächst.

*Mikroskopie:* Mikroskopisch haben die Tumoren tubuläre und mikrozystische Anteile. Die Zysten und Papillen sind ausgekleidet mit epithelialen Zellen mit hellem Zytoplasma (Abb. 14.11a). Charakteristisch ist die apikale Anordnung der Tumorzellkerne (Abb. 14.11b), die eine nur geringe nukleäre Pleomorphie aufweisen (Fuhrman-Grad 1–2 [61]). Die Tumorzellen sind kubisch. In den zystischen Strukturen kann ein eosinophiles Sekret gefunden werden. Sehr charakteristisch ist der zarte fibrovaskuläre Stiel der Papillen.

*Immunhistochemie:* Immunhistochemisch charakteristisch für diesen Tumor ist eine diffuse Zytokeratin-7-Expression (Abb. 14.11c) bei CD10-Negativität, was differenzialdiagnostisch gegen ein klarzelliges Nierenzellkarzinom spricht. Racemase und TFE3 sind negativ [66]. Dadurch können sie gegenüber den Translokationskarzinomen abgegrenzt werden [169]. Auch die für Translokationskarzinome typischen Psammomkörper fehlen bei den klarzelligen und papillären Nierenzellkarzinomen. Klarzellige papilläre Nierenzellkarzinome sind AMACR-negativ und CA9-positiv [163].

**Differenzialdiagnose.**
- Papilläres Karzinom
- Klarzelliges Karzinom
- Multilokuläres zystisches Nierenzellkarzinom
- Translokationskarzinom

**Klinik und Prognose.** Das klarzellige papilläre Nierenzellkarzinom tritt in Endstadiumnieren, aber auch in normalen Nieren auf [24, 136, 153]. Das Altersspektrum reicht von 55 bis 64 Jahren. In den bisher publizierten kleinen Fallserien treten diese Tumoren häufiger bei Männern auf [170]. Es konnten bislang keine VHL-Mutationen und selten Chromosom-3p-Deletionen gefunden werden, so dass es sich offenbar nicht um eine Variante der klarzelligen Karzinome handelt [65, 130]. Angesichts der guten Differenzierung und der geringen Kernatypien scheint die Prognose dieser Nierentumoren relativ günstig und es wurden (noch) keine Fälle mit Metastasierung beschrieben.

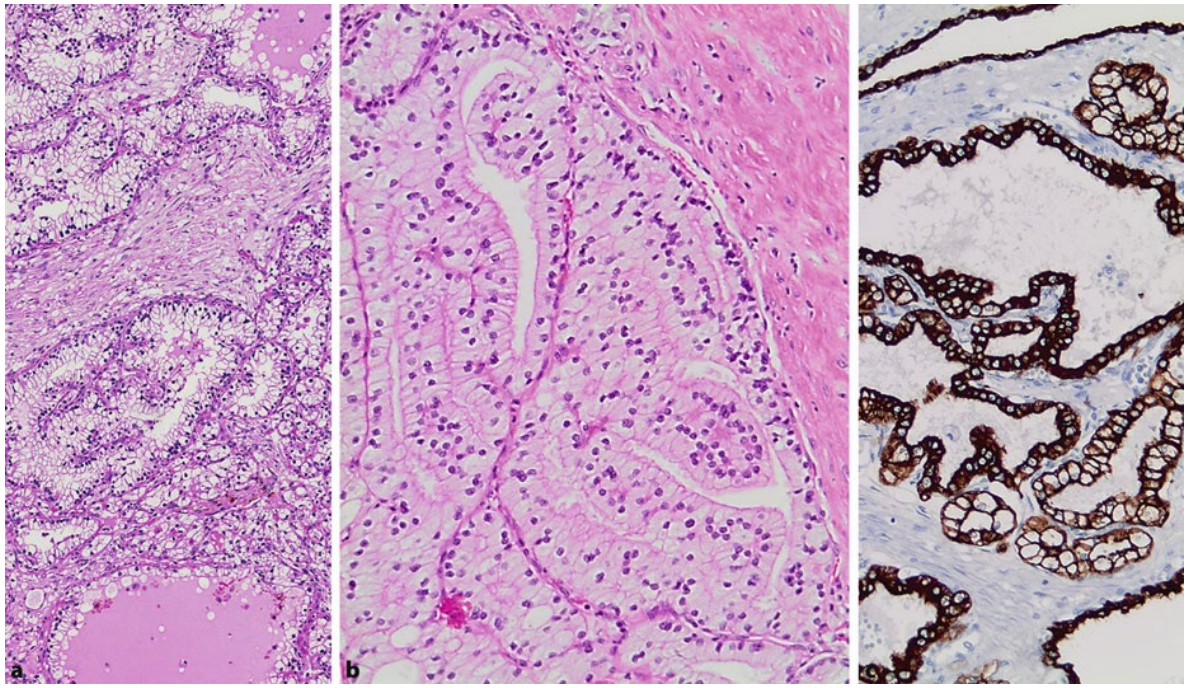



**Abb. 14.11a–c** Klarzelliges, papilläres Nierenzellkarzinom. **a** Histologie mit tubulären, mikrozystischen und papillären Anteilen sowie Epithelzellen mit hellem Zytoplasma. **b** Charakteristische nichtbasale Anordnung der Tumorzellkerne, die nur eine geringe nukleäre Pleomorphie aufweisen. **c** Diffuse immunhistochemische Expression von CK7



## Schilddrüsenähnliches follikuläres Nierenzellkarzinom

*ICD-O nicht vergeben*

**Definition.** Es handelt sich um ein schilddrüsenähnliches, umkapseltes Nierenzellkarzinom mit klaren bis eosinophilen Zellen und einem follikulären Wachstumsmuster mit zentralen Kolloidablagerungen.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Makroskopisch haben diese Tumoren einen Durchmesser von 1,9–11,8 cm (Median 3 cm). Die Schnittfläche ist in der Regel grau oder braun. Alle Tumoren waren auf das Organ begrenzt.

*Mikroskopie:* Mikroskopisch haben die Tumoren eine sehr prominente Pseudokapsel. Die Zellen sind nur wenig polymorph und sie haben ein eosinophiles, teils helles Zytoplasma. Die Tumorzellen formen teils Mikro-, teils Makrofollikel, die ein charakteristisches Kolloid enthalten und damit stark an follikuläre Schilddrüsenkarzinome erinnern (Abb. 14.12a,b). Papillen treten nicht auf.

*Immunhistochemie:* Immunhistochemisch exprimieren die Tumorzellen nur wenig Zytokeratin 7 und CD10 (Abb. 14.12c). Die meisten Tumoren sind negativ für RCC, WT1, Vimentin, PAX2, Racemase, CD56 und CD57.

**Differenzialdiagnose.** Die Differenzialdiagnose dieser Tumoren schließt Metastasen von Schilddrüsenkarzinomen ein. Bislang waren alle beschriebenen primären follikulären Karzinome der Niere TTF1-negativ [26].

**Klinik, Prognose.** Bei dem schilddrüsenähnlichen follikulären Nierenzellkarzinom handelt es sich um ein primäres Karzinom der Niere, das morphologisch stark an ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom erinnert. Bislang wurden wenige Fälle beschrieben [7]. Bei den bislang beschriebenen Fällen handelt es sich um Nierentumoren bei Patienten zwischen 29 und 83 Jahren (Median 45 Jahre). Alle Tumoren wurden bisher als inzidentelle Tumoren beschrieben. Klinisch wurde in allen Fällen ein Schilddrüsenkarzinom ausgeschlossen [10, 77, 139, 140, 159]. Die bisherigen Fallbeschreibungen zeigen einen eher günstigen Verlauf. Größere Fallserien sind erforderlich, um diesen seltenen Tumor als eigenen Nierentumortyp zu etablieren.

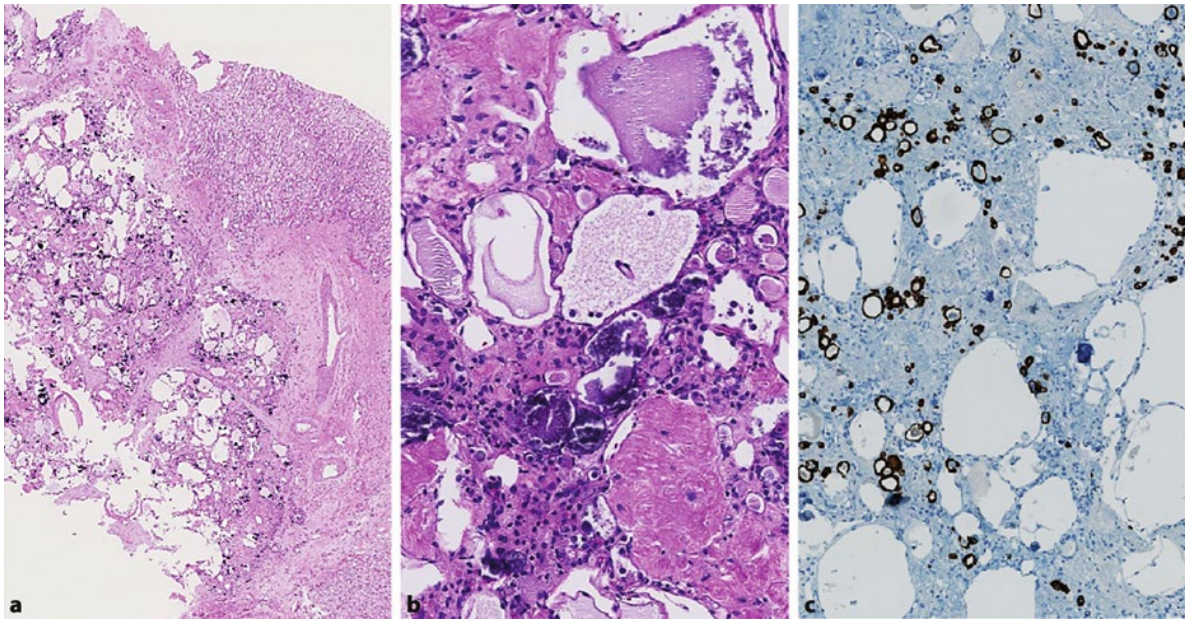



**Abb. 14.12a–c** Schilddrüsenähnliches follikuläres Nierenzellkarzinom. **a** Histologie mit Mikro- und Makrofollikeln, die ein charakteristisches Kolloid enthalten, sowie Nachweis von reichlich Psammomkörperchen. **b** Zellen mit geringer Polymorphie und eosinophilem, teils hellem Zytoplasma. **c** Immunhistochemisch herdförmige Expression von Zytokeratin 7

## Leiomyomatöses Nierenzellkarzinom und renaler angiomyoadenomatöser Tumor

*ICD-O nicht vergeben*

**Definition.** Neoplasien der Niere mit einem charakteristischen angioleiomyom-artigen Stroma, in dem Tubuli mit hellem Zytoplasma auftreten. Die Abgrenzung dieser Tumoren gegenüber den klarzelligen Nierenzellkarzinomen und den klarzelligen und papillären Nierenzellkarzinomen ist derzeit noch unklar.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Makroskopisch reicht der Tumordurchmesser von 1,8–14 cm. Die Tumoren werden als scharf begrenzt und mit einer charakteristischen Kapsel beschrieben. Die Schnittfläche ist braun, gelb oder grau. In Einzelfällen sind mikrozystische Veränderungen vorhanden.

*Mikroskopie:* Mikroskopisch charakteristisch ist das prominente Stroma mit glattmuskulärer Differenzierung (Abb. 14.13a–c). Herdförmig finden sich deutliche Gefäßproliferationen. Oftmals besteht eine Dominanz der glattmuskulären Muskelfaserbündel in der Kapsel, von wo die Muskelfasern in den Nierentumor eindringen oder in das perirenale Fett. Innerhalb des leiomyomatösen Stromas finden sich adenomatöse Strukturen, Nester und Tubuli, die ausgekleidet sind von Tumorzellen mit hellem Zytoplasma. Sehr charakteristisch ist vor allem die tubuläre Differenzierung. Die epithelialen Tumorzellen haben eine nur geringe nukleäre Polymorphie. Die meisten dieser glandulären bzw. tubulären Strukturen zeigen ähnlich wie die klarzelligen und papillären Nierenzellkarzinome basophile Kerne, die in der Regel nur einen Fuhrman-Grad 1 bis 2 aufweisen. Fokal können allerdings auch stärkere Kernpolymorphien und deutlichere Nukleolen vorhanden sein.

*Immunhistochemie:* Immunhistochemisch exprimieren die epithelialen Tumorzellen Zytokeratine, EMA, 34BE12, Zytokeratin 7 und Zytokeratin 20. Während Zytokeratin 7 diffus und stark exprimiert wird, ist die Reaktion mit Zytokeratin 20 eher schwach und nur fokal. CD10 ist negativ. Die epitheliale Komponente ist ebenfalls negativ für SMA und HMB45. Bislang konnten keine Chromosom-3p-Deletionen oder VHL-Mutationen in diesen Tumoren identifiziert werden.

**Differenzialdiagnose.**
- Klarzelliges Karzinom
- Angiomyolipom
- Klarzelliges papilläres Nierenkarzinom

Die Differenzialdiagnose dieser Tumoren schließt das klarzellige Nierenzellkarzinom, sarkomatoide Nierenzellkarzinome mit starker SMA oder Vimentin-Expression, das zystische Nephrom, der gemischte Epithel- und Stromatumor der Niere und das Angiomyolipom ein. Im Gegensatz zu den zystischen Nephromen und den gemischten Epithel- und Stromatumoren fehlt in den leiomyomatösen Nierenzellkarzinome das ovar-

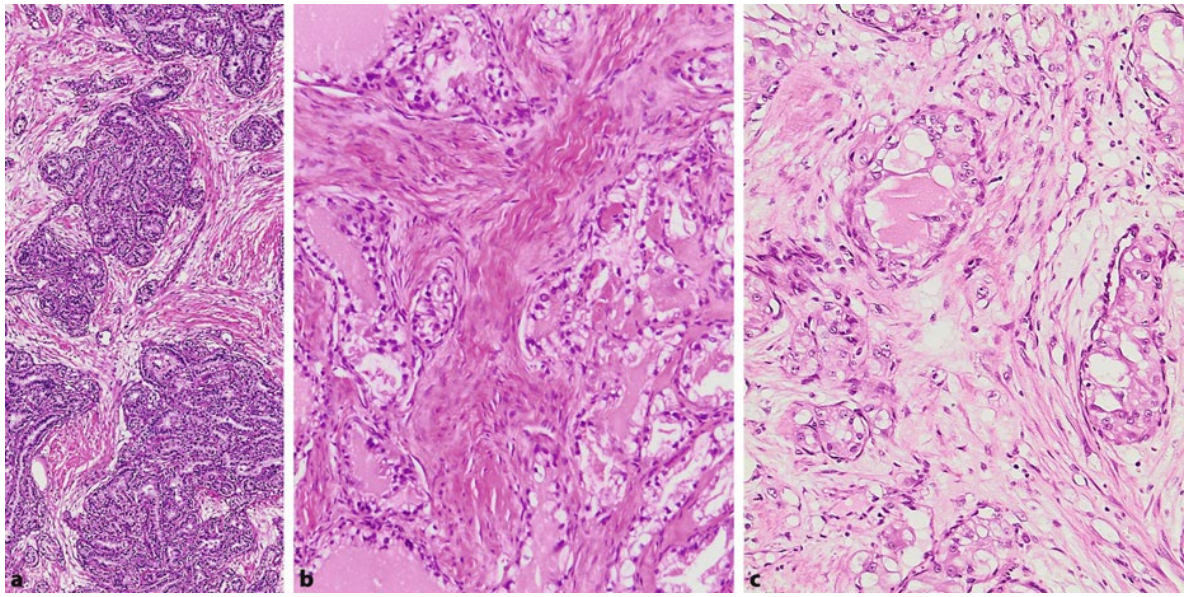



**Abb. 14.13a–c** Leiomyomatöses Nierenzellkarzinom und renaler angiomyoadenomatöser Tumor. **a,b** Charakteristisches angioleiomyomartiges Stroma neben Tubuli mit hellem Zytoplasma. **c** Dominante glattmuskuläre Komponente



ähnliche Stroma. Angiomyolipome haben Fettgewebe und dicke Blutgefäße. Es fehlt auch die typische glanduläre epitheliale Komponente und die HMB45-Expression.

Künftige Studien müssen zeigen, ob die leiomyomatösen Nierenzellkarzinome bzw. die renalen angiomyoadenomatösen Tumoren eigene Tumorentitäten darstellen oder eine Verwandtschaft zum klarzelligen Nierenzellkarzinom bzw. zum klarzelligen papillären Nierenzellkarzinom aufweisen.

**Klinik und Prognose.** Seit 2006 werden diese Neoplasien der Niere mit einem charakteristischen angioleiomyom-artigen Stroma beschrieben. Bislang wurden diese Tumoren häufiger bei Frauen (w:m = 2:1) beobachtet. Das Patientenalter reicht von 18–93 Jahren (Median 54 Jahre). Meistens handelt es sich um inzidentelle Befunde, die auf das Organ begrenzt waren.

In ersten Fallbeschreibungen wurden die renalen angiomyoadenomatösen Tumoren als benigne angesehen. Folgeuntersuchungen haben aufgrund von Verlaufsuntersuchungen eher nahegelegt, diese Tumoren als niedrig-maligne Karzinome zu bezeichnen, obwohl bisher keine Rezidive oder Metastasen beschrieben wurden. Die Beobachtungszeit liegt allerdings lediglich bei 6 Monaten bis 5 Jahren.

## Karzinoid und neuroendokrines Karzinom

### *ICD-O 8240/0 und 8246/0*

**Definition.** Das Karzinoid ist eine hochdifferenzierte neuroendokrine Neoplasie der Niere. Das neuroendokrine Karzinom der Niere ist eine wenig differenzierte epitheliale Neoplasie mit neuroendokriner Differenzierung.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Das Karzinoid der Niere ist ein solitärer, scharf begrenzter Tumor. Die Schnittfläche ist gelb-braun, weiß oder rotbraun. Die Konsistenz ist fest. Manchmal finden sich fokal Hämorrhagien, Verkalkungen oder zystische Veränderungen. Nekrosen sind selten.

Das neuroendokrine Karzinom ist noch seltener und liegt oft nahe dem Nierenbecken und präsentiert sich als weiche, nekrotisch zerfallende Tumormasse. Oftmals infiltrieren diese Tumoren den Nierenhilus. Die Tumorgröße liegt zwischen 2,5 und 23 cm. Auch bei Karzinoiden der Niere wurden Invasionen der Nierenvene oder Kapseldurchbrüche berichtet.

*Mikroskopie* (Abb. 14.14a–c): Das Karzinoid der Niere zeigt eine ähnliche Histologie wie Karzinoide anderer Lokalisation. Die Tumorzellen wachsen oft in einem trabekulären Muster. Bei neuroendokrinen Karzinomen der Niere wachsen die Tumorzellen ebenfalls in Trabekeln und Tumornestern, bestehen aber aus wenig differenzierten kleinen runden fusiformen Zellen.

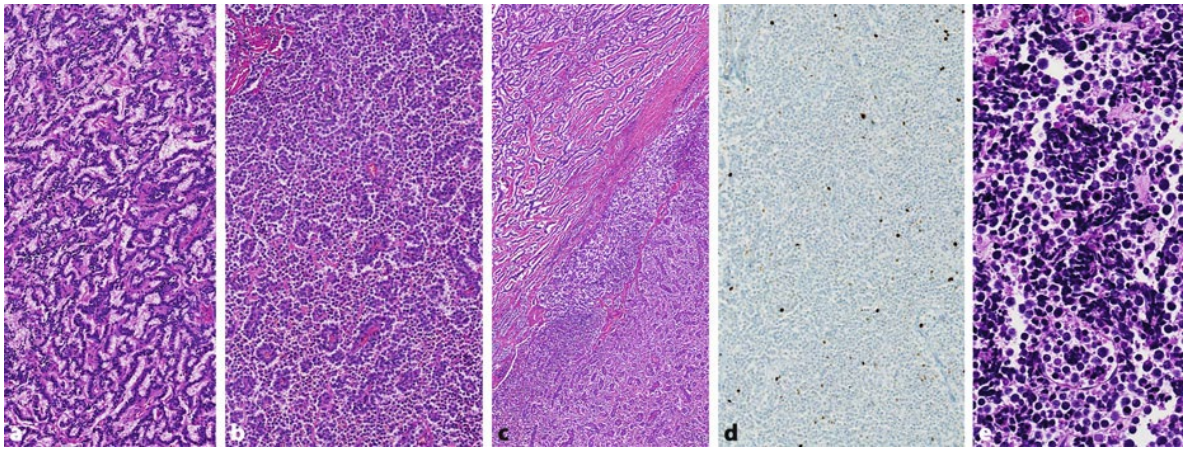


**Abb. 14.14a–e** Karzinoid und neuroendokrines Karzinom. **a** Histologie eines Karzinoids der Niere. **b** Übergang eines typischen Karzinoids (*links im Bild*) in ein atypisches Karzinoid (*rechts im Bild*). **c** Atypisches Karzinoid. **d** Gering gesteigerte Proliferation in einem atypischen Karzinoid (Ki-67-Immunhistochemie). **e** Kleinzelliges neuroendokrines Karzinom der Niere

Die Tumorzellen haben hyperchromatische Kerne und kleine unauffällige Nukleoli. Das Zytoplasma ist kaum erkennbar, aber die Tumorzellen haben zahlreiche Mitosen. Typischerweise kann auch eine perivaskuläre DNA-Ablagerung (Azzopardi-Phänomen) auftreten.

*Immunhistochemie:* Die Tumorzellen zeigen eine Positivität für die neuroendokrinen Marker Synaptophysin und Chromogranin A. Teilweise findet sich eine „dot-like"-zytoplasmatische Zytokeratinfärbung [71].

**Differenzialdiagnose.**
- Nephroblastom
- Papilläres Karzinom
- Synoviales Sarkom der Niere
- PNET

**Klinik und Prognose**

Das primäre Karzinoid der Niere und auch das neuroendokrine Karzinom der Niere sind sehr seltene Tumoren. Die Ursprungszelle in der Niere ist unklar [70]. Interessant ist eine Assoziation zur Hufeisenniere. Meistens treten die Tumoren im 4. bis 7. Lebensjahrzehnt auf (13–79 Jahre). In der Regel haben die Patienten mit Karzinoiden oder neuroendokrinen Karzinomen Bauchschmerzen oder Hämaturie. Das Auftreten eines Karzinoidsyndroms ist extrem selten [55, 71, 73, 81, 128, 148].

Bei den neuroendokrinen Karzinomen der Niere ist die Prognose schlecht. Es handelt sich um lokal aggressive Tumoren, die oft in die Lymphknoten metastasieren. Unabhängig von der Behandlung sollen 75 % der Patienten im ersten Jahr nach Diagnose sterben. Auch bei den Karzinoiden der Niere wurden in 30 % der Fälle Metastasen beschrieben. Insofern stellt sich die Frage, ob die Nomenklatur der renalen neuroendokrinen Tumoren an die Nomenklatur der neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts angeglichen werden sollte und der Begriff des renalen Karzinoids vermieden wird [81]. Bislang gibt es keine gesicherten Prognoseparameter. Eine Mitoserate >2/10 HPF und das Auftreten von Nekrosen sollen mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sein [23, 81].

## Zystisches Nephrom und gemischter epithelialer und stromaler Tumor der Niere

*ICD-O 8959/0*

**Definition.** Das zystische Nephrom und der gemischte epitheliale und Stromatumor der Niere (MEST) bestehen aus epithelialen und stromalen Elementen. Es ist aktuell umstritten, ob es sich bei diesen Tumoren um ein Spektrum eines Tumortyps handelt.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Das zystische Nephrom ist ein umkapselter, scharf begrenzter Tumor, der im Wesentlichen komplett aus Zysten mit ihren Septen besteht. Im zystischen Nephrom lassen sich keine soliden Areale nachweisen. Die Zysten enthalten teilweise eine seröse Flüssigkeit, in die es auch einbluten kann. Manche zystischen Nephrome können die gesamte Niere betreffen. Im Gegensatz zu den zystischen Nephromen enthalten die gemischten Epithel- und Stromatumoren der Niere unterschiedlich große Anteile von soliden Arealen. Neben diesen soliden Anteilen finden sich aber auch multiple Zysten. In der Regel liegen die Tumoren mehr im Nierenmark und können dadurch auch das Nierenbecken komprimieren.

*Mikroskopie:* Die Zysten des zystischen Nephroms (Abb. 14.15a–c) werden ausgekleidet durch eine einrei-

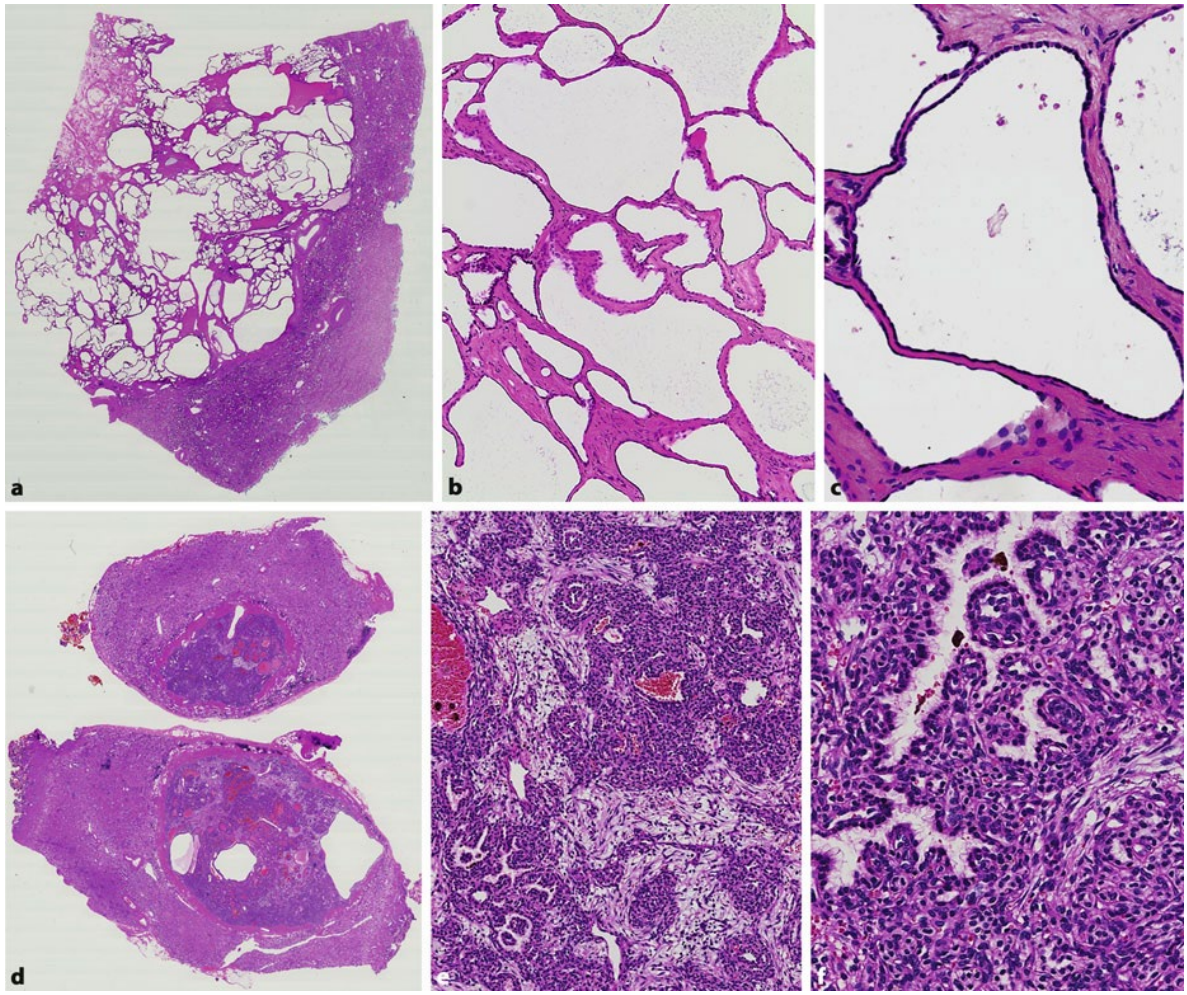



**Abb. 14.15a–f** Zystisches Nephrom und gemischter epithelialer und stromaler Tumor der Niere. **a** Histologische Übersicht des zystischen Nephroms mit Zysten ohne Nachweis solider Areale. **b,c** Einreihige Schicht von flachem kubischem Epithel. **d** Histologische Übersicht des gemischten epithelialen und stromalen Tumors der Niere. **e,f** Gemischter epithelialer und stromaler Tumor der Niere mit soliden Arealen mit Mikrozysten und Tubuli sowie vereinzelten glattmuskulären Zellen



hige Schicht von flachem kubischen Epithel oder aber auch Epithel mit „Hobnail"-artiger Struktur. Das Zytoplasma dieser Zellen ist eosinophil oder hellzellig. In den fibrösen Septen finden sich kaum Zellen, manchmal ähnelt das Stroma in den Septen dem Ovarstroma. Teilweise finden sich in den Septen auch reife Tubuli [52, 156].

In den gemischten Epithel- und Stromatumoren („mixed epithelial and stromal tumor", MEST) besteht die zelluläre Komponente oftmals aus Spindelzellen mit plumpen Kernen und wenig Zytoplasma (Abb. 14.15d–f). Glattmuskuläre Zellstränge können ebenfalls vorkommen. Gelegentlich trifft man auch Fettzellen an. Mitosen und atypische Kerne sollten im Stroma nicht vorkommen. Die Zysten der gemischten Epithel- und Stromatumoren ähnelt den Zysten des zystischen Nephroms. Die Zellen sind wiederum flach oder kubisch. Im Gegensatz zum zystischen Nephrom finden sich bei den gemischten Epithel- und Stromatumoren der Niere aber auch dominante solide Areale, in denen ähnliche Epithelzellen nachweisbar sind. In den soliden Arealen stellen sich Mikrozysten oder Tubuli dar, die teilweise durch hochzylindrische oder urothelartige Zellen ausgekleidet sind. Epithel mit den Charakteristika des Müller-Epithels wurde ebenfalls beschrieben. Manchmal finden sich Cluster von Mikrozysten, deren Epithelzellen ebenfalls ein helles Zytoplasma aufweisen. Charakteristisch für den epithelialen und Stromatumor der Niere ist auch ein ovarähnliches Stroma.

Aufgrund der Ähnlichkeit der zystischen Nephromen und der gemischten Epithel- und Stromatumoren (MEST) der Niere beschrieben wurde [11], wurde der verbindende Begriff „renale Epithel- und Stromatumoren" (REST) vorgeschlagen [156].

*Immunhistochemie:* Im Stroma lässt sich eine Expression von SMA und Desmin teilweise für Inhibin und Calretinin nachweisen. Typischerweise zeigen die Spindelzellen des Stromas auch häufig eine Expression des Östrogen- und Progesteronrezeptors. Die epithelialen Zellelemente reagieren mit Antikörpern für Zytokeratin, aber auch für Vimentin.

**Differenzialdiagnose.**
- Multilokuläres zystisches Nierenkarzinom
- Sammelgangkarzinom
- Tubulozystisches Karzinom
- Metanephrisches Adenofibrom

Die Differenzialdiagnose umfasst das multilokuläre zystische Nierenkarzinom, das aber nicht das ovarähnliche Stroma aufweist. Das tubulozystische Karzinom hat die typischen High-grade-Zellkerne [25], und das metanephrische Adenofibrom zeigt in der epithelialen Komponente eher ein embryonales Muster. Alle genannten Differenzialdiagnosen zeigen nicht die Hormonrezeptorexpression im Stroma.

**Klinik und Prognose.** Das zystische Nephrom und der gemischte epitheliale und Stromatumor der Niere (MEST) werden von vielen Autoren als Spektrum eines Tumortyps angesehen, der aus epithelialen und stromalen Elementen besteht [2, 100, 156].

Das zystische Nephrom tritt meist bei Patienten über 30 Jahren auf und ist gehäuft bei Frauen (f:m = 8:1). Auch der gemischte Epithel- und Stromatumor der Niere wird fast ausschließlich bei Frauen beschrieben. Sie treten vor allem bei perimenopausalen Patientinnen auf.

Das zystische Nephrom wird oft durch Flankenschmerz, Hämaturie aber meist als inzidenteller Befund identifiziert. Radiologisch imponiert das zystische Nephrom wie andere zystische Neoplasien. Sowohl zystisches Nephrom als auch der gemischte Epithel- und Stromatumor werden als gutartige Tumoren angesehen, obwohl kürzlich ein Fall mit malignem Verlauf beschrieben wurde [143].

## Angiomyolipom

*ICD-O 8860/0*

**Definition.** Das Angiomyolipom ist ein gutartiger mesenchymaler Tumor. Er besteht aus unterschiedlichen Anteilen von Fettgewebe, spindelförmigen glattmuskulären Zellen und abnormalen dickwandigen Blutgefäßen.

**Genetik.** Zwei Gene sind als Ursache der tuberösen Sklerose bekannt. Das TSC1-Gen auf Chromosom 9q34 codiert Hamartin, ein 130-kDa-Protein. Das TSC2-Gen liegt auf Chromosom 16p13 und codiert Tuberin. Tuberin und Hamartin bilden einen zytoplasmatischen Komplex, der den mTOR-Signalweg negativ reguliert. Angiomyolipome zeigen häufig einen LOH von TSC2 bei sporadischen und tuberösen skleroseassoziierten Tumoren. Dadurch ist in Angiomyolipomen der mTOR-Signalweg stark aktiviert. Molekulare und immunhistochemische Untersuchungen haben gezeigt, dass sich die Angiomyolipome von einem eigenen Zelltyp ableiten. Die genaue Ätiologie und Pathogenese ist jedoch noch umstritten [93, 97].

**Morphologie.** *Makroskopie:* Makroskopisch finden sich Angiomyolipome in der Rinde oder dem Nierenmark. Teilweise breiten sie sich auch über die Nierenkapsel hinweg aus. Multifokale Angiomyolipome in der Niere sollten als mögliche Hinweise auf das Vorliegen einer tuberösen Sklerose gedeutet werden. Angiomyolipome sind üblicherweise scharf begrenzt, aber nicht umkapselt (Abb. 14.16a,b). Die Schnittfläche kann gelb bis orange sein. Die Farbe der Schnittfläche hängt von den unterschiedlichen Anteilen der verschiedenen Zelltypen ab. Wenn alle Komponenten des Angiomyolipoms gleichmäßig vorhanden sind, ähneln sie klarzelligen Nierenzellkarzinomen. Angiomyolipome, die vorwiegend aus glatten Muskelzellen bestehen, ähneln Leiomyomen. Auch große Angiomyolipome verdrängen eher das umliegende Gewebe, als dass sie in das perirenale Fettgewebe infiltrieren.

Angiomyolipome können in die intrarenalen Venen einbrechen, aber auch in die Nierenvene oder die Vena cava. Diese Gefäßinvasion wurde oft als Zeichen der Malignität interpretiert. Absiedlungen in regionalen Lymphknoten wurden ebenfalls beschrieben. Dies wird aber eher als multifokales Wachstum denn als Metastasierung interpretiert.

*Mikroskopie:* Histologisch bestehen Angiomyolipome klassischerweise aus einer gleichförmigen Mischung von reifem Fettgewebe, dickwandigen Blutgefäßen und glatter Muskulatur (Abb. 14.16c,d). Teilweise umwachsen die neoplastischen Zellen in der Peripherie des Tumors die ortsständigen Nierentubuli. Die glatten

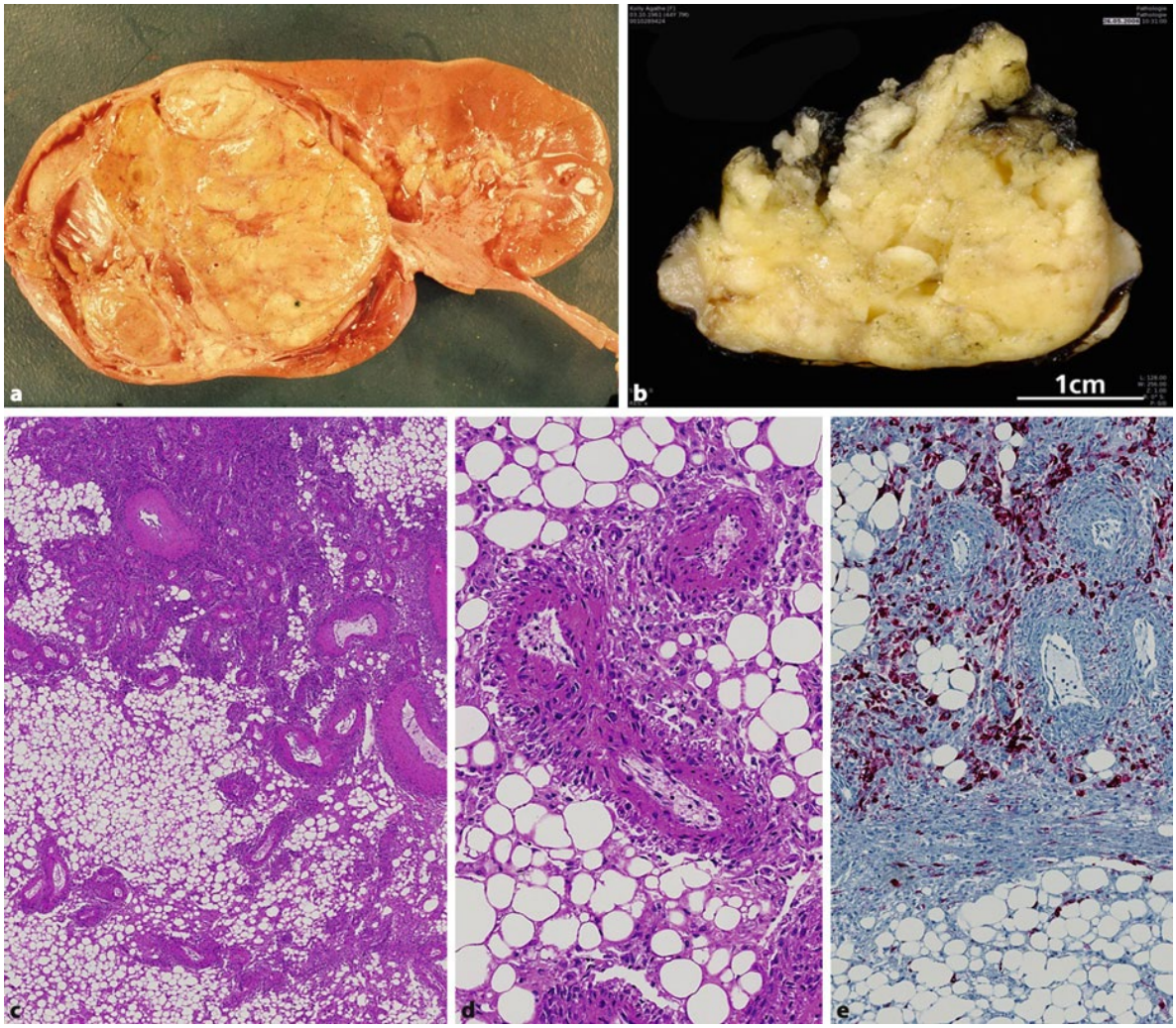



**Abb. 14.16a–e** Angiomyolipom. **a,b** Makroskopischer Aspekt. **c** Histologie mit einer Mischung aus reifem Fettgewebe, dickwandigen Blutgefäßen und glatter Muskulatur. **d** Typische perivaskuläre epitheloide Zellen. **e** Immunhistochemische Expression von HMB45



Muskelzellen scheinen sich, ausgehend von den Blutgefäßen, radial auszurichten. Die Muskelzellen sind meistens spindelförmig, können fokal aber auch abgerundet sein und damit epitheloiden Zellen ähneln. Teilweise treten stärkere Grade der nukleären Atypie auf. Wenn Zellen mit diesen Atypien mit erhöhter mitotischer Aktivität und Mehrkernigkeit assoziiert sind, stellt sich die Frage der Malignität. Einige Angiomyolipome sind subkapsulär lokalisiert und bestehen fast ausschließlich aus glatten Muskelzellen (Kapsulome) und ähneln damit Leiomyomen. Da Leiomyome der Niere selten sind, sollte primär immer an ein AML gedacht werden [28]. Die Fettkomponente besteht typischerweise aus reifem Fettgewebe. Manchmal finden sich vakuoläre Adipozyten, die Lipoblasten imitieren. Bei solchen Tumoren besteht die Differenzialdiagnose zu Liposarkomen. Angiomyolipome mit einer prominenten vaskulären Komponente können auch vaskuläre Fehlbildungen imitieren. Selten treten Angiomyolipome mit dominanten zystischen Veränderungen auf [57] oder die Zellen zeigen ein onkozytäres Zytoplasma [95]. Als Vorläuferläsionen wurden kleine Knötchen in der Niere beschrieben, die selbst intraglomerulär auftreten können [94].

*Immunhistochemie:* Immunhistochemisch koexprimieren Angiomyolipome in der Regel die melanozytären Marker HMB-45 (Abb. 14.16e), CD63, Melan A und MITF. Die spindelförmigen Zellen zeigen eine deutliche Reaktion für SMA und Calponin. Gleichzeitig besteht eine Expression von CD68, NSE, S100, Östrogen- und Progesteronrezeptoren sowie Desmin. Epithelmarker sind immer negativ. *Elektromikroskopisch* finden sich in den Spindelzellen „lipid droplets", die für einen Übergang zwischen Muskelzellen und Adipozyten sprechen. Auch Hinweise für die melanozytäre Differenzierung wurden beschrieben mit intrazytoplasmatischen, membranständigen „dense bodies, cristals and granules".

**Differenzialdiagnose.**
- Klarzelliges Karzinom mit sarkomatoider Differenzierung
- Translokationskarzinom
- Sarkome der Niere

**Klinik und Prognose.** Das Angiomyolipom ist ein gutartiger mesenchymaler Tumor. Er besteht aus unterschiedlichen Anteilen von Fettgewebe, spindelförmigen glattmuskulären Zellen und abnormalen dickwandigen Blutgefäßen. Das Angiomyolipom wird in etwa 1 % der Nephrektomiepräparate gesehen. Angiomyolipome können sporadisch oder bei Patienten mit tuberöser Sklerose auftreten. Die tuberöse Sklerose ist ein autosomaldominantes Syndrom. Angiomyolipome treten etwa 4-mal häufiger sporadisch auf als im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose. Die Tumoren treten häufiger bei Frauen auf (f:m = 4:1). Das mittlere Alter bei Diagnose ist zwischen 45 und 55 Jahren bei Patienten ohne tuberöse Sklerose und [154] zwischen 25 und 35 Jahren bei Patienten mit tuberöser Sklerose [51, 53, 142, 162].

Man geht heute davon aus, dass die Angiomyolipome zur Familie der perivaskulären epitheloiden Zelltumoren (PECom-Familie) gehören [27, 109, 117, 118, 119, 120, 167]. Andere Tumoren der PECom-Familie sind die Lymphangioleiomyomatose, die „Sugar"-Tumoren von Pankreas, Lunge und Uterus sowie die kardialen Rhabdomyome. Manche Angiomyolipome treten im Zusammenhang mit der Lymphangioleiomyomatose, einer progressiven Erkrankung der Lungen bei jungen Frauen, auf. Auch die Lymphangioleiomyomatose ist mit der tuberösen Sklerose assoziiert [113].

Das häufigere Vorkommen bei Frauen, der Beginn unmittelbar nach der Pubertät und die häufige Progesteronrezeptorexpression bei der immunhistochemischen Untersuchung von Angiomyolipomen weisen auf einen Hormoneinfluss bei der Entstehung dieser Tumoren hin. Bei tuberöser Sklerose sind die Angiomyolipome meistens asymptomatisch und werden zufällig durch Röntgenuntersuchungen entdeckt. Zunehmend werden diese Tumoren auch inzidentell durch Ultraschalluntersuchungen identifiziert. CT-Untersuchungen und Ultraschalluntersuchungen erlauben teilweise eine präoperative Diagnose der Angiomyolipome durch ihren hohen Fettgehalt. Manche Tumoren bestehen jedoch fast ausschließlich aus glattmuskulären Zellen, andere haben prominente zystische Veränderungen. In diesen Fällen ist die präoperative Diagnostik unsicher.

Patienten ohne tuberöse Sklerose präsentieren sich oft mit Flankenschmerz, Hämaturie oder einem palpablen Tumor. Retroperitoneale Blutungen können auftreten und teilweise zum Tod durch diese gutartigen Tumoren führen. Angiomyolipome sind auch in Kombination mit verschiedenen Nierenkarzinomtypen oder Onkozytomen in derselben Niere beschrieben worden.

Die klassischen Angiomyolipome sind benigne Tumoren. Bei Tumoren über 4 cm können Hämorrhagien auftreten, die teilweise lebensbedrohlich sind. Bei multiplen Angiomyolipomen in tuberösen Sklerosepatienten kann ein Nierenversagen auftreten.

## Epitheloides Angiomyolipom

*ICD-O nicht vergeben*

**Definition.** Das epitheloide Angiomyolipom ist eine maligne mesenchymale Neoplasie, die überwiegend aus epitheloiden Zellen besteht, aber in Beziehung zu den klassischen triphasischen Angiomyolipomen steht.

**Genetik.** Allelverluste des Chromosomenarms 16p (TSC2-Gen) finden sich in den epitheloiden und spindelförmigen Anteilen der EAML und zeigen eine klonale Beziehung. Da auch bei E-AML der mTOR-Signalweg aktiviert ist, haben bei metastasierenden Tumoren Therapien mit mTOR-Inhibitoren Wirkung gezeigt.

**Morphologie.** *Makroskopisch* zeigen die Tumoren meistens ein infiltrierendes Wachstum. Die Schnittfläche ist grau-braun, weiß oder hämorrhagisch. Nekrosen können auftreten. Auch eine Infiltration der Nierenvene und der Vena cava wurde beschrieben.

*Mikroskopie:* Histologisch besteht das epitheloide Angiomyolipom vorwiegend aus epitheloiden Zellen mit granulärem Zytoplasma (Abb. 14.17a). Häufig zeigt sich eine perivaskuläre Betonung dieser epitheloiden Zellen. Die meisten epitheloiden Angiomyolipome wurden früher als wenig differenzierte Karzinome diagnostiziert, da die Tumorzellen häufig rund, polygonal mit großen Kernen und prominenten Nukleolen ausgestattet sind. Mehrkernige und große ganglionartige Zellen sind typisch für diese Tumoren (Abb. 14.17b). Teilweise finden sich aber auch kleine spindelförmige Zellen. Die Tumorzellen zeigen eine deutliche nukleäre Anaplasie, teilweise eine erhöhte mitotische Aktivität, Gefäßinvasion, Nekrosen und Infiltration des perinephrischen Fettgewebes. Typisch sind Hämorrhagien. In einzelnen Fällen können fokal Areale mit dem Bild der klassischen Angiomyolipome oder vollständigem Fehlen der lipomatösen Komponente (Abb. 14.17c) nachgewiesen werden.

*Immunhistochemie:* Immunhistochemisch exprimieren epitheloide Angiomyolipome die melanozytären Marker HMB-45, HMB-50, Melan A und MITF. S100 und epitheliale Marker (einschließlich EMA, MUC1) sind negativ. Die Expression von SMA geht in den ganglionartigen Zellen oft verloren. Differenzialdiagnostisch sind die eAML von konventionellen AML, metastasierenden Melanomen und klarzelligen Karzinomen

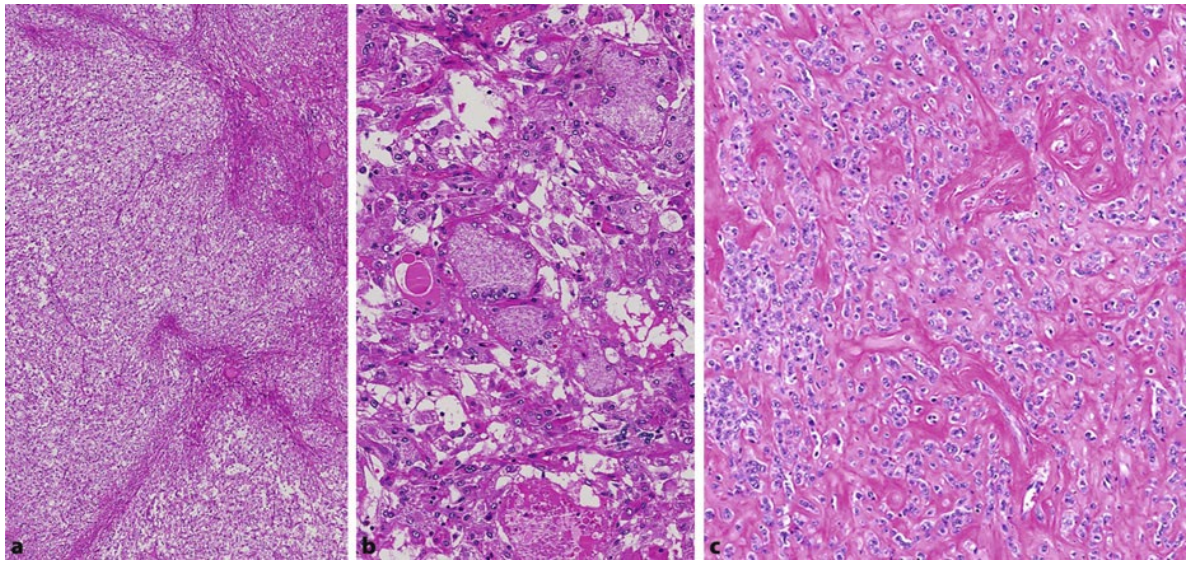



**Abb. 14.17a–c** Epitheloides Angiomyolipom. **a** Histologie mit epitheloiden Zellen mit perivaskulär betonter Anordnung. **b** Eosinophiles granuläres Zytoplasma und mehrkernige große ganglionartige Zellen (*Bildmitte*). **c** Reines epitheloides Angiomyolipom der Niere mit vollständigem Fehlen der lipomatösen Komponente



abzugrenzen. In der Regel wird erst bei einem Gehalt von 50–80 % epitheloider Zellen ein epitheloides Angiomyolipom diagnostiziert. Klarzellige Karzinome sind meistens Zytokeratin-, CA9- und EMA-positiv bei Negativität für HMB-45. In E-AML finden sich auch meistens Fettzellen. Metastasierende Melanome sind S-100-positiv.

**Differenzialdiagnose.**
- Klarzelliges Karzinom
- Konventionelles Angiomyolipom
- Sarkom der Niere
- Translokationskarzinom

**Klinik und Prognose.** Die Mehrzahl der epitheloiden Angiomyolipome sind im Zusammenhang mit der tuberösen Sklerose beschrieben worden [96, 98]. Die Assoziation zur tuberösen Sklerose ist damit größer als bei den klassischen Angiomyolipomen. Das mittlere Alter bei Diagnose ist 38 Jahren. Die Patienten präsentieren sich oft mit Schmerzen. Wegen der im Gegensatz zu den herkömmlichen Angiomyolipomen verringerten Fettkomponente ist die Bildgebung bei den epitheloiden Angiomyolipomen nur eingeschränkt diagnostisch. Wenn man einen arbiträren Cut-off von 10 % epitheloiden Zellen für die Diagnose eines epitheloiden Angiomyolipoms definiert, sind etwa 8 % aller AML eigentlich epitheloide Angiomyolipome. Oft sind es dann die sog. „metastasierenden AMLs".

Etwa 30 % aller epitheloiden Angiomyolipome haben Metastasen in den Lymphknoten, der Leber, Lunge oder im Rückenmark entwickelt. Daher wurden die epitheloiden Angiomyolipome bei der ISUP-Konsensuskonferenz 2012 als maligne Tumoren eingestuft. Eindeutige pathologische Prognoseparameter, die diese aggressiven Verläufe vorhersagen lassen, wurden bislang noch nicht identifiziert. Große Tumoren (>7 cm) mit Nekrosen, erhöhter mitotischer Aktivität (>2/10 HPF) und extrarenaler Ausbreitung können aber als Hinweise für eine erhöhte Aggressivität bewertet werden.

## Juxtaglomerularzelltumor

*ICD-O 8361/0*

**Definition.** Die Juxtaglomerularzelltumoren sind gutartige, reninsezernierende Tumoren, die sich vom Juxtaglomerularapparat der Niere ableiten.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Juxtaglomerularzelltumoren finden sich meist unilateral im Nierenkortex. Die Schnittfläche ist scharf begrenzt und gelb bis braun. In der Regel ist der Tumordurchmesser unter 3 cm. In Einzelfällen sind aber auch Tumoren bis 9 cm beschrieben worden.

*Mikroskopie* (Abb. 14.18a–d): Histologisch besteht der Tumor aus polygonalen oder spindelförmigen Tumorzellen mit zentral gelegenen runden uniformen Kernen. Die Zellgrenzen sind klar identifizierbar und das Zytoplasma ist granulär eosinophil, so dass ein glomoides Aussehen entsteht. Typischerweise zeigen die

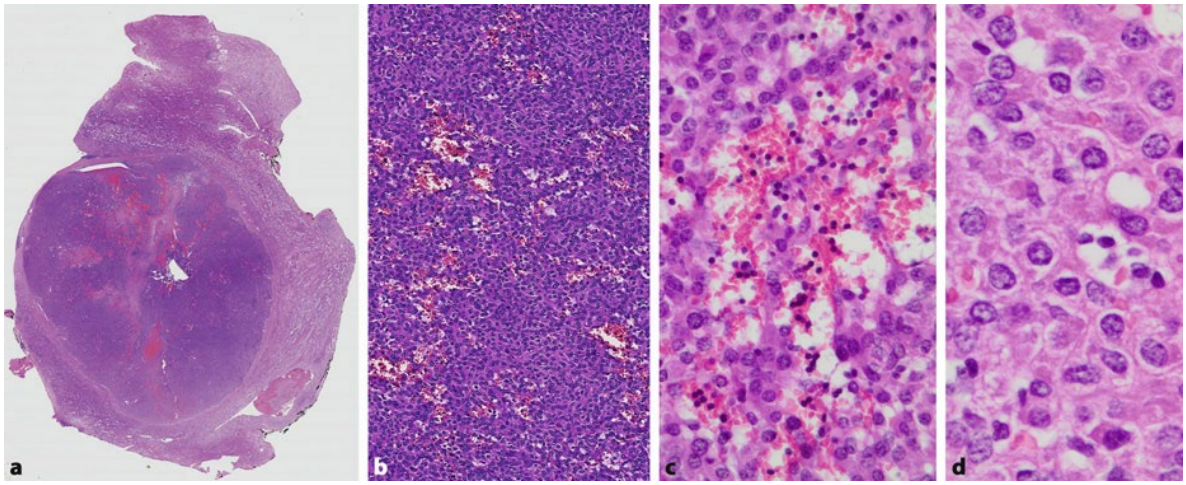



**Abb. 14.18a–d** Juxtaglomerularzelltumor. **a** Histologische Übersicht. **b** Komplexes Hämangioperizytom-artiges Gefäßmuster. **c** Cluster lymphozytärer Infiltrate. **d** Tumorzellen mit uniformen Kernen und teils gut erkennbaren Zellgrenzen

Tumoren ein komplexes vaskuläres Hämangioperizytom-artiges Muster. Mastzellen und dickwandige hyalinisierte Blutgefäße sind häufig. In mehr als der Hälfte der Fälle umwachsen die Juxtaglomerularzelltumoren ortsständige Tubuli. In Einzelfällen sind die Juxtaglomerularzelltumoren überwiegend papillär aufgebaut. Das feine Stroma ist hyalin oder myxoid. Mitosen oder Nekrosen sind ungewöhnlich.

*Immunhistochemie:* Immunhistochemisch zeigen sich die Tumorzellen eine Expression von Renin, Aktin, Vimentin, CD117 und CD34. Die SMA-Expression ist variabel. Elektronenmikroskopisch findet man ein dichtes endoplasmatisches Retikulum und gut entwickelte Golgi-Apparate mit peripher lokalisierten rhomboiden Renin-Protogranula. Differenzialdiagnostisch kann der solitäre fibröse Tumor der Niere durch die Expression von bcl-2 und CD99 ausgeschlossen werden bei Negativität für Renin.

**Differenzialdiagnose.**
- Papilläres Karzinom
- Metanephrisches Adenom
- Solitärer fibröser Tumor

**Klinik und Prognose.** Die Juxtaglomerularzelltumoren treten meist im jüngeren Alter auf. Das mittlere Alter beträgt 27 Jahre. Die Tumoren sind doppelt so häufig bei Frauen als bei Männern. Bei allen bisher publizierten Fällen sind keine Metastasen oder Rezidive beschrieben worden [89, 132, 150].

Die Juxtaglomerularzelltumoren treten häufig bei Patienten mit schwer kontrollierbarer Hypertonie und oft mit Hypokaliämie auf. Bei einzelnen Fällen sind aber auch normale Blutdruckwerte gesehen worden. Bei der Untersuchung werden hohe Plasma-Renin-Aktivitäten und ein sekundärer Hyperaldosteronismus identifiziert. Nach der Entfernung des Tumors verschwinden die Hypertonie und die Hypokaliämie.

## Renomedullärer Nierentumor

*ICD-O 8966/0*

**Definition.** Der renomedulläre interstitielle Tumor ist ein gutartiger Tumor, bestehend aus Spindelzellen in einer basophilen Matrix. Er leitet sich von den renomedullären interstitiellen Zellen ab.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Nahezu alle renomedullären interstitiellen Tumoren sind zwischen 1–5 mm groß und erscheinen als weiße oder graue Knötchen im Nierenmark. Manchmal können sie das Nierenbecken vorwölben.

*Mikroskopie* (Abb. 14.19a–c): Renomedulläre interstitielle Tumoren enthalten kleine Mengen von Kollagen. Es finden sich kleine polygonale Zellen in einem Hintergrund von einem basophilen Stroma, das dem Nierenmarkstroma ähnelt. Teilweise sind in die Tumoren Tubuli eingestreut. Sie können auch Amyloid enthalten.

*Immunhistochemie:* Die Zellen sind positiv für SMA und COX2 bei Negativität für CD34 und S-100.

**Klinik und Prognose.** Es handelt sich um Tumoren von 1–5 mm, die meistens bei Autopsien identifiziert werden. Renomedulläre interstitielle Tumoren der Niere sollen bei 50 % der Patienten vorhanden sein. Oft treten diese Tumoren multifokal auf. Sie sind asymptomatisch. Die renomedullären interstitiellen Zellen exprimieren Re-

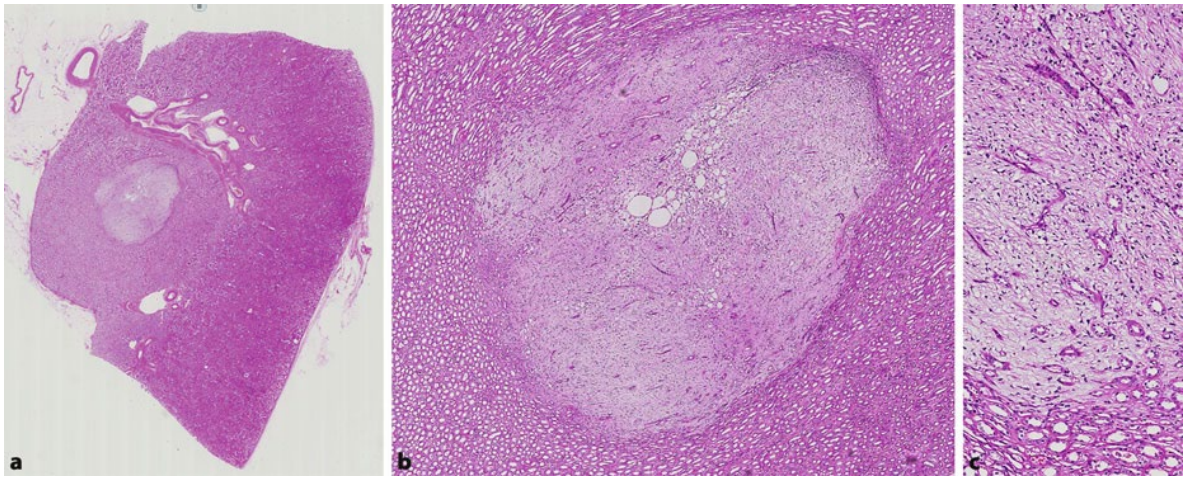



**Abb. 14.19a–c** Renomedullärer Nierentumor. **a,b** Übersicht des renomedullären Nierentumors im Nierenmark. **c** Spindelzellen, basophile Matrix und einzelne eingeschlossene Tubuli

zeptoren für vasoaktive Peptide, z. B. Angiotensin II. Da die renomedullären interstitiellen Zellen eine Bedeutung in der Regulation des Blutdrucks haben, sollen sich die Tumoren als Folge einer Hypertonie entwickeln können.



## Solitärer fibröser Tumor der Niere

### *ICD-O 8815/0*

**Definition.** Der solitäre fibröse Tumor der Niere besteht aus faszikulär angeordneten blanden Spindelzellen und einem Hintergrund aus mäßig dichten Kollagenbändern.

**Morphologie.** *Makroskopisch* sind die Tumoren scharf begrenzt und liegen im Nierenparenchym.

*Mikroskopie:* Die solitären fibrösen Tumoren zeigen histologisch das gleiche Bild wie in anderen Organen (Abb. 14.20a–c). Sie exprimieren CD34, bcl2 und CD99.

**Klinik, Prognose.** Klinisch wird diese Läsion häufig mit Nierenzellkarzinomen oder Sarkomen verwechselt, weil Größe und Radiologie nicht eindeutig interpretierbar sind. Oft besteht eine schmerzlose Hämaturie.

## Primäres synoviales Sarkom der Niere

### *ICD-O 9040/3*

**Definition.** Das synoviale Sarkom der Niere besteht aus spindelförmigen Zellen, die teilweise auch eine epitheliale Differenzierung aufweisen können. Die Tumoren haben eine charakteristische Translokation t(X;18)(p11.2;q11).

**Genetik.** Synoviale Sarkome in den verschiedensten Lokalisationen sind zytogenetisch charakterisiert durch die Translokation t(X;18)(p11.2/q11). Dadurch entsteht eine Fusion des SYT-Gens auf Chromosom 18 mit einem Mitglied der SSX-Familie (SSX1; SSX2; SSX4) auf Chromosom X. Primäre synoviale Sarkome der Niere haben ebenfalls diese SYT-SSX-Genfusion. Im Gegensatz zu den synovialen Sarkomen im Weichgewebe findet sich jedoch fast ausschließlich die SYT-SSX2-Form. Im Weichgewebe sind die synovialen Sarkome mit der SYT-SSX2-Form meist monophasisch. Dadurch ist auch zu erklären, dass die synovialen Sarkome der Niere ebenfalls monophasisch auftreten und selten eine biphasische Histologie vorkommt. Mittlerweile gibt es eine Vielzahl primärer Nierentumoren mit charakteristischen Translokationen. Die folgende Übersicht gibt eine Zusammenfassung von primären Nierentumoren mit Translokationen.

**Nierentumoren mit charakteristischen Translokationen**

- Ewing-Sarkom (PNET)
  t(11;22) (q24;12)
- Synoviales Sarkom
  t(X,18) (p11;q11)
- Mesoblastisches Nephrom*
  t(12;15) (q13;q25)
- Klarzelliges Sarkom*
  t(11;22) (q13;q12)
- Nierenkarzinome mit Translokation *
  t(X;17) (q11.2;q25);
  t(6;11) (p21;q12)

*vorwiegend im Kindesalter

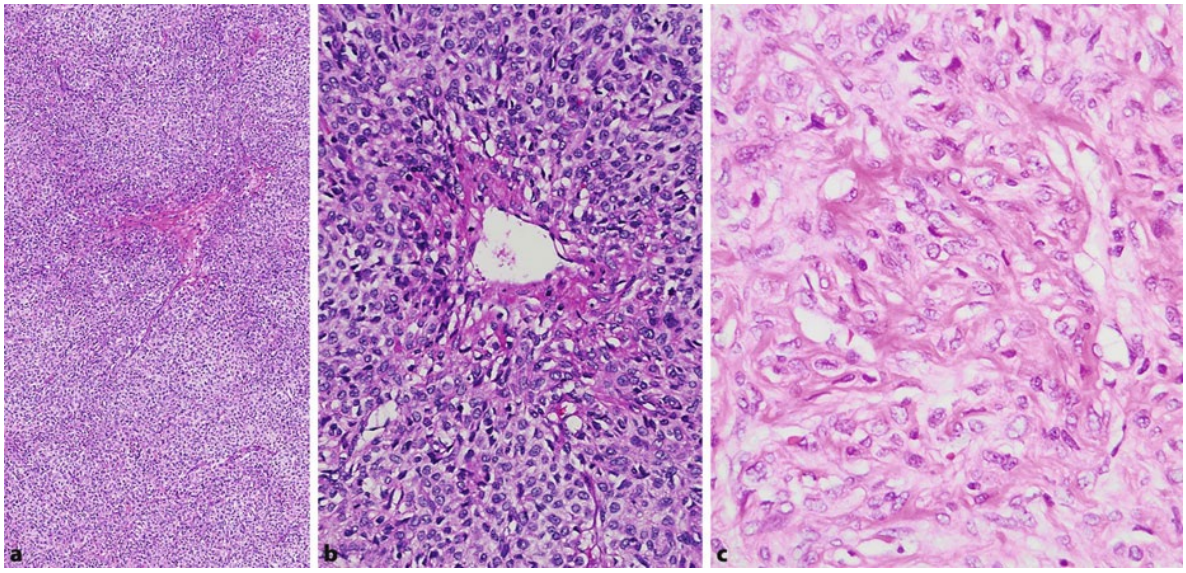



**Abb. 14.20a–c** Solitärer fibröser Tumor der Niere. **a,b** Perizytomähnliche Gefäße. **c** Teils perivaskuläre Hyalinisierung

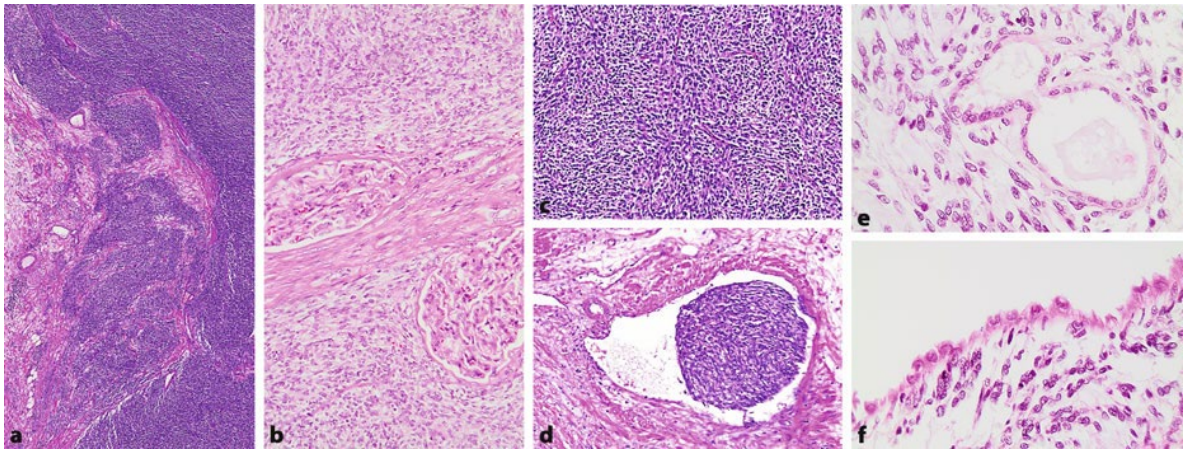



**Abb. 14.21a–f** Primäres synoviales Sarkom der Niere. **a,b** Infiltratives Wuchsmuster. **c** Histologie mit monomorphen plumpen spindelförmigen Zellen mit unscharfen Zellgrenzen und faszikulärer Anordnung. **d** Hämangioinvasion (V1). **e** Typische Zysten mit Auskleidung durch mitotisch inaktive polygonale eosinophile „Hobnail"-Zellen. **f** Zyste mit eosinophilem Epithel

**Morphologie.** *Makroskopie:* Die synovialen Sarkome der Niere treten in beiden Nieren gleich häufig auf. Bilaterale Tumoren wurden bislang nicht gesehen. Die Tumoren sind solide, können aber makroskopisch auch Hämorrhagien, Nekrosen und vor allem Zysten aufweisen [101].

*Mikroskopie:* Die Tumoren bestehen aus monomorphen plumpen spindelförmigen Zellen mit unscharfen Zellgrenzen (Abb. 14.21a–f). Die Tumorzellen wachsen in Strängen oder soliden Arealen. Sie haben eine hohe Mitoseaktivität. Typisch sind Zysten, die ausgekleidet sind durch mitotisch inaktive polygonale eosinophile Zellen mit so genanntem „Hobnail"-Epithel. Diese Zellen ähneln eingeschlossenen nativen Nierentubuli, die ausgedehnt dilatiert sind. Typischerweise wachsen die soliden Tumorzellen in Faszikeln, zwischen denen ein hypozelluläres myxoides Gewebe mit einem prominenten Hämangioperizytom-artigen Muster vorliegt. Rhabdoide Zellen in den Tumoren wurden ebenfalls beschrieben. Eine Gefäßinvasion ist häufig.

*Immunhistochemie:* Die Tumorzellen sind positiv für Vimentin und bcl2, teilweise auch für CD99. Desmin und SMA sind negativ. Die Tumorzellen selbst sind ebenfalls häufig negativ oder nur fokal positiv für Panzytokeratin oder EMA. Lediglich die Tubuluszellen, die die Zysten auskleiden, sind positiv für die Zytokeratin.

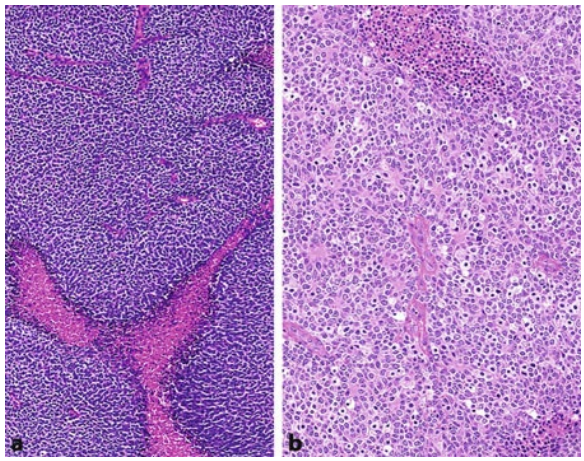


**Abb. 14.22a,b** Primitiver neuroektodermaler Tumor der Niere. **a** Histologie mit hyperchromatischen monotonen Zellkernen und Nekrosen. **b** Reichlich Kernpyknosen

**Differenzialdiagnose.**
- PNET
- Nephroblastom
- Sarkome der Niere
- Neuroendokrine Karzinome



**Klinik und Prognose.** Primäre synoviale Sarkome der Niere treten zwischen 12 und 59 Jahren auf. Im Median sind die Patienten 35 Jahre alt. Charakteristisch ist das makroskopisch oft zystische Bild. Die Tumoren wurden daher früher unter dem Begriff „embryonales zystisches Sarkom der Niere" beschrieben [44]. Die Patienten präsentieren sich mit Bauchschmerzen oder Schmerzen in der Flanke [16, 78, 105]. Rezidive sind für synoviale Sarkome typisch. Es gibt nur wenige Beschreibungen, dass diese Tumoren auf Chemotherapie angesprochen haben.

## Primitiver neuroektodermaler Tumor der Niere (PNET)

*ICD-O 9364/3*

**Definition.** Der primitive neuroektodermale Tumor der Niere besteht aus kleinen uniformen runden Zellen. Die Tumoren haben eine charakteristische Translokation, die in einer Fusion des EWS-Gens mit Genen der ETS- (E-twentysix-)Familie von Transkriptionsfaktoren resultiert [75].

**Genetik.** Alle primären PNETs der Niere weisen die charakteristische Translokation t(11;22)(q24;q12) mit dem Fusionstranskript zwischen dem EWS-Gen (22q12) und ETS-assoziierten Onkogenen FLI1 (11q24) auf. Andere ETS-assoziierten Onkogene liegen auf 21q22, 7p22, 17q12 und 2q33 [60, 75].

**Morphologie.** *Makroskopie:* Hierbei handelt es sich meist um große Tumoren (<10 cm), die nahezu die ganze Niere durchsetzen. Die Schnittfläche ist graubraun und zeigt häufig Hämorrhagien und Nekrosen.

*Mikroskopie:* Die Histologie entspricht dem typischen Bild von Ewing-Sarkomen in anderer Lokalisation (Abb. 14.22a,b). Die Zellen sind relativ monoton und sie zeigen hyperchromatische abgerundete Zellkerne. Das Chromatin ist feingranulär. Kernpyknosen und Mitosen sind häufig. Manche Tumorzellen haben einen kleinen perinukleären Ring von hellem Zytoplasma und diskrete Zellmembranen. Das helle Zytoplasma ist Resultat von Glykogenablagerungen, die sich durch die PAS-Färbung darstellen lässt. Eine Gefäßinvasion ist häufig.

*Immunhistochemie:* Unabhängig von der Lokalisation zeigen primitive neuroektodermale Tumoren eine Expression von Vimentin und des MIC2-Gens. CD99 ist ebenfalls positiv. Etwa 20 % der Fälle exprimieren Panzytokeratin. Sowohl Vimentin als auch Zytokeratin können typischerweise in der perinukleären oder Golgi-Zone in einer punktförmigen Reaktivität auftreten. Alle Tumoren waren negativ für Desmin und WT1.

**Differenzialdiagnose.**
- Nephroblastom
- Papilläres Karzinom
- Sarkome der Niere
- Neuroendokrine Karzinome

**Klinik und Prognose.** Die primären neuroektodermalen Tumoren der Niere (Ewing-Sarkome) sind selten. Sie finden sich bei jüngeren Patienten. Das mittlere Alter liegt bei 27 Jahren. Die meisten Patienten beschreiben einen plötzlich auftretenden Bauch- oder Flankenschmerz. Häufig wird eine Hämaturie gesehen. Fieber, Gewichtsverlust und Knochenschmerzen sind weniger häufige Manifestationen. Bei der Diagnose liegen oft schon Lungen-, Leber- oder Knochenmetastasen vor [75, 92, 116]. Die Prognose ist abhängig vom Stadium bei der Primärdiagnose. Durch aggressive Chemotherapien hat sich die Prognose teilweise verbessert.

## Neuroblastom und Phäochromozytom der Niere

*ICD-O 9500/3 und 8700/0*

Sowohl Neuroblastome als auch Phäochromozytome der Niere sind sehr selten. Die Morphologie ist identisch mit denen in anderen Lokalisationen.

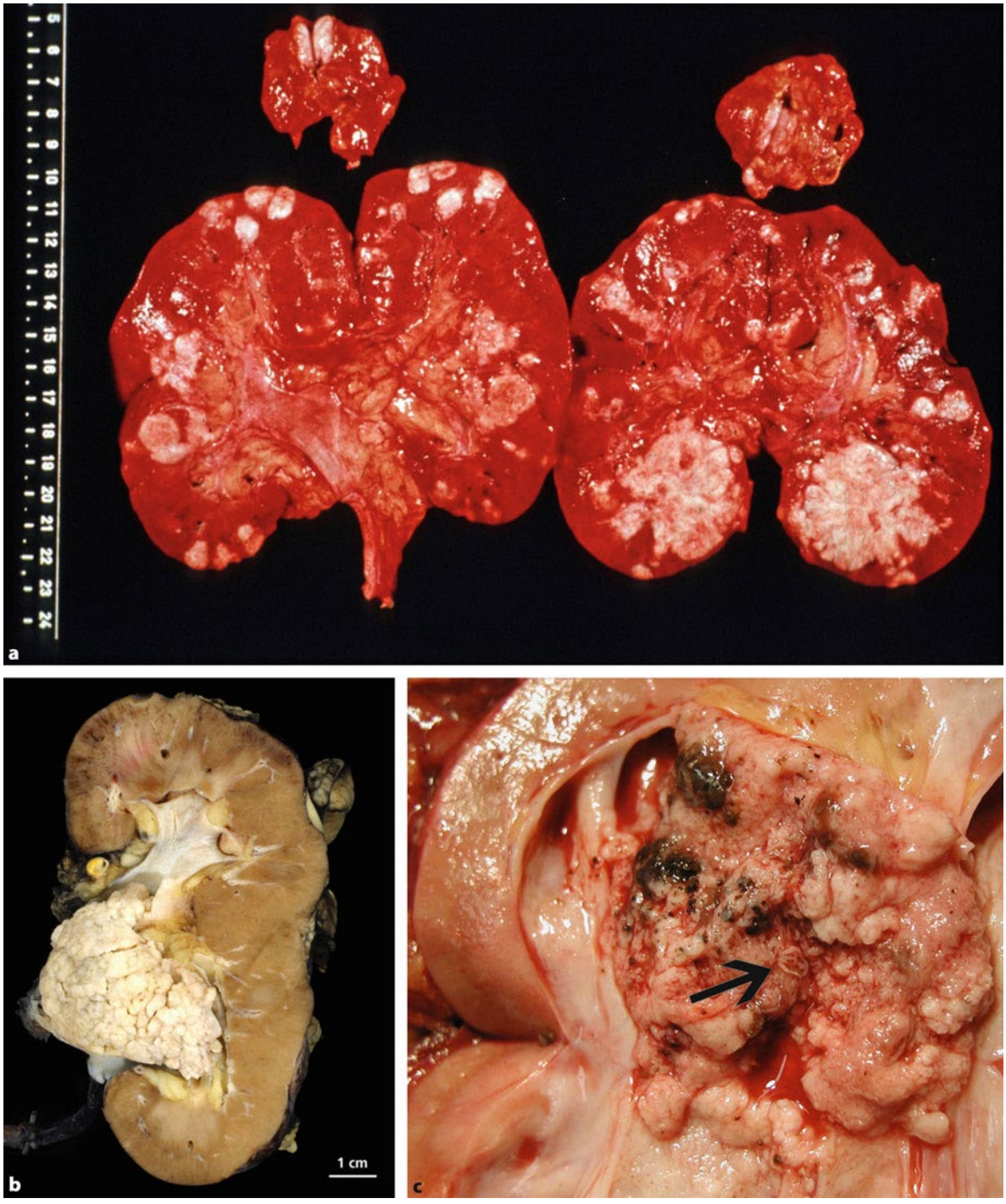



**Abb. 14.23a–c** Metastasenniere. **a** Multiple Tumoren auf der Schnittfläche. **b,c** Urothelkarzinom des Nierenbeckens mit Tamponade des Nierenbeckens und bereits makroskopisch erkennbaren Papillen (*Pfeil)*

## Andere mesenchymale Tumoren

Primär werden in der Niere auch Lymphangiome, Hämangiome, Leiomyome [49] und Schwannome beschrieben. Die Morphologie ist identisch mit den gleichartigen Tumoren in anderen Lokalisationen. Primäre Sarkome sind selten. Es gibt Leiomyosarkome der Nierenvene, aber es wurden in der Literatur auch primäre Osteosarkome [112] und Angiosarkome der Niere [37]

beschrieben. Weiterhin gibt es Fallberichte über primäre Hämangioperizytome der Niere.

## Hämatopoetische und lymphoide Tumoren der Niere

Meistens ist die Niere lediglich im Rahmen einer Generalisierung von Lymphomen mitbeteiligt, aber primäre Lymphome der Niere treten auch ohne Hinweise auf eine systemische Beteiligung auf [83, 133]. In der Niere wurden nur wenige Fälle von primären Hodgkin-Lymphomen oder Non-Hodgkin-Lymphomen beschrieben. Bei den meisten Fällen handelte es sich um Posttransplantations-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen. In den Nephrektomiepräparaten mit primären oder sekundären Lymphomen finden sich einzelne oder multifokale Lymphominfiltrate. Vor allem bei multifokalen und bilateralen undifferenzierten Tumoren der Niere sollte man auch an ein Lymphom denken. Auch Plasmozytome können die Niere im Rahmen eines multiplen Myeloms befallen. Insgesamt sind auch Plasmozytome der Niere sehr selten. Leukämische Infiltrate führen zu einer diffusen Infiltration der Niere, meistens bei akuten myeloischen oder lymphoblastischen Leukämien, aber auch bei chronischen lymphozytischen Leukämien.



## Keimzelltumoren

### *ICD-O 9080/1 und 9100/3*

In der Niere wurden primäre Chorionkarzinome beschrieben. Die meisten Fälle in der Literatur sind jedoch Metastasen von Keimzelltumoren des Hodens. In Nephroblastomen können ebenfalls Anteile auftreten, die Teratomen ähneln. Teratome der Niere sind sehr selten.

## Metastasen

Die Niere kann durch verschiedene Metastasen (Abb. 14.23a) befallen werden. Bevor man die Diagnose eines „Nierenkarzinoms, nicht klassifiziert", aber auch die eines Sammelgangkarzinoms stellt, sollte man auch an die Möglichkeit der Metastasen von Primärtumoren anderer Lokalisationen oder ein Urothelkarzinom des oberen Harntrakts (Abb. 14.23b,c) denken.

## Literatur


1. Cancer Genome Atlas Research Network (2013) Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. Nature 499:43–49
2. Adsay NV, Eble JN, Srigley JR, Jones EC, Grignon DJ (2000) Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. Am J Surg Pathol 24:958–970
3. Albadine R, Schultz L, Illei P, Ertoy D, Hicks J, Sharma R, Epstein JI, Netto GJ (2010) PAX8 (+)/p63 (-) immunostaining pattern in renal collecting duct carcinoma (CDC): a useful immunoprofile in the differential diagnosis of CDC versus urothelial carcinoma of upper urinary tract. Am J Surg Pathol 34:965–969
4. Algaba F, Akaza H, Lopez-Beltran A, Martignoni G, Moch H, Montironi R, Reuter V (2011) Current pathology keys of renal cell carcinoma. Eur Urol 60:634–643
5. Amin M, Corless C, Renshaaw A, Tickoo S, Kubus J, Schultz D (1997) Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: Histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. Am J Surg Pathol 21:621–635
6. Amin MB, Crotty TB, Tickoo SK, Farrow GM (1997) Renal oncocytoma: a reappraisal of morphologic features with clinicopathologic findings in 80 cases. Am J Surg Pathol 21:1–12
7. Amin MB, Gupta R, Ondrej H, McKenney JK, Michal M, Young AN, Paner GP, Junker K, Epstein JI (2009) Primary thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: report of 6 cases of a histologically distinctive adult renal epithelial neoplasm. Am J Surg Pathol 33:393–400
8. Amin MB, MacLennan GT, Gupta R, Grignon D, Paraf F, Vieillefond A, Paner GP, Stovsky M, Young AN, Srigley JR, Cheville JC (2009) Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic analysis of 31 cases of a distinctive rare subtype of renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 33:384–392
9. Amin MB, Paner GP, Alvarado-Cabrero I, Young AN, Stricker HJ, Lyles RH, Moch H (2008) Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. Am J Surg Pathol 32:1822–1834
10. Angell SK, Pruthi R, Freiha FS (1996) Primary thyroid-like carcinoma of the kidney. Urology 48:632–635
11. Antic T, Perry KT, Harrison K, Zaytsev P, Pins M, Campbell SC, Picken MM (2006) Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney and cystic nephroma share overlapping features: reappraisal of 15 lesions. Arch Pathol Lab Med 130:80–85
12. Argani P, Antonescu CR, Couturier J, Fournet JC, Sciot R, Debiec-Rychter M, Hutchinson B, Reuter VE, Boccon-Gibod L, Timmons C, Hafez N, Ladanyi M (2002) PRCC-TFE3 renal carcinomas: morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t(X;1)(p11.2;q21). Am J Surg Pathol 26:1553–1566

13. Argani P, Antonescu CR, Illei PB, Lui MY, Timmons CF, Newbury R, Reuter VE, Garvin AJ, Perez-Atayde AR, Fletcher JA, Beckwith JB, Bridge JA, Ladanyi M (2001) Primary renal neoplasms with the ASPL-TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma: a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. Am J Pathol 159:179–192
14. Argani P, Aulmann S, Karanjawala Z, Fraser RB, Ladanyi M, Rodriguez MM (2009) Melanotic Xp11 translocation renal cancers: a distinctive neoplasm with overlapping features of PEComa, carcinoma, and melanoma. Am J Surg Pathol 33:609–619
15. Argani P, Beckwith JB (2000) Metanephric stromal tumor: report of 31 cases of a distinctive pediatric renal neoplasm. Am J Surg Pathol 24:917–926
16. Argani P, Faria PA, Epstein JI, Reuter VE, Perlman EJ, Beckwith JB, Ladanyi M (2000) Primary renal synovial sarcoma: molecular and morphologic delineation of an entity previously included among embryonal sarcomas of the kidney. Am J Surg Pathol 24:1087–1096
17. Argani P, Hawkins A, Griffin CA, Goldstein JD, Haas M, Beckwith JB, Mankinen CB, Perlman EJ (2001) A distinctive pediatric renal neoplasm characterized by epithelioid morphology, basement membrane production, focal HMB45 immunoreactivity, and t(6;11)(p21.1;q12) chromosome translocation. Am J Pathol 158:2089–2096
18. Argani P, Hicks J, De Marzo AM, Albadine R, Illei PB, Ladanyi M, Reuter VE, Netto GJ (2010) Xp11 translocation renal cell carcinoma (RCC): extended immunohistochemical profile emphasizing novel RCC markers. Am J Surg Pathol 34:1295–1303
19. Argani P, Lae M, Hutchinson B, Reuter VE, Collins MH, Perentesis J, Tomaszewski JE, Brooks JS, Acs G, Bridge JA, Vargas SO, Davis IJ, Fisher DE, Ladanyi M (2005) Renal carcinomas with the t(6;11)(p21;q12): clinicopathologic features and demonstration of the specific alpha-TFEB gene fusion by immunohistochemistry, RT-PCR, and DNA PCR. Am J Surg Pathol 29:230–240
20. Argani P, Lal P, Hutchinson B, Lui MY, Reuter VE, Ladanyi M (2003) Aberrant nuclear immunoreactivity for TFE3 in neoplasms with TFE3 gene fusions: a sensitive and specific immunohistochemical assay. Am J Surg Pathol 27:750–761
21. Argani P, Olgac S, Tickoo SK, Goldfischer M, Moch H, Chan DY, Eble JN, Bonsib SM, Jimeno M, Lloreta J, Billis A, Hicks J, De Marzo AM, Reuter VE, Ladanyi M (2007) Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. Am J Surg Pathol 31:1149–1160
22. Argani P, Yonescu R, Morsberger L, Morris K, Netto GJ, Smith N, Gonzalez N, Illei PB, Ladanyi M, Griffin CA (2012) Molecular confirmation of t(6;11)(p21;q12) renal cell carcinoma in archival paraffin-embedded material using a break-apart TFEB FISH assay expands its clinicopathologic spectrum. Am J Surg Pathol 36:1516–1526
23. Aung PP, Killian K, Poropatich CO, Linehan WM, Merino MJ (2013) Primary neuroendocrine tumors of the kidney: morphological and molecular alterations of an uncommon malignancy. Human Pathol 44:873–880
24. Aydin H, Chen L, Cheng L, Vaziri S, He H, Ganapathi R, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, Zhou M (2010) Clear cell tubulopapillary renal cell carcinoma: a study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney. Am J Surg Pathol 34:1608–1621
25. Azoulay S, Vieillefond A, Paraf F, Pasquier D, Cussenot O, Callard P, Sibony M (2007) Tubulocystic carcinoma of the kidney: a new entity among renal tumors. Virchows Arch 451:905–909
26. Berens S, Vogt P, Alkadhi H, Berger N, Moch H (2014) Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: A separate tumor entity? Pathologe 35:83–87
27. Bonetti F, Pea M, Martignoni G, Doglioni C, Zamboni G, Capelli P, Rimondi P, Andrion A (1994) Clear cell („sugar“) tumor of the lung is a lesion strictly related to angiomyolipoma – the concept of a family of lesions characterized by the presence of the perivascular epithelioid cells (PEC). Pathology 26:230–236
28. Bonsib SM (1996) HMB-45 reactivity in renal leiomyomas and leiomyosarcomas. Mod Pathol 9:664–669
29. Bonsib SM (2005) T2 clear cell renal cell carcinoma is a rare entity: a study of 120 clear cell renal cell carcinomas. J Urol 174:1199–1202
30. Bruder E, Passera O, Harms D, Leuschner I, Ladanyi M, Argani P, Eble JN, Struckmann K, Schraml P, Moch H (2004) Morphologic and molecular characterization of renal cell carcinoma in children and young adults. Am J Surg Pathol 28:1117–1132
31. Bulimbasic S, Ljubanovic D, Sima R, Michal M, Hes O, Kuroda N, Persec Z (2009) Aggressive high-grade mucinous tubular and spindle cell carcinoma. Human Pathol 40:906–907
32. Burger M, Junker K, Denzinger S, Schubert T, Stoehr R, Wieland WF, Hartmann A (2007) Metanephric adenoma of the kidney: a clinicopathological and molecular study of two cases. J Clin Pathol 30(60):832–833
33. Camparo P, Vasiliu V, Molinie V, Couturier J, Dykema KJ, Petillo D, Furge KA, Comperat EM, Lae M, Bouvier R, Boccon-Gibod L, Denoux Y, Ferlicot S, Forest E, Fromont G, Hintzy MC, Laghouati M, Sibony M, Tucker ML, Weber N, Teh BT, Vieillefond A (2008) Renal translocation carcinomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling analysis of 31 cases with a review of the literature. Am J Surg Pathol 32:656–670
34. Cantley R, Gattuso P, Cimbaluk D (2010) Solid variant of papillary renal cell carcinoma with spindle cell and tubular components. Arch Pathol Lab Med 134:1210–1214

35. Carvalho JC, Thomas DG, McHugh JB, Shah RB, Kunju LP (2012) p63, CK7, PAX8 and INI-1: an optimal immunohistochemical panel to distinguish poorly differentiated urothelial cell carcinoma from high-grade tumours of the renal collecting system. Histopathology 60:597–608
36. Carvalho JC, Wasco MJ, Kunju LP, Thomas DG, Shah RB (2011) Cluster analysis of immunohistochemical profiles delineates CK7, vimentin, S100A1 and C-kit (CD117) as an optimal panel in the differential diagnosis of renal oncocytoma from its mimics. Histopathology 58:169–179
37. Cerilli LA, Huffman HT, Anand A (1998) Primary renal angiosarcoma: a case report with immunohistochemical, ultrastructural, and cytogenetic features and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 122:929–935
38. Choueiri TK, Cheville J, Palescandolo E, Fay AP, Kantoff PW, Atkins MB, McKenney JK, Brown V, Lampron ME, Zhou M, Hirsch MS, Signoretti S (2012) BRAF mutations in metanephric adenoma of the kidney. Eur Urol 62:917–922
39. Cochand-Priollet B, Molinie V, Bougaran J, Bouvier R, Dauge-Geffroy MC, Deslignieres S, Fournet JC, Gros P, Lesourd A, Saint-Andre JP, Toublanc M, Vieillefond A, Wassef M, Fontaine A, Groleau L (1997) Renal chromophobe cell carcinoma and oncocytoma. A comparative morphologic, histochemical, and immunohistochemical study of 124 cases. Arch Pathol Lab Med 121:1081–1086
40. Cossu-Rocca P, Eble JN, Delahunt B, Zhang S, Martignoni G, Brunelli M, Cheng L (2006) Renal mucinous tubular and spindle carcinoma lacks the gains of chromosomes 7 and 17 and losses of chromosome Y that are prevalent in papillary renal cell carcinoma. Mod Pathol 19:488–493
41. Dalgliesh GL, Furge K, Greenman C, Chen L, Bignell G, Butler A, Davies H, Edkins S, Hardy C, Latimer C, Teague J, Andrews J, Barthorpe S, Beare D, Buck G, Campbell PJ, Forbes S, Jia M, Jones D, Knott H, Kok CY, Lau KW, Leroy C, Lin ML, McBride DJ, Maddison M, Maguire S, McLay K, Menzies A, Mironenko T, Mulderrig L, Mudie L, O'Meara S, Pleasance E, Rajasingham A, Shepherd R, Smith R, Stebbings L, Stephens P, Tang G, Tarpey PS, Turrell K, Dykema KJ, Khoo SK, Petillo D, Wondergem B, Anema J, Kahnoski RJ, Teh BT, Stratton MR, Futreal PA (2010) Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. Nature 463:360–363
42. Davis CJ Jr., Barton JH, Sesterhenn IA, Mostofi FK (1995) Metanephric adenoma. Clinicopathological study of fifty patients. Am J Surg Pathol 19:1101–1114
43. Davis CJ, Mostofi FK, Sesterhenn IA (1995) Renal medullary carcinoma. Am J Surg Pathol 19:1–11
44. Delahunt B, Beckwith JB, Eble JN, Fraundorfer MR, Sutton TD, Trotter GE (1998) Cystic 40. embryonal sarcoma of kidney: a case report. Cancer 82:2427–2433
45. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, Egevad L, Algaba F, Moch H, Grignon DJ, Montironi R, Srigley JR (2013) The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. Am J Surg Pathol 37:1490–1504
46. Delahunt B, Eble J (1997) Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. Mod Pathol 10:537–544
47. Delahunt B, Egevad L, Montironi R, Srigley JR (2013) International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on renal neoplasia: rationale and organization. Am J Surg Pathol 37:1463–1468
47a. Dietel M, Klöppel G (Hrsg) (2013) Pathologie. Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen. Springer, Berlin
48. Dhillon J, Amin MB, Selbs E, Turi GK, Paner GP, Reuter VE (2009) Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney with sarcomatoid change. Am J Surg Pathol 33:44–49
49. Di Palma S, Giardini R (1988) Leiomyoma of the kidney. Tumori 74:489–493
50. Eble J, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn I (2004) Tumours of the Kidney. Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon
51. Eble JN (1998) Angiomyolipoma of kidney. Semin Diagn Pathol 15:21–40
52. Eble JN, Bonsib SM (1998) Extensively cystic renal neoplasms: cystic nephroma, cystic partially differentiated nephroblastoma, multilocular cystic renal cell carcinoma, and cystic hamartoma of renal pelvis. Semin Diagn Pathol 15:2–20
53. Farrow GM, Harrison EG Jr., Utz DC, Jones DR (1968) Renal angiomyolipoma. A clinicopathologic study of 32 cases. Cancer 22:564–570
54. Ferlicot S, Allory Y, Comperat E, Mege-Lechevalier F, Dimet S, Sibony M, Couturier J, Vieillefond A (2005) Mucinous tubular and spindle cell carcinoma: a report of 15 cases and a review of the literature. Virchows Arch 447:978–983
55. Fetissof F, Benatre A, Dubois MP, Lanson Y, Arbeille BB, Jobard P (1984) Carcinoid tumor occurring in a teratoid malformation of the kidney. An immunohistochemical study. Cancer 54:2305–2308
56. Fine SW, Argani P, DeMarzo AM, Delahunt B, Sebo TJ, Reuter VE, Epstein JI (2006) Expanding the histologic spectrum of mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney. Am J Surg Pathol 30:1554–1560
57. Fine SW, Reuter VE, Epstein JI, Argani P (2006) Angiomyolipoma with epithelial cysts (AMLEC): a distinct cystic variant of angiomyolipoma. Am J Surg Pathol 30:593–599
58. Fisher R, Gore M, Larkin J (2013) Current and future systemic treatments for renal cell carcinoma. Semin Cancer Biol 23:38–45

59. Fleming S, Lewi HJ (1986) Collecting duct carcinoma of the kidney. Histopathology 10:1131–1141
60. Folpe AL, Hill CE, Parham DM, O'Shea PA, Weiss SW (2000) Immunohistochemical detection of FLI-1 protein expression: a study of 132 round cell tumors with emphasis on CD99-positive mimics of Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor. Am J Surg Pathol 24:1657–1662
61. Fuhrman S, Lasky L, Limas C (1982) Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Path 6:655–663
62. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, Martinez P, Matthews N, Stewart A, Tarpey P, Varela I, Phillimore B, Begum S, McDonald NQ, Butler A, Jones D, Raine K, Latimer C, Santos CR, Nohadani M, Eklund AC, Spencer-Dene B, Clark G, Pickering L, Stamp G, Gore M, Szallasi Z, Downward J, Futreal PA, Swanton C (2012) Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. N Engl J Med 366:883–892
63. Gerstung M, Beisel C, Rechsteiner M, Wild P, Schraml P, Moch H, Beerenwinkel N (2012) Reliable detection of subclonal single-nucleotide variants in tumour cell populations. Nat Commun 3:811
64. Gobbo S, Eble JN, Delahunt B, Grignon DJ, Samaratunga H, Martignoni G, Zhang S, Wang M, Brunelli M, Cossu-Rocca P, Cheng L Renal cell neoplasms of oncocytosis have distinct morphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles. Am J Surg Pathol 34:620–626
65. Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, Martignoni G, MacLennan GT, Shah RB, Zhang S, Brunelli M, Cheng L (2008) Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity. Am J Surg Pathol 32:1239–1245
66. Gobbo S, Eble JN, Maclennan GT, Grignon DJ, Shah RB, Zhang S, Martignoni G, Brunelli M, Cheng L (2008) Renal cell carcinomas with papillary architecture and clear cell components: the utility of immunohistochemical and cytogenetical analyses in differential diagnosis. Am J Surg Pathol 32:1780–1786
67. Green WM, Yonescu R, Morsberger L, Morris K, Netto GJ, Epstein JI, Illei PB, Allaf M, Ladanyi M, Griffin CA, Argani P (2013) Utilization of a TFE3 break-apart FISH assay in a renal tumor consultation service. Am J Surg Pathol 37:1150–1163
68. Grignon DJ, Eble JN (1998) Papillary and metanephric adenomas of the kidney. Semin Diagn Pathol 15:41–53
69. Gupta R, Billis A, Shah RB, Moch H, Osunkoya AO, Jochum W, Hes O, Bacchi CE, de Castro MG, Hansel DE, Zhou M, Vankalakunti M, Salles PG, Cabrera RA, Gown AM, Amin MB (2012) Carcinoma of the collecting ducts of Bellini and renal medullary carcinoma: clinicopathologic analysis of 52 cases of rare aggressive subtypes of renal cell carcinoma with a focus on their interrelationship. Am J Surg Pathol 36:1265–1278
70. Guy L, Begin LR, Oligny LL, Brock GB, Chevalier S, Aprikian AG (1999) Searching for an intrinsic neuroendocrine cell in the kidney. An immunohistochemical study of the fetal, infantile and adult kidney, Pathol Res Pract 195:25–30
71. Hansel DE, Epstein JI, Berbescu E, Fine SW, Young RH, Cheville JC (2007) Renal carcinoid tumor: a clinicopathologic study of 21 cases. Am J Surg Pathol 31:1539–1544
72. Herrmann E, Trojan L, Becker F, Wulfing C, Schrader AJ, Barth P, Stockle M, Hammerschmied CG, Staehler M, Stief C, Haferkamp A, Hohenfellner M, Legal W, Wullich B, Bolenz C, Klein T, Noldus J, Bierer S, Hertle L, Brenner W, Roos F, Michel MS, Walter B, Wieland W, Gerss J, Otto W, Hartmann A (2010) Prognostic factors of papillary renal cell carcinoma: results from a multiinstitutional series after pathological review. J Urol 183:460–466
73. Jeung JA, Cao D, Selli BW, Clapp WL, Oliai BR, Parwani AV, Allan RW (2011) Primary renal carcinoid tumors: clinicopathologic features of 9 cases with emphasis on novel immunohistochemical findings. Human Pathol 42:1554–1561
74. Jiang F, Richter J, Schraml P, Bubendorf L, Gasser T, Mihatsch M, Sauter G, Moch H (1998) Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma: Genetic differences between histologic subtypes. Am J Pathol 153:1467–1473
75. Jimenez RE, Folpe AL, Lapham RL, Ro JY, O'Shea PA, Weiss SW, Amin MB (2002) Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 11 cases. Am J Surg Pathol 26:320–327
76. Jones EC, Pins M, Dickersin GR, Young RH (1995) Metanephric adenoma of the kidney. A clinicopathological, immunohistochemical, flow cytometric, cytogenetic, and electron microscopic study of seven cases. Am J Surg Pathol 19:615–626
77. Jung SJ, Chung JI, Park SH, Ayala AG, Ro JY (2006) Thyroid follicular carcinoma-like tumor of kidney: a case report with morphologic, immunohistochemical, and genetic analysis. Am J Surg Pathol 30:411–415
78. Kim DH, Sohn JH, Lee MC, Lee G, Yoon GS, Hashimoto H, Sonobe H, Ro JY (2000) Primary synovial sarcoma of the kidney. Am J Surg Pathol 24:1097–1104
79. Klatte T, Pantuck AJ, Said JW, Seligson DB, Rao NP, LaRochelle JC, Shuch B, Zisman A, Kabbinavar FF, Belldegrun AS (2009) Cytogenetic and molecular tumor profiling for type 1 and type 2 papillary renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 15:1162–1169
80. Kobayashi N, Matsuzaki O, Shirai S, Aoki I, Yao M, Nagashima Y (2008) Collecting duct carcinoma of the kidney: an immunohistochemical evaluation of the use of antibodies for differential diagnosis. Human Pathology 39:1350–1359

81. Korkmaz T, Seber S, Yavuzer D, Gumus M, Turhal NS (2013) Primary renal carcinoid: Treatment and prognosis. Crit Rev Oncol Hematol 87:256–264
82. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, Eble JN, Fleming S, Ljungberg B, Medeiros LJ, Moch H, Reuter VE, Ritz E, Roos G, Schmidt D, Srigley JR, Storkel S, van den Berg E, Zbar B (1997) The Heidelberg classification of renal cell tumours. J Pathol 183:131–133
83. Kuo CC, Li WY, Huang CC, Lin WC, Chen YM (2009) Primary renal lymphoma. Br J Haematol 144:628
84. Kuroda N, Hes O, Michal M, Nemcova J, Gal V, Yamaguchi T, Kawada T, Imamura Y, Hayashi Y, Lee GH (2008) Mucinous tubular and spindle cell carcinoma with Fuhrman nuclear grade 3: a histological, immunohistochemical, ultrastructural and FISH study. Histol Histopathol 23:1517–1523
85. Kuroda N, Hes O, Miyazaki E, Shuin T, Enzan H (2006) Frequent expression of neuroendocrine markers in mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney. Histol Histopathol 21:7–10
86. Kuroda N, Ohe C, Mikami S, Inoue K, Nagashima Y, Cohen RJ, Pan CC, Michal M, Hes O (2012) Multilocular cystic renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. Histol Histopathol 27:969–974
87. Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Shuin T, Enzan H (2005) Review of mucinous tubular and spindle-cell carcinoma of the kidney with a focus on clinical and pathobiological aspects. Histol Histopathol 20:221–224
88. Liu L, Qian J, Singh H, Meiers I, Zhou X, Bostwick DG (2007) Immunohistochemical analysis of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and clear cell carcinoma: an optimal and practical panel for differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med 131:1290–1297
89. Lopez GAJA, Blanco GJ, Ortega ML, Sanz EJ (1991) Juxtaglomerular cell tumor of the kidney. Morphological, immunohistochemical and ultrastructural studies of a new case. Pathol Res Pract 187:354–359
90. Lopez JI (2013) Renal tumors with clear cells. A review Pathol Res Pract 209:137–146
91. MacLennan GT, Farrow GM, Bostwick DG (1997) Low-grade collecting duct carcinoma of the kidney: report of 13 cases of low-grade mucinous tubulocystic renal carcinoma of possible collecting duct origin. Urology 50:679–684
92. Marley EF, Liapis H, Humphrey PA, Nadler RB, Siegel CL, Zhu X, Brandt JM, Dehner LP (1997) Primitive neuroectodermal tumor of the kidney – another enigma: a pathologic, immunohistochemical, and molecular diagnostic study. Am J Surg Pathol 21:354–359
93. Martignoni G, Bonetti F, Chilosi M, Brunelli M, Segala D, Amin MB, Argani P, Eble JN, Gobbo S, Pea M (2012) Cathepsin K expression in the spectrum of perivascular epithelioid cell (PEC) lesions of the kidney. Modern Pathology 25:100–111
94. Martignoni G, Bonetti F, Pea M, Tardanico R, Brunelli M, Eble JN (2002) Renal disease in adults with TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome. Am J Surg Pathol 26:198–205
95. Martignoni G, Pea M, Bonetti F, Brunelli M, Eble JN (2002) Oncocytoma-like angiomyolipoma. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 2 cases. Arch Pathol Lab Med 126:610–612
96. Martignoni G, Pea M, Bonetti F, Zamboni G, Carbonara C, Longa L, Zancanaro C, Maran M, Brisigotti M, Mariuzzi GM (1998) Carcinomalike monotypic epithelioid angiomyolipoma in patients without evidence of tuberous sclerosis: a clinicopathologic and genetic study. Am J Surg Pathol 22:663–672
97. Martignoni G, Pea M, Reghellin D, Zamboni G, Bonetti F (2008) PEComas: the past, the present and the future. Virchows Arch 452:119–132
98. Martignoni G, Pea M, Rigaud G, Manfrin E, Colato C, Zamboni G, Scarpa A, Tardanico R, Roncalli M, Bonetti F (2000) Renal angiomyolipoma with epithelioid sarcomatous transformation and metastases: demonstration of the same genetic defects in the primary and metastatic lesions. Am J Surg Pathol 24:889–894
99. Memeo L, Jhang J, Assaad AM, McKiernan JM, Murty VV, Hibshoosh H, Tong GX, Mansukhani MM (2007) Immunohistochemical analysis for cytokeratin 7, KIT, and PAX2: value in the differential diagnosis of chromophobe cell carcinoma. Am J Clin Pathol 127:225–229
100. Michal M (2000) Benign mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. Pathol Res Pract 196:275–276
101. Moch H (2010) Cystic renal tumors: new entities and novel concepts. Adv Anat Pathol 17:209–214
102. Moch H (2013) An overview of renal cell cancer: pathology and genetics. Semin Cancer Biol 23:3–9
103. Moch H (2014) Kidney Cancer. In: Stewart BW, Wild CP (Hrsg) World Cancer Report 2014. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, S 2–9
104. Moch H, Artibani W, Delahunt B, Ficarra V, Knuechel R, Montorsi F, Patard JJ, Stief CG, Sulser T, Wild PJ (2009) Reassessing the current UICC/AJCC TNM staging for renal cell carcinoma. Eur Urol 56:636–643
105. Moch H, Wodzynski A, Guillou L, Nickeleit V (2003) Primary renal synovial sarcoma. A new entity in the morphological spectrum of spindle cell renal tumors. Pathologe 24:466–472
106. Montani M, Heinimann K, von Teichman A, Rudolph T, Perren A, Moch H (2010) VHL-gene deletion in single renal tubular epithelial cells and renal tubular cysts: further evidence for a cyst-dependent progression pathway of clear cell renal carcinoma in von Hippel-Lindau disease. Am J Surg Pathol 34:806–815
107. Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ (2004) Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures. AFIP, Washington D.C.

108. Nagashima Y, Arai N, Tanaka Y, Yoshida S, Sumino K, Ohaki Y, Matsushita K, Morita T, Misugi K (1991) Two cases of a renal epithelial tumour resembling immature nephron. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 418:77–81 (erratum: 473)
109. Nese N, Martignoni G, Fletcher CD, Gupta R, Pan CC, Kim H, Ro JY, Hwang IS, Sato K, Bonetti F, Pea M, Amin MB, Hes O, Svec A, Kida M, Vankalakunti M, Berel D, Rogatko A, Gown AM (2011) Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: A clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. Am J Surg Pathol 35:161–176
110. Neumann HP, Bender BU, Berger DP, Laubenberger J, Schultze-Seemann W, Wetterauer U, Ferstl FJ, Herbst EW, Schwarzkopf G, Hes FJ, Lips CJ, Lamiell JM, Masek O, Riegler P, Mueller B, Glavac D, Brauch H (1998) Prevalence, morphology and biology of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease compared to sporadic renal cell carcinoma. J Urol 160:1248–1254
111. Nouh MA, Kuroda N, Yamashita M, Hayashida Y, Yano T, Minakuchi J, Taniguchi S, Nomura I, Inui M, Sugimoto M, Kakehi Y (2010) Renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease: relationship between histological type and duration of dialysis. BJU Int 105:620–627
112. O'Malley FP, Grignon DJ, Shepherd RR, Harker LA (1991) Primary osteosarcoma of the kidney. Report of a case studied by immunohistochemistry, electron microscopy, and DNA flow cytometry. Arch Pathol Lab Med 115:1262–1265
113. Pan CC, Chung MY, Ng KF, Liu CY, Wang JS, Chai CY, Huang SH, Chen PC, Ho DM (2008) Constant allelic alteration on chromosome 16p (TSC2 gene) in perivascular epithelioid cell tumour (PEComa): genetic evidence for the relationship of PEComa with angiomyolipoma. J Pathol 214:387–393
114. Paner GP, Amin MB, Alvarado-Cabrero I, Young AN, Stricker HJ, Moch H, Lyles RH (2010) A novel tumor grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma: prognostic utility and comparison with Fuhrman nuclear grade. Am J Surg Pathol 34:1233–1240
115. Paner GP, Srigley JR, Radhakrishnan A, Cohen C, Skinnider BF, Tickoo SK, Young AN, Amin MB (2006) Immunohistochemical analysis of mucinous tubular and spindle cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma of the kidney: significant immunophenotypic overlap warrants diagnostic caution. Am J Surg Pathol 30:13–19
116. Parham DM, Roloson GJ, Feely M, Green DM, Bridge JA, Beckwith JB (2001) Primary malignant neuroepithelial tumors of the kidney: a clinicopathologic analysis of 146 adult and pediatric cases from the National Wilms' Tumor Study Group Pathology Center. Am J Surg Pathol 25:133–146
117. Pea M, Bonetti F, Martignoni G, Henske EP, Manfrin E, Colato C, Bernstein J (1998) Apparent renal cell carcinomas in tuberous sclerosis are heterogeneous: the identification of malignant epithelioid angiomyolipoma. Am J Surg Pathol 22:180–187
118. Pea M, Bonetti F, Zamboni G, Martignoni G, Fiore-Donati L, Doglioni C (1991) Clear cell tumor and angiomyolipoma [letter; comment]. Am J Surg Pathol 15:199–202
119. Pea M, Bonetti F, Zamboni G, Martignoni G, Riva M, Colombari R, Mombello A, Bonzanini M, Scarpa A, Ghimenton C et al (1991) Melanocyte-marker-HMB-45 is regularly expressed in angiomyolipoma of the kidney. Pathology 23:185–188
120. Pea M, Martignoni G, Zamboni G, Bonetti F (1996) Perivascular epithelioid cell [letter; comment]. Am J Surg Pathol 20:1149–1153
121. Perez-Ordonez B, Hamed G, Campbell S, Erlandson R, Russo P, Gaudin P, Reuter V (1997) Renal concocytoma: a clinicopathologic study of 70 cases. Am J Surg Pathol 21:871–883
122. Pesti T, Sukosd F, Jones EC, Kovacs G (2001) Mapping a tumor suppressor gene to chromosome 2p13 in metanephric adenoma by microsatellite allelotyping. Hum Pathol 32:101–104
123. Petersson F, Gatalica Z, Grossmann P, Perez Montiel MD, Alvarado Cabrero I, Bulimbasic S, Swatek A, Straka L, Tichy T, Hora M, Kuroda N, Legendre B, Michal M, Hes O (2010) Sporadic hybrid oncocytic/chromophobe tumor of the kidney: a clinicopathologic, histomorphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular cytogenetic study of 14 cases. Virchows Arch 456:355–365
124. Pitz S, Moll R, Störkel S, Thoenes W (1987) Expression of intermediate filament proteins in subtypes of renal cell carcinomas and in renal oncocytomas. Distinction of two classes of renal cell tumors. Lab Invest 56:642–653
125. Presti J, Moch H, Reuter V, Huynh D, Waldman F (1996) Chromosome 1 and 14 loss in renal oncocytomas. Genes Chromos Cancer 17:199–204
126. Przybycin CG, Cronin AM, Darvishian F, Gopalan A, Al-Ahmadie HA, Fine SW, Chen YB, Bernstein M, Russo P, Reuter VE, Tickoo SK (2011) Chromophobe renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 203 tumors in 200 patients with primary resection at a single institution. Am J Surg Pathol 35:962–970
127. Rakozy C, Schmahl GE, Bogner S, Störkel S (2002) Low-grade tubular-mucinous renal neoplasms: morphologic, immunohistochemical, and genetic features. Mod Pathol 15:1162–1171
128. Resnick ME, Unterberger H, McLoughlin PT (1966) Renal carcinoid producing the carcinoid syndrome. Med Times 94:895–896

129. Rioux-Leclercq NC, Epstein JI (2003) Renal cell carcinoma with intratumoral calcium oxalate crystal deposition in patients with acquired cystic disease of the kidney. Arch Pathol Lab Med 127:E89–92
130. Rohan SM, Xiao Y, Liang Y, Dudas ME, Al-Ahmadie HA, Fine SW, Gopalan A, Reuter VE, Rosenblum MK, Russo P, Tickoo SK (2011) Clear-cell papillary renal cell carcinoma: molecular and immunohistochemical analysis with emphasis on the von Hippel-Lindau gene and hypoxia-inducible factor pathway-related proteins. Modern Pathol 24:1207–1220
131. Rumpelt HJ, Storkel S, Moll R, Scharfe T, Thoenes W (1991) Bellini duct carcinoma: further evidence for this rare variant of renal cell carcinoma. Histopathology 18:115–122
132. Sanfilippo F, Pizzo SV, Croker BP (1982) Immunohistochemical studies of cell differentiation in a juxtaglomerular tumor. Arch Pathol Lab Med 106:604–607
133. Schniederjan SD, Osunkoya AO (2009) Lymphoid neoplasms of the urinary tract and male genital organs: a clinicopathological study of 40 cases. Modern Pathol 22:1057–1065
134. Shen C, Kaelin WG Jr. (2013) The VHL/HIF axis in clear cell renal carcinoma. Semin Cancer Biol 23:18–25
135. Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR, William Jordan T, Delahunt B (2006) Nucleolar grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 30:1091–1096
136. Srigley JR, Delahunt B (2009) Uncommon and recently described renal carcinomas. Mod Pathol 22(Suppl 2):S2–S23
137. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, Hes O, Moch H, Montironi R, Tickoo SK, Zhou M, Argani P (2013) The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol 37:1469–1489
138. Srigley JR, Eble JN (1998) Collecting duct carcinoma of kidney. Semin Diagn Pathol 15:54–67
139. Sterlacci W, Mikuz G (2009) Primary thyroid-like renal tumor or renal metastasis from the thyroid? Virchows Arch 455:97–98
140. Sterlacci W, Verdorfer I, Gabriel M, Mikuz G (2008) Thyroid follicular carcinoma-like renal tumor: a case report with morphologic, immunophenotypic, cytogenetic, and scintigraphic studies. Virchows Arch 452:91–95
141. Storkel S, van den Berg E (1995) Morphological classification of renal cancer. World J Urol 13:153–158
142. Sturtz CL, Dabbs DJ (1994) Angiomyolipomas: the nature and expression of the HMB45 antigen. Mod Pathol 7:842–845
143. Sukov WR, Cheville JC, Lager DJ, Lewin JR, Sebo TJ, Lewin M (2007) Malignant mixed epithelial and stromal tumor of the kidney with rhabdoid features: report of a case including immunohistochemical, molecular genetic studies and comparison to morphologically similar renal tumors. Hum Pathol 38:1432–1437
144. Sukov WR, Hodge JC, Lohse CM, Leibovich BC, Thompson RH, Pearce KE, Wiktor AE, Cheville JC (2012) TFE3 rearrangements in adult renal cell carcinoma: clinical and pathologic features with outcome in a large series of consecutively treated patients. Am J Surg Pathol 36:663–670
145. Sule N, Yakupoglu U, Shen SS, Krishnan B, Yang G, Lerner S, Sheikh-Hamad D, Truong LD (2005) Calcium oxalate deposition in renal cell carcinoma associated with acquired cystic kidney disease: a comprehensive study. Am J Surg Pathol 29:443–451
146. Suzigan S, Lopez-Beltran A, Montironi R, Drut R, Romero A, Hayashi T, Gentili AL, Fonseca PS, deTorres I, Billis A, Japp LC, Bollito E, Algaba F, Requena-Tapias MJ (2006) Multilocular cystic renal cell carcinoma: a report of 45 cases of a kidney tumor of low malignant potential. Am J Clin Pathol 125:217–222
147. Szponar A, Yusenko MV, Kovacs G (2010) High-resolution array CGH of metanephric adenomas: lack of DNA copy number changes. Histopathology 56:212–216
148. Tal R, Lask DM, Livne PM (2003) Metastatic renal carcinoid: case report and review of the literature. Urology 61:838
149. Tan PH, Cheng L, Rioux-Leclercq N, Merino MJ, Netto G, Reuter VE, Shen SS, Grignon DJ, Montironi R, Egevad L, Srigley JR, Delahunt B, Moch H (2013) Renal tumors: diagnostic and prognostic biomarkers. Am J Surg Pathol 37:1518–1531
150. Tetu B, Vaillancourt L, Camilleri JP, Bruneval P, Bernier L, Tourigny R (1993) Juxtaglomerular cell tumor of the kidney: report of two cases with a papillary pattern. Hum Pathol 24:1168–1174
151. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt H, Moll R, Baum H, Werner S (1988) Chromophobe cell renal carcinoma and its variants-a report on 32 cases. J Pathol 155:277–287
152. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ (1986) Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. Pathol Res Pract 181:125–143
153. Tickoo SK, Deperalta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, Moch H, Amin MB (2006) Spectrum of Epithelial Neoplasms in End-Stage Renal Disease: An Experience From 66 Tumor-Bearing Kidneys With Emphasis on Histologic Patterns Distinct From Those in Sporadic Adult Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol 30:141–153
154. Torres VE, Zincke H, King BK, Bjornsson J (1997) Renal manifestations of tuberous sclerosis complex. Contrib Nephrol 122:64–75
155. Trpkov K, Grignon DJ, Bonsib SM, Amin MB, Billis A, Lopez-Beltran A, Samaratunga H, Tamboli P, Delahunt B, Egevad L, Montironi R, Srigley JR (2013) Handling and staging of renal cell carcinoma: the International Society of Urological Pathology Consensus (ISUP) conference recommendations. Am J Surg Pathol 37:1505–1517

156. Turbiner J, Amin MB, Humphrey PA, Srigley JR, De Leval L, Radhakrishnan A, Oliva E (2007) Cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of kidney: a detailed clinicopathologic analysis of 34 cases and proposal for renal epithelial and stromal tumor (REST) as a unifying term. Am J Surg Pathol 31:489–500
157. van den Berg E, van der Hout AH, Oosterhuis JW, Störkel S, Dijkhuizen T, Dam A, Zweers HM, Mensink HJ, Buys CH, de Jong B (1993) Cytogenetic analysis of epithelial renal-cell tumors: relationship with a new histopathological classification. Int J Cancer 55:223–227
158. Varela I, Tarpey P, Raine K, Huang D, Ong CK, Stephens P, Davies H, Jones D, Lin ML, Teague J, Bignell G, Butler A, Cho J, Dalgliesh GL, Galappaththige D, Greenman C, Hardy C, Jia M, Latimer C, Lau KW, Marshall J, McLaren S, Menzies A, Mudie L, Stebbings L, Largaespada DA, Wessels LF, Richard S, Kahnoski RJ, Anema J, Tuveson DA, Perez-Mancera PA, Mustonen V, Fischer A, Adams DJ, Rust A, Chan-on W, Subimerb C, Dykema K, Furge K, Campbell PJ, Teh BT, Stratton MR, Futreal PA (2011) Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. Nature 469:539–542
159. von Falck C, Beer G, Gratz KF, Galanski M (2007) Renal metastases from follicular thyroid cancer on SPECT/CT. Clin Nucl Med 32:751–752
160. von Teichman A, Comperat E, Behnke S, Storz M, Moch H, Schraml P (2011) VHL mutations and dysregulation of pVHL- and PTEN-controlled pathways in multilocular cystic renal cell carcinoma. Mod Pathol 24:571–578
161. Weber A, Srigley J, Moch H (2003) Mucinous spindle cell carcinoma of the kidney. A molecular analysis. Pathologe 24:453–459
162. Weeks D, Chase D, Malott R (1994) HMB-45 staining in angiomyolipoma, cardiac rhabdomyoma, other mesenchymal processes, and tuberous sclerosis-associated brain lesions. Int J Surg Pathol 1:191–197
163. Williamson SR, Eble JN, Cheng L, Grignon DJ (2013) Clear cell papillary renal cell carcinoma: differential diagnosis and extended immunohistochemical profile. Mod Pathol 26:697–708
164. Xu X, Hou Y, Yin X, Bao L, Tang A, Song L, Li F, Tsang S, Wu K, Wu H, He W, Zeng L, Xing M, Wu R, Jiang H, Liu X, Cao D, Guo G, Hu X, Gui Y, Li Z, Xie W, Sun X, Shi M, Cai Z, Wang B, Zhong M, Li J, Lu Z, Gu N, Zhang X, Goodman L, Bolund L, Wang J, Yang H, Kristiansen K, Dean M, Li Y (2012) Single-cell exome sequencing reveals single-nucleotide mutation characteristics of a kidney tumor. Cell 148:886–895
165. Yusenko MV (2010) Molecular pathology of chromophobe renal cell carcinoma: a review. Int J Urol 17:592–600
166. Yusenko MV, Kuiper RP, Boethe T, Ljungberg B, van Kessel AG, Kovacs G (2009) High-resolution DNA copy number and gene expression analyses distinguish chromophobe renal cell carcinomas and renal oncocytomas. BMC Cancer 9:152
167. Zamboni G, Pea M, Martignoni G, Zancanaro C, Faccioli G, Gilioli E, Pederzoli P, Bonetti F (1996) Clear cell „sugar“ tumor of the pancreas. A novel member of the family of lesions characterized by the presence of perivascular epithelioid cells. Am J Surg Pathol 20:722–730
168. Zhong M, De Angelo P, Osborne L, Keane-Tarchichi M, Goldfischer M, Edelmann L, Yang Y, Linehan WM, Merino MJ, Aisner S, Hameed M (2010) Dual-color, break-apart FISH assay on paraffin-embedded tissues as an adjunct to diagnosis of Xp11 translocation renal cell carcinoma and alveolar soft part sarcoma. Am J Surg Pathol 34:757–766
169. Zhong M, De Angelo P, Osborne L, Paniz-Mondolfi AE, Geller M, Yang Y, Linehan WM, Merino MJ, Cordon-Cardo C, Cai D (2012) Translocation renal cell carcinomas in adults: a single-institution experience. Am J Surg Pathol 36:654–662
170. Zhou H, Zheng S, Truong LD, Ro JY, Ayala AG, Shen SS (2013) Clear cell papillary renal cell carcinoma is the fourth most common histologic type of renal cell carcinoma in 290 consecutive nephrectomies for renal cell carcinoma. Hum Pathol 45:59–64
171. Zhou M, Yang XJ, Lopez JI, Shah RB, Hes O, Shen SS, Li R, Yang Y, Lin F, Elson P, Sercia L, Magi-Galluzzi C, Tubbs R (2009) Renal tubulocystic carcinoma is closely related to papillary renal cell carcinoma: implications for pathologic classification. Am J Surg Pathol 33:1840–1849

# Ableitende Harnwege und Urethra

III

15 Nichtneoplastische Erkrankungen der ableitenden Harnwege ..... 489
*R. Grobholz, G. Schubert*

16 Tumoren und tumorartige Veränderungen der Harnblase ..... 523
*A. Agaimy, S. Bertz, A. Hartmann, S. Minner, G. Sauter*

17 Urethra ..... 575
*F. Hofstädter, G. E. Schubert, A. Agaimy*

Kapitel 15

# Nichtneoplastische Erkrankungen der ableitenden Harnwege

15

*R. Grobholz, G. Schubert*

## Inhalt


Anatomie und Funktion ..... 490

Nierenbecken ..... 490

Ureter ..... 490

Harnblase ..... 490

Harnblasenwand ..... 490

Urothel ..... 491

Fehlbildungen der Nierenbecken und Ureteren sowie der Harnblase ..... 491

Traumatische Schäden ..... 491

Nierenbecken und Ureter ..... 491

Harnblase ..... 500

Urethra ..... 500

Pathologische Lichtungsänderungen ..... 500

Hydronephrose ..... 500

Hydroureter ..... 502

Harnblasenektasien ..... 503

Divertikel ..... 503

Ureterdivertikel ..... 503

Blasendivertikel ..... 503

Urolithiasis ..... 503

Entzündungen ..... 505

Akute und chronische Zystitis ..... 506

Bakterielle Zystitis ..... 506

Akute bakterielle Zystitis ..... 506

Chronische bakterielle Zystitis ..... 506

Papillär-polypoide (bullöse) Zystitis ..... 507

Follikuläre Zystitis (Cystitis follicularis) ..... 507

Interstitielle Zystitis/„bladder pain syndrome“ ..... 507

Eosinophile Zystitis ..... 510

Inkrustierte Zystitis ..... 510

Emphysematöse Zystitis ..... 510

Gangräneszierende Zystitis ..... 511

Hämorrhagische Zystitis/Zyklophosphamidzystitis (sog. Chemozystitis) ..... 511

Strahlenzystitis ..... 511

Virale Zystitis ..... 512

Granulomatöse Zystitis ..... 512

Postinterventionelle granulomatöse Zystitis ..... 512

Bacillus-Calmette-Guèrin- (BCG-)induzierte Zystitis 512

Schistosomiasis (Bilharziose) ..... 513

Malakoplakie ..... 514

Tuberkulöse Zystitis ..... 514

Xanthomatöse/xanthogranulomatöse Zystitis ..... 515

Andere infektiöse Zystitiden ..... 515

Pilzzystitis ..... 515

Aktinomykose ..... 515

Echinococcus granulosus (hydatidosus) ..... 516

Metaplasien und nichtneoplastische proliferative Prozesse des Urothels ..... 516


K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_15, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Cystitis cystica ..... 516
Cystitis glandularis, gewöhnlicher (typischer) Typ ... 517
Intestinale Metaplasie (Cystitis glandularis vom intestinalen Typ) ..... 517
Plattenepithelmetaplasien ..... 518
Nichtneoplastische herdförmige proliferative Prozesse des Urothels (von Brunn) ..... 518
Literatur ..... 519

## Anatomie und Funktion

### Nierenbecken

Das Nierenbecken ist aus dem Hauptteil, der Ampulle, aufgebaut, die in 3–4 größere Kelche übergeht, die sich in insgesamt 4–12 (durchschnittlich 8) jeweils von einer Papille eingestülpte kleine Nierenkelche verzweigen. Die Kelche enthalten unter der Schleimhaut glatte Muskulatur mit Ausbildung eines Levator und Sphincter fornicis sowie eines Sphinkters des Kelchhalses, die bei der Harnentleerung eine wichtige Rolle spielen. Nierenkelche, Nierenbecken und Ureter haben grundsätzlich den gleichen Wandaufbau: Sie bestehen von außen nach innen aus fibrösem Bindegewebe, glatter Muskulatur, die im Ureter kräftiger als im Nierenbecken ist, aus einer Schleimhaut mit auskleidendem Urothel und der Lamina propria.

15

### Ureter

Der leicht S-förmig verlaufende 24–34 cm lange Ureter hat drei physiologische Engen und Knickungen: beim Ausgang aus dem Nierenbecken, an der Kreuzung mit der Iliakalarterie und am Durchtritt durch die Blasenwand. Er wird arteriell im kranialen Drittel aus Ästen der A. renalis über das Nierenbecken, im mittleren Drittel aus Ästen der Aorta, Iliakalarterien, A. mesenterica inferior, A. spermatica oder A. ovarica und im unteren Drittel aus Ästen der Aa. vesicales und vasales versorgt, die in der gesamten Ureterlänge umfangreiche Anastomosen bilden. Ischämische Schäden werden dadurch weitgehend verhindert.

### Harnblase

Die am Beckenboden, der Blasenvorderwand und über den Urachus (Allantoisrudiment) an der Abdomenvorderwand fixierte Harnblase wird makroskopisch in einen Blasenhals am Übergang zur Urethra, das 3×5 cm große Trigonum zwischen Uretermündungen und Blasenauslass, in die Basis oder den Blasenfundus, die laterale und anteriore Region und den Blasenscheitel unterteilt. Das Peritoneum bedeckt mit Ausnahme des suprasymphysären Spatium Retzii die anterioren und anterolateralen Anteile der Harnblase. Die Blasenmuskulatur bildet zwischen Uretereinmündungen und Blasenauslass ein besonderes Schlingensystem, das bei normalem Durchtrittswinkel der Ureteren durch die Blasenwand während der Miktion die Uretermündungen verschließt und den Blasenauslass öffnet. Störungen dieses Mechanismus führen vor allem in der frühen Kindheitsperiode bei Änderungen des Uretereintrittswinkels oder bei entzündlichen Wandveränderungen zum vesikoureteralen Reflux.

### Harnblasenwand

Zwischen dem Urothel und der Muscularis propria liegt eine Lamina propria aus lockerem, vor allem in der Harnblase blutgefäßreichem Bindegewebe mit einzelnen markscheidenfreien Nervenfasern und meist wenigen, unterschiedlich dicht und vorwiegend parallel zur Oberfläche angeordneten glatten Muskelfaserbündeln, die einer angedeuteten Muscularis mucosae entsprechen. In manchen Abschnitten ist diese Schicht komplett ausgebildet, in anderen Regionen wiederum inkomplett [122]. Mittelgroße und große relativ dickwandige Blutgefäße, die parallel zum oberflächlichen Urothel verlaufen, finden sich regelhaft in der Lamina propria. Häufig liegen diese Gefäße in enger Bindung an die Muscularis mucosae [7]. Eine Tumorinvasion der Muskelfasern der Muscularis mucosae darf nicht zur Fehlklassifikation eines muskelinvasiven Tumors führen. An transurethral gewonnenen Resektionsspänen ist eine Unterscheidung zwischen Fasern der Muscularis mucosae und der Detrusor-Muskulatur oftmals schwierig. Die fehlende Expression von Smoothelin, einem Marker für vollständig ausdifferenzierte glatte Muskelzellen, in der Muscularis mucosae im Gegensatz zur Muscularis propria kann in Zweifelsfällen bei der Unterscheidung helfen [13, 80].

Die Detrusormuskulatur besteht aus einer inneren longitudinalen, einer mittleren zirkulären und einer äußeren longitudinalen Schicht. Gesamthaft wird die Blase von der Adventitia umgeben, die aus fibroelastischem Bindegewebe und Fett besteht.

## Urothel

Das auskleidende Urothel ist normalerweise im Nierenbecken 2–3, im Ureter 3–5 und in der Harnblase 5–7 Zelllagen hoch, enthält in allen Bereichen der ableitenden Harnwege eine charakteristische Schicht oberflächlicher Deckzellen, die vor allem am gedehnten Hohlraumsystem wie ein Regenschirm die Urothelien der nächsten tieferen Schicht überdecken („umbrella cells") und von einer Sialinsäure-haltigen Mukopolysaccharidschicht bedeckt werden. Zusammensetzung und Unversehrtheit dieser Schicht sind wichtige Voraussetzungen für den Schutz des Urothels vor Infektionen und schädigenden Einwirkungen verschiedenster Substanzen im Urin. Unter den Superfizialzellen liegt eine 2–5 Zelllagen hohe Schicht kleinerer Intermediärzellen, an die sich die Basalzellschicht mit länglichen, senkrecht zur Basalmembran angeordneten Zellkernen anschließt. Die Umsatzzeit des normalen Urothels der Harnblase wird auf etwa ein Jahr geschätzt [76].

Im Trigonum finden sich bei Frauen in allen Altersstufen Plattenepithelien (sog. Trigonalmetaplasie), die denen der Vaginalschleimhaut ähneln (86 % der Frauen im reproduktionsfähigen Alter und 75 % der postmenopausalen Frauen [67]). Dieser physiologische Befund sollte nicht als Plattenepithelmetaplasie gedeutet werden, da die „echte" urotheliale Plattenepithelmetaplasie einen anderen klinischen Stellenwert hat (s. u.).

*Immunhistochemisch* zeigt das Urothel ein typisches Expressionsprofil. Von den Zytokeratinen werden sowohl die hochmolekularen („high molecular weight") Keratine 5, 14 und 17 als auch die niedrig molekularen („low molecular weight") Keratine 7, 8, 18 und 19 exprimiert. Keratin 20 wird typischerweise in den Superfizialzellen exprimiert [6, 23]. Die Proteinexpression des Tumorsuppressorgens p63 findet sich regelmäßig in den Basalzellen und dient als guter Marker für diesen Zelltyp im Urothel [91]. Andere Epithelmarker wie das epitheliale Membranantigen (EMA), das karzinoembryonale Antigen (CEA) und Uroplakin III werden in oberflächlichen Schichten des Urothels exprimiert [19, 40, 124]. Daneben können Urothelien Blutgruppenantigene wie ABH, Lewis a und b exprimieren sowie Interleukine und Wachstumsfaktoren [44, 96]. Der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) und der EGF-Rezeptor können im normalen Urothel lediglich in der Basalzellschicht exprimiert sein, in prämalignen und malignen Urothelien auch in oberflächlichen Zelllagen [86]. In basalen Urothelschichten können vereinzelt neuroendokrine Chromogranin-A-positive Zellen nachweisbar sein [35], die aber eine Rarität darstellen.

## Fehlbildungen der Nierenbecken und Ureteren sowie der Harnblase

Die Fehlbildungen der ableitenden Harnwege sind in den Tab. 15.1 und 15.2 zusammengefasst.

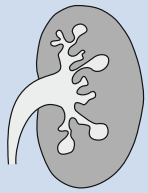
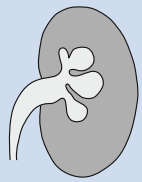
## Traumatische Schäden

### Nierenbecken und Ureter

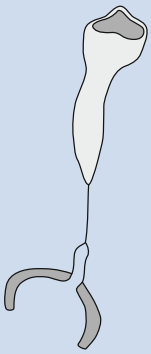
Etwa 75 % der Verletzung des Nierenbeckens und des Ureters sind iatrogen, 18 % durch ein stumpfes Trauma und etwa 7 % durch offene Verletzungen verursacht [110]. Die häufigste Ursache der traumatischen Nierenbeckenrupturen sind heute Verkehrsunfälle mit Rupturen des Nierenparenchyms, die sich bis an das Nierenbecken erstrecken, Stürze und Schussverletzungen. Bei Kindern kommt es nach stumpfen Traumata besonders oft zu Einrissen oder Abrissen am ureteropelvinen Übergang. Der Ureter ist in drei Viertel der Fälle im unteren Harnleiterdrittel betroffen [16]. Als häufigste Ursache der iatrogenen Ureterverletzung wird mit 50–61 % die komplette Ureterdurchtrennung im Rahmen eines offenen oder laparoskopischen operativen Eingriffs angegeben. Weitere iatrogene Verletzungen sind die Ureterexzision (29 %), die Ureterligatur (7 %) und die partielle Durchtrennung (3 %). Unterscheidet man nach medizinischer Fachrichtung, so ist eine Häufung bei gynäkologischen Eingriffen festzustellen, in der Literatur 14–77 % der iatrogen bedingten Ureterverletzungen. Bei allgemeinchirurgischen Eingriffen entstehen 3–83 % der Verletzungen und 3–42 % während urologischer Operationen, v. a. bei endourologischen Eingriffen wie der Ureteroskopie [113].

Bei den operativ versorgten Patienten kommt es bei etwa 10 % postoperativ zu einer Hydronephrose, bei 5 % zu einer Ureterstenose oder Ureterfistelung und bei etwa 2,5 % zu einem vesikoureteralen Reflux [113].

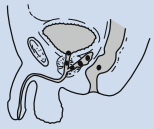
**Tab. 15.1 Fehlbildungen der Nierenbecken und Ureteren**

| Fehlbildung | Epidemiologie | Ätiologie, Pathogenese | Morphologie | Komplikationen |
|---|---|---|---|---|
| Formanomalien | | | | |
| Kelchdivertikel  | 4,5:1000 Ausscheidungsurogramme, keine Alters- oder Geschlechtsdisposition | 1. Fehlerhafte Regression der Kelchsprossen 3.–4. Ordnung aus Wolff-Gang beim 5 mm langen Embryo, anschließende Ektasie.<br>2. Obstruktion am Kelchhals.<br>3. Bei Kindern Folge eines vesikoureteralen Refluxes | Zystische Gebilde im Hilusgebiet der Kelche, stehen durch dünnen Gang mit Kelch in Verbindung. Prädilektion: Nierenpole | Rezidivierende Infekte, Steinbildungen in 39% |
| Hydrokalykose | Selten | Angeborene oder erworbene Obstruktion, z. B. durch Vernarbung des Infundibulums | Zystische Erweiterung eines Hauptkelchs mit Verbindung zum Nierenbecken, von Urothel ausgekleidet | Infektionen bei starkem Harnstau |
| Megakalykose  | Selten<br>m:w = 6:1 | Störungen der Ureterknospenverzweigung und/oder der Nierenpapillen? Fehlbildungen oder Funktionsstörungen der Kelch- und Nierenbeckenmuskulatur? | Nichtobstruktive Vergrößerung der Kelche infolge von Missbildungen der Nierenpapillen bei normalem Nierenbecken. Zahl der Kelche oft bis auf 20–25 vermehrt | Leichte Konzentrationsschwäche des Urins, sonst meist asymptomatisch; bei allgemeinem Harnstau: Infektionen, Nephrolithiasis, Hämaturie |
| Kongenitale Hydronephrose | Selten | Einengung des ureteropelvinen Übergangs, in einigen Fällen durch abnormen Arterienverlauf bedingt | Meist nur leichte bis mäßige Erweiterung des Nierenbeckens und der Kelche, nur selten mit Dysplasie der Nieren kombiniert, selten Riesenhydronephrose. In 20–30% der Fälle bilateral | Pyelonephritis |
| Primärer Megaureter („primary obstructive megaureter“)<br>– mit Reflux | m:w = 3–5:1<br>li.:re. = 2–3:1<br>14–25% der Betroffenen bilateral | Peristaltikstörung im kaudalen Ende, deren Ursache unklar ist | Hochgradige Erweiterung des Ureterlumens, kann Lumen des Dünndarms übertreffen, vielfach gewunden. Glatte Muskulatur hypertrophiert. Übergang in 0,5–4,0 cm langes undilatiertes kaudales Ende, in dem die Peristaltik fehlt. Keine echte Stenose oder Obliteration. Muskulatur hier mitunter unregelmäßig entwickelt, Myofilamente stark vermindert, Aktinfilamente verschmälert, Kollagen vermehrt. Freier vesikoureteraler Reflux. Nierenbecken oder Kelche meist normal oder nur leicht erweitert | Chronisch rezidivierende Ureteritis |
| – ohne Reflux (idiopathischer Megaureter) | Selten, links häufiger als rechts | Unbekannt | Ureterformen wie bei Reflux | Wie bei Reflux |

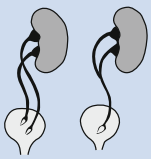
**Tab. 15.1** (*Fortsetzung*)

| Fehlbildung | Epidemiologie | Ätiologie, Pathogenese | Morphologie | Komplikationen |
|---|---|---|---|---|
| Hypogenesie des Ureters (Hypoplasie, Atresie)  | | Meist mit Nierenfehlbildungen, v. a. Hypoplasie, kombiniert. Distale Atresie als Folge eines fehlenden Schwunds der (Chwalla-)Membran zwischen Ureterknospe und Urogenitalsinus? | Ureter vollständig oder partiell nur noch als schmaler Strang vorhanden. | Bei dysplastischer Niere symptomlos, bei funktionsfähigem Nierenparenchym Hydronephrose oder großes zystisches Gebilde |
| Bauchdecken-Aplasie-Syndrom<br>(Obrinsky-Syndrom, „prune-belly syndrome“) | 1 : 40.000 Lebendgeborene, 97% m, 3% w<br>Klinisch 3 Schweregrade:<br>Kategorie I mit schweren Lungenveränderungen, Patienten überleben nicht den ersten Tag.<br>Kategorie II entspricht dem hier beschriebenen Typ.<br>Kategorie III: leichteste Form, Nierenparenchym meist gut ausbildet, längeres Überleben möglich | Genetisch determiniert oder Neumutation. Kann mit Trisomie auftreten. Entwicklungsdefekte der Bauchmuskeln (2.–3. Embryonalwoche) und Störungen des Urogenitaltrakts sind wahrscheinlich koordiniert. Urethralstenose führt zur Prune-belly-Sequenz Typ I, Urethralatresie zur Sequenz Typ II. | Aplasie oder hochgradige Hypoplasie der vorderen Bauchwandmuskulatur mit schlaff vorgewölbter Bauchwand, Kryptorchismus, Harnwegsanomalien mit Nierendysplasien, membranöse Urethralatresie, hochgradige Ektasie der Blase, beidseitiger Megaureter mit atrophischer oder gut entwickelter Muskulatur, Hydroureter mit vesikoureteralem Reflux. Unterschiedliche Grade der Nierenveränderungen, von normalen Nieren über Hydronephrosen bis zu obstruktiv bedingten Zystennieren und bei Entwicklungsdefekten bis zu schweren zystischen Dysplasien und Nierenagenesien. Prostata atrophiert, oft Penisanomalien und Kryptorchismus. | 20% der Kinder werden tot geboren oder sterben im l. Lebensmonat, Pneumonien, Pyelonephritiden.<br>Einzelne erreichen Erwachsenenalter. |
| Hypoplasie des Ureters | | Meist mit Nierenfehlbildungen, vor allem Hypoplasie, kombiniert, oft ist die Niere zu einem kleinen Knoten dysplastischen Gewebes reduziert | Ureter vollständig oder partiell nur noch als schmaler bindegewebiger Strang vorhanden, der von einem Muskelmantel umgeben, kranial davon dilatiert und kaudal im Kaliber reduziert sein kann | Trigonum normal oder hypoplastisch |

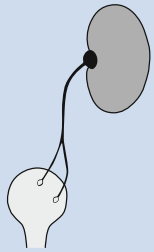
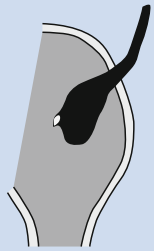
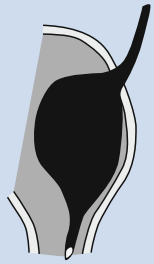
**Tab. 15.1** (*Fortsetzung*)

| Fehlbildung | Epidemiologie | Ätiologie, Pathogenese | Morphologie | Komplikationen |
|---|---|---|---|---|
| Ureterabgangs-falten | Bei 16% der Neugeborenen leicht ausgebildet, verschwinden meist mit Längen-wachstum | Missverhältnis der Wachstumsgeschwin-digkeit innerer Ureter-wandschichten zu dem Gesamtlängenwachstum mit Überschussbildung im Schleimhautbereich; Knickung durch untere Nierenpolgefäße oder Bindegewebsstränge, die die Ureter von außen komprimieren | Faltenbildung mit leichter Abknickung der Ureterwand | Pyelitis, Hy-dronephrose, Nephrolithiasis |
| Ureteropelvine Obstruktionen | Meist vor Ab-schluss des 1. Le-bensjahres festge-stellt, überwiegend Knaben, aber auch bei Erwachsenen vorkommend, dann überwiegend männlich | Ungeklärt, wahrscheinlich verschieden, diskutiert werden:<br>– Anomalien der glatten Muskulatur mit Ver-mehrung interstitiellen Bindegewebes;<br>– gestörte Peristaltik zwischen Nierenbecken und Ureter;<br>– Knick oder persistierende Falte am Ureterabgang;<br>– aberrierender Ast der A. renalis | Muskulatur am Übergang zwischen Nierenbecken und Ureter vorwiegend links vermindert, unregelmäßige Überschussbildung kollagener und retikulärer Fasern | Hydronephrose, Pyelonephritis in 17–33% der Fälle, Nephroli-thiasis |
| Lageanomalien<br>Fehlerhafte Lage des Nie-renbeckens | | | → Niere, Fehlrotation | |
| Heterotope Uretermün-dung (ektoper Ureter)<br>  | 1:9000 Nieren-autopsien, 80% mit Doppelureter oder Doppelniere, m:w =1:3–4<br> | Trennung der Ureter-knospe von Wolff-Gang gestört | Mündung des kaudalen Ureterendes in verschiedenste Bereiche des Uroge-nitaltrakts:<br>Dystope Mündung: Im Triogonum, bei w meist Blasenhals oder Urethra, bei m bis Pars prostatica urethrae.<br>Ektope Mündung: In Abkömmlinge des Wolff-Ganges. Mann: → Ductus ejacu-latorius (5%), Samenblasen (33%), Vas deferens (5%); Frau: → Gartner-Gang (<1%), Verschmelzung von Gartner- und Müller-Gang → Vagina (25%), Uterus (5%), bei m Colliculus semi-nalis. Außerdem Männer: posteriore Urethra (47%), Utriculus prostaticus (10%). Frauen: Urethra (35%), Vestibu-lum vaginae (25%), Urethraldivertikel (<1%).<br>Sehr selten im Rektum | Inkontinenz bei Frauen, Dysurie und Pyurie bei Männern, Harn-wegsinfektionen, Epididymitis, Nierenmissbil-dungen, Genital-missbildungen |

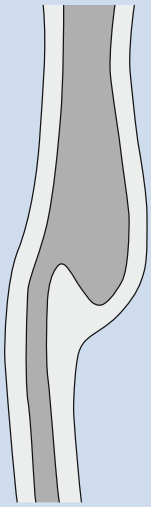
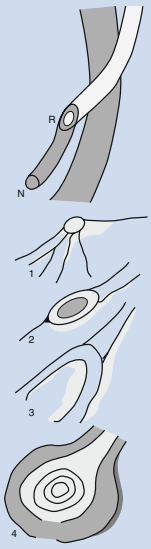
**Tab. 15.1** (*Fortsetzung*)

| Fehlbildung | Epidemiologie | Ätiologie, Pathogenese | Morphologie | Komplikationen |
|---|---|---|---|---|
| Retrokavaler Ureter (präureterale V. cava, zirkumkavaler Ureter) | 1:1500 Autopsien, m:w = 3:1 | Fehlerhafte Anlage oder Rückbildung des unteren Hohlvenensystems | Rechter Ureter verläuft hinter der V. cava inferior, Nierenbecken und kranialer Ureter in J-Form verändert | Hydroureter, Hydronephrose |
| Ovarialvenensyndrom | 2,5:1000 Routineurogramme, nur bei w, vorwiegend während der Schwangerschaft | Ungeklärt | Verschiedene Variationen des Verlaufes der rechten V. ovarica. Am häufigsten gemeinsamer Verlauf der rechten V. ovarica und des rechten mittleren Ureters in einer gemeinsamen Bindegewebsscheide, extrem selten auch links | Hyperämie der Venen oder Thrombosen und Thrombophlebitiden während der Schwangerschaft oder postpartal führen zu Ureterstenosen oder Obstruktionen. Hydroureter, Ureteritis |
| Numerische Anomalien | | | | |
| Doppeltes Nierenbecken | 10% aller Personen ca. 80% unilateral | Störungen der Ureterknospenteilung, genetisch bedingt, autosomal-dominant mit inkompletter Penetranz | Nierenbecken teilt sich bei Eintritt in die Niere und bildet zwei Hauptkelche | Keine, sollte als Normvariante angesehen werden |
| Ureter duplex und fissus  | 0,8% aller Personen m:w = 1:1,6 | Wahrscheinlich autosomal-dominant mit unvollständiger Penetranz vererbt.<br>Ureter duplex = primäre Doppelbildung der Ureterknospe.<br>Ureter fissus (U. bifidus) = vorzeitige Gabelung bei Nierenbeckenentwicklung, 90% aller inkompletten Ureterduplikaturen | Ureter duplex: Von Nierenbecken bis Blase gedoppelter Ureter mit 2 Ureterostien in der Blase. Ureter fissus sive bifidus (= partielle Verdoppelung): Nach kranial offene Gabelung; 4- bis 8-mal häufiger einseitig mit Doppelniere bzw. doppeltem Nierenbecken kombiniert. Der zum kranialen Nierenanteil gehörige Ureter mündet in der Regel kaudal von dem anderen. Oberer Ureter und oberes Nierenbecken drainieren etwa 1/3, unterer Ureter 2/3 des Nierenparenchyms. Ektope Uretermündung in 3% | Häufig vesikoureteraler Reflux des kranial in die Blase mündenden, den unteren Nierenanteil drainierenden Ureters infolge des kürzeren Verlaufs in der Blasenwand.<br>Hydronephrose des kaudalen Nierenbeckens, Pyelonephritis |
| Blind endende Duplikation des Ureters | selten m:w = 1:3 | Fehlender Kontakt der betroffenen Ureterknospe mit metanephrogenem Blastem | Ureter fissus mit fehlendem Nierengewebe am blinden Ende des einen Zweiges, Gabelung überwiegend im mittleren und kaudalen Bereich, re.:li. = 2:1 | Selten ureteroureteraler Reflux mit Dilatation des blinden Endes; gelegentlich Infektion und Steinbildung |

**Tab. 15.1** (*Fortsetzung*)

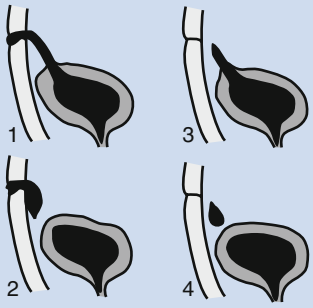
| Fehlbildung | Epidemiologie | Ätiologie, Pathogenese | Morphologie | Komplikationen |
|---|---|---|---|---|
| Invertierte Y-Duplikatur  | Selten | Nach Bildung zweier getrennter Ureterknospen zunächst geteilte Entwicklung nach oben mit anschließender Verschmelzung | Beide getrennte kaudale Ureterenden können in Harnblase oder ektop münden | Vor allem bei ektoper Mündung Infektionsgefährdung |
| Bilaterale Agenesie der Ureteren | Agenesie der Nieren | | Zusammen mit bilateraler Nierenagenesie oft kombiniert mit monströsen Missbildungen | |
| Unilaterale Agenesie eines Ureters | Agenesie einer Niere | | Niere und Ureter einer Seite fehlen, Blasentrigonum dieser Seite nicht angelegt | |
| Sonstige Anomalien | | | | |
| Ureterozele<br>– einfach  <br>– ektop  | 3:10000 Autopsien<br>– einfache Ureterozele: 10–20%, aller Ureterozelen, m:w = 1:1<br>– ektope Ureterozele: 80–90%, aller Ureterozelen, m:w = 1:3 | Ungeklärt, gestörte Trennung der Membran zwischen Ureterknospe und Sinus urogenitalis in der 7. –9. Schwangerschaftswoche oder Schwäche der fibromuskulären Hülle der Ureterenden | Sackartige Vorstülpung des erweiterten Ureterendes in das Blasenlumen von l–2 cm Durchmesser bis zu die gesamte Blase ausfüllenden zystenartigen Gebilden. Einfache (adulte) Ureterozelen sind meist kleiner und insgesamt in der Blase gelegen. Ektope Ureterozelen erstrecken sich bis in den Blasenhals oder die Urethra mit dort gelegener Uretermündung, meist bei Ureter duplex; diese Form kommt meist bei Kindern vor. Die Muskelschicht der Ureterozelen ist meist unvollständig ausgebildet. Regelmäßig Entzündungen, gelegentlich Plattenepithelmetaplasien | Kann Blasenostium verlegen und sich bei Frauen bis zur äußeren Urethraöffnung vorwölben („geboren werden“). Hydronephrose, Dysplasien oder Hypoplasien der gleichseitigen Nieren, Pyelonephritiden |
| Ureterdivertikel | Bis 2010 <150 Fälle publiziert [109] | Nebensprosse des Wolff-Ganges, abzugrenzen von blind endenden Ureterduplikaturen | Sackförmiges Gebilde mit allen Wandelementen eines Ureters (abzugrenzen von häufigen Pseudodivertikeln ohne muskulären Wandanteil oder rudimentären Doppelureteren) | Hydroureter, Hydronephrose, Pyelonephritiden |

**Tab. 15.1** (*Fortsetzung*)

| Fehlbildung | Epidemiologie | Ätiologie, Pathogenese | Morphologie | Komplikationen |
|---|---|---|---|---|
| Ureterklappen  | Nicht selten | Nicht rückgebildete transversale Schleimhautfalten, die bei 5% der Neugeborenen vorhanden sind, sich mit normalem Längenwachstum zurückbilden | Transversale exzentrische Schleimhautfalten mit glatter Muskulatur, tassenförmig konkav nach kranial, anuläre diaphragmatische Klappen sind seltener. Keine bevorzugte Höhen- oder Seitenlokalisation | 17% haben Nephrolithiasis, 40% andere Urogenitalmissbildungen |
| Vesikoureteraler Reflux   | 20–70% der Kinder mit rezidivierenden Harnwegsinfekten, vorwiegend Neugeborene und Kleinkinder, später z. T. spontane Rückbildung | Durchtrittswinkel des Ureters durch die Blasenwand ist zu groß, der intramural verlaufende Ureteranteil dadurch zu kurz, Lateralverlagerung der Ureterostien → fehlender Verschluss des Ureterostiums bei der Miktion | Lokalisation und Formen der Ureterostien bei Reflux:<br>N = Normal, R = Reflux,<br>1 = Normal,<br>2 = „Stadienform“,<br>3 = Hufeisenform,<br>4 = Golflochform. Klaffende Uretermündung bei schweren Formen (= „golf hole ostium“).<br>5 Grade:<br>1 und 2 = Funktionsstörung ohne gröbere Strukturanomalien,<br>3–5 = mit Hydroureter und Hydronephrose.<br>Reflux in Papillen mit runden Sammelrohrmündungen (meist Doppelpapillen), die sich im Gegensatz zu Sammelrohren mit spaltförmigen Mündungen bei Erhöhung des Nierenbeckendruckes nicht verschließen | Aufsteigende Harnwegsinfektionen, Refluxnephropathie mit Pyelonephritis (30%), Schrumpfnieren |

**Tab. 15.2** Fehlbildungen der Harnblase

| Fehlbildung | Epidemiologie | Ätiologie, Pathogenese | Morphologie | Komplikationen |
|---|---|---|---|---|
| Formanomalien | | | | |
| Hyperplasie (Vesica gigantea, Megazystis) | Extrem selten, fast nur w [3] | Überproportionale Ausdehnung des Anteils der Harnblase, der sich aus der Allantois entwickelt | Nur Fälle, bei denen weder mechanisches noch funktionelles Abflusshindernis besteht, keine Wandhypertrophie. Abzugrenzen von dem vorwiegend bei Mädchen auftretenden Megazystis-Mikrokolon-Intestinales-Hypoperistaltik-Syndrom, bei dem eine Dysganglionose als Ursache diskutiert wird | Blasenentleerungsstörung, durch Reduktionszystoplastik gut zu behandeln |
| Kloakenblase (Kloakenpersistenz) | 1:50.000 Lebendgeburten, nur w [119] | Ungenügendes Vordringen des Septum urorectale während der 3. Embryonalwoche. Unterteilung des Sinus urogenitalis in Blase/Vagina und in Rektum unterbleibt oder ist unvollständig | Verbindung zwischen Rektum und Blase mit allen Übergängen von nur sondendurchgängiger Fistel zwischen Urethra und Rektum bis nach außen offener Kloake mit gemeinsamer Einmündung von Darm, Harn- und Genitalsystem. In bis zu 75% der Fälle zusätzlich andere Urogenitalmissbildungen | Weitgehende Ausfüllung und Vorwölbung des Abdomens |
| Urachusfistel | Selten<br>1:1.000.000 Klinikaufnahmen einer pädiatrischen Abteilung | Unvollkommene Rückbildung des intraabdominellen Anteils des Allantoisgangs des Urachus | 1. Offener Urachus, die Blase kommuniziert frei mit dem Nabel, aus dem Urin ausgeschieden wird.<br>2. Urachussinus, persistierender kranialer Teil des Urachus öffnet sich in den Nabel.<br>3. Urachusdivertikel, das kaudale Ende des Urachus kommuniziert mit dem Blasendach, häufig bei Bauchdecken-Aplasie-Syndrom.<br>4. Urachuszyste, beidseits obliterierter zystisch umgewandelter Urachusrest im mittleren Bereich. Auskleidendes Transitional- (ca. 70%) oder Zylinderepithel (ca. 30%) | Infektionen des Gangs, Urachuskarzinome im Blasendach |
| Urachusrudimente | 32% der Autopsien, 66,7% der Blasenresektionspräparate | Urachusfistel | Einfache oder verzweigte Gangstrukturen mit 3 histologischen Typen | Urachusfistel |
| Sanduhrblase (Vesica isthmica) | Selten | | Blase durch transversale Faltenbildung eingeengt | |




15

**Tab. 15.2** (*Fortsetzung*)

| Fehlbildung | Epidemiologie | Ätiologie, Pathogenese | Morphologie | Komplikationen |
|---|---|---|---|---|
| Kongenitale Blasendivertikel | Etwa 1,7% der pädiatrischen Population, vorwiegend Jungen [5] | Entwicklungsstörung, wahrscheinlich genetisch bedingt mit Wandschwäche und sekundärer Divertikelbildung vorwiegend im Ureterhiatus | Im Mittel 2,6 cm große (0,5–10 cm) Ausbuchtung, in der alle Blasenwandschichten enthalten sind, Muscularis allerdings oft schwach ausgebildet oder fehlend. Meist in Nähe der Ostien, in 1/5 der Fälle multipel | Häufig vesikoureteraler Reflux, 48% haben Harnwegsinfekte, 40% der Patienten entwickeln Hydronephrose, gelegentlich Megaureter, Konkremente, Tumoren, meist Urothelkarzinome |
| Lageanomalien | | | | |
| Blasenexstrophie (Exstrophia vesicae, Spaltblase) | 1:10.000 - 1:50.000 Neugeborene; m:w = 2:1 | In einigen Fällen genetisch bedingte, in anderen spontan gestörte Entwicklung der vorderen Kloakenmembran | Blasenschleimhaut nach außen verlagert, Ureteren münden frei, oft mit Fehlbildungen der Genitalorgane kombiniert. Schambeinfuge offen. Immer schwere Schleimhautentzündung, die einem unspezifischen Granulationsgewebe entsprechen kann, häufig Lymphfollikelbildungen. Stets Plattenepithelmetaplasien, oft Cystitis glandularis mit Metaplasien vom Kolontyp | Mit verbesserten Überlebenschancen steigt die Frequenz der Adenokarzinome in diesen operativ korrigierten Blasen, die heute mit 4,0–7,5% angegeben wird. Das Adenokarzinomrisiko ist hier um das 400fache erhöht, oft erst jenseits des 40. Lebensjahres auftretend |
| Kloakenexstrophie (vesikointestinale Fissur) | 1:200.000-400.000 Lebendgeburten; m:w = 1:1 | | Zwei exstrophe Blasenhälften, zwischen denen ein Darmabschnitt (meist Zökum) exstrophiert liegt. Äußeres Genitale in der Regel erheblich missgebildet mit Penis bifidus, Clitoris bifida, Vagina duplex, Uterus bicornis, Omphalozele bei 90%. V. cava inferior meist doppelt angelegt | Öfter auch andere Fehlbildungen des Magen-Darm-Kanals, der unteren Extremitäten, des Rückenmarkes und der Nieren |
| Numerische Anomalien | | | | |
| Agenesie | Etwa 60 Fälle bis 2011 beschrieben, fast nur Mädchen [9] | Urorektales Septum bildet sich bei Blasenentwicklung nicht aus, Kloake persistiert | Vollständiges Fehlen der Blase, Ureteren münden im Rektum, Vagina oder Uterus | Häufig Fehlbildungen des Genitale, der Nieren und unterer Darmabschnitte. Die meisten Kinder kommen aufgrund multipler Fehlbildungen als Totgeburten zur Welt |

**Tab. 15.2** (*Fortsetzung*)

| Fehlbildung | Epidemiologie | Ätiologie, Pathogenese | Morphologie | Komplikationen |
|---|---|---|---|---|
| Vesica bipartita (Vesica duplex, Vesica multilocularis) | Etwa 70 Fälle bis 2008 beschrieben; m:w = 1:1 [24] | Wahrscheinlich Agenesie, Aplasie oder Hypoplasie der Harnblase, dilatierte kaudale Ureterenden entsprechen jeweils einem Teil der Vesica bipartita | Trennwand meist in der Sagittalebene der Blase, extrem selten in der Koronalebene, abzugrenzen von großen Ureterozelen, Urethralektasien oder paraurethralen Divertikeln | Meist auch Duplikatur des Penis, der Vagina, Uterus bicornis. 50% der Fälle mit Verdoppelungen des unteren Gastrointestinaltrakts. In 10% der Fälle zusätzlich Meningozele oder Myelomeningozele |

## Harnblase

Harnblasenverletzungen sind eine der häufigsten Verletzungen der Urogenitaltraktes bei Traumapatienten und finden sich bei 1,6 % der abdominellen Traumata. Etwa 80 % hiervon sind mit einer Beckenfraktur vergesellschaftet, die übrigen resultieren aus einer stumpfen Gewalteinwirkung auf das untere Abdomen bei gefüllter Blase. Extraperitoneale Rupturen sind mit 55 % der Fälle am häufigsten, gefolgt von intraperitonealen Rupturen (38 %) und kombinierten intra- und extraperitonealen Rupturen (5–8 %) [110]. Klinische Zeichen von Blasenverletzungen können sein: Makrohämaturie (über 80 %), Abdominalschmerzen, Harnverhalt, suprapubische Hämatome und im Falle einer Urinextravasation auch die Schwellung des Perineums, Skrotums oder der Bauchwand [16].

Eine extraperitoneale Blasenruptur bei stumpfen Bauchtraumata kann auch bei konkomitierendem Urinom meist konservativ durch Harnableitung über einen transurethralen Blasenverweilkatheter behandelt werden. Verletzungen mit Beteiligungen des Blasenhalses, Knochenfragmenten in der Blasenwand oder knöcherner Blaseneinklemmung, intraperitonealen Rupturen und penetrierenden Blasenverletzungen sind Indikationen für eine chirurgische Intervention [16].

## Urethra

Die Unterscheidung zwischen dem anterioren und posterioren Abschnitt der Urethra ist wichtig, da die Ätiologie, die Diagnostik und die Behandlung eines Traumas in diesen Bereichen unterschiedlich sind. Instabile diametrische Beckenfrakturen und bilaterale Frakturen der Rami ischiopubici sind bis zu 25 % mit einer Verletzung der hinteren Urethra vergesellschaftet [16, 97]. Eine Verletzung der vorderen Harnröhre wird in 85 % aller Harnröhrenverletzungen gefunden [97]. Verkehrsunfälle oder Schläge ins Perineum (z. B. Fußtritte oder Sturz auf Fahrradmittelstange) sind exemplarische Ursachen für stumpfe Verletzungen der vorderen Harnröhre, seltener auch penetrierende Traumata, häufig in Verbindung mit Penis- und Testikularverletzungen, wie z. B. durch Schussverletzungen [16]. Die Spätfolgen von Urethraverletzungen können Strikturen, Impotenz und Inkontinenz sein.

# Pathologische Lichtungsänderungen

## Hydronephrose

Behinderungen des Harnflusses können in den verschiedenen Lebensaltern und Geschlechtern durch unterschiedliche Faktoren an verschiedenen Stellen auftreten (kongenitale Läsionen, s. Tab. 15.1).

An den Nierenbeckenkelchen führen vor allem Steine und narbige Strikturen zu Abflussstörungen. Am Übergang vom Nierenbecken zum Ureter tritt häufig ein Verschluss durch Harnsteine, seltener durch Tumoren, innere Stenosen, Narben, Wulst- oder Faltenbildungen auf. Oft verursachen in diesem kritischen Winkel auch untere Polgefäße der Nieren oder ein bindegewebiges Segel Harnabflussstörungen. Nicht immer sind jedoch trotz eines Harnstaus an dieser Stelle Lichtungsverengungen nachweisbar. Die normale Helixstruktur der Nierenbecken-Uretermuskulatur kann hier wie in anderen Ureterabschnitten durch Entwicklungsstörungen und Entzündungen gestört sein, die für den Urintransport notwendige Peristaltik läuft nicht mehr normal ab; dadurch kommt es zum Harnrückstau, obwohl retrograd ein Katheter leicht einzuführen und eine Stenose nicht festzustellen ist.

**Abb. 15.1** Resezierte Niere eines Kindes mit Hydronephrose bei vesikouretralem Reflux (Präparat und Bild: Prof. Klöppek, München)

Im Ureter verursachen auch Uretersteine, Blutgerinnsel und Uretertumoren, vor allem Tumoren der Nachbarschaft, Harnabflussstörungen: Zervixkarzinome, Endometriumkarzinome, Ovarialkarzinome, Kolonkarzinome und retroperitoneale Tumoren wie maligne Lymphome, Liposarkome, Rhabdomyosarkome, aber auch Fibrosen wie die Periureteritis plastica (retroperitoneale Fibrose = M. Ormond), Strahlenfibrosen, Aneurysmata der Bauchaorta oder Iliakalarterien, Fibrosen nach Gefäßoperationen (z. B. Aortenprothese oder Bypass, Ovarialvenensyndrom, retrokavaler Ureter).

Am ureterovesikalen Übergang führt nicht selten ein vesikoureteraler Reflux zur Hydronephrose (Abb. 15.1). Ureterozelen, d. h. blasenförmige Einstülpungen des Ureterendes in die Harnblase haben meist eine verengte Mündung, und auch andere Stenosen des kaudalen Ureterostiums durch narbige Strikturen oder Missbildungen können den Harnabfluss erschweren, Zystozelen von außen den Ureter komprimieren. Mehr als die Hälfte der iatrogenen Ureterobstruktionen tritt nach gynäkologischen Operationen auf.

Harnabflussstörungen in der Urethra z. B. durch eine gutartige Prostatahyperplasie, Prostatatumoren, Urethrastrikturen, Harnröhrensteine oder Missbildungen führen meist zu doppelseitigen Hydroureteronephrosen.

*Nicht obstruktive Ursachen:* Außer Obstruktionen verursachen neuromuskuläre Störungen wie bei Spina bifida, Paraplegien, Tabes dorsalis und multipler Sklerose sowie akute Entzündungen oder Störungen der Ureterperistaltik anderer Genese, Hydronephrosen. Erweiterte Nierenbecken und Ureteren finden sich rechts bei 70 % und links bei 50 % der Frauen im späten Stadium der Schwangerschaft. Mechanische Kompression durch den Uterus und Verminderungen der Ureterperistaltik unter erhöhten Progesteronspiegeln werden als Ursache des Harnrückstaus in der Gravidität diskutiert.

*Makroskopie:* Wird der Abfluss des Urins am Hals der Nierenkelche behindert, entwickelt sich eine Hydrokalix. Ist das Hindernis am ureteroplevinen Übergang gelegen, wird das gesamte Nierenbecken erweitert. Kommt es dabei überwiegend zur Erweiterung der Nierenkelche, wird der Befund vom Kliniker als intrarenale Hydronephrose bezeichnet, die besonders bei Kindern zu beobachten und meist Folge von Missbildungen ist. Dehnt sich das Nierenbecken dagegen vom Hilus weit nach medial aus, so liegt eine extrarenale Hydronephrose vor, die vorwiegend bei Erwachsenen besteht.

Klinische und tierexperimentelle Verlaufsstudien lassen nach plötzlich einsetzender Abflussstörung verschiedene Phasen einer Hydronephrose unterscheiden, die fließend ineinander übergehen und durch hinzukommende Komplikationen modifiziert werden können.

– *1. Phase:* Das Nierenbecken ist prall mit Urin gefüllt und gedehnt, die Niere erheblich vergrößert,

ödematös und blass. Im Fornixbereich können Blutungen und Schleimhautrisse entstehen. Besteht das Abflusshindernis weiter, wird die Niere bis zum 14. Tag größer. Dieser Gewichtsanstieg ist nicht nur Folge einer vermehrten Wassereinlagerung, sondern auch bisher nicht erklärbarer Proliferationssteigerungen der Tubulusepithelien. Vor allem die Compound-Papillen am oberen Nierenpol flachen sich langsam ab.

*Mikroskopisch* finden sich in der Rinde keine nennenswerten Veränderungen. Auffällig ist ein Reflux von Tamm-Horsfall-Protein (Uromukoid) in den Bowman-Kapselraum. An den Papillenspitzen sind die Sammelrohre nur selten stärker erweitert, im mittleren Mark können ischämische Nekrosen auftreten, Tamm-Horsfall-Protein kann in das Interstitium austreten. Interstitielle Zellen wandeln sich insbesondere im Mark und den Papillen in fibroblasten- und myozytenartige Zellen um, Kollagen tritt in Form einer hyalinen Degeneration im Interstitium stärker hervor [53].

- 2. *Phase:* Nach etwa 7 Tagen beginnt eine Ausweitung der Kelchnischen, zwischen denen Gewebesepten stehen bleiben, die Segmentarterien, Venen, Nerven und Lymphgefäße enthalten und hinter denen die Bertinischen Säulen relativ lange erhalten sind. Die Glomeruli sind im ersten Stadium der ischämischen Atrophie kollabiert, die Bowman-Kapselräume weiter. Im Frühstadium sind an den Hauptstücken elektronenmikroskopisch zunächst ein Verlust der Bürstensäume, der basalen Einfaltungen und lateralen Interdigitationen zu beobachten [74]. Die Papillen platten sich zunehmend ab und wölben sich schließlich zur Nierenoberfläche hin vor, die dadurch grob vorgebuckelt wird, und das Parenchym atrophiert fortschreitend. Am stärksten sind die subkortikalen Nephrone und die Nephrone an der Rinden-Mark-Grenze betroffen. Die Sammelrohrepithelien flachen sich ab, die Lichtungen können an den Papillenspitzen jetzt zystisch erweitert sein. Die Wände der intrarenalen Venen werden hyperplastisch, möglicherweise infolge des Druckes oder der Dehnung [53]. Interstitielle entzündliche Infiltrate sind stets gering, treten sie in größerer Zahl auf, sollten sie den Verdacht auf eine hinzukommende Infektion erwecken. Die in der ersten Phase zunächst hypertrophierte Muskelschicht des Nierenbeckens wird jetzt zunehmend durch Bindegewebe ersetzt, die Nierenbeckendehnung ist damit irreversibel.
- *3. Phase:* Das Nierenparenchym wird immer schmaler, bis die Niere schließlich durch einen dünnwandigen prall gespannten Sack ersetzt ist, der viele Liter dünnflüssigen Inhaltes enthalten kann, innen aus einem Band fibromuskulärem Stromas besteht, in mittleren Schichten noch Reste atrophischer Tubuli und sklerosierter Glomeruli enthalten kann, die schließlich ebenfalls schwinden. Papillen und Mark sind weitgehend geschwunden, die sklerosierten Bertini-Säulen können noch rippenförmig in das Lumen hineinragen.

Da sich Hydronephrose, Pyelonephritiden und Harnsteinleiden oft gegenseitig bedingen und überlagern, können entzündlich verursachte unregelmäßige Narbenbildungen, stärkere interstitielle Fibrosen, Gefäßverschlüsse und Glomerulusverödungen zu erheblichen Variationen des beschriebenen Bildes der reinen Hydronephrose führen. Neben den Folgen zusätzlicher Entzündungen werden Verlauf und morphologisches Bild modifiziert durch den Zustand der kontralateralen Niere und deren Fähigkeit, Funktionen des ausgefallenen Parenchyms kompensatorisch zu übernehmen. Weiterhin spielt die Art der Obstruktion eine Rolle, die komplett oder inkomplett, kontinuierlich oder rezidivierend sein kann. Eine voll funktionsfähige kontralaterale Niere beschleunigt die Atrophie des Parenchyms der hydronephrotischen Niere. Etwa 50 % der Hydronephrosen sind doppelseitig.

## Hydroureter

Die unter den obengenannten Bedingungen infolge obstruktiver Uropathien erworbenen Erweiterungen der Ureteren können über Daumenstärke erreichen, vor Abflusshindernissen v. a. im Frühstadium Hypertrophien der Wand aufweisen. Extreme Ureterektasien bis zu Lumenweiten von Darmanteilen, wie sie bei Fehlbildungen auftreten (Megaureter oder Megaloureter, Bauchdeckenaplasiesyndrom), werden bei obstruktiven Uropathien nicht beobachtet.

Oberhalb der Obstruktion nimmt der Bindegewebsgehalt in der Lamina propria erheblich zu, Bindegewebszüge erstrecken sich zwischen die Muskelbündel der Muskularis, elastische Fasern sind vermehrt. Diese Veränderungen reichen nach kranial bis in das Nierenbecken.

Die für den Kliniker wichtigste Frage einer möglichen Restitution der Nierenfunktion nach Obstruktion ist für den Menschen nur abzuschätzen. Im Schrifttum wurden zwar Zahlen von 56–72 Tagen genannt, doch kann es sich hier nur um eine partielle Erholung der Ausscheidungsfunktion handeln.

Aufgrund tierexperimenteller Studien muss davon ausgegangen werden, dass schon nach einer kompletten Obstruktion von 36 h 15 % der Nephrone die Filtration vollständig einstellen und die übrigen diesen Ausfall kompensieren. Nach 7 Tagen bleibt eine persistierende Reduktion der Kreatinin-Clearance und nach 40 Tagen ist eine Erholung nicht möglich [53].

## Harnblasenektasien

Erworbene Ektasien der Blase sind meist Folge von Urethrastenosen, die als entzündlich verursachte Strikturen z. B. nach gonorrhoischen Infekten und Tuberkulosen oder nach traumatischen Läsionen auftreten können. Am häufigsten führen im höheren Lebensalter bei Männern benigne Prostatahyperplasien und bei Frauen Zystozelen zur Erweiterung der Harnblase. Nicht selten sind Sklerosen am Blasenhals im Sphinkterbereich („Sphinktersklerosen") Ursache einer Blasenerweiterung. Hochgradige Ektasien finden sich bei neurologischen Erkrankungen, insbesondere bei Störungen des zentralen Nervensystems, stärkste Formen werden bei unbehandelter Schizophrenie beobachtet. Die gefüllten Blasen können hier über die Höhe des Bauchnabels nach kranial reichen.

Vereinzelt sind phlegmonöse oder fibrinöse Zystitiden Ursachen einer starken Dilatation infolge einer Blasenlähmung. Bei Kindern können Fehlbildungen wie Urethralklappen zur Blasenektasie führen. Seltene idiopathische Ektasien werden auch als Megazystis bezeichnet.

Die Harnabflussstörungen werden zunächst durch eine Hypertrophie der Blasenmuskulatur kompensiert. Dabei können die hypertrophierten Muskelfaserbündel balkenförmige, bis zu kleinfingerstarke Stränge bilden, welche die Schleimhaut vorwölben und das Bild einer Balkenblase hervorrufen. Werden die Abflusshindernisse nicht beseitigt, kommt es mit fortschreitender Dehnung der Blase zu hochgradigen Wandverdünnungen (Rupturgefahr!). In idiopathischen Blasenektasien findet sich mikroskopisch eine starke Vermehrung elastischer Fasern und eine Verminderung der glatten Muskulatur.

## Divertikel

Divertikel werden unterteilt in:

- *Echte Divertikel:* Ausstülpungen umschriebener Wandteile eines Hohlorgans, deren Aufbau alle Gewebsschichten des normalen Organs enthält.
- *Falsche Divertikel:* Ausstülpungen umschriebener Wandteile eines Hohlorgans, deren Aufbau nicht alle Wandschichten enthält und in der Regel nur aus Schleimhaut mit umgebendem Bindegewebe besteht.

## Ureterdivertikel

Von den abortiven Ureterduplikaturen (s. Tab. 15.1) sind die seltenen kongenitalen echten Ureterdivertikel abzugrenzen, die in Extremfällen bis Kindskopfgröße erreichen [118]. Falsche Divertikel können sich zwischen Lücken der glatten Muskulatur ausstülpen.

## Blasendivertikel

- *Echte Divertikel* der Harnblase können erhebliche Größen erreichen und bei kaudaler Ausdehnung durch eine Urethrakompression Blasenentleerungsstörungen verursachen. Da die kongenitalen Divertikel meist paraureteral gelegen sind, kommt es häufig zum Reflux mit Hydronephrose und Pyelonephritis (2/3 der Fälle) oder dysplastischen Nierenläsionen. Die Muskelschicht ist bei stark gedehnten kongenitalen Divertikeln oft sehr dünn oder fehlt vollständig. Am Blasendach gelegene Divertikel gehen nicht selten aus Urachusrudimenten hervor (s. Tab. 15.2).
- *Pseudodivertikel* bezeichnen divertikelartige Wandausstülpungen zwischen den muskulären Balken einer Balkenblase. Diese erworbenen Divertikel treten in der Regel bei Männern (83–100 %), vorwiegend im Alter von 60–65 Jahren infolge benigner Prostatahyperplasien, seltener nach Urethraobstruktionen oder Prostatakarzinomen auf. 85 % der erworbenen Divertikel liegen oberhalb oder lateral der Uretermündungen, 10 % sind größer als 5 cm, 10 % größer als die gesamte Blase [53].

In den Divertikeln entstehen oft Entzündungen um Steine. Es können Plattenepithelmetaplasien und häufig Epitheldysplasien auftreten. In 4–7 % aller Harnblasendivertikel des Erwachsenen finden sich Karzinome, die von hohem Malignitätsgrad sind und meist eine schlechte Prognose haben (Abb. 15.2). 78 % sind Urothelkarzinome, 16 % Plattenepitelkarzinome, 2 % Mischformen und 2 % Adenokarzinome [53] (s. auch Kap. Harnblasentumoren).

## Urolithiasis

Das Risiko, an einer Urolithiasis zu erkranken, ist in den verschiedenen Ländern der Erde unterschiedlich. Das Risiko, ein Steinleiden zu entwickeln, ist am geringsten in Asien (1–5 %) gefolgt von Europa (5–9 %), den USA (13 %) und Saudi-Arabien (20,1 %) [10]. In den letzten Jahren ist die Prävalenz und Inzidenz von Harnsteinleiden gestiegen. In Europa ist die Prävalenz von 5,9 auf 9 % [10], in Deutschland von 1979 bis 2000 die Prävalenz von 4,0 % auf 4,7 % und die Inzidenz von 0,54 % auf 1,47 % angestiegen. Männer sind mit einem Verhältnis 1,4:1 häufiger betroffen als Frauen [50].

In der Mehrzahl aller Steinleiden ist die Ätiologie unbekannt. Nur bei einigen Stoffwechselerkrankungen

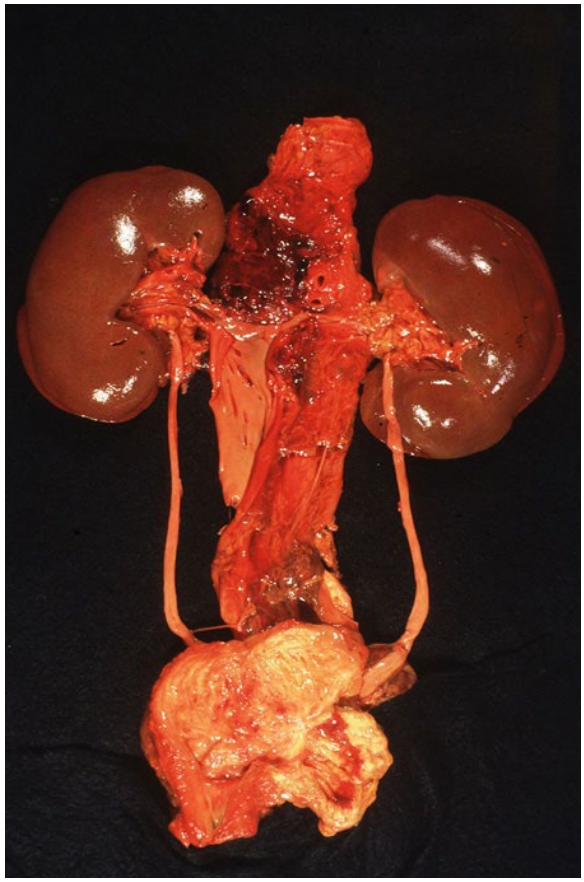


**Abb. 15.2** Autopsiepräparat: Harnblase mit Divertikel und einem Urothelkarzinom in der Divertikelwand (Präparat und Bild, Prof. Klöppel, München)

**Tab. 15.3** Häufigkeiten der verschiedenen Harnsteintypen nach ihrer überwiegenden Zusammensetzung [8]

| Harnsteintyp | Häufigkeit [%] |
|---|---|
| Kalziumoxalat (Monohydrat oder Dihydrat) | 33 |
| Kalziumoxalat und -phosphat | 34 |
| Kalziumphosphat | 6 |
| Struvit (Magnesium-Ammonium-Phosphat) | 15 |
| Harnsäure | 8 |
| Zystin | 3 |
| Andere | 1 |

kennen wir die ursächlichen Beziehungen. Harnsteine bestehen aus anorganischen bzw. organischen Substanzen, teilweise auch mit einem Anteil von organischen Glykoproteinen. Konditionierende Faktoren für eine Urolithiasis sind alle obstruktiven Uropathien, persistierende Kelchektasien und Kelchdivertikel, Verschmelzungsnieren und ektope Nierenanlagen, medulläre Schwammnieren, Immobilisation sowie eine Nephrokalzinose [116]. Alle diese Veränderungen haben einen verzögerten Urinfluss gemein und/oder eine Ablagerung von lithogenem Material im Nierenparenchym. Maßgebend für die Steinbildung ist der Sättigungsgrad der steinbildenden Substanzen im Harn. Bei Untersättigung (Ionenkonzentrationen unter ihrem Löslichkeitsprodukt) erfolgt keine Steinbildung bzw. eine Kristallauflösung. Bei Übersättigung (Ionenkonzentrationen über ihrem Löslichkeitsprodukt) kommt es zu spontaner Kristallisation und Steinwachstum. Dazwischen liegt ein metastabiler Sättigungsgrad, bei dem die Kristallisation nicht spontan, sondern nur bei Vorhandensein eines Kristallisationskeims stattfindet. Dabei kann als Keim für die Bildung eines Kalziumoxalatsteins auch ein Kristall aus Calciumphosphat oder Harnsäure dienen. Die meisten Konkremente enthalten 90 % kristalline Substanz, 5 % Wasser und 5 % organische Matrix. Inhibitoren der Kalziumoxalatkristallisation sind Citrat, Magnesium, Pyrophosphat und verschiedene Glykoproteine, die von den Tubuli sezerniert werden (Nephrocalcin, Tamm-Horsfall-Protein, Uropontin) [85].

Nach der überwiegenden Zusammensetzung werden die in Tab. 15.3 angegebenen Typen und Häufigkeiten von Harnsteinen unterschieden.

- *Kalziumoxalatsteine,* die häufigsten Harnsteine bei idiopathischen Steinleiden, meist 0,5–1,0 cm groß, sehr hart, vielzackig, haben eine maulbeerförmige, infolge rezidivierender Blutungen meist grauschwarze Oberfläche (Abb. 15.3) und wachsen langsam. Meist kristallisiert das Oxalat als Monohydrat (Whewellit), seltener als Dihydrat (Weddelit) aus.
- *Phosphatsteine*, nach den Kalziumoxalatmischsteinen die dritthäufigsten Steintypen, bestehen überwiegend aus Kalziumphosphat oder Magnesiumammoniumphosphat (Struvit) und enthalten in der Regel zusätzlich Apatit. Sie werden auch als „Tripelphosphat"-, „Urease"-, „Struvit"- oder „Infektionssteine! bezeichnet, haben eine grau weißliche oder – vor allem bei größerem Gehalt an Oxalaten – eine graubraune Oberfläche, können schnell wachsen und sich dabei der Organform anpassen (Abb. 15.4) sowie fest oder brüchig sein. Im Nierenbecken bilden sie entsprechend dem verfügbaren Lumen oft große plumpe oder hirschgeweihartige Ausgüsse. Phosphatsteine entstehen vorwiegend im alkalischen Urin, dessen pH durch Infektion mit harnstoffspaltenden Bakterien angestiegen ist, vor allem durch Proteus mirabilis, der Ammoniak aus Harnstoff freisetzt, dadurch die Löslichkeit des Magnesiums und der Kalziumsalze vermindert und zur Präzipitation führt. Ein weiterer „Steinbildner" ist Ureaplasma urealyticum, ein

**Abb. 15.3** Multiple dunkle und kleine Kalziumoxalatsteine in einer hydronephrotischen Niere

sonst relativ harmloser Keim, der vorwiegend in der männlichen Urethra vorkommt. Weitere Erreger, die Entstehungen „infektionsbedingter" Steine begünstigen, sind Escherichia coli (E. coli) bei etwa einem Drittel dieser Steine, Pseudomonas, Streptococcus faecalis, Providencia und Serratia. Dieser Steintyp ist bei Frauen doppelt so häufig wie bei Männern, wahrscheinlich infolge der Neigung zu Harnwegsinfekten.

- *Uratsteine* sind meist kleiner als Phosphatsteine, rund bis oval, glatt, gelbbraun, wachsen etwas schneller als Oxalatsteine und haben eine besonders harte Konsistenz, wenn sie überwiegend aus Kalziumurat bestehen, während die häufigeren Natriumuratsteine weicher sind. Im sauren Urin bilden sich bei raschem Purinkörperzerfall, z. B. bei behandelten Leukämien, weiche, bröckelige, oft grießförmige Ammoniumuratkonkremente. Neun von 10 Erkrankten sind Männer. Zystinsteine sind seltener und haben eine korallenartige, raue, gelbliche Oberfläche.
- Selten finden sich bei entsprechenden hereditären Enzymdefekten Xanthinsteine, 2,8-Dihydroxyadeninsteine und die sehr kleinen grauweißen Kalziumkarbonatsteine sowie Siliziumsteine nach diätetischer Aufnahme großer Mengen siliziumhaltiger Stoffe (s. Tab. 15.3.)

Steine verursachen Epitheldesquamationen und Ulzerationen, selten Perforationen. Sekundäre Infektionen führen zur Pyelitis, Pyelonephritis, Ureteritis oder Zystitis. Nicht immer ist dabei zu entscheiden, ob eine

**Abb. 15.4** Multiple große hellbraune Phophatsteine, die sich als „Ausgusssteine" der Form der Nierenkelche anpassen

Entzündung Ursache oder Folge des Steinleidens ist. Da die Erreger jahrelang in den Steinen eingeschlossen persistieren können, durch die Steinmatrix und Polysaccharide vor Antibiotika weitgehend geschützt sind, führen sie immer wieder zu Reinfekten vor allem nach Lithotripsien. Durch meist inkomplette Verlegungen des Harnabflusses entstehen überwiegend intrarenale Hydronephrosen und „Steinpyonephrosen", die zur Urosepsis führen können.

Die Rezidivraten sind geografisch unterschiedlich verteilt. Studien in Deutschland berichten über eine Rezidivrate von 43 % [100], während in Schweden eine Rezidivrate von 26 % berichtet wird [2].

## Entzündungen

Ein breites Spektrum von entzündlichen Veränderungen des Harntrakts ist bekannt. Der Hauptmanifestationsort entzündlicher Veränderungen ist die Harnblase. Eine Übersicht über die häufigsten Formen der verschiedenen Entzündungen gibt die folgende Übersicht. Die einzelnen Formen können auch in den übrigen Abschnitten der harnableitenden Wege vorkommen, wenngleich auch deutlich seltener bzw. als Rarität.

**Typen entzündlicher Harnblasenveränderungen**

- Akute und chronische Zystitis
  - Bakterielle Zystitis
  - Papillär-polypoide (bullöse) Zystitis
  - Follikuläre Zystitis
  - Interstitielle Zystitis
  - Eosinophile Zystitis
  - Inkrustierte Zystitis
  - Emphysematöse Zystitis

- Gangräneszierende Zystitis
- Hämorrhagische Zystitis
- Strahlenzystitis
- Virale Zystitis

– Granulomatöse Zystitis
- Postinterventionelle Zystitis
- BCG-induzierte Zystitis
- Schistosomiasis
- Malakoplakie
- Tuberkulöse Zystitis
- Xanthomatöse/xanthogranulomatöse Zystitis

– Andere infektiöse Zystitiden
- Pilzzystitis
- Aktinomykose
- Echinokokkose

## Akute und chronische Zystitis

### Bakterielle Zystitis

Das morphologische Bild der Entzündungen ist bei histologisch gleichartigem Aufbau der ableitenden Harnwege gleich. Bakterielle Infekte sind die häufigsten Ursachen der entzündlichen Erkrankungen des ableitenden Harnwegssystems.

Entzündungen der Harnwege betreffen häufig Frauen, 40–50 % erleiden mindestens einmal im Leben einen symptomatischen Harnwegsinfekt. Bis zum 24. Lebensjahr hat bereits 1 von 3 Frauen bereits einmal einen behandlungsbedürftigen Harnwegsinfekt erlitten [38]. Bei Kindern unter 2 Jahren sind etwa 3 % aller Mädchen und 1 % aller Jungen betroffen [98].

Die Erreger entstammen in der Regel der Darmflora, in 80 % aller Fälle handelt es sich um E. coli, in 10–15 % um Staphylococcus saprophyticus. Klebsiellen, Enterobacter, Proteus species und Enterokokken sind seltene Erreger einer unkomplizierten Zystitis oder Pyelonephritis [89].

Der Aufstieg von pathogenen Erregern in die Blase wird begünstigt durch die Turbulenz des Harnstrahls, Kohabitation und instrumentelle Eingriffe. Wichtigster Schutzmechanismus ist ein ungestörter guter Harnstrom mit seinem Auswaschmechanismus gegenüber den Erregern.

Unterschiede in der Erreger-Wirt-Beziehung sind entscheidend dafür, ob ein Harnwegsinfekt symptomatisch wird oder nicht. So begünstigen allgemeine Störungen der lokalen Immunabwehr das Angehen einer Infektion. Eine wesentliche Voraussetzung dafür ist das Haften der Bakterien am Urothel, vor allem nach Alteration der schützenden Muzinschicht. Defekte in der Glykokalyxschicht des Epithels erleichtern die Adhärenz der Bakterienglykokalyx.

Begünstigende Faktoren für das Auftreten rezidivierender Harnwegsinfekte sind Diabetes mellitus, Analgetikaabusus, neurogene Blasenentleerungsstörungen, Schwangerschaft, kongenitale Missbildungen vor allem mit nichtfunktionierenden Duplikaturen der ableitenden Harnwege, Divertikel, die den Kontakt mit dem Lumen weitgehend verloren haben, und Urachuszysten am Blasendach.

#### Akute bakterielle Zystitis

Pathologisch-anatomisch tritt die akute Entzündung als seröse, hämorrhagische, eitrige oder fibrinös-nekrotisierende Entzündung auf.

*Makroskopisch* sind die Schleimhäute bei der serösen Entzündung ödematös geschwollen und können vor allem in der Blase als bullöses Ödem Polypen oder plumpe Papillome vortäuschen. Die hämorrhagische Entzündung ist durch eine starke diffuse oder herdförmige Schleimhautrötung charakterisiert. Die eitrige Entzündung mit gelblichen Exsudationen wird am makroskopischen Autopsiepräparat mitunter fälschlicherweise diagnostiziert, da das Urothel postmortal leicht abschilfert und zur gelblichen Harnverfärbung führt.

Bei der fibrinös-nekrotisierenden Entzündung der ableitenden Harnwege finden sich Pseudomembranen aus nekrotischer Schleimhaut und fibrinösem Exsudat, nach deren Abstoßung Erosionen oder Ulzerationen auftreten. Diese relativ seltene Entzündungsform führt besonders oft zu Lähmungen der Peristaltik mit allen Gefahren eines Harnrückstaus.

*Mikroskopisch* ist bei der serösen Entzündung eine Auflockerung des Urothels und des subepithelialen Bindegewebes durch ein entzündliches Ödem zu finden. Das Urothel kann hyperplastisch oder metaplastisch verändert sein. Die hämorrhagische Entzündung weist außerdem ektatische gefüllte Kapillaren und Venolen sowie kleinherdige Blutungen auf. Die eitrige Entzündung ist durch Granulozyteninfiltrationen in die verschiedenen Wandschichten charakterisiert, segmentkernige Granulozyten treten in größerer Zahl in die Harnwegslichtungen aus.

#### Chronische bakterielle Zystitis

*Makroskopisch* sind die befallenen Schleimhäute oft getrübt, fleckig und graurötlich verfärbt.

*Mikroskopisch* wird das Bild vorwiegend durch Infiltrate aus Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen, proliferierende Kapillaren, herdförmige Fibrosen und Lymphfollikel in der Lamina propria bestimmt. Das

Urothel kann sowohl hyperplastisch, verschmälert als auch ulzeriert sein, oftmals auch mit reaktiven Atypien, die nicht mit neoplastischen Prozessen verwechselt werden dürfen. Der Entzündungsprozess kann sich transmural bis in das perivesikale/periureterale/peripelvine Fettgewebe ausdehnen, im fortgeschrittenen Stadium entstehen dann narbige Schrumpfungen (z. B. Schrumpfblase).

## Papillär-polypoide (bullöse) Zystitis

Es handelt sich um morphologische Varianten eines pathogenetisch grundsätzlich gleichartigen entzündlichen Prozesses, der sich vor allem durch den Schweregrad des Stromaödems unterscheidet, das teils schmale, teils plumpe Vorwölbungen verursacht. In Abhängigkeit von den auslösenden Ursachen können beide Geschlechter in jedem Lebensalter betroffen sein.

Meist tritt der Befund bei Trägern von Dauerkathetern auf, was die Prädilektionsstellen an der Hinterwand, im Trigonum, am Blasenausgang und bei einem suprapubischen Katheter am Blasendach erklärt [28]. Gleichartige Veränderungen können aber auch über Prozesse (z. B. Tumoren, Morbus Crohn) entstehen, die von außen in die Blase vordringen und noch nicht in das Lumen eingebrochen sind, oder in der Umgebung von Fisteln, Blasentumoren oder nach Bestrahlungen. Bei Kindern findet sich eine ähnliche Entzündungsform nach Virusinfekten. Die papillär-polypoide Zystitis kann zystoskopisch mit einem papillären Urothelkarzinom verwechselt werden.

*Makroskopisch* reicht das Spektrum in Abhängigkeit von dem Ausmaß des Stromaödems von papillären, feinen, fingerförmigen Vorwölbungen über breitere, polypoide bis zu plumpen, bis 0,5 cm großen grob blasenartigen Vorwölbungen des Urothels.

*Mikroskopisch* wird die Oberfläche von regelrechtem, manchmal abgeflachtem Urothel bedeckt. Ulzerationen, kleine Abszesse, Plattenepithelmetaplasien oder muzinöse Metaplasien können auftreten. Gelegentlich können auch Epithelhyperplasien gefunden werden, die jedoch keine Atypien aufweisen. Die Superfizialzellschicht bleibt im Allgemeinen erhalten. Im Stroma findet sich typischerweise ein chronisches Entzündungsinfiltrat mit häufig prominenten und ektatischen Blutgefäßen. Gelegentlich kann das Entzündungsinfiltrat bei starkem Ödem relativ gering ausgeprägt sein.

Die Abgrenzung gegenüber einer papillären Neoplasie ist wichtig, da sich hieraus klinische Konsequenzen ergeben. Wichtig in der Unterscheidung ist der schon bei niedriger Vergrößerung erkennbare entzündliche ödematöse oder fibröse Hintergrund mit hauptsächlich breitbasigen, sich nicht verzweigenden Papillen und allenfalls nur gering verbreitertem Urothel.

In der Regel bildet sich der Prozess innerhalb von 10 Wochen nach Beseitigung der Ursache, z. B. des Katheters, zurück. In einigen Fällen persistieren jedoch die Läsionen und es kommt zu Stromafibrosen. Nach Ansicht einiger Autoren können auf diese Weise fibroepitheliale Polypen entstehen, wie sie vor allem im Ureter und der Urethra, dagegen seltener in der Harnblase gefunden werden. Die früher geäußerte Annahme, papilläre Zystitiden würden die Entstehung von papillären Karzinomen begünstigen, konnte nicht bestätigt werden.

## Follikuläre Zystitis (Cystitis follicularis)

Die follikuläre Zystitis findet sich zumindest fokal bei ca. 40 % der Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase und bei ca. 35 % der Patienten mit Harnwegsinfekten [94]. Ätiologie und Pathogenese sind unklar.

*Makroskopisch* finden sich typischerweise eine oder mehrere kleine rötliche, weiße oder graue Knötchen mit umgebendem Erythem, die mit einem Urothelkarzinom verwechselt werden können.

*Mikroskopisch* finden sich zahlreiche Lymphfollikel, teilweise auch mit Keimzentren in der Lamina propria, die das überkleidende intakte Urothel anheben (Abb. 15.5). Atypien sind nicht vorhanden. Differenzialdiagnostisch sind Infiltrate eines follikulären Lymphoms zu bedenken, so dass im Einzelfall oder bei kleinen Biopsaten immunhistochemische Sonderuntersuchungen zur Abgrenzung nötig sind.

## Interstitielle Zystitis/ „bladder pain syndrome“

Die Definition, Nomenklatur, Ätiologie und sogar die Epidemiologie dieser Erkrankung ist bis heute noch unklar. Aufgrund der schwierigen Diagnose dieses vielfältigen Krankheitsbilds und der verschiedenen Arten der Datenerhebungen schwanken die epidemiologischen Zahlen stark. Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer. Die Prävalenz beträgt bei Frauen zwischen ca. 197/100.000 Einwohnern und bei Männern ca. 41/100.000 Einwohnern [82], das Verhältnis Frauen zu Männer beträgt ca. 40:1 [62]. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt bei 40 Jahren, 30 % der betroffenen sind bei Symptombeginn jünger als 30 Jahre [62].

Die Sicherung der Diagnose „interstitielle Zystitis“ (IC) ist oft auch für erfahrene Urologen eine Herausforderung, da die klassischen Symptome Pollakisurie, Nykturie, Drang und Blasenschmerzen zwar typisch, keineswegs aber spezifisch für eine IC sind [78]. In

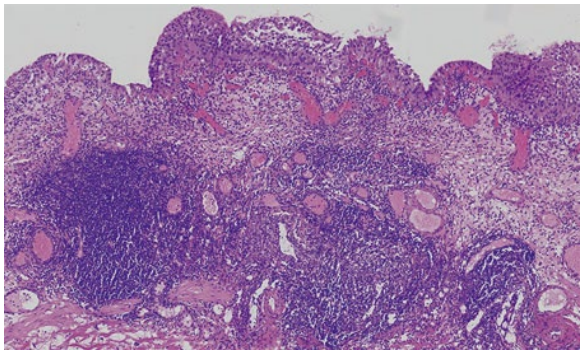


**Abb. 15.5** Follikuläre Zystitis. Reaktiv entzündlich verändertes Urothel ohne Atypien. In der Lamina propria Lymphfollikel, teilweise mit Keimzentrum

Ermangelung bis dahin definierter Kriterien wurden 1987 vom National Health Institute (NIH) bzw. dem National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Disease (NIDDK) diagnostische IC-Kriterien erstellt [42, 45]. Die European Society for the Study of Interstitial Cystitis (ESSIC) hat 2008 für die diagnostischen Kriterien, die Klassifikation und die Nomenklatur eine Empfehlung erarbeitet, die zwischenzeitlich auch in die Leitlinien zum Bladder Pain Syndrome (BPS) der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) eingeflossen ist [114]. Der Begriff „IC" legt das Augenmerk auf die Entzündung und schließt damit die Patienten aus, die zwar die typischen Symptome aufweisen, jedoch zystoskopisch und histologisch keine entzündlichen Veränderungen haben. Unter anderem wird aus diesem Grund empfohlen, den Terminus IC zu verlassen und den Begriff „bladder pain syndrome" zu verwenden [114].

Das so genannte Ulkus, das sich bei 10–50 % der Patienten typischerweise zystoskopisch finden lässt, wurde erstmals von Guy Hunner Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieben [57]. Für die Diagnose ist neben klinischen und funktionellen Befunden der Ausschluss von anderen Ursachen wichtig [114]. Die Harnblasenbiopsie ist keine zwingende Untersuchung für die Diagnose und dient in erster Linie zum Ausschluss von anderen Erkrankungen der Harnblase oder des Urogenitalbereichs (s. folgende Übersicht). Aus pathohistologischer Sicht sind hier an erster Stelle ein Karzinom oder ein Carcinoma in situ auszuschließen [114].

**Krankheiten, die eine interstitielle Zystitis („bladder pain syndrome") imitieren können [114]**

- Karzinom/Carcinoma in situ der Harnblase
- Entzündungen durch:
  - Bakterien/Pilze/Viren
  - Radiatio
  - Chemotherapie
  - Therapie mit Tiaprofensäure (nichtsteroidales Antiphlogistikum)
  - Blasenhalsobstruktion/neurogene Blasenauslassstörung
  - Blasen-/Uretersteine
- Divertikel
- Urogenitaler Prolaps
- Endometriose
- Vaginale Kandidiasis
- Zervix-, Endometrium- oder Ovarialkarzinom
- Überaktive Blase
- Prostatakarzinom
- Obstruktive Prostatahyperplasie
- Chronisch bakterielle/nichtbakterielle Prostatitis
- Nervus-pudendus-Einklemmung
- Beckenbodenschmerz

Die Ätiologie und Pathogenese sind unklar, diskutiert werden Autoimmunprozesse, infektiöse Ursachen, Störungen in der Schleimhautbarrierefunktion und neurogene Ursachen [14, 77]. Oftmals wird zu Beginn der Symptomatik die Diagnose einer bakteriellen Zystitis gestellt, da das Erscheinungsbild dem der infektiösen Zystitis ähnelt. Wenngleich einige Erreger in der Diskussion für eine Ursache des BPS stehen (u. a. Streptococcus pyogenes, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Gardnerella vaginalis, Lactobacillus sp.), konnte bislang kein Erreger in einen bewiesenen mit dem BPS kausalen Zusammenhang gebracht werden [14]. Hinweise für eine Beteiligung durch Mikroorganismen sind der Umstand, dass sich in Harnblasenproben von einem Teil der BPS-Patienten Fragmente von ribosomaler Bakterien-RNA finden ließen [29, 60]. Ein weiterer indirekter Hinweis hierfür ist das Ansprechen von einigen Patienten auf eine Antibiotikatherapie [120], wenngleich nach den NIDDK-Kriterien in diesen Fällen die Diagnose einer IC/BPS nicht gestattet wäre [42].

Eine pathologisch gestörte Permeabilität der Harnblasenschleimhaut ist ein weiterer Faktor, der ursächlich diskutiert wird. Die normalerweise vorhandene schützende Schicht von Glykosaminoglykanen ist bei einigen Patienten mit BPS gestört, was zu einer Exposition der Schleimhaut gegenüber aggressiven oder toxischen Substanzen im Urin führt [121].

Mastzellen spielen beim BPS offenbar eine besondere Rolle, die sich in Gewebeproben signifikant häufiger finden als bei Kontrollpersonen. Die Dichte der Mastzellen erlaubt jedoch keine Korrelation zum Schweregrad der Erkrankung. Da Mastzellen physiologisch bei allen Entzündungsprozessen zu finden sind, bleibt letztlich unklar, ob die vermehrten Mastzellen beim BPS reaktiv oder ursächlich sind [14, 93]. Eine

**Tab. 15.4** Klassifikation des „bladder pain syndrome" nach Zystoskopie- und Biopsiebefunden [114]

| Biopsie | Zystoskopie mit Hydrodistension | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Nicht durchgeführt | Normal | Glomerulationen[a] | Hunner-Ulkus[b] |
| Nicht durchgeführt | XX | 1X | 2X | 3X |
| Normal | XA | 1A | 2A | 3A |
| Inkonklusiv | XB | 1B | 2B | 3B |
| Positiv[c] | XC | 1C | 2C | 3C |

[a]Zystoskopie: Glomerulationen Grad 2–3. [b]Mit oder ohne Glomerulationen. [c]Histologisch Entzündungsinfiltrate und/oder Detrusormastozytose und/oder Granulationsgewebe und/oder intrafaszikuläre Fibrose.

Reihe von endogenen, exogenen und mikrobiellen Mediatoren kann zu einer Degranulation der Mastzellen führen. Von den endogenen Mediatoren ist vor allem der „stem cell factor" (SCF) von Bedeutung, da dieses Zytokin von beschädigten oder dysfunktionellen Urothelien produziert wird und eine Aktivierung und Proliferation der Mastzellen begünstigen kann [111]. Bei der Degranulation der Mastzellen werden vasoaktive, nozizeptive und proinflammatorische Substanzen freigesetzt, die zu einer neuronalen Sensibilisierung sowie zu einer Sekretion von Neurotransmittern oder Neuropeptiden (z. B. Acetylcholin, Substanz P) führen, die wiederum die Mastzellen weiter stimulieren. Zusätzlich finden sich in der Harnblasenmuskulatur deutlich vermehrte Nervenfasern, die zusätzlich nozizeptive Reize aussenden können [56, 81]. Dieser Teufelskreis scheint ein Grund für die Schmerzsymptomatik zu ein, die somit aus einem viszeralen Schmerzsyndrom mit Komponenten eines neuropathischen Schmerzes besteht [111].

Unter den Mastzellen bestehen 2 Subtypen: die Bindegewebsmastzellen („connective tissue mast cells", CTMC) und die Mukosamastzellen („mucosal mast cells", MMC), die sich in ihren Eigenschaften hinsichtlich der Zusammensetzung der Proteasen, Zytokine, aber auch der Färbeeigenschaften unterscheiden [41, 83]. Während CMTC typischerweise in der Lunge und der Haut zu finden sind, sind die MMC vorwiegend in der Harnblase und dem Gastrointestinaltrakt vorhanden [93]. MMC färben sich im formalinfixierten Gewebe mit histochemischen Methoden wie der Färbung mit Toluidinblau oder Giemsa weniger gut an und sind daher für die Darstellung und Quantifizierung ungeeignet [31, 93, 125]. Die immunhistochemische Darstellung der Mastzelltryptase oder von CD117 hat sich in neueren Studien als die zuverlässigste für die Bestimmung der Mastzelldichte erwiesen [64, 83].

Der Wert der Harnblasenbiopsie für die Diagnostik ist umstritten, da es histopathologisch kein für die IC beweisendes Korrelat gibt. Sollten Biopsien mit der Fragestellung einer IC entnommen werden, ist darauf zu achten, dass „kalte" Proben mit ausreichend Detrusormuskulatur erfasst worden sind, damit neben dem Ausschluss anderer Krankheiten eine Mastzellvermehrung diagnostiziert werden kann. Proben mit nur oberflächlichen Anteilen der Detrusormuskulatur sind für eine Mastzellbestimmung nicht geeignet [31]. Ein Wert von ≥27 bis 28 Mastzellen/mm$^2$ in der Detrusormuskulatur wird als indikativ jedoch nicht beweisend für eine IC betrachtet [64, 114].

*Makroskopisch* ist die Blasenschleimhaut herdförmig gerötet und von kleinen, punktförmigen, mukösen Blutungen („Glomerulationen") durchsetzt. Längliche, rissförmige Defekte („lineare Mukosaläsionen") gelten als typisch, die von Hunner beschriebenen Ulzerationen sind selten. Im fortgeschrittenen Stadium ist die Blase geschrumpft und die Wand verdickt.

*Mikroskopisch* liegt eine Panzystitis vor. Die Harnblasenmuskulatur kann eine intrafaszikuläre Fibrose aufweisen (ca. 10 % der Patienten mit ulzeröser Form), die kleinen Nervenfasern (in der Reaktion gegen S100 immunhistochemisch gut darstellbar) sind oft deutlich vermehrt.

Bei der nichtulzerösen Form finden sich nur milde histologische Veränderungen. Die Mehrheit der Patienten haben wenige oder keine Entzündung. Häufig sind jedoch Schleimhauthämorrhagien zu finden, die den zystoskopisch zu erkennenden Glomerulationen entsprechen. Daneben finden sich ein deutliches Ödem und prominente gestaute Gefäße.

Bei der ulzerösen Form zeigt sich ein meist keilförmiges fibrinbelegtes Ulkus mit einem umgebenden lymphoplasmazellulären Entzündungsinfiltrat. Die entzündlichen Veränderungen sind häufig auf die Lamina propria beschränkt. Das Urothel ist häufig denudiert oder abgelöst.

Der bioptische und der zystoskopische Befund erlauben nach den Empfehlungen der ESSIC eine Klassifikation der IC/BPS (Tab. 15.4). Der Diagnose BPS wird zuerst eine Zahl für das Ergebnis der Zystoskopie beigefügt, gefolgt von einem der Buchstaben A, B oder C. X symbolisiert eine nicht durchgeführte Untersu-

chung. Patienten, die die übrigen Ein- und Ausschlusskriterien für eine IC/BPS erfüllen, können entsprechend ihrer Befunde klassifiziert werden (z. B. BPS 2C; s. Tab. 15.4). Dadurch können vergleichbare Patientengruppen identifiziert werden, die weiteren Aufschluss über das Wesen und den Verlauf der Erkrankung geben können.

## Eosinophile Zystitis

Die eosinophile Zystitis wird als allergische und nichtallergische Form eingeteilt, abhängig von der Wahrscheinlichkeit einer zugrunde liegenden allergischen Ursache [90]. Als andere Ursachen kommen Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis, Infektionen mit Parasiten sowie systemische und topische Substanzen wie etwa Mitomycin C [17] oder Nahrungsmittelallergien in Betracht [18]. Die allergische eosinophile Zystitis ist zweimal häufiger bei Frauen und findet sich in jedem Lebensalter. Mehr als 30 % der Fälle finden sich bei Kindern. Die Patienten haben häufig ein allergisches Asthma oder andere allergische Erkrankungen oftmals mit einer Bluteosinophilie in ihrer Anamnese. Typische Symptome sind vermehrter Harndrang, Dysurie und Hämaturie.

Bei der nichtallergischen Form ist zumeist eine vorausgegangene transurethrale Resektion mit oder ohne topische Chemotherapie anamnestisch zu erheben [17, 22]. Die Bedeutung der eosinophilen Zystitis nach transurethralen Eingriffen ist unklar.

*Makroskopisch* findet sich ein polypoides, noduläres oder sessiles Bild mit oder ohne Ulzeration der Schleimhaut [84].

*Mikroskopisch* zeigt sich ein Ödem mit chronischen Entzündungszellen und zahlreichen eingestreuten eosinophilen Granulozyten (Abb. 15.6) Die Eosinophilen sind zumeist auch transmural zu finden. Riesenzellen und Granulome können auftreten, sind aber selten. Bei der nichtallergischen Form finden sich häufig als Folge eines vorausgegangenen Eingriffs Nekrosen [48].

## Inkrustierte Zystitis

Eine seltene Form der Zystitis, die dadurch entsteht, dass vor allem harnstoffspaltende Erreger (Corynebacterium urealyticum), die den Harn alkalisieren und Ammoniumionen freisetzen, dann zu Ammoniumphosphatpräzipitationen auf oder in der geschädigten inneren Blasenwand führen [72]. Frauen sind häufiger betroffen. Die Symptome sind häufiger Harndrang, Dysurie und Hämaturie, gelegentlich auch „sandiger" Urin. In seltenen Fällen mit vielen Kalziumsalzen kann die inkrustierte Zystitis auch radiologisch sichtbar sein [72].

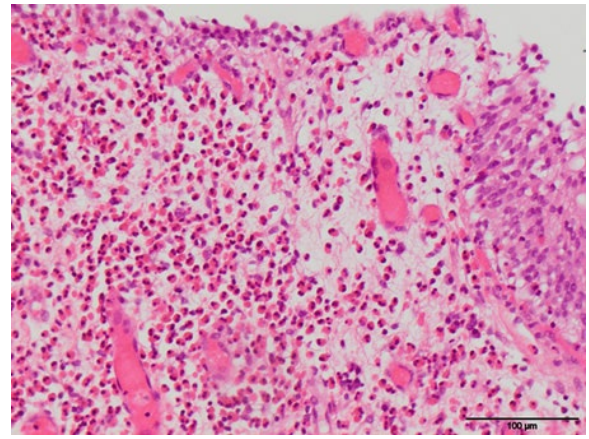


**Abb. 15.6** Eosinophile Zystitis. Zahlreiche eosinophile Granulozyten in der Lamina propria und im überkleidenden Urothel

*Makroskopisch* finden sich flächenhafte, grauweiße, granuläre Kristallablagerungen, meist am Blasenboden.

*Mikroskopisch* sind in oder unter dem oft hyperplastischen Urothel kleine verkalkte Kristallablagerungen erkennbar, um die sich Fremdkörperriesenzellen ablagern können. In der Lamina propria findet sich mildes Entzündungsinfiltrat.

Inkrustationen können sich auch an der Oberfläche von Nekrosen oder Tumornekrosen finden [18], selten auch bei einer Malakoplakie der Harnblase [12].

## Emphysematöse Zystitis

Die emphysematöse Entzündung der ableitenden Harnwege stellt eine Rarität dar, die charakterisiert ist durch gasgefüllte Vesikel, die bei der Zystoskopie bereits makroskopisch gesehen werden können [87]. Sie findet sich häufiger bei Frauen und etwa 50 % der Patienten sind Diabetiker. Die emphysematöse Zystitis ist assoziiert mit einer Reihe von Erregern wie etwa E. coli (58 %), Klebsiella pneumoniae (21 %) Clostridium perfringens (7 %) oder Enterobacter aerogenes (7 %), gelegentlich auch mit Candida albicans (4 %) [112].

*Makroskopisch* finden sich kleine dünnwandige, zwischen 0,5 und 3 cm große Gasblasen, die leicht rupturieren und meist in der Lamina propria zu finden sind.

*Mikroskopisch* sind diese Blasen von einer flachen Epithelschicht ausgekleidet, von dünnen Bindegewebssepten umgeben und können sich gelegentlich bis in die Muscularis propria ausdehnen. Häufig findet sich eine umgebende Fremdkörperriesenzellreaktion.

## Gangräneszierende Zystitis

Es handelt sich um eine heute seltene, überwiegend bei älteren Patienten vorkommende Zystitis, die Folge von lokalen Zirkulationsstörungen wie Thrombosen, Embolien, systemischen Infektionen wie Typhus, Diphtherie, unbehandeltem Diabetes mellitus ist oder nach Traumata, Abortversuchen, während der Schwangerschaft oder schwierigen Geburten auftritt [54]. Zusätzliche Durchblutungsstörungen spielen neben den anderen Faktoren wie der unmittelbaren Einwirkung von Mikroorganismen wahrscheinlich eine wesentliche Rolle.

*Makroskopisch* erscheint die Blase mit ausgedehnten Wandnekrosen von nekrotischen Massen ausgegossen, die nekrotischen Schichten werden von eindringendem Urin abgehoben (disseziert), so können die gesamten inneren Wandschichten zusammengefaltet in der Blasenlichtung liegen.

*Mikroskopisch* werden die abgestorbenen, ulzerierten, inneren, z. T. bis in die Muskularis reichenden Wandschichten von neutrophilen Granulozyten durchsetzt, Blutgefäßnekrosen verursachen Hämorrhagien.

Die Prognose ist ungünstig, etwa 60 % der Patienten versterben an den Folgen der Blasenläsion. Nach längerem Verlauf werden die nekrotischen Massen leicht zum Kern von Harnblasensteinen.

## Hämorrhagische Zystitis/ Zyklophosphamidzystitis (sog. Chemozystitis)

Am häufigsten wird eine hämorrhagische Zystitis durch Zyklophosphamid hervorgerufen. Dieses Zytostatikum findet Anwendung bei der Behandlung von nichturothelialen Tumoren und Erkrankungen wie Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis, einem nephrotischen Syndrom oder lymphoproliferativen Erkrankungen [68, 106]. Nach der Metabolisierung des Zyklophosphamids reichern sich aktive Metaboliten (Acrolein) in der Harnblase an, wodurch bei längerer Verweildauer in der Blase toxische Effekte in der Mukosa entstehen [106]. Andere Ursachen einer hämorrhagischen Zystitis können virale Infekte durch Adenoviren oder Papovaviren, besonders bei Kindern, sein [18].

*Makroskopisch* zeigt sich eine hämorrhagische Schleimhaut.

*Mikroskopisch* findet sich je nach Ausprägung eine Nekrose des Urothels, die von einer Regeneration begleitet wird, in der sich Epithelatypien finden können. Die Effekte der aktiven Zyklophosphamidmetabolite bewirken einen Arrest im Zellzyklus, was zu zwei- oder mehrkernigen Zellen führt, die häufig große bizarre Zellkerne haben. Gelegentlich kann auch eine pseudokarzinomatöse Hyperplasie des Epithels gefunden werden [20]. Derartige Veränderungen dürfen nicht als neoplastische Veränderungen fehlgedeutet werden, entsprechende klinische Angaben sind daher unerlässlich und sollten im Zweifelsfalle aktiv erfragt werden. Die Gefäße können Veränderungen zeigen in Form einer Ektasie, Intimaverbreiterung und Fibrinabscheidungen in der Gefäßwand. Eine Fibrose der Lamina propria und der Muscularis propria findet sich in ca. 25 % der Fälle, in wenigen Fällen auch Kalzifizierungen [39]. Die systemische Gabe von Zyklophosphamid kann im Rahmen der Immunsuppression zu viralen Infekten wie Zytomegalie oder Polyomavirus führen [20].

Die langfristige Anwendung von Zyklophosphamid erhöht dosisabhängig das Risiko für eine Tumorerkrankung der Harnblase [63]. Neben dem Urothelkarzinom als häufigstem Tumor sind auch Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, undifferenzierte Karzinome, sarkomatoide Karzinome, Fibrosarkome und Leiomyosarkome beschrieben [34, 99, 101, 104, 108, 117].

## Strahlenzystitis

Vor allem die Harnblase kann durch lokale oder externe ionisierende Bestrahlungen geschädigt werden. Innerhalb von 3–6 Wochen nach einer Strahlentherapie dieser Region beginnen die Symptome einer akuten Strahlenzystitis.

Die *akute Strahlenzystitis* (bis 6 Monate) ist je nach Schweregrad durch Endothelschwellungen oder eine nekrotisierende Arteriolitis in der Lamina propria charakterisiert. Es finden sich vaskuläre Stauungen und ein Ödem der Lamina propria bis hin zu einem bullösen Ödem [69]. Es folgen Epitheldesquamationen und flache Ulzera. Das Urothel kann unterschiedlich ausgeprägte Atypien zeigen sowie Zytoplasma- und Kernvakuolen. Die Gefäße können teleangiektatisch erscheinen mit Thrombosen, im Stroma können sich atypische bisweilen bizarre mesenchymale Zellen finden [32, 52].

Bei der *subakuten Strahlenzystitis* (6 Monate bis 2 Jahre) kommt es oft zu einer Urothelhyperplasie mit bizarren und hyperchromatischen Zellen, die zytologisch leicht mit malignen Zellen verwechselt werden können. Die Kern-Zytoplasma-Relation ist jedoch weitgehend erhalten. Plattenepithelmetaplasien können auftreten. Obliterative Gefäßveränderungen mit Wandverdickungen oder Teleangiektasien der oberflächlichen Gefäße stehen im Vordergrund. Es bilden sich atypische und gelegentlich auch mehrkernige sternförmige Stromazellen (Abb. 15.7) [18, 52].

Bei der *chronischen Strahlenzystitis* (2–5 Jahre) findet sich meist eine ausgedehnte Fibrose aller Blasenwandschichten mit Reduktion des Füllungsvolumens.

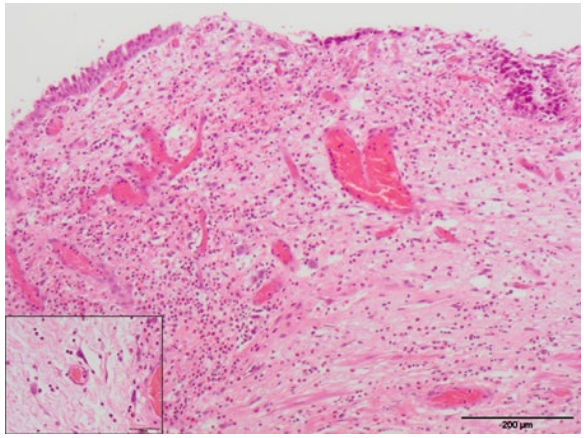


**Abb. 15.7** Akute Strahlenzystitis. Überkleidendes Urothel, abgeflacht mit Atypien. Ödem der Lamina propria mit ektatischen Kapillaren und Endothelzellschwellung. Einzelne atypische Stromazellen (*Inset*)

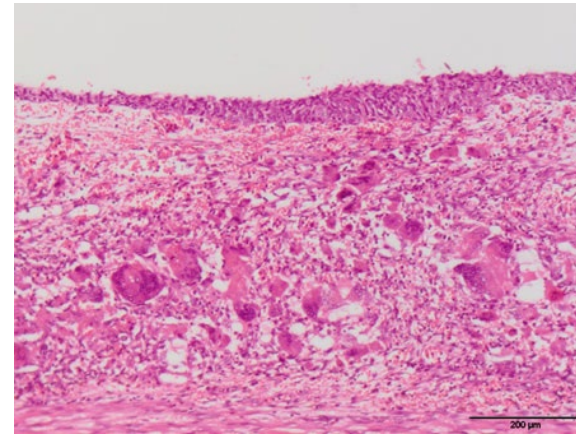


**Abb. 15.8** BCG-Zystitis. In der Lamina propria finden sich zahlreiche mehrkernige Riesenzellen vom ungeordneten Typ ohne Nekrosen

Bakterielle Infektionen überlagern das klinische und morphologische Bild, harnstoffspaltende Erreger wie Proteus können zu Inkrustationen führen. Die Gefahr eines strahleninduzierten Urothelkarzinoms ist gegeben [18].

## Virale Zystitis

Virale Zystitiden stellen eine Seltenheit dar und finden sich vorzugsweise bei immunsupprimierten Patienten. Verschiedenartige RNA- und DNA-Viren konnten in Harnblasenproben gefunden werden. Gelegentlich kann eine Blasenbeteiligung im Rahmen einer Humanen-Papillomvirus- (HPV-)Infektion gefunden werden [1]. Neben HPV sind die am meisten identifizierten Viren: Adenoviren, Papovaviren, Herpes simplex Typ II, Herpes zoster und Zytomegalievirus [55, 79]. Eine Polyomavirusinfektion geht mit zytopathischen Veränderungen einher, die ein high-grade-Urothelkarzinom imitieren können und daher einen diagnostischen Fallstrick darstellen [95]. Trotz einer häufig zu findenden Virurie bei Patienten mit Virusinfekten, die systemisch sind oder andere Organe betreffen, sind klinisch relevante Virusinfekte der Harnblase und ableitenden Harnwege selten. Morphologische Arbeiten hierzu sind selten [43].

## Granulomatöse Zystitis

### Postinterventionelle granulomatöse Zystitis

Nach interventionellen Eingriffen zur Biopsie oder Resektion von Läsionen in den ableitenden Harnwegen kann eine granulomatöse Entzündung auftreten. Am häufigsten findet sich diese Form der Entzündung nach transurethralen Resektionen der Harnblase und der Prostata [103], die Häufigkeit steigt mit der Anzahl der chirurgischen Eingriffe.

*Mikroskopisch* finden sich Granulome mit palisadenartig von Epitheloidzellen und Lymphozyten umgebenen zentralen Nekrosen. Die Granulome können oval, länglich oder auch geschlängelt sein, oftmals mit einem prominenten Infiltrat von eosinophilen Granulozyten. Die häufig anzutreffenden mehrkernigen Riesenzellen sind vom ungeordneten Typ. Die Granulome können sich bis in die Muscularis propria erstrecken, gelegentlich kalzifizieren und narbige Veränderungen hervorrufen.

### Bacillus-Calmette-Guèrin- (BCG-)induzierte Zystitis

BCG sind attenuierte Tuberkelbazillen, die durch Instillation für die lokale Therapie von nichtinvasiven Urothelkarzinomen, insbesondere dem Carcinoma in situ verwendet werden [49].

*Mikroskopisch* zeigen sich Ähnlichkeiten mit der tuberkulösen Zystitis (s. u.). In der Lamina propria finden sich neben Ulzera Granulome aus Epitheloidzellen und mehrkernigen Riesenzellen mit umgebenden Lymphozyten (Abb. 15.8). Im Gegensatz zur tuberkulösen Zystitis finden sich jedoch keine käsigen Nekrosen in den Granulomen. Eine Ausdehnung der Entzündungsreaktion in den muskulären Anteil der Blasenwand (Muscularis propria) ist in der Regel nicht zu finden. Die granulomatöse Entzündungsreaktion zeigt die BCG-Aktivität an und ist ein wichtiger Indikator für das Ansprechen

auf die Tumortherapie, der genaue Wirkmechanismus hierfür ist jedoch noch unklar.

## Schistosomiasis (Bilharziose)

Die urogenitale Schistosomiasis (Bilharziose) ist eine parasitäre Erkrankung infolge einer Infektion mit Trematoden des Typs Schistosoma haematobium. Die Erkrankung ist weit verbreitet in den tropischen Gegenden Afrikas, dem mittleren Osten und dem südwestlichen Asien. Bevorzugt sind landwirtschaftliche Gebiete mit künstlichen Bewässerungssystemen. Die Infektionsrate wird weltweit 2012 auf 207 Millionen Menschen geschätzt, davon allein 85 % in Afrika. Etwa 700 Millionen Menschen in 74 Ländern sind einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt, jährlich versterben ca. 20.000 Menschen an dieser Erkrankung [61].

Im Wasser schwimmende Zerkarien dringen in Sekunden durch die Haut, wandern über die Blutgefäße durch Lunge und Leber und reifen innerhalb von 80–110 Tagen in postkapillären Venolen des Beckens und der Harnblase zu weiblichen und männlichen, 1,5 cm langen Würmern. Nach der Kopulation, bei der das Männchen das Weibchen in einer Bauchtasche aufnimmt („Pärchenegel"), produzieren die weiblichen Schistosomen während ihres 5- bis 10-jährigen Lebens täglich 300–3000 80–150 nm große Eier, von denen etwa 20 % in Urin oder Stuhl ausgeschieden und der Rest in den Geweben des Urogenitalsystems vor allem der Harnblase, der Ureteren und der Samenblasen abgelagert oder über den Blutstrom in andere Gewebe (Lunge, Kolon, Appendix, Leber etc.) verschleppt werden, in denen sie Mikroembolien und chronische Entzündungen hervorrufen, auch wenn die Mirazidien in der Eihülle innerhalb von 12 Tagen absterben und die Eier oft verkalken.

*Makroskopisch* ist die Blaseninnenwand vor allem in den aktiven Infektionsstadien durch flache polypoide Vorwölbungen deformiert, die darüber liegende teilweise erodierte Schleimhaut ist gerötet. Es bilden sich stecknadelkopfgroße, gelbliche Knötchen („Bilharzientuberkel") bis hin zu polypoiden Läsionen, die umgeben sind von hyperämischen Zonen, vorwiegend im Trigonum und der Blasenhinterwand. Diese Pseudopolypen bestehen aus zahlreichen abgelegten Eiern und können die Ureterostien oder die Urethramündung obstruieren oder zu Blutungen mit obstruierenden Blutkoageln und Anämie führen.

Im chronischen Stadium meist in der 2.–3. Lebensdekade finden sich sandartige, flache, gelbliche, granuläre Schleimhautveränderungen mit derben fibrosierten und vereinzelt verkalkten Arealen. Diese sandartigen Herde können verkalken und röntgenologisch eine kalzifizierte Blase mit einem dünnen Band submuköser Kalzifikationen verursachen. Tumorartige eihaltige Pseudopolypen können noch vorkommen, wenngleich deutlich seltener als bei der aktiven Form. Die Pseudopolypen im inaktiven Stadium sind meist fibrotisch oder ödematös/entzündlich.

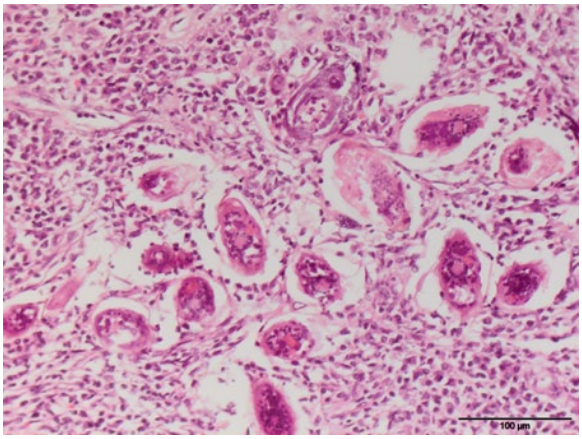



**Abb. 15.9** Bilharziose. In der Lamina propria gelegene Schistosomeneier mit umgebenden Eosinophilen

*Mikroskopisch* ist unter den Vorwölbungen ein ödematöses Granulationsgewebe mit Granulomen nachweisbar, die erwachsene Wurmpaare enthalten können. Daneben ist die Blasenwand durchsetzt von zahlreichen Wurmeiern, die von Infiltraten aus eosinophilen Granulozyten, Plasmazellen und Lymphozyten umgeben werden (Abb. 15.9). Das Urothel weist erhebliche Veränderungen von der einfachen Hyperplasie und der Cystitis cystica et glandularis über atypische Plattenepithelmetaplasien (sog. Leukoplakien) bis zu Dysplasien und drüsigen Metaplasien auf, deren Entstehung durch bakterielle Sekundärinfektionen begünstigt wird. Das untere und mittlere Ureterdrittel werden in gleicher Weise befallen.

Heute hat die Erkrankung eine gute Prognose, wenn die moderne Chemotherapie im Frühstadium besonders in Kindesalter einsetzt. Durch die Therapie abgetötete intravasale Würmer können jedoch „Wurmembolien" mit schweren lokalen Reaktionen verursachen, während lebende Würmer areaktiv in den Venen liegen, da sie wahrscheinlich Antigene des Wirtes inkorporieren und nicht als „fremd" erkannt werden. Hinzukommende bakterielle Infektionen können den Verlauf erheblich komplizieren. Ureterstenosen begünstigen Hydronephrosen und Pyelonephritiden, die dann schicksalsbestimmend werden. Chirurgische Eingriffe sind nur bei komplizierenden Läsionen oder Tumoren nötig [61]. Patienten mit einer Bilharziose erkranken häufiger an Harnblasenkarzinomen, meist Plattenepithelkarzinomen, gefolgt von Urothelkarzinomen und Adenokarzinomen [51].

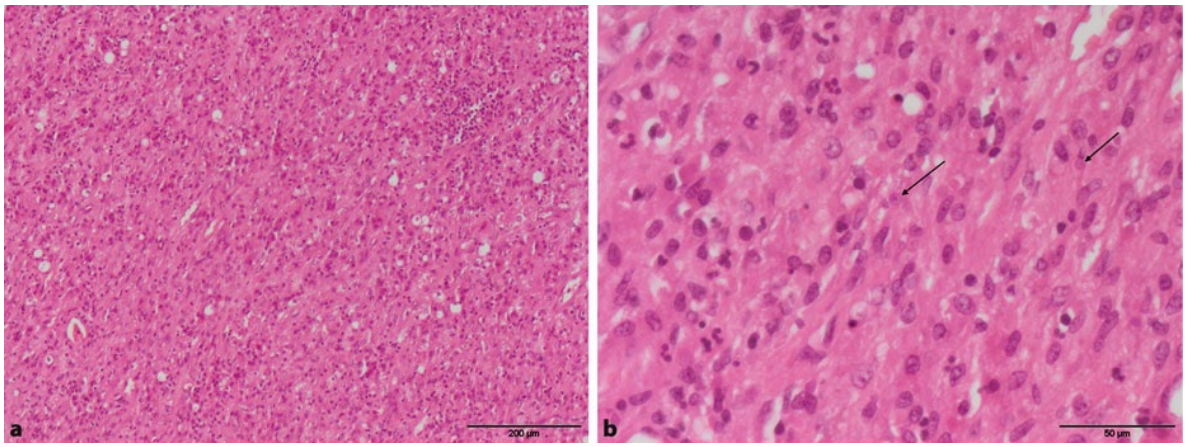



**Abb. 15.10a,b** Malakoplakie. **a** Zahlreiche Makrophagen mit eosinophilem granulärem Zytoplasma und exzentrischem Zellkern (von-Hansemann-Zellen). **b** Intrazytoplasmatische Einschlusskörperchen mit „zielscheibenartigem" Bild (*Pfeile*)

## Malakoplakie

Eine vorwiegend in der Harnblase, weniger im Ureter und im Nierenbecken, aber auch in anderen Bereichen des Organismus beobachtete, relativ seltene Entzündung. Der Häufigkeitsgipfel liegt in der 5–6. Lebensdekade [70].

Ätiopathogenetisch handelt es sich um die Folgen eines unvollständigen Abbaus bestimmter gramnegativer Bakterien der E.-coli-Gruppe infolge gestörter Makrophagenfunktionen mit Defekten lysosomaler Enzyme (Mangel an 3',5'-Guanosin-Monophosphat). Vermutet wird eine Störung der Mikrotubuli mit Beeinträchtigung der Bewegung der Lysosomen zu den Phagozytosevakuolen. Ablagerungen von Mineralien in den überladenen Phagosomen führen zu pathognomischen Michaelis-Gutmann-Körperchen [70].

*Makroskopisch* zeigen sich weiche gelbe, bis 4 cm große, plattenförmige Schleimhautvorwölbungen, die auch polypös erscheinen und dann mit einem Tumor verwechselt werden können.

*Mikroskopisch* finden sich dicht angeordnete große Makrophagen mit schaumigem, PAS-positivem Zytoplasma (von Hansemann-Zellen, immunhistochemisch CD68+) und charakteristischen, konzentrisch geschichteten 4–10 nm großen, runden, in der PAS-, Kossa- und Eisenfärbung positiv reagierenden Michaelis-Gutmann-Körperchen, die verkalkte Anteile nicht vollständig abgebauter gramnegativer Bakterien, vor allem E. coli enthalten (Abb. 15.10a,b) [105].

In einer frühen („prädiagnostischen") Phase kann das Bild mit Stromaödem und lymphoplasmazellulären Infiltraten uncharakteristisch sein. In der späten „fibrosierenden" Phase nehmen die Entzündungszellen ab, die Fibrose zu, Michaelis-Gutmann-Körper ermöglichen auch hier die Diagnose.

## Tuberkulöse Zystitis

Die Tuberkulose wird üblicherweise durch das Mycobacterium tuberculosis, selten auch durch Mycobacterium bovis ausgelöst. Isolierte Tuberkulosen der Nierenbecken, Ureteren oder der Harnblase ohne Nierenbeteiligung kommen wahrscheinlich nicht vor. Die Tuberkulose des Urogenitaltrakts ist eine postprimäre Tuberkulose, die vorzugsweise die Niere befällt und zumeist klinisch stumm verläuft. In alten Autopsiestudien fand sich, dass nur 50 % der Patienten mit einer Nierentuberkulose symptomatisch waren und nur 18 % klinisch diagnostiziert wurden [71]. Eine Schwächung des Immunsystems kann dann zu einer klinisch manifesten Tuberkulose der Nieren führen. Die zeitlich Latenz zwischen dem pulmonalen Infekt und einer klinisch manifesten Tuberkulose des Urogenitaltrakts beträgt im Mittel 22 Jahre (Range 1–46 Jahre) [36]. Nach der Reaktivierung von stummen Herden in der Niere schreitet die Infektion zumeist in einem singulären Herd voran und führt zu einer unilateralen Nierentuberkulose [37]. Die fortschreitende Entzündung findet dann Anschluss an das Nierenbecken, worüber schließlich die Mykobakterien den Ureter und die Harnblase erreichen. Die Infektion des Ureters und der Harnblase erfolgt somit in erster Linie kanalikulär. Eine urogenitale Tuberkulose findet sich in 2–20 % der Patienten mit einer Lungentuberkulose [36].

*Makroskopie:* Die Tuberkulose der ableitenden Harnwege kann unter folgenden Bildern auftreten:

- miliare Formen,
- ulzeröse Formen,
- Pyelitis, Ureteritis und Cystitis caseosa.

Wie in den Nieren sind bei Miliartuberkulosen zahlreiche hirsekorngroße, gelbliche Herde mit roten Randsäumen in Schleimhäuten und tiefen Wandschichten der ablei-

tenden Harnwege nachweisbar. Käsige Nekrosen führen oft zu Ulzerationen. Blasentuberkulosen beginnen häufig um die Ureterostien und dehnen sich dann auf das Trigonum aus. Die Pyelitis, Ureteritis und Cystitis caseosa sind seltene exsudative, sehr rasch verlaufende hämatogene Frühformen der Tuberkulose im Rahmen einer Späterstinfektion, die 9–17 Monate nach den Primärinfekten entstehen und bei denen eine hyperergische Reaktion vom Typ eines Arthus-Phänomens vorliegt. Dabei verkäsen sehr rasch die inneren Wandschichten der Nierenbecken, Ureteren und Harnblase in ihrer Gesamtheit. Narbige Fibrosen, die sich vor allem im Verlauf der tuberkulostatischen Therapie bilden, können Stenosen hervorrufen, unregelmäßige Wandverdickungen und Verfestigungen das Bild eines „Gänsegurgelureters" erzeugen.

*Mikroskopisch* besteht eine granulomatöse Entzündung aus Epitheloidzellen mit zentraler käsiger Nekrose, mehrkernigen Riesenzellen, Plasmazellen, Lymphozyten. Gelegentlich kann die käsige Nekrose fehlen. Neben den mikrobiologischen Nachweismethoden kann der Nachweis von säurefesten Stäbchen mittels der Ziehl-Neelsen-Färbung im histologischen Präparat gelingen oder mittels PCR im Frischgewebe bzw. Paraffineingebettetem Material.

Die Uretertuberkulose beeinflusst oft erheblich den Verlauf der Nierentuberkulose, wenn entzündliche Stenosen oder Obliterationen durch käsige nekrotische Massen auftreten und zur tuberkulösen Pyonephrose mit massiver Ausdehnung in die Nieren und zu tuberkulösen Kittnieren führen. Penetrationen in benachbarte Strukturen, Fistelbildungen oder Perforationen mit Peritonitis sind selten. Tuberkulosen der ableitenden Harnwege sprachen bisher gut auf die moderne Chemotherapie an. In den letzten Jahren wurden jedoch zunehmend häufiger Infektionen mit Mykobakterien beobachtet, die gegen die bisher üblichen Chemotherapeutika resistent sind [65].

## Xanthomatöse/ xanthogranulomatöse Zystitis

Es handelt sich um eine Entzündungsform, die in der Harnblase selten vorkommt und dort vorzugsweise am Blasendach lokalisiert ist [47]. Bis 2010 wurden weltweit 23 Fälle beschrieben [30] Die genaue Ursache ist nicht bekannt, in 75 % der Fälle ließen sich Urachusreste, Urachuszysten oder Urachusadenome finden, so dass ein Zusammenhang postuliert wird [11, 47]. Andere mögliche Ursachen sind immunologische Störungen, chronische Entzündungen oder eine abnormale Entzündungsreaktion auf einen Tumor [11, 47].

*Makroskopisch* findet sich eine knotige Raumforderung mit weißer bis gelber Schnittfläche, gelegentlich auch Nekrosen.

*Mikroskopisch* finden sich zahlreiche Makrophagen mit schaumigem oder vakuolisiertem Zytoplasma. Das Entzündungsinfiltrat aus Lymphozyten und Granulozyten kann variabel stark ausgeprägt sein. Besteht das Infiltrat ausschließlich aus Makrophagen, spricht man von einem Xanthom.

## Andere infektiöse Zystitiden

### Pilzzystitis

Pilzinfektionen der ableitenden Harnwege sind fast immer opportunistische Infektionen. Meist handelt es sich dabei um Candida (Soor), vereinzelt um Aspergillosen, Kryptokokkosen, Zygomykosen und bei generalisierter hämatogener Ausbreitung auch um Histoplasmosen und Blastomykosen [73]. Die Erreger können bei allgemeiner Abwehrschwäche mit Pilzsepsis renal ausgeschieden werden oder aufsteigend, z. B. über Katheter, zur Urozystitis führen. Die Infektion ist oftmals auf das Trigonum beschränkt.

*Makroskopisch* findet sich eine irreguläre leicht erhabene Mukosa mit scharf begrenzten weißen Plaques, die leicht bluten, wenn sie abgestreift werden. Ein diffuses Erythem ist gelegentlich vorhanden.

*Mikroskopisch* zeigt sich ein ulzeriertes Urothel mit unterlagernder akuter Entzündungsreaktion. Die typischen Pilzsporen und -hyphen finden sich im überlagernden Debris aus Fibrin und Granulozyten. Eine PAS- oder Grocott-Färbung erleichtert die Identifikation.

### Aktinomykose

Die Aktinomykose der Harnblase ist selten und findet sich bei direkter Ausbreitung einer Entzündung aus den Nachbarorganen wie der Tube oder dem Ovar. Eine Infektion kann sich auch deszendierend aus den ableitenden Harnwegen oder hämatogen manifestieren [4].

*Makroskopisch* ist die Harnblasenwand fokal oder diffus verdickt, gelegentlich kann auch eine lokalisierte Verdickung einen Harnblasentumor imitieren. Das Urothel ist meist ödematös und ulzeriert. Transmurale Nekrosen können zu einer Fistelbildung führen.

*Mikroskopisch* finden sich in der Lamina propria und der Harnblasenwand reichlich Granulationsgewebe und zahlreiche unterschiedlich große Abszesse. Pathognomonisch sind die Aktinomycesdrusen, die aus großen Bakterienagglomeraten bestehen. Für die Darstellung der Drusen ist eine PAS- oder Grocott-Färbung hilfreich.

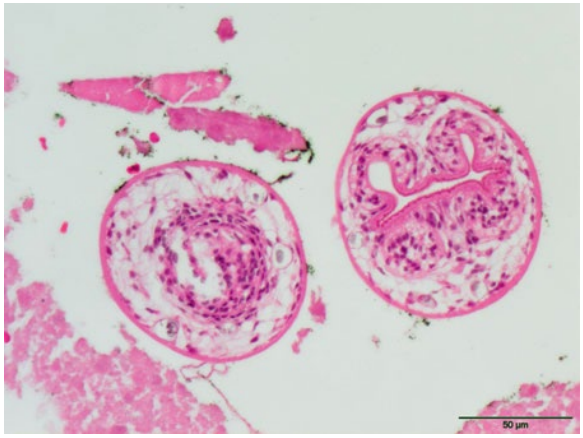


**Abb. 15.11** Echinokokkus. Im Zystenlumen gelegene Skolizes (Köpfe) mit darin gelegenem Hakenkranz

**Abb. 15.12** Cystitis cystica. Zystisch dilatierte Urothelnester in der Lamina propria mit eosinophilem Uromukoid

## Echinococcus granulosus (hydatidosus)

Zysten des Echinococcus granulosus können in nahezu allen Bereichen des Organismus auftreten. Im Urogenitalsystem werden sie in ca. 2–4 % der Echinokokkosen gefunden [33]. In der Harnblase sind sie Raritäten. Meist gehen sie von abdominellen Zysten aus, die sich auf die Harnblase ausdehnen. Die Zysten von E. granulosus sind ein- oder mehrkammerige, flüssigkeitsgefüllte Blasen (Hydatidenzysten). Die innere Schicht der Zyste ist eine Keimschicht, von der aus viele kleine Bläschen gebildet werden. Sie enthalten jeweils mehrere Kopfanlagen, die sog. Protoskolizes. Die Protoskolizes entstehen ab ca. 10–12 Monaten nach der Infektion, sind selbst infektiös und können wiederum Zysten bilden. Eine einzelne Zyste kann mehrere tausend Protoskolizes und mehrere Liter Flüssigkeit enthalten. Die äußere Membran der Zyste besteht aus einer azellulären, lamellären Membran; durch die Kompression des umgebenden Gewebes kann um diese Membran herum eine bindegewebige Perizyste entstehen.

*Makroskopisch* werden die bis 20 cm großen Zysten mit wasserklarem Inhalt außen von einer derben, bindegewebigen Membran begrenzt.

*Mikroskopisch* finden sich innen pathognomonische Chitinmembranen, Tochterzysten, (Proto-)Skolizes und Häkchen (Abb. 15.11).

Im Verlauf von Jahren bilden sich zunehmend größere Zysten, die asymptomatisch sein und/oder mechanisch bedingte Symptome oder Hämaturien verursachen können. Rupturen führen mitunter zu schweren, z. T. anaphylaktoiden Allgemeinreaktionen und verursachen weitere Ausbreitungen der Erreger.

## Metaplasien und nichtneoplastische proliferative Prozesse des Urothels

Veränderungen des Urothels mit Ausbildung von Zysten, drüsenartigen oder drüsigen Strukturen, die in drei, nicht selten gemeinsam und ineinander übergehenden Formen vorkommen [102]. Nach heutiger Vorstellung handelt es sich um die Folge proliferativer und metaplastischer Prozesse. Der in der Nomenklatur beibehaltene Entzündungsbegriff ist historisch zu verstehen, da diese Befunde meist gemeinsam mit Entzündungen auftreten, denen früher die entscheidende ätiopathogenetische Bedeutung zugeschrieben wurde.

### Cystitis cystica

Die Cystitis cystica entsteht offenbar durch eine zystische Dilatation der von-Brunn-Nester, die ein drüsenartiges Erscheinungsbild bietet. Dieser Befund kann in bis zu 60 % von konsekutiv untersuchten Harnblasen gefunden werden, häufig bei Erwachsenen, gelegentlich auch bei Kindern [46, 58, 123].

*Makroskopisch* finden sich bis zu 0,2–0,5 cm große, vereinzelt auch größere Zysten mit klarem, gelblichem bis bräunlichem Inhalt, die in größerer Zahl auftreten und in der Blase ein pflastersteinartiges Bild der Schleimhautoberfläche, im Ureter das Lumen einengende Strukturen bilden und vereinzelt mit Tumoren verwechselt werden können.

*Mikroskopisch* werden die Zysten von einem flachen bis kubischen Epithel ohne Atypien ausgekleidet ohne drüsige Differenzierung (Abb. 15.12). Gelegentlich können geringe Kernatypien gefunden werden. Im Lumen

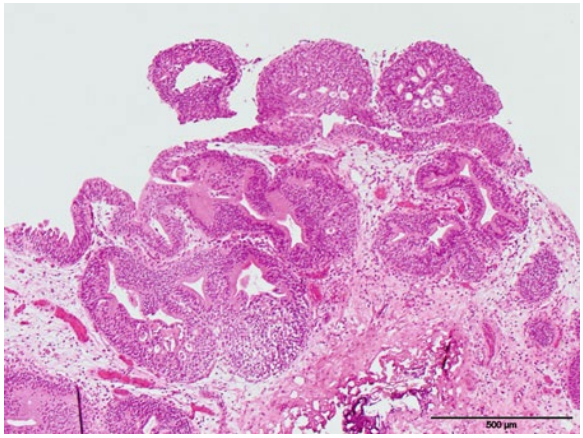


**Abb. 15.13** Cystitis glandularis, gewöhnlicher (typischer) Typ. Zystische Urothelnester, die von einem zylindrischen Epithel ausgekleidet sind

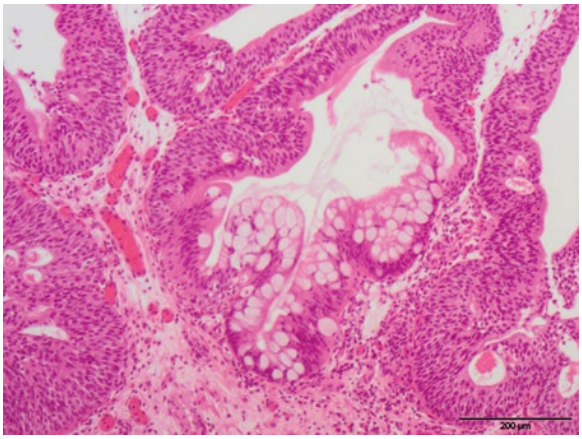


**Abb. 15.14** Intestinale Metaplasie (Cystitis glandularis vom intestinalen Typ). Urothelnester mit glandulärem Bild und Übergang in ein becherzellreiches Epithel, das an Kolonkrypten erinnert

kann sich strukturloses homogenes eosinophiles, PAS-positives Material (Uromukoid) anreichern.

Diese benigne Veränderung kann in Einzelfällen, wenn ggf. nur wenig oder fraglich repräsentatives Material vorhanden ist, Schwierigkeiten in der Unterscheidung von einem „nested-type" oder einem seltenen mikrozystischen Urothelkarzinom bereiten. Hilfreich in der Unterscheidung kann die Ausdehnung der Zysten, sein, die bei der Cystitis cystica in der Lamina propria eine gleichmäßige Ausdehnung zeigen und weniger ein infiltratives Bild. Eine Ausdehnung in die Muscularis propria ist bei der Cystitis cystica nicht beschrieben und deutet auf einen infiltrativen Prozess hin [21].

## Cystitis glandularis, gewöhnlicher (typischer) Typ

Wie bei der Cystitis, Ureteritis und Pyelitis cystica entsteht diese Form offenbar aus den von-Brunn-Nestern. Als Ursache wird eine Metaplasie des Urothels als Reaktion auf einen chronischen Entzündungsreiz angenommen. In einer Studie von konsekutiv untersuchten Harnblasen fand sich eine Häufigkeit von 71 % und war vorzugsweise im Trigonum lokalisiert. Diese Form findet sich gehäuft bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen und Dauerkatheterträgern [28]. Bei Kindern ist sie häufig die Ursache von ungewöhnlichen „Blasentumoren" [26, 123].

*Makroskopisch* liegt der gleiche Befund wie bei der Zystitis, Ureteritis und Pyelitis cystica vor.

*Mikroskopisch* werden die zystischen Hohlräume von kubischem bis zylindrischem Epithel mit meist basalständigen Kernen und hellem Zytoplasma ausgekleidet, das von einem unterschiedlich breiten Urothel umgeben wird (Abb. 15.13). Immunhistochemisch findet sich eine Expression von CK7 und eine Negativität von CK20 und CDX2, Letztere werden üblicherweise bei der intestinalen Metaplasie gefunden [107]. Das Zylinderepithel zeigt eine Expression des Muzins MUC 1 [59].

## Intestinale Metaplasie (Cystitis glandularis vom intestinalen Typ)

Die Ursache dieser Metaplasie ist unklar, oft tritt sie nach chronischen Entzündungen und Blasenextrophien, in Einzelfällen aber auch bei Neugeborenen mit sonst normaler Blase auf. Die Inzidenz beträgt ca. 0,1–0,9 % [25]. Im Urin wird bei ausgedehntem Befall Schleim ausgeschieden. In der älteren Literatur wird zwischen einer intestinalen Metaplasie und der Cystitis glandularis vom intestinalen Typ unterschieden, wobei die intestinale Metaplasie sich dahingehend unterscheidet, dass sich ein Zylinderepithel mit Becherzellen auch im Oberflächenepithel findet. In der neueren Literatur wird diese Unterscheidung jedoch nicht mehr regelmäßig verwendet und mehrheitlich als „intestinale Metaplasie" bezeichnet [21, 107].

*Makroskopisch* sind rötliche, flache, „fleischartige" oder polypoide Veränderungen erkennbar, die herdförmig auftreten oder die gesamte Schleimhaut befallen.

*Mikroskopisch* finden sich Urothelnester mit zahlreichen Becherzellen (Abb. 15.14), die ggf. auch Paneth-Zellen und neuroendokrine Zellen enthalten können. Zellatypien können auftreten, dann ist an einer kleinen

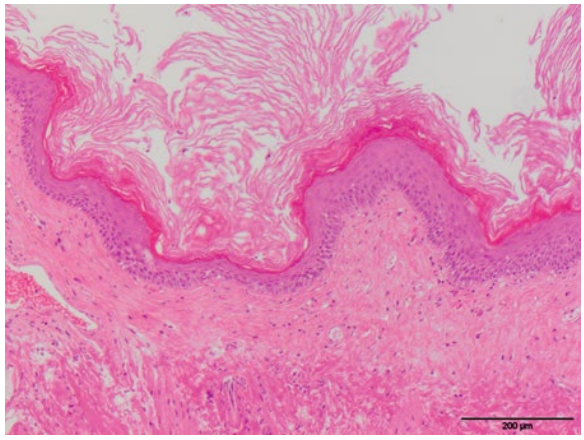


**Abb. 15.15** Keratinisierende Plattenepithelmetaplasie. Komplette Umwandlung des Urothels in ein verhornendes Plattenepithel mit ausgeprägter Orthokeratose und Abschilferung von Hornschuppen in das Blasenlumen

Biopsie die Abgrenzung von einem hochdifferenzierten Adenokarzinom nicht immer einfach. Immunhistochemisch zeigen die Zellen eine Expression von CK20 und CDX2 und eine Negativität für CK7, entsprechend dem Expressionsprofil von normaler Kolonmukosa. Im Gegensatz zur Cystitis glandularis vom gewöhnlichen Typ exprimiert das Zylinderepithel das Muzin MUC 5AC, nicht aber MUC 1, und die Becherzellen MUC 2 [59].

Spontane Rückbildungen sind bei den drei Formen bisher nicht beschrieben worden, eine Therapie ist allgemein bei der Cystitis cystica und Cystitis glandularis (typischer Typ) nicht notwendig. Bei der intestinalen Metaplasie ergeben sich Anhaltspunkte dafür, dass auf dem Boden des intestinalen Typs Adenokarzinome auftreten können [15, 66]. So konnte in einer Serie von 72 Adenokarzinomen der Harnblase in 32 % der Fälle auch eine intestinale Metaplasie gefunden werden. In längeren Verlaufsbeobachtungen von Patienten mit einer intestinalen Metaplasie konnte jedoch kein erhöhtes Karzinomrisiko gefunden werden [25, 102]. Molekulare Veränderungen, die eine Präkanzerose sicher belegen könnten, ließen sich bisher noch nicht nachweisen, jedoch sind erste Hinweise gefunden, die dafür sprechen, dass der intestinalen Metaplasie dennoch eine Rolle in der Karzinogenese zukommen könnte [75].

## Plattenepithelmetaplasien

Die Plattenepithelmetaplasie ist eine proliferative Läsion, bei der das Urothel durch ein geschichtetes Plattenepithel ersetzt wird. Die nichtkeratinisierende Form ist ein häufiger Befund im Bereich des Blasenbodens bei Frauen und hat nach bisheriger Kenntnis keinen Krankheitswert [92]. Die keratinisierende Form ist deutlich seltener, findet sich hingegen häufig bei der Bilharziose, neurogenen Blasenstörungen, Dauerkathetereinlagen, Blasenexstrophie oder schweren chronischen Zystitiden und ist häufiger bei Männern als bei Frauen zu finden [92].

*Makroskopisch* ist die Mukosa verdickt und weiß/grau-weiß mit Hyperämie und leichter Kontaktvulnerabilität.

*Mikroskopisch* findet sich ein unterschiedlich breites geschichtetes Plattenepithel mit oder ohne überkleidende Keratose (Abb. 15.15). Zytologische Atypien sind sehr selten, können aber in Form einer Dysplasie oder eines Carcinoma in situ auftreten.

Die keratinisierende Metaplasie geht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms einher und liegt noch höher, wenn Dysplasien vorhanden sind [88, 92]. Der Verlust des Transkriptionsfaktors FOXA1 in der keratinisierenden Metaplasie und in 80 % der Plattenepithelkarzinome der Harnblase scheint diesen Zusammenhang weiter zu belegen [27].

## Nichtneoplastische herdförmige proliferative Prozesse des Urothels (von Brunn)

Gruppen von Urothelzellen, die in der Lamina propria liegen und keinen Kontakt zur Oberflächenschleimhaut haben, werden als „von-Brunn-Nester“ bezeichnet. Diese Nester entstehen durch eine Invagination des Urothels, die auch noch Kontakt zum Oberflächenepithel haben können. Die Ätiologie ist unklar, ein Zusammenhang mit entzündlichen Veränderungen wird diskutiert [21]. Von-Brunn-Nester kommen regelhaft in der Harnblase vor und werden in allen Altersgruppen gefunden. Wenn die von-Brunn-Nester sehr zahlreich oder in tieferen Abschnitten der Lamina propria gelegen sind, kann gelegentlich die Abgrenzung gegenüber echten neoplastischen Prozessen Schwierigkeiten bereiten.

*Makroskopisch* kann ein tumorartiges Bild imponieren, meist sind sie makroskopisch jedoch nicht erkennbar.

*Mikroskopisch* zeigen sich scharf begrenzte runde Nester mit Urothelien ohne Atypien, die dem oberflächlichen Urothel benachbart liegen. Gelegentlich kann auch ein Lumen vorhanden sein, in dem sich eosinophiles Sekret finden kann. Alle im normalen Urothel vorkommenden Veränderungen wie Hyperplasien, Dysplasien oder seltener Plattenepithelmetaplasien können auch in von-Brunn-Nestern auftreten. Eine starke Proliferation oder eine Lage der von-Brunn-Nester in tiefe-

ren Anteilen der Lamina propria infolge einer tangentialen Schnittführung kann das Bild eines invertierten Papilloms, eines invertierten Karzinoms oder eines Urothelkarzinoms vom „nested type" imitieren. Nichtinvasive Karzinome (Carcinoma in situ) können sich auch in diese Zellnester ausdehnen. Eine sorgsame Durchmusterung nach Atypien und/oder einer desmoplastischen Stromareaktion ist zur Unterscheidung gegenüber einem invertierten/invasiven Urothelkarzinom hilfreich. Die Abgrenzung gegenüber dem Urothelkarzinom vom „nested type" ist schwierig; von-Brunn-Nester sind üblicherweise größer, haben reguläre Konturen und weitere Abstände zueinander als die Nester des Nested-type-Urothelkarzinoms. Eine Unterscheidung mit immunhistochemischer Darstellung von Ki-67, p53, p27 oder CK20 hat sich als wenig hilfreich erwiesen, so dass die konventionell histologischen Kriterien von besonderer Bedeutung sind [115].

## Literatur


1. Agliano AM, Gazzaniga P, Cervigni M, Gradilone A, Napolitano M, Pastore LI, Manzari V, Frati L, Vecchione A (1994) Detection of human papillomavirus type 16 DNA sequences in paraffin-embedded tissues from the female urinary tract. Urol Int 52:208–212
2. Ahlstrand C, Tiselius HG (1990) Recurrences during a 10-year follow-up after first renal stone episode. Urol Res 18:397–399
3. Hazmi AH, Dreux S, Delezoide AL, Dommergues M, Lortat-Jacob S, Oury JF, El Ghoneimi A, Muller F (2012) Outcome of prenatally detected bilateral higher urinary tract obstruction or megacystis: sex-related study on a series of 709 cases. Prenat Diagn 32:649–654
4. Al Kadhi S, Venkiteswaran KP, Al Ansari A, Shamsudini A, Al Bozom I, Kiliyanni AS (2007) Primary vesical actinomycosis: a case report and literature review. Int J Urol 14:969–971
5. Alexander RE, Kum JB, Idrees M (2012) Bladder diverticulum: clinicopathologic spectrum in pediatric patients. Pediatr Dev Pathol 15:281–285
6. Alonso A, Ikinger U, Kartenbeck J (2009) Staining patterns of keratins in the human urinary tract. Histol Histopathol 24:1425–1437
7. Aydin A, Ucak R, Karakok M, Guldur ME, Kocer NE (2002) Vascular plexus is a differentation criterion for muscularis mucosa from muscularis propria in small biopsies and transurethral resection materials of urinary bladder? Int Urol Nephrol 34:315–319
8. Balaji KC, Menon M (1997) Mechanism of stone formation. Urol Clin North Am 24:1–11
9. Barber BR, Weber MA, Bockenhauer D, Hiorns MP, McHugh K (2011) Postmortem MRI of bladder agenesis. Pediatr Radiol 41:110–112
10. Bartoletti R, Cai T, Mondaini N, Melone F, Travaglini F, Carini M, Rizzo M (2007) Epidemiology and risk factors in urolithiasis. Urol Int 79(Suppl 1):3–7
11. Bates AW, Fegan AW, Baithun SI (1998) Xanthogranulomatous cystitis associated with malignant neoplasms of the bladder. Histopathology 33:212–215
12. Berney DM, Thompson I, Sheaff M, Baithun SI (1996) Alkaline encrusted cystitis associated with malakoplakia. Histopathology 28:253–256
13. Bovio IM, Al Quran SZ, Rosser CJ, Algood CB, Drew PA, Allan RW (2010) Smoothelin immunohistochemistry is a useful adjunct for assessing muscularis propria invasion in bladder carcinoma. Histopathology 56:951–956
14. Brinkmann OA, Hertle L (2000) Pathogenese der interstitiellen Zystitis – viele Hypothesen, aber Entstehung weiter unklar. Urologe A 39:520–526
15. Bullock PS, Thoni DE, Murphy WM (1987) The significance of colonic mucosa (intestinal metaplasia) involving the urinary tract. Cancer 59:2086–2090
16. Buse S, Lynch TH, Martinez-Pineiro L, Plas E, Serafetinides E, Turkeri L, Santucci RA, Sauerland S, Hohenfellner M (2005) Verletzungen der ableitenden Harnwege bei polytraumatisierten Patienten. Unfallchirurg 108:821–828
17. Caso J, Qin D, Sexton WJ (2010) Eosinophilic cystitis following immediate post-resection intravesical instillation of mitomycin-C. Can J Urol 17:5223–5225
18. Cheng L, Lopez-Beltran A, Bostwick DG (2012) Inflammatory and infectious conditions. In: Bladder pathology. Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, S 17–44
19. Cheng L, Lopez-Beltran A, Bostwick DG (2012) Normal anatomy and histology. In: Bladder pathology. Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, S 1–16
20. Cheng L, Lopez-Beltran A, Bostwick DG (2012) Treatment effects. In: Bladder pathology. Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, S 507–523
21. Cheng L, Lopez-Beltran A, Bostwick DG (2012) Urothelial metaplasia and hyperplasia. In: Bladder pathology. Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, S 45–70
22. Choe JM, Kirkemo AK, Sirls LT (1995) Intravesical thiotepa-induced eosinophilic cystitis. Urology 46:729–731
23. Chu PG, Weiss LM (2002) Keratin expression in human tissues and neoplasms. Histopathology 40:403–439
24. Coker AM, Allshouse MJ, Koyle MA (2008) Complete duplication of bladder and urethra in a sagittal plane in a male infant: case report and literature review. J Pediatr Urol 4:255–259
25. Corica FA, Husmann DA, Churchill BM, Young RH, Pacelli A, Lopez-Beltran A, Bostwick DG (1997) Intestinal metaplasia is not a strong risk factor for bladder cancer: study of 53 cases with long-term follow-up. Urology 50:427–431

26. DeFoor W, Minevich E, Sheldon C (2002) Unusual bladder masses in children. Urology 60:911
27. DeGraff DJ, Clark PE, Cates JM, Yamashita H, Robinson VL, Yu X, Smolkin ME, Chang SS, Cookson MS, Herrick MK, Shariat SF, Steinberg GD, Frierson HF, Wu XR, Theodorescu D, Matusik RJ (2012) Loss of the urothelial differentiation marker FOXA1 is associated with high grade, late stage bladder cancer and increased tumor proliferation. PLoS One 7:e36669
28. Delnay KM, Stonehill WH, Goldman H, Jukkola AF, Dmochowski RR (1999) Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter. J Urol 161:1106–1108
29. Domingue GJ, Ghoniem GM, Bost KL, Fermin C, Human LG (1995) Dormant microbes in interstitial cystitis. J Urol 153:1321–1326
30. Ekici S, Dogan EI, Ruacan S, Midi A (2010) Xanthogranulomatous cystitis: a challenging imitator of bladder cancer. ScientificWorldJournal 10:1169–1173
31. Elbadawi A (1997) Interstitial cystitis: a critique of current concepts with a new proposal for pathologic diagnosis and pathogenesis. Urology 49:14–40
32. Fajardo LF, Berthrong M (1978) Radiation injury in surgical pathology. Part I. Am J Surg Pathol 2:159–199
33. Feki W, Ghozzi S, Khiari R, Ghorbel J, Elarbi H, Khouni H, Ben Rais N (2008) Multiple unusual locations of hydatid cysts including bladder, psoas muscle and liver. Parasitol Int 57:83–86
34. Fernandes ET, Manivel JC, Reddy PK, Ercole CJ (1996) Cyclophosphamide associated bladder cancer – a highly aggressive disease: analysis of 12 cases. J Urol 156:1931–1933
35. Fetissof F, Dubois MP, Arbeille-Brassart B, Lanson Y, Boivin F, Jobard P (1983) Endocrine cells in the prostate gland, urothelium and Brenner tumors. Immunohistological and ultrastructural studies. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol 42:53–64
36. Figueiredo AA, Lucon AM (2008) Urogenital tuberculosis: update and review of 8961 cases from the world literature. Rev Urol 10:207–217
37. Figueiredo AA, Lucon AM, Junior RF, Srougi M (2008) Epidemiology of urogenital tuberculosis worldwide. Int J Urol 15:827–832
38. Foxman B (2002) Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med 113(Suppl 1A):5S–13S
39. Francis RS, Shackelford GD (1974) Cyclophosphamide cystitis with bladder wall calcification. J Can Assoc Radiol 25:324–326
40. Gaisa NT, Braunschweig T, Reimer N, Bornemann J, Eltze E, Siegert S, Toma M, Villa L, Hartmann A, Knuechel R (2011) Different immunohistochemical and ultrastructural phenotypes of squamous differentiation in bladder cancer. Virchows Arch 458:301–312
41. Galli SJ (1993) New concepts about the mast cell. N Engl J Med 328:257–265
42. Gillenwater JY, Wein AJ (1988) Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28–29, 1987. J Urol 140:203–206
43. Hanash KA, Pool TL (1970) Interstitial and hemorrhagic cystitis: viral, bacterial and fungal studies. J Urol 104:705–706
44. Hang L, Wullt B, Shen Z, Karpman D, Svanborg C (1998) Cytokine repertoire of epithelial cells lining the human urinary tract. J Urol 159:2185–2192
45. Hanno PM, Landis JR, Matthews-Cook Y, Kusek J, Nyberg L, Jr. (1999) The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database study. J Urol 161:553–557
46. Harik LR, O'Toole KM (2012) Nonneoplastic lesions of the prostate and bladder. Arch Pathol Lab Med 136:721–734
47. Hayashi N, Wada T, Kiyota H, Ueda M, Oishi Y (2003) Xanthogranulomatous cystitis. Int J Urol 10:498–500
48. Hellstrom HR, Davis BK, Shonnard JW (1979) Eosinophilic cystitis. A study of 16 cases. Am J Clin Pathol 72:777–784
49. Hendricksen K, Witjes JA (2007) Current strategies for first and second line intravesical therapy for nonmuscle invasive bladder cancer. Curr Opin Urol 17:352–357
50. Hesse A, Brandle E, Wilbert D, Kohrmann KU, Alken P (2003) Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. Eur Urol 44:709–713
51. Heyns CF, van der MA (2008) Bladder cancer in Africa. Can J Urol 15:3899–3908
52. Hietala SO, Winblad B, Hassler O (1975) Vascular and morphological changes in the urinary bladder wall after irradiation. Int Urol Nephrol 7:119–129
53. Hill GS (1989) Uropathology. Churchill Livingstone, New York
54. Hinev A, Anakievski D, Krasnaliev I (2010) Gangrenous cystitis: report of a case and review of the literature. Urol Int 85:479–481
55. Hofland CA, Eron LJ, Washecka RM (2004) Hemorrhagic adenovirus cystitis after renal transplantation. Transplant Proc 36:3025–3027
56. Hohenfellner M, Nunes L, Schmidt RA, Lampel A, Thuroff JW, Tanagho EA (1992) Interstitial cystitis: increased sympathetic innervation and related neuropeptide synthesis. J Urol 147:587–591
57. Hunner GL (1915) A rare type of bladder ulcer in women: report of cases. Boston Med Surg J 172:660–664
58. Ito N, Hirose M, Shirai T, Tsuda H, Nakanishi K, Fukushima S (1981) Lesions of the urinary bladder epithelium in 125 autopsy cases. Acta Pathol Jpn 31:545–557

59. Jankovic VL, Katic V, Hattori T, Kushima R, Marjanovic G, Stefanovic V (2007) Differences in the expression of mucins in various forms of cystitis glandularis. Pathol Res Pract 203:653–658
60. Keay SK, Warren JW (2002) Is interstitial cystitis an infectious disease? Int J Antimicrob Agents 19:480–483
61. Khalaf I, Shokeir A, Shalaby M (2012) Urologic complications of genitourinary schistosomiasis. World J Urol 30:31–38
62. Kliesch S (2000) Epidemiologie der interstitiellen Zystitis. Urologe A 39:527–529
63. Knight A, Askling J, Granath F, Sparen P, Ekbom A (2004) Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. Ann Rheum Dis 63:1307–1311
64. Larsen MS, Mortensen S, Nordling J, Horn T (2008) Quantifying mast cells in bladder pain syndrome by immunohistochemical analysis. BJU Int 102:204–207
65. Lenk S, Schroeder J (2001) Genitourinary tuberculosis. Curr Opin Urol 11:93–98
66. Lin JI, Yong HS, Tseng CH, Marsidi PS, Choy C, Pilloff B (1980) Diffuse cystitis glandularis. Associated with adenocarcinomatous change. Urology 15:411–415
67. Long ED, Shepherd RT (1983) The incidence and significance of vaginal metaplasia of the bladder trigone in adult women. Br J Urol 55:189–194
68. Lopez-Beltran A (1999) Bladder treatment. Immunotherapy and chemotherapy. Urol Clin North Am 26:535–554
69. Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, Anscher MS (1995) The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:1257–1280
70. McClure J (1983) Malakoplakia. J Pathol 140:275–330
71. Medlar EM, Spain DM, Holliday RW (1949) Post-mortem compared with clinical diagnosis of genito-urinary tuberculosis in adult males. J Urol 61:1078–1088
72. Meria P, Desgrippes A, Arfi C, Le Duc A (1998) Encrusted cystitis and pyelitis. J Urol 160:3–9
73. Mlinaric-Missoni E, Lipozencic J, Marinovic-Kulisic S, Mlinaric-Dzepina A (2004) Fungal infections of urogenital system. Acta Dermatovenerol Croat 12:77–83
74. Møller JC, Skriver E, Olsen S, Maunsbach AB (1984) Ultrastructural analysis of human proximal tubules and cortical interstitium in chronic renal disease (hydronephrosis). Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 402:209–237
75. Morton MJ, Zhang S, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Eble JN, Montironi R, Sung MT, Tan PH, Zheng S, Zhou H, Cheng L (2007) Telomere shortening and chromosomal abnormalities in intestinal metaplasia of the urinary bladder. Clin Cancer Res 13:6232–6236
76. Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ (2004) Tumors of the Urinary Bladder. In: Atlas of tumor pathology, 4th series, Fascicle 1: Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, S 241–343
77. Nickel JC (2000) Interstitial cystitis. Etiology, diagnosis, and treatment. Can Fam Physician 46:2430–2440
78. Oberpenning F, van Ophoven A, Herwig R, Piechota HJ (2000) Diagnostik der interstitiellen Zystitis. Urologe A 39:530–534
79. Paduch DA (2007) Viral lower urinary tract infections. Curr Urol Rep 8:324–335
80. Paner GP, Brown JG, Lapetino S, Nese N, Gupta R, Shen SS, Hansel DE, Amin MB (2010) Diagnostic use of antibody to smoothelin in the recognition of muscularis propria in transurethral resection of urinary bladder tumor (TURBT) specimens. Am J Surg Pathol 34:792–799
81. Pang X, Marchand J, Sant GR, Kream RM, Theoharides TC (1995) Increased number of substance P positive nerve fibres in interstitial cystitis. Br J Urol 75:744–750
82. Parsons JK, Kurth K, Sant GR (2007) Epidemiologic issues in interstitial cystitis. Urology 69:5–8
83. Peeker R, Enerback L, Fall M, Aldenborg F (2000) Recruitment, distribution and phenotypes of mast cells in interstitial cystitis. J Urol 163:1009–1015
84. Peterson NE (1985) Eosinophilic cystitis. Urology 26:167–169
85. Piper W (2013) Krankheiten der Nieren und ableitenden Harnwege. In: Piper W (Hrsg) Innere Medizin, 2. Aufl. Springer, Berlin, S 317–321
86. Popov Z, Gil-Diez-De-Medina S, Ravery V, Hoznek A, Bastuji-Garin S, Lefrere-Belda MA, Abbou CC, Chopin DK (2004) Prognostic value of EGF receptor and tumor cell proliferation in bladder cancer: therapeutic implications. Urol Oncol 22:93–101
87. Quint HJ, Drach GW, Rappaport WD, Hoffmann CJ (1992) Emphysematous cystitis: a review of the spectrum of disease. J Urol 147:134–137
88. Rausch S, Lotan Y, Youssef RF (2014) Squamous cell carcinogenesis and squamous cell carcinoma of the urinary bladder: A contemporary review with focus on nonbilharzial squamous cell carcinoma. Urol Oncol 32:e11–16
89. Ronald A (2002) The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. Am J Med 113(Suppl 1A):14S–19S
90. Rubin L, Pincus MB (1974) Eosinophilic cystitis: the relationship of allergy in the urinary tract to eosinophilic cystitis and the pathophysiology of eosinophilia. J Urol 112:457–460
91. Saito K, Kawakami S, Okada Y, Takazawa R, Koga F, Kageyama Y, Kihara K (2006) Spatial and isoform specific p63 expression in the male human urogenital tract. J Urol 176:2268–2273
92. Samaratunga H, Martignoni G, Egevad L, Delahunt B (2013) Premalignant lesions of the urinary bladder. Pathology 45:243–250

93. Sant GR, Kempuraj D, Marchand JE, Theoharides TC (2007) The mast cell in interstitial cystitis: role in pathophysiology and pathogenesis. Urology 69:34–40
94. Sarma KP (1970) On the nature of cystitis follicularis. J Urol 104:709–714
95. Seftel AD, Matthews LA, Smith MC, Willis J (1996) Polyomavirus mimicking high grade transitional cell carcinoma. J Urol 156:1764
96. Sheinfeld J, Reuter VE, Sarkis AS, Cordon-Cardo C (1992) Blood group antigens in normal and neoplastic urothelium. J Cell Biochem Suppl 16I:50–55
97. Shewakramani S, Reed KC (2011) Genitourinary trauma. Emerg Med Clin North Am 29:501–518
98. Shortliffe LM, McCue JD (2002) Urinary tract infection at the age extremes: pediatrics and geriatrics. Am J Med 113(Suppl 1A):55S–66S
99. Siddiqui A, Melamed MR, Abbi R, Ahmed T (1996) Mucinous (colloid) carcinoma of urinary bladder following long-term cyclophosphamide therapy for Waldenstrom's macroglobulinemia. Am J Surg Pathol 20:500–504
100. Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A (2003) Prospective study on the efficacy of a selective treatment and risk factors for relapse in recurrent calcium oxalate stone patients. Eur Urol 44:467–474
101. Sigal SH, Tomaszewski JE, Brooks JJ, Wein A, LiVolsi VA (1991) Carcinosarcoma of bladder following long-term cyclophosphamide therapy. Arch Pathol Lab Med 115:1049–1051
102. Smith AK, Hansel DE, Jones JS (2008) Role of cystitis cystica et glandularis and intestinal metaplasia in development of bladder carcinoma. Urology 71:915–918
103. Spagnolo DV, Waring PM (1986) Bladder granulomata after bladder surgery. Am J Clin Pathol 86:430–437
104. Stein JP, Skinner EC, Boyd SD, Skinner DG (1993) Squamous cell carcinoma of the bladder associated with cyclophosphamide therapy for Wegener's granulomatosis: a report of 2 cases. J Urol 149:588–589
105. Stevens S, McClure J (1982) The histochemical features of the Michaelis-Gutmann body and a consideration of the pathophysiological mechanisms of its formation. J Pathol 137:119–127
106. Stillwell TJ, Benson RC Jr. (1988) Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. A review of 100 patients. Cancer 61:451–457
107. Sung MT, Lopez-Beltran A, Eble JN, MacLennan GT, Tan PH, Montironi R, Jones TD, Ulbright TM, Blair JE, Cheng L (2006) Divergent pathway of intestinal metaplasia and cystitis glandularis of the urinary bladder. Mod Pathol 19:1395–1401
108. Tanguay C, Harvey I, Houde M, Srigley JR, Tetu B (2003) Leiomyosarcoma of urinary bladder following cyclophosphamide therapy: report of two cases. Mod Pathol 16:512–514
109. Teo JK, Poh BK, Ng FC (2010) Ureteral diverticulosis. Singapore Med J 51:e161–e162
110. Tezval H, Tezval M, von Klot C, Herrmann TR, Dresing K, Jonas U, Burchardt M (2007) Urinary tract injuries in patients with multiple trauma. World J Urol 25:177–184
111. Theoharides TC, Kempuraj D, Sant GR (2001) Mast cell involvement in interstitial cystitis: a review of human and experimental evidence. Urology 57:47–55
112. Thomas AA, Lane BR, Thomas AZ, Remer EM, Campbell SC, Shoskes DA (2007) Emphysematous cystitis: a review of 135 cases. BJU Int 100:17–20
113. Trottmann M, Tritschler S, Graser A, Strittmatter F, Becker A, Haseke N, Stief CG (2007) Injuries of the renal pelvis and ureter. Diagnosis and management. Urologe A 46:927–934
114. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, Elneil S, Fall M, Hohlbrugger G, Irwin P, Mortensen S, van Ophoven A, Osborne JL, Peeker R, Richter B, Riedl C, Sairanen J, Tinzl M, Wyndaele JJ (2008) Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. Eur Urol 53:60–67
115. Volmar KE, Chan TY, De Marzo AM, Epstein JI (2003) Florid von Brunn nests mimicking urothelial carcinoma: a morphologic and immunohistochemical comparison to the nested variant of urothelial carcinoma. Am J Surg Pathol 27:1243–1252
116. Walb D (2008) Nephrolithiasis und Nephrokalzinose, obstruktive Nephropathie. In: Kuhlmann U, Walb D, Böhler J, Luft FC (Hrsg) Nephrologie. Thieme, Stuttgart, S 461–486
117. Wall RL, Clausen KP (1975) Carcinoma of the urinary bladder in patients receiving cyclophosphamide. N Engl J Med 293:271–273
118. Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA (1986) Campbell's Urology, 5. Aufl. Saunders, Philadelphia
119. Warne SA, Hiorns MP, Curry J, Mushtaq I (2011) Understanding cloacal anomalies. Arch Dis Child 96:1072–1076
120. Warren JW, Horne LM, Hebel JR, Marvel RP, Keay SK, Chai TC (2000) Pilot study of sequential oral antibiotics for the treatment of interstitial cystitis. J Urol 163:1685–1688
121. Warren JW, Keay SK (2002) Interstitial cystitis. Curr Opin Urol 12:69–74
122. Weaver MG, Abdul-Karim FW (1990) The prevalence and character of the muscularis mucosae of the human urinary bladder. Histopathology 17:563–566
123. Wiener DP, Koss LG, Sablay B, Freed SZ (1979) The prevalence and significance of Brunn's nests, cystitis cystica and squamous metaplasia in normal bladders. J Urol 122:317–321
124. Wu XR, Kong XP, Pellicer A, Kreibich G, Sun TT (2009) Uroplakins in urothelial biology, function, and disease. Kidney Int 75:1153–1165
125. Yamada T, Murayama T, Mita H, Akiyama K (2000) Subtypes of bladder mast cells in interstitial cystitis. Int J Urol 7:292–297

Kapitel 16

# Tumoren und tumorartige Veränderungen der Harnblase

16

*A. Agaimy, S. Bertz, A. Hartmann, S. Minner, G. Sauter*

## Inhalt


Klassifikation und Einteilung von Harnblasenkarzinomen ..... 524

Einteilung der Tumoren und Dysplasien ..... 524

*Normales Urothel* ..... 526

*Flache Hyperplasie* ..... 526

*Papilläre Hyperplasie* ..... 526

*Reaktive Atypie* ..... 526

*Atypie unklarer Bedeutung (keine eindeutige Dysplasie)* ..... 526

*Dysplasie* ..... 527

*Carcinoma in situ (CIS)* ..... 527

Nichtinvasive papilläre urotheliale Läsionen ..... 528

*Urothelpapillom* ..... 528

*Papilläre Urothelneoplasie von niedrigem Malignitätspotenzial (PUNLMP)* ..... 529

Urothelkarzinom ..... 529

Nichtinvasives papilläres Urothelkarzinom („low grade“) ..... 531

Nichtinvasives papilläres Urothelkarzinom („high grade“) ..... 532

Immunhistochemische Untersuchungen bei nichtinvasiven Urothelneoplasien ..... 532

Diagnostische Schwierigkeiten bei nichtinvasiven Urothelneoplasien ..... 533

Invasives Urothelkarzinom ..... 535

Urothelkarzinom im Blasendivertikel ..... 538

Subtypen des Urothelkarzinoms ..... 538

Urothelkarzinom mit plattenepithelialer Differenzierung ..... 539

Urothelkarzinom mit glandulärer Differenzierung ..... 539

Urothelkarzinom mit villoglandulärer Differenzierung ..... 540

Urothelkarzinom, nestartige („nested“) Variante ..... 540

Urothelkarzinom, mikrozystische Variante ..... 541

Urothelkarzinom, mikropapilläre Variante ..... 541

Urothelkarzinom, plasmazytoide (lymphomartige) Variante ..... 542

Urothelkarzinom, lymphoepitheliomähnliche Variante ..... 542

Urothelkarzinom, sarkomatoide Variante ..... 543

Urothelkarzinom mit synzytiotrophoblastärer Differenzierung ..... 544

Urothelkarzinom, undifferenziert mit osteoklastären Riesenzellen ..... 544

Urothelkarzinom mit pleomorphen Riesenzellen ..... 546

Urothelkarzinom, klarzellige (glykogenreiche) Variante ..... 546

Urothelkarzinom, lipoidzellige Variante ..... 547

Urothelkarzinom, invertierte (invertiertes papillomähnliche) Variante ..... 547

Sehr seltene Varianten des Urothelkarzinoms ..... 548

Plattenepitheliale Neoplasien ..... 548


K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_16, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Plattenepithelkarzinom ..... 548
Verruköses Plattenepithelkarzinom ..... 549
Glanduläre Neoplasien ..... 550
Adenokarzinom, nicht anderweitig klassifiziert (NOS) ..... 550
Adenokarzinom, enterischer (intestinaler) Typ ..... 551
Muzinöses Adenokarzinom („colloid type") ..... 551
Siegelringzellkarzinom ..... 551
Adenokarzinom, hepatoide Variante ..... 552
Klarzellige Variante des Adenokarzinoms (mesonephrisches Karzinom) ..... 553
Urachusneoplasien ..... 553
Urachuskarzinom ..... 553
Nichturotheliale Neoplasien und tumorartige Veränderungen ..... 554
Gutartige nichtepitheliale Neoplasien ..... 554
*Leiomyom* ..... 554
*Rhabdomyom* ..... 555
*Benigne periphere Nervenscheidentumoren* ..... 555
*Andere gutartige, mesenchymale Neoplasien* ..... 555
Bösartige nichtepitheliale Neoplasien ..... 555
*Leiomyosarkom* ..... 555
*Rhabdomyosarkom* ..... 556
*Undifferenziertes Sarkom/malignes fibröses Histiozytom* ..... 557
*Malignes Melanom* ..... 557
Hämatolymphoide Neoplasien ..... 558
*Maligne Lymphome* ..... 558
*Plasmozytom* ..... 558
*Leukämische Manifestationen* ..... 558
Neuroendokrine Neoplasien ..... 558
*Schlecht differenzierte neuroendokrine Neoplasien* ..... 558
*Paragangliom* ..... 560
*Andere seltene maligne nichtepitheliale Neoplasien* ..... 561
*Metastasen* ..... 561
*Tumorähnliche Veränderungen* ..... 561
Benigne (reaktive) und intermediäre (neoplastische) myofibroblastische Läsionen ..... 562
*Pseudosarkomatöse Stromareaktionen* ..... 562
*Nephrogene Läsionen* ..... 565
*Condyloma acuminatum* ..... 565
*Endometriose* ..... 565
*Endozervikose* ..... 565
Literatur ..... 566

16

## Klassifikation und Einteilung von Harnblasenkarzinomen

Nierenbecken, Harnleiter und Harnblase sind histologisch gleichartig aufgebaut und bilden gleichartige Tumoren. Die wenigen lokalen Besonderheiten der verschiedenen Regionen werden besonders hervorgehoben, und der Urethra wird ein eigenes Kapitel gewidmet.

## Einteilung der Tumoren und Dysplasien

Die Tumoren der ableitenden Harnwege lassen sich nach ihrer Histologie und aus praktischen Gesichtspunkten wie folgt einteilen (s. auch Tab. 16.1):

- Urotheliale Neoplasien
- Plattenepitheliale Neoplasien
- Adenomatöse Neoplasien
- Neuroendokrine Neoplasien
- Seltene epitheliale Neoplasien
- Nichtepitheliale Neoplasien
- Tumorartige Veränderungen

Die Einteilung dysplastischer Urothelveränderungen ist schwierig, da die Diagnose einer hohen Interobserver-

**Tab. 16.1** Klassifikation der Tumoren der Harnwege nach WHO 2004 [39]

| Tumor | ICD-O |
|---|---|
| *Urotheliale Tumoren* | |
| Invasives Urothelkarzinom | 8120/3 |
| – Mit plattenepithelialer Differenzierung | |
| – Mit glandulärer Differenzierung | |
| – Mit trophoblastärer Differenzierung | |
| – Nested | |
| – Mikrozystisch | |
| – Mikropapillär | 8131/3 |
| – Lymphoepitheliomähnlich | 8082/3 |
| – Lymphomähnlich | |
| – Plasmazytoid | |
| – Sarkomatoid | 8122/3 |
| – Mit Riesenzellen | 8031/3 |
| – Undifferenziert | 8020/3 |
| Nichtinvasive urotheliale Neoplasien | |
| – Urotheliales Carcinoma in situ | 8120/2 |
| – Nichtinvasives papilläres Urothelkarzinom, „high grade“ | 8130/23 |
| – Nichtinvasives papilläres Urothelkarzinom, „low grade“ | 8130/21 |
| – Nichtinvasive papilläre Neoplasie mit niedrigem Malignitätspotenzial | 8130/1 |
| – Urothelpapillom | 8120/0 |
| – Invertiertes Urothelpapillom | 8121/0 |
| *Plattenepitheliale Neoplasien* | |
| Plattenepithelkarzinom | 8070/3 |
| Verruköses Karzinom | 8051/3 |
| Plattenepithelpapillom | 8052/0 |
| *Glanduläre Neoplasien* | |
| Adenokarzinom | 8140/3 |
| Enterisch | |
| Muzinös | 8480/3 |
| Siegelringzellig | 8490/3 |
| Klarzellig | 8310/3 |
| Villöses Adenom | 8261/0 |
| *Neuroendokrine Tumoren* | |
| Kleinzelliges neuroendokrines Karzinom | 8041/3 |
| Großzelliges neuroendokrines Karzinom | 8240/3 |
| Paragangliom | 8680/1 |
| *Melanozytäre Tumoren* | |
| Malignes Melanom | 8720/3 |
| Nävus | |
| *Mesenchymale Tumoren* | |
| Rhabdomyosarkom | 8900/3 |
| Leiomyosarkom | 8890/3 |
| Angiosarkom | 9120/3 |
| Osteosarkom | 9180/3 |
| Undifferenziertes pleomorphes Sarkom (früher: malignes fibröses Histiozytom) | 8830/3 |
| Leiomyom | 8890/0 |
| Hämangiom | 9120/0 |
| Andere | |
| *Hämatopoietische und lymphoide Tumoren* | |
| Lymphom | |
| Plasmozytom | 9731/3 |
| *Verschiedene Tumoren* | |
| Karzinom der Skene-, Cowper- und Littré-Drüsen | |
| Tumormetastasen und Tumorinfiltrationen aus anderen Organen | |

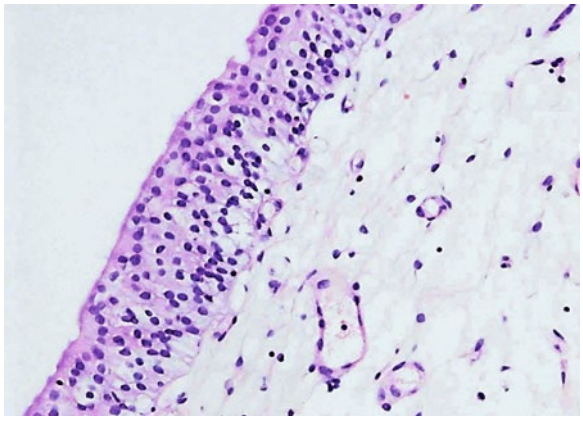


**Abb. 16.1** Normales Urothel mit kleinen, leicht unregelmäßigen Kernen

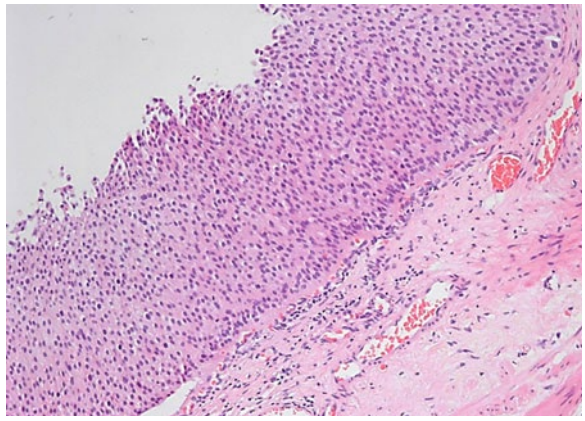


**Abb. 16.2** Flache Hyperplasie: deutlich verbreitertes Urothel ohne zytologische Atypien

Variabilität unterliegt. Grundsätzlich sollte die Diagnose „Dysplasie" bei Patienten ohne Anamnese früherer Urothelneoplasien nur sehr zurückhaltend gestellt werden. Aus praktischer Sicht lassen sich in Urothelbiopsien sieben Befundkategorien unterscheiden:

## Normales Urothel

Dies stellt die „schwierigste" Diagnose in der Harnblasendiagnostik dar, denn leichte Unregelmäßigkeiten des Urothels (kleine, unregelmäßige Kerne mit symmetrischer Anordnung) bestehen eigentlich immer. Die Kerne sind oft angedeutet spindelförmig und senkrecht zur Oberfläche orientiert. Häufig sind nicht mehr als 7 Zelllagen sichtbar (Abb. 16.1).

## Flache Hyperplasie

**Definition.** Die flache Hyperplasie ist charakterisiert durch ein deutlich verdicktes, aber zytologisch nicht atypisches Urothel. Die flache Hyperplasie wird insbesondere in der Umgebung von nichtinvasiven papillären Urothelkarzinomen („low grade") gefunden. Sie gelten in diesem Kontext als prämaligne Läsionen. Dies wird durch molekulare Untersuchungen unterstützt, die in tumornahen Hyperplasien analoge chromosomale Veränderungen wie im benachbarten Tumor nachgewiesen haben [60, 115]. Vor allem beim gleichzeitigen Vorkommen papillärer Urotheltumoren kann in hyperplastischen Bereichen gelegentlich die andeutungsweise Entstehung einzelner feiner Papillen beobachtet werden (Grenzbefund zur papillären Hyperplasie). Eine prämaligne Rolle der gelegentlich unabhängig von Tumoren auftretenden Urothelhyperplasien ist nicht bewiesen [60] (Abb. 16.2).

## Papilläre Hyperplasie

**Definition.** Papillär konfiguriertes Urothel ohne Ausbildung von eindeutigen fibrovaskulären Stielen und ohne zytologische Atypien.

Die papilläre Hyperplasie wird ebenso wie die flache Hyperplasie häufig neben nichtinvasiven papillären Urothelkarzinomen gefunden [155]. Mikroskopisch sieht man kleine abortive Papillen, die vom Oberflächenurothel der Harnblase ausgehen. Die Befundkategorie „papilläre Hyperplasie" ist nicht Teil der offiziellen WHO-Nomenklatur, kann morphologisch aber einen eindrücklichen und unverwechselbaren Befund hervorrufen (Abb. 16.3).

## Reaktive Atypie

Hier finden sich im Urothel vergrößerte, jedoch relativ isomorphe Kerne, wobei häufig Nukleolen sichtbar sind. Die Kerne sind vesikulär und zeigen keine wesentliche Hyperchromasie. Nicht selten sind Mitosen erkennbar. Entzündungszellen sind im suburothelialen Stroma vermehrt und können auch im Urothel nachweisbar sein (Abb. 16.4).

## Atypie unklarer Bedeutung (keine eindeutige Dysplasie)

Die zytologischen Atypien sind hier stärker als bei reaktiven Atypien, so dass eine dysplastische Veränderung nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Die zytologischen Atypien können sehr ausgeprägt sein mit teilweise prominenten Nukleolen. Gerade bei sehr starker Ent-

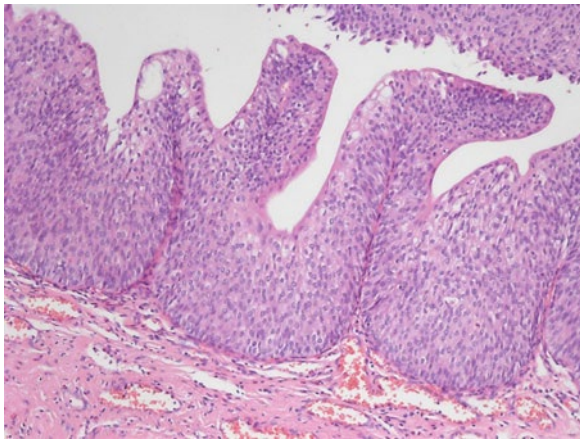


**Abb. 16.3** Papilläre Hyperplasie: zipfelförmig ausgezogenes Urothel ohne Ausbildung von eindeutigen fibrovaskulären Stielen und ohne zytologische Atypien

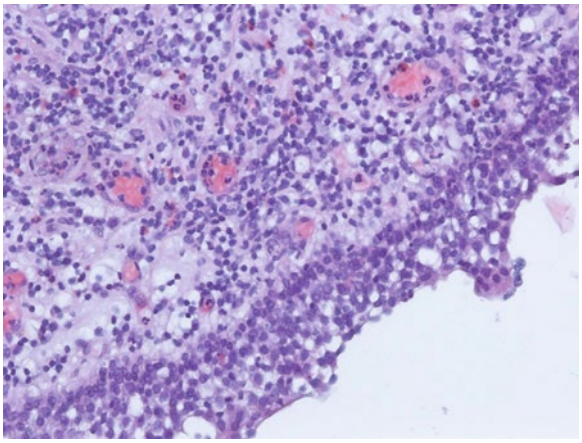


**Abb. 16.4** Reaktive Atypie: „unruhiges Urothel" mit jedoch relativ isomorphen Zellkernen und Entzündungszellen, die auch im suburothelialen Stroma nachweisbar sind

zündung und beim Fehlen einer Tumoranamnese in der Vorgeschichte sollte eine Dysplasie nur äußerst zurückhaltend diagnostiziert werden. Da diese Diagnose jedoch klinisch ohne Bedeutung ist, empfehlen einige Autoren, diesen Terminus grundsätzlich zu vermeiden [91].

## Dysplasie

**Definition.** Urothel mit zytologischen Atypien, die jedoch in ihrem Ausmaß noch nicht ausreichend für die Diagnose eines Carcinoma in situ (CIS) sind. Bei der Dysplasie bestehen so eindeutige Atypien, dass diese nur durch eine neoplastische Veränderung erklärt werden können. Dennoch sind die Atypien zu wenig ausgeprägt, um die Kriterien eines Carcinoma in situ zu erfüllen. Eine Unterteilung der Dysplasie in geringgradige, mäßiggradige oder ausgeprägte Dysplasie sollte eigentlich nicht mehr vorgenommen werden. Gegebenenfalls kann dem Begriff Dysplasie der Begriff mäßiggradige Dysplasie angehängt werden, um diesbezügliche klinische Nachfragen zu reduzieren (Abb. 16.5).

## Carcinoma in situ (CIS)

**Definition.** Urothel mit vollständigem oder weitgehendem Ersatz durch ausgeprägt atypische Zellen.

Das CIS sollte auch nur dann diagnostiziert werden, wenn kein Zweifel an dieser Diagnose besteht. Typischerweise finden sich große irreguläre Kerne mit prominenten Nukleolen. Zudem werden häufig einzelne bizarre Riesenkerne gefunden. Mitosen sind ebenfalls häufig. Das Urothel kann verdickt und vollständig aus hochgradig atypischen Zellen bestehen. Gelegentlich wird das ansonsten normale Urothel nur von einzelnen oder in kleinen Gruppen zusammen gelagerten CIS-Zellen durchsetzt (pagetoider Subtyp des CIS). Nicht selten besteht bei CIS eine reduzierte Zelladhäsivität, so dass die neoplastischen Zellen abschwimmen. Die Biopsie weist dann entweder kein Oberflächenurothel mehr oder nur einzelne erhaltene, stark atypische Urothelzellen auf. Bei Unklarheiten, ob die Atypien für ein CIS ausreichend sind, kann eine Immunhistochemie für p53 oder CK20 helfen. Etwa 50 % der CIS sind p53-positiv und die meisten zeigen eine urotheliale Dedifferenzierung mit CK20-Expression im gesamten Urothel und nicht nur in der Deckzellschicht [102]. Die Kombination von starken zytologischen Atypien und

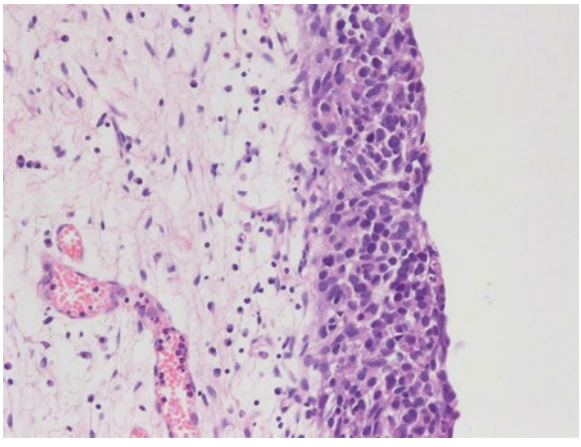


**Abb. 16.5** Dysplasie: Die zellulären Atypien sind gering und nicht für die Diagnose eines Carcinoma in situ ausreichend

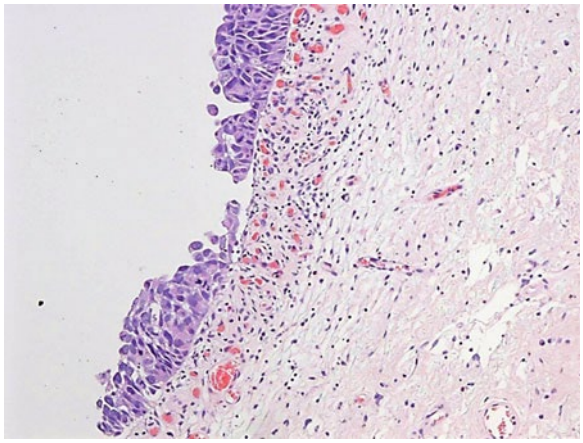


**Abb. 16.6** Carcinoma in situ: stark atypische Zellen mit teilweisem Verlust der Kohäsivität.

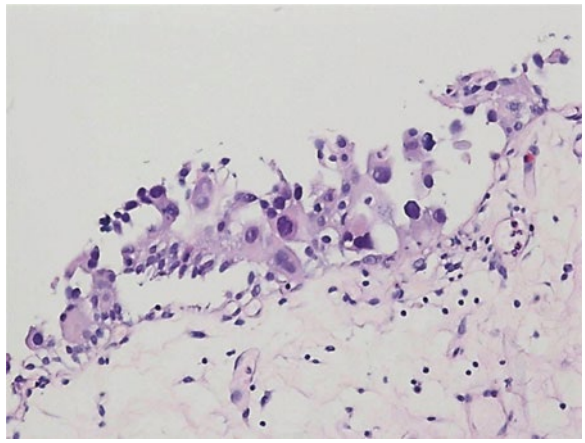


**Abb. 16.7** Carcinoma in situ, „clinging type“: größtenteils denudiertes Oberflächenurothel mit nur vereinzelt nachweisbaren atypischen Urothelzellen

eindeutiger p53-Positivität erlaubt die Diagnose CIS (Abb. 16.6).

Bei Harnblasenbiopsien ohne erhaltene Urothelbedeckung muss differenzialdiagnostisch immer an ein „denuding type“ CIS mit nur vereinzelt erhaltenen Zellen gedacht werden. Dies gilt insbesondere bei entsprechender Vorgeschichte (Abb. 16.7)!

16

## Nichtinvasive papilläre urotheliale Läsionen

**Definition.** Diese umfassen exophytische bzw. invertierte Läsionen, die als gemeinsames Merkmal das Vorkommen von Papillen haben. Das Urothel kann in Abhängigkeit vom Typ der Läsion normal, hyperplastisch oder atypisch sein.

**Epidemiologie.** Diese Tumoren machen ca. 70 % aller Urotheltumoren aus.

**Morphologie.** *Mikroskopisch* unterscheiden sich die Tumoren im Ausmaß von zytologischen und architektonischen Störungen des Urothels sowie in der Urothelmenge (Anzahl der einen fibrovaskulären Stiel bedeckenden Zelllagen). Für alle drei Parameter besteht ein Kontinuum, das von einem nahezu normalen Urothel bis zu einem massiv verbreiterten Urothel mit kompletttem Symmetrieverlust und bizarren zytologischen Atypien reicht. Je nach Ausmaß der Befunde werden nach der aktuellen WHO-Nomenklatur von 2004 Papillome, papilläre urotheliale Neoplasien von geringgradigem malignem Potenzial (PUNLMP), nichtinvasive papilläre Karzinome („low grade“) und nichtinvasive papilläre Karzinome („high grade“) unterschieden. Viele Pathologen und Urologen verwenden auch noch die alte Graduierung nichtinvasiver papillärer Urothelkarzinome nach Mostofi, entsprechend der WHO-Klassifikation von 1973 [108]. Zu beachten ist, dass die G3-Gruppe des Mostofi-Gradings nicht alle High-grade-Tumoren der aktuellen WHO-Klassifikation umfasst, sondern nur eine Teilmenge davon. Die beiden aktuell verwendeten Klassifikationen sind in Abb. 16.8 gegenübergestellt.

### Urothelpapillom

**Definition.** Exophytischer papillärer Urotheltumor mit zarten fibrovaskulären Stielen, bedeckt von Urothel, das sich morphologisch nicht von normalem Urothel unterscheidet.

**Epidemiologie.** Urotheliale Papillome machen <0,5–5 % der Harnblasentumoren aus [122, 136, 140]. Sie kommen vermehrt bei jungen Patienten und bei Kindern vor.

**Morphologie.** *Makroskopisch* zeigt sich ein exophytisch wachsender Tumor mit Seeanemonen-artiger Oberfläche, meistens handelt es sich um einen unifokalen Befund (Abb. 16.9).

*Mikroskopisch* finden sich zarte Papillen, bedeckt von Urothel ohne Atypien. Die Zahl der Urothelzelllagen entspricht normalem Urothel. Mitosen kommen kaum vor.

**Prognose.** Papillome besitzen eine geringe Rezidivrate (<10 %) [99].

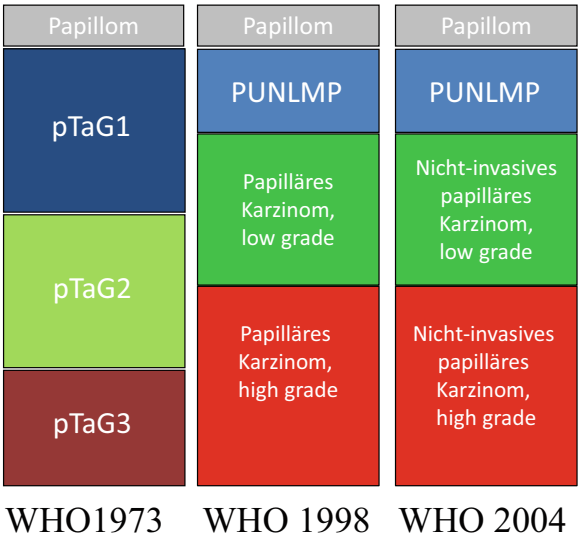



**Abb. 16.8** Klassifikationen für nichtinvasive papilläre Urothelkarzinome: Gegenüberstellung der WHO-Klassifikationen 1973, 1998 und 2004

**Abb. 16.9** Urothelpapillom des Ureters (Bild: Prof. G. Klöppel, München).

## Papilläre Urothelneoplasie von niedrigem Malignitätspotenzial (PUNLMP)

**Definition.** Papillärer Urotheltumor, der einem Urothelpapillom gleicht, im Vergleich hierzu aber ein breiteres Urothel aufweist.

**Epidemiologie.** Diese Läsionen machen 15–39 % der Harnblasentumoren aus [27, 122, 136, 140, 177]. Allerdings hat sich diese Diagnose seit ihrer Definition 2004 in der täglichen Diagnostik noch nicht vollständig durchgesetzt, was die großen Unterschiede in der Häufigkeit in verschiedenen Untersuchungen erklärt.

**Morphologie.** *Makroskopisch* entsprechen sie meistens exophytisch wachsenden Tumoren mit Seeanemonenartiger Oberfläche.

*Mikroskopisch* weisen sie Papillen mit minimalen zytologischen Atypien auf. Das Urothel erscheint regulär (symmetrisch) strukturiert mit Erhalt der Zellpolarität. Die Kerne sind im Vergleich zu normalem Urothel geringgradig vergrößert. Die basale Zelllage erscheint palisadenartig und die Oberfläche wird fast oder vollständig von Deckzellen bedeckt.

**Prognose.** Rezidive kommen in 20–50 % der Fälle vor, eine Tumorprogression zu einem invasiv wachsenden Karzinom ergibt sich aber nur äußerst selten [5, 124, 13] (Abb. 16.10a,b).

## Urothelkarzinom

**Definition.** Ein aus dem Urothel hervorgehendes Karzinom.

**Epidemiologie.** Das Harnblasenkarzinom ist der siebthäufigste maligne Tumor weltweit. Er bevorzugt Männer um das Drei- bis Vierfache (weltweit ca. 260.000 neue Fälle jährlich bei Männern gegenüber 76.000 bei Frauen [68]). Weiterhin sterben weltweit jährlich ca. 150.000 Patienten am Harnblasenkarzinom. Mehr als 90 % aller Harnblasentumoren sind urothelialen Ursprungs, die übrigen Tumoren sind Plattenepithelkarzinome (ca. 5 %) und Adenokarzinome (<5 %) sowie andere seltene Tumoren (1 %) [39]. Beim überwiegenden Anteil der Urothelkarzinome handelt es sich um nichtmuskelinvasive Tumoren mit hoher Rezidiv- und niedriger Progressionsrate, die eine im Vergleich zu anderen Tumoren kostenaufwendige engmaschige Nachsorge der Patienten erfordert. Der hohe Anteil an Tumoren mit günstiger Prognose unterscheidet diese Karzinome wesentlich von Karzinomen anderer Organsysteme. Die höchsten Inzidenzraten findet man in Europa und Nordamerika bzw. generell in technisch hochentwickelten Staaten [39]. Weiterhin gibt es signifikante Unterschiede in der Inzidenz, Morbidität und Mortalität des Harnblasenkarzinoms in Abhängigkeit von Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit. Kaukasier erkranken etwa doppelt so häufig am Harnblasenkarzinom im Vergleich zu Afroamerikanern, außerdem erkranken Männer etwa dreimal häufiger als Frauen, während die Mortalität bei Frauen und Afroamerikanern höher ist. Der Grund dafür liegt vermutlich daran, dass diese Tumoren in höheren Tumorstadien diagnostiziert werden [100].

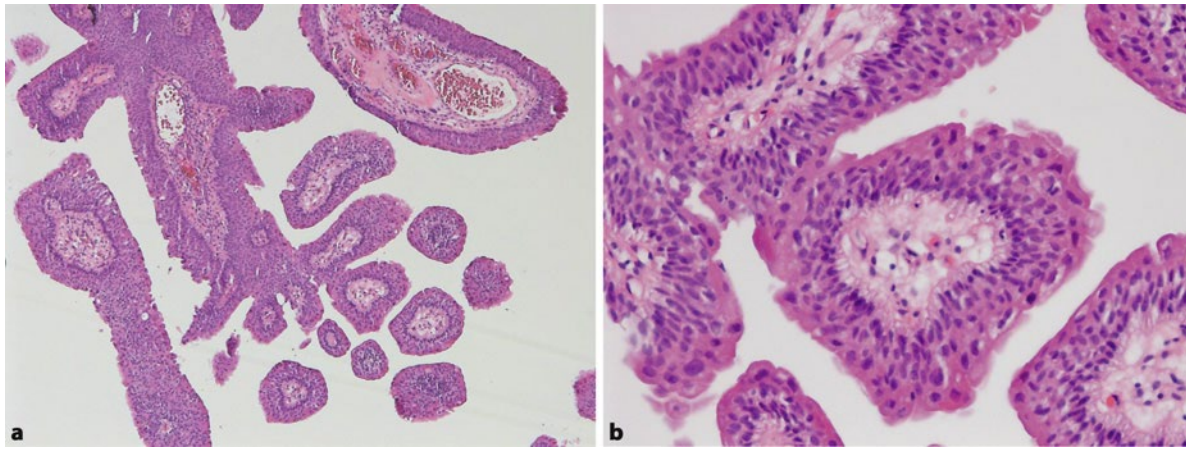



**Abb. 16.10a,b** Papilläre Urothelneoplasie von niedrigem Malignitätspotenzial (PUNLMP). **a** Papillärer Urotheltumor mit nur geringen Zellatypien. **b** Die Oberfläche wird fast vollständig von Deckzellen eingenommen

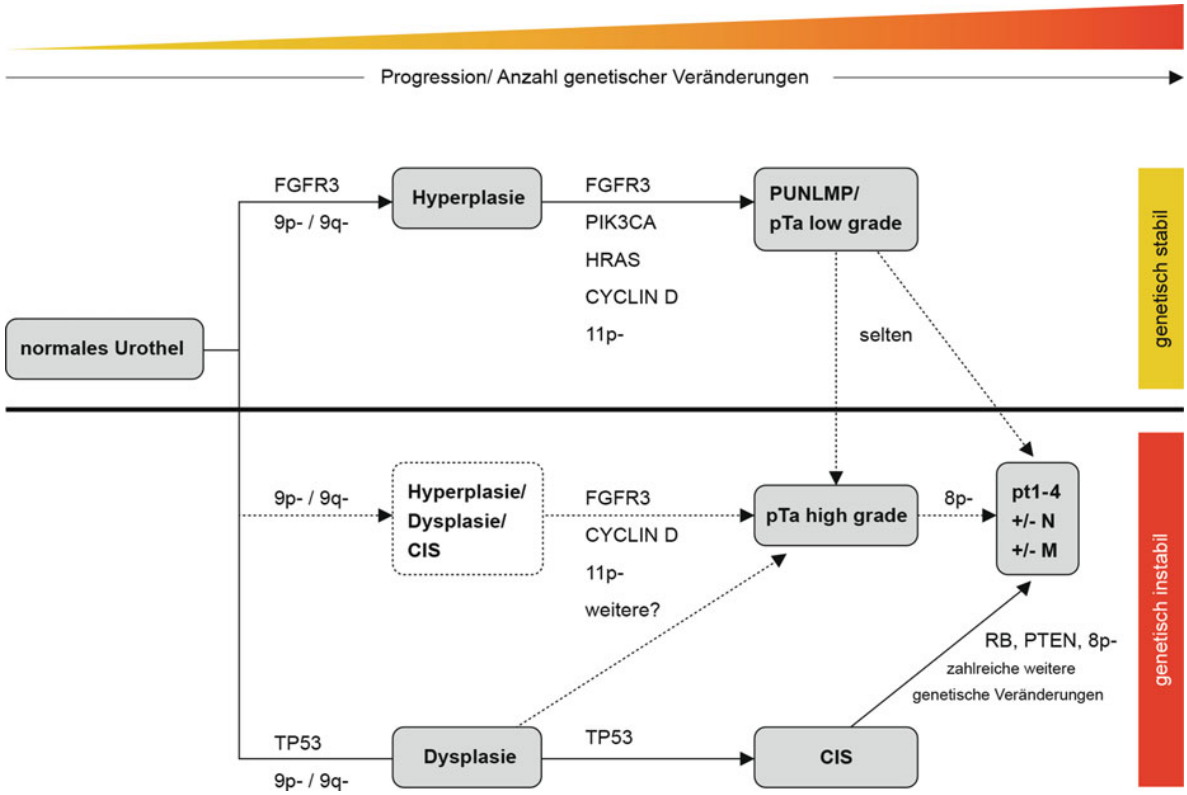



**Abb. 16.11** Molekulare Pathogenese des Urothelkarzinoms modifiziert nach Knowles [77]

**Ätiologie.** Multiple exogene und endogene Risikofaktoren des Harnblasenkarzinoms sind bekannt. Zu den wichtigsten exogenen Risikofaktoren gehören Nikotinabusus (2- bis 6faches Erkrankungsrisiko im Vergleich zu Nichtrauchern) und Exposition gegenüber Noxen am Arbeitsplatz (aromatische Amine in der Anilin-Farbstoff-Industrie). Phenacetin und Cyclophosphamid zählen zu den Medikamenten, die mit erhöhtem Erkrankungsrisiko assoziiert sind. Weiterhin ist bekannt, dass chronische Irritationen der Harnblasenschleimhaut durch Infektionen und chronische Reizzustände (z. B. Dauerkatheterisierung, Harnblasensteine) Harnblasenkarzinome verursachen können. Bekanntestes Beispiel hierfür ist die chronische Zystitis bei Schistosoma-haematobium-Infektion als Auslöser von Plattenepithelkarzinomen der Harnblasen (vgl. auch Abschn.

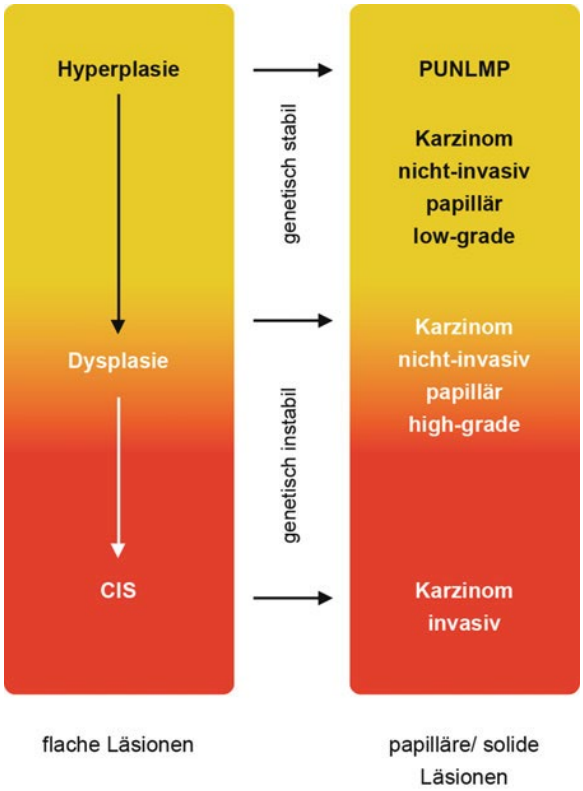



**Abb. 16.12** Spektrum der genetisch stabilen und instabilen Läsionen des Urothels

„Plattenepithelkarzinom"). Ebenfalls ist eine karzinogene Wirkung von Arsen (im Trinkwasser) bekannt. Immer wieder diskutierte, jedoch nicht belegte Risikofaktoren sind Koffein und künstliche Süßstoffe [39].

Für Patienten mit hereditärem nichtpolypösem kolorektalem Tumorsyndrom (HNPCC) besteht eine genetische Prädisposition für die Entwicklung von Tumoren des Harntrakts, wobei diese in den meisten Fällen im oberen Harntrakt und selten in der Harnblase lokalisiert sind [146, 160].

**Genetik.** Papilläre nichtinvasive hochgradige Neoplasien des Urothels und invasive Urothelkarzinome unterscheiden sich nicht nur prognostisch, sondern auch genetisch wesentlich von nichtinvasiven papillären niedriggradigen Neoplasien des Urothels. Nachdem über längere Zeit von zwei molekularen Entstehungswegen ausgegangen wurde, geht man heutzutage von einem dritten Entstehungsweg aus, bei dem nichtinvasive papilläre High-grade-Karzinome eine wesentliche Rolle spielen [77] (Abb. 16.11). Invasive Urothelkarzinome weisen im Gegensatz zu nichtinvasiven Low-grade-Neoplasien eine hohe Anzahl genetischer Alterationen auf, weshalb man *genetisch instabile* und *genetisch stabile* Tumoren unterscheidet (Abb. 16.12). Die häufigsten bislang bekannten molekularen Veränderungen in mehr als der Hälfte der Tumoren, unabhängig von Tumorgrad und -stadium, sind Allelverluste und Deletionen auf beiden Armen von *Chromosom 9*. Diese wurden auch in normalem Urothel sowie urothelialen Hyperplasien und Dysplasien von Karzinompatienten nachgewiesen. Man geht daher davon aus, dass diese Veränderungen zu den frühesten molekularen Veränderungen in der Entwicklung des Urothelkarzinoms gehören [115, 149]. Weiterhin konnten auf Chromosom 9 mehrere Gene mit vermutlich hoher Relevanz für die Tumorentwicklung lokalisiert werden: CDKN2A/ARF (p16INK4a/p14ARF), CDKN2B (p15), PTCH, DBC1 und TSC1 [77, 145].

Die häufigste Mutation eines Onkogens in Harnblasenkarzinomen betrifft das „fibroblast growth factor receptor 3-Gen" (FGFR3) auf Chromosom 4p16.3. Hierbei handelt es sich um somatische Missense-Mutationen, die zu einer konstitutionellen Aktivierung der Kinaseaktivität des FGFR3-Rezeptors führen. FGFR3-Mutationen sind in bis zu 80 % der nichtinvasiven papillären Low-grade-Tumoren und Papillome, aber nur selten in CIS und (invasiven) High-grade-Tumoren zu finden [162, 163]. Der Nachweis identischer Mutationen in Urothelhyperplasien weist wiederum auf eine Rolle der Hyperplasie als Vorläuferläsion von Low-grade-Tumoren hin [161]. Mutationen des Tumorsuppressorgens *TP53* und des Retinoblastom-(*RB*-)Gens finden sich im Großteil der invasiven Urothelkarzinome und nur selten in nichtinvasiven Low-grade-Tumoren. Aufgrund des Nachweises von *TP53*-Mutationen im CIS und in nichtinvasiven papillären High-grade-Neoplasien des Urothels, gelten Letztere als Vorläuferläsionen der invasiven High-grade-Karzinome. Bisherige Studien bestätigen, dass sich FGFR3-Mutationen und TP53-Mutationen bei Urothelneoplasien praktisch gegenseitig ausschließen.

## Nichtinvasives papilläres Urothelkarzinom („low grade")

**Definition.** Nichtinvasive Urothelneoplasie mit insgesamt „geordnetem" Aufbau, aber signifikanter Variabilität in Architektur und zytologischem Befund.

**Epidemiologie.** Nichtinvasive papilläre Urothelkarzinome der Low-grade-Gruppe machen 49–67 % der Harnblasentumoren aus [27, 122, 136, 140, 177].

**Morphologie.** *Makroskopisch* sind sie exophytisch mit Seeanemonen-artiger Oberfläche (Abb. 16.13). *Mikroskopisch* finden sich im Unterschied zu PUNLMP insgesamt verbreiterte Urothellagen und/oder signifi-

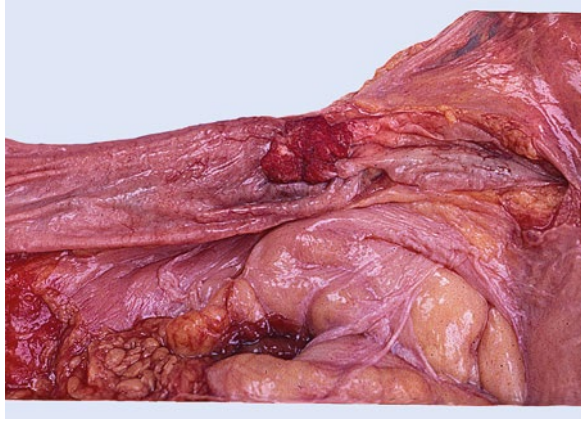


**Abb. 16.13** Papilläre urotheliale Neoplasie (Präparat und Bild: Prof. G. Klöppel, München)

kante (aber nicht höhergradige) zytologische Atypien. Die Urothelzellen zeigen Störungen der Kernpolarität, Kerngrößenvariabilität, Kernformabnormalitäten und ein auffälligeres Chromatinmuster. Nukleolen können sichtbar sein, sind aber nicht markant auffällig. Mitosen sind selten und meist basal gelegen.

**Prognose.** Klinisch sollen Rezidive etwas häufiger sein als bei PUNLMP und werden in 30–80 % der Patienten beschrieben. Eine Progression zum invasiven Karzinom ist selten und ereignet sich in deutlich weniger als 1 % der Fälle [57, 153] (Abb. 16.14a,b).



## Nichtinvasives papilläres Urothelkarzinom („high grade")

**Definition.** Nichtinvasive papilläre Urothelneoplasie mit bereits bei kleiner Vergrößerung erkennbarem irregulärem Aufbau sowie Störung der Kernpolarität und höhergradigen zytologischen Atypien.

**Epidemiologie.** Diese Tumoren machen 12–22 % der Harnblasentumoren aus [27, 122, 136, 140, 177].

**Morphologie.** *Makroskopisch* findet sich wie auch bei den papillären Low-grade-Neoplasien ein exophytisch wachsender Tumor mit Seeanemonen-artiger Oberfläche (s. Abb. 16.13). *Mikroskopisch* sieht man bereits bei kleiner Vergrößerung den unregelmäßigen Aufbau des Urothels dieser Tumoren. Die geordnete (polare) Anordnung der Tumorzellkerne ist aufgehoben. Die Kerne sind unregelmäßig vergrößert und zeigen ein verdichtetes, teils irreguläres Chromatin mit häufig prominenten Nukleolen. Mitosen sind vermehrt, gelegentlich atypisch und finden sich in allen Zelllagen, auch oberflächennah.

**Besonderheiten.** Diese Tumorkategorie enthält als Teilmenge die pTa-G3-Tumoren nach der alten Mostofi-Einteilung (WHO 1973) [108]. Diese weisen besonders ausgeprägte, teils bizarre zytologische Atypien, einen stark erhöhten Ki-67-labeling-Index und sind in Abhängigkeit vom immunhistochemischen Protokoll und der Definition einer p53-Positivität in ca. 50 % der Fälle p53 positiv [47] (Abb. 16.15a,b).

## Immunhistochemische Untersuchungen bei nichtinvasiven Urothelneoplasien

Zur Abgrenzung von Low-grade- zu High-grade-Urothelneoplasien kann Ki67 hilfreich sein. Für eine Low-grade-Urothelneoplasie spricht ein relativ niedriger Ki67-Index (ca. 5–20 %) [51, 121, 131] und eine überwiegend basale Orientierung der Ki67-positiven Kerne. Für eine High-grade-Urothelneoplasie spricht ein höherer Ki67-Labeling-Index (18–28 %) [51, 121, 131] und eine mehr irreguläre Verteilung Ki67-positiver Zellen über alle Zelllagen hinweg (Abb. 16.16a–d). Eine pathologische (positive) p53-Immunhistochemie findet sich bei ca. 50 % der CIS-Läsionen, ca. 50 % der pTaG3 und ca. 50 % der pT1–4 Urothelkarzinome [47]. Eine p53-Positivität spricht bei nichtinvasiven Urothelneoplasien für eine biologisch aggressive, genetisch instabile Neoplasie mit signifikantem Progressionsrisiko. Besonders wertvoll ist der Nachweis einer p53-Positivität, auch für die erleichterte Einordnung von Nachfolgebiopsien mit morphologischen Grenzbefunden, z. B. aus technischen Gründen bei Quetsch- oder Koagulationsartefakten. Der Nachweis einer p53-Positivität kann im Falle von Quetschartefakten oder starker Entzündung helfen, die Diagnose eines Rezidivs einer G3-Neoplasie zu sichern (Abb. 16.17a,b).

Bei zu sensitivem Färbeprotokoll wird die p53-Immunhistochemie falsch-positiv. Wichtig sind angemessene Kontrollen! Zytokeratin 20 wurde als Unterstützung bei der Diagnose CIS vorgeschlagen. Normalerweise wird Zytokeratin 20 nur von der Deckzellschicht exprimiert [59]. Im Falle eines CIS werden aber oft (65–88 %) alle Zellschichten kräftig positiv [119, 178].

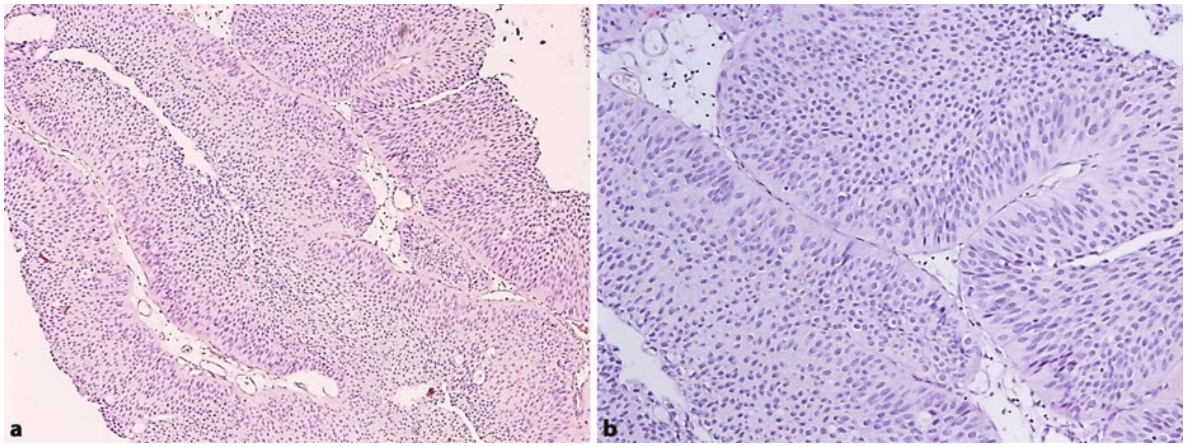



**Abb. 16.14a,b** Nichtinvasives papilläres Urothelkarzinom („low grade"). **a** Im Unterschied zum PUNLMP verbreitertes Urothel mit **b** zytologischen Atypien

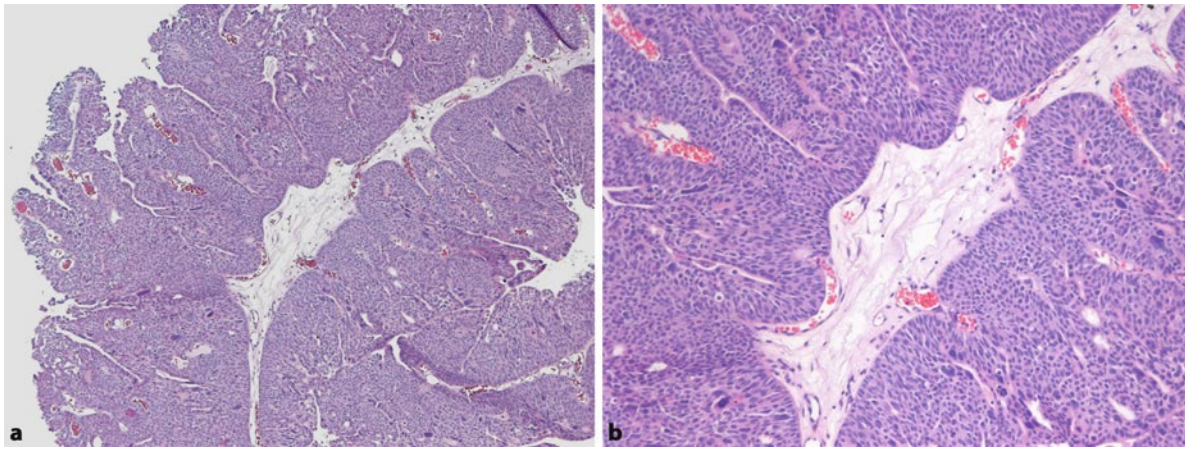



**Abb. 16.15a,b** Nichtinvasives papilläres Urothelkarzinom („high grade"). **a** Bereits bei kleiner Vergrößerung ist der unregelmäßige Aufbau des Urothels erkennbar. **b** Zytologisch sind eindeutige Atypien erkennbar. Die Epithel-Stroma-Grenze ist glatt ohne Nachweis eines invasiven Tumorwachstums

## Diagnostische Schwierigkeiten bei nichtinvasiven Urothelneoplasien

Die folgenden drei Befundkonstellationen führen bei Beurteilung von Urothelneoplasien oft zu Schwierigkeiten:

- *Übersehen eines CIS:* Diese Gefahr besteht vor allem bei eingeschränkter Kohäsivität der Zellen (s. Abb. 16.7) mit nahezu vollständiger Abschilferung der dysplastischen Zellen, die dann häufig nur noch eine einschichtige diskontinuierliche Zelllage bilden. Diese Fälle werden als CIS vom „denuding" Typ oder „Clinging-pattern"-CIS bezeichnet. Zusätzlich zur geringen Anzahl an dysplastischen Zellen stellt die fehlende Beurteilbarkeit der Architektur des Urothels eine besondere diagnostische Herausforderung dar. Gelegentlich finden sich CIS-typische Veränderungen innerhalb benachbarter von-Brunn-Zellnester, die eine Diagnosesicherung ermöglichen. Die Neigung zur Epithelabschilferung bei diesem CIS-Typ korreliert oft mit einer positiven Urinzytologie. Epithelabschilferungen können jedoch auch bei nichtneoplastischen Veränderungen (entzündlich, infektiös, mechanisch oder postradiogen) auftreten. Die Kenntnis der Patientenanamnese ist in diesen Fällen unerlässlich. In einem Teil der Fälle bringen ergänzende immunhistochemische Untersuchungen Aufschluss (vgl. Abschn. „Carcinoma in situ, CIS)").
- *Abgrenzung CIS versus reaktive Atypien/Dysplasie:* Diese Unterscheidung ist deswegen wichtig, weil ein CIS für den Urologen eine signifikante, potenziell aggressive Erkrankung signalisiert (Progressionsrisiko 20–50 % [24, 185]), während der Krankheitswert ei-

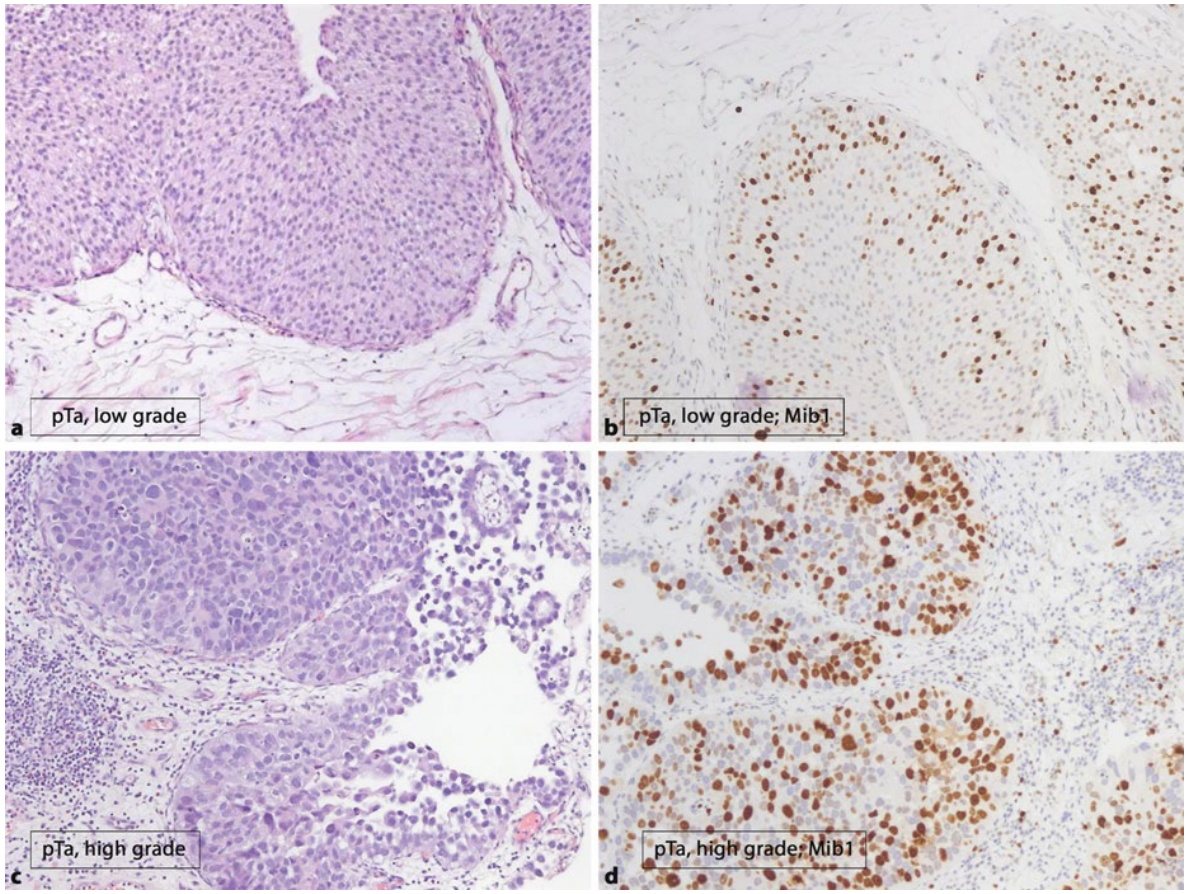





**Abb. 16.16a–d** Ki67-Labeling-Index zur Unterscheidung von „Low-grade-" und „High-grade"-Urothelneoplasien. **a** Low-grade-Urothelneoplasien haben einen relativ niedrigen Ki67-Labeling-Index und **b** eine mehr basale Orientierung der Ki67-positiven Kerne. **c** High-grade-Urothelneoplasien haben einen höheren Ki67-Labling-Index und **d** irreguläre Verteilung Ki67-positiver Kerne

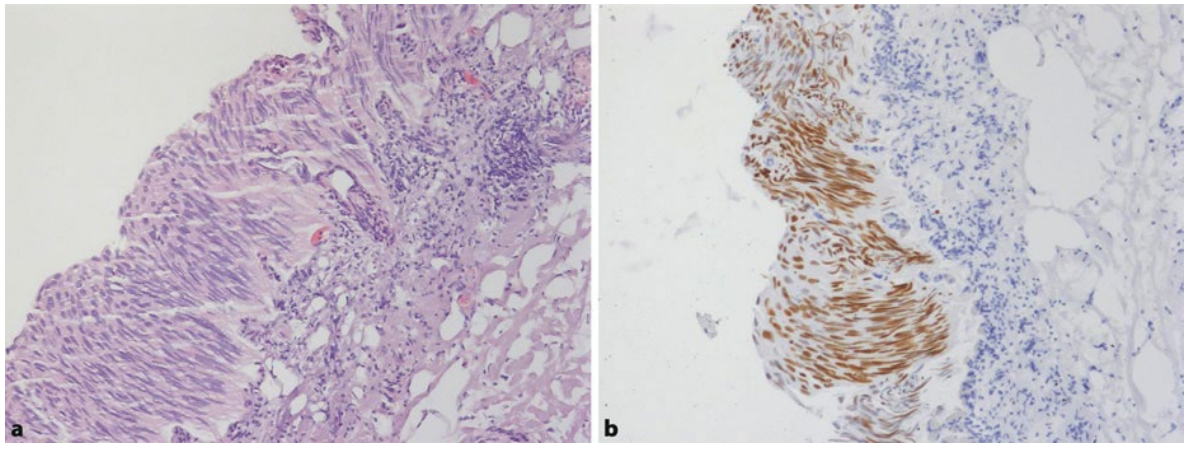



**Abb. 16.17a,b** Urothelneoplasie. **a** Quetsch- oder Koagulationsartefakte können die Diagnose einer Urothelneoplasie fraglich machen. **b** Die p53-Positivität bestätigt das Vorliegen einer Urothelneoplasie

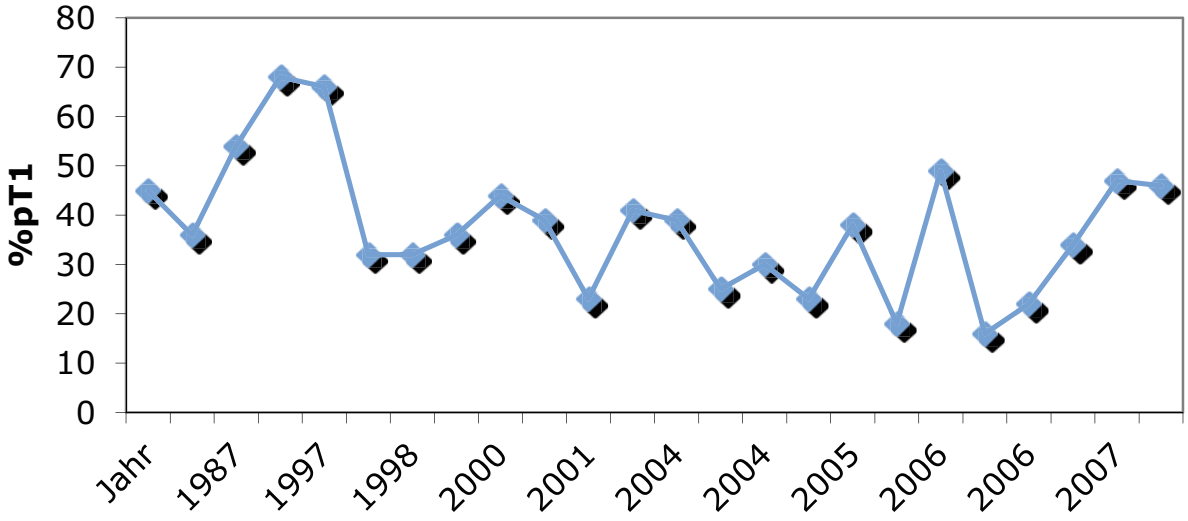



**Abb. 16.18** Literaturzusammenstellung von konsekutiven Studien an „superficial bladder cancer“: Die stark schwankende Verteilung von pTa- und pT1-Karzinomen in den Studien spricht für eine hohe „Interobserver-Variabilität“

ner Dysplasie nach wie vor unsicher ist. Für das CIS sprechen vergrößerte, hyperchromatische, irreguläre Zellkerne. Die Diagnose kann bei einem positiven p53-Befund objektiviert werden (Cave: ca. die Hälfte der CIS-Läsionen sind p53-negativ!).

– *Überdiagnose einer Stromainvasion (pTa versus pT1):* Die Unterscheidung pTa vs. pT1 ist klinisch besonders bedeutend, da bei pT1-Karzinomen an vielen Zentren bereits frühzeitig eine Zystektomie diskutiert wird. Ein in der täglichen Diagnostik häufiger „Fehler“ ist die Überdiagnose von pT1, während eine echte Invasion nur selten übersehen wird. Studien, bei denen eine systematische Nachuntersuchung von pT1-Karzinomen eines Zentrums durchgeführt wurde, führten zu einem Downstaging von pT1 zu pTa in ca. 20–35 % der Fälle. Für eine hohe „Interobserver-Variabilität“ spricht auch die stark schwankende Verteilung von pTa- und pT1-Karzinomen in Studien, die über konsekutive Serien von pTa/pT1-Karzinomen berichten (Abb. 16.18). Befunde, die zur Überdiagnose führen, sind beispielsweise invertiert wachsende Tumoren, bei denen kleine oder größere, runde, scharf begrenzte Urothelzellnester bis tief in die Lamina propria hineinreichen. Manchmal führen auch ausgeprägte Begleitentzündungen bzw. Quetschartefakte zu einer unscharfen Epithel-Stroma-Grenze. Zur sicheren Diagnose eines pT1-Karzinoms müssen klare Kriterien erfüllt sein. Diese beinhalten: kleine, irreguläre invasive (dissoziierte) Zellgruppen (Abb. 16.19a) oder invasive Einzelzellen (Abb. 16.19b), paradoxe Differenzierung der invasiven Zellen mit vermehrtem Zytoplasma (Abb. 16.19c) oder eine desmoplastische Stromareaktion in Umgebung der invasiven Zellnester (Abb. 16.19d).

## Invasives Urothelkarzinom

**Definition.** Urothelneoplasie, die die Basalmembran des Urothels durchbricht und infiltrativ wächst.

**Epidemiologie.** Invasive Urothelkarzinome sind seltener als nichtinvasive urotheliale Karzinome.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Infiltrativ wachsende Harnblasenkarzinome können solitär oder multifokal auftreten und zeigen ein breites morphologisches Spektrum mit einem papillären, polypoiden, nodulären, soliden, ulzerösen oder diffus transmuralen Tumorwachstum (Abb. 16.20a,b). Die peritumorale Mukosa kann normal erscheinen oder gerötet sein, wobei die Rötung meistens entzündlichen Veränderungen oder CIS entspricht.

*Mikroskopie:* Die meisten pT1-Karzinome zeigen eine papilläre Wuchsform und Atypien, die einem Grad 2 oder 3 entsprechen. Die muskelinvasiven (pT2–4-) Karzinome sind meistens solide und zeigen eine noch ausgeprägtere Entdifferenzierung (Grad 3; Abb. 16.21). Typischerweise bestehen Urothelkarzinome aus kohärenten Zellnestern, die manchmal eine palisadenartige Anordnung der randständigen Kerne zeigen. Die Zellen besitzen ein amphophiles Zytoplasma und große hyperchromatische sowie pleomorphe Kerne, die oft unregelmäßige Konturen und Nukleolen aufweisen. Mitosen, auch atypische, sind häufig.

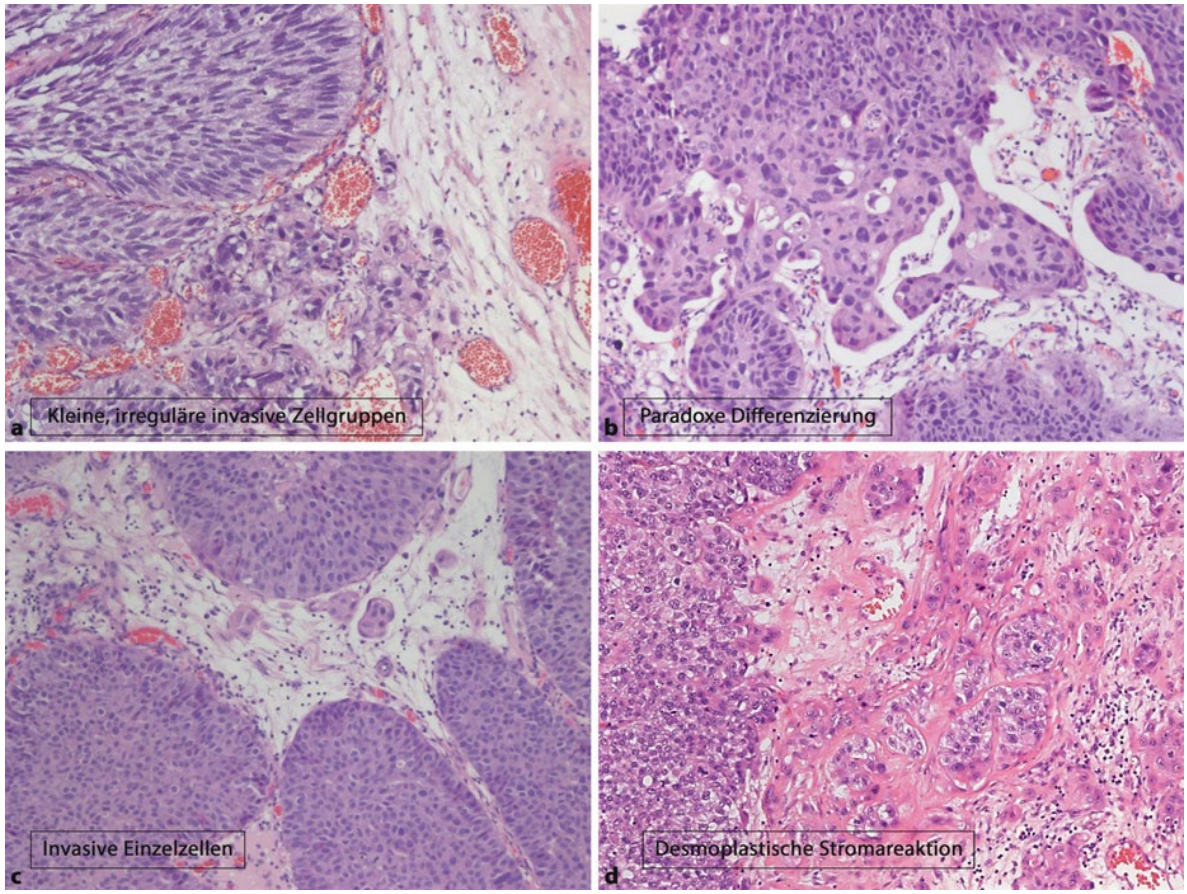





**Abb. 16.19a–d** Kriterien für die Diagnose eines pT1-Karzinoms. **a** Kleine irreguläre invasive (dissoziierte) Zellgruppen. **b** Paradoxe Differenzierung der invasiven Zellen mit vermehrtem Zytoplasma. **c** Invasive Einzelzellen. **d** Desmoplastische Stromareaktion in der Umgebung der invasiven Zellnester

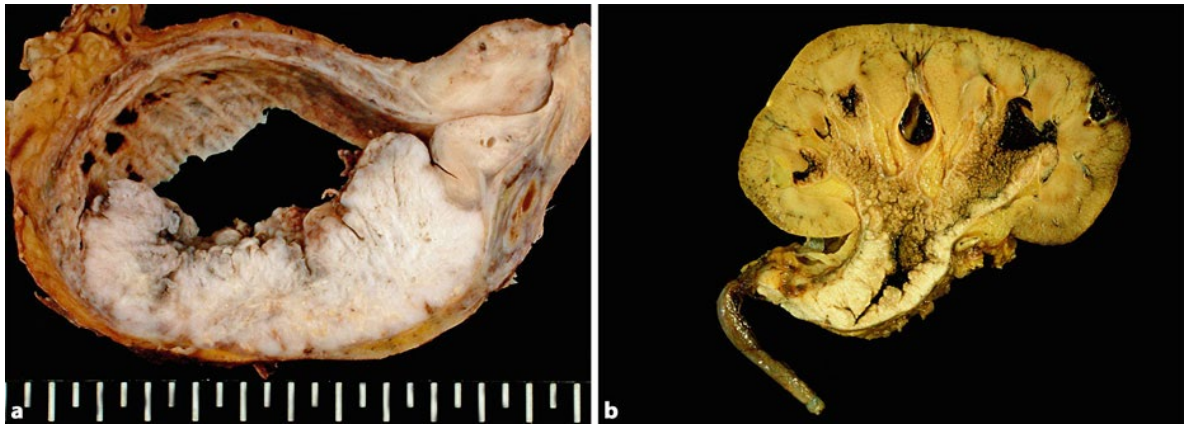



**Abb. 16.20a, b** Fortgeschrittene invasive Urothelkarzinome (Schnittfläche). **a** Im Bereich der Harnblase. **b** Im Nierenbecken mit Übergreifen auf den Ureter (Präparat und Bild: Prof. G. Klöppel, München)

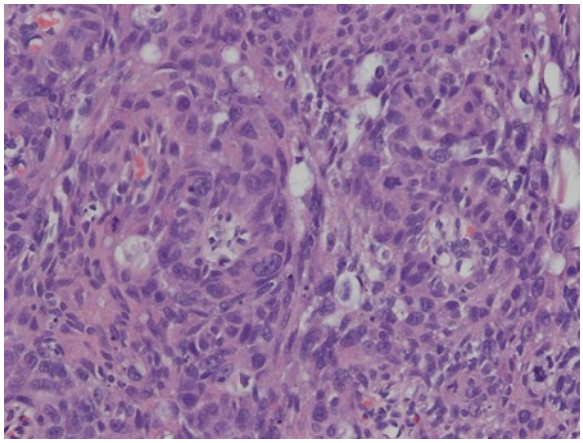


**Abb. 16.21** Invasives Urothelkarzinom G3 mit starken zytologischen Atypien

Von besonderer Bedeutung bei der Evaluation von Urothelkarzinomen ist das Ausmaß des invasiven Tumorwachstums (Tab. 16.2). Bei frühinvasiven Urothelkarzinomen (pT1) sind invasive Tumorareale durch kleinere oder mittelgroße Zellnester oder einzelne Zellen in der Lamina propria charakterisiert. Es wird empfohlen, eine quantitative Angabe über die Ausdehnung der Lamina-propria-Invasion zu machen. Kriterien für ein invasives Tumorwachstum in die Lamina propria sind desmoplastische Stromareaktion, Tumorzellen in Retraktionsräumen und paradoxe Differenzierungen invasiver Zellen (invasive Zellnester mit ausgedehntem eosinophilem Zytoplasma; s. Abb. 16.19a–d). Das Erkennen der Stromainvasion wird oft durch Tangentialschnitte, thermische oder mechanische Gewebeschädigung, ausgeprägte Entzündung im Bereich der Epithel-Stroma-Grenze oder invertiertes Tumorwachstum erschwert. Etwa 15 % der Patienten mit CIS der Harnblase zeigen eine Ausdehnung in die prostatische Urethra. Nicht selten kommt es bei diesen Fällen auch zu einer Ausdehnung in Prostatadrüsenschläuche hinein, was nicht als Invasion in die Prostata (pT4) fehlgedeutet werden darf (Abb. 16.22).

Die fortgeschrittenen invasiven Urothelkarzinome dehnen sich über die Harnblasenwand hinaus in das perivesikale retroperitoneale Fettgewebe aus. In der Regel finden sich in diesem Stadium auch eine Lymphgefäßinvasion und ein Befall der regionären Lymphknoten. Abbildung 16.23 zeigt anhand einer Auswertung von 367 Autopsien das Metastasierungsmuster bei Harnblasenkarzinomen [164].

**Klinik.** Das klinisch dominierende Symptom bei jeder Form von Blasentumor ist die Hämaturie. Daneben können Miktionsstörungen oder zystitische Beschwerden auftreten. Fortgeschrittene Tumoren können sich mit einer Hydronephrose/Pyelonephritis oder bereits mit metastasenassoziierten Symptomen präsentieren.

**Tab. 16.2** TNM-Klassifikation der Tumoren der Harnblase [173]

| | |
|---|---|
| **T – Primärtumor** | |
| TX | Primärtumor kann nicht beurteilt werden |
| T0 | Kein Anhalt für Primärtumor |
| Ta | Nichtinvasives papilläres Karzinom |
| Tis | Carcinoma in situ („flat tumour“) |
| T1 | Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe |
| T2 | Tumor infiltriert Muskulatur |
| T2a | Tumor infiltriert oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte) |
| T2b | Tumor infiltriert tiefe Muskulatur (äußere Hälfte) |
| T3 | Tumor infiltriert perivesikales Fettgewebe |
| T3a | Mikroskopisch |
| T3b | Makroskopisch (extravesikaler Tumor) |
| T4 | Tumor infiltriert Prostata oder Uterus oder Vagina oder Becken- oder Bauchwand |
| T4a | Tumor infiltriert Prostata oder Uterus oder Vagina |
| T4b | Tumor infiltriert Becken- oder Bauchwand |
| **N – Regionäre Lymphknoten** | |
| NX | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| N0 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Metastase(n) in solitärem Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten) |
| N2 | Metastase(n) in multiplen Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten) |
| N3 | Metastase(n) in Lymphknoten an Aa. iliacae communes |
| **M – Fernmetastasen** | |
| M0 | Keine Fernmetastasen |
| M1 | Fernmetastasen |

**Therapie.** Ein Teil der invasiv wachsenden Urothelkarzinome kann durch transurethrale Resektion (TUR) allein geheilt werden. Dies gilt insbesondere für einen

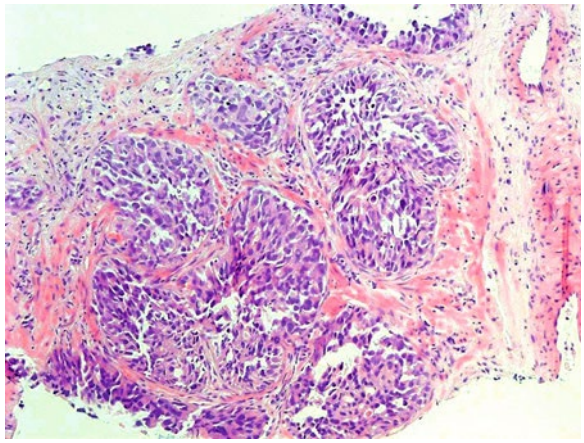


**Abb. 16.22** Prostatastanze mit Ausdehnung eines Carcinoma in situ des Urothels der Harnblase in Prostatadrüsen

**Abb. 16.23** Metastasenverteilung bei Urothelkarzinomen: Auswertung von 367 Autopsien [163]

| | Urothel (n=214) |
|---|---|
| Leber | 48 |
| Lunge | 45 |
| Knochen | 33 |
| Peritoneum | 18 |
| Pleura | 15 |
| Niere | 14 |
| Nebenniere | 13 |
| Darm | 12 |
| Pankreas | 6 |
| Herz | 6 |
| Milz | 5 |
| Gehirn | 4 |

Teil der Patienten mit Karzinomen, die auf die Lamina propria beschränkt sind (pT1). Ansonsten stellt die Zystektomie die Standardtherapie bei kurativ operablen Patienten dar. Bei Tumoren des oberen Harntrakts wird meist eine Nephroureterektomie notwendig.

## Urothelkarzinom im Blasendivertikel

Divertikel der Harnblase (s. auch Kap. „Nichtneoplastische Läsionen der Harnwege") treten bei Patienten aller Altersgruppen auf, überwiegend jedoch bei älteren Männern (>50 Jahre) mit obstruktiver Prostatahyperplasie. Der infolge der Obstruktion erhöhte Druck gilt als wesentliche Ursache für die Entstehung von Divertikeln. Je nach Lokalisation kann es zu einem ureteralen Reflux oder einer Ureterobstruktion mit konsekutiven chronisch-rezidivierenden Infektionen kommen. Neubildungen in Harnblasendivertikeln sind selten und am häufigsten urothelialen Ursprungs. Berichte über die Prognose in Divertikeln entstandener Urothelkarzinome sind kontrovers. Nicht nur die Resektion, sondern auch Diagnose und Therapie dieser Tumoren stellen eine besondere Herausforderung dar.

**Morphologie.** *Makroskopisch* sieht man sackartige Ausstülpungen der Harnblasenschleimhaut, vorwiegend im Bereich der Ureterostien. Große Divertikel (sog. Riesendivertikel) sind selten; gemäß Literatur können sie die Größe der Harnblase übertreffen. Urothelkarzinome im Blasendivertikel unterscheiden sich makroskopisch nicht von denen in anderen Abschnitten der Harnblase.

*Mikroskopie:* Aufgrund der häufigen chronischen Entzündungen der Divertikel sind assoziierte Veränderungen wie Plattenepithelmetaplasie und Vernarbungen häufig. Die in Divertikeln lokalisierten Tumoren unterscheiden sich histomorphologisch nicht von anderen urothelialen Tumoren. Aufgrund der häufig spärlich erhaltenen und reduzierten Muskulatur ist die Bestimmung der Tiefeninfiltration der Tumoren oftmals schwierig. In der Literatur wird mitunter ein modifiziertes Staging und Behandlung aller Karzinome in Divertikeln entsprechend muskelinvasiven Tumoren vorgeschlagen. Aufgrund der Datenlage kann jedoch bislang kein generelles Vorgehen empfohlen werden.

Die in der früheren Literatur beschriebene schlechte Prognose ist wohl auf die schwierige und daher häufig erst späte Diagnose in fortgeschrittenen Tumorstadien zurückzuführen. Eine größere Studie fand als einzigen unabhängigen Prognosemarker das klinische Stadium und konnte für Tumoren mit Begrenzung auf das Divertikel sowie für Low-grade-Tumoren bei konservativem Vorgehen mit vollständiger Resektion hohe Überlebensraten zeigen [50].

## Subtypen des Urothelkarzinoms

Unterschiedliche Differenzierungen treten beim Urothelkarzinom häufig auf. Die Dokumentation der Varianten ist aufgrund der zum Teil unterschiedlichen therapeutischen Konsequenz und der Unterschiede im Ansprechen auf die jeweilige Therapie von Bedeutung. Histologische Varianten finden sich sowohl in Kombination als auch in reiner Form in etwa 25 % aller Urothelkarzinome. Die Kenntnis dieser Varianten ist insofern von Bedeutung, als sie nicht selten eine relativ blande Histomorphologie aufweisen, und daher benigne Tumoren vortäuschen können. Andere Varianten wiederum können mit nichturothelialen, mesenchy-

malen oder gar metastatischen Neoplasien verwechselt werden.

Nach WHO 2004 [39] werden folgende histologische Varianten des Urothelkarzinoms unterschieden:

- Invasives Urothelkarzinom mit plattenepithelialer Differenzierung
- Invasives Urothelkarzinom mit glandulärer Differenzierung
- Nested-Variante
- Mikrozystische Variante
- Mikropapilläre Variante
- Lymphoepitheliomartiges Karzinom
- Lymphomartige/plasmozytoide Variante
- Sarkomatoide Variante mit und ohne heterologe Elemente
- Urothelkarzinom mit Riesenzellen
- Urothelkarzinom mit trophoblastärer Differenzierung
- Klarzellige Variante
- Lipidzellige Variante

## Urothelkarzinom mit plattenepithelialer Differenzierung

Diese Tumoren werden wie auch das Urothelkarzinom mit glandulärer Differenzierung als Urothelkarzinom mit gemischter Differenzierung bezeichnet. Eine variable plattenepitheliale Differenzierung findet sich gemäß Literatur in bis zu 60 % aller Urothelkarzinome [15, 93], häufiger in gering differenzierten und fortgeschrittenen Tumoren sowie in Tumoren des Nierenbeckens. Der Anteil der plattenepithelial differenzierten Tumorkomponente kann stark variieren. Im Extremfall ist eine urotheliale Komponente nur als Carcinoma in situ zu finden. Aus diesem Grund wird die prozentuale Angabe des plattenepithelial differenzierten Anteils empfohlen [39].

**Morphologie.** *Mikroskopisch* ist die plattenepitheliale Differenzierung durch das Vorhandensein von reichlichem stark eosinophilem, scharf begrenztem Zytoplasma, Interzellularbrücken oder Verhornung definiert. Häufig sind Dyskeratosen und an Koilozyten erinnernde Zellen nachweisbar. Selten sind basaloide oder hellzellige plattenepitheliale Anteile vorhanden [93]. Gemäß Literatur sprechen Tumoren mit plattenepithelialer Differenzierung schlechter auf die Therapie an als reine Urothelkarzinome [15, 93]. Weiterhin wurden bei Low-grade-Tumoren mit plattenepithelialer Differenzierung erhöhte Rezidivraten beschrieben [32].

**Differenzialdiagnose.** Differenzialdiagnostisch wichtig ist die Abgrenzung gegenüber einem reinen Plattenepithelkarzinom, dessen Diagnose eine urotheliale Differenzierung jeder Art ausschließt.

## Urothelkarzinom mit glandulärer Differenzierung

Glandulär differenzierte Tumorabschnitte kommen beim Urothelkarzinom deutlich seltener vor als squamöse Differenzierungen und finden sich in 6–18 % der Urothelkarzinome [93, 168]. Auch in nichtinvasiven Urothelkarzinomen sind nicht selten glandulär differenzierte Abschnitte vorhanden [104].

**Morphologie.** *Mikroskopisch* findet man Drüsenlumina innerhalb eines sonst urothelial differenzierten Tumors (Abb. 16.24). Neben tubulären Strukturen können enterische/intestinale, muzinöse, siegelringzellige, selten auch hepatoide oder hellzellige Areale vorkommen [32, 82]. Das Auftreten einzelner Zellen mit zytoplasmatischen Muzinansammlungen sowie der Nachweis pseudoglandulärer Strukturen, z. B. bedingt durch Nekrosen oder artifizielle Schädigung des Gewebes, wird nicht selten in konventionellen Urothelkarzinomen beobachtet und stellt daher keine echte glanduläre Differenzierung dar [82]. Die urotheliale Tumorkomponente kann auch auf ein CIS beschränkt sein. Die Angabe des prozentualen Anteils der glandulären Komponente im Befundbericht wird empfohlen [39]. *Immunhistochemisch* exprimieren die glandulär differenzierten urothelialen Tumorabschnitte CK7 und CK20, während die Reaktion mit Villin und CDX2 meist negativ ausfällt. Zur Abgrenzung gegenüber sekundären (bzw. metastatischen) Adenokarzinominfiltraten können p63, GATA3, Uroplakin 2, Thrombomodulin und hochmolekulare Zytokeratine auf den urothelialen Ursprung des Tumors hinweisen [32].

**Prognose.** Glandulär differenzierte Abschnitte finden sich häufiger in High-grade-Tumoren, selten jedoch auch in Low-grade-Tumoren. Im Vergleich zum konventionellen Urothelkarzinom ist die Prognose schlechter [168]. Höhere Progressionsraten trotz Chemotherapie wurden beschrieben [93]. Weiterhin wird eine glanduläre Differenzierung vermehrt bei Urothelkarzinomen nach Augmentationsplastik beobachtet. Aufgrund deutlicher prognostischer Unterschiede der Tumoren in diesem Kontext wird postuliert, dass es sich bei Letzterem um eine eigenständige Variante des Urothelkarzinoms handeln könnte [152].

**Differenzialdiagnose.** Sie umfasst neben reinen Adenokarzinomen der Harnblase (s. u.) auch die seltenen villösen Adenome und das CIS mit glandulärer Differenzierung.

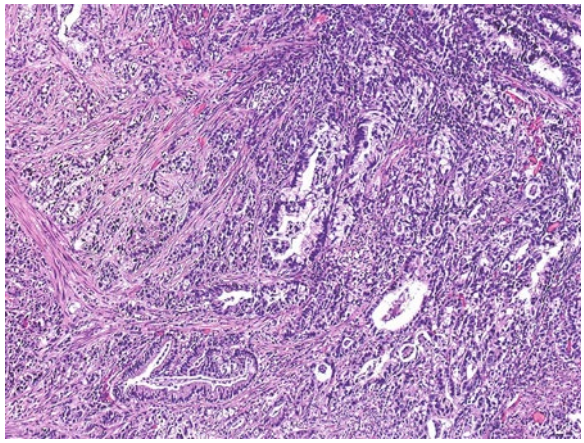


**Abb. 16.24** Urothelkarzinom mit glandulärer und urothelialer Komponente

## Urothelkarzinom mit villoglandulärer Differenzierung

**Definition.** Bei dieser seltenen Variante handelt es sich um High-grade-Tumoren, die vorwiegend bei älteren männlichen Patienten auftreten. Die Definition dieser Tumoren ist in der Literatur nicht einheitlich. Zum Teil wird der Nachweis einer eindeutig urothelialen invasiven oder In-situ-Tumorkomponente zur Abgrenzung vom villösen Adenom gefordert [88].

**Morphologie.** *Mikroskopisch* finden sich neben glandulär differenzierten tubulären Strukturen zusätzlich Abschnitte mit villöser Architektur, wie beim Kolonadenom. Dabei sind innerhalb des Epithels drüsige und auch kribriforme Strukturen nachweisbar. In den meisten Fällen findet sich eine Kombination mit einem konventionellen Urothelkarzinom, urothelialen CIS oder Varianten des Urothelkarzinoms. Im Gegensatz zur mikropapillären Variante zeigt die epitheliale Überkleidung eindeutige glanduläre Formationen mit Ausbildung von z. T. kribriformen Drüsenlumina [88].

**Prognose.** Aufgrund der geringen Fallzahl ist eine prognostische Aussage nur eingeschränkt möglich. Im Allgemeinen geht man davon aus, dass es sich um aggressive Tumoren handelt, insbesondere auch aufgrund der häufigen Kombination mit aggressiven Varianten des Urothelkarzinoms [88].

**Differenzialdiagnose.** Als wichtigste Differenzialdiagnose ist das duktale Adenokarzinom der Prostata zu nennen. Eine Metastase seitens eines kolorektalen Adenokarzinoms sollte ebenfalls ausgeschlossen sein.

## Urothelkarzinom, nestartige („nested") Variante

Bei dieser seltenen Variante des Urothelkarzinoms handelt es sich um aggressive Tumoren, die vorwiegend bei männlichen Patienten vorkommen [93]. Wesentlich ist die Erkennung dieser Tumoren, deren blande Zytologie irreführend sein kann. Häufig kommt diese Variante jedoch in Kombination mit einem konventionellen Urothelkarzinom vor [169].

**Morphologie.** *Mikroskopisch* besteht der Tumor typischerweise aus rundlichen mittelgroßen bis großen Zellnestern mit zum Teil nachweisbaren tubulären Strukturen, die auch an von-Brunn-Zellnester erinnern. Die Tumorzellen weisen häufig nur geringe zytologische Atypien auf, weshalb das histomorphologische Bild häufig als „täuschend benigne" beschrieben wird (Abb. 16.25a,b) [169]. Um Fehldiagnosen zu vermeiden, ist die Beurteilung der Invasionsfront von besonderer Bedeutung, da hier ein eindeutig infiltratives Wachstumsmuster des Tumors zu erkennen ist [169]. Weiterhin sind in den meisten Tumoren Abschnitte mit eindeutig höhergradigen Atypien oder Anteile eines klassischen Urothelkarzinoms nachweisbar. Diese können auf kleine Foki innerhalb der Zellnester begrenzt sein oder finden sich in basalen Abschnitten des Tumors [169]. In einigen Fällen ist allein die Tumorinfiltration der muskulären Blasenwand Hinweis auf das Vorliegen eines aggressiven Tumors.

**Differenzialdiagnose.** Differenzialdiagnostisch muss diese Variante des Urothelkarzinoms von prominenten von-Brunn-Zellnestern, Cystitis cystica et glandularis, invertiertem Papillom, nephrogenen Metaplasien, Karzinoidtumoren und Paragangliomen abgegrenzt werden [25, 92]. Zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung dieser morphologisch ähnlichen benignen Läsionen wurde die immunhistochemische Bestimmung der Proliferationsrate (MIB-1) empfohlen, die in zumindest einem Teil der Karzinomfälle deutlich erhöht ist [89].

**Prognose.** Die Tumoren sind prognostisch sehr ungünstig, da die Diagnose häufig erst in fortgeschrittenen Tumorstadien erfolgt [169]. In der Literatur werden Sterberaten von 70 % innerhalb von 40 Monaten nach Diagnosestellung angegeben [93]. Weiterhin wurde für diese Variante ein geringeres Ansprechen auf die Chemotherapie beschrieben [169].

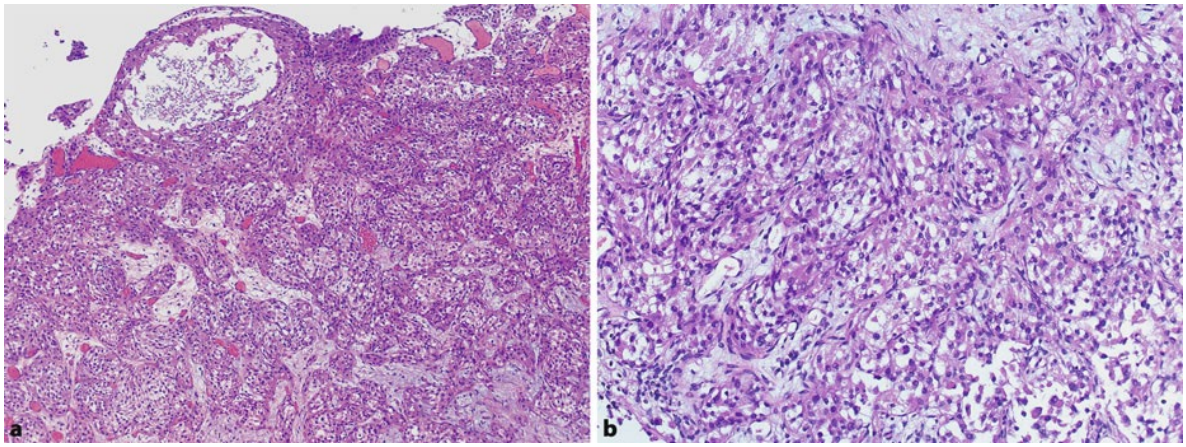


**Abb. 16.25a,b** Urothelkarzinom „nested Type". **a** In der Übersicht ist ein typisches nestartiges Wachstumsmuster erkennbar. **b** Die Zytologie ist blande, vor allem in den oberflächennahen Tumorabschnitten

## Urothelkarzinom, mikrozystische Variante

Bei dieser seltenen Variante des Urothelkarzinoms finden sich typischerweise mikro- und makrozystische sowie tubuläre Strukturen.

**Morphologie.** *Mikroskopisch* sind zahlreiche runde bis ovaläre zystische Formationen zu finden, deren Lumina oft nekrotisches Material oder muzinöses Sekret enthalten [181].

**Differenzialdiagnose.** Cystitis cystica et glandularis, nephrogene Metaplasie, Adenokarzinome und Prostatakarzinome sind zu berücksichtigen.

**Prognose.** Aufgrund der Seltenheit wurde für diese Variante bislang keine gesonderte klinische Bedeutung beschrieben, man geht jedoch von einer vergleichsweise besseren Prognose aus [39].

## Urothelkarzinom, mikropapilläre Variante

Diese Variante ist bei Männern etwa fünfmal häufiger nachzuweisen als bei Frauen [8]. In den meisten Fällen handelt es sich um aggressive Tumoren, die zum Zeitpunkt der Diagnose häufig bereits weit fortgeschritten sind. Daher empfiehlt sich bei Nachweis auch kleiner (<10 %) mikropapillärer Tumoranteile in einer Biopsie ohne tiefe Invasion der Muscularis propria ggf. eine erneute Gewebeentnahme zum Nachweis bzw. Ausschluss höherer Tumorstadien [35]. In der Literatur wird diese Variante als eine Sonderform der glandulären Differenzierung in Urothelkarzinomen diskutiert [137].

**Morphologie.** *Mikroskopisch* zeigt sich ein mikropapilläres Wachstumsmuster, meistens in Kombination mit konventionellen urothelialen oder glandulär differenzierten Karzinomanteilen. Die exophytischen Anteile können gelegentlich feine papilläre oder filiforme Strukturen aufweisen. Die tieferen invasiven Tumoranteile bestehen aus kleinen mikropapillären Tumorgruppen mit charakteristischen randlichen Retraktionsartefakten, wodurch die Abgrenzung zu Lymphgefäßinfiltration schwierig sein kann (Abb. 16.26). Zytologisch weisen diese Tumoren meist höhergradige Atypien mit prominenten Nukleolen und irregulärer Chromatinverteilung auf. Das Zytoplasma ist meist eosinophil oder klarzellig. Die Mitosezahl ist variabel. Die Tumoren sind morphologisch ähnlich dem mikropapillären serösen Ovarialkarzinom, Psammomkörperchen sind allerdings nur selten nachweisbar. Gefäßeinbrüche, insbesondere Lymphgefäßinvasionen und regionäre Metastasen sind sehr häufig zum Zeitpunkt der Diagnose nachweisbar. In den Metastasen findet sich ebenfalls häufig auch ein mikropapilläres Wuchsmuster.

**Differenzialdiagnose.** Differenzialdiagnostisch müssen mikropapilläre Urothelkarzinome von Metastasen eines serösen bzw. mikropapillären Karzinoms anderer Lokalisation (Mamma etc.) und vom Mesotheliom unterschieden werden.

**Prognose.** Sie ist insgesamt ungünstig, jedoch geht man bei pTa- und pT1-Tumoren mit einem kleinen (<10 %) bzw. ausschließlich exophytischen mikropapillären Anteil nicht zwangsläufig von einer schlechten Prognose aus [137]. Eine neuere Studie zeigte eine Korrelation des Anteils mikropapillär differenzierter Tumorkomponente im TUR-Präparat mit dem Überleben [35].

## Urothelkarzinom, plasmazytoide (lymphomartige) Variante

Diese Variante tritt selten in reiner Form, meistens jedoch in Kombination mit konventionellen High-grade-Urothelkarzinomen und mit anderen Subtypen auf [113]. Aufgrund des verstreutzelligen Wachstums und meist fehlender Stromadesmoplasie entsteht oft klinisch kein abgrenzbarer Tumor, so dass die Diagnose häufig erst in fortgeschrittenen Tumorstadien erfolgt.

**Morphologie.** *Mikroskopisch* erinnern diese Tumoren an ein malignes Lymphom oder Plasmozytom. Die Tumorzellen liegen diffus einzelzellig in einem lockeren oder myxoiden Stroma. Weiterhin finden sich solide, trabekuläre, nestartige und alveoläre Wuchsmuster [96, 113]. Das Zytoplasma der kleinen bis mittelgroßen Tumorzellen ist meist blass oder eosinophil. Die Zellkerne sind exzentrisch lokalisiert, meist liegt ein geringer Atypiegrad vor (Abb. 16.27a,b). Seltener zeigt diese Variante ein exzessives ödemartiges myxoides Stroma, so dass oberflächlich der Eindruck einer myxoiden Zystitis entstehen kann (Abb. 16.27c,d). Hinweisend auf einen urothelialen Tumor ist gelegentlich nur ein gleichzeitig vorliegendes urotheliales CIS. Eine In-situ-Variante des plasmazytoiden Karzinoms wurde beschrieben [187].

Bei dieser Variante des Urothelkarzinoms ist die *immunhistochemische* Untersuchung häufig notwendig, insbesondere bei reinen plasmazytoiden bzw. lymphomartigen Tumoren und bei Biopsien mit nur kleinem, ausschließlich verstreutzellig wachsendem Tumoranteil. Die Tumorzellen exprimieren CK7, CK20, EMA und Panzytokeratinmarker (z. B. KL-1) während lymphoide Marker immer negative Resultate ergeben. Weiterhin zeigt sich typischerweise ein Verlust der E-Cadherin-Expression [45]. Gelegentlich wird eine positive Reaktion für CD138 beschrieben [96, 187], die zur Verwechslung mit Plasmazellneoplasien führen kann. Untersuchungen für Kappa- und Lambda-Leichtketten zeigen keine positive Reaktion [113].

**Differenzialdiagnose.** Abzugrenzen sind Lymphome, Plasmozytome, diffus wachsende metastatische Karzinome anderer Lokalisationen, vor allem Siegelringzellkarzinom des Magens und lobuläres Mammakarzinom, rhabdoide maligne Melanome, neuroendokrine Tumoren und andere Tumoren mit rhabdoider Morphologie. Ebenfalls müssen entzündliche Prozesse (z. B. chronische Zystitis, myxoide Zystitis) mit plasmazellreichem Infiltrat differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden [96].

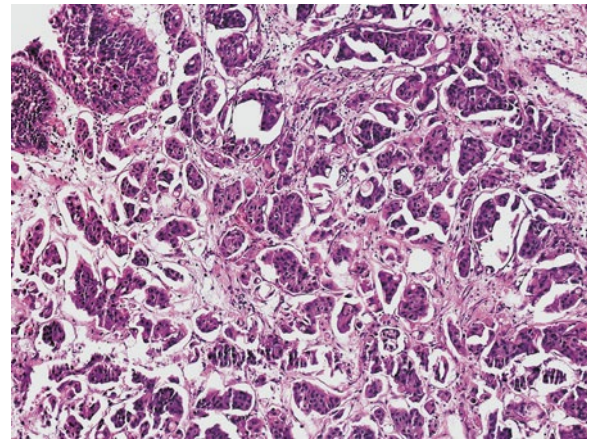


**Abb. 16.26** Urothelkarzinom, mikropapilläre Variante, mit typischen Retraktionsartefakten

**Prognose.** Es handelt sich im Allgemeinen um aggressive Tumoren mit frühzeitigem tumorassoziiertem Versterben [132]. Dabei ist die Erkrankung lokal oft fortgeschritten (90 % ≥pT3). Bei 50 % der Patienten ist bei Diagnosestellung oder im Verlauf eine Peritonealkarzinose nachzuweisen. Die Prognose ist abhängig vom Tumorstadium [93]. Für Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren wurde trotz des Vorliegens von Lymphknotenmetastasen bzw. unvollständiger Resektion verbesserte Überlebensraten nach adjuvanter oder neoadjuvanter Chemotherapie beschrieben [45, 78].

## Urothelkarzinom, lymphoepitheliomähnliche Variante

Diese sehr seltene Variante tritt in reiner Form sowie in Kombination mit konventionellen Urothelkarzinomen oder anderen Varianten auf. Männer sind etwa dreimal häufiger betroffen als Frauen [66]. Die Ätiologie dieser Tumoren ist unklar. Eine Assoziation mit einer EBV-Infektion wurde nicht nachgewiesen [53]. Meist handelt es sich um solitär auftretende Tumoren im Bereich des Blasendachs, der Hinterwand oder des Trigonums [39, 93].

**Morphologie.** *Mikroskopisch* ähneln diese Tumoren den Lymphoepitheliomen des Nasopharynx. Man sieht undifferenzierte epitheliale synzytiale Zellverbände, meist nestartig oder trabekulär konfiguriert. Die Zellkerne sind groß, vesikulär und pleomorph mit prominenten Nukleolen sowie zahlreichen Mitosen. Charakteristisch ist die begleitende mononukleäre entzündliche Reaktion mit reifen B- und T-Lymphozyten, Plasmazellen, Histiozyten und auch neutrophilen oder eosinophilen Granulozyten. Ein begleitendes urotheliales CIS wurde in bis zu 14 % der Fälle beschrieben [39,

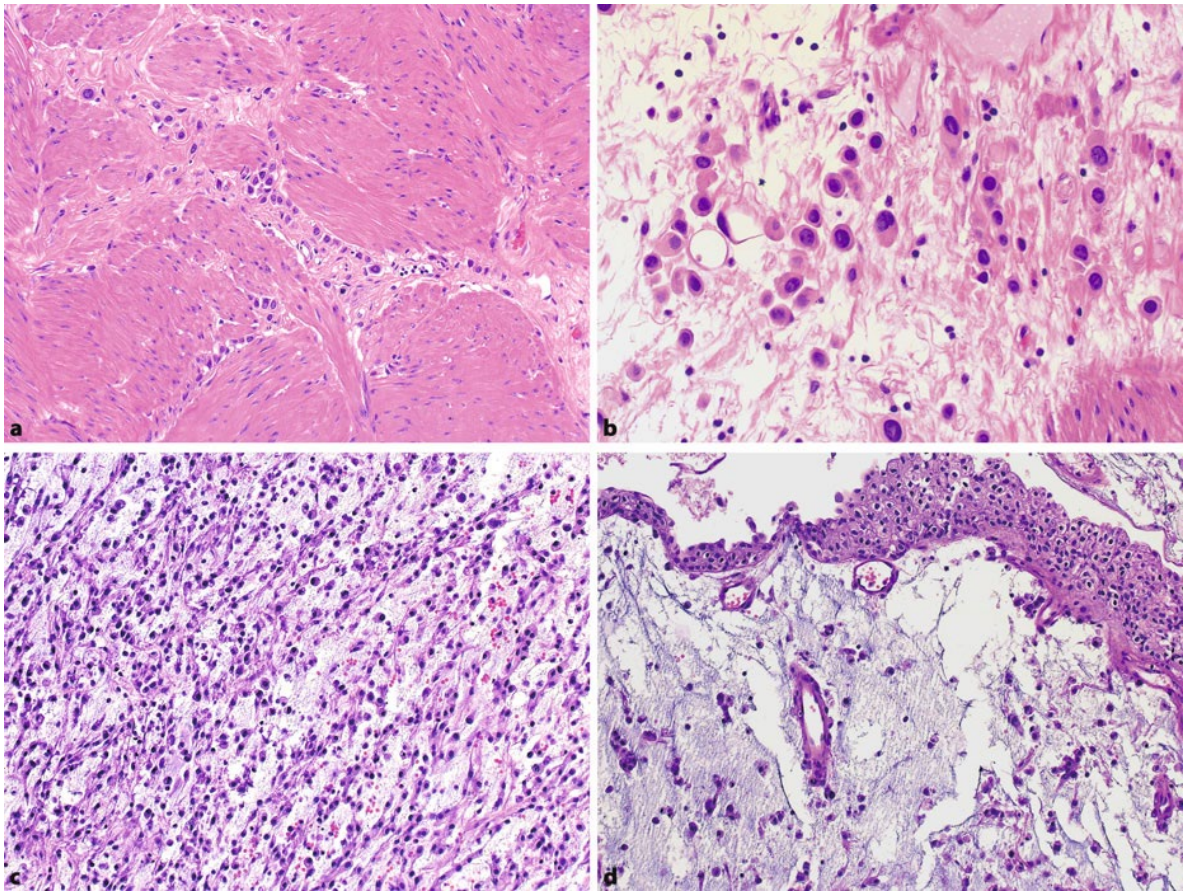


**Abb. 16.27a–d** Urothelkarzinom, plasmazytoide Variante. **a** Kleinherdige verstreutzellige Infiltration der Muscularis propria. **b** Zytologisch ähneln die Tumorzellen Plasmazellen. **c** Plasmazytoides Urothelkarzinom, myxoide Variante (**d**) mit ausgeprägtem myxoidem Stroma

90]. Eine *immunhistochemische* Untersuchung mit Zytokeratinmarkern kann zur Erkennung der Tumorepithelien notwendig sein: Lymphoepitheliale Karzinome sind meist positiv für CK7 und CK8, dagegen selten positiv für CK20 [93].

**Differenzialdiagnose.** Sie umfasst chronische Zystitis, malignes Lymphom, gering differenzierte Urothelkarzinome bzw. Plattenepithelkarzinome.

**Prognose.** Die Tumoren sind zum Diagnosezeitpunkt meist bereits fortgeschritten [39]. Bei reinen lymphoepithelialen Karzinomen wurde ein gutes Ansprechen auf Chemotherapie beschrieben [90]. Bei reinen oder prädominanten Formen ist weiterhin die Prognose günstiger als bei konventionellen Urothelkarzinomen. Bei kleinen lymphoepitheliomartigen Komponenten in einem sonst konventionellen Urothelkarzinom ist das Verhalten des Tumors mit dem eines konventionellen Urothelkarzinoms von gleichem Tumorgrad und -stadium vergleichbar [93].

## Urothelkarzinom, sarkomatoide Variante

Wie auch bei Tumoren anderer Lokalisationen gibt es eine „sarkomatoide Variante" des Urothelkarzinoms. Ursprünglich wurden lediglich Tumoren mit spindelzelliger Morphologie, jedoch erhaltener Expression epithelialer Marker als sarkomatoide Karzinome bezeichnet. Mittlerweile werden Karzinosarkome als echte biphasische maligne Tumore, die morphologisch und/oder immunhistochemisch sowohl eine epitheliale als auch eine spezifische mesenchymale Differenzierung aufweisen, mit in die Gruppe der sarkomatoiden Urothelkarzinome eingeschlossen [15]. Unterschiedliche Mortalitätsraten von Karzinosarkomen und sarkomatoiden Karzinomen sprechen jedoch für eine Abgrenzung der beiden Formen voneinander [175].

Aufgrund des Metastasierungspotenzials dieser Tumoren, einschließlich gelegentlich nachzuweisender heterologer Elemente, sollten alle Differenzierungen im Befundbericht erfasst bzw. in der histologischen Diagnose dokumentiert werden. Dies ist insofern rele-

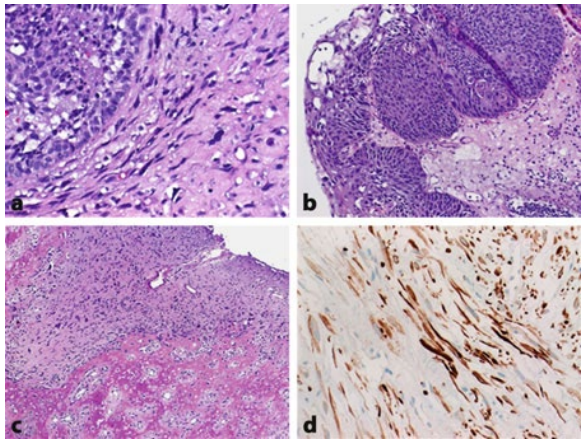


**Abb. 16.28a–d** Sarkomatoides Karzinom. **a** Nebeneinander von kohäsivem Epithel und spindelzelligem Stroma. **b** Häufig liegt gleichzeitig ein CIS ggf. mit squamoider Metaplasie vor. **c** Heterologe Stromadifferenzierung mit Osteoidbildung. **d** Das Stroma exprimiert Pankeratin

vant, dass die eine oder die andere Differenzierung in den Metastasen dominieren und somit eine Zweitneoplasie vortäuschen kann. Molekulare Untersuchungen konnten zeigen, dass sowohl die epitheliale als auch die sarkomatöse Komponente gemeinsamen klonalen Ursprung aufweisen [11, 150].

**Morphologie.** *Makroskopisch* bilden sie große plumpe oder seltener gestielte Tumoren [31, 110, 157]. *Mikroskopisch* besteht die epitheliale Komponente dieser Tumoren meist aus einem konventionellen, wenig differenzierten Urothelkarzinom oder einem CIS (Abb. 16.28a,b), kann aber auch eine plattenepitheliale oder seltene eine drüsige Differenzierung aufweisen. Die mesenchymale Tumorkomponente entspricht in der Regel einer undifferenzierten spindelzelligen Proliferation (s. Abb. 16.28a). Mitunter sind myxoide Veränderungen des Stromas zumindest fokal nachweisbar. Heterologe Elemente umfassen am häufigsten Anteile eines Osteosarkoms (Abb. 16.28c), aber auch Chondrosarkom-, Rhabdomyosarkom-, Leiomyosarkom-, Liposarkom- und Angiosarkomanteile. Kombinationen dieser heterologen Differenzierungen sind ebenfalls möglich. Einzelne Veröffentlichungen über primäre Osteo- oder Chondrosarkome der Harnblase beschreiben wahrscheinlich derartige Mischtumoren mit Überwiegen dieser mesenchymalen Strukturen [31, 98, 157]. *Immunhistochemisch* sind diese Tumoren von Urothelkarzinomen mit spindelzelligem Stroma und Karzinomen mit reifer knorpeliger und knöcherner Metaplasie dadurch zu unterscheiden, dass Marker epithelialer Differenzierung in den sarkomatösen Anteilen in mehr als 50 % der Fälle (Abb. 16.28d) und in der Regel Marker mesenchymaler Phänotypen in den karzinomatösen Komponenten nachweisbar sind.

**Differenzialdiagnose.** Nichtneoplastische Spindelzellproliferationen wie postoperative Spindelzellknoten oder inflammatorische Pseudotumoren: Zytologische Atypien sind bei diesen Tumoren meist gering ausgeprägt. Primäre Sarkome der Harnblase, insbesondere Leiomyosarkom. Gelegentlich ist eine metaplastische blande Knochenneubildung auch in konventionellen Urothelkarzinomen nachweisbar [39]. Nicht selten tritt auch bei diesen differenzialdiagnostisch in Betracht zu ziehenden Läsionen eine immunhistochemische Positivität für Panzytokeratine auf, die im Vergleich zum Karzinom im Allgemeinen allerdings schwächer oder nur fokal ausgeprägt ist. Typisch für sarkomatoide Karzinome ist im Allgemeinen die Beobachtung, dass hochmolekulare Zytokeratine (CK-34beta12, p63, CK5/6) oft stärker exprimiert werden als niedermolekulare Keratine. Als weitere Marker sind Aktin und Alk-1 zur Abgrenzung anderer Läsionen hilfreich [10].

**Prognose.** Die Diagnose erfolgt häufig erst in fortgeschrittenen Tumorstadien. Im Vergleich zum konventionellen Urothelkarzinom treten lokal fortgeschrittene Tumorstadien und Metastasen häufiger auf. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 37 % (sarkomatoide Karzinome) bzw. 17 % (Karzinomsarkome). Für Tumoren mit heterologen Elementen konnten im Vergleich zu Tumoren ohne heterologe Elemente keine prognostische Unterschiede gezeigt werden [98, 150].

## Urothelkarzinom mit synzytiotrophoblastärer Differenzierung

Selten kann eine trophoblastäre Differenzierung im Urothelkarzinom vorkommen, die mit Erhöhungen des Serum-β-HCG-Spiegels einhergehen kann (Abb. 16.29a–d). Klinischerseits können mitgeteilte Serumwerte bzw. die Frage nach einem Keimzelltumor hinweisend sein. Die trophoblastäre Differenzierung kann mit der Ausbildung synzytiotrophoblastärer Riesenzellen sowohl im Primärtumor als auch in den Metastasen einhergehen. Daher soll dies beim Nachweis einer solchen Differenzierung in einer Metastase nicht gleich als Keimzelltumor der Gonaden interpretiert werden. *Immunhistochemisch* lassen sich die synzytiotrophoblastäre Riesenzellen mit β-HCG positiv markieren.

## Urothelkarzinom, undifferenziert mit osteoklastären Riesenzellen

Histogenese und das biologische Verhalten dieser seltenen Tumoren sind umstritten. Aufgrund der im-

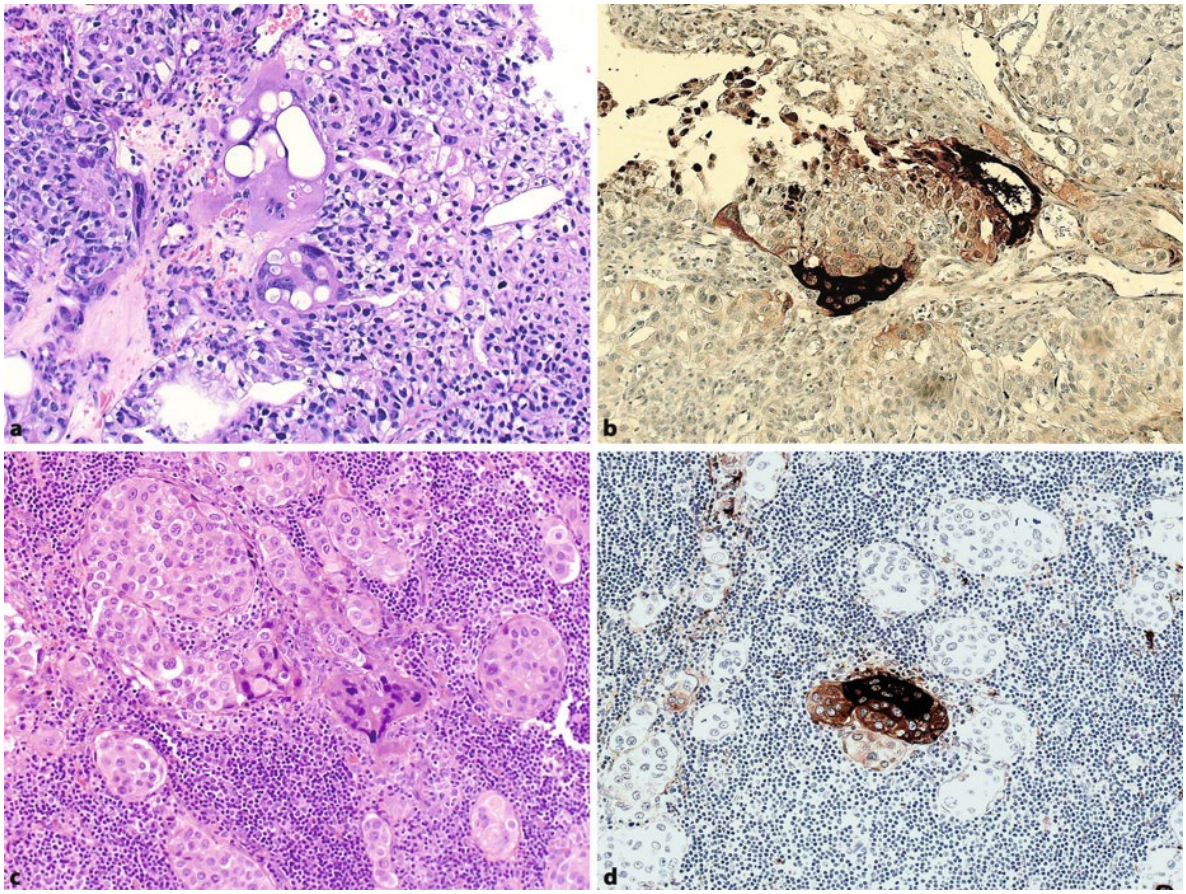



**Abb. 16.29a–d** Urothelkarzinom mit trophoblastären Riesenzellen. **a** Im malignen Urothel mehrkernige Riesenzellen. **b** Immunhistochemische Expression von β-HCG in den Riesenzellen. **c** Lymphknotenmetastase mit Nachweis trophoblastärer Riesenzellen. **d** Expression von β-HCG

munhistochemischen Eigenschaften sowie der sehr häufigen Assoziation mit einem CIS oder urothelialen High-grade-Neoplasien geht man davon aus, dass zumindest die mononukleäre Tumorkomponente einen epithelialen Ursprung aufweist, während die osteoklastären Riesenzellen ähnlich den in anderen Organen wie Pankreas, Leber, Niere etc. auftretenden Tumoren vorrangig auf einen reaktiven histiozytären Ursprung zurückzuführen sind (Abb. 16.30) [13, 186]. Die wenigen beschriebenen Fälle betreffen überwiegend ältere männliche Patienten [13]. Weiterhin handelt es sich meist um große Tumoren (5–11 cm), die sowohl in der Harnblase als auch im Nierenbecken beschrieben wurden. Zum Diagnosezeitpunkt lagen meist fortgeschrittene Tumorstadien vor.

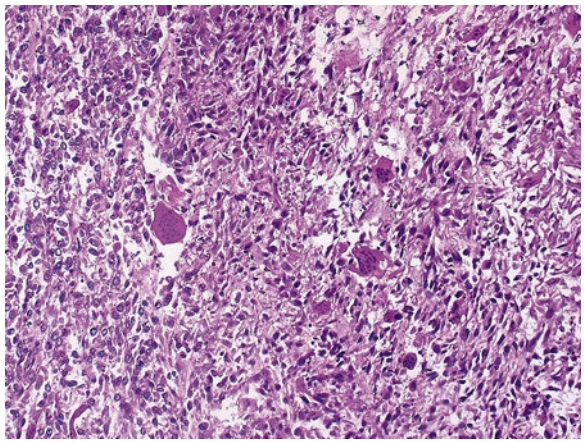


**Abb. 16.30** Osteoklastenreiches undifferenziertes Urothelkarzinom mit nichtneoplastischen Riesenzellen, die monomorphe kleine Kerne enthalten

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Diese Tumoren sind aufgebaut aus nodulär oder „sheet"-artigen spindelförmigen oder ovalären mononukleären Zellen mit sehr variablen nukleären und zellulären Atypien sowie zytologisch blanden osteoklastären Riesenzellen [13]. Mitotische Aktivität und atypische Mitosen sind nur

für die mononukleäre Tumorkomponente beschrieben worden. Insgesamt ist das histomorphologische Bild mit gefäßreichem Stroma, Erythrozytenextravasaten, hämorrhagischen Arealen mit blutgefüllten Pseudozysten sowie Hämosiderinpigment ähnlich den Riesenzelltumoren des Knochens oder des Weichgewebes [13].

*Immunhistochemie:* Es findet sich eine variable Expression von CD68, LCA, CD51 und CD54 in den Riesenzellen. Während eine Expression von Zytokeratinen und EMA in den Riesenzellen nicht nachweisbar ist, können diese in der mononukleären (neoplastischen) Tumorkomponente zusammen mit CD68, alpha-sm-Aktin, Desmin, S-100 und LCA exprimiert sein. Die Zytokeratinpositivität ist dabei meist nur fokal ausgeprägt. Weiterhin können Ki-67 und p53 in den mononukleären Zellen exprimiert sein [13].

**Differenzialdiagnose.** Andere Tumoren oder Veränderungen mit Riesenzellen: (sekundäres) pleomorphes Riesenzellkarzinom, Urothelkarzinom mit synzytiotrophoblastären Riesenzellen, Chorionkarzinom, andere Karzinome mit osteoklastären Riesenzellen, sekundäre Sarkome mit Riesenzellen, reaktive Stromariesenzellen.

**Prognose.** Aufgrund der bisher geringen dokumentierten Fallzahlen ist nur eine eingeschränkte Aussage möglich. Im überwiegenden Teil der Fälle kam es zu einer Fernmetastasierung und/oder frühem Versterben der Patienten.

16

## Urothelkarzinom mit pleomorphen Riesenzellen

Beim pleomorphen Riesenzellkarzinom handelt es sich um eine seltene aggressive Variante des Urothelkarzinoms mit ungünstiger Prognose. In der Literatur finden sich nur wenige beschriebene Fälle. Pleomorphe Riesenzellkarzinome sind auch in Lunge, Ovarien, Pankreas, Mamma, Niere, Leber, Gallenblase und Prostata beschrieben worden. Aufgrund unterschiedlicher therapeutischer Maßnahmen muss die Abgrenzung von Metastasen insbesondere von Tumoren aus dem Bereich der Prostata erfolgen [39, 94, 95, 104]. Weiterhin liegt häufig eine Kombination mit einem konventionellen Urothelkarzinom oder anderen Varianten vor.

**Morphologie.** *Mikroskopisch* sind die Tumoren aufgebaut aus Verbänden mononukleärer sowie multinukleärer Zellen mit ausgeprägter Zell- und Kernpleomorphie und variabler Kohäsivität. Der Anteil pleomorpher Riesenzellen ist unterschiedlich, reine Formen sind möglich. Meist finden sich ausgedehnte Tumornekrosen und zahlreiche, teils atypische Mitosen. *Immunhistochemisch* reagiert eine ggf. nachweisbare urotheliale Komponente ähnlich den Urothelkarzinomen mit Zytokeratinen, p63, GATA3, CK7 und Uroplakin III. Die pleomorphe Komponente exprimiert häufig Pankeratin, Vimentin und EMA. Der Ki-67- und p53-Index liegt in den beschriebenen Fällen bei mindestens 50 % [95]. Diese Variante muss von anderen Tumoren oder Veränderungen mit Riesenzellen (vgl. Differenzialdiagnosen des osteoklastenreichen undifferenzierten Urothelkarzinoms), insbesondere auch Metastasen und malignen Melanomen abgegrenzt werden.

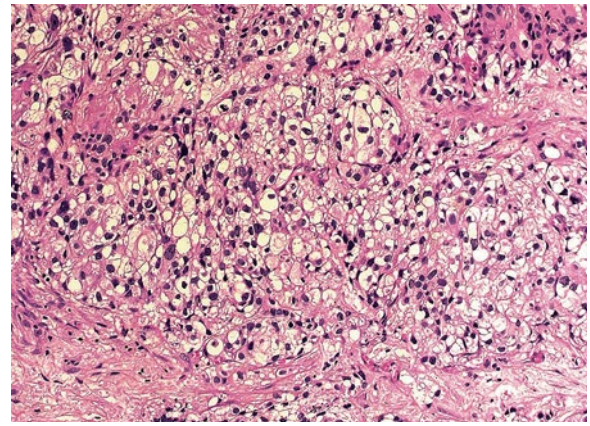


**Abb. 16.31** Urothelkarzinom, klarzellige/glykogenreiche Variante. Typischer pflanzenzellartiger Aspekt der Tumorzellen

**Prognose.** Aufgrund der bisher geringen dokumentierten Fallzahlen ist nur eine eingeschränkte Aussage möglich. Im überwiegenden Teil der Fälle handelt es sich um eine sehr aggressive Neoplasie mit einer schlechten Prognose.

## Urothelkarzinom, klarzellige (glykogenreiche) Variante

Diese Variante ist in der WHO-Klassifikation von 2004 nicht enthalten, wird jedoch in der Literatur beschrieben. Die hellzellige Zytomorphologie dieser Tumoren beruht auf einem glykogenreichen Zytoplasma (Abb. 16.31). Neben hellzelligen Abschnitten finden sich meist auch Anteile eines konventionellen Urothelkarzinoms. Da kleinere klarzellige Anteile auch in konventionellen Urothelkarzinomen häufig vorkommen, sollte die klarzellige Variante nur dann diagnostiziert werden, wenn der überwiegende Anteil oder der gesamte Tumor die entsprechende Morphologie aufweist [80, 118, 180].

**Morphologie.** *Mikroskopisch* typisch ist das klare Zytoplasma, begrenzt von einer distinkten Zellmembran, das man sowohl in invasiven als auch in papillär-exo-

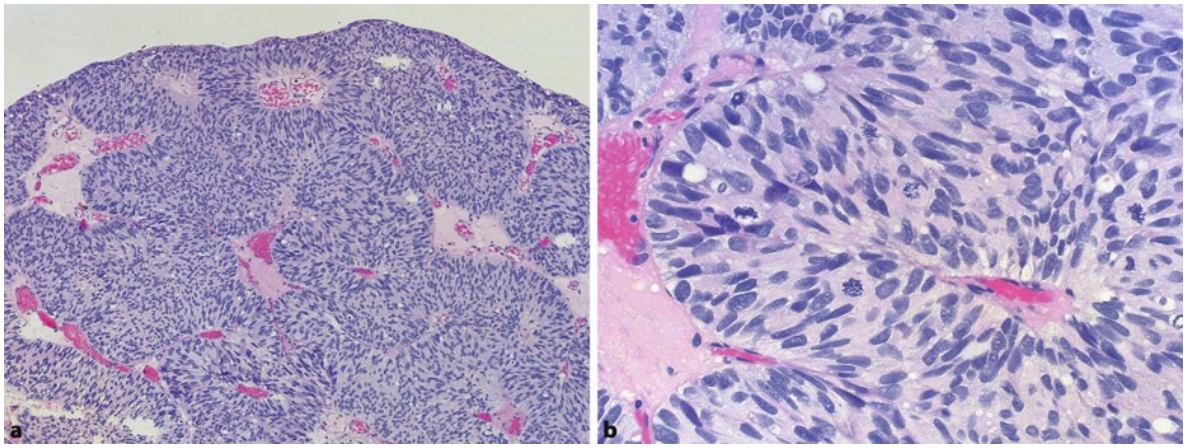


**Abb. 16.32a,b** Urothelkarzinom, invertierte Variante. **a** Die Tumorformationen dringen plump in das subepitheliale Gewebe vor. **b** Die ausgeprägten zytologischen Atypien und die hohe Mitosefrequenz sind richtungsweisend für die Diagnose

phytischen Tumoranteilen nachweisen kann. Als Hinweis auf die urotheliale Differenzierung der Tumoren gilt die *immunhistochemische* Expression von CK7, p63 und GATA3.

**Differenzialdiagnose.** Klarzelliges Adenokarzinom der Harnblase (s. u.), Metastase eines andernorts lokalisierten klarzelligen Karzinoms, insbesondere der Niere (CD10+, RCC+) oder der Prostata (PSAP pos., CK7, p63 und GATA3 neg.), Paragangliom der Harnblase mit klaren Zellen (Keratin neg, S100, Synaptophysin, Chromogranin A) [184], atypische nephrogene Metaplasie [26].

## Urothelkarzinom, lipoidzellige Variante

Bei diesem seltenen Typ des Urothelkarzinoms geht man davon aus, dass Lipideinlagerungen zu einer deutlichen Verbreiterung des Zytoplasmas und zur Vergrößerung der Zellen führen. Diese Variante ist häufiger bei männlichen Patienten nachweisbar [86, 97].

**Morphologie.** *Mikroskopisch* zeigen sich solide, kohäsive Tumorverbände, aufgebaut aus lipoblastenähnlichen Tumorzellen. Die Zellkerne sind irregulär konturiert, hyperchromatisch und exzentrisch lokalisiert. Das Zytoplasma ist z. T. multivakuolär. Mitosen sind selten. Häufig sind Deformierungen der Kerne durch zytoplasmatische Vakuolen bedingt. Färbungen für Muzine und S100 sind negativ [86]. In den wenigen beschriebenen Fällen macht die lipoidzellige Komponente 10–50 % des sonst konventionellen Urothelkarzinoms aus. *Immunhistochemisch* sind die Tumorzellen positiv für Panzytokeratine (PanCK, CK7, häufig CK20) [86].

**Differenzialdiagnose.** primäre oder sekundäre Liposarkome (S100-positiv) oder Karzinosarkome mit liposarkomatöser Komponente (sehr selten in der Harnblase!), Siegelringzellkarzinom der Harnblase (PAS-positiv) oder anderer Lokalisation, plasmazytoide Variante des Harnblasenkarzinoms mit Muzinvakuolen, mikrozystische Variante des Harnblasenkarzinoms.

**Prognose.** In den meisten Fällen ist ein aggressives Verhalten beschrieben. Die Diagnose erfolgte jeweils erst in fortgeschrittenen, zumindest muskelinvasiven Tumorstadien [86].

## Urothelkarzinom, invertierte (invertiertes papillomähnliche) Variante

Das invertierte Wachstumsmuster des Urothelkarzinoms findet erst in der neueren Literatur Beachtung und ist daher in der aktuellen WHO-Klassifikation von 2004 noch nicht als eigenständige Variante vertreten.

**Morphologie.** *Mikroskopisch* ist das auffälligste Merkmal dieses sonst klassisch urothelial differenzierten Tumors ein endophytisches Tumorwachstum mit plump in die tiefen Schichten der Harnblasenwand vordringenden soliden Tumorverbänden (Abb. 16.32a,b). Definitionsgemäß weisen diese Tumoren eine signifikante nukleäre Polymorphie, Mitosen und architektonische Veränderungen auf, wie sie in Low- oder High-grade-Urothelkarzinomen nachzuweisen sind [93]. Gelegentlich können Anteile eines invertierten Papilloms mit dieser Variante kombiniert sein [48]. Sofern nicht eine eindeutige destruktive Stromainfiltration nachzuweisen ist, geht man von einer geringen Metastasierungswahr-

scheinlichkeit aus, da ein Durchbruch der Basalmembran in der Regel nicht vorliegt [9].

**Differenzialdiagnose.** Zur Abgrenzung vom invertierten Papillom, einem definitionsgemäß benignen Tumor mit typischem basalem Palisading, monomorphen invertierten Zellnestern und fehlender exophytischer Tumorkomponente, seltenen Mitosen und niedrigem Proliferationsindex [93], sind die Kombination von Morphologie und Immunhistochemie für CK20, p53 und Ki-67 sowie ggf. eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (UroVysion) hilfreich [72]. Im Gegensatz zum invertierten Papillom ist eine exophytisch-papilläre Komponente erlaubt. Invertierte Papillome können auffällige zytologische, vermutlich degenerativ bedingte Atypien aufweisen.

### Sehr seltene Varianten des Urothelkarzinoms

Zu diesen liegen einzelne Fallbeschreibungen vor. So wurden invasive Urothelkarzinome mit chordoider Morphologie [36], diskohäsivem Muster [12] und rhabdoider Morphologie [128] sowie Urothelkarzinome mit kleinen Tubuli/Azini [67, 182] und großzellige undifferenzierte Karzinome [138] beschrieben. Schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome der Harnblase werden im nächsten Abschnitt zusammen mit anderen neuroendokrinen Tumoren dargestellt (Tab. 16.3).

16

## Plattenepitheliale Neoplasien

### Plattenepithelkarzinom

**Definition.** Dies ist ein Karzinom mit ausschließlich plattenepithelialer Differenzierung, d. h. ohne Nachweis einer urothelial differenzierten invasiven oder nichtinvasiven Tumorkomponente.

**Epidemiologie.** Nicht-Bilharziose-assoziierte Plattenepithelkarzinome machen 1–5 % der Harnblasentumoren aus [39, 74]. Die größte Verbreitung findet das Plattenepithelkarzinom in den Endemiegebieten der Bilharziose (Ostafrika, Südostasien, Südamerika) und tritt dort bei vergleichsweise jungen Patienten (ca. 50 J.) auf [41]. In den Endemiegebieten machen die Plattenepithelkarzinome bis zu 59 % aller Harnblasentumoren aus [144]. Das Plattenepithelkarzinom entsteht typischerweise im Zusammenhang mit chronischen Entzündungen der Harnblase. Neben der Bilharziose in den Endemiegebieten gelten in der westlichen Welt chronische Entzündungen der ableitenden Harnwege, z. B. bei Urolithiasis, Dauerkatheterisierung oder bei Paraplegikern mit Blasenentleerungsstörung als häufigste Ursache von Plattenepithelkarzinomen [144]. Eine Assoziation mit Cyclophosphamid-Therapie wurde beschrieben [148].

**Morphologie.** *Makroskopisch* handelt es sich meist um polypoid exophytische und solide, seltener flach-ulzeröse Tumoren. Häufig ist das Lumen der Harnblase von ausgedehnt nekrotischen Tumormassen ausgefüllt. Die Nicht-Bilharziose-assoziierten Tumoren treten besonders häufig in der lateralen Harnblasenwand und im Trigonum auf [32]. Für das endemische Plattenepithelkarzinom ist dagegen die Lokalisation in der Hinterwand oder Blasendach typisch [144].

*Mikroskopisch* findet man, wie auch beim Plattenepithelkarzinom anderer Lokalisationen, unterschiedliche Grade der Differenzierung mit variabler Verhornungstendenz der Tumoren (Abb. 16.33). Die Graduierung dieser Tumoren erfolgt in Abhängigkeit des Verhornungsgrads und der zytologischen Atypien. Im überwiegenden Teil der Fälle handelt es sich um G2- oder G3-Tumoren. Hochdifferenzierte Plattenepithelkarzinome sind selten. Basaloide Plattenepithelkarzinome der Harnblase wurden beschrieben [111, 159]. In Nachbarschaft reiner Plattenepithelkarzinome findet sich in 17–60 % eine verhornende Plattenepithelmetaplasie, z. T. sind auch dysplastische Veränderungen oder ein plattenepitheliales Carcinoma in situ des Urothels nachzuweisen [39]. Für das Schistosoma-assoziierte Plattenepithelkarzinom gelten dieselben histologischen Kriterien. Allerdings handelt es sich meist um hoch differenzierte Tumoren mit ausgeprägter Verhornung und geringer Kernpleomorphie [32]. Schistosomaeier sind in einem Teil der Fälle nachweisbar.

**Differenzialdiagnose.** Die differenzialdiagnostische Abgrenzung zum Urothelkarzinom kann bei gering differenzierten Tumoren schwierig sein. Wichtig ist der sichere Ausschluss einer urothelialen Tumorkomponente. Immunhistochemische Untersuchungen mit hochmolekularen Zytokeratinen sind wenig hilfreich, da diese auch im Urothelkarzinom exprimiert sein können. Daher sollen diese seltenen Tumore ggf. komplett eingebettet, um eine z. B. kleinfokale urotheliale Komponente nachzuweisen bzw. auszuschließen.

**Prognose.** Beim Nicht-Bilharziose-assoziierten Plattenepithelkarzinom der Harnblase handelt es sich in den meisten Fällen (86–100 %) um sehr aggressive Tumoren, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose häufig bereits fortgeschrittene Tumorstadien (pT2 und höher) und Lymphknotenmetastasen vorliegen. Fernmetastasen sind ein eher spätes und seltenes Ereignis [54]. Lokoregionäre Rezidive gelten als Haupttodesursache

**Tab. 16.3** Differenzialdiagnostischer Vergleich urothelialer Karzinomvarianten und ihrer benignen Imitatoren (mod. nach Amin 2009 und Young et al. 1996 [10, 181]

| Merkmal | Variante des Urothelkarzinoms | Morphologisch ähnliche benigne Läsion | Abgrenzung zwischen benigner und maligner Läsion |
|---|---|---|---|
| Solide Zellnester | Nested Variante | | |
| Kleine Tubuli | Urothelkarzinom mit kleinen Tubuli | Nephrogenes Adenom | |
| Mittelgroße Tubuli, Drüsen und Zysten | Mikrozystische Variante | Cystitis cystica et glandularis, nephrogenes Adenom | |
| Invertiertes Wuchsmuster | Invertiertes Urothelkarzinom | Invertiertes Papillom | Papillom: kein Nachweis einer exophytisch papillären Komponente, palisadenartige basale Zelllage |
| Dichtes lymphozytäres Infiltrat | Lymphoepitheliom-ähnliches Karzinom | Chronische Zystitis | Karzinom: zelluläre Atypien, synzytiales Wuchsmuster |
| Spindelzellige Proliferation | Sarkomatoides Karzinom, Urothelkarzinom mit pseudosarkomatösem Stroma, Leiomyosarkom | Pseudosarkomatöse myofibroblastäre Proliferation | Immunhistochemisches Markerprofil (Cave: Panzytokeratine sind meistens auch im IMT exprimiert). Anamnese (postoperativ). |
| Kleinzellige Proliferation | Kleinzelliges neuroendokrines Karzinom | Chronische Zystitis | Karzinom: hohe Proliferationsrate, immunhistochemisch Expression neuroendokriner und epithelialer Marker |
| Plasmazytoide Proliferation | Plasmazytoide Variante | Plasmazellreiche Entzündung | Immunhistochemische Expression von Panzytokeratinen |

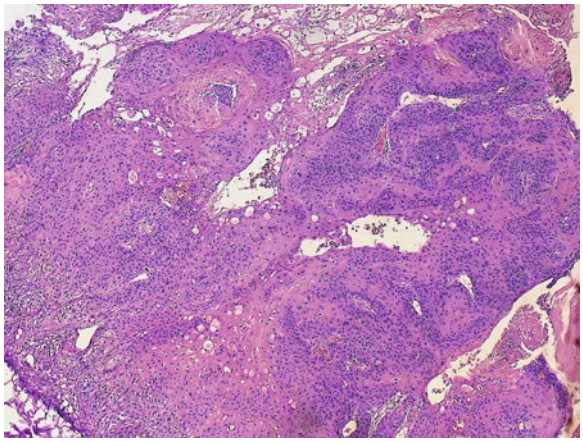


**Abb. 16.33** Plattenepithelkarzinom der Harnblase. Es unterscheidet sich nicht von Plattenepithelkarzinomen anderer Lokalisationen

[74, 144]. Eine Korrelation von Grading und Prognose wurde beschrieben [42]. Interessanterweise gilt das Bilharziose-assoziierte Plattenepithelkarzinom als Low-grade-Erkrankung mit relativ guter Prognose. Tumorstadium und Nodalstatus sowie das Grading sind signifikante Prognosefaktoren [32].

## Verruköses Plattenepithelkarzinom

**Epidemiologie.** Von diesen Tumoren sind in der Literatur nur wenige Fälle beschrieben. Die meisten treten assoziiert mit einer Bilharziose auf (3 % der Bilharziose-assoziierten Karzinome) [64].

**Ätiologie.** Als prädisponierende Faktoren sind Condylomata acuminata, chronischen Infektionen anderer Genese und Divertikel beschrieben [40]. Eine Assozi-

ation zu HPV-Infektionen konnte jedoch nicht belegt werden [28].

**Morphologie.** *Makroskopisch* haben diese Tumoren typischerweise ein exophytisch-polypoides, verrukköses Erscheinungsbild. *Mikroskopisch* handelt es sich beim verrukösen Karzinom wie auch bei den verrukösen Karzinomen allgemein um eine hoch differenzierte Variante des Plattenepithelkarzinoms mit ausgeprägter Akanthose, Hyperkeratose und charakteristischer bulböser Papillomatose. Das Plattenepithel zeigt lediglich geringe zytologische Atypien. Zur Tiefe zeigt sich ein breitbasiges „pushing" Invasionsmuster in Richtung der Lamina propria.

**Differenzialdiagnose.** Condyloma acuminatum: im Gegensatz zum verrukösen Karzinom HPV-assoziiert, typischerweise mit Nachweis von Koilozyten; im Allgemeinen assoziiert mit Kondylomen im Bereich der äußeren Genitale. Plattenepithelpapillom: benigne, nichtinvasiv, meist ältere Frauen; keine Assoziation zu HPV-Infektion [28].

**Prognose.** Sofern es sich um reine verruköse Plattenepithelkarzinome handelt, ist aufgrund geringer lymphogener und hämatogener Metastasierungstendenz in den meisten Fällen von einer günstigen Prognose auszugehen. Bisher wurden keine metastasierten verrukösen Karzinome beschrieben [32]. Ein aggressiver Verlauf der Tumoren ist in den meisten Fällen auf die Anteile eines konventionellen Plattenepithelkarzinoms zurückzuführen. Die Diagnose eines verrukösen Plattenepithelkarzinoms sollte daher in solchen Fällen nicht gestellt werden.



## Glanduläre Neoplasien

### Adenokarzinom, nicht anderweitig klassifiziert (NOS)

**Definition.** Ein Karzinom der Harnblase, das ausschließlich aus glandulären Anteilen besteht und keine urothelial differenzierte Tumorkomponente enthält.

**Epidemiologie.** Diese Tumoren machen weniger als 2 % aller Neoplasien der Harnblase aus und treten zwei- bis dreifach häufiger bei männlichen Patienten auf [39].

**Ätiologie.** Als Ursache gelten chronische Entzündungen der ableitenden Harnwege, so sind beispielsweise Assoziationen mit Schistosomiasis und Blasendivertikeln beschrieben [32, 83]. Patienten mit Blasenexstrophie erkranken ebenfalls gehäuft an Adenokarzinomen

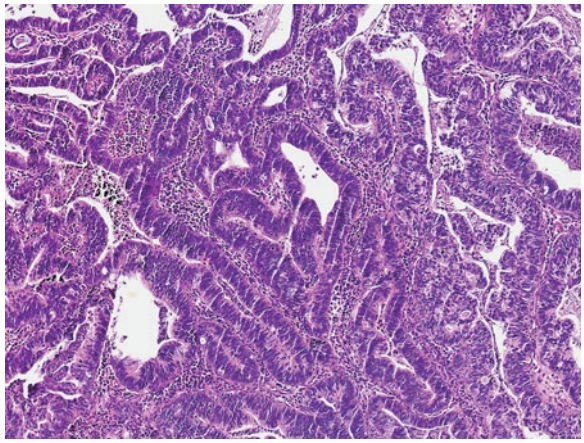


**Abb. 16.34** Adenokarzinom (NOS) der Harnblase zeigt ein einheitliches drüsiges Muster, jedoch keine speziellen Merkmale anderer Varianten

(ca. 10 %). Im Zusammenhang mit diesen Tumoren wird auch die intestinale Metaplasie als Präkanzerose diskutiert, da diese häufig bei Exstrophie der Harnblase nachzuweisen ist [19, 43, 134]. Häufigste Lokalisationen des Adenokarzinoms sind Trigonum und Blasendach, hier nahezu ausnahmslos in Verbindung mit Urachusrudimenten.

**Morphologie.** *Makroskopisch* kann es sich sowohl um exophytische als auch um flach ulzerierende Tumoren handeln. In Abhängigkeit vom Muzingehalt kann die Schnittfläche einen gelatinösen glasigen Aspekt aufweisen. *Mikroskopisch* liegen vorwiegend glanduläre und papilläre Wachstumsmuster oder eine tubulovillöse Morphologie vor. Zur Kategorie des Adenokarzinom NOS zählen die Adenokarzinome, die kein spezielles Wuchsmuster aufweisen und sich somit keinem anderen Subtypen zuordnen lassen (Abb. 16.34). Häufig ist eine Kombination unterschiedlicher Wachstumsmuster zu sehen. Das Grading der Adenokarzinome erfolgt auf Basis der glandulären Differenzierung und der Kernatypien.

Aufgrund des häufigen Nachweises glandulärer Tumorabschnitte in konventionellen Urothelkarzinomen darf die Diagnose nur bei reinen glandulär differenzierten Tumoren gestellt werden. Sobald eine urothelial differenzierte Tumorkomponente nachzuweisen ist, muss die Diagnose daher „Urothelkarzinom mit glandulärer Differenzierung" lauten. Der Nachweis eines Adenocarcinoma in situ ist bei der Diagnosestellung eines Adenokarzinoms sehr hilfreich [39]. Dieses zeichnet sich aus durch intraepitheliale glanduläre Formationen mit nukleären Atypien, dabei können neben kribriformen Strukturen auch papilläre und flache Formationen auftreten.

*Immunhistochemisch* ist eine positive Reaktion für CEA, Zytokeratin 7 und CDX2 sowie Negativität für

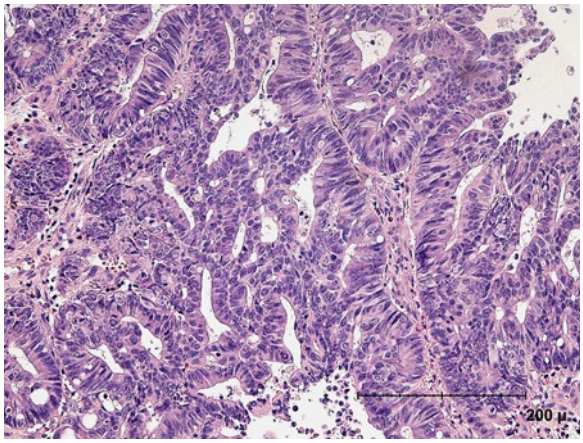



**Abb. 16.35** Adenokarzinom vom enterischen (intestinalen) Typ. Es ist von einem Dickdarmkarzinom nicht zu unterscheiden

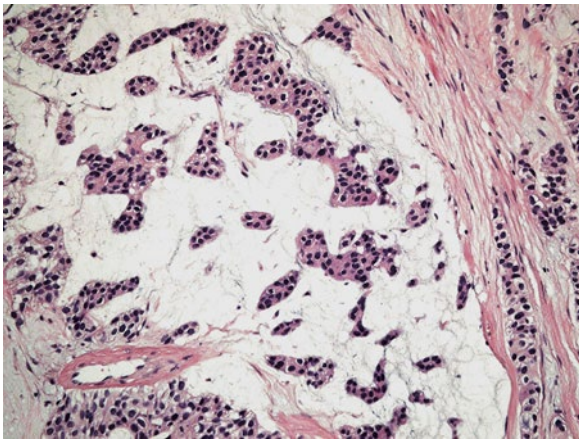


**Abb. 16.36** Muzinöses Adenokarzinom

p63 hilfreich für die Diagnose eines Adenokarzinoms. Zu beachten ist, dass CDX2, CK20, Villin und CK7 in primären Adenokarzinomen der Harnblase exprimiert sein können und daher zur Abgrenzung kolorektaler Karzinome nur eingeschränkt verwertbar sind. Hilfreich kann eine nukleäre Expression von β-Catenin sein, die sich oft in den in die Harnblase infiltrierenden kolorektalen Adenokarzinomen, aber nicht in primären Adenokarzinomen der Harnblase findet [165].

**Differenzialdiagnose.** Wichtig ist, dass es sich bei Adenokarzinomen in der Harnblase überwiegend um eine sekundäre Infiltration durch ein in benachbarten Organen (Prostata, Dickdarm, Uterus, Ovar) entstandenes Adenokarzinom handelt. Daher spielt die klinische Anamnese eine große Rolle. Histologisch kann die Abgrenzung zu benignen Läsionen der Harnblase (villöses Adenom, Cystitis cystica et glandularis, nephrogene Läsionen, Urachusrest, Endometriose, Endozervikose, Endosalpingiose) schwierig sein. Weiterhin muss ein gering differenziertes Urothelkarzinom und seine Varianten ausgeschlossen werden.

**Prognose.** Im Vergleich zum konventionellen Urothelkarzinom haben Adenokarzinome der Harnblase eine ungünstigere Prognose [171].

## Adenokarzinom, enterischer (intestinaler) Typ

Das Adenokarzinom vom enterischen Typ gehört zusammen mit dem Adenokarzinom NOS zu den häufigsten Adenokarzinomen der Harnblase.

**Morphologie.** *Mikroskopisch* entspricht das Adenokarzinom vom enterischen Typ den kolorektalen Adenokarzinomen (Abb. 16.35). Die Tumordrüsen sind ausgekleidet von pseudostratifiziertem Epithel. Luminal sind häufig eosinophile „schmutzige" Nekrosen nachzuweisen.

**Differenzialdiagnose.** Cystitis glandularis.

## Muzinöses Adenokarzinom („colloid type")

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Wie die in anderen Organen lokalisierten analogen Läsionen zeigen diese Tumoren eine ausgedehnte extrazellulär verschleimende Komponente mit darin suspendierten Tumorzellen und Tumorzellverbänden (Abb. 16.36). Meist liegt eine Kombination mit dem enterischen Typ vor [32].

**Differenzialdiagnose.** Muzinextravasate bei Cystitis glandularis, Endozervikose.

## Siegelringzellkarzinom

Diese extrem seltene Variante des Adenokarzinoms findet sich als reines Siegelringzellkarzinom oder in Form einer siegelringzelligen Komponente eines ansonsten konventionellen Adenokarzinoms. Eine urotheliale Komponente darf, wie auch bei den anderen Adenokarzinomen, nicht vorliegen [52]. Eine sekundäre Beteiligung der Harnblase durch eines andernorts primär lokalisiertes Siegelringzellkarzinom (z. B. Magen-Darm-Trakt) muss immer bedacht werden.

**Morphologie.** *Makroskopisch* treten erst spät erkennbare Veränderungen der Schleimhaut in Form einer diffusen Verdickung der Harnblasenwand unter dem Bild einer Linitis plastica auf.

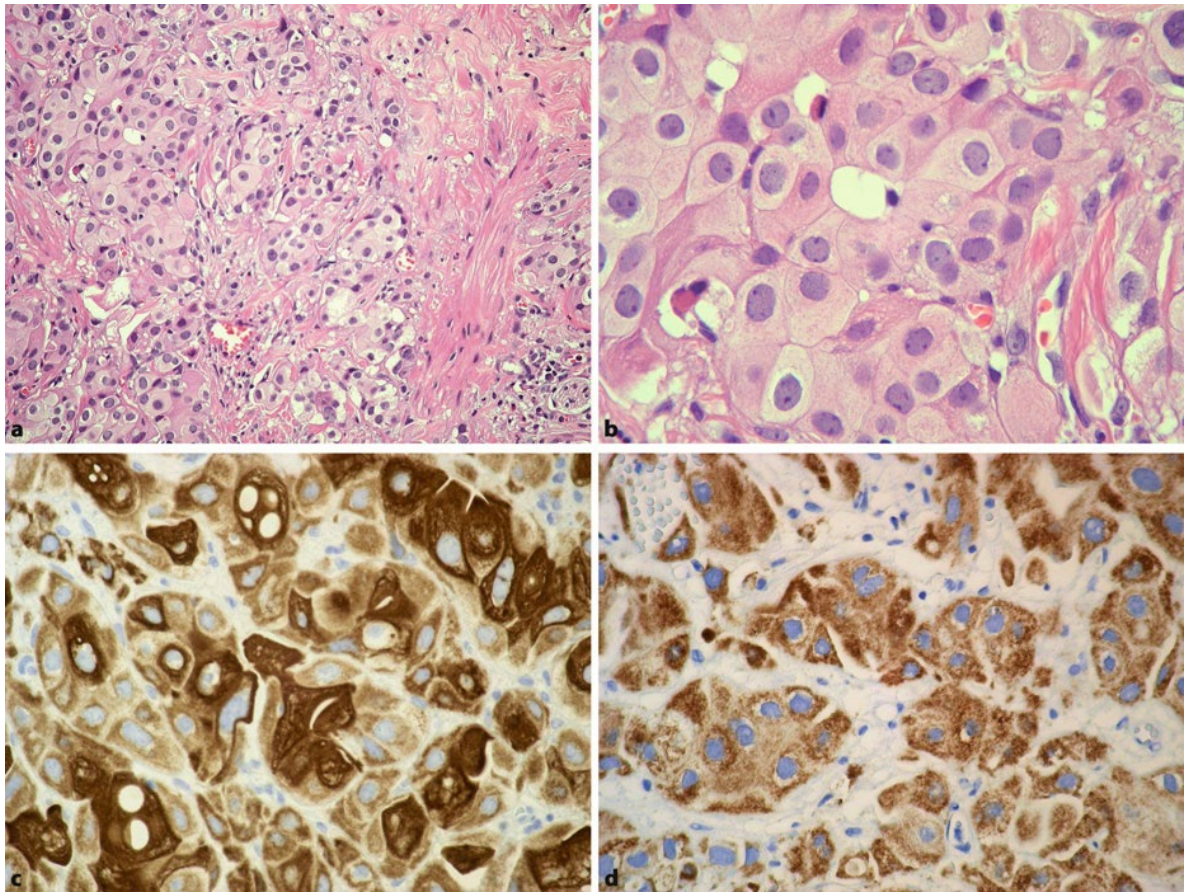


**Abb. 16.37a–d** Adenokarzinom, hepatoide Variante. **a,b** Typisch sind großleibige, zytoplasmareiche Zellen. **c,d** Immunhistochemische Expression von Hep-Par1und AFP (Bilder: M. Otto)



*Mikroskopie:* Es findet sich typischerweise unter dem Urothel eine diffuse einzelzellige Infiltration durch Siegelringzellen mit einer einzelnen zytoplasmatischen Vakuole oder schaumigem multivakuolärem Zytoplasma. Die Siegelringzell-Morphologie kann mit einer PAS- oder Alcianblau-Färbung belegt werden, diese insbesondere zur Abgrenzung der lipoid-zelligen und der plasmazytoiden Variante des Urothelkarzinoms.

*Immunhistochemisch* wurde eine verminderte Expression von CK20, CDX-2, E-Cadherin und β-Catenin beschrieben, während die Expression von Villin-1 erhalten blieb [156].

**Prognose.** Aufgrund des verstreutzelligen Wachstums in der Harnblasenschleimhaut werden sie spät symptomatisch und werden damit erst in fortgeschrittenen Tumorstadien diagnostiziert. Bestrahlung und Chemotherapie haben laut Literatur keinen signifikanten Effekt [65]. Für Tumoren mit rein siegelringzelliger Morphologie wird die ungünstigste Prognose mit 5-Jahres-Überlebensraten von weniger als 13 % und mittlerer Überlebensdauer von 20 Monaten beschrieben [52, 158].

## Adenokarzinom, hepatoide Variante

Die hepatoide Variante ist in der aktuellen WHO-Klassifikation nicht als eigenständige Variante aufgeführt. Von dieser seltenen Variante des Adenokarzinoms gibt es nur wenige in der Literatur beschriebene Fälle. Für die Diagnose sind sowohl die den hepatozellulären Karzinomen weitgehend entsprechende Histomorphologie als auch die Immunhistochemie relevant (Abb. 16.37a–d). Die hepatoide Variante ist meist mit Anteilen eines konventionellen Adenokarzinoms kombiniert. Zur sicheren Diagnose eines hepatoiden Adenokarzinoms sollte eine Metastasierung eines primären hepatozellulären Karzinoms klinischerseits ausgeschlossen werden. Klinisch wurden in einem Teil der Fälle hohe Serum-Alpha-Fetoprotein- (AFP-)Werte beschrieben [92, 120].

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Es finden sich solide oder trabekuläre Tumorverbände, aufgebaut aus relativ großleibigen, „hepatoiden" Tumorzellen, umgeben von sinusoidalen Gefäßen [32]. Intrazytoplasmatisch sind hyaline Globuli oft nachzuweisen. Ebenso wurde in einem

Teil der Fälle eine Galleproduktion in den Tumorzellen beschrieben [92].

*Immunhistochemisch* zeigen die Tumoren zumindest herdförmig eine positive Reaktion für AFP. Weiterhin können eine positive Reaktion für Hep Par 1, alpha-1-Antitrypsin, niedrigmolekulare Zytokeratine, Albumin, EMA und CEA (kanalikuläres Muster) auf eine hepatozelluläre Differenzierung hinweisen [92].

**Prognose.** Soweit anhand der geringen Fallzahl beurteilbar, handelt es sich bei dieser Variante um eine aggressive Form des Urothelkarzinoms mit schlechter Prognose, die häufiger bei älteren Patienten auftritt [20]. Frühe Lymphknoten- und Organmetastasen sind typisch.

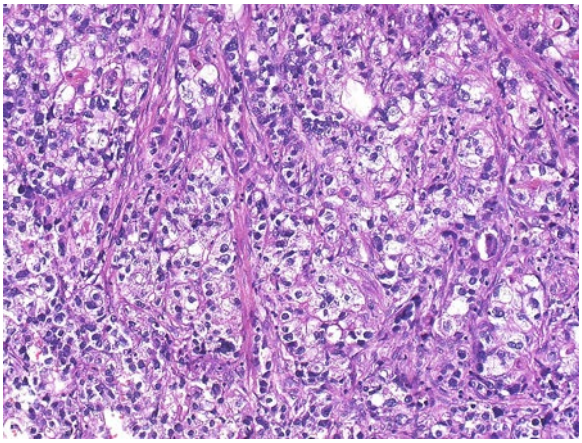


**Abb. 16.38** Klarzelliges (mesonephrisches) Adenokarzinom. Es zeigt Ähnlichkeiten mit klarzelligen Adenokarzinomen des weiblichen Genitaltrakts

## Klarzellige Variante des Adenokarzinoms (mesonephrisches Karzinom)

Diese Variante ist histologisch identisch zum klarzelligen Karzinom des Müller-Gangs im weiblichen Genitaltrakt [151]. Die Patienten sind meistens weiblich. Häufig findet sich eine assoziierte Endometriose oder andere Läsionen des Müller-Gangs [171].

Die *Histogenese* dieser Variante ist unklar. Eine mögliche Entstehung aus nephrogenen Adenomen ist umstritten, zumindest aber für Einzelfälle beschrieben [61] Für eine Abstammung von Müller-Epithel könnten eine assoziierte Endometriose und eine herdförmige Positivität für PAX8 und CA-125 sprechen. Das Vorkommen von Mischformen mit Urothelkarzinomen spricht allerdings dafür, dass klarzellige Karzinome auch durch Dedifferenzierung urothelialer Neoplasien entstehen können [39]. Neuere molekulargenetische Untersuchungen weisen ebenfalls auf einen urothelialen Ursprung hin [151].

**Morphologie.** Die *Makroskopie* dieser Tumoren ist untypisch. Meistens handelt es sich um polypoide oder papilläre Tumoren.

*Mikroskopie:* Es finden sich tubulozystische (häufigste Form), papilläre oder diffuse Wachstumsmuster (Abb. 16.38). In den Lumina der Tubuli ist ggf. basophiles und/oder eosinophiles Sekret nachzuweisen. Papilläre Strukturen sind typischerweise klein mit gelegentlich ausgeprägter Hyalinisierung. Selten sind kleinherdig nestartige Formationen nachweisbar. Die epitheliale Auskleidung besteht aus flachen, kubischen oder kolumnären Zellen, häufig auch sog. Hobnail-Zellen, mit klarem oder eosinophilem Zytoplasma und variabler zytologischer Atypie und hoher mitotischer Aktivität [39, 46].

*Immunhistochemisch* exprimieren die Tumoren CK7 und CK20 [151]. Im Vergleich zum nephrogenen Adenom wurde eine starke immunhistochemische Positivität des klarzelligen Adenokarzinoms für p53 sowie deutlich erhöhte Proliferationsrate beschrieben. Allerdings können atypische nephrogene Adenome durchaus hohe p53-Expressionsraten bei im Allgemeinen geringer Proliferationsrate aufweisen [26, 46]. Bei der Abgrenzung klarzelliger Prostatakarzinome vom Adenokarzinom der Harnblase sind PSA und PSAP hilfreiche Marker. Zu beachten ist, dass sowohl AMACR/P504S als auch CD10 im klarzelligen Adenokarzinom der Harnblase exprimiert sein können [55, 151].

**Differenzialdiagnose.** Nephrogenes Adenom, Urothelkarzinom mit klarzelligen Abschnitten, Metastasen anderer klarzelliger Karzinome (z. B. weiblicher Genitaltrakt, Nierenzellkarzinom, Prostatakarzinom).

**Prognose.** Aufgrund der Seltenheit dieser Tumoren bestehen wenige Erfahrungen.

# Urachusneoplasien

## Urachuskarzinom

**Definition.** Dies sind Adenokarzinome, seltener urothelial oder plattenepithelial differenzierte Karzinome, die aus Rudimenten des Urachus hervorgehen.

**Epidemiologie.** Das mittlere Erkrankungsalter liegt in der 5.–6. Lebensdekade, d. h., diese Patienten sind durchschnittlich etwa 10 Jahre jünger als die Patienten mit konventionellen Adenokarzinomen der Harnblase [39]. In mehr als 70 % der Fälle sind Männer betroffen.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Aufgrund der Entstehung aus Urachusrudimenten sind diese Tumoren im Bereich

**Tab. 16.4** Klassifikation des Urachuskarzinoms nach Sheldon [143]

| Stadium | Beschreibung |
|---|---|
| I | Tumor beschränkt auf Urachusmukosa |
| II | Invasiver Tumor, aber beschränkt auf den Urachus |
| III | Lokale Ausbreitung |
| | A) Harnblasenwandmuskulatur |
| | B) Bauchwand |
| | C) Peritoneum |
| | D) andere Organe |
| IV | Metastasen |
| | A) in regionalen Lymphknoten |
| | B) Fernmetastasen |

von Blasendach und -vorderwand lokalisiert. Aufgrund des Muzingehalts findet sich eine gelatinöse Schnittfläche mit gelegentlichen Verkalkungen. Die Tumoren sind oft in der Blasenwand (vorwiegend in der Muskularis) lokalisiert, ein Kontakt zur Harnblasenschleimhaut fehlt meist. Nach Einbruch des Tumors in das Blasenlumen ist die Diagnosesicherung eines Urachuskarzinoms nicht mehr sicher möglich. Eine kontinuierliche Ausbreitung durch das Spatium Retzii in die vordere Blasenwand ist möglich. Vereinzelt treten Tumoren auf, die sich stiftförmig auf gesamter Länge zwischen Umbilikus und Harnblase ausbreiten [39].

*Mikroskopie:* In den meisten Fällen liegen Adenokarzinome vor, seltener urothelial oder plattenepithelial differenzierte Karzinome. Wie auch bei anderen Adenokarzinomen werden Subtypen wie siegelringzellige und muzinöse Adenokarzinome unterschieden. Es fehlen Vorläuferläsionen des Adenokarzinoms [170]. Ferner fehlt eine Cystitis cystica et glandularis. Urachusrudimente können dagegen innerhalb des Tumors vorkommen.

Für Urachuskarzinome ist die TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms nicht gültig. Stattdessen wird die Klassifikation nach Scheldon (vgl. Tab. 16.4) verwendet [32].

**Differenzialdiagnose.** Nicht-Urachus-Karzinome (durch obige Kriterien ein- bzw. auszuschließen). In der Literatur sind wenige Fälle von Urachussarkomen beschrieben worden. Sie treten bei jüngeren Patienten (mittleres Alter 22 Jahre), selten auch bei Kindern/Säuglingen auf [32, 143].

**Klinik.** Aufgrund seiner Lokalisation zeigt das Urachuskarzinom typische klinische Symptome: Hämaturie, Schmerz, irritative Symptome, umbilikaler Ausfluss [39]. Weiterhin ist die Lokalisation mit ggf. Ausbildung einer suprapubisch lokalisierten Raumforderung richtungsweisend.

**Prognose.** Urachuskarzinome zeichnen sich durch eine im Vergleich zum Urothelkarzinom höhere Rezidivrate und schlechtere Prognose aus. Gemäß Literatur liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 25–61 % [39].

## Nichturotheliale Neoplasien und tumorartige Veränderungen

Von den insgesamt seltenen nichturothelialen Tumoren wurden unter den bis 1992 veröffentlichten Fällen 74 % als mesenchymale Tumore, 9 % als maligne Melanome, 6 % als Karzinosarkome, je 5 % als neuroendokrine Karzinome und maligne Lymphome, und 1 % als Karzinoide eingestuft [7, 103]. Die Häufigkeitsangaben gutartiger, nichtepithelialer Tumoren der Harnblase schwanken zwischen 0,33 % und 0,67 % aller Blasentumoren [17, 81, 103].

### Gutartige nichtepitheliale Neoplasien

#### Leiomyom

**Epidemiologie.** Bisher wurden 261 Fälle beschrieben. Bevorzugt sind Frauen (80 %) mit einem Durchschnittsalter von 42 Jahren [69, 85].

**Morphologie.** *Makroskopisch* bilden die Tumoren umschriebene intramurale Knoten mit weißlicher wirbeliger Schnittfläche. Die mittlere Tumorgröße beträgt 4,5 cm. *Mikroskopisch* finden sich knotenförmige Formationen aus Zügen und Bündeln glatter Muskulatur. Die spindeligen Tumorzellen besitzen ein stark eosinophiles Zytoplasma und vesikuläre zigarrenförmige Zellkerne (Abb. 16.39). Sie sind *immunhistochemisch* positiv für Vimentin, Desmin und SMA. Obwohl Leiomyome der Harnblase meistens sporadisch auftreten, können sie auch vergesellschaftet sein mit hereditären Erkrankungen wie dem Morbus Recklinghausen [37].

**Klinik.** Die klinischen Symptome sind hauptsächlich obstruktiver Natur [69].

**Differenzialdiagnose.** Differenzialdiagnostisch müssen Leiomyome von den Leiomyosarkomen durch die definierten Dignitätskriterien abgegrenzt werden. Atypien, Mitosen und Nekrosen sollten in Leiomyomen nicht vorhanden sein. Ferner können PECome der Harnblase aufgrund ihrer Ähnlichkeit als Leiomyome mit Nachweis glatt-muskulärer Differenzierung in der

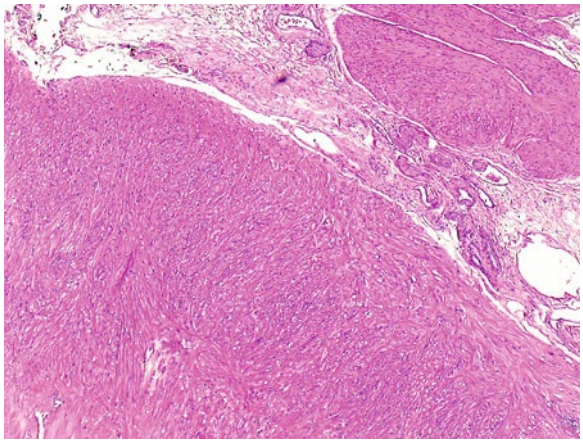


**Abb. 16.39** Leiomyom der Harnblase mit scharfer peripherer Begrenzung und enger Beziehung zur Muscularis propria

Immunhistochemie fehlgedeutet werden [179]. Die Verwendung melanozytärer Marker wie HMB-45 und MelanA bzw. von TFE3 [173] ermöglicht die Abgrenzung dieser beiden Entitäten. Dies ist insofern relevant, da PECome trotz blander Histologie ein malignes Potenzial besitzen.

## Rhabdomyom

Dies ist ein extrem seltener Tumor der Harnblase, der 1910 beschrieben wurde [140]. Unter 30 mesenchymalen Harnblasentumoren fanden Kunze et al. [80] ein Rhabdomyom bei einem zweijährigen Kind. Dieser Tumor zeigte keine Querstreifung, aber eine intensive Reaktion auf muskelspezifisches Aktin, Desmin und Vimentin. Die wenigen beschriebenen Fälle deuten darauf hin, dass es sich meist um fetale Rhabdomyome handelt.

## Benigne periphere Nervenscheidentumoren

Unter diesen seltenen Tumoren der Harnblase finden sich wiederum am häufigsten Neurofibrome [166], gefolgt von Schwannomen und Ganglioneuromen/Ganglioneuromatosen [142, 166]. In der Serie von Wang [166] hatten die meisten Patienten mit einem Neurofibrom der Harnblase entweder einen multifokalen Tumorbefall, ein plexiformes Wachstum oder weitere Neurofibrome in anderen Organen/Lokalisationen, so dass der begründete Verdacht auf einen Morbus Recklinghausen bestand. Bei einem Patienten war die Diagnose eines Morbus Recklinghausen klinisch gesichert. Dagegen haben die beiden Patienten mit Schwannomen keine weiteren Manifestationen oder eine Begleiterkrankung. Prinzipiell gilt es, bei der Diagnose eines Neurofibroms in einer solch ungewöhnlichen Lokalisation wie der Harnblase gleich den Verdacht auf eine Grunderkrankung zu äußern und weitere klinische und anamnestische Untersuchungen zur Abklärung hinsichtlich Morbus Recklinghausen zu empfehlen.

**Morphologie.** *Mikroskopisch* und *immunhistochemisch* entsprechen sie den Nervenscheidentumoren in der Kutis/Subkutis und im Weichgewebe [166]. Zu den benignen peripheren Nervenscheidentumoren gehören nach derzeitigem Kenntnisstand auch die Granularzelltumoren (Synonym: Granularzellschwannom bzw. Abrikossoff-Tumor), die selten auch in der Harnblase, gelegentlich mit Morbus Recklinghausen assoziiert, vorkommen [79, 106].

## Andere gutartige, mesenchymale Neoplasien

Vaskuläre Läsionen der Harnblase sind ausgesprochen selten. Sie umfassen ein Spektrum von gutartigen Hämangiomen (Abb. 16.40), Gefäßmalformationen (AVM) und papillären endothelialen Hyperplasien (Masson-Hämangiom) [154]. Vereinzelt wurden in der Harnblase auch solitäre fibröse Tumoren (SFT) [126], Lipome, Adenomatoidtumoren sowie extrem selten Hamartome aus mesenchymalen und epithelialen Elementen beobachtet [110].

## Bösartige nichtepitheliale Neoplasien

### Leiomyosarkom

**Epidemiologie.** Das Leiomyosarkom ist der häufigste maligne mesenchymale Tumor der Harnblase. Bis heute wurden rund 150 Fälle (64 % Männer) beschrieben [85, 105].

**Klinik.** Leiomyosarkome treten meist im mittleren und höheren Lebensalter (29–84 Jahre), vor allem am Blasendach, auf.

**Morphologie.** *Mikroskopisch* entsprechen sie in ihrer Morphologie und ihren Varianten den entsprechenden Tumoren anderer Lokalisationen (Abb. 16.41a–d). Manche Leiomyosarkome sind mitosearm (0–1 Mitose/10 HPF) [85, 105]. *Immunhistochemisch* reagieren Leiomyosarkome stets positiv auf Vimentin und in der Mehrzahl mit muskelspezifischem Aktin, Desmin und H-Caldesmon, selten jedoch auch auf Zytokeratin,

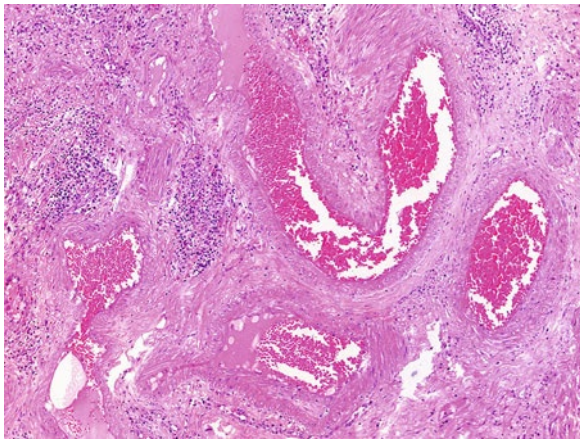


**Abb. 16.40** Venöses Hämangiom mit läppchenförmig angeordneten verschlungenen dickwandigen venösen Gefäßen in der Lamina propria

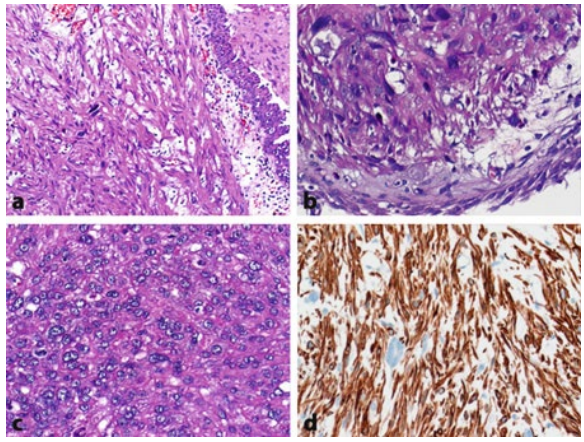



**Abb. 16.41a-d** Leiomyosarkom. **a** Dieser Tumor zeigt eine niedrige Zellularität und nur fokale Kernatypien. **b,c** Dieser Tumor zeigt deutliche Zellatypien und bizarre Kerne bzw. eine epitheloide Morphologie. **d** Desmin wird meistens diffus exprimiert

S100-Protein und NSE [85, 103, 105]. Die Verwendung mehrerer myogener Marker wird empfohlen. Bei alleiniger Expression von Desmin muss an die Möglichkeit eines Rhabdomyosarkoms, insbesondere bei Kindern und jüngeren Patienten gedacht werden.

**Differenzialdiagnose.** Vor allem die myxoide Variante muss von pseudosarkomatösen Reaktionen wie dem inflammatorischen Pseudotumor und dem postoperativen Spindelzellknoten abgegrenzt werden, die in der Harnblase viel häufiger auftreten als die Leiomyosarkome. Für ein Leiomyosarkom sprechen infiltratives Wachstum, Nekrosen im Tumor, Zellatypien und Mitosen, einschließlich atypischer Formen.

**Prognose.** Die Überlebensraten variieren je nach Malignitätsgrad und Ausdehnung zwischen Wochen und Jahren.

## Rhabdomyosarkom

Etwa 2 % aller Rhabdomyosarkome sind in der Harnblase lokalisiert. Das Rhabdomyosarkom ist der häufigste Harnblasentumor bei Kindern und Adoleszenten (s. auch Kindertumoren im Band Mamma, weibliche Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen [38a]). Bis zu 90 % kommen vor dem 4. Lebensjahr vor. Obwohl die meisten Rhabdomyosarkome sporadisch auftreten, wurden seltene Fälle bei Patienten mit Morbus Recklinghausen dokumentiert [116].

**Morphologie.** *Mikroskopisch* werden drei Subtypen unterschieden: embryonal, alveolär und pleomorph.

- *Embryonale Rhabdomyosarkome* treten fast nur bei Kindern (bis zu 15 Jahren) [87], selten bei Erwachsenen auf. Das Geschlechtsverhältnis beträgt bei Kindern m:w = 3:1. Histologisch bestehen sie aus undifferenzierten runden Zellen oder Rhabdomyoblasten mit Kaulquappen-artigen Zellen, die in besser differenzierten Abschnitten Querstreifung im Zytoplasma aufweisen können. Infiltrativ in die Tiefe wachsende Tumoren, die die ganze Blasenwand und nicht selten auch umliegende Organe erfassen, sind prognostisch ungünstig.
- Das *botryoide Rhabdomyosarkom* ist eine Variante des embryonalen Typs mit Ausbildung weicher, traubenförmiger in das Blasenlumen vorgewölbter Tumoren (Abb. 16.42). Sie haben eine myxoide Schnittfläche und können im Frühstadium zystoskopisch mit einem bullösen Ödem oder einer polypoiden Zystitis verwechselt werden. Histologisch findet man häufig eine Kondensation der Tumorzellen unterhalb des Oberflächenurothels, die sog. Kambiumschicht. In der Tiefe sind die Tumoren häufig hypozellulär. Der botryoide Subtyp des embryonalen Rhabdomyosarkoms hat eine günstige Prognose.
- *Alveoläre Rhabdomyosarkome* bilden alveoläre Hohlräume, die von kubischen oder polygonalen kleinen, blauen und rundzelligen Tumorzellen ausgekleidet werden. Sie sind in den ableitenden Harnwegen sehr selten und betreffen überwiegend Erwachsene [125].
- *Pleomorphe Rhabdomyosarkome* sind in den ableitenden Harnwegen extrem selten. Sie treten nahezu ausschließlich beim Erwachsenen auf und besitzen eine schlechte Prognose.

*Immunhistochemisch* reagieren Rhabdomyosarkome in der Mehrzahl der Fälle auf muskelspezifisches Aktin, Desmin und Vimentin. Die Transkriptionsfaktoren

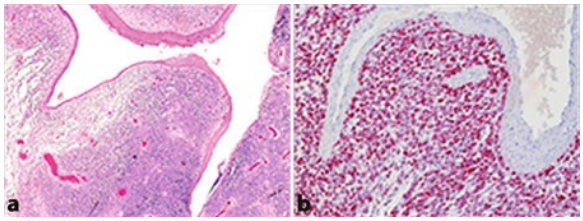



**Abb. 16.42a,b** Embryonales Rhabdomyosarkom. **a** Es ist häufig exophytisch botryoide mit zelldichteren oberflächlichen und zellärmeren tieferen Schichten. **b** Desmin wird kräftig in nahezu sämtlichen Zellen exprimiert

Myogenin (MYF4) und MyoD1 werden variabel in Abhängigkeit vom Subtyp in den Tumorzellkernen exprimiert. So zeigen alveoläre Rhabdomyosarkome eine oft kräftige diffuse nukleäre Expression, während embryonale Formen ein variables Expressionsmuster aufweisen (oft mehr MyoD1 als Myogenin).

## Undifferenziertes Sarkom/ malignes fibröses Histiozytom

In einer früheren Studie [81] wurden 9 fibrohistiozytäre Tumoren (MFH) der Harnblase beschrieben (m:w = 8:1), von denen einer als fibröses Histiozytom und 8 als maligne, fibröse Histiozytome (3 vom storiform-faszikulären, 4 vom inflammatorischen Typ sowie eines vom pleomorphen Typ) eingestuft wurden. Neuere Erkenntnisse zeigten jedoch, dass es sich bei einigen als MFH klassifizierten Neoplasien um pleomorphe Varianten diverser histogenetisch distinkter Malignome wie Karzinome, Melanome, Lymphome oder andere Sarkomtypen handelte. In der Harnblase, ähnlich anderer Schleimhautausgekleideter Organe, muss man daher bei einer pleomorphen hochmaligen Neoplasie bis zum Beweis des Gegenteils von einem sarkomatoiden Urothelkarzinom ausgehen [31]. Die Keratinexpression kann sehr diskret und fokal ausgeprägt sein, so dass im Einzelfall die Färbung an mehr als einem Schnitt und unter Verwendung verschiedener Zytokeratinantikörper durchzuführen ist. Wenn strikte Kriterien angewandt werden, ist das MFH der Harnblase praktisch nicht mehr existent. Die aktuelle WHO-Nomenklatur ordnet das MFH der Weichteile als „undifferenziertes pleomorphes Sarkom“ ein.

## Malignes Melanom

Maligne Melanome in der Harnblase stellen vorwiegend Metastasen dar, da etwa 18 % der an einem Melanom Verstorbenen Harnblasenmetastasen haben

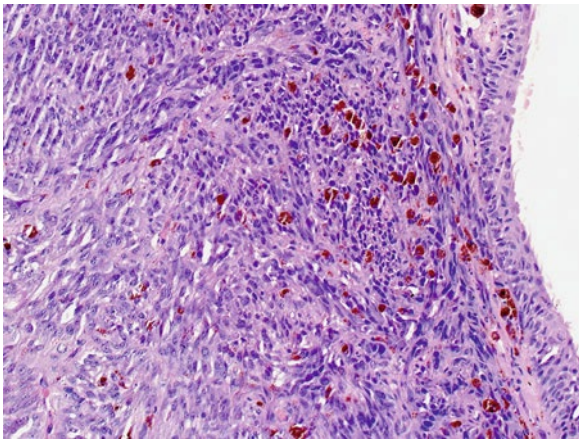


**Abb. 16.43** Metastase eines spindelzelligen gering pigmentierten malignen Melanoms. Das bedeckende Urothel ist dysplasiefrei ohne junktionale Komponente

(Abb. 16.43). Dagegen sind primäre Melanome der Harnblase mit lediglich 18 bis 2006 veröffentlichten Fällen ausgesprochen selten, sie machen rund 0,2 % alle Melanome aus [4, 38, 123]. Daher stellt sich beim Melanomnachweis in der Harnblase die schwierige Frage „primär versus metastatisch“ mit signifikanten klinischen Konsequenzen [4].

Für die Unterscheidung wurden folgende strikte *Kriterien* erarbeitet:

- kein anamnestisches kutanes oder sonstiges primäres Melanom,
- kein Hinweis auf ein regredientes Melanom der Haut,
- kein viszerales Primärmelanom nachweisbar,
- das Rezidiv- bzw. Metastasenmuster muss typisch für die angenommene Primärlokalisationen sein und
- eine mukosale atypische melanozytäre Proliferation (junktionale Komponente) muss am Rand des Harnblasentumors nachweisbar sein [4, 38].

Melanome der Harnblase müssen von undifferenzierten oder sarkomatoiden Karzinomen und Pseudosarkomen unterschieden werden. Da sich oft kein Melaninpigment nachweisen lässt, ist die Diagnosesicherung allein *immunhistochemisch* möglich [22]. Die Verwendung mehrerer melanozytärer Marker wie HMB-45, Panmelanoma, Protein S100 und MITF ist notwendig, da ein Teil der Melanome, insbesondere Spindelzellmelanome, oft lediglich S100 exprimieren. Kürzlich wurde SOX10 als ein sehr sensitiver jedoch nicht ganz spezifischer melanozytärer Marker beschrieben.

## Hämatolymphoide Neoplasien

### Maligne Lymphome

Primäre maligne Lymphome der ableitenden Harnwege stellen die dritthäufigsten bösartigen nichtepithelialen Tumoren der Harnblase dar [117]; 0,2 % aller extranodalen Lymphome sind in der Harnblase lokalisiert [44]. Der Häufigkeitsgipfel liegt im 64. Lebensjahr (20–85) mit einem Geschlechtsverhältnis m:w = 1:6,5 [117]. Als Ausgangspunkt werden suburotheliale Lymphfollikel angenommen. Die Tumorinfiltrate wölben meist als solide, rundliche Knoten oder polypöse Massen die Schleimhaut vor, können ulzerieren und selten zu Ureterobstruktion führen. In der Mehrzahl handelt es sich um Non-Hodgkin-Lymphome. Primäre Hodgkin-Lymphome der Harnblase sind jedoch Raritäten. Die Prognose hängt vom Tumorstadium bzw. Disseminationsstatus ab. Sekundär ist die Harnblase bei 10–25 % der malignen Lymphome und Leukämien mitbeteiligt [117].

### Plasmozytom

Bisher wurden weniger als 20 primäre extramedulläre Plasmozytome der Harnblase beschrieben [76]. Immunhistochemisch abzugrenzen sind Urothelkarzinome mit plasmazytoider Differenzierung durch positive Reaktionen auf epitheliale Marker und negative Reaktionen auf Immunglobuline oder Leichtketten [135]. Es sei darauf hingewiesen dass der Plasmazellmarker CD138 gehäuft in Karzinomen exprimiert wird; daher gilt er als von untergeordneter Rolle in der Unterscheidung beider Entitäten. Die Prognose ist gut, von den wenigen Patienten mit einem primären Plasmozytom der Harnblase sind bisher keine Todesfälle bekannt.

### Leukämische Manifestationen

Die Harnblase ist ein seltener Ort extramedullärer Manifestation einer akuten Leukämie. Meistens handelt es sich um ein Rezidiv einer behandelten Leukämie, selten aber auch um eine initiale Manifestation im Rahmen eines multisystemischen Organbefalls [6]. Histologisch handelt es sich entweder eine akute Vorläuferzellneoplasie (ALL) [129] oder eine akute myeloische Leukämie (AML). Letztere wird auch als Chlorom bzw. granulozytisches Sarkom oder Myelosarkom bezeichnet. Aufgrund der signifikanten Unterschiede in Therapie und Prognose müssen leukämische Manifestationen in der Harnblase von neuroendokrinen kleinzelligen Karzinomen, aber vor allem bei Kindern von embryonalen und alveolären Rhabdomyosarkomen durch ein geeignetes immunhistochemisches Markerpanel abgegrenzt werden.

## Neuroendokrine Neoplasien

Neuroendokrine Harnblasenneoplasien werden wie die pulmonalen und gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien in schlecht differenzierte (klinisch sehr aggressive) und gut differenzierte (indolente) Tumoren unterteilt. Die schlecht differenzierten neuroendokrinen Neoplasien, die neuroendokrinen Karzinome (NEC), werden in einen kleinzelligen und großzelligen Subtyp unterteilt [23, 62, 109]. Auf der anderen Seite werden für die gut differenzierten Tumoren die Begriffe „neuroendokriner Tumor (NET)“ und/oder „Karzinoid“ verwendet. Die neuroendokrine Differenzierung muss durch die immunhistochemische Expression spezifischer neuroendokriner Marker (Synaptophysin, Chromogranin A) dokumentiert werden. Prinzipiell sollte die Einteilung in gut und schlecht differenzierte Tumore alleine anhand histomorphologischer Kriterien erfolgen. Die Ki67-Färbung bzw. ggf. die Mitosenzählung dient dann der Graduierung in prognostische Subgruppen (G1-G3, s. Kap. „Disseminiertes neuroendokrines Zellsystem“).

### Schlecht differenzierte neuroendokrine Neoplasien

#### *Kleinzelliges neuroendokrines Karzinom (NEC, G3, kleinzellig)*

**Epidemiologie und Klinik.** Gemäß Literatur ist die Harnblase die zweithäufigste Lokalisation für kleinzellige neuroendokrine Karzinome, die allerdings weniger als 1 % aller Harnblasentumoren ausmachen. Das Erkrankungsalter liegt bei 70–80 Jahren. Etwa ein Drittel der erkrankten Patienten sind Männer. Paraneoplastische Syndrome treten selten auf [32, 112].

Aufgrund des diffusen schnellen Tumorwachstums wird das kleinzellige Karzinom häufig erst im fortgeschrittenen, häufig metastasierten Tumorstadium diagnostiziert. Fernmetastasen betreffen vor allem Leber und Knochen. Die Erkennung und korrekte Diagnose dieser Tumoren ist insbesondere aufgrund der therapeutischen Konsequenz von Bedeutung. Weiterhin sind zur Abgrenzung einer sekundären oder metastatischen Infiltration durch ein andernorts lokalisiertes kleinzelliges Karzinom entsprechende klinische Informationen unerlässlich für eine korrekte Diagnose.

Die *Pathogenese* ist bislang ungeklärt, jedoch konnten in einer Studie identische Muster chromosomaler Veränderungen nachgewiesen werden, die einen gemeinsamen klonalen Ursprung kleinzelliger Karzinome der Harnblase und gleichzeitig auftretender Urothelkarzinome wahrscheinlich machen [30].

**Morphologie.** *Makroskopisch* liegt zum Diagnosezeitpunkt fast immer eine große solide oder polypoide ggf. ulzerierte und häufig nekrotische Raumforderung mit ausgedehnter Infiltration tieferer Wandschichten vor. Häufigste Lokalisationen sind die laterale Harnblasenwand und das Blasendach [32].

*Mikroskopisch* entsprechen sie den pulmonalen NEC und zeigen das typische Bild eines klein-blau-rundzelligen Tumors mit sog. „nuclear moulding", Quetschartefakten und hoher Mitosefrequenz (Abb. 16.44a). Die Proliferationsrate (Ki-67) liegt meistens über 50 % [63, 147]. Bei ca. 60 % der kleinzelligen Karzinome findet sich eine Kombination mit nichtkleinzelligen Tumorkomponenten wie urothelialem Karzinom oder CIS, Adeno- (Abb. 16.44b) oder Plattenepithelkarzinomen [32]. Inwiefern das Ausmaß der kleinzelligen Komponente eine signifikante prognostische Rolle spielt, ist unklar, daher müssen auch Tumoren mit nur kleinherdiger kleinzelliger Komponente als kleinzelliges Karzinom der Harnblase diagnostiziert werden mit Angabe des kleinzelligen Anteils [29, 33].

*Immunhistochemisch* exprimieren die Tumoren neuroendokrine Marker (Synaptophysin, Chromogranin) sowie epitheliale Marker mit typischem perinukleärem „dot-like" Expressionsmuster (Abb. 16.44c). Eine Positivität für TTF1 wurde in etwa 40 % aller kleinzelligen Karzinome der Harnblase beschrieben [71] so dass dieser Marker für die Abgrenzung gegenüber einem metastasierten Lungenkarzinom keine Hilfe darstellt. Die Abgrenzung eines kleinzelligen Karzinoms der Prostata wird durch den Nachweis einer TMPRSS-ERG-Genfusion in etwa 50 % der Prostatakarzinome ermöglicht [172]. Mehr noch hilft der Nachweis einer invasiven oder In-situ-Urothelkomponente, wodurch die Diagnose „primäres kleinzelliges Karzinom der Blase" belegt werden kann.

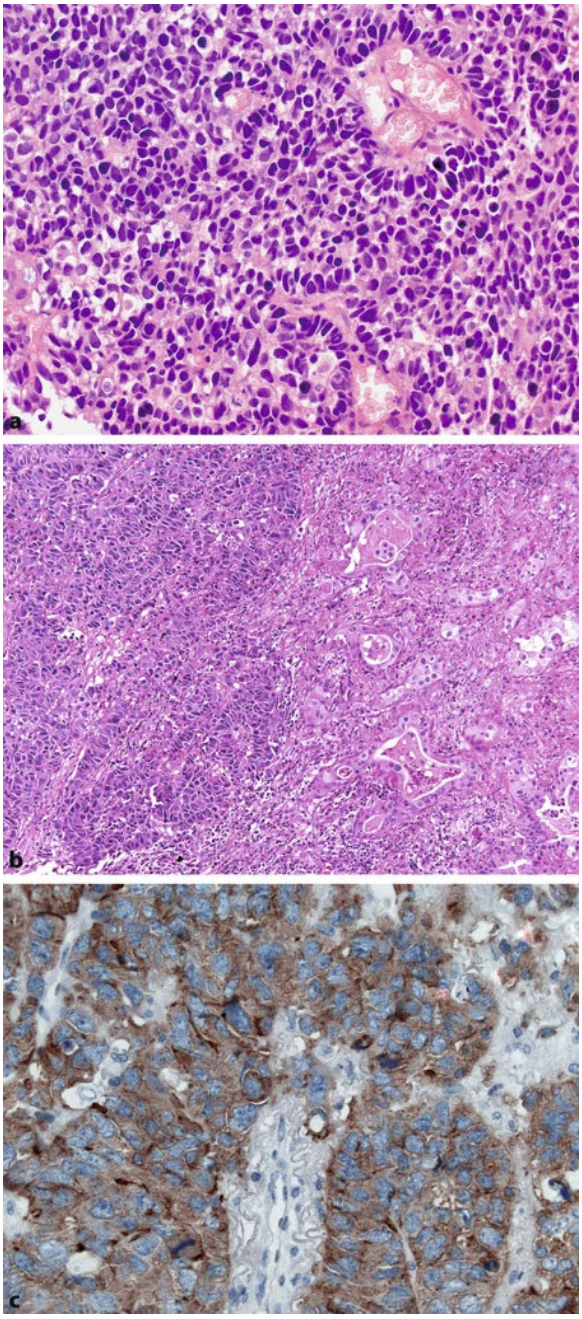



**Abb. 16.44a–c** Neuroendokrines Karzinom vom kleinzelligen Subtyp. **a** Es zeigt zytoplasmaarme dunkelbaukernige Zellen. **b** Mit nichtneuroendokriner glandulärer Komponente, entsprechend einem gemischten adenoneuroendokrinen Karzinom (MANEC). **c** Starke Expression von Synaptophysin

**Differenzialdiagnose.** Die wichtigsten Differenzialdiagnosen sind metastatische Absiedlungen eines andernorts lokalisierten kleinzelligen Karzinoms, Lymphome, Lymphoepitheliom-ähnliche Urothelkarzinome, großzellige neurodendokrine Karzinome, plasmozytoide Urothelkarzinome und andere wenig differenzierte Karzinome.

**Prognose.** Die Prognose kleinzelliger neuroendokriner Karzinome ist bei mittleren Überlebensraten von ein bis zwei Jahren sehr schlecht. Als die Therapie der Wahl wird heute eine primäre neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt und ggf. eine anschließende Zystektomie diskutiert.

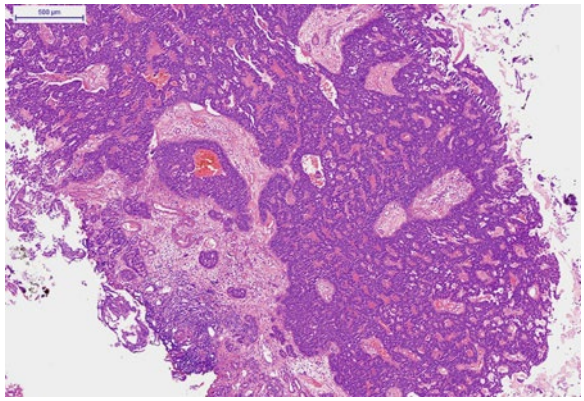


**Abb. 16.45** NET/Karzinoid der Harnblase mit typischem trabekulärem und pseudoazinärem Muster unterhalb eines normalen Urothels

### *Großzelliges neuroendokrines Karzinom (NEC, G3, großzellig)*

Großzellige neuroendokrine Karzinome in der Harnblase wurden selten beschrieben. Sie können in reiner Form oder in Kombination mit anderen Karzinomtypen auftreten. Sie müssen von Metastasen gleichartiger extravesikaler Tumoren abgegrenzt werden. Hierbei ist neben der klinischen Anamnese der histologische Nachweis einer urothelialen Komponente oder eines CIS sehr hilfreich. Die Tumoren sind aggressiv und metastasieren häufig trotz adjuvanter Therapie [32].

### *Gut differenzierte neuroendokrine Tumore (NET)*

**Epidemiologie.** Gut differenzierte neuroendokrine Neoplasien (NET, Karzinoide) der Harnblase sind sehr selten (bislang 17 Fälle) [23, 109].

**Morphologie.** *Makroskopisch* imponieren sie als die Schleimhaut vorwölbende meist 0,3–3 cm große und vorwiegend im Trigonum lokalisierte Tumorknoten. *Mikroskopisch* und *immunhistochemisch* gleichen sie den gastroenteropankreatischen und pulmonalen NET mit Expression spezifischer neuroendokriner Marker (Abb. 16.45a,b) [23, 109]. Rund 25 % der Patienten haben bei Diagnosestellung Metastasen entwickelt, meistens in den regionären Lymphknoten. Insgesamt ist die Prognose jedoch sehr günstig. Die Mehrzahl der Patienten ist nach Exzision geheilt. Obwohl es noch keine allgemeinen Richtlinien für die Klassifikation dieser sehr seltenen NET der Blase gibt, empfiehlt sich für die Graduierung – analog zu den gastroenteropankreatischen Tumoren – die Bestimmung des Ki67-Indexes.

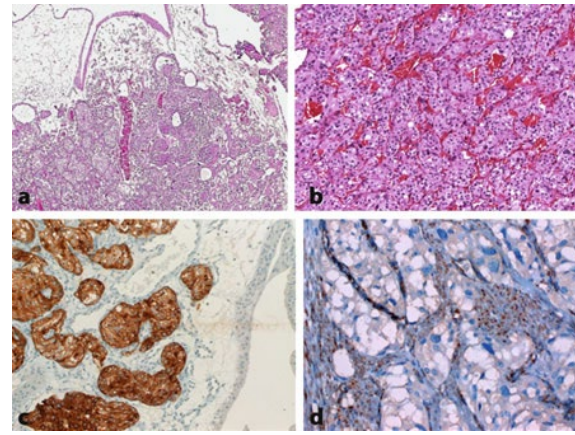



**Abb. 16.46a–d** Paragangliom der Harnblase. **a** Häufig wird es von hypervaskularisierter ödematöser Schleimhaut bedeckt. **b** Es zeigt charakteristische Zellnester („Zellballen") mit zartem fibrovaskulärem Stroma. **c** Kräftige Expression von Synaptophysin. **d** Kompletter Verlust von SDHB, beschränkt auf die Tumorzellen, weist auf eine genetische bzw. syndromale Erkrankung hin

**Differenzialdiagnose.** Gut differenzierte neuroendokrine Tumoren müssen von Paragangliomen, der nestartigen Variante des Urothelkarzinoms und vom metastasierten Prostatakarzinom abgegrenzt werden.

### Paragangliom

**Häufigkeit.** Von den Paraganglien der Harnblasenwand ausgehende Neoplasien sind selten. Bis 1989 wurden 128 Paragangliome mitgeteilt. Eine kürzlich veröffentlichte Übersicht (1980–2012) beschrieb weitere 106 Fälle [14].

**Klinik.** Paragangliome der Harnblase treten im Erwachsenenalter, sehr selten aber auch bei Kindern auf [16]. Der Häufigkeitsgipfel liegt in der 4. bis 5. Lebensdekade (Altersspanne 11–84; mittleres Alter: 43 Jahre). Frauen sind etwas häufiger (59 %) als Männer betroffen. Leitsymptom ist ein krisenhafter Blutdruckanstieg während der Miktion. 60 % haben eine Hämaturie.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Sie kommen in allen Bereichen der Harnblase, in der Regel solitär und nur ganz vereinzelt multipel, vor. Die Tumoren sind meist in der Blasenwand lokalisiert und werden von einer hyperämischen Schleimhaut überzogen [14, 16]. Ulzerationen können vorkommen. Ihre Größe liegt zwischen 0,3 und 13 cm, die Schnittfläche ist meist weiß oder grau bzw. braun nach Formalinfixierung. *Mikroskopisch, immunhistochemisch* und *molekulargenetisch* sind sie identisch mit adrenalen Phäochromozytomen und anderen extraadrenalen

Paragangliomen [4, 7, 14, 18, 21, 101] (Abb. 16.46a–d; s. Kap. Phäochromozytom und Paraganglion).

**Differenzialdiagnose.** Differenzialdiagnostisch können die nestartig und ballenförmig angeordnete Paragangliom-Zellen in der Lamina propria von-Brunn-Nester bzw. u. U. auch „nested" urotheliale Neoplasien vortäuschen. Das Wachstumsmuster und der Nachweis einer kräftigen Keratinexpression erlaubt die Abgrenzung gegenüber gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren (NET, s. o.).

**Prognose.** Eine Einschätzung der Prognose auf Basis der Histomorphologie ist nicht zuverlässig. Die Prognose dieser Tumoren ist in niedrigen Tumorstadien (T1 und T2) bei vollständiger Resektion relativ günstig, während in fortgeschrittenen Stadien (≥T3) häufiger Rezidive, Metastasen und tumorassoziierte Todesfälle beschrieben wurden [25]. Maligne Paragangliome machen etwa 15–20 % aller Fälle aus [25, 75].

## Andere seltene maligne nichtepitheliale Neoplasien

*Perivaskuläre Epitheloidzelltumore (PECome)* sind vereinzelt in der Harnblase beschrieben worden (≈15 Fälle) [173, 179]. Sie treten im Alter von 16–48 Jahren (mittleres Alter: 33) in gleicher Verteilung bei Frauen und Männern auf. Die Symptome sind unspezifisch (Hämaturie und Schmerzen); klinische Zeichen der tuberösen Sklerose bestehen nicht. Immunhistochemisch exprimieren die Tumorzellen HMB-45 (100 %), SMA (91 %), S100 (42 %), Desmin (30 %) und MelanA (30 %). Metastasen bzw. Rezidive wurden bislang bei einer Nachsorge von 3–72 Monaten nicht beobachtet. Ein Teil dieser seltenen Neoplasien weist eine TFE3-Translokation auf, verbunden mit einer immunhistochemischen Expression des TFE3-Proteins [173].

*Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)* des Rektums werden gelegentlich auch in Prostatastanzbiopsien, transurethralen Resektionen oder Prostatektomien beobachtet und können in dieser ungewöhnlichen Präsentation leicht als glatt-muskuläre Tumoren oder Prostatastromatumoren fehlinterpretiert werden. Bislang wurden ca. 10 derartige Fälle dokumentiert [3].

*Angiosarkome* kommen vereinzelt auch in der Harnblasenwand vor. Unter 16 bis 2011 publizierten Fällen fanden sich lediglich 6 echte primäre Angiosarkome (der Rest stellt Post-Radiatio-Sarkome, Metastasen oder Kaposi-Sarkome dar) [167]. Betroffen waren meist Männer (5:1) im Alter von durchschnittlich 54 Jahren. Die Tumorzellen exprimierten (sehr variabel) Vimentin, CD34, CD31 und FVIII, seltener auch Pankeratin (in einem epitheloiden Angiosarkom).

*Maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST)* der Harnblase können sich bei Morbus-Recklinghausen-Patienten entwickeln [73]. Bei einem MPNST (wie auch bei anderen sarkomatoiden Neoplasien) mit CIS [139] gilt prinzipiell, dass diese Neoplasien bis zum Beweis des Gegenteils als sarkomatoide (dedifferenzierte) Karzinome einzuordnen sind [103, 157]. Dies gilt insbesondere für Sarkomsubtypen (wie MPNST), die nur durch wenige verfügbare immunhistochemische oder molekulare Marker definiert sind.

Fallberichte existieren von Liposarkomen, Osteosarkomen, alveoläre Weichteilsarkomen, primitiven neuroektodermalen Tumoren (PNET) und malignen Mesenchymomen der Harnblase [98, 110].

## Metastasen

Metastasen in den ableitenden Harnwegen entstehen entweder durch eine transperitoneale oder eine hämatogene Metastasierung. Fernmetastasen in der Harnblase wurden bei 0,4–2,1 % aller Tumorpatienten gefunden [49]. Sie stammen vor allem von malignen Melanomen und Karzinomen des Magens, der Mamma und der Lunge.

## Tumorähnliche Veränderungen

### *Postoperative Granulome*

Nach vorausgehenden Blasenbiopsien oder transurethralen Tumorresektionen treten bei etwa 3 % der Patienten Granulome auf, die klinisch mit einem Tumorrezidiv verwechselt werden können. Die Häufigkeit dieser Granulome nimmt mit der Zahl der Eingriffe zu.

**Morphologie.** *Mikroskopisch* können zwei Formen unterschieden werden:

- Granulome mit dichtstehenden sehr großen Makrophagen und/oder Fremdkörperriesenzellen, die z. T. Fremdkörpergranulomen entsprechen.
- Nekrotisierende Granulome mit palisadenförmig umgebenden Histiozytensäumen, die an Rheumagranulome erinnern.

Zusätzlich treten natürlich auch Granulome im Rahmen einer granulomatösen Zystitis bei BCG-Therapie eines Harnblasenkarzinoms auf.

### *Malakoplakie*

Die Malakoplakie wird eingehend bei den nichtneoplastischen Läsionen der Harnwege beschrieben (s. dort).

## Benigne (reaktive) und intermediäre (neoplastische) myofibroblastische Läsionen

### Pseudosarkomatöse Stromareaktionen

Unter diesem Oberbegriff werden Veränderungen zusammengefasst, die mit malignen Tumoren verwechselt werden können und mit verschiedensten Bezeichnungen in der Literatur wie „pseudosarkomatöser fibromyxoider Tumor der Harnblase", „pseudosarkomatöse myofibroblastische Proliferation", „atypischer fibromyxoider Tumor", „inflammatorischer Pseudotumor" oder „inflammatorischer myofibroblastischer Tumor" festgehalten wurden [58, 70, 107, 114, 133]. Inzwischen haben sich, vor allem nach anamnestischen Gesichtspunkten, zwei Begriffe herauskristallisiert:

#### *Postoperativer Spindelzellknoten*

Diese Läsionen treten vereinzelt Wochen bis mehrere Monate nach vorausgehendem instrumentativem Eingriff an der Harnblase oder der Prostata auf. Kinder und Erwachsene können betroffen sein.

**Morphologie.** *Makroskopie:* In der Regel sind sie bis zu 1 cm groß und damit meist kleiner als inflammatorische Pseudotumoren [58, 133].

*Mikroskopie:* Es findet sich eine tumorartige Spindelzellproliferation, bestehend aus Fibroblasten und Myofibroblasten mit Stromaödem und kleinen dünnwandigen Blutgefäßen. Herdförmige Blutungen sowie geringgradige entzündliche Infiltrate können vorkommen. Die Mitosezahl variiert stark und kann sehr hoch sein (1–25/10 HPF); atypische Mitosen und schwere Zellatypien fehlen jedoch (Abb. 16.47).

*Immunhistochemisch* positiv sind Vimentin, Desmin, glatt-muskuläres Aktin und gelegentlich auch Zytokeratin, ein Markerprofil, das reaktiven Fibroblasten bzw. Myofibroblasten entspricht. Im Gegensatz zum inflammatorischen myofibroblastischen Tumor fehlt eine ALK1-Expression.

**Prognose.** Beim postoperativen Spindelzellknoten handelt es sich um eine gutartige selbstlimitierende Läsion ohne destruktives Wachstum oder ein Metastasierungspotenzial.

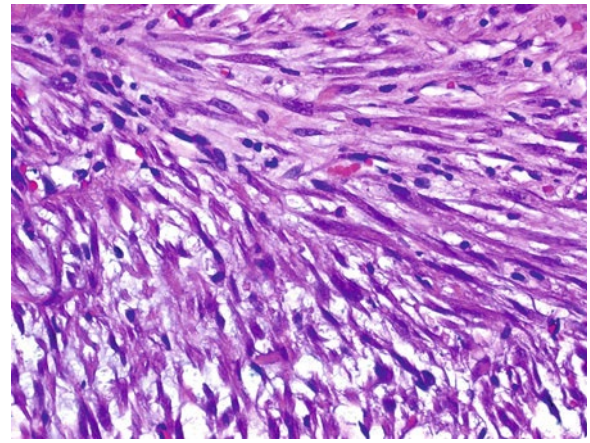


**Abb. 16.47** Postoperativer Spindelzellknoten. Diese Läsion zeigt faszikulär angeordnete spindelförmige Fibroblasten/Myofibroblasten mit eingestreuten mononukleären Entzündungszellen und Kapillaren

#### *Inflammatorischer Pseudotumor (inflammatorischer myofibroblastischer Tumor)*

Dieser Tumor zeigt eine in etwa gleiche Geschlechtsverteilung und tritt in jedem Alter (16. bis 73. Lebensjahr) und damit vereinzelt auch bei Kindern (2–16 Jahre) auf [70, 84, 114]. Der Tumor ist wahrscheinlich häufiger als die Zahl der publizierter Fälle vermuten lässt.

**Morphologie.** *Makroskopisch* findet sich ein Schleimhautknoten, meist zwischen 1,5 und 5 cm groß (Abb. 16.48a,b), der zum Teil ulzeriert ist und bis in die tiefe Muscularis propria vordringt. Er tritt bevorzugt an der hinteren und lateralen Blasenwand auf [107]. Das *mikroskopische* Bild ist dem bereits beschriebenen postoperativen Spindelzellknoten sehr ähnlich, häufig mit einem prominenten myxoiden Stroma (Abb. 16.49a,b). Ebenfalls besteht eine Ähnlichkeit mit der nodulären Fasciitis. Gelegentlich können mehrkernige Riesenzellen oder Zellkernpolymorphien vorkommen. Mitosen sind meist nur vereinzelt nachweisbar (bis 2/10 HPFs). Wegen der fehlenden Angaben über vorausgehende Traumen und der häufigen Infiltration muskulärer Blasenwandschichten ist die Verwechselung mit einem malignen mesenchymalen Tumor (embryonales oder botryoides Rhabdomyosarkom vor allem bei Kindern bzw. mit sarkomatoiden Urothelkarzinomen) möglich. Der inflammatorische Pseudotumor reagiert *immunhistochemisch* stets mit Vimentin,

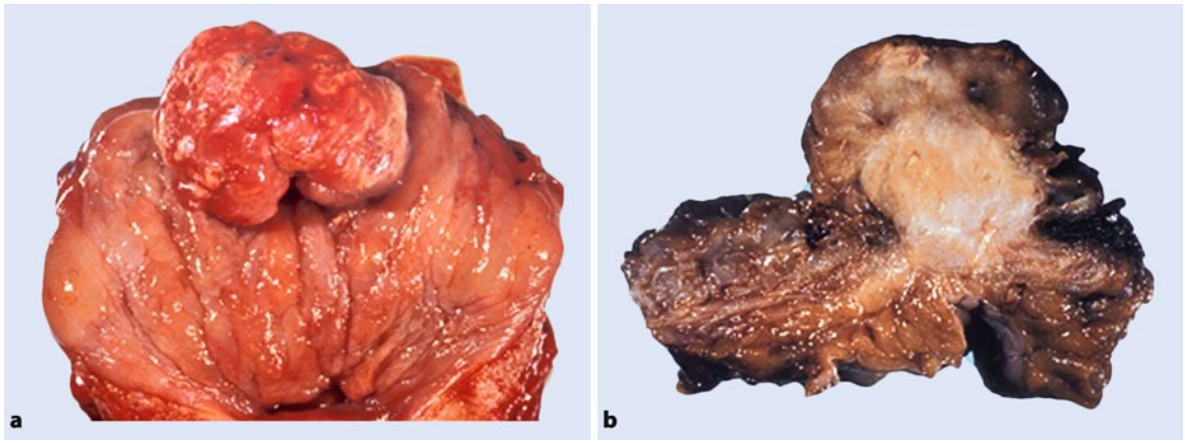



**Abb. 16.48** Pseudosarkomatöse Proliferationen der Harnblase können große exophytische Läsionen bilden (**a**) und somit andere Malignome vortäuschen. Die Schnittfläche (**b**) zeigt infiltratives Wachstum in die muskulären Wandschichten. (Präparate und Bilder: Prof G. Klöppel, München)

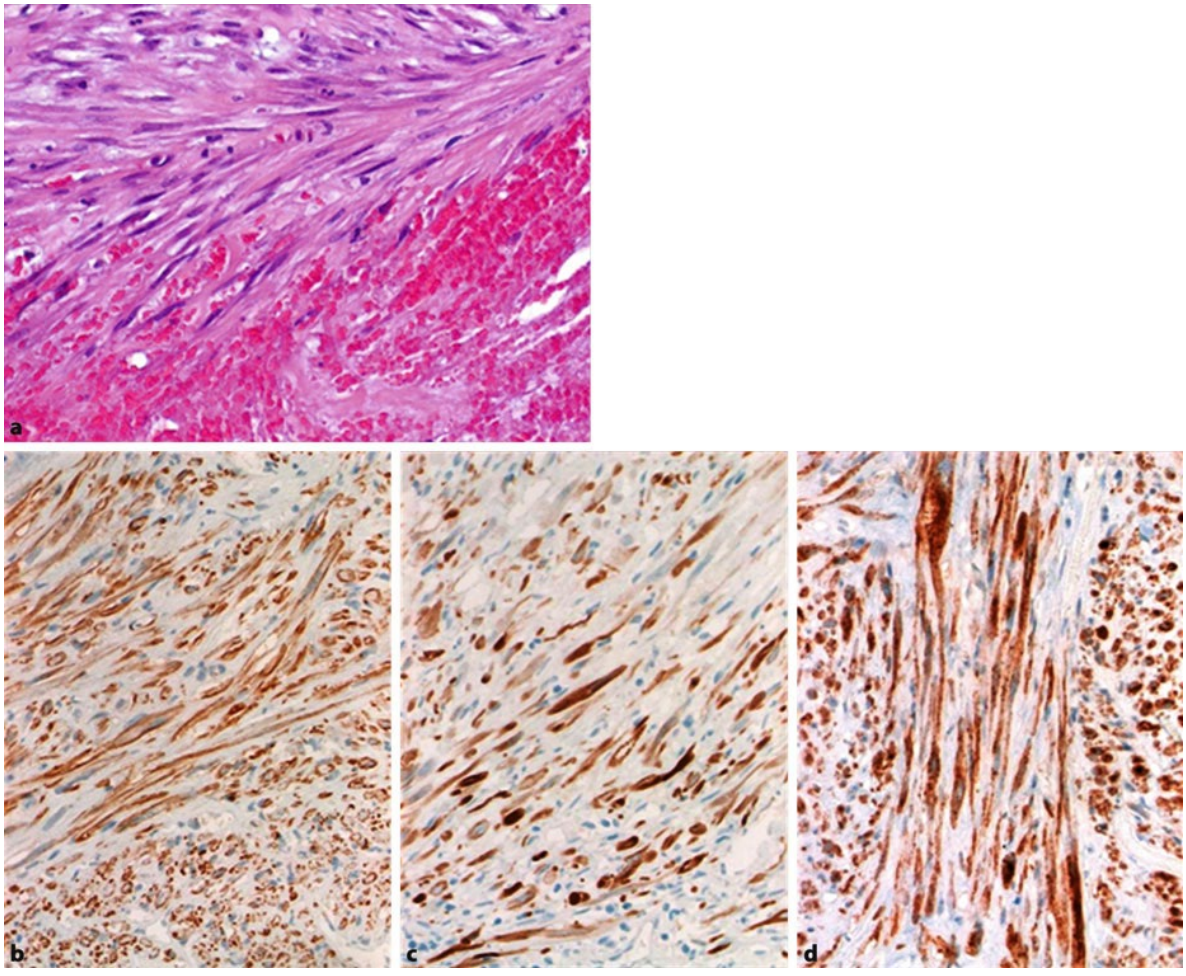



**Abb. 16.49a–d** Inflammatorischer Pseudotumor (inflammatorischer myofibroblastischer Tumor) der Harnblase. **a** Kompaktes faszikuläres Muster mit fokalen Einblutungen. **b** Immunhistochemische Expression von SMA, **c** Panzytokeratin und **d** ALK-Protein, granulär zytoplasmatisch

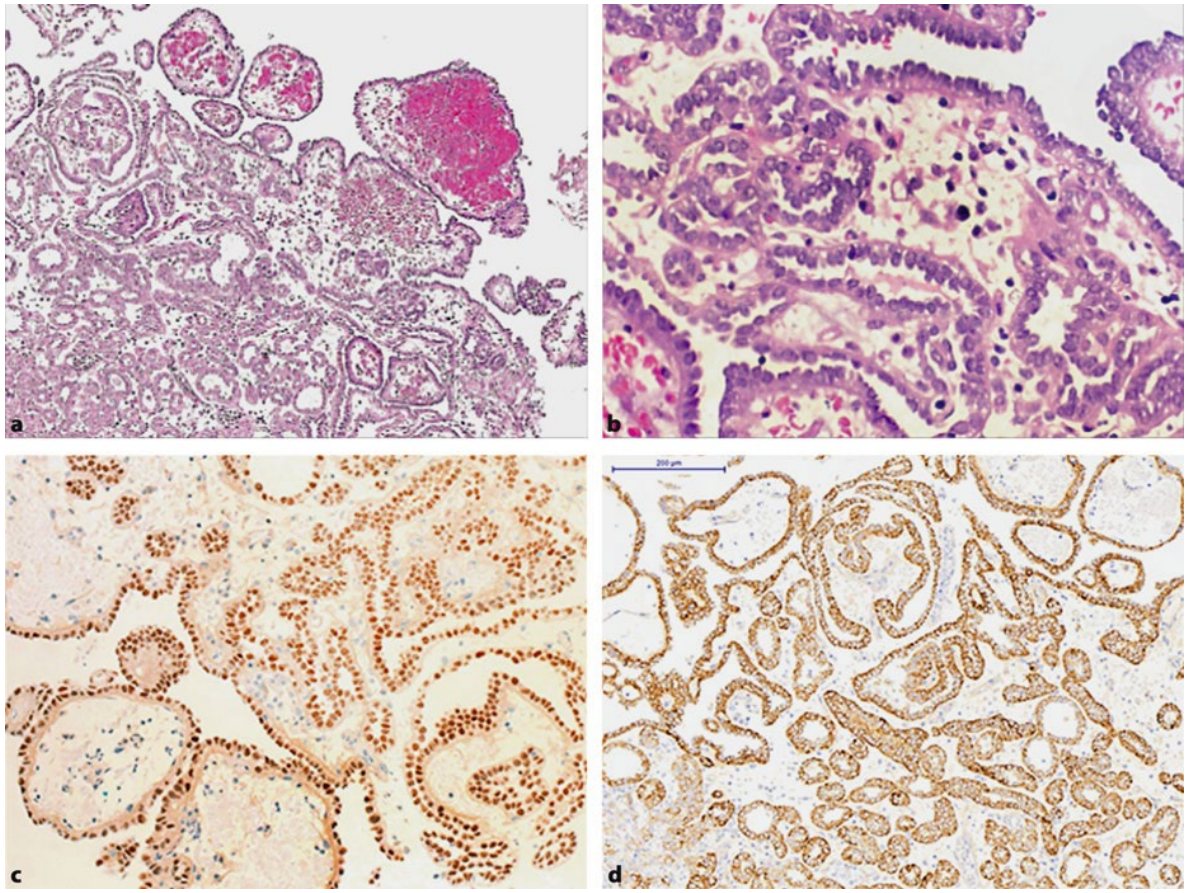





**Abb. 16.50a–d** Nephrogenes Adenom. **a** Exophytisch tubulopapilläre Proliferation mesothelähnlicher flach-kubischer Epithelien mit knopfartigen Kernen und variablem Stromaödem. **b** Die Vergrößerung von **a** zeigt eine blande Zellmorphologie. **c** Nukleäre Expression von PAX-8. **d** Zytoplasmatische Expression von Racemase/AMACR

SMA (Abb. 16.49bc), zu 20 % mit Desmin und gehäuft zumindest fokal auch mit Panzytokeratin (Abb. 16.49c). Als inflammatorischer myofibroblastischer Tumor exprimiert er das ALK1-Protein mit charakteristischem zytoplasmatischem Muster (Abb. 16.49d) [58, 70, 107, 133]. Die Frequenz der ALK1-Expression variiert jedoch stark in den verschiedenen Studien.

**Differenzialdiagnose.** Die Differenzialdiagnose umfasst alle spindelzelligen Läsionen, vor allem aber postoperative Spindelzellknoten, pseudosarkomatöse Stromareaktionen, sarkomatoide Urothelkarzinome, Leiomyosarkome, Karzinosarkome und maligne Melanome. Im Einzelfall kann eine transurethrale Tumorresektion bzw. eine Blasenteilresektion für die Diagnosesicherung erforderlich sein. Kürzlich wurde über den Fall eines *IgG4-assoziierten inflammatorischen Pseudotumors* der Harnblase berichtet [127]. Diese Läsion gehört zu den systemischen IgG4-assoziierten Erkrankungen. Ob frühere Berichte über sklerosierende entzündliche Pseudotumoren der Harnblase eine IgG4-assoziierte Variante darstellen, bleibt spekulativ, da damals weder eine ALK1- noch eine IgG4-Färbung zur Verfügung stand [84].

**Klinik.** Im Gegensatz zum postoperativen Spindelzellknoten tritt der inflammatorische Pseudotumor ohne anamnestisch erfassbare vorausgehende Traumen auf.

**Prognose.** Vesikale inflammatorische myofibroblastische Tumoren scheinen sich im Vergleich zu den extravesikalen Tumoren günstiger zu verhalten, da sie sich in der Regel benigne verhalten. Obwohl gelegentlich Rezidive auftreten können, kommt es prinzipiell nicht zu einem destruktiven lokalen Tumorwachstum oder zu einer Metastasierung.

## Nephrogene Läsionen

Diese relativ seltenen Läsionen sind auch als adenomatoide Metaplasie, nephrogene Metaplasie, tubuläre Metaplasie und nephrogenes Adenom beschrieben worden [176, 183]. Sie umfassen ein breites histologisches Spektrum mit einerseits flachen, oft als histologische Zufallsbefunde erfassten Läsionen und andererseits tumorbildenden Veränderungen. Nephrogene Läsionen treten zwischen dem 3. und dem 83. Lebensjahr überwiegend bei Männern (60–80 %), im Kindesalter meist bei Mädchen auf. Die Läsion wurde zunächst als Hamartom fehlgedeutet und dann als nephrogenes Adenom bezeichnet. Heute wird sie als Metaplasie des Urothels angesehen, die sich vor allem nach Traumen, Operationen (z. B. Nierentransplantationen) rezidivierenden Harnwegsentzündungen, wiederholten mechanischen Läsionen (z. B. durch Katheter), bei Steinleiden, interstitieller Zystitis oder nach intravesikaler BCG-Therapie entwickelt.

**Morphologie.** *Makroskopisch* finden sich meist 0,1–0,5 cm (vereinzelt jedoch bis 7 cm) große sessile blumenkohlartige oder papilläre, in etwa 20 % der Fälle auch flache, solitäre oder multiple, gelegentlich rasenartig angeordnete Schleimhautveränderungen, die zystoskopisch fast immer als Cystitis cystica oder papilläre Transitionalzellkarzinome fehlgedeutet werden [176, 183].

*Mikroskopisch* werden die plump polypösen papillären Strukturen von einem einreihigen blanden kubischen Epithel mit eosinophilem Zytoplasma und zentral angeordneten gleichförmigen Kernen bedeckt (Abb. 16.50a,b). In der Lamina propria sind, oft in Verbindung mit dem Oberflächenepithel stehend, tubuläre von einer Basalmembran begrenzte Strukturen mit gleichartigem Epithel vorhanden, die an Tubulusepithelien der Nieren erinnern und im Lumen PAS-positives Sekret enthalten [183]. Das Stroma ist durchsetzt von lymphoplasmazellulären Infiltraten, Granulozyten und proliferierenden Blutgefäßen.

*Immunhistochemisch* reagieren die Epithelien mit CK7, nukleär mit PAX8 (Abb. 16.50c) und zytoplasmatisch mit Racemase/AMACR (Abb. 16.50d) [176]. Die unscharfe Begrenzung und das scheinbar invasive Wachstum der tubulären Strukturen können zur Fehldeutung eines Adenokarzinoms führen.

**Prognose.** In 20–60 % der Fälle ist innerhalb von sechs Jahren mit Rezidiven zu rechnen. Die Frage, ob es sich um einen präneoplastischen Prozess handelt, wird kontrovers diskutiert und von der Mehrzahl der Autoren abgelehnt. Fälle von Adenokarzinomen, die bei diesen Läsionen auftraten, wurden von manchen Autoren als koinzidente Karzinome gedeutet. Eine maligne Entartung einer nephrogenen Läsion wird zwar erwogen, konnte bisher jedoch nur in Einzelfällen durch molekulare Untersuchungen belegt werden [61]. Da mesonephroide Adenokarzinome in kleinen Biopsien ähnlich erscheinen können, sind in zweifelhaften Fällen tiefe Biopsien zu empfehlen.

## Condyloma acuminatum

Primäre Condylomata acuminata der Harnblase sind sehr selten. Die meisten beschriebenen Fälle waren von entsprechenden Veränderungen am äußeren Genitale begleitet bzw. dehnten sich von der Urethra auf die Blase aus. Diese vorwiegend im Trigonum und im Blasenhals lokalisierten papillären Gebilde können zystoskopisch wie ein papillares Urothelkarzinom imponieren bzw. histologisch mit einem Plattenepithelpapillom verwechselt werden. Koilozytäre Veränderungen und HPV-Virusnachweise durch In-situ-Hybridisierungen tragen zur diagnostischen Klärung bei. In Kondylomen der Harnblase wurden vorwiegend HPV 6 und 11, seltener auch HPV 16 und 18 nachgewiesen [34].

## Endometriose

Die Harnblase und/oder der Ureter sind bei 1–11 % aller Endometriosefälle beteiligt. *Makroskopisch* finden sich kleine grau-weißliche, bei Blutungen braunrötliche Knötchen oder Zysten, die in allen Wandschichten auftreten können. *Mikroskopisch* sind Endometrium-artige Drüsen mit umgebendem zytogenem Stroma nachweisbar, die von unterschiedlich alten Blutungen mit Siderinablagerungen durchsetzt sein können [183]. Mikro- und Makrohämaturie sind die Hauptsymptome.

## Endozervikose

Diese sehr selten beschriebene tumorartige Läsion ist wahrscheinlich häufiger als bisher angenommen wurde. Sie stellt den muzinösen Analog der Endometriose dar. Betroffen sind meist Frauen zwischen dem 31. und 44. Lebensjahr. Vorwiegend sind Blasenhinterwand und das dorsale Blasendach betroffen [183]. *Makroskopisch* erscheint die Endozervikose der Endometriose sehr ähnlich, ausgenommen der fehlenden Blutungen. *Mikroskopisch* findet sich im Gegensatz zur Endometriose ein hochprismatisches muzinöses Epithel vom Endozervikaltyp, gelegentlich begleitet von zilientragenden Epithelien wie in der Tube [183]. Selten kommen fokal auch endometrioide Drüsen vor. Drüsenrupturen

führen zu Schleimaustritt mit sekundärer makrophagenreicher Entzündung. Endozervikoseherde können als Adenokarzinome oder Urachusrudiment fehlgedeutet werden.

## Literatur


1. Akdaş A, Türkeri L (1991) The impact of squamous metaplasia in transitional cell carcinoma of the bladder. Int Urol Nephrol 23:333–336
2. Anagnostou E, Miliaras D, Panagiotakopoulos V (2011) Diagnosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST) on transurethral resection of the prostate: a case report and review of the literature. Int J Surg Pathol 19:632–636
3. Agaimy A, Pelz AF, Corless CL, Wünsch PH, Heinrich MC, Hofstaedter F, Dietmaier W, Blanke CD, Wieacker P, Roessner A, Hartmann A, Schneider-Stock R (2007) Epithelioid gastric stromal tumours of the antrum in young females with the Carney triad: a report of three new cases with mutational analysis and comparative genomic hybridization. Oncol Rep 18:9–15
4. Ainsworth AM, Clark WH, Mastrangelo M, Conger KB (1976) Primary malignant melanoma of the urinary bladder. Cancer 37:1928–1936
5. Alsheikh A, Mohamedali Z, Jones E, Masterson J, Gilks CB (2001) Comparison of the WHO/ISUP classification and cytokeratin 20 expression in predicting the behavior of low-grade papillary urothelial tumors. World Health Organization/International Society of Urologic Pathology. Mod Pathol 14:267–272
6. Al-Quran SZ, Olivares A, Lin P, Stephens TW, Medeiros LJ, Abruzzo LV (2006) Myeloid sarcoma of the urinary bladder and epididymis as a primary manifestation of acute myeloid leukemia with inv(16). Arch Pathol Lab Med 130:862–866
7. Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressac-de Paillerets B, Chabre O, Chamontin B, Delemer B, Giraud S, Murat A, Niccoli-Sire P, Richard S, Rohmer V, Sadoul JL, Strompf L, Schlumberger M, Bertagna X, Plouin PF, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP (2005) Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. J Clin Oncol 23:8812–8818
8. Amin MB, Ro JY, el-Sharkawy T, Lee KM, Troncoso P, Silva EG, Ordóñez NG, Ayala AG (1994) Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. Am J Surg Pathol 18:1224–1232
9. Amin MB, Gómez JA, Young RH (1997) Urothelial transitional cell carcinoma with endophytic growth patterns: a discussion of patterns of invasion and problems associated with assessment of invasion in 18 cases. Am J Surg Pathol 21:1057–1068
10. Amin MB (2009) Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. Mod Pathol 22(Suppl 2):96–118
11. Armstrong AB, Wang M, Eble JN, MacLennan GT, Montironi R, Tan PH, Lopez-Beltran A, Zhang S, Baldridge LA, Spartz H, Cheng L (2009) TP53 mutational analysis supports monoclonal origin of biphasic sarcomatoid urothelial carcinoma (carcinosarcoma) of the urinary bladder. Mod Pathol 22:113–118
12. Baldwin L, Lee AH, Al-Talib RK, Theaker JM (2005) Transitional cell carcinoma of the bladder mimicking lobular carcinoma of the breast: a discohesive variant of urothelial carcinoma. Histopathology 46:50–56
13. Baydar D, Amin MB, Epstein JI (2006) Osteoclast-rich undifferentiated carcinomas of the urinary tract. Mod Pathol 19:161–171
14. Beilan J, Lawton A, Hajdenberg J, Rosser CJ (2013) Pheochromocytoma of the urinary bladder: a systematic review of the contemporary literature. BMC Urol 13:22
15. Black PC, Brown GA, Dinney CP (2009) The impact of variant histology on the outcome of bladder cancer treated with curative intent. Urol Oncol 27:3–7
16. Bohn OL, Pardo-Castillo E, Fuertes-Camilo M, Rios-Luna NP, Martinez A, Sanchez-Sosa S (2011) Urinary bladder paraganglioma in childhood: a case report and review of the literature. Pediatr Dev Pathol 14:327–332
17. Brandes D, Katz RS (1989) Nonepithelial tumors of the ureters and urinary bladder. In: Hill GS (Hrsg) Uropathology. Churchill Livingstone, New York, S 861–872
18. Braun S, Riemann K, Kupka S, Leistenschneider P, Sotlar K, Schmid H, Blin N (2005) Active succinate dehydrogenase (SDH) and lack of SDHD mutations in sporadic paragangliomas. Anticancer Res 25:2809–2814
19. Bullock PS, Thoni DE, Murphy WM (1987) The significance of colonic mucosa (intestinal metaplasia) involving the urinary tract. Cancer 59:2086–2090
20. Burgués O, Ferrer J, Navarro S, Ramos D, Botella E, Llombart-Bosch A (1999) Hepatoid adenocarcinoma of the urinary bladder. An unusual neoplasm. Virchows Arch 435:71–75
21. Burton EM, Schellhammer PF, Weaver DL, Woolfitt RA (1986) Paraganglioma of urinary bladder in patient with neurofibromatosis. Urology 27:550–552
22. Charfi S, Ellouze S, Mnif H, Amouri A, Khabir A, Sellami-Boudawara T (2012) Plasmacytoid melanoma of the urinary bladder and lymph nodes with immunohistochemical expression of plasma cell markers revealing primary esophageal melanoma. Case Rep Pathol. 2012; 2012:916256. doi: 10.1155/2012/916256. Epub 20112 Oct 24
23. Chen YB, Epstein JI (2011) Primary carcinoid tumors of the urinary bladder and prostatic urethra: a clinicopathologic study of 6 cases. Am J Surg Pathol 35:442–446

24. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Leibovich BC, Egan KS, Spotts BE, Bostwick DG (1999) Survival of patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. Cancer 85:2469–2474
25. Cheng L, Leibovich BC, Cheville JC, Ramnani DM, Sebo TJ, Neumann RM, Nascimento AG, Zincke H, Bostwick DG (2000) Paraganglioma of the urinary bladder: can biologic potential be predicted? Cancer 88:844–852
26. Cheng L, Cheville JC, Sebo TJ, Eble JN, Bostwick DG (2000) Atypical nephrogenic metaplasia of the urinary tract: a precursor lesion? Cancer 88:853–861
27. Cheng L, Neumann RM, Nehra A, Spotts BE, Weaver AL, Bostwick DG (2000) Cancer heterogeneity and its biologic implications in the grading of urothelial carcinoma. Cancer 88:1663–1670
28. Cheng L, Leibovich BC, Cheville JC, Ramnani DM, Sebo TJ, Nehra A, Malek RS, Zincke H, Bostwick DG (2000) Squamous papilloma of the urinary tract is unrelated to condyloma acuminata. Cancer 88:1679–1686
29. Cheng L, Pan CX, Yang XJ, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Lin H, Kuzel TM, Papavero V, Tretiakova M, Nigro K, Koch MO, Eble JN (2004) Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients. Cancer 101:957–962
30. Cheng L, Jones TD, McCarthy RP, Eble JN, Wang M, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Yang XJ, Koch MO, Zhang S, Pan CX, Baldridge LA (2005) Molecular genetic evidence for a common clonal origin of urinary bladder small cell carcinoma and coexisting urothelial carcinoma. Am J Pathol 166:1533–1539
31. Cheng L, Zhang S, Alexander R, Maclennan GT, Hodges KB, Harrison BT, Lopez-Beltran A, Montironi R (2011) Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: the final common pathway of urothelial carcinoma dedifferentiation. Am J Surg Pathol 35:e34–e46
32. Cheng L, Lopez-Beltran A, Bostwick DG (Hrsg) (2012) Bladder Pathology. Wiley Blackwell, Hoboken, New Jersey
33. Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS (2005) Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. Cancer 103:1172–1178
34. Chrisofos M, Skolarikos A, Lazaris A, Bogris S, Deliveliotis Ch (2004) HPV 16/18-associated condyloma acuminatum of the urinary bladder: first international report and review of literature. Int J STD AIDS 15:836–838
35. Compérat E, Roupret M, Yaxley J, Reynolds J, Varinot J, Ouzaïd I, Cussenot O, Samaratunga H (2010) Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. Pathology 42:650–654
36. Cox RM, Schneider AG, Sangoi AR, Clingan WJ, Gokden N, McKenney JK (2009) Invasive urothelial carcinoma with chordoid features: a report of 12 distinct cases characterized by prominent myxoid stroma and cordlike epithelial architecture. Am J Surg Pathol 33:1213–1219
37. Däuth TL, Conradie M, Chetty R (2003) Leiomyoma of the bladder in a patient with von Recklinghausen's neurofibromatosis. J Clin Pathol 56:711–712
38. Dasupta T, Grabstald H (1965) Melanoma of the genitourinary tract. J Urol 193:607

38a. Dietel M, Klöppel G (Hrsg) (2013) Pathologie. Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen. Springer, Berlin

39. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (2004) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon
40. El-Bolkainy MN, Mokhtar NM, Ghoneim MA, Hussein MH (1981) The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. Cancer 48:2643–2648
41. el-Mawla NG, el-Bolkainy MN, Khaled HM (2001) Bladder cancer in Africa: update. Semin Oncol 28:174–178
42. Elsobky E, El-Baz M, Gomha M, Abol-Enein H, Shaaban AA (2002) Prognostic value of angiogenesis in schistosoma-associated squamous cell carcinoma of the urinary bladder. Urology 60:69–73
43. Epstein JI (2004) Biopsy Interpretation of the Bladder. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
44. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ (1972) Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer 29:252–260
45. Fritsche HM, Burger M, Denzinger S, Legal W, Goebell PJ, Hartmann A (2008) Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder: histological and clinical features of 5 cases. J Urol 180:1923–1927
46. Gilcrease MZ, Delgado R, Vuitch F, Albores-Saavedra J (1998) Clear cell adenocarcinoma and nephrogenic adenoma of the urethra and urinary bladder: a histopathologic and immunohistochemical comparison. Hum Pathol 29:1451–1456
47. Goebell PJ, Groshen SG, Schmitz-Drager BJ (2010) p53 immunohistochemistry in bladder cancer – a new approach to an old question. Urol Oncol 28:377–88
48. Goertchen R, Seidenschnur A, Stosiek P (1994) Clinical pathology of inverted papillomas of the urinary bladder. A complex morphologic and catamnestic study (2). Pathologe 15:279–285
49. Goldstein AG (1967) Metastatic carcinoma to the bladder. J Urol 98:209–215
50. Golijanin D, Yossepowitch O, Beck SD, Sogani P, Dalbagni G (2003) Carcinoma in a bladder diverticulum: presentation and treatment outcome. J Urol 170:1761–1764
51. Gonul, II, Akyurek N, Dursun A, Kupeli B (2008) Relationship of Ki67, TP53, MDM-2 and BCL-2 expressions with WHO 1973 and WHO/ISUP grades, tumor category and overall patient survival in urothelial tumors of the bladder. Pathol Res Pract 204:707–17
52. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE (1991) Primary signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder. Am J Clin Pathol 95:13–20

53. Gulley ML, Amin MB, Nicholls JM, Banks PM, Ayala AG, Srigley JR, Eagan PA, Ro JY (1995) Epstein-Barr virus is detected in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma but not in lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. Hum Pathol 26:1207–1214
54. Guo CC, Gomez E, Tamboli P, Bondaruk JE, Kamat A, Bassett R, Dinney CP, Czerniak BA (2009) Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 16 cases. Hum Pathol 40:1448–1452
55. Gupta A, Wang HL, Policarpio-Nicolas ML, Tretiakova MS, Papavero V, Pins MR, Jiang Z, Humphrey PA, Cheng L, Yang XJ (2004) Expression of alpha-methylacyl-coenzyme A racemase in nephrogenic adenoma. Am J Surg Pathol 28:1224–1229
56. Gupta R, Mahajan A, Atri S, Gupta CL (2013) Recurrent painless hematuria secondary to malacoplakia of the urinary bladder: a case report and review of literature. Urol J 10:821–823
57. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, Wolf JS Jr, Schellhammer PF (2007) Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. J Urol 178:2314–2330
58. Harik LR, Merino C, Coindre JM, Amin MB, Pedeutour F, Weiss SW (2006) Pseudosarcomatous myofibroblastic proliferations of the bladder: a clinicopathologic study of 42 cases. Am J Surg Pathol 30:787–794
59. Harnden P, Eardley I, Joyce AD, Southgate J (1996) Cytokeratin 20 as an objective marker of urothelial dysplasia. Br J Urol 78:870–875
60. Hartmann A, Moser K, Kriegmair M, Hofstetter A, Hofstaedter F, Knuechel R (1999) Frequent genetic alterations in simple urothelial hyperplasias of the bladder in patients with papillary urothelial carcinoma. Am J Pathol 154:721–727
61. Hartmann A, Junker K, Dietmaier W, Schröder S, Lopez D, Hofstädter F, Blaszyk H (2006) Molecular evidence for progression of nephrogenic metaplasia of the urinary bladder to clear cell adenocarcinoma. Hum Pathol 37:117–120
62. Helpap B, Klöppel G (2002) Neuroendocrine carcinomas of the prostate and urinary bladder: a diagnostic and therapeutic challenge. Virchows Arch 440:241–248
63. Helpap B (2002) Morphology and therapeutic strategies for neuroendocrine tumors of the genitourinary tract. Cancer 95:1415–1420
64. Holck S, Jørgensen L (1983) Verrucous carcinoma of urinary bladder. Urology 22:435–437
65. Holmäng S, Borghede G, Johansson SL (1997) Primary signet ring cell carcinoma of the bladder: a report on 10 cases. Scand J Urol Nephrol 31:145–148
66. Holmäng S, Borghede G, Johansson SL (1998) Bladder carcinoma with lymphoepithelioma-like differentiation: a report of 9 cases. J Urol 159:779–782
67. Huang Q, Chu PG, Lau SK, Weiss LM (2004) Urothelial carcinoma of the urinary bladder with a component of acinar/tubular type differentiation simulating prostatic adenocarcinoma. Human Pathology 35:769–773
68. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D (2011) Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 61:69–90
69. Jiang XZ, Xu C, Zhang NZ, Xu ZS (2012) Influence of clinical characteristics and tumor size on symptoms of bladder leiomyoma: a pooled analysis of 61 cases. Chin Med J (Engl) 125:2436–2439
70. Jones EC, Clement PB, Young RH (1993) Inflammatory pseudotumor of the urinary bladder. A clinicopathological, immunohistochemical, ultrastructural, and flow cytometric study of 13 cases. Am J Surg Pathol 17:264–274
71. Jones TD, Kernek KM, Yang XJ, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Eble JN, Lin H, Pan CX, Tretiakova M, Baldridge LA, Cheng L (2005) Thyroid transcription factor 1 expression in small cell carcinoma of the urinary bladder: an immunohistochemical profile of 44 cases. Hum Pathol 36:718–723
72. Jones TD, Zhang S, Lopez-Beltran A, Eble JN, Sung MT, MacLennan GT, Montironi R, Tan PH, Zheng S, Baldridge LA, Cheng L (2007) Urothelial carcinoma with an inverted growth pattern can be distinguished from inverted papilloma by fluorescence in situ hybridization, immunohistochemistry, and morphologic analysis. Am J Surg Pathol 31:1861–1867
73. Kalafatis P, Kavantzas N, Pavlopoulos PM, Agapitos E, Politou M, Kranides A (2002) Malignant peripheral nerve sheath tumor of the urinary bladder in von Recklinghausen disease. Urol Int 69:156–159
74. Kassouf W, Spiess PE, Siefker-Radtke A, Swanson D, Grossman HB, Kamat AM, Munsell MF, Guo CC, Czerniak BA, Dinney CP (2007) Outcome and patterns of recurrence of nonbilharzial pure squamous cell carcinoma of the bladder: a contemporary review of The University of Texas M D Anderson Cancer Center experience. Cancer 110:764–769
75. Kato H, Suzuki M, Mukai M, Aizawa S (1999) Clinicopathological study of pheochromocytoma of the urinary bladder: Immunohistochemical, flow cytometric and ultrastructural findings with review of the literature. Pathology International 49:1093–1099
76. Khaliq W, Uzoaru I, Konchanin RP, Sapiente RA, Egner JR (2010) Solitary extramedullary plasmacytoma of the bladder: a case report and literature. Oncology (Williston Park) 24:832–835
77. Knowles MA (2006) Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese? Carcinogenesis 27:361–373
78. Kohno T, Kitamura M, Akai H, Takaha M, Kawahara K, Oka T (2006) Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder. Int J Urol 13:485–486

79. Kontani K, Okaneya T, Takezaki T (1999) Recurrent granular cell tumour of the bladder in a patient with von Recklinghausen's disease. BJU Int 84:871–872
80. Kotliar SN, Wood CG, Schaeffer AJ, Oyasu R (1995) Transitional cell carcinoma exhibiting clear cell features. A differential diagnosis for clear cell adenocarcinoma of the urinary tract. Arch Pathol Lab Med 119:79–81
81. Kunze E, Theuring F, Krüger G (1994) Primary mesenchymal tumors of the urinary bladder. A histological and immunohistochemical study of 30 cases. Pathol Res Pract 190:311–332
82. Kunze E, Francksen B, Schulz H (2001) Expression of MUC5AC apomucin in transitional cell carcinomas of the urinary bladder and its possible role in the development of mucus-secreting adenocarcinomas. Virchows Arch 439:609–615
83. Lam KY, Ma L, Nicholls J (1992) Adenocarcinoma arising in a diverticulum of the urinary bladder. Pathology 24:40–42
84. Lamovec J, Zidar A, Trsinar B, Jancar J (1992) Sclerosing inflammatory pseudotumor of the urinary bladder in a child. Am J Surg Pathol 16:1233–1238
85. Lee TK, Miyamoto H, Osunkoya AO, Guo CC, Weiss SW, Epstein JI (2010) Smooth muscle neoplasms of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 51 cases. Am J Surg Pathol 34:502–509
86. Leroy X, Gonzalez S, Zini L, Aubert S (2007) Lipoid-cell variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. Am J Surg Pathol 31:770–773
87. Leuschner I, Harms D, Mattke A, Koscielniak E, Treuner J (2001) Rhabdomyosarcoma of the urinary bladder and vagina: a clinicopathologic study with emphasis on recurrent disease: a report from the Kiel Pediatric Tumor Registry and the German CWS Study. Am J Surg Pathol 25:856–864
88. Lim M, Adsay NV, Grignon D, Osunkoya AO (2009) Urothelial carcinoma with villoglandular differentiation: a study of 14 cases. Mod Pathol 22:1280–1286
89. Lin O, Cardillo M, Dalbagni G, Linkov I, Hutchinson B, Reuter VE (2003) Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. Mod Pathol 16:1289–1298
90. Lopez-Beltrán A, Luque RJ, Vicioso L, Anglada F, Requena MJ, Quintero A, Montironi R (2001) Virchows Arch. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 13 cases 438:552–557
91. Lopez-Beltran A, Cheng L, Andersson L, Brausi M, de Matteis A, Montironi R, Sesterhenn I, van det Kwast KT, Mazerolles C (2002) Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: an update based on the Ancona International Consultation. Virchows Arch 440:3–11
92. Lopez-Beltran A, Luque RJ, Quintero A, Requena MJ, Montironi R (2003) Hepatoid adenocarcinoma of the urinary bladder. Virchows Arch 442:381–387
93. Lopez-Beltran A, Cheng L (2006) Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. Hum Pathol 37:1371–1388
94. Lopez-Beltran A, Requena MJ, Cheng L, Montironi R (2008) Pathological variants of invasive bladder cancer according to their suggested clinical significance. BJU Int 101:275–281
95. Lopez-Beltran A, Blanca A, Montironi R, Cheng L, Regueiro JC (2009) Pleomorphic giant cell carcinoma of the urinary bladder. Hum Pathol 40:1461–1466
96. Lopez-Beltran A, Requena MJ, Montironi R, Blanca A, Cheng L (2009) Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder. Hum Pathol 40:1023–1028
97. Lopez-Beltran A, Amin MB, Oliveira PS, Montironi R, Algaba F, McKenney JK, de Torres I, Mazerolles C, Wang M, Cheng L (2010) Urothelial carcinoma of the bladder, lipid cell variant: clinicopathologic findings and LOH analysis. Am J Surg Pathol 34:371–376
98. Lott S, Lopez-Beltran A, Montironi R, MacLennan GT, Cheng L (2007) Soft tissue tumors of the urinary bladder Part II: malignant neoplasms. Hum Pathol 38:963–977
99. Magi-Galluzzi C, Epstein JI (2004) Urothelial papilloma of the bladder: a review of 34 de novo cases. Am J Surg Pathol 28:1615–1620
100. Mallin K, David KA, Carroll PR, Milowsky Nanus MIDM (2007) Transitional celll carcinoma of the bladder: racial and gender disparities in survival (1993 to 2002), stage and grade (1993–2007). J Urol 185:1631–1636
101. Mason EF, Sadow PM, Wagner AJ, Remillard SP, Flood TA, Belanger EC, Hornick JL, Barletta JA (2013) Identification of Succinate Dehydrogenase-deficient Bladder Paragangliomas. Am J Surg Pathol 37:1612–1618
102. McKenney JK, Desai S, Cohen C, Amin MB (2001) Discriminatory immunohistochemical staining of urothelial carcinoma in situ and non-neoplastic urothelium: an analysis of cytokeratin 20, p53, and CD44 antigens. Am J Surg Pathol 25:1074–1078
103. Mikuz G (1993) Nicht-urotheliale Tumoren der ableitenden Harnwege. Verh Dtsch Ges Pathol 77:180–198
104. Miller JS, Epstein JI (2009) Noninvasive urothelial carcinoma of the bladder with glandular differentiation: report of 24 cases. Am J Surg Pathol 33:1241–1248
105. Mills SE, Bova GS, Wick MR, Young RH (1989) Leiomyosarcoma of the urinary bladder. A clinicopathologic and immunohistochemcal study of 15 cases. Am J Surg Pathol 13(6):480–489
106. Mogorovich A, Giannarini G, De Maria M, Manassero F, Selli C (2007) Granular cell tumour of the urinary bladder: a case report and review of the literature. Arch Ital Urol Androl 79:43–44

107. Montgomery EA, Shuster DD, Burkart AL, Esteban JM, Sgrignoli A, Elwood L, Vaughn DJ, Griffin CA, Epstein JI (2006) Inflammatory myofibroblastic tumors of the urinary tract: a clinicopathologic study of 46 cases, including a malignant example inflammatory fibrosarcoma and a subset associated with high-grade urothelial carcinoma. Am J Surg Pathol 30:1502–1512
108. Mostofi Sobin FKLH, Torloni H (Hrsg) (1973) International Histological Classification of Tumours. Histologic typing of urinary bladder tumors. WHO, Geneva
109. Murali R, Kneale K, Lalak N, Delprado W (2006) Carcinoid tumors of the urinary tract and prostate. Arch Pathol Lab Med 130:1693–1706
110. Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ (2004) Tumors of the Kidney, Bladder and Related Urinary Structures. Atlas of Tumor Pathology, Fourth series, Fascicle 1. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC
111. Neves TR, Soares MJ, Monteiro PG, Lima MS, Monteiro HG (2011) Basaloid squamous cell carcinoma in the urinary bladder with small-cell carcinoma. J Clin Oncol 29:e440–e442
112. Nigwekar PAMB (2008) The many faces of urothelial carcinoma: an update with an emphasis on recently described variants. Adv Anat Pathol 15:218–233
113. Nigwekar P, Tamboli P, Amin MB, Osunkoya AO, Ben-Dor D, Amin MB (2009) Plasmacytoid urothelial carcinoma: detailed analysis of morphology with clinicopathologic correlation in 17 cases. Am J Surg Pathol 33:417–424
114. Nochomovitz LE, Orenstein JM (1985) Inflammatory pseudotumor of the urinary bladder – possible relationship to nodular fasciitis. Two case reports, cytologic observations, and ultrastructural observations. Am J Surg Pathol 9:366–373
115. Obermann EC, Junker K, Stoehr R, Dietmaier W, Zaak D, Schubert J, Hofstaedter F, Knuechel R, Hartmann A (2003) Frequent genetic alterations in flat urothelial hyperplasias and concomitant papillary bladder cancer as detected by CGH, LOH, and FISH analyses. J Pathol 199:50–57
116. Oguzkan S, Terzi YK, Güler E, Derbent M, Agras PI, Saatci U, Ayter S (2006) Two neurofibromatosis type 1 cases associated with rhabdomyosarcoma of bladder, one with a large deletion in the NF1 gene. Cancer Genet Cytogenet 164:159–163
117. Ohsawa M, Aozasa K, Horiuchi K, Kanamaru A (1993) Malignant lymphoma of bladder. Report of three cases and review of the literature. Cancer 72:1969–1974
118. Oliva E, Amin MB, Jimenez R, Young RH (2002) Clear cell carcinoma of the urinary bladder: a report and comparison of four tumors of mullerian origin and nine of probable urothelial origin with discussion of histogenesis and diagnostic problems. Am J Surg Pathol 26:190–197
119. Oliva E, Pinheiro NF, Heney NM, Kaufman DS, Shipley WU, Gurski C, Spicer B, Paner GP, Gown AM, Amin MB (2013) Immunohistochemistry as an adjunct in the differential diagnosis of radiation-induced atypia versus urothelial carcinoma in situ of the bladder: a study of 45 cases. Hum Pathol 2013;44(5):860–866
120. Ooi A, Nakanishi I, Sakamoto N, Tsukada Y, Takahashi Y, Minamoto T, Mai M (1990) Alpha-fetoprotein (AFP)-producing gastric carcinoma. Is it hepatoid differentiation? Cancer 65:1741–1747
121. Oosterhuis JW, Schapers RF, Janssen-Heijnen ML, Smeets AW, Pauwels RP (2000) MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder: clinical significance and comparison with other prognostic factors. Cancer 88:2598–2605
122. Oosterhuis JW, Schapers RF, Janssen-Heijnen ML, Pauwels RP, Newling DW, ten Kate F (2002) Histological grading of papillary urothelial carcinoma of the bladder: prognostic value of the 1998 WHO/ISUP classification system and comparison with conventional grading systems. J Clin Pathol 55:900–905
123. Pacella M, Gallo F, Gastaldi C, Ambruosi C, Carmignani G (2006) Primary malignant melanoma of the bladder. Int J Urol 13:635–637
124. Pan CC, Chang YH, Chen KK, Yu HJ, Sun CH, Ho DM (2004) Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 1,515 cases. Am J Clin Pathol 133:788–795
125. Paner GP, McKenney JK, Epstein JI, Amin MB (2008) Rhabdomyosarcoma of the urinary bladder in adults: predilection for alveolar morphology with anaplasia and significant morphologic overlap with small cell carcinoma. Am J Surg Pathol 32:1022–1028
126. Park SB, Park YS, Kim JK, Kim MH, Oh YT, Kim KA, Cho KS (2011) Solitary fibrous tumor of the genitourinary tract. AJR Am J Roentgenol 196:W132–137
127. Park S, Ro JY, Lee DH, Choi SY, Koo H (2013) Immunoglobulin G4-associated inflammatory pseudotumor of urinary bladder: a case report. Ann Diagn Pathol 17:540–543
128. Parwani AV, Herawi M, Volmar K, Tsay SH, Epstein JI (2006) Urothelial carcinoma with rhabdoid features: report of 6 cases. Hum Pathol 37:168–172
129. Pham A, Steinberg A, Kwok B, Lopez A, Lim S, Lill M (2011) Precursor T-Cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma with rare presentation in the urinary bladder. Hematol Rep 3:e18
130. Pich A, Chiusa L, Formiconi A, Galliano D, Bortolin P, Navone R (2001) Biologic differences between noninvasive papillary urothelial neoplasms of low malignant potential and low-grade (grade 1) papillary carcinomas of the bladder. Am J Surg Pathol 25:1528–1533

131. Quintero A, Alvarez-Kindelan J, Luque RJ, Gonzalez-Campora R, Requena MJ, Montironi R, Lopez-Beltran A (2006) Ki-67 MIB1 labelling index and the prognosis of primary TaT1 urothelial cell carcinoma of the bladder. J Clin Pathol 59:83–88
132. Ro JY, Shen SS, Lee HI, Hong EK, Lee YH, Cho NH, Jung SJ, Choi YJ, Ayala AG (2008) Plasmacytoid transitional cell carcinoma of urinary bladder: a clinicopathologic study of 9 cases. Am J Surg Pathol 32:752–757
133. Roth JA (1980) Reactive pseudosarcomatous response in urinary bladder. Urolog 635(16):637
134. Rubenwolf PC, Eder F, Ebert A-K, Hofstaedter F, Woodhouse CR, Roesch WH (2013) Persistent Histological Changes in the Exstrophic Bladder After Primary Closure – A Cause for Concern? J Urol 189:671–677
135. Sahin AA, Myhre M, Ro JY, Sneige N, Dekmezian RH, Ayala AG (1991) Plasmacytoid transitional cell carcinoma. Report of a case with initial presentation mimicking multiple myeloma. Acta Cytol 35:277–280
136. Samaratunga H, Makarov DV, Epstein JI (2002) Comparison of WHO/ISUP and WHO classification of noninvasive papillary urothelial neoplasms for risk of progression. Urology 60:315–319
137. Samaratunga H, Khoo K (2004) Micropapillary variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder; a clinicopathological and immunohistochemical study. Histopathology 45:55–64
138. Samaratunga H, Delahunt B (2012) Recently described and unusual variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder. Pathology 44:407–418
139. Sari A, Bal K, Tunakan M, Ozturk C (2011) A case of a sporadic malignant peripheral nerve sheath tumor of the urinary bladder with concomitant in situ urothelial carcinoma treated by transuretheral resection. Indian J Pathol Microbiol 54:147–149
140. Schned AR, Andrew AS, Marsit CJ, Kelsey KT, Zens MS, Karagas MR (2008) Histological classification and stage of newly diagnosed bladder cancer in a population-based study from the Northeastern United States. Scand J Urol Nephrol 42:237–242
141. Shattock SG (1910) Rhabdomyoma of the Urinary Bladder. Proc R Soc Med 3(Pathol Sect):31–41
142. Scheithauer BW, Santi M, Richter ER, Belman B, Rushing EJ (2008) Diffuse ganglioneuromatosis and plexiform neurofibroma of the urinary bladder: report of a pediatric example and literature review. Hum Pathol 39:1708–1712
143. Sheldon CA, Clayman RV, Gonzalez R, Williams RD, Fraley EE (1984) Malignant urachal lesions. J Urol 131:1–8
144. Shokeir AA (2004) Squamous cell carcinoma of the bladder: pathology, diagnosis and treatment. BJU Int 93:216–220
145. Simoneau M, LaRue H, Aboulkassim TO (2000) Chromosome 9 deletions and recurrence of superficial bladder cancer: identification of four regions of prognostic interest. Oncogene 19:6317–6323
146. Skeldon SC, Semotiuk K, Aronson M, Holter S, Gallinger S, Pollett A, Kuk C, van Rhijn B, Bostrom P, Cohen Z, Fleshner NE, Jewett MA, Hanna S, Shariat SF, Van Der Kwast TH, Evans A, Catto J, Bapat B, Zlotta AR (2013) Patients with Lynch syndrome mismatch repair gene mutations are at higher risk for not only upper tract urothelial cancer but also bladder cancer. Eur Urol 63:379–385
147. Soriano P, Navarro S, Gil M, Llombart-Bosch A (2004) Small-cell carcinoma of the urinary bladder. A clinico-pathological study of ten cases. Virchows Arch 445:292–297
148. Stein JP, Skinner EC, Boyd SD, Skinner DG (1993) Squamous cell carcinoma of the bladder associated with cyclophosphamide therapy for Wegener's granulomatosis: a report of 2 cases. J Urol 149:588–589
149. Stoehr R, Zietz S, Burger M, Filbeck T, Denzinger S, Obermann EC, Hammerschmied C, Wieland WF, Knuechel R, Hartmann A (2005) Deletions of chromosomes 9 and 8p in histologically normal urothelium of patients with bladder cancer. Eur Urol 47(1):58–63
150. Sung MT, Wang M, MacLennan GT, Eble JN, Tan PH, Lopez-Beltran A, Montironi R, Harris JJ, Kuhar M, Cheng L (2007) Histogenesis of sarcomatoid urothelial carcinoma of the urinary bladder: evidence for a common clonal origin with divergent differentiation. J Pathol 211:420–430
151. Sung MT, Zhang S, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R, Wang M, Tan PH, Cheng L (2008) Histogenesis of clear cell adenocarcinoma in the urinary tract: evidence of urothelial origin. Clin Cancer Res 14:1947–1955
152. Sung MT, Zhang S, Lopez-Beltran A, Montironi R, Wang M, Davidson DD, Koch MO, Cain MP, Rink RC, Cheng L (2009) Urothelial carcinoma following augmentation cystoplasty: an aggressive variant with distinct clinicopathological characteristics and molecular genetic alterations. Histopathology 55:161–173
153. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffioux C, Denis L, Newling DW, Kurth K (2006) Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 49:466–465 (discussion 75–77)
154. Tavora F, Montgomery E, Epstein JI (2008) A series of vascular tumors and tumorlike lesions of the bladder. Am J Surg Pathol 32:1213–1219
155. Taylor DC, Bhagavan BS, Larsen MP, Cox JA, Epstein JI (1996) Papillary urothelial hyperplasia. A precursor to papillary neoplasms. Am J Surg Pathol 20:1481–1488

156. Thomas AA, Stephenson AJ, Campbell SC, Jones JS, Hansel DE (2009) Clinicopathologic features and utility of immunohistochemical markers in signet-ring cell adenocarcinoma of the bladder. Hum Pathol 40:108–116
157. Torenbeek R, Blomjous CE, de Bruin PC, Newling DW, Meijer CJ (1994) Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder. Clinicopathologic analysis of 18 cases with immunohistochemical and electron microscopic findings. Am J Surg Pathol 18:241–249
158. Torenbeek R, Koot RA, Blomjous CE, De Bruin PC, Newling DW, Meijer CJ (1996) Primary signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder. Histopathology 28:33–40
159. Vakar-López FAJ (2000) Basaloid squamous cell carcinoma occurring in the urinary bladder. Arch Pathol Lab Med 124:455–459
160. van der Post RS, Kiemeney LA, Ligtenberg MJ, Witjes JA, de Hulsbergen-van Kaa CA, Bodmer D, Schaap L, Kets CM, van Krieken JH, Hoogerbrugge N (2010) Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. J Med Genet 47:464–470
161. van Oers JM, Adam C, Denzinger S, Stoehr R, Bertz S, Zaak D, Stief C, Hofstaedter F, Zwarthoff EC, van der Kwast TH, Knuechel R, Hartmann A (2006) Chromosome 9 deletions are more frequent than FGFR3 mutations in flat urothelial hyperplasias of the bladder. Int J Cancer 119:1212–1215
162. van Rhijn BW, Montironi R, Zwarthoff EC (2002) Frequent FGFR3 mutations in urothelial papilloma. J Pathol 198:245–251
163. van Rhijn, BW, Vis AN, van der Kwast TH, Kirkels WJ, Radvanyi F, Ooms EC, Chopin DK, Boevé ER, Jöbsis AC, Zwarthoff EC (2003) Molecular grading of urothelial cell carcinoma with fibroblast growth factor receptor 3 and MIB-1 is superior topathologic grade for the prediction of clinical outcome. J Clin Oncol 21:1912–1921
164. Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, Gasser TC, Sauter G, Mihatsch MJ (1999) Patterns of metastasis in muscle invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. Urol Int 62:69–75
165. Wang HL, Lu DW, Yerian LM, Alsikafi N, Steinberg G, Hart J, Yang XJ (2001) Immunohistochemical distinction between primary adenocarcinoma of the bladder and secondary colorectal adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 25:1380–1387
166. Wang W, Montgomery E, Epstein JI (2008) Benign nerve sheath tumors on urinary bladder biopsy. Am J Surg Pathol 32:907–912
167. Warne RR, Ong JS, Snowball B, Vivian JB (2011) Primary angiosarcoma of the bladder in a young female. BMJ Case Rep 2011 Apr 1;2011. pii: brc1120103484. doi: 10.1136/bcr.11.2010.3484
168. Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, Kunju LP, Kinnaman M, Braun T, Lee CT, Shah RB (2007) Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. Urology 70:69–74
169. Wasco MJ, Daignault S, Bradley D, Shah RB (2010) Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 pure and mixed cases. Hum Pathol 41:163–171
170. Wheeler JD, Hill WT (1954) Adenocarcinoma involving the urinary bladder. Cancer 7:119–135
171. Williamson SR, Lopez-Beltran A, Montironi R, Cheng L (2011) Glandular lesions of the urinary bladder:clinical significance and differential diagnosis. Histopathology 58:811–834
172. Williamson SR, Zhang S, Yao JL, Huang J, Lopez-Beltran A, Shen S, Osunkoya AO, MacLennan GT, Montironi R, Cheng L (2011) ERG-TMPRSS2 rearrangement is shared by concurrent prostatic adenocarcinoma and prostatic small cell carcinoma and absent in small cell carcinoma of the urinary bladder: evidence supporting monoclonal origin. Mod Pathol 24:1120–1127
173. Williamson SR, Bunde PJ, Montironi R, Lopez-Beltran A, Zhang S, Wang M, Maclennan GT, Cheng L (2013) Malignant Perivascular Epithelioid Cell Neoplasm (PEComa) of the Urinary Bladder With TFE3 Gene Rearrangement: Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Features. Am J Surg Pathol 37:1619–1626
174. Wittekind C, Meyer HJ (2010) UICC. TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 7. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim
175. Wright JL, Black PC, Brown GA, Porter MP, Kamat AM, Dinney CP, Lin DW (2007) Differences in survival among patients with sarcomatoid carcinoma, carcinosarcoma and urothelial carcinoma of the bladder. J Urol 178:2302–2306 (discussion 2307)
176. Xiao GQ, Burstein DE, Miller LK, Unger (2006) Nephrogenic adenoma: immunohistochemical evaluation for its etiology and differentiation from prostatic adenocarcinoma. Arch Pathol Lab Med 130:805–810
177. Yin H, Leong AS (2004) Histologic grading of noninvasive papillary urothelial tumors: validation of the 1998 WHO/ISUP system by immunophenotyping and follow-up. Am J Clin Pathol 121:679–687
178. Yin H, He Q, Li T, Leong AS (2006) Cytokeratin 20 and Ki-67 to distinguish carcinoma in situ from flat non-neoplastic urothelium. Appl Immunohistochem Mol Morphol 14:260–265
179. Yin L, Bu H, Chen M, Yu J, Zhuang H, Chen J, Zhang H (2012) Perivascular epithelioid cell neoplasm of the urinary bladder in an adolescent: a case report and review of the literature. Diagn Pathol 7:183
180. Young RH, Eble JN (1991) Unusual forms of carcinoma of the urinary bladder. Hum Pathol 22:948–965

181. Young RH, Zukerberg LR (1991) Microcystic transitional cell carcinomas of the urinary bladder. A report of four cases. Am J Clin Pathol 96:635–639
182. Young RH, Oliva E (1996) Transitional cell carcinomas of the urinary bladder that may be underdiagnosed. A report of four invasive cases exemplifying the homology between neoplastic and non-neoplastic transitional cell lesions. Am J Surg Pathol 20:1448–1454
183. Young RH (2009) Tumor-like lesions of the urinary bladder. Mod Pathol 22(2):37–52
184. Zhou M, Epstein JI, Young RH (2004) Paraganglioma of the urinary bladder: a lesion that may be misdiagnosed as urothelial carcinoma in transurethral resection specimens. Am J Surg Pathol 28:94–100
185. Zieger K, Jensen KM (2011) Long-term risk of progression of carcinoma in situ of the bladder and impact of bacille Calmette-Guerin immunotherapy on the outcome. Scand J Urol Nephrol 45:411–418
186. Zukerberg LR, Armin AR, Pisharodi L, Young RH (1990) Transitional cell carcinoma of the urinary bladder with osteoclast-type giant cells: a report of two cases and review of the literature. Histopathology 17:407–411
187. Zukerberg LR, Harris NL, Young RH (1991) Carcinomas of the urinary bladder simulating malignant lymphoma. A report of five cases. Am J Surg Pathol 15:569–576

Kapitel 17

# Urethra

17

*F. Hofstädter, G. E. Schubert, A. Agaimy*

## Inhalt

Anatomie und Funktion ..... 576

Fehlbildungen der Urethra ..... 576

Divertikel ..... 576

Traumatische Schäden ..... 576

Entzündungen ..... 576

Tumorartige Läsionen ..... 576

Polypoide/papilläre Urethritis ..... 576

Urethralkarunkel ..... 576

Malakoplakie ..... 579

Condyloma accuminatum ..... 579

Nephrogene Metaplasie ..... 579

Prostatischer Urethralpolyp ..... 580

Fibroepithelialer Polyp ..... 580

Endometriose ..... 580

Amyloidose ..... 580

Tumoren ..... 581

Gutartige epitheliale Tumoren ..... 581

*Plattenepithelpapillom* ..... 581

*Urothelpapillom* ..... 581

*Villöses Adenom* ..... 581

Bösartige epitheliale Tumoren ..... 581

*Karzinome der weiblichen Urethra* ..... 581

*Karzinome der männlichen Urethra* ..... 582

Nichtepitheliale Tumoren ..... 582

*Gutartige nichtepitheliale Tumoren* ..... 582

*Bösartige nichtepitheliale Tumoren* ..... 582

Literatur ..... 582

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_17, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Alle in den ableitenden Harnwegen beschriebenen Erkrankungen können auch in der Urethra vorkommen. Aufgrund ihrer geschlechtsspezifischen Topografie und ihrer anatomischen Lage nimmt sie jedoch eine Sonderstellung ein. Die dafür charakteristischen Veränderungen werden in diesem Kapitel behandelt.

## Anatomie und Funktion

Die beim Mann etwa 23 cm lange Urethra wird anatomisch in eine Pars prostatica, eine Pars membranacea im Bereich des Beckenbodens und eine Pars cavernosa eingeteilt. Klinisch unterscheidet man zwischen einer proximalen (posterioren) und einer distalen (anterioren) Urethra. Die proximale Urethra beginnt am Orificium urethrae internum und verläuft als membranöse Urethra durch den Beckenboden. Hier münden die Prostatagänge und an der Hinterwand auf dem Utrikulus die beiden Ductus ejaculatorii. Die distale Urethra wird nochmals in die proximale bulböse Urethra und die distale penile Urethra unterteilt, die in die Fossa navicularis unmittelbar vor dem Orificium urethrae externum (Meatus) übergeht. In die bulböse Urethra münden die schleimsezernierenden bulbourethralen oder Cowper-Drüsen, an der lateralen Seite der anterioren penilen Urethra die ebenfalls schleimsezernierenden Littré-Drüsen. Die proximale Urethra ist überwiegend von Urothel, die distale von Plattenepithel ausgekleidet. Entwicklungsgeschichtlich stammt die proximale Urethra aus dem Endoderm, die distale aus einer Invagination des Ektoderms [27].

In der kurzen Urethra der Frau wird der proximale Anteil teils von Urothel, teils von nicht verhornendem Plattenepithel, der distale stets von nichtverhornendem Plattenepithel ausgekleidet. Vorwiegend im distalen Bereich finden sich periurethrale Drüsen (Skene-Drüsen), die histologisch den Littré-Drüsen des Mannes entsprechen und prostataspezifisches Antigen (PSA) exprimieren können.

## Fehlbildungen der Urethra

### Divertikel

Die wichtigsten Fehlbildungen der Urethra sind in Tab. 17.1 zusammengefasst. Urethraldivertikel treten angeboren und erworben auf. Angeborene Divertikel, insbesondere der posterioren Urethra treten bei Knaben auf, erworbene Divertikel sind bei Frauen häufiger. Sie entstehen meist nach Entzündungen der Littré-Drüsen und werden mittels Ultraschall und Zystourethrographie mit einem Altersgipfel zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr bei etwa 1–5 % der Frauen gefunden. Sie können zu Inkontinenz, Fisteln und Strikturen sowie chronischen Infekten führen [3].

## Traumatische Schäden

Verletzungen treten im Rahmen von schweren Traumen (Beckenfrakturen), iatrogen oder bei sexuellen Misshandlungen auf.

## Entzündungen

Es werden akute und chronische Formen unterschieden, von Seiten der Erreger trennt man gonorrhoische von nichtgonorrhoischen Entzündungen. Letztere werden verursacht durch Chlamydien, Mykoplasmen, Ureaplasma parvum, Herpes-simplex-Virus 1 und 2 und Adenoviren. Komplikationen der Urethritis sind aufsteigende Entzündungen und Urethralstrikturen.

## Tumorartige Läsionen

### Polypoide/papilläre Urethritis

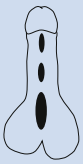
Sie entspricht der gleichnamigen Läsion, wie sie im gesamten ableitenden Harntrakt auftreten kann. Die akute Form wird als polypoide Urethritis, die chronische als papilläre Urethritis bezeichnet. Der Altersgipfel liegt bei 63 Jahren. Die Läsion ist bei Männern häufiger. Die Differenzialdiagnose gegenüber dem Urothelkarzinom kann problematisch sein und muss sich an der Anamnese (vorangehende operative Eingriffe oder Bestrahlung, Dauerkatheter) bzw. am entzündlichen Hintergrund der Läsion orientieren (Ödem, Fibrose) [19].

### Urethralkarunkel

Karunkel sind tumorartige Schleimhauthyperplasien, die als Folge chronischer Entzündungen auftreten. Sie finden sich fast ausschließlich bei Frauen postmenopausal. Typische Symptome sind Schmerzen, Dysurie und Hämaturie.

*Makroskopisch* handelt es sich um fleischartige, sessile oder gestielte, polypoide Gebilde an der posterioren oder lateralen Seite des äußeren Meatus urethrae. Urethralkarunkel treten gelegentlich gleichzeitig oder nach einem Urothelkarzinom der Harnblase auf; eine maligne Entartung der Karunkel selbst wurde jedoch nicht beschrieben [8]. *Mikroskopisch* werden papillomatöse,

**Tab. 17.1** Fehlbildungen der Urethra

| Fehlbildung | Epidemiologie | Ätiologie und Pathogenese | Morphologie | Komplikationen |
|---|---|---|---|---|
| Hypospadie  | 1:300 lebendgeborene Knaben, familiäre Häufung bekannt, 14 % der Brüder betroffen | Vorzeitiger, umschriebener Verschluss der fetal zunächst nach unten offenen Urethralrinne. Mit gestörter Androgenproduktion der fetalen Hoden assoziiert. Bei 20 % genetische Komponente | Bei Knaben dystope Mündung der Urethra an der Unterseite des Penis. Je nach Lokalisation unterschieden: glanduläre Hypospadie im Glansbereich, penile Hypospadie, skrotale Hypospadie, perianale Hypospadie (80 % distal der Penis-Skrotum-Grenze). Bei Mädchen Mündung in die Vagina | Da oft zusätzlich Meatusstenose → Harnstauung |
| Epispadie | 1:100.000 Hospitalaufnahmen, m:w = 5:1 | Störung der ventralen Kloakenmembran, analog der Blasenexstrophie | Dystope Urethralmündung auf dem Dorsum penis oder clitoridis. Penis meist verkürzt oder gekrümmt. 3 Formen: glanduläre Epispadie im Glansbereich, penopubische Epispadie (ist häufigste Form, s. Skizze links); bei Frauen subsymphysäre Epispadie | Penopubische Epispadie stets mit Inkontinenz |
| Kongenitale Urethralstenosen | Selten, meist bei Knaben, abzugrenzen bei der häufigen, meist erworbenen Urethralstriktur | Zu starker Schluss der Urethralrinne, bei Bauchdecken-Aplasie-Syndrom fast regelmäßig (Mehrzahl der Stenosen im distalen Bereich bei Männern sind traumatisch bedingt) | Stenose in der proximalen Pars membranacea urethrae, wahrscheinlich identisch mit der Urethralmembran Typ III nach Duckett | Balkenblase, Hydroureteronephrose, kindliche Harnwegsinfekte, oft mit Nierendysplasie |
| Urethralatresie | Selten, meist bei Knaben | Lumenbildung aus Urethralrinne bleibt aus. Kombiniert mit Turner-Syndrom, Meckel-Syndrom, Trisomie 13, Gastrointestinalatresie u. a. Sekundär Folge einer Nierenentwicklungsstörung mit entsprechenden Ausscheidungsstörungen | Meist einige Millimeter starke Membran im Bereich des Meatus externus bei Knaben, seltener proximaler Verschluss mit längerem strangförmigem Gebilde | |

**Tab. 17.1** (*Fortsetzung*)

| Fehlbildung | Epidemiologie | Ätiologie und Pathogenese | Morphologie | Komplikationen |
|---|---|---|---|---|
| Megalourethra | Selten, besonders bei Bauchdecken-Aplasie-Syndrom | Defekt des Corpus spongiosum (skaphoide Megalourethra) oder der Corpora cavernosa (fusiforme Megalourethra) infolge fehlerhafter Mesodermentwicklung in der Urethralfalte | Vergrößerter, schlaffer, faltiger Penis bei der Geburt. Bootsförmige (skaphoide Megalourethra) oder spindelförmige (fusiforme Megalourethra). Erweiterung der Urethra bei Miktion | Hydronephrose, dysplastische Nieren, vesikoureteraler Reflux, Kryptochismus |
| Posteriore Urethralklappen | Häufigste Ursache der Blasenausflussstörungen bei Knaben, auch bei Erwachsenen nachweisbar | Abnorme Lokalisation und inkomplette Rückbildung distaler Anteile der Wolff-Gänge. Andere können durch inkomplette Rückbildung der Urogenitalmembran entstehen. Gelegentlich bei Zwillingen. Wahrscheinlich multifaktorielle Genese | Schleimhautfalten unterhalb oder in Höhe des Colliculus seminalis. Abzugrenzen von seltenen Formen kongenitaler Obstruktionen wie Fibroelastose des Blasenhalses (Morbus Bodian), myogener Blasenhalshypertrophie (Morbus Marion) | Ballonartige Dilatation der proximalen Urethra während der Miktion, Balkenblase, Hydroureteronephrose und Harnwegsinfektionen vor allem im frühen Kindesalter. Bis zu 60 % weisen Reflux auf |
| Kongenitale Urethralmembran | Selten, nur Knaben | Persistenz der Kloakenmembran in diesem Bereich | Transversale obstruierende Membran distal des Colliculus seminalis | Wie Urethralklappen |
| Urethradivertikel, Divertikel der anterioren Urethra („anteriore Urethralklappen“) | Relativ selten bei Knaben, gelegentlich mit Bauchdecken-Aplasie-Syndrom kombiniert. Bei Mädchen bis zu 3 % | Unzureichender Verschluss der Urethralfalten und folgende Fehlentwicklung der Corpora cavernosa | Meist ventral, sackförmig, oval im proximalen Teil der Urethra; nur in der Glans penis gelegene Form („Lacuna magna“) dorsal. Von Epithel ausgekleidet mit dünner fibrosierter Wand. Bei Mädchen bevorzugt dorsolaterale Wand der mittleren Urethra | Harnabflussstörung infolge Ventilfunktion mit Kompression des Urethrallumens durch das gefüllte Divertikel bei Miktion. Steinbildungen, Infektionen, Sepsis, bis 1989 77 Karzinome: 61 % Adenokarzinome, 23 % Transitionalzellkarzinome, 16 % Plattenepithelkarzinome |
| Andere Divertikel | Selten | Sehr unterschiedlich und unklar | Divertikel mit engem Halsbereich („narrow necked diverticula“ im Bulbus urethrae, entzündlich bedingte Divertikel bei Dauerkatheterträgern und erworbene Divertikel durch unvollkommene Exstirpation rektourethraler Fisteln | |

**Tab. 17.1** (*Fortsetzung*)

| Fehlbildung | Epidemiologie | Ätiologie und Pathogenese | Morphologie | Komplikationen |
|---|---|---|---|---|
| Kongenitale Zysten | Selten | Hervorgehend aus Urethralwandausstülpungen, Cowper- oder Littré-Drüsen, aus Utriculus seminalis oder Ductus ejaculatorius | Zysten von Urothel oder Plattenepithel ausgekleidet, meist im Bereich des Colliculus seminalis | Harnstauung mit Hydroureteronephrose im Kindesalter. Steinbildung |
| Hypertrophie des Colliculus seminalis | 7 % der Kinder mit Hydronephrosen | Ungeklärt | Colliculus seminalis wölbt sich starker in Urethrallumen vor. Drüsengänge und/oder Bindegewebe des Colliculus seminalis vermehrt | Balkenblase, Hydroureteronephrose |

angiomatöse oder teleangiektatische und granulomatöse Varianten unterschieden. Beim *papillomatösen* Typ erstrecken sich von der plumpen Oberfläche krypten- oder lakunenartige Spalten in das ödematöse Stroma, die von Urothel oder Plattenepithel ausgekleidet sind. Dieses Bild ähnelt einer Urethritis cystica oder glandularis. Beim *angiomatösen*/teleangiektatischen Typ stehen zahlreiche proliferierende kapilläre oder ektatische Blutgefäße im Vordergrund (Abb. 17.1). Thrombosen der ektatischen Gefäße sind häufig. Beim *granulomatösen* Typ findet man ein unspezifisches Granulationsgewebe mit akuten und chronischen Entzündungszellen. Seltener können atypische Stromazellen in den Urethralkarunkeln im Stroma auftreten und maligne Neoplasien wie Lymphome oder Sarkome imitieren [30].

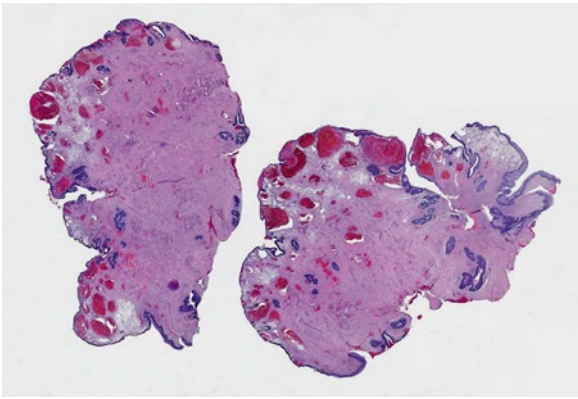


**Abb. 17.1** Angiomatöse Urethralkarunkel enthalten zahlreiche partiell thrombosierte ektatische angiomartige Blutgefäße innerhalb des Stromas

## Malakoplakie

Die Malakoplakie wird eingehend bei den nichtneoplastischen Läsionen der Harnwege beschrieben (s. dort) [16].

## Condyloma accuminatum

Diese in der Urethra häufiger als in der Blase auftretende gutartige Veränderung wird durch Sexualkontakt übertragen und findet sich häufig bei jüngeren Männern, aber auch bei Frauen in der vorderen meatusnahen Urethra. Ursache sind HPV 6 und 11. Immunsuppression erhöht die Anfälligkeit für Neuinfektion bzw. Exazerbation. Bei Infektion mit Hochrisikostämmen (HPV 16 oder 18) besteht das Risiko einer malignen Transformation. Gelegentlich kommen Urethralkondylome daher zusammen mit Peniskarzinomen vor (Abb. 17.2).

*Mikroskopisch* zeigt sich eine papillomatöse Hyperplasie des Epithels mit deutlichen koilozytären Epithelveränderungen, insbesondere in oberflächlichen Zelllagen. Das darunterliegende Stroma weist eine chronische mononukleäre entzündliche Infiltration auf.

## Nephrogene Metaplasie

Die nephrogene Metaplasie wird eingehend bei den nichtneoplastischen Läsionen der Harnblase beschrieben (s. dort).

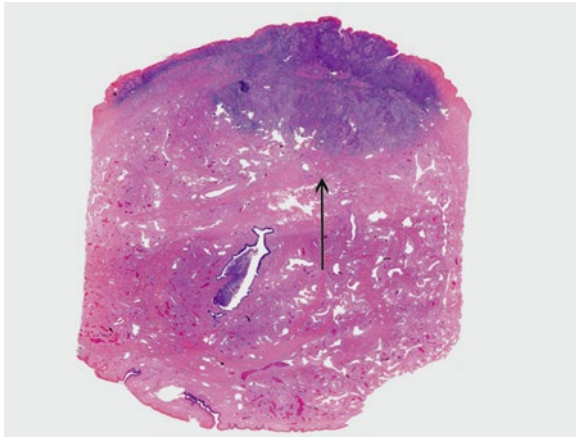


**Abb. 17.2** Urethrakondylom des Penis (*zentral*) assoziiert mit einem invasiven Plattenepithelkarzinom (*oben; Pfeil*)

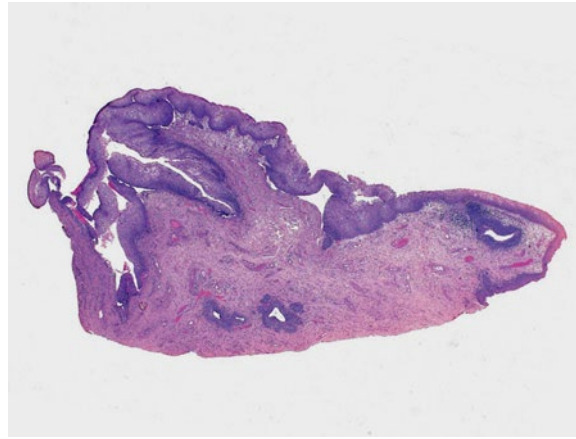


**Abb. 17.4** Fibroepithelialer Urethralpolyp mit einem von leicht akanthotischem Plattenepithel bedeckten bindegewebigen Stroma ohne nennenswerte Entzündung oder angiomatöse Gefäße

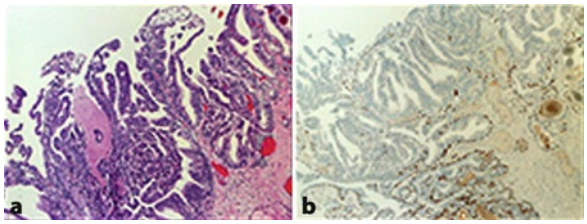



**Abb. 17.3a,b** Prostatischer Urethralpolyp. **a** Prostatische Drüsen mit Nachweis einer High-grade-PIN. **b** Immunhistochemisch (p63) zeigt sich eine intakte Basalzellschicht



## Prostatischer Urethralpolyp

Es handelt sich um eine exophytische villoglanduläre Proliferation prostatischen Gewebes in die Lichtung der prostatischen Urethra, vor allem des Utriculus prostaticus oder der Pars membranacea. Klinisch imponiert die Läsion durch Hämaturie oder Hämospermie. Sie kann auch bei jüngeren Männern vorkommen. *Mikroskopisch* findet man an der Oberfläche Reste schmalen Urothels oder Prostatadrüsen, die Hauptmasse besteht aus PSA-positiven glandulären Strukturen ohne Zellatypien [29]. Prostatische intraepitheliale Neoplasien (PIN-Läsionen) oder gar invasive Karzinome vom Prostatatyp können innerhalb dieser Polypen entstehen (Abb. 17.3).

## Fibroepithelialer Polyp

Diese polypöse Läsion kommt vor allem im Ureter und in der Urethra, selten dagegen in der Harnblase vor. Pathogenetisch wird der Polyp entweder als Spätfolge einer polypoiden Urethritis oder als Hamartom gedeutet. In der posterioren Urethra kommt die Veränderung fast ausschließlich bei Knaben vor [11]. Selten wurde die Läsion bei Frauen in der distalen Urethra beschrieben [9]. Die Veränderung ist gutartig und rezidiviert nicht nach Abtragung.

**Morphologie.** *Makroskopisch* finden sich 1–2 cm große, glatt begrenzte, längliche, polypoide Vorwölbungen z. T. mit plumpen, fingerförmigen Fortsätzen. *Mikroskopisch* wird der Polyp wie im Ureter oder in der Harnblase von einer unauffälligen urothelialen Schleimhaut bedeckt und enthält einen fibrovaskulären Stromakern, in dem bei einem Drittel der Fälle glatte Muskelzellen und Nervenfasern gefunden werden (Abb. 17.4).

## Endometriose

Eine Endometriose in der Urethra ist im Vergleich zur Harnblase und zum Ureter selten. Klinisch kann die Endometriose als Urethraldivertikel imponieren [7].

## Amyloidose

Eine Amyloidose in der Urethra ist selten. 40 Fälle wurden seit 1909 beschrieben, fast ausschließlich bei Männern [10]. Sie tritt meist nicht im Rahmen einer generalisierten Amyloidose auf, sondern als lokalisierte Amyloidose [23]. Es handelt sich um primäre Amyloidosen vom AL-Typ. Als Ursache werden lokale chronische Entzündungen mit monoklonaler Lymphozytenstimulierung angesehen.

Die Amyloidablagerungen verursachen Indurationen der Urethralwand oder auch der Corpora cavernosa, die klinisch ein Karzinom vortäuschen können.

*Mikroskopisch* finden sich die typischen, homogenen, eosinophilen und Kongorot-positiven Ablagerungen um paraurethrale Drüsen und in Blutgefäßwänden der Submukosa.

## Tumoren

Es überwiegen epitheliale Tumoren. Häufig besteht eine Assoziation mit chronischer HPV-Infektion. Die Mehrzahl der Tumoren ist maligne. Im Gegensatz zu den Tumoren des übrigen harnableitenden Systems sind Tumoren beim weiblichen Geschlecht etwa viermal häufiger als bei Männern. Durch die Vielzahl der Drüsenarten in dieser anatomischen Region (Skene-, Littré- und Cowper-Drüsen) und insbesondere durch die enge Nachbarschaft zu anderen Organen (Prostata, Zervix, Vagina und Endometrium) ist die genaue Zuordnung der Tumoren häufig ein diagnostisches Problem. Zudem findet man häufiger als etwa in der Harnblase Tumoren von höherem Malignitätsgrad und größerer lokaler Ausbreitung. Klinisch bedeutungsvoll ist auch die kontinuierliche Ausbreitung von Urothelkarzinomen der Harnblase auf die Schleimhaut der Urethra in Form eines Carcinoma in situ.

### Gutartige epitheliale Tumoren

Gutartige epitheliale Tumoren sind selten, die drei vorkommenden Typen treten bei beiden Geschlechtern gleichermaßen auf.

#### Plattenepithelpapillom

Es kommt vorwiegend in der distalen Urethra vor und ist vom Condyloma accuminatum durch die dünneren Bindegewebssepten und das Fehlen von entzündlichen Reaktionen abzugrenzen. Oberflächlich liegt nichtverhornendes Plattenepithel ohne Atypien.

#### Urothelpapillom

Es stellt einen seltenen Befund in der proximalen Urethra dar. Es gelten die gleichen diagnostischen Regeln wie bei den Tumoren von Harnblase, Ureter und Nierenbecken. Auch invertiertes Wachstumsmuster ist bekannt.

#### Villöses Adenom

Das villöse Adenom zeigt die Morphologie kolorektaler Adenome, ist PSA-negativ und CDX-2-positiv. Ein gemeinsames Auftreten mit Dickdarmadenomen und kolorektalem Karzinom wurde beschrieben [24].

### Bösartige epitheliale Tumoren

#### *ICD-O C68.0 – Plattenepithelkarzinom der Urethra*

#### *ICD-O C61.9 - Urothelkarzinom der Prostata*

Für die Karzinome der Urethra und Urothelkarzinome der Prostata und der prostatischen Urethra wird von der UICC eine TNM-Klassifikation vorgegeben [28]. Die T-Kategorien für die Karzinome der Urethra (männlich und weiblich) werden getrennt von den Urothelkarzinomen (Prostata und prostatische Harnröhre) behandelt. Die Festsetzung der Kategorien der Tumorausdehnung bezieht sich in beiden Fällen aber im Wesentlichen auf die Urethra des Mannes. Dieser Ansatz belegt die Komplexität der Tumorklassifikation in diesem Organ.

#### Karzinome der weiblichen Urethra

In der proximalen Urethra überwiegen Urothelkarzinome (20 %), in der mittleren und distalen Urethra bis zum Meatus externus Adenokarzinome (10 %) und Plattenepithelkarzinome (70 %). Urothelkarzinome können das gesamte Spektrum aufweisen: von nichtinvasiven differenzierten Karzinomen, Carcinoma-in-situ- bis zu invasiven Karzinomen. Carcinomata in situ können, analog dem Einwachsen in von-Brunn-Nester der Harnblase, in die suburothelialen Drüsen einwachsen und damit Infiltration vortäuschen. Die Plattenepithelkarzinome der distalen Urethra weisen ebenfalls das gesamte Differenzierungsspektrum auf. Verruköse Karzinome sind in dieser Lokalisation selten. Das Bild der Adenokarzinome ist sehr vielfältig und wird in zwei Hauptgruppen unterteilt: Klarzelladenokarzinome (40 %) und nichtklarzellige Adenokarzinome (60 %).

Das morphologische Spektrum der *nichtklarzelligen Tumoren* entspricht etwa dem des Adenokarzinoms der Harnblase und kann vom kolorektalen Typ sein oder verstärkte Schleimbildung zeigen (muzinöser Typ und Siegelringzelltyp). Letztere Tumoren werden bezüglich ihrer Entstehung mit der Urethritis glandularis in Beziehung gebracht [22]. Positive Reaktion auf CEA ist beschrieben [18]. Seltene, kribriform gebaute Tumo-

ren erinnern morphologisch an Prostatakarzinome, exprimieren PSA und nehmen ihren Ausgang von den Skene-Drüsen [25].

Das *Klarzellkarzinom* kann papilläre, solide oder tubuläre Bauart zeigen und ist durch helles, Glykogen enthaltendes Zytoplasma charakterisiert [12]. Häufig wird es in Divertikeln beschrieben. Bei differenzierten Formen bestehen Abgrenzungsprobleme gegenüber der nephrogenen Metaplasie [17]. Tatsächlich wurde in seltenen Fällen eine Progression der nephrogenen Metaplasie zu einem Klarzellkarzinom mittels Darstellung der klonalen Evolution durch CGH belegt [15]. Immunhistochemische Untersuchungen mit Antikörpern gegen „hepatocyte nuclear factor 1β" weisen auf eine Verwandtschaft mit Klarzellkarzinomen des Eierstocks hin und legen eine Entstehung aus Resten der Müller-Gänge nahe [5].

### Karzinome der männlichen Urethra

Plattenepithelkarzinome machen 75 % der malignen Tumoren aus und treten vor allem in der Urethra des Penis und der bulbomembranösen Urethra auf, Urothelkarzinome (15 %) in der prostatischen Urethra. Urothelkarzinome können synchron oder metachron mit Karzinomen der Harnblase auftreten, zeigen häufig einen hohen Malignitätsgrad und pagetoide Ausbreitung in die Drüsen der Prostata. Adenokarzinome (7 %) sind vom kolorektalen Typ oder Siegelringzellkarzinome. Klarzellkarzinome sind, im Gegensatz zum weiblichen Geschlecht, extrem selten [12]. Ein Fall eines gut differenzierten neuroendokrinen Tumors (Karzinoid) der prostatischen Urethra wurde beschrieben [6].

## Nichtepitheliale Tumoren

### Gutartige nichtepitheliale Tumoren

Diese Tumoren sind selten. Leiomyome zeigen positive Reaktion mit Vimentin, Desmin, SMA und ER [2] und können mit Leiomyomatosen des Ösophagus und Rektum vergesellschaftet sein [14]. Kavernöse und kapilläre Hämangiome wurden in der bulbären [26] und prostatischen Urethra [13] beschrieben. Einzelne lokalisierte Plasmozytome [20] und Granularzelltumoren wurden ebenfalls mitgeteilt.

### Bösartige nichtepitheliale Tumoren

Maligne Melanome wurden bei beiden Geschlechtern bevorzugt in der distalen Urethra beschrieben. Weitere seltene Tumoren sind primäre Non-Hodgkin Lymphome [4], die von Karunkeln mit stark aktivierten Stromazellen differenziert werden müssen [30], verschiedene Sarkome wie Leiomyosarkome [1] und Rhabdomyosarkome [21] sowie Karzinosarkome [22].

## Literatur


1. Ahallal Y, Tazi MF, Khallouk A, Tazi E, Benlemlih A, El Fassi MJ, Farih MH (2009) Primary leiomyosarcoma of the male urethra: a case report. Cases J 2:207
2. Alvarado-Cabrero I, Candanedo-Gonzalez F, Sosa-Romero A (2001) Leiomyoma of the urethra in a Mexican woman: a rare neoplasm associated with the expression of estrogen receptors by immunohistochemistry. Arch Med Res 32:88–90
3. Antosh DD, Gutman RE (2011) Diagnosis and management of female urethral diverticulum. Female Pelvic Med Reconstr Surg 17:264–271
4. Atalay AC, Karaman MI, Basak T, Utkan G, Ergenekon E (1998) Non-Hodgkin´s Lymphoma of the female urethra presenting as a caruncle. Int Urol Nephrol 30:609–610
5. Brimo F, Herawi M, Sharma R, Netto GJ, Epstein JL, Illei PB (2011) Hepatocyte nuclear factor 1ß expression in clear cell adenocarcinomas of the bladder and urethra: diagnostic utility and implications for histogenesis. Hum Pathol 42:1613–1619
6. Chen YB, Epstein JI (2011) Primary carcinoid tumors of the urinary bladder and prostatic urethra: A clinicopathological study of 6 cases. Am J Surg Pathol 35:442–446
7. Chowdhry AA, Miller FH, Hammer RA (2004) Endometriosis presenting as a urethral diverticulum: a case report. J Reprod Med 49:321–323
8. Conces MR, Williamson SR, Montironi R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Cheng L (2012) Urethral caruncle: clinicopathologic features of 41 cases. Hum Pathol (43):1400–1404
9. Congregado Ruiz B, Campoy Martinez P, Luque Barona R, Garcia Ramos JB, Perez PM, Soltero Gonzalez A (2001) Fibroepithelial polyp of the urethra in a young woman. Actas Urol Esp 25:377–379
10. Crook TJ, Koslowski M, Dyer JP, Bass P, Birch BR (2002) A case of amyloid of the urethra and review of this rare diagnosis, its natural history and management, with reference to the literature. Scand J Urol Nephrol 36:481–486
11. De Castro R, Campobasso P, Bellolli G, Pavanello P (1993) Solitary polyp of posterior urethra in children: report on seventeen cases. Eur J Pediatr Surg 3:92–96
12. Drew PA, Murphy WM, Civantos F, Speights VO (1996) The histogenesis of clear cell adenocarcinoma of the lower urinary tract. Case series and review of the literature. Hum Pathol 27:248–252

13. Furuya S, Ogura H, Tanaka Y, Tsukamoto T, Isomura H (1997) Hemangioma of the prostatic urethra hematospermia and massive postejaculation hematuria with clot retention. Int J Urol 4:524–526
14. Guillem P, Delcambre F, Cohen-Solal L, Triboulet JP, Antignac C, Heidet L, Quandalle P (2001) Diffuse esophageal leiomyomatosis with perirectal involvement mimicking Hirschsprung disease. Gastroenterology 120:216–220
15. Hartmann A, Junker K, Dietmaier W, Schröder S, Lopez D, Hofstädter F, Blaszyk H (2006) Molecular evidence for progression of nephrogenic metaplasia of the urinary bladder to clear cell adenocarcinoma. Hum Pathol 37:117–120
16. Hatzinger M, Vöge D, Häfele J, Alken P, Sohn M (2008) Manifestation of malakoplakia in a urethral diverticulum in a female patient. Aktuelle Urol 39:68–70
17. Herawi M, Drew PA, Epstein JL (2010) Clear cell adenocarcinoma of the bladder and urethra: cases diffusely mimicking nephrogenic adenoma. Hum Pathol 41:594–601
18. Kato H, Kobayashi S, Islam AM, Nishizawa O (2005) Female para-urethral adenocarcinoma: Histological and immunohistochemical study. Int J Urol 12:17–19
19. Lane Z, Epstein JI (2008) Polypoid/papillary cystitis: a series of 41 cases misdiagnosed as papillary urothelial neoplasia. Am J Surg Pathol 32:758–764
20. Lemos N, Melo CR, Soares IC, Lemos RR, Lemos FR (2000) Plasmocytoma of the urethra treated by excisional biopsy. Scand J Urol Nephrol 34:75–76
21. Liu AX, Zhou JH, Jin HM, Zhu CK, Cheng XD (2007) Primary rhabdomyosarcoma of urethra in a 5-year-old girl: case report and literature review. Urology 69:e17–e19
22. Liu J, Wu H (2011) Carcinosarcoma of female urethra with melanocytic differentiation. Int J Clin Exp Pathol 30:206–209
23. Merrimen JL, Alkhudair WK, Gupta R (2006) Localized amyloidosis of the urinary tract: Case series of nine patients. Urology 67:904–909
24. Morgan DR, Dixon MF, Harnden P (1998) Villous adenoma of urethra associated with tubulovillous adenoma and adenocarcinoma of rectum. Histopathology 32:87–89
25. Murphy DP, Pantuck AJ et al. (1999) Female urethral adenocarcinoma: Immunohistochemical evidence of more than 1 tissue of origin. J Urol 161:1881–1884
26. Parshad S, Yadav SP, Arora B (2001) Urethral hemangioma. An unusual case of hematuria. Urol Int 66:43–45
27. Seifert AW, Harfe BD, Cohn MJ (2008) Cell lineage analysis demonstrates an endodermal origin of the distal urethra and perineum. Dev Biol 318:143–152
28. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH (2009) THM Classification of malignant tumours. Wiley-Blackwell, Philadelphia, S 266–269
29. Sogbein SK, Steele AA (1989) Papillary prostatic hyperplasia of the urethra: a cause of hematuria in young men. J Urol 142:1218–1220
30. Young RH, Oliva E, Garcia JA, Bhan AK, Clement PB (1996) Urethral caruncle with atypical stromal cells simulating lymphoma or sarcoma – a distinctive pseudoneoplastic lesion of females. Am J Surg Pathol 20:1190–1195

# Endokrine Organe

# IV


18 Hypophyse ..... 587
*W. Saeger*

19 Schilddrüse ..... 631
*K. W. Schmid, S.-Y. Sheu-Grabellus*

20 Nebenschilddrüsen ..... 713
*S.-Y. Sheu-Grabellus, K. W. Schmid*

21 Nebennierenrinde ..... 735
*W. Saeger*

22 Nebennierenmark und Paraganglien .... 773
*P. Komminoth, G. Klöppel*

23 Disseminiertes neuroendokrines Zellsystem ..... 789
*A. Perren, G. Klöppel, Ph. U. Heitz, P. Komminoth*

24 Endokrines Pankreas ..... 815
*G. Klöppel, P. Komminoth, Ph. U. Heitz*

25 Pluriglanduläre endokrine Regulationsstörungen ..... 855
*P. Komminoth, Ph. U. Heitz, G. Klöppel*

26 Paraneoplastische endokrine Syndrome .. 873
*J. Bauersfeld-Friemel, P. Komminoth, Ph. U. Heitz, G. Klöppel*

Kapitel 18

# Hypophyse

# 18

*W. Saeger*

## Inhalt


Anatomie und Funktion ..... 588

Makroskopie ..... 588

Gefäß- und Nervenversorgung ..... 588

Mikroskopie ..... 589

Adenohypophyse ..... 589

Rachendachhypophyse ..... 590

Neurohypophyse ..... 590

Anomalien und Fehlbildungen ..... 591

Empty-sella-Syndrom ..... 591

Agenesie ..... 591

Aplasien ..... 591

Ataxie-Teleangiektasie-Syndrom ..... 591

Nebenbefundliche Zysten ..... 591

Klinisch bedeutsame Zysten der Hypophyse und der Sellaregion ..... 592

Rathke-Zyste ..... 592

Kolloidzyste ..... 592

Epidermoidzyste ..... 593

Dermoidzyste ..... 593

Arachnoidalzyste ..... 593

Regressive Veränderungen ..... 593

Kreislaufstörungen ..... 594

Blutstauung der Hypophyse ..... 594

Nekrosen der Adenohypophyse ..... 594

Nekrosen der Neurohypophyse ..... 594

Blutungen ..... 594

Traumatische Veränderungen ..... 594

Stoffwechselstörungen ..... 595

Eisenablagerungen ..... 595

Speicherkrankheiten ..... 595

Amyloidose ..... 595

Entzündungen ..... 595

Tuberkulöse und syphilitische Hypophysitis ..... 595

Unspezifische Perihypophysitis ..... 595

Septische Hypophysitis ..... 595

Lymphozytäre Hypophysitis ..... 595

Idiopathische granulomatöse Hypophysitis ..... 596

Weitere spezielle Formen der lymphozytären und plasmazellulären Hypophysitis ..... 596

Xanthomatöse Hypophysitis ..... 596

Sekundäre oder Begleithypophysitis ..... 596

Entzündlicher Pseudotumor ..... 596

Hypophysitis und sonstige Hypophysenveränderungen bei AIDS ..... 597

Hyperplasien ..... 597

Hyperplasien der Adenohypophyse ..... 597

Hyperplasien der Neurohypophyse ..... 598

Tumoren ..... 598

Benigne Tumoren der Adenohypophyse ..... 598

*Hypophysenadenome* ..... 598


K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_18, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Spezielle Hypophysenadenome ..... 601
*Klassifikation* ..... 601
*STH-bildende Adenome* ..... 601
*Prolaktinbildende Adenome* ..... 604
*Kombiniert STH- und prolaktinbildende Adenome* .. 605
*ACTH-Zelladenome* ..... 606
*TSH-Zelladenom* ..... 607
*Inaktive Adenome* ..... 607
*Plurihormonale Adenome* ..... 610
*Atypische Adenome* ..... 611
*Kombinationen von Gangliozytomen (oder Ganglienzellchoristomen) der Sellaregion und Hypophysenadenomen (PANCH)* ..... 611
*Spindelzellonkozytome* ..... 612
*Kraniopharyngeome* ..... 612
Maligne Tumoren der Adenohypophyse ..... 614
*Hypophysenkarzinome* ..... 614
*Metastasen in der Adenohypophyse* ..... 614
*Sarkome der Adenohypophyse* ..... 614
Gutartige Tumoren der Neurohypophyse ..... 615
*Granularzelltumor* ..... 615
*Pituizytom/Spindelzellonkozytom* ..... 615
Metastasen in der Neurohypophyse ..... 616
Hypopituitarismus (Unterfunktion der Adenohypophyse) ..... 616
Panhypopituitarismus ..... 616
Selektiver oder partieller Hypopituitarismus ..... 616
*Ausfall des STH* ..... 616
*Ausfall des ACTH* ..... 617
*Ausfall des TSH* ..... 617
*Ausfall der Gonadotropine* ..... 617
Unterfunktion der Neurohypophyse ..... 617
Hyperpituitarismus (Überfunktion der Adenohypophyse) ..... 618
Akromegalie – Gigantismus ..... 618
Hyperprolaktinämie ..... 618
Morbus Cushing ..... 620
Nelson-Syndrom ..... 620
Hypophysäre Hyperthyreose ..... 620
Primäre Überfunktion der Gonadotropine ..... 620
Plurihormonale Überfunktionssyndrome ..... 621
Sekundärer Hyperpituitarismus ..... 621
Überfunktion der Neurohypophyse ..... 621
Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) 621
Literatur ..... 622



# Anatomie und Funktion

## Makroskopie

Die Hypophyse ist rund bis abgeplattet. Sie liegt in der Sella turcica des Keilbeins. Die seitliche Begrenzung bildet der Sinus cavernosus und die obere das Diaphragma sellae. Das Diaphragma sellae besitzt eine Öffnung (Foramen diaphragmatis) zum Durchtritt des Hypophysenstiels. Die Größe des Diaphragmas variiert stark, was besonders für die „empty sella“ von Bedeutung ist (s. u.). Das Hypophysengewicht beträgt 500–650 mg beim Mann und 600–800 mg bei der Frau.

## Gefäß- und Nervenversorgung

Die Gefäßversorgung der Hypophyse vollzieht sich über ein kompliziertes System aus mehreren arteriellen Zuflüssen, einem hypophysären Pfortaderkreislauf und dem venösen Schenkel. Die oberen Hypophysenarterien entstammen der A. carotis interna oder der A. communicans posterior. Sie ziehen zum Tuber cinereum und zum Hypophysenstiel. Dort münden die Arterien in den Pfortaderkreislauf, der aus kurzen arteriellen Abzweigungen mit knäuelartiger Zergliederung und einem langen Venengeflecht besteht. Dieses reicht vom oberen Infundibulum bis zum Eintritt des Stiels in die Hypophyse. Die unteren Hypophysenarterien entspringen beiderseits aus der A. carotis interna innerhalb des Sinus cavernosus. Sie durchlaufen die Sinuswand und erreichen von

lateral die Hypophysenkapsel, wo sie sich in Äste aufgliedern, die zum Hinterlappen, zur Intermediärzone und zum Vorderlappen ziehen. In der Grenzzone zwischen diesen drei Organteilen ist das kurze Portalvenensystem entwickelt, das an wenigen Stellen im Bereich des intrasellären Hypophysenstiels mit dem oberen langen Portalvenensystem in Verbindung steht. Das abfließende Blut sammelt sich in dünnwandigen Venen, die in die Kapselvenen münden. Diese fließen in den Sinus cavernosus, den Sinus intercavernosus oder die Venen des Keilbeinknochenmarks. Lymphgefäße wurden in der Hypophyse auch unter Einsatz der Immunhistochemie (z. B. LYVE-1) nicht nachgewiesen [118]. Die Nervenversorgung der Adenohypophyse ist zwingend für die endokrine Funktion und vollzieht sich über die aus Nervengewebe bestehende Neurohypophyse in Kombination mit dem Portalvenensystem. Eine davon unabhängige eigene nervale Versorgung besitzt die Adenohypophyse nur durch Nervenfasern des sympathischen vegetativen Systems, die zusammen mit kleinen Blutgefäßen verlaufen [207].

## Mikroskopie

### Adenohypophyse

Der Hypophysenvorderlappen besteht aus azinären oder alveolären Zellnestern, die von einer Basalmembran umgeben und in lockeres retikuläres Fasernetzwerk eingebettet sind.

**Immunhistochemisches Profil.** Generell exprimieren die Zellen Keratine [68], NSE [89], zumeist auch Synaptophysin (Ausnahme: ACTH-Zellen) [190] und Chromogranin A (besonders in den gonadotropen, den TSH-Zellen). Die Zysten der Intermediärzone sind deutlich Keratin-positiv (zusammen mit Vimentin und zum Teil auch mit GFAP) wie auch die Erdheim-Plattenepithelnester [116]. Der hypophysenspezifische Transkriptionsfaktor pit-1 wird in STH-, Prolaktin- und TSH-Zellen exprimiert [14]. Der steroidogene Faktor-1 (SF-1), auch bekannt als adrenales 4-bindendes Protein, wird hauptsächlich in den gonadotropen Zellen gebildet [9]. Die weiteren bisher bekannten Transkriptionsfaktoren Prop-1, P-Lim, ptx1, Rpx und Dax-1 spielen in erster Linie eine Rolle in der Organentwicklung [26].

Die einzelnen Zelltypen werden durch ihre immunhistochemisch nachweisbare Hormonproduktion charakterisiert. In den Seitenflügeln dominieren die STH-Zellen, im zentralen Teil, der in die Intermediärzone übergeht, die ACTH- und Prolaktin-Zellen. Weitgehend gleichmäßig verteilt sind die LH/FSH-Zellen [89, 189]. Außer Hormonen wurden Wachstumsfaktoren wie IGF-I und II, EGF, FGF, TGF und andere nachgewiesen [139]. In ACTH-Zellen fanden sich auch Substanz P, Cholezystokinin, Neurophysin, Galaktin und Galanin, in TSH-Zellen Methionin-Enkephalin und in Prolaktinzellen Renin und Galaktin [89, 131]. Vasointestinales Polypeptid wurde in vielen Zelltypen, nicht aber in STH-Zellen dargestellt. Bombesin, Gastrin-related Peptid, Calcitonin-related Peptid wurde in verschiedenen Zellen gefunden [7]. Die Catenin-Proteine der Typen α, β und γ werden generell in membranöser Form exprimiert [200]. Hypothalamische Hormone wie GHRH, TRH, GnRH und Somatostatin wurden auch in adenohypophysären Zellen nachgewiesen [7].

**STH-Zellen.** Sie machen 40–50 % der adenohypophysären Zellen aus [57, 189]. Eine dichte azidophile Granulierung und eine gleichmäßig starke STH- (und z. T. Prolaktin-) Immunreaktivität zeichnet sie aus. Elektronenmikroskopisch sind sie durch ein mäßig entwickeltes RER, kleine Golgi-Felder, viele Sekretgranula mit Durchmesserwerten zwischen 250 und 600 nm und z. T. große Lysosomen gekennzeichnet. Die STH-Zellen bleiben von der Geburt bis ins hohe Lebensalter der numerisch stärkste Zelltyp.

**Prolaktinzellen.** Ihre Zahl schwankt mit dem Alter, dem Geschlecht und dem aktuellen Hormonstatus. Der niedrigste Anteil (ca. 10 %) findet sich bei Männern. Auch Frauen, die keine Schwangerschaft durchgemacht haben, zeigen wenig Prolaktinzellen, während der Anteil bei Frauen mit mehreren Schwangerschaften bei ca. 30 % liegt. Prolaktinzellen sind meist wenig granuliert und daher chromophob. Immunhistochemisch zeigen sie eine typische Reaktion mit Anti-Prolaktin in der Golgi-Region, während die selteneren azidophilen, dicht granulierten Prolaktinzellen eine positive Reaktion im gesamten Zytoplasma aufweisen [57]. Elektronenmikroskopisch finden sich ein unterschiedlich entwickeltes RER und zumeist prominente Golgi-Felder. Die Sekretgranula, deren Größe zwischen 300 und 700 nm variiert, werden durch Exozytose ausgeschleust [189].

**ACTH-Zellen.** Ihr Anteil liegt bei 15–25 % [89, 189]. Das Zytoplasma ist basophil und zeigt eine starke PAS-Positivität und Immunoreaktivität für ACTH. Da in den ACTH-Zellen in wechselndem Maße auch andere Abkömmlinge des Proopiomelanocortins (POMC) gebildet werden, lassen sich immunhistochemisch zum Teil β-Endorphin, Lipotropin und MSH darstellen. Elektronenmikroskopisch finden sich ein unregelmäßig verteiltes RER, ein kugeliger Golgi-Komplex und charakteristische Intermediärfilamente in der perinukleären Region mit einer Dicke von ungefähr 70 Å. Charakteristisch sind einzelne große lysosomale Körper, die offensichtlich der Autophagozytose von Sekretgranula dienen.

**TSH-Zellen.** Sie sind bevorzugt anteromedian anzutreffen [89, 189]. Ihr Anteil liegt bei 5 %. Sie sind

chromophob oder schwach basophil und schwach PAS-positiv und deutlich TSH-immunoreaktiv. Elektronenmikroskopisch zeigen sie ein gering dilatiertes lockeres RER, Golgi-Felder mit vielen Vesikeln und locker angeordnete, relativ kleine (150–200 nm durchmessende) Granula mit einem Halo.

**Gonadotrope Zellen.** Ihr Anteil liegt bei 10–20 %. Sie stellen sich basophil und schwach PAS-positiv dar. Ihre Zahl, Größe und Gestalt hängen vom Alter, vom Geschlecht und bei der Frau auch vom Zyklus sowie von sonstigen hormonellen Einflüssen ab. Die Immunreaktivität für LH und FSH ist oft überlappend [89, 189]. Elektronenmikroskopisch findet sich ein wechselnd dilatiertes RER, ein ringförmiger Golgi-Komplex und Sekretgranula von wechselnder Größe und Gestalt. Bei Frauen sind die Granula zumeist groß (zwischen 300 und 600 nm) [60]. Bei Männern sind zusätzlich zahlreiche kleine Sekretgranula (<200 nm) zu sehen. Die Zahl der gonadotropen Zellen nimmt von der Kindheit über die Pubertät bis über die Menopause hinaus zu, um danach abzufallen.

**Sternförmige Follikelzellen („folliculo-stellate cells").** Diese Zellen haben charakteristische unregelmäßige Zellfortsätze, die die angrenzenden Parenchymzellen fast vollständig umgeben [89, 95 189]. Zellausläufer reichen zum Teil bis an Basalmembranen heran. Andererseits können sie Mikrofollikel oder Pseudofollikel unterschiedlicher Größe auskleiden. Elektronenmikroskopisch besitzen sie ein schmales Zytoplasma, ein spärliches RER und eine geringe Zahl von freien Ribosomen sowie Mitochondrien. Sekretgranula fehlen. Lipidkörper können vorkommen. Mikrofilamente sind in allerdings variabler Menge immer nachweisbar. Sie sind immunreaktiv für S100, GFAP und Vimentin, weiterhin für CD45RO, aber auch für den Fibroblastenwachstumsmarker und den endothelialen Wachstumsfaktor. Den sternförmigen Follikelzellen werden phagozytierende und parakrine Eigenschaften zugeschrieben. Sie bilden Interleukin-6 [112] und auch Galektin [131], dem (wie ebenfalls exprimierten Wachstumsfaktoren [66]) eine wesentliche Rolle in der Hypophysenzellproliferation und Adenomprogression zugeschrieben wird.

**Stammzellen der Adenohypophyse.** Diese könnten unter den Galaktin-exprimierenden Zellen zu finden sein.

**Trichterlappen.** Als Trichterlappen (Pars infundibularis oder Pars proximalis adenohypophyseos) wird adenohypophysäres Gewebe bezeichnet, das überwiegend suprasellär den Hypophysenstiel umgibt [89]. Es reicht als schmaler Gewebestrang vom Vorderlappen zum Tuber cinereum des Hypothalamus und besteht größtenteils aus ACTH- und gonadotropen Zellen. Ferner finden sich hier oft strangförmige Plattenepithelkomplexe, die als Erdheim-Plattenepithel bezeichnet werden und wohl Resten des Ductus craniopharyngeus entsprechen.

**Intermediärzone.** Die Zona intermedia liegt zwischen Adeno- und Neurohypophyse [89, 189]. In ihr sind Zysten entwickelt, die als Reste der embryologischen Hypophysenhöhle anzusehen sind [134]. Sie werden von sternförmigen Follikelzellen (s. o.), von zilienhaltigen Zellen und von Becherzellen ausgekleidet. Bei knapp 80 % aller Hypophysen finden sich tubuläre Drüsen vom Speicheldrüsentyp [134, 167], die oft onkozytär umgestaltet sind. Weiterhin gibt es in etwa 40 % aller Hypophysen lymphozytäre Infiltrate mit vereinzelter Ausbildung von Follikeln. Schließlich liegen in der Intermediärzone reichlich ACTH-Zellen, die sich als sog. Basophileninvasion auf die Neurohypophyse fortsetzen können. Sie enthalten wie die übrigen ACTH-Zellen des Vorderlappens oft auch andere Spaltprodukte des POMC [167], reagieren aber in geringerem Maße auf supprimierende Einflüsse.

## Rachendachhypophyse

In dem Winkel zwischen Rachendach, Keilbein und Pflugscharbein, in der sog. Fossa vomerosphenoidalis, liegt submukös und knapp aboralwärts der Rachentonsille adenohypophysäres Gewebe, dessen Volumen weniger als 1 % der intrasellären Hypophyse ausmacht [89]. Alle adenohypophysären Zelltypen sind in ihr vertreten [126].

## Neurohypophyse

Zur Neurohypophyse zählen der Hypophysenhinterlappen als intrasellärer und das Infundibulum als vorwiegend suprasellärer Teil [167]. Beide sind eine anatomische wie auch funktionelle Einheit und bestehen größtenteils aus Nervenfasergewebe des Tractus supraopticohypophyseus und des Tractus tuberohypophyseus, die den Hypothalamus mit der Neurohypophyse verbinden. Die Fasern sind marklos und enthalten neurosekretorische Granula. Herdförmig sind sie erweitert durch angereichertes Neurosekret unter Ausbildung sog. Herring-Körper. Ultrastrukturell enthalten die Axone in Längsrichtung angeordnete Mikrotubuli und Neurofilamente. Es werden 2 Typen unterschieden: Der häufigere Typ A enthält Granula von 100–300 nm mit Oxytoxin und Vasopressin, der Typ B zeigt kleinere Granula zwischen 50 und 100 nm. Zwischen den Axonen ist ein extensiv entwickeltes Gefäßnetzwerk auszumachen. Ansonsten liegt zwischen den Nervenfasern und

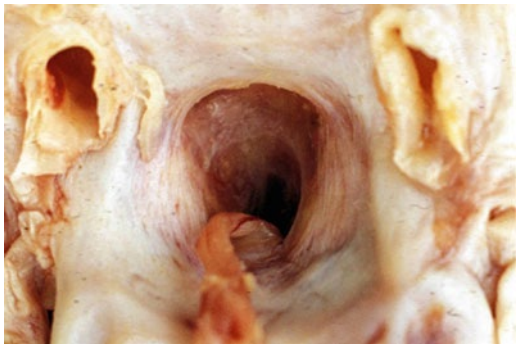


**Abb. 18.1** „Empty sella“: Blick auf den Sellaeingang von oben: Nur noch sehr schmaler randlicher Saum des Diaphragma. Randliche Abplattung der Hypophyse, erhaltener Hypophysenstiel, durch die Exkavation des Subarachnoidalraums nach oben ziehend

Gefäßen in etwas unterschiedlich dichter Anordnung der eigentliche neurohypophysäre Zelltyp, der Pituizyt, der eine modifizierte Gliazelle darstellt. Ultrastrukturell [165, 169, 192] unterscheidet man größere, dunklere, ependymale, onkozytische und granuläre Formen. Der Formenreichtum dürfte Ausdruck der Funktion sein, die wahrscheinlich in einer Förderung des Transportes von Neurosekret aus den Axonen in die Kapillarlichtungen hinein besteht. Die Pituizyten sind mit Antikörpern gegen GFAP, S100 und Vimentin darstellbar. Ihre Kerne sind TTF-1-positiv [102]. Die Nervenfasern enthalten Neurofilamente und NSE.

Das Neurosekret lässt sich mit Aldehydfuchsin und Alzianblau anfärben [137] und reagiert mit Antikörpern gegen Vasopressin oder Oxytozin. Die Menge des nachgewiesenen Neurosekrets ist vom Wasser- und Salzhaushalt des Organismus abhängig. Eine Dehydratation führt zu einer Abnahme des Neurosekrets und zu einer Anschwellung der Nervenendstücke, die durch eine gesteigerte Abgabe des Vasopressins in die Blutbahn erklärt wird.

## Anomalien und Fehlbildungen

Vielfältige Anomalien und Missbildungen der Adeno- wie auch der Neurohypophyse sind beschrieben. Viele sind extrem selten, andere sehr häufig und nur als Normvarianten anzusehen.

### Empty-sella-Syndrom

Als Syndrom der leeren Sella bezeichnet man die sackförmige liquorgefüllte Ausweitung des Subarachnoidalraums in die Sella hinein (Abb. 18.1). Da die knöcherne Sella dabei unverändert bleibt, muss die Hypophyse sich schalenförmig umgestalten und sich in die basalen und peripheren Anteile des Türkensattels verlagern. Ursache des Empty-sella-Syndroms ist eine rudimentäre Anlage des Diaphragma sellae. Es bleibt auf einen schmalen peripheren Bindegewebssaum beschränkt. Der Hypophysenstiel durchzieht unbeeinträchtigt den Hohlraum. Das abgedrängte Hypophysengewebe ist meistens nicht wesentlich an Masse und Gewicht reduziert. Hormonale Unterfunktionszustände treten nur selten auf, so dass das Syndrom der leeren Sella meistens keinen Krankheitswert hat. Die „empty sella“ kann wie eine Zyste wirken (Tab. 18.1).

### Agenesie

Ein angeborenes komplettes Fehlen der Hypophyse ist extrem selten. Es erklärt sich aus einer embryogenetisch fehlenden Fusion der Rathke-Tasche mit dem Processus infundibularis [90].

### Aplasien

Aplasien einzelner hypophysärer Zelltypen wurden wiederholt beschrieben. So sind Hypoplasien oder Aplasien der STH-Zellen als Ursache eines Zwergwuchses [152], der ACTH-Zellen als Ursache eines hypophysären Morbus Addison [152] und der TSH-Zellen [2] als Ursache einer konnatalen Hypothyreose bekannt geworden.

### Ataxie-Teleangiektasie-Syndrom

Diese auch als Louis-Bar-Syndrom bezeichnete Konstellation beinhaltet als autosomal-rezessive Erbkrankheit eine zerebelläre Ataxie, okulokutane Teleangiektasien, eine Immuninsuffizienz und dadurch eine erhöhte Infektanfälligkeit. Histologisch zeigt die Hypophyse zahlreiche vergrößerte, bizarre, chromatinverdichtete Kerne in den STH- und ACTH-Zellen [76]. Diese zytomegalen Veränderungen können auch in der Neurohypophyse nachweisbar sein.

### Nebenbefundliche Zysten

Kleine Zysten innerhalb der Intermediärzone sind in nahezu allen Hypophysen zu beobachten. Selten nehmen diese eine Größe von mehr als 5 mm ein. Die Sella wird durch sie nicht aufgetrieben. Das umliegende Par-

**Tab. 18.1** Zysten der Sellaregion

| Typ | Lokalisation | Auskleidung | Immunreaktionen | Klinik |
|---|---|---|---|---|
| Rathke-Zyste | Intermediärzone, suprasellär | Zylinderepithel mit Flimmerbesatz, Becherzellen, Plattenepithelmetaplasien möglich | Keratin, evtl. Vimentin, GFAP [140] | |
| Epidermoidzyste | Suprasellär, parasellär | Geschichtetes Plattenepithel, z. T. sehr flach, mit Keratohyalingranula | Keratine mit niedrigem Molekulargewicht in der Basalzellschicht, mit hohem Molekulargewicht in der Stachelzellschicht [140] | Sehstörungen, selten endokrine Störungen [168] |
| Dermoidzyste | Suprasellär, parasellär | Verhornendes Plattenepithel, Hautanhangsgebilde in der Wand | Wie Epidermiszyste [140] | Ähnlich Epidermoidzyste, aber schnelleres Wachstum [168] |
| Arachnoidalzyste | Suprasellär, parasellär, intrasellär | Abgeflachte Arachnoidalzellen, fibröses Bindegewebe [63, 140] | Fibronektin, Laminin, Kollagen Typ IV, Prokollagen Typ III | Endokrine und mesenzephale Störungen sowie Sehstörungen möglich [42] |
| Kolloidzyste | Suprasellär | Zylinderepithel, ähnlich der Rathke-Zyste, in einigen Zysten kein Epithel nachweisbar, keine Metaplasien, in der Lichtung stark PAS-positives Material | Keratin, evtl. Vimentin, GFAP, oft komplett fehlend [140] | Ähnlich Rathke-Zyste |
| „Empty sella“ | Intrasellär | Abgeflachte Arachnoidalzellen, fibröses Bindegewebe | Wie Arachnoidalzyste [140] | Progrediente Vergrößerung der Sella möglich, tumorähnlich [42] |



enchym ist nicht druckatrophisch. Funktionsstörungen kommen kaum vor. Sie werden von leicht abgeflachten Parenchymzellen ausgekleidet. Solche Zysten können auch in den zentralen Partien des Vorderlappens vorhanden sein.

## Klinisch bedeutsame Zysten der Hypophyse und der Sellaregion

### Rathke-Zyste

Rathke-Zysten liegen zwischen Adeno- und Neurohypophyse und werden von einem kubischen oder zylindrischen Epithel ausgekleidet (s. Tab. 18.1; Abb. 18.2). Diese Epithelien tragen Zilien [142]. Becherzellen sind oft nachweisbar. Subepithelial finden sich häufig Fibrosierungen. Begleitentzündungen mit vorherrschend lymphozytären Infiltraten können gerade bei größeren Zysten (>1 cm) vorkommen. Plattenepithelmetaplasien treten besonders bei solchen Entzündungen auf [70, 142] und können unter Umständen schwierig von einem adamantinösen Kraniopharyngeom abzugrenzen sein. Die Zystenlichtung enthält eine seröse, z. T. auch eingedickte PAS-positive mukoide Substanz. Immunhistochemisch exprimieren die Zysten auskleidenden Zellen membranös β-Catenin, z. T. auch CEA, EMA sowie speziell CK 8 und CK20, die in Kraniopharyngeomen negativ sind [90].

### Kolloidzyste

Die Kolloidzysten sind den Rathke-Zysten sehr ähnlich, aber nur suprasellär lokalisiert [142] (s. Tab. 18.1). Sie sind von einem abgeflachten oder kubischen Epithel

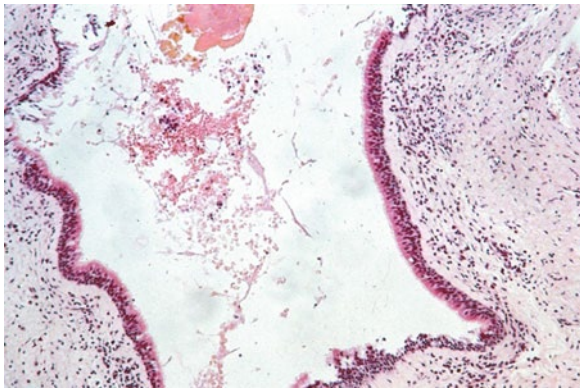


**Abb. 18.2** Rathke-Zyste der Intermediärzone: Auskleidung durch ein Zylinderepithel mit Flimmerbesatz

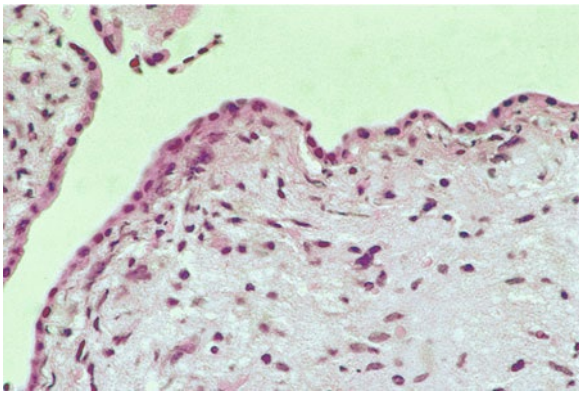


**Abb. 18.3** Arachnoidalzyste: Auskleidung durch einen schmalen arachnoidalen Zellbelag, lockeres Fasergewebe in der Wand

ausgekleidet und enthalten eine kolloidartige Flüssigkeit. Nicht selten findet man im Resektionsmaterial nur kolloidales PAS-positives Material und keine epitheliale Auskleidung oder Reste davon. Die Immunreaktionen des Epithels sind gleichartig wie in Rathke-Zysten [202]. Plattenepithelmetaplasien entwickeln sich in dieser Zystenform nicht.

## Epidermoidzyste

Epidermoidzysten in der suprasellären Region entwickeln sich aus Plattenepithelien, die während der Embryonalzeit dorthin verlagert wurden. Das Zystenepithel entspricht einem zumeist schmalen mehrschichtigen Plattenepithel mit oft nur angedeuteten Verhornungen (s. Tab. 18.1). Wenn durch Zystenruptur Detritus in die Umgebung austritt, entwickelt sich eine perifokale chemisch-toxische Entzündung.

## Dermoidzyste

Sie hat dieselbe Entwicklungsgeschichte wie die Epidermoidzyste (s. Tab. 18.1), enthält aber im Gegensatz zu ihr in der Umgebung Hautanhangsgebilde, die aber rudimentär sein können. Das Markerspektrum der epithelialen Auskleidung ist gleichartig wie das der Epidermoidzysten (s. Tab. 18.1).

## Arachnoidalzyste

Sie liegen in der Sella, neben der Sella oder über der Sella und enthalten eine liquorartige Flüssigkeit (s. Tab. 18.1). Sie sind von einem Saum von flachen arachnoidalen Zellen begrenzt und von lockerem arachnoidalem Bindegewebe umsäumt (Abb. 18.3). Die arachnoidalen Zellen exprimieren Fibronektin, Laminin, Kollagen Typ IV und das Neuralzellenadhäsionsmolekül. Ursächlich für diese Zysten sind wahrscheinlich kongenitale Anomalien oder Missbildungen, gelegentlich wohl aber auch vorausgegangene entzündliche oder traumatische Läsionen [100].

## Regressive Veränderungen

Kalkablagerungen können vorwiegend innerhalb kleiner Follikellichtungen, aber auch in Fibroseherden zu verzeichnen sein. Bis zu 7 % aller Hypophysen sollen solche Kalkablagerungen aufzeigen.

Atrophien treten bei intrasellären Raumforderungen im Restparenchym auf, da dieses durch die Barriere der knöchernen Sella nicht ausweichen kann und infolgedessen komprimiert wird.

Eine Erhöhung des Liquordrucks führt zu einer Erweiterung des Recessus infundibularis, der stärker in den 3. Ventrikel einbezogen wird. Der Stiel ist dadurch entsprechend verkürzt, rückwärtig abgeknickt, zusammengedrückt und im dorsalen Bereich an den harten Rand des Diaphragma gepresst. So erklären sich nicht nur Druckatrophien des Stielgewebes, sondern auch Zirkulationsstörungen, Nekrosen und Einblutungen in der Neurohypophyse (s. dort), aber auch in der Adenohypophyse (s. dort).

Die Neurohypophyse wird atrophisch, wenn die Nervenfasern im Stielbereich unterbrochen werden. Die distalen Axonabschnitte werden nekrotisch, das Hüllgewebe, also die Pituizyten, kann proliferieren. Dies entspricht der Waller-Degeneration.

## Kreislaufstörungen

### Blutstauung der Hypophyse

Sie treten nur dann auf, wenn auch das Gehirn venöse Stauungen zeigt.

### Nekrosen der Adenohypophyse

**Ätiologie.** Das Ursachenspektrum für adenohypophysäre Nekrosen ist vielfältig. In erster Linie sind Schockzustände anzuführen. In 21–79 % [146] aller Sektionshypophysen bei nachgewiesenen Schockzuständen wurden adenohypophysäre Nekrosen beschrieben. Die Inzidenz dieser Hypophysennekrosen hat im letzten Jahrzehnt deutlich abgenommen, vermutlich durch die verbesserte Schocktherapie [158]. Besonders schockempfindlich reagiert die Hypophyse unter der Geburt und im Wochenbett. Hier können ausgedehnte Hypophysennekrosen zum Todeseintritt beitragen oder später lebenslang eine Hypophyseninsuffizienz nach sich ziehen (sog. Sheehan-Syndrom) [181]. Eine diabetische Stoffwechsellage begünstigt gleichfalls das Auftreten von Nekrosen im Vorderlappen, ohne dass stärkere mikroangiopathische Veränderungen nachweisbar sein müssen.

Ein erhöhter Hirndruck ist eine weitere Nekroseursache. Hierbei wurden oft auch Gefäßthrombosen nachgewiesen [98]. Unabhängig vom Hirndruck wurden adenohypophysäre Nekrosen aber auch bei dissoziiertem Hirntod und dadurch notwendiger maschineller Beatmung in 18,4 % aller Fälle beobachtet. Durchtrennungen des Hypophysenstiels oder Verschlüsse der Stielgefäße bedingen zwangsläufig hypophysäre Nekrosen, da die zuführenden Gefäße unterbrochen sind.

**Morphologie.** Makroskopisch sind Nekrosen nur bei größerer Ausdehnung durch felderförmige weiche Abblassungen zu erfassen. Mikroskopisch nachweisbar sind die Nekrosen erst ca. 12 h nach Eintritt der Ischämie [182] (Abb. 18.4). Gelegentlich finden sich Thrombosen in den benachbarten Sinusoiden oder im Hypophysenstiel. In nicht wesentlich autolytisch veränderten Hypophysen stellt das Abheben ganzer Parenchymzellkomplexe von der Basalmembran das früheste Zeichen einer Nekrose dar. Die Kerne verdichten sich und zerfallen, das Zytoplasma wird homogen. In den äußeren Nekrosebereichen finden sich gelegentlich Einblutungen. Die Grenze zum erhaltenen Parenchym ist meistens sehr scharf. Etwa gut einen Tag später setzen granulozytäre Infiltrate ein. Histiozyten wandern ca. 4 Tage später bis 1,5 mm in die Nekrose ein. Später finden sich auch Lymphozyten und Plasmazellen. Nach einer Woche bildet sich Kollagen, und es entwickelt sich eine Narbe [146, 181, 182].

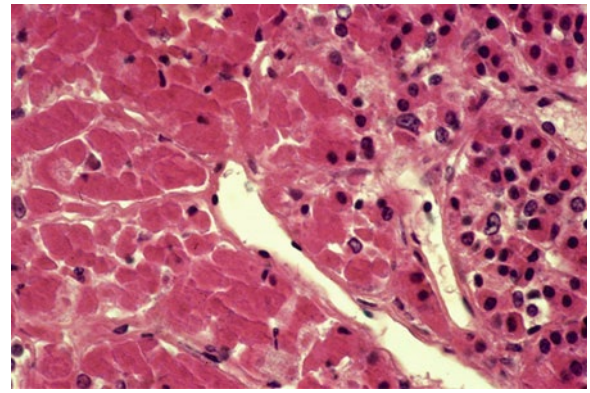


**Abb. 18.4** Frische Nekrose der Adenohypophyse: Homogenisierung des Zytoplasmas. Schrumpfung der Kerne und Kernverlust. Rechts erhaltenes Vorderlappengewebe

### Nekrosen der Neurohypophyse

Die Neurohypophyse wird deutlich seltener von Nekrosen betroffen als die Adenohypophyse (autoptische Häufigkeit 0,5–1,3 %) [98]. Ihre Ursachen sind ähnlich wie bei adenohypophysären Nekrosen in Schockzuständen, chronischem Hirndruck und zerebralen Kreislaufstillständen zu suchen. Im Vergleich mit anderen Hirnarealen sind die Neurohypophyse und der Hypothalamus seltener von anämischen Enzephalomalazien befallen. Mikroskopisch zeigen sie eine gleichartige Struktur und einen ähnlichen Defektheilungsverlauf wie anderweitig lokalisierte Erweichungen. Die untergegangenen Axone werden ödematös, dann locker entzündlich-zellulär infiltriert und schließlich von Pituizyten durchsetzt. Am Ende resultiert eine Glianarbe.

### Blutungen

Subarachnoidalblutungen der Hirnbasis breiten sich sehr häufig durch das Foramen diaphragmatis auch in die Sella aus. Bei erhöhtem Hirndruck finden sich kleine Blutungen gehäuft im Hypophysenstiel.

### Traumatische Veränderungen

Kapselblutungen, Hämorrhagien im Stiel, Zerreißungen des Stiels, Kontusionsherde in der Neurohypo-

physe und ischämische Nekrosen der Adenohypophyse wurden als wesentliche Teilereignisse bei schweren Schädel-Hirn-Traumen beschrieben [137, 157]. 22 % solcher Traumen sollen Zerreißungen am Hypophysenstiel mit Unterbrechungen der Portalgefäße nach sich ziehen [137].

## Stoffwechselstörungen

### Eisenablagerungen

Hämochromatosen und ausgeprägte Hämosiderosen führen zu Eisenablagerungen in den verschiedenen Parenchymzellen des Hypophysenvorderlappens. Die ausgeprägtesten Ablagerungen finden sich in den gonadotropen Zellen, zum Teil auch in den Prolaktinzellen [20, 137]. Generell können in 3,5 % der Hypophysen fokale Eisenablagerungen nachgewiesen werden [159].

### Speicherkrankheiten

Beim Hurler-Syndrom bzw. Gargylismus finden sich aufgetriebene Parenchymzellen mit kleinen PAS-positiven Vakuolen, die elektronenmikroskopisch große Lysosomen mit konzentrischen osmophilen Lamellen (sog. Zebra-Körper) darstellen [176].

Der Typ II der Glykogenose (Morbus Pompe) führt zu granulären, PAS-positiven, diastasesensitiven Ablagerungen in nahezu allen Hypophysenzellen [61].

### Amyloidose

Kleinste Depots von Amyloid, die meistens perisinusoidal um Fibrozyten herum angeordnet sind, finden sich mit zunehmendem Lebensalter häufiger als sog. Altersamyloid. Die Adenohypophyse zählt mit 32 % [155] bis 52 % [127, 195] aller Sektionsfälle zu den am häufigsten befallenen Organen. Häufig zusammen mit diesem Amyloid sind in ca. 70 % der Sektionshypophysen in einzelnen Zellen kongophile, fibrilläre Zytoplasmaeinschlüsse feststellbar, die offensichtlich keinen Zelltyp bevorzugt befallen und deren Ausprägung ebenfalls zum Alter korreliert ist [132]. So genanntes endokrines Amyloid zeigt sich nur in Hypophysenadenomen. Bei generalisierten Amyloidosen des AA-Typs oder des Leichtkettentyps finden sich oft Amyloidablagerungen im Interstitium und den Sinuswänden.

## Entzündungen

Eine Hypophysitis kann die Adenohypophyse, aber auch die Neurohypophyse und das Infundibulum [183] kombiniert wie auch isoliert befallen.

### Tuberkulöse und syphilitische Hypophysitis

Eine Tuberkulose der Hypophyse wurde früher [79] als Folge einer generalisierten Tuberkulose nicht allzu selten beobachtet. Heute ist sie eine Rarität [62, 119]. Eine Lues der Hypophyse war früher in der vorantibiotischen Ära noch häufiger als die hypophysäre Tuberkulose [79].

### Unspezifische Perihypophysitis

Eine eitrige Sinusitis der Keilbeinhöhle, eine eitrige Osteomyelitis des Keilbeins, eine eitrige Meningitis der Hirnbasis und selten auch eine Thrombophlebitis des Sinus cavernosus können auf die Hypophysenkapsel übergreifen, so dass eine Perihypophysitis insgesamt nicht sehr selten ist [140].

### Septische Hypophysitis

Septikopyämische Mikroabszesse im Vorderlappenparenchym sind sehr selten. Etwas häufiger wird die Neurohypophyse davon befallen.

### Lymphozytäre Hypophysitis

Die lymphozytäre Hypophysitis wurde früher fast ausschließlich bei Frauen [137], später aber auch zunehmend häufiger bei Männern beobachtet [164]. Da sie oft mit einer Hashimoto-Thyreoiditis, einer perniziösen Anämie oder einer lymphozytären Parathyreoiditis vergesellschaftet ist, wird eine autoimmune Pathogenese vermutet (s. auch Kap. „Pluriglanduläre Störungen“). Als Antigene gelten die α-Enolase [37], STH [191], „pituitary gland specific factors 1a und 2“ [194], Sekretogranin II [19] und „chromosome 14 open reading frame 166“ sowie das choriale Somatomammotropin [93]. Klinisch kann sie mit einem Diabetes mellitus Typ 1 oder einer Hyperprolaktinämie einhergehen. Makroskopisch ist gelegentlich die Hypophyse durch ausgedehnte lymphozytäre Infiltration (Abb. 18.5) so vergrößert, dass klinisch ein Tumor vorgetäuscht wird [115, 140, 164]. Im weiteren

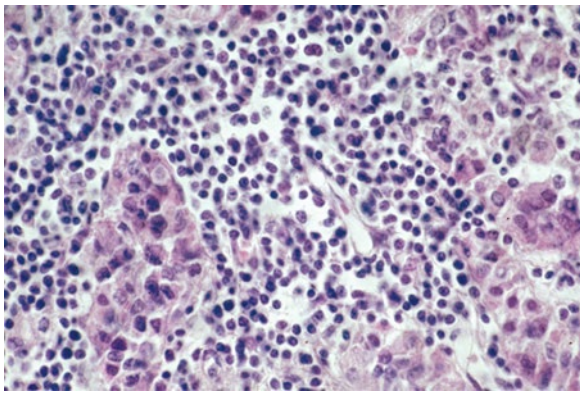


**Abb. 18.5** Lymphozytäre Hypophysitis: dichtes lymphozytäres Infiltrat, auf die Parenchymalveolen übergreifend

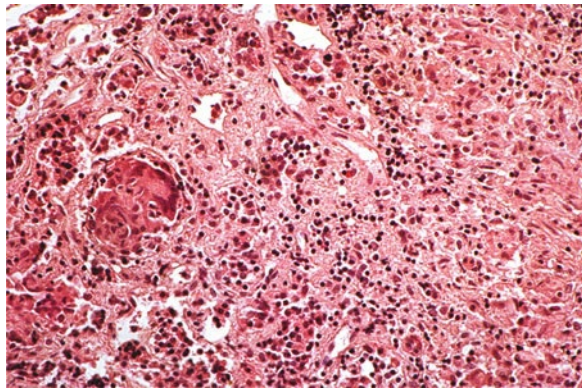


**Abb. 18.6** Granulomatöse Hypophysitis: verbreitertes, z. T. fibrosiertes Interstitium, epitheloidzellige Granulome mit Riesenzellen und lymphozytäre Infiltrate, auf die Parenchymalveolen übergreifend

Verlauf schwinden die lymphozytären Infiltrate und machen Vernarbungen Platz [164]. Bei Kindern muss eine lymphozytäre Begleithypophysitis bei suprasellärem Germinom differenzialdiagnostisch bedacht werden [44].

## Idiopathische granulomatöse Hypophysitis

Sie ist eine mit epitheloiden Granulomen einhergehende, von lockeren lymphozytären Infiltraten begleitete Entzündung (Abb. 18.6) unklarer Ätiologie [125]. Nekrosen sind in den Granulomen, im Gegensatz zur Tuberkulose, nur angedeutet und selten. Sternförmige Follikelzellen können an der Granulombildung beteiligt sein. Da bei einigen Fällen auch neben Granulomen lymphozytäre Infiltrate wie bei lymphozytärer Hypophysitis gefunden wurden, ist es möglich, dass es sich um eine Sonderform der autoimmunen Hypophysitis handelt. Die Riesenzellen sind vom Langhans- oder Fremdkörpertyp. Sie können Schaumann-Körperchen oder lamelläre doppelbrechende, z. T. Prolaktin-positive Einschlüsse enthalten [140]. Wegen der strukturellen Ähnlichkeit mit einer Sarkoidose ist die Diagnose einer granulomatösen Hypophysitis als mögliches eigenständiges Krankheitsbild nur bei Ausschluss einer Sarkoidose oder einer Tuberkulose in anderen Organen möglich. Ein gemeinsames Vorkommen dieser Hypophysitis mit Adenomen [147] oder Rathke-Zysten [111] wurde beschrieben.

## Weitere spezielle Formen der lymphozytären und plasmazellulären Hypophysitis

Eine spezielle lymphozytäre Hypophysitis, die mit Antikörpern gegen das zytotoxische T-Lymphozytenantigen 4 assoziiert ist [41], kann sich bei Patienten mit Melanomen, Nierenzellkarzinomen oder Hepatitis und unter Interferon-α-Therapie entwickeln.

Die IgG4-assoziierte Hypophysitis ist reich an Plasmazellen, immunoreaktiv für IgG4 und kann isoliert in der Hypophyse oder kombiniert mit Entzündungen in anderen Organen auftreten [56].

## Xanthomatöse Hypophysitis

Granulationsgewebe, Schaumzellen, Cholesterinkristalle und Zelldetritus prägen diese fokal akzentuierte Entzündungsform [40, 45]. Die histiozytären Infiltrate exprimieren CD68 und sind negativ für S100 und CD1a. Klinisch tritt dieser Hypophysitistyp tumorartig in Erscheinung. Die Ätiologie dürfte erstrangig in einer rupturierten Zyste, v. a. einer Rathke-Zyste anzunehmen sein.

## Sekundäre oder Begleithypophysitis

Neben und in Kraniopharyngeomen, seltener auch neben und in Adenomen können lymphozytäre Infiltrate und Fibrosen entwickelt sein, die etwas weiter auf den Vorderlappen übergreifen und als besondere Form einer Hypophysitis aufgefasst werden können [164]. Sie sollte als sekundäre oder perifokale Hypophysitis bezeichnet werden [123].

## Entzündlicher Pseudotumor

Entzündliche Pseudotumoren sind durch erhebliche Fibrosen und vorwiegend lymphozytäre Infiltrate ge-

kennzeichnet. Sie erfassen zumeist auch umliegende paraselläre Gewebe und täuschen einen neoplastischen Prozess vor. Sie ähneln Prozessen in anderen Regionen (orbitaler Pseudotumor, Thyreoiditis Riedel, retroperitonealer Fibrose etc.) [49, 206] und können mit solchen Entitäten, heutzutage vor allem mit den IgG4 assoziierten Erkrankungen (s. o.), kombiniert sein.

## Hypophysitis und sonstige Hypophysenveränderungen bei AIDS

Bei AIDS wird die Hypophyse von Kryptokokken in 2 %, von Mycobacterium tuberculosis in 0,2 %, von Pneumocystis carinii in 0,5 %, vom Zytomegalievirus in 1 % und von Toxoplasmose in 0,5 % infiziert. Kaposi-Sarkome kommen dort kaum vor. Maligne Lymphome in der Hypophyse sind mit 0,7 % selten bei AIDS [74].

## Hyperplasien

### Hyperplasien der Adenohypophyse

Hyperplasien als eine numerische Zunahme von Zellen können in der Adenohypophyse meistens einen, selten zwei Zelltypen betreffen. Eine Hyperplasie kann relativ sein, d. h., die Zunahme eines Zelltyps vollzieht sich auf Kosten eines anderen, wobei sich die Hypophyse insgesamt nicht vergrößert. Eine Hyperplasie kann aber auch absolut sein, was bedeutet, dass die ganze Hypophyse durch Vermehrung dieses Zelltyps sich vergrößert. Weiterhin sind noduläre von diffusen Hyperplasien zu differenzieren. Bei der nodulären Form sind Herde mit dicht gelagerten Zellen eines Typs nachweisbar, ohne dass die alveoläre Grundstruktur der Adenohypophyse wesentlich beeinträchtigt ist.

Ätiologisch ist die idiopathische bzw. primäre Hyperplasie ohne erfassbare Ursache von der sekundären Hyperplasie als Folge eines Endorganausfalls oder einer gesteigerten Stimulation und der tertiären Hyperplasie durch direkte Stimulation hypothalamischer Hormone oder durch ektope Produktion der hypothalamischen Releasinghormone zu unterscheiden [90].

Eine histopathologische Diagnose von diffusen hypophysären Hyperplasien ist schwierig bis unmöglich, wenn nur Teilstücke der Hypophyse zur Verfügung stehen, da die Verteilung der einzelnen Zelltypen in der Adenohypophyse (s. o.) uneinheitlich ist und somit die Zelldichte innerhalb eines kleinen Teilstücks ohne genaue Berücksichtigung seiner speziellen Herkunft irrelevant ist [204]. Noduläre Hyperplasien sind oft schwierig von Mikroadenomen der Hypophyse abzugrenzen (s. u.).

**Hyperplasien der STH-Zellen.** Besonders ausgeprägt sind diese generell sehr seltenen Veränderungen bei extrakraniellen „growth-hormone releasing hormone“ (GHRH) bildenden Tumoren, z. B. im Pankreas [197]. Sie haben eine Akromegalie zur Folge (s. später). In Fällen von McCune-Albright-Syndrom (fibröse Dysplasie des Knochens, Hyperpigmentierungen der Haut, Pubertas praecox), die mit Akromegalie und Hyperprolaktinämie einhergehen, finden sich STH-Zellhyperplasien zusammen mit Zellen, die STH und Prolaktin gemeinsam sezernieren [78]. Ähnliche Hyperplasien wurden beim Carney-Komplex und anderen genetisch bedingten seltenen Krankheiten beschrieben [23]. Auch bei chronischer Hypoglykämie und beim instabilen Diabetes mellitus Typ 1 können sie beobachtet werden.

**Hyperplasien der Prolaktinzellen.** Sie treten physiologisch während der Schwangerschaft und in der Stillzeit auf. Als pathologisch sind diffuse oder noduläre Hyperplasien nach lang dauernder Östrogentherapie anzusehen. Sie können ferner Folge einer langjährigen Hypothyreose sein [57, 90]. Läsionen des Hypophysenstiels oder sonstige Transportbehinderungen des Prolaktin-Inhibiting-Hormons ziehen Prolaktinzellhyperplasien durch Fortfall der Hemmwirkung auf die Einzelzellen nach sich. Solche Läsionen können durch Hypophysentumoren, supraselläre Geschwülste, Verletzungen, Blutungen oder Granulome hervorgerufen werden. In diesen Fällen kann eine Prolaktinzellhyperplasie Ursache eines leichten hypophysären Überfunktionssyndroms sein.

**Hyperplasien der ACTH-Zellen.** Sie sind in nodulärer oder diffuser Form nicht sehr selten (4,3 %) im „normalen“ Vorderlappen zu diagnostizieren [154] und scheinen besonders im höheren Lebensalter und bei arterieller Hypertonie häufiger aufzutreten [154]. Läsionen oder primäre Funktionsstörungen der kortisolproduzierenden Nebennierenrindenzonen führen regulativ zu einer erhöhten Stimulation des ACTH-Zellsystems, die meistens in einer Hyperplasie resultiert. Auch eine primäre hypothalamisch-hypophysäre Überfunktion des ACTH-Zellsystems kann sehr selten auf ACTH-Zellhyperplasien beruhen und ein Cushing-Syndrom hervorrufen [208]. Zwangsläufig entwickeln sich ACTH-Zellhyperplasien, wenn Corticotropin-releasing-Hormon- (CRH-)bildende Tumorprozesse existieren [13]. Sie stimulieren das ACTH-Zellsystem. Übergangsformen in ACTH-Zelladenome wurden beschrieben [16].

**Hyperplasien der TSH-Zellen.** Sie sind in der „normalen“ Hypophyse sehr selten, können aber nach langjähriger primärer Hypothyreose in nodulärer oder diffuser Form beobachtet werden [90, 174] und in Adenome übergehen [90, 174].

**Hyperplasien der gonadotropen Zellen.** Sie treten in geringem Maße und wohl vorübergehend bei der Frau nach der Menopause auf. Eine etwas deutlichere Vermehrung der gonadotropen Zellen setzt nach einer Gonadektomie beim Mann wie bei der Frau ein. Diese hyperplastischen Zellen sind z. T. vergrößert, granulaarm, vakuolär transformiert und entsprechen damit sog. Kastrationszellen. Die Vakuolen beruhen auf einem stark dilatierten rauen endoplasmatischen Retikulum. Eine Vermehrung der gonadotropen Zellen kann auch Folge einer primären Keimdrüsenerkrankung sein.

**Fokale Hyperplasien von Onkozyten.** Diese Veränderungen, die sich fast immer aus gonadotropen Zellen entwickeln, können in den Hypophysen alter Menschen als Zufallsbefunde beobachtet werden.

## Hyperplasien der Neurohypophyse

Hyperplasien der ACTH-Zellen im Hinterlappen (sog. „Basophileninvasion") sind nicht selten mit Hyperplasien der adenohypophysären ACTH-Zellen kombiniert [154]. Ihre physiologische Schwankungsbreite ist beträchtlich. Sie scheinen mit zunehmendem Alter ausgeprägter zu werden und finden sich häufiger bei Fällen von essenzieller arterieller Hypertonie.

Hyperplasien der Pituizyten sind als sog. Prieseł-Knötchen bekannt [137]. Sie können auch im Stielbereich vorkommen, sind bis 1 mm im Durchmesser groß und bestehen aus dicht gelagerten großen Zellen mit feingranulärem PAS-positivem Zytoplasma. Eine biologische Bedeutung haben sie wahrscheinlich nicht. Die Abgrenzung von kleinen Granularzelltumoren [8] bzw. Pituizytomen [102], die ihnen von der Struktur der Einzelzelle entsprechen, kann fließend und daher schwierig sein.



# Tumoren

## Benigne Tumoren der Adenohypophyse

### Hypophysenadenome

*ICD-O M-8272/0*

**Definition.** Hypophysenadenome sind gutartige glanduläre Neoplasien der verschiedenen adenohypophysären Zellen, mit denen sie, je nach Differenzierungsgrad, mehr oder weniger vergleichbar sind.

**Epidemiologie.** Hypophysenadenome sind insgesamt relativ häufig. Autoptische Serienuntersuchungen ergaben Häufigkeiten zwischen 8 und 26 % [29, 153, 198]. Klinisch bedeutsame Hypophysenadenome sind jedoch selten und finden sich nur bei 5–12 % der Patienten mit intrakraniellen Tumoren. Sie kommen in jedem Lebensalter vor, mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Vor dem 8. Lebensjahr und im höheren Lebensalter sind sie selten. Die Geschlechtsverteilung ist pauschal etwa ausgeglichen. Das männliche Geschlecht überwiegt im höheren Lebensalter, Frauen dagegen bei Patienten unter 45 Jahren [52].

**Ätiologie, Molekulargenetik und Pathogenese.** Die Ätiologie der Adenome ist noch ungeklärt. Der Heterozygotieverlust (LOH) des 11q13-Lokus ist typisch für die MEN1 und findet sich dementsprechend in den Hypophysenadenomen bei MEN1, aber auch in 10 % der sporadischen Adenome [15, 184]. Daher ist eine LOH 11q13 nur bedingt verwertbar, wenn eine MEN1-Risikobeurteilung an Hypophysenadenomen erfolgen soll.

Aktivierende Mutationen des Gs-alpha-Gens finden sich bei etwa 40 % der Fälle von STH-bildenden Adenomen. Das „pituitary transforming gene" (PTTG) wird in den meisten Adenomen überexprimiert. Das FGF-Rezeptor-4-Gen wurde in seiner trunkierten Form in Adenomen dargestellt [97]. Transgene Mäuse mit dieser Mutation entwickeln prolaktinsezernierende Adenome. Eine Monoklonalität nach somatischer Zellmutation wird für die Adenome angenommen und wurde in den meisten Fällen durch Klonalitätsanalysen nachgewiesen [87, 94].

Genanalysen [18] (Tab. 18.2) konnten wiederholte numerische Abweichungen in mehr als der Hälfte der Adenome nachweisen: ein Zugewinn an den Chromosomen 4, 7, 8, 9 und 12 und ein Verlust an den Chromosomen 10, 14, 19 und 22.

Die funktionelle Aktivität eines Adenoms findet ihren Ausdruck in der Hormonbildung und der Expression der jeweiligen Hormon-mRNS, die heute mit Hilfe der In-situ-Hybridisierung am Paraffinschnitt gut darstellbar ist. Nur selten wird die zum Hormon passende mRNS nicht nachgewiesen [96, 193, 201], während andererseits häufiger die mRNS eines Hormons, nicht aber das Hormon selbst [96], exprimiert wird, was als Hinweis auf die Ursprungszelle des Adenoms gewertet werden kann.

Somatostatinrezeptoren der Subtypen 2 und 5 (SSTR2 und SSTR5) sind in variabler Menge nicht nur immunhistochemisch, sondern auch mit Hilfe der reversen Transkriptase-PCR in STH-bildenden Adenomen, v. a. den dicht granulierten STH-Zelladenomen [35] dargestellt worden, ohne dass sich klare Korrelationen zum klinischen Befund ergaben. Leptin und sein Rezeptor [65] werden in etwa der Hälfte aller Adenome nachgewiesen. Ghrelin-mRNS [71] ist in allen Adenomen in unterschiedlicher Konzentration darstellbar.

**Tab. 18.2** Ätiologisch-pathogentische Faktoren bei Hypophysenadenomen [91, 122]

| | Störung | Gene | Literatur |
|---|---|---|---|
| Hereditär | MEN-1 | 11q13 | |
| | Carney-Komplex | 2p16, 17q | |
| | McCune-Albright | 20q13.2 | |
| | Familiäre Akromegalie | 11q13 u. a. | |
| Hypothalamisch | Stimulation durch GHRH, CRH, TRH, GnRH | | |
| Hypophysär | Störungen der Signaltransduktion | | |
| | Defekte der Hormonrezeptoren | | [10] |
| | *Wachstumsfaktoren und ihre Rezeptoren* | | |
| | FGF, NGF, EGF, VEGF, TGF α und β | | [1, 43, 97, 106] |
| | *Zellzyklusgene* | | |
| | p27, p18, p16 | | [17, 110, 122, 136, 205] |
| | *Onkogene* | | |
| | PTTG | | [105] |
| | Ras | | [122] |
| | Gsp | | [188] |
| | CREB | | [22] |
| | *Tumorsuppressorgene* | | |
| | TP53, RB, ZAC, GADD45 | | [73, 92, 120, 210] |
| Periphere endokrine Organe | Endorganfehler und defektes Feedback | | |
| | Nebennierenrinde (Kortisol) | | |
| | Schilddrüse | | |
| | Gonaden | | |

Diese Expressionen üben wahrscheinlich eine antiproliferative Wirkung auf das Adenomwachstum aus.

Für die proliferative Aktivität eines Adenoms lässt sich zusätzlich zu den Proliferationsmarkern (s. u.) die Expression von Onkogenen verwerten. So findet man Mutationen der stimulatorischen G-Proteine im gsp-Onkogen in vielen STH-bildenden Adenomen [72]. Mutationen der ras-Gene in Onkogenen sind nur extrem selten in prolaktinbildenden Tumoren gefunden worden, korrelierten aber zum aggressiven Verhalten der Adenome [30]. Retinoblastom-Gen-Mutationen wurden in invasiven Adenomen [88] und in Hypophysenkarzinomen [120] gefunden. p53-Protein ist nur in Adenomen mit erhöhter Proliferation nachweisbar und korreliert meistens zum Ki67-Index [48], auch wenn in anderen Studien seine Brauchbarkeit in Zweifel gezogen wurde [117]. Die Herunterregulation von p16 und p27 kann ebenfalls diagnostisch genutzt werden [17, 180].

Pathogenetisch ist für die weitaus meisten Adenome eine Störung auf hypophysärer Ebene zu vermuten. Für wenige Fälle mit nachgewiesenen erhöhten Releasing-Faktoren wurde die übergeordnete Regulationsstörung als Mitursache gesichert, die dafür aber eines Kofaktors bedarf [184]. Tierexperimentell lässt sich mit transgenen Mäusen, die das GHRH-Gen erhielten, eine Entwicklung über STH-Zellhyperplasien zu STH-Zel-

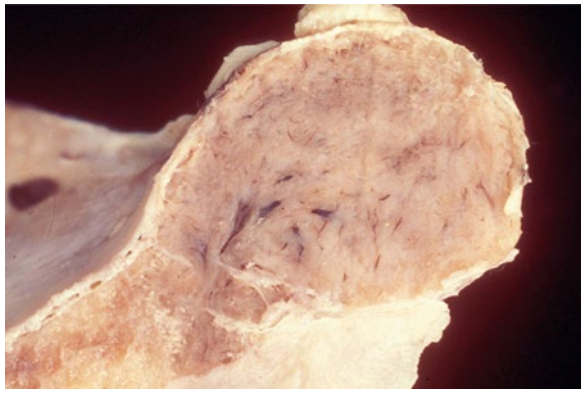


**Abb. 18.7** Hypophysenadenom im Sagittalschnitt durch die Sella mit Invasion des Sellaknochens und erheblicher Auftreibung der Sella

ladenomen verfolgen [12]. Auch wurden in vielen autoptisch untersuchten Hypophysen Übergangsformen von Hyperplasien zu Adenomen zu beobachtet [138].

**Morphologie.** Makroskopisch treiben Adenome bei ihrem Wachstum meistens zunächst die Sella auf, wobei das Dorsum sellae steilgestellt wird, was als ein wichtiges röntgenologisches Zeichen gilt (Abb. 18.7). Der druckatrophische Sellaknochen kann an vielen Stellen aufgelöst werden und das Adenom sich nach vielen Seiten ausbreiten. Ein Einbruch in die Keilbeinhöhle ist nicht selten. Ein supraselläres Wachstum ist bei großen Adenomen fast die Regel, kann aber auch bei kleinen Tumoren ohne Auftreibung der Sella nahezu primär erfolgen. Die Adenome wachsen gelegentlich im Subarachnoidalraum und in den Sinus cavernosus, wobei die Arteria carotis interna umwachsen sein kann. Es sind faustgroße Adenome beschrieben [77], die benachbarte Hirnareale weit verdrängt und komprimiert haben.

Viele Adenome, besonders die nichtinvasiven, besitzen eine für die Neurochirurgen bedeutsame Pseudokapsel aus komprimiertem, z. T. leicht fibrosiertem Vorderlappengewebe.

Ein Drittel bis die Hälfte der Adenome verhält sich nach klinischen (radiologischen oder chirurgischen) Gesichtspunkten invasiv (Tab. 18.3). Nach histologischen Kriterien [163] wachsen Adenome in 42 % der operierten Fälle in plumpen oder auch feinnetzigen Ausläufern invasiv in die Nachbarorgane, am häufigsten in die Meningen, den Knochen und die Keilbeinhöhlenschleimhaut. Eine Invasion des angrenzenden Vorderlappens ist unbedeutend und gilt nicht als Kriterium eines invasiven Adenoms. Die Invasion gilt bei Hypophysenadenomen generell nicht als Malignitätskriterium. Nur bei eindeutiger Invasion des Hirngewebes war nach der früheren WHO-Definition des Hypophysenkarzinoms von 2000 [187] ein solches Karzinom zu diagnostizieren. Für die aktuelle WHO-Klassifikation (2004) gilt dieses nicht mehr, ist aber unter Experten umstritten.

Als atypische Adenome bezeichnet man invasive Adenome mit Nachweis von Mitosen, erhöhtem Ki67-Index (über 3–5 %) und signifikanter p53-Expression [48, 187] (Index >5 %). Adenome, die nur einige dieser Kriterien enthalten, sollten nicht als atypische Adenome bezeichnet werden.

Nach neurochirurgischen und radiologischen Gesichtspunkten werden 4 Typen von Hypophysenadenomen unterschieden [54].

- Typ 1 = Mikroadenome mit Durchmesserwerten von unter 10 mm;
- Typ II = intraselläre Adenome mit Durchmessern über 10 mm,
  - a (mit suprasellärer Extension),
  - b (an das Chiasma opticum heranreichend),
  - c (Kompression des Chiasma opticum);
- Typ III = lokalisiertes invasives Adenomwachstum;
- Typ IV = diffuses invasives Wachstum.

Als ektope Adenome werden Tumoren abgegrenzt, die nicht von der intrasellären oder pharyngealen Adenohypophyse ihren Ausgang nehmen. Sie sind als Einzelkasuistiken beschrieben und meistens endokrin aktiv. Sie wurden im Nasenseptum, im Sinus sphenoidalis, am Clivus, am Hypothalamus und am dritten Hirnventrikel beobachtet [5, 109].

**Immunhistochemie.** Außer dem Nachweis von hypophysären Hormonen zur Klassifikation von Adenomen können Marker zur Beurteilung der proliferativen Aktivität sinnvoll sein. Ki-67/MiB–1 hat sich als Hauptmarker für die Wachstumsgeschwindigkeit von Adenomen etabliert [187]. Typische Adenome zeigen meistens einen Ki67-Index von 1, nur wenige bis zu 3 %. Der Nachweis von mehr als 3 % positiven Kernen ist meistens mit einer gesteigerten Mitoserate kombiniert und impliziert die Diagnose eines atypischen Adenoms, wenn gleichzeitig eine signifikante nukleäre Expression von p53 nachweisbar ist. PCNA ist ein weiterer brauchbarer Marker für die proliferative Aktivität [177].

Generelle Marker für fast alle Adenome sind Synaptophysin und NSE sowie CD56. Chromogranin A ist nur in TSH- und Gonadotropin-produzierenden Adenomen sowie in Nullzelltumoren positiv. CK7 ist in den meisten Adenomen negativ, in einigen ACTH- oder STH-bildenden Adenomen aber nachweisbar [34]. CK20 findet sich in vielen STH- und ACTH-haltigen Adenomen [34]. S100 und GFAP identifizieren die in den Adenomen oft vorhandenen sternförmigen Follikelzellen [58, 203].

**Tab. 18.3** Größe operierter Hypophysenadenome [166]

| Adenomtyp | Anteil von Mikroadenomen[a] | Anteil von Makroadenomen[b] |
|---|---|---|
| STH-Zelladenom | 14 % | 86 % |
| Prolaktinzelladenom | 33 % | 67 % |
| Gemischtes STH/Prolaktin-Zelladenom | 26 % | 74 % |
| Mammosomatotropes Adenom | ca. 25 % | ca. 75 % |
| Azidophiles Stammzelladenom | | 100 % (?) |
| ACTH-Zelladenom | 78 % | 22 % |
| Inaktives ACTH-Zelladenom | | 100 % (?) |
| Crooke-Zelladenom | 19 % | 81 % |
| TSH-Zelladenom | | 100 % (?) |
| Gonadotropin-Zelladenom | | 100 % (?) |
| Nullzelladenom | 2 % | 98 % |
| Plurihormonale Adenome | 25 % | 75 % |

[a]<1 cm Durchmesser, [b]> 1 cm Durchmesser

**Klinik.** Die klinische Relevanz der meisten autoptisch gefundenen kleinen Adenome ist äußerst gering, wenn keine besondere Symptomatik bekannt war. Dennoch enthalten etwa 40 % Prolaktin als gering granulierte Prolaktinzelladenome, 14 % ACTH als ACTH-Zell-Adenome und 6 % FSH und/oder LH als Gonadotropin-Zelladenome [29].

Die Symptome der klinisch relevanten Adenome korrelieren einerseits mit ihrer Größe und Ausbreitung und sind die Folge der Schäden an Nachbarorganen (Chiasma opticum: Sehstörung mit bitemporaler Hemianopsie; Hirnnervenausfälle), andererseits sind sie das Resultat einer unregulierten Sekretion von hypophysären Hormonen (STH: Akromegalie oder Gigantismus; Prolaktin: Amenorrhoe bzw. Hypogonadismus; ACTH: Morbus Cushing; TSH: evtl. zentrale Hyperthyreose).

## Spezielle Hypophysenadenome

### Klassifikation

Die am weitesten entwickelte, d. h. subtypisierende Einteilung der Hypophysenadenome beruht auf einer detaillierten lichtmikroskopischen Analyse und dem Einsatz der Immunhistochemie mit Antikörpern gegen alle bekannten Hypophysenhormone (STH, Prolaktin, ACTH, TSH, FSH und LH). Die Elektronenmikroskopie [5, 77] wird heute durch die fortgeschrittene Entwicklung der Immunhistochemie für die Klassifikation nicht mehr benötigt.

Eine Einteilung nur nach lichtmikroskopischen (azidophil, basophil, chromophob) und rein strukturellen Kriterien ist überholt. Andererseits führt eine lediglich immunhistochemische Einteilung nicht selten zu unerklärbaren Diskrepanzen mit der Struktur und klinischen Symptomatik.

Eine vom immunhistochemischen Adenomtyp unabhängige zusätzliche Einteilung ist nach proliferativen bzw. prognostischen Kriterien sinnvoll. Es sind dabei
- umschriebene, somit nicht invasive,
- invasive
- invasive mit Zeichen der erhöhten Proliferation und
- atypische

Adenome zu unterscheiden.

Die WHO-Klassifikation [91] von 2004 enthält die zum Zeitpunkt der Drucklegung gültigen Einteilungsrichtlinien. Es ist für die Jahre 2016 oder 2017 mit einer weiter entwickelten WHO-Klassifikation zu rechnen, die wahrscheinlich viele Änderungen enthalten wird.

### STH-bildende Adenome

Gemeinsame Merkmale der STH-bildenden Adenome sind der Nachweis einer dichten oder nur geringen azidophilen Granulierung und der immunhistochemische Gehalt an STH (Tab. 18.4).

**Dicht granuliertes STH-Zelladenom.** Es zeigt einen meistens medullär-diffusen Bautyp. Die mittelgroßen bis großen Zellen sind gering pleomorph, zum Teil angulär und besitzen ein stark azidophiles PAS-negatives Zytoplasma (Abb. 18.8; s. Tab. 18.4). Die Zellkerne können monomorph, aber auch pleomorph mit unregelmäßig verdichtetem Chromatin sein. Die Nukleolen sind bis mittelgroß. Die Zellmembranen sind mäßig deutlich. Die immunhistochemische STH-Reaktion ist kräftig und diffus ausgebildet. Elektronenmikroskopisch zeigt sich eine STH-Zellähnlichkeit mit großen, zumeist dicht gelagerten Sekretgranula, einem deutlich entwickelten RER und einem kugeligen Golgi-Komplex.

**Gering granuliertes STH-Zelladenom.** Dieser zumeist medullär-diffus aufgebaute Tumor zeigt eine zum Teil deutliche zelluläre, insbesondere nukleäre Pleomorphie (s. Tab. 18.4). Die Zellen sind mittelgroß bis groß, zum Teil doppelkernig und besitzen ein schwach

**Tab. 18.4** Differenzialdiagnostische Kriterien zur Klassifikation von Hypophysenadenomen (zu Einzelheiten s. Text) [5, 51, 77, 144, 166]

| Adenomtyp | Häufigkeit [%] | Invasive Adenome [%] | Histologie[1] | Färbung | Immunhistochemie[2] | Klinische Symptomatik[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| DG-STH-Zelladenom | 3–5 % | 50 % | Medullär sinusoidal, trabekulär | Azidophil | STH | Hohes STH, Akromegalie oder Gigantismus |
| GG-STH-Zelladenom | 3–5 % | 50 % | Medullär | Chromophob oder schwach azidophil | STH | Hohes STH, Akromegalie oder Gigantismus |
| DG-Prolaktinzelladenom | 0,5–1 % | ? | Medullär, trabekulär | Azidophil | Prolaktin, Pit-1, Östrogenrezeptor | Hyperprolaktinämiesyndrom |
| GG-Prolaktinzelladenom | 12–28 % | 52 % | Medullär, trabekulär, pseudopapillär | Chromophob | Prolaktin, Östrogenrezeptor | Hyperprolaktinämiesyndrom |
| Gemischtes STH-Prolaktinzelladenom | 6–5 % | 31 % | Medullär, sinusoidal, trabekulär | Azidophil oder chromophob | STH und Prolaktin in verschiedenen Zellen | Hohes STH, Akromegalie oder Gigantismus, Hyperprolaktinämie |
| Mammosomatotropes Adenom | 3–1 % | ca. 30 % | Medullär | Azidophil | STH und Prolaktin in denselben Zellen | Hohes STH, Akromegalie oder Gigantismus, Hyperprolaktinämie möglich |
| Azidophiles Stammzelladenom | 0,5–3 % | 100 % | Medullär | | Prolaktin >> STH | Hyperprolaktinämie, evtl. STH erhöht mit geringer Akromegalie |
| DG-ACTH-Zelladenom | 16–12 % | 24 % | Sinusoidal, medullär | Basophil, PAS-positiv | ACTH | Hohes ACTH, Morbus Cushing oder Nelsen-Syndrom |
| GG-ACTH-Zelladenom | 6 % | 67 % | Sinusoidal, medullär | Chromophob, (PAS-positiv) | ACTH | Hohes ACTH, Morbus Cushing oder Nelson-Syndrom |
| Crooke-Zelladenom | <1 % | 72 % | Sinusoidal | Basophil, PAS-positiv | ACTH | Meistens keine Überfunktionssymptome |

[1]Reihenfolge nach der Häufigkeit, [2]Hormone, die in mehr als 3 % der Adenomzellen nachweisbar sind (wenn nicht anders angegeben), [3]Bei operierten Patienten, Reihenfolge nach der Häufigkeit. *DG* dicht granuliert; *GG* gering granuliert

**Tab. 18.4** (*Fortsetzung*)

| Adenomtyp | Häufigkeit [%] | Invasive Adenome [%] | Histologie[1] | Färbung | Immunhistochemie[2] | Klinische Symptomatik[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Inaktives ACTH-Zelladenom Typ 1 | 1–3 % | | Wie aktive ACTH-Zelladenoma | Wie aktive ACTH-Zelladenome | ACTH | ACTH kann erhöht sein, keine Überfunktionssymptome |
| Inaktives ACTH-Zelladenom Typ 2 | | | Sinusoidal, medullär-diffus | Chromophob/schwach basophil (PAS-positiv) | ACTH | ACTH kann erhöht sein, keine Überfunktionssymptome |
| TSH-Zelladenom | 0,5–1 % | > 60 % | Sinusoidal | Chromophob | TSH, Pit-1, Östrogenrezeptor | Erhöhtes TSH bei langjähriger Hypo-/Hyperthyreose |
| Gonadotropin-Zelladenom | 9–15 % | 21 % | Sinusoidal, Pseudorosetten, Follikelbildungen | Chromophob | FSH und/oder LH , evtl. <-Untereinheit, Östrogenrezeptor | evtl. FSH und/oder LH erhöht. Hypogonadismus, Impotenz, Libidoverlust oder ohne endokrine Störung |
| Nullzelladenom | 17–14 % | 42 % | Medullär oder sinusoidal | Chromophob, evtl. onkozytär | Hormonnegativ, gelegentlich (<3 %) FSH, LH, α-Untereinheit | Keine Überfunktionssymptome |
| Plurihormonales Adenom Typ I | 7–10 % | 52 % | Wie DG-STH-Zelladenom | Azidophil | STH, α-Untereinheit, TSH >> FSH/LH, Prolaktin | Hohes STH, evtl. Hyperprolaktinämie, Akromegalie |
| Plurihormonales Adenom Typ II | | | Wie Gonadotropin-Zelladenome | Chromophob | FSH/LH, α-Untereinheit >> TSH, STH, Prolaktin | Meistens keine Überfunktionssymptome |

[1]Reihenfolge nach der Häufigkeit, [2]Hormone, die in mehr als 3 % der Adenomzellen nachweisbar sind (wenn nicht anders angegeben), [3]Bei operierten Patienten, Reihenfolge nach der Häufigkeit. *DG* dicht granuliert; *GG* gering granuliert

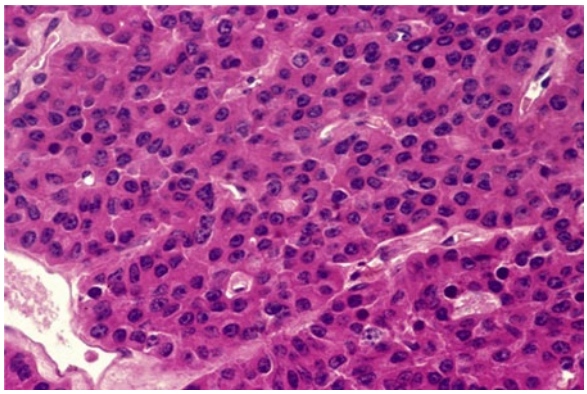


**Abb. 18.8** Dicht granuliertes STH-Zelladenom: gering pleomorphe Zellen mit deutlich azidophilem und leicht granulärem Zytoplasma

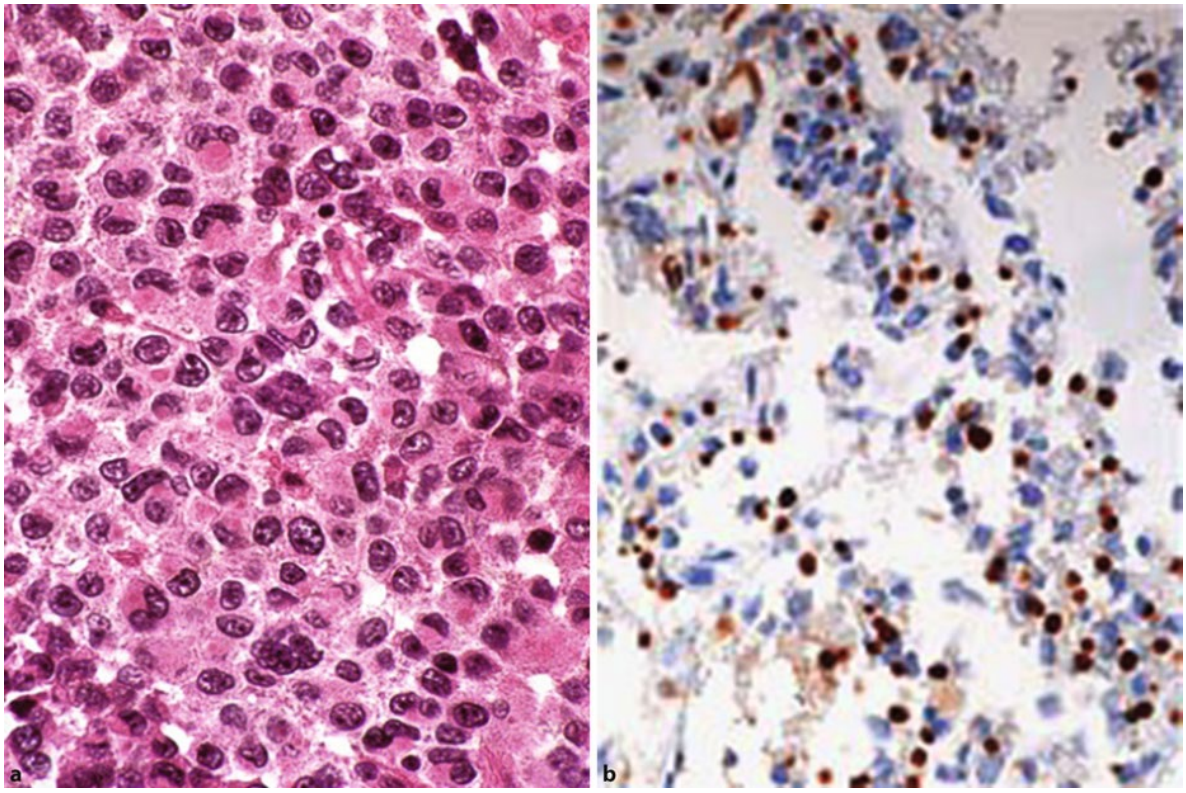


**Abb. 18.9a,b** Gering granuliertes STH-Zelladenom. Mäßig pleomorphe, diffus angeordnete Tumorzellen mit z. T. vergrößerten und gedoppelten Kernen. Paranukleär kugelige Aufhellungen im Zytoplasma (**a**) mit globulärer Positivität für Pan-CK (**b**)

azidophiles oder chromophobes Zytoplasma mit einer oft erkennbaren charakteristischen kugeligen und paranukleären Aufhellungszone (Abb. 18.9a). Die Zellmembranen sind mäßig deutlich bis undeutlich. Die STH-Immunoreaktion ist schwach, gelegentlich sogar negativ. Bei solchen Tumoren sollten möglichst Wiederholungsuntersuchungen mit anderen STH-Antikörpern, evtl. auch die In-situ-Hybridisierung zum mRNS-Nachweis für STH erfolgen. Elektronenmikroskopisch ergibt sich eine wechselnde Kern- und Organellenpleomorphie. Das RER ist unterschiedlich entwickelt und kann vereinzelte Nebenkerne bilden. Die Sekretgranula sind spärlich und zumeist klein. Charakteristisch für diesen Adenomtyp sind knotige Anreicherungen von Typ-II-Zytofilamenten, aber auch eine Aggregation des endoplasmatischen Retikulum zu sog. fibrösen Körpern („fibrous bodies"), die in CK-Markierungen sich als kugelig und stark positiv darstellen (Abb. 18.9b).

**Therapiefolgen.** Eine Behandlung mit Somatostatin-Analoga führt bei dicht granulierten STH-bildenden Adenomen, insbesondere solchen, die Somatostatinrezeptoren enthalten [121], zu einer Tumorschrumpfung bei etwa 40–50 % der Patienten. Histologisch zeigen sich dabei oft eine perivaskuläre und interstitielle Fibrose, eine höhere Azidophilie im Zytoplasma der Adenomzellen, eine stärkere STH-Immunoreaktivität und eine geringere Ki67-Markierungsrate [189]. Gering granulierte STH-bildende Adenome sind im Allgemeinen nicht sensibel für Somatostatinanaloga.

## Prolaktinbildende Adenome

Da sehr viele prolaktinbildende Adenome heute ausschließlich medikamentös mit Dopaminagonisten behandelt werden, ist ihre Rate im chirurgischen Operationsmaterial von früher etwa 30 % sehr deutlich zurückgegangen (s. Tab. 18.4).

**Dicht granuliertes Prolaktinzelladenom.** Dieser Tumor ist der seltenste Adenomtyp (s. Tab. 18.4). Er besteht aus großen, stark azidophilen, länglichen Zellen mit großen, mäßig chromatinreichen länglichen Kernen (Abb. 18.10). Die Prolaktinimmunoreaktivität ist stark und diffus ausgebildet. Elektronenmikroskopisch zeigen sich große, zum Teil dicht gelagerte Sekretgranula mit Exozytosefiguren und ein deutlich entwickeltes RER. Dicht granulierte

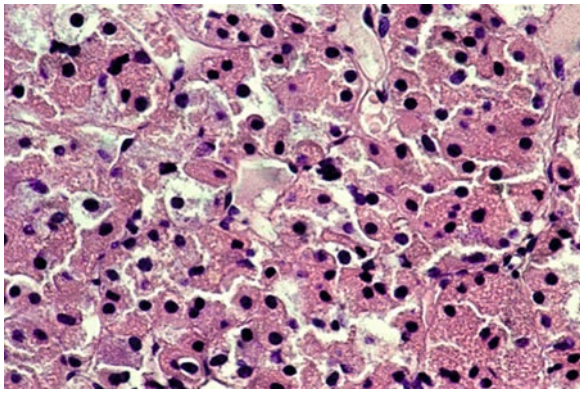


**Abb. 18.10** Dicht granuliertes Prolaktinzelladenom: diffuser bis sinusoidaler Gewebsverband, relativ große, wenig pleomorphe Zellen mit breitem, schwach azidophilem, leicht granulären Zytoplasma

Prolaktinzelladenome sind aggressiver als die ungleich häufigeren gering granulierten Typen [101].

**Gering granuliertes Prolaktinzelladenom.** Dieser häufige Tumor ist von medullär-diffusem, trabekulärem oder pseudopapillärem Bautyp (s. Tab. 18.4) und besteht aus großen, meist länglichen, z. T. mit mehreren Ausläufern versehenen chromophoben Zellen mit ovalen, recht großen Kernen (Abb. 18.11a). Kugelige Kalzifikationen sind häufig im Interzellularraum festzustellen. Auch Amyloid wird in diesem Typ besonders häufig nachgewiesen. Immunhistochemisch ergibt sich eine auf die Golgi-Zone konzentrierte starke Reaktion für Prolaktin (sog. Golgi-Muster). Die Ultrastruktur ist durch leicht gelappte Kerne, ein außerordentlich stark entwickeltes RER mit Nebenkernen, große Golgi-Felder und spärliche, meist kleine Sekretgranula gekennzeichnet. Exozytosefiguren sind charakteristisch [77].

**Therapiefolgen.** Eine Behandlung mit Dopaminagonisten führt zu einer erheblichen Zellschrumpfung [170] (Abb. 18.11b), die meist dem klinischen Prolaktinabfall im Plasma entspricht. Die Zellen werden deutlich kleiner durch eine Reduktion des Zytoplasma und besonders des RER sowie der Golgi-Felder. Die Zahl der Einzelzellnekrosen nimmt zu. Nach langer Behandlung entwickeln sich auch deutliche Fibrosen.

## Kombiniert STH- und prolaktinbildende Adenome

Da STH- und Prolaktinzellen eine gemeinsame Stammzelle haben, ist die gemischte Differenzierung beider Zellformen in einem Adenom unschwer erklärbar und auch nicht selten (s. Tab. 18.4).

**Bihormonales, gemischtes STH-Prolaktinzelladenom.** Der Tumor besteht aus medullär-diffusen, sinusoidalen oder trabekulären Formationen von wechselnd azidophilen oder chromophoben Zellen (s. Tab. 18.4), die strukturell wie auch immunhistochemisch einer Mischung aus gering oder dicht granulierten STH-Zellen, wie sie in gering oder dicht granulierten STH-Zelladenomen vorliegen, und aus gering granulierten Prolaktinzellen entspricht (Abb. 18.12a,b). Sie sind oft an ihrer Zellform zu unterscheiden: STH-bildende Zellen sind mehr rundlich, prolaktinbildende Zellen mehr elongiert oder verzweigt. Tumorzellen, die STH und Prolaktin gemeinsam enthalten, kommen in diesem Typ in mäßiger Zahl vor [77]. Die Ultrastruktur zeigt ein entsprechendes Bild aus dicht oder gering granulierten STH-Zellen und gering granulierten Prolaktinzellen. Dieses Adenom verhält – gemessen an der niedrigeren Remissionsrate – sich aggressiver als die anderen Typen [80].

**Mammosomatotropes Adenom.** Es zeigt einheitliche mittelgroße bis große, zumeist deutliche azidophile Zellen in medullär-diffuser Anordnung wie das dicht granulierte STH-Zelladenom (s. Tab. 18.2). Die Immunhistochemie ergibt sehr ausgeprägte Reaktionen für STH und zumeist geringere Reaktionen für Prolaktin in denselben Zellen (Abb. 18.13a,b). Die Ultrastruktur zeigt auch ein gleichförmiges Bild aus dicht granulierten Zellen mit gleichartiger Organellenstruktur wie in den dicht granulierten STH-Zelladenomen. Auch dieses Adenom ist aggressiver als die monohormonalen Adenome [80].

**Azidophiles Stammzelladenom.** Dieser Tumor ist ein sehr seltener Adenomtyp und verhält sich öfter aggressiv als die anderen Adenomtypen [5]. Er zeigt einen diffusen Aufbau, mittelgroße, zumeist monomorphe, selten pleomorphe Zellen, die ein schwach azidophiles oder vakuolisiertes Zytoplasma besitzen (s. Tab. 18.4). Neben den Kernen liegen kerngroße Vakuolen, die Riesenmitochondrien entsprechen (Abb. 18.14). Die STH-Immunoreaktivität ist schwach, der Prolaktinnachweis demgegenüber stärker und diffus. In der Elektronenmikroskopie zeigt sich ein onkozytärer Charakter mit Mitochondrien, aber auch Riesenmitochondrien von Kerngröße (Abb. 18.15). Auch „fibrous bodies“ wie in gering granulierten STH-Zelladenomen sind typisch [5]. Bei diesem Adenom ist die Hyperprolaktinämie zumeist deutlich stärker ausgeprägt als die STH-Erhöhung. Entsprechend ist die Akromegalie geringer ausgeprägt.

**Therapiefolgen.** Eine Somatostatinanaloga-Behandlung ist bei kombiniert STH- und prolaktinbildenden Adenomen meistens ohne Effekt.

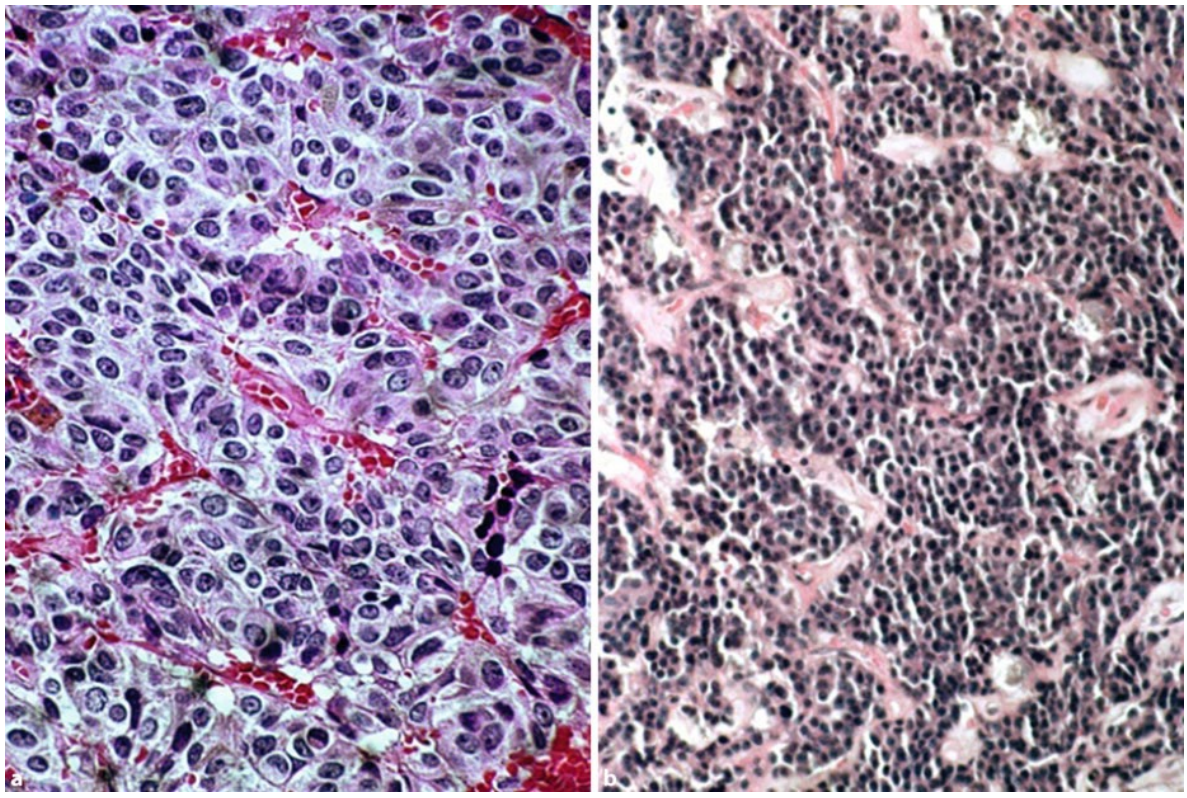


**Abb. 18.11a,b** Gering granuliertes Prolaktinzelladenom. **a** Sinusoidal aufgebauter Tumor mit mittelgroßen, chromophoben, leicht spindeligen Zellen. **b** Erhebliche Schrumpfung der Tumorzellen und perikapilläre Fibrosierungen nach Dopamin-Agonisten-Therapie

## ACTH-Zelladenome



ACTH-Zelladenome kommen in dichter oder geringer granulierter Form vor. Sie können einzelne Crooke-Zellen enthalten oder – äußerst selten – auch aus Crooke-Zellen aufgebaut sein. Sonderformen sind die biologisch inaktiven ACTH-Zelladenome (s. Tab. 18.4).

**Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom.** Sein Bautyp ist sinusoidal oder auch medullär-diffus (s. Tab. 18.4). Die Zellen sind monomorph, oft spindelig, basophil und zeigen eine dichte PAS-positive Granulierung (Abb. 18.16). Immunhistochemisch werden ACTH und eventuell auch andere Abkömmlinge des POMC (MSH, LPH, Endorphine) exprimiert [89]. Ultrastrukturell ergibt sich ein monomorphes Zellbild aus spindeligen Zellen mit gut entwickeltem, leicht RER, einem deutlichen Golgi-Komplex, vielen freien Ribosomen und wechselnden Anreicherungen von Typ-1-Mikrofilamenten (besonders beim Morbus Cushing, deutlich weniger bei Nelson-Adenomen) [129]. Die Sekretgranula sind unterschiedlich groß und mäßig irregulär und unterschiedlich dicht angeordnet.

**Gering granuliertes ACTH-Zelladenom.** Seine deutlich geringere Granulierung führt zu einem chromophoben Färbeverhalten (s. Tab. 18.4). Die granuläre PAS-Positivität ist nur sehr gering (Abb. 18.17). Das immunhistochemische Markerverhalten ist gleichartig wie bei der dicht granulierten Variante. Ultrastrukturell unterscheidet es sich von der dicht granulierten Form nur durch den wesentlich geringeren Granulagehalt, wobei diese zumeist auch deutlich kleiner sind.

**Crooke-Zelladenom.** Eine Sonderform stellt das Crooke-Zelladenom (s. Tab. 18.4) dar [80], das nahezu ausschließlich aus Crooke-Zellen [38] aufgebaut ist (Abb. 18.18). Sie zeigen typische paranukleäre lysosomale Vakuolen, eine breite ringförmige Hyalinisierung durch dicht gelagerte Mikrofilamente und die periphere Restgranulierung. Einige Zellen in diesen Tumoren sind noch nicht völlig zu Crooke-Zellen transformiert und enthalten weniger reichlich Mikrofilamente. 35 % dieser insgesamt seltenen Adenome sind biologisch-klinisch inaktiv, 65 % wurden als Ursache eines ACTH-Überfunktionssyndroms identifiziert [50]. Es zählt zu den aggressiveren Adenomformen [101].

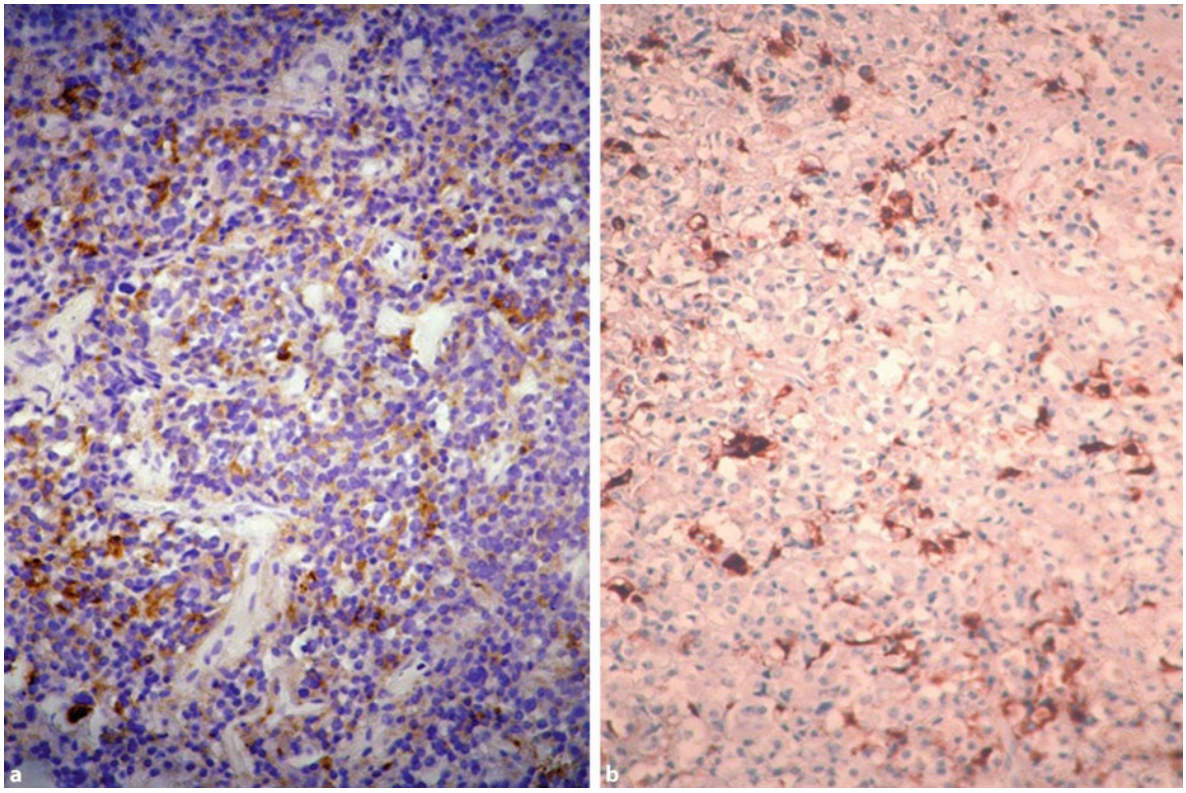


**Abb. 18.12a, b** Gemischtes, bizelluläres STH-Prolaktinzelladenom. **a** STH-Expression in etwa 60 % der Tumorzellen. **b** Prolaktinexpression in 10–15 % der Tumorzellen. Sie zeigen ein elongiertes oder spindelzelliges Zytoplasma

**Klinisch inaktive ACTH-Zelladenome.** Sie kommen in morphologisch unterschiedlichen Subtypen vor (s. Tab. 18.4). Der von Kovacs et al. [77] als Typ 1 bezeichnete Tumor ist lichtmikroskopisch wie auch immunhistochemisch identisch mit den endokrin aktiven ACTH-Zelladenomen. Ultrastrukturell wurden z. T. reichlichere Lysosomen und Mikrofollikelbildungen beobachtet. Bei dem als Typ 2 abgegrenzten Tumor findet sich eine nur geringe PAS-Positivität. Immunhistochemisch lassen sich ACTH und auch andere POMC-Abkömmlinge erfassen. Ultrastrukturell sind unregelmäßige, z. T. tropfenförmige Sekretgranulastrukturen ersichtlich und keine Typ-1-Mikrofilamente wie in den übrigen ACTH-Zelladenomen zu beobachten. In diesem Adenomtyp kommt es häufig (61 % der Fälle [171]) zu ausgedehnten hämorrhagischen Nekrosen.

## TSH-Zelladenom

Dieser Tumortyp ist charakteristischerweise von sinusoidalem Bautyp (s. Tab. 18.4) und besteht aus mittelgroßen chromophoben Zellen (Abb. 18.19). Globuläre PAS-positive Zytoplasmaeinschlüsse lysosomaler Herkunft kommen vor [170]. Immunhistochemisch ist TSH in ihnen unterschiedlich stark nachweisbar. Meistens finden sich nur spärliche positive Zellen. TSH-negative Fälle sind beschrieben [57]. Elektronenmikroskopisch zeigt sich eine zumeist sehr deutliche TSH-Zellähnlichkeit. Das Zytoplasma ist mittelbreit und z. T. ausgezogen. Das RER ist gut entwickelt. Die Sekretgranula sind zumeist spärlich und klein [149].

## Inaktive Adenome

Die inaktiven Adenome – außer den funktionellen inaktiven Adenomtypen (sog. „silent adenomas"), die sonst endokrin hyperaktiv sind (s. Tab. 18.4) – entstammen den gonadotropen Zellen, woraus sich ihre strukturelle Ähnlichkeit ableitet. Zu ihnen zählen die Gonadotropin-Zelladenome, die nur sehr selten durch erhöhte Gonadotropinwerte klinisch bedeutsam werden, und das Nullzelladenom [141].

**Gonadotropin-Zelladenome.** Es findet sich ein sinusoidaler Bautyp mit Pseudorosetten (s. Tab. 18.4) um

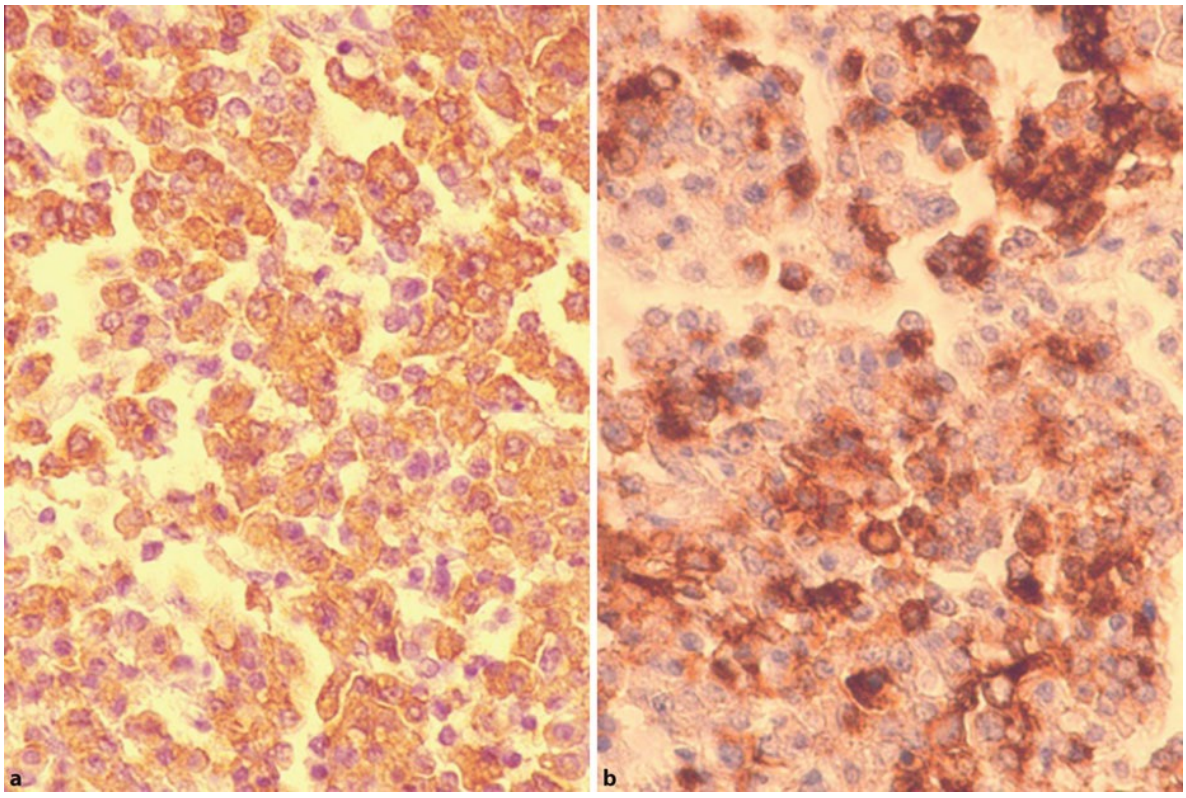



**Abb. 18.13a,b** Mammosomatotropes Adenom. Diffus angeordnete Tumorzellen mit Zerreißungen. Mittelgroße monomorphe Zellen, die fast ausnahmslos STH (**a**) und in geringerem Maße Prolaktin (**b**) exprimieren. Kein struktureller Unterschied zwischen den Zellen



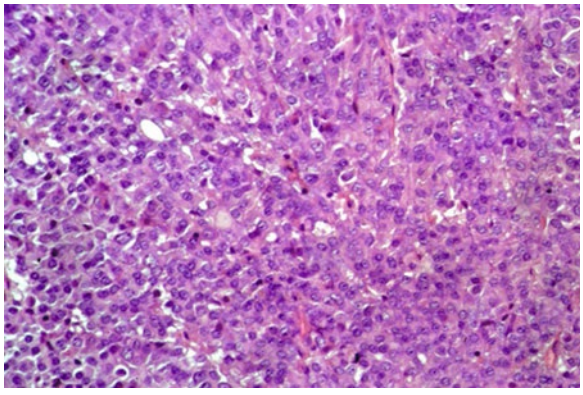


**Abb. 18.14** Azidophiles Stammzelladenom. Leicht pleomorpher Tumor mit diffusem Verband: im breiten Zytoplasma oft bis kerngroße Aufhellungen (Riesenmitochondrien)

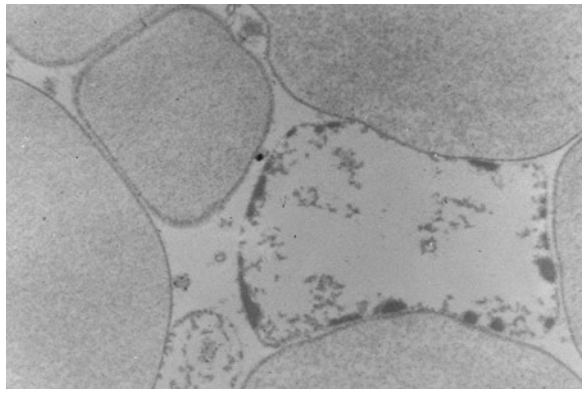


**Abb. 18.15** Azidophiles Stammzelladenom: Ultrastrukturell finden sich zahlreiche, z. T. kerngroße Riesenmitochondrien

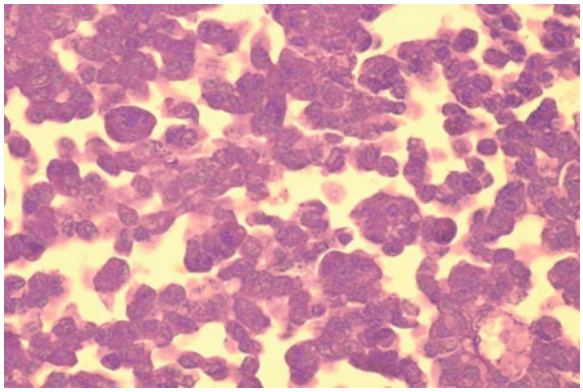


**Abb. 18.16** Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom: dissoziierte, mittelgroße bis große monomorphe Zellen mit granulärem, PAS-positiven Zytoplasma

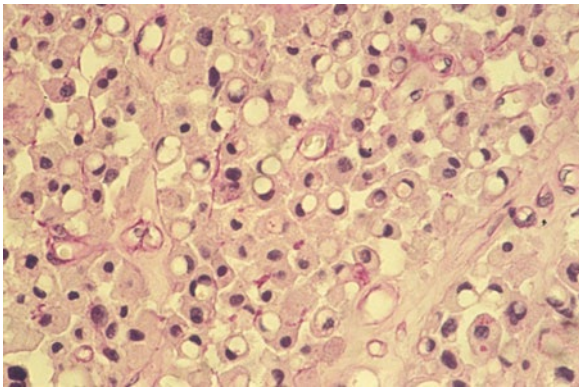


**Abb. 18.18** Crooke-Zelladenom: die weitaus meisten Adenomzellen mit Strukturen von Crooke-Zellen (paranukleäre Vakuolen, hyaliner Zytoplasmaring) (vgl. Abb. 18.30)

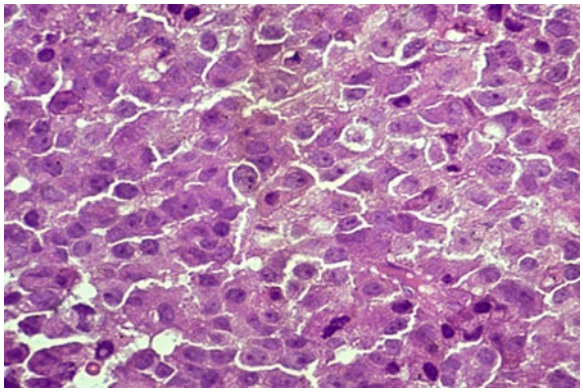


**Abb. 18.17** Gering granuliertes ACTH-Zelladenom: leicht pleomorphe Zellen in diffusem Verband, schwach PAS-positives Zytoplasma

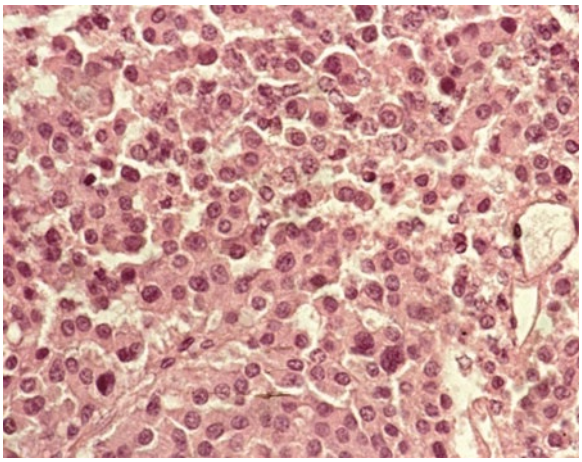


**Abb. 18.19** TSH-Zelladenom: diffuser Verband mittelgroßer, weitgehend monomorphe Zellen mit schwach basophilem Zytoplasma

Kapillaren herum sowie Follikelbildungen. Die Zellen erscheinen groß, z. T. zylindrisch und chromophob (Abb. 18.20). Immunhistochemisch wird FSH oft zusammen mit LH in unterschiedlichen Proportionen und Stärkegraden exprimiert. Seltener ist nur LH ohne FSH nachweisbar. Gelegentlich ist zusätzlich auch die α-Untereinheit der Glykoproteinhormone enthalten. Elektronenmikroskopisch ergibt sich ein uneinheitliches Bild. Viele Adenome ähneln den Nullzelladenomen oder sind onkozytär transformiert, andere zeigen eine deutliche Ähnlichkeit mit normalen gonadotropen Zellen. Das RER ist z. T. dilatiert, ohne dabei die typische Struktur von sog. Kastrationszellen anzunehmen. Ein Charakteristikum sind die honigwabenartigen Golgi-Felder [57, 77, 89] in den Adenomen der Frau. Sie wurden aber auch in ACTH-Zelladenomen nachgewiesen [160].

**Nullzelladenom.** Ein medullär-diffuser oder sinusoidaler Bautyp (s. Tab. 18.4), ein chromophobes Färbeverhalten, ein kleiner bis mittelgroßer Zelltyp (Abb. 18.21) und eine weitgehend fehlende immunhistochemische Hormonexpression kennzeichnen diesen Adenomtyp. Es können wenige verstreute Gonadotropin- oder TSH- oder α-Untereinheit-exprimierende Zellen eingeschlossen sein. Der Anteil sollte aber nicht mehr als 5 % betragen. Elektronenmikroskopisch ist ein schmales organellenarmes Zytoplasma mit spärlichen kleinen Sekretgranula charakteristisch. Der Tumor kann als eine Variante des Gonadotropin-Zelladenoms angesehen werden.

Das früher als eigenständiger Typ angesehene onkozytäre Adenom [77] gilt heute als Variante des Nullzelladenoms und leitet sich sehr wahrscheinlich von den gonadotropen Zellen ab. Es zeigt eine medullär-diffuse Architektur. Die Zellen sind groß und schwach azido-

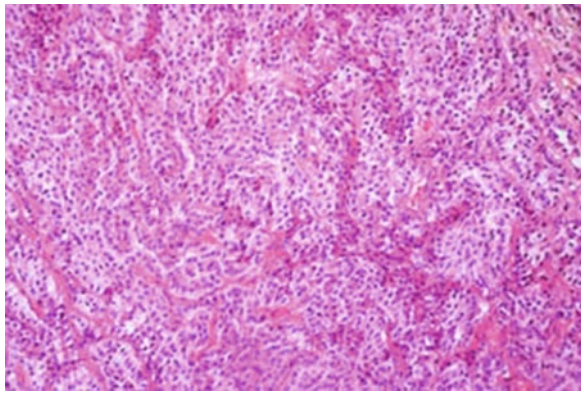


**Abb. 18.20** FSH/LH-Zelladenom: sinusoidaler Gewebsverband mit mittelgroßen Zellen, die leicht pleomorphe Kerne und ein chromophobes Zytoplasma besitzen

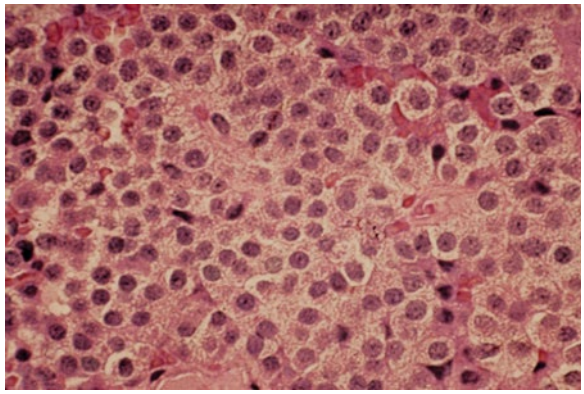


**Abb. 18.21** Nullzelladenom: in diffusem Verband kleine bis mittelgroße monomorphe Zellen mit chromophoben Zytoplasma



phil oder chromophob (Abb. 18.22). Immunhistochemisch lassen sich keine Hormone nachweisen, abgesehen von seltenen verstreuten Gonadotropin- oder α-Untereinheit-positiven Zellen. Semidünnschnitte von Epon-eingebettetem Material verdeutlichen eine wolkige granuläre Zytoplasmastruktur, die auf den dicht gelagerten Mitochondrien beruht, die den onkozytären Charakter unter Beweis stellen. Elektronenmikroskopisch herrschen diese z. T. leicht pleomorphen Mitochondrien im Zytoplasma vor. RER ist nur sehr spärlich enthalten. Sekretgranula sind selten und von etwas unterschiedlicher Größe.

Das „Alpha-subunit-only-Adenom" gilt ebenfalls nicht als eigenständige Entität [84], sondern als Unterform des Nullzelladenoms. Es zeigt eine medullär-diffuse oder sinusoidale Architektur und ein chromophobes Färbeverhalten (s. Tab. 18.2). Immunhistochemisch exprimiert es lediglich die α-Untereinheit der Glykoproteinhormone, die dann auch im Serum erhöht

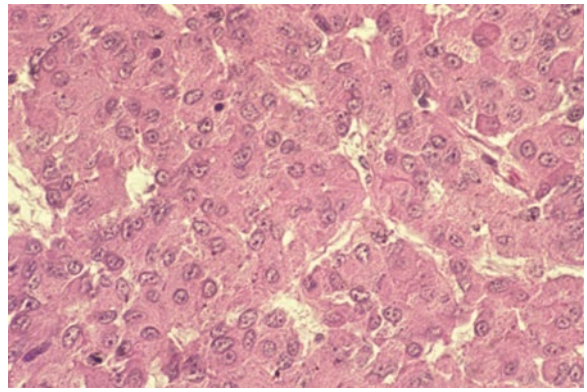


**Abb. 18.22** Nullzelladenom, onkozytäre Variante: sinusoidaler Verband relativ großer monomorpher Zellen mit breitem, schwach azidophilem, angedeutet granulärem Zytoplasma

nachgewiesen werden kann. Elektronenmikroskopisch entsprechen sie den Nullzelladenomen. Die Kerne können etwas chromatinverdichtet sein. Das Zytoplasma ist mittelbreit und organellenarm.

## Plurihormonale Adenome

Ausgiebige immunhistochemische Untersuchungen haben erkennen lassen, dass in einigen Tumoren mehr als ein Hormon nachweisbar sein kann. Verbesserte Methoden der Immunhistochemie und der vermehrte Einsatz monoklonaler Antikörper hat die Rate vermeintlich plurihormonaler Adenome im Laufe der Anwendungszeit deutlich sinken lassen [156]. Seit langem ist auch bekannt, dass ein Granulum mehr als ein Hormon enthalten kann. Plurihormonale Adenome können monomorph sein, d. h., sie zeigen nur einen Zelltyp, oder sie können plurimorph sein und zwei oder mehrere Zelltypen zu erkennen geben. Dafür sind zumeist elektronenmikroskopisch Untersuchungen erforderlich.

Die Bildung von STH und Prolaktin in einem Adenom gilt nicht als Plurihormonalität, da sich die STH-Zelle offensichtlich in eine Prolaktinzelle wandeln kann oder mit ihr eine gemeinsame Vorläuferzelle besitzt (s. o.: gemischtes STH-Prolaktin-Zelladenom, mammosomatotropes Adenom und azidophiles Stammzelladenom) (s. Tab. 18.4).

Plurihormonale Adenome sind generell in drei Typen zu unterscheiden:

- Der eine Typ (Typ I) entspricht strukturell einem dicht granulierten STH-Zelladenom, exprimiert immunhistochemisch aber außer STH auch die α-Untereinheit und TSH sowie oft FSH oder LH und Prolaktin. Elektronenmikroskopisch entspricht dieser Tumor entweder einem monomorphen dicht granulierten STH-Zelladenom oder erscheint plu-

**Tab. 18.5** Klassifikation der atypischen Adenome

| Adenomtyp | Anteil |
|---|---|
| Atypisches dicht granuliertes STH-Zelladenom | 2,7 % |
| Atypisches gering granuliertes STH-Zelladenom | 10,8 % |
| Atypisches gemischtes STH/Prolaktinzelladenom | 5,4 % |
| Atypisches gering granuliertes Prolaktinzelladenom | 28,8 % |
| Atypisches dicht granuliertes ACTH-Zelladenom | 9,0 % |
| Atypisches gering granuliertes ACTH-Zelladenom | 23,4 % |
| Atypisches TSH-Zelladenom | 0,9 % |
| Atypisches FSH/LH-Zelladenom | 6,3 % |
| Atypisches Nullzelladenom | 11,7 % |
| Atypisches plurihormonales Adenom, Typ 1 | 0,9 % |
| Total | 100,0 % |

rimorph mit mehreren unterschiedlichen Zelltypen bei Vorherrschen des STH-Zelltyps.

- Der andere Typ (Typ II) ähnelt licht- wie auch elektronenmikroskopisch einem Gonadotropin-Zelladenom, das aber immunhistologisch außer FSH und LH sowie der <-Untereinheit der Glykoproteinhormone auch eventuell TSH und STH sowie oft Prolaktin exprimiert. Derartige Adenome können elektronenmikroskopisch plurimorph, d. h. aus mehreren unterschiedlichen Zelltypen aufgebaut sein.
- Der dritte Typ – das sog. „silent subtype 3-adenoma" – ist ein klinisch inaktives plurihormonales Adenom, geprägt durch ganz unterschiedliche Hormonexpressionen, eine besondere Ultrastruktur [59] und ein aggressives Verhalten.

## Atypische Adenome

Atypische Adenome, die nach den strengen WHO-Kriterien zu diagnostizieren sind (s. o.), werden nach gleichen Kriterien klassifiziert wie die übrigen Adenome (Tab. 18.5). Sie machen 3 [150] bis 15 % [209] der Adenome aus. Die große Spanne erklärt sich aus der unterschiedlichen Interpretation der Kriterien, insbesondere der p53-Expression.

**Prognose.** Die Prognose der Hypophysenadenome ist abhängig von ihrer operativen Entfernbarkeit, wobei aber auch unvollständig resezierte Adenome eine gute Prognose haben können [133]. Wichtiger für die Prognosebestimmung ist das proliferative Verhalten, das vom Nachweis von Mitosen, dem Ki-67-Index, der p53-Expression und von der Invasivität her eingeschätzt werden kann. Auch der Adenomtyp als solcher ist dabei schon wegweisend, denn die drei bihormonalen STH- und prolaktinbildenden Adenome (gemischtes STH-Prolaktinzelladenom, mammosomatotropes Adenom und azidophiles Stammzelladenom) [27, 80], das Crooke-Zelladenom [50] und bestimmte plurihormonale Adenome [6] haben eine deutlich geringere Remissionsrate als die übrigen Adenome [80, 101]. In welchem Ausmaß sich die einzelnen Adenomtypen der atypischen Adenome auf die Prognose auswirken, ist noch nicht geklärt [209].

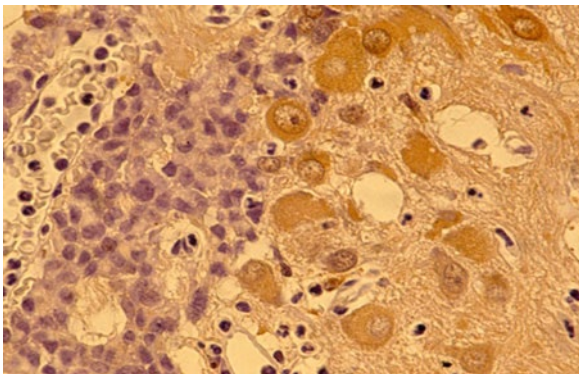


**Abb. 18.23** GHRH-Gangliozytom (*rechts*) zusammen mit gering granuliertem STH-Zelladenom (*links*). Dichter gelagerte reife Ganglienzellen, positiv für GHRH, unscharf vom Adenom abgegrenzt

## Kombinationen von Gangliozytomen (oder Ganglienzellchoristomen) der Sellaregion und Hypophysenadenomen (PANCH)

Ein gemeinsames Vorkommen von Gangliozytomen und Hypophysenadenomen wird zunehmend häufiger beobachtet und als PANCH („pituitary adenoma neuronal choristoma") bezeichnet. Etwa zwei Drittel der Gangliozytome in der Sellaregion ziehen ein Hypophysenadenom nach sich, indem das in den Gangliozytomen sezernierte Releasing-Hormon in der benachbarten Hypophyse eine Hyperplasie induziert, die sich dann unter Mitwirkung eines noch unbekannten Kofaktors in ein Adenom weiterentwickelt. Die weitaus meisten dieser Gangliozytome bilden GHRH [82, 173], sehr wenige CRH [124]. Kombinationen von Gangliozytomen und prolaktinbildenden Adenomen wurden ebenfalls beschrieben [103].

Die Gangliozytome und die benachbarten Adenome sind unscharf voneinander abgrenzbar und gehen ineinander über (Abb. 18.23). Übergangsformen und Trans-

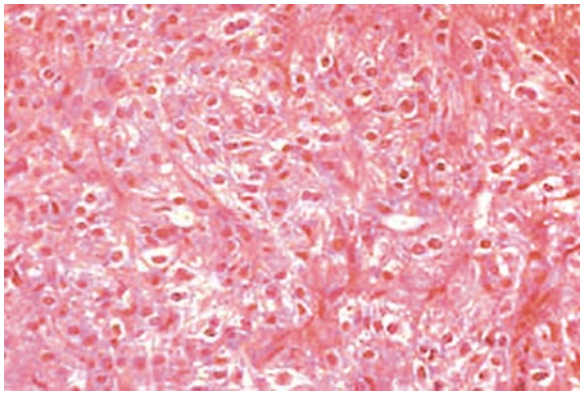


**Abb. 18.24** Spindelzellonkozytom (Spindelzelltumor vom onkozytären Typ): große spindelige onkozytäre Zellen mit chromatinarmen Kernen, dazwischen lockere oder streifige lymphozytäre Infiltrate

formationen von Gangliozytomzellen und Adenomzellen [103, 189] kommen vor. Die Gangliozytome sitzen den Adenomen z. T. haubenartig auf. Elektronenmikroskopie (synaptische Vesikel) und Immunhistochemie (GHRH- bzw. CRH-Positivität der Gangliozytome) machen die Identifizierung sicher möglich (s. Abb. 18.23).

## Spindelzellonkozytome

Ob die Spindelzellonkozytome (Abb. 18.24) sich wirklich von den sternförmigen Follikelzellen ableiten und ob sie zusammen mit den Pituizytomen und Granularzelltumoren eine einheitliche Entität darstellen, ist noch nicht ganz eindeutig, aber sehr wahrscheinlich [102]. Sie werden daher unter den neurohypophysären Tumoren abgehandelt (s. später).

## Kraniopharyngeome

**Definition und Pathogenese.** Kraniopharyngeome sind gutartige plattenepitheliale, solide oder zystische Tumoren der Sellaregion [64]. Sie gehen wahrscheinlich von den Erdheim-Plattenepithelien [79] am Hypophysenstiel bzw. von Resten der Rathke-Tasche [130] aus. Andererseits sind Metaplasien von adenohypophysären Parenchymzellen, besonders von FSH-LH- und ACTH-Zellen in Plattenepithelien beschrieben [11, 196], so dass eine Abstammung auch von diesen Zellen möglich erscheint.

**Epidemiologie.** Kraniopharyngeome haben unter den intrakraniellen Tumoren einen Anteil von 3,4 %. In der Chiasmaregion wird ihre Häufigkeit unter den Tumoren mit 22–30 % angegeben. 45 % der Kraniopharyngeome treten vor dem 20. Lebensjahr auf. Ein Erkrankungsalter von unter 5 Jahren ist aber selten. Nach dem 55. Lebensjahr entwickeln sie sich kaum noch.

**Morphologie.** Entsprechend der Lage der Erdheim-Plattenepithelien können die Kraniopharyngeome an der Vorderfläche des Hypophysenstiels oberhalb der Sella, innerhalb der Sella und im Stieldurchtrittsbereich entstehen. Es sind daher

- supraselläre (54 %) [199] von
- intraselläre (15 %) [199] und
- kombiniert intra- und supraselläre (31 %) [199] Kraniopharyngeomen zu unterscheiden.

Die supraselläre Kraniopharyngeome wachsen zunächst im Subarachnoidalraum und heben dabei den Boden des 3. Ventrikels an. Das Chiasma opticum wird gegen den Circulus Willisi gedrückt und dadurch geschädigt. Große Kraniopharyngeome können bis zum Frontalhirn oder der Brücke reichen. Die intraselläre Kraniopharyngeome treiben wie die Hypophysenadenome die Sella zunächst auf und wachsen später supraselläre, so wie die dort entstandenen Kraniopharyngeome.

Klinisch-pathologisch sind zwei Typen zu unterscheiden: das adamantinöse Kraniopharyngeom und das papilläre Kraniopharyngeom.

- *Adamantinöses Kraniopharyngeom:* Dieser Tumortyp kommt vornehmlich bei Kindern und Jugendlichen vor und findet sich supra- und/oder intrasellär. In 50 % ist er zystisch, in etwa 15 % solide und in 35 % solid und zystisch aufgebaut. Mikroskopisch zeigen sich girlandenartige oder solide oder trabekuläre Komplexe von geschichtetem Plattenepithel [64]. Die Basalzellschicht ist dabei palisadenartig strukturiert, die intermediäre Schicht locker stachelzellig aufgebaut und das apikale Epithel mit irregulären Keratosen und Parakeratosen behaftet (Abb. 18.25a). Beim zystischen Kraniopharyngeom ist der Zysteninhalt ölartig und cholesterinkristallhaltig und es finden sich regressive Veränderungen wie Vernarbungen, Verkalkungen, Eisenablagerungen, Cholesterinkristallen und Fremdkörperriesenzellen, die oft so stark ausgeprägt sind, dass eigentliches Tumorgewebe kaum noch zu erkennen ist (Abb. 18.25b). Da der Nachweis epithelialer Tumorzellkomplexe zwingend für die Diagnose ist, muss dafür gelegentlich die CK-Immunhistochemie eingesetzt werden [81], um minimale, auch nekrobiotisch veränderte Reste dieses Epithels im Granulationsgewebe oder Fibrosierungszonen darzustellen. Charakteristisch für diesen Kraniopharyngeomtyp ist die zumindest herdförmige nukleäre, im Gegensatz zur sonst rein zytoplasmatischen Expression von β-Catenin [28].

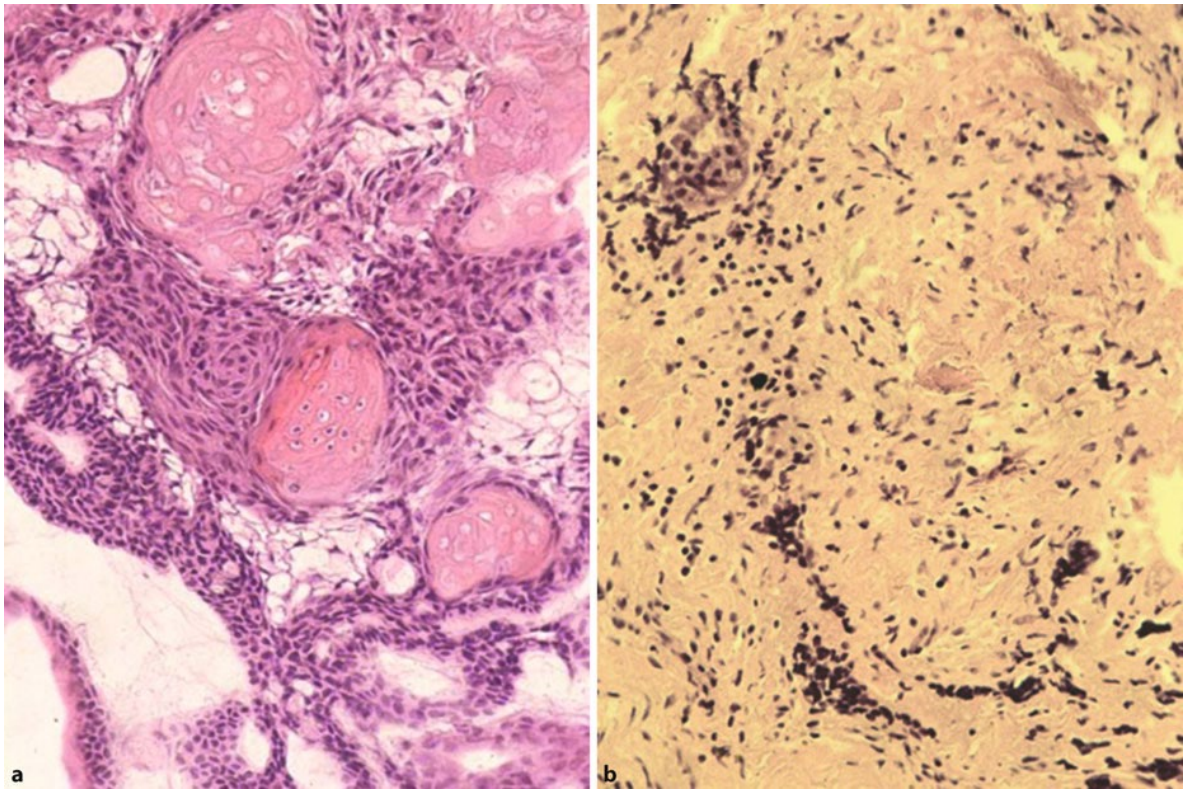



**Abb. 18.25a,b** Adamantinöses Kraniopharyngeom. Solider Tumorteil mit geschichtetem Plattenepithel, Parakeratosen und zylindrischer Zellschicht sowie spärlichem lockeren Stroma (**a**). Stärkere regressive Veränderungen mit Fibrosierungen und lymphozytären sowie histozytären Infiltraten und nur spärlichen Plattenepithelnestern (*oben links*) (**b**)

Differenzialdiagnostisch muss die Rathke-Zyste mit Plattenepithelmetaplasien bedacht werden [196]. Sollten derartige Metaplasien das Zylinderepithel vollständig ersetzt haben, ist eine Differenzialdiagnose nur über die in Rathke-Zysten fehlende nukleäre β–Cateninexpression möglich [28].– *Papilläres Kraniopharyngeom:* Dieser Kraniopharyngeomtyp kommt bei Erwachsenen vor und wächst ausschließlich suprasellär. Er ist solid und frei von regressiven Veränderungen. Er zeigt typische papilläre Komplexe aus stachelzelligem Plattenepithel. Palisadenartige Basalzellen und Verhornungen kommen nicht vor (Abb. 18.26). Das angrenzende Bindegewebe ist locker. Im benachbarten Hirngewebe ist zumeist eine reaktive Gliose nachweisbar. Das Zytokeratinspektrum ist gleichartig wie in adamantinösen Kraniopharyngeomen, EMA ist aber positiv und β-Catenin wird nicht nukleär exprimiert [28].

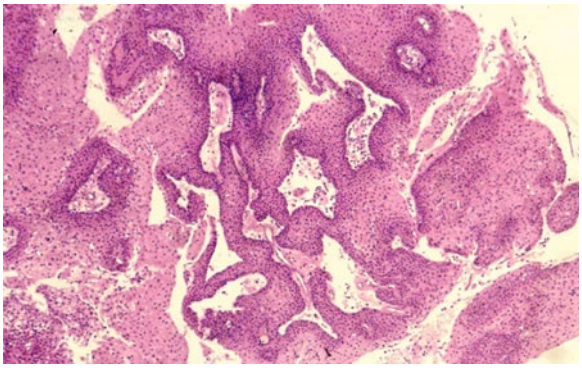


**Abb. 18.26** Papilläres Kraniopharyngeom: geschichtetes papillär gestaltetes Plattenepithel, dazwischen wenig lockeres Fasergewebe, keine regressiven Veränderungen

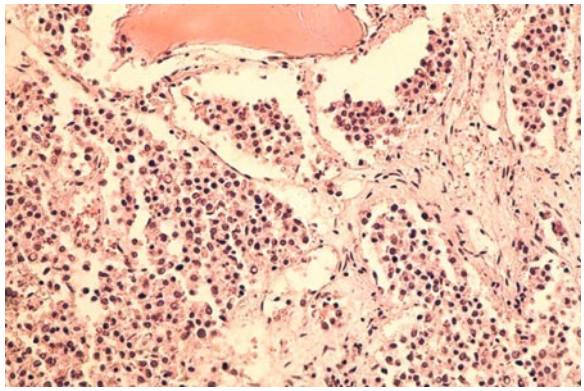


**Abb. 18.27** Hypophysenkarzinom (Prolaktinzellkarzinom) als Knochenmetastase: geringgradige zelluläre Pleomorphie

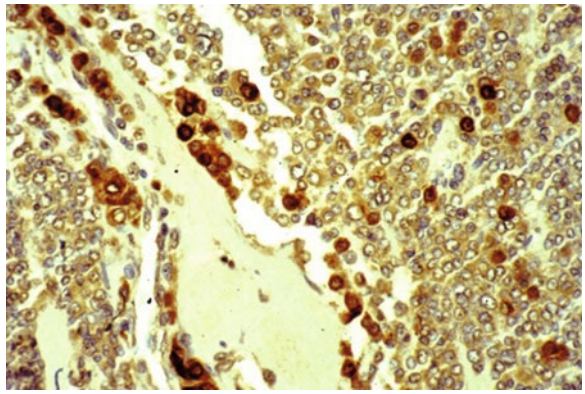


**Abb. 18.28** Hypophysenkarzinom als ACTH-Zellkarzinom mit Einbruch in den Sellaknochen. Nur geringe zelluläre Pleomorphie, mäßig starke Expression von ACTH

## Maligne Tumoren der Adenohypophyse

### Hypophysenkarzinome

Primäre Hypophysenkarzinome sind selten. Etwa 200 Fälle sind bislang in der Literatur bekannt geworden. Sie dürfen nur diagnostiziert werden, wenn der Ausgangspunkt von der Hypophyse weitgehend gesichert ist und wenn nicht nur ein invasives Wachstum, das auch bei etwa 40 % aller Adenome auftritt, sondern darüber hinaus auch eine Kontinuitätsunterbrechung in der Tumorausbreitung nachweisbar ist [148]. Metastasen beweisen die Existenz eines Hypophysenkarzinoms (Abb. 18.27). Nach der WHO-Klassifikation von 2000 [187] sicherten ausgedehnte Hirninfiltrate eines Hypophysentumors ebenfalls die Diagnose eines Hypophysenkarzinoms. In der WHO-Klassifikation von 2004 [91] wurde dieses Kriterium abgesetzt, so dass nur noch Metastasen ein Hypophysenkarzinom beweisen.

Zwei Drittel der Karzinome metastasieren lediglich in das Zentralnervensystem einschließlich seiner Häute, ein Drittel zeigt extrazerebrale Metastasen in Leber, Lunge, Knochen oder Lymphknoten. Ihre Pleomorphie muss nicht ausgeprägter sein als die der Adenomen (s. Abb. 18.27) [148]. Proliferationsmarker, insbesondere Ki-67 (Durchschnittswerte in einem Kollektiv [48] 8 % gegenüber 1,7 % bei invasiven oder rezidivierenden Adenomen) können hilfreich sein (Abb. 18.28). Eine p53-Mutation nachzuweisen, ist in 50 % hilfreich bei der Diagnose [48]. Für das Rb-Protein soll die Rate höher liegen [120]. Die Karzinome werden wie die Adenome nach ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit den verschiedenen adenohypophysären Zelltypen und ihrem immunhistochemischen Hormongehalt klassifiziert. Am relativ häufigsten sind die prolaktinbildenden Karzinome (39 %), danach folgen ACTH- (30 %) und STH- (17 %) sezernierende Karzinome sowie inaktive (13 %) Karzinome.

Die Karzinome gehen sehr wahrscheinlich aus invasiven Adenomen hervor, besonders dann, wenn ein oder vor allem wiederholte erfolglose operative Eingriffe vorangingen. Atypische Adenome sind eine häufige, aber nicht obligate Vorläuferläsion.

Die äußerst seltenen Plattenepithelkarzinome der Hypophyse entsprechen malignen Kraniopharyngeomen.

### Metastasen in der Adenohypophyse

Metastasen im Hypophysenvorderlappen finden sich autoptisch in 0,2–0,3 % der Fälle. Bei Kollektiven von metastasierten malignen Tumoren wurden in 2,6 % hypophysäre Metastasen histologisch nachgewiesen [151]. Sie sind fast immer mit Knochenmetastasen in der Sella kombiniert und vermutlich sekundäre Absiedlungen von diesen Metastasen [114]. Am häufigsten metastasiert das Mammakarzinom in die Hypophyse. Bis zu 28 % aller Hypophysenoperationspräparate von Patientinnen mit metastasierten Mammakarzinomen enthielten Metastasen [75]. Seltener sind Metastasen von Karzinomen der Prostata, der Lungen, des Magens und der Harnblase. Innerhalb der Hypophyse ist am häufigsten die Kapsel betroffen (85 %), gefolgt vom Hypophysenhinterlappen (62 %) und vom Vorderlappen (31 %) [151].

### Sarkome der Adenohypophyse

Sarkome wurden nach Bestrahlung der Hypophyse wegen eines Adenoms beschrieben. Die Strahlendosen betrugen zwischen 4000 und 11.000 rad. Die Bestrahlung lag zwischen 1,5 und 20 Jahren zurück. Unklar bleibt,

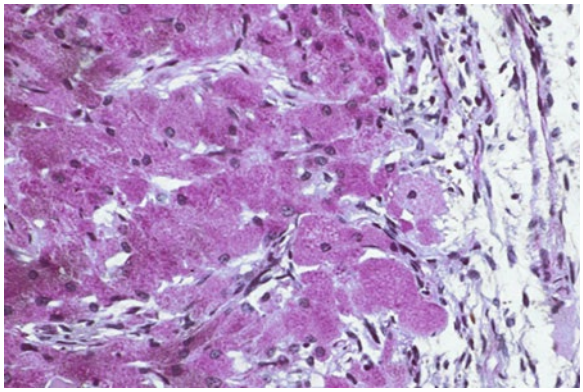


**Abb. 18.29** Granularzelltumor der Neurohypophyse (Spindelzelltumor vom granulären Typ). Große monomorphe Zellen mit PAS-positivem, granulärem Zytoplasma. Rechts erhaltene Neurohypophyse

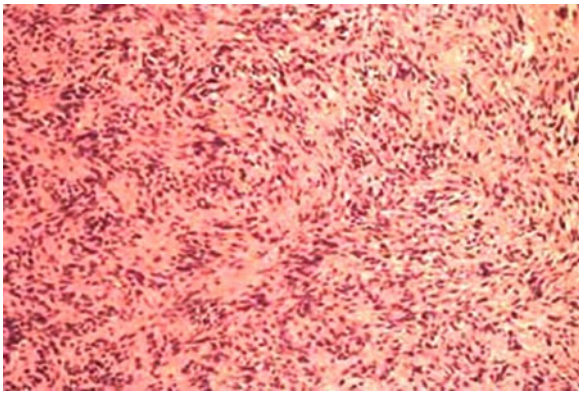


**Abb. 18.30** Pituizytom (Spindelzelltumor vom gewöhnlichen Typ): faszikuläres Muster, elongierte Zellen, spindelige, leicht chromatinverdichtete Kerne

warum in Hypophysen, die zur Behandlung eines Mammakarzinoms bestrahlt worden waren, keine Sarkome auftreten [137]. Vermutlich entstehen die Sarkome aus dem Tumorstroma. Sie entsprechen meistens Fibrosarkomen. Auch ein Hämangioendotheliom wurde beschrieben.

## Gutartige Tumoren der Neurohypophyse

### Granularzelltumor

Unter den sehr seltenen primären Tumoren der Neurohypophyse sind die Granularzelltumoren die relativ häufigsten. Sie können vom Hinterlappen und auch vom Hypophysenstiel ausgehen. Sie finden sich somit entweder intra- oder suprasellär. Sie sind meistens klein und dann schwer von den sog. Priesel-Knötchen zu unterscheiden. Über 1 cm im Durchmesser große Tumoren sind sehr selten. Symptomatische behandlungsbedürftige Tumoren haben Größen zwischen 1,5 und 6 cm [33]. Mikroskopisch [99, 137] zeigen sie einen größtenteils medullären Bau oder angedeutet wirbelige Verbände (Abb. 18.29). Die Zellen sind bis 40 µm groß, granulär azidophil und feinschollig PAS-positiv. Immunhistochemisch exprimieren die Tumoren TTF-1 [102], S100, NSE, Leu 7 und das basische Myelinprotein [99]. Elektronenmikroskopische Untersuchungen [167] zeigten eine Ähnlichkeit mit Schwann-Zellen. Sie leiten sich wohl von den Pituizyten der Neurohypophyse ab.

### Pituizytom/Spindelzellonkozytom

Als Pituizytom wurde ein Tumor der Neurohypophyse 2007 in die WHO-Klassifikation der Hirntumoren aufgenommen [135], der aus Bündeln von Zellen mit zarten eosinophilen Fortsätzen um die Gefäße herum aufgebaut ist (Abb. 18.30). Die Kerne sind spindelig, die Nukleolen klein. Pseudopapilläre Muster kommen vor, Rosettenstrukturen fehlen ebenso wie Rosenthal-Fasern. Der Tumor exprimiert immer TTF-1 [102], S100-Protein, zumeist GFAP, CD44, CD56 und Vimentin sowie TTF-1 [86] und ist negativ für Keratin, Aktin, Desmin, Synaptophysin und Neurofilament [24, 69]. Epitheliales Membranantigen und CD 99 können fokal positiv sein [83]. Die Mib-1-Markierungsrate beträgt bis 2 % [24]. Elektronenmikroskopisch enthalten die Tumorzellen Intermediärfilamente, die an die Interzellularbrücken angelagert sind. Basalmembransubstanzen werden reichlich gebildet [83]. Während einige Autoren eine gliale Abstammung annehmen [24], gehen andere von einer Herkunft aus Ependymzellen [175] oder von den sternförmigen Follikelzellen der Adenohypophyse [31] aus.

Der Tumor ist gutartig, kann bei unvollständiger Entfernung aber rezidivieren [24].

Klinisch und radiologisch zeigt sich der Tumor als intra- oder supraselläre Raumforderung, die auch zystisch sein kann.

Ob es sich bei dem Spindelzellonkozytom (s. Abb. 18.24) der Hypophyse um dieselbe Entität handelt, ist noch nicht gesichert [36, 86]. Neueste immunhistochemische Untersuchungen [102] haben zeigen können, dass Spindelzellonkozytome, Pituizytome und Granularzelltumoren der Neurohypophyse ein gleichartiges Markerverhalten zeigen und sich besonders von anderen Tumoren der Sellaregion durch ihre nukleäre TTF-1-Expression abgrenzen, so dass von einer einheitlichen Tumorentität, den Spindelzelltumoren der Hypophyse, ausgegangen wurde [102]. Das vormalige Pituizytom wurde als dessen gewöhnlicher Subtyp, das Spindelzellonkozytom als dessen onkozytärer Subtyp und der Granularzelltumor als dessen granulärer Subtyp bezeichnet [102].

## Metastasen in der Neurohypophyse

Sie sind doppelt so häufig wie in der Adenohypophyse und haben ein gleichartiges Primärtumorspektrum [151]. Klinisch können sie einen Diabetes insipidus erzeugen.

## Hypopituitarismus (Unterfunktion der Adenohypophyse)

Eine hypophysäre Unterfunktion kann alle Partialfunktionen der Adenohypophyse erfassen (Panhypopituitarismus) oder sich auf ein oder mehrere, aber nicht alle Funktionen beschränken (selektiver oder partieller Hypopituitarismus). Das Ursachenspektrum ist für alle Formen sehr variabel. Funktionell entscheidend ist, wie ausgedehnt und an welchen Stellen diese Läsionen entwickelt sind.

### Panhypopituitarismus

Zur Entstehung eines Panhypopituitarismus ist der Verlust von mehr als drei Vierteln des Parenchyms notwendig. Dies kann durch Nekrosen, Entzündungen oder durch Tumoren, insbesondere durch klinisch inaktive Hypophysenadenome (Tab. 18.6), erfolgen. Ein Panhypopituitarismus führt zu verschiedenen Symptomen, die sich aus den Ausfällen der einzelnen Hormone erklären, aber auch vom Alter, in dem die Schäden auftraten, abhängig sind. Im Kindesalter kommt es zum Wachstumsstillstand und zur Verhinderung einer sexuellen Reifung. Im Erwachsenenalter stehen die Erscheinungen der Nebennierenrinden- oder Schilddrüseninsuffizienz im Vordergrund. Lebensbedrohlich wird ein Panhypopituitarismus dann, wenn zusätzliche Erkrankungen, wie beispielsweise schwere Infekte auftreten, die einen Hormonmehrbedarf erfordern.

**Simmond-Krankheit [185].** Darunter wird eine Atrophie und Fibrose der Hypophyse – wahrscheinlich nach Nekrosen – verstanden, die zu einer Insuffizienz bei gleichzeitiger Kachexie führen.

**Sheehan-Syndrom [181].** Dieses Syndrom beruht auf einer Insuffizienz durch ausgedehnte Nekrosen nach postpartalen Schockzuständen (s. o.) Eine Kachexie liegt nicht vor.

**Tab. 18.6** Klinisch inaktive Hypophysenadenome und ihre Häufigkeit

| Adenom | Häufigkeit |
|---|---|
| Nullzelladenome | 36,7 % |
| FSH-/LH-Zelladenom | 52,6 % |
| Gering granuliertes Prolaktinzelladenom | 1,4 % |
| Dicht granuliertes STH-Zelladenom | 0,2 % |
| Gering granuliertes STH-Zelladenom | 0,9 % |
| Gemischtes STH-/Prolaktinzelladenom | 0,2 % |
| Azidophiles Stammzelladenom | 0,0 % |
| Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom | 1,5 % |
| Gering granuliertes ACTH-Zelladenom | 4,6 % |
| TSH-Zelladenom | 0,9 % |
| Plurihormonales Adenom | 1,0 % |
| Zusammen | 100 % |

### Selektiver oder partieller Hypopituitarismus

#### Ausfall des STH

Ein Ausfall oder eine starke Erniedrigung des STH kann angeboren oder erworben sein. Der genetische bzw. familiäre Mangel an STH kann durch eine Hypoplasie oder Aplasie der STH-Zellen [152], Mutationen des GHRH-Rezeptors, Mutationen der Gene für die Transkriptionsfaktoren pit-1 oder PROP-1, Mutationen des GH-1-Gens, das Syndrom des bioinaktiven STH oder schließlich durch eine genetisch fehlende Sensitivität des STH [2], die mit niedrigen IGF-1- und IGF-BP3-Spiegeln einhergeht (Laron-Syndrom), bedingt sein.

Der erworbene STH-Mangel teilt sich in die Formen mit strukturellen Veränderungen (Tumoren der Hypothalamus-Hypophysen-Region, Entzündungen, Traumata, Bestrahlungen, Nekrosen durch Asphyxie und anderes) und die Formen mit lediglich funktioneller Beeinträchtigung (primärer Hypothyreoidismus, Glukokortikoidexzess, „lazy pituitary syndrome“) [2]. Die klinischen Folgen des STH-Ausfalls sind im Kindesalter ein Wachstumsdefizit, im Erwachsenenalter eine Splanchnomikrie, einer Kleinheit der inneren Organe, Reduktion der Muskelmasse, Müdigkeit und Vermehrung des Fettgewebes.

## Ausfall des ACTH

Eine ACTH-Minderfunktion kann strukturell (a) oder funktionell (b) bedingt sein. Bei der strukturellen Form (a) liegen genetische bzw. familiäre Formen (aa) (Defekt des CRH-Rezeptors, Mutationen des POMC-Gens, Defekte der POMC-Verarbeitung, PROP-1-Gen-Mutationen, ACTH-Rezeptordefekte) oder erworbene Formen (ab) (Tumoren der Hypothalamus-Hypophysen-Region, Traumata, Entzündungen, Nekrosen) vor. Zu funktionellen Formen der ACTH-Minderfunktion (b) kommt es bei plötzlichem Abbruch einer Hochdosisglukokortikoidtherapie, unmittelbar nach chirurgischer Behandlung des Cushing-Syndroms und bei Megestrol-Therapie [2]. Die klinischen Folgen sind der hypophysäre Morbus Addison, der wegen des gleichzeitigen Ausfalls von MSH im Gegensatz zu dem primär adrenalen Morbus Addison als „weißer Morbus Addison" bezeichnet wird.

## Ausfall des TSH

Isolierte TSH-Ausfälle sind in strukturelle (a) und funktionelle (b) Formen zu gliedern. Die strukturellen Formen haben ebenfalls ihre Ursache in genetisch oder familiären Formen (aa) oder erworbenen (ab) Typen. Genetische oder familiär bedingt sind Mutationen des TRH-Rezeptors, des Pit-1-Gens, des PROP-1-Gens, des β-TSH-Gens oder des TSH-Rezeptors. Erworbene Formen (ab) haben wie üblich traumatische, entzündliche, degenerative, vaskuläre oder neoplastische Ursachen [2]. Funktionelle TSH-Ausfälle (b) können sich aus Behandlungen einer Hyperthyreose ergeben, nach Unterbrechung einer TSH-Therapie oder durch Dopamin-, Glukokortikoid- oder Somatostatingaben entwickeln [2]. Die klinische Folge dieses Ausfalls ist eine sekundäre Hypothyreose.

## Ausfall der Gonadotropine

Isolierte Gonadotropinmängel sind gleichfalls strukturell (a) oder funktionell (b) verursacht. Strukturelle Formen sind genetisch-familiärer (aa) oder erworbener (ab) Natur. Genetisch-familiäre Formen können ihre Ätiologie auf hypothalamischer Ebene (aaa) (Kallman-Gen-Defekt entsprechend dem Kallman-Syndrom, AHC-Gen-Defekt entsprechend dem kongenitalen adrenalen Hypoplasie-Syndrom und Leptin- bzw. Leptin-Rezeptor-Defekte) oder auf hypophysärer Ebene (aab) besitzen (GnRH-Rezeptor-Defekte, PROP-1-Gen-Defekt, β-FSH-Defekt, β-LH-Defekt). Erworbene Formen (ab) sind wie üblich durch traumatische, entzündliche, degenerative, vaskuläre oder tumoröse Schäden verursacht [2].

Die funktionellen Typen (b) haben ihre Ursache im exzessiven körperlichen Training, Fehlernährungen, Anabolikagaben, chronischen oder anderen schweren Erkrankungen, Hyperprolaktinämie, Hypothyreosen, Hyperandrogenismus, chronischer Glukokortikoidtherapie oder lang dauernder Gabe von GnRH-Agonisten [2].

Die klinische Folge des Gonadotropinausfalls (hypogonadotroper Hypogonadodismus) im Kindesalter ist eine nicht eintretende Pubertät. Männer bekommen einen eunuchoiden Habitus. Mädchen werden hochwüchsig; Mammae, Pubes und Sexualbehaarung entwickeln sich mangelhaft. Bei erworbenem Hypogonadismus bleibt der äußere Habitus unverändert. Die Pubes- und Axillarbehaarung und die Muskulatur können aber ebenso wie die Libido und die Potenz schwinden.

## Unterfunktion der Neurohypophyse

Ein Ausfall des Vasopressins bedingt einen hypothalamisch-neurohypophysären Diabetes insipidus. Demgegenüber besteht bei einem nephrogenen Diabetes insipidus eine primäre Nierenschädigung, die dazu führt, dass das regelhaft vorhandene Vasopressin seine Wirkung an der Niere nicht entfalten kann.

Die Ursachen des hypothalamisch-neurohypophysären Diabetes insipidus sind vielfältig (s. folgende Übersicht). Bei einem Teil der hereditären Fälle konnte eine verminderte Zahl von vasopressinhaltigen Neuronen festgestellt werden. Von den erworbenen Fällen sind die meisten neoplastischer, traumatischer oder operativer Natur, wobei entweder die Produktion des Vasopressins im Nucleus supraopticus, sein Transport im Hypophysenstiel oder seine Speicherung im Hinterlappen geschädigt sind. Die idiopathische Form zeigt keine anatomische Veränderung.

Die klinische Folge des Vasopressinausfalls ist eine stark erhöhte Urinausscheidung von z. T. über 10 Litern täglich, die zu einer Polydipsie oder andernfalls zur Exsikkose, Fieber, Delir und Kollaps führt.

**Ursachen des hypothalamisch-neurohypophysären Diabetes insipidus**

- Hereditär
  - X-chromosomal-rezessiv
  - Autosomal-dominant
- Erworben
  - Tumoren (Hirntumoren, Metastasen, Lymphome, Leukämien)
  - Trauma

  - Neurochirurgische Eingriffe in der Sellaregion oder am Hypothalamus
  - Granulomatosen
  - Enzephalitis
  - Meningitis
- Idiopathisch (ca. 25 % der Fälle)

## Hyperpituitarismus (Überfunktion der Adenohypophyse)

Unter den Überfunktionssyndromen der Adenohypophyse gibt es die primären Formen (primärer Hyperpituitarismus), bei denen die Ursache in der Hypophyse oder im Hypothalamus zu suchen ist, und die sekundäre Formen (sekundärer Hyperpituitarismus), bei denen die Hypophyse auf Veränderungen im Stoffwechsel mit einer hormonalen Mehrleistung reagiert. Außerdem sind monohormonale von plurihormonalen Überfunktionen zu unterscheiden.

## Akromegalie – Gigantismus

Etwa jeder 10.000. stationäre Kranke in internen Kliniken leidet an einer Akromegalie. Das 3. und 4. Lebensjahrzehnt gilt als das häufigste Erkrankungsalter. Eine Geschlechtsbevorzugung besteht nicht. Ein STH-Überschuss führt vor Abschluss des Körperwachstums zu einem Gigantismus und im Erwachsenenalter zu einer Akromegalie. Ursache der STH-Überfunktion ist in den weitaus meisten Fällen ein STH-bildendes Hypophysenadenom (s. Übersicht).

**Ursachen der Akromegalie [144]**
- STH-bildende Hypophysenadenome zusammen (99 %)
  - dicht granulierte STH-Zelladenome (33 %)
  - gering granulierte STH-Zelladenome (26 %)
  - gemischte STH-Prolaktinzelladenome (24 %)
  - mammosomatotrope Adenome (5 %)
  - azidophile Stammzelladenome (0,5 %)
  - plurihormonale Adenome Typ I (10 %)
- GHRH-bildendes intraselläres Gangliozytom mit STH-bildendem Adenom (0,5 %)
- STH-bildendes Hypophysenkarzinom (<0,5 %)
- Extrakranielle neuroendokrine GHRH-Tumoren (z. B. im Pankreas oder der Lunge) mit hypophysärer STH-Zellhyperplasie (<0,5 %)
- Extrakranielle neuroendokrine Karzinome mit STH-Bildung (z. B. in der Lunge) (<0,5 %)

In etwa 0,5 % aller Fälle liegt zusammen mit einem gering granulierten STH-Zelladenom oder einem gering granulierten gemischten STH-Prolaktinzelladenom der Hypophyse ein intraselläres GHRH-bildendes Gangliozytom vor [82]. Gangliozytome umgeben haubenartig das Adenom, sind aber feingeweblich unscharf vom Adenom abgegrenzt. Mischdifferenzierte Zellen können vorkommen.

Noch seltener sind die GHRH-bildenden Tumoren des Duodenums, des Jejunums, des Pankreas oder der Lunge [161], die durch ihre Hormonsekretion in der Hypophyse eine STH-Zellhyperplasie auslösen, die ihrerseits zur Akromegalie führt. Diese Hyperplasien gehen nicht in STH-Zelladenome über. STH-bildende extrakranielle Karzinome sind Raritäten und als Einzelkasuistiken beschrieben. Sie stellen Bronchialkarzinome, Mammakarzinome, Magenkarzinome oder gut differenzierte neuroendokrine Karzinome des Duodenums dar [161].

Folgen der STH-Überproduktion sind eine Vergrößerung der Akren oder des Körperwachstums, oft Kopfschmerzen, Mensesanomalien oder Amenorrhoe, Erhöhungen des Grundumsatzes, Weichteilschwellungen und Polyneuropathien. Häufig ist auch ein Diabetes mellitus vorhanden. Da viele STH-sezerniernde Hypophysentumoren auch Prolaktin bilden, tritt neben der Akromegalie häufig auch eine Hyperprolaktinämie in Erscheinung. Die gelegentlich gleichfalls gebildeten Gonadotropine führen dagegen nicht zu zusätzlichen Symptomen.

## Hyperprolaktinämie

Die Hyperprolaktinämie stellt die häufigste hypophysäre Überfunktion dar. Es sind jedoch verlässliche epidemiologische Angaben zu ihrer Häufigkeit in der Bevölkerung nicht möglich, da viele dieser Tumoren sehr klein sind und ihre Symptome unentdeckt bleiben. Unter den sog. subklinischen autoptisch beobachteten Adenomen machen die prolaktinbildenden Adenome 39 % aus. Daraus ist zu errechnen, dass etwa 4 % aller Verstorbenen ein prolaktinbildendes Adenom besitzen [143].

**Ätiologie und Pathogenese.** Das Ursachenspektrum einer Hyperprolaktinämie ist außerordentlich vielfältig (s. auch Übersicht).
- *Primäre Hyperprolaktinämie:* Hier erfolgt die Prolaktinbildung durch ein Hypophysenadenom. In 82 % handelt es sich um gering granulierte Prolaktinzelladenome, in 4 % um dicht granulierte Prolaktinzelladenome, in 3 % um azidophile Stammzelladenome und in 9 % um andersartige plurihormonale Adenome.

Zwischen 25 und 50 % der Patienten mit Akromegalie, 23 % der Patienten mit Morbus Cushing und 50 % mit Nelson-Syndrom zeigen erhöhte Prolaktinwerte, die bei der Akromegalie entweder durch eine Prolaktinsekretion aus dem Tumor oder durch eine sog. Begleithyperprolaktinämie bedingt sind (s. u.). Eine Differenzierung ist durch immunhistochemische Analyse des Adenoms meistens zweifelsfrei möglich.

Sehr seltene Fälle von „paraneoplastischer" Prolaktinsekretion durch Nieren- und Zervixkarzinome, Gonadoblastome und ovarielle Teratome wurden beschrieben [107].

- *Sekundäre oder Begleithyperprolaktinämie:* Die Bildungsstätte oder der Transportweg des Dopamins oder anderer prolaktininhibierender Faktoren von Hypothalamus zur Hypophyse können durch Tumoren, Verletzungen, Blutungen oder Entzündungen so geschädigt sein, dass die hemmenden Einflüsse auf die Prolaktinzellen entfallen und die Stimulation überwiegt. Man findet dann gelegentlich Prolaktin-Zellhyperplasien (Abb. 18.31). Der Schweregrad dieser Hyperprolaktinämieform ist meistens deutlich geringer als bei der primären Hyperprolaktinämie. Arzneimittel können zur Hyperprolaktinämie führen, indem sie die Dopaminrezeptoren blockieren, die prolaktininhibierenden Faktoren supprimieren oder die Noradrenalinaufnahme inhibieren [108]. Auch kann sie Folge einer erhöhten hypothalamischen Stimulation durch das Thyrotropin-Releasing-Hormon sein (s. Übersicht).

**Ursachen der isolierten Hyperprolaktinämie**

I. Primäre Hyperprolaktinämie (prolaktinbildende Tumoren)
- Prolaktinbildende Hypophysenadenome
  - Prolaktin-Zelladenome
  - Andere Adenome
- Ektope Prolaktinbildung

II. Sekundäre Hyperprolaktinämie bzw. Begleithyperprolaktinämie (Störung in der Wirkung hypothalamischer Hormone/Faktoren)
- Störung des Transports der Prolaktin-Inhibiting-Faktoren
  - Läsionen des Hypophysenstiels
  - Suprasellär wachsende Hypophysenadenome, Kraniopharyngeome oder sonstige Tumoren
  - Hypophysitis
- Störung der Bildung der Prolaktin-Inhibiting-Faktoren
  - Supraselläre Tumoren
  - Läsionen im Hypothalamus
- Medikamentöse Hemmung der Sekretion der Prolaktin-Inhibiting-Faktoren
  - Antihypertensiva: Alpha-Methyldopa, Reserpin, Phenoxybenzamin, Phentolamin
  - Antiemetika: Metoclopramid
  - H2-Rezeptorantagonisten: Cimetidin, Ranitidin
  - Antidepressiva/Neuroleptika: Imipramin, Amitriptylin, Chlorpromazin, Haloperidol, Domperidon, Sulpirid
  - Hormone: Östrogene, Endorphine, Enkephaline, Substanz P
- Steigerung stimulierender hypothalamischer Aktivitäten
- TRH-Bildung bei primärer Hypothyreose

**Klinische Folgeerscheinungen.** Die Hyperprolaktinämie zieht eine Hemmung der Gonadotropine nach sich, wodurch es bei der Frau zur Amenorrhoe mit Sterilität kommt [67]. Zwischen 30 und 80 % der Frauen leiden dabei an einer Galaktorrhoe. Die Brustdrüse zeigt dann eine lobuläre Hyperplasie mit Gangektasien, ungleichmäßigen Sekretionserscheinungen und Galaktostase.

- *Chiari-Frommel-Syndrom* [32, 47, 108]: Bei ihm liegen eine Hyperprolaktinämie mit Galaktorrhoe und Amenorrhoe, die nach einer Geburt trotz Abstillens persistiert, und eine Erniedrigung der Gonadotropine im Urin vor.
- *Argonz-Ahumada-del-Castillo-Syndrom* [3, 4, 108]. Ihm liegt eine Hyperprolaktinämie mit Galaktorrhoe und Amenorrhoe ohne vorangegangene Geburt zugrunde, ohne dass ein Hypophysentumor klinisch nachweisbar ist.
- *Forbes-Hennemann-Griswald-Albright-Syndrom* [46, 108]. Dieses Syndrom ist in einem radiologisch nachweisbaren Hypophysentumor mit Hyperprolaktinämie, Galaktorrhoe und Amenorrhoe begründet.

Beim Mann führt die Hyperprolaktinämie zu Libidoverlust und Impotenz [67]. Das Sperma bleibt aber un-

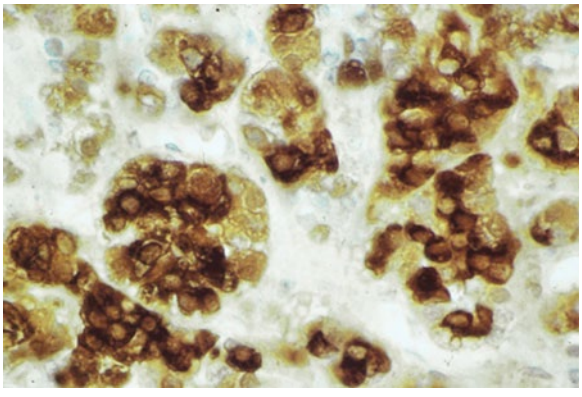


**Abb. 18.31** Prolaktinzellhyperplasie neben einem Kraniopharyngeom

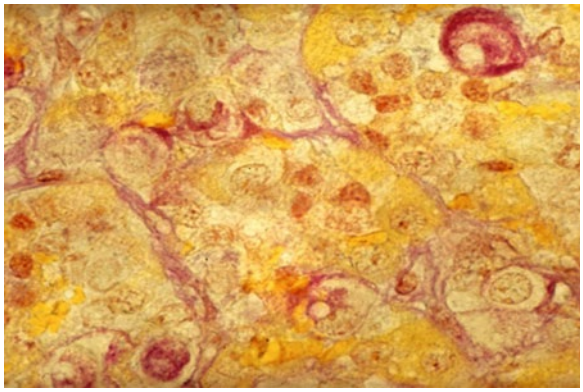


**Abb. 18.32** Hypophysenvorderlappen bei Cushing-Syndrom. Mehrere Crooke-Zellen mit PAS-positiver peripherer Granulierung, hyalinem intrazytoplasmatischen Ring und paranukleären Lysosomen. Alcianblau-PAS-Orange-G-Färbung

auffällig. Eine Galaktorrhoe ist beim Mann seltener als bei der Frau und nicht zwangsläufig mit einer Gynäkomastie verbunden.

## Morbus Cushing

Ursache der Cushing-Symptome ist der definitionsgemäß vorhandene Hyperkortisolismus. Dieser kann bei vermehrter ACTH-Bildung primär hypothalamisch-hypophysärer (68 %) oder paraneoplastischer (7 %) Natur, durch einen Nebennierenrindentumor primär adrenaler Ursache (25 %) [21] oder durch eine Therapie mit Glukokortikoiden hervorgerufen sein.

Beim hypothalamisch-hypophysär bedingten Cushing (sog. Morbus Cushing) liegt in über 90 % der Fälle ein ACTH-bildender Hypophysentumor vor. Früher angegebene niedrigere Adenomraten waren meistens dadurch bedingt, dass die oft sehr kleinen Adenome während des operativen Vorgehens verloren gingen und nicht histologisch gesichert werden konnten. Es handelt sich bei ihnen meistens um dicht granulierte ACTH-Zelladenome (61 %), etwas weniger häufig um gering granulierte ACTH-Zelladenome (37 %), selten um Crooke-Zelladenome (1 %) und um plurihormonale Adenome (1 %). Die paraadenomatöse Adenohypophyse zeigt in etwas überdurchschnittlichem Maße ACTH-Zellhyperplasien, die z. T. auch in das Adenom überzugehen scheinen und offensichtlich eine Adenomvorstufe darstellen. Zwangsläufig müssen auch Crooke-Zellen (Abb. 18.32) [38, 145] nachweisbar sein, die durch ihre ringförmige intrazytoplasmatische Hyalinisierung, ihre paranukleäre Vakuolisierung und ihre spärliche periphere Restgranulierung gekennzeichnet sind und supprimierte ACTH-Zellen darstellen. Crooke-Zellen treten aber auch bei allen anderen Fällen von Hyperkortisolismus, inklusive den therapeutisch induzierten auf. Ihr fehlender Nachweis ist mit einem klinisch relevanten Hyperkortisolismus nicht vereinbar.

## Nelson-Syndrom

Wenn Patienten wegen eines hypothalamisch-hypophysären Morbus Cushing mit Nebennierenrindenhyperplasie einer bilateralen Adrenalektomie unterzogen wurden und erst anschließend sich Symptome eines ACTH-bildenden Hypophysentumors mit Hyperpigmentierung der Haut entwickeln, so liegt ein Nelson-Syndrom vor [113]. Mit großer Wahrscheinlichkeit haben diese Hypophysenadenome bereits vor der Adrenalektomie bestanden und sind nach dem Eingriff wegen des völligen Wegfalls der ohnehin schon geringen Hemmwirkung durch das erhöhte Kortisol in ihrem Wachstum beschleunigt worden.

46 % dieser Adenome sind dicht granulierte ACTH-Zelladenome, 54 % gering granulierte ACTH-Zelladenome. Strukturell sind diese Adenome nur elektronenmikroskopisch durch ihren geringeren Gehalt an Zytofilamenten von den ACTH-bildenden Adenomen beim Morbus Cushing zu unterscheiden [128]. Da ein Hyperkortisolismus nicht mehr besteht, finden sich keine paratumorösen Crooke-Zellen.

Das Nelson-Syndrom geht wegen des gleichzeitig erhöhten MSH mit einer Hyperpigmentierung der Haut einher. Die übrigen endokrinen und neurologischen Symptome ergeben sich aus dem lokalen Tumorwachstum in der Sellaregion.

## Hypophysäre Hyperthyreose

Klinisch TSH-bildende Hypophysenadenome, machen zwischen 1,5 % [144] und 2,8 % [104] der operierten Hypophysentumoren aus. Bei ca. 20 % der Patienten besteht gleichzeitig eine Akromegalie [53]. Etwa 90 % der TSH-Zelladenome mit klinisch nachweisbarer TSH-Bildung führen zu einer Hyperthyreose [53]. Bei ihnen spricht die Schilddrüse auf das Tumor-TSH nicht an (TSH-Resistenz-Syndrom) [162].

## Primäre Überfunktion der Gonadotropine

Gonadotropin-produzierende Hypophysenadenome sind immunhistochemisch und strukturell gesichert und sehr häufig (24 %) in Kollektiven operierter Adenome [144]. Sie sind fast immer klinisch inaktiv. Der

klinische Nachweis von grenzwertig erhöhten FSH ist häufig. Deutlich erhöhte Gonadotropine sind selten [186]. Erhöhte Testosteronwerte wurden bei solchen Fällen beschrieben [186].

## Plurihormonale Überfunktionssyndrome

Das gemeinsame Vorkommen von FSH und LH oder von diesen Gonadotropinen und ihrer α-Untereinheit oder von TSH und α-Untereinheit in einem Adenom gilt nicht als Plurihormonalität. Ebenso sind die bihormonalen Adenome für STH und Prolaktin als Ursache für die häufige Kombination einer Akromegalie und einer Hyperprolaktinämie keine plurihormonalen Adenome. Ihre Häufigkeit liegt im Adenomkollektiv bei 6 % [144]. Sie setzen sich zusammen aus gemischten STH-Prolaktin-Zelladenomen (4,7 %), mammosomatotropen Adenomen (1 %) und azidophilen Stammzelladenomen (0,2 %). Echte plurihormonale Adenome machen im operativen Kollektiv etwa 1,5 % der Fälle aus [144]. Sie erklären das Auftreten kombinierter Überfunktionssyndrome. Prolaktin, TSH oder auch die Gonadotropine können bei anderen Überfunktionssyndromen zusätzlich erhöht sein. Seltener sind Kombinationen mit ACTH und davon besonders selten eine Kombination von STH und ACTH.

## Sekundärer Hyperpituitarismus

Allgemeine Stoffwechselstörungen und Ausfälle der Schilddrüse, der Nebennierenrinde oder der Gonaden ziehen einen regulativen Hyperpituitarismus nach sich, der in Hyperplasien des jeweils betroffenen Zelltyps zum Ausdruck kommen kann (s. o.). Bei langjähriger, unbehandelter Hypothyreose ist das Auftreten hyperplasiogener TSH-bildender Hypophysenadenome beschrieben [174]. Noch seltener gehen die ACTH-Zellhyperplasien beim langjährigen unbehandelten adrenalen Morbus Addison in ein ACTH-bildendes Adenom über [172].

Drei Zelltypen bieten strukturelle Änderungen bei einer regulativen Überstimulation:

- Die ACTH-Zellen bilden sich in sog. Crooke-Russel-Zellen [39, 137] um, die ein verbreitertes Zytoplasma, weniger Granula und vergrößerte chromatinarme Kerne besitzen.
- Die TSH-Zellen wandeln sich in Thyreoidektomiezellen um, die durch ein verbreitertes Zytoplasma und Vakuolisierungen gekennzeichnet sind [137, 174].
- Die Gonadotropinzellen werden zu Kastrationszellen, die ein stark verbreitertes vakuolisiertes Zytoplasma zu erkennen geben [137].



# Überfunktion der Neurohypophyse

## Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

Eine ungeregelte erhöhte Sekretion des antidiuretischen Hormons (ADH) bzw. Vasopressins ist für dieses Syndrom verantwortlich, das nach seinen Erstbeschreibern auch Schwartz-Bartter-Syndrom [178, 179] genannt wird. Die Ursachen sind in folgender Übersicht zusammengefasst. Verschiedene zerebrale und hypophysäre [85] Läsionen können das ADH abnorm stimulieren. In vielen Fällen ist aber auch kein morphologisches Substrat dafür vorhanden (z. B. bei Psychosen). Eine Stimulation der Barorezeptoren im Sinus caroticus, z. B. bei pulmonalen Erkrankungen, führt zur Steigerung der ADH-Sekretion. Ektope ADH-Sekretionen durch Bronchialkarzinome, Thymustumoren und anderen malignen Geschwülsten sind häufiger beschrieben [55]. Schließlich können auch Medikamente durch eine Stimulation der ADH-Sekretion oder eine Potenzierung der ADH-Wirkung das Syndrom hervorrufen.

Verlässliche Angaben über die Häufigkeit des SIADH sind nicht erhältlich. Es ist zu vermuten, dass das Syndrom viel häufiger ist als es diagnostiziert wird. Das mag daran liegen, dass die eigentliche Grundkrankheit meistens im Vordergrund des klinischen Interesses steht.

Das erhöhte ADH führt zur Hyponatriämie mit hypotoner Hypervolämie, zur Hypernatriurie mit hypertonem Urin und schließlich zur sog. Wasservergiftung, die sich durch Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Somnolenz, Reflexverlust und generalisierte Krampfanfälle zu erkennen gibt. Blutdruck und Turgor bleiben unverändert [179].

**Ursachen des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)**

- Abnorme Stimulation des antidiuretischen Hormons
  - Bei intrakraniellen Raumforderungen (Hirntumoren, Hypophysentumoren, subarachnoidale Blutungen, subdurales Hämatom)
  - Bei Entzündungen (Meningitis, Herpes-simplex-Enzephalitis, Hirnabszess)
  - Bei psychiatrischen Erkrankungen und Stresszuständen (Psychosen, Operationen)
  - Sonstige Ursachen (Hirngefäßthrombosen, Guillain-Barré-Syndrom, akute intermittierende Porphyrie mit Enzephalopathie)
- Stimulation der Barorezeptoren
  - Bei pulmonalen Erkrankungen (Lungentuberkulose, Lungenabszesse, Pneumonien)
  - Bei intrathorakalen Tumoren

- Ektopische Bildung des antidiuretischen Hormons
  - Kleinzelliges neuroendokrines Bronchialkarzinom oder Bronchuskarzinoid
  - Pankreaskarzinom
  - Duodenalkarzinom
  - Thymom
- Medikamente (trizyklische Antidepressiva, Phenothiazine, Vincristin)

## Literatur


1. Abbass SAA, Asa SL, Ezzat S (1997) Altered expression of fibroblast growth factor receptors in human pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 82:1160–1166
2. Abboud CF (2002) Anterior pituitary failure. In: Melmed S (Hrsg) The pituitary. Blackwell Science, London, S 349–404
3. Ahumada JG, del Castillo EB (1932) Sobre un caso de amenorrea y galactorrea. Bol Soc Obstet Gynecol 11:64–66
4. Argonz J, del Castillo EB (1953) A syndrome characterized by estrogen insufficiency and decreased urinary gonadotropin. J Clin Endocrinol Metab 13:79–87
5. Asa SL (1998) Tumors of the pituitary gland. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C.
6. Asa SL (2011) Pituitary adenomas. In: Silverberg SG, Gardner WA, Sobin LH (Hrsg) Tumors of the pituitary gland. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C., S 55–172
7. Asa SL (2011) The normal pituitary gland. In: Silverberg SG, Gardner WA, Sobin LH (Hrsg) Tumors of the pituitary gland. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C., S 1–40
8. Asa SL (2011) Tumors of the hypothalamus and neurohypophysis. In: Silverberg SG, Gardner WA, Sobin LH (Hrsg) Tumors of the pituitary gland. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C., S 181–206
9. Asa SL, Bamberger AM, Cao B, Wong M, Parker KL, Ezzat S (1996) The transcription activator steroidogenic factor-1 is preferentially expressed in the human pituitary gonadotroph. J Clin Endocrinol Metab 81:2165–2170
10. Asa SL, Ezzat S (2002) The pathogenesis of pituitary tumours. Nature Reviews Cancer 2:836–849
11. Asa SL, Kovacs K, Bilbao JM (1983) The pars tuberalis of the human pituitary. A histologic, immunohistochemical, ultrastructural and immunoelectron microscopic analysis. Virchows Arch A Pathol Anat Histopath 399:49–59
12. Asa SL, Kovacs K, Stefaneanu L, Horvath E, Billestrup N, Gonzalez-Manchon C, Vale W (1992) Pituitary adenomas in mice transgenic for growth hormone – releasing hormone. Endocrinology 131:2083–2089
13. Asa SL, Kovacs K, Tindall GT, Barrow DL, Horvath E, Vecsei P (1984) Cushing's disease associated with an intrasellar gangliocytoma producing corticotropin-releasing factor. Ann Intern Med 101:789–793
14. Asa SL, Puy LA, Lew AM, Sundmark VC, Elsholtz HP (1993) Cell type-specific expression of the pituitary transcription activator pit-1 in the human pituitary and pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 77:1275–1280
15. Asa SL, Somers K, Ezzat S (1998) The MEN-1 gene is rarely down-regulated in pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 83:3210–3212
16. Atherton F, Newman CPS, Casemore DP (1995) An outbreak of waterborne cryptosporidiosis associated with a public water supply in the UK. Epidemiol Infect 115:123–131
17. Bamberger CM, Fehn M, Bamberger AM, Lüdecke DK, Beil FU, Saeger W, Schulte HM (1999) Reduced expression levels of the cell-cycle inhibitor p27(Kip1) in human pituitary adenomas. Eur J Endocrin 140:250–255
18. Bello MJ, de Campos JM, Kusak ME, Vaquero J, Sarasa JL, Rey JA (2001) Chromosomal abnormalities in pituitary adenomas. Cancer Genet Cytogenet 124:76–79
19. Bensing S, Fetissov SO, Mulder J, Perheentupa J, Gustafsson J, Husebye ES, Oscarson M, Ekwall O, Crock PA, Hoekfelt T, Hulting AL, Kaempe O (2007) Pituitary autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. Proc Natl Acad Sci USA 104:949–954
20. Bergeron C, Kovacs K (1978) Pituitary siderosis; a histologic, immunocytologic and ultrastructural study. Amer J Pathol 93:295–309
21. Bertagna X, Raux-Demay MC, Guilhaume B, Girard F, Luton JP (2002) Cushing's disease. In: Melmed S (Hrsg) The pituitary. Blackwell Science, London, S 496–560
22. Bertherat J, Chanson P, Montminy M (1995) The cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-responsive factor CREB is consecutively activated in human somatotroph adenomas. Mol Endocrinol 9:777–783
23. Boikos S, Stratakis CA (2006) Pituitary pathology in patients with Carney complex: growth hormone producing hyperplasia or tumors and their association with other abnormalities. Pituitary 9:203–209
24. Brat DJ, Scheithauer BW, Staugaitis SM, Holtzman RNN, Morgello S, Burger PC (2000) Pituicytoma: a distinctive low-grade glioma of the neurohypophysis. Amer J Surg Pathol 24:362–368
25. Braunstein GD (2002) The hypothalamus. In: Melmed S (Hrsg) The pituitary. Blackwell Science, London, S 317–348

26. Brue T, Vallette S, Pellegrini-Bouiller I, Enjalbert A (1997) Les déficits anté-hypophysaires associés congénitaux. Une approche de l'ontogenèse hypophysaire. Ann Endocrinol (Paris) 58:436–450
27. Brzana JA, Yedinak CG, Delashaw JB, Gultelkin HS, Cook D, Fleseriu M (2012) Discordant growth hormone and IGF-1 levels post pituitary surgery in patients with acromegaly naive to medical therapy and radiation: what to follow, GH or IGF-1 values? Pituitary 15:562–570
28. Buslei R, Nolde M, Hofmann B, Meissner S, Eyupoglu IY, Siebzehnrubl F, Hahnen E, Kreutzer J, Fahlbusch R (2005) Common mutations of beta-catenin in adamantinomatous craniopharyngiomas but not in other tumours originating from the sellar region. Acta Neuropathologica 109:589–597
29. Buurman H, Saeger W (2006) Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlation to clinical data. Europ J Endocrin 154:753–758
30. Cai WY, Alexander JM, Hedley-Whyte ET, Scheithauer BW, Jameson JL, Zervas NT, Klibanski A (1994) Ras mutations in human prolactinomas and pituitary carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 78:89–93
31. Cenacchi G, Giovenali P, Castrioto C, Giangaspero F (2001) Pituicytoma: Ultrastructural evidence of a possible origin from Folliculo-Stellate cells of the adenohypophysis. Ultrastruct Pathol 25:309–312
32. Chiari JBVL, Braun C, Späth J (1855) Klinik der Geburthilfe und Gynäkologie. Enke, Erlangen, S 371–372
33. Cohen-Gadol AA, Pichelmann MA, Link MJ, Scheithauer BW, Krecke KN, Young WF, Hardy J, Giannini C (2003) Granular cell tumor of the sellar and suprasellar region: Clinicopathologic study of 11 cases and literature review. Mayo Clin Proc 78:567–573
34. Coons SW, Estrada SI, Gamez R, White WL (2005) Cytokeratin CK 7 and CK 20 expression in pituitary adenomas. Endocr Pathol 16:201–210
35. Corbetta S, Ballare E, Mantovani G, Lania A, Losa M, di BAM, Spada A (2001) Somatostatin receptor subtype 2 and 5 in human GH- secreting pituitary adenomas: analysis of gene sequence and mRNA expression. Eur J Clin Invest 31:208–214
36. Covington MF, Chin SS, Osborn AG (2011) Pituicytoma, Spindle Cell Oncocytoma, and Granular Cell Tumor: Clarification and Meta-Analysis of the World Literature since 1893. Am J Neuroradiol 32:2067–2072
37. Crock PA (1998) Cytosolic autoantigens in lymphocytic hypophysitis. J Clin Endocrinol Metabolism 83:609–618
38. Crooke AC (1935) A change in the basophil cells of the pituitary gland common to conditions which wxhibit the syndrome attributed to basophil adenoma. J Pathol Bacteriol 41:339–349
39. Crooke AC, Russell DS (1935) The pituitary gland in Addison's disease. J Pathol Bacteriol 40:255–283
40. Deodhare SS, Bilbao JM, Kovacs K, Horvath E, Nomikos P, Buchfelder M, Reschke K, Lehnert H (1999) Xanthomatous hypophysitis: A novel entity of obscure etiology. Endocr Pathol 10:237–241
41. Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, Fleseriu M (2010) Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. Pituitary 13:29–38
42. Ernestus R-I (2002) Operative Behandlung von Hypophysentumoren. In: Jockenhövel F (Hrsg) Erkrankungen von Hypophyse und Hypothalamus. Uni-Med, Berlin, S 196–211
43. Ezzat S (2001) The role of hormones, growth factors and their receptors in pituitary tumorigenesis. Brain Pathol 11:356–370
44. Fehn M, Bettendorf M, Lüdecke DK, Sommer C, Saeger W (1999) Lymphocytic hypophysitis masking a suprasellar germinoma in a 12 year old girl – a case report. Pituitary 1:303–307
45. Folkerth RD, Price DL, Schwartz M, Black PM, Degirolami U (1998) Xanthomatous hypophysitis. Am J Surg Pathol 22:736–741
46. Forbes AP, Hennemann PH, Griswald GC, Albright F (1954) Syndrome characterized by galactorrea, amenorrhea and low urinary FSH: comparison with acromegaly and normal lactation. J Clin Endocrinol Metab 14:265–271
47. Frommel R (1882) Über puerperale Atrophie des Uterus. Zsch Geburtsh Gynäkol 7:305–314
48. Gaffey TA, Scheithauer BW, Lloyd RV, Burger PC, Robbins P, Fereidooni F, Horvath E, Kovacs K, Kuroki T, Young WF, Sebo TJ, Riehle DL, Belzberg AJ (2002) Corticotroph carcinoma of the pituitary: a clinicopathological study. J Neurosurg 96:352–360
49. Gartman JJJr, Powers SK, Fortune M (1989) Pseudotumor of the sellar and parasellar areas. Neurosurgery 24:896–901
50. George DH, Scheithauer BW, Kovacs K, Horvath E, Young WF, Lloyd RV, Meyer FB (2003) Crooke's cell adenoma of the pituitary – An aggressive variant of corticotroph adenoma. Amer J Surg Pathol 27:1330–1336
51. George DH, Scheithauer BW, Kovacs K, Horvath E, Young WF, Lloyd RV, Meyer FB (2003) Crooke's cell adenoma of the pituitary – An aggressive variant of corticotroph adenoma. American Journal of Surgical Pathology 27:1330–1336
52. Gold E (1981) Epidemiology of pituitary adenomas. Epidemiol Rev 3:163–183
53. Greenman Y, Melmed S (2002) Thyrotropin-secreting pituitary tumors. In: Melmed S (Hrsg) The pituitary. Blackwell Science, London, S 561–574
54. Hardy J (1973) Transsphenoidal surgery of hypersecreting pituitary tumors. In: Kohler PO, Ross GT (Hrsg) Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Excerpta Medica, Amsterdam, S 179–194

55. Heitz PU, Staub JJ (1981) Paraneoplastische endokrine Syndrome. In: Doerr W, Seifert G (Hrsg) Pathologie der endokrine Organe, Teil 2. Springer, Berlin, S 1205–1272
56. Hori M, Makita N, Andoh T, Takiyama H, Yajima Y, Sakatani T, Fukumoto S, Iiri T, Fujita T (2010) Long-term clinical course of IgG4-related systemic disease accompanied by hypophysitis. Endocrine J 57:485–492
57. Horvath E, Kovacs K (1991) The adenohypophysis. In: Kovacs KASL (Hrsg) Functional endocrine pathology. Blackwell Scientific, London, S 245–282
58. Horvath E, Kovacs K (2002) Folliculo-stellate cells of the human pituitary: A type of adult stem cell? Ultrastruct Pathol 26:219–228
59. Horvath E, Kovacs K, Smyth HS, Cusimano M, Singer W (2005) Silent adenoma subtype 3 of the pituitary - Immunohistochemical and ultrastructural classification: A review of 29 cases. Ultrastruct Pathol 29:511–524
60. Horvath E, Lloyd RV, Kovacs K (1990) Propylthiouracyl-induced hypothyroidism results in reversible transdifferentiation of somatotrophs into thyroidectomy cells. A morphologic study of the rat pituitary including immunoelectron microscopy. Lab Invest 63:511–520
61. Hui KS, Williams JC, Borit A, Rosenberg HS (1975) The endocrine glands in Pompe's disease. Arch Pathol Lab Med 109:921–925
62. Husain N, Husain M, Rao P (2008) Pituitary tuberculosis mimicking idiopathic granulomatous hypophysitis. Pituitary 11:313–315
63. Inoue T, Matsushima T, Fukui M, Iwaki T, Takeshita I, Kuromatsu C (1988) Immunohistochemical study of intracranial cysts. Neurosurgery 23:576–581
64. Janzer RC, Burger PC, Giangaspero F, Paulus W, Warzok RW, Vogelgesang S, Feiden W, Shuangshoti S (2000) Tumours of the sellar region. In: Kleihues P, Cavenee WK (Hrsg) Pathology and genetics: Tumours of the nervous system. International Agency for Research and Cancer. IARC, Lyon, S 243–248
65. Jin L, Burguera B, Couce ME, Scheithauer BW, Lamsan J, Eberhardt NL, Kulig E, Lloyd RV (2001) Leptin and leptin receptor expression in normal and neoplastic human pituitary: evidence of a regulatory role for leptin on pituitary cell proliferation. J Clin Endocrinol Metab 84:2903–2911
66. Jin L, Tsumanuma I, Ruebel KH, Bayliss JM, Lloyd RV (2001) Analysis of homogeneous populations of anterior pituitary folliculostellate cells by laser capture microdissection and reverse transcription-polymerase chain reaction. Endocrinology 142:1703–1709
67. Jockenhövel F, Gerhards J, Weber MM (2002) Erkrankungen der Hypophyse. In: Jockenhövel F (Hrsg) Erkrankungen von Hypophyse und Hypothalamus. UniMed, Bremen, S 68–171
68. Kasper M, Stosiek P, van Muijen GN, Moll R (1989) Cell type heterogeneity of intermediate filament expression in epithelia of the human pituitary gland. Histochem 93:93–103
69. Katsuta T, Inoue T, Nakagaki H, Takeshita M, Morimoto K, Iwaki T (2003) Distinctions between pituicytoma and ordinary pilocytic astrocytoma – Case report. J Neurosurg 98:404–406
70. Kim JE, Kim JH, Kim OL, Paek SH, Kim DG, Chi JG, Jung HW (2004) Surgical treatment of symptomatic Rathke cleft cysts: clinical features and results with special attention to recurrence. J Neurosurg 100:33–40
71. Kim K, Arai K, Sanno N, Osamura RY, Teramoto A, Shibasaki T (2001) Ghrelin and growth hormone (GH) secretagogue receptor (GHSR) mRNA expression in human pituitary adenomas. Clin Endorin 54:759–768
72. Kim K, Sanno N, Arai K, Takano K, Yasufuku-Takano J, Teramoto A, Shibasaki T (2003) Ghrelin mRNA and GH secretagogue receptor mRNA in human GH-producing pituitary adenomas is affected by mutations in the alpha subunit of G protein. Clin Endorin 59:630–636
73. Kirsch M, Morz M, Pinzer T, Schackert HK, Schackert G (2009) Frequent Loss of the CDKN2C (p18(INK4c)) Gene Product in Pituitary Adenomas. Genes Chromosomes & Cancer 48:143–154
74. Klatt EC, Nichols L, Noguchi TT (1994) Evolving trends revealed by autopsies of patients with the acquired immunodeficiency syndrome. 565 autopsies in adults with the acquired immunodeficiency syndrome, Los Angeles,Calif, 1992- 1993. Arch Pathol Lab Med 118:884–890
75. Kovacs K (1972) Metastatic cancer of the pituitary gland. Oncology 27:533–542
76. Kovacs K, Giannini C, Scheithauer BW, Stefaneanu L, Lloyd RV, Horvath E (1997) Pituitary change in ataxia-teleangiectasia syndrome: an immunocytochemical, in situ hybridization, and DNA cytometric study of three cases. Endocr Pathol 8:195–203
77. Kovacs K, Horvath E (1986) Tumors of the pituitary gland. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C.
78. Kovacs K, Horvath E, Thorner MO, Rogol AD (1984) Mammosomatotroph hyperplasia associated with acromegaly and hyperprolactinemia in a patient with the McCune-Albright syndrome; a histologic, imunocytologic and ultrastructural study of the surgically-removed adenohypophysis. Virchows Arch A Pathol Anat Histopath 403:77–86
79. Kraus EJ (1926) Die Hypophyse Drüsen mit innerer Sekretion. Springer, Berlin, S 810–950
80. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MBS, Laws ER (2001) Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: An outcome study using modern remission criteria. J Clin Endocrinol Metab 86:4072–4077
81. Kurosaki M, Saeger W, Lüdecke DK (2001) Immunohistochemical localization of cytokeratins in craniopharyngioma. acta neurochir (Wien) 143:147–151
82. Kurosaki M, Watanabe T, Saeger W, Lüdecke DK (2002) Intrasellar gangliocytomas associated with acromegaly. Brain Tum Pathol 19:63–67

83. Kwon MJ, Suh YL (2011) Pituicytoma with unusual histological features. Pathol Inter 61:598–602
84. Landolt AM, Heitz PU (1986) Alpha-subunit-producing pituitary adenomas. Immunocytochemical and ultrastructural studies. Virchows Arch A Pathol Anat Histopath 409:417–431
85. Lederbogen S, Windeck R, Rauhut F, Benker G (1988) Das Syndrom der inappropriaten Sekretion von ADH (SIADH) bei Hypophysentumoren. Med Klin 83:307–308
86. Lee EB, Tihan T, Scheithauer BW, Zhang PJ, Gonatas NK (2009) Thyroid Transcription Factor 1 Expression in Sellar Tumors: A Histogenetic Marker? J Neuropath exper Neurol 68:482–488
87. Levy A, Lightman S (2003) Molecular defects in the pathogenesis of pituitary tumours. Frontiers in Neuroendocrinology 24:94–127
88. Liuzzi A, Tassi V, Pirro MT, Zingrillo M, Ghiggi MR, Chiodini I, Oppizzi G, Barberis M (1996) Nonfunctioning adenomas of the pituitary. Metab 45:80–82
89. Lloyd RV (1993) Surgical pathology of the pituitary gland. W.B.Saunders, Philadelphia
90. Lloyd RV, Douglas BR, Young WF Jr. (2002) Pituitary gland. In: de Lellis RA, LiVolsi VA (Hrsg) Endocrine diseases. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C., S 1–44
91. Lloyd RV, Kovacs K, Young WF Jr., Farrell WE, Asa SL, Trouillas J, Kontogeorgos G, Sano T, Scheithauer BW, Horvath E, Watson RE Jr., Lindell EP, Barkan AL, Saeger W, Nosé V, Osamura RY, Ezzat S, Yamada S, Roncaroli F, Lopes MBS, Ruibal VS (2004) Tumours of the pituitary. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU (Hrsg) Pathology and Genetics. Tumours of Endocrine Tumours. International Agency for Research and Cancer (IARC), Lyon, S 9–48
92. Losa M, Saeger W, Mortini P, Pandolfi C, Terreni MR, Taccagni G, Giovanelli M (2000) Acromegaly associated with a granular cell tumor of the neurohypophysis: a clinical and histological study – Case report. J Neurosurg 93:121–126
93. Lupi I, Broman KW, Tzou SC, Gutenberg A, Martino E, Caturegli P (2008) Novel autoantigens in autoimmune hypophysitis. Clin Endorin 69:269–278
94. Ma WB, Ikeda H, Yoshimoto T (2002) Clinicopathologic study of 123 cases of prolactin- secreting pituitary adenomas with special reference to multihormone production and clonality of the adenomas. Cancer 95:258–266
95. Marin F, Stefaneanu L, Kovacs K (1991) Folliculostellate cells of the pituitary. Endocr Pathol 2:180–192
96. Matsuno A, Teramoto A, Takekoshi S, Sanno N, Osamura RY, Kirino T (1995) HGH, PRL, and ACTH gene expression in clinically nonfunctioning adenomas detected with nonisotopic in situ hybridization method. Endocr Pathol 6:13–20
97. McCabe CJ, Boelaert K, Tannahill LA, Heaney AP, Stratford AL, Khaira JS, Hussain S, Sheppard MC, Franklyn JA, Gittoes NJL (2002) Vascular endothelial growth factor, its receptor KDR/Flk- 1, and pituitary tumor transforming gene in pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab 87:4238–4244
98. McCormick WF, Halmi NS (1970) The hypophysis in patients with coma depasse („respirator brain"). Am J Clin Pathol 54:374–383
99. McKeever PE, Blaivas M, Sima AAF (1993) Neoplasms of the sellar region. In: Lloyd RV (Hrsg) Surgical pathology of the pituitary gland. W.B. Saunders, Philadelphia, S 141–210
100. McLendon R, Tien RD (1989) Tumors and tumor-like lesions of maldevelopmental origin. In: Russell DS, Rubinstein LJ (Hrsg) Pathology of tumours of the nervous system. Edward Arnold, London, S 295–370
101. Mete OASL (2013) Therapeutic implications of accurate classification of pituitary adenomas. Semin Diagn Pathol 30:158–164
102. Mete O, Lopes MB, Asa SL (2013) Spindle cell oncocytomas and granular cell tumors of the pituitary are variants of pituicytoma. Amer J Surg Pathol 37:1694–1699
103. Mikami S, Kameyama K, Takahashi S, Yoshida K, Kawase T, Sano T, Mukai M (2008) Combined gangliocytoma and prolactinoma of the pituitary gland. Endocr Pathol 19:117–121
104. Mindermann T, Wilson CB (1993) Thyrotropin-producing pituitary adenomas. J Neurosurg 79:521–527
105. Minematsu T, Suzuki M, Sanno N, Takekoshi S, Teramoto A, Osamura RY (2006) PTTG overexpression is correlated with angiogenesis in human pituitary adenomas. Endocr Pathol 17:143–153
106. Missale C, Spano P (1998) Nerve growth factor in pituitary development and pituitary tumors. Front Neuroendocrinol 19:128–150
107. Molitch ME (2002) Prolactin. In: Melmed S (Hrsg) The pituitary. Blackwell Science, London, S 119–171
108. Molitch ME (2002) Prolactinoma. In: Melmed S (Hrsg) The pituitary. Blackwell Science, London, S 455–495
109. Mudd PA, Hohensee S, Lillehei KO, Kingdom TT, Kleinschmidt-de Masters BK (2012) Ectopic pituitary adenoma of the clivus presenting with apoplexy: case report and review of the Literature. Clin Neuropath 31:24–30
110. Morris DG, Musat M, Czirjak S, Hanzely Z, Lillington DM, Korbonits M, Grossman AB (2005) Differential gene expression in pituitary adenomas by oligonucleotide array analysis. Eur J Endocrin 153:143–151
111. Murakami M, Nishioka H, Izawa H, Ikeda Y, Haraoka J (2008) Granulomatous hypophysistis associated with Rathke's cleft cyst: A case report. Minimally Invasive Neurosurgery 51:169–172

112. Nagashima AC, Giacomini D, Castro CP, Pereda MP, Renner U, Stalla GK, Arzt E (2003) Transcriptional regulation of interleukin-6 in pituitary folliculo-stellate TtT/GF cells. Mol Cell Endocrinol 201:47–56
113. Nelson DH, Meakin JW, Dealy JW, Matson DD, Emerson K, Thorn GW (1958) ACTH producing tumor of the pituitary gland. New Engl J Med 259:161–164
114. Nowak M, Rebuffat P, Andreis PG, Nowak KW, Nussdorfer GG, Malendowicz LK (1997) Dose-dependent biphasic efect of glucagon on aldosterone secretion in rats: in vitro and in vivo studies. Med Sci Res 24:795–796
115. Nussbaum CE, Okawara SH, Jacobs LS (1991) Lymphocytic hypophysitis with involvement of the cavernous sinus and hypothalamus. Neurosurgery 28:440–444
116. Ogawa A, Sugihara S, Nakanishi Y, Suzuki S, Sasaki A, Hirato J, Nakazato Y (1990) Intermediate filament expression in non-neoplastic pituitary cells. Virchows Arch B Cell Pathol 58:331–340
117. Oliveira MC, Marroni CP, Pizarro CB, Pereira-Lima JF, Barbosa-Coutinho LM, Ferreira NP (2002) Expression of p53 protein in pituitary adenomas. Braz J Med Biol Res 35:561–565
118. Onofri C, Losa M, Uhl E, Stalla GK, Renner U (2008) Immunohistochemical analysis of VEGF-C/VEGFR-3 system and lymphatic vessel extent in normal and adenomatous human pituitary tissues. Exper clin Endocr Metab 116:152–157
119. Paramo C, de la Fuente J, Nodar A, Miramontes S, Quintela JL, Garcia-Mayor RV (2002) Intrasellar tuberculoma – A difficult diagnosis. Infection 30:35–37
120. Pei L, Melmed S, Scheithauer BW, Kovacs K, Benedict WF, Prager D (1995) Frequent loss of heterozygosity at the retinoblastoma susceptibility gene (RB) locus in aggressive pituitary tumors: pituitary tumors: evidence for a chromosome 13 tumor suppressor gene other than RB 1. Cancer Res 55:1613–1616
121. Petersenn S, Heyens M, Lüdecke DK, Beil FU, Schulte HM (2000) Absence of somatostatin receptor type 2 A mutations and gip oncogene in pituitary somatotroph adenomas. Clin Endorin 52:35–42
122. Pistol-Tanase C, Ogrezeanu I, Badiu C (2011) Signal transduction. In: Pistol-Tanase C, Ogrezeanu I, Badiu C (Hrsg) Molecular pathology of pituitary adenomas. Elsevier, Amsterdam, S 53–82
123. Puchner MJA, Lüdecke DK, Saeger W (1994) The anterior pituitary lobe in patients with cystic craniopharyngiomas: three cases of associated lymphocytic hypophysitis. acta neurochir (Wien) 126:38–43
124. Puchner MJA, Lüdecke DK, Valdueza JM, Saeger W, Willig RP, Stalla GK, Odink RJ, Kovacs K, Oyesiku NM, Tindall GT (1993) Cushing's disease in a child caused by a corticotropin- releasing hormone secreting intrasellar gangliocytoma associated with an adrenocorticotropic hormone secreting pituitary adenoma. Neurosurgery 33:920–925
125. Püschel W, Wernert N, Hinkeldey KKM, Brittner-Flemmer V, Remberger K (1992) Granulomatöse Hypophysitis. Bericht über drei Fälle und Literaturübersicht. Pathologe 13:100–103
126. Puy LA, Ciocca DR (1986) Human pharyngeal and sellar pituitary glands: differences and similarities revealed by an immunocytochemical study. J Endocrinol 108:231–238
127. Ravid M, Gafni J, Sohar E, Missmahl HP (1967) Incidence and origin of non-systemic microdeposits of amyloid. J clin Pathol 20:15–20
128. Reuss W, Saeger W, Lüdecke DK (1991) Electron microscopical morphometry of well-differentiated and undifferentiated ACTH secreting adenomas in Cushing's disease and Nelson's syndrome. Virchows Archiv 419:395–401
129. Reuss WA, Saeger W, Lüdecke DK (1991) Electron microscopical morphometry of well-differentiated and undifferentiated ACTH secreting adenomas in Cushing's disease and Nelson's syndrome. Virchows Arch A Pathol Anat Histopath 419:395–401
130. Rienstein S, Adams EF, Pilzer D, Goldring AA, Goldman B, Friedman E (2003) Comparative genomic hybridization analysis of craniopharyngiomas. J Neurosurg 98:162–164
131. Riss D, Jin L, Qian X, Bayliss J, Scheithauer BW, Young WF, Vidal S, Kovacs K, Raz A, Lloyd RV (2003) Differential expression of galectin-3 in pituitary tumors. Cancer Res 63:2251–2255
132. Röcken C, Eick B, Saeger W (1996) Senile amyloidoses of the pituitary and adrenal glands – Morphological and statistical investigations. Virchows Archiv 429:293–299
133. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM (2012) Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. Pituitary 15:71–83
134. Romeis B (1940) Hypophyse. Springer, Berlin
135. Roncaroli F, Scheithauer BW (2007) Papillary tumor of the pineal region and spindle cell oncocytoma of the pituitary: New tumor entities in the 2007 WHO classification. Brain Pathology 17:314–318
136. Ruebel KH, Jin L, Zhang SY, Scheithauer BW, Lloyd RV (2001) Inactivation of the p16 gene in human pituitary nonfunctioning tumors by hypermethylation is more common in null cell adenomas. Endocr Pathol 12:281–289
137. Saeger W (1981) Hypophyse. In: Doerr W, Seifert G (Hrsg) Pathologie der endokrinen Organe, Teil 2. Springer, Berlin, S 1–226
138. Saeger W (1995) Latent hyperplasias and adenomas in post-mortem pituitaries. Endocrine Pathology 6:379–380
139. Saeger W (2000) Commentary: Expression of growth factors in normal and neoplatic pituitary tissues. Endocr Pathol 11:295–300

140. Saeger W (2002) Tumor-like lesions of the pituitary and sellar region. Endocrinologist 12:300–314
141. Saeger W (2003) Hypophysentumoren. Pathologe 24:255–264
142. Saeger W (2003) Raumfordernde Prozesse der Sellaregion unter besonderer Berücksichtigung Tumor-ähnlicher Läsionen. Pathologe 24:247–254
143. Harrison MJ, Morgello S, Post KD (1994) Epithelial cystic lesions of the sellar and parasellar region: A continuum of ectodermal derivates? J Neurosurg 80:1018–1025
144. Saeger W (2010) Bericht über das Hypophysentumorregister im Jahre 2009 der Arbeitsgemeinschaft Hypophyse und Hypophysentumore der DGE. Endokrinol Informat 34:3,59–67
145. Saeger W, Geisler F, Lüdecke DK (1988) Pituitary pathology in Cushing's disease. Pathol Res Pract 183:592–595
146. Saeger W, Hanke D (1978) Nekrosen der Hypophyse und ihre Beziehung zum Schock. Verh Dtsch Ges Path 62:301–306
147. Saeger W, Hofmann BM, Buslei R, Buchfelder M (2007) Silent ACTH cell adenoma in coincidence with granulomatous hypophysitis - a case report. Pathol Res Pract 203:221–225
148. Saeger W, Lübke D (1996) Pituitary carcinoma: a review. Endocr Pathol 7:21–35
149. Saeger W, Lüdecke DK (1982) Pituitary adenomas with hyperfunction of TSH. Frequency, histological classification, immunocytochemistry and ultrastructure. Virchows Archiv 394:255–267
150. Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S (2006) Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. Eur J Endocrinol 156:205–217
151. Saeger W, Riedel M, Schröder H (1985) Metastasen in der Hypophyse und der Sella. Pathologe 6:308–312
152. Saeger W, Riesner K, Lücking T (1982) Hereditärer selektiver Hypopituitarismus. Immunhistologische Untersuchungen an zwei Fällen mit STH-Zell- bzw. ACTH-Zellhypoplasie. Verh Dtsch Ges Path 66:419–422
153. Saeger W, Schmidt W (1994) Classification and immunohistology of clinically silent adenomas in postmortem pituitaries. In: Levy E (Hrsg) Advances in Pathology (anatomic and clinical), Bd. 2. Pergamonn Press, Oxford, S 343–347
154. Saeger W, Schröder H (1985) ACTH-Zellhyperplasien der Adeno- und der Neurohypophyse und ihre Beziehungen zur arteriellen Hypertonie. Pathologe 6:141–148
155. Saeger W, Warner R, Missmahl HP (1983) Amyloidosen der Hypophyse im Sektionsgut. Häufigkeit, Verteilung und Korrelationen zum Alter und zu Grundkrankheiten. Pathologe 4:177–182
156. Saeger W, Wilczak P, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R (2003) Hormone markers in pituitary adenomas: Changes within last decade resulting from improved method. Endocr Pathol 14:49–54
157. Salehi F, Kovacs K, Scheithauer BW, Pfeifer EA, Cusimano M (2007) Histologic study of the human pituitary gland in acute traumatic brain injury. Brain Injury 21:651–656
158. Sandte S, Saeger W, Hanke D (2000) Hypophysennekrosen: abnehmende Inzidenz durch moderne Intensivtherapie? Pathologe 21:292–295
159. Sano T, Kovacs K, Scheithauer BW, Young WF Jr. (1993) Aging and the human pituitary gland. Mayo Clin Proc 68:971–977
160. Sano T, Mader R, Asa SL, Qian ZR, Hino A, Yamada S (2003) „Honeycomb Golgi" in pituitary adenomas: Not a marker of gonadotroph adenomas. Endocr Pathol 14:363–368
161. Sano T, Yang P (1998) Ectopic hormone production. In: Kovacs KASL (Hrsg) Functional endocrine pathology. Blackwell Science, London, S 984–996
162. Sarapura VD, Samuels MH, Ridgway EC (2002) Thyroid-stimulating hormone. In: Melmed S (Hrsg) The pituitary. Blackwell Science, London, S 172–215
163. Sautner D, Saeger W (1991) Invasiveness of pituitary adenomas. Pathol Res Pract 187:632–636
164. Sautner D, Saeger W, Lüdecke DK, Jansen V, Puchner MJA (1995) Hypophysitis in surgical and autoptical specimens. Acta Neuropath (Wien) 90:637–644
165. Scheithauer BW (1985) Pathology of the pituitary and sellar region: exclusive of pituitary adenomas. In: Sommers CJ, Rosen PP (Hrsg) Pathology Annual. Appleton-Century-Crofts, Norwalk, S 67–155
166. Scheithauer BW (1989) The pituitary and sellar region. In: Sternberg SS (Hrsg) Diagnostic surgical pathology. Raven Press, New York, S 371–393
167. Scheithauer BW (1991) The hypothalamus and neurohypophysis. In: Kovacs K, Asa SL (Hrsg) Functional Endocrine Pathology. Blackwell Scientific, London, S 170–245
168. Scheithauer BW (1998) The hypothalamus and neurohypophysis. In: Kovacs K, Asa SL (Hrsg) Functional Endocrine Pathology. Blackwell Scientific, London, S 171–246
169. Scheithauer BW, Horvath E, Kovacs K (1992) Ultrastructure of the neurohypophysis. Microsc Res Techn 20:177–186
170. Scheithauer BW, Horvath E, Lloyd RV, Kovacs K (2001) Pathology of pituitary adenomas and pituitary hyperplasia. In: Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV (Hrsg) Diagnosis and management pituitary tumors. Humana Press, Totowa, NJ, S 91–154
171. Scheithauer BW, Jaap AJ, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Meyer FB, Laws ER, Young WF (2000) Clinically silent corticotroph tumors of the pituitary gland. Neurosurgery 47:723–729

172. Scheithauer BW, Kovacs K, Randall RV (1983) The pituitary gland in untreated Addison's disease. A histologic and immunocytologic study of 18 adenohypophyses. Arch Pathol Lab Med 107:484–487
173. Scheithauer BW, Kovacs K, Randall RV, Horvath E, Laws ER Jr. (1986) Pathology of excessive production of growth hormone. Clin Endocrinol Metab 15:655–681
174. Scheithauer BW, Kovacs K, Randall RV, Ryan N (1985) Pituitary gland in hypothyroidism. Histologic and immunocytologic study. Arch Pathol Lab Med 109:499–504
175. Scheithauer BW, Swearingen B, Whyte ETH, Auluck PK, Stemmer-Rachamimov AO (2009) Ependymoma of the sella turcica: a variant of pituicytoma. Hum Pathol 40:435–440
176. Schochet SS, McCormick WF, Halmi NS (1974) Pituitary gland in patients with Hurler syndrome; light and electron microscopic study. Arch Path 97:96–99
177. Schreiber S, Saeger W, Lüdecke DK (1999) Proliferation markers in different types of clinically non-secreting pituitary adenomas. Pituitary 1:213–220
178. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC (1957) A syndrome of renal sodium loss and hyponatriemia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med 23:529–542
179. Schwartz WB, Tassel D, Bartter FC (1960) Further observations on hyponatriemia and renal sodium loss probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. N Engl J Med 262:743–748
180. Seemann N, Kuhn D, Wrocklage C, Keyvani K, Hackl W, Buchfelder M, Fahlbusch R, Paulus W (2001) CDKN2A/p16 inactivation is related to pituitary adenoma type and size. J Pathol 193:491–497
181. Sheehan HL (1937) Post-partum necrosis of the anterior pituitary. J Pathol Bacteriol 45:189–214
182. Sheehan HL, Davis JC (1968) Pituitary necrosis. Brit Med Bull 24:59–70
183. Shimatsu A, Oki Y, Fujisawa I, Sano T (2009) Pituitary and Stalk Lesions (Infundibulo-hypophysitis) Associated with Immunoglobulin G4-related Systemic Disease: an Emerging Clinical Entity. Endocr J 56:1033–1041
184. Shimon I, Melmed S (2001) Pathogenesis and molecular biology of pituitary tumors. In: Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV (Hrsg) Diagnosis and management pituitary tumors. Humana Press, Totowa, NJ, S 71–80
185. Simmonds M (1914) Über Hypophysisschwund mit tödlichem Ausgang. Dtsch Med Wochenschr 40:322–323
186. Snyder PJ (2002) Gonadotroph adenomas. In: Melmed S (Hrsg) The pituitary. Blackwell Science, London, S 575–591
187. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH, Capella C, de Lellis RA, Heitz PU, Horvath E, Kovacs K, Lack EE, Lloyd RJ, Rosai J, Scheithauer BW (2000) Histological typing of endocrine tumours. Springer, Berlin
188. Spada A, Vallar L, Faglia G (1993) G-proteins and hormonal signalling in human pituitary tumors: genetic mutations and functional alterations. Front Neuroendocrinol 14:214–232
189. Stefaneanu L, Kovacs K, Horvath E, Scheithauer BW (2000) The adenohypophysis. In: Stefaneanu L, Sasano H, Kovacs K (Hrsg) Molecular and cellular endocrine pathology. Arnold, London, S 75–118
190. Stefaneanu L, Ryan N, Kovacs K (1988) Immunocytochemical localization of synaptophysin in human hypophyses and pituitary adenomas. Arch Pathol Lab Med 112:801–804
191. Takao T, Nanamiya W, Matsumoto R, Asaba K, Okabayashi T, Hashimoto K (2001) Antipituitary antibodies in patients with lymphocytic hypophysitis. Horm Res 55:288–292
192. Takei Y, Seyama S, Pearl GS, Tindall GT (1980) Ultrastructural study of the human neurohypophysis. II. Cellular elements of parenchyma, the pituicytes. Cell Tissue Res 205:273–287
193. Tallen G, Fehr S, Saeger W, Uhlig H, Lüdecke DK (1993) Detection of growth hormone, prolactin and human b-chorionic gonadotropin mRNA in growth hormone-secreting pituitary adenomas by in situ-hybridization using a non-isotopic detection method. Acta endocr (Kbh ) 128:411–417
194. Tanaka S, Tatsumi K, Kimura M, Takano T, Murakami Y, Takao T, Hashimoto K, Kato Y, Amino N (2002) Detection of autoantibodies against the pituitary-specific proteins in patients with lymphocytic hypophysitis. Eur J Endocrin 147:767–775
195. Terzolo M, Osella G, Ali A, Borretta G, Magro GP, Termine A, Paccotti P, Angeli A (1996) Different patterns of steroid secretion in patients with adrenal incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab 81:740–744
196. Thapar K, Kovacs K (1998) Neoplasms of the sellar region. In: Bigner DD, McLendon RE, Bruner JM, Tamariz AS (Hrsg) Part II Pathologic Anatomy. Russell and Rubinstein's pathology of tumors of the nervous system, Bd. 2. Arnold, London, S 561–680
197. Thorner MO, Perryman RL, Cronin MJ, Rogol AD, Draznin M, Johanson A, Vale W, Horvath E, Kovacs K (1982) Somatotroph hyperplasia: successfull treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumor secreting a growth hormone- releasing factor. J Clin Invest 70:965–977
198. Tomita T, Gates E (1999) Pituitary adenomas and granular cell tumors – Incidence, cell type, and location of tumor in 100 pituitary glands at autopsy. Am J Clin Pathol 111:817–825
199. Tönnis W (1962) Kraniopharyngiome. In: Olivecrona H, Tönnis W (Hrsg) Klinik und Behandlung der raumbeengenden intrakraniellen Prozesse. Springer, Berlin, S 186–196

200. Tziortzioti V, Ruebel KH, Kuroki T, Jin L, Scheithauer BW, Lloyd RV (2001) Analysis of beta-catenin mutations and alpha-, beta-, and gamma-catenin expression in normal and neoplastic human pituitary tissues. Endocr Pathol 12:125–136
201. Uhlig H, Saeger W, Fehr S, Lüdecke DK (1991) Detection of growth hormone, prolactin and human b-chorionic ganadotropin messenger RNA in growth-hormone-secreting pituitary adenomas by in situ hybridization. Virchows Archiv 418:539–546
202. Vajtai I, Beck J, Kappeler A, Hewer E (2011) Spindle cell oncocytoma of the pituitary gland with follicle-like component: organotypic differentiation to support its origin from folliculo-stellate cells. Acta Neuropathologica 122:253–258
203. Voit D, Saeger W, Lüdecke DK (1999) Folliculo-stellate cells in pituitary adenomas of patients with acromegaly. Pathol Res Pract 195:143–147
204. Walker JD, Grossman A, Anderson JV, Ur E, Trainer PJ, Benn J, Lowy C, Sonksen PH, Plowman PN, Lowe DG, Doniach I, Wass JAH, Besser GM (1993) Malignant prolactinoma with extracranial metastases – A report of three cases. Clin Endorin 4:411–419
205. Woloschak M, Yu AQ, Post KD (1997) Frequent inactivation of the p16 gene in human pituitary tumors by gene methylation. Mol Carcinogen 19:221–224
206. Wong S, Lam WY, Wong WK, Lee KC (2007) Hypophysitis presented as inflammatory pseudotumor in immunoglobulin G4-related systemic disease. Hum Pathol 38:1720–1723
207. Yasuo S, Koff HW (2011) The hypophysial pars tuberalis transduces photoperiodic signals via multiple pathways and messenger molecules. General and Comparative Endocrinology 172:15–22
208. Young WF, Jr., Scheithauer BW, Gharib H, Laws ER Jr, Carpenter PC (1988) Cushing's syndrome due to primary multinodular corticotrope hyperplasia. Mayo Clin Proc 63:256–262
209. Zada G, Woodmansee WW, Ramkissoon S, Amadio J, Nose V, Laws ER (2011) Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristics, and implications Clinical article. J Neurosurg 114:336–344
210. Zhang X, Sun HP, Danila DC, Johnson SR, Zhou YL, Swearingen B, Klibanski A (2002) Loss of expression of GADD45 gamma, a growth inhibitory gene, in human pituitary adenomas: Implications for tumorigenesis. J Clin Endocrinol Metab 87:1262–1267

Kapitel 19

# Schilddrüse

19

*K. W. Schmid, S.-Y. Sheu-Grabellus*

## Inhalt


Embryologie, Anatomie und Funktion ..... 632

Angeborene und entwicklungsgeschichtliche Fehlbildungen/Fehlfunktionen ..... 635

Metaplastische Veränderungen ..... 635

- Onkozytäre Umwandlung (Hürthle-Zell-Metaplasie) 635
- Plattenepithelmetaplasie ..... 635

Parasitäre Schilddrüsenknoten ..... 637

Therapieinduzierte Veränderungen ..... 637

- Amiodaron ..... 637
- Lithium ..... 637
- Schwarze Schilddrüse („black thyroid") ..... 637
- Thyreostatika ..... 637
- Bestrahlung ..... 638
- Postoperative Granulome der Schilddrüse ..... 638
- Andere Medikamente ..... 638

Entzündungen ..... 638

- Immunogene Entzündungen ..... 639
  - *AIT-Hashimoto* ..... 639
  - *Fibrös-atrophische AIT (Ord-Thyreoiditis)* ..... 639
  - *Fokale lymphozytäre Thyreoiditis* ..... 639
  - *Varianten autoimmunogener Entzündungen* ..... 640
- Nichtimmunogene Entzündungen ..... 641
- Sonderformen der granulomatösen Thyreoiditis ..... 641
- Invasiv-sklerosierende (Peri-)Thyreoiditis (Riedel-Thyreoiditis) ..... 642

Schilddrüsenvergrößerung (Struma) ..... 643

- Hyperplasie ..... 643
- Morbus Basedow (immunogene Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow) ..... 645
- Störungen der Hormonsynthese (dyshormonogenetische Struma) ..... 646
- Amyloidkropf ..... 647

Tumoren ..... 648

- Standardisierte Aufarbeitung von Schilddrüsenknoten ..... 648
- Benigne Tumoren ..... 648
  - *Adenom der Schilddrüse* ..... 648
  - *Endokrin aktives (autonomes oder toxisches) Adenom* ..... 651
  - *Hyalinisierender trabekulärer Tumor* ..... 651
- Maligne Tumoren ..... 652
  - *Karzinome* ..... 652
  - *Follikuläres Karzinom (FTC)* ..... 653
  - *Papilläres Karzinom (PTC)* ..... 658
  - *C-Zell-Erkrankungen* ..... 668
  - *Medulläres Karzinom (MTC)* ..... 670
  - *Gemischt medulläres und Follikelzellkarzinom (MMFCC)* ..... 678


K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_19, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

*Gering differenziertes Karzinom (PDTC)* ..... 678

*Anaplastisches Karzinom (ATC)* ..... 680

*Ductus-thyreoglossus-Karzinom* ..... 682

*Schilddrüsenkarzinome in aberrantem Schilddrüsengewebe* ..... 683

*Familiäres nichtmedulläres Karzinom (FNMTC)* ... 683

*Seltene Karzinome* ..... 684

*Tumoren der hämatolymphatischen Zellen* ..... 686

*Mesenchymale Tumoren der Schilddrüse* ..... 688

*Primäres Paragangliom* ..... 689

Andere Tumoren ..... 689

*Metastasen in der Schilddrüse* ..... 690

Tumorstaging und Prognosefaktoren ..... 690

Intraoperativer Gefrierschnitt der Schilddrüse ..... 691

Immunhistochemie von Schilddrüsenpräparaten ..... 693

Literatur ..... 694

## Embryologie, Anatomie und Funktion

**Embryologie.** Die Schilddrüsenanlage entsteht bilateral im Bereich des Foramen caecum der Zunge; für ihre Entwicklung ist eine Reihe von Transkriptionsfaktoren (TTF-1, TTF-2 und PAX8) notwendig. Ab dem 17. Tag der Fetalentwicklung ist die Anlage als endodermale Struktur im fetalen Pharynx in enger Beziehung zum Herzen erkennbar. Anschließend wandert die Schilddrüsenanlage als Teil des Ductus thyreoglossus zum Hals. Der Ductus thyreoglossus atrophiert (zur Persistenz von Ductus-thyreoglossus-Anteilen s. u.) und die Schilddrüsenanlage weitet sich nach lateral aus; zwischen der 9. und 12. Woche entwickeln sich die Follikel, ab der 12. Woche beginnt die Bildung von Kolloid. Spätestens ab der 14. Woche liegen voll entwickelte, kolloidhaltige Follikel vor [248].

Die kalzitoninproduzierenden C-Zellen stammen aus der Neuralleiste und sind damit neuroektodermalen Ursprungs. Sie wandern zu den Ultimobrachialkörpern im Bereich der 4. Schlundtaschen und werden danach als Bestandteil des diffusen neuroendokrinen Systems in die Schilddrüsenanlage inkorporiert. Vor der Regression der Schlundtaschen (ca. 9 Wochen vor der Geburt) spaltet sich das aus den 4. Schlundtaschen stammende Nebenschilddrüsengewebe (die oberen Nebenschilddrüsen) vom Ultimobranchialkörper ab. Vermutlich können sich C-Zellen auch aus endodermalen Stammzellen der Schilddrüse entwickeln [163].

**Anatomie.** Die aus zwei Lappen bestehende menschliche Schilddrüse liegt unmittelbar vor dem Larynx und der Trachea im mittleren Abschnitt des Halses. Die beiden Lappen werden von einem unterhalb des Schildknorpels gelegenen Isthmus verbunden. Der rechte Schilddrüsenlappen kann länger als der linke sein; ca. 40 % der Menschen besitzen einen Lobus pyramidalis, einem „physiologischen" Rest des Ductus thyreoglossus.

Die Lappen der Schilddrüse werden von einer zarten Kapsel klar vom umliegenden perithyreoidalen Weichgewebe getrennt. Das Schilddrüsengewebe des Isthmus zeigt in Gegensatz zu den beiden Lappen keine definierte Kapsel, wodurch Fettgewebe und quergestreifte Muskulatur in engem Kontakt mit Schilddrüsengewebe stehen können (Abb. 19.1a). Das Schilddrüsengewebe selbst wird von ebenfalls zarten Bindegewebszügen in Läppchen septiert.

Das normale Schilddrüsengewicht beim Erwachsenen beträgt maximal 15–25 g, bei Neugeborenen 1–3,5 g; das Gewicht variiert mit der Jodaufnahme, Alter, Geschlecht, dem Ernährungszustand, dem Funktionsstatus der Schilddrüse und anderen hormonellen Einflüssen [109, 169]. Die Schilddrüse der Frau erreicht während der frühen Sekretionsphase des Menstruationszyklus physiologisch ihr höchstes Gewicht [170]. Bei Schwangerschaft kommt es ebenfalls zu einer deutlichen Gewichtszunahme.

**Histologie.** Innerhalb eines Schilddrüsenläppchens finden sich 20–40 Follikel; die Größe des einzelnen Follikel variiert zwischen 50–500 µ (Durchschnitt ~200 µ). Als Sanderson-Polster werden Vorwölbungen kleiner Follikel in größere Follikel bezeichnet. Sie können in der normalen Schilddrüse vorkommen, gehäuft werden sie jedoch in hyperplastischen Schilddrüsen gefunden. Die Follikel enthalten Kolloid (überwiegend PAS-positives Thyreoglobulin), dessen Anfärbbarkeit mit dem Funktionszustand des Follikels korreliert (schwach eosinophil = aktiv; stark eosinophil = wenig aktiv oder inaktiv). Doppelt lichtbrechende Kalziumoxalatkristalle können regelmäßig im Kolloid nachgewiesen werden (Abb. 19.1b); am häufigsten kommen die Kristalle in weniger aktiven Follikeln vor [345]. Der Nachweis der Kristalle kann auch zur Unterscheidung von Schilddrüsengewebe (im intraoperativen Gefrierschnitt!) gegenüber z. B. kristallfreiem Nebenschilddrüsengewebe dienen (Abb. 19.1c).

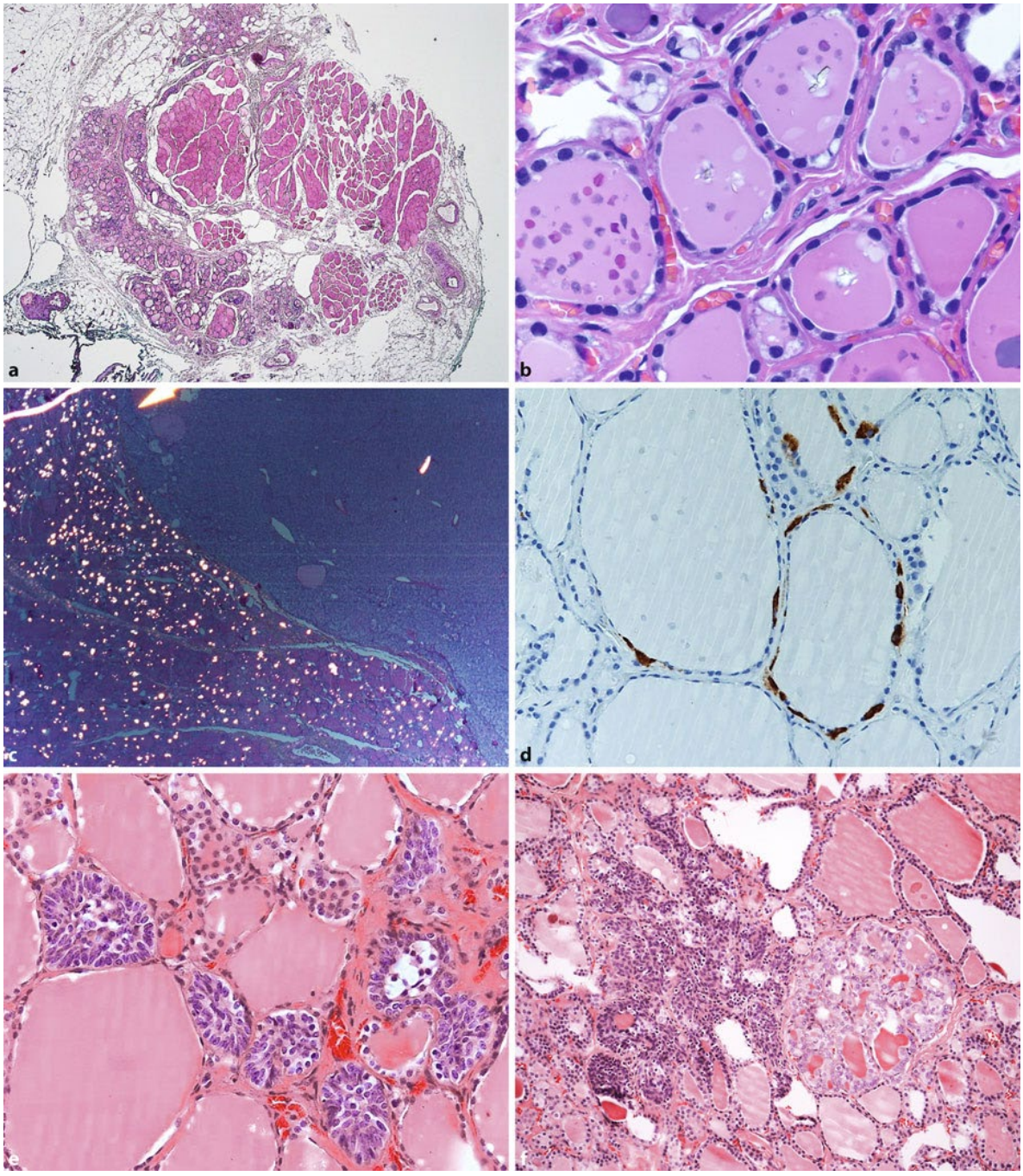



**Abb. 19.1** **a** Schilddrüsengewebe vom Isthmusbereich mit läppchenartig angeordnetem Schilddrüsengewebe ohne Kapsel in engem Kontakt zu Fettgewebe und quergestreifter Muskulatur. **b** Schilddrüsenfollikel mit Oxalatkristall. **c** Doppeltlichtbrechende Oxalatkristalle im Schilddrüsengewebe; ektopes Nebenschilddrüsengewebe zeigt keine Oxalatkristalle. **d** Immunhistochemische Darstellung der überwiegend intrafollikulär gelegenen C-Zellen. **e** Mehrere kleine solide Zellnester mit typischer Anordnung der länglichen Kerne; auf der rechten Bildseite Einbeziehung von Follikeln (sog. gemischte Follikel). **f** Größeres solides Zellnest in unmittelbarer Umgebung eines 1,5 mm großen papillären Mikrokarzinoms

Neben Bindegewebe, Blut- und Lymphgefäßen sowie Nerven besteht die Schilddrüse aus drei epithelialen Zelltypen (Follikelzellen, C-Zellen, Zellen der soliden Zellnester); daneben finden sich fallweise in der Schilddrüse ektopes Thymusgewebe, ektopes Nebenschilddrüsengewebe, reifes Fettgewebe, quergestreiftes Muskelgewebe oder Knorpelgewebe.

Die polar ausgerichteten Follikelzellen weisen mit dem Apex zum Follikellumen und mit der Zellbasis zur Basalmembran der Follikel. Das Zytoplasma enthält reichlich Lysosomen, kleine Mitochondrien und raues endoplasmatisches Retikulum; das Chromatin der runden Kerne der Follikelzellen ist diffus verteilt. Immunhistochemisch exprimieren Follikelzellen u. a. zytoplasmatisch Thyreoglobulin, Schilddrüsenperoxidase (TPO), niedrig-molekulare Zytokeratine und koexprimiertes Vimentin [102], nukleär ist Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1) nachweisbar.

Die kalzitoninproduzierenden C-Zellen (Abb. 19.1d) machen weniger als 0,1 % aller epithelialen Zellen der Schilddrüse aus; sie liegen hauptsächlich im dorsolateralen Anteil der Seitenlappen, während die Pole der Lappen, der Isthmus sowie der Lobus pyramidalis praktisch C-Zell-frei sind. Die am HE-Schnitt nur sehr schwierig identifizierbaren normalen C-Zellen besitzen ein blasses Zytoplasma und einen im Vergleich zu den Follikelzellen etwas größeren runden bis angedeutet ovalen Kern mit grobscholligem Chromatin; sie liegen beim Menschen fast ausschließlich innerhalb der Follikelmembran, parafollikulär liegende C-Zellen sind selten. Ultrastrukturell [89] finden sich im Zytoplasma zwei Typen von sekretorischen Granula (280 nm große, wenig elektronendichte Typ-I-Granula und 130 nm große, stärker elektronendichte Typ-II-Granula). Immunhistochemisch exprimieren C-Zellen u. a. Kalzitonin, „calcitonin gene-related peptide“ (CGRP), „gastrin-releasing peptide“ (GRP), Somatostatin, Chromogranine, Synaptophysin, niedrig-molekulare Zytokeratine und karzinoembryonales Antigen (CEA) [90, 204, 386, 388, 484].

Die vermutlich Ultimobranchialkörperreste repräsentierenden soliden Zellnester („solid cell nests“; SCN) liegen interfollikulär [157, 479]. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Materialaufarbeitung sind solide Zellnester in mehr als 60 % aller Schilddrüsen, überwiegend in den hinteren Anteilen der Seitenlappen, nachweisbar [157]. Die meisten soliden Zellnester messen unter 0,1 mm, gelegentlich kommen aber auch deutlich größere solide Zellnester vor (Abb. 19.1e,f). Solide Zellnester bestehen überwiegend aus polygonalen und spindelig-ovalen Zellen mit länglichen Kernen und granulärem Chromatin; die Kerne zeigen gelegentlich Einkerbungen („grooves“). Daneben kommen Zellen mit hellem Zytoplasma und kleineren, chromatindichten Kernen vor. Solide Zellnester können auch in Follikel integriert sein, was als „gemischter Follikel“ bezeichnet wird; solide Zellnester können auch im extrathyreoidalen Weichgewebe auftreten. Selten sind solide Zellnester auch onkozytär umgewandelt [47]. Immunhistochemisch lassen sich in soliden Zellnestern u. a. niedrig-molekulare Zytokeratine, p63 und in der Regel nur in einem Teil der soliden Zellnester Kalzitonin, Chromogranine und/oder CEA nachweisen [155, 189, 285, 296, 348].

Differenzialdiagnostisch müssen solide Zellnester von kleinen papillären (s. Abb. 19.1f) oder medullären Karzinomen, einer C-Zell-Hyperplasie (s. Abb. 19.19c) oder Metastasen unterschieden werden (Cave: intraoperativer Gefrierschnitt!).

**Funktion.** Die Schilddrüse produziert, speichert und sezerniert neben den sog. Thyronaminen mit teilweise antagonistischen Funktionen [335] drei „klassische“ Hormone, wovon zwei, Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3), von den Follikelzellen und das dritte, Kalzitonin, von den C-Zellen hergestellt wird. Die Regulation der Follikel als Funktionseinheit der Bildung, Speicherung und Abgabe von T4 und T3 erfolgt über die Hypophyse (TSH, „thyroid stimulating hormone“) und den Hypothalamus (TRH, „thyrotropin-releasing hormone“); TRH reguliert TSH, beide unterliegen einem negativen Feedback-Mechanismus durch peripheres T4 und T3.

Für die Synthese der Schilddrüsenhormone ist Jod essenziell, das mit der Nahrung in Form von Jodidionen aufgenommen wird; Medikamente und Nahrungsmittelzusätze können die Jodidbalance modifizieren. Die Jodidionen werden über das Blut zu den Follikelzellen transportiert und von diesen über den in der basolateralen Zellmembran lokalisierten Natrium-Jodid-Symporter (NIS) aufgenommen. Mittels zweier, voneinander unabhängigen passiven Transportproteine der apikalen Zellmembran, Pendrin und den humanen apikalen Jodidtransporter (hAIT), gelangen die Jodidionen in das Follikellumen. Das an Thyrosinseitenketten reiche, in den Follikelzellen produzierte Thyreoglobulin wird durch Exozytose ins Follikellumen ausgeschüttet. Die Jodierung der Thyrosinseitenketten während der Hormonsynthese erfolgt mittels Schilddrüsenperoxidase (TPO) unter Verbrauch von $H_2O_2$. Über die Vorstufen Monojodtyrosin und Dijodtyrosin entsteht durch intramolekulare Kopplung zweier Moleküle zunächst T4, woraus unter Verlust eines Jodatoms T3 gebildet wird. Die Hormone werden zur Speicherung insbesondere an Thyroxin bindendes Globulin (TBG) gebunden. Von der Schilddrüse wird überwiegend T4 ausgeschüttet, während T3 nur in kleinen Mengen abgegeben wird.

Kalzitonin ist ein aus 32 Aminosäuren bestehendes Peptid, das von den C-Zellen bei erhöhtem Kalziumplasmaspiegel abgegeben wird. Die physiologische Aufgabe von Kalzitonin besteht mit großer Wahrscheinlichkeit im Schutz der Knochen in Stresszeiten wie Wachstum, Schwangerschaft oder Laktation. Das Fehlen von Kalzi-

tonin führt allerdings ebenso wenig zur Hyperkalziämie, wie starke Überproduktion von Kalzitonin beim medullären Schilddrüsenkarzinom zur Hypokalziämie führt.

## Angeborene und entwicklungsgeschichtliche Fehlbildungen/Fehlfunktionen

*Agenesie, Aplasie* und *Hypoplasie* der Schilddrüse sind die häufigsten Ursachen einer kongenitalen Hypothyreose, die unbehandelt mit einer irreversiblen mentalen Retardierung einhergeht. Die Agenesie oder Aplasie eines Schilddrüsenlappens (häufiger linksseitig ausgebildet) haben keine funktionellen Auswirkungen. Beim Di-George-Syndrome besteht ein Arrest der C-Zell-Entwicklung [42].

*Defekte in Genen* von Schilddrüsentranskriptionsfaktoren (PAX8, TTF-1, TTF-2) führen zu Störungen der Transkription von Thyreoglobulin und Schilddrüsenperoxidase mit Entwicklung einer angeborenen Hypothyreose. Genetische Alterationen des TSH-Rezeptorgens können zur angeborenen nichtautoimmunologisch bedingten Hyperthyreose führen; es kommen aber auch Genmutationen mit Verlust der TSH-Rezeptorfunktion und daraus resultierender Hypothyreose vor [127, 153, 326].

*Ektopes Schilddrüsengewebe* [248] findet sich im Verlauf des Ductus thyreoglossus (Zungengrund, vor, hinter oder durch das Zungenbein, infrahyoid) oder kaudal der normalen Schilddrüsenlokalisation (Perikard, Herzmuskel, Vagina, Leistenregion, Leberpforte). „Normal aussehendes" Schilddrüsengewebe in Lymphknoten (insbesondere lateral der Vena jugularis) repräsentiert mit ganz wenigen Ausnahmen eine Metastase eines papillären Schilddrüsenkarzinoms [239, 248, 357].

Die seltene *Zungengrundschilddrüse* entsteht durch das komplette Ausbleiben des Schilddrüsendeszensus; in manchen Patienten stellt dies das einzige Schilddrüsengewebe dar. Durch Persistenz von Anteilen des Ductus thyreoglossus entwickeln sich (multiple) 1–4 cm messende mediane Halszysten (*Ductus-thyreoglossus-Zysten*). Diese Zysten werden von respiratorischem Epithel und/oder Plattenepithel ausgekleidet und enthalten in der Wand lymphatisches Gewebe (Abb. 19.2a),in ca. 15 % Hautanhangsgebilde und in > 60 % (spärlich) Schilddrüsenfollikel. Selten entstehen in derartigen Zysten Karzinome (s. Ductus-thyreoglossus-Karzinome). Gelegentlich finden sich auch Ductus-thyreoglossus-Reste innerhalb der Schilddrüse (Abb. 19.2b).

*Ektopes Thymusgewebe* (Abb. 19.2c) findet sich in mehr als 20 % aller Feten und Neugeborenen [264]; ektopes Thymusgewebe liegt häufiger im Bereich der Kapsel der Schilddrüse an, in einigen Fällen ist es aber auch vollständig intrathyreoidal (auch beim Erwachsenen!) darstellbar [382]. Ebenso findet man fallweise in der Schilddrüse *ektopes Nebenschilddrüsengewebe*; auch dieses kann der Schilddrüsenkapsel eng anliegen oder vollständig intrathyreoidal gelegen sein (Abb. 19.2d). Das Vorkommen *intrathyreoidaler Ultimobranchialkörperzysten* mit muzinösem Epithel und C-Zell-Nestern in der Wand ist äußerst selten [479]; ebenso selten sind intrathyreoidale, von Plattenepithel ausgekleidete Epidermoidzysten [365].

## Metaplastische Veränderungen

### Onkozytäre Umwandlung (Hürthle-Zell-Metaplasie)

Onkozytäre Zellen (Hürthle-Zellen) entstehen aus Follikelzellen und zeigen ein typisch „geschwollenes" eosinophiles und granuliertes Zytoplasma sowie einen großen hyperchromatischen Kern mit einem prominenten Nukleolus (Abb. 19.3a). Die Zytoplasmaveränderung kommt durch eine exzessive Vermehrung der Mitochondrien zustande [298], die morphologisch, funktionell und genetisch verändert sind. Die Akkumulation der Mitochondrien beruht entweder auf einer primären Alteration der mitochondrialen DNA oder Veränderungen der nukleären DNA, die ihrerseits mitochondriale Enzyme codiert [271–274]. Eine onkozytäre Umwandlung von Follikelzellen findet sich bei gutartigen Schilddrüsenläsionen (u. a. Autoimmunthyreoiditis, Struma nodosa, nach Bestrahlung oder systemischer Chemotherapie, Morbus Basedow [289]) und mit Ausnahme des ATC bei allen Schilddrüsentumoren mit Follikelzelldifferenzierung [427]. Selten zeigen auch MTC eine eindeutige onkozytäre Umwandlung der Tumorzellen [14, 62]. Die Anzahl onkozytärer Zellen in Schilddrüse steigt mit dem Alter [239, 471]. In allen benignen und malignen Läsionen mit onkozytärer Umwandlung finden sich, meist gut abgegrenzt, kleine oder größere Anteile mit hellem Zytoplasma (sog. „clear cell changes" [357])

Nicht alle Zellen der Schilddrüse mit eosinophilem Zytoplasma sind onkozytäre Zellen. Diese von echten Onkozyten zu unterscheidenden Zellen mit eosinophilem Zytoplasma sind lediglich geringfügig größer als normale Follikelzellen und das Zytoplasma ist nicht granuliert [289]. Diese Zellen finden sich überwiegend in hyperplastischen und adenomatösen Knoten. Diese Zellen sollten auch in der FNB nicht zur Diagnose einer onkozytären (follikulären) Neoplasie führen.

### Plattenepithelmetaplasie

Diese Veränderung (Abb. 19.3b) tritt reaktiv in spontanen oder durch Feinnadelpunktionen verursachten

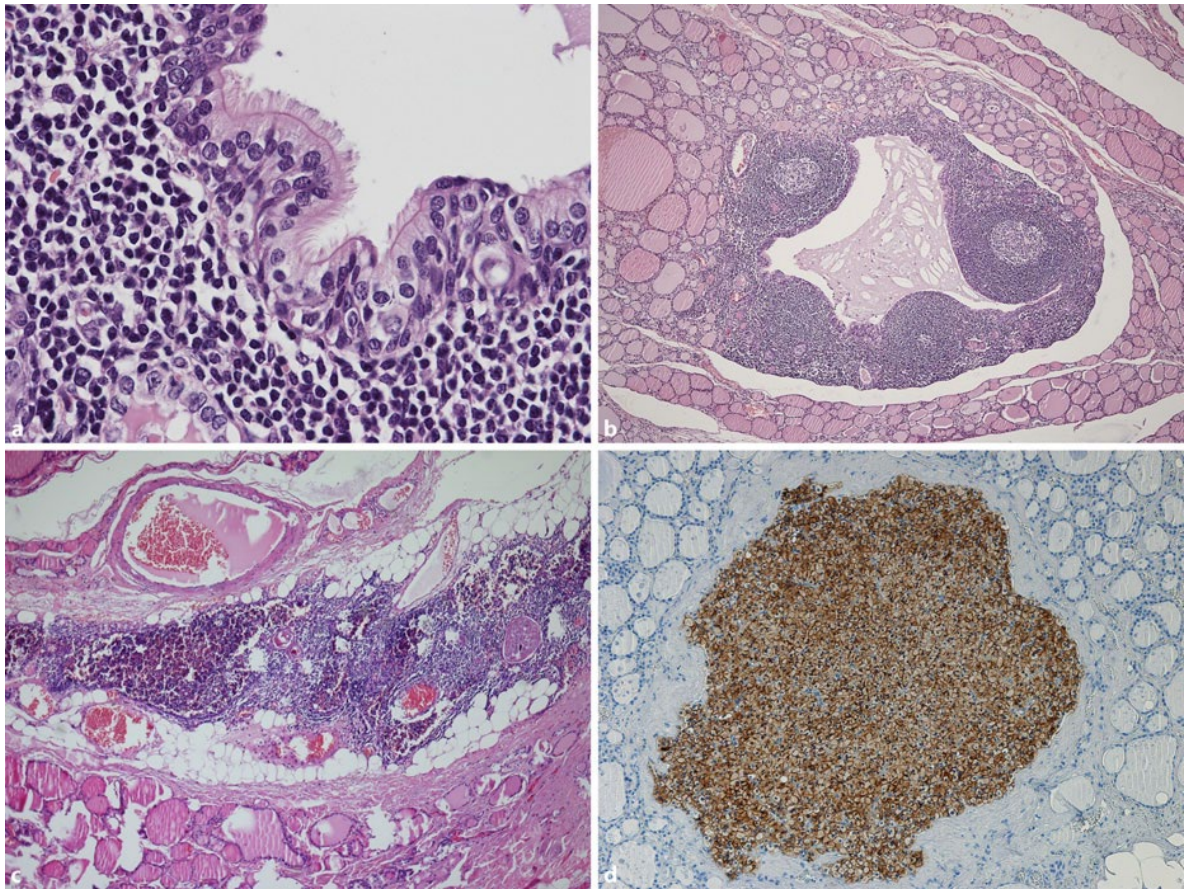


**Abb. 19.2** **a** Ductus-thyreoglossus-Zyste mit respiratorischem Epithel, lymphatischem Gewebe und kleinen Schilddrüsenfollikeln. **b** Intrathyreoidal gelegener Ductus-thyreoglossus-Rest. **c** Intrathyreoidales Thymusgewebe in einer kindlichen Schilddrüse (Autopsiefall). **d** Immunhistochemische Parathormondarstellung einer kleinen, ektop in der Schilddrüse gelegenen Nebenschilddrüse



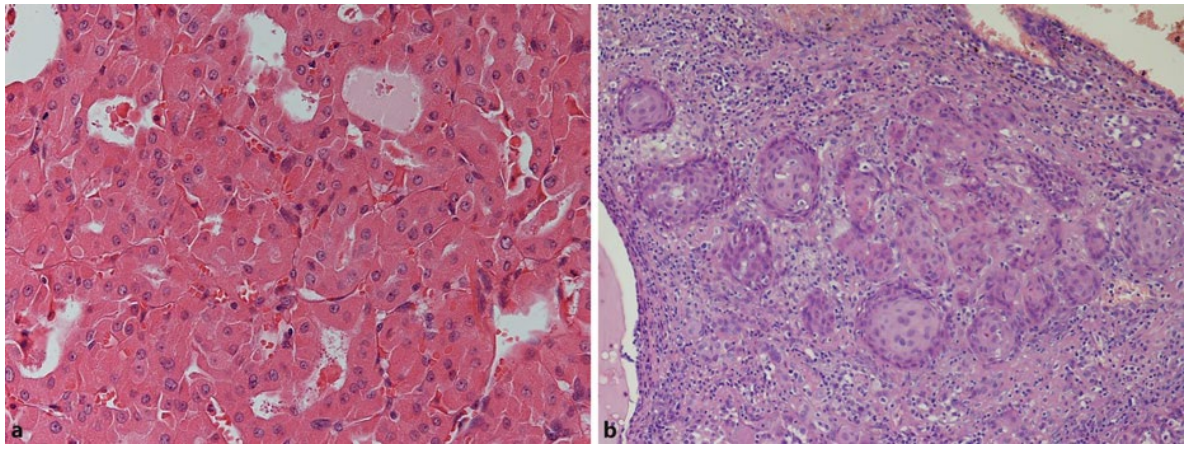


**Abb. 19.3** **a** Onkozytär umgewandelte Zellen in einem Adenom; die vergrößerten Zellen zeigen ein granuläres Zytoplasma sowie typische Kerne mit prominenten Nukleolen. **b** Reaktive Plattenepithelmetaplasie aus dem Randbereich einer Einblutung nach vorangegangener Feinnadelpunktion

Nekrosen, in chronisch-fibrosierenden Thyreoiditiden, in entwicklungsgeschichtlichen Resten (Ductus thyreoglossus, Ultimobranchialkörper, ektopem Thymusgewebe) sowie in verschiedenen primären und sekundären Tumoren der Schilddrüse auf [238]. Das Vorkommen von Plattenepithelmetaplasien in einem Tumor sollte immer an ein PTC denken lassen [357]. Insbesondere bei der AIT-Hashimoto kann es zu massiven plattenepithelialen Metaplasien kommen [108, 366].

## Parasitäre Schilddrüsenknoten

Als „parasitäre Schilddrüsenknoten" werden anatomisch von der (meist multinodulären) Schilddrüse getrennte Knoten bezeichnet. Vermutlich liegen entwicklungsgeschichtlich abgetrennte Schilddrüsenanteile vor, die bei Jodmangel oder Entzündungen [148, 416] eine Größenprogredienz zeigen (bis >4 cm). Parasitäre Knoten sind gelegentlich durch eine Bindegewebsbrücke mit der Schilddrüse verbunden. Beim Vorliegen einer Autoimmunthyreoiditis täuschen parasitäre Knoten durch die lymphatische Infiltration mit Ausbildung von Keimzentren Lymphknotengewebe vor. Aufgrund des Pseudomilchglasaspekts der Follikelzellkerne bei Autoimmunthyreoiditis können fälschlich Lymphknotenmetastasen von papillären Karzinomen diagnostiziert werden.

## Therapieinduzierte Veränderungen

Therapeutisch können mehr oder weniger spezifische morphologische Veränderungen auftreten [410]. Die Therapie kann zur Behandlung schilddrüseneigener Störungen (in der Regel eine Überfunktion) durchgeführt worden sein (Thyreostatika, Radiojodtherapie) oder die Schilddrüse ist bei der Behandlung anderer Erkrankungen sekundär mitbetroffen (z. B. Bestrahlung, Amiodaron, Minocyclin).

### Amiodaron

In 14–18 % der mit Amiodaron (einem Klasse-III-Antiarrhythmikum) therapierten Patienten kann es zu einer Schilddrüsendysfunktion kommen, die sich entweder in einer Amiodaron-induzierten Thyreotoxikose oder häufiger in einer Amiodaron-induzierten Hypothyreose äußert [266]. In einem Teil der betroffenen Fälle entwickelt sich eine destruktive Thyreoiditis mit rupturierten Schilddrüsenfollikel und Vakuolisierung der Thyreozyten, die von einem chronischen Entzündungsinfiltrat aus Makrophagen und Lymphozyten umgeben werden [278].

### Lithium

Lithiumsalze werden zur Prophylaxe bei zyklischem (biphasischem) Verlauf depressiver Psychosen angewendet. Lithium wirkt, ähnlich dem Jodid, thyreostatisch und vermindert sowohl die Freisetzung der Schilddrüsenhormone als auch die Jodination [227]. In 5–15 % der Patienten, die chronisch mit Lithium behandelt werden, kann es entweder zur Entwicklung einer Struma, einer transienten oder persistierenden Hypothyreose oder auch beidem kommen. In selteneren Fällen (ca. 0,7 %) werden eine Hyperthyreose oder sogar eine Thyreotoxikose beobachtet [22, 286]. Die histomorphologischen Veränderungen mit Fibrose, milder Kernpleomorphie, follikulärer Atrophie, onkozytärer Metaplasie und lymphozytären Infiltraten können der einer bestrahlten Schilddrüse ähneln.

### Schwarze Schilddrüse („black thyroid")

Schwarzbraune Pigmentablagerungen in der Schilddrüse nach chronischer Minocyclintherapie sind bereits makroskopisch zu erkennen. Histologisch findet sich ein granuläres, staubähnliches Präzipitat im apikalen Bereich der Follikelzellen, das intralysosomal lokalisiert ist [9]. Ergänzende immunhistochemische Untersuchungen ergaben ein ähnliches Reaktionsmuster wie bei Lipofuszin-Ablagerungen [151].

### Thyreostatika

Früher eingesetzte Medikamente (Thiozyanat, Fluoride und Perchlorat) wirken über eine Inhibierung des Jodtransports. Die heute verwendeten Medikamente Propylthiourazil, Phenybutazon und Methimazol wirken über eine Hemmung des Jodeinbaus. Bei der Therapie mit Thyreostatika beider Wirkmechanismen können morphologische Veränderungen wie eine (milde) Kernpleomorphie bei gleichzeitiger fokaler oder diffuser Hyperplasie der Schilddrüse beobachtet werden. Insgesamt sind die Veränderungen aber unspezifisch und können nur bei entsprechenden klinischen Angaben zugeordnet werden [410]. Die ebenfalls als Thyreostatika eingesetzten Betablocker (z. B. Propanolol) sind ohne morphologische Effekte am Schilddrüsengewebe.

## Bestrahlung

Die Veränderungen, die nach einer Bestrahlung in der Schilddrüse (externe Bestrahlung oder Radiojodtherapie) entstehen, sind von der Strahlendosis und von der Art des verwendeten Radioisotops abhängig. Externe Bestrahlung mit Dosen unter 15 Gy können zur knotigen Hyperplasie der Schilddrüse führen. Akute Strahlenfolgen sind Follikelruptur mit Nekrosen, Stromaödem und Infiltration durch segmentkernige Granulozyten. Eine höhere Strahlendosis (z. B. bei der Behandlung von malignen Lymphomen) bewirkt Hyperzellularität, Atypien der Follikelzellen mit Hyperchromasie, Kernpleomorphie, Fibroblastenproliferation mit Fibrose und eine chronische Thyreoiditis. Nach Radiojodtherapie können in ca. 75 % der Fälle ähnliche, aber meist schwächer ausgebildete histologische Veränderungen beobachtet werden. Zusätzlich Veränderungen sind die Entwicklung eines papillären Wachstumsmusters, follikuläre Atrophie, oxyphile oder plattenepitheliale Metaplasien und eine Reduktion bis Schwund des Kolloidgehalts. Vaskuläre Veränderungen mit Thrombosen, Entzündung der Gefäßwand wie bei der Endarteriitis obliterans können vorkommen. Bestrahlungstherapie-assoziierte Veränderungen der Schilddrüse umfassen eine primäre (oder zentrale) Hypothyreose, die Entwicklung eines Morbus Basedow, multinoduläre Strumen, Adenome und Schilddrüsenkarzinome. Das relative Risiko eines bestrahlungsinduzierten Malignoms ist 15- bis 53fach gegenüber der nichtbestrahlten Bevölkerung erhöht [190]. Ein eindeutiger Zusammenhang einer Radiojodtherapie mit der Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen ist aber nach wie vor nicht eindeutig geklärt.

19

## Postoperative Granulome der Schilddrüse

Nach Operationen an der Schilddrüse kann selten eine sog. postoperative nekrotisierende Thyreoiditis mit multiplen Granulomen gefunden werden [262]. Diese Granulome zeigen zentral eine fibrinoide Nekrose, die von einem Saum von Histiozyten in Palisadenstellung umgeben wird (Ähnlichkeit mit Rheumagranulomen). Gelegentlich sind Riesenzellen vom Fremdkörpertyp zu sehen.

## Andere Medikamente

Phenytoin (Diphenylhydantoin) zur Behandlung epileptischer Anfälle führt zu einer morphologisch nachweisbaren, vermutlich autoimmunologisch ausgelösten Entzündung der Schilddrüse. Bromid erzeugt in höherer Dosierung durch Störung des Jodmetabolismus hyperplastische Veränderungen der Schilddrüse mit passagerer Hyperthyreose, die in eine permanente Hypothyreose übergehen kann [286].

## Entzündungen

Die Entzündung einer zuvor normalen Schilddrüse wird als Thyreoiditis bezeichnet (s. folgende Übersicht). Sie machen ca. 20 % aller Schilddrüsenerkrankungen aus [406].

**Entzündungen der Schilddrüse**

*Immunogene Schilddrüsenentzündungen:*

- Autoimmunthyreoiditis (AIT) mit oder ohne subklinischer/manifester Hypothyreose
  - AIT-Hashimoto mit Struma
  - Fibrosierende Variante der AIT-Hashimoto
  - Fibrös-atrophische AIT (Ord-Thyreoiditis)
- Varianten autoimmunogener Schilddrüsenentzündungen
  - Postpartum-Thyreoiditis
  - Schmerzlose („silent“) Thyreoiditis
  - Subakute (granulomatöse) Thyreoiditis de Quervain
  - Invasiv-sklerosierende (Peri-)Thyreoiditis Riedel*

*Nichtimmunogene Schilddrüsenentzündungen:*

- Akute infektiöse Schilddrüsenentzündungen/traumatische Thyreoiditis
- Bakteriell
- Pilze
- Parasiten
- Strahlenbedingte Schilddrüsenentzündungen

*Sonderformen der Schilddrüsenentzündungen:*

- Palpationsthyreoiditis (milde traumatische Thyreoiditis)
- Sarkoidose
- Vaskulitis
- Postoperative nekrotisierende Thyreoiditis
- Medikamenteninduzierte Thyreoiditis

*Die invasiv-sklerosierende (Peri-)Thyreoiditis Riedel zeigt morphologische und klinische Zeichen einer immunogenen Thyreoiditis; diese dürften aber sekundäre Folge eines primären (multifokalen) sklerosierenden Prozesses sein

Schilddrüsenentzündungen wurden früher traditionell nach dem klinischen Verlauf in akute, subakute und chronische Verlaufsformen unterteilt wurden; nach heutiger Auffassung werden fast alle Entzündungen der Schilddrüse als autoimmunbedingt angesehen. Die mit Abstand häufigste Form ist die Autoimmunthyreoiditis

(AIT) mit und ohne subklinischer/manifester Hypothyreose. Die weniger häufigen Formen autoimmunogener Thyreoiditiden umfassen die subakute Thyreoiditis de Quervain, die schmerzlose („silent") Thyreoiditis und die Postpartum-Thyreoiditis; bei der invasiv sklerosierenden Thyreoiditis Riedel handelt es sich um eine Manifestationsform einer systemischen multifokalen Fibrosklerose mit sekundären Zeichen einer autoimmunologisch bedingten Entzündung. Nichtautoimmunogene Schilddrüsenentzündungen (akute eitrige Thyreoiditis, Strahlenthyreoiditis) sind Raritäten.

## Immunogene Entzündungen

Bei 10 % aller Menschen wurden in großen Studien Schilddrüsenautoantikörper nachgewiesen, eine manifeste Autoimmunthyreoiditis (AIT) entwickelt sich bei ca. jedem 100. Menschen während seines Lebens [449, 475]. Wie bei allen Autoimmunerkrankungen kommt es auch bei den immunogenen Schilddrüsenentzündungen zum Verlust der während der Entwicklung des Organismus erworbenen Toleranz gegen Eigenantigene. Daher sind die auftretenden Autoantikörper nicht die Auslöser der Erkrankung, sondern deren Folge. Abhängig vom Antikörpertyp (stimulierende, blockierende oder die Jodaufnahme hemmende Autoantikörper) kann es bei der AIT zu unterschiedlichen Schilddrüsenfunktionsstörungen kommen.

### AIT-Hashimoto

Die *klassische* AIT-Hashimoto betrifft Frauen 10- bis 20mal häufiger als Männer und geht definitionsgemäß mit einer vergrößerten Schilddrüse einher („Struma lymphomatosa"). Anfänglich besteht kurzfristig eine Überfunktion („Hashitoxikose"), die nach einem euthyreoten Stadium, in dem meist die Diagnose gestellt wird, in der Regel in eine Hypothyreose übergeht.

**Morphologie.** *Makroskopisch* besteht eine symmetrisch vergrößerte Schilddrüse mit buckeliger Oberfläche; die Schnittfläche zeigt eine akzentuierte Lobulierung mit unterschiedlich ausgeprägter Fibrose. Ebenfalls in Abhängigkeit vom Ausmaß der lymphatischen Infiltration zeigt die Schnittfläche eine gelb-bräunliche Färbung. Histologisch besteht ein fokal bis diffuses lymphoplasmazelluläres Infiltrat mit oder ohne Keimzentren (Abb. 19.4a); das Follikelepithel kann in unterschiedlichem Ausmaß zerstört sein. Das erhaltene Follikelepithel ist mikrofollikulär/trabekulär hyperplastisch bei deutlich reduziertem Kolloidgehalt; fokal bildet sich eine für die AIT-Hashimoto charakteristische onkozytäre Epithelmetaplasie (Abb. 19.4b). Eine Operationsindikation besteht bei Malignitätsverdacht oder lokalen, medikamentös nicht beherrschbaren Symptomen [295].

Die *fibröse Variante* der AIT-Hashimoto macht ca. 10 % aller AIT-Hashimoto-Fälle aus. Aufgrund einer raschen Größenzunahme und Verfestigung der Schilddrüse besteht klinisch regelmäßig Malignitätsverdacht.

*Makroskopisch* zeigt die fibröse Form eine deutliche Größenzunahme als die klassische AIT-Hashimoto, wodurch auch häufiger eine chirurgische Intervention notwendig ist. Histologisch (Abb. 19.4c) ist die Schilddrüsenarchitektur durch eine ausgeprägte (keloidartige) Fibrose weitgehend aufgehoben; innerhalb der fibrotischen Areale finden sich kleine Follikelepithelinseln mit partieller onkozytärer Metaplasie sowie auffälliger Plattenepithelmetaplasie. Die Fibrose ist auf die Schilddrüse begrenzt, was neben der onkozytären Epithelmetaplasie das wichtigste differenzialdiagnostische Kriterium zur Unterscheidung von einer invasiv-sklerosierenden (Peri-)Thyreoiditis Riedel darstellt.

### Fibrös-atrophische AIT (Ord-Thyreoiditis)

Die häufigste Form der AIT verläuft klinisch äußerst schleichend und bleibt daher in vielen Fällen auch unentdeckt. Aufgrund der Organverkleinerung und dem Fehlen lokaler Symptome findet sich diese AIT-Form kaum im Operationsgut. Die ausgeprägt atrophische Form (Organgewicht bis <5 g) manifestiert sich klinisch meist zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr (Frauen zu Männer = 5:1) und ist die Ursache des primären Myxödems. Die mild-asymptomatische Form findet sich überwiegend als Zufallsbefund bei der Autopsie (Organgewicht <10 g).

**Morphologie.** *Makroskopisch* besteht eine auffallend kleine, atrophe und derb-fibrotische Schilddrüse. *Mikroskopisch* findet sich in den ausgeprägten Fällen ein kollagenes, zellarmes Narbengewebe mit fokaler lymphoplasmazellulärer Infiltration mit nur wenigen Keimzentren und spärlich erhaltenen Parenchyminseln mit deutlicher Reduktion der Follikelgröße und fehlender onkozytärer Metaplasie (Abb. 19.4d).

### Fokale lymphozytäre Thyreoiditis

Im unselektionieren Operationsgut findet sich bei ca. 50 % der Frauen und 25 % der Männer eine Low-grade-Thyreoiditis, bei der die in den fibrösen Septen der Schilddrüse liegenden und das Follikelzellepithel aussparenden Entzündungsinfiltrate weniger als 5 % des Gesamtvolumens ausmachen. Durch das häufige Vorkommen von

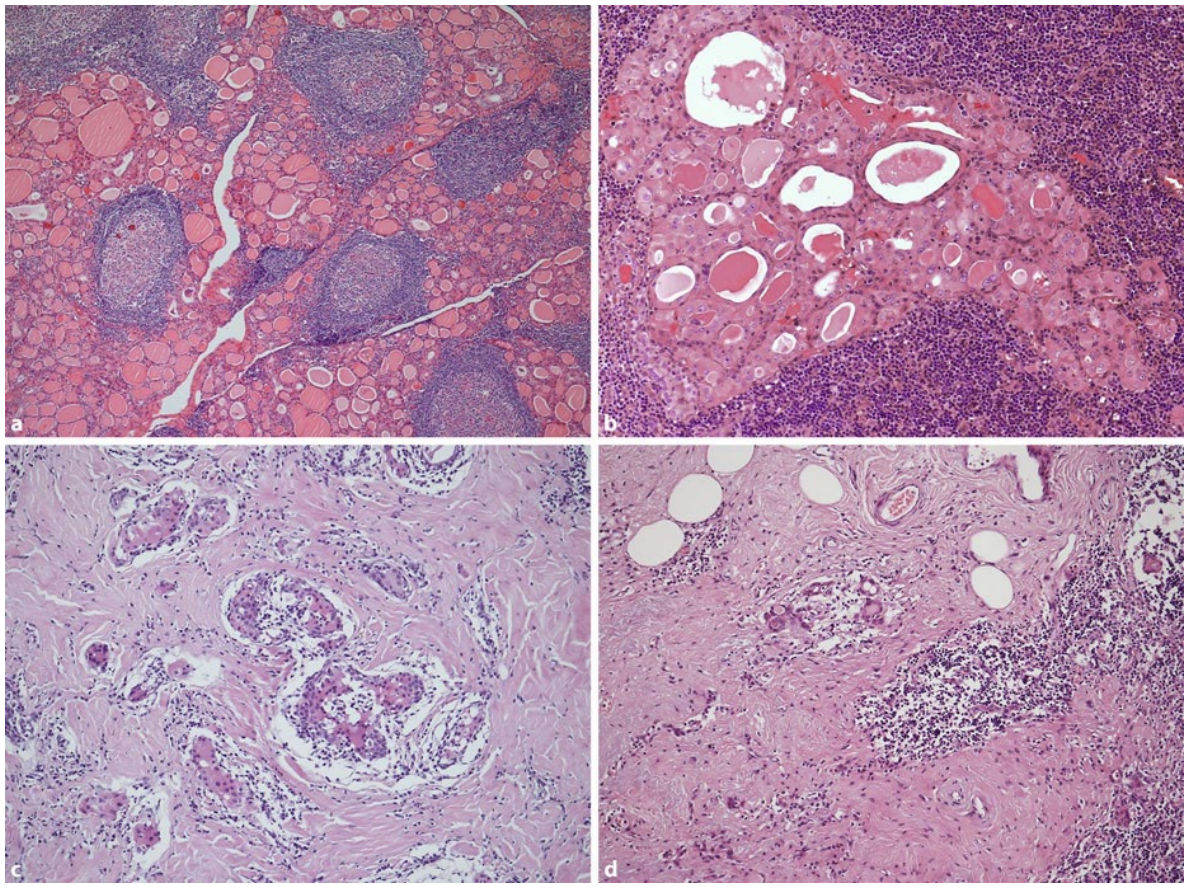


**Abb. 19.4 a** AIT-Hashimoto mit ausgeprägten lymphatischen Infiltraten mit Keimzentrumsbildung sowie onkozytärer Epithelmetaplasie. **b** Onkozytäre Follikelepithelmetaplasie in AIT-Hashimoto. **c** Fibröse Variante der AIT-Hashimoto mit keloidartigem fibrösem Stroma, lymphatischen Infiltraten und Follikelepithel mit partieller onkozytärer Metaplasie und beginnender Plattenepithelmetaplasie. **d** Fibrös-atrophische AIT (Ord-Thyreoiditis) mit ausgeprägter Fibrose und kleinen Schilddrüsenfollikeln ohne onkozytäre Metaplasie



multinodösen Strumen oder Schilddrüsentumoren im Untersuchungsgut scheint die fokale lymphozytäre Thyreoiditis mit diesen Erkrankungen assoziiert zu sein; eine verlässliche Aussage zur Prävalenz der fokalen lymphozytären Thyreoiditis ist aber nicht möglich.

## Varianten autoimmunogener Entzündungen

Die *Postpartum-Thyreoiditis* tritt nach der Entbindung in 2–16 % auf; sie wird als Sonderform einer AIT-Hashimoto angesehen und dürfte Ausdruck eines Reboundphänomens nach schwangerschaftsbedingter Suppression humoraler und zellulärer Immunreaktionen sein. Im ersten Jahr nach der Entbindung entwickelt sich klinisch anfänglich eine durch die entzündliche Zerstörung der Schilddrüse bedingte Hyperthyreose, die anschließend in eine Hypothyreose übergeht. Innerhalb eines Jahres werden fast alle Frauen wieder euthyreot. Morphologisch findet sich in einer gering vergrößerten Schilddrüse diffuse lymphozytäre Infiltrate mit Follikelzerstörung sowie eine fokale Epithelhyperplasie, die gelegentlich auch eine onkozytäre Metaplasie zeigen kann.

Die *schmerzlose („silent") Thyreoiditis* zeigt einen ähnlichen klinischen Verlauf als auch weitgehend gleichartige morphologische Befunde wie die Postpartum-Thyreoiditis. Ätiologisch wird ein auslösender viraler (Ko-)Faktor angenommen („atypische subakute Thyreoiditis").

*Subakute Thyreoiditis de Quervain:* Diese Entzündung stellt eine in Schüben verlaufende, in der Regel in einigen Wochen bis Monaten selbstlimitierende Erkrankung der Schilddrüse mit charakteristischem klinischem und morphologischem Bild dar. Frauen sind 3- bis 6-mal häufiger als Männer betroffen; bei Kindern und älteren Patienten tritt die Erkrankung nur ausnahmsweise auf. Ein allgemeines Krankheitsgefühl mit Abgeschlagenheit, Fieber und starken Schmerzen, die vom Hals in Kiefer, Ohren, Gesicht und in den Thorax

ausstrahlen können, sowie eine auffallende Druckdolenz der Schilddrüse führt neben der typischen raschen Blutsenkungsgeschwindigkeit („Sturzsenkung“) klinisch meist zur entsprechenden Diagnose. Im ersten Stadium der Erkrankung kommt es initial zur Follikelzerstörung und dadurch verursachter Hyperthyreose, im zweiten Stadium dominiert wegen unzureichender Substitution der gestörten Hormonproduktion eine Hypothyreose; nach Ausheilung stellt sich in der Regel wieder eine Euthyreose ein. Ätiologisch wird eine postvirale zytokinvermittelte Entzündungsreaktion angenommen, da die Erkrankung saisonal auftritt und mit Infektionen des oberen Respirationstrakts assoziiert ist; der Nachweis von Mumps- und Retroviren bei der subakuten Thyreoiditis wirft die Frage nach einer direkten Beteiligung oder einer Bystander-Rolle der Viren auf [96].

**Morphologie.** *Makroskopisch* sind gelb-weiße, unterschiedlich große verfestigte Herde sichtbar, die fokal, asymmetrisch oder seltener bilateral auftreten. Histologisch liegt eine granulomatöse Entzündungsreaktion mit fokaler Zerstörung der Follikelepithelzellen vor. In der frühen Phase tritt durch die Zerstörung der Follikel Kolloid aus und es dominieren neutrophile Granulozyten, die Granulome mit zentralen Mikroabszessen bilden können (Abb. 19.5a). In der floriden Phase kommen vermehrt Lymphozyten, Histiozyten und Plasmazellen hinzu. Die typischen Granulome [159] bestehen aus Zellnekrosen, Makrophagen, vielkernigen kolloidphagozytierenden Riesenzellen und Lymphozyten (Abb. 19.5b). In der Regenerationsphase entwickelt sich in den betroffenen Herden eine Fibrose mit regeneratorischen Zell- und Kernveränderungen des unmittelbar umliegenden Schilddrüsengewebes. Das charakteristische Nebeneinander der unterschiedlichen histologischer Entzündungsstadien weist auf eine in Schüben verlaufende Erkrankung [387]. Differenzialdiagnostisch müssen andere mit Granulombildung assoziierte Entzündungen (z. B. Sarkoidose, Tuberkulose, rheumatoide Erkrankungen) abgegrenzt werden. Beim Vorliegen einer Palpationsthyreoiditis (Abb. 19.5c) ist die Überdiagnose „subakute granulomatöse Thyreoiditis“ zu vermeiden.

## Nichtimmunogene Entzündungen

Nach der Ätiologie unterscheidet man bei den nichtimmunogenen Thyreoiditiden akut- infektiöse und strahlenassoziierte Entzündungen. Vorbestehende hyperplastische Knoten oder Neoplasien sind offensichtliche Prädilektionsstellen.

Unter den *akut-infektiösen Entzündungen* ist die akute eitrige Thyreoiditis durch das Auftreten eines überwiegend aus polymorphkernigen Leukozyten bestehenden entzündlichen Infiltrats gekennzeichnet. Die akute eitrige Thyreoiditis stellt eine relativ seltene Erkrankung dar, die weder eine Alters- noch eine Geschlechtspräferenz aufweist. Traumen der Halsregion führen meist zu bakteriellen Infektionen der Schilddrüsen (vor allem durch grampositive Bakterien wie Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, pneumoniae, spec. [406]), während bei immundefizienten/immunsupprimierten Patienten [121, 146, 230] durch hämatogene Streuung am häufigsten eitrige Pilzinfektionen entstehen. Parasiteninfektionen der Schilddrüse kommen in Mitteleuropa nur selten vor [28]. Im Kindesalter ist zu 90 % eine Sinus-piriformis-Fistel die Ursache einer akut-eitrigen Entzündung der Schilddrüse.

Akute Virusinfektionen der Schilddrüse werden bei Röteln beobachtet [456]; das Auftreten einer akuten CMV-Infektion in der Schilddrüse findet sich bei immunsupprimierten oder immundefizienten Patienten [121].

Formal kann auch die nach der Schilddrüsenpalpation im Rahmen der präoperativen Diagnostik auftretende sog. *Palpationsthyreoiditis* als milde traumatische Thyreoiditis angesehen werden.

**Morphologie.** *Makroskopisch* sind in einer normal großen oder (einseitig) fokal oder diffus vergrößerten Schilddrüse in einzelnen Fällen bereits purulente Areale sichtbar. *Histologisch* besteht eine fokale bis diffuse granulozytäre Infiltration mit Mikroabszessen sowie einer sekundären Vaskulitis. Das betroffene Follikelepithel ist destruiert und teilweise nekrotisch. Mit entsprechenden Spezialfärbungen können Bakterien und Pilze dargestellt werden; Viren zeigen charakteristische Kern- oder Zytoplasmaeinschlüsse und sind ggf. mittels Immunhistochemie oder In-situ-Hybridisierung nachweisbar.

Eine *strahlenassoziierte Thyreoiditis* tritt nach externer Bestrahlung oder nach einer Radiojodtherapie in Abhängigkeit von der Strahlendosis auf (Details s. Therapiebedingte Schilddrüsenveränderungen).

## Sonderformen der granulomatösen Thyreoiditis

**Tuberkulose.** Das Auftreten von verkäsenden Granulomen in der Schilddrüse ist praktisch immer mit einer disseminierten Tuberkulose assoziiert; die Morphologie der Granulome entspricht einer Tuberkuloseinfektion anderer Manifestationsorte.

**Sarkoidose.** Im Rahmen einer systemischen Sarkoidose kommt es in ca. 6 % der Fälle zum Befall der Schilddrüse [159, 455]. Mikroskopisch liegen meist miteinander konfluierende nichtverkäsende Granulome aus Epitheloidzellen mit mehrkernigen Riesenzellen

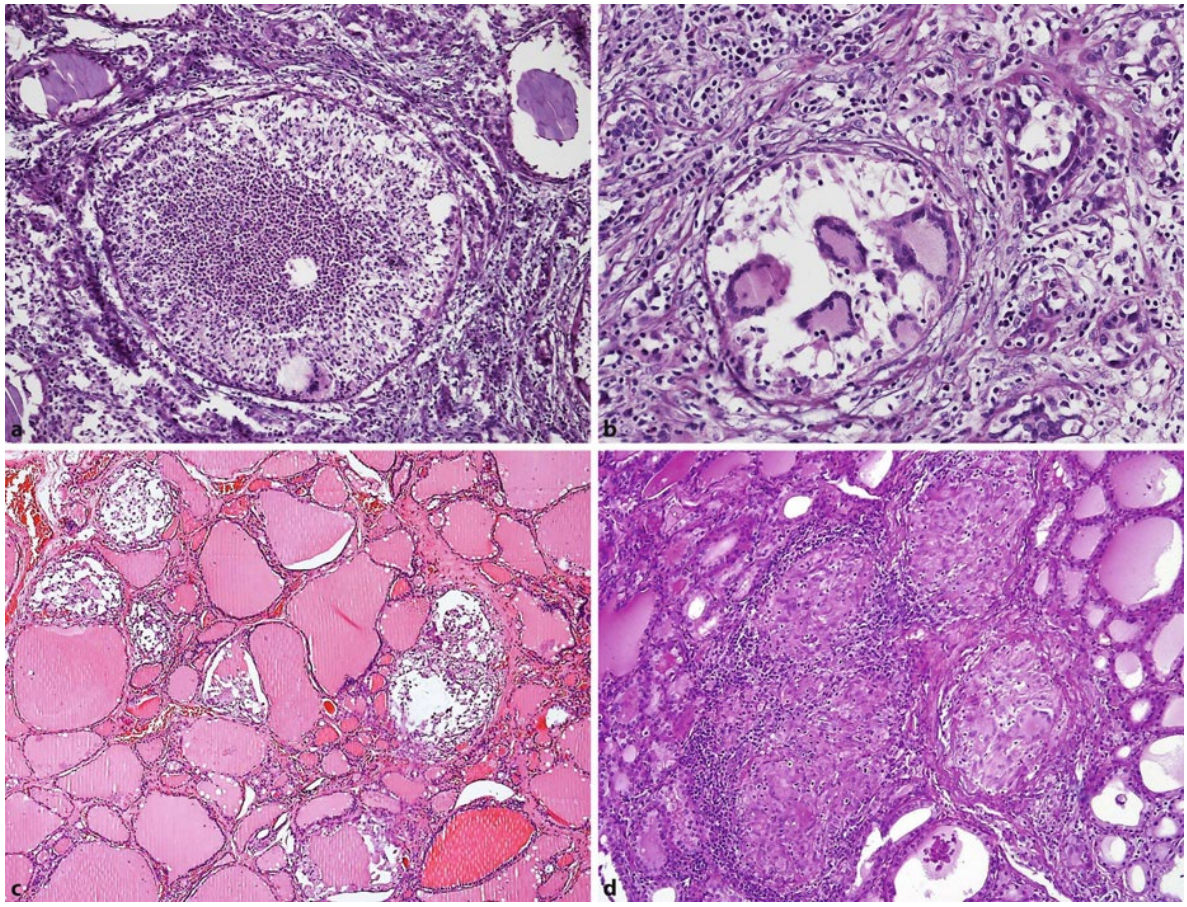


**Abb. 19.5 a** Granulom mit Mikroabszess in der frühen Phase einer subakuter Thyreoiditis DeQuervain. **b** Zahlreiche mehrkernige Riesenzellen in einem Granulom. Floride Phase einer subakuten Thyreoiditis DeQuervain. **c** So genannte Palpationsthyreoiditis. Ungewöhnlich ausgeprägter Fall mit zahlreichen Granulomen mit mehrkernigen Riesenzellen mit Phagozytose des bei der Palpation zerstörter Follikel freigesetzten Kolloids. Im Gegensatz zur subakuten Thyreoiditis deQuervain bestehen keine Infiltrate durch Leukozyten. **d** Sarkoidose der Schilddrüse. Konfluierende epitheloidzellige Granulome mit einzelnen Riesenzellen



vom Langhanstyp sowie ein umgebendes entzündliches Infiltrat (Abb. 19.5d).

**Vaskulitis der Schilddrüse.** Die Schilddrüse ist selten sekundär bei einer systemischen granulomatösen Vaskulitis betroffen; diese kann klinisch auch einen Tumor vortäuschen [397].

**Postoperative nekrotisierende Thyreoiditis.** Siehe therapiebedingte Schilddrüsenveränderungen.

## Invasiv-sklerosierende (Peri-) Thyreoiditis (Riedel-Thyreoiditis)

Bei dieser sehr seltenen Thyreoiditisform besteht ein fibrosierender Prozess unbekannter Ätiologie, der häufig mit einer multifokalen Fibrosklerose (u. a. Fibrose im Mediastinum, Leber, Lunge, retroperitoneal und retroorbital) einhergeht; vermutlich ist die Riedel-Thyreoiditis eine Manifestationsform des „IgG4-related systemic disease spectrum" mit IgG4+-Plasmazellinfiltration und Fibrose [83]. Die Riedel-Thyreoiditis tritt im mittleren bis höheren Lebensalter auf und betrifft Frauen deutlich häufiger als Männer; von einigen Autoren wird allerdings auch ein häufigeres Vorkommen bei Männern angegeben. Klinisch besteht Druckgefühl mit Dysphagie durch eine schnelle schmerzlose Strumaentwicklung; typisch ist ein auffallend harter Tastbefund („eisenharte Struma Riedel"). Durch den fibrosierenden Prozess kommt es bei ca. 40 % der Patienten zur Ausbildung einer Hypothyreose [318]. Chirurgisch ist häufig die Spaltung der Schilddrüse im Isthmusbereich zur Entlastung der Kompressionssymptomatik indiziert; eine kurative chirurgische Therapie ist nicht möglich [253]. Da die

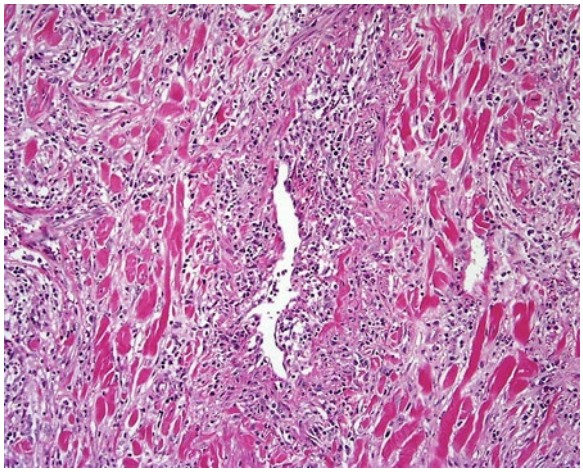


**Abb. 19.6** Riedel-Thyreoiditis: keloidartige Fibrose mit lymphozytären Infiltraten insbesondere in der Umgebung von Gefäßen

Erkrankung nur selten präoperativ diagnostiziert wird, kann durch die auf die Halsweichteile übergreifende Fibrose intraoperativ der Verdacht eines Sarkoms [445] oder anaplastischen Karzinoms [405, 470] bestehen (schwierige Differenzialdiagnose im Gefrierschnitt!). Medikamentös ist in einigen Fällen von Riedel-Thyreoiditis die Langzeittherapie mit Steroiden und/oder Tamoxifen erfolgreich [339, 454].

Pathogenetisch würden die bei der Riedel-Thyreoiditis gefundenen positiven Autoantikörpertitern auch für eine immunologische Genese der Erkrankung sprechen. Normale Lymphozytensubpopulationen und normale Serumkomplementlevel sprechen allerdings dagegen; die in ca. 2/3 der Riedel-Thyreoiditisfälle nachgewiesenen Autoantikörper dürften eher durch sequestrierte Antigene verursacht sein, die bei der Schilddrüsendestruktion des primär fibrotischen Prozesses freigesetzt werden.

**Morphologie.** *Makroskopisch* besteht eine sehr feste Konsistenz der Schilddrüse mit grau-weißer, unregelmäßig begrenzter Induration (der Schilddrüsenperipherie) und der angrenzenden Weichgewebsanteile. *Mikroskopisch* [319] besteht initial eine Infiltration durch überwiegend Lymphozyten und Plasmazellen mit Schilddrüsenzerstörung und Beteiligung von Gefäßen (Phlebitis). Nachfolgend werden die destruierten Schilddrüsenfollikel durch keloidähnliche Bindegewebszüge, die charakteristischerweise auch in den angrenzenden Weichgewebsstrukturen bestehen, ersetzt (Abb. 19.6).

**Differenzialdiagnose.** Die Riedel-Thyreoiditis muss gegenüber Sarkomen, ATC, diffus-sklerosierenden PTC sowie fibrosierenden Formen der Autoimmunthyreoiditis abgegrenzt werden [5, 405, 445, 470].

## Schilddrüsenvergrößerung (Struma)

Jede Vergrößerung der Schilddrüse über 25 g wird ohne Rücksicht auf deren Ursache und Funktion als Struma (Kropf) bezeichnet [327]. Die Ursachen einer Struma können sehr unterschiedlich sein: Jodmangel, Entzündungen, Immunthyreopathien, Tumoren, Rauchen, u. a.; eine Struma kann daher auch funktionell mit adäquater Schilddrüsenhormonversorgung (Euthyreose) als auch mit einer Unter- oder Überfunktion einhergehen. Eine genetische Prädisposition dürfte darüber entscheiden, ob eine Schilddrüse auf Umwelteinflüsse wie Jodmangel mit entsprechenden Kompensationsmechanismen oder einer Fehlanpassung mit vermehrter Proliferation und damit Organvergrößerung reagiert [347]. Für die Entstehung der diffusen Struma (Schilddrüsenvergrößerung ohne knotige Veränderungen) wird heute ein intrathyreoidaler Jodmangel mit konsekutiver Freisetzung von auto- und parakrinen Wachstumsfaktoren im Zusammenspiel mit einer Verminderung wachstumshemmender Faktoren als der entscheidende Pathomechanismus angesehen [407].

## Hyperplasie

Die *euthyreote (blande) Struma* ist eine diffuse oder knotige, nichtentzündliche, nichtmaligne Schilddrüsenvergrößerung ohne Funktionsstörung des Organs. Sie resultiert aus einer kompensatorischen reaktiven Hyperplasie des Schilddrüsenparenchyms infolge eines absoluten oder relativen Jodmangels und ist die häufigste klinisch relevante Schilddrüsenerkrankung. Absoluter Jodmangel ist die Ursache der endemischen Struma, von der bereits Kinder betroffen sind. Ursachen des relativen Jodmangels sind eine alterierte Biosynthese von Schilddrüsenhormonen oder die exogene Zufuhr kropferzeugender (strumigener) Substanzen (wie z. B. Nahrungsmittel, Medikamente etc.), die die Schilddrüsenhormonsynthese beeinflussen können [278].

Als *multinodöse Struma* (Knotenstruma) werden vergrößerte Schilddrüsen mit einer unterschiedlichen Ausprägung der Knotenbildung bezeichnet, wobei die Knoten polyklonalen Hyperplasien und/oder monoklonalen Adenomen entsprechen können. Pathogenetisch entsteht eine multinodöse Struma durch zunehmende Nodularität und Ausbildung regressiver Veränderungen (z. B. Einblutungen, Fibrose, Hyalinisierung, dystrophe Verkalkungen) aus einer diffusen Struma. Die Knotenstruma kommt bei Frauen ca. 8-mal häufiger als bei Männern vor; dazu besteht auch eine familiäre Prädisposition. Definitionsgemäß besteht klinisch eine Euthyreose („blande Struma“).

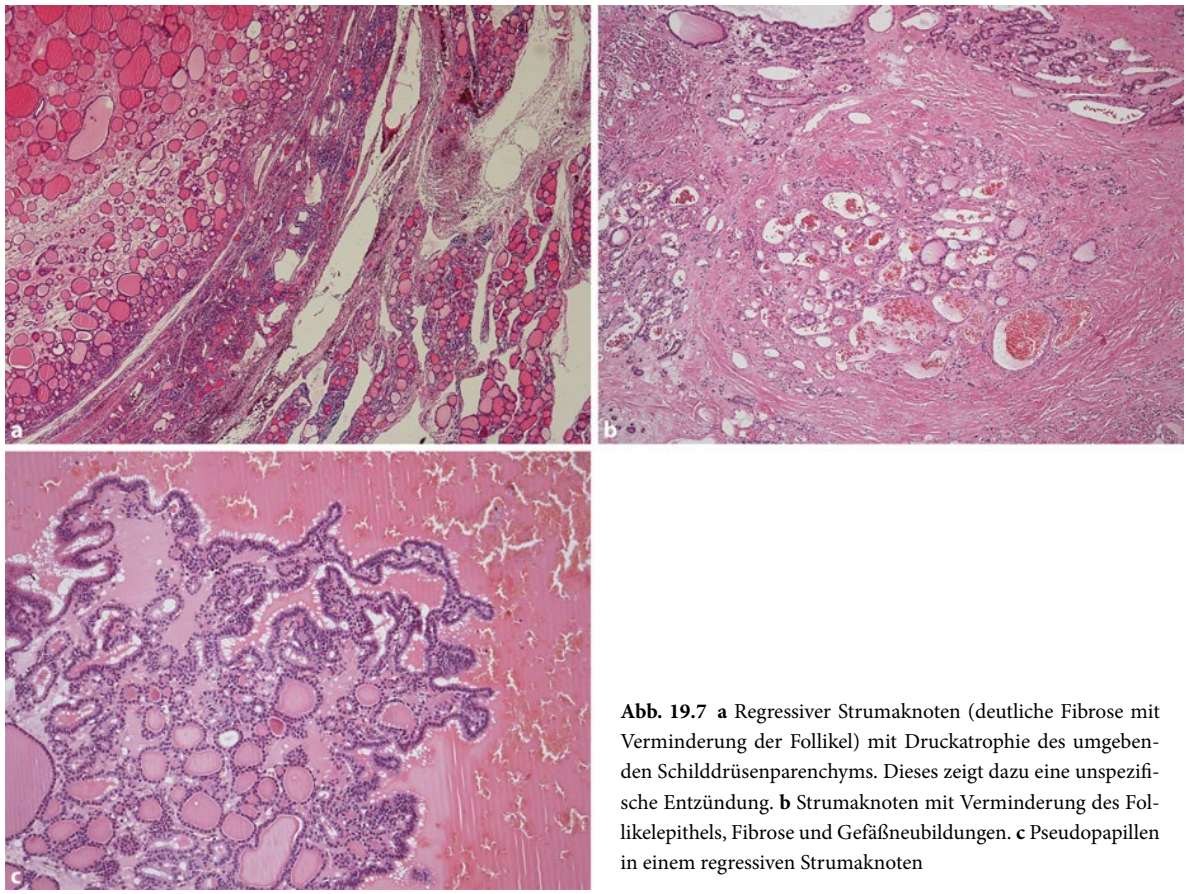


**Abb. 19.7** **a** Regressiver Strumaknoten (deutliche Fibrose mit Verminderung der Follikel) mit Druckatrophie des umgebenden Schilddrüsenparenchyms. Dieses zeigt dazu eine unspezifische Entzündung. **b** Strumaknoten mit Verminderung des Follikelepithels, Fibrose und Gefäßneubildungen. **c** Pseudopapillen in einem regressiven Strumaknoten

**Morphologie.** *Makroskopisch* besteht bei der Struma diffusa eine homogene braun-glänzende Schnittfläche; in Gegensatz dazu zeigt die Schnittfläche der multinodösen Struma ein buntes Bild mit regressiven Veränderungen wie frischere und ältere Blutungen, Zystenbildung, Fibrose, Verkalkungen etc. Die Knoten variieren in ihrer Größe von wenigen Millimetern bis >10 cm. *Mikroskopisch* [407] zeigt die diffuse Struma unterschiedlich große Follikel (einige bis mehrere Millimeter groß), wobei das Follikelepithel umso flacher ausgebildet ist, je größer ein Follikel ist. Prinzipiell zeigen multinodöse Strumen ein gleichartiges Bild; dazu finden sich allerdings in unterschiedlichem Ausmaß hämosiderinspeichernde Makrophagen als Zeichen älterer Blutungen und hämorrhagischer Nekrosen, lipidbeladene Schaumzellen in ischämischen Nekrosen, Cholesterinspalten, unregelmäßig fibrosierte und hyalinisierte Areale, Verkalkungen und gelegentlich auch Verknöcherungen als morphologische Korrelate der durchlaufenen regressiven Veränderungen (Abb. 19.7a,b). Das Konfluieren von Follikeln innerhalb der Knoten führt zur „papillären Hyperplasie"; die dabei entstandenen Pseudopapillen bereiten gelegentlich beträchtliche differenzialdiagnostische Probleme in der Abgrenzung zum PTC (Abb. 19.7c).

**Funktionelle Autonomie.** In langjährig bestehenden Strumen führt ein Fortbestand des Jodmangels im Rahmen der fortschreitender Proliferation durch endogene reaktive Sauerstoffspezies offensichtlich zu einer oxidativen DNA-Schädigung der Follikelepithelien mit Ausbildung unterschiedener Mutationen [347]. In Abhängigkeit der entstandenen Mutation entscheidet sich, ob der sich in den folgenden Jahren entwickelnde Knoten hyper-, normo- oder hypofunktionell sein wird (szintigrafisch „heißen", „warmen" oder „kalten" Knoten entsprechend). Eine fokal (uni-/multifokal) oder disseminiert auftretende, durch den oben genannten Mechanismus TSH-unabhängig gewordene Schilddrüsenhormonproduktion wird als funktionelle Autonomie bezeichnet; diese ist im Jodmangelgebiet die häufigste Ursache der Hyperthyreose. Ungefähr 50 % der Fälle multifokaler funktioneller Autonomien zeigen somatische Mutationen des TSH-Rezeptorgens (zum unifokalen „autonomen Adenom" siehe dort). Durch Minderstimulation des verbliebenen unaffektierten und weiterhin TSH-abhängigen Schilddrüsengewebes kann anfänglich noch eine Kompensation der funktionellen Autonomie mit Euthyreose erreicht werden. Supprimiertes Serum-TSH ist daher häufig der erste Hinweis auf das Vorliegen einer funktionellen Autonomie. Der

fortschreitende Prozess führt aber zwangsläufig früher oder später zur Hyperthyreose. Frauen sind deutlich häufiger als Männer betroffen, wobei dieser Unterschied mit steigendem Alter geringer ausgeprägt ist. Die funktionelle Autonomie tritt in der Regel nach dem 50. Lebensjahr auf; genaue Inzidenzzahlen sind nicht bekannt.

*Makroskopisch* sind überfunktionierende Knoten nicht zu erkennen; die histologische Unterscheidung eines funktionell autonomen von einem nichtautonomen Knoten ist nur bei Kenntnis der Klinik möglich. Hyperfunktionelle Knoten zeigen in der Regel eine vollständige bindegewebige Kapsel, die Follikelepithelien weisen größere kolumnäre Zellen als in nichtautonomen Knoten auf; eine papilläre Hyperplasie ist (fokal) praktisch immer nachweisbar.

## Morbus Basedow (immunogene Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow)

Beim Morbus Basedow („Grave's disease") besteht grundsätzlich eine autoimmunologisch bedingte Entzündung der Schilddrüse mit Verlust der Toleranz gegen bestimmte Schilddrüsenantigene. Diese organspezifische Autoimmunerkrankung mit serologisch nachweisbaren Autoantikörpern gegen den TSH-Rezeptor (TSH-R-Ak; >99 % positiv), Thyreoglobulin (TG-Ak), Schilddrüsenperoxidase (TPO-Ak; 75 % positiv) und dem Natrium-Jodid-Kotransporter führt zur Hyperplasie und Vergrößerung der Schilddrüse. Pathophysiologisch entscheidend für die Erkrankung ist die biologische Aktivität von Antikörpern, die gegen den TSH-Rezeptor gerichtet sind, diesen dauerhaft stimulieren und damit zur Hyperthyreose führen [193]. Die gegen den TSH-Rezeptor gerichtete Immunreaktion kann aber auch zur Bildung blockierender Autoantikörper (verbunden mit einer Hypothyreose) oder neutralen Autoantikörpern führen [277, 283]. Die TG-Ak und TPO-Ak sind nützliche Marker einer Autoimmunerkrankung der Schilddrüse; ihre pathogene Wirkung besteht überwiegend in der sekundär verstärkenden Wirkung bei fortbestehenden Autoimmunreaktionen. TG-Ak beteiligen sich dazu an einer antikörperabhängigen, durch NK-Zellen vermittelten Zytotoxizität.

Pathogenetisch führt die Fähigkeit der Thyreozyten, MHC-Klasse-II-Moleküle zu exprimieren und damit selbst als antigenpräsentierende Zellen mit nachfolgender Aktivierung autoreaktiver T-Zell-Klone zu fungieren, neben einer Expression eines Th2-Zytokinprofils über die Aktivierung von B-Lymphozyten zu einer oligoklonalen Bildung schilddrüsenstimulierender Immunglobuline [475]. Nach Bindung meist an die alpha-Subunit des TSH-Rezeptors kommt es zu einer unkontrollierten Produktion von Schilddrüsenhormonen [59]. Als Auslöser kommen mehrere Ursachen in Frage. Die polyätiologischen Faktoren des Morbus Basedow betreffen u. a. eine genetische Prädisposition der HLA-B8 und HLA-DR3-Träger, Polymorphismen im CTLA-4-Gen [77] sowie hormonelle, psychosoziale und Umwelteinflüsse.

Weltweit ist der Morbus Basedow die häufigste Ursache einer Hyperthyreose. Im Jodmangelgebiet ist der Morbus Basedow seltener als die funktionelle Autonomie (s. o.); die Prävalenz des Morbus Basedow erhöht sich bei hoher Jodaufnahme. Der Morbus Basedow entwickelt sich überwiegend zwischen dem 20. und dem 50. Lebensjahr und kommt bei bis zu 2 % aller Frauen vor, womit diese bis zu 10-mal häufiger betroffen sind als Männer. Klinisch zeigen 70–90 % der betroffenen Patienten eine Struma und Symptome der Hyperthyreose. Diese umfassen u. a. psychomotorische Unruhe, Sinustachykardie mit Herzflimmern, Gewichtsverlust, Wärmeintoleranz, Diarrhoen, eine warme und feuchte Haut, brüchige Nägel und Haare, Muskelschwäche.

In der überwiegenden Zahl der Morbus-Basedow-Fälle entwickelt sich (40 % synchron, 20 % vor und 40 % nach der Entwicklung der Schilddrüsenerkrankung) eine endokrine Orbitopathie (EO). Bei dieser handelt es sich um autoimmunologische Entzündung der Orbita mit perivaskulärer und diffuser Infiltration durch CD4+- und CD8+-T-Zellen, B-Zellen, Plasmazellen und Makrophagen; dazu besteht ein massiver Umbau des orbitalen Weichgewebes mit Vergrößerung der extraokulären Muskeln und des orbitalen Fettgewebes durch exzessive Produktion von Hyaluronsäure und Bildung neuen Fettgewebes [15, 276, 344]. Nach heutigem Kenntnisstand führt die Aktivierung des TSH-Rezeptors in Fibroblasten der Orbita zu der vermehrten Synthese von Hyaluronsäure und der Adipogenese; diese Prozesse werden offensichtlich maßgeblich über den PI3K-Akt-Signalweg und Adenylatzyklase/cAMP gesteuert [188].

**Morphologie.** *Makroskopisch* ist die Schilddrüse beim Morbus Basedow symmetrisch vergrößert, hyperämisch und von einer zarten Kapsel umgeben; das Gewicht der Schilddrüse beträgt zwischen 50 und 150 g. Die Schnittfläche ist grob lobuliert und dunkelrot-fleischig.

*Histologisch* besteht bei prinzipiellem Erhalt der lobulären Struktur der Schilddrüse eine vom Therapiezustand und der Art der Therapie abhängige Histomorphologie. Bei nicht vorbehandelten Basedow-Strumen, die jedoch kaum mehr im Untersuchungsgut anzutreffen ist, besteht eine diffuse Parenchymhyperplasie und -hypertrophie. Im Randbereich der Follikel bewirkt das dünnflüssige Kolloid typische Resorptionsvakuolen. Die durch papilläre Epithelprotrusionen in das Follikellumen unregelmäßig gestalteten Follikel werden von

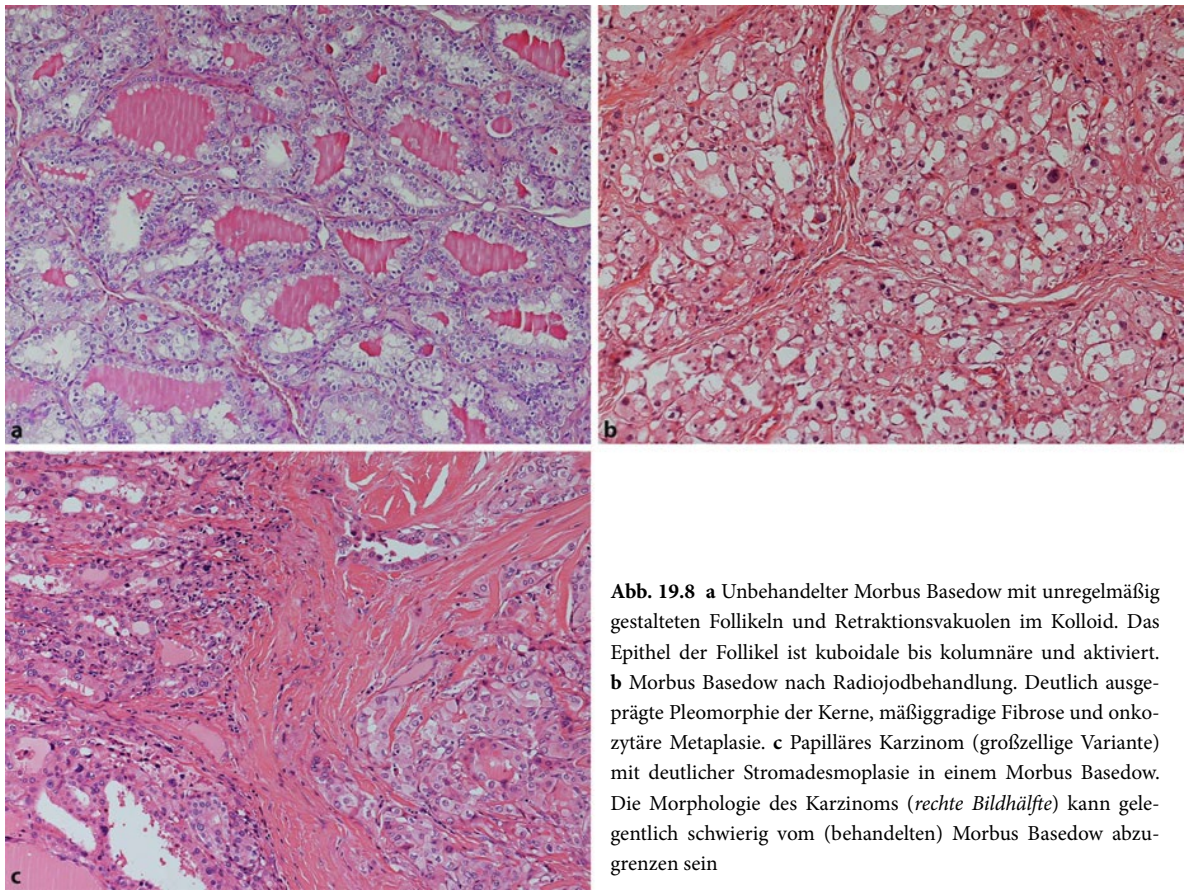



**Abb. 19.8** **a** Unbehandelter Morbus Basedow mit unregelmäßig gestalteten Follikeln und Retraktionsvakuolen im Kolloid. Das Epithel der Follikel ist kuboidale bis kolumnäre und aktiviert. **b** Morbus Basedow nach Radiojodbehandlung. Deutlich ausgeprägte Pleomorphie der Kerne, mäßiggradige Fibrose und onkozytäre Metaplasie. **c** Papilläres Karzinom (großzellige Variante) mit deutlicher Stromadesmoplasie in einem Morbus Basedow. Die Morphologie des Karzinoms (*rechte Bildhälfte*) kann gelegentlich schwierig vom (behandelten) Morbus Basedow abzugrenzen sein

einem kuboidalen bis kolumnären Epithel ausgekleidet (Abb. 19.8a). Im Stroma finden sich auch regelmäßig lymphozytäre Infiltrate mit Keimzentrumsbildung; dazu besteht eine Vermehrung und Ausreifung dentritischer Zellen [340]. Knotige Strukturen kommen nur gelegentlich vor und weisen dann meist auch eine geringere Ausprägung der beschriebenen morphologischen Veränderungen auf. Präoperative Jodgabe führt zur Abflachung des Follikelepithels, fokal vermehrter Kolloideinlagerung und deutlich verstärkten Vaskularisierung der Schilddrüse. Eine Radiojodtherapie ist in Abhängigkeit von der Therapiedauer mit leichten bis deutlich ausgeprägten Kernveränderungen (Hyperchromasie, Pleomorphie), Follikeldestruktion, Fibrose und onkozytärer Epithelmetaplasie assoziiert (Abb. 19.8b). Thyreostatika mit Suppression der Hormonsynthese führen zu typischen morphologischen Veränderungen (siehe Therapieinduzierte Schilddrüsenveränderungen); beta-adrenerge Blocker (z. B. Propanolol) bewirken keine morphologischen Veränderungen [410].

**Differenzialdiagnose.** Die Unterscheidung bzw. das Erkennen von PTC in einer Basedow-Schilddrüse kann Probleme bereiten (Abb. 19.8c); die Prävalenz der PTC wird mit 1–9 % angegeben [431]. Die ausgeprägte Hyperplasie des Schilddrüsengewebes beim Morbus Basedow kann auch das angrenzende Muskelgewebe miteinbeziehen und ein organüberschreitend infiltrierendes papilläres Karzinom vortäuschen.

## Störungen der Hormonsynthese (dyshormonogenetische Struma)

Eine Reihe genetisch bedingter, autosomal-rezessiv vererbter Hormonsynthesedefekte [153] führt zur sekundären Entwicklung einer Struma. In Europa ist eines von 30.000–50.000 lebend geborenen Kindern betroffen. Die unterschiedlichen genetischen Defekte (Tab. 19.1) resultieren in einem permanenten Schilddrüsenhormonmangel mit chronischer TSH-Stimulation; dies führt zuerst einer diffus vergrößerten Schilddrüse, auf deren Boden in der Regel schon vor dem 25. Lebensjahr eine ausgeprägte Knotenstruma entsteht.

**Morphologie.** *Makroskopisch* besteht ein meist deutlich asymmetrischer Knotenkropf (Gewicht bis 500 g)

**Tab. 19.1** Störungen der Schilddrüsenhormonsynthese als Ursache des dyshormonogenetischen Kropfes (mod. nach [153])

| Betroffenes Gen | Protein/ Funktion | Schilddrüsengröße | Assoziierte Störungen |
|---|---|---|---|
| TPO | Peroxidase | (deutlich) vergrößert | – |
| THOX2 | Oxidase | normal – vergrößert | – |
| TG | Speicherprotein | normal – vergrößert | – |
| Pendrin | Aniontransporter | normal – vergrößert | sensineurale Hypakusis |
| NIS | Na+/I-Symporter | normal – vergrößert | – |
| DEHAL1 | Jod-Recycling | normal – vergrößert | – |

mit unterschiedlich großen Knoten. Histologisch zeigen diese Knoten eine auffällige Hyperzellularität mit meist mikrofollikulärem Aufbau, Kernpolymorphie und auffälliger klein-papillärer Hyperplasie (Abb. 19.9); das übrige Schilddrüsengewebe erscheint erstaunlicherweise „supprimiert" mit deutlicher interfollikulärer Fibrose. Differenzialdiagnostisch muss aufgrund der zytologischen Auffälligkeiten und dem Vorkommen einer vollständigen, unterschiedlich breiten Knotenkapsel ein Schilddrüsenkarzinom (FTC/PTC) ausgeschlossen werden. Bei nachgewiesener dyshormonogenetischer Struma sollte eine Karzinomdiagnose nur beim Vorliegen eines eindeutigen Gefäßeinbruchs, eindeutigen zytologischen Kriterien eines papillären Karzinoms, organüberschreitender Tumorinfiltration oder dem Vorliegen von Lymphknoten- und/oder Organmetastasen gestellt werden [61, 138].

## Amyloidkropf

Die ausgedehnte Ablagerung von Amyloid in der gesamten Schilddrüse, meist im Rahmen von chronischen Entzündungen und Infektionen [145], führt zur Bildung eines Amyloidkropfes [463]. In der Regel entspricht das abgelagerte Amyloid dem AA-Typ, gelegentlich auch dem AL-Typ (beim medullären Karzinom wird AE-Amyloid abgelagert!). Ein Amyloidkropf ist selten. Klinisch besteht nur gelegentlich eine latente oder manifeste Hypothyreose. Ein Amyloidkropf kann auch ein Hinweis für das Vorliegen eines Plasmozytoms oder anderen Erkrankung der Plasmazellen sein [313].

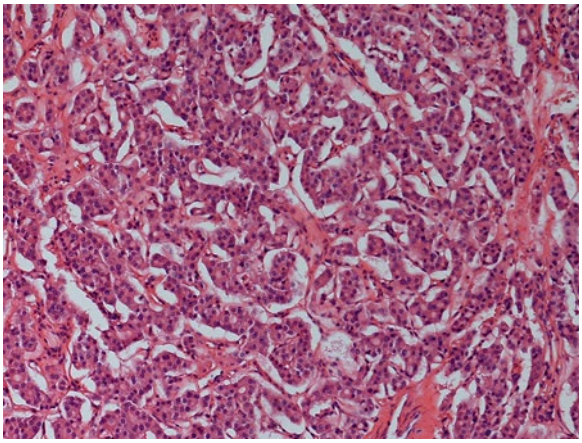


**Abb. 19.9** Kleinpapilläre Hyperplasie aus einem Knoten eines dyshormonogenetischen Kropfes bei kongenitalem Hormonsynthesedefekts

**Morphologie.** *Makroskopisch* zeigt die diffus vergrößerte Schilddrüse eine hellbraune oder graue Schnittfläche. Mikroskopisch (Abb. 19.10) liegt reichlich Kongorot-positives Amyloid (im Stroma und in der Wandung von kleinen Gefäßen) mit deutlich reduzierter Zahl an Schilddrüsenfollikel vor; dazwischen findet sich unterschiedlich ausgeprägt reifes Fettgewebe. Die Follikelepithelien zeigen teilweise beträchtliche Kerngrößenschwankungen und sind immunhistochemisch Thyreoglobulin-positiv und Kalzitonin-negativ.

**Differenzialdiagnose.** Ein medulläres Schilddrüsenkarzinom ist (immunhistochemisch) abzugrenzen; die diffusen Amyloidablagerungen sollten allerdings schon am HE-Schnitt richtungsweisend sein. Gelegentlich kommen im Amyloidkropf auch Karzinome (insbesondere PTC) vor [74].

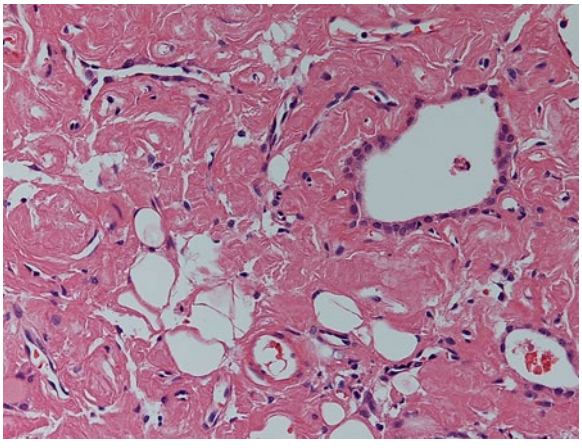


**Abb. 19.10** Amyloidkropf mit deutlicher Reduktion an Schilddrüsenfollikel; dazwischen im Amyloid kleine Inseln reifen Fettgewebes

## Tumoren

Der überwiegende Teil der Tumoren der Schilddrüse stellt sich klinisch und makroskopisch als Knoten bzw. knotige Läsion dar. Die histologische Untersuchung dient der Dignitätsbeurteilung sowie bei malignen Tumoren zur Klassifikation [91] mit elementarer Auswirkung auf Therapie und Prognose dieser Tumoren. Die morphologische Beurteilung reicht bei fast allen Tumoren zur Klassifikation aus. Immunhistochemische Untersuchungen [92] werden routinemäßig zur Identifikation/Verifizierung von nicht follikelzelldifferenzierten Tumoren (z. B. medulläres Karzinom) eingesetzt, während z. B. die Immunhistochemie zur Unterscheidung gutartiger Tumoren mit Follikelzelldifferenzierung von follikulären oder papillären Karzinomen nur einen unterstützenden Beitrag liefern kann. Bei der Diagnose des PTC kann die Molekularpathologie (z. B. BRAF-Mutationsanalyse) in Zweifelsfällen bereits das entscheidende Untersuchungsverfahren darstellen. Der Elektronenmikroskopie kommt bei der Diagnose von Schilddrüsentumoren praktisch keine Bedeutung zu.

## Standardisierte Aufarbeitung von Schilddrüsenknoten

Die Diagnose der Schilddrüsenmalignome beruht auf definierten morphologischen Kriterien, die eine entsprechend standardisierte Aufarbeitung der Operationspräparate voraussetzt [357, 392, 420]. Von solitären Knoten und makroskopisch auffälligen Knoten in multinodösen Strumen sollte die Kapselregion mit angrenzenden Anteilen des Tumors als auch des umgebenden nichtneoplastischen Gewebes der zentralen Scheibe vollständig eingebettet werden; beispielsweise werden damit von einem Knoten mit 3 cm Durchmesser ca. 9,5 cm der Kapselregion histologisch untersucht. Gegebenenfalls müssen noch weitere Paraffinblöcke und/oder Schnittstufen zur endgültigen Abklärung eines Knotens angefertigt werden bzw. es sind zusätzlich immunhistochemische [92] und/oder molekulargenetische Untersuchungen notwendig.

## Benigne Tumoren

Fast alle gutartigen Tumoren der Schilddrüse gehen vom Follikelzellepithel aus und werden als Adenome bezeichnet. Mesenchymale gutartige Tumoren (u. a. Hämangiome, Lymphangiome, Leiomyome, Fibrome, Schwannome) sind Raritäten.

### Adenom der Schilddrüse

*ICD-O 8330/0*

**Definition.** Gutartiger gekapselter Tumor der Schilddrüse mit den Merkmalen der Follikelzelldifferenzierung.

**Epidemiologie.** (Solitäre) kalte Knoten finden sich bei suffizienter Jodversorgung bei 4–7 % der Bevölkerung. In Jodmangelgebieten (Endemiegebieten) finden sich, in Abhängigkeit vom Ausmaß der diätetischen Jodaufnahme, bei bis zu 50 % der Bevölkerung meist multiple Knoten. Eine deutschlandweite Studie an fast 100.000 schilddrüsengesunden Personen (18–65 Jahre alt) hat altersabhängig Knoten bei fast 30 % der Probanden ergeben; dabei zeigte sich auch, dass Frauen zwischenzeitlich auch nur mehr geringfügig häufiger als Männer betroffen waren [346]. Die genaue Inzidenz von Adenomen der Schilddrüse kann nicht angegeben werde, was auch daran liegt, dass hyperplastische von benignen neoplastischen Läsionen nur sehr aufwendig molekulargenetisch unterschieden werden können [12, 165, 216]. Die Rate der Progression zu einem malignen Tumor ist beim Vorliegen solitärer oder multipler Knoten gleich hoch [57].

**Ätiologie und Genetik.** Die Entstehung von Schilddrüsenknoten weist eine epigenetische (Jodmangel, Nikotinabusus, Strahlung) und eine genetische Komponente auf (weibliches Geschlecht, familiäre Disposition), wobei diese jedoch lediglich eine „Risikokonstellation" darstellen. Zur Entstehung eines makroskopisch fassbaren Knotens müssen weitere molekulargenetische Veränderungen, die teilweise wieder durch die epigenetischen und genetische Prädisposition begünstigt werden, hinzukommen [129]. Studien haben gezeigt, dass ca. 60 % aller benignen Schilddrüsenknoten monoklonalen Ursprungs und daher als Neoplasien zu betrachten sind [115, 217], die durch Expansion einer einzigen, durch eine somatische Mutation genetisch modifizieren Vorläuferzelle entstehen. Die oxidative DNA-Schädigung durch endogene reaktive Sauerstoffspezies (z. B. durch das zur Schilddrüsenhormonsynthese benötigte $H_2O_2$) wird als dominierender Mechanismus der Mutationsentstehung angesehen, was auch durch das Auftreten einer gesteigerten Mutageneserate in der Schilddrüse im Vergleich zu anderen Organen unterstützt wird [218]. Mit Ausnahme der autonomen (toxischen) Adenome, die durch Mutationen des TSH-Rezeptorgens oder seltener des Gs-alpha-Proteingens mit konstitutiver Aktivierung der cAMP-Kaskade verursacht wird, ist die molekulare Pathogenese von benignen Schilddrüsentumoren (insbesondere der kalten Knoten) bisher ungeklärt [213, 216].

**Morphologie.** *Makroskopisch* imponieren Adenome in der Regel als gut definierte gekapselte Knoten, die durch eine unterschiedlich breite bindegewebige Kapsel vom umgebenden Schilddrüsengewebe (normal oder Struma) getrennt werden. Adenome können >10 cm groß werden. Histologisch besteht bei manchen Adenomen eine vollständig ausgebildete Bindegewebskapsel erst ab einer Größe >5 mm. Entscheidend für die Diagnose eines Adenoms ist nach entsprechender standardisierter Aufarbeitung [357, 392, 420] der Ausschluss eines Gefäßeinbruchs und/oder Kapseldurchbruchs (siehe Differenzialdiagnosen des FTC) sowie der Kernkriterien des PTC (s. dort). In seltenen Fällen können Adenome auch differenzialdiagnostisch schwierig von gekapselten gering differenzierten Karzinomen (PDTC) abzugrenzen sein; daher muss bei ungewöhnlich gebauten Adenomen (solides, trabekuläres und/oder insuläres Strukturmuster) auf eine ungewöhnlich auffällig erhöhte Mitoserate (>3/10 HPF), gyriforme Kernmuster und/oder Nekrosen geachtet werden [466].

Der morphologische Aufbau, die zytologische Differenzierung sowie unterschiedlich ausgeprägte regressive Veränderungen bedingen ein breites histologisches Spektrum der Adenome (s. folgende Übersicht; Abb. 19.11a,b). Der morphologische Aufbau ist klinisch jedoch ohne Bedeutung, da lege artis als Adenome klassifizierte Tumoren der Schilddrüse ausnahmslos gutartig sind [113]; dies inkludiert explizit auch onkozytär differenzierte Adenome. Aufgrund struktureller und/oder zytologischer Merkmale (trabekulär-solider Aufbau, hohe Zellularität, vermehrt Mitosen, Oxyphilie etc.) ist bei 2–5 % gekapselter follikulärer Tumoren ein höherer diagnostischer Aufwand (Schnittstufen, Nacheinbettung weiterer Kapselanteile) zum Ausschluss von Malignität notwendig [357]. Die WHO-Klassifikation [91] empfiehlt, den Begriff des „atypischen Adenoms" für mit derartig erhöhtem Diagnoseaufwand, schlussendlich aber als Adenome eingestufte Tumoren, nicht mehr zu verwenden.

**Histologische Varianten des Schilddrüsenadenoms**

- Onkozytäres Adenom
- Follikuläres Adenom mit papillärer Hyperplasie
- Fetales Adenom
- Siegelringzelliges Adenom
- Muzinöses Adenom
- Lipoadenom
- Hellzelliges follikuläres Adenom
- Endokrin aktives (autonomes/toxisches) Adenom
- (Atypisches Adenom) Erläuterung siehe Text
- Adenom mit bizarren Kernen

**Zytologische Varianten des Schilddrüsenadenoms.** Differenzialdiagnostisch kann der Einsatz der Immunhistochemie (Thyreoglobulin, TTF-1) zur Unterscheidung eines klarzelligen Adenoms (oder Karzinoms) der Schilddrüse von Metastasen eines hellzelligen Karzinoms (meist klarzellige Nierenzellkarzinome) oder (intrathyreoidal gelegenen normalem, hyperplastischem oder neoplastischem) Nebenschilddrüsengewebe (s. Abb. 19.2d) notwendig sein. Vollständig gekapselte PTC mit in der Regel follikulärem und/oder solidem Aufbau können bei nur diskret ausgebildeten Kernkriterien mit einem mikrofollikulär oder solide aufgebaute Adenom verwechselt werden; hierbei erweisen sich molekulargenetische Untersuchungen nur bedingt hilfreich (siehe Molekularpathologie des PTC). Gelegentlich kommen wie in hyperplastischen Knoten auch prominente papilläre Strukturen mit unauffälliger Kernmorphologie (sog. Pseudopapillen) in sonst typischen follikulären Adenomen vor (s. Abb. 19.11b).

Adenome (aber auch FTC) können als Siegelringzellvariante mit intrazytoplasmatisch nachweisbaren Vakuolen und Schleimsubstanzen [279], als muzinöse Variante mit mehr oder weniger ausgeprägten extrazytoplasmatischen Schleimansammlungen [350], oder als lipidreiche Variante mit intrazytoplasmatischen Lipidablagerungen [400, 446] vorkommen. Adenome mit bizarren Kernen und Adenome mit Spindelzellmetaplasie [3] können differenzialdiagnostische Probleme verursachen; Letztere zeigen immunhistochemisch fast immer eine deutliche Thyreoglobulin-, TTF-1 und Zytokeratinexpression, was in der Regel die eindeutige Unterscheidung von spindelzelligen MTC oder mesenchymalen Tumoren erlaubt [459]. Relativ häufig ist in Adenomen reifes Fettgewebe nachweisbar (sog. Adenolipom [399]); sehr selten ist der Nachweis von reifem Knorpelgewebe oder glatter Muskulatur. Reifes Knochengewebe kann ebenfalls in Adenomen auftreten; da reifes Knochengewebe aber offensichtlich eine Assoziation mit dem desmoplastischen Stroma des PTC zeigt [436], sollte in diesen Fällen ein PTC besonders sorgfältig ausgeschlossen werden.

Onkozytäre Zellen (oxyphile Zellen, Askanazy-Zellen, Hürthle-Zellen; siehe Onkozytäre Umwandlung) sind durch eine starke Vermehrung von Mitochondrien, die eine abnorme Morphologie, Funktion und Genetik aufweisen, gekennzeichnet [271–274, 298]. In der Schilddrüse werden onkozytäre Zellen mit ihrem leuchtend-eosinophilem granulärem Zytoplasma regelmäßig bei einer Reihe entzündlicher, hyperplastischer und neoplastischer Läsionen gefunden. In der morphologisch „normalen" Schilddrüse werden onkozytäre Zellen äußerst selten beobachtet; ebenso selten sind onkozytär aufgebaute solide Zellnester [47]. Die ausgeprägte Prävalenz onkozytärer Läsionen der Schilddrüse dürfte den hohen oxidativen Stress und der Bildung freier Sauerstoffradikale im Jod- und Hormon-

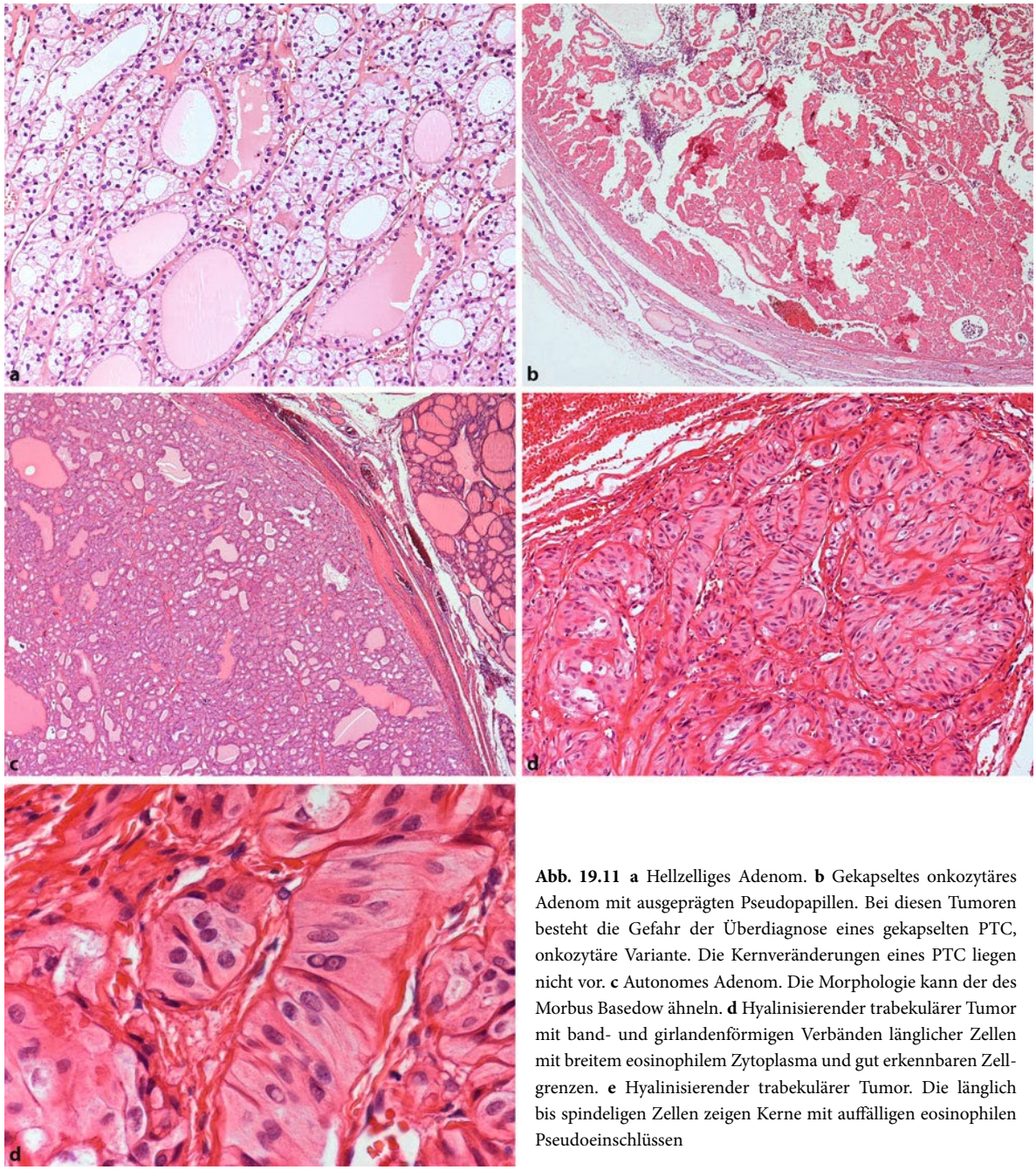



**Abb. 19.11** **a** Hellzelliges Adenom. **b** Gekapseltes onkozytäres Adenom mit ausgeprägten Pseudopapillen. Bei diesen Tumoren besteht die Gefahr der Überdiagnose eines gekapselten PTC, onkozytäre Variante. Die Kernveränderungen eines PTC liegen nicht vor. **c** Autonomes Adenom. Die Morphologie kann der des Morbus Basedow ähneln. **d** Hyalinisierender trabekulärer Tumor mit band- und girlandenförmigen Verbänden länglicher Zellen mit breitem eosinophilem Zytoplasma und gut erkennbaren Zellgrenzen. **e** Hyalinisierender trabekulärer Tumor. Die länglich bis spindeligen Zellen zeigen Kerne mit auffälligen eosinophilen Pseudoeinschlüssen



metabolismus der Follikelzellen begründet sein, die zu Mutationen insbesondere der mitochondrialen DNA (mtDNA) mit gestörter Funktion der betroffenen Mitochondrien führen können [271–274, 469]. Bei Tumoren mit fokaler onkozytärer Differenzierung hat sich die mtDNA-Mutation in einer bereits bestehenden Neoplasie entwickelt; in vollständig onkozytäre Neoplasien dürfte die mtDNA-Mutation vor den für die jeweilige Neoplasie (Adenom, FTC, PTC, PDTC) entscheidenden genetischen Veränderungen stattgefunden haben [274].

Im Gegensatz zur amerikanischen Literatur („Hürthle cell tumors“) werden in Europa Tumoren der Schilddrüse mit onkozytärer Differenzierung als Varianten des jeweiligen nichtonkozytär differenzierten Pendants angesehen [91, 427]. Somit gibt es onkozytäre Varianten von Adenomen, FTC, PTC, MTC und PDTC, die jeweils auch den diagnostischen Kriterien dieser Tumortypen

unterliegen. Makroskopisch sind alle onkozytären Neoplasien auf der Schnittfläche von gelb-brauner Farbe. Eine Vielzahl von Studien hat gezeigt, dass onkozytäre Tumoren ohne morphologische Zeichen der Malignität bei vollständiger chirurgischer Entfernung (Gefahr der lokalen Rekurrenz bei unvollständiger Entfernung oder intraoperativer Gewebeverschleppung!) immer einen gutartigen Verlauf zeigen [240]. Auf die biologischen Besonderheiten onkozytärer Varianten der Karzinome wird gesondert eingegangen.

Insbesondere onkozytär differenzierte Tumoren können nach Feinnadelbiopsie (FNB), aber auch spontan, einen partiellen oder vollständigen Infarkt zeigen [16, 192, 342]. In Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen präoperativer FNB und Operation findet man histologisch Nekrosen, Einblutungen, Ansammlungen hämosiderinspeichernder Makrophagen, Granulationsgewebe als Zeichen der Organisation sowie als Spätfolge Vernarbungen und plattenepitheliale Metaplasien unterschiedlicher Ausprägung. Diese Veränderungen können zur fälschlichen Diagnose eines anaplastischen Karzinoms oder eines Plattenepithelkarzinoms der Schilddrüse führen (Gefrierschnitt!). Ein Teil der Fälle zeigt in der Peripherie des Infarktareals kleine Reste des originären (meist onkozytär differenzierten) Tumors. Die Narbenbildung kann durch Bildung irregulärer Tumorresiduen einen invasiven Tumor vortäuschen; reaktive Kernveränderungen können insbesondere an ein PTC erinnern.

## Endokrin aktives (autonomes oder toxisches) Adenom

**Definition.** Adenom mit einer vom normalen Regulationskreis (Feedback-Mechanismus) unabhängigen endokrinen Schilddrüsenhormoninkretion. Szintigraphisch besteht ein hyperfunktioneller („heißer") Knoten.

**Epidemiologie.** In Gebieten mit ausreichender Jodversorgung ist das autonome Adenom bei bis zu 10 % der Patienten mit Hyperthyreose die Ursache der Überfunktion, im Endemiegebiet deutlich häufiger.

**Ätiologie und Genetik.** In der Mehrzahl der autonomen Adenomen können somatische „Gain-of-function"-Mutationen des TSH-Rezeptor-Gens (selten auch Keimbahnmutationen) nachgewiesen werden, die zur Aktivierung des TSH-Rezeptors und einem Wachstumsvorteil der betroffenen Zellen mit Ausbildung eines Tumors führen [254, 317]. Weitaus seltenerer bestehen Mutationen des Gens für die alpha-Subunit (gsp) des Guanin-Nukleotid-bindenden (G-) Proteins [317, 364]. Beide Genalterationen bewirken eine Daueraktivierung der cAMP-Kaskade mit unkontrollierter Schilddrüsenhormonausschüttung, die anfänglich durch eine verminderte Hormonausschüttung der normalen „Restschilddrüse" kompensiert werden kann, am Ende aber zur Hyperthyreose führt.

**Morphologie.** *Histologisch* können autonome Adenome entweder nicht von den üblichen Adenomen unterschieden werden oder sie bestehen aus aktivierten kuboidalen Follikelzellen mit aufgehelltem Zytoplasma und Retraktionsvakuolen im Follikellumen wie bei Basedow-Strumen (Abb. 19.11c). *Immunhistochemisch* ist reichlich Thyreoglobulin nachweisbar. Das übrige Schilddrüsengewebe zeigt eine mehr oder weniger ausgeprägte morphologisch nachweisbare Suppression und Atrophie (kleine Follikel, wenig Kolloid, interfollikuläre Fibrose). Autonome Adenome weisen manchmal deutlich ausgeprägte Protrusionen des Tumors in eine verbreiterte Kapsel auf (ohne vollständigen Kapseldurchbruch!); ebenso kommen Protrusionen von Tumorgewebe in Kapselgefäße („Pseudoinvasion") vor. Szintigraphisch „heiße" Karzinome (bewiesen durch Metastasen mit den entsprechenden Mutationen; s. o.) sind offensichtlich absolute Raritäten [215, 381], so dass beim Vorliegen eines „heißen Knotens" in Blutgefäße hineinragende Tumorformationen nicht als Angioinvasion wie bei einem kalten Knoten gewertet werden sollten. Die Kenntnis der hormonellen Überfunktion ist daher unerlässlich, um histologisch ein autonomes Adenom von einem minimal-invasiven FTC unterscheiden zu können (intraoperativer Gefrierschnitt!).

## Hyalinisierender trabekulärer Tumor

*ICD-O 8336/0*

**Definition.** Seltener follikelzelldifferenzierter Tumor mit geringem Malignitätspotenzial [91], der ursprünglich als eigenständige gutartige Entität unter dem Terminus „hyalinisierendes trabekuläres Adenom" beschrieben wurde [51]. Diese Änderung der Nomenklatur beruht auf einigen morphologischen und molekulargenetischen Merkmalen, die auch beim PTC gefunden werden können [65, 119, 371]. Eine Reihe von anderen (u. a. molekulargenetischen) Faktoren sprechen jedoch dafür, dass es sich mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit bei korrekter Diagnose um einen biologisch gutartigen Tumor (Adenom) handelt [20, 52, 413]; kürzlich wurde auch die Rückkehr zur ursprünglichen Bezeichnung „hyalinisierendes trabekuläres Adenom" vorgeschlagen [441].

**Epidemiologie.** Betroffen sind überwiegend Frauen zwischen dem 25. Und 80. Lebensjahr. Ein Auftreten vor dem 25. Lebensjahr ist selten.

**Morphologie.** *Makroskopisch* findet sich in der Regel ein zirkumskripter gelb-bräunlichen Tumor (meist

<2 cm groß, einzelne Fälle bis 5 cm) mit gelegentlich lobulären Aufbau. *Histologisch* imponieren band- und girlandenförmige, aber auch trabekuläre und seltener azinär angeordnete Verbände polygonaler, spindeliger und/oder ovaler Zellen mit breitem eosinophilem Zytoplasma und zumindest fokal gut nachweisbaren Zellgrenzen (Abb. 19.11d). Die Kerne zeigen in fast allen Fällen auffällige eosinophile Pseudoeinschlüsse (wie bei der großzelligen Variante des PTC! [Abb. 19.11e]); ebenso können einzelne Kerne Konturstörungen der Kernmembran wie beim PTC aufweisen. Riesenlysosomen sind die Ursache der sog. „yellow bodies" [360]. Mitosen (1–2/10 HPF) können vorkommen [413]. Weitere typische Merkmale sind eine (fokale) hyaline Fibrose des meist verzweigten Stromas, die Amyloid vortäuschen kann, Zelldegenerationen und schollige Kolloidverkalkungen können an Psammonkörperchen erinnern. Fälle mit Gefäßeinbrüchen und Lymphknotenmetastasen wurden beschrieben [147, 275, 287]; ein wirklich diagnostisch zweifelsfreier Fall mit Metastasierung wurde bisher aber nicht publiziert.

*Immunhistochemisch* findet sich eine Positivität für Thyreoglobulin. Der in der Literatur beschriebene Nachweis von Chromogranin A [199] dürfte eher ein Artefakt repräsentieren [322]. Eine granuläre zytoplasmatische und zellmembranöse Immunoreaktion mit dem MIB1 (Ki67)-Antikörper, die in dieser Form in keinem anderen Schilddrüsentumor nachweisbar ist [174, 322], dürfte vom verwendeten Klon des MIB1-Antikörpers abhängig sein und ist daher nicht standardmäßig diagnostisch.

**Differenzialdiagnose.** Hyalinisierende trabekuläre Tumore können gelegentlich Probleme in der Abgrenzung zum PTC, FTC, MTC, PDTC [441] oder dem seltenen intrathyreoidalen Paragangliom [81] verursachen. Die Abgrenzung zum MTC erfolgt durch den Nachweis von Thyreoglobulin.

## Maligne Tumoren

Die bösartigen Tumoren der Schilddrüse machen lediglich ca. 1 % aller menschlichen Malignome aus; Frauen sind dreimal häufiger betroffen als Männer. Über 99 % aller primären Schilddrüsenmalignome sind epitheliale Tumoren (Karzinome); nichtepitheliale Malignome (maligne Lymphome, Sarkome) sind dementsprechend sehr selten. In den letzten 25 Jahren hat sich die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms durch eine deutlich verbesserte Diagnostik (Kliniker und Pathologen) als auch eine absolute Zunahme des papillären Karzinoms verdreifacht. In derselben Zeitspanne ist die Mortalität des Schilddrüsenkarzinoms weiter rückläufig, wovon Männer weniger zu profitieren scheinen als Frauen [395].

### Karzinome

Anhand der histogenetischen Differenzierung werden die Karzinome der Schilddrüse am zweckmäßigsten in Karzinome mit Follikelepithelzell- oder C-Zell-Differenzierung sowie seltene Karzinomformen eingeteilt (s. folgende Übersicht; [395]).

**Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome (modifiziert nach [395])**

**Karzinom mit Follikelepithelzelldifferenzierung**

- Differenziertes Karzinom (DTC)
  - Papilläres Karzinom (PTC)
    - konventioneller Typ
    - Varianten
  - Follikuläres Karzinom (FTC)
    - minimal invasiv (gekapselt)
    - breit invasiv
  - Differenziertes Karzinom NOS („not otherwise specified")
- Gering differenziertes Karzinom (PDTC)
- Anaplastisches (undifferenziertes) Karzinom

**Karzinom mit C-Zell-Differenzierung**

- Medulläres Karzinom (MTC)
  - sporadisch
  - autosomal-dominant vererbt (MEN2A, MEN2B, familiäres MTC)
- Gemischt C-Zell-Follikelepithelzell-differenziertes Karzinom

**Seltene primäre Schilddrüsenkarzinome**

- Plattenepithelkarzinom
- Muzinöses Karzinom
- Mukoepidermoides Karzinom
- Mukoepidermoides Karzinom mit Eosinophilie
- Spindelzelltumor mit thymusähnlicher Differenzierung (SETTLE)
- Karzinom mit thymusähnlicher Differenzierung (CASTLE)

Aufgrund ihrer Morphologie und des klinischen Verlaufs werden die Schilddrüsenkarzinome traditionell in vier Entitäten, das papilläre (PTC), follikuläre (FTC), medulläre (MTC) und anaplastische Karzinom (ATC), unterteilt. Molekulargenetische Erkenntnisse der letzten Jahre haben diese Einteilung mit erstaunlich geringen Überschneidungen zwischen diesen vier Haupttumortypen bestätigt [91]. Die WHO-Klassifikation [91] fügt diesen Tumortypen die Entität des gering differenzierten Karzinom (PDTC) hinzu, wobei eine eigenständige molekulargenetische Charakterisierung dieser Entität noch aussteht. Ein kleiner Anteil (<2 %) der Karzinome zeigt morphologische Merkmale sowohl des PTC als auch des FTC; diese Karzinome werden als differen-

zierte Schilddrüsenkarzinome NOS („not otherwise specified") klassifiziert [91]. Karzinome mit C-Zell-Differenzierung werden als medulläre Karzinome (MTC) bezeichnet. Primäre Plattenepithelkarzinome, muzinöse Karzinome, mukoepidermoide Karzinome und Karzinome mit Thymusdifferenzierung sind Raritäten.

Schilddrüsenkarzinome unterscheiden sich von anderen soliden Organtumoren durch eine Reihe von auffälligen Merkmalen [395]:

- Sie können angeboren oder im Laufe des Lebens erworben sein.
- Insbesondere für das PTC und FTC besteht ein starkes Überwiegen des weiblichen Geschlechts.
- Schilddrüsenkarzinome treten vom Kindesalter (selten bereits bei Neugeborenen) bis ins hohe Alter auf.
- Ausgeprägte geografische Unterschiede in der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms sind ein Hinweis auf eine wichtige Rolle von genetischen und/oder umweltbedingten Prädispositionsfaktoren.
- Während die differenzierten Karzinome eine sehr gute bis exzellente Prognose aufweisen, ist das ATC eines der aggressivsten menschlichen Malignome.
- Obwohl die klinisch relevanten Karzinome der Schilddrüse nur ca. 1 % aller menschlichen Malignome ausmachen, finden sich klinisch unauffällige papilläre Mikrokarzinome in bis zu 35 % aller „Schilddrüsengesunden" (s. papilläres Mikrokarzinom [PTMC]).

Pathogenetisch entsteht ein sehr kleiner Teil der Schilddrüsenkarzinome auf dem Boden von Keimbahnmutationen im Rahmen definierter, meist autosomal-dominant vererbter Syndrome (z. B. MEN 2, familiäre Polyposis coli, Cowden-Syndrom [396]). Die überwiegende Mehrzahl der Schilddrüsenkarzinome sind sporadische monoklonale Neoplasien, die durch Proliferation einer durch eine somatische Mutation genetisch modifizierten Vorläuferzelle entstanden sind [129, 395]. Nach heutigem Verständnis entstehen PTC ohne erkennbare Vorläuferläsion aus einem transformierten Thyreozyten durch konstitutive Aktivierung des MAPK-Signalweges [47a, 421]; Hochdurchsatzuntersuchungen haben dazu die Gene EIF1AX, involviert in die Proteinsynthese, und zwei Gene (PPM1D, CHEK2), die DNS-Reparaturenzyme kodieren, für die Entstehung und Progression des PTC als offensichtlich relevant erkannt [47a]. Im Gegensatz dazu dürfte sich das FTC mit hoher Wahrscheinlichkeit über eine Adenom-Karzinom-Sequenz entwickeln, wenngleich dieser Weg bisher noch nicht bewiesen ist [394]. PDTC und ATC können entweder aus einem differenzierten Karzinom (PTC oder FTC) hervorgehen als auch de novo entstehen (Abb. 19.12).

Schilddrüsenkarzinome entsprechen szintigrafisch fast immer einem hypofunktionellen („kalten") Knoten, obwohl Karzinome auch bei (subklinisch und klinisch) hyperthyreoten Patienten vorkommen können. Szintigraphisch warme oder heiße Knoten sind aber nur in seltensten Fällen selbst Karzinome.

## Follikuläres Karzinom (FTC)

*ICD-O 8330/3*

**Definition. Maligner** Tumor mit Follikelzelldifferenzierung ohne die Kernmerkmale des PTC [91]. Diese Definition muss um den Zusatz „und Ausschluss der morphologischen Kriterien eines gering differenzierten Karzinoms (PDTC)" ergänzt werden. Die WHO-Klassifikation inkludiert onkozytäre Tumoren, die die Kriterien des FTC erfüllen, als „FTC, onkozytäre Variante", während diese Tumoren im amerikanischen Sprachgebrauch nach wie vor als „Hürthle cell carcinomas" bezeichnet werden.

**Epidemiologie.** Das FTC ist mit 10–30 % aller Schilddrüsenkarzinome deutlich seltener als das PTC; die höchsten Inzidenzraten finden sich in Jodmangelgebieten. Frauen sind bis zu fünfmal häufiger betroffen. Der Altersgipfel des FTC ist um das 50., für die onkozytäre Variante des FTC um das 60. Lebensjahr. Bei Kindern treten FTC äußerst selten auf. Im Gegensatz zum PTC ist weltweit keine Inzidenzsteigerung des FTC feststellbar.

Traditionellerweise werden gekapselte (minimal-invasive) FTC von breit invasiv wachsenden FTC unterschieden [91]; die Unterscheidung dieser beiden Tumortypen ist in der Regel histologisch unproblematisch. Prognostisch zeigen gekapselte FTC ein Langzeitüberleben von 95–97 %, was alters- und geschlechtskorreliert fast dem der „Normalbevölkerung" entspricht, während beim breit invasiven FTC ca. 50 % der Patienten an ihrem Tumorleiden versterben [91].

**Ätiologie und Genetik. Morphologisch** dürften sich die meisten FTC aus einer gekapselten Vorläuferläsion (histologische entsprechend einem Adenom) entwickeln. Der Übergang vom Adenom zum FTC beruht definitionsgemäß auf dem histologischen Nachweis von Gefäß- bzw. Kapseleinbrüchen [57, 282, 394]. Bisher ist aber nicht geklärt, ob Adenome das Potenzial zur überwiegend hämatogenen Metastasierung erst im Laufe ihrer Progression durch zusätzliche genetische Alterationen erwerben (sog. Adenom-Karzinom-Sequenz), oder das FTC genetisch bereits von Anfang an als maligner Tumor determiniert ist [487]. Da der ganz überwiegende Teil der FTC erst ab ca. 1–2 cm Größe Angioinvasion und/oder vollständige Kapseldurchbrüche als morphologische Voraussetzung der Metastasierungspotenz aufweisen [258], ist die Adenom-Karzinom-Sequenz wahrscheinlicher. Genetische Veränderungen des FTC lassen sich

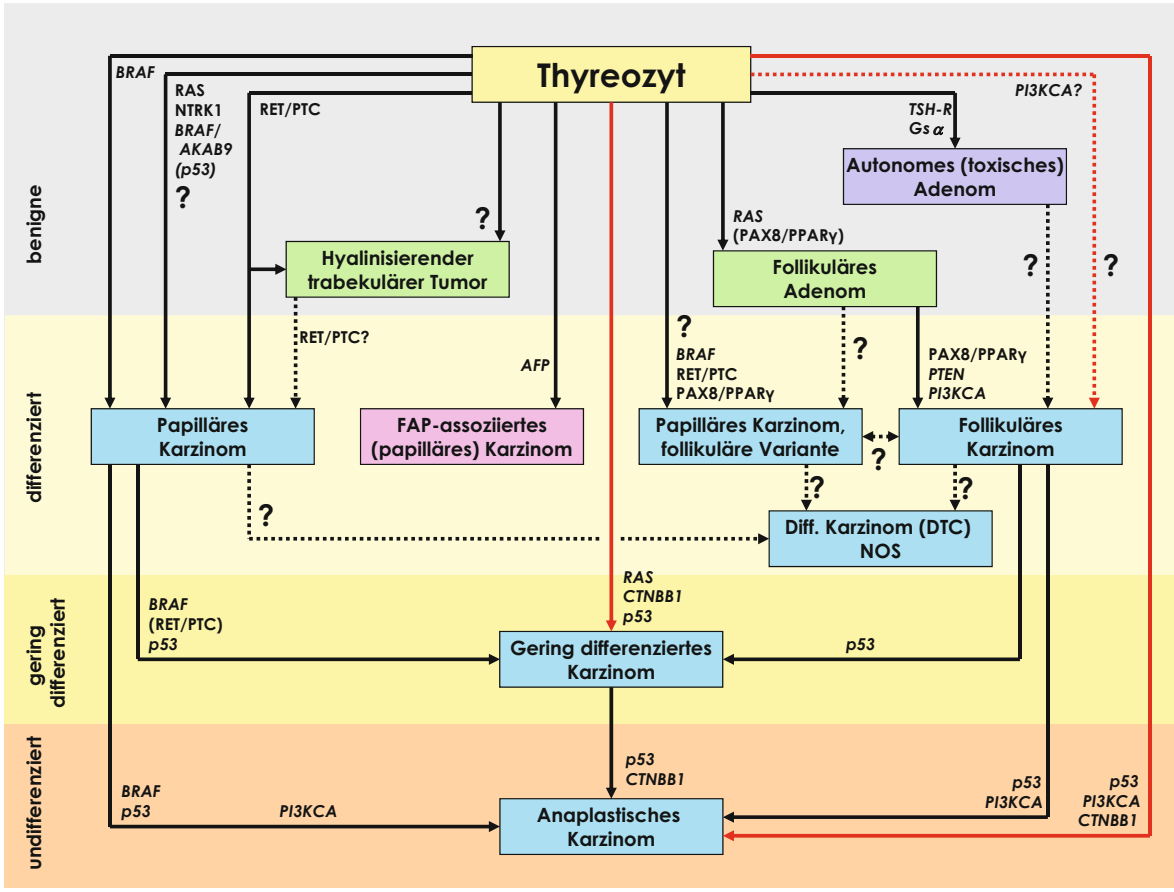



**Abb. 19.12** Molekulargenetik der Schilddrüsentumoren

bereits im histologischen Stadium des Adenoms nachweisen [13]; dementsprechend sind RAS-Mutationen, das PAX8/PPARγ-Rearrangement [66, 231, 304, 306, 307, 426] als auch andere genetische Veränderungen des FTC wie FOXO3a [194] sowohl bei Adenomen als auch beim FTC nachweisbar. PAX8/PPARγ-Rearrangements finden sich in 30–40 % der FTC [128, 219, 304], wobei diese FTC bei jüngeren Patienten auftreten, häufig einen soliden/mikrofollikulären Aufbau und Angioinvasion zeigen sowie <3 cm im Durchmesser sind. Eine Assoziation zum klinischen Verlauf besteht offensichtlich nicht [35]. In onkozytären FTC werden PAX8/PPARγ-Rearrangements etwas seltener gefunden [100, 306]). Onkozytäre FTC zeigen allerdings auch RET/PTC-Rearrangements, wobei in solide/mikrofollikulär aufgebauten Tumoren diese genetische Alteration neben einem PAX8/PPARγ-Rearrangement nachgewiesen werden kann [100]). RAS-Mutationen finden sich im FTC (überwiegend mit mikrofollikulärem Bau) in 40–50 % der Fälle, während onkozytäre FTC nur in 15–25 % betroffen sind [304].

Die exzellente Prognose gekapselter FTC mit ausschließlich Kapselinvasion oder ≤3 Gefäßeinbrüchen (Tab. 19.2) legt den Schluss nahe, dass die für eine Metastasierung notwendigen, bisher unbekannten genetischen Alterationen bei diesen FTC nicht oder nur sehr selten bereits vorliegen [395]. Möglicherweise erlaubt die in den letzten Jahren als weiterer pathogenetisch relevanter Signaltransduktionsweg des FTC identifizierte PI3K(Phosphatidylinositol-3-Kinase)/AKT-Kaskade eine bessere Charakterisierung des biologischen Verhaltes des FTC [468, 490]. PI3K Mutationen werden in 10 – 15 % der FTC gefunden [348a], PI3K Amplifikationen in 24 % [486a]. Die konstitutive PI3K Aktivierung wird vor allem bei fortgeschrittenen FTC beobachtet [490a]. Keine der hier aufgeführten molekulargenetischen Veränderungen ist jedoch im Einzelfall in der Lage, eine eindeutige Unterscheidung eines Adenoms von einem FTC zu gewährleisten [129].

## Gekapseltes (minimal-invasives) FTC

**Morphologie.** *Makroskopisch* ist das gekapselte FTC nicht von einem Adenom zu unterscheiden. FTC <1 cm

**Tab. 19.2** Progressionsrisiko gekapselter Tumoren mit Follikelzelldifferenzierung

| Gekapselter Schilddrüsentumor | Progressionsrisiko |
|---|---|
| Follikuläres Adenom | Kein Risiko |
| Minimal-invasives FTC | |
| – Ausschließlich mit Kapseldurchbruch | Minimales Risiko |
| – Mit ≤3 Gefäßeinbrüchen | (Sehr) geringes Risiko |
| – Mit >3 Gefäßeinbrüchen | Intermediäres/hohes Risiko |
| Gekapselte follikuläre Variante des PTC | Geringes Risiko |
| Gekapseltes PDTC | (Sehr) hohes Risiko |

Durchmesser sind absolute Raritäten [73]; die Diagnose sollte nur nach sorgfältigem Ausschluss (der follikulären Variante) eines PTC gestellt werden. Die überwiegende Teil der gekapselten FTC ist >2 cm; Tumoren >5 cm sind aufgrund einer deutlich verbesserten Jodversorgung sowie der heute üblichen medizinischen Diagnostik immer seltener. Verstärkte Aufmerksamkeit muss Tumoren mit bereits makroskopisch deutlich verbreiteter Kapsel sowie Tumoren mit auffällig fleischiger Konsistenz und/oder auffälliger (nichtkolloidglänzender) Färbung der Schnittfläche gewidmet werden. Demgegenüber können regressive Veränderungen (Vernarbungen, Einblutungen) makroskopisch leicht unbegründeten Malignitätsverdacht verursachen.

**Histologie.** Malignität liegt bei gekapselten FTC durch den Nachweis von Angioinvasion und/oder eines vollständigen Kapseldurchbruchs (Abb. 19.13a,b) vor. Der ideale immunhistochemische Marker der Follikelzelldifferenzierung ist Thyreoglobulin. Bei gekapselten Tumoren muss insbesondere die follikuläre und/oder solide Variante eines PTC ausgeschlossen werden. Die Differenzialdiagnose eines FTC gegenüber PDTC kann sowohl gekapselte als auch breit invasive Tumoren betreffen. Cave: Bei den seltenen vollständig gekapselten PDTC kann der Nachweis von Angioinvasion schwierig sein, so dass diese Tumoren auch mit solide und trabekulär aufgebauten Adenomen verwechselt werden können!

**Differenzialdiagnose follikuläres Adenom vs. gekapseltes FTC.** Die Unterscheidung beruht ausschließlich auf der sorgfältigen Untersuchung der Kapselregion anhand der in folgender Übersicht aufgelisteten histologischen Kriterien der Angioinvasion und/oder eines vollständigen Kapseldurchbruchs [57, 135, 136, 243, 404]. Das Vorliegen einer (deutlich) verbreiterten fibrösen Tumorkapsel, ein solides und/oder trabekuläres Wachstumsmuster sowie Hyperzellularität sollten zur besonderen Aufmerksamkeit bei der histologischen Begutachtung führen; diese Auffälligkeiten sind aber ebenso wie Kernpolymorphie und leicht erkennbare Mitosen für sich gesehen keine Malignitätskriterien [57, 394]. Kapseldurchbrüche und Gefäßeinbrüche können simultan vorkommen; die Mehrzahl der Fälle mit Angioninvasion zeigen auch Kapseldurchbrüche. Aufgrund des unterschiedlichen klinischen Vorgehens [107, 295] ist bei FTC, deren Diagnose ausschließlich auf einem Kapseldurchbruch basiert, Angioinvasion besonders sorgfältig auszuschließen. Durch die Untersuchung der zentralen Tumorscheibe gelingt in der Regel bereits die Identifikation zahlreicher (>3) Gefäßeinbrüche; sollten ≤3 Gefäßeinbrüche oder nur fragliche Kriterien der Malignität nachweisbar sein, müssen ggf. weitere Kapselanteile und/oder Schnittstufen untersucht werden.

**Histologische Kriterien des gekapselten (minimal-invasiven) FTC [57, 282, 394]**

Gefäßinvasion

- Subendothelialer Tumorherd oder -thrombus in einem Gefäß vom Kaliber einer Vene innerhalb der Tumorkapsel selbst (nicht innerhalb des Tumors!) oder außerhalb der Tumorkapsel. Der Nachweis eines Einbruchs in Kapillaren und somit deren immunhistochemische Suche mit Endothelmarkern ist nicht notwendig
- Der intravaskuläre Tumorthrombus kann, muss aber nicht von Endothel bedeckt sein.
- Der Tumorthrombus muss nicht gefäßwandhaftend sein; daraus folgt, dass der Ort der Gefäßinvasion nicht nachgewiesen werden muss.
- Einzelne Tumorzellen oder lose Tumorzellverbände in Kapselgefäßen ohne Endothelbedeckung stellen in der Regel Artefakte dar.
- Die Anzahl der gefundenen Gefäßeinbrüche (≤3 vs. >3 [359]) soll im Befundbericht angegeben werden.

Kapseldurchbruch

- Penetration des Tumors durch die gesamte Breite der Kapsel mit eindeutigem Abriss der Kapselfasern und Kontakt des Tumorgewebes mit umliegendem nichtneoplastischem Schilddrüsengewebe. Häufig zeigt der Tumordurchbruch das Bild eines Pilzes.
- Der die Kapsel überschreitende Tumoranteil kann allerdings von einer (neugebildeten) meist zarten Bindegewebsschicht am Kontakt zum nichtneoplastischen Gewebe gehindert werden. In diesen Fällen gilt die äußere Tumorkapsel als gedachte Hilfslinie, um eindeutig eine vollständige Penetration zu beweisen.

- In Zyto- und Histomorphologie dem Haupttumor identische Satelliten dicht jenseits der Tumorkapsel; hier kann schnittbedingt der Kapseldurchbruch auch auf Schnittstufen nicht darstellbar sein.
- Protrusionen des Tumors in die Kapsel ohne vollständigen Durchbruch rechtfertigen nicht die Diagnose eines FTC.
- Ebenso sind isolierte Tumorherde in der Kapsel nicht zur FTC-Diagnose ausreichend; insbesondere in der Nachbarschaft größer Gefäße finden sich schnittbedingt derartige Tumorherden.
- Auch bei bereits nachgewiesener Metastasierung reicht der Nachweis eines Kapseldurchbruchs zur Diagnose eines FTC aus; ein gleichzeitiger Nachweis eines Gefäßeinbruchs ist nicht notwendig.
- Für das klinische Management der Patienten ist bei einem ausschließlich auf einem Kapseldurchbruch basierendem FTC im Befundbericht darauf hinzuweisen, dass gleichzeitige Angioinvasion ausgeschlossen wurde.

**Follikulärer Tumor mit unsicherem Malignitätspotenzial (FT-UMP).** Ein sehr kleiner Anteil aller Schilddrüsentumoren (<1 %) kann bezüglich ihrer Dignität auch unter Zuhilfenahme von ausgewiesenen Referenzpathologen nicht eindeutig klassifiziert werden [120, 175, 414]. Für gekapselten Tumoren mit fraglichem Nachweis der Malignitätskriterien des FTC (Gefäß- und/oder Kapseldurchbruch) wurde der Begriff „follikuläre Tumoren mit unsicherem Malignitätspotenzial" („follicular tumour of uncertain malignant potential" [FT-UMP]) eingeführt [480]. Wenn überhaupt, sollte diese Diagnose nur nach standardisierter Aufarbeitung und in den Fällen, in denen tatsächlich berechtigte Unsicherheit darüber besteht, ob die Kriterien der Malignität erfüllt werden oder nicht, Anwendung finden. Praktisch dürften die in diese Kategorie fallenden Tumoren so gut wie kein Metastasierungspotenzial besitzen, was den Nutzen dieses Terminus, der bei Klinikern und noch mehr bei Patienten verständlicherweise Verunsicherung hervorruft, in Frage stellt. Obwohl entsprechende Studien fehlen, sprechen alle Erfahrungen dafür, dass die Entfernung des Tumors (im Rahmen einer Lobektomie) therapeutisch völlig ausreichend ist [427]. Daher erscheint es durchaus zweifelhaft, ob es besser ist, die Frage der Dignität durch die Diagnose FT-UMP offen zu lassen [427], anstatt bei ohnehin nur fraglichen morphologischen Malignitätskriterien den Tumor vorzugsweise als benigne zu klassifizieren [394].

**Differenzialdiagnose gekapseltes FTC vs. gekapseltes PTC, follikuläre Variante.** Der Nachweis der morphologischen Merkmale des PTC (charakteristische Kernveränderungen) führt bei gekapselten Tumoren der Schilddrüse nach heutigem Verständnis zwangsläufig zur Diagnose eine papillären Karzinoms. Da die zur Diagnose eines PTC notwendigen Kernkriterien aber weder qualitativ noch quantitativ ausreichend definiert sind, unterliegen diese einer beträchtlichen subjektiven Bandbreite, was sich insbesondere bei gekapselten Tumoren bemerkbar macht. Molekulargenetische Befunde weisen aber darauf hin, dass gekapselte follikuläre Tumoren mit mehr oder weniger ausgeprägten Kernkriterien des PTC ein diagnostisches Dilemma darstellen: Der Nachweis einer BRAF-V600E-Mutation gelingt bei der follikulären Variante des PTC nur in ca. 10–15 % (Tab. 19.3 [304]). PTC mit RAS-Mutation (diese wurden bisher nur bei der follikulären Variante des PTC nachgewiesen) zeigen offensichtlich weniger deutlich ausgeprägte Kernverän-



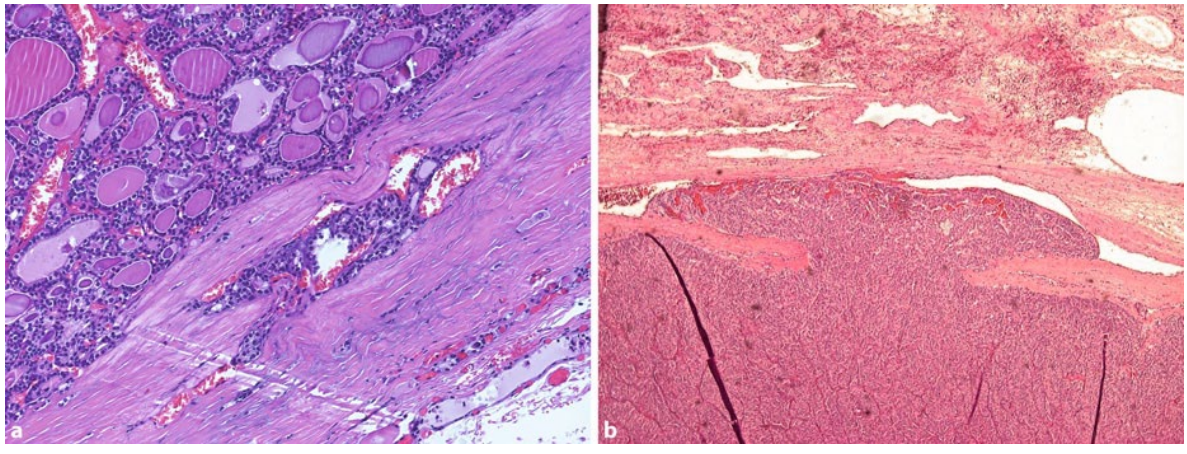



**Abb. 19.13** **a** Gefäßeinbruch im Bereich der Tumorkapsel eines minimal-invasiven (angioinvasiven) FTC. **b** Vollständiger Kapseldurchbruch als diagnostisches Kriterium eines minimal-invasiven FTC. Gefäßeinbrüche wurden im vorliegenden Fall ausgeschlossen

**Tab. 19.3** Häufigkeiten genetischer Veränderungen beim PTC

| Genetische Veränderung | % der PTC |
|---|---|
| BRAF-Punktmutation (V600E) | 40–45 % |
| • konventioneller Typ (~60 %) | |
| • großzellige Variante (70–80 %) | |
| • follikuläre Variante (~10 %) | |
| • onkozytäre Variante (0–55 %) | |
| • diffus sklerosierende Variante (0 %) | |
| BRAF-Punktmutation (K601E) | Sehr selten |
| Vorkommen praktisch ausschließlich in der follikulären Variante | |
| RET/PTC-Rearrangements | 10–20 % |
| • Typ 1 (60–70 %) | |
| • Typ 3 (20–30 %) | |
| • andere Typen ( <5 %) | |
| NTRK1 Rearrangements | 5–10 % |
| TERT Promoter-Mutationen | ~ 10 % |
| Vorkommen überwiegend bei aggressieveren PTC | |
| RAS | 15–20 % |
| Vorkommen praktisch ausschließlich in der follikulären Variante | |

derungen, weisen eine deutlich geringere Tendenz zum extrathyreoidalem Wachstum auf und zeigen weniger häufig Lymphknotenmetastasen [1]. Nur in der follikulären Variante des PTC wurde die in Adenomen und FTC vorkommenden PAX8/PPARγ-Translokationen nachgewiesen [53]. Aufgrund dieser Befunde kann nicht ausgeschlossen werden, dass einige Adenome morphologisch relevante Kernveränderungen aufweisen, die zur Diagnose eines PTC führen, der Tumor aber nicht das biologische (potenziell maligne) Verhalten des PTC aufweist. Auch der Befund, dass sowohl die ausgeprägt angioinvasive FTC [306] als auch die follikuläre Variante des PTC mit Angioinvasion [427] häufiger PAX8/PPARγ-Translokationen zeigen, weist auf die Probleme einer exakten Klassifikation dieser Karzinome hin. Die Expressionsanalyse PTC-spezifischer MikroRNAs [315, 414] bietet eine deutliche verlässlichere Korrelation, obwohl auch hier die follikuläre Variante gegenüber dem konventionellen Typ und der großzelligen Variante des PTC weniger ausgeprägte Ergebnisse zeigt [412].

**Differenzialdiagnose Adenom vs. gekapseltes FTC vs. gekapseltes PDTC.** In seltenen Fällen können PDTC vollständig gekapselt vorliegen; ebenso kann der Nachweis von Gefäßeinbrüchen beim PDTC schwierig sein. Gelegentlich kann diese Kombination tatsächlich zur Fehleinschätzung eines PDTC als gutartigen Tumor (Adenom) führen; insbesondere größere (>3 cm), solide und trabekulär aufgebaute gekapselte Tumoren sollten daher auf Nekrosen, ungewöhnlich gyrierte Kerne und/oder eine Mitosefrequenz >3/10 HPF als morphologische Merkmale des PDTC [466] untersucht werden, auch wenn sich im Kapselbereich keine Angioinvasion nachweisen lässt.

**Prognose und klinischer Verlauf gekapselter (minimal-invasiver) FTC.** In einer Reihe von Studien wurde die signifikant unterschiedliche Prognose minimal-invasiver FTC, deren Diagnose ausschließlich auf Kapselinvasion beruht, von denen mit Angioinvasion gezeigt [88, 149, 172, 225, 444, 452]. Daher wird bei den erstgenannten FTC auch die Hemithyreoidektomie (Lobektomie) als ausreichende therapeutische Maßnahme angesehen [76, 79, 106, 107, 134, 177, 295, 452]. Für angioinvasive gekapselte FTC wurde eine Prognose zwischen ausschließlich kapselinvasiven FTC und breit-invasiven FTC nachgewiesen [76, 85, 310]; ebenso korreliert die Anzahl der Gefäßeinbrüche mit dem Risiko zur Metastasierung [75, 133, 186, 351, 390, 452]. Angioinvasive gekapselte FTC mit ≤3 Gefäßeinbrüchen zeigen ein minimales Risiko [172, 225, 359]; angioinvasive gekapselte FTC mit >3 Gefäßeinbrüchen weisen ein kumulatives Risiko der Metastasierung von ca. 18 % auf [57, 76, 139]. Gekapselte FTC mit >3 Gefäßeinbrüchen werden von einigen Autoren bereits als breit-invasiv FTC angesehen [91, 359]. Das Progressionsrisiko (lokale Rekurrenz, Metastasen) gekapselter Tumoren mit Follikelzelldifferenzierung ist in Tab. 19.2 zusammengefasst.

Aufgrund der prognostischen und therapeutischen Konsequenzen sollten beim gekapselten FTC folgende Parameter im Pathologiebericht angegeben werden:
- Nachweis/Ausschluss eines vollständigen Kapseldurchbruchs,
- Nachweis/Ausschluss und, wenn vorhanden, Quantifizierung (≤3 vs. >3) der Gefäßinvasion.

### *Differenziertes Karzinom, „not otherwise specified" (NOS)*

In follikulär gebauten Tumoren mit eindeutiger Invasion (entsprechend einem FTC) und meist nur fokal und/oder diskret ausgebildeten Kernkriterien des PTC wurde der Begriff des „differenzierten Karzinoms, NOS" eingeführt [91]. Diese Diagnose sollte tatsächlich nur für Karzinome verwendet werden, bei denen morphologisch und molekulargenetisch keine eindeutige Zuordnung zu einem PTC oder FTC gelingt [427].

### *Breit-invasives FTC*

Diese aggressiven Tumoren zeigen bereits makroskopisch erkennbar invasives Wachstum. Histologisch besteht ein solider, trabekulär und/oder mikrofollikulär gebauter Tumor (ggf. partiell gekapselt), der durch größere und kleinere Tumorherde das umgebende Schilddrüsenparenchym breit infiltriert. Dieser Tumor und die infiltrierenden Herde können durch ein mehr oder weniger ausgeprägtes desmoplastisches Stroma getrennt sein. Der Nachweis von Gefäßeinbrüchen ist in einigen Fällen schwierig [394]. Breit-invasive FTC entsprechen überdurchschnittlich häufig der onkozytären Variante [427]. Ein kleiner Anteil (7 %) der breit-invasiven FTC zeigt bei Diagnosestellung eine regionäre Lymphknotenmetastasierung (insbesondere onkozytär differenzierte FTC), und Fernmetastasen, meist in der Lunge und in den Knochen, lassen sich zu diesem Zeitpunkt in bis zu 66 % der Fälle nachweisen [75, 225]. Definitionsgemäß handelt es sich aber auch bei breit-invasiven FTC noch um „differenzierte Schilddrüsenkarzinome" (s. Übersicht oben) ohne morphologische Zeichen der Dedifferenzierung; ein gering differenziertes Karzinom (PDTC) sollte daher immer ausgeschlossen werden (s. dort).

**Zytologische Varianten des FTC.** Onkozytär differenzierte FTC unterliegen denselben histologischen Kriterien der Malignität wie nichtonkozytäre FTC; onkoytäre Neoplasien sind allerdings häufiger maligne als nichtonkozytäre Tumoren [60, 173]. Bei onkozytären Neoplasien >4 cm sollte Malignität besonders sorgfältig ausgeschlossen werden. Die Tumoren sind solide, trabekulär und mikrofollikulär aufgebaut und zeigen Kerne mit grob-granulärem Chromatin und typischen Nukleoli. Pseudopapilläre Anteile sind regelmäßig nachweisbar; diese Tumoren zeigen aber keine BRAF-Mutationen oder RET/PTC-Rearrangements [291]. Onkozytäre FTC können eine auffällig ausgedehnte Gefäßinvasion zeigen. Die bei FTC nur selten auftretenden regionären Lymphknotenmetastasen werden bei onkozytär differenzierten FTC ebenso häufiger beobachtet wie Fernmetastasen (u. a. Lunge, Knochen). Onkozytäre Karzinome speichern generell weniger Radiojod, was auch zu ihrem schlechteren klinischen Verlauf beitragen dürfte [252].

FTC können auch eine Siegelringzell- oder Klarzelldifferenzierung aufweisen. Eine Auswirkung auf das biologische Verhalten dürften diese zytologischen Varianten aber nicht haben; onkozytär differenzierte FTC weisen gelegentlich auch sog. „clear cell changes" auf [357]. Klarzellig differenzierte FTC können differenzialdiagnostische Probleme in der Abgrenzung zu klarzellig differenzierten Metastasen in der Schilddrüse, am häufigsten ausgehend von klarzelligen Nierenzellkarzinomen [171], bereiten (Einsatz der Thyreoglobulin-Immunhistochemie [92]).

## Papilläres Karzinom (PTC)

### *ICD-O 8260/3*

**Definition.** Maligner epithelialer Tumor mit Follikelzelldifferenzierung, charakterisiert durch distinkte Kernmerkmale.

Nach der WHO-Klassifikation [91] ist der Nachweis von „charakteristischen Kernveränderungen" das einzige morphologisch ausschlaggebende Kriterium zur Diagnose eines PTC. Prinzipiell beruht somit die Diagnose des PTC ausschließlich auf einem zytologischen Merkmal; der Nachweis invasiven Wachstums ist nicht notwendig. Theoretisch könnte somit auch eine einzelne Zelle mit einem den distinkten Kriterien entsprechenden Kern zur Diagnose eines PTC ausreichen, in der Praxis wird die Diagnose aber immer an Zellverbänden, die allerdings nur Bruchteile eines Millimeters groß sein können, gestellt.

**Epidemiologie.** Das PTC ist der mit Abstand häufigste maligne Schilddrüsentumor (60–85 % aller Karzinome). PTC werden bei Kindern (überwiegend Teenagern) als auch bei Patienten im hohen Alter gefunden, der Altersgipfel liegt um das 40. Lebensjahr. Frauen sind zwei- bis viermal häufiger betroffen als Männer. Die Inzidenz des PTC hat in den letzten Jahrzehnten weltweit deutlich zugenommen, wobei der überwiegende Teil davon papilläre Mikrokarzinome (PTMC) mit einer Größe <1 cm betrifft.

**Ätiologie und Genetik.** Bestrahlung ist eine ausgewiesene Ursache für die Entstehung des PTC. Sowohl die Atombombenabwürfe 1945 in Japan, die iatrogene Bestrahlung der Kopf-Hals-Region im Rahmen unterschiedlichster Therapien in der 2. Hälfte des 20. Jahrhunderts und insbesondere die Chernobyl-Katastrophe 1986 haben jeweils zu einem (regional begrenzten) Anstieg des PTC geführt [69, 126, 242, 297, 478].

Molekulargenetisch ist der Nachweis einer bestimmten Punktmutation (V600E) des BRAF-Gens nach heutigem Kenntnisstand beweisend für ein PTC [304]. 40–45 % der PTC zeigen diese Mutation [202, 292, 489]. Eine BRAF-Mutation ist im PDTC und ATC nur nachweisbar wenn diese sich aus einem PTC entwickelt haben [305]. Äußerst selten kommen beim PTC (fast ausschließlich bei der follikulären Variante) andere BRAF-Punktmutationen (K601E) oder Insertionen und Deletionen um das Codon 600 vor [67]. AKAP9/BRAF-Rearrangements finden sich bei PTC nach Strahlenexposition [71]. Der Anteil BRAF-mutierter Fälle hängt signifikant von der morphologischen Variante des PTC ab (s. Übersicht oben). BRAF-Protein kann auch immunhistochemisch nachgewiesen werden, wobei ein Fehlen oder schwache Immunreaktion in Fällen ohne

Mutation, eine starke Immunreaktion konstant mit einer V600E-Mutation korreliert [140]. Eine intermediäre Immunreaktion muss durch eine entsprechende Sequenzanalyse abgeklärt werden.

10–20 % aller PTC zeigen RET/PTC-Rearrangements [72], wobei diese überwiegend bei PTC nach Strahlenexposition (50–80 %) und bei Kindern und Jugendlichen (40–70 %) vorkommen [304]. Offensichtlich schließen RET/PTC und BRAF-Mutationen beim PTC weitgehend gegenseitig aus [421]. Obwohl RET/PTC-Rearrangements auch in Adenomen und anderen benignen Schilddrüsenerkrankungen vorkommen [303], ist die klonale Expression als weitgehend spezifisch für PTC anzusehen [498]. Am häufigsten kommen RET/PTC-Rearrangements vom Typ 1 und Typ 3 mit zusammen >95 % vor (s. Übersicht oben) [304]; ein Rearrangement Typ 1 ist häufig bei Jugendlichen zu finden und zeigt eine hohe Rate an Lymphknotenmetastasen [1], während die großzellige Variante fast ausschließlich ein Rearrangement Typ 3 zeigt [25]. Bei der diffus sklerosierenden Variante des PTC sind RET/PTC-Rearrangements die häufigsten genetischen Veränderungen [411].

Bei ca. 10 % der PTC wurde eine Promotor-Mutation des TERT (telomerase reverse transcriptase)-Gens gefunden [47a, 237a]. Die Kombination von TERT-Promotor-Mutation mit einer BRAF-Mutation wurde überwiegend bei aggressiveren PTC beobachtet [490b].

NTRK-Rearrangements finden sich bei 5–10 % aller PTC [40, 152, 294], wobei diese teilweise auch eine Assoziation zu Strahlexposition aufweisen.

15–20 % der PTC zeigen RAS-Mutationen; die PTC entsprechen fast ausnahmslos der follikulären Variante, sind häufig vollständig gekapselt und zeigen eine niedrige Frequenz an Lymphknotenmetastasen. Da die Kernkriterien des PTC bei diesen Tumoren weniger prominent ausgebildet sind, bestehen differenzialdiagnostische Probleme insbesondere in der Abgrenzung zum follikulären Adenom [1, 457, 497].

Zusammengefasst zeigt die follikuläre Variante des PTC molekulargenetisch eine auffallend geringe Frequenz an BRAF-Mutationen (V600E), praktisch keine RET/PTC-Rearrangements sowie Fälle mit PAX8/PPARγ-Rearrangements und/oder RAS-Mutationen [53, 82, 137, 179, 249, 352, 370, 425, 426, 447, 486, 497], was den Einsatz der genannten Marker zum Nachweis eines PTC schwierig macht (s. Übersicht oben).

Eine weitere Möglichkeit der molekulargenetischen Verifizierung eines PTC besteht in der Expressionsanalyse von MikroRNA (miRNA [168, 315, 440]). miRNAs sind kurze, nichtcodierende RNAs (22–25 Nukleotide), die posttranskriptional die Genexpression kontrollieren, indem sie die Target-mRNA degradieren bzw. deren Translation verhindern; dadurch sind sie an elementaren Prozessen der Zelle wie Proliferation, Zelldifferenzierung, Apoptose, Immunabwehr u. v. m. beteiligt [23]. miRNAs kommen in jedem Organismus vor; das menschliche Genom codiert ca. 1500–2000 miRNAs, wobei eine einzige miRNA bis zu 200 Gene regulieren, ein Gen aber auch von mehreren miRNAs reguliert werden kann. Der Einsatz spezifischer Sets von miRNAs [280, 316] kann PTC, insbesondere von Adenomen, FTC und PDTC diskriminieren helfen [403, 414]. Untersuchungen mit PTC-spezifischen miRNAs sprechen eher dagegen, dass hyalinisierende trabekuläre Tumoren eine Sonderform des PTC repräsentieren [413].

**Morphologie.** *Makroskopie:* In der Mehrzahl der PTC-Fälle besteht ein solitärer, nicht gekapselter Tumor mit irregulären Grenzen (2–3 cm groß). Die solide Schnittfläche ist meist grau-weiß, verhärtet und bei deutlicher Prädominanz von Papillen auffallend granulär; <10 % der PTC sind zystisch verändert. Psammonkörperchen können am Schnitt wie Sandkörner imponieren. Insbesondere kleinere Tumoren können aufgrund einer deutlichen Fibrose (Stromadesmoplasie) narbenartig erscheinen; diese PTC liegen häufig subkapsulär. 10–20 % der PTC zeigen eine extrathyreoidale Infiltration.

*Histologische Kernkriterien:* Diese Kernveränderungen als Entscheidungsgrundlage zur Diagnose eines PTC sind weder qualitativ noch quantitativ präzise definiert; darüber hinaus ist die histologische Ausprägung der Kernkriterien des PTC sowohl von technischen Voraussetzungen (u. a. Fixierung, Entwässerung und Schnittdicke [357]) als auch der Variante des PTC abhängig (s. Tab. 19.4). [21, 234, 241, 249]. Die histologische Diagnose eines PTC wird sich daher durchaus auch an morphologischen Surrogatkriterien orientieren müssen (s. u.), ohne deren Beachtung in Fällen mit nicht eindeutig/klassisch ausgeprägten Kernveränderungen eine abschließende Diagnose gar nicht möglich wäre. Zur Sicherung der Diagnose eines PTC kommt zwischenzeitlich aber auch der Molekularpathologie eine tragende Rolle zu, wobei dabei aber die Besonderheiten der Varianten des PTC zu beachten sind (s. Tab. 19.3).

Eine Reihe von Veränderungen der Schilddrüse (z. B. Überfunktion, Entzündungen, hyperplastische Knoten, regenerative Prozesse nach Feinnadelbiopsie oder Einblutungen) kann Kernveränderungen verursachen, die isoliert betrachtet häufig nicht eindeutig von Kernveränderungen des PTC unterschieden werden können [178, 241, 376]. Die dreidimensionale Rekonstruktion am Laser-Scanning-Mikroskop der typischen Kerne des PTC [323] spiegelt ideal das tatsächliche Erscheinungsbild der Kerne des PTC am zweidimensionalen Schnittpräparat wider. Die Kerne sind im Vergleich zu Kernen von „normalen" Follikelzellepithelien vergrößert, (angedeutet) oval bis deutlich elongiert, zeigen dachziegelartiges Überlappen und/oder das sog. „Eier-im-Korb"-Phänomen. Strukturveränderungen der Kerne betreffen Chromatinkondensation an der Kernmembran

**Tab. 19.4** Konventioneller Typ und histologisch-zytologische Varianten des PTC

| Histologische Variante | Kriterien |
|---|---|
| Konventioneller Typ | PTC mit prädominant papillärem Strukturmuster; Psammonkörperchen kommen häufiger vor als bei den meisten anderen Varianten. Kleine Areale mit follikulären Strukturen und/oder Merkmale anderer Varianten des PTC können vorkommen |
| Follikuläre Variante | Praktisch vollständiger Aufbau aus kleinen bis mittelgroßen Follikeln mit meist dunklem Kolloid; die Diagnose beruht auf den typischen Kernmerkmalen (s. Abb. 19.14c–f). Es gibt zwei Formen: die diffus/multinoduläre Form mit aggressivem biologischen Verhalten [91] und die gekapselte Form als nichtinvasive follikuläre Variante des gekapselten PTC mit exzellenter Prognose [63, 113, 114, 290, 398]. Gefäßeinbrüche/Kapselinvasion sind mit ungünstiger Prognose assoziiert [63, 249]. Es kann zu Knochenmetastasen ohne gleichzeitige Lymphknotenmetastasen kommen [18, 236, 427].<br><br>Gekapselte Läsionen ohne deutliche Kernkriterien können schwierig von Adenomen, minimal-invasiven FTC und hyperplastischen Knoten abzugrenzen sein [394]. |
| Großfollikuläre Variante [7, 255] | Seltene, überwiegend (>50 %) oder ausschließlich aus Makrofollikeln bestehende und meist gekapselte Variante; leicht verwechselbar mit einem hyperplastischen Knoten. Follikelauskleidung durch flache, aber eindeutig hellere Zellen mit meist gut erkennbaren Kernveränderungen (vergrößerte, chromatinarme Kerne mit Konturstörungen der Membran; s. Abb. 19.14e). Geringe Tendenz zur Lymphknotenmetastasierung [7] |
| Onkozytäre Variante | Nach der neuen WHO-Klassifikation werden nur Schilddrüsenkarzinome mit vollständig papillärem Aufbau, fast ausschließlich onkozytäre Tumorzellen und den Kernmerkmalen des PTC dieser Variante zugerechnet. Somit handelt es sich bei dieser Variante um einen eher seltenen Tumor. Gekapselte onkozytäre Tumoren mit Pseudopapillen können differenzialdiagnostische Probleme bereiten |
| Klarzellige Variante | Seltene Variante mit hellen Tumorzellen und überwiegend papillären Strukturen (s. Abb. 19.15c); gelegentlich follikuläre (bis zu vollständigem follikulären Aufbau) oder oxyphile Anteile. Abgrenzung gegenüber Metastasen hellzelliger extrathyreoidaler Tumoren unter Anwendung der Immunhistochemie (Thyreoglobulin, TTF-1) |
| Diffus sklerosierende Variante | Diffus (multifokale) infiltrierendes in einem oder beiden Schilddrüsenlappen meist ungekapseltes papilläres Karzinom, meist bei jungen Frauen auftretend (z. T. mit serologischer Autoimmunthyreoiditis). Makroskopisch multiple kleine, netzartig verbundene graue Läsionen. Histologisch kleine Tumorherde mit squamoiden Metaplasien, zahlreichen Psammomkörperchen, dichter lymphozytäre Infiltration und Stromafibrose (s. Abb. 19.15a,b). Fast in allen Fällen bei Diagnosestellung LK-Metastasen [50, 223]; Mortalität jedoch gering [132] |
| Großzellige („tall cell“) Variante | Aggressive Tumoren (Mortalität 9–25 %) mit Tendenz zur Gefäßinvasion und häufiger extrathyreoidaler Ausbreitung. Histologisch: große Tumorzellen (mindestens dreimal so hoch wie breit [91],] auffällige eosinophile Kerneinschlüsse, vermehrt Mitosen und auffällige Stromadesmoplasie (s. Abb. 19.16b,c). Die großzellige Variante mit lymphozytärem Stroma ([312]; Abb. 19.16b entspricht vermutlich dem Whartin-Tumor-ähnlichen PTC [17] |
| Kolumnärzellige („columnar cell“) Variante | Histologisch: kolumnäre Tumorzellen (höher als bei der großzelligen Variante) mit elongierten Kernen und Pseudostratifizierung (s. Abb. 19.16a). Bei Frauen häufig gekapselte „benigne“ Form, bei Männern häufig ungünstige invasive und meist extrathyreoidal sich ausbreitende Form |
| Solide Variante | Solide Variante mit den Kernmerkmalen des papillären Karzinoms (s. Abb. 19.16d), gehäuft bei Kindern, insbesondere nach Bestrahlungen. Extrathyreoidales Wachstum bei ca. einem Drittel der Tumoren; Fernmetastasen dagegen nur geringfügig häufiger [302]. Bei starker Pleomorphie der Kerne und Tumornekrosen muss an gering differenziertes Karzinoms gedacht werden [57] |
| Kribriforme Variante (kribriformes Karzinom) | Seltene Variante, bzw. eigenständige Entität (siehe FNMTC) meist assoziiert mit FAP oder Gardner-Syndrom [45, 396]. Oft jüngere Frauen, multifokal und auf; Kerne wie bei PTC, aber fokal auch auffallend hyperchromatisch (s. Abb. 19.17). Thyreoglobulin nur fokal nachweisbar |

**Tab. 19.4** (*Fortsetzung*) Konventioneller Typ und histologisch-zytologische Varianten des PTC

| Histologische Variante | Kriterien |
|---|---|
| PTC mit Fasziitis-ähnlichem Stroma | Sehr seltene Variante mit spindelzelligem, myofibroblastenreichem Stroma ohne klinische Relevanz [91]. erinnert an ein Fibroadenom oder einen phylloiden Tumor der Mamma. Möglicherweise sind PTC mit ausgeprägtem myxoidem Stroma eine Spielform dieser Variante [57] |
| PTC mit fokaler insulärer Komponente | Variante des PTC mit fokaler insulärer, trabekulärer und/oder solider Differenzierung ohne klinische Relevanz. Abzugrenzen ist ein Übergang in ein PDTC |
| PTC mit Plattenepithel- oder mukoepidermoidem Karzinom | Aggressive Variante (meist großzellig mit Anteilen eines Plattenepithelkarzinoms), abzugrenzen vom konventionellen PTC mit metaplastischem Plattenepithel. Wenn mit mukoepidermoidem Karzinom gemischt, liegt üblicherweise keine Eosinophilie oder eine Autoimmunthyreoiditis Hashimoto vor |
| PTC mit Spindel- und Riesenzellkomponente | Variante eines PTC mit wenigen kleinen undifferenzierten Anteilen |
| Kombiniertes PTC und MTC | Siehe Tumoren mit gemischter medullärer und follikulärer Differenzierung |
| Papilläres Mikrokarzinom | Siehe unten |

mit Ausbildung zentral optisch leeren Kernen („Milchglaskerne“, „Orphan-Annie Eyes“), Einkerbungen („kaffeebohnenartig“) und andere Konturunregelmäßigkeiten der Kernmembran sowie Pseudoinklusionen. Diese Merkmale können sich auch innerhalb eines Tumors in unterschiedlicher qualitativer und/oder quantitativer Ausprägung finden. Dazu bestehen auch zwischen der verschiedenen Varianten des PTC deutliche Unterschiede in der Ausprägung der Merkmale; einzelne Merkmale (z. B. prominente eosinophile Pseudoeinschlüsse bei der großzelligen Variante) können in Abhängigkeit von der Variante auch für sich ein wichtiges Diagnosekriterium darstellen; diese Kriterien können aber auch bei anderen Schilddrüsenläsionen vorkommen.

Insbesondere in gekapselten follikelzelldifferenzierten Läsionen der Schilddrüse können Kernkriterien des PTC vorkommen, bei denen sich die Frage, ob diese qualitativ und/oder qualitativ ausreichend für die Diagnose eines PTC sind. Sollten auch molekulargenetische Untersuchungen (s. u.) keinen positiven Befund ergeben, wurde der Terminus „gut differenzierter Tumor mit unsicherem malignem Potential vorgeschlagen“ [359, 480], eine Befund, der bei Klinikern nach wie vor den fälschlichen Eindruck der „diagnostischen Unsicherheit“ des Pathologen hervorruft [63]. Derartige Diagnosen dürfen aber nicht ein Sammelbecken für diagnostisch unvollständig abgeklärte Fälle ohne Ausschöpfen aller Möglichkeiten sein.

*Histologische Surrogatkriterien:* Die nachfolgend aufgeführten morphologischen Merkmale unterstützen (maßgeblich) die Diagnose eines PTC, insbesondere bei unzureichend ausgebildeten Kernkriterien; sie können aber niemals einzeln oder in Kombination bei eindeutig fehlenden Kernkriterien ausreichend für die Diagnose eines PTC sein.

- *Papilläre Strukturen* unterstützen prinzipiell die Diagnose eines PTC, wobei auch diese eine beträchtliche morphologische Bandbreite des Papillenstromas (vom zarten Bindegewebsgerüst bis zur breiten Hyalinisierung) zeigen kann (Abb. 19.14a,b); unterschiedliche Typen von Papillen gehen auch mit unterschiedlicher Epithelbedeckung und Kernveränderungen einher. Davon abzugrenzen sind die in hyperplastischen Knoten und follikulären Neoplasien vorkommenden Pseudopapillen, die natürlich auch keine Kernkriterien des PTC aufweisen.
- Eine *fehlende scharfe Tumorbegrenzung* (infiltratives Wachstum, aber auch Fehlen einer kontinuierlichen Tumorkapsel) kann ein wichtiger Hinweis auf das Vorliegen eines PTC sein (intraoperativer Gefrierschnitt!); PTC können aber auch vollständig gekapselt vorkommen [398], was die differenzialdiagnostische Abgrenzung zum Adenom schwierig machen kann.
- Insbesondere bei der großzelligen Variante kommt es häufig zur Entwicklung einer *intratumoralen Sklerose* (Stromadesmoplasie, ggf. mit Verkalkungen und reifer Knochenmetaplasie), die allerdings sehr fokal ausgebildet sein kann; derartige Sklerosebereiche sind auch ein wichtiger Hinweis bei der diffusen Form der follikulären Variante des PTC.
- *Vergrößertes, helleres Zytoplasma* von Follikelzellepithelien ist ein wichtiger Hinweis auf eine PTC und sollte insbesondere im Vergleich zu eindeutig normalem Schilddrüsengewebe das Augenmerk auf eventuell vorhandene Kernveränderungen des PTC lenken (Abb. 19.14c,d)
- Follikuläre Strukturen mit auffällig *stärker eosinophilem (inaktiven) Kolloid* ist insbesondere mit dem Vorhanden von Retraktionsvakuolen und vergrößer-

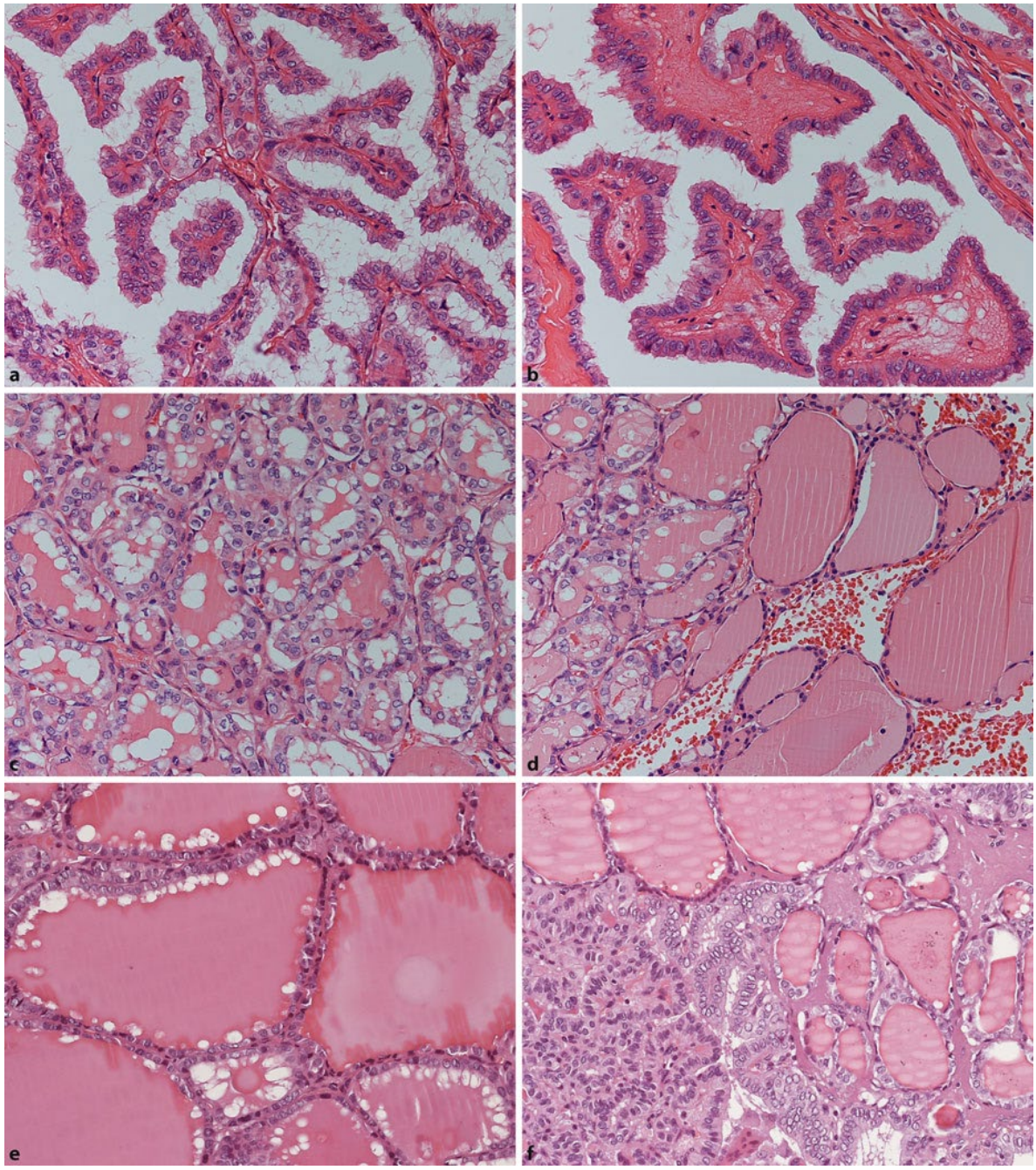



**Abb. 19.14** **a** PTC mit zartem Papillenstroma. Charakteristische Kernveränderungen. **b** PTC, plumpes Papillenstroma, dachziegelartiges Überlappen der Kerne und Kerninzisuren. **c** PTC, follikuläre Variante; bei dieser Variante kommen besonders eindrucksvoll die Konturstörungen der Kerne zur Darstellung. Dunkles Kolloid, hellere Zellen. **d** PTC, diffuse follikuläre Variante. Nebeneinander der neoplastischen Zellen des PTC (*linke Bildhälfte*) und normale Schilddrüse (*rechte Bildhälfte*); dabei wird der Unterschied der Zellen und der Kerne deutlich demonstriert. **e** PTC, großfollikuläre Variante. **f** PTC mit auffälligem Nebeneinander unterschiedlicher Wachstumsformen (follikulär, papillär), fokaler Stromasklerose im follikulären Anteil sowie im papillären Anteil typische Milchglaskerne neben elongierten Kernen mit Einkerbungen

ten, hellen Follikelzellepithelien ein deutlicher Hinweis für ein PTC (Abb. 19.14e,f).
- Auch wenn weniger als 10 % der PTC *zystische Veränderungen* aufweisen, ist die Ausbildung von Zysten ein wichtiger Hinweis auf ein PTC. Lymphknotenmetastasen von PTC sind häufig zystisch verändert.
- *Psammonkörperchen* können in unterschiedlicher Anzahl im PTC vorkommen; dabei handelt es sich um konzentrisch geschichtete Verkalkungen in der Umgebung von Tumorzellen, in Lymphgefäßspalten und im Tumorstroma, die von intrafollikulären Kolloideindickungen unterschieden werden müssen. Psammonkörperchen in den Bindegewebssepten außerhalb eines PTC sind ein Merkmal einer Lymphangiose; Psammonkörper erzeugen typische schartenartige Schnittartefakte, die diagnostisch durchaus hilfreich sein können (Abb. 19.15a). Das Vorkommen von Psammonkörperchen in Lymphknoten bei bekanntem PTC ist beweisend für eine Lymphknotenmetastasierung des PTC.
- *Plattenepithelmetaplasien* können u. a. auch ein Hinweis auf ein PTC sein (insbesondere die diffus sklerosierende Variante des PTC).

**Konventioneller Typ und morphologische Varianten des PTC** (Tab. 19.4). Die WHO-Klassifikation [91] unterscheidet beim PTC einen konventionellen Typ von neun histologischen/zytologischen Varianten, vier Varianten bei denen das PTC (unabhängig von der histologischen/zytologischen Variante) mit anderen nicht-PTC-Schilddrüsenkarzinomen kombiniert ist und das PTMC (≤1 cm Größe), das ebenfalls unabhängig von der histologischen/zytologischen Variante ist. Neben dem konventionellen Typ des PTC kommen die follikuläre und die großzellige Variante häufig vor; elementar ist das Erkennen des PTMC, da dieses unter bestimmten Voraussetzungen keine weitere Therapie benötigt (s. u.). Alle übrigen Varianten sind deutlich seltener bis ausgesprochene Raritäten. Die Zuordnung zu einer bestimmten Variante des PTC erfolgt anhand des prädominierenden morphologischen Aufbaus; in der Regel sollte der prädominante Anteil mindestens 50 % ausmachen. Es können aber auch zwei oder mehrere morphologische Varianten in etwa gleichen Anteilen vorliegen; in diesen Fällen sollten auch alle Varianten im Befundbericht mit angegeben werden.

**Immunhistochemie.** PTC sind immunreaktiv für Zytokeratine, Thyreoglobulin und TTF-1 („thyroid transcription factor 1"), aber negativ für Synaptophysin und Chromogranine. Areale mit Plattenepithelmetaplasie verlieren die Fähigkeit, Thyreoglobulin und TTF-1 zu exprimieren. Kandidaten zur immunhistochemischen Untermauerung der Diagnose PTC inkludieren Antikörper gegen S100-Protein, HLA-DR, Östrogenrezeptoren, hochmolekulare Zytokeratine, CK19 und RET. Zum Nachweis der malignen Natur papillärer Läsionen werden HBME-1 und Galectin-3 vorgeschlagen, wobei für diese Marker angegeben wird, dass sie in einem Großteil der PTC positiv, aber keinesfalls für die Diagnose eines PTC spezifisch sind. CK19 wird ebenfalls als problematisch angesehen, da es auch in der lymphozytären Thyreoiditis und in der Umgebung des Stichkanals einer vorangegangenen Feinnadelbiopsie (FNB) der Schilddrüse positiv sein kann [57]. Keiner dieser Antikörper oder eine Kombination davon ist im Einzelfall in der Lage, ein PTC zu sichern oder von einem anderen Tumor der Schilddrüse zu diskriminieren. Metastasierende PTC zeigen einen immunhistochemischen Verlust von p27 und/oder eine verstärkte Immunreaktivität für Cyclin D1.

Papilläre Adenokarzinome der Lunge (und deren Metastasen) sind typischerweise TTF-1-positiv und Thyreoglobulin-negativ, während das PTC (und dessen Metastasen) für beide Marker positiv ist. Papilläre Karzinome anderer Organe sind üblicherweise negativ für diese Marker.

**Klinischer Verlauf.** 90–95 % aller PTC sind nach entsprechender Therapie geheilt; dies gilt auch für Fälle mit Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose. 5–10 % der PTC-Patienten entwickeln (trotz adäquater Therapie) eine rekurrierende Erkrankung, die gelegentlich erst nach 20–30 Jahren auftreten kann [448]. In 80–90 % besteht diese durch ein Lokalrezidiv im Bereich der regionären Lymphknoten oder des Schilddrüsenbettes; von diesen sterben 10–30 %. Ein kleiner Teil (10–20 %) der rekurrierend Erkrankten entwickeln Fernmetastasen. Bei diesen verläuft die Erkrankung in 50–90 % letal; auch von den Patienten, die bereits zum Zeitpunkt der Diagnose eine PTC Fernmetastasen aufwiesen, sterben 50–90 % [57]. Die Besonderheiten des klinischen Verlaufs beim PTMC werden unten abgehandelt.

## *Papilläres Mikrokarzinom (PTMC)*

**Definition.** Der Begriff des Mikrokarzinoms sollte nach der WHO-Klassifikation [91] ausschließlich für *inzidentelle* (also nicht klinisch evidente) PTC mit einer Größe ≤1 cm Anwendung finden. In der TNM-Kategorisierung der Schilddrüsenkarzinome fallen alle nicht-anaplastischen, auf die Schilddrüse beschränkten Karzinome mit einer Größe ≤1 cm in die Kategorie pT1a [423]; die Kategorie pT1a ist somit nicht automatisch mit einem papillären Mikrokarzinom gleichzusetzen. In den meisten Studien werden auch organüberschreitend wachsende PTC (pTNM3b [393, 474, 481]) mit einer Größe ≤1 cm als PTMC bezeichnet.

Der bei weitem überwiegende Anteil der PTC mit einer Größe bis zu 1 cm wird inzidentell bei der histologischen Aufarbeitung von Schilddrüsenoperationspräparaten gefunden, wobei selbstverständlich die Rate der

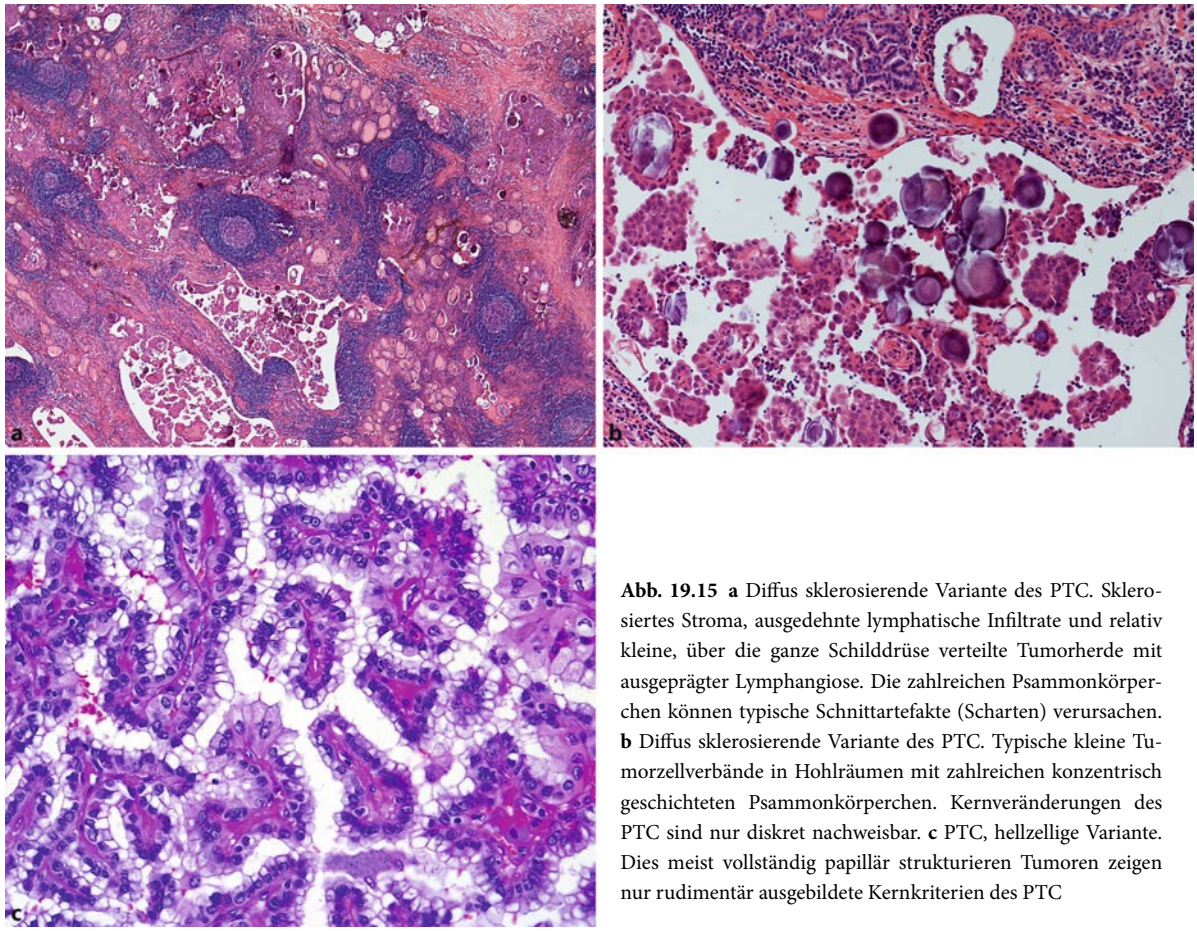


**Abb. 19.15** **a** Diffus sklerosierende Variante des PTC. Sklerosiertes Stroma, ausgedehnte lymphatische Infiltrate und relativ kleine, über die ganze Schilddrüse verteilte Tumorherde mit ausgeprägter Lymphangiose. Die zahlreichen Psammonkörperchen können typische Schnittartefakte (Scharten) verursachen. **b** Diffus sklerosierende Variante des PTC. Typische kleine Tumorzellverbände in Hohlräumen mit zahlreichen konzentrisch geschichteten Psammonkörperchen. Kernveränderungen des PTC sind nur diskret nachweisbar. **c** PTC, hellzellige Variante. Dies meist vollständig papillär strukturieren Tumoren zeigen nur rudimentär ausgebildete Kernkriterien des PTC

gefundenen PTMC mit dem Aufwand der Aufarbeitung korreliert (auffällige Läsionen ~10 % vs. systematische Aufarbeitung ~16 % [Metaanalyse zitiert nach [362]. Ebenso ist die Rate der gefundenen PTMC vom Operationsausmaß abhängig (Lobektomie ~10 % vs. Thyreoidektomie ~24 % [118]). Vermutlich aufgrund der deutlich häufiger bei Frauen durchgeführten Schilddrüsenoperationen kommen PTMC häufiger bei Frauen vor (in der Metaanalyse zahlreicher Studien [362] in einem Verhältnis von 4,85:1]; einzelne Studien zeigen allerdings wie fast alle Autopsiestudien ein Überwiegen des männlichen Geschlechts (bis 2,7:1 [118, 373]).

Systematische Autopsiestudien haben ausgedehnte geografische Unterschiede der Prävalenz des PTMC nachgewiesen (0,01–35,6 % [362]), was sowohl auf genetische, umweltbedingte als auch Unterschiede der Aufarbeitungsmethoden zurückzuführen sein dürfte. Die mit 35,6 % höchste bisher berichtete Prävalenz wurde in Finnland gefunden [156]. Studien in Japan zeigen PTMC-Inzidenzen von 13,7–28,4 % [131, 374, 492, 493], was durch die Atombombenabwürfe in Hiroshima und Nagasaki mitverursacht sein könnte; da Japaner auf Hawaii jedoch ohne diese Strahlenexposition eine Prävalenz von 24 % zeigen [130] dürfte ein genetischer Hintergrund wahrscheinlicher sein. Im deutschsprachigen Raum dürfte mit mindesten 7–9 % PTMC zu rechnen sein [226, 299]. Nach einer sehr geringen Prävalenz in der Schweiz in früheren Publikationen (1,2 % [131]), wird in einer neueren Studie von 24 % PTMC berichtet [460]. In einer weltweiten Metaanalyse systematischer Autopsiestudien [362] wurden eine Prävalenz des PTMC von 15,5 % ermittelt [34, 94, 131, 156, 212, 226, 299, 311, 374, 424, 493].

In den letzten 25 Jahren hat mit geografischen Unterschieden weltweit eine Verdoppelung bis Verdreifachung der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms stattgefunden; diese Inzidenzsteigerung wird praktisch ausschließlich durch eine Zunahme der PTC verursacht (und dabei der überwiegende Anteil durch PTMC), während die anderen Schilddrüsenmalignome in diesem Zeitraum auch in absoluten Zahlen abnehmen [86, 229]. Parallel mit diesem Anstieg erfolgten eine deutliche Verbesserung der Diagnostik von Schilddrüsenknoten (insbesondere der Ultraschalluntersuchung, aber auch der sonografisch geführten Feinnadelbiopsie) sowie eine beträchtliche Sensibilisierung der Pathologen bezüglich der Suche und Diagnose des PTMC. Es muss somit davon ausgegangen werden, dass die beobachteten Inzidenzsteigerungen hauptsächlich iatrogen bedingt sind und wenn nur in ge-

ringem Ausmaß durch eine gesteigerte Progressionsrate der PTMC in klinisch apparente PTC verursacht wird (durch chemische Umweltfaktoren, die eine Störung der Schilddrüsenfunktion verursachen? [229]).

**Genetik und familiär Prävalenz des PTMC.** Wie in PTC lassen sich in PTMC RET/PTC-Rearrangements (bis 52 % der Fälle [80]) und BRAF-V600E-Mutationen nachweisen [301]. Weder RET/PTC-Rearrangement noch die BRAF-Mutation sind als einzelne Parameter signifikant mit einem aggressiveren Verhalten des PTMC korreliert [437, 496]. Auffallend häufig (>90 %) ist die großzellige Variante des PTMC mit einer BRAF-V600E-Mutation assoziiert [30]. PTMC können in ca. 5 % der Fälle bei zwei oder mehr erstgradig verwandten Mitglieder einer Familie nachgewiesen werden [329, 361], was auch der Prävalenz aller familiären nichtmedullärer Schilddrüsenkarzinome entspricht [396].

**Morphologie.** Die Mehrzahl der PTMC zeigt eine Größe von 4–7 mm [91]; makroskopisch stellen sich die Tumoren meist als grau-weißliche, ggf. narbenartige Herde dar. Diese können distinkt begrenzt oder bereits makroskopisch unscharf gegenüber dem umliegenden Schilddrüsengewebe imponieren. Häufig finden sich PTMC in der Peripherie der Schilddrüse in unmittelbarer Umgebung der Kapsel. Bilateral vorkommende PTMC werden in 2,9–48 %, Multifokalität in 7,1–56,8 %, und extrathyreoidales Wachstum in 2–62,1 % der Fälle angegeben (zitiert nach [362]). Prinzipiell können PTMC in fast allen histologischen Formen (konventionell, Varianten) des PTC vorkommen; der ganz überwiegende Anteil der PTMC entsprechen jedoch einem der drei in Tab. 19.5 angegebenen Subtypen. Während der Subtyp I eher kleinen Tumoren entspricht, sind PTMC des Subtyps II eher größer; beide Formen sind in der Regel mit einem eher indolenten Verlauf assoziiert. Beim Subtyp III liegt offensichtlich die aggressivste Form des PTMC vor; das Vorliegen eines Stromadesmoplasie beim PTMC sollte daher im Befundbericht vermerkt werden, da diese hochsignifikant mit Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose korreliert [210, 434]. Die großzellige Variante des PTMC [30] ist in der Regel mit dem Subtyp III assoziiert.

Bei Tumoren mit eindeutigen Kernkriterien des PTC und einer Größe ~10 mm am Schnittpräparat stellt sich die Frage, ob der betreffende Tumor „noch" als Mikrokarzinom oder bereits als PTC klassifiziert werden soll (Unsicherheit, ob tatsächlich am Schnittpräparat der größte Tumordurchmesser vorliegt; Ausmaß der Schrumpfung des Tumors durch die Fixierung etc.); in diesbezüglich zweifelhaften Fällen ist es sicherlich sinnvoll, bei Tumoren mit den unten aufgeführten Risikofaktoren zur Metastasierung kein PTMC zu diagnostizieren, während bei Tumoren ohne diesbezügliche Risikofaktoren die Diagnose eines PTMC zu bevorzugen ist.

**Tab. 19.5** Histologische Subtypen des PTMC

| Histologischer Subtyp des PTMC | Morphologische Merkmale |
|---|---|
| Typ I (follikulärer Subtyp; s. Abb. 19.18a) | – fast ausschließlich follikulärer Aufbau<br>– mit zunehmender Größe Ausbildung einer fibrösen Kapsel<br>– selten Gefäßeinbrüche<br>– häufiger intrathyreoidal gelegen |
| Typ II (papillärer Subtyp; s. Abb. 19.18b) | – überwiegend papillärer Aufbau (konventioneller histologischer Typ)<br>– selten gekapselt<br>– evtl. Vorwachsen entlang der Gefäßscheiden |
| Typ III (Subtyp mit desmoplastischem Stroma, s. Abb. 19.18c,d) | – deutliches fibröses (desmoplastisches) Stroma<br>– in der Regel unscharf begrenzt<br>– zytologisch häufig nichtkonventionelle Varianten (insbesondere großzellige Variante)<br>– Gefäßinvasion häufig<br>– häufig kapselnah und ggf. organüberschreitend wachsend |

**Klinischer Verlauf und Management.** Nach heutigem Kenntnisstand entwickeln sich PTMC bis zur Pubertät; danach scheint keine Zunahme der Prävalenz mehr zu bestehen [125, 206, 284]. Lediglich ein sehr geringer Anteil der PTMC (~0,01 %) geht in Progression und wird klinisch relevant während der überwältigende Teil ein Leben lang im Zustand eines biologisch völlig indolenten „Tumors" verharrt [226, 461] der auch bei inzidenteller Entdeckung im Operationspräparat keine weitere Therapie benötigt [79, 107, 295]. Diese Erkenntnis hat auch zum Vorschlag geführt (sog. Porto-Pro-posal [358]), inzidentelle unifokale PTMC (Ausnahme großzellige Variante) ohne Infiltration der Schilddrüsenkapsel und/oder Blutgefäße bei Patienten über 19 Jahren als „papilläre Mikrotumoren" zu bezeichnen, wodurch diese Tumoren nicht mehr als Malignome bezeichnet und den betroffenen Patienten das Stigma der Krebserkrankung genommen würde; dieser Vorschlag hat sich allerdings bis heute nicht durchgesetzt. Eine ausreichende dietätische Jodversorgung wurde als ein möglicher Faktor der Zunahme klinisch relevanter PTC diskutiert [91]; die Prävalenz der PTMC scheint jedoch von der Jodversorgung unabhängig zu sein [212].

Studien haben für das inzidentelle PTMC ein tumorfreies 5- und 10-Jahre-Überleben von 99,7 bzw. 96,6 % und damit eine exzellente Prognose gezeigt [185]. Für

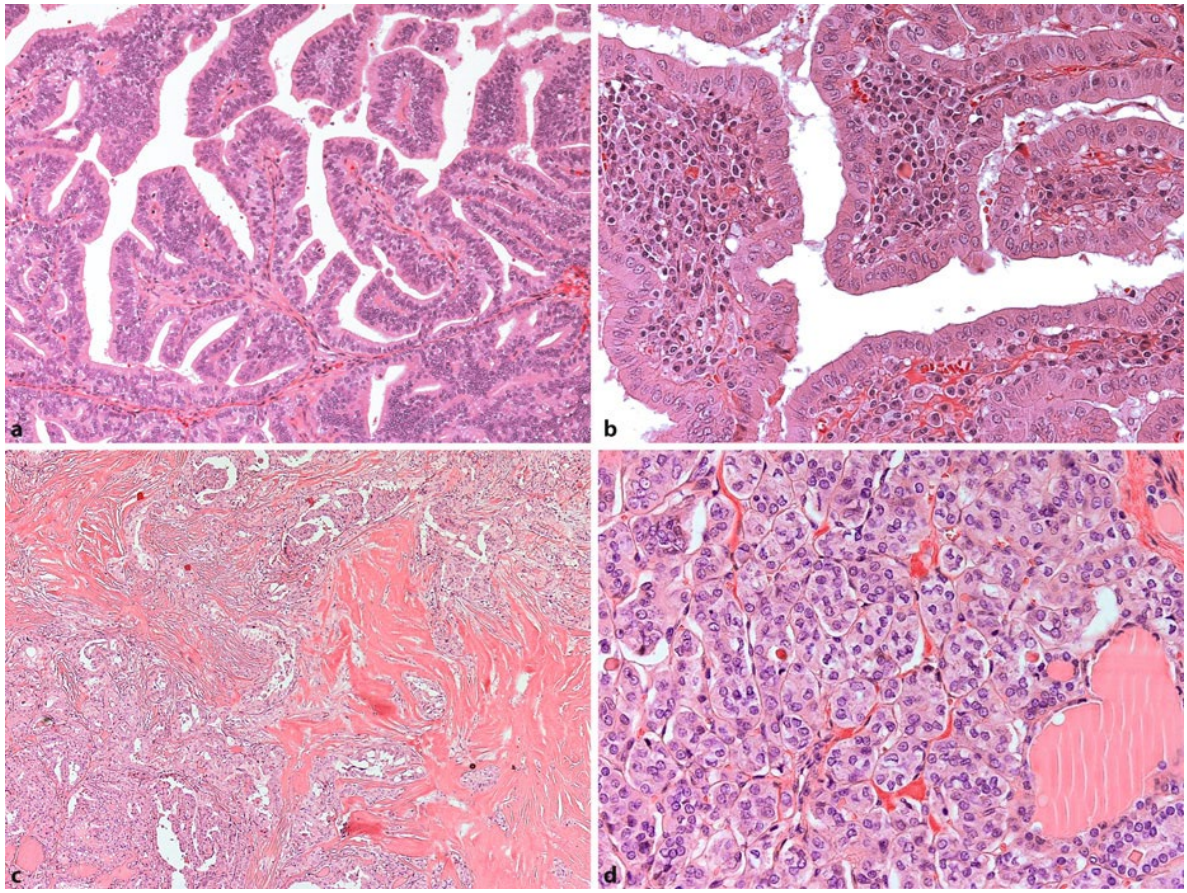



**Abb. 19.16** **a** PTC, kolumnärzellige Variante. Die Zellen sind schmaler, dafür aber noch höher als bei der großzelligen Variante. **b** PTC, großzellige Variant mit lymphozytenreichem Stroma. **c** PTC, großzellige Variante mit ausgedehntem desmoplastischem Stroma. **d** PTC, solide Variante. Da diese Variante häufig vollständig gekapselt vorkommt, beruht die Diagnose ausschließlich auf den nur unvollständig ausgebildeten Kernkriterien des PTC

19

das 10- und 15-Jahre-tumorspezifische Überleben wurden in einer fast 18.500 PTMC-Patienten umfassenden Studie 99,5 bzw. 99,3 % ermittelt [494].

Für den Pathologen stellt sich daher die Frage, ob die Suche und Diagnose auch kleinster PTMC in jedem Schilddrüsenoperationspräparat tatsächlich ein anstrebenswertes medizinisches Ziel darstellt; die mehr als deutlich gestiegene Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms, ganz überwiegend durch eine Zunahme des PTMC verursacht, hat klinischerseits zu Leitlinien geführt, die den Verzicht auf eine Komplettierungs-Thyreoidektomie, Lymphadenektomie und Radiojodtherapie empfehlen [79, 107, 295]. Diese Vorgehensweise ist insbesondere durch zwei Faktoren begründet: einerseits sind Komplikationen von Schilddrüsenoperationen (transienter und permanenter Hypoparathyreoidismus, Lähmung des N. recurrens etc.) selbst in der Hand erfahrener Experten nicht auszuschließen [473]. Ebenso spricht die relativ geringe Zahl an Patienten, die, trotz der statistisch hohen Wahrscheinlichkeit eines klinisch unauffälligen PTMC (jeder 3.–10. Mensch), primär durch Lymph-

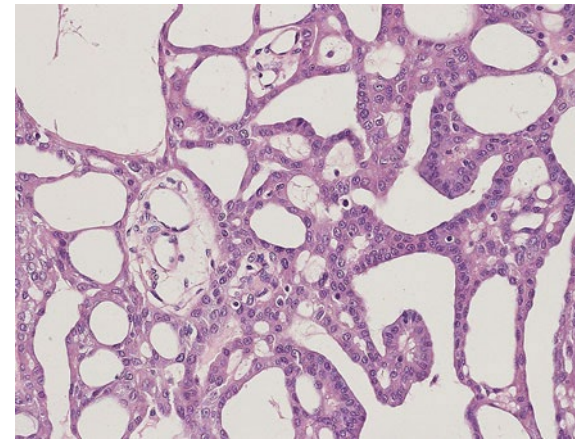


**Abb. 19.17** Typische Morphologie der FAP-assoziierten PTC. Neben kribriformen Tumoranteilen finden sich, wie hier abgebildet, mikrozystische Abschnitte. Die Kerne entsprechen nicht den Kriterien des PTC, obwohl einzelne Kerne eosinophile Pseudoeinschlüsse zeigen

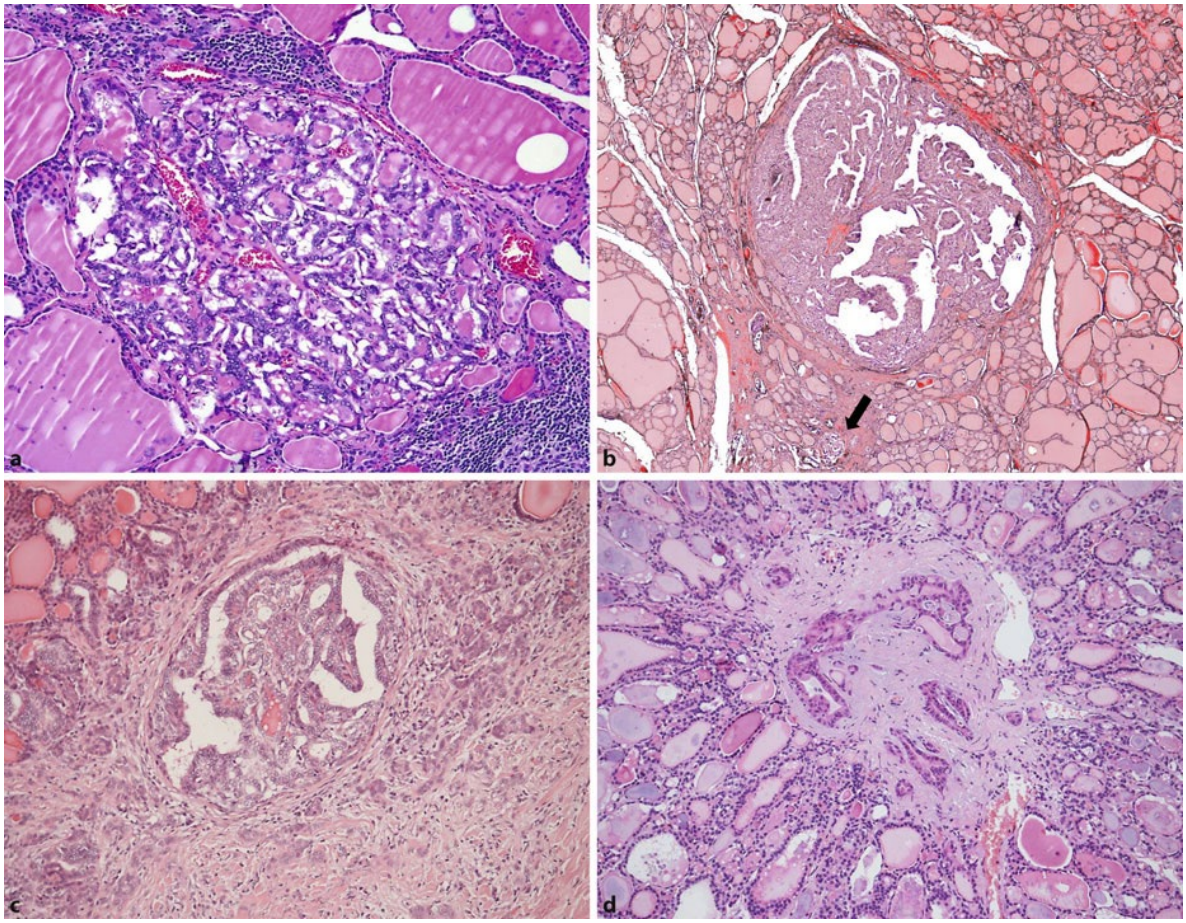



**Abb. 19.18 a** PTMC, follikulärer Subtyp (3 mm Durchmesser). Die meist kleineren Tumoren sind scharf begrenzt und in der Regel fast vollständig aus Follikeln aufgebaut. **b** PTMC, papillärer Subtyp (6 mm Durchmesser). Der vorliegende Fall ist in der Übersichtsvergrößerung relativ scharf begrenzt; er zeigt jedoch eine Lymphangiosis carcinomatosis (*Pfeil*). **c** PTMC mit desmoplastischem Stroma (4,5 mm Durchmesser); der überwiegend papillär gebaute, unscharf begrenzte Tumor zeigt eine diffuse Infiltration des umliegenden Schilddrüsengewebes mit Ausbildung eines desmoplastischen Stromas. **d** PTMC mit desmoplastischem Stroma (1,5 mm Durchmesser); das sehr kleine Karzinom entspricht der großzelligen Variante und zeigt lediglich kleine Tumorformationen mit deutlicher Stromadesmoplasie und beginnender Infiltration des umliegenden Schilddrüsengewebes

knotenmetastasen auffällig werden [87, 256, 300, 325], dafür, jede Form der Übertherapie zu vermeiden; dies sollte auch für die Risiken einer überflüssigen Radiojodtherapie gelten [39, 187, 228]. In der Metaanalyse [362] zeigen PTMC mit Thyreoidektomie und Lymphadenektomie lediglich eine Tendenz (aber keine Signifikanz) zur geringeren Tumorprogression; die Radiojodtherapie ist beim PTMC offensichtlich überhaupt nicht mit dem Risiko zur Tumorprogression assoziiert [362]. Trotzdem werden gerade junge Patienten mit PTMC einer weit über die Empfehlungen von Leitlinien hinausgehenden aggressiven Therapie ausgesetzt [167].

Andererseits werden Lymphknotenmetastasen beim PTMC in bis zu 50 % der Fälle gefunden [26, 70, 166, 258, 361, 433]; einen Einfluss auf das tumorbezogene Überleben haben diese jedoch nicht, da durch PTMC verursachte Todesfälle absolute Raritäten darstellen (0,34 % [362]). Ein verringertes Gesamtüberleben von Patienten mit PTMC war mit den Faktoren Alter >45 Jahre, männliches Geschlecht, Nicht-Kaukasier, extrathyreoidales Wachstum, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen assoziiert, wobei 92 % der Todesfälle durch PTCM mindestens zwei und 51 % mindestens drei dieser Risikofaktoren aufwiesen [494].

Diese Daten legen ein risikostratifiziertes Vorgehen auch beim PTMC nahe; neben einer absoluten Minimierung der Mortalität sollte diese Vorgehensweise sowohl ein Maximum an Sicherheit für die betroffenen Patienten als auch die Kosteneffektivität durch adäquate Indikationsstellung zur Therapie gewährleisten.

**Risikofaktoren für Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose des PTMC.** Kleine, nichtinzidentelle PTC mit einer Größe ≤1 cm zeigen ein höheres

Risiko zum Zeitpunkt der Diagnose Lymphknotenmetastasen als „echte" PTMC [184, 361]. PTMC >5 mm [70, 210, 258], >6 mm [496] und >8 mm [361] zeigen ebenso wie Patienten mit einem Alter >45 Jahre [167, 251, 496] signifikant häufiger Lymphknotenmetastasen. Hochsignifikante histomorphologische Merkmale der Lymphknotenmetastasierung beim PTMC sind Kalzifikationen oder der Nachweis einer Stromadesmoplasie [210]. Während eine BRAF-V600E-Mutation als einzelner Parameter keinen signifikanten Indikator einer Lymphknotenmetastasierung darstellt [496], ist die Kombination einer BRAF-Mutation mit Multifokalität, intrathyreoidaler Tumorausbreitung, Lage des PTMC in der Schilddrüsenperipherie und Stromadesmoplasie hochsignifikant mit einem positiven Lymphknotenstatus assoziiert [301]. Multifokalität des PTMC scheint ebenfalls als Einzelparameter nicht oder nur gering signifikant mit dem Lymphknotenstatus zu korrelieren [79, 210, 300].

Das Fehlen einer EGF-Rezeptor-Expression [233] wurde ebenso wie der nukleäre und zytoplasmatische Nachweis der intrazellulären Domäne bei Verlust der membranösen Domäne des EpCAM [220] signifikant positiv mit dem Nachweis von Lymphknotenmetastasen korreliert. Zur immunhistochemischen Expression von Cyclin D1 und Galectin-3 und der Entwicklung von Lymphknotenmetastasen wurden widersprüchliche Ergebnisse publiziert (zitiert nach [362]).

**Risikofaktoren der Fernmetastasierung beim PTMC.** Das Auftreten von Fernmetastasen beim PTMC ist signifikant mit dem Auftreten regionärer Lymphknotenmetastasen assoziiert [26, 281, 377, 434, 494]; PTMC mit Fernmetastasen ohne Beteiligung regionärer Lymphknoten sind sicherlich absolute Raritäten [144]. Weitere Risikofaktoren sind die Größe des PTMC [361] und höheres Alter der Patienten [235]. Der Nachweis einer auffälligen zytologischen und histologischen Entdifferenzierung in Lymphknotenmetastasen von PTMC war in drei Fällen mit Fernmetastasen und tumorbedingtem Tod assoziiert; interessanterweise zeigten alle drei Fälle keine BRAF-V600E-Mutation, während Cyclin D1 sowohl in den primären PTMC als auch den Metastasen immunhistochemisch nachweisbar war [333].



## C-Zell-Erkrankungen

### *C-Zell-Hyperplasie*

**Definition.** Morphologisch besteht eine C-Zell-Hyperplasie (CCH) wenn bei 100facher Vergrößerung im Bereich der größten C-Zell-Dichte in einem Gesichtsfeld mindestens 50 C-Zellen zur Darstellung gelangen [357]. Eine weitere Zuordnung der CCH kann nur nach Kenntnis der Mutationsanalyse des RET-Protoonkogens erfolgen.

**Morphologie.** In der normalen Schilddrüse machen die kalzitoninproduzierenden C-Zellen weniger als 0,1 % aller Epithelzellen aus; beim Menschen liegen die C-Zellen fast ausschließlich intrafollikulär (s. Abb. 19.1d). Die C-Zellen zeigen ein blasses bis klares Zytoplasma sowie ovale Kerne und liegen einzeln oder in kleinen, gelegentlich follikulär angeordneten Gruppen im mittleren und oberen Drittel der beiden Schilddrüsenlappen; die Pole der Lappen sowie der Isthmusbereich zeigen in der Regel keine C-Zellen [248]. Eine eindeutige Identifizierung dieser C-Zellen ist am HE-Schnitt praktisch unmöglich. Eine Vermehrung der C-Zellen auf >50/Gesichtsfeld bei 100facher Vergrößerung am Ort der größten C-Zelldichte wird als C-Zell-Hyperplasie (CCH) bezeichnet [357]. In der Regel erfolgt die Darstellung der C-Zellen durch die Kalzitonin-Immunhistochemie (Abb. 19.19a); eine (ausgeprägte) CCH ist aber auch bereits am HE-Schnitt erkennbar. Die CCH kann als Vorläuferläsion („neoplastische CCH") eines familiären MTC mit entsprechender Keimbahnmutation beim MEN 2 [415] oder als nicht-MEN-2-assoziierte CCH vorkommen (nicht sehr glücklich in der Literatur u. a. auch als „sporadische" oder „physiologische" CCH bezeichnet [332]), wobei Letztere bei verschiedenen nichtmedullären Schilddrüsentumoren [6, 379], Thyreoiditis [24], Thyreotoxikose [379], in der Umgebung von soliden Zellnestern [55]), kompensatorisch bei Nierenversagen und Kalziumstoffwechselstörungen, aber offensichtlich auch idiopathisch vorkommen kann. Eine morphologisch nachgewiesene CCH kann mit oder ohne Hyperkalzitonämie (basal und nach Stimulation) einhergehen. Morphologische Studien haben gezeigt, dass bei bis zu 50 % von Patienten mit nodulärem Kropf (alters- und geschlechtsunabhängig) eine morphologisch nachweisbare CCH ohne basale/stimulierbare Serumkalzitoninerhöhung besteht [379]. Durch das systematische Kalzitonin-Screening von Patienten mit Schilddrüsenknoten zur Früherkennung von MTC [196, 462] wird der Pathologe immer häufiger mit der Darstellung des morphologischen Korrelats einer pathologischen Hyperkalzitonämie konfrontiert (s. u.).

*Neoplastische CCH bei MEN 2 und Übergang zum invasiven familiären MTC:* Familiär bedingte MTC zeigen in der Regel eine begleitende neoplastische CCH, die früher als diagnostisches Kriterium familiärer MTC angesehen wurde. Durch die heute obligatorische RET-Mutationsanalyse aller Patienten mit histologisch nachgewiesenem MTC ist der Nachweis/Ausschluss einer begleitenden CCH durch den Pathologen für die Diagnose eines familiären MTC als obsolet anzusehen. Eine den Kriterien der CCH entsprechende Vermehrung von C-Zellen in der Umgebung eines MTC reicht heute ganz im Gegenteil nicht mehr zur Diagnose eines familiären MTC aus; diese muss

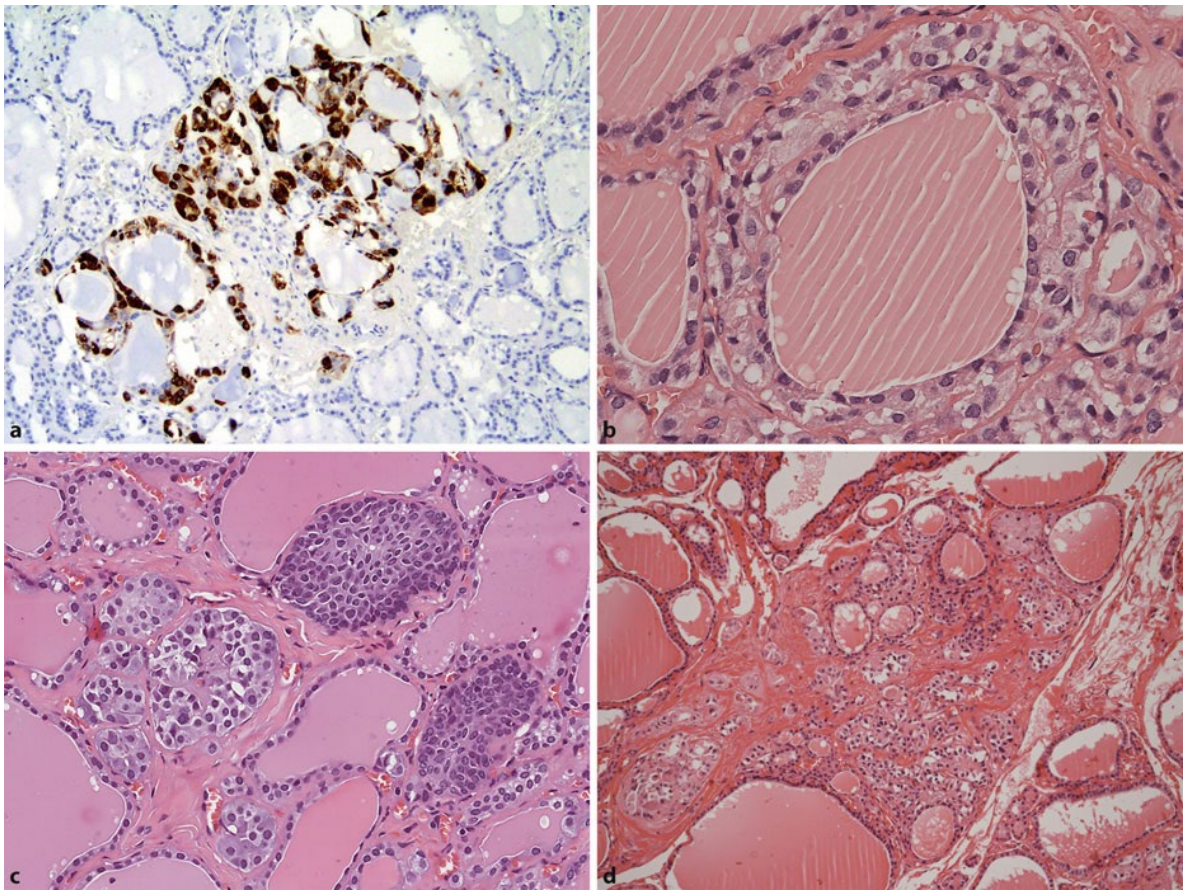



**Abb. 19.19** **a** C-Zell-Hyperplasie (CCH) mit mehr als 50 mittels Kalzitonin-Immunhistochemie dargestellten C-Zellen. Im vorliegenden Fall wurde eine Mutation des RET-Protoonkogens ausgeschlossen; somit liegt eine nicht-MEN-2-assoziierte CCH vor (Kalzitonin-Immunhistochemie). **b** CCH mit vollständigem Umschließen des Follikels durch C-Zellen (diffuse CCH). Mutation des Codon 634 des RET-Protoonkogens bei MEN 2A. **c** Noduläre CCH (im Rahmen eines MEN 2A) *im linken Bildanteil*; *rechts* liegen zwei solide Zellnester (SCN) zum differenzialdiagnostischen Vergleich. **d** Frühes, beginnend invasives MTC bei MEN 2A. Neoplastische CCH mit Ausbildung eines desmoplastischen Stroma und Infiltration durch neoplastische C-Zellen

zwingend molekulargenetisch mit exakter Ermittlung des/der betroffenen Codons des RET-Protoonkogens erfolgen.

Somit ist definitionsgemäß nur bei nachgewiesener Keimbahnmutation des RET-Protoonkogens eine CCH als „neoplastisch" zu bezeichnen; der Zeitpunkt des Auftretens einer morphologisch nachweisbaren neoplastischen CCH als auch deren Progressionsgeschwindigkeit bis zum Übergang in ein invasiv wachsendes familiäres MTC hängt maßgeblich vom betroffenen Codon ab [257]. Daraus leiten sich vier Risikoklassen ab (A–D; s. familiäres MTC [79, 415, 482]).

Morphologisch sind bei der neoplastischen CCH anfänglich kleine (intrafollikulär gelegene) Herde vergrößerter C-Zellen nachweisbar (fokale CCH); sukzessiv umschließen die hyperplastischen C-Zellen ringförmig das gesamte Follikellumen (diffuse CCH; Abb. 19.19b). Die komplette Obliteration des Follikellumens wird als noduläre CCH bezeichnet (Abb. 19.19c) und in diesem Stadium kommt es durch die fortschreitende Proliferation auch zur Ausbildung größerer neoplastischer C-Zell-Aggregate, die allerdings noch nicht die Basalmembran des betroffenen Follikels durchbrechen („familiäres MTC in situ") und daher auch noch nicht metastasieren können. Der Nachweis des Durchbruchs der CCH durch die Basalmembran des Follikels als Zeichen des Übergangs in ein invasiv wachsendes, jetzt auch potenziell metastasierungsfähiges familiäres MTC ist lichtmikroskopisch nur schwierig möglich; diese für das weitere Management des Patienten so eminent wichtige morphologische Diagnose gelingt in der Regel anhand von Surrogatmarkern: der Ausbildung eines fibrösen desmoplastischen Stromas sowie dem Nachweis invasiv wachsender Tumorzellen (Abb. 19.19d); Tenascin C wurde als hilfreich bei der diagnostischen Entscheidungsfindung beschrieben [209]. Während bei der neoplastischen CCH die Kerne relativ monomorph erscheinen, kann auch bei beginnend invasiven MTC bereits eine deutli-

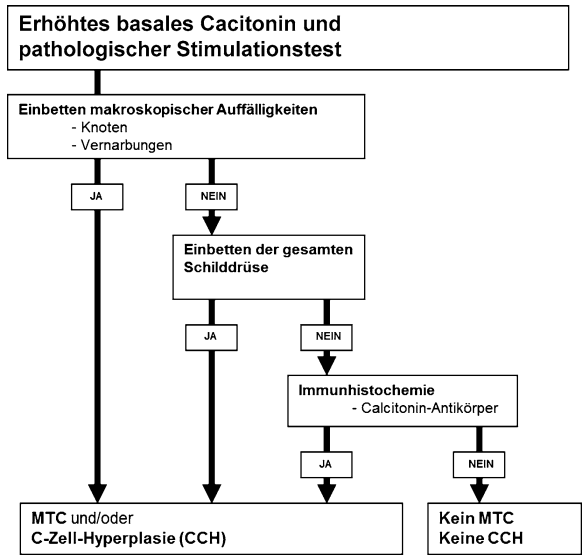



**Abb. 19.20** Empfehlung zur sequenziellen Aufarbeitung von Thyreoidektomiepräparaten bei präoperativ pathologisch erhöhtem Serumkalzitonin

che nukleäre Pleomorphie mit typischem Salz-und-Pfeffer-Muster neuroendokriner Tumoren bestehen.

*Nicht-MEN-2-assoziierte CCH:* Im Gegensatz zur neoplastischen CCH als definierter Vorläuferläsion eines familiären MTC kann nach heutigem Kenntnisstand der nicht-MEN-2-assoziierten CCH primär kein eindeutiger Krankheitswert zugeschrieben werden. Aufgrund des häufigen Auftretens einer nicht-MEN-2-assoziierten CCH (idiopathisch oder im Zusammenhang mit anderen Schilddrüsenveränderungen [6, 24, 379]) kommen natürlich auch nichtfamiliäre sporadische MTC gemeinsam mit einer CCH vor, die morphologisch nicht von einer neoplastischen CCH unterschieden werden kann [154, 197]. Es erscheint eher unwahrscheinlich, dass für die Entstehung der meist einherdigen sporadischen MTC eine generelle Hyperplasie der C-Zellen notwendig ist; ebenso zeigen die nicht-MEN-2-assoziierte CCH keine somatischen RET-Mutationen, was ebenfalls gegen deren Rolle als Vorläuferläsion sporadischer MTC spricht [368]. Da die Mutationen des RET-Protoonkogens aber nur ca. 98 % aller familiären MTC abdeckt, ist sicherlich auch eine/mehrere weitere Form/en des familiären MTC anzunehmen, die morphologisch mit einer CCH einhergehen (dann aber tatsächlich einer neoplastischen CCH entsprechend), deren genetischer Hintergrund (Keimbahnmutation) aber noch nicht definiert wurde; diese Konstellation ist insbesondere beim Vorliegen eines multifokalen MTC und beim Bestehen einer oder mehrerer weiteren endokrinen Neoplasien (z. B. Phäochromozytom), aber negativer RET-Mutationsanalyse, in Betracht zu ziehen.

Im Rahmen des Kalzitonin-Screenings werden Patienten mit pathologischen basalen (>10 pg/ml) und stimulierten (>100 pg/ml) Serumkalzitoninwerten detektiert [462]. Die Ursache dieser Laborbefunde können okkulte sporadische/familiäre MTC sein, weshalb diese Patienten in der Regel vollständig thyreoidektomiert werden. Während ab einem stimuliertem Serumkalzitonin von 560 pg/ml vom Nachweis eines MTC ausgegangen werden kann, kann bei Patienten (Männer ca. viermal häufiger als Frauen) mit einem stimulierten Kalzitonin von 100–560 pg/ml auch lediglich eine nicht-MEN-2-assoziierte CCH die Ursache des erhöhten Kalzitonins sein [378]. Zum Ausschluss/Nachweis eines okkulten MTC ist unter Umständen in diesen Fällen eine aufwendige morphologische Aufarbeitung des Thyreoidektomiepräparats notwendig (Abb. 19.20); die Kenntnis der basalen und insbesondere der stimulierten Serumkalzitoninwerte sowie des RET-Protoonkogen-Mutationsstatus ist unter Berücksichtigung des Geschlechts der betroffenen Patienten bei der abschließenden Diagnose äußerst hilfreich.

## Medulläres Karzinom (MTC)

### *ICD-O 8345/3*

**Definition.** Karzinom der Schilddrüse mit C-Zell-Differenzierung [91]. In der Regel produziert das MTC (neben einer Reihe weiterer Peptidhormone) Kalzitonin [161], das sowohl immunhistochemisch am Schnittpräparat als auch pathologisch erhöht im Serum des Patienten nachgewiesen werden kann. Es gibt allerdings auch MTC ohne immunhistochemisch nachweisbares Kalzitonin („atypisches MTC“ [391]) und/oder ohne serologisch nachweisbar erhöhtes Kalzitonin („non-secretory MTC“ [123]). Bisher wurde noch kein benigner C-Zell-Tumor definiert; MTC mit eine fehlender Stromadesmoplasie (Abb. 19.21a) scheinen nach heutigem Kenntnisstand allerdings nur ein sehr geringes Metastasierungspotenzial zu besitzen [208].

Die meisten MTC gehen von C-Zellen neuroektodermalen Ursprungs aus, ein kleiner Teil könnte direkt aus pluripotenten ultimobranchialen Stammzellen entstanden sein [163]. 20–30 % der medullären Schilddrüsenkarzinome sind genetisch determiniert und treten autosomal-dominant vererbt als isoliertes familiäres MTC (FMTC, MTC-only-Syndrom) oder im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) 2A oder 2B auf [105, 415]. Zur Molekulargenetik des hereditären MTC siehe unten und Kap. „Pluriglanduläre endokrine Regulationsstörungen“. 70–80 % der MTC sind sporadisch, wobei allerdings 40–60 % der Tumoren eine somatische Mutation des RET-Protoonkogens zeigen; diese Fälle gehen mit einer signifikant schlechteren Prognose einher [110].

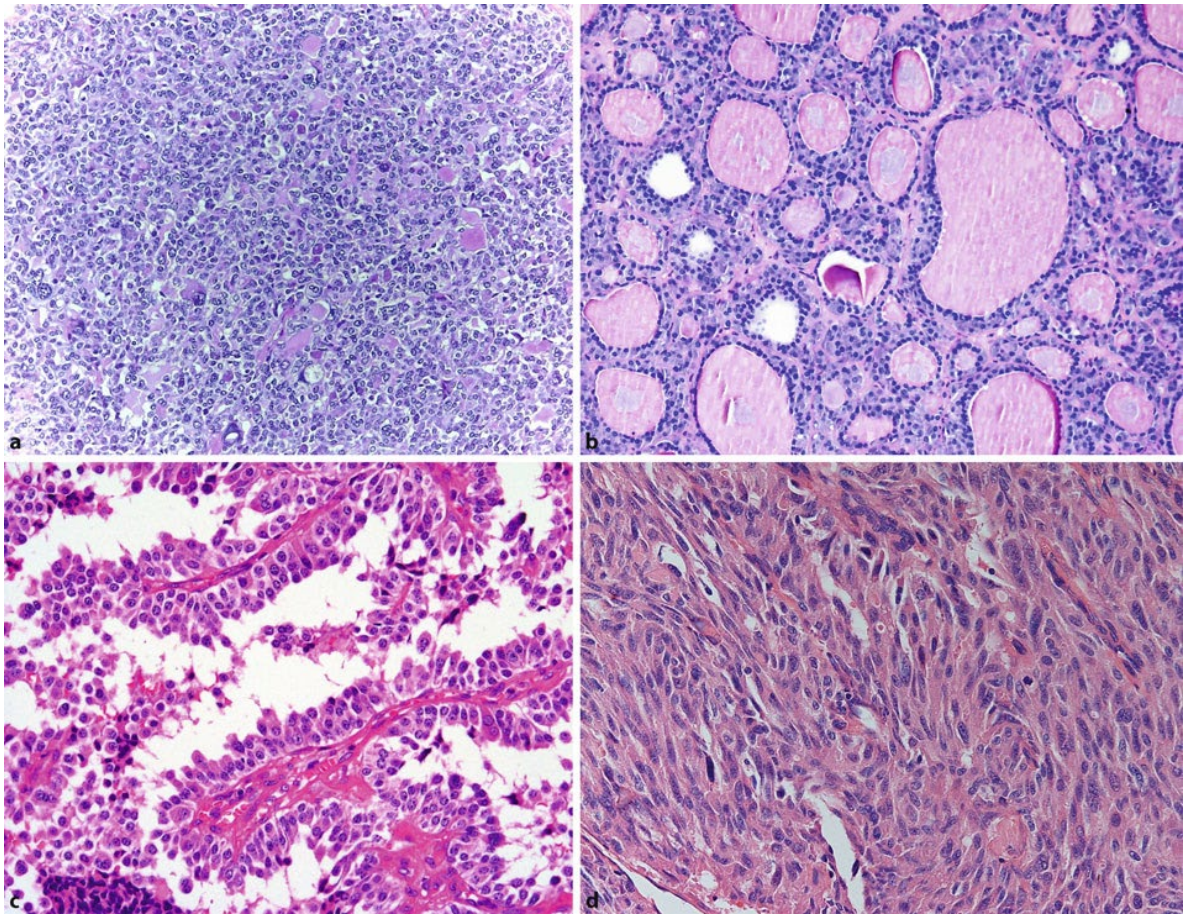



**Abb. 19.21** **a** MTC ohne Stromadesmoplasie und deutlicher Pleomorphie der Kerne. Anteil eines 3,5 cm großen MTC mit präoperativ gemessenen Serumkalzitonin von 4500 pg/ml. Sämtliche Lymphknoten waren tumorfrei; die Patientin ist biochemisch geheilt. **b** MTC mit follikulärem Aufbau. Die Tumorzellen zeigen ein schwach basophiles granuläres Zytoplasma; trotzdem ist die eindeutige Unterscheidung zu follikulären Neoplasien mit Follikelzelldifferenzierung nur mit Hilfe der Immunhistochemie (Kalzitoninantikörper) möglich. **c** MTC mit papillärem Aufbau. Das zarte Papillenstroma zeigt einen Besatz durch polygonale Tumorzellen ohne die Kernkriterien des PTC. **d** Vollständig spindelzellig gebautes MTC mit Kernpleomorphie und auffälliger Mitose. Zur differenzialdiagnostischen Unterscheidung vom ATC ist die Kalzitonin-Immunhistochemie unumgänglich

**Morphologie.** Aufgrund der Häufung der C-Zellen in dieser Region sind MTC überwiegend im mittleren Drittel der Seitenlappen lokalisiert. Während beim familiären MTC >90 % multifokale und meist auch bilaterale Tumoren auftreten, sind multifokale sporadische MTC die Ausnahme. *Makroskopisch* zeigen die Tumoren eine verfestigte grau-weiße bis rötlich-braune Schnittfläche, sind häufig auffallend umschrieben und gelegentlich auch vollständig gekapselt. Kleinere Tumoren (<7 mm) sind demgegenüber gelegentlich auch bereits makroskopisch eindeutig infiltrativ wachsend. Einblutungen, zystische Regressionen oder deutliche zentrale Nekrosen finden sich meist in größeren Tumoren.

Das MTC kann in den unterschiedlichsten *histologischen Formen* auftreten (Tab. 19.6). Bei jedem Tumor der Schilddrüse mit ungewöhnlicher Morphologie bzw. dem geringsten Verdacht auf das Vorliegen eines MTC sollte daher immunhistochemisch (mittels Antikörper gegen Kalzitonin, idealerweise gemeinsam mit Chromogranin A, karzinoembryonalem Antigen [CEA] und Thyreoglobulin) ein MTC ausgeschlossen werden. Familiäre und sporadische MTC imitieren regelmäßig andere primäre und sekundäre Schilddrüsentumoren; MTC mit glandulärem oder trabekulärem, papillären und rein spindelzelligem Aufbau (Abb. 19.21b–d) können dementsprechend mit Adenomen, FTC, PTC und ATC verwechselt werden können. Umgekehrt sollte bei einem überwiegend insulär gebauten PDTC differenzialdiagnostisch an ein MTC gedacht werden. Bei kombinierter Anwendung von Kalzitonin- und Chromogranin-A-Antikörpern werden *immunhistochemisch* praktisch alle MTC erfasst [161]. CEA findet sich in der Mehrzahl der

**Tab. 19.6** Histologische Varianten des MTC

| Histologische Variante des MTC | Kriterien |
|---|---|
| Glanduläre Variante [44, 372] | Überwiegend aus kleinen Follikeln bestehend, deren Zellen ein granuläres, schwach basophiles Zytoplasma und runde grobschollige Kerne besitzen (s. Abb. 19.21b). Immunhistochemische Positivität für Kalzitonin- und Thyreoglobulin |
| Papilläre Variante [314, 372] | Pseudopapilläre Strukturen (durch Gewebefragmentierung), und/oder echte Papillen (s. Abb. 19.1c) |
| Spindelzellvariante | Überwiegend spindelige Zellen, fokal (vor allem in Metastasen) wirbelartige Strukturen bildend (s. Abb. 19.21d und 19.22b), abzugrenzen von ATC und mesenchymalen Tumoren [438] |
| Onkozytäre Variante [103, 158, 451] | Vollständige oder fokale onkozytäre Differenzierung (s. Abb. 19.22d), abzugrenzen von anderen onkozytären Tumoren |
| Hellzellige Variante [224] | Vollständig oder fokal hellzelliger Aufbau (Abb. 19.24a) |
| MTC mit Plattenepitheldifferenzierung [103, 384] | Fokale Areale mit Plattenepitheldifferenzierung, selten (Abb. 19.24b) |
| Kleinzellige Variante | Histologisch an ein kleinzelliges Lungenkarzinom erinnernd (s. Abb. 19.22e); gelegentlich fokal mit typischem MTC, abzugrenzen von Metastasen anderer kleinzelliger Karzinome (insbesondere der Lunge). Fehlender Nachweis von Kalzitonin (bei Chromogranin- und CEA-Positivität [57] kann für ein „atypisches MTC“ sprechen [391]); Kalzitoninexpression kann auch bei gering differenzierten MTC verloren gehen („non-secretory MTC“ [123]) |
| Neuroblastomähnliches MTC [160] | Rosettenstrukturen und eine fibrilläre Matrix erinnern an Neuroblastome |
| Karzinoidähnliches MTC [162] | Der Aufbau ist typisch inselartig wie beim klassischen Karzinoid des GI-Trakts und der Lunge, abzugrenzen von Metastasen eines extrathyreoidalen Karzinoids |
| Paragangliomähnliches MTC [33, 180, 261] | Mit einem Zellballenaufbau und zahlreichen S100-Protein-positiven Sustentakularzellen ähnelt es einem Paragangliom (s. Abb. 19.23c,d), ist aber CK-positiv [203] |
| Pseudoangiosarkomatöses MTC | Spindelzelliger Aufbau mit meist fokal ausgebildeten blutgefüllten Hohlräumen (s. Abb. 19.22c) |
| Pigmentiertes MTC [27, 182, 263, 417] | Die Tumorzellen des MTC können (fokal) Melanin enthalten. Cave: Melanomspezifische Marker (z. B. HMB45) können auch in MTC ohne Melaninbildung positiv sein! [93] |



MTC, wobei in geringer differenzierten Tumoren CEA meist deutlicher nachweisbar ist als Kalzitonin. Als sog. „atypische MTC“ [391] können auch immunhistochemisch (fast vollständig) Kalzitonin- und CEA-negative neuroendokrine Karzinome der Schilddrüse vorkommen [32, 214]. Beim „non-secretory MTC“ zeigen Patienten mit histologisch nachgewiesenem MTC keine pathologische Erhöhung des Serum-Kalzitonins [123]; immunhistochemisch lässt sich in einem Teil dieser Tumoren nur in einzelnen Zellen Kalzitonin nachweisen (entsprechend eines „atypischen MTC“), in anderen Fällen stellt sich dagegen die Kalzitonin-Immunhistochemie deutlich positiv dar. Es kommen aber auch vollständig Kalzitonin-negative MTC vor, die deutlich Calcitonin gene-related peptide (CGRP) exprimieren [297a]. Bei Kalzitonin-negativen neuroendokrinen Tumoren der Schilddrüse kann es sich aber auch um Metastasen eines neuroendokrinen Karzinoms oder um ein seltenes primäres Paragangliom der Schilddrüse handeln [117].

Der überwiegende Teil der MTC zeigt histologisch einen soliden bis kompakten Aufbau polygonaler und spindeliger Zellen (Abb. 19.22a) mit hellerem granuliertem Zytoplasma und meist uniformen runden bis oval Kernen mit grobscholligem Chromatin („Salz-und-Pfeffer-Muster“). Das Tumorparenchym wird von meist relativ schmalen bindegewebigen Septen unterschiedlicher Dichte durchsetzt; diese können den Tumoren gelegentlich einen ausgeprägt insulären oder karzinoidähnlichen Aufbau verleihen. Rein spindelzellig gebaute MTC kommen vor (s. Abb. 19.21d und Abb. 19.22b); diese zeigen gehäuft fokal blutgefüllte Hohlräume („pseudoangiosarkomatöses MTC“; Abb. 19.22c). Onkozytäre MTC zeigen in der Regel größere und kleinere Verbände auffallend dissoziierter polygonaler Zellen mit beträchtlicher Kern-

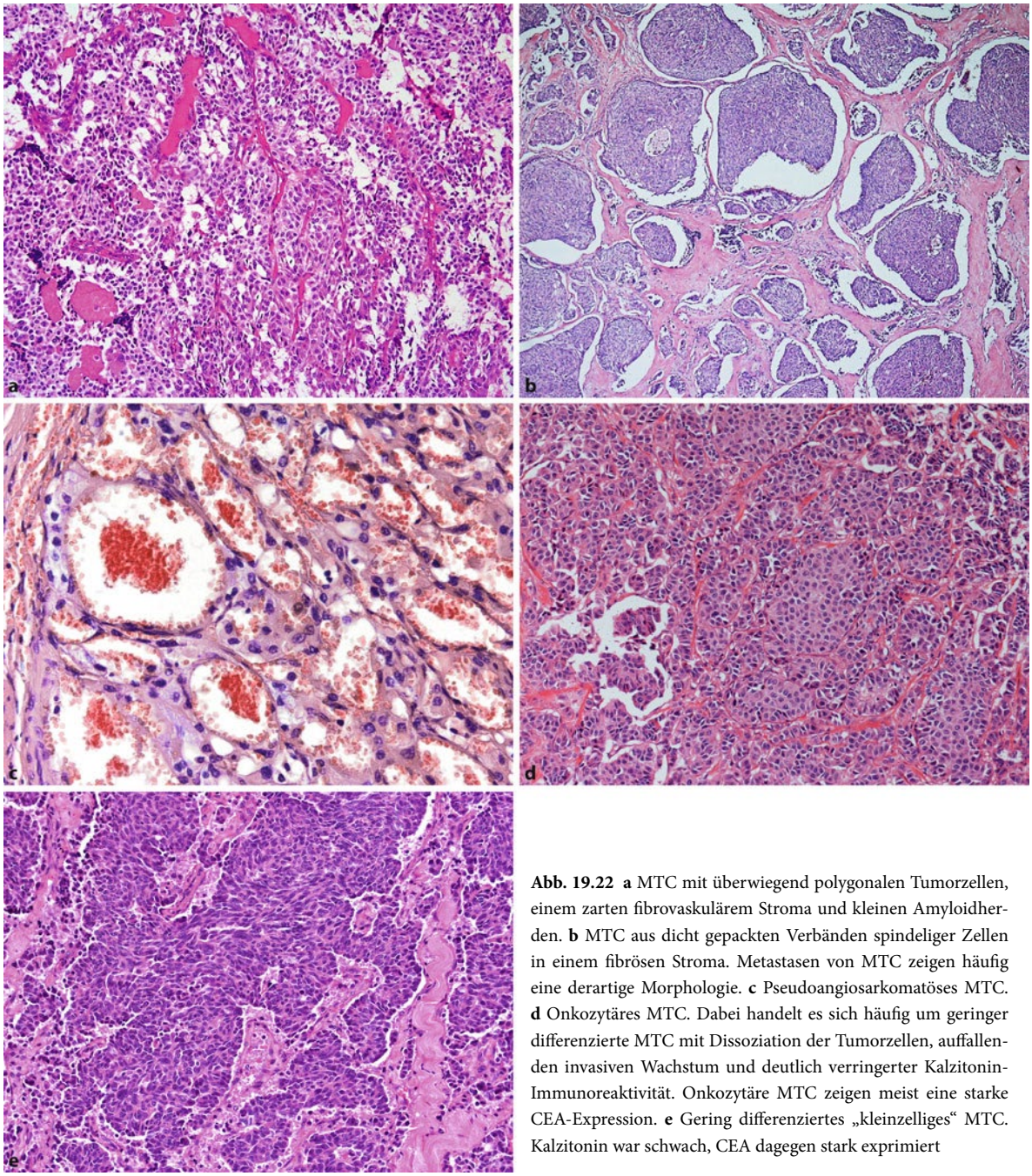



**Abb. 19.22** **a** MTC mit überwiegend polygonalen Tumorzellen, einem zarten fibrovaskulärem Stroma und kleinen Amyloidherden. **b** MTC aus dicht gepackten Verbänden spindeliger Zellen in einem fibrösen Stroma. Metastasen von MTC zeigen häufig eine derartige Morphologie. **c** Pseudoangiosarkomatöses MTC. **d** Onkozytäres MTC. Dabei handelt es sich häufig um geringer differenzierte MTC mit Dissoziation der Tumorzellen, auffallenden invasiven Wachstum und deutlich verringerter Kalzitonin-Immunoreaktivität. Onkozytäre MTC zeigen meist eine starke CEA-Expression. **e** Gering differenziertes „kleinzelliges" MTC. Kalzitonin war schwach, CEA dagegen stark exprimiert

polymorphie (Abb. 19.22d); diese offensichtlich geringer differenzierten Tumoren können auch (komedoartige) Nekrosen zeigen. Sehr selten sind gering differenzierte MTC, die an kleinzellige neuroendokrine Karzinome erinnern (Abb. 19.22e). In Tumoren mit ausgeprägtem fibrösen Stroma finden sich typischerweise Verbände dicht gepackter spindeliger Zellen (s. Abb. 19.22b), die nicht an Anteile eines neuroendokrinen Karzinoms denken lassen; diese Morphologie ist auch häufig in Metastasen von MTC anzutreffen (Cave: beim CUP-Syndrom an das MTC als möglichen Primärtumor denken!).

Studien haben gezeigt, dass das Fehlen einer Stromadesmoplasie im MTC hochsignifikant mit einem äußerst geringen Potenzial zur Lymphknotenmetastasierung assoziiert ist [208, 380]. In ca. 20 % aller MTC zeigen ein vollständiges Fehlen einer Stromadesmoplasie (s. Abb. 19.21a). Dieser Befund spricht für ein MTC mit zumindest stark reduziertem Malignitätspotenzial;

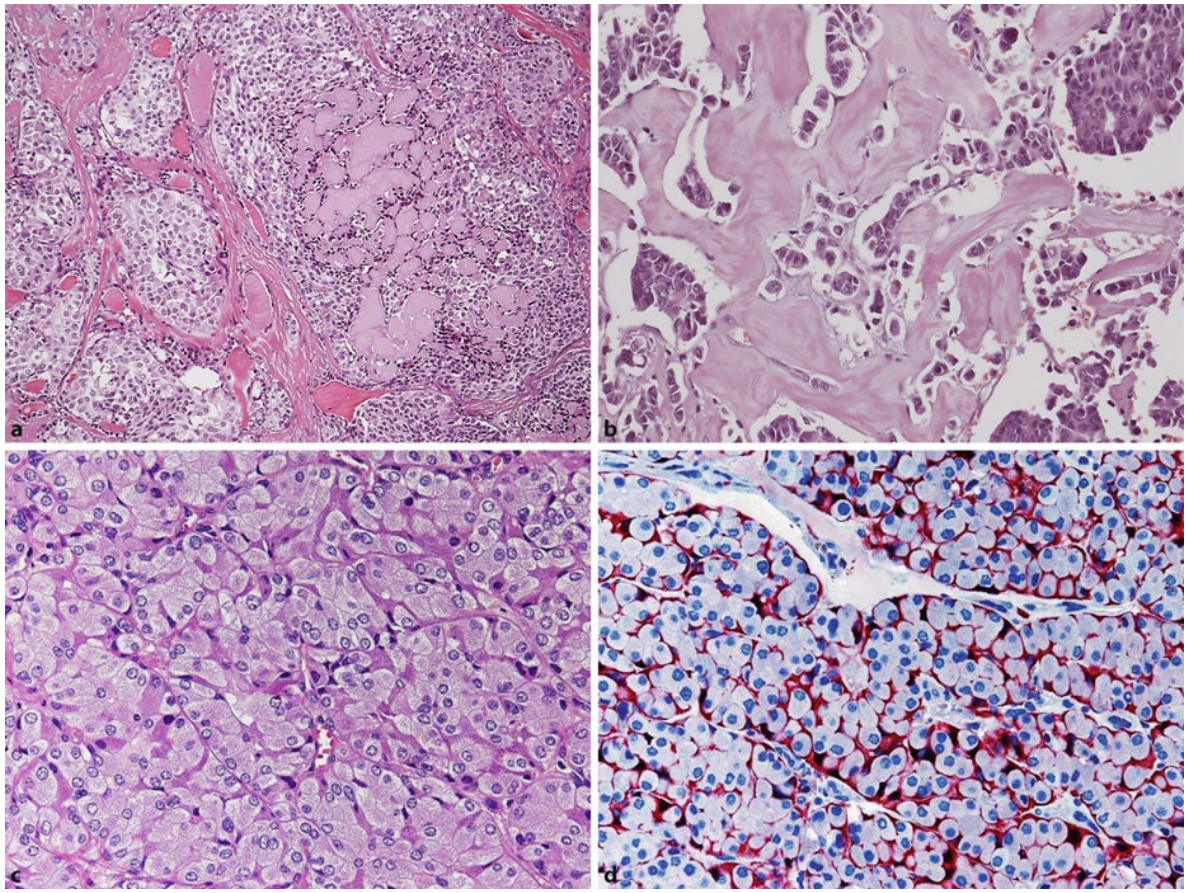



**Abb. 19.23 a** MTC mit deutlicher Stromadesmoplasie; *auf der mittleren rechten Bildseite* Amyloidablagerungen, die nicht mit einer Stromadesmoplasie verwechselt werden dürfen. **b** Ausgedehnte Amyloidablagerungen in einem MTC mit überwiegend dissoziierten, nur in kleinen Verbänden liegenden Tumorzellen. **c** Paragangliomähnliches MTC mit großen polygonalen Zellen mit granulärem Zytoplasma. Diese in der Regel stark immunhistochemisch Kalzitonin-positive MTC-Variante ist häufig vollständig gekapselt. **d** S100-positive Sustentakularzellen in der paragangliomähnlichen Variante des MTC



ob es sich dabei sogar um gutartige C-Zell-Tumoren handelt, muss durch weitere Verlaufsstudien geklärt werden. Morphologisch zeigen diese meist von einer (unvollständig ausgebildeten) zarten Kapsel umgebenen MTC in der Regel keine oder lediglich äußerst schmale bindegewebige Septen; teilweise sind die Tumoren auch unscharf gegenüber dem umliegenden Schilddrüsengewebe abgegrenzt. Die Tumorzellen sind polygonal und können eine beträchtliche Pleomorphie und Hyperchromasie der Kerne zeigen. Amyloidablagerungen kommen vor. Immunhistochemisch sind die Tumoren nicht von MTC mit Stromadesmoplasie (s. Abb. 19.23a) zu unterscheiden; bisher sind auch keine spezifischen immunhistochemischen und/oder molekulargenetischen Marker von MTC ohne Stromadesmoplasie bekannt [207, 209, 211]. Das Fehlen einer Stromadesmoplasie im MTC sollte im Befundbericht vermerkt werden.

60–85 % der MTC produzieren endokrines Amyloid, die sich als globuläre oder flächenhafte Ablagerungen in unterschiedlicher quantitativer Ausprägung darstellen (s. Abb. 19.22a, Abb. 19.23a,b). Da Amyloid aber auch in anderen Tumoren der Schilddrüse nachgewiesen werden kann, ist das Vorliegen von Amyloid kein Beweis für ein MTC; da somit der ausschließliche Nachweis von Amyloid zur Diagnose eines MTC nicht ausreichend ist, kann auch auf eine Kongorot-Färbung verzichtet werden. Immunhistochemisch ist Kalzitonin, aber kein Chromogranin A in den Amyloidablagerungen des MTC nachweisbar. Dies kann in Zweifelsfällen zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung von Amyloid gegenüber dem desmoplastischen Stroma des MTC herangezogen werden.

Die *immunhistochemische* Bestätigung eines MTC mittels Antikörper gegen Kalzitonin sollte als obligatorisch angesehen werden; in der deutlichen Mehrzahl aller MTC kann Kalzitonin, allerdings in unterschiedlicher Quantität, nachgewiesen werden [161, 214, 246, 391]. MTC exprimieren dazu regelhaft Chromogranine [383], Synaptophysin und andere neuroendokrine Mar-

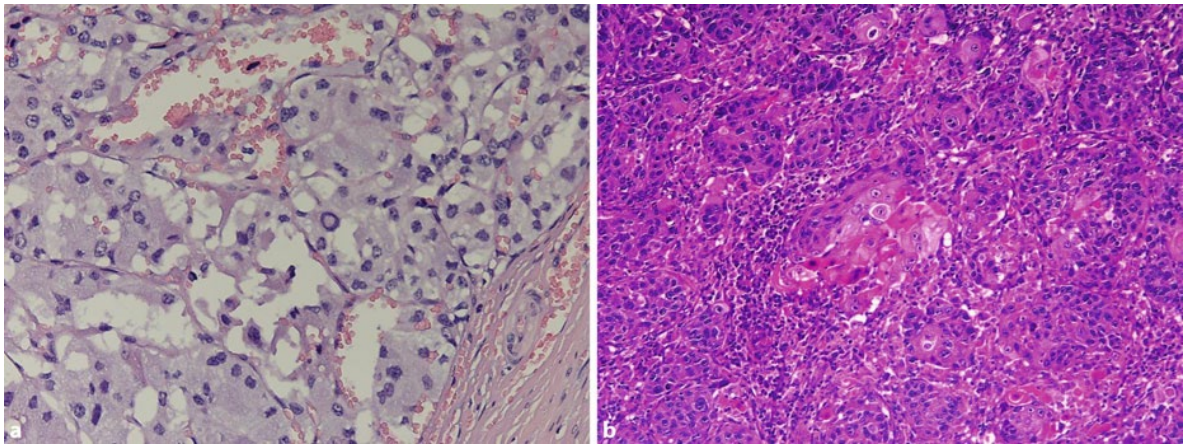


**Abb. 19.24** **a** Hellzelliges MTC. **b** MTC mit fokaler Plattenepithelmetaplasie

ker. Eine Reihe von Peptiden (Somatostatin, ACTH, Serotonin, Gastrin, Bombesin, „calcitonin-gene-related peptide" [CGRP] u. a.) können in MTC immunhistochemisch nachgewiesen werden [57, 388]. CEA ist in fast allen MTC positive, wobei die CEA-Expression mit fallender Differenzierung des MTC in der Regel zunimmt [246, 401, 402]. TTF-1 und Islet-1 werden in unterschiedlicher Ausprägung in den meisten MTC nukleär exprimiert [4]. S100-Protein-positive Sustentakularzellen lassen sich regelmäßig nachweisen, wobei dies häufiger in familiären als sporadischen MTC der Fall ist [270]. So genannte „paragangliomähnliche" sporadische MTC [33, 180, 261] zeigen allerdings neben der Kalzitoninpositivität reichlich S100-Protein-positive Sustentakularzellen (Abb. 19.23c,d); dazu exprimieren MTC Zytokeratine, während primäre Paragangliome der Schilddrüse zytokeratinnegativ sind [203].

**Klinik und Prognose.** Klinisch zeigen Patienten mit einem MTC eine Schilddrüsenvergrößerung, Schluckbeschwerden, Heiserkeit und vergrößerte Lymphknoten. Bis zu 40 % der Patienten entwickeln schwere, wässrige Durchfälle [68, 341]; offensichtlich führt eine Aktivierung des Kalzitoninrezeptors durch das erhöhte Kalzitonin zur Sekretion von Chlorid über den „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator" (CFTR) [237]. Das Überleben beim MTC ist maßgeblich von der Tumorausbreitung zum Zeitpunkt der Diagnose abhängig. Während beim ausschließlich auf die Schilddrüse beschränktem MTC das Langzeitüberleben bei >95 % liegt [143], zeigen MTC mit Metastasierung in die Lymphknoten am Hals und das obere Mediastinum (bei mindestens einem Drittel der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose nachweisbar) ein deutlich schlechteres Überleben [112]. Später im Verlauf treten auch Fernmetastasen auf (überwiegend in Lungen, Leber, Knochen, Nebennieren). Da das MTC generell ein langsam wachsendes Malignom ist, können Patienten mit Fernmetastasen noch Jahrzehnte überleben; es besteht allerdings auch 10 Jahre nach der Diagnose ein deutlicher Sterblichkeitsüberhang gegenüber der Normalbevölkerung [29].

Nach wie vor besteht der einzige kurative Ansatz beim MTC in der vollständigen chirurgischen Entfernung des Tumors (und seiner Metastasen). Um dieses Ziel zu erreichen, soll eine möglichst frühzeitige Entdeckung des MTC soll durch ein flächendeckendes Kalzitonin-Screening bei Patienten mit kalten Schilddrüsenknoten realisiert werden [196, 462]. Bei betroffenen Mitgliedern aus bekannten MEN-2-Familien wird in Abhängigkeit der Lokalisation und Art der betreffenden Mutation des RET-Protoonkogens die prophylaktische Thyreoidektomie noch im Stadium der neoplastischen CCH angestrebt (Tab. 19.7).

*Sporadisch versus familiäres MTC:* Das Durchschnittsalter der Patienten mit einem sporadischen MTC beträgt 45–50, bei Patienten mit einem FMTC (MTC-only-Syndrom) 45–55 Jahre. Die familiären MTC im Rahmen eines MEN 2 treten im Mittel deutlich früher auf (MEN 2A 25–35 Jahre; MEN 2B 10–20 Jahre). Die speziellen klinischen Manifestationsformen des MEN 2 in Abhängigkeit der Lokalisation der Mutation(en) am RET-Protoonkogen wird ausführlich im Kap. „Pluriglanduläre endokrine Regulationsstörungen" in diesem Band abgehandelt. Anhand der Lokalisation der RET-Protoonkogen-Mutation können die familiären MTC in vier Risikoklassen eingeteilt werden [79, 415, 482]; in Tab. 19.7 werden die familiären MTC, eingeteilt in die Risikoklassen A–D mit den betroffenen Codons, dem frühesten Auftreten des für den klinischen Verlauf der betroffenen Patienten maßgeblichen MTC sowie dem Phänotyp des MEN 2 (FMTC/2A/2B) aufgelistet.

Das sporadische MTC weist eine tumorabhängige Mortalität von ca. 30 % auf; Maßnahmen zur Früherkennung (Kalzitonin-Screening) könnten zur Verbesserung der Situation beitragen [196, 462]. Beim FMTC besteht

**Tab. 19.7** Prophylaktische Thyreoidektomie und Screening-Empfehlungen beim MEN 2 (mod. nach [415, 482])

| Lokalisation der Mutation | Empfehlung zur prophylaktischen Thyreoidektomie | Kalzitonin-Screening und Hals-Ultraschall | Phäochromozytom-Screening | pHTP-Screening |
|---|---|---|---|---|
| Exon 10 | ~ 5. Lebensjahr | > 3.–5. Lebensjahr | Periodisch ab dem 20. Lebensjahr | Periodisch ab dem 20. Lebensjahr |
| Exon 11 | < 5. Lebensjahr | > 3.–5. Lebensjahr | Jährlich ab dem 20. Lebensjahr | Periodisch ab dem 20. Lebensjahr |
| Exons 13–15 | > 5. Lebensjahr | > 3.–5. Lebensjahr | Periodisch ab dem 20. Lebensjahr | Periodisch ab dem 20. Lebensjahr |
| MEN 2B | So bald wie möglich nach der Geburt, spätestens im 1. Lebensjahr | Sofern noch nicht operiert wurde, ab dem 6. Lebensmonat | Jährlich nach dem 8. Lebensjahr | – |

eine äußerst geringe Mortalität und auch beim MEN 2A treten relativ wenige tumorbedingte Todesfälle auf (meist Patienten mit Mutationen am Codon 634). Die meisten Tumortodesfälle betreffen Patienten mit einem MEN 2B; das systematische Screening (biochemisch oder molekularbiologisch) bekannter Familien ist ein hochsignifikantes Merkmal für das tumorfreie Überleben, verglichen mit Patienten mit familiärem MTC ohne Screening [259]. Prinzipiell sollte sich durch die Identifikation betroffener MEN-2-Familien und der damit verbundenen zeitgerechten prophylaktischen Thyreoidektomie (s. Tab. 19.7) die Tumormortalität weiter senken lassen. Das Auftreten von De-novo-Mutationen beim MEN 2B wirkt dem naturgemäß entgegen.

Morphologisch unterscheiden sich familiäre MTC von ihren sporadischen Pendants lediglich indirekt durch ihr früheres und/oder bilaterales und/oder multifokales Auftreten, während histologisch keinerlei Unterschiede bestehen [142]. Familiär bedingte MTC zeigen meist eine begleitende neoplastische CCH, sporadische MTC können aber auch eine nicht-MEN-2-assoziierte CCH aufweisen [198].

**Molekulargenetik und klinische Relevanz.** Das RET-Protoonkogen (lokalisiert auf dem Chromosom 10q11.2) umfasst 21 Exons und codiert für eine transmembranöse Rezeptortyrosinkinase. Mutationen der extrazellulären Domäne (hauptsächlich ist eine zysteinreiche Region betroffen) führen zur Rezeptordimerisation ohne Ligandenbindung mit Autophosphorylierung von RET und Aktivierung der nachfolgenden Signalwege. Mutationen der intrazellulären Domäne verursachen eine Konformationsänderung der Tyrosinkinasedomäne mit Aktivierung des Rezeptors ohne Dimerisation [195, 205, 247, 338]. Bei mindestens 98 % aller MEN-2-Patienten gelingt der Nachweis einer Mutation des RET-Gens. In Tab. 19.8 sind alle relevanten Mutationen zusammengefasst; bei zwei früher als relevant pathologisch angesehene DNA-Varianten des RET-Gens (Codons Y791F und Ser649Leu) handelt es sich um Genpolymorphismen ohne Assoziation mit MEN 2 [38, 122, 415, 482]. Für das klinische Management ist die exakte Identifikation der die Krankheit verursachenden Mutation des RET-Protoonkogens maßgeblich, die die nachfolgenden Screening-Programme für den Patienten und seine Angehörigen bzw. die Entscheidung des Zeitpunkts zur prophylaktischen Thyreoidektomie bestimmen [343]. Durch Neumutationen (ca. 6 % beim MEN 2A, >50 % beim MEN 2B) kommt es bei gesunden Eltern zur sporadischen Entwicklung des Syndroms; insbesondere beim MEN 2B wäre eine Entdeckung der Erkrankung so früh wie möglich essenziell, da bei diesen Patienten ein hohes Risiko der frühen MTC-Entstehung mit Metastasierung und letalem Ausgang besteht. Trotz der Seltenheit der Erkrankung sollten Screening-Programme bei Neugeborenen und Kindern angestrebt werden (marfanoider Habitus, mukosale Neurome und insbesondere das Symptom des „tränenlosen Weinens“ [37, 415].

Bei der prophylaktischen Thyreoidektomie bei der von der Krankheit betroffenen Angehörigen von MEN-2-Familien kann in Abhängigkeit von der Lokalisation und Art der Mutation des RET-Protoonkogens und dem Alter des Patienten (s. Tab. 19.7) bei der histologischen Aufarbeitung eine neoplastische CCH oder ein MTC zur Darstellung gelangen; eine diesbezügliche Vorhersage ist anhand der präoperativen Serumkalzitoninspiegel nicht möglich. In der Hand von Experten ist die Operation auch bei Kindern unter einem Jahr als sicher anzusehen, obwohl in 6,7 % der Fälle ein permanenter Hyperparathyreoidismus und in 1,3 % eine einseitige permanente N.-recurrens-Parese beobachtet wurde. Mehr als 96 % der Patienten sind nach der Operation biochemisch geheilt [104].

**Tab. 19.8** Geno-Phänotyp-Korrelation beim familiären MTC (mod. nach [415])

| ATA-Risikolevel | Exon | Betroffenes Codon | Frühestes Auftreten des MTC (Alter/Jahre) | Phänotyp des MEN 2 |
|---|---|---|---|---|
| A | 8 | G321R | 61 | FMTC |
| | | C515S | 35 | FMTC |
| | | 532 Duplikation | 19 | FMTC |
| | | G533C | 21 | 2A/ FMTC |
| | 10 | R600Q | 46 | FMTC |
| | | K603Q | 35 | FMTC |
| | | Y606C | 58 | FMTC |
| | 11 | 635/Insertion ELCR;T636P | 9 | FMTC |
| | | K666E | 35 | 2A/FMTC |
| | 13 | E768D | 22 | 2A/FMTC |
| | | N777S | 60 | FMTC |
| | | L790F | 12 | 2A/FMTC |
| | 14 | V804L | | 2A/FMTC |
| | | V804M | | 2A/FMTC |
| | 15 | S891A | 13 | 2A/FMTC |
| | 16 | R912P | 14 | FMTC |
| B | 10 | C609R/G/S/Y | 27/5/17/14 | 2A/FMTC |
| | | C611R/G/F/S/W/Y | ?/28/41/47/79/7 | 2A/FMTC |
| | | C618R/G/F/S/Y | 8/9/34/9/26 | 2A/FMTC |
| | | C620R/G/F/S/W/Y | 6/44/40/24/37/18 | 2A/FMTC |
| | | C630R/F/S/Y | 1/?/39/22 | 2A/FMTC |
| | 11 | 633/9 bp-Duplikation | ? | 2A/FMTC |
| | | 634/12 bp-Duplikation | 14 | 2A |
| | 13/14 | V804M/V778I | 35 | FMTC |
| C | 11 | C634R | 1,25 (15 Monate) | 2A |
| | | C634G/F/S/W/Y | 25/7/23/3/5 | 2A/FMTC |
| D | 14 | V804M/E805K | 50 | 2B |
| | | V804M/Y806C | 23 | 2B |
| | 14/15 | V804M/S904C | 34 | 2B |
| | 15 | A883F | 10 | 2B |
| | 16 | M918T | 0,75 (9 Monate) | 2B |

ATA-Risikolevel: A = geringes Risiko, B = intermediäres Risiko, C = hohes Risiko, D = höchstes Risiko.

## Gemischt medulläres und Follikelzellkarzinom (MMFCC)

*ICD-O 8346/3*

**Definition.** MMFCC sind Karzinome mit den morphologischen Merkmalen sowohl des MTC mit immunreaktivem Kalzitonin als auch eines follikelzelldifferenzierten Tumors mit immunreaktivem Thyreoglobulin.

Aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit des Vorkommens eines inzidentellen PTC (bis zu 35 % [156]) ist das Zusammentreffen eines MTC mit einem PTC innerhalb einer Schilddrüse nicht unüblich [201, 367, 453], wobei auffälligerweise inzidentelle PTC in Schilddrüsen mit MTC oder CCH häufiger vorkommen dürften als in Schilddrüsen ohne C-Zell-Pathologie [2, 453, 476]. Daneben kommen aber auch Schilddrüsentumoren vor, die bei sorgfältiger Untersuchung histologisch und immunhistologisch Merkmale sowohl eines MTC als auch von Karzinomen mit Follikelzellursprung aufweisen können [43, 101, 176, 244, 245, 321, 450, 465]); allerdings kann aufgrund der Histologie allein nicht unterschieden werden, ob es sich dabei um einen echten gemischten Tumor oder nur um ein zufälliges lokales Zusammentreffen der beiden Tumorkomponenten, also einen Kollisionstumor, handelt [269, 367].

**Morphologie.** Beim MMFCC handelt es sich um eine heterogene Tumorgruppe, bei der immunhistochemisch sowohl Kalzitonin- als auch Thyreoglobulin-positive Zellen dargestellt werden können. Dabei muss sorgfältig das sog. „Entrapment-Phänomen" ausgeschlossen werden; meistens finden sich in der Peripherie des MTC eingeschlossene nichtneoplastische Follikel, von denen durch Diffusion immunhistochemisch dargestelltes Thyreoglobulin auch in den umliegenden Tumorzellen des MTC nachweisbar ist. Das MTC zeigt in der Regel histologisch keine Besonderheiten, der Tumoranteil mit Follikelzelldifferenzierung, der meist in das MTC in unterschiedlich großen Anteilen gemischt ist, einem PTC, FTC, aber auch einem follikulären Adenom oder PDTC entsprechen kann; gelegentlich ist der follikelzelldifferenzierte Anteil auch onkozytär. Im Falle eines gemischten MTC/PTC ist anhand der Kernkriterien die Diagnose meistens relativ einfach; beim gemischten MTC/FTC oder MTC/follikulären Adenoms muss die Diagnose eines neoplastischen follikulär aufgebauten Tumors innerhalb eines MTC anhand des Vergleichs mit nichtneoplastischen Follikeln im Randbereich des MTC erfolgen. Beim Auftreten von Metastasen mit Immunreaktivität gegen Kalzitonin und Thyreoglobulin ist die Diagnose MMFCC natürlich problemlos zu stellen.

**Klinik und Molekulargenetik.** Die klinische Wertigkeit des Nachweises eines MMFCC liegt im weiteren therapeutischen Vorgehen. Prinzipiell sollte davon ausgegangen werden, dass sich die einzelnen Tumorkomponenten klinisch jeweils wie nichtgemischte Tumoren verhalten; in der Literatur wird allerdings auch sowohl aggressiveres [245] als auch indolenteres Verhalten berichtet [176], wobei die untersuchten Serien nur bedingt verglichen werden können [57]. MMFCC mit einem sporadischen MTC-Anteil zeigen ein mittleres Alter von 48 Jahren und eine Geschlechtsverteilung (1,3:1) entsprechend nichtgemischten sporadischen MTC; ebenso entsprechen MMFCC mit Keimbahnmutation des RET-Protoonkogens offensichtlich ihren nichtgemischten Pendants [57, 367]. Aufwendige molekulargenetische Untersuchungen an MMFCC haben gezeigt [465], dass zumindest die Mehrzahl der Fälle die beiden Komponenten der Tumoren eine unterschiedliche Klonalität aufgewiesen hat, was sowohl gegen die Annahme einer gemeinsamen Stammzelle als auch der Vorstellung, dass einige MTC partiell eine Follikelzelldifferenzierung [269] entwickeln können, spricht [367].

## Gering differenziertes Karzinom (PDTC)

**Definition.** Eine Neoplasie mit morphologisch nur angedeuteter Follikelzelldifferenzierung. Diese Neoplasie nimmt eine intermediäre Position zwischen den differenzierten (FTC und PTC) und undifferenzierten (ATC) Karzinomen ein [91].

**Epidemiologie.** Die seit 2004 in der WHO-Klassifikation aufgeführte Entität macht mit deutlichen geografischen Unterschieden 4–7 % der Karzinome mit Follikelzelldifferenzierung aus; Frauen sind ca. doppelt so häufig betroffen wie Männer [91]. Dieser Tumortyp wurde bereits von 30 Jahren als eigene morphologische und klinische Entität beschrieben [48, 357, 369], ein reproduzierbarer histologischer Algorithmus wurde aber erst 2007 mit dem sog. Turin-Proposal erarbeitet [466]. Es ist davon auszugehen, dass das PDTC von Pathologen nach wie vor deutlich zu selten diagnostiziert wird.

**Ätiologie und Genetik.** PDTC können durch Dedifferenzierung eines differenzierten Karzinoms (FTC, PTC) entstehen. In diesen Fällen lassen häufig sich die Reste des FTC oder PTC neben dem gering differenzierten Tumoranteil nachweisen. Der größere Teil der PDTC dürfte sich jedoch de novo entwickeln. Das PDTC zeigt im Gegensatz zu PTC, FTC, ATC und MTC keine eigenständigen genetischen Spezifika. Am häufigsten werden Mutationen des RAS-Gens [422, 467] und des p53-Tumorsuppressorgens gefunden, während BRAF-Mutationen eher selten sind. Beim Nachweis einer

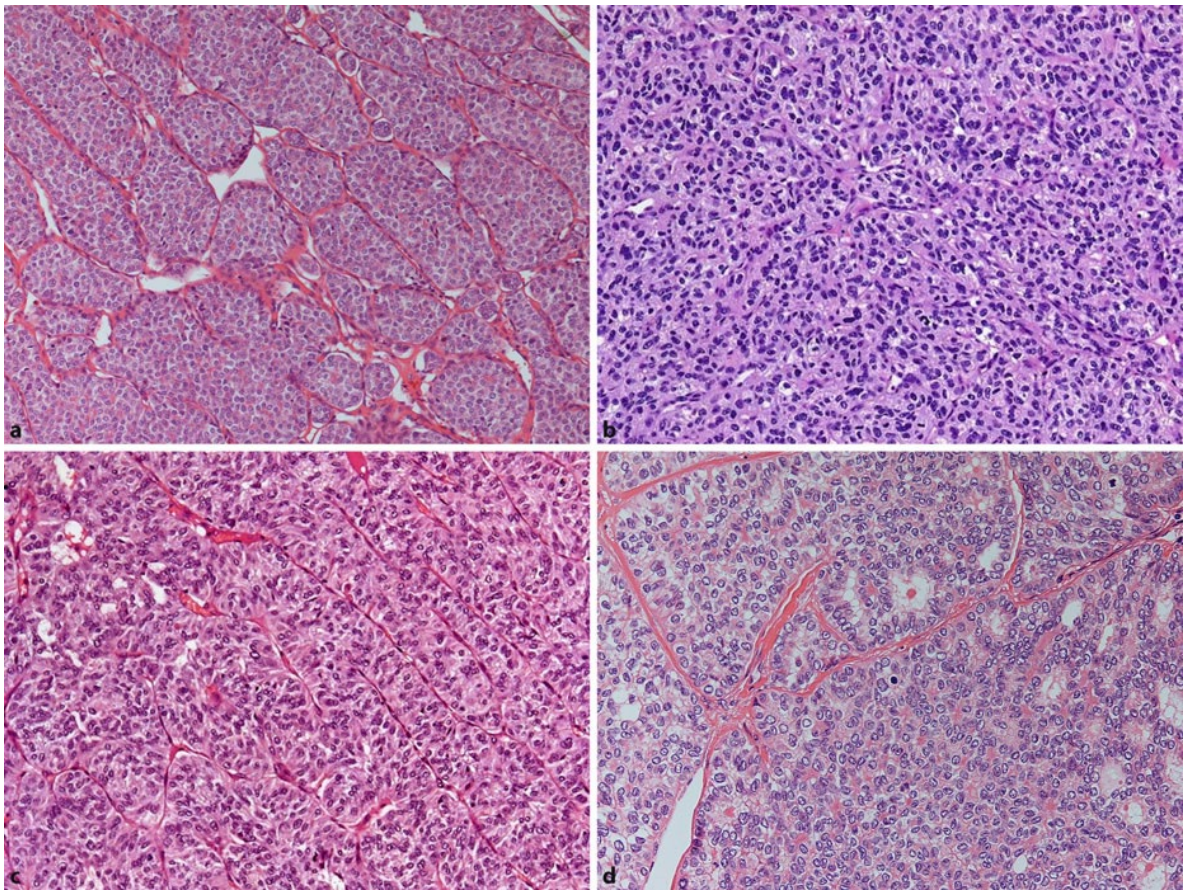



**Abb. 19.25** **a** PDTC, insulärer Bautyp. **b** PDTC, solider Bautyp. **c** PDTC, trabekulärer Bautyp, **d** PDTC, gyrierte „rosinenartige" Kerne

BRAF-Mutation kann davon ausgegangen werden, dass sich das PDTC aus einem PTC entwickelt hat [305, 422]; PDTC mit PAX8/PPARγ-Rearrangements [35] dürften dementsprechend aus einem FTC hervorgegangen sein. Die Dedifferenzierung beim PDTC geht mit sequenzieller Aktivierung weiterer Tyrosinkinasekaskaden einher [129]. Die in ATC häufig gefundenen Mutationen des β-Catenin-Gens CTNNB1 finden sich in ca. 25 % der PDTC [422]). Mutationen im TERT-Promotor finden sich im PDTC meist zusätzlich zu den beschriebenen genetischen Alterationen in 37 % der Fälle [237a], was deren Bedeutung bei aggressiveren Tumoren der Schilddrüse unterstreicht. Die Analyse bestimmter Sets von miRNA eignet sich zur molekularen Abgrenzung eines PDTC vom PTC als auch vom ATC [403].

**Morphologie.** *Makroskopie:* PDTC können makroskopisch gut umschrieben sein, was ihnen auch den Aspekt eines vollständig gekapselten Tumors verleihen kann; daneben zeigen sie aber auch ein infiltratives Wachstumsmuster wie breit-invasive FTC. Die Schnittfläche ist grau-weiß; Nekrosen und Einblutungen sind in vielen Fällen bereits makroskopisch erkennbar.

*Histologie:* Die histologische Diagnose eines PDTC [466] beruht primär auf dem Nachweis eines soliden, trabekulären und/oder insulären Aufbaus (Abb. 19.25a–c), wobei die Tumorzellen auch partiell oder vollständig onkozytär differenziert sein können [99], sowie zusätzlich auf mindestens einem der folgenden Kriterien: Nekrosen, spezifische Kernveränderungen (Abb. 19.25d; „convoluted nuclei", gyrierte „rosinenartige" Kerne) und/oder eine Mitoserate von >3/10 HPF (diagnostische Vorgehensweise inklusive Differenzialdiagnosen siehe Abb. 19.26). Der insuläre Bautyp zeigt definitionsgemäß ein gut erkennbares zartes fibrovaskuläres Netzwerk um Tumorzellinseln, das dem Tumor ein an klassische Karzinoide erinnerndes Muster verleiht (s. Abb. 19.25a). Der morphologische Aspekt wird meist durch eine artifizielle Spaltbildung zwischen den Septen und den Tumorzellnestern akzentuiert. Der trabekuläre Bautyp zeigt ein mehr bandartiges (s. Abb. 19.25c), der solide Bautyp einen prominenten soliden Aufbau mit einzelnen abortiven Follikeln (s. Abb. 19.25b) PDTC können partiell und vereinzelt auch vollständig gekapselt sein; das Ausmaß der Angioinvasion ist sehr variabel. Im Tumor selbst kommen auch regressive Veränderungen

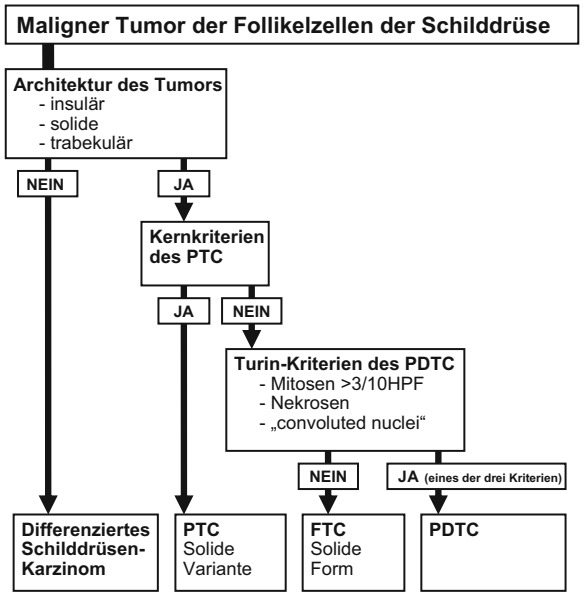



**Abb. 19.26** Histologischer Algorithmus der Diagnose des PDTC

und eine Stromasklerose und -hyalinose vor. PDTC zeigen typischerweise auch eine deutlich verminderte und in der Regel akzentuiert fokal nachweisbare Thyreoglobulinexpression [8], während die nukleäre Expression von TTF-1 verringert oder normal sein kann. Eine vollständige Thyreoglobulinnegativität sollte zum Ausschluss einer in der Schilddrüse entwickelte Metastasen oder eines ATC führen. Als klinisch relevant werden Tumoren mit einem PDTC-Anteil von mindestens 10 % angesehen [98]; andere Autoren fordern einen Anteil von mindestens 50 % [363].

**Differenzialdiagnose.** Das PDTC muss insbesondere von differenzierten Karzinomen (PTC, solide Variante und FTC mit solidem Wachstumsmuster) abgegrenzt werden; die Differenzialdiagnose zum ATC ist in der Regel problemlos. Bei der Abgrenzung gegenüber einem (gering differenzierten) MTC hilft die Immunhistochemie (Kalzitonin, Chromogranin, CEA).

**Prognose.** Fast 60 % der PDTC zeigen bei Diagnosestellung extrathyreoidales Wachstum, regionäre Lymphknotenmetastasen finden sich bei 16–48 %, Fernmetastasen bei 12–44 % [48, 337]. Die 5-Jahre-Überlebensrate des PDTC beträgt ca. 50 %, die 10-Jahresrate 25–35 % und ist damit deutlich schlechter als die der differenzierten Karzinome, aber deutlich besser als die des ATC [57, 395].

## Anaplastisches Karzinom (ATC)

*ICD-O 8020/3*

**Definition.** ATC sind hochmaligne Tumoren, die histologisch vollständig oder überwiegend aus undifferenzierten Zellen aufgebaut sind; immunhistochemisch oder ultrastrukturell zeigen die Tumorzellen Merkmale der epithelialen Differenzierung. Thyreoglobulin ist im ATC definitionsgemäß negativ.

**Epidemiologie.** Das ATC (2–5 % aller Schilddrüsenmalignome) betrifft überwiegend ältere Menschen und entwickelt sich meist in einem lange bestehenden Knotenkropf. Weniger als 25 % der ATC treten vor dem 60. Lebensjahr auf (mittleres Diagnosealter 70 Jahre). Frauen sind etwas häufiger als Männer betroffen (1,5:1).

**Ätiologie und Genetik.** Das ATC stellt einen genetischen Zustand der maximalen Signaltransduktionsaktivierung dar, als dessen Auslöser eine Inaktivierung des p53-Tumorsuppressorgens gilt [129, 422]. Dazu besteht eine kumulative Aktivierung multipler Tyrosinkinasekaskaden, wobei hier dem PI3K/AKT-Signalweg eine Schlüsselrolle zukommen dürfte [422, 426, 468]. Anteile eines differenzierteren Karzinoms werden histologisch beim ATC in auffallend unterschiedlicher Häufigkeit gefunden (bis zu 90 % [48, 49, 250, 356, 429]). Der nur fallweise Nachweis genetischer Merkmale des PTC oder FTC spricht aber eher dafür, dass das ATC häufiger de novo als durch Dedifferenzierung eines PTC oder FTC entsteht [395]. Mutationen im Promotor des TERT-Gens treten bei 42 % der ATC auf [237a]. ALK-Mutationen kommen nach heutigem Kenntnisstand in ATC sehr selten vor [290a]. Spezifische Kombinationen von deregulierten miRNAs lassen sich auch im ATC nachweisen [464]; diese unterscheiden das ATC auch vom PTC und PDTC [403].

**Morphologie.** *Makroskopie:* Die meist ausgedehnten Tumoren (>6 cm) mit grau/braun-weißlicher Schnittfläche, Nekrosen und Einblutungen zeigen in der Regel bereits eine Infiltration umliegender Strukturen (perithyreoidale Weichteile, Trachea, Pharynx, Larynx, Ösophagus).

*Histologie:* Morphologisch besteht meist ein sarkomatöses Wachstumsmuster mit überwiegend spindeligen und einem unterschiedlich ausgeprägten Anteil epitheloider Tumorzellen (Abb. 19.27a); ATC kommen seltener auch rein epitheloid aufgebaut vor (Abb. 19.27b). Typisch sind landkartenartig begrenzte Nekroseareale und zahlreiche atypische Mitosefiguren; gelegentlich kommen Riesenzellen vor. ATC können aber auch auffallend fibrosiert und/oder hyalinisiert und zellarm sein (sog. paucizelluläre Variante, Abb. 19.27c). In der Mehrzahl der ATC zeigen die

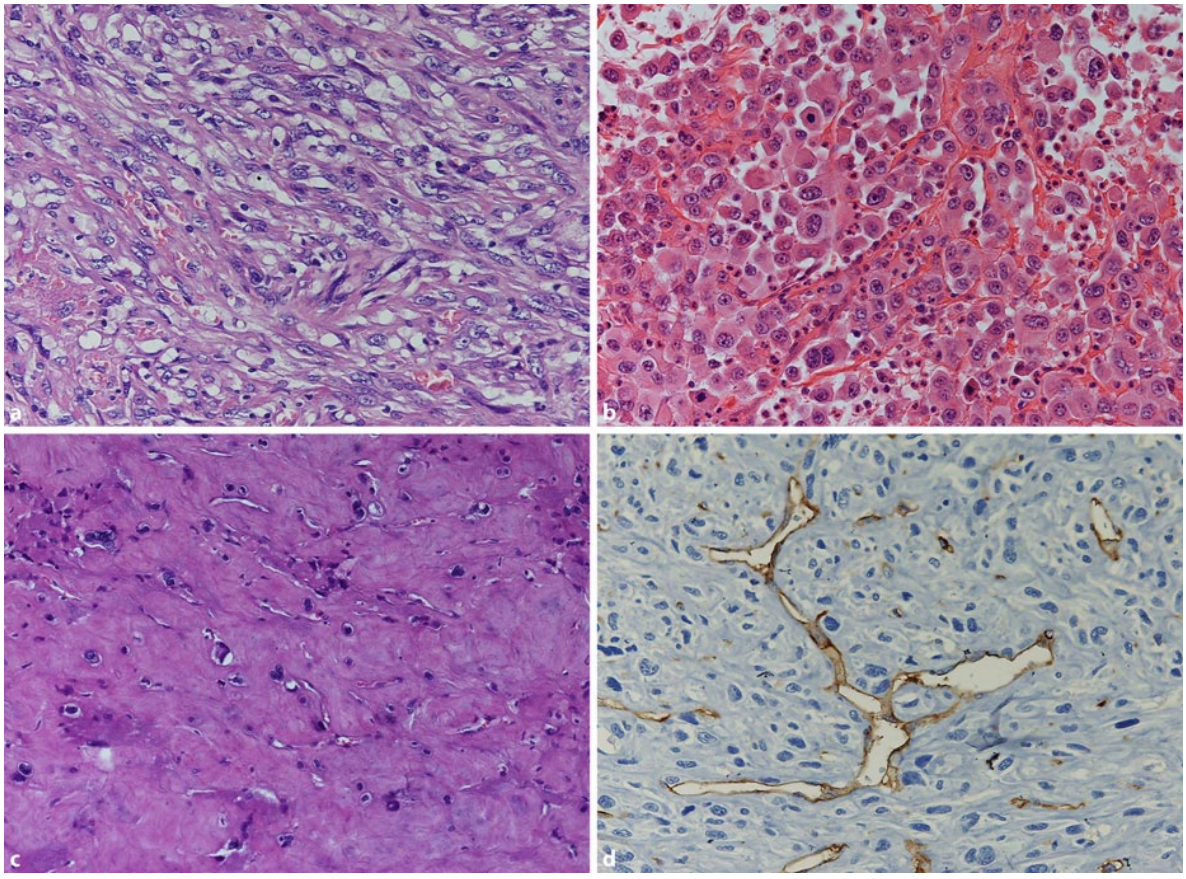


**Abb. 19.27** **a** ATC, überwiegend spindelzelliger Typ. **b** ATC, epitheloider Typ. **c** ATC, paucizellulärer Typ. **d** ATC, immunhistochemische Darstellung eines regelhaft gebauten Tumorgefäßes mit CD31. Derartige „normale" Gefäße sind hilfreich ein ATC von einem Angiosarkom der Schilddrüse zu unterscheiden

Tumoren eine ausgeprägte entzündliche Komponente, die überwiegend aus neutrophilen Granulozyten besteht. Immunhistochemisch sind 60–90 % der ATC in unterschiedlicher Quantität positiv für Zytokeratine (Pan-Zytokeratin, CK19). Thyreoglobulin ist definitionsgemäß in den Tumorzellen nicht nachweisbar; ebenso findet sich keine nukleäre TTF-1-Positivität. In einem relativ hohen Prozentsatz der ATC (50–90 % [48, 49, 250, 356, 429]) lassen sich differenzierte(re) Karzinomanteile nachweisen, was dafür spricht, dass diese ATC durch Dedifferenzierung eines PTC, FTC oder PDTC entstanden sein können (s. Abb. 19.12; s. Molekularpathologie). ATC können auch unterschiedlich ausgeprägte sarkomatöse Differenzierung zeigen (z. B. glattmuskulär, ossär [31, 200])

*Histologische Varianten:* Obwohl offensichtlich ohne prognostische Relevanz, listet die WHO-Klassifikation [91] folgende Varianten des ATC:

- Osteoklastäre Variante mit meist zahlreichen osteoklastären Riesenzellen, von denen angenommen wird, dass sie histiozytären Ursprungs sind (CD68-Positivität).
- Karzinosarkomatöse Variante mit Nachweis neoplastischen Knochen-, Knorpel und/oder Skelettmuskelanteilen.
- Bei der paucizelluläre Variante handelt es sich um ein schwierig zu diagnostizierendes ATC mit ausgeprägtem fibrösen Stroma in dem sich ein auffallend hypozellulärer spindeliger Tumor mit nur milden Atypien findet (s. Abb. 19.27c). Der Tumor zeigt Ähnlichkeit mit der invasiv-sklerosierenden (Peri-)Thyreoiditis Riedel [470].
- Lymphoepitheliomähnliche Variante mit morphologischen Simularitäten zu nasopharyngealen lymphoepithelialen Karzinomen; eine Assoziation mit einer EBV-Infektion wurde bisher aber nicht nachgewiesen. Von einem CASTLE können diese ATC durch das Fehlen sowohl des lobulierten Wachstumsmusters als auch der immunhistochemischen CD5-Reaktion sowie dem Nachweis der typischen landkartenartigen Nekrosen unterschieden werden.

**Differenzialdiagnose.** Die Abgrenzung gegenüber Angiosarkomen (s. Abb. 19.27d und Abb. 19.28b) gelingt mittels Gefäßmarkern in der Regel problemlos (CD31,

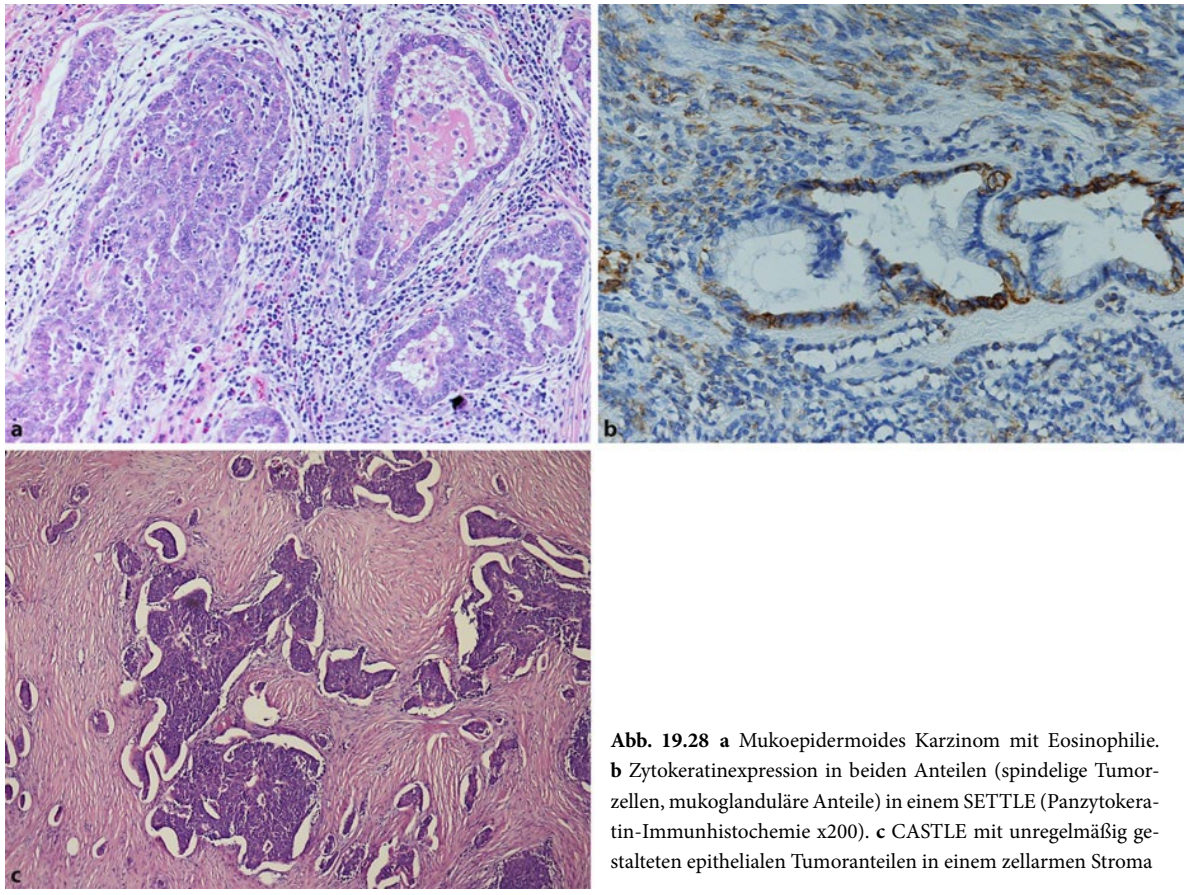



**Abb. 19.28 a** Mukoepidermoides Karzinom mit Eosinophilie. **b** Zytokeratinexpression in beiden Anteilen (spindelige Tumorzellen, mukoglanduläre Anteile) in einem SETTLE (Panzytokeratin-Immunhistochemie x200). **c** CASTLE mit unregelmäßig gestalteten epithelialen Tumoranteilen in einem zellarmen Stroma

Faktor-VIII-RAG). Bei spindelzelligen Tumoren der Schilddrüse mit nur geringer Mitoserate müssen Low-grade-Fibro- und -Leiomyosarkome [200], der solitäre fibröse Tumor (SFT), SETTLE, sowie spindelzellige MTC (s. Abb. 19.21d) mit Hilfe der Immunhistochemie (Kalzitonin, Chromogranin A) abgegrenzt werden. Weitere Differenzialdiagnosen sind das PDTC mit ausgedehnten Nekrosen, diffuse großzellige B-Zellen-Lymphome, Metastasen entdifferenzierter Karzinome sowie die invasiv-sklerosierende (Peri-)Thyreoiditis Riedel [470]. (Entdifferenzierte) in die Schilddrüse einwachsende Nebenschilddrüsenkarzinome sind nur durch den Nachweis differenzierterer Nebenschilddrüsenanteile (immunhistochemisch positiv für Parathormon und neuroendokrine Marker) vom ATC zu unterscheiden. Kleinzellig-anaplastische Karzinome in der Schilddrüse sind in der Regel Metastasen (meist aus der Lunge); die extrem seltenen primären kleinzellig-anaplastischen Karzinome der Schilddrüse [57] entsprechen nicht einem ATC, sondern in der Regel entdifferenzierten neuroendokrinen Karzinomen (MTC? Paragangliom? Nebenschilddrüsenkarzinom?).

**Prognose.** Obwohl das ATC nur 2–5 % der Schilddrüsenmalignome ausmacht, ist es für über 90 % der Schilddrüsenkrebstodesfälle verantwortlich. Die Mortalität des ATC liegt weit über 90 % und ist mit einer mittleren Überlebensrate von weniger als 6 Monaten assoziiert, was es zu einem der aggressivsten menschlichen Malignome macht. Das ATC zeigt in der Regel eine sehr kurze Anamnese und metastasiert frühzeitig hämato- und lymphogen. Auf die Schilddrüse begrenzte ATC (pT4a) zeigen ebenso eine bessere Prognose wie ATC mit besser differenzierten Tumoranteilen (entsprechend einem PTC, FTC oder PDTC); insbesondere jüngere Patienten haben eine bessere Prognose [334].

## Ductus-thyreoglossus-Karzinom

In ca. 1 % aller operierten Ductus-thyreoglossus-Zysten findet sich ein Schilddrüsenkarzinom; der überwiegende Anteil dieser Karzinome wird zufällig entdeckt. Obwohl Ductus-thyreoglossus-Zysten häufiger beim männlichen Geschlecht auftreten, ist das Verhältnis Frauen zu Männer beim Ductus-thyreoglossus-Karzinom 1,5:1. Überwiegend sind Erwachsene betroffen; es können aber auch junge Kinder betroffen sein [331].

94 % der Karzinome zeigen eine Follikelzelldifferenzierung und entstehen in ektopem Schilddrüsengewebe aus

dem Bereich der Ductus-thyreoglossus-Zyste. Etwa 6 % entsprechen einem Plattenepithelkarzinom [97]; diese dürften direkt vom auskleidenden (metaplastischem) Epithel der Ductus-thyreoglossus-Zyste ausgehen. Über 90 % aller Ductus-thyreoglossus-Karzinome sind PTC [116]; FTC und ATC sind selten. MTC sind bisher nicht beschrieben. Ductus-thyreoglossus-Karzinome sind in der Regel echte Primärtumoren und nicht Metastasen eines in der Schilddrüse gelegenen Primarius [239, 288].

**Morphologie.** *Makroskopisch* finden sich meist zystische Tumoren (1–4 cm) in der Mittellinie des Halses im Verlauf des Ductus thyreoglossus (Foramen caecum bis zum Schilddrüsenisthmus), häufig mit Bezug zum Zungenbein. *Mikroskopisch* sind die überwiegende Mehrzahl der Ductus-thyreoglossus-Karzinome in der Wand der Zyste lokalisierte Karzinome; der Nachweis von Ductus-thyreoglossus-Resten gelingt meist. Bei kleinen Karzinomen lassen üblicherweise auch nichtneoplastische Schilddrüsenfollikel in der Umgebung nachweisen. Größere Tumoren können diffus in das umliegende Weichgewebe infiltrieren.

**Therapie.** Die Therapie beinhaltet die En-bloc-Resektion in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Tumors mit den Ductus-thyreoglossus-Anteilen und ggf. dem Zungenbein [330]. Die Prognose entspricht dem jeweiligen Schilddrüsenkarzinomtyp.

## Schilddrüsenkarzinome in aberrantem Schilddrüsengewebe

Karzinome in ektopem Schilddrüsengewebe sind Raritäten. Sie treten praktisch immer in der Mittellinie in lingual, intralaryngeal, intratracheal oder mediastinal gelegenem Schilddrüsengewebe auf. In mediastinalen perithyreoidalen Lymphknoten findet sich manchmal in der Lymphknotenkapsel normales Schilddrüsengewebe. Es handelt sich dabei um echte dysembryogenetische Läsionen und nicht um eine Metastase.

## Familiäres nichtmedulläres Karzinom (FNMTC)

**Definition.** Familiäre nichtmedulläre Karzinome (FNMTC) mit bislang unklarem genetischem Hintergrund.

**Epidemiologie.** Mindestens 5 % der differenzierten Karzinome mit Follikelepithelzelldifferenzierung (PTC, FTC) dürften einen hereditären Hintergrund haben, wobei >90 % morphologisch einem PTC entsprechen. FNMTC treten nichtsyndromatisch oder im Rahmen definierter, meist autosomal-dominant vererbter Syndrome auf [396].

**Ätiologie und Genetik.** Obwohl der genaue Erbgang unbekannt ist, ist bei den nichtsyndromatischen FNMTC von einem autosomal-dominanten Weg mit unterschiedlicher Penetranz und Expression auszugehen [309]; dies erklärt auch die deutliche höhere Frequenz von FNMTC bei Männern im Vergleich zu sporadischen Karzinomen. Einzelne Kandidatengene wurden identifiziert (MNG1, TCO1, fPTC/PRN, NMTC1 [54]); diese wurden aber nur in einzelnen Familien gefunden. Ausgeschlossen wurden die teilweise auch in sporadischen Schilddrüsenkarzinomen involvierten Gene PTEN, MET, TSHR, TRKA, BRAF, ras und RET/PTC [418].

**Nichtsyndromatische FNMTC.** Wenn zwei oder mehr erstgradige Mitglieder einer Familie ein nichtmedulläres Schilddrüsenkarzinom ohne Zusammenhang mit einem der vorgenannten Syndrome aufweisen, erfolgt deren Einstufung als nichtsyndromatische FNMTC [418]. Bei Berücksichtigung der Prävalenz sporadischer differenzierter Karzinome (insbesondere des PTC) besteht bei zwei betroffenen Familienmitgliedern nur eine 50 %ige, bei drei betroffenen Familienmitgliedern aber bereits eine 95 %ige Wahrscheinlichkeit eines tatsächlichen FNMTC [58]. Patienten mit FNMTC zeigen dazu vermehrt benigne Schilddrüsenerkrankungen (Autoimmunthyreoiditis Hashimoto, Struma nodosa, Adenome, Hyper- bzw. Hypothyreosen etc.). FNMTC scheinen aggressiver und mit ungünstigerem tumorfreiem Überleben assoziiert zu sein, das Gesamtüberleben unterscheidet sich nach heutiger Erkenntnis allerdings nicht von dem sporadischer Karzinome. Sie zeigen häufiger lokale Invasion, Multifokalität und Lymphknotenmetastasen [293]. Anhand morphologischer Kriterien sind nichtsyndromatische FNMTC nicht von sporadischen PTC/FTC zu unterscheiden.

**Syndromatische FNMTC.** Bei drei Syndromen (familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)/Gardner-Syndrom, Cowden-Syndrom und Carney-Komplex) bestehen entsprechende Erkenntnisse über die Häufigkeit und Morphologie der beteiligten Schilddrüsenkarzinome [396]. Ebenso worden FNMTC beim MEN 1, MEN 2, Peutz-Jeghers-Syndrom, McCune-Albright-Syndrom, papillären Nierenzellkarzinom, Ataxie-Teleangiektasie-Syndrom und Werner-Syndroms beschrieben.

Lediglich bei ca. 2 % der FAP-Patienten wird ein FNMTC diagnostiziert [41, 164], da sich die für das FNMTC maßgeblichen Keimbahnmutationen des APC-Gens (überwiegend auf den Codons 463–1387 im Exon 15) offensichtlich außerhalb der APC-Clusterregion befinden [58]. Die FAP-assoziierten Karzinome werden nach der WHO-Klassifikation [91] als eine Variante des PTC angesehen; der klinische Verlauf als auch die Mor-

phologie (s. Abb. 19.17) sprechen jedoch eher für eine eigenständige Entität [396]. Die meisten FAP-assoziierten Schilddrüsenkarzinome treten vor dem 30. Lebensjahr auf; Fälle bei Kindern sind beschrieben.

Schilddrüsenveränderungen stellen die häufigsten extradermalen Manifestationen des durch eine Keimbahnmutation des PTEN-Gens verursachten Cowden-Syndroms dar [336]; FNMTC treten in ca. 10 % der Fälle auf [232]. Cowden-Syndom-assoziierte FNMTC entsprechen histologisch deutlich häufiger einem FTC als einem PTC; von sporadischen FTC bzw. PTC sind beide Karzinomtypen mit Ausnahme einer Multifokalität weder morphologisch noch im Verlauf zu unterscheiden.

In ca. 10 % der Fälle treten beim Carney-Komplex Typ 1 Schilddrüsenläsionen auf, wobei davon lediglich 4 % FNMTC repräsentieren (angioinvasive FTC, multifokale PTC mit Lymphknotenmetastasen [432]). Auch hier bestehen keine Unterschiede zu sporadischen Schilddrüsenkarzinomen.

## Seltene Karzinome

In diese Karzinomgruppe fallen ausnahmslos Raritäten, die keine Follikelepithel- oder C-Zell-Differenzierung aufweisen.

### *Plattenepithelkarzinom (PEC)*

*ICD-O 8070/3*

**Definition.** Das primäre Plattenepithelkarzinom der Schilddrüse ist ein maligner epithelialer Tumor, der vollständig aus Zellen mit squamöser Differenzierung aufgebaut ist.

Das primäre PEC der Schilddrüse ist 10-mal seltener als die metastatische Beteiligung der Schilddrüse durch ein Plattenepithelkarzinom anderer Herkunft (HNO-Bereich, Ösophagus, Lunge u. a.). Die Unterscheidung eines primären von einem sekundären PEC der Schilddrüse ist von prognostischer Bedeutung; die Prognose des primären PEC ist deutlich schlechter und entspricht dem des ATC [435]. Die Unterscheidung gelingt in der Regel anhand der Klinik und/oder bildgebender Verfahren. Der wichtigste Ausbreitungsweg des primären PEC ist die lokale Infiltration mit Ausbildung von Lymphknotenmetastasen; ca. 20 % der Patienten zeigen zum Zeitpunkt der Diagnose Fernmetastasen [46]. Das Auftreten einen PEC bei Schilddrüsenvorerkrankungen wie einer Autoimmunthyreoiditis Hashimoto ist ebenso selten wie paraneoplastische Syndrome (z. B. Hyperkalzämie, Leukozytose).

**Morphologie. Die** Diagnose eines PEC sollte nur bei vollständiger squamöser Differenzierung erfolgen [91]; ATC und PTC (siehe PTC mit Plattenepithel- oder mukoepidermoidem Karzinom) können eine metaplastische Plattenepitheldifferenzierung zeigen, ebenso finden sich Plattenepithelmetaplasien bei Entzündungen, in degenerativ veränderten Tumoren (Nekrose eines onkozytären Adenoms!) oder bei Karzinomen mit thymusähnlicher Differenzierung (CASTLE). Selten zeigen auch MTC eine plattenepitheliale Differenzierung [103, 384]. Primäre PEC der Schilddrüse werden wie Plattenepithelkarzinome anderer Organe gradiert; >50 % der primären PEC der Schilddrüse sind bei Diagnosestellung gering differenziert. Immunhistochemisch exprimieren primäre PEC deutlich Zytokeratin 19 und p63, schwächer CK7, CK18 und EMA, während die Zytokeratine 1, 4, 10/13 und 20 und CD5 negativ sind [91, 222]. Ebenfalls negativ ist Thyreoglobulin, während TTF-1 in einzelnen Fällen positiv ist [36, 435].

### *Muzinöses Karzinom*

*ICD-O 8480/3*

**Definition.** Das muzinöse Karzinom der Schilddrüse zeigt neoplastische Zellgruppen, die von reichlich extrazellulärem Schleim umgeben werden.

Aufgrund nur weniger Fallberichte liegen keine verlässlichen Daten bezüglich der Epidemiologie und Prognose dieses Tumors vor.

**Morphologie.** Bei diesem Tumor finden sich fast ausschließlich Tumorzellverbände, die in Schleimseen liegen. Die Tumorzellen zeigen größere Kerne mit prominenten Nukleolen. Fokale Schleimbildung in einem FTC oder PTC soll nicht zur Diagnose eines muzinösen Karzinoms führen. Die Tumorzellen exprimieren immunhistochemisch Thyreoglobulin, TTF-1, niedrig-molekulare Zytokeratine und MUC2; Kalzitonin und CGRP sind negativ [84, 91]). Histogenetisch dürfte das muzinöse Karzinom der Schilddrüse mit hoher Wahrscheinlichkeit von Zellen des Ultimobranchialkörpers (solide Zellnester, gemischte Follikel, Schilddrüsenfollikel mit Schleimbildung) ausgehen [479]. Differenzialdiagnostisch sind alle primären und sekundären Tumoren der Schilddrüse mit Schleimbildung sorgfältig abzugrenzen.

### Mukoepidermoides Karzinom (MEC)

ICD-O 8430/3

**Definition.** Eine maligne epitheliale Neoplasie mit einer Kombination epidermoider und muzinöser Komponenten.

**Klinik und Epidemiologie.** Klinisch und epidemiologisch weist der Tumor Ähnlichkeiten zum PTC auf [124]. Frauen sind doppelt so häufig wie Männer betroffen. Obwohl das MEC der Schilddrüse ist ein Low-grade-Karzinom mit meist indolentem biologischem Verlauf ist, zeigen ca. 20 % der Fälle bei Diagnosestellung organüberschreitendes Wachstum; Lymphknotenmetastasen sind häufig zu finden, während Fernmetastasen nur selten auftreten. Das MEC der Schilddrüse dürfte sich mit großer Wahrscheinlichkeit aus metaplastischem Follikelepithel entwickeln. Gegen die Entstehung aus soliden Zellnestern (Ultimobranchialkörperreste) spricht die fokale Thyreoglobulinpositivität und Kalzitoninnegativität des MEC. Fälle mit Transformation in ein ATC wurden allerdings beschrieben und Todesfälle kommen insbesondere bei älteren Patienten vor.

**Morphologie.** Das MEC der Schilddrüse zeigt Ähnlichkeiten mit dem mukoepidermoiden Karzinom der Speicheldrüsen, ist aber nicht mit diesem Tumortyp identisch. Beim MEC der Schilddrüse finden sich Verbände epidermoider und muzinöser Zellen, die von einem fibrösen Stroma umgeben werden. Auch extrazellulärer Schleim kann nachweisbar sein. Dazu kommen zystische Hohlräume, die Schleim und/oder epidermoiden Debris enthalten können. Gelegentlich kommen auch zilientragende Zellen vor. Die Kerne der Zellen des MEC erinnern mit Einkerbungen („grooves“) und Pseudoeinschlüsse an die des PTC. In ca. 50 % der Fälle kommen auch Anteile, die einem typischen PTC entsprechen, vor. MEC sind immunhistochemisch positiv für Zytokeratine und meist auch für polyklonales CEA. Thyreoglobulin und TTF-1 sind fokal nachweisbar. Kalzitonin ist immer negativ. P-Cadherin ist in fast allen MEC nachweisbar [353]. Der Schleim beim MEC ist PAS-positiv und diastaserestistent. Auch Mayer's Muzikarmin, Alcian-Blau (bei pH 2,5) und die Eisen-Diamin-Alcian-Blau-Methode führen zu einem positiven Ergebnis.

### Sklerosierendes mukoepidermoides Karzinom mit Eosinophilie

ICD-O 8430/3

**Definition.** Seltenes Karzinom der Schilddrüse mit epidermoider und glandulärer Differenzierung, begleitet von einer ausgeprägten Sklerosierung sowie Infiltration durch Eosinophile und Lymphozyten.

Dieses seltene, fast ausschließlich bei erwachsenen Frauen beschriebene Karzinom entsteht in den meisten Fällen in einer fibrosierenden Autoimmunthyreoiditis Hashimoto und geht möglicherweise aus dem dabei auftretenden metaplastischen Plattenepithel hervor [19]. Etwa die Hälfte aller Fälle zeigt Lymphknoten- und/oder Organmetastasen.

**Morphologie.** Der seltene Tumor (Abb. 19.28a) zeigt ein ausgeprägtes sklerosierendes Stroma mit reichlich Eosinophilen, Lymphozyten und Plasmazellen. In der Regel besteht eine Autoimmunthyreoiditis mit Fibrose und Plattenepithelmetaplasie. Der Tumor selbst besteht aus kleinen Verbänden polygonaler, nur mild atypischer epidermoider Zellen mit auffälligen Nukleolen. Dazwischen finden sich einzelne schleimbildende Zellen. Perineurale Infiltration und Obliteration von Blutgefäßen ist üblich. Die Tumorzellen sind positive für Zytokeratine, negativ für Kalzitonin und üblicherweise negativ für Thyreoglobulin. Nur die Hälfte der berichteten Fälle zeigte eine TTF-1-Positivität. Die schleimbildenden Zellen exprimieren meist CEA.

### Spindelzelltumor mit thymusähnlicher Differenzierung (SETTLE)

ICD-O 8588/3

**Definition.** SETTLE ist ein sehr seltener maligner Tumor der Schilddrüse mit lobulierter Architektur und biphasischem Aufbau aus spindeligen epithelialen Zellen und glandulären Strukturen.

Dieser Tumor findet sich überwiegend bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (4–59 Jahre, mittleres Alter 18 Jahre) mit Prädominanz des männlichen Geschlechts (1,5:1). Histologisch zeigt der lobulierte Tumor einen biphasischen Aufbau mit epithelialen Spindelzellen und (muko)glandulären Strukturen [56]; beide Komponenten exprimieren Zytokeratine (Abb. 19.28b), während Thyreoglobulin, Kalzitonin, CEA und S100-Protein negativ sind. Selten finden sich vermehrt Mitosen, Nekrosen und fokale Plattenepithelinseln. Obwohl der Tu-

mor langsam wächst, bestehen in mehr als 70 % der Fälle Metastasen [64]. SETTLE zeigen RAS-Mutationen, aber keine Mutationen des p53-Tumorsuppressorgens [491].

Differenzialdiagnostisch muss vom SETTLE das sarkomatoide ATC, ein ektopes Thymom sowie das Synovialsarkom abgegrenzt werden (Letzteres immunhistochemisch durch EMA, CD99 und BcL-2 und molekulargenetisch durch die t(X;18) Translokation mit SYT/SXX-Genfusion [260]).

### *Karzinom mit thymusähnlicher Differenzierung (CASTLE)*

*ICD-O 8593/3*

**Definition.** CASTLE ist ein Karzinom der Schilddrüse mit morphologischer Ähnlichkeit zu epithelialen Thymustumoren.

Dieses Karzinom der Schilddrüse entspricht dem lymphoepithelialen Karzinom des Nasopharynx und kann mit Plattenepithelkarzinomen oder anaplastischen Karzinomen verwechselt werden, ist jedoch weitaus weniger aggressiv [191, 355]. Der Tumor dürfte aus ektopen Thymusresten entstehen. Immunhistochemisch entspricht das CASTLE den Karzinomen des Thymus (inklusive CD5-Positivität); eine Beziehung zu einer EBV-Infektion besteht nicht. Molekulargenetisch zeigt das CASTLE die gleichen chromosomalen Imbalancen wie Thymome und Thymuskarzinome [458].

**Morphologie.** Der meist breit die Schilddrüse infiltrierende Tumor besteht aus unterschiedlich großen Inseln von Tumorzellen mit einem dazwischenliegenden, nur gering zellreichen desmoplastischen Stroma (Abb. 19.28c). In der Übersichtsvergrößerung entsprechen die lobulierten Tumorzellverbände denen eines Thymoms oder Thymuskarzinoms. In der stärkeren Vergrößerung erkennt man squamoide oder synzitiale Tumorzellen mit schwach eosinophilem Zytoplasma. Die Tumorzellkerne sind oval, blass bis vesikulär und zeigen kleine Nukleolen. Mitosen sind vereinzelt nachweisbar (<2/10 HPF). Im Stroma finden sich reichlich Lymphozyten und Plasmazellen. Immunhistochemisch exprimieren CASTLE Zytokeratine und CD5, aber kein Thyreoglobulin, TTF-1 oder Kalzitonin [221].

## Tumoren der hämatolymphatischen Zellen

*ICD-O: Lymphomtypabhängig*

### *Maligne Lymphome*

**Definition.** Primäres malignes Lymphom mit Entstehung innerhalb der Schilddrüse

**Klinik und Epidemiologie.** Die primären malignen Lymphome der Schilddrüse sind selten; ihr Anteil innerhalb der extranodalen Lymphome beträgt <3 %. Frauen sind 2,5- bis 4-mal häufiger betroffen, der Altersgipfel ist um das 66. Lebensjahr (20–90 Jahre). Bei älteren Patienten mit rasch wachsenden Tumoren in der Halsregion und einer Obstruktionssymptomatik (Dysphagie, Luftnot etc.) sollte neben einem ATC auch ein malignes Lymphom (in der Regel dann ein diffuses großzelliges B-Zellen-Lymphom) differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Primäre Schilddrüsenlymphome können sich klinisch aber auch als langsam wachsende Struma nodosa oder als Thyreoiditis präsentieren. Insbesondere bei älteren Frauen mit lange bestehender AIT sollte bei Ausbildung eines Tumors ein Schilddrüsenlymphom (auch unter Einsatz der FNB) in Betracht gezogen werden [430]. Die Marginalzonen-B-Zellen-Lymphome des mukosaassoziierten lymphatischen Gewebes (MALT) sind fast immer Zufallsbefunde in einer AIT-Hashimoto [10, 95].

Praktisch alle primären Lymphome der Schilddrüse entsprechen einem Marginalzonen-B-Zellen-Lymphom des MALT (25–35 %) oder einem diffusen großzelligen B-Zellen-Lymphom (50–70 %), das de novo entstanden oder aus einem Marginalzonen-B-Zellen-Lymphom hervorgegangen sein kann [57]. Follikuläre Lymphome sind genau so selten wie T-Zellen-Lymphome oder primäre Hodgkin-Lymphome [10, 78, 419, 472].

Marginalzonen B-Zellen-Lymphome des MALT und follikuläre Lymphome weisen eine exzellente Prognose auf, während die diffusen großzelligen B-Zellen-Lymphome eine tumorspezifische 5-Jahre-Überlebensrate von 70–78 % zeigen [95]. Weitere ungünstige Faktoren sind extrathyreoidale Lymphomausbreitung, Halslymphknotenbeteiligung, Gefäßeinbrüche, höheres Alter (>60 Jahre), Größe (>10 cm) und Nekrosen [57].

**Morphologie.** Beim Marginalzonen-B-Zellen-Lymphome des MALT bestehen fokale lymphozytäre Infiltrate mit (reaktive Follikel) und ohne Keimzentren durch nichtkohäsive kleine zentrozytenähnliche Zellen unter Einbeziehung von Schilddrüsenfollikeln mit Ausbildung

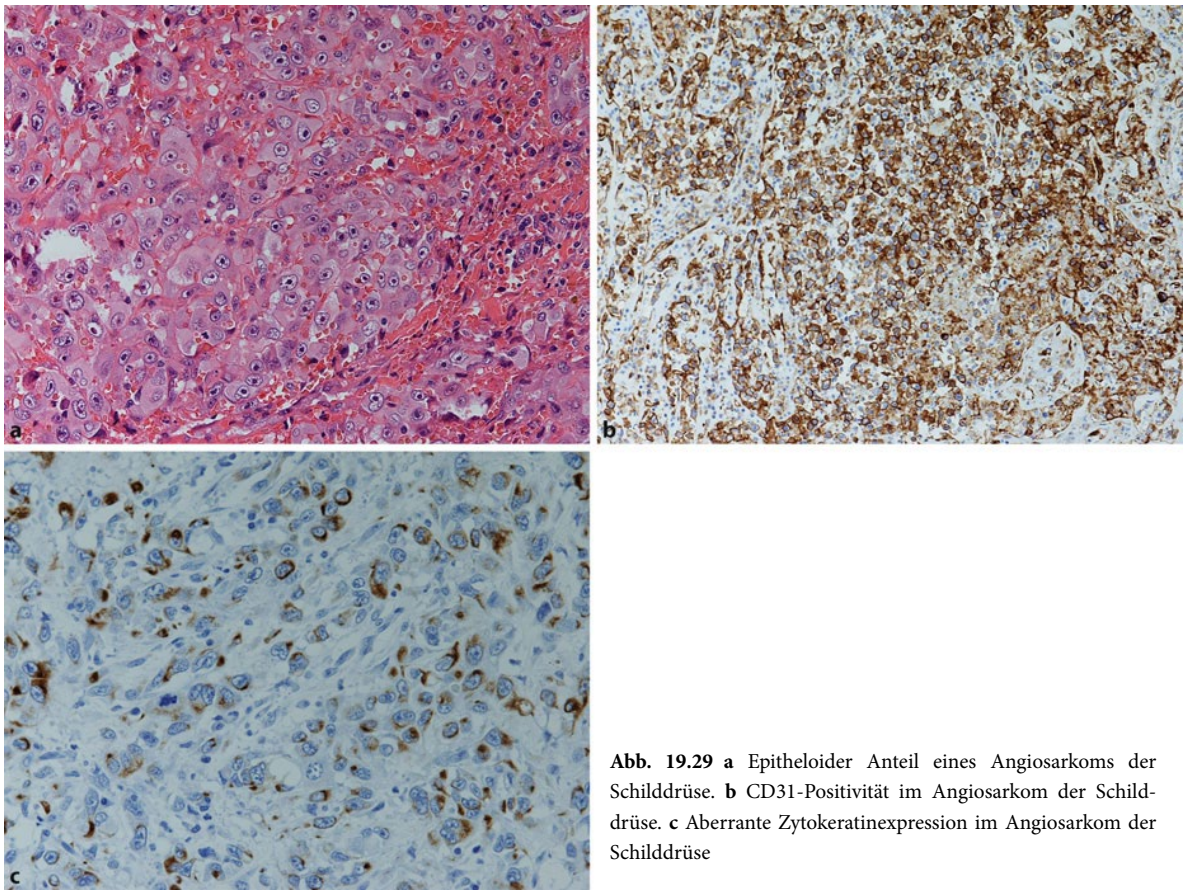


**Abb. 19.29 a** Epitheloider Anteil eines Angiosarkoms der Schilddrüse. **b** CD31-Positivität im Angiosarkom der Schilddrüse. **c** Aberrante Zytokeratinexpression im Angiosarkom der Schilddrüse

lymphoepithelialer Läsionen [183]. Eine fokal ausgeprägte Plasmazelldifferenzierung ist üblich. Immunhistochemisch exprimieren die Lymphomzellen die typischen B-Linienmarker, aber kein CD5, CD10, CD23 und Cyclin D1. Bei den diffusen großzelligen B-Zellen-Lymphomen liegen diffuse Infiltrate durch Zellen mit vesikulären Kernen und auffälligen Nukleoli vor; mehrkernige oder bizarre Zellen kommen vor. Immunhistochemisch besteht Positivität für B-Linienmarker und LCA.

## Plasmozytom

Plasmazytome finden sich äußerst selten in der Schilddrüse; es wird angenommen, dass es sich ebenfalls um MALT-Typ-Lymphome mit prominenter Plasmazelldifferenzierung handelt. Diese Annahme wird durch die exzellente Prognose unterstützt [181].

**Morphologie.** In den meisten Fällen besteht eine Infiltration durch monotone reife Plasmazellen (ohne CD20-Expression); vereinzelt kommen allerdings auch „anaplastische Plasmozytome" mit weniger differenzierten Zellen mit pleomorphen Kernen und distinkten Nukleoli vor.

**Differenzialdiagnose.** Das sog. Plasmazellgranulom (ein entzündlicher Pseudotumor [265]) und maligne Lymphome müssen abgegrenzt werden.

## Langerhans-Zell-Histiozytose

### ICD-O 9751/1

**Definition.** Form der Histiozytose, charakterisiert durch die Proliferation dendritischer Langerhans-Zellen mit wechselnder Zahl reifer Eosinophiler.

Dabei besteht entweder als isolierte Schilddrüsenläsion oder als Teil einer disseminierten Erkrankung eine klonale Proliferation durch Langerhans-Zellen. Überwiegend wird die Diagnose als Zufallsbefund an Schilddrüsenpräparaten oder bei der Obduktion gemacht; selten kann die Langerhans-Zell-Histiozytose klinisch als Struma [488] oder Schilddrüsenmalignom imponie-

ren und kann dann auch in der FNB diagnostiziert werden [483]. Im Gegensatz zur disseminierten Form hat die solitäre Schilddrüsenmanifestation der Erkrankung eine exzellente Prognose [328].

**Morphologie.** Die Schilddrüse zeigt fleckförmige oder ausgedehnte Infiltrate durch Langerhans-Zellen mit Destruktion der Schilddrüsenfollikel; eine extrathyroidale Ausbreitung der Infiltrate kommt vor. Die Langerhans-Zellen sind immunhistochemisch positiv für S100-Protein, CD1a und CD207 (Langerin).

Die Schilddrüse kann auch bei der Erdheim-Chester-Erkrankung, einer systemischen Nicht-Langerhans-Zell-Histiozytose unbekannter Ätiologie, beteiligt sein [408].

## Mesenchymale Tumoren der Schilddrüse

### *Angiosarkom*

*ICD-O 9120/3*

**Definition.** Ein primär in der Schilddrüse gelegener maligner Tumor mit endothelialer Differenzierung.

Angiosarkome (frühere Bezeichnung) malignes Hämangioendotheliom) der Schilddrüse sind seltene Tumoren, die sich überwiegend in lange bestehenden Knotenkröpfen älterer Patienten entwickeln und histologisch nicht von Angiosarkomen anderer Lokalisation unterscheiden; klinisch verhalten sie sich wie ein ATC mit einer mittleren Überlebensdauer von 6 Monaten [91]. Frauen sind geringfügig häufiger betroffen. Primär wurde auch angenommen, dass es sich um ATC mit angiomatöser Differenzierung handeln würde. Nach heutiger Ansicht liegt jedoch ein hochmalignes Sarkom mit endothelialer Differenzierung vor, das nicht nur, wie in den ersten Fallberichten beschrieben, in Jodmangelgebieten, sondern auch in Gebieten mit ausreichender Jodversorgung vorkommen kann [150, 324]. Vermutlich entwickeln sich die Angiosarkome aus in regressiven Strumaknoten/Adenomen entstandenen Gefäßproliferaten.

**Morphologie.** Histologisch bestehen blutgefüllte, oft miteinander anastomosierende Spalten, die von atypischen Endothelien mit auffallenden Kernatypien ausgekleidet werden (vasoformativer Tumoranteil); fokal sind auch solide (Abb. 19.29a) und/oder spindelzellige Anteile nachweisbar. Dazwischen liegen ausgedehnte Nekroseareale und Einblutungen. Immunhistochemisch werden endotheliale Marker (CD31 [Abb. 19.29b], CD34) exprimiert, die Reaktion mit Panzytokeratin (Abb. 19.29c) ist variabel. Thyreoglobulin und TTF-1 sind negativ.

**Differenzialdiagnose.** Die Differenzialdiagnose umfasst benigne reaktive endotheliale Hyperplasien wie sie z. B. nach FNB vorkommen können, sowie epitheloide ATC. Das Vorkommen von endothelmarkerpositiven normalen Tumorgefäßen in einem entdifferenzierten epitheloiden Schilddrüsentumor spricht für ein ATC (s. Abb. 19.27c).

### *Glattmuskuläre Tumoren*

*ICD-O 8890/0 (Leiomyom)*
*ICD-O 8890 (Leiomyosarkom)*

**Definition.** Ein gutartiger oder bösartiger Tumor, entstanden aus oder mit Merkmalen der Differenzierung von glatten Muskelzellen.

Dabei handelt es sich um ausnehmend seltene Tumoren mit spindelzelligem Aufbau [443]. Immunhistochemisch exprimieren die Tumoren Vimentin, Glattmuskelaktin und muskelspezifisches Aktin. Negativ sind Thyreoglobulin, Zytokeratine, Chromogranine und Kalzitonin. Leiomyosarkome zeigen vermehrt Mitosen, Nekrosen, Einblutungen und extrathyreoidales Wachstum. Gutartige Leiomyome zeigen bei vollständiger Entfernung einen gutartigen, die meisten Leiomyosarkome [11] demgegenüber einen ungünstigen Verlauf mit frühzeitiger Ausbildung von Metastasen (z. B. Lungen). Differenzialdiagnostisch müssen in erster Linie ATC mit glattmuskulärer Partialdifferenzierung abgegrenzt werden [200]. Ebenfalls schwierig kann die Unterscheidung zu Metastasen in die Schilddrüse von Leiomyosarkomen anderer Lokalisation sein [111, 485].

### *Periphere Nervenscheidentumoren*

*ICD-O 9560/0 (Schwannom)*
*ICD-O 9540/3 (MPNST)*

**Definition.** Eine benigne (Schwannom) oder maligne (maligner peripherer Nervenscheidentumor, MPNST) Neoplasie, entstanden aus oder mit Merkmalen der Differenzierung von Schwann- oder perineuralen Zellen

Diese extrem seltenen Tumoren [442] dürften von der sympathischen oder parasympathischen Innervation der Schilddrüse (Zervikalplexus) ausgehen. Schwannome sind exzidierbar; der MPNST zeigt die üblicherweise schlechte Prognose mit früher Disseminierung. Die Tumorzellen sind positiv für S100-Protein und Vimentin, negativ für Thyreoglobulin, Zytokeratine und Kalzitonin.

### *Solitärer fibröser Tumor (SFT)*

*ICD-O: 8815/0 bzw. 8815/3*

**Definition.** Das SFT der Schilddrüse ist ein seltener mesenchymaler Tumor, der nicht von pleuralen oder extrapleuralen SFTs unterschieden werden kann.

Es handelt sich um einen seltenen Tumor, der immer im Erwachsenenalter auftritt und geringfügig häufiger bei Frauen gefunden wird. Mit einer einzigen Ausnahme (SFT mit Lungenmetastasen [308]) sind bisher alle berichteten Fälle in der Schilddrüse gutartig [57, 91, 320, 354, 428]. Klinisch fallen die Patienten durch eine Struma mit einem szintigrafisch kalten Knoten auf.

**Morphologie.** *Makroskopisch* besteht ein grau-weißer, unscharf begrenzter Knoten mit auffallend fester Schnittfläche. *Histologisch* findet sich ein gegenüber dem umliegenden Schilddrüsengewebe unscharf abgegrenzter, gelegentlich auch knotig infiltrierender spindelzelliger Tumor mit wellenförmigem, storiformem, hämangioperizytom- und/oder desmoidartigem Strukturmuster [91, 46]. *Immunhistochemisch* [375] ist der Tumor positiv für Vimentin, CD34, CD99 und Bcl-2; selten kann glattmuskuläres Aktin nachgewiesen werden. Die Tumorzellen reagieren negativ mit Antikörpern gegen epitheliale Marker, Thyreoglobulin, TTF-1, EMA, NSE, S100, Desmin und neuroendokrine Marker. Die adipozytäre Variante zeigt ein Positivität für Faktor VIIIa sowie Östrogen- und Progesteronrezeptoren; die lipomatösen Foki sind S100-Protein-positiv.

### Primäres Paragangliom

*ICD-O 8693/1*

**Definition.** Ein intrathyreoidal gelegener neuroendokriner Tumor mit paraganglionischem Ursprung.

Paragangliome können sowohl in der Schilddrüse selbst gefunden werden als auch in enger Beziehung zur Schilddrüse stehen [477]. In den bisher dokumentierten Fällen sind mit wenigen Ausnahmen ausschließlich Frauen betroffen, die klinisch in der Regel eine Hypertension aufweisen [57]. Die meisten Fälle sind sporadisch; lediglich vereinzelt besteht ein hereditäres Paragangliomsyndrom mit entsprechenden Keimbahnmutationen [495]. Die meisten intrathyreoidalen Paragangliome zeigen ein benignes Verhalten, allerdings nimmt man an, dass analog zu den nicht in der Schilddrüse lokalisierten Paragangliomen ca. 10 % als maligne zu betrachten sind.

**Morphologie.** *Histologisch* bestehen meist insuläre Verbände von polygonalen, teils spindeligen Zellen mit feingranulärem Zytoplasma, die von einem deutlich sklerosiertem Stroma umgeben sind. *Immunhistochemisch* zeigen die Tumoren in den Hauptzellen eine Chromogranin- und Synaptophysinpositivität, während Thyreoglobulin, Zytokeratine, Kalzitonin, CGRP, EMA und Serotonin negativ sind; die typischen, aber in variabler Quantität darstellbaren Sustentakularzellen sind S100-Protein-positiv [91, 477]. Differenzialdiagnostisch müssen das MTC, der hyalinisierende trabekuläre Tumor, intrathyreoidale Nebenschilddrüsentumoren und Metastasen neuroendokriner Tumoren abgegrenzt werden.

## Andere Tumoren

### *Teratom*

*ICD-O 9080/1*

**Definition.** Tumor mit reifen und unreifen Gewebeanteilen des Endoderm, Ektoderm und Mesoderm. Tumoren mit diesem Aufbau der Halsregion werden als Schilddrüsenteratome klassifiziert, wenn (1) der Tumor die Schilddrüse teilweise einnimmt, (2) eine kontinuierliche Ausbreitung oder eine enge anatomische Beziehung zur Schilddrüse besteht, und (3) das Teratom der Halsregion mit einem vollständigen Fehlen der Schilddrüse einhergeht [91].

Diese extrem seltenen Tumoren treten überwiegend bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern auf; diese verhalten sich in der Regel gutartig [267, 349]. Makroskopisch liegt meist ein großer (bis 12 cm Durchmesser) Tumor vor, in dem mikroskopisch Gewebe aller drei Keimblätter vorliegen; eine neurale Differenzierung ist häufig. Auch das Auftreten unreifes Gewebe ändert meist nicht den gutartigen Verlauf. Im Erwachsenenalter auftretende Teratome der Schilddrüse sind jedoch als hochmaligne anzusehen und erfordern eine adäquate multidisziplinäre Therapie [268]. Differenzialdiagnostisch muss bei Kindern an zystische Lymphangiome oder an einen angeborenen Kropf gedacht werden, bei Erwachsenen an ein ATC mit ausgeprägter sarkomatoider Komponente. Das Vorkommen einer neuralen Differenzierung ist für die Diagnosestellung eines Teratoms hilfreich.

### *Ektopes Thymom*

*ICD-O 8580/1*

**Definition.** Ein organotypisches epitheliales Thymom, ektop in der Schilddrüse gelegen.

Ektopes Thymusgewebe wird bei der Obduktion von Kindern in bis zu 20 % der Fälle gefunden [264]; bei Erwachsenen kann nur mehr selten persistierendes Thymusgewebe innerhalb der Schilddrüse dargestellt werden. Intrathyreoidale Reste von Thymusgewebe werden als der Ursprung von SETTLE, CASTLE und dem ektopen Thymom angesehen [56, 91]. Intrathyreoidales ektopes Thymusgewebe und Thymome können gutartige und maligne Tumoren der Schilddrüse imitieren [141, 439].

**Morphologie.** Die Histologie, Immunhistochemie und Molekularpathologie des intrathyreoidalen Thymoms entspricht jeweils der von Thymomen des Mediastinums (s. Pathologie des Thymus).

## Metastasen in der Schilddrüse

**Definition.** Tumoren, die in die Schilddrüse aufgrund direkten Einwachsens benachbarter Strukturen oder der hämatogenen/lymphogenen Ausbreitung entfernter Strukturen auftreten.

Bei Obduktionen von Patienten mit disseminierter Tumorerkrankung werden Metastasen in der Schilddrüse in bis zu 25 % der Fälle gefunden; in Operationspräparaten der Schilddrüse kommen Metastasen deutlich geringer vor. Der Verdacht auf das Vorliegen einer Metastasierung ist insbesondere beim Vorliegen multipler disseminierter, meist kleiner Tumorherde gegeben.

Am häufigsten metastasieren Karzinome der Lunge (meist Adenokarzinome), Niere, des HNO-Bereichs, Mamma, maligne Melanome sowie Malignome des Gastrointestinaltrakts in die Schilddrüse. Metastasen kleinzelliger (Lungen-)Karzinome müssen von malignen Lymphomen und medullären Schilddrüsenkarzinomen immunhistochemisch abgegrenzt werden. Ebenso bereiten Metastasen von Karzinoiden/atypischen Karzinoiden differenzialdiagnostische Probleme in der Abgrenzung zum MTC.

Die wichtigsten immunhistochemischen Marker zum Ausschluss eines schilddrüseneigenen Tumors sind das Thyreoglobulin und TTF-1. Thyreoglobulin ist absolut spezifisch für eine Follikelzelldifferenzierung; die unangenehme Tendenz in nicht von Follikelepithel ausgehende Gewebe zu diffundieren, kann allerdings zu einer beträchtlichen Einschränkung der diagnostischen Brauchbarkeit dieses Markers führen. TTF-1 wird nukleär neben Schilddrüsengewebe auch noch in der Lunge und Lungentumoren exprimiert, so dass ein thyreoglobulinnegativer und TTF-1-positiver Tumor der Schilddrüse neben einem MTC auch eine Metastase eines Lungenkarzinoms sein kann. Metastasen von (klarzelligen) Nierenzellkarzinomen können Jahrzehnte (im Schnitt 9,4 Jahre) nach der Entfernung des Tumors in der Niere auftreten; bei der Unterscheidung von klarzelligen benignen und malignen primären Tumoren der Schilddrüse ist auch hier die Immunhistochemie (Thyreoglobulin, TTF-1) hilfreich. In der FNB bereiten insbesondere Metastasen von Adenokarzinomen Probleme [171, 385].

## Tumorstaging und Prognosefaktoren

Im Supplement zur 6. Auflage des TNM-Systems [481] wurden sehr sinnvolle Modifikationen zu den pT1- und pT3-Kategorien vorgeschlagen. Die 7. Auflage des TNM-Systems (Tab. 19.9; [423]) hat den Vorschlag zur pT1-Kategorie übernommen, den zur pT3-Kategorie leider nicht.

Vorgeschlagen [481] wurden eine Subklassifikation der Kategorie T1/pT1 in T1a/pT1a (Karzinome <1 cm) und T1b/pT1b (Karzinome >1 bis <2 cm) und der Kategorie T3/pT3 in T3a/pT3a (auf die Schilddrüse beschränkte Karzinome >4 cm) und T3b/pT3b („minimal" organüberschreitend wachsende Karzinome). Die Anwendung der Subklassifikation der Kategorie T3/pT3 ist zu empfehlen (s. Tab. 19.9).

Bezüglich des Lymphknotenstatus pN0 in der 7. Auflage [423] sollte auch bei Nichterreichen der Anzahl von sechs zur histologischen Begutachtung vorliegenden Lymphknoten bindend die Anzahl der untersuchten Lymphknoten in der üblichen Form angegeben werden, z. B. pN0 (0/3).

Das erste Scoring-System zur Abschätzung der Prognose des Schilddrüsenkarzinoms wurde von der EORTC vorgeschlagen; dabei wurden die Parameter „Alter, Geschlecht, Tumortyp, extrathyreoidale Ausdehnung und Fernmetastasen" verwendet. Weitere, in Deutschland aber so gut wie gar nicht verwendete Scoring-Systeme sind AGES (Alter, Malignitätsgrad, extrathyreoidale Ausdehnung, Tumorgröße), AMES (Alter, Fernmetastasen, extrathyreoidale Ausdehnung, Tumorgröße) und MACIS (Fernmetastasen, Alter, Operationsradikalität, lokale Invasion, Tumorgröße).

**Tab. 19.9** TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome (7. Auflage [423]); Modifikation der Kategorie pT3 nach [481]

| | | |
|---|---|---|
| T (Primärtumor) | pTx | Primärtumor nicht beurteilbar |
| | pT0 | Primärtumor nicht nachweisbar |
| | pT1a | Tumordurchmesser ≤1 cm, auf die Schilddrüse begrenzt |
| | pT1b | Tumordurchmesser >1 cm bis ≤2 cm, auf die Schilddrüse begrenzt |
| | pT2 | Tumordurchmesser >2 cm bis ≤4 cm, auf die Schilddrüse begrenzt |
| | pT3 | Tumordurchmesser >4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse oder Tumor jeder Größe mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung (d. h. Ausbreitung in den M. sternothyreoideus oder perithyreoidales Weichgewebe) |
| | – pT3a* | Tumordurchmesser >4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse |
| | – pT3b* | Tumor jeder Größe mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung (d. h. Ausbreitung in den M. sternothyreoideus oder perithyreoidales Weichgewebe) |
| | pT4a | Tumoren jeder Größe mit Ausdehnung über die Schilddrüsenkapsel hinaus und Invasion einer oder mehrerer der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. recurrens |
| | pT4b | Tumor infiltriert die prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder umschließt die A. carotis |
| | pT4a (nur ATC) | Tumor jeder Größe, auf die Schilddrüse beschränkt |
| | pT4b (nur ATC) | Tumor jeder Größe mit extrathyreoidaler Infiltration |
| N (regionale Lymphknoten) | pNx | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| | pN0 | Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen |
| | pN1a | Metastasen in Lymphknoten des Level VI (prätracheal und paratracheal, einschließlich prälaryngeale und Delphi-Lymphknoten) |
| | pN1b | Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen (Level I, II, III, IV oder V), retropharyngealen oder oberen mediastinalen Lymphknoten |
| M (Fernmetastasen) | pM0 | Keine Fernmetastasen |
| | pM1 | Fernmetastasen histologisch nachweisbar |

* Vorgeschlagene Unterteilung der Kategorie pT3 [481]

## Intraoperativer Gefrierschnitt der Schilddrüse

Dieser soll in kürzest möglicher Zeit eine definitive Diagnose ermöglichen, die das weitere operative Management bestimmt (Tab. 19.10). Da die intraoperative Gefrierschnittdiagnostik von Schilddrüsenläsionen speziellen Gegebenheiten unterliegt, ist eine bereits intraoperativ definitive Diagnose jedoch nur in einem Teil der Fälle möglich. Falls intraoperativ keine definitive Diagnose gelingt, sollte innerhalb von 72 Stunden durch bevorzugte Bearbeitung des Materials eine abschließende Diagnosestellung (mit wenigen Ausnahmen) möglich sein. Diese Vorgehensweise setzt beim Pathologen und Chirurgen ein hohes Maß an Kommunikation und Kenntnis der Besonderheiten der Diagnostik und Therapie insbesondere von Schilddrüsenmalignomen voraus, da abhängig vom histologischen Tumortyp unterschiedliche Operationsstrategien verfolgt werden.

**Indikation.** Eine Indikation zum intraoperativen Gefrierschnitt der Schilddrüse besteht, wenn eine definierbare (auffällige) Läsionen der Schilddrüse vorliegt, präoperativ ein histologisch abzuklärendes Ergebnis (follikuläre Neoplasie, Verdacht auf ein nichtfollikuläres Malignom) erhoben wurde oder intraoperativ suspekte Veränderungen (z. B. vergrößerte Lymphknoten) auffallen, die präoperativ nicht bekannt waren oder als benigne eingeschätzt wurden. Szintigraphisch „heißen" Kno-

**Tab. 19.10** Intraoperative histologische Gefrierschnittdiagnostik

| Gefrierschnittdiagnose | Kommentar |
|---|---|
| Hyperplastischer Knoten vs. Adenom vs. minimal-invasives FTC | Ausschließlich Untersuchung der Kapselregion zum eventuellen Nachweis von Gefäßeinbrüchen/Kapseldurchbrüchen. Da aus Zeitgründen in der Regel maximal zwei Gewebeblöcke untersucht werden können, werden Gefäßeinbrüche und/oder Kapseldurchbrüche nur fallweise eindeutig identifiziert |
| Breit-invasives FTC | Diese sind in der Regel bereits makroskopisch zu erkennen; histologisch finden sich infiltrativ in das nichtneoplastische Schilddrüsengewebe vorwachsende Tumoranteile |
| PTC | Die Kernkriterien des PTC sind im Gefrierschnitt nicht erkennbar; die Diagnose beruht daher auf Surrogatkriterien, wie papilläre Strukturen, ein auffälliges hyalines Stroma, in diesem Stroma Verkalkungen, im Stroma metaplastische Verknöcherungen, infiltratives Wachstum entlang der Lymphgefäße, Psammonkörperchen, auffallend breite (hyalinisierte) Kapsel mit diffus die Kapsel durchsetzenden kleinen Tumorzellverbänden. Die follikuläre Variante des PTC kann im Gefrierschnitt nicht mit der gebotenen Sicherheit diagnostiziert werden! |
| PDTC | Makroskopisch besteht in der Regel bereits Malignitätsverdacht. PDTC können allerdings auch vollständig gekapselt sein, was die Diagnose deutlich erschweren kann. Das histologische Leitmotiv ist ein insulärer, trabekulärer und/oder solider Aufbau; Nekrosen und/oder deutlich vermehrt Mitosen unterstützen die intraoperative Diagnosefindung |
| ATC | Undifferenzierte Tumoren mit Nekrosen repräsentieren meist ATC. Differenzialdiagnosen sind eine invasiv-sklerosierende (Peri-)Thyreoiditis Riedel, Sarkome (insbesondere Angiosarkome), spindelzellige MTC. Seltene Malignome wie SETTLE, CASTLE, oder primäre Plattenepithelkarzinome der Schilddrüse sind im Gefrierschnitt kaum eindeutig zu erkennen |
| MTC | Die heterogene Morphologie des MTC kann eine eindeutige Diagnose im Gefrierschnitt insbesondere bei gekapselten MTC äußerst schwierig machen. Surrogatmarker wie Amyloidablagerungen, Verkalkungen und ein desmoplastisches Stroma können hilfreich sein. Polygonale und/oder spindelige Zellen mit Kernen mit grob-gekörntem Chromatin („Salz-und-Pfeffer-Muster“) ermöglichen zumindest eine Verdachtsdiagnose<br><br>Der Nachweis eines desmoplastischen Stroma im Gefrierschnitt ist ein wichtiger Surrogatmarker für das Metastasierungspotenzial des MTC [208, 380]. Der hyalinisierende trabekuläre Tumor kann im Gefrierschnitt mit einem MTC verwechselt werden |



ten (in der Regel ein autonomes Adenom) stellen neben bereits in der FNB diagnostizierten Malignomen keine Indikation zum intraoperativen Gefrierschnitt dar.

**Makroskopische Beurteilung.** Nach Lamellierung (3–5 mm Schnittdicke) des Operationspräparats sollten nur die vom Pathologen makroskopisch als „gefrierschnittwürdig“ angesehenen Läsionen im Gefrierschnitt untersucht werden. Das Untersuchen im Gefrierschnitt von Schilddrüsengewebe ohne makroskopisch definierbare Läsion ist ebenso überflüssig wie die Untersuchung von unauffälligen Kolloidknoten einer Struma multinodosa. Der Verzicht auf den Gefrierschnitt sollte vom Pathologen umgehend dem Chirurgen mitgeteilt werden, der damit die Operation im präoperativ festgelegten Umfang zu Ende führt und die endgültige Paraffinhistologie abwartet.

Zur Herstellung des Gefrierschnitts schockgefrorenes Gewebe zeigt in der endgültigen Paraffinaufarbeitung morphologische Besonderheiten (u. a. das Fehlen der Kernkriterien des PTC), so dass versucht werden soll, von jeder im Gefrierschnitt untersuchten Läsion komplementäres nichtgefrorenes, formalinfixiertes Material für die Paraffinhistologie zu asservieren.

**Grenzen des intraoperativen Gefrierschnitts.** Bei kaum einem anderen Organ muss intraoperativ so häufig auf die endgültige postoperative Paraffinhistologie verwiesen werden, wie bei der Schilddrüse [357, 409]. Die diagnostischen Grenzen des intraoperativen Gefrierschnitts der Schilddrüse haben unterschiedliche Ursachen: Der häufigste Grund zum Verweis auf die endgültige Paraffinhistologie liegt in der methodenbedingten Unsicherheit (limitierte Anzahl an untersuchten Gewebeblöcken!), bei gekapselten follikulären Neoplasien ein FTC ausschließen zu können. Die follikuläre Variante des PTC ist im Gefrierschnitt nicht diagnostizierbar; in der Paraffinhistologie kann sie auch als „Überraschungsbefund“ in einer intraoperativ als gutartig eingeschätzten

Läsion vorliegen. Intraoperative Probleme bereiten auch glandulär oder solide aufgebaute, scharf begrenzte MTC, deren neuroendokrine Natur erst in der Paraffinhistologie und ggf. erst nach immunhistochemischer Verifizierung belegt werden kann. Der trabekulär hyalinisierende Tumor kann intraoperativ als MTC fehleingeschätzt werden. Noduläre, (partiell) nekrotische Läsionen repräsentieren in der Regel onkozytäre Tumoren, die insbesondere nach FNB zur Nekrose neigen; derartige Nekrosen sollten nicht zur Diagnose eines Malignoms herangezogen werden. Entzündliche, postentzündliche und sklerosierende Prozesse bereiten differenzialdiagnostische Probleme zum ATC, Sarkomen, malignen Lymphomen und Plattenepithelkarzinomen.

Intraoperativ sollte im Zweifelsfalle immer eine zurückhaltende Diagnose gestellt und auf die abschließende endgültige Paraffinhistologie verwiesen werden. Diese Eventualität muss von Chirurgen präoperativ im Aufklärungsgespräch auch dem Patienten dementsprechend kommuniziert werden.

## Immunhistochemie von Schilddrüsenpräparaten

In der Schilddrüsenpathologie stellt die Immunhistochemie eine verlässliche und notwendige Methode zur Typisierung von Geweben und deren Tumoren dar („cell type-related marker", z. B. Thyreoglobulin oder Kalzitonin), während ihr insbesondere bei der Dignitätsbeurteilung von Tumoren der Schilddrüse („disease-related marker") eine nur untergeordnete bis überflüssige Rolle zukommt [92]; nach wie vor ist die Immunhistochemie nicht in der Lage, z. B. ein Adenom von einem gekapselten FTC zu diskriminieren oder ein PTC eindeutig zu verifizieren (z. B. durch hochmolekulare Zytokeratine oder Galectin-3).

Die Immunhistochemie dient in der Schilddrüsenpathologie daher in erster Linie der

- histogenetischen Klassifizierung von Tumoren (z. B. Tumoren mit Follikelzell- oder C-Zell-Differenzierung),
- Identifikation von C-Zellen zur Darstellung einer C-Zell-Hyperplasie (CCH),
- Unterscheidung schilddrüseneigener Läsionen von ortsfremden Gewebe (heterotopes Gewebe, Metastasen).

Während die zellbezogenen Marker in fast allen Fällen zu einer eindeutigen Aussage führen, sind die erkrankungsbezogenen Marker in der Regel lediglich (unsichere!) Entscheidungshilfen bei der Unterscheidung z. B. von Pseudopapillen vs. PTC, follikuläre Neoplasien vs. PTC oder benigne vs. maligne follikuläre Neoplasien. Da nach heutiger Erkenntnis die Diagnose eines PTC oder FTC nie ausschließlich anhand eines immunhistochemischen Markers (z. B. Galectin-3) gestellt werden kann, ist deren diagnostischer Wert minimal; dazu ist nach wie vor zwingend die entsprechende Morphologie bzw. in bestimmten Situationen die Molekularpathologie (z. B. BRAF-Mutation beim PTC) notwendig.

Folgende Antikörper sind in der Schilddrüsendiagnostik hilfreich; die besten Ergebnisse werden beim kombinierten Einsatz verschiedener Antikörper (sog. Antikörper-Panele) erreicht.

- Thyreoglobulin zum Nachweis des Follikelzellursprungs eines Schilddrüsentumors oder seiner Metastasen. Thyreoglobulin kann allerdings auch bereits in Adenomen vollständig fehlen (selten!); umgekehrt sind anaplastische Karzinome definitionsgemäß thyreoglobulinnegativ. Eine ausschließlich in der Tumorperipherie nachweisbare Thyreoglobulinpositivität kann artifizieller Natur sein (Diffusion aus dem umliegenden Schilddrüsengewebe).
- „Thyroid transcription factor 1" (TTF-1) ist ebenfalls ein sehr hilfreicher Marker zum Nachweis des Schilddrüsenursprungs eines Tumors (sowohl Follikelzell- als auch C-Zell-Differenzierung!), wobei MTC nur in ca. 90 % der Fälle (partiell) TTF-1-positiv sind [4]. TTF-1 ist ein nukleär positiver Marker in normalem, hyperplastischem und neoplastischem Schilddrüsengewebe (FTC in 100 %, PTC in 95 %, oxyphile Karzinome in 20 %, fokal in PDTC, ATC konstant negativ). Von besonderem Wert ist TTF-1 bei der Unterscheidung von schilddrüseneigenen Tumoren von Metastasen, da bei diesem Marker nicht die üblichen Diffusionsartefakte des Thyreoglobulin vorkommen. Cave: u. a. sind nichtplattenepitheliale Lungenkarzinome und deren Metastasen regelmäßig nukleär für TTF-1 positiv!
- Schilddrüsenperoxidase (TPO) kann gelegentlich ein besserer Marker zur Darstellung von Follikelzellen und deren Tumoren als Thyreoglobulin sein. Malignome können allerdings mit zunehmender Entdifferenzierung die Expression von TPO verlieren.
- Kalzitonin zum Nachweis eines medullären Karzinoms (Cave: solides Zellnest!) sowie einer C-Zell-Hyperplasie. Bedauerlicherweise sind die kommerziell erhältlichen Antikörper gegen Kalzitonin technisch anspruchsvoll (falsch-negative Ergebnisse in MTC; falsch-positive Ergebnisse in anderen Schilddrüsentumoren [insbesondere in onkozytär differenzierten Tumoren] und Metastasen!). Kalzitonin ist auch in ca. 50 % kleinzellig-anaplastischer Bronchialkarzinome (und deren Metastasen) sowie fokal gelegentlich auch in (hyperplastischen) Nebenschilddrüsen nachweisbar [389]. Es gibt auch kalzitoninnegative MTC [123, 214, 391].
- CEA (karzinoembryonales Antigen) ist üblicherweise in medullären Karzinomen positiv; insbesondere bei geringer differenzierten medullären Karzi-

nomen ist CEA dem Kalzitonin in seiner Sensitivität als Marker überlegen.
- Chromogranin A ist positiv in medullären Karzinomen (besonders hilfreich, wenn die Kalzitonin-Immunhistochemie nicht aussagekräftig ist), Metastasen neuroendokriner/kleinzelliger Karzinome in der Schilddrüse, Paragangliomen der Schilddrüse sowie in normalen, hyperplastischen und neoplastischen Nebenschilddrüsen. Cave: solide Zellnester!
- Endothelzellmarker (CD31, Faktor VIII u. a.) werden zum Nachweis eines Angiosarkoms (frühere Bezeichnung: malignes Hämangioendotheliom) der Schilddrüse eingesetzt. Der Einsatz dieser Marker ist zum Nachweis eines Gefäßeinbruchs beim FTC nicht notwendig.
- Pan-Zytokeratin dient zum Nachweis der epithelialen Natur eines Tumors. In anaplastischen Karzinomen gelingt der Pan-Zytokeratin-Nachweis trotz Vorbehandlung des Gewebes (Wärmebad) nur in 60–75 % der Fälle; CK19 ist gelegentlich besser geeignet, die epitheliale Natur des ATC nachzuweisen, wobei mitunter nur einzelne Tumorzellen eine eindeutige Positivität aufweisen. Cave: Das Angiosarkom der Schilddrüse zeigt, wie (epitheloide) Angiosarkome anderer Lokalisation eine aberrante Zytokeratinexpression! Pan-Zytokeratin wurde früher zur Darstellung lymphoepithelialer Läsionen als diagnostisches Kriterium maligner Lymphome eingesetzt, wobei es dabei allerdings häufig zu Überdiagnosen kam (der molekulargenetische Klonalitätsnachweis ist die beste Methode zum Nachweis/Ausschluss eines malignen Lymphoms der Schilddrüse). Plasmozytome der Schilddrüse können ebenfalls positiv für Zytokeratine sein.
- „Leucocyte common antigen" (LCA, CD45) sollte bei allen „kleinzellig-anaplastischen" Tumoren der Schilddrüse zum Nachweis/Ausschluss eines malignen Lymphoms eingesetzt werden. Cave: Plasmozytome sind teilweise LCA-negativ.
- CD20, CD10, bcl-2 und Antikörper gegen Kappa- bzw. Lambda-Leichtketten werden bei der Abklärung (des Verdachts) eines malignen Lymphoms eingesetzt.
- CD5 ist im „Karzinom mit thymusähnlicher Differenzierung (CASTLE)" positiv.
- CD34, CD99, Bcl2 und Vimentin sind positiv in solitären fibrösen Tumoren der Schilddrüse; in lipomatösen Herden dieser Tumoren kann S100-Protein nachgewiesen werden.
- Parathormon (PTH) zum Nachweis (ektopen) Nebenschilddrüsengewebes und intrathyreoidaler Hyperplasien/Neoplasien der Nebenschilddrüsen.
- Mutiertes BRAF-Protein kann als Screening-Marker eingesetzt werden, um Fälle zur weiteren BRAF-Mutationsanalyse zu detektieren.



## Literatur


1. Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, Steward DL, Fidler JP, Giordano TJ, Biddinger PW, Nikiforov YE (2006) Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. Am J Surg Pathol 30:216–222
2. Adnan Z, Arad E, Dana J, Shendler Y, Baron E (2013) Simultaneous occurrence of medullary and papillary thyroid microcarcinomas: a case series and review of the literature. J Med Case Rep 7:26
3. Agaimy A, Hahn T, Schroeder J, Elhag A (2012) Follicular thyroid adenoma dominated by spindle cells: report of two unusual cases and literature review. Int J Clin Exp Pathol 5:143–151
4. Agaimy A, Erlenbach-Wünsch K, Konukiewitz B, Schmitt AM, Rieker RJ, Vieth M, Kiesewetter F, Hartmann A, Zamboni G, Perren A, Klöppel G (2013) ISL1 expression is not restricted to pancreatic well differentiated neuroendocrine neoplasms, but is also commonly found in well and poorly differentiated neuroendocrine neoplasms of extrahepatic origin. Mod Pathol 26:995–1003
5. Ahmed R, Al-Shaikh S, Akhtar M (2012) Hashimoto thyroiditis: a century later. Adv Anat Pathol 19:181–186
6. Albores-Saavedra J, Monforte H, Nadji M, Morales AR (1988) C-cell hyperplasia in thyroid tissue adjacent to follicular cell tumors. Hum Pathol 19:795–799
7. Albores-Saavedra J, Gould E, Vardaman C, Vuitch F (1991) The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: a study of 17 cases. Hum Pathol 22:1195–1205
8. Albores-Saavedra J, Carrick K (2004) Where to set the threshold between well differentiated and poorly differentiated follicular carcinomas of the thyroid. Endocr Pathol 15:297–305
9. Alexander CB, Herrera GA, Jaffe K, Yu H (1985) Black thyroid: clinical manifestations, ultrastructural findings, and possible mechanisms. Hum Pathol 16:72–78
10. Alzouebi M, Goepel JR, Horsman JM, Hancock BW (2012) Primary thyroid lymphoma: the 40 year experience of a UK lymphoma treatment centre. Int J Oncol 40:2075–2080
11. Amal B, El Fatemi H, Souaf I, Moumna K, Affaf A (2013) A rare primary tumor of the thyroid gland: report a new case of leiomyosarcoma and literature review. Diagn Pathol 8:36
12. Apel RL, Ezzat S, Bapat BV, Pan N, LiVolsi VA, Asa SL (1995) Clonality of thyroid nodules in sporadic goiter. Diagn Mol Pathol 4:113–121
13. Arora N, Scognamiglio T, Zhu B, Fahey TJ 3rd (2008) Do benign thyroid nodules have malignant potential? An evidence-based review. World J Surg 32:1237–1246

14. Asa SL (2004) My approach to oncocytic tumours of the thyroid. J Clin Pathol 57:225–232
15. Bahn RS (2010) Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med 362:726–738
16. Baloch ZW, LiVolsi VA (1999) Post fine-needle aspiration histologic alterations of thyroid revisited. Am J Clin Pathol 112:311–316
17. Baloch ZW, LiVolsi VA (2000) Warthin-like papillary carcinoma of the thyroid. Arch Pathol Lab Med 124:1192–1195
18. Baloch ZW, LiVolsi VA (2000) Encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma with bone metastases. Mod Pathol 13:861–865
19. Baloch ZW, Solomon AC, LiVolsi VA (2000) Primary mucoepidermoid carcinoma and sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid gland: report of nine cases. Mod Pathol 13:802–807
20. Baloch ZW, Puttaswamy K, Brose M, LiVolsi VA (2006) Lack of BRAF mutations in hyalinizing trabecular neoplasm. Cytojournal 3:17
21. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, Vielh P, DeMay RM, Sidawy MK, Frable WJ (2008) Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. Diagn Cytopathol 36:425–437
22. Barclay ML, Brownlie BE, Turner JG, Wells JE (1994) Lithium associated thyrotoxicosis: a report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. Clin Endocrinol (Oxf) 40:759–764
23. Bartel DP (2004) MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell 116:281–297
24. Baschieri L, Castagna M, Fierabracci A, Antonelli A, Del Guerra P, Squartini F (1989) Distribution of calcitonin- and somatostatin-containing cells in thyroid lymphoma and in Hashimoto's thyroiditis. Appl Pathol 7:99–104
25. Basolo F, Giannini R, Monaco C, Melillo RM, Carlomagno F, Pancrazi M, Salvatore G, Chiappetta G, Pacini F, Elisei R, Miccoli P, Pinchera A, Fusco A, Santoro M (2002) Potent mitogenicity of the RET/PTC3 oncogene correlates with its prevalence in tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Pathol 160:247–254
26. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, Cailleux AF, Lumbroso JD, Parmentier C, Schlumberger M (1998) Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. Cancer 83:553–559
27. Beerman H, Rigaud C, Bogomoletz WV, Hollander H, Veldhuizen RW (1990) Melanin production in black medullary thyroid carcinoma (MTC). Histopathology 16:227–233
28. Berger SA, Zonszein J, Villamena P, Mittman N (1983) Infectious diseases of the thyroid gland. Rev Infect Dis 5:108–122
29. Bergholm U, Bergström R, Ekbom A (1997) Long-term follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid. Cancer 79:132–138
30. Bernstein JI, Virk R, Hui P, Prasad A, Westra WH, Tallini G, Adeniran AJ, Udelsman R, Sasaki CT, Roman S, Sosa JA, Prasad ML (2013) Tall cell variant of papillary thyroid microcarcinoma: clinicopathological features with BRAFV600E mutational analysis. Thyroid 23:1525–1531
31. Blasius S, Edel G, Grünert J, Böcker W, Schmid KW (1994) Anaplastic thyroid carcinoma with osteosarcomatous differentiation. Pathol Res Pract 190:507–510
32. Bockhorn M, Frilling A, Rewerk S, Liedke M, Dirsch O, Schmid KW, Broelsch CE (2004) Lack of elevated serum carcinoembryonic antigen and calcitonin in medullary thyroid carcinoma. Thyroid 14:468–470
33. Bockhorn M, Sheu SY, Frilling A, Molmenti E, Schmid KW, Broelsch CE (2005) Paraganglioma-like medullary thyroid carcinoma: a rare entity. Thyroid 15:1363–1367
34. Bondeson L, Ljungberg O (1981) Occult thyroid carcinoma at autopsy in Malmö, Sweden. Cancer 47:319–323
35. Boos LA, Dettmer M, Schmitt A, Rudolph T, Steinert H, Moch H, Sobrinho-Simões M, Komminoth P, Perren A (2013) Diagnostic and prognostic implications of the PAX8-PPARγ translocation in thyroid carcinomas – a TMA-based study of 226 cases. Histopathology 63:234–241
36. Booya F, Sebo TJ, Kasperbauer JL, Fatourechi V (2006) Primary squamous cell carcinoma of the thyroid: report of ten cases. Thyroid 16:89–93
37. Brauckhoff M, Machens A, Hess S, Lorenz K, Gimm O, Brauckhoff K, Sekulla C, Dralle H (2008) Premonitory symptoms preceding metastatic medullary thyroid cancer in MEN 2B: An exploratory analysis. Surgery 144:1044–1050
38. Brauer VF, Scholz GH, Neumann S, Lohmann T, Paschke R, Koch CA (2004) RET germline mutation in codon 791 in a family representing 3 generations from age 5 to age 70 years: should thyroidectomy be performed? Endocr Pract 10:5–9
39. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JD (2008) The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 93:504–515
40. Brzeziańska E, Pastuszak-Lewandoska D, Lewiński A (2007) Rearrangements of NTRK1 oncogene in papillary thyroid carcinoma. Neuro Endocrinol Lett 28:221–229
41. Bülow C, Bülow S (1997) Is screening for thyroid carcinoma indicated in familial adenomatous polyposis? The Leeds Castle Polyposis Group. Int J Colorectal Dis 12:240–242
42. Burke BA, Johnson D, Gilbert EF, Drut RM, Ludwig J, Wick MR (1987) Thyrocalcitonin-containing cells in the Di George anomaly. Hum Pathol 18:355–360

43. Burt AD, MacGuire J, Lindop GB, Browne MK (1987) Mixed follicular-parafollicular carcinoma of the thyroid. Scott Med J 32:50–51
44. Cakir M, Altunbas H, Balci MK, Karayalcin U, Karpuzoglu G (2002) Medullary thyroid carcinoma, follicular variant. Endocr Pathol 13:75–79
45. Cameselle-Teijeiro J, Chan JK (1999) Cribriform-morular variant of papillary carcinoma: a distinctive variant representing the sporadic counterpart of familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma? Mod Pathol 12:400–411
46. Cameselle-Teijeiro J (2011) Uncommon tumors of the thyroid gland. Int J Surg Pathol 18:205–208
47. Cameselle-Teijeiro J, Ferreira R, Caramés N, Abdulkader I, Máximo V, Soares P, Sobrinho-Simões M (2012) Absence of the BRAF and the GRIM-19 mutations in oncocytic (Hürthle cell) solid cell nests of the thyroid. Am J Clin Pathol 137:612–618
47a. Cancer Genome Atlas Research Network (2014) Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell 159:676–690
48. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J (1984) Poorly differentiated ("insular") thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans' "wuchernde Struma". Am J Surg Pathol 8:655–668
49. Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J (1985) Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. Am J Clin Pathol 83:135–158
50. Carcangiu ML, Bianchi S (1989) Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. Clinicopathologic study of 15 cases. Am J Surg Pathol 13:1041–1049
51. Carney JA, Ryan J, Goellner JR (1987) Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland. Am J Surg Pathol 11:583–591
52. Carney JA, Hirokawa M, Lloyd RV, Papotti M, Sebo TJ (2008) Hyalinizing trabecular tumors of the thyroid gland are almost all benign. Am J Surg Pathol 32:1877–1889
53. Castro P, Rebocho AP, Soares RJ, Magalhães J, Roque L, Trovisco V, de Vieira Castro I, Cardoso-de-Oliveira M, Fonseca E, Soares P, Sobrinho-Simões M (2006) PAX8-PPARgamma rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 91:213–220
54. Cavaco BM, Batista PF, Martins C, Banito A, do Rosário F, Limbert E, Sobrinho LG, Leite V (2008) Familial non-medullary thyroid carcinoma (FNMTC): analysis of fPTC/PRN, NMTC1, MNG1 and TCO susceptibility loci and identification of somatic BRAF and RAS mutations. Endocr Relat Cancer 15:207–215
55. Chan JK, Tse CC (1989) Solid cell nest-associated C-cells: another possible explanation for "C-cell hyperplasia" adjacent to follicular cell tumors. Hum Pathol 20:498–499
56. Chan JK, Rosai J (1991) Tumors of the neck showing thymic or related branchial pouch differentiation: a unifying concept. Hum Pathol 22:349–367
57. Chan JKC (2007) Tumors of the thyroid and parathyroid glands. In: Fletcher CDM (Hrsg) Diagnostic Histopathology of Tumors, 3. Aufl. Bd. 2. Churchill Livingstone, London, S 997–1079 (Chapter 18)
58. Charkes ND (2006) On the prevalence of familial nonmedullary thyroid cancer in multiply affected kindreds. Thyroid 16:181–186 (Erratum in: Thyroid 16: 520)
59. Chazenbalk GD, Pichurin P, Chen CR, Latrofa F, Johnstone AP, McLachlan SM, Rapoport B (2002) Thyroid-stimulating autoantibodies in Graves disease preferentially recognize the free A subunit, not the thyrotropin holoreceptor. J Clin Invest 110:209–217
60. Chen H, Nicol TL, Zeiger MA, Dooley WC, Ladenson PW, Cooper DS, Ringel M, Parkerson S, Allo M, Udelsman R (1998) Hürthle cell neoplasms of the thyroid: are there factors predictive of malignancy? Ann Surg 227:542–546
61. Chertok Shacham E, Ishay A, Irit E, Pohlenz J, Tenenbaum-Rakover Y (2012) Minimally invasive follicular thyroid carcinoma developed in dyshormonogenetic multinodular goiter due to thyroid peroxidase gene mutation. Thyroid 22:542–546
62. Chetty R (1990) Hürthle cell medullary carcinomas of the thyroid gland. S Afr J Surg 28:95–97
63. Chetty R (2011) Follicular patterned lesions of the thyroid gland: a practical algorithmic approach. J Clin Pathol 64:737–741
64. Cheuk W, Jacobson AA, Chan JK (2000) Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE): a distinctive malignant thyroid neoplasm with significant metastatic potential. Mod Pathol 13:1150–1155
65. Cheung CC, Boerner SL, MacMillan CM, Ramyar L, Asa SL (2000) Hyalinizing trabecular tumor of the thyroid: a variant of papillary carcinoma proved by molecular genetics. Am J Surg Pathol 24:1622–1626
66. Cheung L, Messina M, Gill A, Clarkson A, Learoyd D, Delbridge L, Wentworth J, Philips J, Clifton-Bligh R, Robinson BG (2003) Detection of the PAX8-PPAR gamma fusion oncogene in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. J Clin Endocrinol Metab 88:354–357
67. Chiosea S, Nikiforova M, Zuo H, Ogilvie J, Gandhi M, Seethala RR, Ohori NP, Nikiforov YE (2009) A novel complex BRAF mutation detected in a solid variant of papillary thyroid carcinoma. Endocr Pathol 20:122–126
68. Chong GC, Beahrs OH, Sizemore GW, Woolner LH (1975) Medullary carcinoma of the thyroid gland. Cancer 35:695–704
69. Chow EJ, Friedman DL, Stovall M, Yasui Y, Whitton JA, Robison LL, Sklar CA (2009) Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Pediatr Blood Cancer 53:432–437

70. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH (2003) Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. Cancer 98:31–40
71. Ciampi R, Knauf JA, Kerler R, Gandhi M, Zhu Z, Nikiforova MN, Rabes HM, Fagin JA, Nikiforov YE (2005) Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer. J Clin Invest 115:94–101
72. Ciampi R, Giordano TJ, Wikenheiser-Brokamp K, Koenig RJ, Nikiforov YE (2007) HOOK3-RET: a novel type of RET/PTC rearrangement in papillary thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer 14(2):445–452
73. Clerici T, Kolb W, Beutner U, Bareck E, Dotzenrath C, Kull C, Niederle B, Kaserer K, Perren A, Schmid KW, Köberle-Wührer R, Wenzl E, Asari R, Klinge U, Müller G, Kroell KP, Blankenburg C, Voss H, Cupisti K, Witte J, Knoefel WT, Simon D, Lienenlüke RH, Vorländer C, Wacha H, Schabram J, Lorenz K, Dralle H, Wojciechowski B, Kussmann J, Weber Y, Schürmann G, Goretzki PE, Ulitzer H, Eberle A, Mayer M, Stabenow R, Stegmaier C, Bühlmann R, Schlumpf R, Triponez F, Ess SM (2010) Diagnosis and treatment of small follicular thyroid carcinomas. Br J Surg 97:839–844
74. Coli A, Bigotti G, Zucchetti F, Negro F, Massi G (2000) Papillary carcinoma in amyloid goitre. J Exp Clin Cancer Res 19:391–394
75. Collini P, Sampietro G, Rosai J, Pilotti S (2003) Minimally invasive (encapsulated) follicular carcinoma of the thyroid gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma. Virchows Arch 442:71–76
76. Collini P, Sampietro G, Pilotti S (2004) Extensive vascular invasion is a marker of risk of relapse in encapsulated non-Hürthle cell follicular carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathological study of 18 consecutive cases from a single institution with a 11-year median follow-up. Histopathology 44:35–39
77. Collins J, Gough S (2002) Autoimmunity in thyroid disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging 29(2):417–S424
78. Coltrera MD (1999) Primary T-cell lymphoma of the thyroid. Head Neck 21:160–163
79. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM (2009) Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 19:1167–1214
80. Corvi R, Martinez-Alfaro M, Harach HR, Zini M, Papotti M, Romeo G (2001) Frequent RET rearrangements in thyroid papillary microcarcinoma detected by interphase fluorescence in situ hybridization. Lab Invest 81:1639–1645
81. Costinean S, Balatti V, Bottoni A, Old M, Croce C, Wakely PE Jr (2012) Primary intrathyroidal paraganglioma: histopathology and novel molecular alterations. Hum Pathol 43:2371–2375
82. Couto JP, Prazeres H, Castro P, Lima J, Máximo V, Soares P, Sobrinho-Simões M (2009) How molecular pathology is changing and will change the therapeutics of patients with follicular cell-derived thyroid cancer. J Clin Pathol 62:414–421
83. Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielson GP, Deshpande V, Stone JH (2010) Riedel's Thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. Arth Care Res 62:1312–1318
84. D'Antonio A, Addesso M, De Dominicis G, Boscaino A, Liguori G, Nappi O (2007) Mucinous carcinoma of thyroid gland. Report of a primary and a metastatic mucinous tumour from ovarian adenocarcinoma with immunohistochemical study and review of literature. Virchows Arch 451:847–851
85. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, Wong M, Streja L, Greenspan FS, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH (2004) Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. Cancer 100:1123–1129
86. Davies L, Welch HG (2006) Increasing incidence of thyroid cancer inthe United States, 1973–2002. JAMA 295:2164–2167
87. De Jong SA, Demeter JG, Jarosz H, Lawrence AM, Paloyan E (1993) Primary papillary thyroid carcinoma presenting as cervical lymphadenopathy: the operative approach to the "lateral aberrant thyroid". Am Surg 59:172–176
88. Delbridge L, Parkyn R, Philips J, Barraclough B, Robinson B (2002) Minimally invasive follicular thyroid carcinoma: completion thyroidectomy or not? ANZ J Surg 72:844–845
89. DeLellis RA, May L, Tashjian AH Jr, Wolfe HJ (1978) C-cell granule heterogeneity in man. An ultrastructural immunocytochemical study. Lab Invest 38:263–269
90. DeLellis RA, Wolfe HJ (1981) The pathobiology of the human calcitonin (C)-cell: a review. Pathol Annu 16:25–52
91. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (2004) WHO histological classification of thyroid and parathyroid tumours. In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Endocrine Organs. IARC Press, Lyon
92. DeLellis RA, Shin SJ (2006) Immunohistology of Endocrine Tumors. In: Dabbs DJ (Hrsg) Diagnostic Immunohistochemistry. Churchill Livingstone, New York, S 261–300
93. de Lima MA, Dias Medeiros J, Rodrigues Da Cunha L, de Cássia Caldas Pessôa R, Silveira Tavares F, de Fátima Borges M, Marinho EO (2001) Cytological aspects of melanotic variant of medullary thyroid carcinoma. Diagn Cytopathol 24:206–208
94. de Matos PS, Ferreira AP, Ward LS (2006) Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. Endocr Pathol 17:165–173

95. Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffess CS, Abbondanzo SL (2000) Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. Am J Surg Pathol 24:623–639
96. Desailloud R, Hober D (2009) Viruses and thyroiditis: an update. Virol J 6:5
97. Deshpande A, Bobhate SK (1995) Squamous cell carcinoma in thyroglossal duct cyst. J Laryngol Otol 109:1001–1004
98. Dettmer M, Schmitt A, Steinert H, Haldemann A, Meili A, Moch H, Komminoth P, Perren A (2011) Poorly differentiated thyroid carcinomas: how much poorly differentiated is needed? Am J Surg Pathol 35:1866–1872
99. Dettmer M, Schmitt A, Steinert H, Moch H, Komminoth P, Perren A (2012) Poorly differentiated oncocytic thyroid carcinoma–diagnostic implications and outcome. Histopathology 60:1045–1051
100. de Vries MM, Celestino R, Castro P, Eloy C, Máximo V, van der Wal JE, Plukker JT, Links TP, Hofstra RM, Sobrinho-Simões M, Soares P (2012) RET/PTC rearrangement is prevalent in follicular Hürthle cell carcinomas. Histopathology 61:833–843
101. Dionigi G, Castano P, Bertolini V, Boni L, Rovera F, Tanda ML, Capella C, Bartalena L, Dionigi R (2007) Simultaneous medullary and papillary thyroid cancer: two case reports. J Med Case Rep 1:133
102. Dockhorn-Dworniczak B, Franke WW, Schröder S, Czernobilsky B, Gould VE, Böcker W (1987) Patterns of expression of cytoskeletal proteins in human thyroid gland and thyroid carcinomas. Differentiation 35:53–71
103. Dominguez-Malagon H, Delgado-Chavez R, Torres-Najera M, Gould E, Albores-Saavedra J (1989) Oxyphil and squamous variants of medullary thyroid carcinoma. Cancer 63:1183–1188
104. Dralle H, Gimm O, Simon D, Frank-Raue K, Görtz G, Niederle B, Wahl RA, Koch B, Walgenbach S, Hampel R, Ritter MM, Spelsberg F, Heiss A, Hinze R, Höppner W (1998) Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience. World J Surg 22:744–750
105. Dralle H, Machens A, Lorenz K (2008) Hereditäre Schilddrüsenkarzinome. Chirurg 79:1017–1028
106. Dralle H, Machens A (2012) Primary surgery for differentiated thyroid cancer in the new millennium. J Endocrinol Invest 35:10–15
107. Dralle H, Musholt TJ, Schabram J, Steinmüller T, Frilling A, Simon D, Goretzki PE, Niederle B, Scheuba C, Clerici T, Hermann M, Kußmann J, Lorenz K, Nies C, Schabram P, Trupka A, Zielke A, Karges W, Luster M, Schmid KW, Vordermark D, Schmoll HJ, Mühlenberg R, Schober O, Rimmele H, Machens A (2013) German Societies of General and Visceral Surgery; Endocrinology; Nuclear Medicine; Pathology; Radiooncology; Oncological Hematology; and the German Thyroid Cancer Patient Support Organization Ohne Schilddrüse leben e.V. German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. Langenbecks Arch Surg 398:347–375
108. Dube VEJGT (1971) Extreme squamous metaplasia in Hashimoto's thyroiditis. Cancer 27:434–437
109. Eales JG (1988) The influence of nutritional stage on thyroid function in various vertebrates. Am Zool 20:351–362
110. Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, Agate L, Vivaldi A, Faviana P, Basolo F, Miccoli P, Berti P, Pacini F, Pinchera A (2008) Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. J Clin Endocrinol Metab 93:682–687
111. Eloy JA, Mortensen M, Gupta S, Lewis MS, Brett EM, Genden EM (2007) Metastasis of uterine leiomyosarcoma to the thyroid gland: case report and review of the literature. Thyroid 17:1295–1297
112. Erovic BM, Kim D, Cassol C, Goldstein DP, Irish JC, Asa SL, Mete O (2012) Prognostic and predictive markers in medullary thyroid carcinoma. Endocr Pathol 23:232–242
113. Evans HL (1984) Follicular neoplasms of the thyroid. A study of 44 cases followed for a minimum of 10 years, with emphasis on differential diagnosis. Cancer 54:535–540
114. Evans HL (1987) Encapsulated papillary neoplasms of the thyroid. A study of 14 cases followed for a minimum of 10 years. Am J Surg Pathol 11:592–597
115. Fagin JA (2002) Minireview: branded from the start-distinct oncogenic initiating events may determine tumor fate in the thyroid. Mol Endocrinol 16:903–911
116. Falvo L, Giacomelli L, Vanni B, Marzollo A, Guerriero G, De Antoni E (2006) Papillary thyroid carcinoma in thyroglossal duct cyst: case reports and literature review. Int Surg 91:141–146
117. Ferri E, Manconi R, Armato E, Ianniello F (2009) Primary paraganglioma of thyroid gland: a clinicopathologic and immunohistochemical study with review of the literature. Acta Otorhinolaryngol Ital 29:97–102
118. Fink A, Tomlinson G, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL (1996) Occult micropapillary carcinoma associated with benign follicular thyroid disease and unrelated thyroid neoplasms. Mod Pathol 9:816–820

119. Fonseca E, Nesland JM, Sobrinho-Simoes M (1997) Expression of stratified epithelial-type cytokeratins in hyalinizing trabecular adenomas supports their relationship with papillary carcinomas of the thyroid. Histopathology 31:330–335
120. Franc B, de la Salmonière P, Lange F, Hoang C, Louvel A, de Roquancourt A, Vildé F, Hejblum G, Chevret S, Chastang C (2003) Interobserver and intraobserver reproducibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma. Hum Pathol 34:1092–1100
121. Frank TS, LiVolsi VA, Connor AM (1987) Cytomegalovirus infection of the thyroid in immunocompromised adults. Yale J Biol Med 60:1–8
122. Frank-Raue K, Machens A, Scheuba C, Niederle B, Dralle H, Raue F (2008) German MEN2 Study Group. Difference in development of medullary thyroid carcinoma among carriers of RET mutations in codons 790 and 791. Clin Endocrinol (Oxf) 69:259–263
123. Frank-Raue K, Machens A, Leidig-Bruckner G, Rondot S, Haag C, Schulze E, Lorenz A, Kreissl MC, Dralle H, Raue F, Schmid KW (2013) Prevalence and clinical spectrum of nonsecretory medullary thyroid carcinoma in a series of 839 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma. Thyroid 23:294–300
124. Franssila KO, Harach HR, Wasenius VM (1984) Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid. Cancer 53:1741–1745
125. Franssila KO, Harach HR (1986) Occult papillary carcinoma of the thyroid in children and young adults. A systemic autopsy study in Finland. Cancer 58:715–719
126. Fridman MV, Savva NN, Krasko OV, Zborovskaya AA, Mankovskaya SV, Schmid KW, Demidchik YE (2012) Clinical and pathologic features of "sporadic" papillary thyroid carcinoma registered in the years 2005 to 2008 in children and adolescents of Belarus. Thyroid 22:1016–1024
127. Führer D, Holzapfel HP, Wonerow P, Scherbaum WA, Paschke R (1997) Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene and not in the Gs alpha protein gene in 31 toxic thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 82:3885–3891
128. Führer D (2001) A nuclear receptor in thyroid malignancy: is PAX8/PPARgamma the Holy Grail of follicular thyroid cancer? Eur J Endocrinol 144:453–456
129. Führer D, Schmid KW (2010) Benigner Schilddrüsenknoten oder Schilddrüsenmalignom? Internist (Berl) 51:611–619
130. Fukunaga FH, Lockett LJ (1971) Thyroid carcinoma in the Japanese in Hawaii. Arch Pathol 92:6–13
131. Fukunaga FH, Yatani R (1975) Geographic pathology of occult thyroid carcinomas. Cancer 36:1095–1099
132. Fukushima M, Ito Y, Hirokawa M, Akasu H, Shimizu K, Miyauchi A (2009) Clinicopathologic characteristics and prognosis of diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma in Japan: an 18-year experience at a single institution. World J Surg 33:958–962
133. Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB (2007) Significance of tumor capsular invasion in well-differentiated thyroid carcinomas. Am Surg 73:484–491
134. Gemsenjäger E, Heitz PU, Martina B (1997) Selective treatment of differentiated thyroid carcinoma. World J Surg 21:546–551
135. Ghossein R (2009) Problems and controversies in the histopathology of thyroid carcinomas of follicular cell origin. Arch Pathol Lab Med 133:683–691
136. Ghossein R (2009) Update to the College of American Pathologists reporting on thyroid carcinomas. Head Neck Pathol 3:86–93
137. Ghossein R (2010) Encapsulated malignant follicular cell-derived thyroid tumors. Endocr Pathol 21:212–218
138. Ghossein RA, Rosai J, Heffess C (1997) Dyshormonogenetic goiter: A clinicopathologic study of 56 cases. Endocr Pathol 8:283–292
139. Ghossein RA, Hiltzik DH, Carlson DL, Patel S, Shaha A, Shah JP, Tuttle RM, Singh B (2006) Prognostic factors of recurrence in encapsulated Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 50 cases. Cancer 106:1669–1676
140. Ghossein RA, Katabi N, Fagin JA (2013) Immunohistochemical detection of mutated BRAF V600E supports the clonal origin of BRAF-induced thyroid cancer along the spectrum of disease progression. J Clin Endocrinol Metab 98:E1414–1421
141. Gimm O, Krause U, Wessel H, Finke R, Dralle H (1997) Ectopic intrathyroidal thymus diagnosed as a solid thyroid lesion: case report and review of the literature. J Pediatr Surg 32:1241–1243
142. Gimm O, Morrisson CD, Suster S, Komminoth P, Mulligan L, Sweet KM (2004) Multiple endocrine neoplasia type 2. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (Hrsg) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Endocrine Organs. IARC Press, Lyon, S 211–217
143. Girelli ME, Nacamulli D, Pelizzo MR, De Vido D, Mian C, Piccolo M, Busnardo B (1998) Medullary thyroid carcinoma: clinical features and long-term follow-up of seventy-eight patients treated between 1969 and 1986. Thyroid 8:517–523
144. Godbert Y, Henriques-Figueiredo B, Cazeau AL, Carrat X, Stegen M, Soubeyran I, Bonichon F (2013) A papillary thyroid microcarcinoma revealed by a single bone lesion with no poor prognostic factors. Case Rep Endocrinol 2013:719304
145. Goldsmith JD, Lai ML, Daniele GM, Tomaszewski JE, LiVolsi VA (2000) Amyloid goiter: report of two cases and review of the literature. Endocr Pract 6:318–323
146. Golshan MM, McHenry CR, de Vente J, Kalajyian RC, Hsu RM, Tomashefski JF (1997) Acute suppurative thyroiditis and necrosis of the thyroid gland: a rare endocrine manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. Surgery 121:593–596

147. González-Cámpora R, Fuentes-Vaamonde E, Hevia-Vázquez A, Otal-Salaverri C, Villar-Rodriguez JL, Galera-Davidson H (1998) Hyalinizing trabecular carcinoma of the thyroid gland: report of two cases of follicular cell thyroid carcinoma with hyalinizing trabecular pattern. Ultrastruct Pathol 22:39–46
148. González-González A, Mate LA, Cabra JE (2008) Parasitic thyroid nodule in hashimoto's thyroiditis. Endocrinol Nutr 55:301–303
149. Goffredo P, Cheung K, Roman SA, Sosa JA (2013) Can minimally invasive follicular thyroid cancer be approached as a benign lesion? A population-level analysis of survival among 1,200 patients. Ann Surg Oncol 20:767–772
150. Goh SG, Chuah KL, Goh HK, Chen YY (2003) Two cases of epithelioid angiosarcoma involving the thyroid and a brief review of non-Alpine epithelioid angiosarcoma of the thyroid. Arch Pathol Lab Med 127:70–73
151. Gordon G, Sparano BM, Kramer AW, Kelly RG, Iatropoulos MJ (1984) Thyroid gland pigmentation and minocycline therapy. Am J Pathol 117:98–109
152. Greco A, Miranda C, Pierotti MA (2010) Rearrangements of NTRK1 gene in papillary thyroid carcinoma. Mol Cell Endocrinol 321:44–49
153. Grüters-Kieslich A, Karges W, Schmid KW (2011) Kongenitale Schilddrüsenerkrankungen. In: Brabant G, Karges W (Kapitelkoordinatoren) Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Thieme, Stuttgart, Sonderauszugsausgabe Schilddrüsenerkrankungen, S 6–12
154. Guyétant S, Josselin N, Savagner F, Rohmer V, Michalak S, Saint-André JP (2003) C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma: clinicopathological and genetic correlations in 66 consecutive patients. Mod Pathol 16:756–763
155. Harach HR (1985) Histological markers of solid cell nests of the thyroid. With some emphasis on their expression in thyroid ultimobranchial-related tumors. Acta Anat (Basel) 124:111–116
156. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM (1985) Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. Cancer 56:531–538
157. Harach HR (1988) Solid cell nests of the thyroid. J Pathol 155:191–200
158. Harach HR, Bergholm U (1988) Medullary (C cell) carcinoma of the thyroid with features of follicular oxyphilic cell tumours. Histopathology 13:645–656
159. Harach HR, Williams ED (1990) The pathology of granulomatous diseases of the thyroid gland. Sarcoidosis 7:19–27
160. Harach HR, Bergholm U (1992) Small cell variant of medullary carcinoma of the thyroid with neuroblastoma-like features. Histopathology 21:378–380
161. Harach HR, Wilander E, Grimelius L, Bergholm U, Westermark P, Falkmer S (1992) Chromogranin A immunoreactivity compared with argyrophilia, calcitonin immunoreactivity, and amyloid as tumour markers in the histopathological diagnosis of medullary (C-cell) thyroid carcinoma. Pathol Res Pract 188:123–130
162. Harach HR, Bergholm U (1993) Medullary carcinoma of the thyroid with carcinoid-like features. J Clin Pathol 46:113–117
163. Harach HR (1997) Histogenesis of thyroid C-cell carcinoma. Curr Top Pathol 91:15–20
164. Harb WJ, Sturgis EM (2009) Differentiated thyroid cancer associated with intestinal polyposis syndromes: a review. Head Neck 31:1511–1519
165. Harrer P, Broecker M, Zint A, Schatz H, Zumtobel V, Derwahl M (1998) Thyroid nodules in recurrent multinodular goiters are predominantly polyclonal. J Endocrinol Invest 21:380–385
166. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ (1992) Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. Surgery 112:1139–1146
167. Haymart MR, Cayo M, Chen H (2009) Papillary thyroid microcarcinomas: big decisions for a small tumor. Ann Surg Oncol 16:3132–139
168. He H, Jazdzewski K, Li W, Liyanarachchi S, Nagy R, Volinia S, Calin GA, Liu CG, Franssila K, Suster S, Kloos RT, Croce CM, de la Chapelle A (2005) The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. PNAS 102:19075–19080
169. Hegedüs L, Perrild H, Poulsen LR, Andersen JR, Holm B, Schnohr P, Jensen G, Hansen JM (1983) The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 56:260–263
170. Hegedüs L, Karstrup S, Rasmussen N (1986) Evidence of cyclic alterations of thyroid size during the menstrual cycle in healthy women. Am J Obstet Gynecol 155:142–145
171. Hegerova L, Griebeler ML, Reynolds JP, Henry MR, Gharib H (2013) Metastasis to the Thyroid Gland: Report of a Large Series From the Mayo Clinic. Am J Clin Oncol (Epub ahead of print)
172. Hermann M, Tonninger K, Kober F, Furtlehner EM, Schultheis A, Neuhold N (2010) Minimal-invasives follikuläres Schilddrüsenkarzinom. Chirurg 81:627–635
173. Hillman N, Hardisson D, Herranz L, Martinez Olmos MA, Hernandez BJA, Nistal M, Pallardo LF (1997) Hürthle cell tumors. Ann Med Interne 148:434–439
174. Hirokawa M, Carney JA (2000) Cell membrane and cytoplasmic staining for MIB-1 in hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland. Am J Surg Pathol 24:575–578

175. Hofman V, Lassalle S, Bonnetaud C, Butori C, Loubatier C, Ilie M, Bordone O, Brest P, Guevara N, Santini J, Franc B, Hofman P (2009) Thyroid tumours of uncertain malignant potential: frequency and diagnostic reproducibility. Virchows Arch 455:21–33
176. Holm R, Sobrinho-Simões M, Nesland JM, Sambade C, Johannessen JV (1987) Medullary thyroid carcinoma with thyroglobulin immunoreactivity. A special entity? Lab Invest 57:258–268
177. Huang CC, Hsueh C, Liu FH, Chao TC, Lin JD (2011) Diagnostic and therapeutic strategies for minimally and widely invasive follicular thyroid carcinomas. Surg Oncol 20:1–6
178. Hunt JL, Baloch ZW, Barnes L, Swalsky PA, Trusky CL, Sesatomi E, Finkelstein S, LiVolsi VA (2002) Loss of heterozygosity mutations of tumor suppressor genes in cytologically atypical areas in chronic lymphocytic thyroiditis. Endocr Pathol 13:321–330
179. Hunt J (2005) Understanding the genotype of follicular thyroid tumors. Endocr Pathol 16:311–321
180. Huss LJ, Mendelsohn G (1990) Medullary carcinoma of the thyroid gland: an encapsulated variant resembling the hyalinizing trabecular (paraganglioma-like) adenoma of thyroid. Mod Pathol 3:581–585
181. Hussong JW, Perkins SL, Schnitzer B, Hargreaves H, Frizzera G (1999) Extramedullary plasmacytoma. A form of marginal zone cell lymphoma? Am J Clin Pathol 111:111–116
182. Ikeda T, Satoh M, Azuma K, Sawada N, Mori M (1998) Medullary thyroid carcinoma with a paraganglioma-like pattern and melanin production: a case report with ultrastructural and immunohistochemical studies. Arch Pathol Lab Med 122:555–558
183. Isaacson PG (1997) Lymphoma of the thyroid gland. Curr Top Pathol 91:1–14
184. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A (2005) Ultrasonographically and anatomopathologically detectable node metastases in the lateral compartment as indicators of worse relapse-free survival in patients with papillary thyroid carcinoma. World J Surg 29:917–920
185. Ito Y, Miyauchi A (2007) A therapeutic strategy for incidentally detected papillary microcarcinoma of the thyroid. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 3:240–248
186. Iwasaki H, Matsumoto A, Ito K, Kure Y, Suzuki A, Sugino K, Ozaki O, Noh J (1990) Prediction of distant metastasis in follicular adenocarcinoma of the thyroid. World J Surg 14:425–429
187. Iyer NG, Morris LG, Tuttle RM, Shaha AR, Ganly I (2011) Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. Cancer 117:4439–4446
188. Iyer S, Bahn R (2012) Immunopathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of the TSH receptor. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 26:281–289
189. Janzer RC, Weber E, Hedinger C (1979) The relation between solid cell nests and C cells of the thyroid gland: an immunohistochemical and morphometric investigation. Cell Tissue Res 197:295–312
190. Jereczek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, Gibelli B, Tradati N, Orecchia R (2004) Radiotherapy-induced thyroid disorders. Cancer Treat Rev 30:369–384
191. Jochum W, Padberg BC, Schröder S (1994) Lymphoepitheliales Karzinom der Schilddrüse. Pathologe 15:361–365
192. Jones JD, Pittman DL, Sanders LR (1985) Necrosis of thyroid nodules after fine needle aspiration. Acta Cytol 29:29–32
193. Kahaly G, Dralle H, Mann K, Reiners C (2011) Autoimmunthyreopathien. In: Brabant G, Karges W (Kapitelkoordinatoren) Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Thieme, Stuttgart, Sonderauszugsausgabe Schilddrüsenerkrankungen, S 12–22
194. Karger S, Weidinger C, Krause K, Sheu SY, Aigner T, Gimm O, Schmid KW, Dralle H, Führer D (2009) FOXO3a: a novel player in thyroid carcinogenesis? Endocr Relat Cancer 16:189–199
195. Karges W (2005) Klinische und molekulare Genetik des Schilddrüsenkarzinoms. Onkologe 11:20–28
196. Karges W (2010) Kalzitoninbestimmung zur Frühdiagnose des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Chirurg 81:620–626
197. Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N, Weinhäusel A, Vierhapper H, Haas OA, Niederle B (1998) C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum calcitonin. Am J Surg Pathol 22:722–728
198. Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N, Weinhäusel A, Haas OA, Vierhapper H, Niederle B (2001) Sporadic versus familial medullary thyroid microcarcinoma: a histopathologic study of 50 consecutive patients. Am J Surg Pathol 25:1245–1251
199. Katoh R, Jasani B, Williams ED (1989) Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid. A report of three cases with immunohistochemical and ultrastructural studies. Histopathology 15:211–224
200. Kawahara E, Nakanishi I, Terahata S, Ikegaki S (1988) Leiomyosarcoma of the thyroid gland. A case report with a comparative study of five cases of anaplastic carcinoma. Cancer 62:2558–2563
201. Kim WG, Gong G, Kim EY, Kim TY, Hong SJ, Kim WB, Shong YK (2010) Concurrent occurrence of medullary thyroid carcinoma and papillary thyroid carcinoma in the same thyroid should be considered as coincidental. Clin Endocrinol (Oxf) 72:256–263

202. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA (2003) High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. Cancer Res 63:1454–1457
203. Kimura N, Nakazato Y, Nagura H, Sasano N (1990) Expression of intermediate filaments in neuroendocrine tumors. Arch Pathol Lab Med 114:506–510
204. Kodama T, Fujino M, Endo Y, Obara T, Fujimoto Y, Oda T, Wada T (1980) Identification of carcinoembryonic antigen in the C-cell of the normal thyroid. Cancer 45:98–101
205. Komminoth P (1997) The RET proto-oncogene in medullary and papillary thyroid carcinoma. Molecular features, pathophysiology and clinical implications. Virchows Arch 431:1–9
206. Komorowski RA, Hanson GA (1988) Occult thyroid pathology in the young adult: an autopsy study of 138 patients without clinical thyroid disease. Hum Pathol 19:689–696
207. Koperek O, Scheuba C, Puri C, Birner P, Haslinger C, Rettig W, Niederle B, Kaserer K, Garin Chesa P (2007) Molecular characterization of the desmoplastic tumor stroma in medullary thyroid carcinoma. Int J Oncol 31:59–67
208. Koperek O, Scheuba C, Cherenko M, Neuhold N, De Micco C, Schmid KW, Niederle B, Kaserer K (2008) Desmoplasia in medullary thyroid carcinoma: a reliable indicator of metastatic potential. Histopathology 52:623–630
209. Koperek O, Prinz A, Scheuba C, Niederle B, Kaserer K (2009) Tenascin C in medullary thyroid microcarcinoma and C-cell hyperplasia. Virchows Arch 455:43–48
210. Koperek O, Asari R, Niederle B, Kaserer K (2011) Desmoplastic stromal reaction in papillary thyroid microcarcinoma. Histopathology 58:919–924
211. Koperek O, Bergner O, Pichlhöfer B, Oberndorfer F, Hainfellner JA, Kaserer K, Horvat R, Harris AL, Niederle B, Birner P (2011) Expression of hypoxia-associated proteins in sporadic medullary thyroid cancer is associated with desmoplastic stroma reaction and lymph node metastasis and may indicate somatic mutations in the VHL gene. J Pathol 225:63–72
212. Kovacs GL, Gonda G, Vadasz G, Ludmany E, Uhrin K, Gorombey Z, Kovacs L, Hubina E, Bodo M, Goth MI, Szabolcs I (2005) Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in autopsy series conducted in areas of different iodine intake. Thyroid 15:152–157
213. Krause K, Führer D (2008) Molekulare Mechanismen der Schilddrüsentumorgenese. Nuklearmediziner 31:209–215
214. Krisch K, Krisch I, Horvat G, Neuhold N, Ulrich W (1985) The value of immunohistochemistry in medullary thyroid carcinoma: a systematic study of 30 cases. Histopathology 9:1077–1089
215. Krohn K, Führer D, Holzapfel HP, Paschke R (1998) Clonal origin of toxic thyroid nodules with constitutively activating thyrotropin receptor mutations. J Clin Endocrinol Metab 83:130–134
216. Krohn K, Paschke R (2002) Somatic mutations in thyroid nodular disease. Mol Genet Metab 75:202–208
217. Krohn K, Führer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S, Paschke R (2005) Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. Endocr Rev 26:504–524
218. Krohn K, Maier J, Paschke R (2007) Mechanisms of disease: Hydrogen peroxide, DNA damage and mutagenesis in the development of thyroid tumors. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 3:713–720
219. Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, Chen CJ, Mueller E, Spiegelman BM, Fletcher JA (2000) PAX8-PPARgamma1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma. Science 289:1357–1360
220. Kunavisarut T, Kak I, Macmillan C, Ralhan R, Walfish PG (2012) Immunohistochemical analysis based Ep-ICD subcellular localization index (ESLI) is a novel marker for metastatic papillary thyroid microcarcinoma. BMC Cancer 12:523
221. Kusada N, Hara Y, Kobayashi S, Weihua T, Nakamura Y, Kakudo K, Yuasa H (2005) A case of aggressive carcinoma showing thymus-like differentiation with distant metastases. Thyroid 15:1383–1388
222. Lam KY, Lo CY, Liu MC (2001) Primary squamous cell carcinoma of the thyroid gland: an entity with aggressive clinical behaviour and distinctive cytokeratin expression profiles. Histopathology 39:279–286
223. Lam AK, Lo CY (2006) Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: a 35-year comparative study at a single institution. Ann Surg Oncol 13:176–181
224. Landon G, Ordóñez NG (1985) Clear cell variant of medullary carcinoma of the thyroid. Hum Pathol 16:844–847
225. Lang W, Choritz H, Hundeshagen H (1986) Risk factors in follicular thyroid carcinomas. A retrospective follow-up study covering a 14-year period with emphasis on morphological findings. Am J Surg Pathol 10:246–255
226. Lang W, Borrusch H, Bauer L (1988) Occult carcinomas of the thyroid. Evaluation of 1,020 sequential autopsies. Am J Clin Pathol 90:72–76
227. Lazarus JH (1998) The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. Thyroid 8:909–913
228. Lee SL (2010) Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. J Natl Compr Canc Netw 8:1277–1286
229. Leenhardt L, Grosclaude P (2011) Épidémiologie des cancers thyroïdiens dans le monde. Ann Endocrinol 72:136–148

230. Lecuit M, Caumes E, Bricaire F, Gatineau M, Ménégaux F, Gentilini M (1995) Acute suppurative Salmonella enteritidis thyroiditis associated with thyrotoxicosis in a patient infected with the human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 20:196
231. Lemoine NR, Mayall ES, Wyllie FS, Williams ED, Goyns M, Stringer B, Wynford-Thomas D (1989) High frequency of ras oncogene activation in all stages of human thyroid tumorigenesis. Oncogene 4:159–164
232. Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z, Bose S, Call KM, Tsou HC, Peacocke M, Eng C, Parsons R (1997) Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. Nat Genet 16:64–67
233. Lim DJ, Baek KH, Lee YS, Park WC, Kim MK, Kang MI, Jeon HM, Lee JM, Yun-Cha B, Lee KW, Son HY, Kang SK (2007) Clinical, histopathological, and molecular characteristics of papillary thyroid microcarcinoma. Thyroid 17:883–888
234. Lin JD, Hsueh C, Huang BY (2011) Papillary thyroid carcinoma with different histological patterns. Chang Gung Med J 34:23–34
235. Lin KD, Lin JD, Huang MJ, Huang HS, Jeng LB, Chao TC, Ho YS (1997) Clinical presentations and predictive variables of thyroid microcarcinoma with distant metastasis. Int Surg 82:378–381
236. Liu J, Singh B, Tallini G, Carlson DL, Katabi N, Shaha A, Tuttle RM, Ghossein RA (2006) Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. Cancer 107:1255–1264
237. Liu H, Singla A, Ao M, Gill RK, Venkatasubramanian J, Rao MC, Alrefai WA, Dudeja PK (2011) Calcitonin receptor-mediated CFTR activation in human intestinal epithelial cells. J Cell Mol Med 15:2697–2705
237a. Liu X, Bishop J, Shan Y, Pai S, Liu D, Murugan AK, Sun H, El-Naggar AK, Xing M (2013) Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. Endocr Relat Cancer 20:603–610
238. LiVolsi VA, Merino MJ (1978) Squamous cells in the human thyroid gland. Am J Surg Pathol 2:133–140
239. LiVolsi VA (1990) Surgical Pathology of the Thyroid. Major Problems in Pathology Bd. 22. W.B. Saunders, Philadelphia
240. LiVolsi VA (1993) Current concepts in follicular tumors of the thyroid. Monogr Pathol 35:118–137
241. LiVolsi VA (2011) Papillary thyroid carcinoma: an update. Mod Pathol 24(2):1–9
242. LiVolsi VA, Abrosimov AA, Bogdanova T, Fadda G, Hunt JL, Ito M, Rosai J, Thomas GA, Williams ED (2011) The Chernobyl thyroid cancer experience: pathology. Clin Oncol (R Coll Radiol) 23:261–267
243. LiVolsi VA, Baloch ZW (2011) Follicular-patterned tumors of the thyroid: the battle of benign vs. malignant vs. so-called uncertain. Endocr Pathol 22:184–189
244. Ljungberg O, Ericsson UB, Bondeson L, Thorell J (1983) A compound follicular-parafollicular cell carcinoma of the thyroid: a new tumor entity? Cancer 52:1053–1061
245. Ljungberg O (1992) Biopsy pathology of the thyroid and parathyroid. Chapman & Hall, London, S 73–76
246. Lloyd RV, Sisson JC, Marangos PJ (1983) Calcitonin, carcinoembryonic antigen and neuron-specific enolase in medullary thyroid carcinoma. Cancer 51:2234–2239
247. Lloyd RV (1995) RET proto-oncogene mutations and rearrangements in endocrine diseases. Am J Pathol 147:1539–1544
248. Lloyd RV, Douglas BR, Young WF (2002) Thyroid Gland. In: Endocrine Diseases. Atlas of Nontumor Pathology AFIP, First Series, Fascicle, Bd. 1., S 91–169
249. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E (2011) Papillary thyroid carcinoma variants. Head Neck Pathol 5:51–56
250. Lo CY, Lam KY, Wan KY (1999) Anaplastic carcinoma of the thyroid. Am J Surg 177:337–339
251. Lombardi CP, Bellantone R, De Crea C, Paladino NC, Fadda G, Salvatori M, Raffaelli M (2010) Papillary thyroid microcarcinoma: extrathyroidal extension, lymph node metastases, and risk factors for recurrence in a high prevalence of goiter area. World J Surg 34:1214–1221
252. Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, Schultz P, Gaztambide S, Ordoñez NG, Sherman SI (2003) Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. Cancer 97:1186–1194
253. Lorenz K, Gimm O, Holzhausen HJ, Kittel S, Ukkat J, Thanh PN, Brauckhoff M, Dralle H (2007) Riedel's thyroiditis: impact and strategy of a challenging surgery. Langenbecks Arch Surg 392:405–412
254. Lueblinghoff J, Eszlinger M, Jaeschke H, Mueller S, Bircan R, Gozu H, Sancak S, Akalin S, Paschke R (2011) Shared sporadic and somatic thyrotropin receptor mutations display more active in vitro activities than familial thyrotropin receptor mutations. Thyroid 21:221–229
255. Lugli A, Terracciano LM, Oberholzer M, Bubendorf L, Tornillo L (2004) Macrofollicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: a histologic, cytologic, and immunohistochemical study of 3 cases and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 128:54–58
256. Maceri DR, Babyak J, Ossakow SJ (1986) Lateral neck mass. Sole presenting sign of metastatic thyroid cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 112:47–49
257. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roeher HD, Wahl RA, Lamesch P, Raue F, Conte-Devolx B, Dralle H (2003) European Multiple Endocrine Neoplasia (EUROMEN) Study Group. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. N Engl J Med 349:1517–1525
258. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H (2005) The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. Cancer 103:2269–2273
259. Machens A, Dralle H (2006) Multiple endocrine neoplasia type 2 and the RET protooncogene: from bedside to bench to bedside. Mol Cell Endocrinol 247:34–40

260. Magnata Filho LA, Bordallo MA, Pessoa CH, Corbo R, Bulzico DA, Dias FL, Machado AL, Soares AB, Ferman S (2010) Thyroid spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE): case report and review. Arq Bras Endocrinol Metabol 54:657–662
261. Magro G, Grasso S (2000) Sustentacular cells in sporadic paraganglioma-like medullary thyroid carcinoma: Report of a case with diagnostic and histogenetic considerations. Pathol Res Pract 196:55–59
262. Manson CM, Cross P, De Sousa B (1992) Post-operative necrotizing granulomas of the thyroid. Histopathology 21:392–393
263. Marcus JN, Dise CA, LiVolsi VA (1982) Melanin production in a medullary thyroid carcinoma. Cancer 49:2518–2526
264. Martin JM, Randhawa G, Temple WJ (1986) Cervical thymoma. Arch Pathol Lab Med 110:354–357
265. Martinez F, Filipowicz E, Hudnall SD (2002) Plasma cell granuloma of the thyroid. Arch Pathol Lab Med 126:595–598
266. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE (2001) The effects of amiodarone on the thyroid. Endocr Rev 22:240–254
267. Martino F, Avila LF, Encinas JL, Luis AL, Olivares P, Lassaletta L, Nistal M, Tovar JA (2006) Teratomas of the neck and mediastinum in children. Pediatr Surg Int 22:627–634
268. Martins T, Carrilho F, Gomes L, Mesquita C, Martins MJ, Carvalheiro M (2006) Malignant teratoma of the thyroid: case report. Thyroid 16:1311–1313
269. Matias-Guiu X, Caixas A, Costa I, Cabezas R, Prat J (1994) Compound medullary-papillary carcinoma of the thyroid: true mixed versus collision tumour [corrected]. Histopathology 25:183–185
270. Matias-Guiu X, Machin P, Pons C, Lagarda E, De Leiva A, Prat J (1998) Sustentacular cells occur frequently in the familial form of medullary thyroid carcinoma. J Pathol 184:420–423
271. Máximo V, Sobrinho-Simões M (2000) Hurthle cell tumours of the thyroid. A review with emphasis on mitochondrial abnormalities with clinical relevance. Virchows Arch 437:107–115
272. Máximo V, Botelho T, Capela J, Soares P, Lima J, Taveira A, Amaro T, Barbosa AP, Preto A, Harach HR, Williams D, Sobrinho-Simões M (2005) Somatic and germline mutation in GRIM-19, a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich (Hurthle cell) tumours of the thyroid. Br J Cancer 92:1892–1898
273. Máximo V, Soares P, Sobrinho Simoes M (2009) Mitochondria and cancer. Virchows Arch 454:481–495
274. Máximo V, Lima J, Prazeres H, Soares P, Sobrinho-Simões M (2012) The biology and the genetics of Hurthle cell tumors of the thyroid. Endocr Relat Cancer 19:131–147
275. McCluggage WG, Sloan JM (1996) Hyalinizing trabecular carcinoma of thyroid gland. Histopathology 28:357–362
276. McLachlan SM, Prummel MF, Rapoport B (1994) Cell-mediated or humoral immunity in Graves' ophthalmopathy? Profiles of T-cell cytokines amplified by polymerase chain reaction from orbital tissue. J Clin Endocrinol Metab 78:1070–1074
277. McLachlan SM, Rapoport B (2013) Thyrotropin-blocking autoantibodies and thyroid-stimulating autoantibodies: potential mechanisms involved in the pendulum swinging from hypothyroidism to hyperthyroidism or vice versa. Thyroid 23:14–24
278. McNicol AM, Lewis (1996) The thyroid gland. In: Lewis (Hrsg) The endocrine system. Systemic pathology, Bd. 12. Churchill Livingstone, New York, S 131–185
279. Mendelsohn G (1984) Signet-cell-simulating microfollicular adenoma of the thyroid. Am J Surg Pathol 8:705–708
280. Menon MP, Khan A (2009) Micro-RNAs in thyroid neoplasms: molecular, diagnostic and therapeutic implications. J Clin Pathol 62:978–985
281. Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C, Formisano D, Renna L, Piana S, Gardini G, Valcavi R, Barbieri V (2009) Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients. Thyroid 19:707–716
282. Mete OASL (2011) Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. Mod Pathol 24:1545–1552
283. Michalek K, Morshed SA, Latif R, Davies TF (2009) TSH receptor autoantibodies. Autoimmun Rev 9:113–116
284. Mills SEAMS Jr (1986) Congenital occult papillary carcinoma of the thyroid gland. Hum Pathol 17:1179–1181
285. Mizukami Y, Nonomura A, Michigishi T, Noguchi M, Hashimoto T, Nakamura S, Ishizaki T (1994) Solid cell nests of the thyroid. A histologic and immunohistochemical study. Am J Clin Pathol 101:186–191
286. Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, Nakamura S, Noguchi M, Takazakura E (1995) Histological features of the thyroid gland in a patient with lithium induced thyrotoxicosis. J Clin Pathol 48:582–584
287. Molberg K, Albores-Saavedra J (1994) Hyalinizing trabecular carcinoma of the thyroid gland. Hum Pathol 25:192–197
288. Motamed M, McGlashan JA (2004) Thyroglossal duct carcinoma. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 12:106–109
289. Montone KT, Baloch ZW, LiVolsi VA (2008) The thyroid Hürthle (oncocytic) cell and its associated pathologic conditions: a surgical pathology and cytopathology review. Arch Pathol Lab Med 132:1241–1250

290. Moreno A, Rodriguez JM, Sola J, Soria T, Parrilla P (1996) Encapsulated papillary neoplasm of the thyroid: retrospective clinicopathological study with long term follow up. Eur J Surg 162:177–180
290a. Murugan AK, Xing M (2011) Anaplastic thyroid cancers harbor novel oncogenic mutations of the ALK gene. Cancer Res 71:4403-4411
291. Musholt PB, Musholt TJ, Morgenstern SC, Worm K, Sheu SY, Schmid KW (2008) Follicular histotypes of oncocytic thyroid carcinomas do not carry mutations of the BRAF hot-spot. World J Surg 32:722–728
292. Musholt TJ, Musholt PB, Khaladj N, Schulz D, Scheumann GF, Klempnauer J (2000) Prognostic significance of RET and NTRK1 rearrangements in sporadic papillary thyroid carcinoma. Surgery 128:984–993
293. Musholt TJ, Musholt PB, Petrich T, Oetting G, Knapp WH, Klempnauer J (2000) Familial papillary thyroid carcinoma: genetics, criteria for diagno-sis, clinical features, and surgical treatment. World J Surg 24:1409–1417
294. Musholt TJ, Brehm C, Hanack J, von Wasielewski R, Musholt PB (2006) Identification of differentially expressed genes in papillary thyroid carcinomas with and without rearrangements of the tyrosine kinase receptors RET and/or NTRK1. J Surg Res 131:15–25
295. Musholt TJ, Clerici T, Dralle H, Frilling A, Goretzki PE, Hermann MM, Kussmann J, Lorenz K, Nies C, Schabram J, Schabram P, Scheuba C, Simon D, Steinmüller T, Trupka AW, Wahl RA, Zielke A, Bockisch A, Karges W, Luster M, Schmid KW, Interdisciplinary Task Force Guidelines of the German Association of Endocrine Surgeons (2011) German Association of Endocrine Surgeons practice guidelines for the surgical treatment of benign thyroid disease. Langenbecks Arch Surg 396:639–649
296. Nadig J, Weber E, Hedinger C (1978) C-cell in vestiges of the ultimobranchial body in human thyroid glands. Virchows Arch B Cell Pathol 27:189–191
297. Nakachi K, Hayashi T, Hamatani K, Eguchi H, Kusunoki Y (2008) Sixty years of follow-up of Hiroshima and Nagasaki survivors: current progress in molecular epidemiology studies. Mutat Res 659:109–117
297a. Nakazawa T, Cameselle-Teijeiro J, Vinagre J, Soares P, Rousseau E, Eloy C, Sobrinho-Simões M (2014) C-cell-derived calcitonin-free neuroendocrine carcinoma of the thyroid: the diagnostic importance of CGRP immunoreactivity. Int J Surg Pathol 22:530–535
298. Nesland JM, Sobrinho-Simões MA, Holm R, Sambade MC, Johannessen JV (1985) Hürthle-cell lesions of the thyroid: a combined study using transmission electron microscopy, scanning electron microscopy, and immunocytochemistry. Ultrastruct Pathol 8:269–290
299. Neuhold N, Kaiser H, Kaserer K (2001) Latent carcinoma of the thyroid in Austria: a systematic autopsy study. Endocr Pathol 12:23–31
300. Neuhold N, Schultheis A, Hermann M, Krotla G, Koperek O, Birner P (2011) Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid – further evidence of a very low malignant potential: a retrospective clinicopathological study with up to 30 years of follow-up. Ann Surg Oncol 18:3430–3436
301. Niemeier LA, Kuffner Akatsu H, Song C, Carty SE, Hodak SP, Yip L, Ferris RL, Tseng GC, Seethala RR, Lebeau SO, Stang MT, Coyne C, Johnson JT, Stewart AF, Nikiforov YE (2012) A combined molecular-pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma. Cancer 118:2069–2077
302. Nikiforov YE, Erickson LA, Nikiforova MN, Caudill CM, Lloyd RV (2001) Solid variant of papillary thyroid carcinoma: incidence, clinical-pathologic characteristics, molecular analysis, and biologic behavior. Am J Surg Pathol 25:1478–1484
303. Nikiforov YE (2002) RET/PTC rearrangement in thyroid tumors. Endocr Pathol 13:3–16
304. Nikiforov YE (2011) Molecular analysis of thyroid tumors. Mod Pathol 2:34–43
305. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, Zhu Z, Giannini R, Salvatore G, Fusco A, Santoro M, Fagin JA, Nikiforov YE (2003) BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 88:5399–5404
306. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW 2nd, Tallini G, Kroll TG, Nikiforov YE (2003) RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 88:2318–2326
307. Nikiforova MN, Nikiforov YE (2008) Molecular genetics of thyroid cancer: implications for diagnosis, treatment and prognosis. Expert Rev Mol Diagn 8:83–95
308. Ning S, Song X, Xiang L, Chen Y, Cheng Y, Chen H (2011) Malignant solitary fibrous tumor of the thyroid gland: report of a case and review of the literature. Diagn Cytopathol 39:694–699
309. Nosé V (2011) Familial thyroid cancer: a review. Mod Pathol 24 Suppl 2:19–33
310. O'Neill CJ, Vaughan L, Learoyd DL, Sidhu SB, Delbridge LW, Sywak MS (2011) Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion. Eur J Surg Oncol 37:181–185
311. Ottino A, Pianzola HM, Castelletto RH (1989) Occult papillary thyroid carcinoma at autopsy in La Plata, Argentina. Cancer 64:547–551
312. Ozaki O, Ito K, Mimura T, Sugino K, Hosoda Y (1996) Papillary carcinoma of the thyroid. Tall-cell variant with extensive lymphocyte infiltration. Am J Surg Pathol 20:695–698

313. Ozdemir D, Dagdelen S, Erbas T (2010) Endocrine involvement in systemic amyloidosis. Endocr Pract 16:1056–1063
314. Ozkara SK, Gürbüz Y, Müezzinoğlu B, Yumbal Z (2002) Encapsulated cystic papillary variant of medullary carcinoma of thyroid gland. Endocr Pathol 13:167–171
315. Pallante P, Visone R, Ferracin M, Ferraro A, Berlingieri MT, Troncone G, Chiappetta G, Liu CG, Santoro M, Negrini M, Croce CM, Fusco A (2006) MicroRNA deregulation in human thyroid papillary carcinomas. Endocr Relat Cancer 13:497–508
316. Pallante P, Visone R, Croce CM, Fusco A (2010) Deregulation of microRNA expression in follicular-cell-derived human thyroid carcinomas. Endocr Relat Cancer 17:91–104
317. Palos-Paz F, Perez-Guerra O, Cameselle-Teijeiro J, Rueda-Chimeno C, Barreiro-Morandeira F, Lado-Abeal J (2008) Galician Group for the Study of Toxic Multinodular Goitre, Araujo Vilar D, Argueso R, Barca O, Botana M, Cabezas-Agrícola JM, Catalina P, Dominguez Gerpe L, Fernandez T, Mato A, Nuño A, Penin M, Victoria B. Prevalence of mutations in TSHR, GNAS, PRKAR1A and RAS genes in a large series of toxic thyroid adenomas from Galicia, an iodine-deficient area in NW Spain. Eur J Endocrinol 159:623–631
318. Papi G, Corrado S, Cesinaro AM, Novelli L, Smerieri A, Carapezzi C (2002) Riedel's thyroiditis: clinical, pathological and imaging features. Int J Clin Pract 56:65–67
319. Papi G, LiVolsi V (2004) Current concepts on Riedel Thyreoiditis. Am J Clin Pathol 121:50–S63
320. Papi G, Corrado S, Uberti ED, Roti E (2007) Solitary fibrous tumor of the thyroid gland. Thyroid 17:119–126
321. Papotti M, Negro F, Carney JA, Bussolati G, Lloyd RV (1997) Mixed medullary-follicular carcinoma of the thyroid. A morphological, immunohistochemical and in situ hybridization analysis of 11 cases. Virchows Arch 430:397–405
322. Papotti M, Riella P, Montemurro F, Pietribiasi F, Bussolati G (1997) Immunophenotypic heterogeneity of hyalinizing trabecular tumours of the thyroid. Histopathology 31:525–533
323. Papotti M, Manazza AD, Chiarle R, Bussolati G (2004) Confocal microscope analysis and tridimensional reconstruction of papillary thyroid carcinoma nuclei. Virchows Arch 444:350–355
324. Papotti M, Arrondini M, Tavaglione V, Veltri A, Volante M (2008) Diagnostic controversies in vascular proliferations of the thyroid gland. Endocr Pathol 19:175–183
325. Park CS, Min JS (1989) Lateral neck mass as the initial manifestation of thyroid carcinoma. Head Neck 11:410–413
326. Paschke R, Ludgate M (1997) The thyrotropin receptor in thyroid diseases. N Engl J Med 337:1675–1681
327. Paschke R, Brabant G, Dralle H, Reiners C (2011) Struma diffusa und Knotenstruma. In: Brabant G, Karges W (Kapitelkoordinatoren) Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Thieme, Stuttgart, Sonderauszugsausgabe Schilddrüsenerkrankungen, S 22–28
328. Patten DK, Wani Z, Tolley N (2012) Solitary Langerhans histiocytosis of the thyroid gland: a case report and literature review. Head Neck Pathol 6:279–289
329. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A (2004) Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. J Clin Endocrinol Metab 89:3713–3720
330. Pellegriti G, Lumera G, Malandrino P, Latina A, Masucci R, Scollo C, Spadaro A, Sapuppo G, Regalbuto C, Pezzino V, Vigneri R (2013) Thyroid cancer in thyroglossal duct cysts requires a specific approach due to its unpredictable extension. J Clin Endocrinol Metab 98:458–465
331. Peretz A, Leiberman E, Kapelushnik J, Hershkovitz E (2004) Thyroglossal duct carcinoma in children: case presentation and review of the literature. Thyroid 14:777–785
332. Perry A, Molberg K, Albores-Saavedra J (1996) Physiologic versus neoplastic C-cell hyperplasia of the thyroid: separation of distinct histologic and biologic entities. Cancer 77:750–756
333. Piana S, Ragazzi M, Tallini G, de Biase D, Ciarrocchi A, Frasoldati A, Rosai J (2013) Papillary thyroid microcarcinoma with fatal outcome: evidence of tumor progression in lymph node metastases: report of 3 cases, with morphological and molecular analysis. Hum Pathol 44:556–565
334. Pichardo-Lowden A, Durvesh S, Douglas S, Todd W, Bruno M, Goldenberg D (2009) Anaplastic thyroid carcinoma in a young woman: a rare case of survival. Thyroid 19:775–779
335. Piehl S, Hoefig CS, Scanlan TS, Köhrle J (2011) Thyronamines – past, present, and future. Endocr Rev 32:64–80
336. Pilarsky R (2009) Cowden Syndrome: a critical review of the clinical literature. J Gent Counsel 18:13–27
337. Pilotti S, Collini P, Mariani L, Placucci M, Bongarzone I, Vigneri P, Cipriani S, Falcetta F, Miceli R, Pierotti MA, Rilke F (1997) Insular carcinoma: a distinct de novo entity among follicular carcinomas of the thyroid gland. Am J Surg Pathol 21:1466–1473
338. Ponder BAJ (2002) Multiple endocrine neoplasia type 2. In: Vogelstein B, Kinzler KW (Hrsg) The genetic basis of human cancer, 2. Aufl. McGraw-Hill, New York, S 501–513
339. Pritchyk K, Newkirk K, Garlich P, Deeb Z (2004) Tamoxifen therapy for Riedel's thyroiditis. Laryngoscope 114:1758–1760

340. Quadbeck B, Eckstein AK, Tews S, Walz M, Hoermann R, Mann K, Gieseler R (2002) Maturation of thyroidal dendritic cells in Graves' disease. Scand J Immunol 55:612–620
341. Rambaud JC, Jian R, Flourié B, Hautefeuille M, Salmeron M, Thuillier F, Ruskoné A, Florent C, Chaoui F, Bernier JJ (1988) Pathophysiological study of diarrhoea in a patient with medullary thyroid carcinoma. Evidence against a secretory mechanism and for the role of shortened colonic transit time. Gut 29:537–543
342. Ramp U, Pfitzer P, Gabbert HE (1995) Fine needle aspiration (FNA)-induced necrosis of tumours of the thyroid. Cytopathology 6:248–254
343. Raue F, Frank-Raue K (2009) Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management. Hormones (Athens) 8:23–28
344. Regensburg NI, Wiersinga WM, Berendschot TT, Potgieser P, Mourits MP (2011) Do subtypes of Graves' orbitopathy exist? Ophthalmol 118:191–196
345. Reid JD, Choi CH, Oldroyd NO (1987) Calcium oxalate crystals in the thyroid. Their identification, prevalence, origin, and possible significance. Am J Clin Pathol 87:443–454
346. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Draeger PM (2004) Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. Thyroid 14:926–932
347. Reiners C, Paschke R, Mann K (2011) Funktionelle Autonomie. In: Brabant G, Karges W (Kapitelkoordinatoren) Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Thieme, Stuttgart, Sonderauszugsausgabe Schilddrüsenerkrankungen, S 28–30
348. Reis-Filho JS, Preto A, Soares P, Ricardo S, Cameselle-Teijeiro J, Sobrinho-Simões (2003) p63 expression in solid cell nests of the thyroid: further evidence for a stem cell origin. Mod Pathol 16:43–48
348a. Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, Rivera M, Heguy A, Ladanyi M, Janakiraman M, Solit D, Knauf JA, Tuttle RM, Ghossein RA, Fagin JA (2009) Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. Cancer Res 69:4885–4893
349. Riedlinger WF, Lack EE, Robson CD, Rahbar R, Nose V (2005) Primary thyroid teratomas in children: a report of 11 cases with a propsal of criteria for their diagnosis. Am J Surg Pathol 29:700–706
350. Rigaud C, Peltier F, Bogomoletz WV (1985) Mucin producing microfollicular adenoma of the thyroid. J Clin Pathol 38:277–280
351. Rivera M, Tuttle RM, Patel S, Shaha A, Shah JP, Ghossein RA (2009) Encapsulated papillary thyroid carcinoma: a clinico-pathologic study of 106 cases with emphasis on its morphologic subtypes (histologic growth pattern). Thyroid 19:119–127
352. Rivera M, Ricarte-Filho J, Patel S, Tuttle M, Shaha A, Shah JP, Fagin JA, Ghossein RA (2010) Encapsulated thyroid tumors of follicular cell origin with high grade features (high mitotic rate/tumor necrosis): a clinicopathologic and molecular study. Hum Pathol 41:172–180
353. Rocha AS, Soares P, Machado JC, Máximo V, Fonseca E, Franssila K, Sobrinho-Simões M (2002) Mucoepidermiod carcinoma of the thyroid: a tumour histotype characterized by P-caherin neoexpression and marked abnormalities of the E-cadherin/catenins complex. Virchows Arch 440:498–504
354. Rodriguez I, Ayala E, Caballero C, De Miguel C, Matias-Guiu X, Cubilla AL, Rosai J (2001) Solitary fibrous tumor of the thyroid gland: report of seven cases. Am J Surg Pathol 25:1424–1428
355. Roka S, Kornek G, Schüller J, Ortmann E, Feichtinger J, Armbruster C (2004) Carcinoma showing thymic-like elements – a rare malignancy of the thyroid gland. Br J Surg 91:142–145
356. Rosai J, Saxén EA, Woolner L (1985) Undifferentiated and poorly differentiated carcinoma. Semin Diagn Pathol 2:123–136
357. Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA (1992) Tumors of the Thyroid Gland. Atlas of Tumor Pathology AFIP, Third Series, Bd. 5. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C
358. Rosai J, LiVolsi VA, Sobrinho-Simoes M, Williams ED (2003) Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: the Porto proposal. Int J Surg Pathol 11:249–251
359. Rosai J (2005) Handling of thyroid follicular patterned lesions. Endocr Pathol 16:279–283
360. Rothenberg HJ, Goellner JR, Carney JA (1999) Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland: recognition and characterization of its cytoplasmic yellow body. Am J Surg Pathol 23:118–125
361. Roti E, Rossi R, Trasforini G, Bertelli F, Ambrosio MR, Busutti L, Pearce EN, Braverman LE, Degli Uberti EC (2006) Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients. J Clin Endocrinol Metab 91:2171–2178
362. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE (2008) Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. Eur J Endocrinol 159:659–673
363. Rufini V, Salvatori M, Fadda G, Pinnarelli L, Castaldi P, Maussier ML, Galli G (2007) Thyroid carcinomas with a variable insular component: prognostic significance of histopathologic patterns. Cancer 110:1209–1217

364. Russo D, Arturi F, Schlumberger M, Caillou B, Monier R, Filetti S, Suárez HG (1995) Activating mutations of the TSH receptor in differentiated thyroid carcinomas. Oncogene 11:1907–1911
365. Ryska A, Vokurka J, Michal M, Ludvíková M (1997) Intrathyroidal lymphoepithelial cyst. A report of two cases not associated with Hashimoto's thyroiditis. Pathol Res Pract 193:777–781
366. Ryska A, Ludvíková M, Rydlová M, Cáp J, Zalud R (2006) Massive squamous metaplasia of the thyroid gland - report of three cases. Pathol Res Pract 202:99–106
367. Sadow PM, Hunt JL (2010) Mixed Medullary-follicular-derived carcinomas of the thyroid gland. Adv Anat Pathol 17:282–285
368. Saggiorato E, Rapa I, Garino F, Bussolati G, Orlandi F, Papotti M, Volante M (2007) Absence of RET gene point mutations in sporadic thyroid C-cell hyperplasia. J Mol Diagn 9:214–219
369. Sakamoto A, Kasai N, Sugano H (1983) Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinomas. Cancer 52:1849–1855
370. Salajegheh A, Petcu EB, Smith RA, Lam AK (2008) Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a diagnostic challenge for clinicians and pathologists. Postgrad Med J 84:78–82
371. Salvatore G, Chiappetta G, Nikiforov YE et al (2005) Molecular profile of hyalinizing trabecular tumours of the thyroid: high prevalence of RET/PTC rearrangements and absence of B-raf and N-ras point mutations. Eur J Cancer 41:816–821
372. Sambade C, Baldaque-Faria A, Cardoso-Oliveira M, Sobrinho-Simões M (1988) Follicular and papillary variants of medullary carcinoma of the thyroid. Pathol Res Pract 184:98–107
373. Sampson RJ, Key CR, Buncher CR, Iijima S (1971) Smallest forms of papillary carcinoma of the thyroid. A study of 141 microcarcinomas less than 0.1 cm in greatest dimension. Arch Pathol 91:334–339
374. Sampson RJ, Woolner LB, Bahn RC, Kurland LT (1974) Occult thyroid carcinoma in Olmsted County, Minnesota: prevalence at autopsy compared with that in Hiroshima and Nagasaki, Japan. Cancer 34:2072–2076
375. Santeusanio G, Schiaroli S, Ortenzi A, Mulè A, Perrone G, Fadda G (2008) Solitary fibrous tumour of thyroid: report of two cases with immunohistochemical features and literature review. Head Neck Pathol 2:231–235
376. Sargent R, LiVolsi V, Murphy J, Mantha G, Hunt JL (2006) BRAF mutation is unusual in chronic lymphocytic thyroiditis-associated papillary thyroid carcinomas and absent in non-neoplastic nuclear atypia of thyroiditis. Endocr Pathol 17:235–241
377. Satge D, Grob JC, Pusel J, Methlin G (1990) [Thyroid microcarcinoma with a fatal outcome and 34 other unusually aggressive cases reported in the literature]. Arch Anat Cytol Pathol 38:143–151
378. Scheuba C, Kaserer K, Weinhäusl A, Pandev R, Kaider A, Passler C, Prager G, Vierhapper H, Haas OA, Niederle B (1999) Is medullary thyroid cancer predictable? A prospective study of 86 patients with abnormal pentagastrin tests. Surgery 126:1089–1095
379. Scheuba C, Kaserer K, Kotzmann H, Bieglmayer C, Niederle B, Vierhapper H (2000) Prevalence of C-cell hyperplasia in patients with normal basal and pentagastrin-stimulated calcitonin. Thyroid 10:413–416
380. Scheuba C, Kaserer K, Kaczirek K, Asari R, Niederle B (2006) Desmoplastic stromal reaction in medullary thyroid cancer-an intraoperative "marker" for lymph node metastases. World J Surg 30:853–859
381. Schlumberger MJ (1998) Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med 338:297–306
382. Schmid KW, Hofstädter F (1984) Thymic inclusion in the thyroid gland of a premature birth of the 36th week of gestation. Acta Anat 120:65
383. Schmid KW, Fischer-Colbrie R, Hagn C, Jasani B, Williams ED, Winkler H (1987) Chromogranin A and B and secretogranin II in medullary carcinomas of the thyroid. Am J Surg Pathol 11:551–556
384. Schmid KW, Tötsch M, Hittmair A, Feichtinger H, Ladurner D, Hofstädter F (1989) Frequency of medullary thyroid carcinoma in an endemic goiter area. Mod Pathol 2:90–93
385. Schmid KW, Hittmair A, Ofner C, Tötsch M, Ladurner D (1991) Metastatic tumors in fine needle aspiration biopsy of the thyroid. Acta Cytol 35:722–724
386. Schmid KW, Kirchmair R, Ladurner D, Fischer-Colbrie R, Böcker W (1992) Immunohistochemical comparison of chromogranins A and B and secretogranin II with calcitonin and calcitonin gene-related peptide expression in normal, hyperplastic and neoplastic C-cells of the human thyroid. Histopathology 21:225–232
387. Schmid KW (1993) Subacute granulomatous (deQuervain´s) thyroiditis. Am Soc Clin Pathol, Check Sample Continuing Education Program AP 93-7: 1–4
388. Schmid KW, Böcker W (1993) Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Immunhistochemische Marker in Histopatholgie und Forschung. Zentralbl Pathol 139:115–129
389. Schmid KW, Morgan JM, Baumert M, Fischer-Colbrie R, Böcker W, Jasani B (1995) Calcitonin and calcitonin gene-related peptide mRNA detection in a population of hyperplastic parathyroid cells also expressing chromogranin B. Lab Invest 73:90–95
390. Schmid KW, Tötsch M, Öfner D, Böcker W, Ladurner D (1997) Minimally invasive follicular thyroid carcinoma: a clinico-pathological study. Curr Top Pathol 91:37–43
391. Schmid KW, Ensinger C (1998) Atypical" medullary thyroid carcinoma with little or no calcitonin expression. Virchows Arch 433:209–215
392. Schmid KW, Sheu SY, Görges R, Ensinger C, Tötsch M (2003) Tumoren der Schilddrüse. Pathologe 24:357–372

393. Schmid KWWC (2003) Die missglückte Klassifikation. Pathologe 24:338
394. Schmid KW, Farid NR (2006) How to define follicular thyroid carcinoma? Virchows Arch 448:385–393
395. Schmid KW (2010) Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen. Onkologe 16:644–656
396. Schmid KW, Ting S, Sheu SY (2010) Familiäre Karzinome der Schilddrüse. Pathologe 31:485–488
397. Schmitz KJ, Baumgaertel MW, Schmidt C, Sheu SY, Betzler M, Schmid KW (2008) Wegener's granulomatosis in the thyroid mimicking a tumour. Virchows Arch 452:571–574
398. Schröder S, Böcker W, Dralle H, Kortmann KB, Stern C (1984) The encapsulated papillary carcinoma of the thyroid. A morphologic subtype of the papillary thyroid carcinoma. Cancer 54:90–93
399. Schröder S, Böcker W, Hüsselmann H, Dralle H (1984) Adenolipoma (thyrolipoma) of the thyroid gland report of two cases and review of literature. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 404:99–103
400. Schröder S, Hüsselmann H, Böcker W (1984) Lipid-rich cell adenoma of the thyroid gland. Report of a peculiar thyroid tumour. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 404:105–108
401. Schröder S, Klöppel G (1987) Carcinoembryonic antigen and nonspecific cross-reacting antigen in thyroid cancer. An immunocytochemical study using polyclonal and monoclonal antibodies. Am J Surg Pathol 11:100–108
402. Schröder S, Böcker W, Baisch H, Bürk CG, Arps H, Meiners I, Kastendieck H, Heitz PU, Klöppel G (1988) Prognostic factors in medullary thyroid carcinomas. Survival in relation to age, sex, stage, histology, immunocytochemistry, and DNA content. Cancer 61:806–816
403. Schwertheim S, Sheu SY, Worm K, Grabellus F, Schmid KW (2009) Analysis of deregulated miRNAs is helpful to distinguish poorly differentiated thyroid carcinoma from papillary thyroid carcinoma. Hormone and Metabolic Research 41:475–481
404. Serra SASL (2008) Controversies in thyroid pathology: the diagnosis of follicular neoplasms. Endocr Pathol 19:156–165
405. Shahi N, Abdelhamid MF, Jindall M, Awad RW (2010) Riedel's thyroiditis masquerading as anaplastic thyroid carcinoma: a case report. J Med Case Rep 4:15
406. Sheu SY, Schmid KW (2003) Entzündliche Schilddrüsenerkrankungen. Epidemiologie, Klinik und Morphologie. Pathologe 24:339–347
407. Sheu SY, Görges R, Schmid KW (2003) Hyperplasien der Schilddrüse. Pathologe 24:348–356
408. Sheu SY, Wenzel RR, Kersting C, Merten R, Otterbach F, Schmid KW (2004) Erdheim-Chester disease: case report with multisystemic manifestations including testes, thyroid, and lymph nodes, and a review of literature. J Clin Pathol 57:1225–1228
409. Sheu SY, Frilling A, Betzler M, Peitsch W, Schmid KW (2005) Der intraoperative Gefrierschnitt von Schilddrüsenknoten. lndikation - Verlässlichkeit - Grenzen. Viszeralchirurgie 40:174–179
410. Sheu SY, Levin S, Schmid KW (2006) Therapiebedingte Veränderungen der Schilddrüse. Pathologe 27:13–18
411. Sheu SY, Schwertheim S, Worm K, Grabellus F, Schmid KW (2007) Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: lack of BRAF mutation but occurrence of RET/PTC rearrangements. Mod Pathol 20:779–787
412. Sheu SY, Grabellus F, Schwertheim S, Handke S, Worm K, Schmid KW (2009) Lack of correlation between BRAF V600E mutational status and the expression profile of a distinct set of miRNAs in papillary thyroid carcinoma. Horm Metab Res 41:482–487
413. Sheu SY, Vogel E, Worm K, Grabellus F, Schwertheim S, Schmid KW (2010) Hyalinizing trabecular tumour of the thyroid-differential expression of distinct miRNAs compared with papillary thyroid carcinoma. Histopathology 56:632–640
414. Sheu SY, Grabellus F, Schwertheim S, Worm K, Broecker-Preuss M, Schmid KW (2010) Differential miRNA expression profiles in variants of papillary thyroid carcinoma and encapsulated follicular thyroid tumours. Br J Cancer 102:376–382
415. Sheu SY, Schmid KW (2010) Multiple endocrine Neoplasien Typ 2. Pathologe 31:449–454 (Erratum Pathologe (2011) 32: 82)
416. Shimizu M, Hirokawa M, Manabe T (1999) Parasitic nodule of the thyroid in a patient with Graves' disease. Virchows Arch 434:241–244
417. Singh K, Sharma MC, Jain D, Kumar R (2008) Melanotic medullary carcinoma of thyroid--report of a rare case with brief review of literature. Diagn Pathol 3:2
418. Sippel RS, Caron NR, Clark OH (2007) An evidence-based approach to familial nonmedullary thyroid cancer: screening, clinical management, and follow-up. World J Surg 31:924–933
419. Skacel M, Ross CW, Hsi ED (2000) A reassessment of primary thyroid lymphoma: high-grade MALT-type lymphoma as a distinct subtype of diffuse large B-cell lymphoma. Histopathology 37:10–18
420. Sneed DC (1999) Protocol for the examination of specimens from patients with malignant tumors of the thyroid gland, exclusive of lymphomas. Arch Pathol Lab Med 123:45–49
421. Soares P, Trovisco V, Rocha AS, Lima J, Castro P, Preto A, Máximo V, Botelho T, Seruca R, Sobrinho-Simões M (2003) BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC. Oncogene 22:4578–4580
422. Soares P, Lima J, Preto A, Castro P, Vinagre J, Celestino R, Couto JP, Prazeres H, Eloy C, Máximo V, Sobrinho-Simões M (2011) Genetic alterations in poorly differentiated and undifferentiated thyroid carcinomas. Curr Genomics 12:609–617

423. Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C (2009) TNM Classification of Malignant Tumours, 7. Aufl. Wiley-Liss, New York, S 58–62
424. Sobrinho-Simoes MA, Sambade MC, Goncalves V (1979) Latent thyroid carcinoma at autopsy. Cancer 43:1702–1706
425. Sobrinho-Simões M, Preto A, Rocha AS, Castro P, Máximo V, Fonseca E, Soares P (2005) Molecular pathology of well-differentiated thyroid carcinomas. Virchows Arch 447:787–793
426. Sobrinho-Simões M, Máximo V, Rocha AS, Trovisco V, Castro P, Preto A, Lima J, Soares P (2008) Intragenic mutations in thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am 37:333–362
427. Sobrinho-Simões M, Eloy C, Magalhães J, Lobo C, Amaro T (2011) Follicular thyroid carcinoma. Mod Pathol 2:10–18
428. Song Z, Yu C, Song X, Wei L, Liu A (2011) Primary solitary fibrous tumor of the thyroid - report of a case and review of the literature. J Cancer 2:206–209
429. Spires JR, Schwartz MR, Miller RH (1988) Anaplastic thyroid carcinoma. Association with differentiated thyroid cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 114:40–44
430. Stein SA, Wartofsky L (2013) Primary Thyroid Lymphoma: A Clinical Review. J Clin Endocrinol Metab 98:3131–3138
431. Stocker DJ, Burch HB (2003) Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease. Minerva Endocrinol 28:205–212
432. Stratakis CA, Courcoutsakis NA, Abati A, Filie A, Doppman JL, Carney JA, Shawker T (1997) Thyroid gland abnormalities in patients with the syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas (Carney complex). J Clin Endocrinol Metab 82:2037–2043
433. Sugino K, Ito K Jr, Ozaki O, Mimura T, Iwasaki H, Ito K (1998) Papillary microcarcinoma of the thyroid. J Endocrinol Invest 21:445–448
434. Sugitani I, Yanagisawa A, Shimizu A, Kato M, Fujimoto Y (1998) Clinicopathologic and immunohistochemical studies of papillary thyroid microcarcinoma presenting with cervical lymphadenopathy. World J Surg 22:731–737
435. Syed MI, Stewart M, Syed S, Dahill S, Adams C, McLellan DR, Clark LJ (2011) Squamous cell carcinoma of the thyroid gland: primary or secondary disease? J Laryngol Otol 125:3–9
436. Takeda M, Mikami T, Numata Y, Okamoto M, Okayasu I (2013) Papillary thyroid carcinoma with heterotopic ossification is a special subtype with extensive progression. Am J Clin Pathol 139:587–598
437. Tallini G, Santoro M, Helie M, Carlomagno F, Salvatore G, Chiappetta G, Carcangiu ML, Fusco A (1998) RET/PTC oncogene activation defines a subset of papillary thyroid carcinomas lacking evidence of progression to poorly differentiated or undifferentiated tumor phenotypes. Clin Cancer Res 4:287–294
438. Tanboon J, Keskool P (2013) Leiomyosarcoma: A rare tumor of the thyroid. Endocr Pathol 24:126–143
439. Taweevisit M, Sampatanukul P, Thorner PS (2013) Ectopic thymoma can mimic benign and malignant thyroid lesions on fine needle aspiration cytology: a case report and literature review. Acta Cytol 57:213–220
440. Tetzlaff MT, Liu A, Xu X, Master SR, Baldwin DA, Tobias JW, Livolsi VA, Baloch ZW (2007) Differential expression of miRNAs in papillary thyroid carcinoma compared to multinodular goiter using formalin fixed paraffin embedded tissues. Endocrine Pathology 18:163–173
441. Ting S, Puttinger C, Schmid KW, Sheu-Grabellus SY (2012) Der hyalinisierende trabekuläre Tumor der Schilddrüse. Eine übertrieben vorsichtige Bezeichnung für einen gutartigen Tumor? Pathologe 33:135–141
442. Thompson LD, Wenig BM, Adair CF, Heffess CS (1996) Peripheral Nerve Sheath Tumors of the Thyroid Gland: A Series of Four Cases and a Review of the Literature. Endocr Pathol 7:309–318
443. Thompson LD, Wenig BM, Adair CF, Shmookler BM, Heffess CS (1997) Primary smooth muscle tumors of the thyroid gland. Cancer 79:579–587
444. Thompson LD, Wieneke JA, Paal E, Frommelt RA, Adair CF, Heffess CS (2001) A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. Cancer 91:505–524
445. Torres-Montaner A, Beltrán M, de la Romero Osa A, Oliva H (2001) Sarcoma of the thyroid region mimicking Riedel's thyroiditis. J Clin Pathol 54:570–572
446. Tóth K, Péter I, Kremmer T, Sugár J (1990) Lipid-rich cell thyroid adenoma: histopathology with comparative lipid analysis. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 417:273–276
447. Trovisco V, de Vieira Castro I, Soares P, Máximo V, Silva P, Magalhães J, Abrosimov A, Guiu XM, Sobrinho-Simões M (2004) BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma. J Pathol 202:247–251
448. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, Caillou B, Travagli JP, Parmentier C (1985) Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer 55:794–804
449. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA (1977) The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf) 7:481–493

450. Ueki I, Ando T, Haraguchi A, Horie I, Imaizumi M, Hayashi T, Uga T, Usa T, Kawakami A (2011) A case of mixed medullary and follicular cell carcinoma of the thyroid. Intern Med 50:1313–1316
451. Uribe M, Fenoglio-Preiser CM, Grimes M, Feind C (1985) Medullary carcinoma of the thyroid gland. Clinical, pathological, and immunohistochemical features with review of the literature. Am J Surg Pathol 9:577–594
452. van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, Salomao D, Ebersold JR, Bergstralh EJ, Grant CS (1992) Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a nonthreatening malignancy. Surgery 112:1130–1136
453. Vantyghem MC, Pigny P, Leteurtre E, Leclerc L, Bauters C, Douillard C, D'Herbomez M, Carnaille B, Proye C, Wemeau JL, Lecomte-Houcke M (2204) Thyroid carcinomas involving follicular and parafollicular C cells: seventeen cases with characterization of RET oncogenic activation. Thyroid 14:842–847
454. Vaidya B, Harris PE, Barrett P, Kendall-Taylor P (1997) Corticosteroid therapy in Riedel's thyroiditis. Postgrad Med J 73:817–819
455. Vailati A, Marena C, Aristia L, Sozzé E, Barosi G, Inglese V, Luisetti M, Bossolo PA (1993) Sarcoidosis of the thyroid: report of a case and a review of the literature. Sarcoidosis 10:66–68
456. Vargas PA, Bernardi FD, Alves VA, Gianotti MA, Almeida OP, Saldiva PH, Mauad T (2000) Uncommon histopathological findings in fatal measles infection: pancreatitis, sialoadenitis and thyroiditis. Histopathology 37:141–146
457. Vasko VV, Gaudart J, Allasia C, Savchenko V, Di Cristofaro J, Saji M, Ringel MD, De Micco C (2004) Thyroid follicular adenomas may display features of follicular carcinoma and follicular variant of papillary carcinoma. Eur J Endocrinol 151:779–786
458. Veits L, Mechtersheimer G, Steger C, Freitag J, Mikuz G, Schmid KW, Hofmann W, Schirmacher P, Hartmann A, Rieker RJ (2011) Chromosomal imbalances in carcinoma showing thymus-like elements (CASTLE). Virchows Arch 459:221–226
459. Vergilio J, Baloch ZW, LiVolsi VA (2002) Spindle cell metaplasia of the thyroid arising in association with papillary carcinoma and follicular adenoma. Am J Clin Pathol 117:199–204
460. Verkooijen HM, Fioretta G, Pache JC, Franceschi S, Raymond L, Schubert H, Bouchardy C (2003) Diagnostic changes as a reason for the increase in papillary thyroid cancer incidence in Geneva, Switzerland. Cancer Causes Control 14:13–17
461. Vickery AL Jr, Carcangiu ML, Johannessen JV, Sobrinho-Simoes M (1985) Papillary carcinoma. Semin Diagn Pathol 2:90–100
462. Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhäusl A, Niederle B (1997) Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. J Clin Endocrinol Metab 82:1589–1593
463. Villa F, Dionigi G, Tanda ML, Rovera F, Boni L (2008) Amyloid goiter. Int J Surg 6 Suppl 1:16–18
464. Visone R, Pallante P, Vecchione A, Cirombella R, Ferracin M, Ferraro A, Volinia S, Coluzzi S, Leone V, Borbone E, Liu CG, Petrocca F, Troncone G, Calin GA, Scarpa A, Colato C, Tallini G, Santoro M, Croce CM, Fusco A (2007) Specific microRNAs are downregulated in human thyroid anaplastic carcinomas. Oncogene 26:7590–7595
465. Volante M, Papotti M, Roth J, Saremaslani P, Speel EJ, Lloyd RV, Carney JA, Heitz PU, Bussolati G, Komminoth P (1999) Mixed medullary-follicular thyroid carcinoma. Molecular evidence for a dual origin of tumor components. Am J Pathol 155:1499–1509
466. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, Lloyd RV, LiVolsi VA, Papotti M, Sobrinho-Simoes M, Bussolati G, Rosai J (2007) Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. Am J Surg Pathol 31:1256–1264
467. Volante M, Rapa I, Gandhi M, Bussolati G, Giachino D, Papotti M, Nikiforov YE (2009) RAS mutations are the predominant molecular alteration in poorly differentiated thyroid carcinomas and bear prognostic impact. J Clin Endocrinol Metab 94:4735–4741
468. Vriens MR, Schreinemakers JM, Suh I, Guerrero MA, Clark OH (2009) Diagnostic markers and prognostic factors in thyroid cancer. Future Oncol 5:1283–1293
469. Wallace DC (1999) Mitochondrial diseases in man and mouse. Science 283:1482–1488
470. Wan SK, Chan JK, Tang SK (1996) Paucicellular variant of anaplastic thyroid carcinoma. A mimic of Reidel's thyroiditis. Am J Clin Pathol 105:388–393
471. Wang K, Klionsky DJ (2011) Mitochondria removal by autophagy. Autophagy 7:297–300
472. Wang SA, Rahemtullah A, Faquin WC, Roepke J, Harris NL, Hasserjian RP (2005) Hodgkin's lymphoma of the thyroid: a clinicopathologic study of five cases and review of the literature. Mod Pathol 18:1577–1584
473. Wartofsky L (2012) Management of papillary microcarcinoma: primum non nocere? J Clin Endocrinol Metab 97:1169–1172 (Erratum in: J Clin Endocrinol Metab 97: 1786)
474. Weber A, Schmid KW, Tannapfel A, Wittekind C (2010) Neuerungen der TNM-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumoren. Pathologe 31:339–343
475. Weetman AP (2001) Determinants of autoimmune thyroid disease. Nat Immunol 2:769–770

476. Weinhaeusel A, Scheuba C, Lauss M, Kriegner A, Kaserer K, Vierlinger K, Haas OA, Niederle B (2008) The influence of gender, age, and RET polymorphisms on C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma. Thyroid 18:1269–1276
477. Wenig BM, Heffess CS, Adair CF (1997) Thyroid paraganglioma. In: Atlas of Endocrine Pathology. W.B. Saunders, Philadelphia, S 144
478. Williams D (2008) Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. Oncogene 2:9–18
479. Williams ED, Toyn CE, Harach HR (1989) The ultimobranchial gland and congenital thyroid abnormalities in man. J Pathol 159:135–141
480. Williams ED (2000) Guest Editorial: Two Proposals Regarding the Terminology of Thyroid Tumors. Int J Surg Pathol 8:181–183
481. Wittekind C, Greene FL, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH (2003) TNM Supplement. A commentary on uniform use, 3. Aufl. Wiley-Liss, New York, S 138
482. Wohllk N, Schweizer H, Erlic Z, Schmid KW, Walz MK, Raue F, Neumann HP (2010) Multiple endocrine neoplasia type 2. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 24:371–387
483. Wohlschlaeger J, Ebert S, Sheu SY, Schmid KW, Totsch M (2009) Immunocytochemical investigation of Langerin (CD207) is a valuable adjunct in the cytological diagnosis of Langerhans cell histiocytosis of the thyroid. Pathol Res Pract 205:433–436
484. Wolfe HJ, DeLellis RA, Voelkel EF, Tashjian AH Jr (1975) Distribution of calcitonin-containing cells in the normal neonatal human thyroid gland: a correlation of morphology with peptide content. J Clin Endocrinol Metab 41:1076–1081
485. Woo Young K, Young Ran K, Sang Uk W, Jae Bok L (2011) Pulmonary leiomyosarcoma metastatic to the thyroid gland: case report and review of the literature. Ann Endocrinol 72:314–316
486. Wreesmann VB, Ghossein RA, Hezel M, Banerjee D, Shaha AR, Tuttle RM, Shah JP, Rao PH, Singh B (2004) Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: genome-wide appraisal of a controversial entity. Genes Chromosomes Cancer 40:355–364
486a. Wu G, Mambo E, Guo Z, Hu S, Huang X, Gollin SM, Trink B, Ladenson PW, Sidransky D, Xing M (2005) Uncommon mutation, but common amplifications, of the PIK3CA gene in thyroid tumors. JCEM 90:4688–4693
487. Wynford-Thomas D (1994) Thyroid cancer. In: Lemoine N, Neoptolemos J, Cooke T (Hrsg) Cancer. A molecular approach. Blackwell Scientific Publications, London, S 192–222
488. Xia CX, Li R, Wang ZH, Lv FJ, Tang XQ, Li QF, Zhang SH (2012) A rare cause of goiter: Langerhans cell histiocytosis of the thyroid. Endocr J 59:47–54
489. Xing M (2005) BRAF mutation in thyroid cancer. Endocr Relat Cancer 12:245–26
490. Xing M (2008) Recent advances in molecular biology of thyroid cancer and their clinical implications. Otolaryngol Clin North Am 41:1135–1146
490a. Xing M (2010) Genetic alterations in the phosphatidylinositol-3 kinase/Akt pathway in thyroid cancer. Thyroid 20:697–706
490b. Xing M, Liu R, Liu X, Murugan AK, Zhu G, Zeiger MA, Pai S, Bishop J (2014) BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. J Clin Oncol 32:2718–2726
491. Xu B, Hirokawa M, Yoshimoto K, Miki H, Takahashi M, Kuma S, Sano T (2003) Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation of the thyroid: a case report with pathological and molecular genetics study. Hum Pathol 34:190–193
492. Yagawa K, Takahashi S, Murata T (1966) Clinico-pathological study of latent thyroid carcinoma. Proceedings of the Japanese Cancer Association, 25th Annual Meeting 106 (abstract)
493. Yamamoto Y, Maeda T, Izumi K, Otsuka H (1990) Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases. Cancer 65:1173–1179
494. Yu XM, Wan Y, Sippel RS, Chen H (2011) Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases. Ann Surg 254:653–660
495. Zantour B, Guilhaume B, Tissier F, Louvel A, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP, Bertagna X (2004) A thyroid nodule revealing a paraganglioma in a patient with a new germline mutation in the succinate dehydrogenase B gene. Eur J Endocrinol 151:433–438
496. Zheng X, Wei S, Han Y, Li Y, Yu Y, Yun X, Ren X, Gao M (2013) Papillary Microcarcinoma of the Thyroid: Clinical Characteristics and BRAF(V600E) Mutational Status of 977 Cases. Ann Surg Oncol 20:2266–2273
497. Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, Fischer AH, Nikiforov YE (2003) Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of ras mutations. Am J Clin Pathol 120:71–77

Kapitel 20

# Nebenschilddrüsen

20

*S.-Y. Sheu-Grabellus, K. W. Schmid*

## Inhalt

Embryologie, Anatomie und Funktion ..... 714

Pathophysiologie des Hyper- und Hypoparathyreoidismus ..... 716

Hyperparathyreoidismus ..... 716

Hypoparathyreoidismus ..... 718

Angeborene Erkrankungen ..... 718

Entzündungen ..... 719

Hyperplasien ..... 719

Adenom ..... 721

Varianten des Adenoms ..... 722

*Onkozytäres Adenom* ..... 722

*Klarzelliges („water-clear") Adenom* ..... 722

*Lipoadenom* ..... 722

*Atypisches Adenom* ..... 722

Karzinom ..... 724

Parathyromatose ..... 727

Klinisch-pathologische Korrelation ..... 727

Sekundäre Tumoren der Nebenschilddrüsen ..... 728

Aufarbeitung von Nebenschilddrüsenpräparaten ..... 730

Intraoperative Gefrierschnittuntersuchung ..... 730

Literatur ..... 731

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_20, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Der histologischen Beurteilung von Nebenschilddrüsenpräparaten kommt in der Regel in der täglichen Routinediagnostik eine eher geringere Rolle zu. Gerade die Entwicklungen in der prä- und intraoperativen Diagnostik zur Lokalisation hyperfunktioneller Nebenschilddrüsen durch bildgebende Verfahren bzw. intraoperative serologische Schnelltests (intraoperativer Parathormon-Assay, s. u.) hat die bis dahin wichtige Funktion des Pathologen zur intraoperativen Festlegung des Operationsausmaßes in den Hintergrund gedrängt. Wenn auch die früher alles bestimmende Differenzialdiagnose *Hyperplasie (Mehrdrüsenerkrankung)* vs. *Adenom (Eindrüsenerkrankung)* nicht mehr die Domäne des Pathologen ist, ist die Kenntnis der Pathologie und der Morphologie normaler und pathologisch veränderter Nebenschilddrüsen für die histopathologische Beurteilung von Nebenschilddrüsenpräparaten von beträchtlicher Bedeutung. Mit der Identifikation von Nebenschilddrüsengewebe im intraoperativen Gefrierschnitt, dem Erkennen eines Karzinoms der Nebenschilddrüse sowie den differenzialdiagnostischen Überlegungen beim Vorliegen oder dem Verdacht auf ektopes Nebenschilddrüsengewebe besteht nach wie vor ein ausreichendes Betätigungsfeld für den Pathologen. Ähnlich wie bei anderen endokrinen Organen ist die Beurteilung von pathologischen Veränderungen der Nebenschilddrüsen stark von klinischen Angaben abhängig, was eine enge Kooperation mit den betreffenden Fachrichtungen voraussetzt.

## Embryologie, Anatomie und Funktion

**Embryologie.** Die Nebenschilddrüsen sind endodermalen Ursprungs und entwickeln sich paarig jeweils aus den dritten und vierten Schlundtaschen. Das obere Nebenschilddrüsenpaar entsteht in den vierten (untersten) Schlundtaschen in Verbindung mit dem Pharynx; die ventrale Komponente der vierten Schlundtaschen repräsentiert den Ultimobranchialkörper (Ursprung der C-Zellen der Schilddrüse) und einen dorsalen Anteil, aus dem sich die oberen Nebenschilddrüsen entwickeln. Die beiden oberen Nebenschilddrüsen deszendieren gemeinsam mit den lateralen Schilddrüsenanteilen und befinden sich dementsprechend in 80 % (und damit auch relativ konstant) in enger Nachbarschaft des dorsalen oberen Drittels der beiden Schilddrüsenlappen (im Bereich der Durchtrittsstelle der A. thyroidea inferior durch die Schilddrüsenkapsel); in 20 % liegen die oberen Drüsen posterior der oberen Schilddrüsenpole (meist in auffallend enger Verbindung mit der Schilddrüsenkapsel).

Das untere Nebenschilddrüsenpaar entwickelt sich aus den dritten Schlundtaschen; sie deszendieren gemeinsam oder getrennt vom dem sich ebenfalls aus den dritten Schlundtaschen entwickelnden Thymus und liegen mit beträchtlichen Lagevariationen im Bereich des unteren Schilddrüsenpols (meist dorsal oder lateral) oder im sog. Ligamentum thyreothymicum (fibröses Bindegewebe von der Schilddrüse zum zervikalen Thymushorn). Bei einem gestörten Deszensus können die unteren Nebenschilddrüsen in allen Bereichen ihres Entwicklungsweges (hoch zervikal bis zum oberen Thoraxeingang) lokalisiert sein. Aufgrund der Beziehung der unteren Nebenschilddrüsen zur Thymus- und Herzanlage können diese bis ins Perikard gewandert sein. Die unteren Nebenschilddrüsen zeigen relativ häufig Thymusgewebsanteile in ihrer Umgebung.

**Anatomie.** Jeder Mensch hat mindestens vier Nebenschilddrüsen. In den seltenen Fällen (1–3 %), in denen weniger als vier Drüsen gefunden wurden, spricht das Gewicht der individuellen Drüsen eher dafür, dass die fehlende Drüse nicht identifiziert werden konnte, als dass tatsächlich eine verminderte Anzahl an Nebenschilddrüsen besteht. Eine vermehrte Anzahl an Nebenschilddrüsen ist im Gegensatz dazu aber bei ca. 2–13 % aller Menschen zu erwarten, wobei überzählige Nebenschilddrüsen in den meisten Fällen im Thymus lokalisiert sind [15]. Literaturangaben zufolge sind bis zu 15 zusätzliche Drüsen gefunden worden [44]. Ungefähr die Hälfte der zusätzlichen Drüsen zeigt ein normales Gewicht und eine von anderen Drüsen unabhängige Lage; die andere Hälfte ist weniger distinkt ausgebildet und findet sich meist in der Umgebung normal strukturierter Drüsen (sog. „geteilte Drüsen"). Das untere Nebenschilddrüsenpaar ist häufiger größer und schwerer als das obere Paar.

Die wahrscheinlich eher vasomotorische als sekretomotorische Innervation der Nebenschilddrüsen erfolgt über die oberen und mittleren sympathischen Zervikalganglien (entweder direkt oder indirekt durch einen in der posterioren Faszie der Schilddrüsenlappen gelegenen Nervenplexus). Die arterielle Blutversorgung erfolgt über Äste der A. thyreoidea superior bzw. inferior. Ektope Drüsen können über ösophageale und pharyngeale Arterien versorgt sein. Der Venenabfluss erfolgt über die superioren und inferioren lateralen Venen. Die Lymphdrainage ist eng mit den Lymphgefäßen von Thymus und Schilddrüse verbunden.

*Makroskopisch* haben die meisten 3–6 mm großen Nebenschilddrüsen eine ovoide Form, sie können aber auch linsenförmig abgeflacht sein. Einzelne Drüsen zeigen eine bilobulierte Struktur. Beim Erwachsenen zeigen sie aufgrund des ab der Pubertät zunehmenden Fettgehalts eine gelbbraune, bei Kindern und Jugendlichen eine rote bis braunrote Farbe. Begrenzt werden sie von einer zarten und glatten Bindegewebskapsel. Das Gesamtgewicht der vier Nebenschilddrüsen beträgt

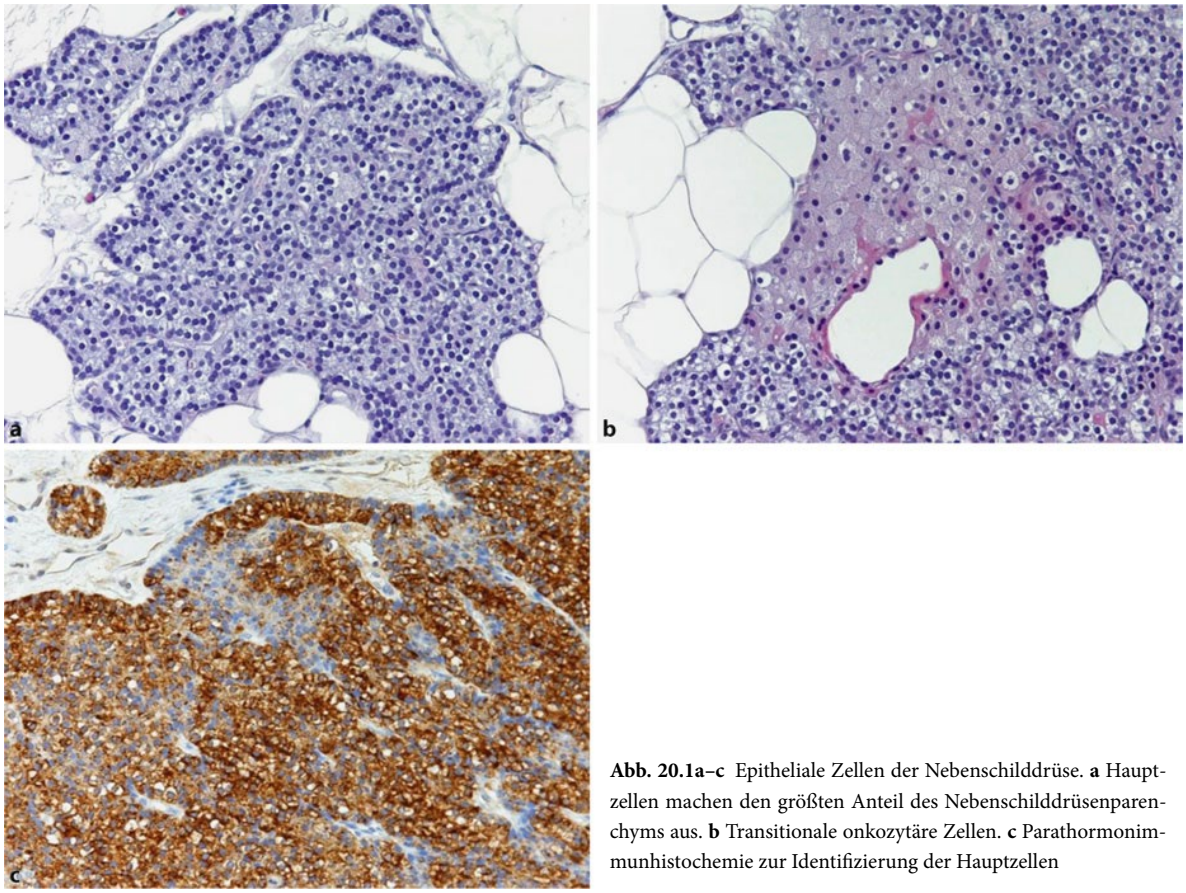



**Abb. 20.1a–c** Epitheliale Zellen der Nebenschilddrüse. **a** Hauptzellen machen den größten Anteil des Nebenschilddrüsenparenchyms aus. **b** Transitionale onkozytäre Zellen. **c** Parathormonimmunhistochemie zur Identifizierung der Hauptzellen

beim Mann 120 + 3,5 mg und bei der Frau 142 + 5,2 mg, einzelne normale Epithelkörperchen wiegen meist zwischen 30 und 40 mg. Jede Drüse, die >60 mg wiegt, gilt als vergrößert. Beim Erwachsenen entspricht das eigentliche Nebenschilddrüsenparenchym ca. 75 % des Gesamtgewichts der Drüsen.

*Mikroskopisch* besteht das Nebenschilddrüsenparenchym aus drei Zelltypen, den Hauptzellen, onkozytären Zellen und transitionalen onkozytären Zellen, sowie aus Kollagen, stromalen Fettzellen sowie einem dichten Netz aus Arteriolen, Venolen und Kapillaren. Die *Hauptzellen* machen den größten Anteil der Nebenschilddrüse aus. Sie zeigen ein amphophiles, teils eosinophiles Zytoplasma bei relativ kleinem hyperchromatischen Zellkern (Abb. 20.1a). Der überwiegende Teil der Hauptzellen zeigt erkennbare kleine Lipidtropfen im Zytoplasma; man geht davon aus, dass Zellen mit wenig oder gar keinem intrazytoplasmatischem Fett sekretorisch aktiv sind. Die Menge an intrazytoplasmatischem Glykogen, das in sog. „wasserhellen" Hauptzellen nachweisbar ist, steht ebenfalls in Relation zur endokrinen Aktivität. Sekretorisch aktive Zellen enthalten weniger Glykogen. Onkozytäre und transitionale onkozytäre Zellen (Abb. 20.1b) sind diffus über die Nebenschilddrüse verteilt und können entweder einzeln oder in kleinen Gruppen angeordnet sein. Sie sind etwas größer (12–20 µm) als Hauptzellen (8–10 µm) und besitzen ein mitochondrienreiches, verbreitertes und eosinophiles Zytoplasma. Bei den transitionalen onkozytären Zellen dürfte es sich um die Übergangsphase von Hauptzellen in onkozytäre Zellen handeln. Die Kerne onkozytärer Zellen sind in der Regel deutlich pyknotisch. Man kann davon ausgehen, dass in normalen Drüsen onkozytäre Zellen eine deutlich geringere sekretorische Aktivität als Hauptzellen haben; im Gegensatz zu früheren Angaben können onkozytäre Adenome der Nebenschilddrüsen aber durchaus auch die Ursache für einen primären Hyperparathyreoidismus sein.

Die Zusammensetzung des Gewebes bzw. der Zelltypen ist stark vom Lebensalter abhängig (Tab. 20.1). So zeigen *kindliche Nebenschilddrüsen* wenig stromales Kollagen und nur vereinzelt Fettzellen. Die Hauptzellen liegen daher häufig in soliden Verbänden, onkozytäre und onkozytäre Transitionalzellen sind bei Kindern nicht ausgebildet. Die Hauptzellen sind in der Regel klein, weisen ein schwach eosinophiles Zytoplasma auf und enthalten weniger intrazytoplasmatisches Fett als Hauptzellen von Erwachsenen. Mit dem Einsetzen der

**Tab. 20.1** Vergleich kindlicher und erwachsener Nebenschilddrüsen (NSD)

| | Kindliche NSD | NSD des Erwachsenen |
|---|---|---|
| Hauptzellen | >>95 % des Parenchyms, Anordnung in soliden Verbänden | >90 %, Anordnung in soliden Verbänden |
| Onkozytäre Zellen | Nicht vorhanden | Zunahme ab 40. Lj, ca. 5 % im 80. Lj |
| Transitionale onkozytäre Zellen | Nicht vorhanden | In geringer Zahl vorhanden |
| Stromale Fettzellen | Vereinzelt, Zunahme ab Pubertät | Variabel, ca. 10–30 % des Drüsenvolumens |
| Intrazytoplasmatischer Fettanteil | Vermindert | |
| Stromales Kollagen | Vermindert | |

Pubertät vermehren sich die stromalen Fettzellen bis ins 3. und 4. Lebensjahrzehnt.

In den *Nebenschilddrüsen des Erwachsenen* liegen die Parenchymzellen in soliden Gruppen, Bändern, als kleine Nester und mit follikelähnlicher Struktur vor. Letztere enthalten meist eosinophiles, PAS-positives Material, das an Kolloid in Schilddrüsenfollikeln erinnern kann. Im Stroma lassen sich unterschiedlich große Ansammlungen von reifen Fettzellen nachweisen, die sowohl ausgedehnte individuelle Variationen der vier Nebenschilddrüsen untereinander als auch innerhalb der einzelnen Drüsen zeigen können. Frauen zeigen im Durchschnitt einen höheren Fettanteil als Männer. Der Fettanteil wird außerdem von hereditären Faktoren, Ernährung, Habitus und dem allgemeinen Gesundheitszustand beeinflusst. Ab dem 25. Lebensjahr machen die stromalen Fettzellen etwa 10–30 % des Drüsenvolumens aus. Der überwiegende Anteil normaler Nebenschilddrüsen Erwachsener besteht aus mittelgroßen Hauptzellen mit gegenüber kindlichen Drüsen auch erhöhtem intrazytoplasmatischem Fettanteil. Meist besteht ein Nebeneinander amphophiler, schwach eosinophiler und angedeutet klarzelliger Hauptzellen. Mit zunehmendem Alter nimmt auch die Zahl dispers verteilter oder in kleinen Knötchen liegender onkozytärer Zellen zu, in deren Umgebung auch transitionale onkozytäre Zellen darstellbar sind. Bis zum 40. Lebensjahr liegen nur wenige onkozytäre Zellen vor, im 80. Lebensjahr beträgt deren Anteil ca. 5 %. Mikroskopische Zysten sind regelmäßig nachweisbar, während bereits makroskopisch erkennbare Zysten (mehrere Millimeter groß) in normalen Drüsen sehr selten vorkommen.

*Immunhistochemisch* sind die sekretorischen Granula der Hauptzellen positiv für Parathormon (Abb. 20.1c) und generelle neuroendokrine Marker (z. B. Chromogranin A). In den Hauptzellen der Nebenschilddrüse sind die Zytokeratine 8, 18 und 19 nachweisbar.

**Funktion.** Das Hormon der Nebenschilddrüse Parathormon (PTH) wird als Prä-Pro-Parathormon, einem Peptid aus 115 Aminosäuren gebildet. Nach der Sekretion eines Peptids aus 84 Aminosäuren wird vom PTH im Serum rasch der biologisch aktive N-terminale Anteil mit 34 Aminosäuren abgespalten, der eine biologische Halbwertszeit von nur 3 Minuten aufweist. Die Wirkungen des PTH bestehen in der Regulation der Kalziumhomöostase mit Erhöhung des ionisierten extrazellulären Kalziums durch ossäre Kalziummobilisation durch osteoklastäre Osteolyse, der Induktion von α1-Hydroxylase in den proximalen Tubuluszellen der Niere, wodurch die Synthese des Vitamin-$D_3$-Hormons 1,25-Dihydroxycholecalciferol ($1,25[OH]_2D_3$; Calcitriol) aus Calcidiol katalysiert wird, einer gesteigerten Phosphaturie durch Hemmung der Phosphatreabsorption, der Erhöhung der tubulären Reabsorption von Kalzium sowie dem indirekten Effekt der Nahrungskalzium-Utilisation durch Calcitriol im Darm (Abb. 20.2).

Das sog. PTHrP („PTH-related peptide“) ist ein dem Parathormon sowohl in Struktur als auch Wirkung verwandtes Peptid. Ähnlich dem PTH induziert es die Kalziummobilisation aus dem Knochen und verstärkt die renale Phosphatausscheidung. Im Gegensatz zum PTH nimmt PTHrP aber auch Einfluss auf weitere physiologische Prozesse, wie z. B. die Regulation der Keratinozytendifferenzierung in Haarfollikeln oder die Entwicklung und Reifung; ebenso spielt es eine bedeutende Rolle in der Organogenese [32]. Die Freisetzung von PTHrP ist die häufigste Ursache einer paraneoplastischen Hyperkalzämie in soliden Tumoren, insbesondere in Plattenepithelkarzinomen unterschiedlicher Lokalisation. PTHrP wird außerdem von den Zellen von Adenokarzinomen der Mamma, Prostata, Lunge, Niere und des Kolons sezerniert.

## Pathophysiologie des Hyper- und Hypoparathyreoidismus

### Hyperparathyreoidismus

Die übermäßige und unphysiologische Produktion und Ausschüttung von Parathormon wird als Hyperparathyreoidismus (HPT) bezeichnet. Dabei handelt es sich um

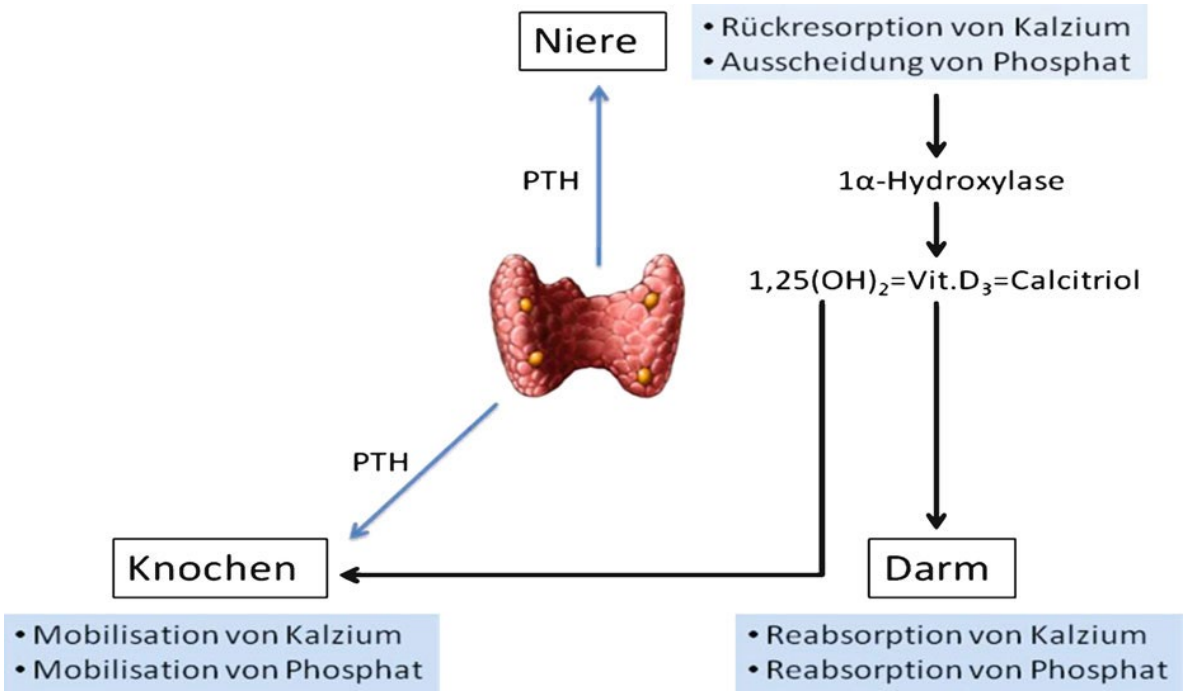



**Abb. 20.2** Wirkungen von Parathormon und Vitamin-$D_3$-Parathormon (PTH) wird bei Abfall des Kalziums <1,25 mmol/l stimuliert und erhöht den Kalziumspiegel durch verstärkte renale Rückabsorption und Mobilisation aus dem Knochen. Gleichzeitig sorgt es für eine vermehrte renale Phosphatausscheidung, die wiederum das renale Enzym 1<-Hydroxylase stimuliert, das die vermehrte Synthese von 1,25$(OH)_2$-Vitamin $D_3$ = Calcitriol katalysiert und damit sowohl die enterale Kalzium- und Phosphatreabsorption als auch die Knochenmineralisation fördert

die häufigste Störung der Nebenschilddrüsen mit Unterscheidung von 3 Formen:

- *Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)* mit Hyperkalzämie durch übermäßige PTH-Sekretion, unabhängig von den Bedürfnissen des Organismus.
- *Sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT)* mit regulativer Störung der Kalziumhomöostase bei Nierenversagen und einer Reihe von Erkrankungen mit normaler Nierenfunktion.
- *Tertiärer Hyperparathyreoidismus (tHPT)* mit Hyperkalzämie durch Entwicklung eines HPT im Verlauf eines sHPT bei Hyperkalzämie.

**Tab. 20.2** Ursachen des primären Hyperparathyreoidismus (pHPT)

| Ursache | Häufigkeit |
|---|---|
| Adenom der Hauptzellen | 80–85 % |
| Hyperplasie der Hauptzellen | 15 % |
| Karzinom | <1 % |
| Entzündungen | Sehr selten |

Nur der pHPT und tHPT gehen mit einer Hyperkalzämie und den damit verbundenen möglichen Komplikationen (Muskelschwäche, allgemeine Müdigkeit, Nierenkoliken, Gewichtsverlust, mentale Veränderungen, Obstipation, epigastrische Schmerzen, Erbrechen, Polyurie/Polydipsie) einher, während alle drei Formen die Ursache des mit einem HPT assoziierten osteologischen Syndroms (Knochenschmerzen, Knochenbrüche, Osteomalazie, Osteitis cystica fibrosa [sog. „braune Tumoren"]) sein können [16]. Aufgrund verbesserter laborchemischer Tests bzw. Screening-Untersuchungen zeigen immer weniger Patienten die typischen Symptome, da die Mehrzahl der Fälle bereits in einem asymptomatischen Stadium erfasst wird.

Der pHPT stellt die häufigste Ursache einer Hyperkalzämie bei Patienten ohne malignen Tumor dar und ist die dritthäufigste endokrine Erkrankung nach dem Diabetes mellitus und der Struma nodosa. Die Inzidenz beträgt ca. 1,8 pro 100.000 Einwohner pro Jahr in Westeuropa und den USA. Angeborene Störungen machen ca. 10 % der Fälle mit HPT aus (s. u.). Die dem pHPT zugrunde liegenden Ursachen sind in Tab. 20.2 zusammengefasst. Das Adenom der Hauptzellen („Eindrüsenerkrankung") ist in bis zu 85 %, die Hyperplasie

(„Mehrdrüsenerkrankung“) in bis zu 15 % für einen pHPT verantwortlich. Varianten des Adenoms (onkozytäres, klarzelliges und Lipoadenom, atypisches Adenom) sind ebenso wie das Nebenschilddrüsenkarzinom selten.

Der sHPT ist eine Folge einer Störung einer oder mehrerer Komponenten der Kalziumhomöostase. Meist besteht eine chronische Hypokalzämie, die bei chronischem Nierenversagen, einer Malabsorption, einer zu geringen Vitamin-D-Zufuhr oder Lebererkrankungen auftreten kann. Die Hypokalzämie als Stimulus zur vermehrten Parathormonausschüttung führt zu einer regulativen Vermehrung der Zellen (Hyperplasie) aller Nebenschilddrüsen, wobei Größe und Gewicht der Nebenschilddrüsen zur Schwere und Dauer des Stimulus proportional sind.

Der tHPT ist gekennzeichnet durch die Entwicklung einer stimulationsunabhängigen Hyperkalzämie bei Patienten mit sHPT. Die Nebenschilddrüsen, die meist eine asymmetrische knotige Hyperplasie entwickeln (s. histopathologische Korrelation), sind größer und schwerer als beim sHPT. Etwa 8 % der Patienten mit einem sHPT nach Nierentransplantation entwickeln einen tHPT.

## Hypoparathyreoidismus

Als *Hypoparathyreoidismus* wird ein meist transienter Zustand nach zervikalem operativem Eingriff (insbesondere Schilddrüsenoperationen) mit leichter Symptomatik aufgrund eines erniedrigten Kalzium- und erhöhten Phosphatspiegels bezeichnet. Idiopathisch kann er bei familiären Erkrankungen, Malformationen der Schlundtaschen oder Autoimmunerkrankungen auftreten.

Als *Pseudohypoparathyreoidismus* (hereditäre Ostrodystrophie, Martin-Albright-Syndrom) wird ein genetisch determinierter Zustand bezeichnet, in dem eine PTH-Resistenz vorliegt, d. h. ein fehlender PTH-Effekt auf Niere und Skelettsystem durch phasenweise oder dauernde Störung der PTH-Rezeptorfunktion oder der intrazellulären Signalkaskade. Die betroffenen Patienten zeigen multiple Skelettalterationen und eine mentale Retardierung. Aufgrund einer PTH-Resistenz kommt es histologisch zu einer Hyperplasie der Hauptzellen.

## Angeborene Erkrankungen

Kongenital sind die seltene Nebenschilddrüsenagenesie und das DiGeorge-Syndrom. Beim DiGeorge-Syndrom führt eine genetisch bedingte Anlagestörung (bei >75 % besteht eine Mikrodeletion auf 22q11.2) zum partiellen oder vollständigen Fehlen der dritten und vierten Schlundtaschen mit Aplasie der Nebenschilddrüsen, einer Thymushypoplasie sowie zu Herzfehlern, die den lebenslimitierenden Faktor darstellen.

**Tab. 20.3** Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT) als Teil eines angeborenen Tumorsyndroms mit zugrunde liegendem genetischem Defekt (mod. nach [49])

| Syndrom | Gen/Chromosom |
|---|---|
| MEN 1 | MEN1/11q13 |
| MEN 2A | RET/10q11.2 |
| Familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie (FHH) | CaSR/3q13.3–21 |
| Neonataler schwerer HPT | CaSR/3q13.3–21 |
| HPT-Jaw-Tumor-Syndrom | HRPT2/1q25-q32 |
| Familiär isolierter HPT (FIHP) | Multiple Assoziationen |

Angeborene familiäre Formen des HPT machen den überwiegenden Anteil hereditärer Erkrankungen aus und kommen in verschiedenen autosomal-dominant vererbten Syndromen vor. Darunter fallen die MEN 1 und 2, der hereditäre HPT-Jaw-Tumor (HPT-JT, HPT-Kiefertumorsyndrom), der familiär isolierte HPT (FIHP), der neonatale schwere HPT und die familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie (FHH). Eine Übersicht dieser Erkrankungen mit den zugrunde liegenden genetischen Alterationen gibt Tab. 20.3. Patienten mit familiärem HPT werden früher symptomatisch; die Diagnose erfolgt aufgrund eines erhöhten Parathormon- und Kalziumspiegels.

**Multiple endokrine Neoplasien (MEN)**

- Multiple endokrine Neoplasie Typ 1:
  - Primärer Hyperparathyreoidismus (90 %)
  - Enteropankreatische Tumoren (60–70 %)
  - Hypophysentumoren (10–20 %)
  - Endokrine Tumoren des Thymus oder der Lunge
  - Nebennierenrindentumoren
- Multiple endokrine Neoplasie Typ 2A:
  - Medulläres Schilddrüsenkarzinom (90–100 %)
  - Phäochromozytom (40–60 %)
  - Primärer Hyperparathyreoidismus (20–30 %)
- Multiple endokrine Neoplasie Typ 2B :
  - Medulläres Schilddrüsenkarzinom (100 %)
  - Phäochromozytom (40–60 %)
  - Mukosale Neurome
  - Ganglioneurome des Dünndarms
  - Marfanoider Habitus

Bei der *MEN 1* ist der pHPT das führende Symptom (s. folgende Übersicht; s. auch Kap. „Pluriglanduläre endokrine Regulationsstörungen"). Er kommt bei mindestens 90 % aller Patienten im Alter zwischen 20 und 25 Jahren vor und erreicht 100 % bis zum 40. Lebensjahr. Histologisch findet sich eine asymmetrische knotige Hyperplasie aller Nebenschilddrüsen, die sich metachron, aber auch asynchron entwickeln kann. Insbesondere bei der Entwicklung eines HPT-Rezidivs nach (unzureichender) operativer Entfernung einer Nebenschilddrüse unter ursprünglicher Annahme eines solitären Adenoms sollte an eine MEN 1 gedacht werden [28]. Bei Patienten mit bekannter MEN 1 wird daher empfohlen, den Begriff des Nebenschilddrüsenadenoms nicht zu verwenden.

Die *MEN2* ist ein autosomal-dominant vererbtes Tumorsyndrom, das durch Mutationen des *RET*-Gens verursacht wird [31] und mehrere endokrine Organe beteiligt (s. Übersicht; s. auch Kap. „Pluriglanduläre endokrine Regulationsstörungen und Schilddrüse"). Die Prävalenz eines pHPT beträgt in Patienten mit MEN 2A 20–30 %. Ähnlich wie beim MEN 1 können einzelne oder alle Nebenschilddrüsen hyperplastisch sein.

Beim hereditären *HPT-Jaw-Tumor-Syndrom (HPT-Kiefertumorsyndrom)* handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung, die mit HPT, ossifizierenden Fibromen der Gelenke („jaw fibromas") und neoplastischen und nichtneoplastischen Abnormalitäten der Niere einhergehen kann. Der HPT ist dabei das führende Symptom. Das Durchschnittsalter der betroffenen Patienten liegt bei 36 Jahren [22]. Histologisch finden sich einzelne oder multiple, teils zystische Nebenschilddrüsenadenome. Ca. 10–15% der Patienten mit dieser hereditären Erkrankung entwickeln ein Nebenschilddrüsenkarzinom, so dass insbesondere bei jüngeren Patienten mit HPT ein HPT-Jaw-Tumor-Syndrom genetisch ausgeschlossen oder nachgewiesen werden sollte.

Der *familiäre isolierte HPT* (*FIHP*) ist sehr selten und geht definitionsgemäß nicht mit anderen Tumoren oder Endokrinopathien einher. Es wird vermutet, dass es sich um ein Frühstadium einer MEN 1 oder eines HPT-Jaw-Tumor-Syndrom, handeln könnte [17, 33]. Die Patienten zeigen eine stärkere Hyperkalzämie als MEN-1-Patienten. Histologisch lässt sich ein Nebenschilddrüsenadenom nachweisen.

Dem *neonatalen schweren Hyperparathyreoidismus* liegen homozygote inaktivierende Mutationen des sog. Calcium-sensing-Rezeptorgens (CaSR) zugrunde, die durch eine Demineralisierung der Knochen zu pathologischen Frakturen führen kann [34]. Dabei liegt eine ausgeprägte Hyperkalzämie vor, die jedoch nicht vor dem 6. Lebensmonat auftritt. Histologisch findet sich eine Hyperplasie meist aller Nebenschilddrüsen, seltener ein Adenom. Eine frühestmögliche komplette Parathyreoidektomie ist notwendig, um das Überleben der Patienten zu gewährleisten.

Die *familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie* ist eine ebenfalls autosomal-dominant vererbte Erkrankung. Sie ist die häufigste Ursache einer angeborenen Hyperkalzämie. Es findet sich charakteristischerweise eine eher geringe bis mäßige Serumkalziumerhöhung, die sich bis zum 2. Lebensjahrzehnt manifestiert. Histologisch können die Nebenschilddrüsen einen Normalbefund zeigen oder hyperplastisch sein [18] und bedürfen nicht unbedingt einer (chirurgischen) Therapie, da eine Parathyreoidektomie nur einen geringen Einfluss auf diese Erkrankung nimmt.

## Entzündungen

Anders als in der Schilddrüse sind entzündliche Veränderungen in der Nebenschilddrüse sehr selten. Abgesehen davon, dass es in der Literatur auch keine einheitliche Definition („lymphozytäres Infiltrat", „Parathyreoiditis", lymphozytäre Parathyreoiditis") für die Nebenschilddrüse gibt, wurden „lymphozytäre Infiltrate" in nichtselektierten Autopsiestudien an bei 1000 Patienten in ca. 6 % nachgewiesen [45]. Diese Studie hat sich bislang auch als einzige mit der unterschiedlichen Anordnung lymphozytärer Infiltrate in der Nebenschilddrüse (Abb. 20.3) befasst. Demnach gibt es zwei „Ausprägungen". Die unspezifische Anordnung lymphozytärer Infiltrate in direkter Umgebung von Venolen ist weder mit dem Nachweis einer Plasmazellreifung noch einer immunvermittelten Gewebealteration (z. B. einer Fibrose oder einer Epitheldegeneration) verbunden und scheint in der Regel auch nicht mit einem funktionellen Hyper- oder Hypoparathyreoidismus vergesellschaftet zu sein. Die zweite seltenere Ausprägungsform ist als genuine lymphozytäre Parathyreoiditis durch ein bevorzugt interstitiell auftretendes lymphozytäres Infiltrat mit oder ohne Keimzentrumsbildung sowie Plasmazellreifung charakterisiert [45]. Möglicherweise führt diese Form zu einer funktionellen Dysregulation der betroffenen Drüse(n), was aber bislang nicht hinreichend bewiesen ist. Gelegentlich können in Nebenschilddrüsen auch Granulome auftreten, die Ausdruck einer Sarkoidose, Tuberkulose oder einer unspezifischen granulomatösen Entzündung sein können.

## Hyperplasien

**Definition.** Grundsätzlich sind bei einer Hyperplasie der Nebenschilddrüsen immer die Hauptzellen betroffen. Bei mindestens zwei vergrößerten Nebenschilddrü-

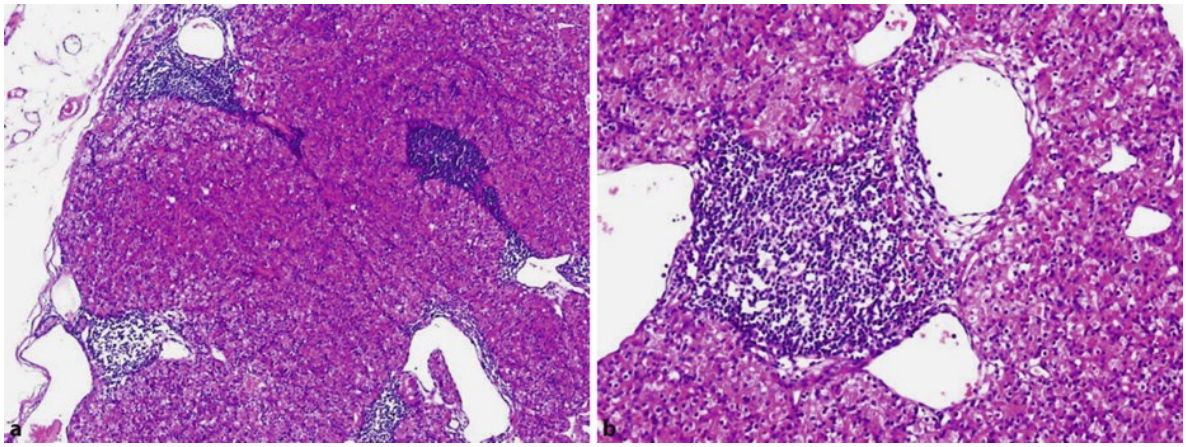


**Abb. 20.3a,b** Lymphozytäre Parathyreoiditis (Zufallsbefund). Herdförmige paravaskuläre lymphozytäre Infiltrate, möglicherweise Ausdruck eines autoimmunologischen Prozesses

sen muss das Vorliegen einer Hyperplasie differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden.

**Primäre Hyperplasie der Hauptzellen.** Die Hauptzellhyperplasie ist die Ursache für ca. 15 % der Fälle eines pHPT, Frauen sind bis zu dreimal häufiger betroffen als Männer. Makroskopisch findet sich bei der Hyperplasie der Hauptzellen eine meist ungleich ausgebildete („asymmetrische") Vergrößerung aller Nebenschilddrüsen. Im Extremfall kann auch nur eine Nebenschilddrüse makroskopisch vergrößert sein („single gland hyperplasia"), die auch mikroskopisch nur bei Vorliegen einer (Biopsie aus einer) zweiten Nebenschilddrüse mit der gebotenen Sicherheit von einem Adenom unterschieden werden kann. Die Nebenschilddrüsen zeigen bei der Hauptzellhyperplasie eine gleichmäßig diffuse oder noduläre gelbbraune bis rotbraune Schnittfläche. Gelegentlich sind Zysten vorhanden. Das Gesamtgewicht der Nebenschilddrüsen bei der Hauptzellhyperplasie kann in älteren Beschreibungen bis 22 g betragen (in neuen Studien mittleres Gesamtgewicht <1 g; [46]).

80 % der Fälle einer primären Hauptzellhyperplasie sind sporadisch, die übrigen 20 % treten im Rahmen einer MEN 1 oder MEN 2A auf (s. o.), so dass jede Hauptzellhyperplasie ohne klinische Ursache (z. B. chronisches Nierenversagen) zum Ausschluss einer familiären Erkrankung führen muss [37].

Histologisch bestehen bei der Hauptzellhyperplasie kompakte Zellverbände mit solidem, trabekulärem und/oder follikulärem Aufbau und dazwischen liegenden oxyphilen Zellgruppen (Abb. 20.4). Auch wenn es sich um eine primäre Hyperplasie der Hauptzellen handelt, liegt immer eine gemischte Zellpopulation mit teilweise „knotigen" Anordnungen vor. Der Gehalt an Lipidvakuolen in den Zellen ist gegenüber dem normalen Nebenschilddrüsengewebe reduziert. Für das Vorliegen einer Hyperplasie sprechen Fettgewebsinseln, das Fehlen einer eindeutig definierbaren Kapsel, eine mehr oder weniger deutlich ausgeprägte bindegewebige Septierung und das Vorkommen dickwandiger Gefäße innerhalb des hyperplastischen Gewebes. Die Zellkerne sind klein, gelegentlich kann eine fokal nachweisbare Kernpleomorphie vorliegen, die aber nicht als „malignitätsverdächtig" interpretiert werden darf. Manche Nebenschilddrüsen zeigen ein (diskret ausgebildetes) lymphoplasmazelluläres Infiltrat, das möglicherweise Ausdruck eines autoimmunologischen Prozesses ist. Frische oder ältere Einblutungen, Granulationsgewebe und/oder fibrotische Areale könnten von einer präoperativ durchgeführten Feinnadelpunktion stammen. Normales oder supprimiertes Gewebe kommt nicht vor, kann aber bei nodulär ausgeprägter Hyperplasie vorgetäuscht werden. Gelegentlich kann durch einen ausgeprägten follikulären Aufbau Schilddrüsengewebe imitiert werden (Differenzialdiagnose zum Adenom s. Tab. 20.4). Bei ausgeprägt nodulärer Hyperplasie kann in einzelnen hyperplastischen Nebenschilddrüsen außerdem der Eindruck „dominanter" Knoten entstehen, die an ein Adenom denken lassen (klinische Angaben zu einem tHPT?).

Die *primäre Hyperplasie der wasserhellen Hauptzellen* ist heutzutage sehr selten (deutlich höhere Inzidenzen vor 1975). Im Vergleich zur Hauptzellhyperplasie findet sich eine deutlich ausgeprägtere Hyperkalzämie und in >90 % der Fälle das Auftreten von Nierensteinen. Im Gegensatz zur Hauptzellhyperplasie ist diese Form nicht mit einer familiär bedingten Endokrinopathie vergesellschaftet.

*Makroskopisch* liegt bei der Hyperplasie der wasserhellen Zellen eine eindeutige Vergrößerung mehrerer Nebenschilddrüsen vor (Gesamtgewicht über 5 g, einigen Studien zufolge bis 50 g). Makroskopisch besteht

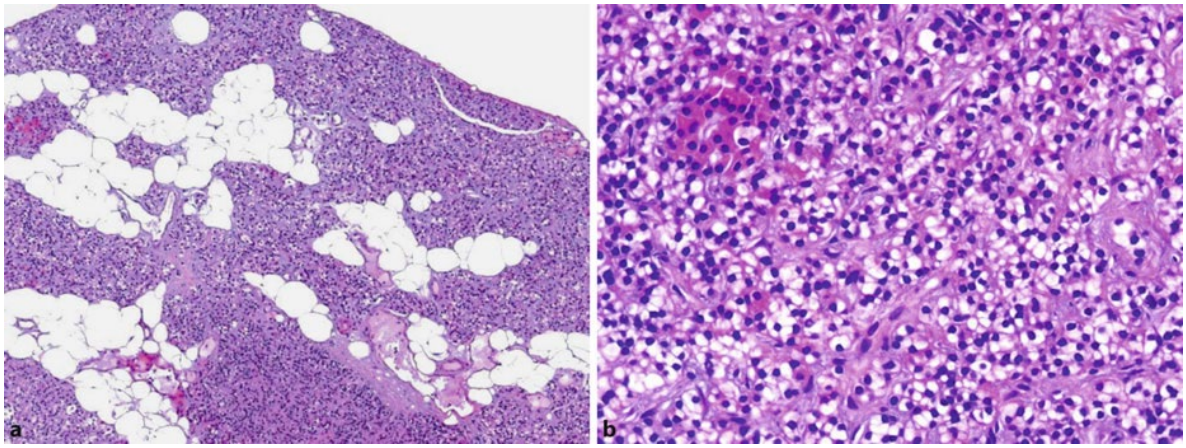


**Abb. 20.4a,b** Hyperplasie der Hauptzellen bei pHPT. **a** In der Übersicht ist eine gemischte Zellpopulation mit überwiegend Hauptzellen und einigen onkozytären Zellen zu erkennen. **b** Eingestreute wasserhelle Hauptzellen

kein verlässlicher Unterschied zwischen den Hauptzellformen. *Mikroskopisch* finden sich große wasserhelle Zellen mit deutlichen Zellgrenzen sowie schaumigem oder leerem Zytoplasma in trabekulärer oder follikulärer Anordnung (s. Abb. 20.4c). Die Zellkerne sind meist hyperchromatisch und basal randständig. Gelegentlich werden mehrkernige Riesenzellen oder große hyperchromatische Kerne beobachtet. Immunohistochemisch fällt die Reaktion mit Antikörpern gegen Parathormon auffallend schwach aus.

## Adenom

*ICD-O 8140/0*

**Definition.** Dies ist eine benigne Neoplasie, die sich entweder überwiegend aus Hauptzellen, onkozytären Zellen, transitionalen onkozytären Zellen oder einer Mischung aller Zelltypen zusammensetzt [11].

Das Adenom ist die häufigste Ursache eines pHPT (80–85 %) und tritt bei Frauen 3- bis 4-mal häufiger auf als bei Männern. Adenome entstehen in jedem Lebensalter, kulminieren aber in der 4. und 5. Lebensdekade. Prinzipiell können Adenome in allen Nebenschilddrüsen entstehen; sie finden sich aber häufiger in den unteren Drüsen. Auch ektope Drüsen (Mediastinum, Schilddrüse, Thymus, hinter dem Pharynx oder Ösophagus) können betroffen sein [36].

**Morphologie.** *Makroskopisch* werden die nahezu ausschließlich solitär auftretenden Tumoren von einer zarten Kapsel umgeben und zeigen eine homogen gelb- bis rotbraune, manchmal gering lobulierte Schnittfläche. Adenome können zwischen 0,06–300 g wiegen; in der Mehrzahl der Fälle sind sie zwischen 0,2 und 1 g schwer. Bei größeren Adenomen sind Einblutungen, zystische Degenerationen und/oder Verkalkungen häufig. Auch wenn die Existenz von zwei gleichzeitig auftretenden Adenomen von einigen Autoren akzeptiert wird [8], sollte bei Vorliegen von zwei „Tumoren" eher an eine asymmetrische oder noduläre Hyperplasie gedacht werden (zur Differenzialdiagnose Adenom/Hyperplasie s. Tab. 20.4).

**Tab. 20.4** Histologische Abgrenzung des Nebenschilddrüsenadenoms zur Hyperplasie

| Kriterium | Adenom | Hyperplasie |
|---|---|---|
| Gewicht | Durchschnittlich 1 g | Gesamtgewicht <1 g |
| Zelltyp | Ein Zelltyp (Hauptzellen/onkozytäre Zellen | Gemischte Zellpopulation |
| Zellkerne | Gering größenvariabel, ggf. Pleomorphie | Monomorphe Zellkerne |
| Supprimiertes, nichtneoplastisches Nebenschilddrüsengewebe | In 50 % vorhanden | Nicht vorhanden |
| Stromales Fettgewebe | Reduziert bis fehlend | Vorhanden |
| Stromales Bindegewebe | Reduziert bis fehlend | Breitere Septen vorhanden |

*Mikroskopisch* sind Adenome ganz überwiegend aus einem Zelltyp (Hauptzellen, wasserhelle Zellen oder onkozytäre Zellen) aufgebaut (Abb. 20.5a–f), wobei Hauptzelladenome (s. Abb. 20.5b) bei weitem am häufigsten sind. Die Hauptzellen im Adenom sind meist etwas größer als nichtneoplastische Hauptzellen, onkozytäre Zellen kommen in unterschiedlicher Anzahl entweder diffus mit den Hauptzellen vermischt oder als kleine Zellknötchen vor. Adenome zeigen solide oder trabekulär, manchmal follikulär oder azinär, meistens aber kombinierte Wachstumsmuster. Gelegentlich finden sich eingestreute Fettzellen, die auch in kleinen Gruppen angeordnet sein können. Im Randbereich von Adenomen findet man in ca. 50 % der Fälle nichtneoplastisches supprimiertes Nebenschilddrüsengewebe, dessen Hauptzellen kleiner als die des Adenoms sind und somit eine diagnostische Hilfe darstellen (s. Abb. 20.5a). In diesem schmalen Randbereich sind auch reichlich Fettzellen nachweisbar. Das Stroma ist in Adenomen gering ausgeprägt. Es besteht aus einem gut vaskularisierten bindegewebigen Netz, in dem mitunter ein Ödem, kleinherdige Fibroseareale mit oder ohne Hämosiderinablagerungen nachweisbar sind.

Die Zellkerne sind rund und chromatindicht, ein Nukleolus kann nachweisbar sein. Eine Kernpleomorphie (kein Malignitätskriterium!) ist nicht selten anzutreffen (s. Abb. 20.5c) und spricht für das Vorliegen eines Adenoms, während hyperplastische Drüsen eher eine Zell- und Kernuniformität zeigen. Die Mitosefrequenz beträgt maximal 1/10 HPF. Die nichtadenomatös veränderten und neben einem Adenom bestehenden Nebenschilddrüsen sind von einer normalen Nebenschilddrüse nicht zu unterscheiden.

## Varianten des Adenoms

### Onkozytäres Adenom

Etwa 5 % aller Nebenschilddrüsenadenome bestehen überwiegend (>90 %) oder ausschließlich aus onkozytären Zellen und werden dementsprechend als onkozytäre Adenome (s. Abb. 20.5d) bezeichnet. Transitionale onkozytäre Zellen mit einem weniger onkozytären Zytoplasma können ebenfalls nachweisbar sein. Früher wurde angenommen, dass onkozytäre Adenome nur vereinzelt funktionell aktiv sind; heute geht man davon aus, dass ein Großteil dieser Tumoren mit einem pHPT einhergeht.

### Klarzelliges („water-clear") Adenom

Adenome mit ausschließlich wasserhellen Hauptzellen sind selten (s. Abb. 20.5e) [47]. Differenzialdiagnostisch muss eine ungewöhnlich asymmetrisch ausgebildete Hyperplasie der wasserhellen Zellen, eine Metastase eines hellzelligen Nierenzellkarzinoms oder ein primärer hellzelliger Tumor der Schilddrüse in Betracht gezogen werden.

### Lipoadenom

Das sehr seltene Lipoadenom der Nebenschilddrüse kann bis 15 cm groß werden und besteht überwiegend aus Fettgewebe (20–90 %) mit einzelnen Nestern von Nebenschilddrüsengewebe; manchmal findet sich ein fokal myxomatöses Stroma und/oder Fibrose (s. Abb. 20.5f). Makroskopisch ähneln diese Tumoren Lipomen. Die überwiegende Zahl der Lipoadenome ist mit einem pHPT assoziiert.

### Atypisches Adenom

Als atypische Adenome der Nebenschilddrüse werden nach der WHO-Klassifikation [11] Tumoren bezeichnet, die keine eindeutigen morphologischen Zeichen einer Invasion (Kapseldurchbruch und/oder Gefäßinvasion) zeigen, jedoch andere morphologische Merkmale eines Nebenschilddrüsenkarzinoms aufweisen können. Dazu muss angemerkt werden, dass die in der WHO-Klassifikation genannten „sicheren" Malignitätszeichen der Invasion von anderen Autoren nicht als „sicher maligne" eingestuft werden (s. u.) [8].

Zu den morphologischen Merkmale, die atypische Adenome mit Karzinomen der Nebenschilddrüse teilen, zählen breite fibröse Bänder mit oder ohne Hämosiderinablagerungen, Mitosen und neoplastische Zellen innerhalb der verbreiterten und fibrosierten Kapsel (Abb. 20.6). Bei der Mehrzahl der histologisch als atypisches Adenoma eingestuften Tumoren besteht makroskopisch durch eine enge Beziehung zur Schilddrüse Malignitätsverdacht. Anders als bei der Schilddrüse hat sich der Begriff des „atypischen Nebenschilddrüsenadenoms" für morphologisch nicht sicher als Karzinome zu klassifizierende Tumoren durchgesetzt; in der Regel stellen sich diese Tumoren bei vollständiger chirurgischer Exzision im weiteren klinischen Verlauf auch als benigne dar.

Die Diagnose eines atypischen Adenoms stellt somit eine klassische Ausschlussdiagnose dar; die oben beschriebenen Veränderungen (breite fibröse Bänder, erhöhte Mitoserate, Tumorinfiltrate in der Tumorkapsel, aber auch Gefäßeinbrüche) sind nicht mehr mit einem typischen Adenom vereinbar, die sicheren Kriterien des Karzinoms (Kapseldurchbrüche mit Infiltration umliegenden Gewebes, Lymphknotenmetastasen) sind

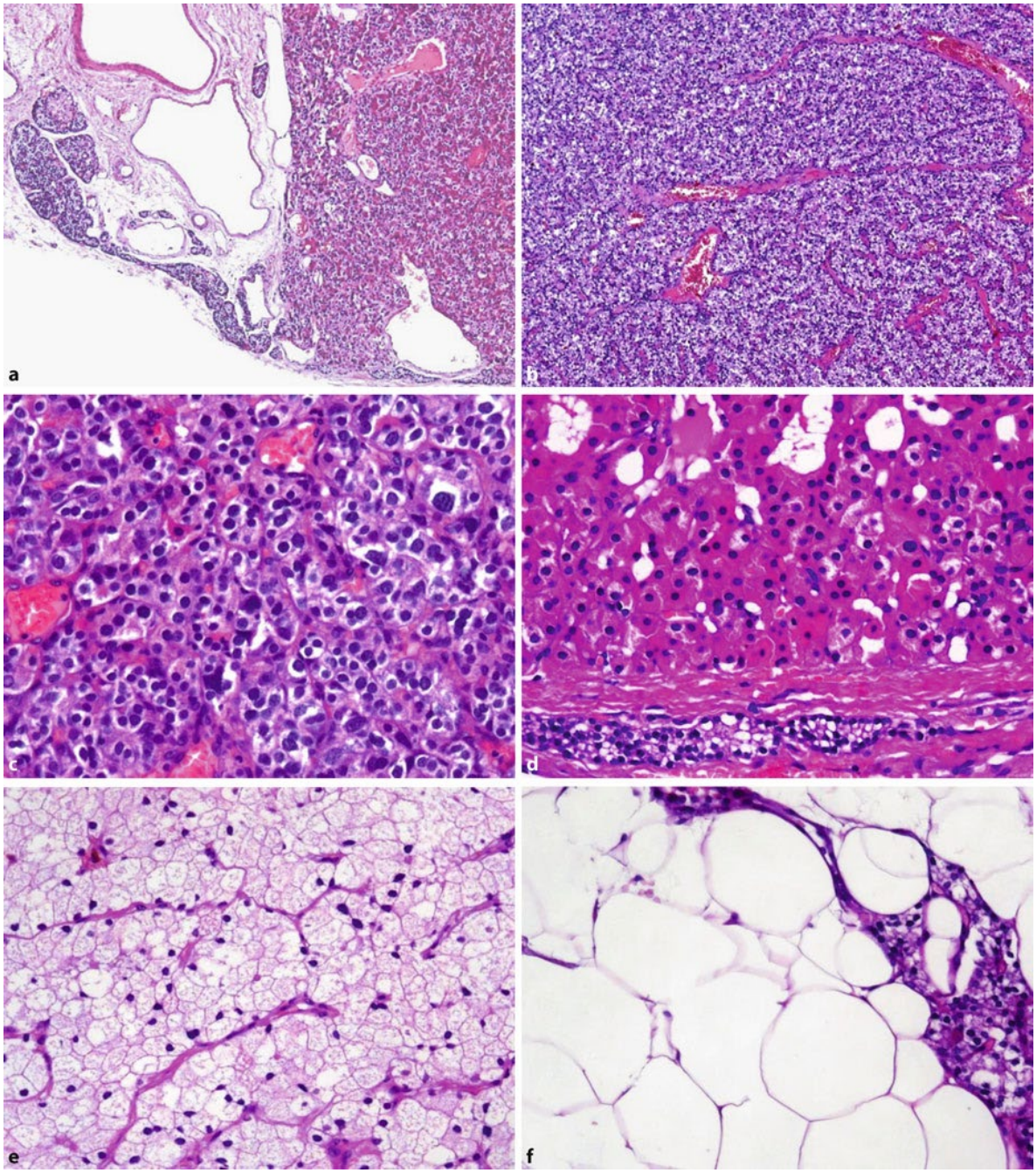



**Abb. 20.5a–f** Adenome der Nebenschilddrüse bei pHPT. **a** Adenom mit supprimiertem Nebenschilddrüsengewebe im Randbereich. **b** Solid-trabekuläre Hauptzellkomplexe. **c** Kernpleomorphie (kein Malignitätskriterium!). **d** Onkozytäres Adenom. **e** Wasserhelles (Hauptzell-)Adenom. **f** Lipoadenom

aber trotz ausgiebiger Aufarbeitung des Materials nicht nachweisbar. Studien belegen, dass atypische Adenome auch bezüglich ihrer immunhistochemischen Expression bestimmter Marker wie p27, bcl2, Ki-67, mdm2 und Parafibromin eine „intermediäre" bzw. „indeterminante" Position zwischen typischen Adenomen und Karzinomen einnehmen [13, 43] und somit kein einzelner Marker oder eine Markerkombination im Einzelfall zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung eines Adenoms vom atypischen Adenom und Nebenschilddrüsenkarzinom geeignet ist.

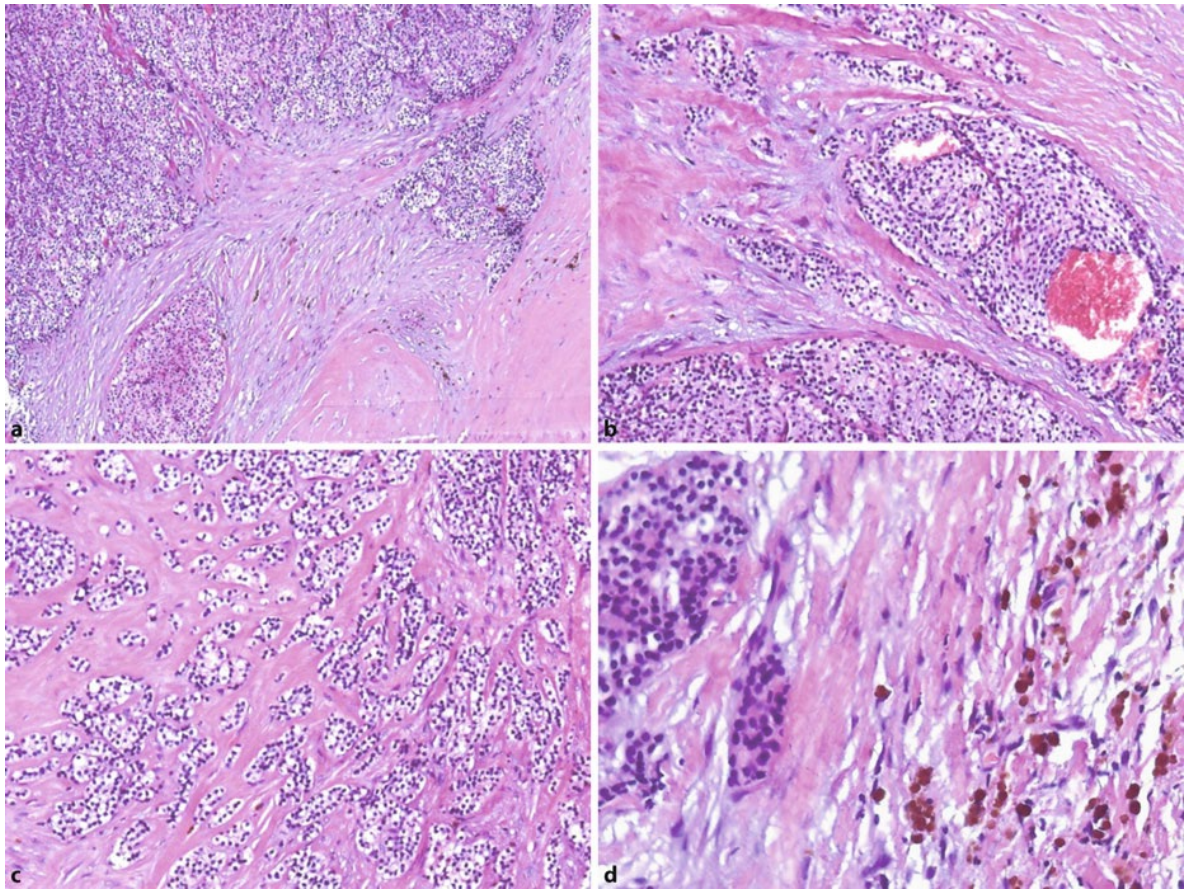



**Abb. 20.6a–d** Atypisches Nebenschilddrüsenadenom. **a** Kapselinvasion. **b,c** Breite fibrosierte Septen. **d** Hämosiderinablagerungen

## Karzinom

*ICD-O 8140/3*



**Definition.** Maligne Neoplasie der Nebenschilddrüsenzellen [11].

**Epidemiologie.** Das Nebenschilddrüsenkarzinom zeigt in den USA [29] eine Inzidenzrate von 3,5–5,7/10 Mio. Einwohnern/Jahr und stellt damit eine sehr seltene Tumorentität dar. In früheren Studien war das Nebenschilddrüsenkarzinom in 2–5 % aller Fälle die Ursache eines pHPT; aktuelle Tumorregisterdaten sprechen aber dafür, dass weltweit Karzinome für maximal 1 % aller Fälle eines pHPT verantwortlich sind [27, 35, 48]. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung liegt zwischen dem 4. und 5. Lebensjahrzehnt und somit ca. 10 Jahre früher als bei benignen Tumoren der Nebenschilddrüsen. Es besteht keine Geschlechtspräferenz.

**Ätiologie und Pathogenese.** Wie auch bei anderen Kopf-Hals-Tumoren kommt als möglicher ätiologischer Faktor eine vorangegangene Bestrahlung dieser Region in Betracht [10, 38]. Ebenso sind Fälle in Assoziation mit einem sHPT [3] oder familiär bedingten Tumorsyndromen (insbesondere dem HPT-Jaw-Tumor-Syndrom) beschrieben [9]. Das heutige pathogenetische Verständnis stammt auch von Patienten mit HPT-Jaw-Tumor-Syndrom, die in >15 % ein Karzinom der Nebenschilddrüse entwickeln können. In den überwiegenden Fällen liegt bei diesen Patienten eine inaktivierende (Keimbahn- oder somatische) Mutation des *HRPT2/CDC73*-Gens auf 1q31 vor [5]. Dieser Genabschnitt besteht aus 17 Exonen, die für das Protein Parafibromin, einen putativen Tumorsuppressor, codieren. Nicht familiär assoziierte Nebenschilddrüsenkarzinome zeigen diese Mutation in 60–100 % [7, 20, 41]. In den meisten Nebenschilddrüsenkarzinomen liegt entweder eine *HRPT2/CDC73*-Gen-Mutation beider Allele vor oder es besteht eine Mutation eines Allels, kombiniert mit einem LOH („loss of heterozygosity“) auf 1q31.

**Morphologie.** *Makroskopisch* zeigen Karzinome der Nebenschilddrüse eine grauweiße Farbe und sind meist

deutlich (>3 cm) vergrößert; häufig sind die Tumoren mit der Schilddrüse adhärent bzw. infiltrieren diese. In älteren Studien sind Karzinome durchschnittlich deutlich schwerer (mittleres Gewicht 6,7 g) als Nebenschilddrüsenadenome. Angesichts der heute verbesserten Diagnosestellung ist dieser Unterschied jedoch nicht mehr so deutlich ausgeprägt. Eine intraoperative Gefrierschnittdiagnose kann aufgrund des histologischen Bildes die präoperative Verdachtsdiagnose eines Karzinoms erhärten, eine sichere Karzinomdiagnose wird intraoperativ jedoch nur selten eindeutig möglich sein. Zur histologischen Diagnosefindung sind klinische Angaben zum intraoperativen Situs z. B. eine Adhäsion/Infiltration benachbarter Strukturen und/oder eine lokale Lymphknotenbeteiligung ggf. wegweisend. Die Kapsel ist häufig derb, das Parenchym zeigt eine vermehrte Konsistenz und eine oft unscharfe Begrenzung zum umliegenden Gewebe. Einzig die möglicherweise bereits makroskopisch erkennbare bzw. histomorphologisch belegbare Invasion in Schilddrüse, Ösophagus oder Halsweichteile bzw. Metastasierung in regionäre Lymphknoten oder Organe sind beweisend für Malignität. Das Vorkommen einer Gefäßinvasion (!), Nekrosen, Verkalkungen, Fibrose, zellulärer Atypien (insbesondere Makronukleolen) und Mitosen ist lediglich malignitätsverdächtig („atypisches Nebenschilddrüsenadenom", s. o.) aber im Einzelfall nicht beweisend, wenngleich diese Kriterien statistisch signifikant häufiger bei Karzinomen vorkommen [2]. Diagnostisch wegweisende Kriterien sind in folgender Übersicht zusammengefasst [8].

**Histomorphologische Kriterien des Nebenschilddrüsenkarzinoms [8]**

Sichere Malignitätskriterien (mindestens 1 der folgenden Kriterien):

- Invasion in benachbartes Weichgewebe wie Schilddrüse, Ösophagus, Nerven oder zervikales Weichgewebe
- Histologisch gesicherte Lymphknoten-/Fernmetastasen

Kriterien, die häufig mit einem Nebenschilddrüsenkarzinom assoziiert sind (in Abwesenheit sicherer Malignitätskriterien sollen mindestens 2, besser 3 der folgenden Kriterien erfüllt werden):

- Kapseldurchbruch
- Gefäßeinbruch
- >5 Mitosen/10 HPF
- Breite intratumorale fibröse Septen
- Koagulationsnekrosen
- Hohe Kern-Plasma-Relation in sonst monomorphen Zellen
- Diffuse zelluläre Atypien
- Tumorzellen mit Makronukleoli

*Mikroskopisch* (Abb. 20.7) bestehen die meisten Nebenschilddrüsenkarzinome aus Hauptzellen; primäre onkozytäre Nebenschilddrüsenkarzinome, die sich hinsichtlich des klinischen Verlaufs jedoch nicht von dem der Hauptzellkarzinome unterscheiden, sind beschrieben [11]. Die Tumorzellen, die in der Regel größer als in Adenomen sind, zeigen unterschiedliche Wachstumsmuster; überwiegend sind sie trabekulär oder solide angeordnet. Die Zellkerne können Atypien aufweisen (in einer Studie über 40 metastasierte Nebenschilddrüsenkarzinome wiesen 65 % hochgradige Atypien auf), in den meisten Fällen sind diese jedoch nicht diagnostisch wegweisend. Manche Karzinome zeigen keinerlei zytologische Auffälligkeiten, Fälle mit Hyperchromasie und Kerngrößenschwankungen kommen vor. Das Bestehen einer ausschließlichen Kernpleomorphie ist eher charakteristisch für Nebenschilddrüsenadenome. Malignitätsverdächtig sind breite fibrosierte Bänder, eine erhöhte mitotische Aktivität, Kapsel- und Gefäßeinbrüche, die Kriterien sind jedoch nicht beweisend (s. o.). In manchen Fällen ist ein Karzinom nur durch seine Metastasen beweisbar. Das sehr seltene anaplastische Nebenschilddrüsenkarzinom ist differenzialdiagnostisch schwer vom anaplastischen Schilddrüsenkarzinom zu unterscheiden; in der Regel gelingt die Diagnose nur durch den (fokalen) immunhistochemischen Nachweis von Chromogranin A und/oder Parathormon in etwas besser differenzierten Tumoranteilen.

*Immunhistochemische* Untersuchungen sind in der Nebenschilddrüsendiagnostik, was die Dignitätsbeurteilung betrifft, nicht hilfreich. Der Verlust einer Parafibromin- und/oder einer APC-(adenomatous polyposis coli-)Proteinexpression kann ein Hinweis auf einen malignen Nebenschilddrüsentumor sein; Spezifität und Sensitivität sind jedoch gering [6, 14, 23, 24]. Der Einsatz von MIB1-Antikörpern zur Ermittlung der Proliferationsaktivität kann hilfreich sein, allerdings gibt es auch hier eine breite Überlappung mit Nebenschilddrüsenadenomen.

**Ausbreitung.** Das Nebenschilddrüsenkarzinom wächst langsam. Es neigt zu Rezidiven (25–80 %) und metastasiert spät. Metastasen treten in etwa einem Drittel der Patienten in Halslymphknoten, Mediastinum, Lunge, Leber oder Knochen auf.

**Klinik.** Die klinische Symptomatik wird weniger durch die lokale Tumorausdehnung als durch die Folgen eines exzessiv hohen Parathormonspiegels mit assoziierter Hyperkalzämie bestimmt. So zeigen bis 80 % der Patienten eine Nierenbeteiligung mit Nephrokalzinose, Nephrolithiasis, eingeschränkter Nierenfunktion und bis 90 % eine ossäre „Symptomatik" mit Osteitis fibrosa cystica, subperiostaler Resorption oder eine diffuse Osteopenie [39]. Weitere „systemische" Symptome umfassen

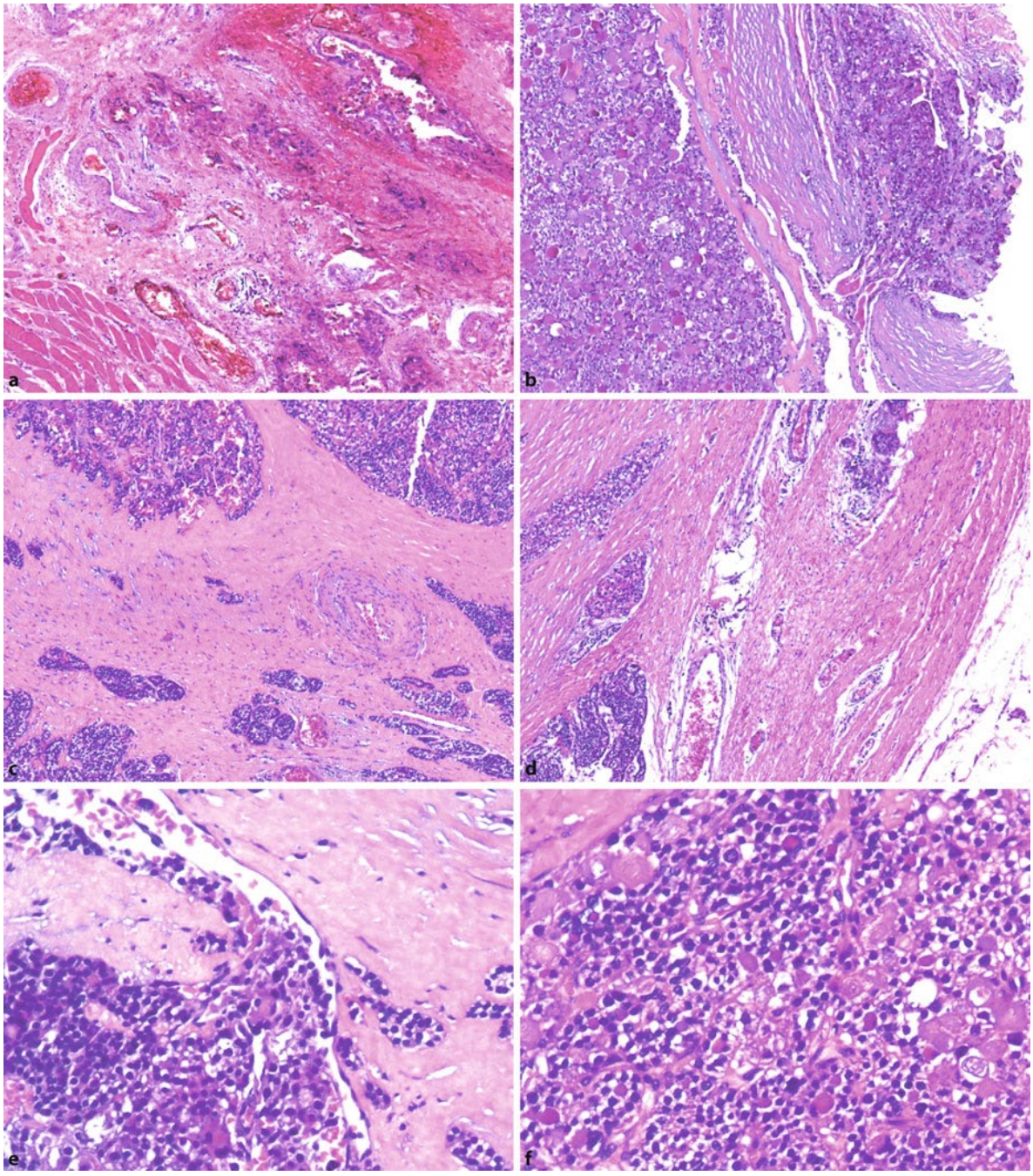



**Abb. 20.7a–f** Nebenschilddrüsenkarzinom. **a** Infiltration der parathyreoidalen Skelettmuskulatur. **b** Kapseldurchbruch. **c,d** Breite fibrosierte Septen. **e** Angioinvasion. **f** Zellpleomorphie



Müdigkeit, allgemeine Schwäche, Gewichtsabnahme, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Polydipsie, Polyurie und Depressionen.

**Therapie und Prognose.** Die einzig kurative, aber auch palliative Therapie ist die chirurgische Entfernung der Nebenschilddrüse (mit angrenzendem Weichgewebe, ipsilateraler Lymphadenektomie und Hemithyreoidektomie), so dass dem initialen Eingriff, idealerweise bei präoperativ gesicherter Diagnose, eine große Bedeutung zukommt. Da die Diagnose jedoch in aller Regel erst postoperativ nach histologischer Aufarbeitung gestellt wird, können weitere Komplettierungseingriffe notwendig werden. Die durchschnittliche Latenzzeit

bis zum Auftreten von Rezidiven des Karzinoms beträgt drei Jahre, fallweise werden auch Zeiträume von bis zu 20 Jahren angegeben. Eine adjuvante Radiotherapie kann in einzelnen Studien die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs verlängern [4, 48], eine Chemotherapie hat sich nach heutigen Studien bislang nicht bewährt [40]. Die medikamentöse Therapie zur Behandlung der Hyperkalzämie einschließlich der metabolischen Komplikationen steht neben der chirurgischen Intervention im Vordergrund. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 76–85 %, nach 10 Jahren sind Überlebensraten zwischen 49 und 77 % dokumentiert [4, 21, 25, 29].

## Parathyromatose

Bei einer Parathyromatose liegen Reste (hyperfunktionellen) Nebenschilddrüsengewebes verteilt im zervikalen Weichgewebe oder im Mediastinum oder in anderen Lokalisationen (s. u.) vor. Klinischerseits sollte eine Parathyromatose differenzialdiagnostisch dann in Betracht gezogen werden, wenn z. B. ein persistierender Hyperparathyreoidismus innerhalb von 6–12 Monaten nach vorangegangener Nebenschilddrüsenexstirpation vorliegt. Als Ursachen kommen entwicklungsgeschichtlich bedingte disseminierte Reste von Nebenschilddrüsengewebe (primäre Parathyromatose) oder deutlich häufiger verstreute Zellinseln nach Ruptur der Organkapsel bei einer vorangegangenen Operation in Frage (sekundäre, iatrogene Parathyromatose). Die Zellnester können im Rahmen einer Mehrdrüsenerkrankung ebenso hyperplastisch verändert sein, so dass die Abgrenzung zu einem Karzinom diagnostische Schwierigkeiten bereiten kann [12]. Bei der Therapie einer Mehrdrüsenerkrankung kann u. a. die totale Parathyreoidektomie mit simultaner Autotransplantation durchgeführt werden. Dabei werden alle vier Nebenschilddrüsen exstirpiert und 60–80 mg Nebenschilddrüsenfragmente in eine Muskeltasche am Unterarm implantiert. Eine Hyperplasie des Autotransplantats kann somit ebenfalls für einen rezidivierenden Hyperparathyreoidismus verantwortlich sein.

## Klinisch-pathologische Korrelation

**Histopathologische Korrelation bei pHPT.** Der Pathologe sieht sich in den meisten Fällen (>90 %) mit der histomorphologischen Korrelation eines primären Hyperparathyreoidismus, viel seltener eines sekundären oder tertiären Hyperparathyroidismus konfrontiert. Beim pHPT geht es um die differenzialdiagnostische Abgrenzung eines Adenoms zur Hyperplasie bzw. eines Adenoms zum atypischen Adenom bzw. eines (atypischen) Adenoms zum Nebenschilddrüsenkarzinom. Präoperativ spielt die Lokalisationsdiagnostik (Sonografie, Sestamibi-Szintigrafie, Computertomografie, Magnetresonanztomographie) eine große Rolle, die natürlich auch das Operationsverfahren bestimmt. Im Fall konkordanter Lokalisationsdiagnostik ist die Sicherheit der Differenzierung zwischen Ein- und Mehrdrüsenerkrankung durch den intraoperativen Parathormon-Assay durch die Histologie nur noch wenig zu erhöhen [30].

**Intraoperativer Parathormon-Assay (IOPTH).** Die klinische Bedeutung der intraoperativen Parathormonbestimmung besteht im Ausschluss einer Mehrdrüsenerkrankung gerade bei minimal-invasiven Operationsverfahren und unilateralen Explorationen, bei denen gezielt nur die pathologisch veränderte Nebenschilddrüse entfernt und auf die makroskopische Darstellung aller Nebenschilddrüsen verzichtet wird [30]. Das Prinzip dieses Tests beruht auf einem Vergleich zwischen dem PTH-Basalwert (präoperativ ermittelter PTH-Wert) und dem noch intraoperativ gemessenen PTH-Wert bzw. -Abfall nach Entfernung der pathologisch veränderten Nebenschilddrüse. Das Zeitintervall zwischen Exstirpation und PTH-Messung liegt je nach Durchführung zwischen 5 und 15 Minuten. Meist gilt ein ≥50 %iger Parathormonabfall vom Basalwert als beweisend für ein Nebenschilddrüsenadenom und damit einer Eindrüsenerkrankung.

**Histologische Korrelation.** Da aufgrund minimal-invasiver Operationsverfahren nur noch die pathologisch veränderte Nebenschilddrüse entfernt wird, muss an dieser auch die Entscheidung, ob eine Ein- oder Mehrdrüsenerkrankung vorliegt, getroffen werden. Eine differenzialdiagnostische Zusammenfassung der histopathologischen Kriterien eines Nebenschilddrüsenadenoms vs. einer Nebenschilddrüsenhyperplasie erfolgt in Tab. 20.4. Die Hauptentscheidungskriterien sind *ein* vorherrschender Zelltyp (zumeist Hauptzellen, seltener onkozytäre Zellen) und die deutliche Reduktion jeglichen stromalen Gewebes beim Adenom, während hyperplastische Nebenschilddrüsen eine gemischte Zellpopulation und ein uniformes Kernbild mit sowohl stromalen Fettzellen als auch bindegewebigen Septen aufweisen können (Abb. 20.8). Die Differenzialdiagnostische Entscheidung sollte auch immer mit dem Ergebnis des IOPTH-Assays korreliert werden, dessen Ergebnis dem Pathologen im Idealfall auch bekannt sein sollte. Sollte eine Differenzialdiagnostische Entscheidung anhand der aufgeführten Kriterien nicht möglich sein, muss die abschließende histologische Diagnose offenbleiben und auch dementsprechend im Befundbericht vermerkt werden.

Die Differenzialdiagnostische Abgrenzung zwischen einem typischen Adenom und einem atypischen Adenom ist beim pHPT dagegen schwieriger. Die Diagnose eines atypischen Adenoms sollte auch nur denjenigen Fällen vorbehalten bleiben, bei denen weder sicher ein Adenom

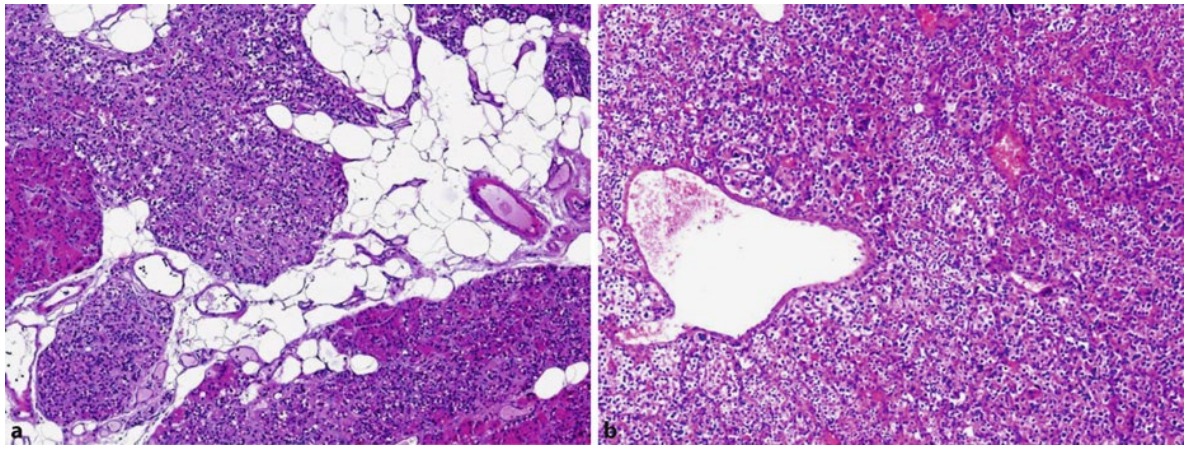


**Abb. 20.8a,b** Differenzialdiagnose Hyperplasie – Adenom. **a** Hyperplasie mit einem Nebeneinander verschiedener Zellpopulationen mit Stroma. **b** Adenom mit „monomorpher" Struktur

noch ein Nebenschilddrüsenkarzinom diagnostiziert werden kann. Kriterien zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung eines Adenoms, atypischen Adenoms und Nebenschilddrüsenkarzinoms sind in Tab. 20.5 zusammengefasst. Dabei besteht bei atypischen Adenomen bzw. Nebenschilddrüsenkarzinomen häufig schon ein prä- und/oder intraoperativer Verdacht auf Malignität durch z. B. Adhärenz des Tumors an benachbarte Strukturen, weswegen die klinische Rücksprache in dieser Differenzialdiagnostischen Abwägung sehr empfehlenswert ist. Die Diagnose eines atypischen Nebenschilddrüsenadenoms ist in den Fällen zu stellen, in denen klinisch und/oder histopathologisch ein Verdacht auf ein Nebenschilddrüsenkarzinom besteht, eine Invasion in benachbartes Gewebe und/oder eine Metastase histologisch jedoch nicht beweisbar sind.

**Histopathologische Korrelation beim sHPT.** Bei klinischerseits bestehendem sHPT handelt es sich morphologisch um eine primäre Hauptzellenhyperplasie. Die Größe der Drüsen entspricht in etwa der Schwere und Dauer des Stimulus. Die im frühen Stadium gefundene diffuse Hyperplasie mit Ersatz des Stromas und der Fettzellen durch chronisch stimulierte Hauptzellen geht im späteren Stadium in eine noduläre Hyperplasie (sog. „Pseudoadenome") über (Abb. 20.9). Außerdem sind sekundär hyperplastische Drüsen im Vergleich zu einer Hyperplasie bei pHPT häufiger gleichmäßig vergrößert.

**Histopathologische Korrelation beim tHPT.** Ein tHPT tritt dann im Verlauf eines sHPT auf, wenn sich eine Hyperkalzämie entwickelt. Die Ursache hierfür ist nicht eine neu auftretende Autonomie (wie beim pHPT), sondern ein Missverhältnis zwischen PTH-Sekretion und Bedarf, z. B. wenn nach einer Nierentransplantation der PTH-Bedarf plötzlich so niedrig ist, dass selbst die Basalsekretion der (im Rahmen eines sHPT) hyperplastischen Nebenschilddrüse zu hoch ist und sich eine Hyperkalzämie entwickelt [19]. Bis zu einem Drittel der Patienten mit Nierentransplantation entwickelt innerhalb der ersten 3 Wochen nach Transplantation eine Hyperkalzämie in Form einer subakuten Hyperkalzämie. Bei einer subakuten und der persistierenden Hyperkalzämie sollte die Parathyreoidektomie durchgeführt werden. Histologisch findet man unregelmäßig diffus oder nodulär vergrößerte Drüsen (Abb. 20.10), die ein Adenom (wie beim pHPT!) vortäuschen können und somit im Vergleich zum sHPT eine asymmetrische Vergrößerung der Drüsen verursachen. Zur Vermeidung einer Fehlinterpretation sollte diese Diagnose auch nur in Rücksprache mit der Klinik erfolgen. In mehreren Studien mit Patienten mit tHPT fanden sich ganz überwiegend diffuse und knotige Hyperplasien aller Nebenschilddrüsen [26], während „echte" Adenome als Raritäten angesehen wurden. Molekularpathologische Studien belegen jedoch, dass beim tHPT vermutlich häufiger als angenommen eine monoklonale Proliferation („adenomatöse Hyperplasie") vorliegt [1].

## Sekundäre Tumoren der Nebenschilddrüsen

Sekundäre Tumoren der Nebenschilddrüsen sind sehr selten. Sie sind entweder Folge einer direkten Invasion eines benachbarten Tumors, z. B. eines Schilddrüsenkarzinoms, oder können Ort metastatischer Absiedlungen sein. Dabei kommen insbesondere Primarien der Mamma, Lunge, Nieren und des Weichgewebes in Frage. Die Differenzialdiagnostische Unterscheidung erfolgt ggf. nach Einsatz von Parathormon und/oder genereller neuroendokriner Marker (z. B. Chromogranin A).

**Tab. 20.5** Histologische Abgrenzung von Adenom, atypischem Adenom und Nebenschilddrüsenkarzinom

| Kriterium | Adenom | Atypisches Adenom | Nebenschilddrüsenkarzinom |
|---|---|---|---|
| Serumkalzium | Erhöht | Erhöht | Deutlich erhöht |
| Kapsel | Dünne komplette Kapsel | Variabel | Dicke fibröse Kapsel |
| Supprimiertes nichtneoplastisches Gewebe | In 50 % vorhanden | Variabel | Selten nachweisbar |
| Schnittfläche | Rötlich-braun, verdichtete Konsistenz | Variabel | Grau-weißlich, lobuliert, irregulär, durch fibrosierte Septen häufig nodulär |
| Zelltyp | Ein Zelltyp | Ein Zelltyp | Ein Zelltyp |
| Stromales Fettgewebe | Reduziert bis fehlend | Reduziert bis fehlend | Meist fehlend |
| Histologie | Homogener Tumor ohne Septen | Breite fibrosierte Septen mit/ohne Hämosiderinablagerungen | Unregelmäßiger, nodulärer Aufbau, breite Septen, Nekrosen, Verkalkungen; Invasion in benachbartes Gewebe ist beweisend! |
| Mitosen | ≤1/10 HPF | >1/10 HPF | >1/10 HPF |
| Kapsel/Gefäßinvasion | Fehlt | evtl. vorhanden | 2/3 Kapselinvasion, Gefäßinvasion 10–15 % |
| Prognose | Sehr gut | Variabel | Rezidive, Fernmetastasen bei 1/3 der Patienten |
| Familiär/MEN-assoziiert | Vereinzelt | Unbekannt | Selten |

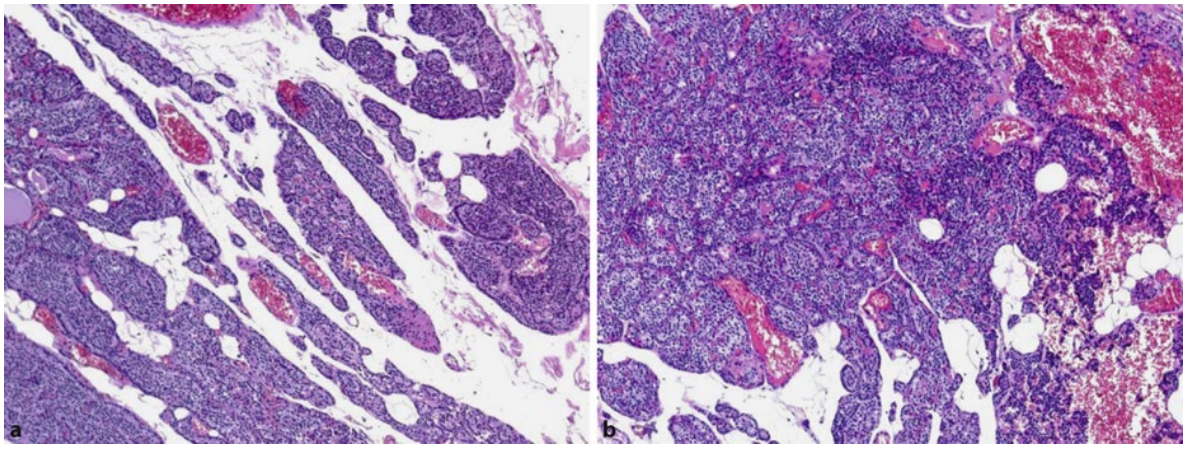



**Abb. 20.9a,b** Sekundärer Hyperparathyreoidismus – Hyperplasie der Nebenschilddrüsen. „Adenomatoide" Hyperplasie der Hauptzellen ähnlich wie beim tHPT

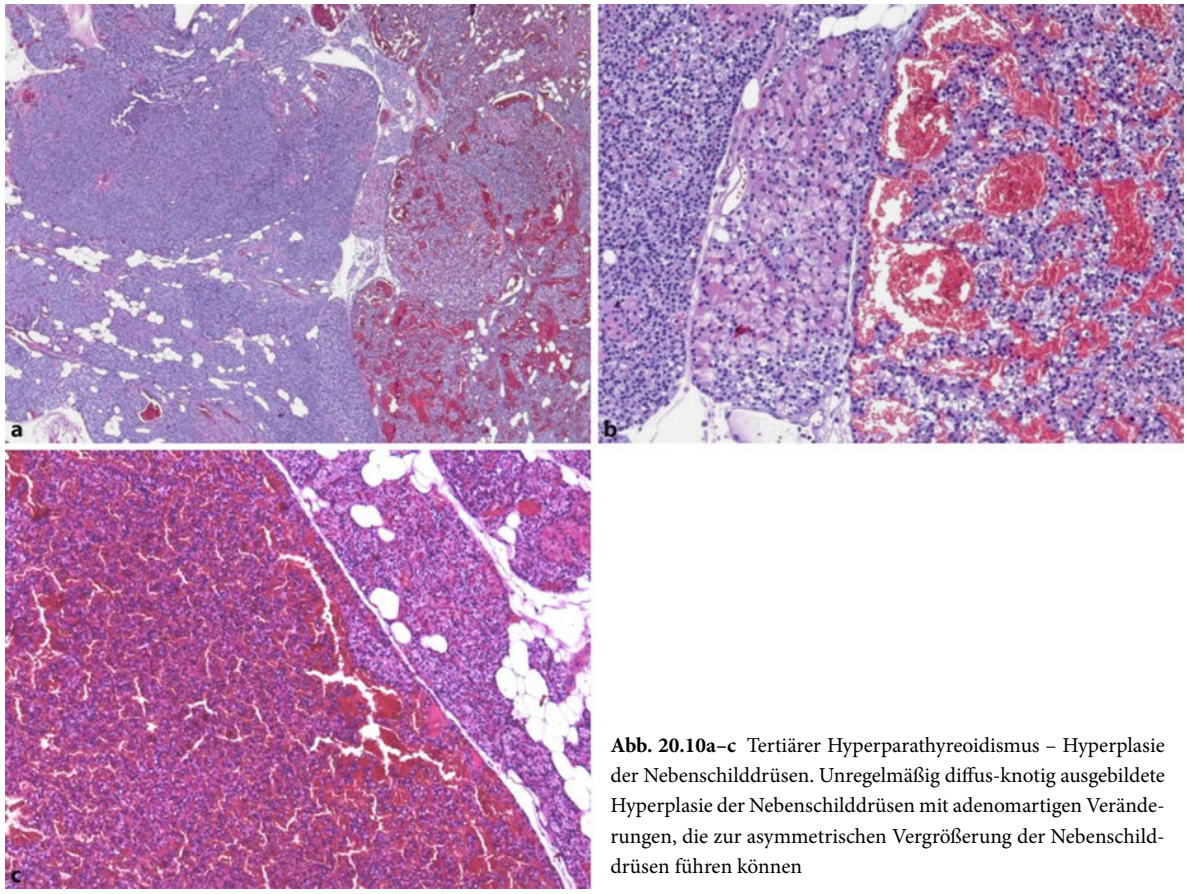



**Abb. 20.10a–c** Tertiärer Hyperparathyreoidismus – Hyperplasie der Nebenschilddrüsen. Unregelmäßig diffus-knotig ausgebildete Hyperplasie der Nebenschilddrüsen mit adenomartigen Veränderungen, die zur asymmetrischen Vergrößerung der Nebenschilddrüsen führen können

## Aufarbeitung von Nebenschilddrüsenpräparaten

Die Bearbeitungsleitlinien für Nebenschilddrüsen haben sich durch die Fortschritte in der präoperativen Diagnostik (insbesondere der Bildgebung und damit der Lokalisationsdiagnostik) und den Operationsverfahren einschließlich dem intraoperativem Parathormon-Assay mit den daraus ergebenden veränderten Anforderungen an den Pathologen ebenfalls geändert. Während früher das exakte Gewicht bzw. Volumen sowie der intrazelluläre Fettgehalt (für die Fettfärbung wird unfixiertes Material benötigt) wichtige Parameter für die Diagnose darstellten, kommt diesen Bestimmungen heute ein deutlich geringerer Stellenwert oder wie bei der Fettfärbung keine Bedeutung mehr zu. Generell kann davon ausgegangen werden, dass 1 $mm^3$ Nebenschilddrüsengewebe in etwa 1 mg wiegt; Drüsen über 60 mg sind als sicher pathologisch anzusehen.

Dennoch sollte bei Eingang von Nebenschilddrüsengewebe neben Größe und Gewicht (in mg) dokumentiert werden, ob es sich um die vollständige Nebenschilddrüse oder lediglich um eine Biopsie aus der Nebenschilddrüse handelt. Ein transversal angelegter Schnitt durch den vaskulären Pol der Nebenschilddrüse kann hilfreich sein, das supprimierte normale Nebenschilddrüsengewebe in Adenomen zu identifizieren.

Für den intraoperativen Gefrierschnitt sollten die Nebenschilddrüsen vorsichtig von anhaftenden Fettgewebsanteilen befreit werden. Gewebeteile unter 1 cm wird man in der Regel ohne Durchführung eines Querschnitts bearbeiten; größere Nebenschilddrüsen werden vorsichtig mit einer frischen Klinge am größten Durchmesser quergeschnitten und danach weiterbearbeitet. Nebenschilddrüsengewebe sollte grundsätzlich vollständig in Paraffin eingebettet und histologisch untersucht werden. Gerade in der Nebenschilddrüsenpathologie ist die Kenntnis der Klinik von entscheidender Bedeutung.

## Intraoperative Gefrierschnittuntersuchung

Während früher der intraoperative Gefrierschnitt mit dem Minimalziel des Nachweises oder Ausschlusses einer pathologisch veränderten Nebenschilddrüse (idea-

lerweise sollte auch zwischen einer Hyperplasie, einem Adenom oder einem Karzinom unterschieden werden) durchgeführt wurde, dient er heute praktisch ausschließlich der Identifikation von Nebenschilddrüsengewebe, da der präoperative Einsatz bildgebender Verfahren als auch die intraoperative Parathormonbestimmung in ihrer Aussage der Differenzialdiagnostischen Aussage des intraoperativen Gefrierschnitts überlegen sind. Aus denselben Gründen sind auch spezielle intraoperative Fettfärbungen verzichtbar. Eine Differenzialdiagnostische Schwierigkeit kann intraoperativ in der Abgrenzung von (normalem) Nebenschilddrüsengewebe zu lymphatischem Gewebe/Lymphknoten bestehen.

Der Umstand, dass bei Bestehen einer „Eindrüsenerkrankung" heute standardmäßig nur die betroffene Drüse entfernt wird (keine Biopsie aus einer zweiten Drüse!), bedeutet für den Pathologen, dass histologisch die definitive Unterscheidung zwischen einem Adenom und einer Hyperplasie nicht immer in allen Fällen möglich ist [42].

Die Diagnose eines Nebenschilddrüsenkarzinoms im intraoperativen Gefrierschnitt hat bedeutende Auswirkungen auf das weitere chirurgische Vorgehen. Der zweifelsfreie Nachweis eines Karzinoms der Nebenschilddrüse gelingt im Gefrierschnitt aber nur in Ausnahmefällen (z. B. beim Nachweis von Lymphknotenmetastasen). Somit ist die Gefrierschnittuntersuchung kaum geeignet, um zwischen einem benignen und malignen Tumor der Nebenschilddrüse zu unterscheiden.

## Literatur


1. Arnold A, Brown MF, Urena P, Gaz RD, Sarfati E, Drueke TB (1995) Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. J Clin Invest 95:2047–2053
2. Bondeson L, Sandelin K, Grimelius L (1993) Histopathological variables and DNA cytometry in parathyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 17:820–829
3. Boyle NH, Ogg CS, Hartley RB, Owen WJ (1999) Parathyroid carcinoma secondary to prolonged hyperplasia in chronic renal failure and in coeliac disease. Eur J Surg Oncol 25:100–103
4. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, Schultz PN, El-Naggar AK, Clayman GL, Asper JA, Diaz EM Jr., Evans DB, Gagel RF, Garden A, Hoff AO, Lee JE, Morrison WH, Rosenthal DI, Sherman SI, Sturgis EM, Waguespack SG, Weber RS, Wirfel K, Vassilopoulou-Sellin R (2004) Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. Head Neck 26:716726
5. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, Forsberg L, Presciuttini S, Bailey-Wilson J, Simonds WF et al (2002) HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. Nat Genet 32:676–680
6. Cetani F, Ambrogini E, Viacava P, Pardi E, Fanelli G, Naccarato AG, Borsari S, Lemmi M, Berti P, Miccoli P, Pinchera A, Marcocci C (2007) Should parafibromin staining replace HRTP2 gene analysis as an additional tool for histologic diagnosis of parathyroid carcinoma? Eur J Endocrinol 156:547–554
7. Cetani F, Pardi E, Borsari S, Viacava P, Dipollina G, Cianferotti L, Ambrogini E, Gazzerro E, Colussi G, Berti P, Miccoli P, Pinchera A, Marcocci C (2004) Genetic analyses of the HRPT2 gene in primary hyperparathyroidism: germline and somatic mutations in familial and sporadic parathyroid tumors. J Clin Endocrinol Metab 89:5583–5591
8. Chan JKC (2007) The Parathytoid Glands. In: Fletcher CDM (Hrsg) Diagnostic Histopathology of Tumors. Churchill Livingstone, London, S 1080–1097
9. Chen JD, Morrison C, Zhang C, Kahnoski K, Carpten JD, Teh BT (2003) Hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. J Intern Med 253:634–642
10. Cohen J, Gierlowski TC, Schneider AB (1990) A prospective study of hyperparathyroidism in individuals exposed to radiation in childhood. JAMA 264:581–584
11. Erickson LA, Jin L, Papotti M, Lloyd RV (2002) Oxyphil parathyroid carcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 10 cases. Am J Surg Pathol 26:344–349
12. Fernandez-Ranvier GG, Khanafshar E, Jensen K, Zarnegar R, Lee J, Kebebew E, Duh QY, Clark OH (2007) Parathyroid carcinoma, atypical parathyroid adenoma, or parathyromatosis? Cancer 110:255–264
13. Fernandez-Ranvier GG, Khanafshar E, Tacha D, Wong M, Kebebew E, Duh QY, Clark OH (2009) Defining a molecular phenotype for benign and malignant parathyroid tumors. Cancer 115:334–344
14. Gill AJ, Clarkson A, Gimm O, Keil J, Dralle H, Howell VM, Marsh DJ (2006) Loss of nuclear expression of parafibromin distinguishes parathyroid carcinomas and hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) syndrome-related adenomas from sporadic parathyroid adenomas and hyperplasias. Am J Surg Pathol 30:1140–1149
15. Gomes EM, Nunes RC, Lacativa PG, Almeida MH, Franco FM, Leal CT, Patricio Filho PJ, Farias ML, Goncalves MD (2007) Ectopic and extranumerary parathyroid glands location in patients with hyperparathyroidism secondary to end stage renal disease. Acta Cir Bras 22:105–109
16. Grimelius L, Johannson H (1998) The Parathyroid glands. In: Kovacs K, Asa S (Hrsg) Functional Endocrine Pathology. Blackwell Science, London, S 381–414

17. Hannan FM, Nesbit MA, Christie PT, Fratter C, Dudley NE, Sadler GP, Thakker RV (2008) Familial isolated primary hyperparathyroidism caused by mutations of the MEN1 gene. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 4:53–58
18. Hendy GN, D'Souza-Li L, Yang B, Canaff L, Cole DE (2000) Mutations of the calcium-sensing receptor (CASR) in familial hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. Hum Mutat 16:281–296
19. Herold G (2013) Nebenschilddrüse, Vitamin D-Stoffwechsel und Kalziumhaushalt. In: Herold G (Hrsg) Innere Medizin. Eigenverlag, Köln, S 764–776
20. Howell VM, Haven CJ, Kahnoski K, Khoo SK, Petillo D, Chen J, Fleuren GJ, Robinson BG, Delbridge LW, Philips J, Nelson AE, Krause U, Hammje K, Dralle H, Hoang-Vu C, Gimm O, Marsh DJ, Morreau H, Teh BT (2003) HRPT2 mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumours. J Med Genet 40:657–663
21. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR (1999) Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985–1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer 86:538–544
22. Iacobone M, Masi G, Barzon L, Porzionato A, Macchi V, Ciarleglio FA, Palu G, De CR, Viel G, Favia G (2009) Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: a report of three large kindred. Langenbecks Arch Surg 394:817–825
23. Juhlin CC, Nilsson IL, Johansson K, Haglund F, Villablanca A, Hoog A, Larsson C (2010) Parafibromin and APC as screening markers for malignant potential in atypical parathyroid adenomas. Endocr Pathol 21:166–177
24. Juhlin CC, Villablanca A, Sandelin K, Haglund F, Nordenstrom J, Forsberg L, Branstrom R, Obara T, Arnold A, Larsson C, Hoog A (2007) Parafibromin immunoreactivity: its use as an additional diagnostic marker for parathyroid tumor classification. Endocr Relat Cancer 14:501–512
25. Kebebew E, Arici C, Duh QY, Clark OH (2001) Localization and reoperation results for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. Arch Surg 136:878–885
26. Kebebew E, Duh QY, Clark OH (2004) Tertiary hyperparathyroidism: histologic patterns of disease and results of parathyroidectomy. Arch Surg 139:974–977
27. Koea JB, Shaw JH (1999) Parathyroid cancer: biology and management. Surg Oncol 8:155–165
28. Koncz E, Schmid KW (2010) Multiple endocrine neoplasia type I. Pathologe 31:445–448
29. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, Evasovich M, Tuttle TM (2007) Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. Cancer 109:1736–1741
30. Lorenz K, Dralle H (2010) Intraoperative parathyroid hormone determination for primary hyperparathyroidism. Chirurg 81:636 (638–636, 642)
31. Marini F, Falchetti A, Del MF, Carbonell SS, Tognarini I, Luzi E, Brandi ML (2006) Multiple endocrine neoplasia type 2. Orphanet J Rare Dis 1:45
32. McCauley LKMTJ (2012) Twenty-five years of PTHrP progress: from cancer hormone to multifunctional cytokine. J Bone Miner Res 27:1231–1239
33. Mizusawa N, Uchino S, Iwata T, Tsuyuguchi M, Suzuki Y, Mizukoshi T, Yamashita Y, Sakurai A, Suzuki S, Beniko M, Tahara H, Fujisawa M, Kamata N, Fujisawa K, Yashiro T, Nagao D, Golam HM, Sano T, Noguchi S, Yoshimoto K (2006) Genetic analyses in patients with familial isolated hyperparathyroidism and hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 65:9–16
34. Pollak MR, Chou YH, Marx SJ, Steinmann B, Cole DE, Brandi ML, Papapoulos SE, Menko FH, Hendy GN, Brown EM (1994) Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Effects of mutant gene dosage on phenotype. J Clin Invest 93:1108–1112
35. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr (2005) A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. Otolaryngol Head Neck Surg 132:359–372
36. Sawady J, Mendelsohn G, Sirota RL, Taxy JB (1989) The intrathyroidal hyperfunctioning parathyroid gland. Mod Pathol 2:652–657
37. Schmid KW, Böcker W (1997) Nebenschilddrüsen. In: Remmele W (Hrsg) Pathologie. Springer-Verlag, Berlin, S 617–628
38. Schneider AB, Gierlowski TC, Shore-Freedman E, Stovall M, Ron E, Lubin J (1995) Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 80:254–257
39. Shane E (2001) Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 86:485–493
40. Sharretts JM, Kebebew E, Simonds WF (2010) Parathyroid cancer. Semin Oncol 37:580–590
41. Shattuck TM, Valimaki S, Obara T, Gaz RD, Clark OH, Shoback D, Wierman ME, Tojo K, Robbins CM, Carpten JD, Farnebo LO, Larsson C, Arnold A (2003) Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. N Engl J Med 349:1722–1729
42. Sheu SY, Otterbach F, Frilling A, Schmid KW (2003) Hyperplasia and tumors of the parathyroid glands. Pathologe 24:373–381
43. Stojadinovic A, Hoos A, Nissan A, Dudas ME, Cordon-Cardo C, Shaha AR, Brennan MF, Singh B, Ghossein RA (2003) Parathyroid neoplasms: clinical, histopathological, and tissue microarray-based molecular analysis. Hum Pathol 34:54–64
44. Stracke S, Keller F, Steinbach G, Henne-Bruns D, Wuerl P (2009) Long-term outcome after total parathyroidectomy for the management of secondary hyperparathyroidism. Nephron Clin Pract 111:c102–c109

45. Talat N, Diaz-Cano S, Schulte KM (2011) Inflammatory diseases of the parathyroid gland. Histopathology 59:897–908
46. Wenig BM, Heffess CS, Adair CF (1997) Neoplasms of the Parathyroid Glands. Atlas of Endocrine Pathology. W.B. Saunders, Philadelphia, S 168–180
47. Woolner LB, Keatinger FR Jr., Black BM (1952) Tumors and hyperplasia of the parathyroid glands; a review of the pathological findings in 140 cases of primary hyperparathyroidism. Cancer 5:1069–1088
48. Wynne AG, van HJ, Carney JA, Fitzpatrick LA (1992) Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients. Medicine (Baltimore) 71:197–205
49. Zhang Y, Nose V (2011) Endocrine tumors as part of inherited tumor syndromes. Adv Anat Pathol 18:206–218

Kapitel 21

# Nebennierenrinde

# 21

*W. Saeger*

## Inhalt


Anatomie und Funktion ..... 736

Anomalien und Fehlbildungen ..... 737

Regressive Veränderungen ..... 737

Kreislaufstörungen, Nekrosen ..... 738

- Blutstauung, Venenthromben ..... 738
- Ischämische Nebenniereninfarkte ..... 738
- Nebennierenblutungen ..... 738

Traumatische Nebennierenveränderungen ..... 739

Stoffwechselstörungen ..... 739

- Lipofuszinose ..... 739
- Hämochromatose ..... 739
- Amyloidose ..... 740
- Fettige Metaplasie ..... 740
- Myeloadipöse Metaplasie ..... 740
- Hydropische Vakuolisierung ..... 740
- Hyaline Tropfen ..... 741
- So genannte Zytomegalie ..... 741

Exogene Noxen ..... 741

Entzündungen (Adrenalitis) ..... 742

- Reaktion der Nebennierenrinde auf Entzündungen ..... 742
- Unspezifische Adrenalitis ..... 742
- Autoimmunadrenalitis ..... 742
- Nebennierentuberkulose ..... 742
- Zytomegalie der Nebennierenrinde ..... 743
- Beteiligung der Nebennierenrinde bei anderen Infektionskrankheiten ..... 743

Zysten und Pseudozyten ..... 744

- Echte Nebennierenzysten ..... 744
- Pseudozysten ..... 744

Hyperplasie der Nebennierenrinde ..... 744

- Noduli ..... 744
- Hyperplasie der Zona glomerulosa ..... 746
- Hyperplasien der Zona fasciculata und der Zona reticularis ..... 746

Epitheliale Tumoren ..... 746

- Nebennierenrindenadenome ..... 747
- Nebennierenrindenkarzinome ..... 750

Mesenchymale Tumoren ..... 754

- Fibrom, Leiomyom, Neurinom ..... 754
- Myelolipom ..... 754
- Hämangiome ..... 755
- Adenomatoidtumor ..... 755
- Sarkome ..... 755

Primäre maligne Lymphome ..... 756

Neurale Tumoren ..... 756

Metastasen ..... 756

Unterfunktionszustände der Nebennierenrinde ..... 756


K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_21, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Hypoaldosteronismus ..... 756
Morbus Addison ..... 756
*Primärer Morbus Addison* ..... 757
*Sekundärer Morbus Addison* ..... 758
Überfunktionszustände der Nebennierenrinde ..... 758
Hyperaldosteronismus ..... 758
Hyperkortisolismus (Cushing-Syndrom) ..... 760
*Hypothalamisch-hypophysärer Morbus Cushing: ACTH-bildende Hypophysenadenome* ..... 760
*Primär adrenales Cushing-Syndrom* ..... 760
*Ektopes (paraneoplastisches) ACTH-Syndrom* ..... 760
*Iatrogenes Cushing-Syndrom* ..... 760
*Auswirkungen des Hyperkortisolismus auf den Gesamtorganismus* ..... 762
Adrenogenitales Syndrom ..... 762
*Hereditäres adrenogenitales Syndrom mit kongenitaler Nebennierenrindenhyperplasie* ..... 762
*Erworbenes (?) adrenogenitales Syndrom bei Nebennierenrindenhyperplasie* ..... 765
*Androgenbildender Nebennierenrindentumor* ..... 765
*Östrogenbildender Nebennierenrindentumor* ..... 765
Literatur ..... 765

## Anatomie und Funktion

**Makroskopie.** Die Nebennieren liegen beiderseits im retroperitonealen Fettgewebe auf den oberen Nierenpolen. Die rechte liegt der V. cava inferior an, die linke dem Pankreasschwanz. Die Nebennierenkapsel kann mit der Nierenkapsel, auf der rechten Seite auch mit der Leberkapsel verschmelzen. Die Durchschnittsgewichte beider Nebennieren zusammengenommen liegen autoptisch bei 14,5 g für Männer und 13 g für Frauen, bioptisch sind sie mit 8–12 g etwas leichter [163]. Der Längendurchmesser beträgt 5,2–5,3 cm, die Breite liegt zwischen 2,3 und 2,7 cm. Die Blutversorgung geht über die A. suprarenalis superior (aus der A. phrenica inferior), die A. suprarenalis media (aus der Bauchaorta) und die A. suprarenalis inferior (aus der A. renalis) [43]. Das venöse Blut fließt über die Zentralvene in die V. phrenica inferior und von dort in die linke Nierenvene. Die rechte Zentralvene mündet direkt in die V. cava inferior. In die Zentralvene kann regelrechtes Rindengewebe zapfenartig hineinreichen und dabei nur von einem sehr schmalen Endothelbelag überzogen sein [22]. Lymphgefäße sind in der Kapsel reichlich nachweisbar und haben engen Kontakt zu den Arterien sowie der Zentralvene [65]. Einzelne kleine cholinerge und adrenerge Nervenfasern ziehen mit den Kapillaren in die Rinde. Sie exprimieren Substanz P, Neuropeptid Y und vasointestinales Polypeptid [88].

**Mikroskopie.** Die Nebennierenrinde wird in die subkapsuläre Zona glomerulosa, die angrenzende breite Zona fasciculata und die an das Markgewebe grenzende Zona reticularis unterteilt. Die Zona glomerulosa ist nur im Kindesalter ein durchlaufendes Band nestartig angeordneter kleiner, mäßig lipidreicher Zellen, später durchdringen sie Zellstränge der Zona fasciculata. Kleine intrakapsuläre Zellelemente können der Glomerulosa zugerechnet werden [35]. Die breite Zona fasciculata besteht aus säulenartigen Zellreihen, die unscharf in die Zona reticularis übergehen. Die meisten Faszikulatazellen sind lipidreich („spongiozytär"). Die übrigen Zellen sind kleiner, lipidarm und eosinrot. Die Zona reticularis besteht aus unregelmäßig angeordneten kleinen eosinroten (teilweise lipofuszinreichen) Zellgruppen oder Einzelzellen. Beim Erwachsenen liegt um die zentralen Venen im Markbereich Rindengewebe, das sich nicht von der „Hauptrinde" unterscheidet [35].

**Fetale und neonatale Nebennierenrinde, Adrenarche.** Die fetale Nebennierenrinde zeigt ab ca. der 16. Schwangerschaftswoche eine schmale Außenzone aus Zellbalken und bogenförmigen Gitterfaserstrukturen. Die Innenzone hat eine überwiegend säulenförmige Kontur. Die Zellen und ihre Kerne sind deutlicher als die der Außenzone. Das breite Zytoplasma ist kompaktgranulär und weitgehend lipidfrei. Zum Zeitpunkt der Geburt wiegen die Nebennieren zwischen 6 und 8 g. Durch rasche Involution der fetalen Innenzone reduziert sich das Gewicht in den ersten 3 Monaten. Während die äußere bleibende Nebennierenzone wächst und sich zur sog. Zona fasciculo-arciformis umgestaltet, schwindet die fetale Innenzone unter Auftreten stark fettig degenerierender Zellen. Die Relationen zwischen Außen- und Innenzone verschieben sich von 1:4 auf 1:1 im ersten Monat [34]. Die Sekretion von adrenalen Androgenen setzt erst mit der Pubertät ein (Adrenarche).

**Funktion.** Sowohl tierexperimentelle Befunde als auch hormonal-morphologische Korrelationen und die Cytochrom-P450-Immunhistochemie sprechen dafür [91, 150], dass die Zona glomerulosa die Mineralokortikoide bildet und dass die Zona fasciculata Synthese- und Sekretionsort der Glukokortikoide ist. Die äußere Zona fasciculata ist auch an der Aldosteronsynthese beteiligt.

Strukturelle Befunde in der Zona reticularis und Vergleiche mit androgenbildenden Tumorprozessen sowie die zeitliche Entwicklung dieser Zone sprechen für eine Androgensekretion durch diese Zone [35], doch deuten Stimulationsversuche eher auf die einheitliche und gemeinsame Reaktionsweise von Zona fasciculata und Zona reticularis hin [163, 172].

**Wachstum und Regeneration.** Die Regeneration und das Wachstum der normalen Nebennierenrinde findet größtenteils zusammen mit dem kapillären Blutstrom in zentripetaler Richtung statt, d. h. von der subkapsulären Zone hin zum Mark [107, 143]. Die Zona glomerulosa regeneriert sich aus den äußeren Anteilen der Zona fasciculata [143].

**Immun- und Enzymhistochemie.** Keratin, EMA und Vimentin werden in der Nebennierenrinde nur sehr schwach exprimiert (Zona glomerulosa) und sind oft überhaupt nicht darstellbar (Zona fasciculata) [22]. Wichtige und zuverlässige Marker sind Inhibin α (besonders in der inneren Schicht [26]), Melan A, Calretinin [32] und der steroidale Faktor 1 (SF-1), der nukleär-positiv ist [44]. Synaptophysin kann schwach und fleckförmig positiv sein, Chromogranin A und S100-Protein sind dagegen negativ. Steroidhormone lassen sich immunhistochemisch wegen Kreuzreaktivitäten der Antikörper-Steroidhormon-Vorstufen sowie unbekannten Antigenen nicht in zuverlässigem Maße darstellen [165]. Eine gewisse Bedeutung für Rückschlüsse auf die Steroidhormonbildung hat der Nachweis des Cytochrom-P450-Hydroxylasesystems. Mit vier verschiedenen Cytochromen P450 lassen sich die Seitenkettenspaltung des Cholesterols an den Mitochondrien, die C21-Hydroxylierung am glatten endoplasmatischen Retikulum, die C17-, C18- und C11-β-Hydroxylierung am glatten endoplasmatischen Retikulum sowie die C19-Hydroxilierung und die C18-Hydroxysteroidhydrierung an den Mitochondrien in jeweils unterschiedlichem Maße in den verschiedenen Schichten nachweisen [142]. Dehydroepiandrostendion-Sulfotranspherase ist in der Zona fasciculata und der Zona reticularis, nicht aber in der Zona glomerulosa enthalten [145]. Carboanhydrase (Isoform II) ist in der Zona glomerulosa reichlich enthalten und korreliert zum Mineralokortikoidgehalt [141]. Mit der In-situ-Hybridisierung lässt sich die Codierung für die Enzymbildung erfassen [148].

**Stimulation der Nebennierenrinde.** Unter ACTH kommt es bereits kurzfristig zu einer Vermehrung der kompakten Zellen, besonders im Übergangsbereich von Zona fasciculata und Zona reticularis unter gleichzeitiger Reduktion der Spongiozyten [163]. Elektronenmikroskopisch [35] wurde experimentell eine rasche Verminderung der Liposomen nachgewiesen. Bei länger anhaltender Stimulation ist eine erhöhte DNS-Syntheserate nachweisbar. Die Zona fasciculata verbreitert sich, die Zona glomerulosa bleibt unverändert. Die Zahl der kompakten Zellen ist weiterhin erhöht.

**Suppression der Nebennierenrinde.** Unter Therapie mit Glukokortikoiden, die die ACTH-Sekretion hemmen, oder nach endogenem ACTH-Ausfall kommt es zu einer Nebennierenrindenatrophie, die im Wesentlichen nur die Zona fasciculata betrifft und daher auch als dissoziierte Atrophie bezeichnet wird. Zona glomerulosa und Zona reticularis erscheinen breit, die Dreischichtung tritt deutlich hervor, jedoch ist dieses Bild nur durch die Reduktion der Zona fasciculata hervorgerufen [35].

## Anomalien und Fehlbildungen

*Formvariationen* der Nebenniere sind bei Nierenmissbildungen anzutreffen. Ihre Entstehung ist sicherlich sekundärer Natur.

*Dystopien,* also Verlagerungen des ganzen Organs an andere Stellen, kommen in der Nieren- und Leberkapsel vor [34].

*Heterotopes, akzessorisches Nebennierenrindengewebe* findet sich oft als kleiner knotenförmiger Komplex unmittelbar neben Niere und Nebenniere sowie besonders intra- und subkapsulär in der Niere [34]. Zweithäufigste Lokalisation ist der Retroperitonealraum kaudal von der Nebenniere, gefolgt von der Genitalregion, wo Nebennierenrindengewebe besonders in den Hoden, Nebenhoden und Samensträngen bzw. im Ovar und in der Plica lata anzutreffen ist. Diese Lokalisationen erklären sich aus den Gemeinsamkeiten mit der embryonalen Gonadenentwicklung [22].

*Aplasie:* Doppelseitige Nebennierenaplasien sind zwar in der älteren Literatur häufig beschrieben, halten aber allgemein einer kritischen Überprüfung nicht stand, insbesondere wenn keine Serienschnitttechnik angewandt wurde. Bei schweren sonstigen Missbildungen sind sie aber möglich. Einseitige Aplasien sind bei gleichzeitiger Nierenaplasie möglich [34], ansonsten sind auch sie streng von hochgradigen Hypoplasien abzugrenzen und bedürfen zu ihrer Sicherung der Serienschnitttechnik.

## Regressive Veränderungen

Die Größe der Nebennieren und ihre endokrine Leistung gehen in vieler Hinsicht konform. Mehranforderungen führen zur Hyperplasie. Minderbedarf resultiert in einer Hypoplasie bzw. Atrophie.

Eine *Altersatrophie* der Nebenniere scheint nicht zu existieren. Die Nebennieren werden im Alter eher schwerer als leichter. So ist das Nebennierengewicht von über 50-Jährigen generell höher als das von unter 50-Jährigen. Fibrosen sind meistens Restzustände nach entzündlichen oder vaskulären Nekrosen oder Strahlenschäden [158], aber auch bei schwerer Herzinsuffizienz beschrieben [35]. Verkalkungen können nach Nekrosen und neben sowie bei Xanthomatosen (Morbus Wolman [179]) reichlich vorkommen.

## Kreislaufstörungen, Nekrosen

### Blutstauung, Venenthromben

Eine chronische Rechtsherzinsuffizienz kann eine Stauungssklerose besonders im Grenzbereich zwischen Rinde und Mark erzeugen. Ausgedehntere Fibrosierungen sind dabei selten. Eine Rechtsherzinsuffizienz begünstigt auch das Entstehen von Venenthrombosen. Diese führen nicht zwangsläufig zu hämorrhagischen Infarkten.

### Ischämische Nebenniereninfarkte

Anämische Infarkte entwickeln sich bei sklerotischen oder thrombotischen Verschlüssen der größeren zuführenden Arterien oder auch der Aorta. Eine thromboembolische Genese ist gleichfalls möglich. Die Nekrose betrifft meistens nur einen Pol oder beschränkt sich auf mikroskopisch kleine Herde, über deren Häufigkeiten keine verlässlichen Zahlen vorliegen. Auf der Schnittfläche stellt sie sich makroskopisch weißlich bis gelblich und unterschiedlich fest dar. Histologisch sind je nach Alter der Nekrose die Rindenstrukturen noch schattenhaft mit nur noch schollig nachweisbaren nekrotischen Parenchymzellen erhalten oder es ist bereits eine lokale Schrumpfung mit Fibrosierungen und Verkalkungen entwickelt. Das nekrotische Parenchym lässt Fettsubstanzen frei werden, die histiozytär resorbiert werden. Das retikuläre Fasergerüst bleibt lange Zeit erhalten. Eine wesentliche zelluläre Reaktion tritt dabei nicht auf.

### Nebennierenblutungen

Nebennierenblutungen sind kein allzu seltenes Ereignis. Bei Neugeborenen sind sie in 2 % der Sektionsfälle [124], bei Kindern in 6,8 % [35] und bei Erwachsenen in 0,8 % nachweisbar [11].

**Morphologie.** Die Blutungen, die ein- oder doppelseitig auftreten, können von einer herdförmigen Durchsetzung des Organs bis hin zur großen Blutung vom Typ der sog. *Nebennierenapoplexie* reichen, wobei die Nebennieren stark sackartig durch flüssiges oder koaguliertes Blut aufgetrieben sind und nur noch subkapsulär wechselnd breites Rindengewebe zeigen (s. Abb. 21.1). Bei Ruptur ergießt sich das Blut in das paraadrenale Fettgewebe. Ältere Blutungen zeigen bräunliche Verfestigungen und später Eisenablagerungen, Fibrosierungen und Verkalkungen. Besonders ausgedehnte Verkalkungen finden sich bei überlebten Blutungen in der Neugeborenenperiode.

**Ätiologie und Pathogenese.** Nebennierenblutungen im Neugeborenenalter sind meist mit geburtshilflichen Komplikationen, in erster Linie Steißlagen, Zangenentbindungen und verlängertem Geburtsablauf, in Zusammenhang zu bringen [34]. Wahrscheinlich können auch venöse Abflussbehinderungen durch intraabdominelle Druckerhöhungen eine Rolle spielen. Schließlich kann auch eine schockbedingte disseminierte intravasale Koagulopathie ursächlich sein. Kleinste Blutungen sind beim Involutionsprozess der fetalen Innenzone normal und nicht als pathologisch zu werten. Eine doppelseitige neonatale Apoplexie kann, zumeist in den ersten drei Lebenstagen, zum schockbedingten Tod führen.

*Nebennierenblutungen im Kindesalter:* Die Hauptursache der Nebennierenblutungen im Kindesalter stellen Infekte dar [35]. Diese können über eine Verbrauchskoagulopathie zur Nebennierenapoplexie führen. In 70 % der Fälle sind die Kinder unter 2 Jahre, in 10 % über 10 Jahre alt [71]. Die doppelseitige Nebennierenapoplexie (Abb. 21.1 und 21.2) bei Sepsis mit Verbrauchskoagulopathie ist das morphologische Substrat des Waterhouse-Friderichsen-Syndroms [42, 174]. Es wird zumeist durch Meningokokkeninfekte hervorgerufen.

*Nebennierenblutungen im Erwachsenenalter* (Abb. 21.3 und 21.4) haben eine vielschichtige Ätiologie und eine sehr unterschiedliche Ausdehnung. Nur bei nahezu vollständiger Zerstörung beider Nebennieren können sie zum Tod im protrahierten Schock führen [35]. Ursache ist in vielen Fällen eine Antikoagulanzientherapie [161]. Auf die Zahl der so behandelten Patienten bezogen ist sie aber sehr selten. In der Gravidität sind Nebennierenblutungen bei intravasaler Koagulopathie durch einen septischen Abort [19], Fruchtwasserembolien oder vorzeitiger Plazentalösungen [17] und bei Eklampsie beobachtet worden.

Operative Eingriffe, insbesondere totale Gastrektomien mit Milzexstirpation und Teilpankreatektomien, können eine Nebennierenblutung nach sich ziehen, ohne dass der genaue Entstehungsmechanismus nachvollziehbar ist. Auch nach selektiver Arteriografie und

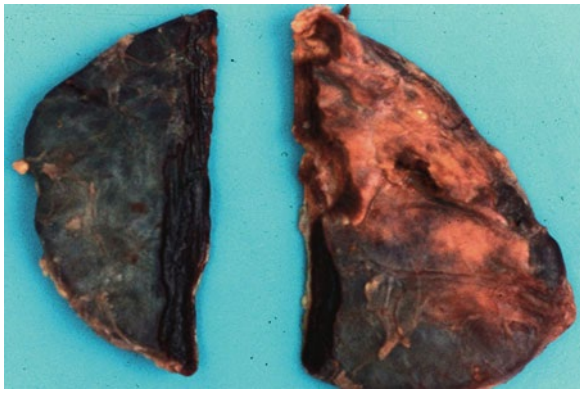


**Abb. 21.1** Nebennierenblutung bei Waterhouse-Friderichsen-Syndrom: Aufsicht auf die Ober- und Schnittflächen der Nebenniere. Vollständige hämorrhagische Nekrose des Organs

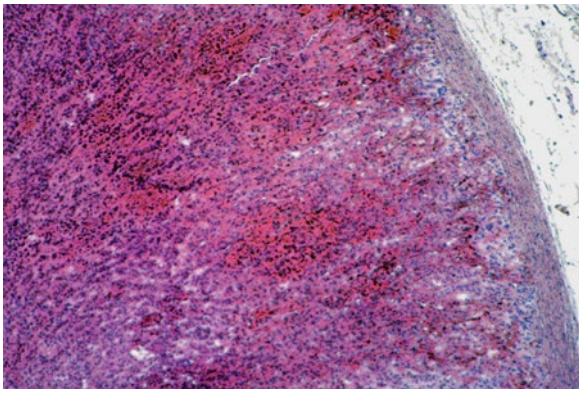


**Abb. 21.2** Nebennierenblutung bei Waterhouse-Friderichsen-Syndrom: ausgedehnte Einblutungen und fokale Nekrosen in der Nebennierenrinde

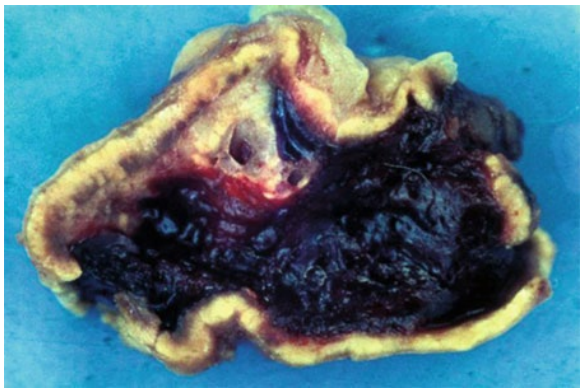


**Abb. 21.3** Nebennierenblutung beim Erwachsenen: aufgetriebene blutgefüllte Nebenniere mit noch erhaltener Rinde

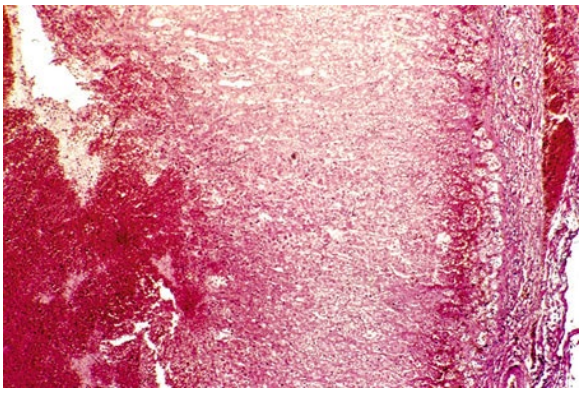


**Abb. 21.4** Nebennierenblutung beim Erwachsenen: ausgedehnte hämorrhagische Nekrose des Marks, fleckige Blutungen in der äußeren Rinde und im angrenzenden Fettgewebe

Venenpunktionen wurden Nebennierenblutungen beschrieben [35].

Von idiopathischen Nebennierenblutungen wird gesprochen, wenn die Pathogenese nicht zu klären ist [71]. Auffällig ist bei vielen dieser Fälle die Anamnese mit einer mehrere Tage oder auch Wochen zurückliegenden starken Stresssituation. In anderen Fällen wurde ein Zusammenhang mit einer ACTH-Therapie diskutiert [163].

## Traumatische Nebennierenveränderungen

Während schwere stumpfe Traumen im Kindesalter nur in 7 % Ursache für eine starke Nebennierenblutung sind [35], machen sie im Erwachsenenalter 63 % der Fälle aus [12]. Mikroskopisch finden sich als Ursache Venenrupturen und Fissuren.

## Stoffwechselstörungen

### Lipofuszinose

Die Zona reticularis des Erwachsenen enthält reichlich Lipofuszin, was ihr eine bräunliche Farbe verleiht. Dieses kann vermehrt und auch in höheren Anteilen der Rinde nachweisbar sein, ohne deswegen auf eine Funktionsstörung hinzuweisen.

### Hämochromatose

Bei Hämochromatose sind in der Nebennierenrinde regelmäßig Eisenablagerungen, vor allem in der Zona glomerulosa, nachweisbar [56]. Die mesenchymalen Zellen enthalten ebenfalls Eisen.

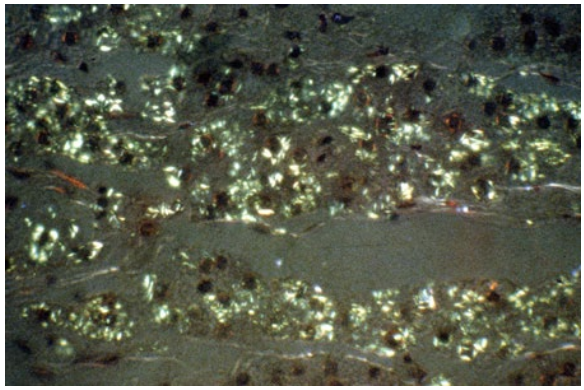


**Abb. 21.5** Intrazelluläres, fibrilläres Amyloid der Nebennierenrinde. Kongorotfärbung, Polarisationsmikroskopie

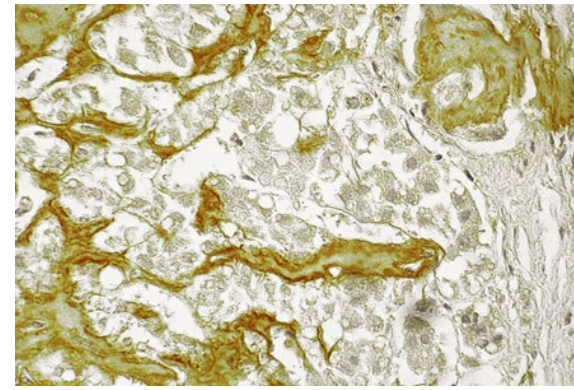


**Abb. 21.6** Generalisierte AA-Amyloidose der Nebenniere: immunhistochemischer Nachweis von Amyloid A in den Gefäß- und Sinuswänden

## Amyloidose

Mikrodepots von sog. Altersamyloid sind wie in den meisten Organen auch in der Nebenniere nachweisbar, die sich in einer Autopsiestudie [123] bei 67 % aller über 85jährigen fanden.

Intrazelluläre kongophile Fibrillen (Abb. 21.5) sind nicht selten in Spongiozyten von Nebennieren älterer Menschen zu beobachten [123]. Sie können sich auch auf den Interzellularraum projizieren. Ihre Bedeutung und Herkunft sind noch unklar. Sie korrelieren zu vergleichbaren kongophilen Fibrillen in den ACTH-Zellen der Hypophyse.

Bei generalisierter sekundärer Amyloidose, bei der (seltenen) familiären ATTR-Amyloidose, bei der (nicht seltenen) generalisierten AA-Amyloidose (Abb. 21.6) oder bei der Leichtkettenamyloidose sind die Nebennieren häufig betroffen [28, 114]. Dabei sind die Sinuswände vorwiegend der Zona fasciculata mit Amyloid ausgefüllt. Es können sich Amyloidknoten [140] und bei ausgedehnten Amyloidablagerungen eine Atrophie der Parenchymzellen mit Unterfunktion entwickeln. Makroskopisch werden die Nebennieren dabei größer und schwerer (bis 40 g) [111].

## Fettige Metaplasie

In den lipidreichen Spongiozyten, besonders der Zona fasciculata, kann es zu einer Konfluenz der Liposomen kommen, so dass eine univakuoläre Zelle vom Typ einer Fettzelle entsteht (Fettzellmetaplasie) (Abb. 21.7). Die Ursache soll in einer lokalen Stoffwechselstörung liegen. Eine Anreicherung von Neutralfett erfolgt auch in den Rindenzellen bei der primären familiären Xanthomatose (Morbus Wolman) [179], der eine generalisierte Stoffwechselstörung in Form eines Cholesterolesterasedefekts mit Anhäufung von Fettsubstanzen zugrunde liegt. Kristallausfällungen führen zur mesenchymalen Reaktion mit Fibrose und Riesenzellen sowie schließlich zu ausgedehnten Verkalkungen in der Nebennierenrinde. Streifig lamelläre, zum Teil mit sehr kleinen Lipidvakuolen kombinierte intrazelluläre Einschlüsse in Parenchymzellen und Makrophagen stellen die pathognomonischen Veränderungen bei der Adrenoleukodystrophie (Morbus Schilder) und dem zerebrohepatorenalen Syndrom (Zellweger-Syndrom) dar [52].

## Myeloadipöse Metaplasie

In der Nebennierenrinde können Fettzellen einzeln oder gruppenweise zusammen mit Knochenmarkszellen auftreten und eine aktive Hämopoese ausdrücken [107]. Diese metaplastischen Herde stellen wohl lokale Degenerationsprozesse dar [107, 132] („myelolipomatöse Herde“) (Abb. 21.8), sind autoptisch in etwa 5 % aller Nebennieren anzutreffen [132] und können auch in Tumoren entwickelt sein [51, 132].

## Hydropische Vakuolisierung

Eine fettfreie wabige Umgestaltung von Parenchymzellen vorwiegend der Zona fasciculata findet sich gelegentlich nach schweren Infekten. Sie wurde auf lokale Permeabilitätsstörungen zurückgeführt.

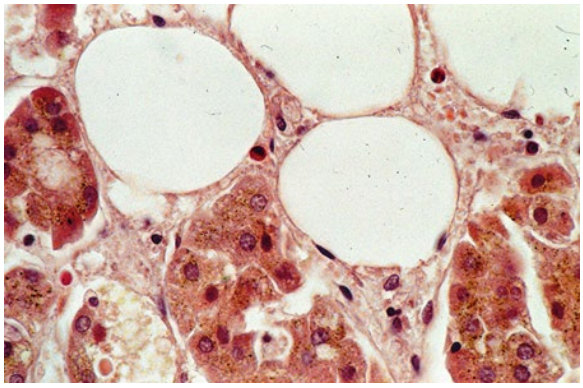


**Abb. 21.7** Fettzellmetaplasie der Nebennierenrinde: Nest mit reifen Fettzellen. Chloracetatesterasereaktion

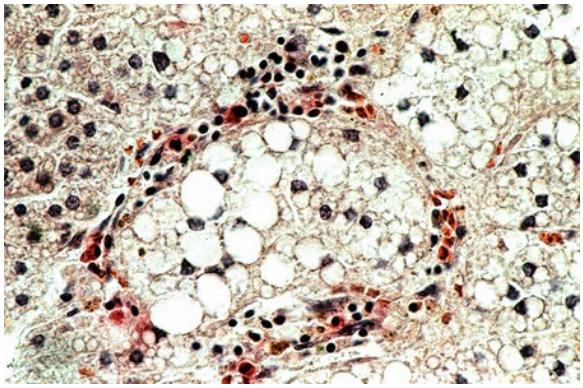


**Abb. 21.8** Myelolipomatöse Metaplasie: pluri- und univakuoläre Fettzellen zusammen mit Zellen der Hämopoese als umschriebener Herd. Chloracetatesterasereaktion

## Hyaline Tropfen

Ähnlich wie in Leberzellen kommen vor allem in den kompakten Nebennierenrindenzellen sog. hyaline Tropfen z. T. zusammen mit drüsenähnlichen Hohlräumen vor. Ihre Häufigkeit im unausgewählten Sektionsgut soll 71,6 % betragen [104]. Sie entstehen wahrscheinlich durch Plasmainsudationen.

## So genannte Zytomegalie

In gut 5 % aller Sektionsfälle der Perinatalperiode sind Zellveränderungen einer sog. Zytomegalie nachweisbar [6]. Darunter wird das Auftreten einkerniger Riesenzellen mit bis 40 µm durchmessenden hyperchromatischen Kernen verstanden, die vereinzelt Einschlüsse zu erkennen geben (Abb. 21.9). Die Nebennierenzytomegalie ist gehäuft bei Missbildungen und Rh-Inkompatibilität

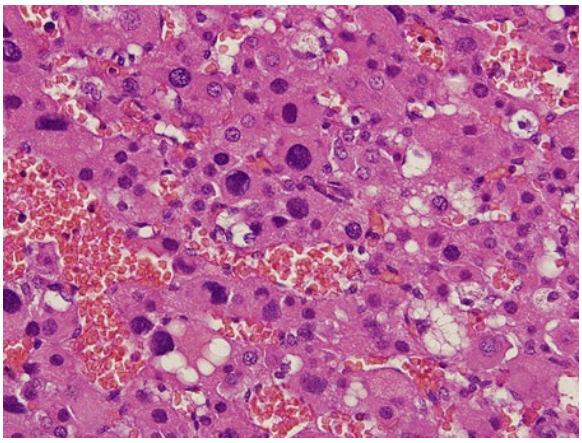


**Abb. 21.9** So genannte Zytomegalie der Nebennierenrinde: einkernige Riesenzellen mit regressiven Kernveränderungen in der fetalen Innenzone (Präparat und Bild: Dr. Lack, Silver Springs, MD, USA)

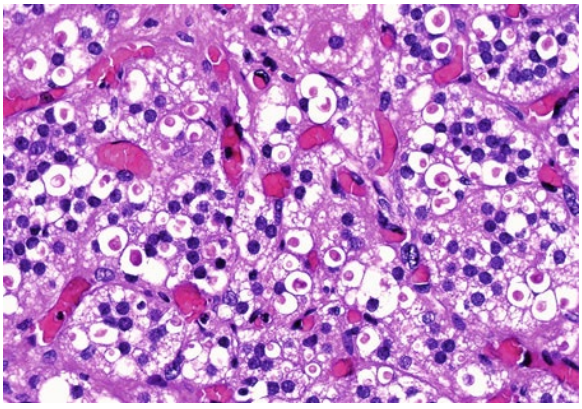


**Abb. 21.10** Spironolacton-Körperchen: konzentrisch geschichtete Zytoplasmaeinschlüsse in den Zellen der Zona glomerulosa (Präparat und Bild: Prof. Klöppel, München)

nachgewiesen worden [6]. Eine Verbindung mit der Zytomegalieinfektion besteht nicht.

## Exogene Noxen

Einige Medikamente inhibieren die adrenale Stereoidogenese. So führt Mitotane im Tierversuch zu Nekrosen und Hämorrhagien der Zona fasciculata und der Zona reticularis. Aminogluthethimid lässt Cholesterol in den Rindenparenchymzellen anreichern. Auch Fluoruazil, Ketokonazol sowie weitere Zytostatika können sich hemmend auf die adrenale Steroidogenese auswirken [91]. Spironolacton, ein kompetitiv wirkender Antagonist des Aldosterons, führt nach mindestens 10-tägiger Therapie zum Auftreten sog. Spironolacton-Körperchen in der Zona glomerulosa (Abb. 21.10). Diese sind durchschnitt-

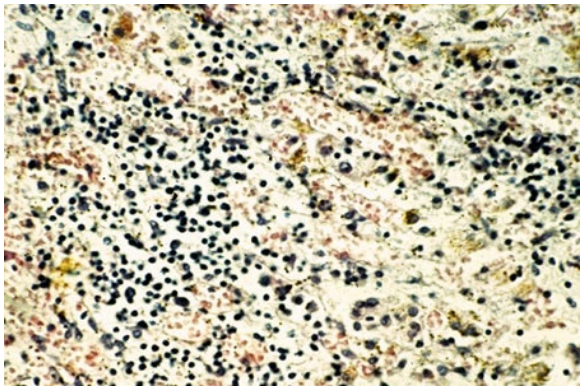


**Abb. 21.11** Autoimmunadrenalitis: lymphozytäre Infiltration und Zerstörung des Nebennierenparenchyms

lich 8 µm groß, einzeln im Plasma nachweisbar und aus Phospholipiden aufgebaut [73].

Eine Bestrahlung zieht eine interstitielle Fibrose nach sich, die besonders die Zona reticularis betrifft. Die Zona fasciculata ist dann meistens verschmälert, ohne dass die Funktion eingeschränkt sein muss [91].

## Entzündungen (Adrenalitis)

### Reaktion der Nebennierenrinde auf Entzündungen

Bei gesteigerter Sekretion von Glukokortikoiden durch schwere Infekte zeigt die Zona fasciculata einen Lipidschwund. Die Zahl der Spongiozyten ist zugunsten kompakter aktiver Rindenzellen reduziert. Die noch nachweisbaren Lipidvakuolen sind deutlich verkleinert. Besonders in der kindlichen Zona fasciculata und Zona reticularis können massenhaft Mitosen beobachtet werden. Die Zona glomerulosa bleibt unverändert. Darüber hinaus können in der Zona fasciculata lipidfreie Vakuolisierungen der Zellen auftreten. Die Zellen des Mesenchyms, die Histiozyten und die Endothelien zeigen elektronenmikroskopisch [35] eine verstärkte Resorption von Zellresten und Gerinnselmaterial.

### Unspezifische Adrenalitis

In der tiefen Rinde bis an das Mark heran sind feinherdige oder auch diffuse Infiltrate von Lymphozyten kein seltener Befund. Sie wurden in unterschiedlicher Häufigkeit nachgewiesen (48 % [53] bis 78 % [59]). In 12 % sind sie stärker entwickelt und schon als fokale Adrenalitis zu bezeichnen [53]. Ein Zusammenhang mit chronischen unspezifischen Infekten wird diskutiert [35], konnte aber bisher nicht gesichert werden.

### Autoimmunadrenalitis

**Definition, Epidemiologie und Pathogenese.** Die Autoimmunadrenalitis (früher zytotoxische Schrumpfnebenniere, primäre Nebennierenrindensklerose, primäre Atrophie oder idiopathischer Morbus Addison genannt) kommt in jedem Lebensalter vor (in Mittel bei 32 Jahren [71]) und ist unter Umständen klinisch durch den Nachweis zirkulierender Nebennierenrindenantikörper identifizierbar. Bei 24 % der Fälle besteht gleichzeitig eine Schilddrüsendysfunktion [168], meistens in Form einer Hypothyreose. Auch ein Diabetes mellitus Typ 1 und/oder eine perniziöse Anämie bei chronisch atrophischer Autoimmungastritis [47] können mit einer Adrenalitis kombiniert sein und deuten auf die Wahrscheinlichkeit einer übergeordneten immunologischen Störung hin [58] (s. a. Kap. „Pluriglanduläre Störungen“).

**Morphologie.** Da die Erfassung einer floriden autoimmunen Adrenalitis kaum möglich ist, liegen im Wesentlichen Erfahrungen von abgelaufenen Entzündungen bzw. Endstadien vor. *Makroskopisch* findet sich dann eine erhebliche Atrophie beider Nebennierenrinden, die zusammen oft nur 2 g oder noch weniger wiegen. Bei erhaltener äußerer Form sind sie bis auf wenige Millimeter verschmälert und von bräunlicher Farbe. Kleine Regeneratknoten sind sehr selten. *Mikroskopisch* (Abb. 21.11) liegen um das erhaltene Mark ein intaktes Gefäßsystem und ein kollabiertes Gitterfasergerüst. Die äußere Kapsel reicht z. T. bis an das Mark heran. Ausgedehntere Narben fehlen. Nur vereinzelt finden sich Parenchymzellnester mit variablen kompakten lipidarmen Zellen. Die Kerne können vergrößert und gedoppelt sein. Lymphoplasmazelluläre Infiltrate können sehr spärlich, aber vereinzelt auch reichlicher nachweisbar sein.

### Nebennierentuberkulose

Aktuelle Häufigkeitsangaben zur Nebennierentuberkulose im europäischen Raum liegen nicht vor. Eine Nebennierentuberkulose kann ein- oder doppelseitig auftreten und mit oder ohne Nebennierenrindeninsuffizienz einhergehen (s. Morbus Addison). Die Infektion erfolgt hämatogen als miliare Aussaat im Rahmen einer Früh- oder auch einer Spätgeneralisation. Bei Nachweis einer Nebennierentuberkulose sind nahezu immer auch tuberkulöse Lungenherde zu finden. Oft ist sie die ein-

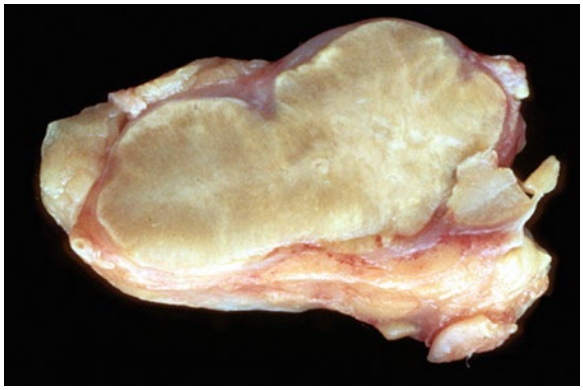


**Abb. 21.12** Tuberkulose: Nebennierenschnittfläche mit konfluierenden grau-gelben Nekrosen

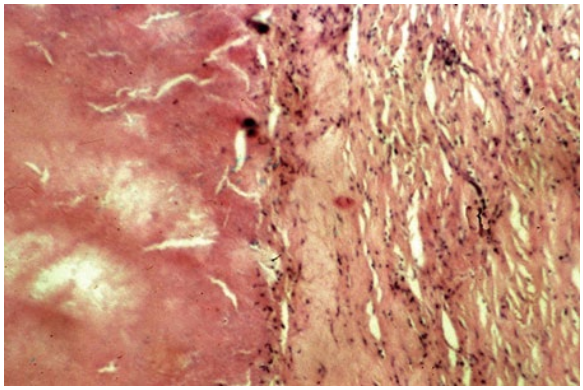


**Abb. 21.13** Abgelaufene Nebennierentuberkulose: Narbengewebe mit fokalen Verkalkungen am Rande einer Nekrosezone

zige extrapulmonale Manifestation der Tuberkulose. Makroskopisch (Abb. 21.12) sind die Nebennieren bei bilateraler Tuberkulose oft vergrößert und knotig umgestaltet mit Gewichten bis über 20 g. Eine bilaterale Schrumpfnebenniere ist dagegen selten [33]. Mikroskopisch (Abb. 21.13) stellen sich keine organspezifischen Besonderheiten des tuberkulösen Entzündungsbilds dar. Oft sind ältere tuberkulöse Verkäsungen neben frischen Veränderungen vorhanden.

## Zytomegalie der Nebennierenrinde

Bei der echten Zytomegalie (im Gegensatz zur sog. Zytomegalie, s. o.) finden sich die charakteristischen Einschlusskörperchen (Abb. 21.14) in den Kernen der Parenchymzellen und lockere lymphoplasmazelluläre Infiltrate [35].

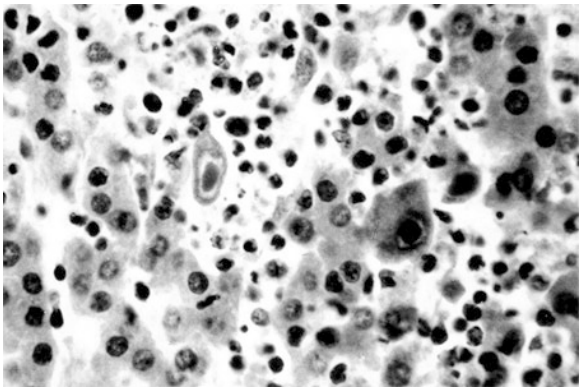


**Abb. 21.14** Zytomegalieinfektion der Nebennierenrinde: typische Einschlusskörper in den Rindenzellen, zahlreiche nekrotische Parenchymzellen, lockere entzündliche Reaktion (Präparat: Prof. Dhom, Homburg)

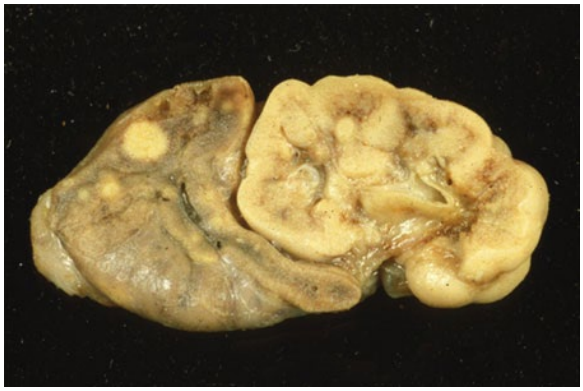


**Abb. 21.15** Listeriose des Neugeborenen: mehrere gelbliche Nekrosen in der Nebennierenrinde (*links, rechts* Niere)

## Beteiligung der Nebennierenrinde bei anderen Infektionskrankheiten

Verschiedene Infektionskrankheiten können ihren besonderen Niederschlag an der Nebenniere finden. Dazu zählt die Herpesinfektion des Neugeborenen mit ausgedehnten Nekrosen des Parenchyms und Kerneinschlusskörperchen in den erhaltenen Rindenzellen. Besonders oft ist die Nebenniere bei generalisierter Listeriose beteiligt [35] (Abb. 21.15 und 21.16). Seltener sind eine Toxoplasmose oder eine Histoplasmose [4]. Bei AIDS zeigen Sektionspräparate der Nebenniere in 17–88 % aller Fälle Veränderungen. So finden sich in 42 % eine Zytomegalievirus-Adrenalitis [118, 125]. Die Veränderungen reichen von einzelnen Einschlusskörpern in Endothel-, Rinden- oder Markzellen bis hin zu ausgedehnten Nekrosen. Deutlich seltener sind der Kryptokokkus und das Mycobacterium avium intracel-

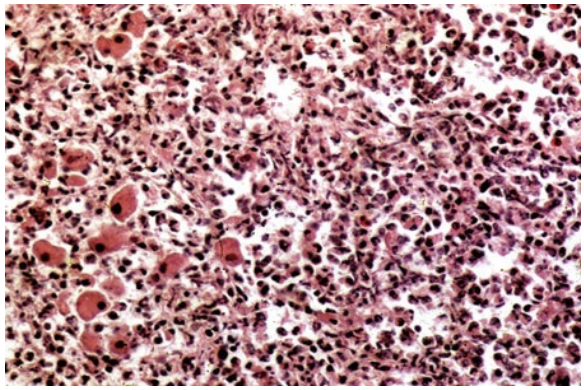


**Abb. 21.16** Listeriose des Neugeborenen: granulozytäre Infiltrate und Nekrosen in der Nebennierenrinde

lulare nachweisbar [75, 95, 125]. Ein Befall mit Kandida besteht in 0,41 %, mit Pneumocystis carinii in 0,5 %, mit Mycobacterium tuberculosis in 1 %, mit Toxoplasma in 0,4 % und mit Histoplasma in 1 % aller Sektionsfälle mit AIDS [75]. Besteht ein Kaposi-Sarkom, so sind Nebennierenkapsel oder -parenchym bei einem Zehntel [75] bis zu einem Viertel [95] aller Fälle beteiligt. Ein malignes Lymphom in der Nebenniere findet sich in 3,2 % der AIDS-Verstorbenen [75].

## Zysten und Pseudozyten

### Echte Nebennierenzysten

Echte Nebennierenzysten sind sehr selten. Ihre Größe kann nur wenige Millimeter im Durchmesser betragen. Eine riesige Zyste mit 11 l Inhalt wurde als Rarität beschrieben [45]. Die Zysten können von glandulärem Epithel ausgekleidet sein [63] und gehen dann wahrscheinlich von Resten des Wolff-Körpers aus [85]. In den meisten Fällen handelt es sich um lymphangiomatöse, selten auch um hämangiomatöse Zysten [91], die von Endothel ausgekleidet und von einem Saum atrophischen Nebennierenrindenparenchyms umgeben sind. Mesotheliale Zysten sind ebenfalls identifiziert worden. Parasitäre Zysten kommen selten vor und entsprechen meistens Echinokokkenzysten [91].

### Pseudozysten

Pseudozysten (s. Abb. 21.33) der Nebenniere sind deutlich häufiger als echte Zysten [91]. Ihre Ätiologie ist unterschiedlich. Ältere Hämatome und Nekrosen, aber auch Adenome und Hämangiome [25] können sich so ausgeprägt regressiv verändern, dass sie nur noch eine bindegewebige Hülle besitzen.

## Hyperplasie der Nebennierenrinde

Eine Zellvermehrung des Rindenparenchyms wird als Nebennierenrindenhyperplasie bezeichnet. Sie kann diffus oder fokal-nodulär sein und kann mit oder ohne Funktionsstörungen einhergehen (s. folgende Übersicht). Sektionspräparate der Nebenniere sind generell schwerer als Operationspräparate. Autoptisch sind Nebennieren hyperplastisch, wenn beide Nebennieren zusammen mehr als 15 g wiegen. Eine Korrelation der Morphologie zu Funktionsstörungen ist nicht sicher möglich. Einseitige Nebennierenrindenhyperplasien sind selten, aber bei Cushing-Syndrom und Hyperaldosteronismus kasuistisch beschrieben.

**Hyperplasieformen der Nebennierenrinde**

- Ohne Überfunktion
  - Isolierter Nodulus
  - Multiple Noduli
  - Diffuse und noduläre Hyperplasie
- Mit Überfunktion
  - Diffuse Zona-glomerulosa-Hyperplasie mit Hyperaldosteronismus
  - Multinoduläre Zona-glomerulosa-Hyperplasie mit Hyperaldosteronismus
  - Diffuse Hyperplasie mit Hyperkortisolismus
  - Multinoduläre Hyperplasie mit Hyperkortisolismus
  - Makronoduläre Hyperplasie mit Hyperkortisolismus
  - Primäre pigmentierte noduläre Erkrankung der Nebennierenrinde mit Hyperkortisolismus (s. u.)
  - Einseitige Hyperplasie mit Hyperaldosteronismus
  - Einseitige Hyperplasie mit Cushing-Syndrom
- Kongenital
  - Kongenitale Hyperplasie mit adrenogenitalem Syndrom

### Noduli

**Epidemiologie und Pathogenese.** Adrenokortikale Noduli sind sehr häufig. 55 % aller Verstorbenen enthalten kleine und häufig multiple Rindennoduli [122]. Eine Korrelation zum Alter scheint nicht zu bestehen. Ihre pathophysiologische Bedeutung ist noch nicht sicher

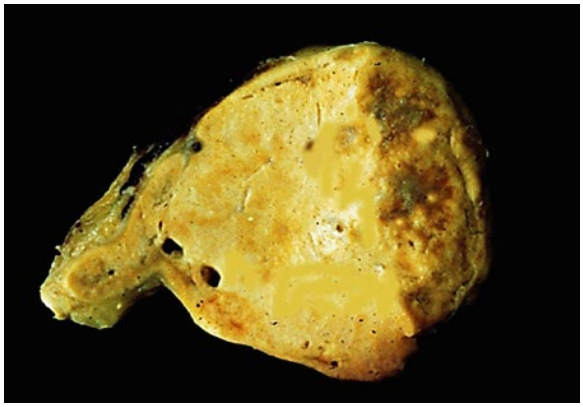


**Abb. 21.17** Isolierter Nebennierenrindennodulus: gold-gelber bis grau-brauner, unscharf begrenzter, etwa 2 cm durchmessender Tumor in der Rinde

**Abb. 21.19** Primäre noduläre adrenokortikale Erkrankung bei Cushing Syndrom: normal große Nebenniere mit zahlreichen kleinen unter der Kapsel liegenden Knoten (Präparat: Prof. von Herbay, London, UK)

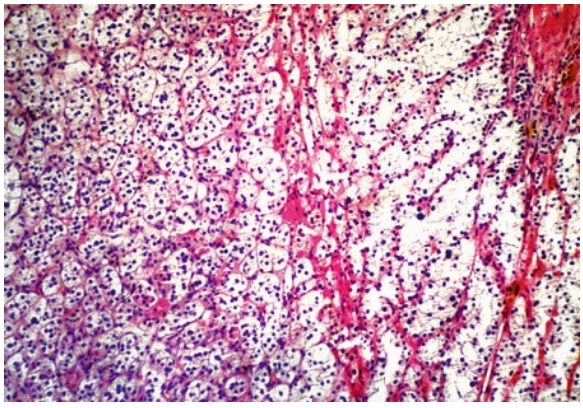


**Abb. 21.18** Nebennierenrindennodulus: Glomerulär oder faszikulär aufgebauter Herd aus reifen spongiozytären Rindenzellen mit fokal gering vermehrtem Fasergewebe

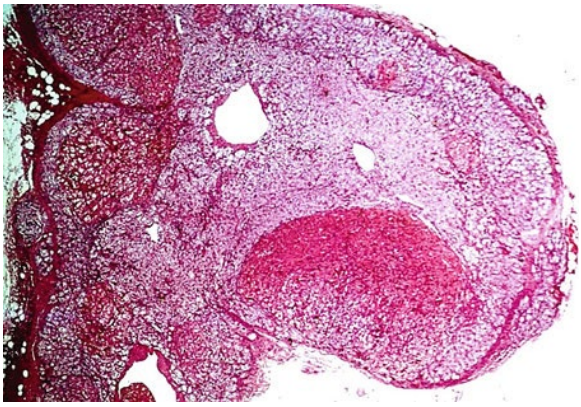


**Abb. 21.20** Primäre noduläre adrenokortikale Erkrankung bei Cushing-Syndrom: unterschiedlich große scharf begrenzte und überwiegend spongiozytäre Knoten; dazwischen regelrechtes Rindengewebe (Präparat: Prof. von Herbay, London, UK)

geklärt. Die wahrscheinliche Ursache liegt in einer Arteriosklerose, besonders in der Nebennierenkapsel und im paraadrenalen Fettgewebe [31, 122], wobei eine vaskulär bedingte Ischämie zur Atrophie und nachfolgend zur kompensatorischen nodulären Hyperplasie führen soll. Bei klinisch diagnostizierten Noduli wurde eine erhöhte Stimulierbarkeit des 17-Hydroxyprogesterons nach ACTH gefunden [169].

**Morphologie.** *Makroskopisch* sind sie durch punktförmige oder knötchenartige, meist gelbliche Herde subkapsulär erkennbar (Abb. 21.17). *Mikroskopisch* (Abb. 21.18) [22] stellen sie nicht ganz runde, unterschiedlich große Herde ohne bindegewebige Kapsel dar, deren Größe von winzigen, nur mikroskopisch fassbaren bis hin zu 2 cm, maximal 3 cm großen eindeutig abgrenzbaren Knoten mit eigener Architektur variiert. Meistens liegen sie in der Zona fasciculata und bestehen aus Spongiozyten. Größere Noduli komprimieren das angrenzende Parenchym.

Eine Besonderheit stellt die makronoduläre adrenokortikale Hyperplasie dar, die eine Sonderform des Cushing-Syndroms ausmacht (s. dort) (Abb. 21.19 und 21.20) und bei der beide Nebennierenrinden bis zu 200 g wiegen können, ohne dass ein autonomer Tumor entwickelt ist [91].

**Differenzialdiagnose zum Nebennierenrindenadenom.** Eine Unterscheidung zwischen einem einzelnen Nodulus und einem singulären Adenom ist häufig schwierig (Tab. 21.1) und gelegentlich unmöglich, zumal Übergangsformen und Unschärfen in der Definition (s. auch primäre noduläre adrenokortikale Erkrankung) existieren. Ein kritischer Durchmesser, der eine

**Tab. 21.1** Differenzialdiagnose von Nebennierenrindennoduli und -adenomen

| Kriterium | Noduli | Adenome |
|---|---|---|
| Durchmesser | Meistens unter 1 cm | Meistens über 1 cm |
| Multiplizität | Häufig | Selten |
| Makroskopie | Kugelig oder oval | Kugelig oder oval |
| Histologie | Wie Zona fasciculate oder reticularis | Eigener Bautyp, oft irregulär |
| Zellstruktur | Monomorph | z. T. pleomorph |
| Angrenzende Rinde | Meist regelrecht | Oft komprimiert |

diagnostische Hilfe liefert, liegt bei 1,0 cm [122]. Es sind aber auch kleinere Adenome bekannt, besonders beim primären Hyperaldosteronismus, die eindeutig funktionell aktiv („autonom") sind [107, 156].

## Hyperplasie der Zona glomerulosa

Diese Hyperplasieform (s. Übersicht oben) geht nicht mit einer signifikanten Gewichtsvermehrung einher, da die Zona glomerulosa den weitaus kleinsten Teil des Parenchyms ausmacht, so dass selbst ihre Zunahme auf mehr als das Doppelte sich kaum gewichtsmäßig niederschlägt. Sie ist nur *histologisch* diagnostizierbar und durch ein kontinuierliches subkapsuläres, etwas verbreitertes Band von Glomerulosazellkomplexen gekennzeichnet, die sich im Allgemeinen scharf von der Zona fasciculata abgrenzen. Sie findet sich sehr häufig bei sekundärem Hyperaldosteronismus und hohem Plasmarenin und sehr selten isoliert, d. h. ohne zusätzliche Noduli, beim primären Hyperaldosteronismus mit niedrigem Plasmarenin. Beim letztgenannten Überfunktionstyp sind Kombinationsformen von diffuser Hyperplasie der Zona glomerulosa und Mikronoduli, z. T. auch Makronoduli häufig [107]. Neben aldosteronproduzierenden Tumoren wurden Hyperplasien und Noduli der Zona glomerulosa nachgewiesen [107].

## Hyperplasien der Zona fasciculata und der Zona reticularis

**Epidemiologie.** Hyperplasien mit deutlicher Gewichtsvermehrung der beiden Nebennieren (über 15 g) sind fast ausschließlich durch eine Vermehrung der Faszikulata- und Retikulariszellen bedingt (s. Übersicht oben). Autoptisch [35, 122] wurden 27 % der Nebennieren von Männern und 16 % der Nebennieren von Frauen als hyperplastisch befundet. Davon zeigten 41 % der Fälle kombinierte diffus-noduläre Hyperplasien, 36 % rein diffuse Hyperplasien und 23 % isolierte Rindenknoten (s. Übersicht oben).

**Morphologie.** *Makroskopisch* sind die Knoten überwiegend unter 0,5 cm groß und nur in 16 % der Fälle über 1,0 cm im Durchmesser groß [35]. In eigenen autoptischen Untersuchungen waren 28 % der Knoten zwischen 1 und 2 mm und 12 % über 2 mm groß [133]. Die diffuse Hyperplasie stellt sich zumeist als breites lipidreiches Band dar. Die Noduli führen meistens zur Vorwölbung der Kapsel. Sie können aber auch intra- oder sogar extrakapsulär liegen. Die sog. zentrale Rinde ist häufig beteiligt. *Mikroskopisch* ergibt sich bei der diffusen Form eine ausgeprägte Verbreiterung der Zona fasciculata mit einem hohen Gehalt an Spongiozyten. Die Grenze zur Zona reticularis erscheint unschärfer als normalerweise und kann gelegentlich überhaupt nicht mehr darstellbar sein. Die Zona glomerulosa ist oft rarefiziert, so dass die Zona fasciculata in weiten Bereichen bis an die Kapsel heranreicht. Die Knoten bei der nodulären Hyperplasie sind bevorzugt aus Spongiozyten aufgebaut. Das Gitterfasergerüst ist dabei etwas irregulär gestaltet [35, 90, 91].

## Epitheliale Tumoren

Die epithelialen Tumoren, die Adenome und die Karzinome (s. Übersicht oben), werden klinisch nach ihrer Funktion klassifiziert. Morphologisch können die Adenome nach ihrem Zelltyp, die Karzinome nach ihrer Differenzierung subklassifiziert werden. Da aus der Morphologie nur bedingt Rückschlüsse auf die Funktion möglich sind, kann eine exakte Klassifikation allein in Kenntnis der Hormondaten erfolgen. Immunhistochemische Methoden zum Enzymnachweis und die Elektronenmikroskopie können bei der Zuordnung zum Funktionsstatus hilfreich sein. Die Dignitätsbeurteilung gestaltet sich gelegentlich schwierig, so dass eine Zwischengruppe, in der eine sichere Unterscheidung zwischen gut- und bösartig unmöglich ist, nicht zu vermeiden ist, wenn sie auch so klein wie möglich gehalten werden sollte.

**Pathogenese und Molekularpathologie.** Während gut die Hälfte der Adenome polyklonal ist, sind alle Karzinome monoklonal [48]. Der Übergang vom polyklonalen zum monoklonalen Wachstum vollzieht sich wahrscheinlich über eine Mutation des p53 und einen

Heterozygotizitätsverlust am 17p-Lokus. Ob Karzinome sich aus Adenomen entwickeln oder schon primär als Karzinome wachsen, ist noch nicht sicher geklärt. Da es, wenn auch selten, kleine Karzinome gibt, scheint eine Adenom-Karzinom-Sequenz nicht zwingend zu sein. Bei der Karzinomentstehung spielen wahrscheinlich Überexpressionen von IGF-2 und „rearrangements" am 11p15-Lokus eine Rolle [48]. Das MEN-Typ I-Gen wird nicht nur bei multipler endokriner Neoplasie (MEN), sondern auch in vielen sporadischen Tumoren exprimiert [180].

Hereditäre Syndrome mit adrenokortikalen Tumoren sind folgende:

- der Carney-Komplex mit primärer pigmentierter nodulärer adrenokortikaler Erkrankung durch Gendefekte an den Chromosomen 2p16 und 17q22–24 [80];
- das Li-Fraumeni-Syndrom mit adrenalen Karzinomen im Kindesalter und weiteren Tumoren vor dem 45. Lebensjahr und familiärer Häufung durch Keimbahnmutationen des p53-Gens am 17p13-Chromosom [16];
- das Beckwith-Wiedemann-Syndrom mit Fehlbildungen in der Bauchwand, Viszeromegalie, embryonalen Tumoren und z. T. auch adrenokortikalen Tumoren [3] durch Gendefekte auf dem Chromosomenlokus 11p15.5;
- selten bei multipler endokriner Neoplasie Typ 1 (MEN 1) [153];
- selten bei familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) [153];
- selten bei Neurofibromatose Typ 1 (NF 1) [153].

## Nebennierenrindenadenome

**Epidemiologie.** Endokrin aktive Nebennierenrindenadenome werden klinisch in den allermeisten Fällen diagnostiziert und operiert. Endokrin inaktive Adenome sind in etwa 5 % aller Verstorbenen als zumeist kleine Tumoren (1–2 cm im Durchmesser) nachweisbar [122] (s. auch Noduli). Nebennierenrindenadenome kommen in jedem Lebensalter vor. Sie können als kortisolproduzierende Tumoren bereits angeboren vorhanden sein [46]. Im höheren Lebensalter sind die endokrin inaktiven Adenome häufiger. In der Geschlechtsverteilung zeigt sich [106], dass bei den hormonal aktiven Tumoren das weibliche Geschlecht überwiegt (2,25:1), während bei den inaktiven das männliche vorherrscht (1,8:1) (Tab. 21.2). Die relative Häufigkeit der einzelnen funktionellen Adenomtypen ist für die endokrin aktiven Adenome bekannt [107] (s. Übersicht oben). Es führen die aldosteronbildenden Adenome mit 78 %, gefolgt von den glukokortikoidbildenden Adenomen mit 17 % und den androgensezernierenden Adenomen mit 5 % [107]. Östrogenbildende Adenome sind extrem selten. Die endokrin inaktiven sind nicht sicher von den Noduli zu unterscheiden, so dass ihre exakte Häufigkeit nicht zu ermitteln ist.

**Morphologie.** Adenome sind meistens singulär. In einigen Fällen (ca. 10 %) von Conn-Syndrom können sie jedoch multipel auftreten. Die schwierige Abgrenzung von nodulären Hyperplasien ist dann nur durch exakte Korrelationen mit den klinischen Daten möglich.

*Makroskopisch* (Abb. 21.21) schwankt die Größe der Adenome beträchtlich. Beim Conn-Syndrom kann sie nur 0,5 cm im Durchmesser betragen, bei androgen- und kortisolproduzierenden sowie inaktiven Adenomen können sich bis 8 cm im Durchmesser große, 200 g schwere Tumoren finden (s. Tab. 21.2). Die noch größeren Tumoren sind fast immer maligne. Die Adenome sind von einer Faserkapsel überzogen, die der ursprünglichen Organkapsel entspricht. Gegenüber der Restnebenniere sind sie gelegentlich gleichfalls abgekapselt. Neben großen Adenomen ist erhaltenes Restgewebe oft nur histologisch identifizierbar. Die Konsistenz der Adenome ist weich bis fest-elastisch. Nekrosen sind selten. Die Farbe der Schnittfläche kann goldgelb (besonders beim „Conn-Adenom"), gelbgrau oder tiefbraun sein, je nach dem Gehalt an Lipiden und Pigmenten. Besonders pigmentreiche Adenome sind auch als schwarze Adenome („black adenoma") bezeichnet worden [78, 107].

*Mikroskopisch* (s. Abb. 21.22 bis 21.24; s. Tab. 21.2) zeigt sich eine Architektur, die in wechselndem Maße der Zona reticularis oder glomerulosa entspricht. Wenn unregelmäßige solide Verbänden vorliegen, ist sie nicht klassifizierbar. Zwischen den Zellkomplexen liegt retikuläres Fasernetzwerk. Die Zellkerne sind nur gering anisomorph. Kernvakuolen können vorkommen. Die Nukleolen sind deutlich, aber nicht wesentlich vergrößert. Der Chromatingehalt ist mittelgradig. Das Zyto-

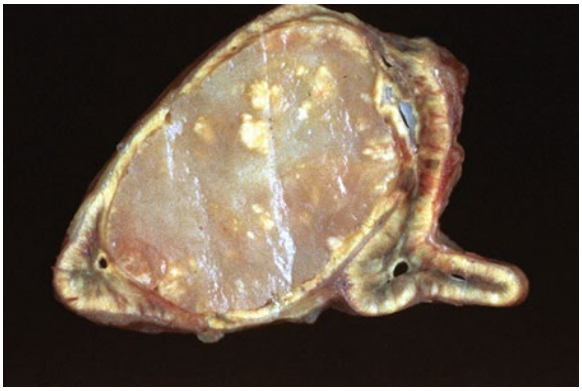


**Abb. 21.21** Nebennierenrindenadenom: Scharf begrenzter grauer bis gelblicher Tumor in der Rinde, überzogen von erhaltener Nebennierenrinde

**Tab. 21.2** Charakteristika der Nebennierenrindenadenome [13, 35, 90, 94, 107, 112, 130, 135, 147, 148, 162, 177]

| Kriterium | Aldosteronsezernierende Adenome | Kortisolsezernierende Adenome | Androgensezernierende Adenome | Östrogensezernierende Adenome | Inaktive Adenome | Onkozytäre Adenome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Geschlecht (weiblich/männlich) | 2,2:1 | 2,7:1 | 1:1 | 0,17:1 | 0,7:1 | 1:2* |
| Alter [Jahre] | 15–75 | 5–62 | 5–29 | 2–60 | Zunahme mit Lebensalter | 41–58* |
| (Durchschnitt) | (42) | (37) | (13) | (unter 10) | | |
| Linke/rechte Nebenniere | 2,4:1 | 1,3:1 | 1:1 | 1:1 | 1:1 | 1:1* |
| | 2 % bilateral | | | | | |
| Größe | 0,5–5 cm | 2–8 cm | 2–10 cm | Bis 6 cm | 1–5 cm | 5–15 cm |
| Gewicht [g] | 1–200 | 5–250 | 4–400 | Bis 50 | Bis 100 | 64–865 |
| (Durchschnitt) | (8,8) | (40) | (125) | | | |
| Histologie | Glomerulär, faszikulär | Solid, trabekulär, alveolär | Alveolär, solid, trabekulär | Solid, trabekulär | Solid, trabekulär, z. T. pigmentiert | Solid, medullär |
| Zelltypen | Spongiozyten, selten Kompaktzellen | Spongiozyten/Kompaktzellen | Kompaktzellen | Kompaktzellen | Spongiozyten, selten Kompaktzellen | Onkozyten |
| Immunhistochemie | SF-1+ | SF-1+ | SF-1+ | SF-1+ | SF-1+ | Zytokeratin (+) |
| | Zytokeratin –(+) | Zytokeratin –(+) | Zytokeratin –(+) | Zytokeratin –(+) | Zytokeratin –(+) | Vimentin (+) |
| | Vimentin –(+) | Vimentin –(+) | Vimentin – | Vimentin – | Vimentin – | |
| NSE +/-, Melan A+, Inhibin α +, Calretinin +, Synaptophysin +/-, Bcl-2 +, Ki67 (Mib1- Index) < 3 % | | | | | | |
| Umgebende Nebennierenrinde | Komprimiert. Zona glomerulosa, z. T. hyperplastisch und mit Noduli, Zona fasciculata und Zona reticularis normal | Komprimiert und atrophisch | Komprimiert | Komprimiert | Komprimiert | Komprimiert |
| Kontralaterale Nebennierenrinde | Zona glomerulosa z. T. hyperplastisch, Zona fasciculata und reticularis normal | Atrophisch | Normal | Normal | Meistens normal | Nicht bekannt, wahrscheinlich normal |

* Basierend auf 4 Fällen [13, 149]

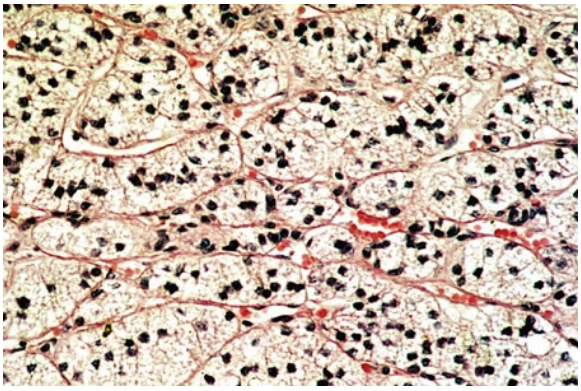


**Abb. 21.22** Spongiozytäres Nebennierenrindenadenom: trabekulär angeordnete reife Rindenzellen mit z. T. etwas chromatinverdichteten Kernen

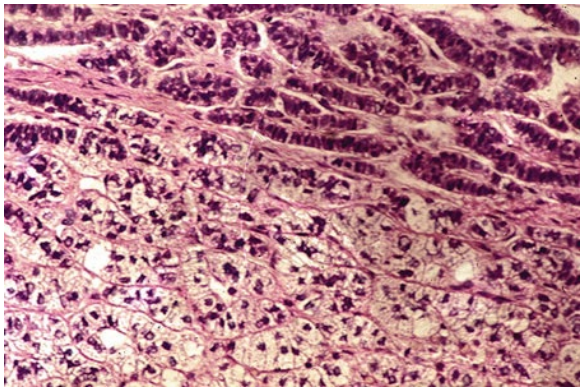


**Abb. 21.23** Gemischtes Nebennierenrindenadenom mit spongiozytären (*unten*) und kompaktzelligen (*oben*) Anteilen in etwas unterschiedlicher Anordnung

plasma ist entweder breit und feinvakuolär vom Typ des Spongiozyten oder etwas schmäler und deutlich azidophil sowie feingranulär vom Typ der kompakten Rindenzelle. Mitosefiguren fehlen. Nekrobiotische Veränderungen betreffen nur Einzelzellen. Myelolipomatöse Metaplasieherde können auftreten und gelegentlich sehr ausgedehnt sein.

*Immunhistochemisch* (s. Tab. 21.2) sind steroidogene Enzyme [142, 144, 149, 162] generell, mit Ausnahme von den seltenen onkozytären Adenomen, nachweisbar. Der Transkriptionsfaktor SF-1 ist generell positiv [5, 44, 138], die Keratine sind je nach Typ und Methode unterschiedlich in ihren Reaktionsverhalten [61]. Meistens werden sie als negativ befundet [54, 77]. An Gefrierschnitten [61] sind demgegenüber generell positive Befunde zu erzielen. Ähnliche Daten sind beim Vimentin zu erheben. Bcl2 wird in allen Fällen exprimiert, Melan A, Calretinin und Inhibin sind sehr häufig (>85 %) positiv [138]. Die neuroendokrinen Marker neuronspezifische Enolase und Synaptophysin sind meistens positiv [54].

Die Adenome (s. Tab. 21.2) beim Conn-Sydnrom und die inaktiven Adenome entsprechen meistens dem spongiozytären Typ (Abb. 21.22). Die Adenome beim Cushing-Syndrom sind entweder spongiozytär, d. h. lipidreich, oder kompaktzellig, d. h. lipidarm, oder sehr oft gemischt (Abb. 21.23). Die androgenbildenden Adenome sind meistens kompaktzellig (Abb. 21.24). Die extrem seltenen östrogenbildenden Adenome sind ähnlich strukturiert wie die androgensezernierenden Tumoren. Die ebenfalls äußerst seltenen immer inaktiven onkozytären Adenome bestehen aus pleomorph erscheinenden, z. T. recht großen Zellen mit homogenem, stark eosinophilem Zytoplasma [93, 149]. Viele vermeintlich inaktive Adenome stellen sich bei eingehender präoperativer Diagnostik als leicht kortisolbildend oder als im Dexamethason-Hemmtest vermindert hemmbar heraus (Prä-Cushing-Sydnrom [30, 121] oder subklinisches Cushing-Syndrom).

Ultrastrukturell (s. Tab. 21.2) zeigen die aldosteronproduzierenden Adenome eine Ähnlichkeit mit Glomerulosazellen, z. T. aber auch mit Faszikulatazellen [107, 112]. Adenome beim Cushing-Syndrom ähneln ultrastrukturell spongiozytären oder kompakten Zellen der Zona fasciculata oder reticularis [101, 107, 112, 135], androgenproduzierende Adenome (s. Tab. 21.2) den Retikulariszellen [107, 130, 135] und inaktive Adenome lipidreichen Faszikulatazellen [107, 120, 164]. Die onkozytären Adenome [13, 149] enthalten zahlreiche dicht gelagerte Mitochondrien.

Bei der *primären pigmentierten nodulären adrenokortikalen Erkrankung* (Synonyme s. Übersicht oben), handelt es sich um eine seltene ACTH-unabhängige primär adrenale kortisolbildende, zum Cushing-Syndrom führende knotige Umgestaltung der Nebennierenrinde, die nicht vergrößert sein muss, sondern sogar verkleinert sein kann, wenn das internodale Rindengewebe atrophisch ist. In solchen Fällen kann auch von einer Polymikroadenomatose gesprochen werden, um damit den proliferativ, aber auch funktionell autonomen Charakter des Prozesses herauszustellen. Diese Nebennieren wiegen zwischen 2,2 und 9,6 g [147]. Die zahlreichen kleinen Knoten sind schwarz-braun und schon von der Oberfläche her zu identifizieren (s. Abb. 21.19). Mikroskopisch sind diese Knoten scharf begrenzt, aber nicht abgekapselt (s. Abb. 21.20) [91]. Sie liegen z. T. dem Mark an und z. T. auch in der Kapsel oder extrakapsulär. Sie bestehen hauptsächlich aus kompakten Rindenzellen mit sehr wenig Lipid und reichlich Lipofuszin. Ihre Beziehung zu intratumoralen Blutgefäßen kann durch Lückenbildungen in der Gefäßwand und Protrusionen von Tumorzellen in die Venenlichtungen hinein geprägt sein [82]. Myelolipomatöse Metaplasieherde sind häufig, auch lymphozytäre Infiltrate kommen vor [91]. Ob diese Entität eher zu den Adenomen oder Hyperplasien zu rechnen ist, bleibt unklar (s. Übersichten oben). Ein Teil der Patienten (45 %) leidet an einem Carney-

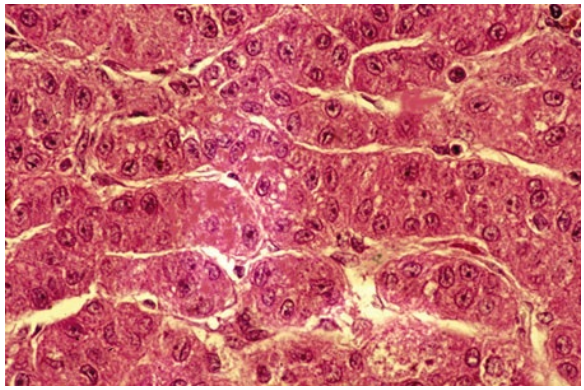


**Abb. 21.24** Kompaktzelliges Nebennierenrindenadenom: trabekulär angeordnete kompakte Rindenzellen ohne Atypien

**Abb. 21.25** Nebennierenrindenkarzinom mit Androgensekretion: 1090 g schwerer, 15 cm durchmessender abgekapselter Tumor mit graugelber, von Nekrosen durchsetzter Schnittfläche

Komplex [23], der durch das gemeinsame Vorkommen von Myxomen der Haut, fleckigen Pigmentierungen der Haut und der primären pigmentieren nodulären adrenokortikalen Erkrankung charakterisiert ist. In 56 % weisen die Patienten Hodentumoren, in 42 % myxoide Fibroadenome der Mamma, in 10 % ein Hypophysenadenom, in 8 % ein Myxom der Mundhöhle und in 8 % ein Neurinom auf [7, 57, 139].

## Nebennierenrindenkarzinome

**Epidemiologie.** Nebennierenrindenkarzinome machen 0,05–0,2 % aller malignen Tumoren aus, was einer Inzidenz zwischen 0,5 und 2 pro einer Million Menschen und Jahr [95] entspricht. Sie kommen in jedem Lebensalter vor, sind im Kindesalter aber dreimal häufiger als die Adenome [35]. Die relative Häufigkeit endokrin aktiver Karzinome ist deutlich anders als die der Adenome. Bei den Karzinomen führen die glukokortikoidproduzierenden mit 45 %, gefolgt von den androgenbildenden mit 31 % sowie den östrogenbildenden und den aldosteronsezernierenden Karzinomen mit jeweils 12 % [107]. Gemischte Überfunktionssyndrome sind bei Karzinomen häufiger als bei Adenomen.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Die Karzinome werden oft sehr groß (Abb. 21.25). Besonders die endokrin inaktiven Karzinome können größer als 25 cm im Durchmesser werden und über 5 kg wiegen (Tab. 21.3). Andererseits wurden auch aldosteronbildende Karzinome von nur 30 g Gewicht beschrieben. Die Kapsel ist bei den kleineren Karzinomen meistens erhalten, wenn auch sehr dünn. Bei den größeren Karzinomen zeigen sich sehr oft Unterbrechungen durch Tumorinfiltrate. Häufig sind ausgedehnte landkartenartige Nekrosen entwickelt, müssen aber nicht zwangsläufig vorhanden sein. Entsprechend ist die Konsistenz oft weich. Streifige oder felderförmige Vernarbungen kommen vor. Die Farbe ist goldgelb, braun, grau oder durch Einblutungen auch rötlich (s. Abb. 21.25).

*Mikroskopisch* zeigen die Karzinome meist eine solide diffuse Architektur (Abb. 21.26 und 21.27; s. Tab. 21.5). Es können aber auch grob-alveoläre oder trabekuläre Wachstumsmuster vorkommen. Die sinusoidalen Gefäße sind oft sehr weit. Ihre dünne Endothelzellschicht zeigt oft Defekte, so dass das Tumorgewebe direkt an den Blutstrom reicht. Zapfenartige Einbrüche in die Gefäßlichtungen sind oft zu beobachten. Fibrosierungen, zumeist bandartig, sind häufig. Die Kapsel ist oft infiltriert (s. Abb. 21.27) und kann Veneneinbrüche aufweisen. Verkalkungen können entwickelt sein. Die Zellen sind bei einigen Karzinomen deutlich pleomorph und besitzen unregelmäßige große Kerne mit deutlichen Nukleolen (Abb. 21.28). Mehrkernigkeiten und Mitosen können vorkommen. Der Kernchromatingehalt ist oft hoch. Das Zytoplasma ist meistens lipidarm, ohne typischen kompakten Zellen zu entsprechen. Es erscheint schollig und blass eosinophil. Einige Karzinome lassen eine wesentliche Pleomorphie vermissen und unterscheiden sich in ihrem histologischen Bild kaum oder nicht von den Adenomen.

Die Immunhistochemie [32, 147, 171, 177] (s. Tab. 21.2 und 21.3) der Karzinome ist von den Adenomen, abgesehen von den Proliferationsmarkern und Wachstumsfaktoren nicht unterschiedlich (s. Differenzialdiagnose).

**Subtypen des Nebennierenrindenkarzinoms.** Der *myxoide Subtyp* des Nebennierenrindenkarzinoms (Abb. 21.29) zeigt ein breites alcianblau-positives, aber PAS-negatives Interstitium und meistens ein trabekuläres, keratinnegatives Muster [20, 119]. Abgrenzungen gegenüber regressiven fibrös-ödematösen Veränderungen sind oft schwierig. Verschiedene endokrine Überfunktionen sind möglich. Die myxoiden Formationen

**Tab. 21.3** Charakteristika der Nebennierenrindenkarzinome [32, 35, 78, 90, 102, 107, 147, 171, 177]

| Kriterium | Aldosteronsezernierende Karzinome | Kortisolsezernierende Karzinome | Androgensezernierende Karzinome | Östrogensezernierende Karzinome | Inaktive Karzinome |
|---|---|---|---|---|---|
| Geschlecht (weiblich/männlich) | 1,8:1 | 8:1 | 2:1 | 0,1:1 | 1:1 |
| Alter [Jahre] | 24–68 | 1–59 | 3–66 | 1–72 | 2–66 |
| (Durchschnitt) | (41) | (37) | (30) | (38) | (45) |
| Linke/rechte Nebenniere | 1,75:1 | 1,4:1 | 3,3:1 | 1:1 | 1:1 |
| Größe | 2–15 cm | 4–>20 cm | 5–15 cm | 4–20 cm | 5–36 cm |
| Gewicht [g] | <30–>2000 | <65–>4000 | 80–2000 | 80–3500 | 100–4500 |
| (Durchschnitt) | (690) | (720) | (810) | (1500) | (1140) |
| Bautyp | Grob-trabekulär | Solid, grob-alveolär, diffus | Solid, trabekulär | Solid, trabekulär | Solid, trabekulär, grob-alveolär |
| Zytologie | Glomerulosazellähnlich mit feingranulärem Zytoplasma | Lipidarm, unterschiedlich pleomorph, vesikuläre Kerne mit großen Nukleolen | Kompakt polymorph mit großen Kernen und Nukleolen | Kompakt polymorph Zellen, Riesenzellen, pleomorphe Kerne und große Nukleolen | Kompakt polymorph, z. T. lipidreiches Zytoplasma |

Immunhistochemie: Ki 67/Mib1 Index > 3-5% , Topisomerase IIα Index > 5%, p 53 teilweise positiv. Übriges Markerverhalten wie Tab. 21.2 (Adenome). Umgebende Nebennierenrinde: Wie bei den Adenomen oder tumorinfiltriert. Kontralaterale Nebenniere: wie bei den Adenomen; kontralaterale Metastasen in 3%

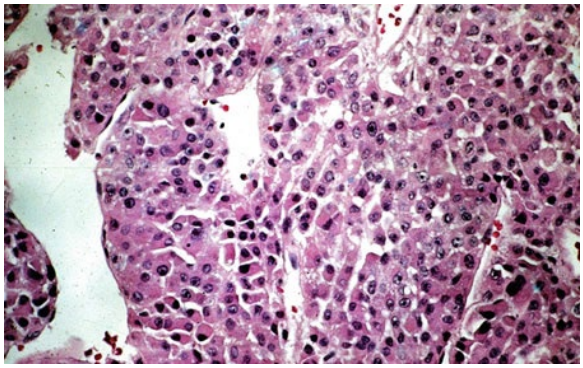


**Abb. 21.26** Nebennierenrindenkarzinom bei Cushing-Syndrom: medullär aufgebauter Tumor mit dünnwandigen Gefäßen sowie zellulärer Pleomorphie

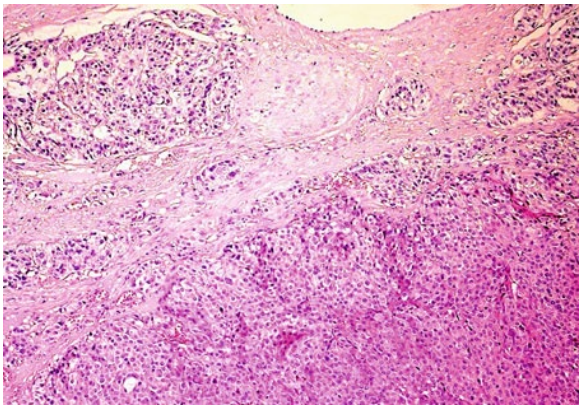


**Abb. 21.27** Nebennierenrindenkarzinom (inaktiv): Kapseldurchbruch

sind kein Malignitätskriterium, da auch Adenome myxoide Strukturen zeigen können.

Der *onkozytäre Subtyp* besteht aus relativ großen zytoplasmareichen eosinophilen Zellen mit leicht exzentrisch gelegenen pleomorphen chromatinreichen Kernen (Abb. 21.30). Die Zellen sind z. T. diskohäsiv. Lipidreiche Zellen fehlen. Die Elektronenmikroskopie [38] verdeutlicht die enorme Vermehrung und dichte Lagerung der Mitochondrien. Die drei Scoring-Systeme (s. u.) sind bei diesem Subtyp nur eingeschränkt einsetzbar, da die Kernpleomorphie und der fehlende Lipidgehalt nicht als Kriterium eingesetzt werden können.

Der *sarkomatoide Subtyp* zeigt neben unreifen epithelialen Formationen mesenchymal erscheinende spindelzellige, faserige oder faszikuläre Anteile mit ebenfalls

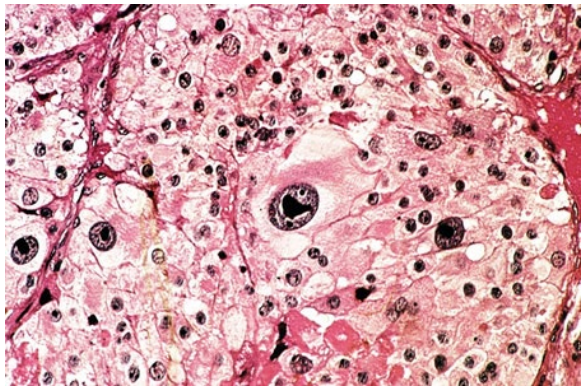


**Abb. 21.28** Nebennierenrindenkarzinom im Kindesalter mit Androgensekretion: deutliche zelluläre Pleomorphie mit großen Zellen und Riesennukleolen

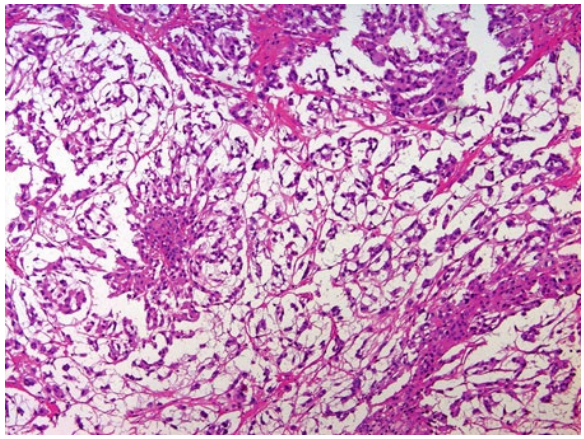


**Abb. 21.29** Nebennierenrindenkarzinom mit myxoiden Anteilen

deutlicher Pleorphie. Immunhistochemische Untersuchungen ergeben ein einheitliches Reaktionsmuster [160], während bei den ebenfalls vorkommenden Karzinosarkomen die epitheliale und die mesenchymale Komponente (z. B. rhabdomyosarkomatös, chondroid, osteoid) getrennt sind und auch unterschiedliche immunhistochemische Reaktionen zeigen [29, 41]. Die Aggressivität dieser Karzinome ist generell besonders hoch. Das als Einzelfall beschriebene adrenokortikale Blastom [103] ähnelt nach den publizierten Bildern einem adrenokortikalen Karzinosarkom.

Die pädiatrischen Karzinome [81, 181] unterscheiden sich strukturell nicht von den Karzinomen im Erwachsenenalter, wenn auch bei den Scoring-Systemen höhere Grenzen für die Mitoserate (>15/20 HPF) gelten und die Lipidarmut nicht bewertet werden kann, ihre Prognose ist besser: Kinder bis zu fünf Jahren hatten 1992 [84] eine Überlebensrate von 70 %, Kinder von über fünf Jahren eine von nur 13 %.

Sehr selten wurden Kombinationen aus malignen Nebennierenrindentumoren und Nebennierenmarktumoren beschrieben [99], die somit Mischtumoren von

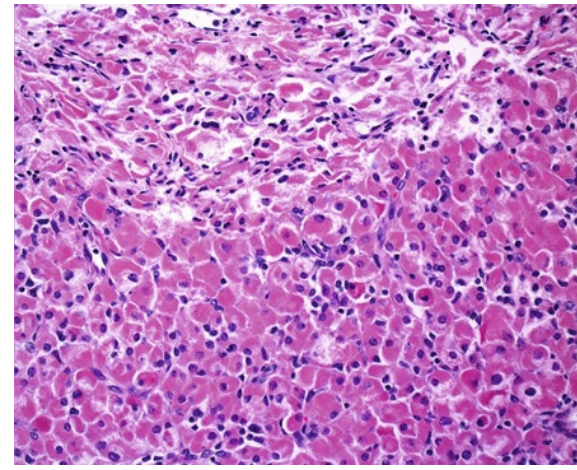


**Abb. 21.30** Nebennierenrindenkarzinom vom onkozytären Subtyp: diffuse Anordnung großer Zellen mit eosinophilem Zytoplasma.

adrenalen Karzinomen und Phäochromozytomen entsprechen.

**Differenzialdiagnose.** Die Differenzialdiagnose zwischen Adenom und Karzinom muss sich an einem Kriterienkatalog orientieren (Tab. 21.4). Sichere Kriterien sind Metastasen, ein ausgedehntes invasives Wachstum sowie eine erhöhte Mitoserate (mehr als 2 Mitosen pro 10 Gesichtsfeldern bei HPF). Wichtige Kriterien sind das diffuse Wachstumsmuster, Nekrosen, Fibrosen, eine deutliche zelluläre, insbesondere nukleäre Pleomorphie, atypische Mitosen und ein geringer oder fehlender Lipidgehalt. Hilfreich ist das Tumorgewicht (s. Tab. 21.2 und 21.3), das über einer bestimmten Grenze (200 g bei aldosteronsezernierenden Tumoren, 250 g bei kortisolsezernierenden Tumoren, 400 g bei androgensezernierenden Tumoren und 100 g bei inaktiven Tumoren, hiervon ausgenommen sind Adenome mit ausgedehnter myelolipomatöser Metaplasie) nicht mehr mit einer Gutartigkeit vereinbar ist. Die Kerne sind signifikant größer [152].

Zur Bewertung der histologischen Kriterien wurden drei Scoring-Systeme erstellt [65, 170, 175, 176], die in Tab. 21.4 aufgelistet sind und die eine jeweilige Berechnung nach differenzierter Strukturanalyse erfordern. Ein Nebennierenrindentumor ist immer dann eindeutig maligne [80, 128], wenn er in allen drei Scoring-Systemen (s. Tab. 21.4) Werte im malignen Bereich aufweist. Sollte er nur in einem oder zwei Scoring-Systemen als maligne gelten, ist das Einbeziehen des Ki-67-Index empfehlenswert, der zur Sicherung von Karzinomen bei über 5 % liegen sollte (s. u.).

Immunhistochemisch spielen bei der Abgrenzung von Adenom zu Karzinom nur die Proliferationsmarker, p53 und Wachstumsfaktoren eine Rolle. Der Ki-67-(Mib 1-)Index liegt bei Karzinomen fast immer über

**Tab. 21.4** Scoring-Systeme zur Differenzialdiagnose von Adenomen und Karzinomen der Nebennierenrinde (gilt nur eingeschränkt bei onkozytären und pädiatrischen Karzinomen, siehe dort)

| Kriterium | Ausmaß/Definition | Weiss 1989 [176] | Hough 1979 [65] | van Slooten 1985 [170] |
|---|---|---|---|---|
| Kernatypien | Mäßig bis stark | 1 | 0,39 | 2,1 |
| Kernhyperchromasie | Mäßig bis ausgeprägt | | | 2,6 |
| Nukleolen | Abnorm strukturiert | | | 4,1 |
| Mitosen | >5/50 HPF | 1 | | |
| | >10/100 HPF | | 0,60 | |
| | >2/10 HPF | | | 9,0 |
| Atypische Mitosen | Vorhanden | 1 | | |
| Spongiozytäre Tumorzellen | <25 % des Tumorvolumens | 1 | | |
| Architektur | Diffuses Muster | 1 | 0,92 | |
| Gefäßinvasion | Vorhanden | | 0,92 | |
| Veneninvasion | Vorhanden | 1 | | |
| Sinusinvasion | Vorhanden | 1 | | |
| Kapselinvasion | Tumorzellnester innerhalb der Kapsel | 1 | 0,37 | |
| Gefäß- oder/und Kapselinvasion | | | | 3,3 |
| Nekrosen | >2 Gesichtsfelder bei starker Vergrößerung | 1 | 0,69 | |
| Regressive Veränderungen | Mäßige bis extensive Nekrosen, Blutungen, Fibrosen oder Kalzifikationen | | | 5,7 |
| Breite fibröse Bänder | Septen mit einer Größe von >1 Gesichtsfeld bei starker Vergrößerung | | 1,0 | |
| Summe | | | | |
| Benigne | Index | 1–3 | 0,17 ± 0,26 | <8 |
| Nicht festlegbar | Index | | 1,0 ± 0,58 | |
| Maligne | Index | ≥4 | 2,91 ± 0,90 | ≥8 |

3–5 % [69, 146, 159]. Topoisomerase IIα ist in Karzinomen in mehr als 6 % der Kerne nachweisbar [69]. PCNA liefert dagegen für die Unterscheidung keine verlässlichen Befunde [146]. p53 findet sich selten in Adenomen, dagegen in 50–90 % der Karzinome [14]. TGF-β und IGF2 sind in Karzinomen deutlicher überexprimiert [39, 70].

In 5–10 % der Tumorfälle ist aber mit keinem Kriterium eine sichere Unterscheidung zwischen benigne und maligne zu treffen, so dass ein Rindentumor unklarer Dignität diagnostiziert werden muss.

Die DNS-Zytophotometrie kann für die Prognoseabschätzung wichtig sein, ist aber für die Differenzialdiagnose ungeeignet [64], da Karzinome euploide [64] und

**Tab. 21.5** Immunhistochemische Differenzialdiagnose der wichtigsten Tumoren in der Nebenniere

| Marker | Nebennierenrindentumor | Phäochromozytom | Karzinommetastase |
|---|---|---|---|
| Pan-Keratin | +/– | – | + |
| Synaptophysin | + | + | –/+ |
| SF-1 | + | – | – |
| Melan A | + | – | – |
| Calretinin | + | – | –/+ |
| Inhibin | + | – | –/+ |
| Her-2/neu | – | + | –/+ |
| EMA | – | – | + |

Adenome auch aneuploide Werte zeigen können [96]. Der Formfaktor der Kerne kann in der Differenzialdiagnose hilfreich sein [36]. Die Ultrastruktur kann hierzu nichts beitragen.

Tabelle 21.5 erfasst die Differenzialdiagnose zu anderen Organtumoren bzw. Metastasen. Hellzellige Nierenkarzinome sind nicht nur Keratin- und Vimentin-positiv, sondern exprimieren oft auch EMA, das in Nebennierenkarzinomen nur sehr selten in typischer membranöser Form vorkommt, und Blutgruppen-Isoantigene sowie MUC 1, die in Nebennierenkarzinomen nicht nachweisbar sind [86, 177] (s. auch Kap. zu den Nierentumoren). Von den hepatozellulären Karzinomen sind sie durch den fehlenden Nachweis von CEA und Hepatozytenantigen [62] zu unterscheiden. Liposarkome exprimieren Vimentin und S100-Protein, das in Nebennierenrindenkarzinomen nicht enthalten ist. Von den Phäochromozytomen sind sie durch positive Reaktionen für Melan A, Inhibin, SF-1, Calretinin [87] und dem fehlenden Nachweis von Chromogranin A zu unterscheiden (s. Tab. 21.5).

**Ausbreitung, Stadieneinteilung.** 50 % der Karzinome zeigen eine lokale Ausdehnung in die Nachbarorgane, 50 % metastasieren in die Leber, 52 % in die Lungen, 17 % in die regionären Lymphknoten, 14 % in die entfernten, meist thorakalen Lymphknoten, 15 % in das Peritoneum, 11 % in die Knochen, 7 % in die Niere, 4 % in das Gehirn, 3 % in die kontralaterale Nebenniere und 2 % in die Haut [112].

Eine anerkannte Stadieneinteilung existiert erst seit 2009. Die UICC/WHO/TNM-Klassifikation unterscheidet [178]:

- T1: Tumordurchmesser unter 5 cm, keine extraadrenale Invasion
- T2: Tumordurchmesser über 5 cm, keine extraadrenale Invasion
- T3: umschriebene Infiltration der Nachbarorgane, Tumor jeglicher Größe mit lokaler Invasion, aber ohne Invasion von Nachbarorganen
- T4: Invasion der Nachbarorgane
- N1: Lymphknotenmetastase (n)
- M1: Fernmetastase (n)
- Stadium I: T1, N0, M0
- Stadium II: T2, N0, M0
- Stadium III: T3, N0, M0 oder T 1–2, N1, M0
- Stadium IV: T4, N0, M0 oder T3, N1, M0 oder T1–4, N0–1, M1

**Prognose.** Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt im Stadium I bei 80 %, im Stadium II bei 55 %, im Stadium III bei 50 % und im Stadium IV bei 10 % [40]. Bei Kindern ist die Prognose insgesamt deutlich besser als bei Erwachsenen [97] (s. o.).

## Mesenchymale Tumoren

### Fibrom, Leiomyom, Neurinom

Diese Tumoren können sehr selten einmal primär in der Nebennierenrinde auftreten und stellen dann Zufallsbefunde dar, weil sie gewöhnlich keine klinischen Symptome hervorrufen.

### Myelolipom

Myelolipome stellen eine Besonderheit dar, sind oft klein, können aber auch über 1 kg wiegen und Durchmesserwerte bis 25 cm aufweisen [112].

*Makroskopisch* (Abb. 21.31) ähneln sie gewöhnlichen Lipomen. *Histologisch* [35, 78, 127] (Abb. 21.32) zeigen sie meistens keine Faserkapsel zur erhaltenen Rinde hin. Die Fettzellen erscheinen univakuolär. Dazwischen liegen Knochenmarkzellen der weißen und roten Reihe oder auch Lymphozyten. Gelegentlich können auch adrenale Parenchymzellen in winzigen Nestern oder einzeln nachweisbar sein. Etwas größere oder solide Herde reifer Parenchymzellen sind mit einem gewöhnlichen Myelolipom nicht vereinbar und sprechen für ein Adenom mit ausgedehnter myelolipomatöser Transformation.

Myelolipome sind endokrin inaktiv, können aber auch mit Überfunktionssyndromen wie dem adrenalen oder hypophysären Cushing [74] oder Hyperandro-

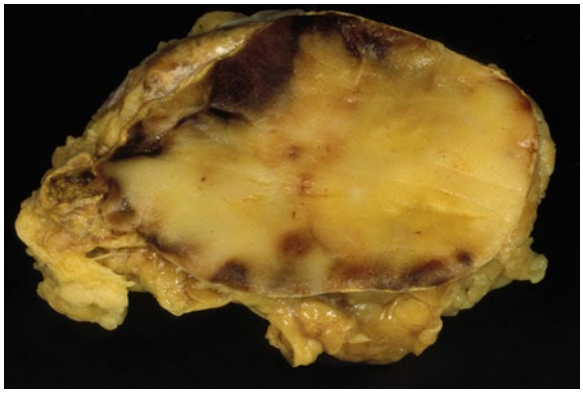


**Abb. 21.31** Myelolipom: scharf begrenzter Tumor mit fettgewebsähnlicher, z. T. bräunlicher oder blutreicher Fläche, umgeben von Resten der Nebennierenrinde

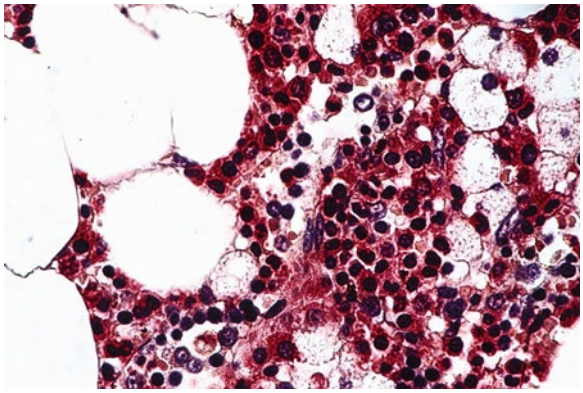


**Abb. 21.32** Myelolipom der Nebenniere: Aufbau aus reifen Fettzellen und Zellen der Hämopoese. Chloracetatesterasereaktion

genismus assoziiert sein. Sie wurden ferner bei adrenogenitalem Syndrom (21-Hydroxylase- oder 17-Hydroxylase-Mangel) beschrieben [2] und können mit M. Addison kombiniert sein [116].

## Hämangiome

Hämangiome haben eine Häufigkeit von etwa 0,01 % im unselektierten Sektionsgut [117]. Sie können bis 6,5 cm im Durchmesser groß werden und auch doppelseitig auftreten. Histologisch sind sie überwiegend vom kavernösen Typ, jedoch können auch kapilläre und zellreiche Abschnitte enthalten sein [117]. Fibrosierungen, Nekrosen und Verkalkungen sind häufig.

Der Endzustand ist oft eine Pseudozyste (Abb. 21.33) [25]. Tödliche Blutungen aus derartigen Hämangiomen wurden beschrieben [151].

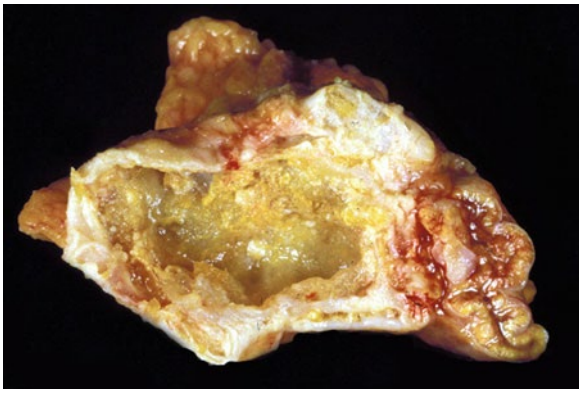


**Abb. 21.33** Pseudozyste der Nebenniere mit derber verkalkter Wand und bröckeligem Inhalt

## Adenomatoidtumor

Adenomatoidtumoren bzw. Mesotheliome als Primärtumoren der Nebenniere sind als Entität gesichert [50, 72]. Sie sind zwischen 1 und 3,5 cm groß und können zystisch sein und in das umgebende Fettgewebe reichen [72]. Strukturell ähneln sie den gleichartigen Tumoren des Genitaltrakts. Siegelringzellen können eingeschlossen sein. Ultrastrukturell und immunhistochemisch präsentieren sie ihren mesothelialen Charakter und sind positiv für Keratin, Vimentin und Calretinin [72]. Ein Fall mit gemeinsamem Vorkommen von Adenomatoidtumor und mikronodulärer Hyperplasie bei Hyperaldosteronismus wurde beschrieben [27, 167].

## Sarkome

Epitheloide Angiosarkome wurden als primär adrenale Tumoren mehrfach beschrieben [55], sind hoch maligne und stellen wegen ihres mikroskopisch scheinbar epithelialen Charakters eine diagnostische Herausforderung dar. Sie zeigen große solide oder adenoide pleomorphe Formationen von Zellen mit eosinophilem Zytoplasma und oft vesikulären Kernen. Etwa 50 % der Fälle sind erschwerend für die Diagnose Pankeratin-positiv. Sie werden identifiziert durch die zuverlässige Positivität von CD31 und Faktor VIII [55]. Auch CD34 ist meistens positiv.

Ein primäres Leiomyosarkom der Nebenniere wurde beschrieben [83]. Eine Unterscheidung von Sarkommetastasen aus anderen Regionen oder von primär retroperitonealen Tumoren, aber auch von sarkomatoiden Nebennierenrindenkarzinomen (s. o.) kann extrem schwierig oder unmöglich sein.

## Primäre maligne Lymphome

Gleiches gilt für maligne Non-Hodgkin-Lymphome und Plasmozytome, die sehr selten einmal primär in der Nebenniere entstehen können [78, 112, 173].

Primäre zentroblastische bzw. großzellige Lymphome der Nebenniere können CD45-negativ und Zytokeratin-positiv sein [37].

## Neurale Tumoren

Neurale Tumoren (Schwannome, Neurofibrome, Ganglioneurome) nehmen ihren Ausgang vom Nebennierenmark und werden dort behandelt. Gleiches gilt für die malignen peripheren Nervenscheidentumoren und den primitiven neuroektodermalen Tumor, aber wohl auch für das primär adrenale maligne Melanom [10].

## Metastasen

In Autopsieserien von onkologischen Patienten lag die Rate an Nebennierenmetastasen zwischen 8,6 % [21] und 27 % [1]. Im eigenen Kollektiv liegt sie bei 19 % [133]. Als häufigste Primärtumoren wurden Bronchial- und Mammakarzinome sowie Kolonkarzinome angegeben. Bis 44 % der Bronchialkarzinome und bis 54 % der Mammakarzinome zeigen z. T. sehr kleine Metastasen in den Nebennieren, besonders in der tiefen Rinde [112]. Ein Morbus Addison entwickelt sich dabei nur sehr selten. Die Feinnadelaspirationszytologie der Nebenniere ermöglicht in den meisten Fällen eine Unterscheidung von Primärtumoren und Metastasen [126, 129].



## Unterfunktionszustände der Nebennierenrinde

Bei einer Unterfunktion der Nebennierenrinde ist prinzipiell zwischen primären und sekundären Formen zu unterscheiden. Außerdem sind isolierte Ausfälle der Glukokortikoide von solchen der Mineralokortikoide zu differenzieren. Ein Verlust der Androgene der Nebenniere wird toleriert, da diese durch die verbliebene Androgensekretion aus Hoden bzw. Ovar bei weitem ausgeglichen werden.

## Hypoaldosteronismus

**Primärer Hypoaldosteronismus.** Ein selektiver Hypoaldosteronismus durch Enzymdefekte kann angeboren sein [172]. Ein erworbener primärer Hypoaldosteronismus wurde durch Gabe von Heparinderivaten beschrieben und auf eine Reaktion auf Zusatzstoffe des Medikaments zurückgeführt. Auch eine auf die Zona glomerulosa beschränkte Immunadrenalitis soll vorkommen können [172].

**Sekundärer Hypoaldosteronimsus.** Ein sekundärer Hypoaldosteronismus kann Folge eines erniedrigten Renins bei Nierenerkrankungen, Hypertonus und Diabetes mellitus sein oder durch eine Behandlung mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern auftreten [172]. Fassbare Veränderungen der Zona glomerulosa wurden bei diesen Reaktionsformen nicht beschrieben.

## Morbus Addison

Bei einer Unterfunktion der Nebennierenrinde ist die Erniedrigung der Glukokortikoide entscheidend und verantwortlich für die meisten Symptome. Der Morbus Addison ist ätiologisch nicht einheitlich und lässt sich in einen primären, adrenalen Typ, der auf einer Nebennierenerkrankung beruht, und in einen selteneren sekundären Typ unterteilen, bei auf einem ACTH-Ausfall beruht (s. folgende Übersicht).

**Ursachen des Morbus Addison [166, 172]**

1. Primärer (adrenaler) Morbus Addison
- 1.1 Entzündlich
  - Autoimmunadrenalitis
  - Tuberkulose
  - Zytomegalie
  - Mykosen
  - Verschiedene Infektionen bei AIDS
- 1.2 Blutungen und Infarkte
- 1.3 Metabolische Störungen und konnatale Erkrankungen
  - Amyloidose
  - Adrenoleukodystrophie
  - Kongenitale adrenale Hypoplasie
  - Kongenitale adrenale Hyperplasie
  - Kongenitale Lipoidhyperplasie
  - Familiärer Glukokortikoidmangel (Allgrove-Syndrom) [66, 67]
- 1.4 Toxische Schäden
  - Diphtherie
  - Inhibitoren der Kortikosteroidsynthese
  - Paraquat

1.5 Tumorös
Metastasen
Maligne Lymphome
2. Sekundärer (hypothalamisch-hypophysärer) Morbus Addison
2.1 Nekrosen der Adenohypophyse
Sheehan-Syndrom
Sonstige schockbedingte Nekrosen
Traumatische Läsionen
Zustand nach Operationen der Hypophyse und der Sellaregion
2.2 Entzündungen und Granulome der Hypophyse und der Sellaregion
2.3 Tumoren der Hypophyse und der Sellaregion
2.4 Konnatale Defekte
Anenzephalie
Zyklopie
ACTH-Zellaplasie
2.5 Regulative Suppression
Zustand nach Glukokortikoid- oder ACTH-Therapie

Klinisch-hormonell findet man beim primären Morbus Addison ein erhöhtes Plasma-ACTH und erniedrigte Glukokortikoide und Androgene sowie ein erniedrigtes Aldosteron. Beim sekundären Morbus Addison sind das ACTH und dadurch auch die Glukokortikoide, nicht aber die Mineralokortikoide erniedrigt [172]. Häufige klinische Symptome sind Schwäche, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Anorexie, Übelkeit und Erbrechen sowie uncharakteristische gastrointestinale Beschwerden. Seltener wurden Diarrhoen, Muskelschmerzen, orthostatische Hypotonie, Synkopen und ein dringendes Verlangen nach Salz beschrieben [172]. Beim primären, nicht aber beim sekundären Morbus Addison, kommt es zu einer Hyperpigmentierung der Haut und zu einer Pigmentierung der Mundschleimhaut [172]. Bei zusätzlich auftretenden Infekten kann es zu plötzlichen Todesfällen kommen.

## Primärer Morbus Addison

**Ätiologie, Pathogenese und Morphologie.** Dem adrenal bedingten Morbus Addison können verschiedene Schäden oder Stoffwechselstörungen der Nebennierenrinde zugrunde liegen (s. Übersicht oben).

Die *Immunadrenalitis* [92] ist heute mit etwa 70 % bei weitem die häufigste Ursache der primären Nebennierenrindeninsuffizienz. Etwa 20 % [92] sind auf eine abgelaufene Tuberkulose zurückzuführen. Alle anderen Ursachen sind selten: Tumormetastasen müssen deutlich mehr als 90 % des Rindenparenchyms zerstören, um einen Hypokortisolismus zu bedingen. Auch bei der Amyloidose muss die Rinde ausgeprägt befallen sein. Überlebte Blutungen beim Waterhouse-Friderichsen-Syndrom haben meistens einen Morbus Addison zur Folge.

Die *kongenitale Nebennierenrindenhypoplasie* kann drei verschiedene Ursachen haben: Als primäre Nebennierenrindenhypoplasie vom zytomegalen Typ wird eine X-chromosomale Entwicklungsstörung der Nebennierenrinde bezeichnet, die nur Knaben betrifft. Die Erkrankten versterben binnen Stunden oder Monaten nach der Geburt trotz Substitutionstherapie [60]. Makroskopisch finden sich winzige Nebennieren, die oft erst in Serienschnitten gefunden werden. Mikroskopisch zeigen die Nebennierenrinden einen ungeordneten Aufbau aus Zellen überwiegend des zytomegalen Typs [35]. Die zweite mögliche Ursache besteht in einer Endorganresistenz der Zona fasciculata auf ACTH [92, 172]. Die dritte Ursache ist primär hypophysärer Natur: das ACTH-Zellsystem ist mangelhaft entwickelt [134].

*Kongenitale Nebennierenhyperplasie (adrenogenitales Syndrom):* Die kongenitale Nebennierenrindenhyperplasie korreliert zum adrenogenitalen Syndrom (s. Tab. 21.8 und 21.9). Bei ihr ist eine Insuffizienz der Glukokortikoide mit einer Mehrsekretion der Androgene verbunden, deren Ursache in genetisch bedingten Enzymdefekten zu finden ist. Diese Enzymdefekte verhindern eine suffiziente Kortisolsynthese, so dass ein Hypokortisolismus die Folge ist, während androgen wirkende Kortisolvorstufen sich anreichern und zum sog. adrenogenitalen Syndrom führen.

*Kongenitale Lipidhyperplasie der Nebennierenrinde:* Die kongenitale Lipidhyperplasie der Nebennierenrinde beruht ebenfalls auf einem genetischen Enzymdefekt [68, 92, 108] (s. Tab. 21.9). Die Steroidhormonsynthese ist auf einer sehr frühen Stufe durch einen Defekt der 20,22-Desmolase oder der 20α-Hydroxylase [24] gestört. Dadurch sind auch die Leydig-Zellen betroffen. Die Differenzierung des männlichen Genitale bleibt aus. Die Knaben zeigen daher ein völlig verweiblichtes äußeres Genitale bei nachweisbaren Hoden. Die Mädchen besitzen ein normales Genitale. Bei diesem äußerst seltenen Krankheitsbild [34] sind die Nebennieren makroskopisch mäßig bis stark vergrößert und plump gestaltet. Ober- und Schnittflächen sind intensiv gelblich. Mikroskopisch zeigt sich eine ungeordnete Rinde mit sehr großen stark lipidüberladenen Zellen. Kristallausfällungen kommen vor, die von Fremdkörperriesenzellen umgeben sein können. Verkalkungen können auftreten.

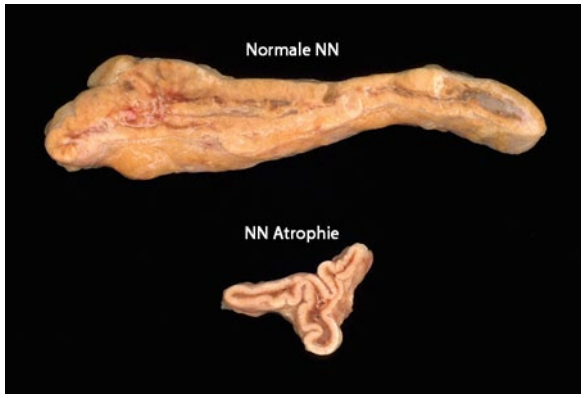



**Abb. 21.34** Nebenniere bei ACTH-Ausfall durch hypophysären Morbus Addison: atrophische Nebenniere bei erhaltener äußerlicher Form im Vergleich zu einer normalen Nebenniere. (Präparat und Bild: Prof. Klöppel, München)

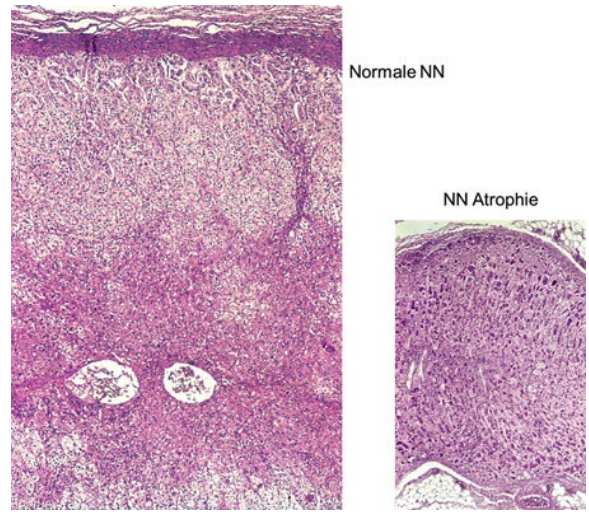



**Abb. 21.35** Atrophische Nebennierenrinde (NN) im Vergleich zu normaler Nebennierenrinde bei ACTH-Ausfall durch hypophysären Morbus Addison

## Sekundärer Morbus Addison

**Ätiologie und Pathogenese.** Die primären hypophysären Ursachen des ACTH-Ausfalls beim Erwachsenen sind Sheehan-Syndrom und Hypophysentumoren. Eine Steroidtherapie führt je nach Art des Präparats zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Hemmung der ACTH-Sekretion und zu einer Nebennierenrindeninsuffizienz, die nach Absetzen der Therapie noch Tage bis Wochen anhalten kann [8], so dass sich rasch die Symptome eines Morbus Addison entwickeln können. Bei der ACTH-Zell-Aplasie/-Hypoplasie beim Neugeborenen mit Anenzephalie und Zyklopie fehlt vermutlich durch die schwere Hirnmissbildung die hypothalamische Stimulation des ACTH-Zellsystems, das dann unterentwickelt bleibt. ACTH-Zellaplasien/Hypoplasien können jedoch auch ohne Hirnmissbildungen vorkommen.

**Morphologie.** Gemeinsam sind bei ACTH-Mangel verschiedenen Typs die sich entwickelnde Nebennierenrindenhypoplasie. *Makroskopisch* (Abb. 21.34) zeigt sie sich an einer gleichmäßigen Verschmälerung des ganzen Organs mit erheblichem Mindergewicht. *Mikroskopisch* (Abb. 21.35) findet sich eine nur sehr schmale Zona fasciculata mit sehr kleinen Faszikulatazellen. Die Zona glomerulosa ist dagegen deutlich entwickelt. An der Grenze zum Mark kann vermehrtes Fasergewebe nachweisbar sein.

## Überfunktionszustände der Nebennierenrinde

Jede der drei Partialfunktionen der Nebennierenrinde kann isolierte Überfunktionszustände entwickeln, die mit adrenalen Hyperplasien oder Tumoren einhergehen. Bei Tumoren, insbesondere bei Karzinomen, sind gemischte Überfunktionssyndrome nicht selten.

## Hyperaldosteronismus

Klinisch ist der Hyperaldosteronismus durch das erhöhte Plasmaaldosteron, eine Hypokaliämie und eine Hypernatriämie gekennzeichnet. In leichteren Fällen kann eine Hypokaliämie fehlen. Diese Stoffwechselstörungen führen zur arteriellen Hypertonie, Polyurie und Muskelschwäche (Conn-Syndrom) [92]. Neurologische Symptome mit Paresen und Parästhesien können hinzutreten [155]. Durch Messung des Plasmarenins unterscheidet sich ein primärer Hyperaldosteronismus mit niedrigem Plasmarenin von einem sekundären Hyperaldosteronismus mit hohem Plasmarenin.

Bei *primärem Hyperaldosteronismus* (Conn-Syndrom) [49] zeigt die Nebennierenrinde entweder einen Tumor (Abb. 21.36), eine Hyperplasie mit oder ohne Noduli oder eine Kombination von Adenom und Hyperplasie (Tab. 21.6).

Der *sekundäre Hyperaldosteronismus* [49] kann mit einer arteriellen Hypertonie einhergehen. Die ursächlichen Erkrankungen bestehen dann in einer Nierenarterienstenose, chronischen Nierenerkrankungen, einer malignen Hypertonie oder einem reninbildenden Tumor. Ein sekundärer Hyperaldosteronismus mit normalen Blutdruckwerten beruht auf anderen renalen Erkrankungen wie der tubulären Acidose, der Cystinose oder bestimmten Nephritisformen oder wird durch eine

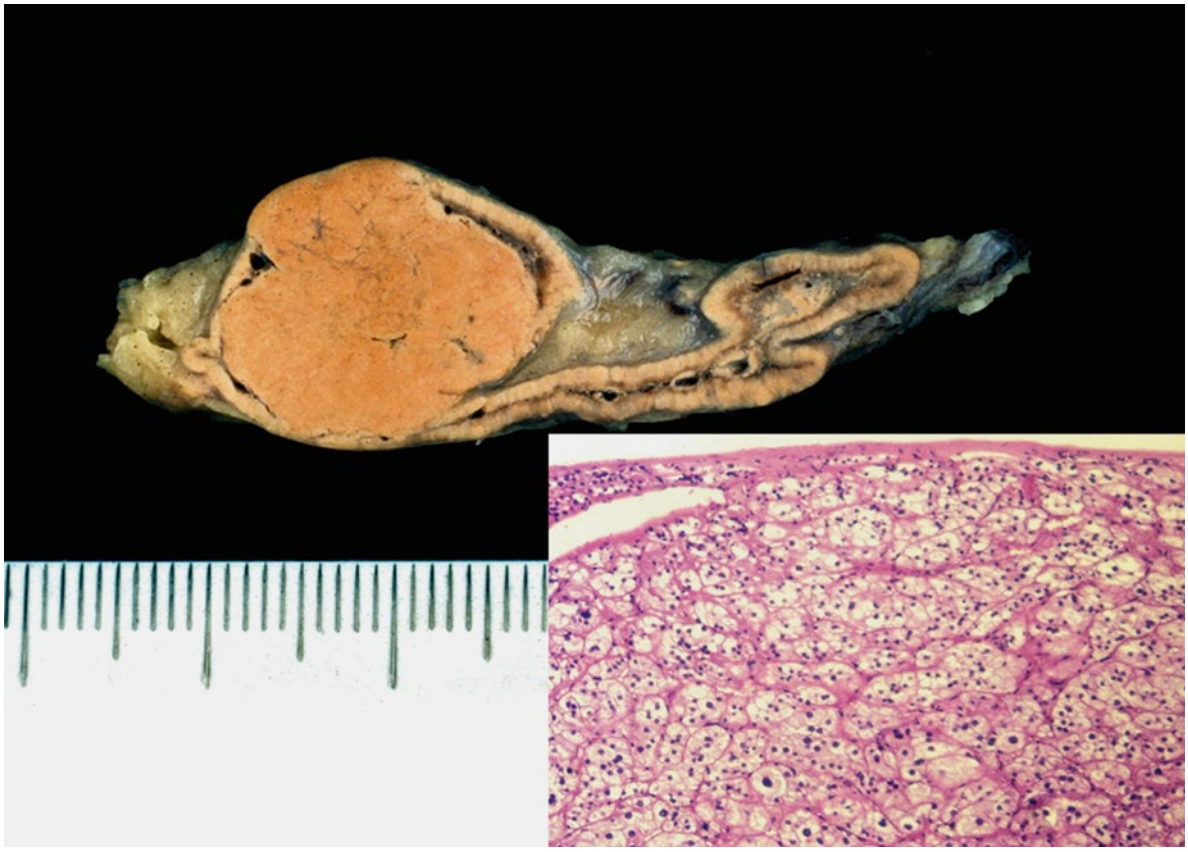


**Abb. 21.36** Nebennierenrindentumor mit typisch goldgelber Schnittfläche und spongiozytärer Histologie bei Conn-Syndrom. (Präparat und Bild: Prof. Klöppel, München)

**Tab. 21.6** Nebennierenrindenveränderungen und ihre Häufigkeit beim primären Hyperaldosternonismus [107]

| Veränderung | Häufigkeit |
|---|---|
| Tumoren der Nebennierenrinde | Insgesamt 82 % |
| Adenom mit Hyperplasie der Zona glomerulosa | 33 % |
| Adenom mit Hyperplasie und Noduli der Zona glomerulosa | 46 % |
| Karzinom | 3 % |
| Hyperplasie, kein Tumor | Insgesamt 18 % |
| Diffuse Hyperplasie der Zona glomerulosa | 3 % |
| Hyperplasie der Zona glomerulosa mit Mikronoduli | 9 % |
| Hyperplasie der Zona glomerulosa mit Mikro- und Makronoduli | 3 % |
| Mikronoduli ohne Hyperplasie | 3 % |
| **Summe** | **100 %** |

Leberzirrhose, Herzfehler oder einen Diuretikaabusus hervorgerufen. Auch gastrointestinale Erkrankungen mit Erbrechen oder Diarrhoen können zum sekundären Hyperaldosteronismus führen [49]. Morphologisch findet sich beim sekundären Hyperaldosteronismus eine diffuse Hyperplasie der Zona glomerulosa, die ohne Kenntnis der klinischen Daten nicht von der Hyperplasie bei primärem Hyperaldosteronismus unterschieden werden kann [107].

Als ein *tertiärer Hyperaldosteronismus* kann das Bartter-Syndrom bezeichnet werden [9], das mit einer Hypokaliämie, einer hypochlorämischen Alkalose, einem erhöhten Plasmarenin und einem erhöhten Angiotensin II einhergeht. In einem Teil der Fälle handelt es sich um eine autosomal-rezessive Erbkrankheit, die sich in der Kindheit entwickelt oder auch im Erwachsenenalter auf dem Boden einer tubulären Transportstörung entsteht [49]. Morphologisch zeigt sich auch hier eine Glomerulosahyperplasie [107].

## Hyperkortisolismus (Cushing-Syndrom)

Das Cushing-Syndrom ist in seiner Symptomatik, die durch den Hyperkortisolismus geprägt ist, ein einheitliches Krankheitsbild, in seiner Ätiologie und Pathogenese aber unterschiedlich. Vier Hauptformen sind zu differenzieren (s. Tab. 21.7).

### Hypothalamisch-hypophysärer Morbus Cushing: ACTH-bildende Hypophysenadenome

**Ätiologie und Pathogenese.** Beim hypothalamisch-hypophysären Cushing-Syndrom, das bei Vorliegen (über 95 % der Fälle) eines ACTH-bildenden Hypophysenadenom als Morbus Cushing bezeichnet wird, liegt die Ursache vermutlich in einer hypothalamischen *Regulationsstörung,* bei der wahrscheinlich durch Einflüsse von Kofaktoren eine gesteigerte CRH-Sekretion eine Stimulation und auch Proliferation des hypophysären ACTH-Zellsystems nach sich zieht (s. auch Kap. Hypophyse). Daraus resultiert eine gesteigerte ACTH-Sekretion, die die Zona fasciculata und reticularis permanent stimuliert und hyperplastisch werden lässt.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Die *Gewichte* der hyperplastischen Nebennieren können, wenn es sich um Operationspräparate handelt, nur gering erhöht sein (über 6 g pro Nebenniere). Bei Autopsiepräparaten sind sie gewöhnlich deutlich schwerer. Etwa 28 % der Hyperplasien sind ausschließlich diffus, 28 % diffus und mikronodulär und die übrigen 43 % auch mit größeren Noduli bestückt (Tab. 21.7). Die Kanten sind deutlich abgerundet. *Mikroskopisch* wird das innere Drittel von lipidarmen kompakten Zellen nahezu eingenommen, während die übrige Rinde überwiegend spongiozytär aufgebaut ist (Abb. 21.37). Die Zona glomerulosa bleibt unauffällig. Die noduläre Hyperplasie enthält Knoten mit Durchmesserwerten von bis zu 3 cm. Diese können aus spongiozytären und aus kompakten Zellen aufgebaut sein. Die Rinde um die Noduli ist hyperplastisch, was ein wichtiges differenzialdiagnostisches Kriterium gegenüber der nodulären Hyperplasie ohne nachweisbare Überfunktion, aber auch gegenüber der primären pigmentierten nodulären adrenokortikalen Erkrankung darstellt. Dass sich makronoduläre Hyperplasien in ihrem Wachstum verselbstständigen können und dann eine zunehmend geringere Abhängigkeit vom ACTH zeigen, gilt als wahrscheinlich [137]. Aus einem primär hypothalamisch-hypophysären Morbus Cushing wird dann eine Kombination von einem hypothalamisch-hypophysären Morbus Cushing und adrenalem Cushing-Syndrom.

### Primär adrenales Cushing-Syndrom

Dieses macht (s. Tab. 21.7) etwa 26 % der endogenen Cushing-Fälle aus und beruht auf einem autonom oder weitgehend autonom kortisolsezernierenden Tumor der Nebennierenrinde. In äußerst seltenen Fällen einer primären pigmentierten adrenokortikalen Erkrankung sind auch multiple, sehr kleine Tumoren nachweisbar. Problematisch sind beiderseits makronodulär hyperplastische Nebennierenrinden mit Hyperkortisolismus, bei denen kein erhöhtes ACTH oder kein ACTH-bildender Tumor gefunden werden. In solchen Fällen kann eine primär adrenale Genese angenommen werden [76, 89]. Bilaterale Myelolipome können aus einer makronodulären Hyperplasie hervorgehen. 75–80 % der Fälle mit adrenalem Cushing-Syndrom betreffen Frauen. Die weitgehend autonome Kortisolsekretion bewirkt in der kontralateralen und der paraadenomatösen ipsilateralen Nebennierenrinde eine dissoziierte Atrophie der Zona fasciculata und der Zona reticularis bei erhaltener Zona glomerulosa [100] (Abb. 21.38). In der Hypophyse finden sich reichlich Crooke-Zellen.

### Ektopes (paraneoplastisches) ACTH-Syndrom

Dieses macht etwa 13 % aller endogenen Cushing-Fälle aus (s. Tab. 21.6). Es beruht auf einem ACTH-bildenden Tumor außerhalb der Hypophyse. Es handelt sich in etwa 50 % aller Fälle um kleinzellige neuroendokrine Bronchialkarzinome. Ferner wurden ACTH-bildende neuroendokrine Tumoren des Thymus und des Pankreas, Karzinoide des Bronchus und anderer Lokalisationen, medulläre Schilddrüsenkarzinome und Phäochromozytome beschrieben [131]. Die Nebennierenrinde ist durch das oft sehr erhöhte ACTH besonders stark bilateral diffus hyperplastisch (Abb. 21.39). Noduli treten selten auf.

### Iatrogenes Cushing-Syndrom

Die iatrogene Form des Cushing-Syndroms hat ihre Ursache in der langzeitigen hochdosierten Therapie mit Glukokortikoiden oder ACTH. Dies führt zur Atrophie der Zona fasciculata und der Zona reticularis bei unveränderter Zona glomerulosa. Diese bestehen dann nahezu ausschließlich aus lipidreichen kleineren Spongiozyten [163]. Das Gewicht einer Nebenniere kann unter 2 g absinken. Bei lang dauernder ACTH-Therapie finden sich Nebennierenrindenveränderungen [163], die denen bei hypophysärem Cushing-Syndrom ähneln (s. oben) [107].

**Tab. 21.7** Ursachen des Cushing-Syndroms

| Cushing-Typ | | Häufigkeit [107], nur endogene Fälle | Morphologische Veränderungen (relative Häufigkeit) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Nebennierenrinde | Adenohypophyse (s. Hypophyse) |
| 1. | Primär hypothalamisch-hypophysärer Morbus Cushing | 61 % | Bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie:<br>– diffus (28%) [157]<br>– mikronodulär (29%)<br>– makronodulär (43%) | ACTH-bildendes Adenom (>95%)<br>ACTH-Zellhyperplasie (<5%)<br>Paraadenomatöse Crooke-Zellen (100%) |
| 2. | Primär adrenales Cushing-Syndrom | 26 % | Nebennierenrindenadenom (53%)<br>Primäre pigmentierte adrenokortikale Erkrankung (<1%)<br>Makronoduläre Hypoplasie der Nebennierenrinde (<1%)<br>Nebennierenrindenkarzinom (47%) | Crooke-Zellen (100 %) |
| 3. | Ektopisches (paraneoplastisches) Cushing-Syndrom | 13 % | Bilaterale diffuse Nebennierenrindenhyperplasie (100%)<br>evtl. Metastasen | Crooke-Zellen (100 %) |
| 4. | Langdauernde ACTH-Therapie | | Bilaterale diffuse Nebennierenrindenhyperplasie<br>(100%) | Crooke-Zellen (100 %) |
| 5. | Langzeitige hoch dosierte Glukokortikoidtherapie | | Bilaterale Nebennierenrindenatrophie (100 %) | Crooke-Zellen (100 %) |

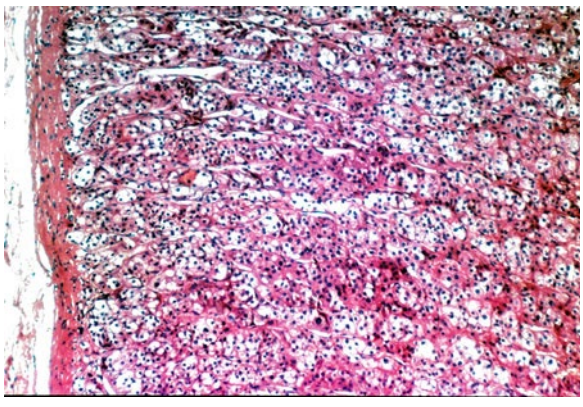


**Abb. 21.37** Diffuse Nebennierenrindenhyperplasie bei hypothalamisch-hypophysärem Morbus Cushing

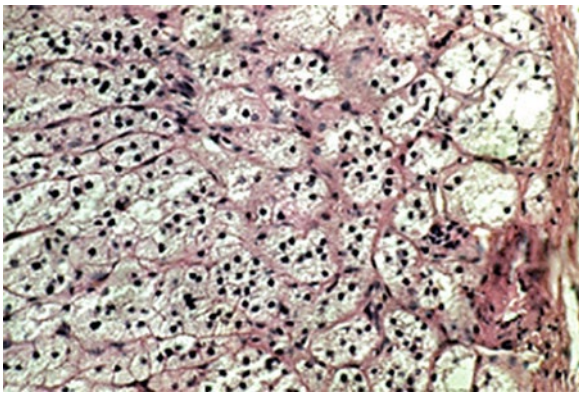


**Abb. 21.38** Paraadenomatöse Atrophie bei adrenalem Cushing-Syndrom: Unter der Kapsel eine erhaltene Zona glomerulosa, angrenzend eine verschmälerte Zona fasciculata mit lipidreichen etwas verkleinerten Zellen

**Abb. 21.39** Nebenniere mit diffuser Nebennierenrindenhyperplasie im Vergleich zu einer normalen Nebenniere bei ektopem paraneoplastischem ACTH-Syndrom. (Präparat und Bild: Prof. Klöppel, München)

## Auswirkungen des Hyperkortisolismus auf den Gesamtorganismus

Sie sind vielfältig und umfassend [15, 110, 136]. Der Knochen zeigt fast immer eine Osteoporose. Die Muskulatur wird atrophisch durch einen Schwund der Typ-II-Fasern. Der Stamm kann sehr adipös sein, die Extremitäten bleiben dünn. Das Körpergewicht ist oft nur gering erhöht. Die Haut ist dünn und zeigt oft ausgeprägte Striae rubrae. Am Herzen finden wir meistens die Zeichen einer arteriellen Hypertonie. Das lymphatische System wird atrophisch. Die eosinophilen Granulozyten schwinden. Eine hämorrhagische Diathese kann sich ausbilden. Das Infektionsrisiko ist erhöht. Pankreatitiden kommen gehäuft vor. In mindestens 15 % der Patienten besteht ein Diabetes mellitus.

## Adrenogenitales Syndrom

Eine vermehrte Sekretion von Sexualhormonen, d. h. meistens von Androgenen, aus der Nebennierenrinde führt zu dem ätiologisch und symptomatologisch unterschiedlichen adrenogenitalen Syndrom (Tab. 21.8). Zu unterscheiden sind:

- das hereditäre adrenogenitale Syndrom mit kongenitaler Nebennierenrindenhyperplasie durch Enzymdefekte,
- das adrenogenitale Syndrom mit verspätetem Beginn und Nebennierenrindenhyperplasie durch unvollständige Enzymdefekte und
- das adrenogenitale Syndrom durch einen Nebennierenrindentumor (s. Tab. 21.8).

## Hereditäres adrenogenitales Syndrom mit kongenitaler Nebennierenrindenhyperplasie

**Ätiologie und Pathogenese.** Das adrenogenitale Syndrom mit kongenitaler Nebennierenrindenhyperplasie hat seine Ursachen (Tab. 21.9) in verschiedenen Enzymdefekten, von denen der 21α-Hydroxylasemangel, der 11β-Hydroxylasemangel und der 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenasemangel hervorzuheben sind:

**Tab. 21.8** Adrenogenitales Syndrom: Formen und Nebennierenrindenmorphologie

| Typ | | Ursache | Nebennierenrindenmorphologie | Relative Häufigkeit (nach [106] (nur 2. und 3.) |
|---|---|---|---|---|
| 1. | Hereditäres kongeniales adrenogenitales Syndrom | Enzymdefekte | Meistens bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie | |
| 2. | Später auftretendes adrenogenitales Syndrom mit Nebennierenrindenhyperplasie | Unvollständige 21-α-Hydroxylase, 3-β-Hydroxysteroid dehydrogenase- oder 11-β-Hydroxylase-Defekte | Bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie | 29 % |
| 3. | Erworbenes adrenogenitales Syndrom mit Nebennierenrindentumor | Unbekannt | Unilaterales Nebennierenrindenadenom oder Karzinom | 29 %<br>42 % |

- Beim *21α-Hydroxylasemangel*, der ca. 95 % der Fälle ausmacht, staut sich das 17α-OH-Progesteron an, das zu Androstendion und Testosteron umgebaut wird [98, 113].
- Beim *11β-Hydroxylasemangel* ist der Schritt vom 11-Desoxykortisol zum Kortisol blockiert, und es reichern sich das Mineralokortikoid Desoxykortisol sowie Desoxykortikosteron an [113, 115].
- Beim *3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenasemangel* ist die Stufe vom 17-Hydroxypregnenolon zum 17-Hydroxyprogesteron blockiert. Dehydroepiandrosteron wird im Überschuss synthetisiert [108, 113].

Die Synthesedefekte sind in ihrer Stärke unterschiedlich, so dass sich auch unterschiedlich ausgeprägte Krankheitsbilder entwickeln. Durch die Kortisolsyntheseblockade wird das ACTH-Zellsystem aktiviert. Das erhöhte ACTH führt wiederum zur Sekretionssteigerung der Kortisolvorstufen und zur Nebennierenrindenhyperplasie.

**Morphologie.** Die Nebennieren dieser Fälle sind von Geburt an hyperplastisch. Das Gewicht kann ein Vielfaches der Norm betragen [34]. Die fetale Innenzone involviert zwar wie in der normalen Nebenniere, doch wird die bleibende Rinde so schnell hyperplastisch, dass ein wesentliches Gewichtsabfall nicht eintritt. Im 4. Lebensjahr wiegen die Nebennieren zwischen 27 und 41 g [35]. *Makroskopisch* ist die Rinde diffus verbreitert und gleichzeitig hirnwindungsartig gestaltet. Die Schnittflächen sind in Anbetracht des geringen Lipidgehalts graubraun. Mit zunehmendem Lebensalter können sich auch Noduli entwickeln.

*Mikroskopisch* findet sich beim Säugling eine verbreiterte Zona fasciculo-arciformis, die bis an die Kapsel heranreicht. Die Zona glomerulosa ist meistens regelrecht entwickelt. Gelegentlich kann sie hyperplastisch sein. Beim 21α-Hydroxylasemangel mit Salzverlustsyndrom (s. Tab. 21.9) fehlt dagegen generell eine Zona glomerulosa. Die Rindenzellen sind beim hereditären adrenogenitalen Syndrom infolge des erhöhten ACTH nahezu ausschließlich kompaktzellig, ohne völlig Retikulariszellen zu entsprechen. Die Kerne können etwas unregelmäßig sein [107, 163]. Besteht neben dem adrenogenitalen Syndrom auch ein Salzverlustsyndrom, so können wabige lipidfreie Zytoplasmaveränderungen auftreten [34].

**Klinik.** Klinisch wirkt sich das adrenogenitale Syndrom beim Mädchen mit einer Klitorishypertrophie, einer mehr ventralen Fusion der Schamlippen und einem verdeckten Vaginaleingang aus. Bei schwerster Ausprägung mündet der Canalis urogenitalis an der Spitze eines Phallus. Das innere Genitale bleibt normal. Schambehaarung und übrige Behaarung sind vom männlichen Typ [18, 109]. Knaben wie Mädchen wachsen zunächst schneller. Durch einen rascheren Schluss der Epiphysenfugen ist das Wachstum mit einer niedrigeren Endgröße meistens um das 10. Lebensjahr herum abgeschlossen.

Bei zusätzlichem Salzverlustsyndrom wird in einigen Fällen Natrium verstärkt und Kalium vermindert ausgeschieden. Es resultiert ein Wasserverlust. Die Ursache liegt in einer natriuretischen Wirkung der vermehrt sezernierten Vorstufen [18] und bei schwerem Enzymdefekt auch in einem Hypoaldosteronismus. Der 11β-Hydroxylasemangel zieht durch die Anreicherung von 11-Desoxykortisol eine Natriumretention und eine Hypertonie nach sich [18]. Beim 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenasemangel ist die Virilisierung der Mädchen nur gering. Da auch die Hormonsynthese in den Leydig-Zellen betroffen ist, kommt

**Tab. 21.9** Hereditäre Störungen der Steroidhormonbiosynthese bei kongenitaler adrenaler Hyperplasie [68, 79, 91, 98, 108, 113, 115]

| Enzymdefekt | Betroffenes Chromosom | Häufigkeit | Intersexuelles Genitale | | Postnatale progrediente Virilisierung | Salzverlust | Hypertonie | Vermehrte Steroidhormone | Verminderte Steroidhormone | Krankheitsbild |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mädchen | Knaben | | | | | | |
| 21-α-Hydroxylase mit Salzverlust | 6 p | 1:10.000 | + | 0 | + | + | 0 | Androgene | Aldosteron, Glukokortikoide | Kongenitales adrenogenitales Syndrom |
| 21-α-Hydroxylase ohne Salzverlust | 6 p | 1:20.000 | + | 0 | + | 0 | 0 | Androgene | Glukokortikoide | Kongenitales adrenogenitales Syndrom |
| 11-β-Hydroxylase | 8 q | 1:100.000 | + | 0 | + | 0 | + | Desoxykortisol, Desoxykortikosteron | Aldosteron, Kortisol | Kongenitales adrenogenitales Syndrom |
| 3-β-Hydroxysteroiddehydrogenase | ? | Selten | + | + | +/0 | + | 0 | Androgene | Aldosteron, Kortisol | Kongenitales adrenogenitales Syndrom |
| 17-α-Hydroxylase | 10 | Selten | 0 | + | 0 | 0 | + | Desoxykortikosteron | Aldosteron, Kortisol, Testosteron | Nicht virilisierende kongenitale adrenale Hyperplasie |
| Cholesterol-Desmolase | 15 | Selten | 0 | + | 0 | + | 0 | 0 | Alle | Kongenitale Lipoidhyperplasie |
| Kortikosteron-Methyloxidase Typ I | 8 q | Selten | 0 | 0 | 0 | + | 0 | Kortikosteron | 18-Hydroxykortikosteron, Aldosteron | Hypoaldosteronismus |
| Kortikosteron-Methyloxidase Typ II | 8 q | Selten | 0 | 0 | 0 | + | 0 | Desoxykortikosteron, Kortikosteron, 18-Hydroxykortikosteron | Aldosteron | Hypoaldosteronismus |

es zu einem Testosteronmangel, aus dem sich ein Pseudohermaphroditismus entwickelt.

Das kongenitale adrenogenitale Syndrom geht zumindest bei den schweren Formen mit einem ausgeprägten Morbus Addison einher, der oft bei fehlender Behandlung die Prognose bestimmt. Die Ovarien zeigen häufig eine Follikelpersistenz. Follikelreifung und Gelbkörperbildung bleiben aus. Die Zahl der Primordialfollikel nimmt schneller ab. Bei Knaben fehlt eine normale Reifung des Hodens, der auch in der Pubertät hypoplastisch bleibt.

## Erworbenes (?) adrenogenitales Syndrom bei Nebennierenrindenhyperplasie

Die Existenz eines erworbenen adrenogenitalen Syndroms mit Nebennierenrindenhyperplasie als Entität ist sehr zweifelhaft [107, 130, 163]. Leichte Formen eines adrenogenitalen Syndroms bei Mädchen, besonders der 21α-Hydroxylasemangel und der 3β-Hydroxysteroiddehydrogenasemangel [92], aber sehr selten auch der 11β-Hydroxylasemangel manifestieren sich erst im Erwachsenenalter und stellen dann nur scheinbar erworbene Fälle von adrenogenitalem Syndrom dar. Bei Männern ist die Diagnose eines scheinbar erworbenen adrenogenitalen Syndroms mit Hyperplasie im Erwachsenenalter schwer möglich, da hohe Androgenspiegel dann ohnehin physiologisch sind. Frauen mit scheinbar erworbenem adrenogenitalem Syndrom können bei normalen großen Nebennieren kleine Rindennoduli zeigen. Die Zahl der kompakten Rindenzellen in der Zona fasciculata kann deutlich erhöht sein.

## Androgenbildender Nebennierenrindentumor

Etwa 40 % der Nebennierenrindentumoren mit Androgenbildung sind gutartig, etwa 60 % bösartig [107]. Sie kommen in jedem Lebensalter vor, treten aber gehäuft im Kindesalter auf. Ihre Symptomatik [154] ist beim Mädchen vor der Pubertät durch eine Klitorishypertrophie, eine beschleunigte Knochenreifung und einen Virilismus gekennzeichnet. Bei erwachsenen Frauen stehen die Amenorrhoe, die Virilisierung und der Hirsutismus im Vordergrund. Knaben erleiden eine Pseudopubertas praecox ohne Hodenreifung. Beim erwachsenen Mann ist eine Androgenüberproduktion meistens nicht auffällig. Die Tumoren können zusätzlich einen Hyperkortisolismus mit entsprechender Cushing-Symptomatik hervorrufen, aber auch zusätzlich Mineralokortikoide sezernieren. Die Adenome sezernieren zumeist Testosteron. Karzinome können auch biologisch schwach aktive Androgene bilden.

## Östrogenbildender Nebennierenrindentumor

Adrenale Tumoren können das klinische Symptom einer Feminisierung hervorrufen, indem sie Steroidhormonvorstufen bilden, die in der Peripherie zu Östrogenen umgewandelt werden. Etwa 84 % dieser Tumoren entsprechen Karzinomen [102, 107]. Sie kommen überwiegend bei Männern zwischen 25 und 50 Jahren vor, doch wurden sie auch bei beiden Geschlechtern im Kindesalter und bei Frauen nach Menopause beobachtet. Eine Gynäkomastie, eine Abnahme der Libido und der Potenz, eine weibliche Behaarung und eine Hodenatrophie mit Azoospermie sind die kennzeichnenden Symptome beim Mann [172].

## Literatur


1. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N (1950) Metastases in carcinomas. Analysis of 1000 autopsied cases. Cancer 3:74–85
2. Allison KH, Mann GN, Norwood TH, Rubin BP (2003) An unusual case of multiple giant myelolipomas: Clinical and pathogenetic implications. Endocr Pathol 14:93–100
3. AlSultan A, Lovell MA, Hayes KL, Allshouse MJ, Garrington TP (2008) Simultaneous occurrence of right adrenocortical tumor and left adrenal neuroblastoma in an infant with Beckwith-Wiedemann syndrome. Pediatric Blood & Cancer 51:695–698
4. Anderson CJ, Pitts WC, Weiss LM (1989) Disseminated histoplasmosis diagnosed by fine needle aspiration biopsy of the adrenal gland: a case report. Acta Cytol 33:337–340
5. Asa SL, Bamberger AM, Cao B, Wong M, Parker KL, Ezzat S (1996) The transcription activator steroidogenic factor-1 is preferentially expressed in the human pituitary gonadotroph. J Clin Endocrinol Metab 81:2165–2170
6. Atermann K, Kerenyi NA, Lee M (1972) Adrenal cytomegaly. Virchows Arch A Pathol Anat Histopath 355:1015–1022
7. Atherton F, Pitcher DW, Wells RS, MacDonald DM (1980) A syndrome of various cutaneous pigmented lesions, myxoid neurofibromata and atrial myxoma: the NAME syndrome. Brit J Dermatol 103:421–429
8. Axelrod L (1990) Corticosteroid therapy. In: Becker KL (Hrsg) Principles and practice of endocrinology and metabolism. J.B.Lippincott, Philadelphia, S 613–623

9. Bartter FC, Pronove C, Gill JR, McCardle RC (1962) Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. Amer J Med 33:811–828
10. Bastide C, Arroua F, Carcenac A, Anfossi E, Ragni E, Rossi D (2006) Primary malignant melanoma of the adrenal gland. Int J Urol 13:608–610
11. Batzenschlager AJS (1968) Lesions hemorrhagiques et necrotiques des surrenales (etude anatomo-clinique de 32 cas). Sem Hop Paris 44:1637–1646
12. Becker H, Cesnik H, Ischerne H (1967) Nebennierenblutungen: Klinik und Pathologie. Münch Med Wschr 109:2646–2650
13. Begin LR (1992) Adrenocortical oncocytoma: case report with immunocytochemical and ultrastructural study. Virchows Archiv 421:533–537
14. Bernini GP, Moretti A, Viacava P, Bonadio AG, Iacconi P, Miccoli P, Salvetti A (2002) Apoptosis control and proliferation marker in human normal and neoplastic adrenocortical tissues. Br J Cancer 86:1561–1565
15. Bertagna X, Raux-Demay MC, Guilhaume B, Girard F, Luton JP (2002) Cushing's disease. In: Melmed S (Hrsg) The pituitary. Blackwell Science, London, S 496–560
16. Bertherat J, Gimenez-Roqueplo AP (2005) New insights in the genetics of andrenocortical tumors, pheochromocytomas and paragangliomas. Hormone Metab Res 37:384–390
17. Bleyl U, Büsing CM (1970) Kreislaufschock und disseminierte intravasale Gerinnung bei intrauterinem und perinatalem Fruchttod. Klin Wschr 48:13–24
18. Blunck W (1972) Das adrenogenitale Syndrom. Dtsch Ärztebl 69:2779–2787
19. Bohle A (1960) Beitrag zum Sanarelli-Shwartzman' Phänomen während der Schwangerschaft. Verh Dtsch Ges Path 44:355–359
20. Brown FM, Gaffey TA, Wold LE, Lloyd RV (2000) Myxoid neoplasms of the adrenal cortex - A rare histologic variant. Amer J Surg Pathol 24:396–401
21. Bullock WK, Hirst AE (1953) Metastatic carcinoma of the adrenal. Am J Med Sci 226:521–524
22. Carney JA (1997) Adrenal gland. In: Sternberg SS (Hrsg) Histology for pathologists. Lippincott-Raven, Philadelphia, S 1107–1132
23. Carney JA, Young WF (1992) Primary pigmented nodular adrenocortical disease and its associated conditions. Endocrinologist 2:6–21
24. Cassorla FG, Chrousos GP (1990) Congenital adrenal hyperplasia. In: Becker KL (Hrsg) Principles and practice of endocrinology and metabolism. J.B.Lippincott, Philadelphia, S 604–613
25. Chetty R, Silvester AC, Clark SP (1993) Pseudocysts of the adrenal gland. Pathology 25:233–235
26. Cho EY, Ahn GH (2001) Immunoexpression of inhibin alpha-subunit in adrenal neoplasms. Appl Immunohistochem Mol Morphol 9:222–228
27. Chung-Park M, Yang JT, McHenry CR, Khiyami A (2003) Adenomatoid tumor of the adrenal gland with micronodular adrenal cortical hyperplasia. Hum Pathol 34:818–821
28. Cohen AS, Connors LH (1987) The pathogenesis and biochemistry of amyloidosis. J Pathol 151:1–10
29. Coli A, Di Giorgio A, Castri F, Destito C, Marin AW, Bigotti G (2010) Sarcomatoid carcinoma of the adrenal gland: A case report and review of literature. Pathology Research and Practice 206:59–65
30. Cugini P, Campisi C, Castagna G, Battisti P, di Palma L, Coppola A, di PM, Sasaki H, Uezono K, Kawasaki T (1992) Pre-Cushing`s syndrome: A case report. Endocrinol Jpn 39:407–411
31. Debbie JW (1969) Adrenocortical nodular hyperplasia: the aging adrenal. J Pathol 99:1–8
32. DeLellis RA, Shin SJ (2003) Immunohistochemical characteristics of adrenocortical carcinoma: An overview. Acta Histochemica et Cytochemica 36:293–298
33. Dezegher F, Kaplan SL, Grumbach MM, van den Berghe G, Francois I, Vanhole C, de Vlieger H (1995) The foetal pituitary, postmaturity and breech presentation. Acta Paediatr Scand 84:1100–1102
34. Dhom G (1965) Die Nebenniere im Kindesalter. Springer, Berlin
35. Dhom G (1981) Die Nebennierenrinde. In: Doerr W, Seifert G (Hrsg) Pathologie der endokrinen Organe, Teil II. Springer, Berlin, S 729–970
36. Diaz-Cano S, Gonzalez-Campora R, Rios-Martin JJ, Lerma-Puertas E, Jorda-Heras M, Vazquez-Ramirez F, Bibbo M, Galera-Davidson H (1993) Nuclear DNA patterns in adrenal cortex proliferative lesions. Virchows Arch A Pathol Anat Histopath 423:323–328
37. Donner LR, Mott FE, Tafur I (2001) Cytokeratin-positive, CD45-negative primary centroblastic lymphoma of the adrenal gland - A potential for a diagnostic pitfall. Arch Pathol Lab Med 125:1104–1106
38. El-Naggar AK, Evans DB, Mackay B (1991) Oncocytic adrenal cortical carcinoma. Ultrastruct Pathol 15:549–556
39. Erickson LA, Jin L, Sebo TJ, Lohse C, Pankratz VS, Kendrick ML, vanHeerden JA, Thompson GB, Grant CS, Lloyd RV (2001) Pathologic features and expression of insulin-like growth factor-2 in adrenocortical neoplasms. Endocr Pathol 12:429–435
40. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucsky P, Willenberg HS, Beuschlein F, Terzolo M, Mueller HH, Hahner S, Allolio B (2009) Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer Staging Classification for adrenocortical carcinomas. Cancer 115:243–250
41. Fischler DF, Nunez C, Levin HS, McMahon JT, Sheeler LR, Adelstein DJ (1992) Adrenal carcinosarcoma presenting in a woman with clinical signs of virilization – a case-report with immunohistochemical and ultrastructural findings. Amer J Surg Pathol 16:626–631

42. Friderichsen C (1918) Nebennierenapoplexie bei kleinen Kindern. In: von Bokay J, Czerny A, Feer E, Heubner O (Hrsg) Jahrbuch für Kinderheilkunde und physische Erziehung, Bd. 37. Karger, Berlin, S 109–125
43. Gagnon R (1957) The arterial supply of the human adrenal gland. Rev Canad Biol 16:421–433
44. Gardiner JR, Shima Y, Morohashi K, Swain A (2012) SF-1 expression during adrenal development and tumourigenesis. Molecular and Cellular Endocrinology 351:12–18
45. Gardiner WR, Bell HG, Althausen TL (1952) Large adrenal cystic tumour without endocrine manifestations. Postgraduate Med J 11:297–300
46. Gershanik JJ, Elmore M, Levkoff AH (1973) Congenital occurrence of adrenal cortical tumor, ganglioneuroma and toxoplasmosis. Pediatrics 51:705–709
47. Gharib H, Gastineau CF (1969) Co-existing Addison's disease and diabetes mellitus. Report of 24 cases with review of the literature 44:217–227
48. Gicquel C, Leblond-Francillard M, Bertagna X, Louvel A, Chapuis Y, Luton JP, Girard F, Le Bouc Y (1994) Clonal analysis of human adrenocortical carcinomas and secreting adenomas. Clin Endocrinol 40:465–477
49. Gill JR (1990) Hyperaldosteronism. In: Becker KL (Hrsg) Principles and practice of endocrinology and metabolism. J.B.Lippincott, Philadelphia, S 631–643
50. Glatz K, Wegmann W (2000) Papillary adenomatoid tumour of the adrenal gland. Histopathology 37:376–377
51. Goetz SP, Niemann TH, Robinson RA, Cohen MB (1994) Hematopoetic elements associated with adrenal glands. A study of the spectrum of change in nine cases. Arch Pathol Lab Med 118:895–896
52. Goldfischer S, Powers JM, Johnson AB, Axe S, Brown FR, Moser HW (1983) Striated adrenocortical cells in cerebro-hepato-renal (Zellweger) syndrome. Virchows Arch A Pathol Anat Histopath 401:355–361
53. Griffel B (1974) Focal adrenalitis. Its frequency and correlation with similar lesions in the thyroid and kidney. Virchows Arch A Pathol Anat Histopath 364:191
54. Haak HR, Fleuren GJ (1995) Neuroendocrine differentiation of adrenocortical tumors. Cancer 75:860–864
55. Hart J, Mandavilli S (2011) Epithelioid Angiosarcoma A Brief Diagnostic Review and Differential Diagnosis. Arch Pathol Lab Med 135:268–272
56. Hedinger C (1953) Zur Pathologie der Haemochromatose als Syndrom. Helv Med Acta Suppl 32:1–109
57. Hedinger C (1987) Kombination von Herzmyxomen mit primarer nodularer Dysplasie der Nebennierenrinde, fleckformigen Haut-pigmentierungen und myxomartigen Tumoren anderer Lokalisation – ein eigenartiger familiarer Symptomenkomplex ("Swiss-syndrome"). Schw Med Wschr 117:591–594
58. Heitz PU, Steiner H (1981) Pluriglanduläre endokrine Regulationsstörungen. In: Doerr W, Seifert G (Hrsg) Pathologie der endokrine Organe, Teil 2. Springer, Berlin, S 1137–1204
59. Hempel KJ, Heim RR (1967) Über Rundzell- und Blutbildungsherde in Nebennieren. Zugleich ein Beitrag zur Frage der Entstehung von sog. Myelolipomen. Frankf Z Pathol 76:191–200
60. Hensleigh PA, Moore WV, Wilson K, Tulchinsky D (1978) Congenital X-linked adrenal hypoplasia. Obstet Gynecol 52:228–232
61. Henzen-Logmans SC, von Stel H, van Muijen GN, Mullink H, Meijer CJ (1992) Expression of intermediate filament proteins in adrenal cortex and related tumours. Histopathology 12:359–372
62. Hirohashi S, Ishak KG, Kojiro M, Wanless IR, Theise ND, Tsukuma H, Blum HE, Deugnier Y, Laurent Puig P, Fischer HP, Sakamoto M (2000) Hepatocellular carcinoma. In: Hamilton SR, Aaltonen LA (Hrsg) Pathology and genetics: Tumours of the digestive system. International Agency for Research and Cancer (IARC), Lyon, S 159–171
63. Hodges FV, Ellis FR (1958) Cystic lesions of the adrenal glands. Arch Path 66:53–58
64. Hosaka Y, Rainwater LM, Grant CS, Young WF, Farrow GM, van Heerden JA, Lieber MM (1987) Adrenocortical carcinoma: nuclear deoxyribonucleic acid ploidy studied by flow cytometry. Surgery 102:1027–1034
65. Hough AJ, Hollifield JW, Page DL, Hartmann WH (1979) Prognostic factors in adrenal cortical tumours. Am J Clin Pathol 72:390–399
66. Hübschmann K (1995) Achalasie, Alakrimie und Cortisolmangel – das Allgrove Syndrom. Klin Pädiatr 207:126–129
67. Huebner A, Elias LL, Clark AJ (1999) ACTH resistance syndromes. J Pediatr Endocrinol Metab 12:277–293
68. Hughes I (2002) Congenital adrenal hyperplasia: 21-hydroxylase deficiency in the newborn and during infancy. J Pediatr Endocrinol Metab 15:1329–1340
69. Iino K, Sasano H, Yabuki N, Oki Y, Kikuchi A, Yoshimi T, Nagura H (1997) DNA topoisomerase II alpha and Ki-67 in human adrenocortical neoplasms: a possible marker of differentiation between adenomas and carcinomas. Mod Pathol 10:901–907
70. Ilvesmaki V, Kahri AI, Miettinen PJ, Voutilainen R (1993) Insulin-like growth factors (IGFs) and their receptors in adrenal tumors: high IGF-II expression in functional adrenocortical carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 77:852–858
71. Irvine WJ, Toft AD, Feck CM (1979) Addison's disease. In: James VHT (Hrsg) The adenral gland. Raven Press, New York, S 165–196
72. Isotalo PA, Keeney GL, Sebo TJ, Riehle DL, Cheville JC (2003) Adenomatoid tumor of the adrenal gland - A clinicopathologic study of five cases and review of the literature. Am J Surg Pathol 27:969–977
73. Janigan DT (1963) Cytoplasmic bodies in the adrenal cortex of patients treated with spironolactone. Lancet I:850–852

74. Jenkins PJ, Chew SL, Lowe DG, Reznek RH, Wass JA (1994) Adrenocorticotrophin-independent unilateral macronodular adrenal hyperplasia occurring with myelolipoma: an unusual cause of Cushing's syndrome. Clin Endorin 41:827–830
75. Klatt EC, Nichols L, Noguchi TT (1994) Evolving trends revealed by autopsies of patients with the acquired immunodeficiency syndrome. 565 autopsies in adults with the acquired immunodeficiency syndrome, Los Angeles,Calif, 1992- 1993. Arch Pathol Lab Med 118:884–890
76. Koizumi S, Beniko M, Ikota A, Mizumoto H, Matsuya K, Matsuda A, Sakuma S, Mashio Y, Kunita H, Okamoto K, Sasano H (1994) Adrenocorticotropic hormone-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia: A case report and immunohistochemical studies. Endocr J 41:429–435
77. Kumar D, Kumar S (1993) Adrenal cortical adenoma and adrenal metastasis of renal cell carcinoma: immunohistochemical and DNA ploidy analysis. Mod Pathol 6:36–41
78. Lack EE (1997) Tumors of the adrenal gland and extra-adrenal paraganglia. Atlas of tumor pathology. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C.
79. Lack EE (1998) The adrenal cortex. In: Kovacs K, Asa SL (Hrsg) Functional endocrine pathology. Blackwell Science, London, S 596–636
80. Lack EE (2007) Adrenal cortical carcinoma. In: Lack EE (Hrsg) Tumors of the adrenal glands and extraadrenal paraganglia. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., S 131–160
81. Lack EE (2007) Adrenal cortical neoplasms in childhood. In: Lack EE (Hrsg) Tumors of the adrenal glands and extraadrenal paraganglia. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., S 161–180
82. Lack EE (2007) Adrenal cortical nodules and tumor-like lesions. In: Lack EE (Hrsg) Tumors of the adrenal glands and extraadrenal paraganglia. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., S 57–98
83. Lack EE, Graham CW, Azumi N, Bitterman P, Rusnock EJ, O'Brian W, Lynch JH (1991) Primary leiomyosarcoma of adrenal gland. Case report with immunohistochemical and ultrastructural study. Amer J Surg Pathol 15:899–905
84. Lack EE, Mulvihill JJ, Travis WD, Kozakevich HP (1992) Adrenal cortical neoplasms in the pediatric and adolescent age group. Clinicopathological study of 30 cases with emphasis on epidemiological and prognostic factors. Pathol Annu 27:1–53
85. Leger L, Godeau P, Delaitre B, Louvel A, Weschler B, Savulescu V (1972) Kystes et pseudo-kystes surrenaliens. J Chir (Paris) 104:107–120
86. Leroy X, Copin MC, Devisme L, Buisine MP, Aubert JP, Gosselin B, Porchet N (2002) Expression of human mucin genes in normal kidney and renal cell carcinoma. Histopathology 40:450–457
87. Leung G, Tsao SW, Wong YC (2002) The effect of flutamide and tamoxifen on sex hormone- induced mammary carcinogenesis and pituitary adenoma. Breast Cancer Res Treat 72:153–162
88. Li Q, Johansson H, Grimelius L (1999) Innervation of human adrenal gland and adrenal cortical lesions. Virchows Archiv 435:580–589
89. Lieberman SA, Eccleshall TR, Feldman D (1994) ACTH-independent massive bilateral adrenal disease (AIMBAD): A subtype of Cushing's syndrome with major diagnostic and therapeutic implications. Eur J Endocrin 131:67–73
90. Lloyd RV (1990) Endocrine pathology. Springer, Berlin
91. Lloyd RV, Douglas BR, Young WF Jr. (2002) Adrenal gland. In: de Lellis RA, LiVolsi VA (Hrsg) Endocrine diseases. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C., S 171–258
92. Loriaux DL (1990) The adrenal glands. In: Becker KL (Hrsg) Principles and practice of endocrinology and metabolism. J.B.Lippincott, Philadelphia, S 572–709
93. Macchi C, Rebuffat P, Blandamura S, Piazza M, Macchi V, Fiore D, Nussdorfer GG (1998) Adrenocortical oncocytoma: Case report and review of the literature. Tumori 84:403–407
94. McCluggage WG, Burton J, Maxwell P, Sloan JM (1998) Immunohistochemical staining of normal, hyperplastic, and neoplastic adrenal cortex with a monoclonal antibody against alpha inhibin. J Clin Pathol 51:114–116
95. McNicol AM (1992) The human adrenal gland. Aspects of structure, function and pathology. In: James VHT (Hrsg) The adrenal gland. Raven Press, New York, S 1–42
96. Mellin W (1990) Cytophotometry in tumor pathology. A critical review of methods and applications, and some results of DNA analysis. Pathol Res Pract 186:37–62
97. Mendonca BB, Lucon AM, Menezes CAV, Saldanha LB, Latronico AC, Zerbini C, Madureira G, Domenice S, Albergaria MAP, Camargo MHA, Halpern A, Liberman B, Arnhold IJP, Bloise W, Andriolo A, Nicolau W, Silva FAQ, Wroclaski E, Arap S, Wajchenberg BL (1995) Clinical, hormonal and pathological findings in a comparative study of adrenocortical neoplasms in childhood and adulthood. J Urol 154:2004–2009
98. Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP (2002) NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Ann Intern Med 136:320–334
99. Michalopoulos N, Pazaitou-Panayiotou K, Boudina M, Papavramidis T, Karayannopoulou G, Papavramidis S (2013) Mixed corticomedullary adrenal carcinoma. Surgery Today 43:1232–1239
100. Mitschke H, Saeger W (1973) Zur Ultrastruktur der Nebennierenrinde bei dissoziierter sekundärer Nebennierenninsuffizienz. Virchows Archiv 361:217–228

101. Mitschke H, Saeger W (1975) Ultrastructural pathology of the adrenal glands in Cushing's syndrome. Curr Topics Path 60:113–150
102. Mitschke H, Saeger W, Breustedt HJ (1978) Feminizing adrenocortical tumor. Histological and ultrastructural study. Virchows Archiv 377:301–309
103. Molberg K, Vuitch F, Stewart D, Albores-Saavedra J (1992) Adrenocortical blastoma. Hum Pathol 23:1187–1190
104. Motlik K, Janovskova M (1966) Hyaline droplet formation in the adrenal gland. Acta Univ Carol Med 2:123
105. Nakazumi H, Sasano H, Iino K, Ohashi Y, Orikasa S (1998) Expression of cell cycle inhibitor p27 and Ki-67 in human adrenocortical neoplasms. Mod Pathol 11:1165–1170
106. Neville AM, O'Hare MJ (1979) The human adrenal gland. Aspects of structure, function and pathology. In: James VHT (Hrsg) The adrenal gland. Raven Press, New York, S 1–66
107. Neville AM, O'Hare MJ (1982) The human adrenal cortex. Springer, Berlin
108. New MI (1998) Diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia. Annu Rev Med 49:311–328
109. New MI, Speiser PW (1989) Disorders of adrenal steroidogenesis. In: Vaughan EDJ, Carey RM (Hrsg) Adrenal disorders. Thieme, Stuttgart, S 191–217
110. Nugent CA, Warner HR, Dunn JT, Tyler FH (1964) Probability theory in the diagnosis of Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 24:621–627
111. O'Donnell WM (1950) Changing pathogenesis of Addison's disease with special reference to amyloidosis. Arch Intern Med 86:266–279
112. Page DL, de Lellis RA, Hough AJ (1986) Tumors of the adrenal. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C.
113. Pang S (1997) Congenital adrenal hyperplasia. Bailliere's Clin Obstet Gynaecol 11:281–306
114. Pepys MB (1991) New images of clinical amyloidosis. In: Natvig JB, Forre O, Husby G (Hrsg) Amyloid and amyloidosis 1990. VIth International Symposium on Amyloidosis, August 1990. Kluwer Acad Publ, Dordrecht, S 765–770
115. Peter M (2002) Congenital adrenal hyperplasia: 11ß-hydroxylase deficiency. Semin Reprod Med 20:249–254
116. Plaut A (1958) Myelolipoma in the adrenal cortex (myeloadipose structures). Amer J Pathol 34:487–515
117. Plaut A (1962) Hemangiomas and related lesions of the adrenal gland. Virchows Archiv 335:345–355
118. Pulakhandam U, Dincsoy HP (1990) Cytomegaloviral adrenalitis and adrenal insufficiency in AIDS. Am J Clin Pathol 93:651–656
119. Raparia K, Ayala AG, Sienko A, Zhai QJ, Ro JY (2008) Myxoid adrenal cortical neoplasms. Annals of Diagnostic Pathology 12:344–348
120. Reidbord H, Fisher ER (1969) Aldosteronoma and nonfunctioning adrenal cortical adenoma. Arch Path 88:155–161
121. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W (1992) Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 75:826–832
122. Reinhard C, Saeger W, Schubert B (1996) Adrenocortical nodules in post-mortem series. Development, functional significance, and differentiation from adenomas. Gen Diagn Pathol 141:203–208
123. Röcken C, Eick B, Saeger W (1996) Senile amyloidoses of the pituitary and adrenal glands – Morphological and statistical investigations. Virchows Archiv 429:293–299
124. Rossboth W (1963) Nebennierenapoplexie beim Neugeborenen. Zbl Gynäkol 85:472–477
125. Rotterdam H, Dembitzer F (1993) The adrenal gland in AIDS. Endocr Pathol 4:4–14
126. Saboorian MH, Katz RL, Charnsangavej C (1995) Fine needle aspiration cytology of primary and metastatic lesions of the adrenal gland - A series of 188 biopsies with radiologic correlation. Acta cytol 39:843–851
127. Saeger W (2003) Nebennierenrindentumoren. Pathologe 24:272–279
128. Saeger W, Buurman H (2007) Adrenal carcinomas: comparison of three different scoring-systems for diagnosis in a series of 190 tumors. Pathol Res Pract 203:382–383
129. Saeger W, Fassnacht MC, Chita R, Prager G, Nies C, Lorenz K, Bärlehner E, Simon D, Niederle B, Beuschlein F, Allolio B, Reincke M (2003) High diagnostic accuracy of adrenal core biopsy: results of the German and Austrian Adrenal Network multicenter trial in 220 consecutive patients. Hum Pathol 34:180–186
130. Saeger W, Mitschke H (1989) Androgenbildende Prozesse der Nebennierenrinde. Akt Endokr Stoffw 10:162–169
131. Saeger W, Reincke M, Scholz GH, Lüdecke DK (1993) Ektop ACTH- oder CRH-bildende Tumoren mit Cushing-Syndrom. Zbl allg Path pathol Anat 139:157–163
132. Saeger W, Reinhard K (1998) Fat cell metaplasia in the adrenal cortex: Incidence, structure and correlation to basic diseases in a postmortem series. Endocr Pathol 9:241–248
133. Saeger W, Reinhard K, Reinhard C (1998) Hyperplastic and tumorous lesions of the adrenals in an unselected autopsy series. Endocr Pathol 9:235–239
134. Saeger W, Riesner K, Lücking T (1982) Hereditärer selektiver Hypopituitarismus. Immunhistologische Untersuchungen an zwei Fällen mit STH-Zell- bzw. ACTH-Zellhypoplasie. Verh Dtsch Ges Path 66:419–422
135. Saeger W, Saager G, Schubert B, Caselitz J (1991) Ultrastructural morphometry of different adrenal adenoma types. Endocr Pathol 2:49–55

136. Saeger W, Vater W, Caselitz J (1980) Symptome und Syntropien des endogenen Cushing-Syndroms. Statistische und morphologische Untersuchungen anhand von 37 Obduktionsfällen. Akt Endokr Stoffw 1:255–257
137. Samuels MH, Loriaux DL (1994) Cushing's syndrome and the nodular adrenal gland. Endocrinol Metab Clin N Amer 23:555–569
138. Sangoi AR, Fujiwara M, West RB, Montgomery KD, Bonventre JV, Higgins JP, Rouse RV, Gokden N, McKenney JK (2011) Immunohistochemical Distinction of Primary Adrenal Cortical Lesions From Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Study of 248 Cases. Amer J Surg Pathol 35:678–686
139. Sarlis NJ, Chrousos GP, Doppman JL, Carney JA, Stratakis CA (1997) Primary pigmented nodular adrenocortical disease: reevaluation of a patient with Carney complex 27 years after unilateral adrenalectomy. J Clin Endocrinol Metab 82:1274–1278
140. Sasaki M, Kono N, Nakanuma Y, Ishiura Y (1992) Multinodular deposition of AA-type amyloid localized in the adrenal glands of an old man. Acta Pathol Jap 42(8):93–896
141. Sasano H (1994) Localization of steroidogenic enzymes in adrenal cortex and its disorders. Endocr J 41:471–482
142. Sasano H (2000) The adrenal cortex. In: Stefaneanu L, Sasano H, Kovacs K (Hrsg) Molecular and cellular endocrine pathology. Arnold, London, S 221–252
143. Sasano H, Imatani A, Shizawa S, Suzuki T, Nagura H (1995) Cell proliferation and apoptosis in normal and pathologic human adrenal. Mod Pathol 8:11–17
144. Sasano H, Okamoto M, Sasano N (1988) Immunohistochemical study of cytochrome P-450 11 beta-hydroxylase in human adrenal cortex with mineralo- and glucocorticoid excess. Virchows Archiv 413:313–318
145. Sasano H, Sato F, Shizawa S, Nagura H, Coughtrie MW (1995) Immunolocalization of dehydroepiandrosterone sulfotransferase in normal and pathologic human adrenal gland. Mod Pathol 8:891–896
146. Sasano H, Suzuki T, Moriya T (2001) Discerning malignancy in resected adrenocortical neoplasms. Endocr Pathol 12:397–406
147. Sasano H, Suzuki T, Moriya T (2004) Adrenal cortex. In: Lloyd RV (Hrsg) Endopcrine pathology. Differential diagnosis and molecular advances. Humana Press, Totowa, S 211–226
148. Sasano H, Suzuki T, Nagura H, Nishikawa T (1993) Steroidogenesis in human adrenocortical carcinoma: Biochemical activities, immunohistochemistry, and in situ hybridization of steroidogenic enzymes and histopathologic study in nine cases. Hum Pathol 24:397–404
149. Sasano H, Suzuki T, Sano T, Kameya T, Sasano N, Nagura H (1991) Adrenocortical oncocytoma. A true nonfunctioning adrenocortical tumor. Am J Clin Pathol 15:949–956
150. Sasano N, Sasano H (1991) The adrenal cortex. In: Kovacs KASL (Hrsg) Functional endocrine pathology. Blackwell Scientific Publ, London, S 546–584
151. Sautner D, Saeger W (1990) Nebennierenangiom als Ursache einer tödlichen retroperitonealen Blutung. Urologe B 30:44–45
152. Scarpelli M, Montironi R, Mazzucchelli R, Thompson D, Bartels PH (1999) Distinguishing cortical adrenal gland adenomas from carcinomas by their quantitative nuclear features. Anal Quant Cytol Histol 21:131–138
153. Schonland S, Blank N, Kristen AV, Beimler J, Ganten T, Hegenbart U (2012) Systemic amyloidoses. Internist 53:51–61
154. Sciarra F, Tosti CC, Toscano V (1995) Androgen-secreting adrenal tumors. Minerva Endocrinol 20:63–68
155. Semple PF (1992) Mineralocorticoid excess. In: James VHT (Hrsg) The adrenal gland. Raven Press, New York, S 373–389
156. Shigematsu H (1982) Comparative studies between hormone contents and morphological appearances in human adrenal cortex – special reference to non-functioning tumors (adenoma and adenomatopus nodule) and functioning adenoma. Acta Histochem Cytochem 15:386–400
157. Smals AGH, Peters GFFM, van Haelst UJG, Kloppenborg P (1984) Macronodular adrenocortical hyperplasia in long-standing Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab 58:25–31
158. Sommers SC, Carter ME (1975) Adrenocortical postirradiation fibrosis. Arch Pathol 99:421–423
159. Stojadinovic A, Brennan MF, Hoos A, Omeroglu A, Leung DHY, Dudas ME, Nissan A, Cordon-Cardo C, Ghossein RA (2003) Adrenocortical adenoma and carcinoma: Histopathological and molecular comparative analysis. Mod Pathol 16:742–751
160. Sturm N, Moulai N, Laverriere M, Chabre O, Descotes J, Brambilla E (2008) Primary adrenocortical sarcomatoid carcinoma: case report and review of literature. Virchows Archiv 452:215–219
161. Sulmoni A, Schölzel E (1973) Tödliche Nebennierenblutungen bei Antikoagulanzientherapie. Urologe A 12:71–73
162. Suzuki T, Sasano H, Sawai T, Tsonuda K, Nishikawa H, Abe K, Yoshinaga K, Nagura H (1992) Small adrenocortical tumors without apparent clinical endocrine abnormalities. Immunolocalization of steroidogenic enzymes. Pathol Res Pract 188:883–889
163. Symington T (1969) The adrenal cortex. In: Symington T (Hrsg) Functional pathology of the human adrenal gland. E.&S.Livingstone, Edinburgh, S 1–216
164. Tannenbaum M (1973) Ultrastructural pathology of the adrenal gland. Pathol Annu 8:109–156
165. Taylor CR (1986) Immunomicroscopy: a diagnostic tool for the surgical pathologist. Saunders, Philadelphia

166. Ten S, New M, Maclaren N (2001) Clinical review 130: Addison's disease 2001. J Clin Endocrinol Metab 86:2909–2922
167. Travis WD, Lack EE, Azumi N, Tsokos M, Norton J (1990) Adenomatoid tumor of the adrenal gland with ultrastructural and immunohistochemical demonstration of a mesothelial origin. Arch Pathol Lab Med 114:722–724
168. Turner RC, Bloom A (1968) Diabetes mellitus, Addison's disease and pernicious anemia. Postgraduate Med J 44:555–558
169. Turton DB, O'Brian JT, Shakir KMM (1992) Incidental adrenal nodules: Association with exaggerated 17-hydroxyprogesterone response to adrenocorticotropic hormone. J Endocrinol Invest 15:789–796
170. van Slooten H, Schaberg A, Smeenk D, Moolenaar AJ (1985) Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. Cancer 55:766–773
171. Vargas MP, Vargas HI, Kleiner DE, Merino MJ (1997) Adrenocortical neoplasms: role of prognostic markers MIB-1, P53, and RB. Am J Surg Pathol 21:556–562
172. Vaughan EDJ, Carey EM (1989) Adrenal disorders. Thieme, Stuttgart
173. Wang J, Sun NCJ, Renslo R, Chuang CC, Tabbarah HJ, Barajas L, French SW (1998) Clinically silent primary adrenal lymphoma: A case report and review of the literature. Amer J Hematol 58:130–136
174. Waterhouse R (1911) A case of suprarenal apoplexia. Lancet 1:577–578
175. Weiss LM (1984) Comparative histologic study of 43 metastasizing and non-metastasizing adrenocortical tumors. Am J Surg Pathol 8:163–169
176. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL (1989) Pathologic features of prognostic significance in adrenal cortical carcinoma. Amer J Surg Pathol 13:202–206
177. Wick MR, Cherwitz DL, McGlennen RC, Dehner LP (1986) Adrenocortical carcinoma. An immunohistochemical comparison with renal cell carcinoma. Amer J Pathol 8:163–169
178. Wittekind C, Meyer HJ (2010) TNM Klassifikation maligner Tumoren (UICC International Union Against Cancer). Wiley-Blackwell, Weinheim
179. Wolman M, Sterk VV, Gatt S, Frenkel M (1961) Primary familial xanthomatosis with involvement and calicification of the adrenals. Pediatrics 28:742–757
180. Zwermann O, Beuschlein F, Mora P, Weber G, Allolio B, Reincke M (2000) Multiple endocrine neoplasia type 1 gene expression is normal in sporadic adrenocortical tumors. Eur J Endocrin 142:689–695
181. Wieneke JA, Thompson LDR, Heffess CS (2003) Adrenalcortical neoplasms in the pediatric population – a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. Amer J Surg Pathol 27:867–881

Kapitel 22

# Nebennierenmark und Paraganglien

22

*P. Komminoth, G. Klöppel*

## Inhalt

Nebennierenmark ..... 774
Anatomie und Funktion ..... 774
Fehlbildungen ..... 774
Hyperplasie ..... 774
Interstitielle Veränderungen ..... 774
Entzündungen ..... 774
Tumoren ..... 774
*Neuroendokrine Tumoren: Phäochromozytome* ..... 774
*Neurale Tumoren* ..... 779
*Sonstige Tumoren* ..... 779
Paraganglien ..... 779
Anatomie und Funktion ..... 779
Hyperplasie, Entzündung ..... 779
Tumoren: Paragangliome ..... 780
Charakteristika familiärer Phäochromozytome und Paragangliome ..... 783
Literatur ..... 785

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_22, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

# Nebennierenmark

## Anatomie und Funktion

Die Zellen des Nebennierenmarks und der extraadrenalen Paraganglien gehen als neuroektodermale Zellen aus der Neuralleiste hervor [5, 27] und differenzieren sich einerseits zu chromaffinen Zellen (Phäochromozyten), andererseits über Neuroblasten zu autonomen Ganglienzellen.

Das Nebennierenmark enthält hauptsächlich chromaffine Zellen und nur vereinzelt Ganglienzellen. Die chromaffinen Zellen bilden solide alveoläre Komplexen, besitzen ein granuliertes eosinophiles Zytoplasma, große exzentrisch gelegene Kerne mit deutlichem Nukleolus und werden von weiten Sinusoiden umgeben. Die zytoplasmatischen Granula, die sich mit Chromsalzen (z. B. Kalium-Chromat pH 5,8) braun färben, enthalten die Katecholamine Adrenalin (Epinephrin) und Noradrenalin (Norepinephrin).

Die Innervation erfolgt über präganglionäre cholinerge Fasern des N. splanchnicus sowie des Plexus coeliacus, die mit ihren Axonen an der Oberfläche der chromaffinen Zellen enden. Durch Sympathikusreiz werden die Katecholamine, die zu 90 % als Adrenalin und zu 10 % als Noradrenalin vorliegen, sezerniert. Sie werden vor allem über α- und β-Rezeptoren auf das kardiovaskuläre System durch Erhöhung des Schlagvolumens und durch Vasokonstriktion wirksam.

Das Abbauprodukt der Katecholamine, die Vanillinmandelsäure, kann zum diagnostischen Nachweis einer Katecholaminhypersekretion genutzt werden.

## Fehlbildungen

Hypoplasien und Heterotopien sind nur vereinzelt beschrieben worden [27].

## Hyperplasie

Eine Nebennierenmarkhyperplasie tritt im Zusammenhang mit einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 auf (MEN 2, s. später). Sie wurde gelegentlich auch bei einem von-Hippel-Lindau-Syndrom, einer Neurofibromatose Typ 1 [39], Beckwith-Wiedemann-Syndrom [23, 36] oder auch ohne syndromatische Verknüpfung beobachtet [31]. Bei der MEN 2 führt die Nebennierenmarkhyperplasie zu einer deutlichen Verschiebung des Verhältnisses von Mark zu Rinde (normal 1:4) und damit zu einer Volumen- und Gewichtszunahme der Drüse. Die Hyperplasie ist diffus und/oder nodulär und zeichnet sich durch eine generelle Zellvergrößerung, verstärkte Kernvariabilität und erhöhten Gehalt an intrazytoplasmatischen hyalinen PAS-positiven Globuli aus (Abb. 22.1).

## Interstitielle Veränderungen

An vaskulären Störungen finden sich dieselben Veränderungen, wie sie für die Nebennierenrinden beschrieben werden. Gelegentlich sind lymphoide und myeloide Zellverbände sowie Lipomatosen zu beobachten [27]. Im Rahmen von generalisierten Amyloidosen kann es zu Amyloidablagerungen kommen.

## Entzündungen

Isolierte eigenständige Entzündungen des Nebennierenmarks sind nicht bekannt. Eine entzündliche Markzerstörung wird gelegentlich bei Tuberkulose oder Pilzinfekten (früher auch bei Lues) beobachtet [27].

## Tumoren

**Klassifikation.** Die WHO-Klassifikation unterscheidet bei den wichtigsten Tumoren des Nebennierenmarks und der extraadrenalen Paraganglien generell zwischen
- neuroendokrinen,
- neuralen und
- gemischt neuroendokrin-neuralen Tumoren [6].

### Neuroendokrine Tumoren: Phäochromozytome

*ICD-O 8700/0 (benignes Phäochromozytom)*

*ICD-O 8700/3 (malignes Phäochromozytom)*

**Definition.** Das Phäochromozytom ist der differenzierte neuroendokrine Tumor des Nebennierenmarks, der sporadisch oder im Zusammenhang mit hereditären genetischen Tumorsyndromen auftritt [5, 8, 9, 20, 21, 23, 27, 35]. Tumoren gleichen Typs kommen auch extraadrenal vor, wurden früher als extraadrenale Phäochromozytome bezeichnet und heißen heute sympathische Paragangliome.

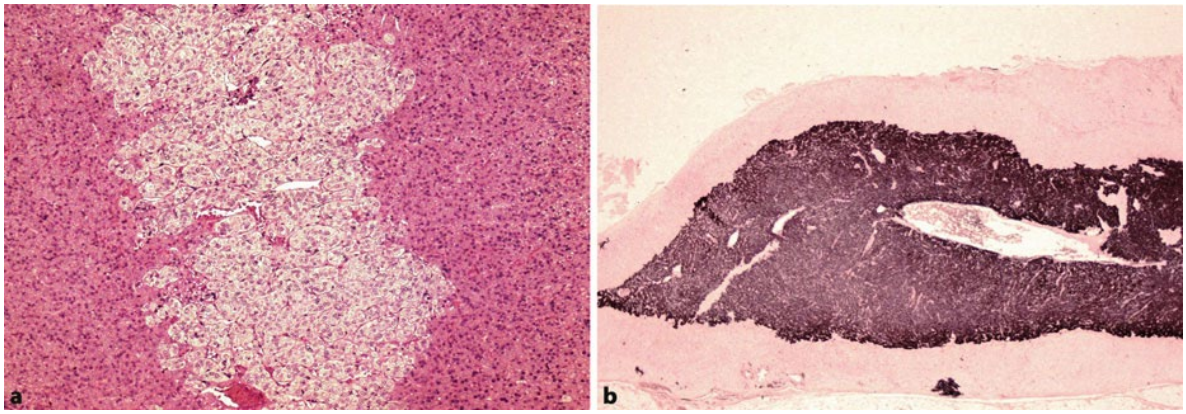



**Abb. 22.1a,b** Nebennierenmarkhyperplasie bei MEN 2. **a** Deutlich verbreitertes Nebennierenmark mit großen Zellen. **b** Ausgeprägte Verschiebung des Mark-Rinden-Verhältnisses zugunsten des Chromogranin-A-positiven Nebennierenmarks

**Epidemiologie.** Auf 100.000 Einwohner wird mit einem Phäochromozytom pro Jahr gerechnet [23, 27, 34]. In den Sektionsstatistiken schwankt die Häufigkeit zwischen 0,06 und 0,1 %. Zwischen 0,5 und 1 % aller Hypertoniker haben ein Phäochromozytom und bei 4 % der adrenalen Inzidentalome handelt es sich um Phäochromozytome [8, 15] Der Altersgipfel der Patienten liegt zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr. Vor dem 8. Lebensjahr ist es sehr selten. Patienten mit heredofamiliären Phäochromozytomen sind durchschnittlich 10 Jahre jünger als Patienten mit einem sporadischen Tumor. Die Geschlechtsrelation ist nahezu ausgeglichen.

**Ätiologie und Pathogenese.** Die Ursache der sporadischen Phäochromozytome ist weitgehend unbekannt, während den hereditären Tumoren Keimbahnmutationen zugrunde liegen [9]. Daten der letzten Jahre weisen darauf hin, dass etwa 30 % der Phäochromozytome auf der Basis eines familiären Syndroms entstehen (Tab. 22.1; s. Charakteristika familiärer Phäochromoztome und Paraganglien) [7, 8, 9, 210, 28].

**Lokalisation.** 85–90 % der funktionell aktiven Phäochromozytome liegen im Nebennierenmark [23, 27, 34]. Bilaterale und/oder multifokale Tumoren sind meist mit einem Tumorsyndrom assoziiert (s. Tab. 22.1). Die sporadischen Phäochromozytome sind zu zwei Drittel in der rechten Nebenniere zu finden und nur in 3 % bilateral entwickelt.

**Morphologie.** *Makroskopisch* handelt es sich um gut begrenzte Tumoren, die zumeist einen Durchmesser zwischen 3–6 cm und ein Gewicht um 80–100 g haben [23, 27]. Bei kleineren Tumoren besteht die Kapsel aus komprimierter Nebennierenrinde (Abb. 22.2), bei größeren aus Bindegewebe, das gelegentlich Verkalkungen enthält. Die Tumoren sind von weicher Konsistenz und auf der Schnittfläche von grau-rötlicher bis gelblichgrauer Farbe mit gelegentlichen Hämorrhagien und häufigen degenerativen Zystenbildungen. Kalium-Chromatlösung färbt das Tumorgewebe braun, während zur Fixierung benutztes Formalin gelblichbraun verfärbt wird.

*Mikroskopisch* sind die großen zytoplasmareichen Tumorzellen in breiten anastomosierenden Bändern oder alveolären Gruppen angeordnet (s. Abb. 22.2b), die von einem dünnen fibrovaskulären Stroma, gelegentlich mit weiten Sinusoiden umgeben werden. Das Stroma kann Amyloid enthalten. An der Peripherie ist das Tumorgewebe scharf gegen die Rinde begrenzt (s. Abb. 22.2d) oder dringt in diese vor, gelegentlich bis zum Fettgewebe. Große Zellen mit grotesk-pleomorphen Kernen bis hin zur Riesenzellbildung sind häufig (s. Abb. 22.2c). Auch eine spindelzellige Differenzierung ist möglich (s. Abb. 22.2c). Die Granulierung der Zellen stellt sich bei Fixierung mit Kalium-Chromatlösung in der Giemsafärbung gelbgrün dar [5, 27]. Das Zytoplasma kann außerdem azidophile, diastaseresistente PAS-positive Globuli oder Melaninpigment enthalten. Phäochromozytome zeigen gelegentlich neuroblastomatöse, ganglioneuroblastomatöse und/oder ganglioneurale Anteile [23, 39]. Bei diesen seltenen neuroendokrin-neuralen Mischtumoren („composite pheochromocytomas“) wurden Assoziationen mit einer NF 1 [23, 39] oder einem Nebennierenrindentumor beobachtet [2].

Die *immunhistochemische* Darstellung von Adrenalin bzw. Noradrenalin ist aufgrund fehlender verlässlicher Antiseren nicht möglich. Dagegen kann das Enzym Phenylethanolamine-N-methyltransferase (PMNT), das in der Synthese von Noradrenalin (Norepinephrine) zu Adrenalin (Epinephrin) involviert ist, immunhistochemisch gefärbt werden [13, 25]. Die Tumorzellen sind stark und diffus positiv für Synaptophysin und etwas heterogen positiv für Chromogranin A [5] (Abb. 22.3a,b). Weiterhin findet sich in den meisten Tumoren eine

**Tab. 22.1** Familiäre Phäochromozytome und Paragangliome

| Syndrom | Häufigkeit [% aller PCC/PGL] | PCC unilateral | PCC bilateral | PGL sympathisch | PGL parasympathisch | Gen | Chromosom | Vererbung | Malignes Verhalten |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MEN 2 | ca. 5 | + | +++ | – | – | Ret | 10q11.2 | AD | <5 % |
| VHL | ca. 9 | + | ++ | Selten | Selten | VHL | 3p25 | AD | ca. 5 % |
| NF 1 | ca. 2 | + | Selten | – | – | NF1 | 17q11.2 | AD | ca. 12 % |
| PGL1 | ca. 5 | Selten | – | Selten | + + | SDHD | 11q23 | AD;PI | <5 % |
| PGL2 | <1 | – | – | – | + + + | SDHAF2 | 11q13.1 | AD;PI | Niedrig |
| PGL3 | ca. 1 | – | – | – | + | SDHC | 1q23 | AD | Niedrig |
| PGL4 | ca. 5 | + | – | ++ | + | SDHB | 1p36 | AD | 31–71 % |
| | <1 | – | – | + | + | SDHA | 5p15 | AD | ? |
| | ca. 2 | +++ | ++ | + | + | TMEM127 | 2q11 | AD | Niedrig |
| | <1 | ++ | ++ | + | – | MAX | 14q23.3 | AD;PI | ? |

*PCC* Phäochromozytom; *PGL* Paragangliom; *AD* autosomal-dominant, *AD;PI* autosomal-dominant mit paternalem Imprinting

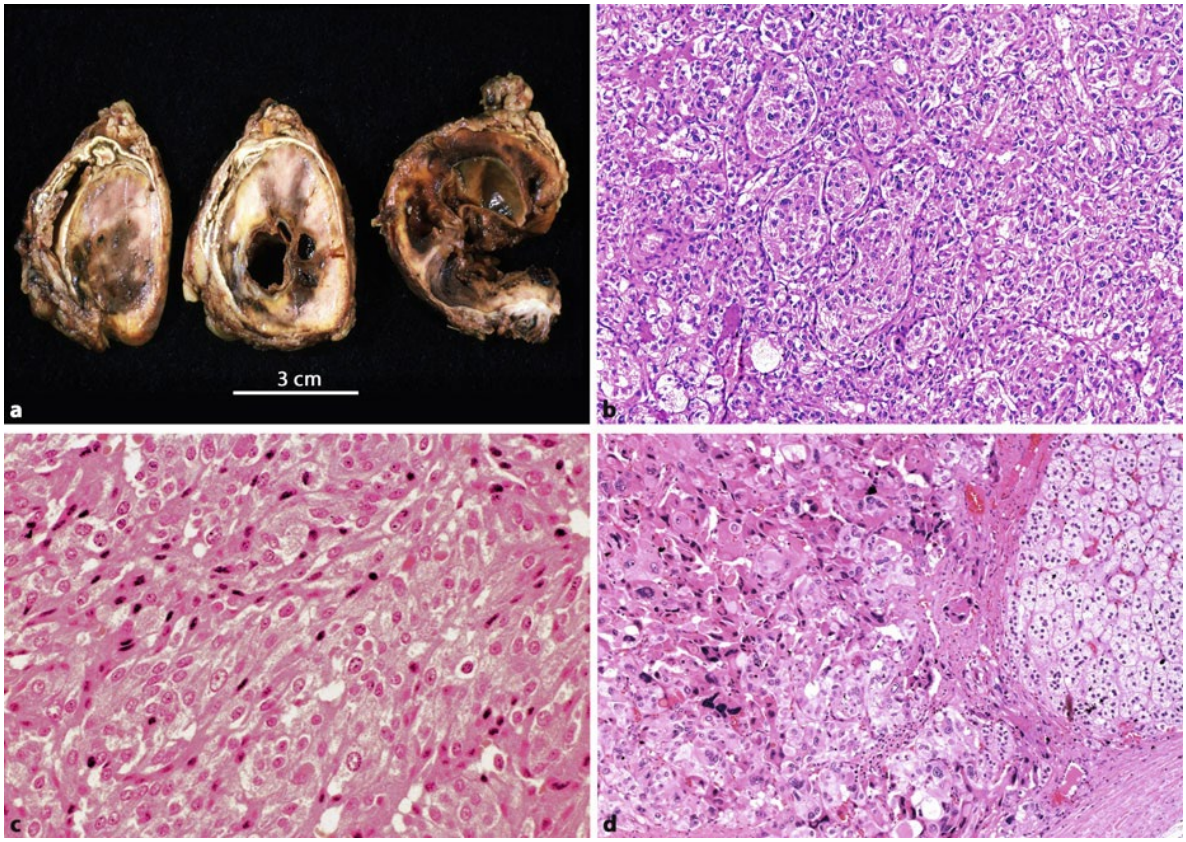



**Abb. 22.2a–d** Phäochromozytom der Nebenniere. **a** Querschnitte durch ein formalinfixiertes Phäochromozytom mit zentralen zystisch degenerativen Veränderungen und randlicher Begrenzung durch die komprimierte Nebennierenrinde. **b** Zytoplasmareiche fein granulierte eosinophile Zellen in alveolärer teils anastomosierender Anordnung. **c** Teilweise spindelige Anordnungen. **d** Grotesk pleomorphe Zellen. Rechts normale Nebennierenrinde

netzartige, aber häufig unregelmäßig verteilte Positivität der Sustentakularzellen für S100 (s. Abb. 22.3c). Vimentin ist in etwa 50 % der Fälle nachweisbar; Zytokeratin ist dagegen gewöhnlich negativ [1]. Einzelne Phäochromozytome sind positiv für Neuropeptide wie NPY und Leu-Enkephalin [34]. Weiterhin gibt es Tumoren mit ACTH- und VIP-produzierenden Zellen (Abb. 22.3d), die, wenn in großer Zahl vorhanden, mit einem Cushing- bzw. einem WDHA-Syndrom (wässerige Diarrhoe, Hypokaliämie, Achlorhydrie) assoziiert sind [11, 38]. Zur Abgrenzung familiärer von sporadischen Phäochromozytomen und Paragangliomen hat sich die SDHB-Immunhistochemie als nützlich erwiesen (s. später) [37].

Ultrastrukturell finden sich runde elektronendichte Sekretgranula (100–250 nm) mit typischerweise exzentrischem weiten Halo.

**Malignität.** Mit einem metastasierenden sporadischen Phäochromozytom ist maximal in 10 % zu rechnen. Die meisten familiären Phäochromozytome metastasieren dagegen nur selten (<5 %), jedoch ist bei SDHB-assoziierten Tumoren in bis zu 71 % und bei NF 1 in bis zu 12 % mit Metastasen zu rechnen [7] (s. Tab. 22.1).

Einziges verlässliches Kriterium der Malignität ist der Nachweis lymphogener oder hämatogener Metastasen sowie die Angioinvasion [6]. Eine erhöhte Mitosenzahl (>5/10 HPF), das Fehlen Sl00-positiver Zellen und ein Gewicht über 200 g sind lediglich hinweisend auf Malignität [24]. Bei der Diagnose einer Phäochromozytommetastase muss ausgeschlossen werden, dass es sich nicht um ein bilateral angelegtes Phäochromozytom oder um ein zusätzliches extraadrenales Paragangliom im Rahmen eines hereditären Syndroms (s. familiäre Phäochromozytome und Paragangliome) handelt. Vorgeschlagene Scoring-Systeme zur Bestimmung der Dignität (z. B. PASS) [33] haben sich nicht als zuverlässig erwiesen [17]. Der erst vor kurzem publizierte sogenannte GAPP-score von Kimura et al. muss sich erst noch in der Praxis bewähren [17a].

Metastasen treten zuerst in den regionären paraaortalen Lymphknoten auf, später in der Leber und im Skelett.

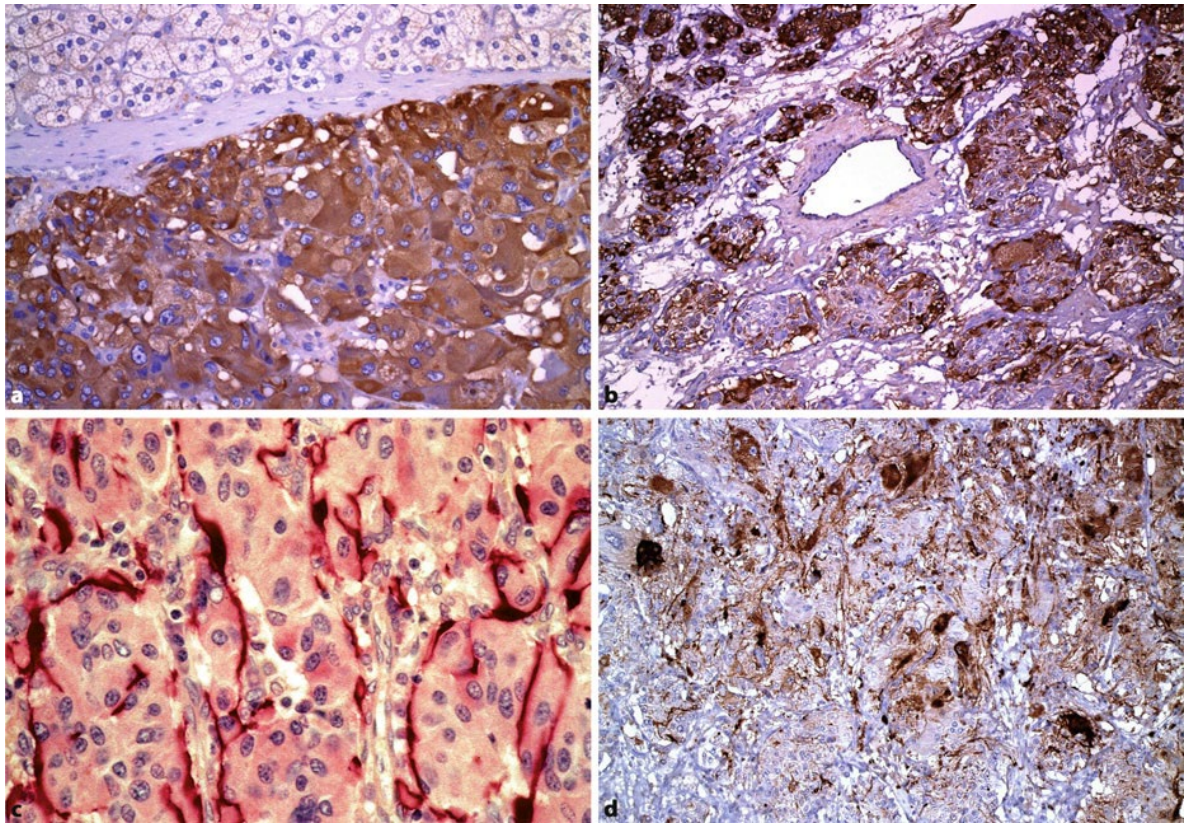


**Abb. 22.3a–d** Immunhistochemische Färbungen in Phäochromozytomen. **a** Synaptophysinpositivität in scharfer Abgrenzung zur Nebennierenrinde. **b** Chromogranin-A-Positivität. **c** Retikuläre S100-Positivität. **d** VIP-Positivität

**Differenzialdiagnose.** Phäochromozytome sind in erster Linie von Nebennierenrindentumoren abzugrenzen. Dieses gelingt in den meisten Fällen anhand der entsprechenden histologischen Kriterien. Immunhistochemisch spricht der Nachweis von Chromogranin A und S100 (retikulär!) bzw. das Fehlen der Kortexzellenmarker Inhibin, Calretinin und Melan A, für ein Phäochromozytom. Synaptophysin ist dagegen (fleckförmig und schwach) auch in etwa der Hälfte der adrenokortikalen Tumoren nachweisbar [22, 32].

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Das Phäochromozytomsyndrom (persistierende oder paroxysmale Hypertonie, Tachykardie, Arrhythmie, Kopfschmerzen, Schwitzen, Tremor, Übelkeit, Glykosurie) wird durch die Sekretion der vom Tumor gebildeten Katecholamine ausgelöst [23]. Während die adrenalen Phäochromozytome Adrenalin (Epinephrin) und Noradrenalin (Norepinephrin) produzieren, bilden die sympathischen Paragangliome meist nur Noradrenalin. Die adrenalen Phäochromozytome gehen in 30–50 % mit paroxysmaler Hypertonie einher. Bei extraadrenalen Phäochromozytomen mit überwiegender Noradrenalinproduktion besteht meist eine persistierende Hypertonie.

Bei der paroxysmalen Hypertonie (Dauer: wenige Minuten bis Stunden) können extreme Blutdrucksteigerungen auftreten, die die Gefahr einer Hirnmassenblutung und/oder eines Herzversagens in sich bergen. Hypertone Phasen können durch Medikamente, operative Eingriffe oder Palpation ausgelöst werden. Es besteht keine Korrelation zwischen Tumorgröße und klinischer Symptomatologie. Ein kleiner Teil der Phäochromozytome bleibt klinisch stumm. Bei 14–53 % der Patienten wird ein Phäochromozytom, das Ursache einer Hypertonie mit letaler Hirnmassenblutung oder Katecholamin- (Epinephrin-)bedingter Nekrose des inneren Myokards („Epinephrinmyokarditis“) war, erst bei einer Obduktion gefunden [23]. Vereinzelt können VIP- (zumeist mit Ganglioneuromanteilen), ACTH- oder PTHrP-sezernierende Phäochromozytome Ursache eines WDHA-, Cushing- bzw. Hyperkalzämiesyndroms sein [11, 23, 27, 34, 38].

Heredofamiliäre Phäochromozytome treten nur in etwa 50 % der Patienten klinisch in Erscheinung.

Die Prognose des Phäochromozytoms nach operativer Entfernung ist gut. Die operative Letalität liegt heutzutage in entsprechenden Zentren bei gegen 0 %. Beim seltenen malignen Phäochromozytom beträgt die

5-Jahres-Überlebensrate noch 44 %, da diese Tumoren generell langsam wachsen.

### Neurale Tumoren

*ICD-O 9500/3 (Neuroblastom)*
*ICD-O 9490/ 0 (Ganglioneurom)*

Diese Tumoren treten im Kindesalter auf und werden daher bei den Kindertumoren im Band zur Pathologie der Mamma, weiblichen Geschlechtsorgane und der Erkrankungen der Schwangerschaft und des Kindesalters besprochen [6a].

### Sonstige Tumoren

Ganz vereinzelt wurden Melanome und mesenchymale Tumoren (Lipom, Hämangiom, Lymphangiom, Fibrosarkom) sowie Myelolipome beschrieben [23, 27, 34].

## Paraganglien

### Anatomie und Funktion

Die Paraganglien bestehen aus kleinen endokrinen Zellkomplexen von 0,3–3 mm Größe, die von Nervenfasern und Kapillaren umsponnen werden. Innerhalb der Paraganglien können

- Hauptzellen mit Sekretgranula (Typ-I-Zellen) von
- Sustentakularzellen ohne Sekretgranula (Typ-II-Zellen) unterschieden werden. Die Hauptzellen gehören dem diffusen neuroendokrinen Zellsystem an [29].
- Die Paraganglien des Kopf-, Hals- und Brustbereiches werden als *parasympathische* (branchiomere, intravagale),
- die Paraganglien des abdominalen Bereiches als *sympathische* (paraaortale und viszerale) Paraganglien bezeichnet [18, 23]. Die Unterteilung zwischen chromaffinen und nichtchromaffinen Paraganglien ist nur bedingt gerechtfertigt, da die für eine chromaffine Reaktion verantwortlichen Katecholamine mehr oder weniger konzentriert in allen Paraganglien nachgewiesen werden können.
- Die parasympathischen Paragangliengruppen folgen dem aus der Kiemenbogenarchitektur hervorgegangenen Gefäß- und Nervensystem (branchiomere Paraganglien: P. caroticum Abb. 22.4), P. tympanicum, jugulare, P. supraaortale, P. aortopulmonale u. a.) oder dem Verlauf der peripheren Vagusäste (P. intravagale). Die branchiomeren Paraganglien spielen bei der Atemregulation eine Rolle, indem sie auf $O_2$-Abfall und pH-Steigerung im Blut reagieren (Chemorezeptoren).
- Die extraadrenalen sympathischen Paraganglien finden sich im Bereich des Truncus sympathicus und der davon ausgehenden Nervengeflechte (z. B. Zuckerkandl-Organ); nach der Geburt bilden sie sich in den meisten Fällen schnell zurück.

**Abb. 22.4** Präparierte Karotisgabel mit Paraganglion in der Aufzweigung von Carotis interna und externa

### Hyperplasie, Entzündung

Chronische Hypoxie führt zu einer Hyperplasie der Paraganglia carotica (tumorartige Veränderungen). Dies kann bei Bewohnern großer Höhen (z. B. in den südamerikanischen Anden) und bei Patienten mit schweren chronischen Lungenerkrankungen (Emphysem, Fibrosen) beobachtet werden [12, 23, 34]. Die Karotiskörperchen können bis zu 1 cm groß werden (normal bis 565 µm) und mikroskopisch kann sich eine Aufhebung der lobulären Grundstruktur durch die Hyperplasie der

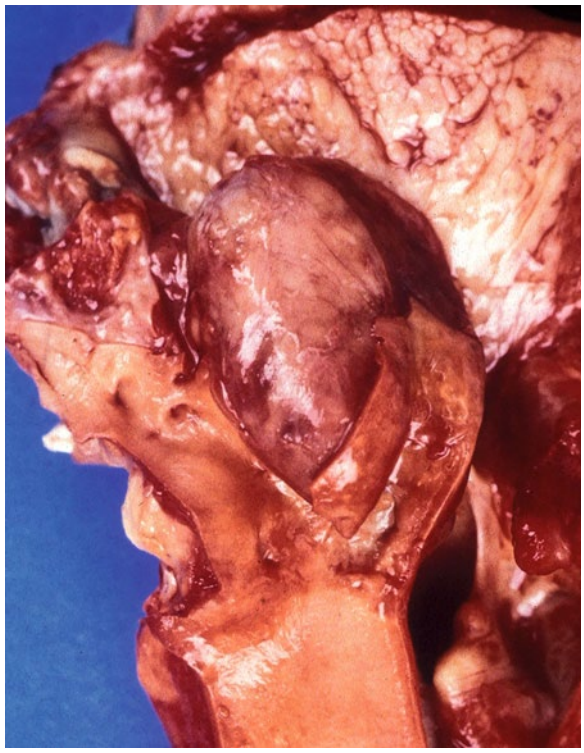


**Abb. 22.5** Paraganglioma caroticum: gut abgegrenzter eiförmiger Tumor in der Karotisgabel

Hauptzellen, die teilweise vakuolisiert und degranuliert erscheinen, zeigen [23].

Eine chronische Glomitis der Karotiskörperchen, charakterisiert durch lymphozytäre (T-Zell-)Infiltrate, ist relativ häufig bei über 50-Jährigen zu finden und kommt auch bei chronischem Heroinkonsum vor [16, 30].

## Tumoren: Paragangliome

*ICD-O 8680/1*



**Klassifikation.** Das Paragangliom im weitesten Sinne umfasst auch das Phäochromozytom, da das Nebennierenmark das größte sympathische Paraganglion darstellt. Als Paragangliome im engeren Sinne sind jedoch die Tumoren der extraadrenalen Paraganglien zu verstehen [20]. Die WHO-Klassifikation unterscheidet zwischen

- *parasympathischen* (branchiomeren und intravagalen) und
- *(aortiko)sympathischen* Paragangliomen [6, 23, 34].

Die erste Gruppe entspricht den nichtchromaffinen Paragangliomen oder Chemodektomen der alten Nomenklatur, die zweite Gruppe den chromaffinen Paragangliomen oder extraadrenalen Phäochromozytomen. Um Missverständnisse zu vermeiden, spricht man vom Phäochromozytom, wenn der katecholaminproduzierende Tumor in der Nebenniere lokalisiert ist, und von funktionellem Paragangliom, wenn er außerhalb liegt.

**Epidemiologie.** Paragangliome sind sehr seltene Tumoren, die sich überwiegend im Erwachsenenalter (vor allem bei Bewohnern großer Höhen) manifestieren, jedoch auch bei Kindern beobachtet werden können [18, 23, 34]. Frauen sind häufiger (vor allem beim P. jugulotympanicum) betroffen (1,5–5:1). Eine familiäre Häufung ist besonders beim Paraganglioma caroticum und anderen Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich gegeben (s. Tab. 22.1). Eine Kombination von Paragangliomen und Phäochromozytomen ist hinweisend auf ein familiäres Syndrom (s. Charakteristika familiärer Phäochromoztome und Paraganglien).

**Ätiologie und Pathogenese.** Chronische Hypoxie und genetische Disposition sind offensichtlich an der Entstehung der parasympathischen Paragangliome beteiligt. Hinweise für eine chronische Hypoxie als ursächliches Moment bei der Entstehung der parasympathischen Paragangliome ergeben sich aus der erhöhten Inzidenz dieser Tumoren bei Bewohnern extremer Höhenlagen [23, 34]. Die genetische Disposition wird durch die beobachtete familiäre Häufung gestützt (s. Tab. 22.1).

Außerdem können im Rahmen der Carney-Trias multizentrische Paragangliome kombiniert mit einem pulmonalem Chondrom und gastrointestinale Stromatumoren (GIST) auftreten, wobei es sich vornehmlich um junge Frauen handelt. Bisher konnte noch kein Keimbahngendefekt identifiziert werden.

**Morphologie.** *Makroskopisch* sind die parasympathischen Paragangliome in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation von sehr variabler Größe (2–10 cm; Durchschnitt 4 cm) [18, 23, 34]. Trotz gelegentlich zapfenförmiger Ausläufer sind sie mit Ausnahme der im Mittelohr gelegenen jugulotympanischen Paragangliome meist gut vom umgebenden Gewebe abzugrenzen (Abb. 22.5). Die Schnittfläche ist grau bis braunrot mit meist erheblichem Blutreichtum. Bilaterales und multizentrisches Vorkommen ist möglich.

Sympathische Paragangliome sind von lobulärer bis eiförmiger Gestalt, gut abgekapselt, mit gelegentlichen hämorrhagisch-zystischen Nekrosen auf der Schnittfläche und oft erheblicher Größe.

*Mikroskopisch* zeigen die parasympathischen Paragangliome ein typisches Zellballenmuster mit anastomosierenden Bändern (Abb. 22.6a,b). Kleinere und größere Zellkomplexe werden durch ein dünnes Kol-

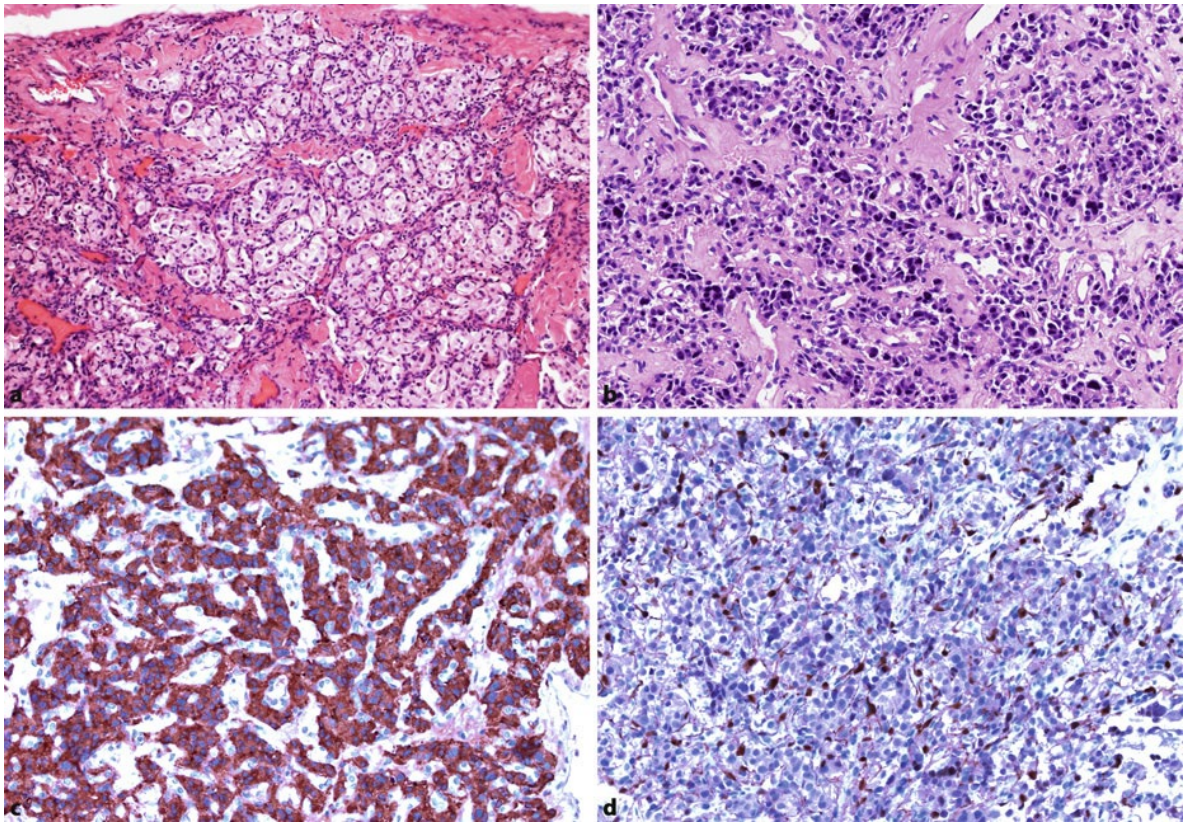



**Abb. 22.6a–d** Parasympathisches Paragangliom. **a,b** Große und kleine anastomosierende Zellkomplexe. **c** Diffuse und stark positive Immunreaktion für Synaptophysin. **d** Retikuläre Immunreaktion für S100

lagen- und gut versilberbares Retikulinfasernetz eingehüllt und von Kapillaren umgeben. Gelegentlich ist auch ein hyalines Stroma entwickelt. Ist die Zellkomponente stark entwickelt, so spricht man von einem adenomatösen, herrscht die Gefäßkomponente vor, von einem angiomatösen Typ. Am Tumorrand liegen Nervenfasern und Gefäße. Die Tumorzellen sind zytoplasmareich und besitzen ein eosinophil fein granuläres bis helles, PAS-negatives Zytoplasma. Kernpolymorphie und Mehrkernigkeit der Zellen sind zu beobachten, ohne dass dies für Malignität spricht. Melaninpigment kann vorkommen [14]. Mitosen sind sehr selten. Ultrastrukturell lassen sich in den parasympathischen Paragangliomen Hauptzellen und Sustentakularzellen unterscheiden. In den Hauptzellen finden sich zahlreiche, teilweise sehr große Mitochondrien sowie relativ kleine neuroendokrine Granula mit eng anliegender Membran [4].

Die sympathischen Paragangliome entsprechen histologisch und ultrastrukturell den Phäochromozytomen (Abb. 22.7).

*Immunhistochemisch* findet man bei den parasympathischen Paragangliomen eine starke Positivität in den meisten Zellen für die neuroendokrinen Marker

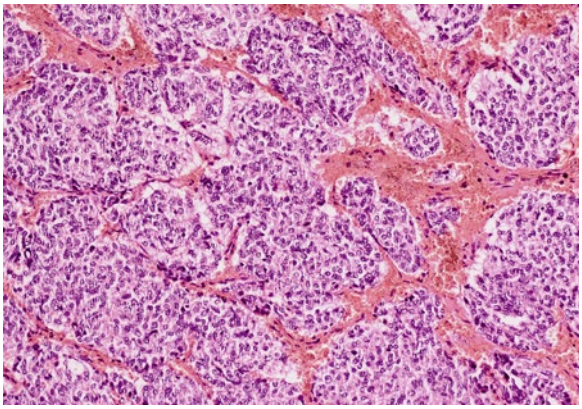


**Abb. 22.7** Sympathisches Paragangliom mit alveolärem histologischem Muster

Synaptophysin (s. Abb. 22.6c), Chromogranin A und NSE, während Zytokeratin gewöhnlich nicht darstellbar ist [20, 23, 34]. Die Sustentakularzellen sind S100- (s. Abb. 22.6d) und GFAP-positiv [1] und betonen das Zellballenmuster. Serotonin ist unter den Neuropeptiden, die gefunden werden können, am häufigsten vertreten [4].

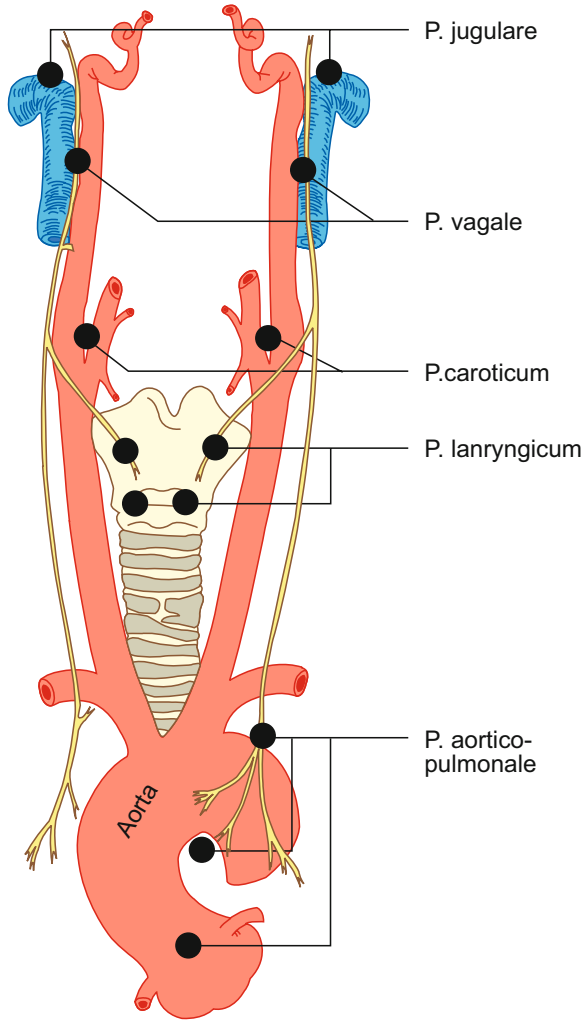



**Abb. 22.8** Lokalisatorische Verteilung der parasympathischen Paragangliome

Sympathische Paragangliome zeigen die gleichen immunhistochemischen Eigenschaften wie die Phäochromozytome (s. dort). Im Gegensatz zu parasympathischen Paragangliomen sind sie GFAP-negativ [1].

**Malignität.** Parasympathische Paragangliome mit malignem Verhalten machen 2–10 % der Fälle aus. Einziges sicheres Kriterium der Malignität ist der Nachweis von Metastasen und Angioinvasion [6], hinweisend der Verlust der S100- und GFAP-Positivität [1].

Die Malignitätsrate der sympathischen abdominalen Paragangliome liegt bei 40 % und ist besonders hoch bei SDHB-assoziierten Tumoren [3, 7] (Ausnahme: Harnblasenparagangliom 15–20 %) (s. auch Kap. Harnblasentumoren). Hinweisend auf Malignität sind hohe mitotische Aktivität, hoher Ki67/MIB1-Index, zentrale Nekrosen, hohes Gewicht und Negativität für S100.

**Häufigkeit, Lokalisation und Biologie parasympathischer Paragangliome.** Bezogen auf ihre Lokalisationen findet man die parasympathischen Paragangliome in absteigender Häufigkeit im P. caroticum → P. jugulotympanicum → P. vagale (meist außen an der Schädelbasis nahe dem Foramen jugulare) → P. laryngeale → P. supraaortale → P. aorticopulmonale → P. pulmonale → P. orbitale und P. nasale (Abb. 22.8).

Das Paraganglioma caroticum (3–6 cm) liegt an oder in der Karotisgabel und kann in die Adventitia der Karotis einwachsen. Es ist in 3–8 % bilateral und in 3,8 % mit jugularen Paragangliomen assoziiert. Metastasen (regionale Lymphknoten, Lungen) sind maximal in 10 % der Fälle in Abhängigkeit von der Dauer der Nachbeobachtungszeit zu erwarten [18, 23, 34].

Das Paraganglioma jugulotympanicum liegt entweder im Mittelohr und wächst invasiv (etwa 40 %) zur hinteren und mittleren Schädelgrube vor, oder es entwickelt sich am Foramen jugulare. Aufgrund dieser anatomischen Gegebenheiten können die Tumoren oft nur inkomplett reseziert werden. Die Rezidivrate ist dadurch hoch, eine Metastasierung jedoch selten [18, 23, 34]. Paragangliome machen etwa 20 % aller Mittelohrtumoren aus.

Die relativ seltenen parasympathischen Paragangliome des vorderen und hinteren Mediastinums, Larynx, Herzens, der Lunge, Schilddrüse und anderer Bereiche folgen in ihren histologischen, immunhistochemischen und biologischen Merkmalen den häufigeren Karotisparagangliomen [18, 23, 34].

**Besonderheiten der sympathischen und viszeralen (extraadrenalen) Paragangliome.** Sie finden sich retroperitoneal im Bereich des Zuckerkandl-Organs über oder neben der abdominalen Aorta oder ihrer Bifurkation (Abb. 22.9) [18, 23, 34]. Sie können auch im Thorax paravertebral auftreten. Unter den viszeralen sympathischen Paragangliomen dominieren das Harnblasenparagangliom [10, 40] (s. auch Kap. Harnblasentumoren) und das gangliozytische Paragangliom (zusammengesetzt aus gangliozytären und neuralen Strukturen) des Duodenums (s. Band Verdauungstrakt und Peritoneum [32a]). Das Harnblasenparagangliom entwickelt sich in der Blasenwand, wobei das Einwachsen in die glatte Muskulatur nicht als Zeichen der Malignität gewertet werden sollte. Die Malignitätsrate dieses Tumors ist mit etwa 15–20 % niedriger als bei den übrigen sympathischen extraadrenalen Paragangliomen.

**Differenzialdiagnose.** Wichtig ist die Abgrenzung der Paragangliome von gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren (Karzinoiden), da sich die Tumoren des diffusen neuroendokrinen Systems (insbesondere im Bereich des Larynx, der Schilddrüse und der Lungen) wesentlich häufiger maligne verhalten als die Paragangliome. Wichtigstes Kriterium ist die nahezu generelle Zytokeratinnegativität

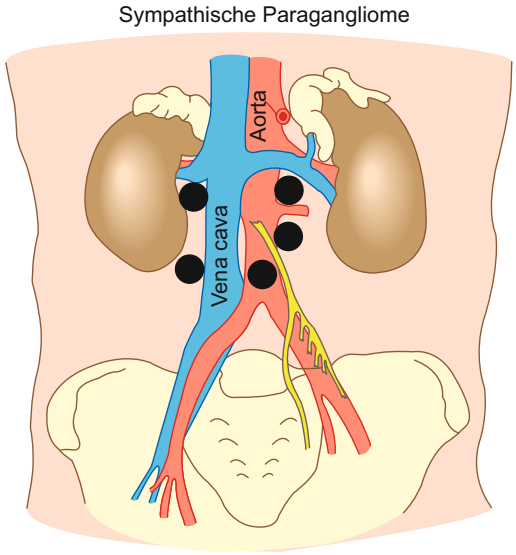



**Abb. 22.9** Lokalisatorische Verteilung der sympathischen Paragangliome

der Paragangliome, die mit der Zytokeratinpositivität der Karzinoide kontrastiert [26]. Weitere Tumoren mit gelegentlich paragangliomartigem Aspekt sind alveoläre Weichteilsarkome (PAS-positive Zytoplasmainklusionen, negativ für neuroendokrine Marker mit Ausnahme von NSE, positiv für Desmin und S100), Hämangioperizytome (negativ für neuroendokrine Marker; positiv für Faktor VIII; markante, alle Zellen einhüllende Retikulinfaserdarstellung) und Olfaktoriusneuroblastome (positiv für Zytokeratin, Homer-Wright-Rosetten).

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Die parasympathischen Paragangliome sind nur selten Ursache eines Phäochromozytomsyndroms mit Paroxysmen (s. Abschn. über Phäochromozytome). Sie werden durch die jeweilige lokale Symptomatik auffällig. Bei vollständiger Resektion ist der Patient in den allermeisten Fällen geheilt. Eine Ausnahme machen die im Mittelohr gelegenen jugulotympanischen Paragangliome, die wegen ihres lokal aggressiv-invasiven Wachstums nach intrakraniell in der Hälfte der Fälle nicht komplett reseziert werden können. Aufgrund des langsamen Wachstums, das für alle Paragangliome gilt, machen sich jedoch Rezidive oder eventuell Metastasen oft erst nach langer Zeit (5–10 Jahre) bemerkbar.

Die sympathischen Paragangliome zeigen in etwa 50 % Paroxysmen bzw. eine arterielle Hypertonie wie bei den Phäochromozytomen beschrieben. Dies gilt auch für das Harnblasenparagangliom mit seiner oft unter der Miktion einsetzenden Hypertonie. Das gangliozytische Paragangliom im Duodenum zeigt keine funktionelle Symptomatik.

## Charakteristika familiärer Phäochromozytome und Paragangliome

Derzeit sind 10 Gene bekannt, die mit familiären Phäochromozytomen und Paragangliomen assoziiert sind (s. Tab. 22.1). VHL- und SDH-Mutationen sind mit dem pseudohypoxischen Signalweg und die anderen Gene mit den Kinaserezeptorsignalwegen assoziiert [9]. In der Mehrzahl der vererbbaren Phäochromozytome können die betroffenen Genträger zusätzlich abdominale Paragangliome und/oder Kopf-Hals-Paragangliome entwickeln (s. Tab. 22.1) [7, 8, 9, 21].

- *RET* bei MEN 2: MEN-2-Patienten entwickeln multifokale oft bilaterale (>50 %) Phäochromozytome und zeigen zudem eine noduläre Nebennierenmarkhyperplasie (Knoten <1 cm) (s. Abb. 22.1 und Abb. 22.10) [20]. Die Malignitätsrate beträgt <5 % [7]. Siehe hierzu auch das Kap. zu den pluriglandulären endokrinen Syndromen.
- *VHL* (von Hippel-Lindau-Syndrom): Bei 10–20 % der Patienten mit einem VHL-Syndrom finden sich Phäochromozytome. Diese treten oft multizentrisch, gelegentlich bilateral auf und verhalten sich selten maligne (ca. 5 %). Es sind vor allem Patienten mit einem VHL Typ 2 betroffen, die, wenn sie dem Typ 2c angehören, nur Phäochromozytome aufweisen (Tab. 22.2). Etwa 40 % der pädiatrischen Phäochromozytome entwickeln sich auf dem Boden eines VHL-Syndroms. Es gibt keine typischen histologischen Merkmale, um die familiären von den sporadischen Phäochromozytomen abzugrenzen. Im Gegensatz zu MEN-2-assoziierten Phäochromozytomen sollen die VHL-assoziierten Tumoren eine dickere vaskuläre Kapsel, ein myxoides und hyaliniertes Stroma, kleine Tumorzellen mit amphophilem Zytoplasma, fehlenden hyalinen Einschlüssen und wenig Atypien sowie selten Mitosen aufweisen [19]. Selten können bei einem VHL-Syndrom auch Paragangliome abdominal und im Kopf-Hals-Bereich auftreten [7, 8].
- *NF 1* (Neurofibromatose Typ 1): Phäochromozytome werden in bis zu 5,7 % der NF-1- Patienten gefunden. Die Tumoren sind meist unilateral und zeigen eine Malignitätsrate von bis zu 12 %. Gehäuft werden auch Phäochromozytome mit Ganglioneurom- und/oder Neuroblastomanteilen („composite pheochromocytoma“) gesehen. Extraadrenale (abdominale) und Kopf-Hals-Paragangliome sind dagegen sehr selten. Da in bis zu 50 % bei den Betroffenen eine sog. de-novo-Keimbahnmutation vorliegt, ist die Familienanamnese häufig negativ [7, 8].
- *SDHD* (PGL1-Syndrom): Die Patienten entwickeln typischerweise multiple Paragangliome im Kopf-Hals-Bereich mit einer Penetranz von >90 % mit 70 Jahren. Sympathische abdominale Paragangliome und Phäochromozytome kommen nur sehr selten

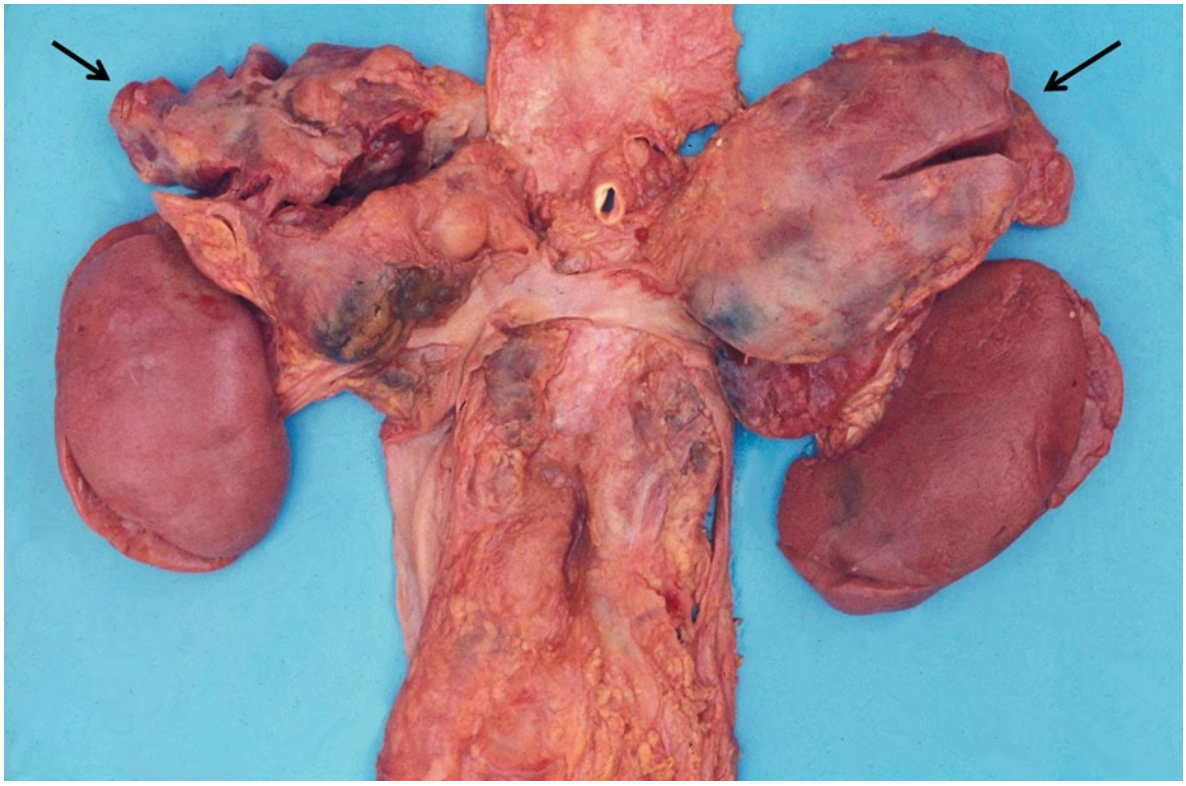


**Abb. 22.10** Bilaterale Phäochromozytome (*Pfeile*) bei einem Patienten mit MEN 2

vor. Das PGL1-Syndrom wird autosomal-dominant mit paternalem Imprinting vererbt. Dies muss in der Erhebung der Familienanamnese (mit „Überspringen einer Generation") in Betracht gezogen werden. Die Malignitätsrate der Tumoren liegt unter 5 %. Generell können Phäochromozytome und Paragangliome mit SDH-Mutationen (auch bei anderen Tumorsyndromen) histologisch nicht von sporadischen Tumoren unterschieden werden. Immunhistochemisch jedoch ist SDHB typischerweise in familiären SDH-assoziierten Tumoren negativ und das unabhängig davon, welches der SDH-Gene mutiert ist (Abb. 22.11) [37]. Dieser Befund kann diagnostisch eingesetzt werden, um mögliche Genträger zu identifizieren [7, 8, 9].

- *SDHB* (PGL4-Syndrom): Das Besondere dieses Syndroms ist, dass vorwiegend abdominale sympathische, oft periadrenal gelegene Paragangliome vorkommen, die eine hohe Malignitätsrate zeigen (31–71 %) [3]. Die selten beschriebenen Phäochromozytome sind meist solitär. Jüngere Patienten zeigen zudem ein erhöhtes Risiko für GIST, papilläre Schilddrüsenkarzinome, Neuroblastome und Nierenzellkarzinome. Patienten mit dem kürzlich beschriebenen Carney-Stratakis-Syndrom (Paragangliome und GIST) zeigen entweder SDHB-, SDHD- oder SDHC-Keimbahnmutationen [7, 8, 9].

**Tab. 22.2** Subtypen des von-Hippel-Lindau- (VHL-)Syndroms

| | PCC | RCC | HBL |
|---|---|---|---|
| VHL Typ 1 | – | + | + |
| VHL Typ 2a | + | – | + |
| VHL Typ 2b | + | + | + |
| VHL Typ 2c | + | – | – |

*PCC* Phäochromozytom; *RCC* Nierenzellkarzinom; *HBL* Hämangioblastom

- *SDHC* (PGL3-Syndrom): Bei diesem seltenen Syndrom entwickeln die Patienten meist solitäre Paragangliome im Kopf-Hals-Bereich. Phäochromozytome kommen nur ausnahmsweise vor. Das Syndrom ist klinisch schwierig von einer sporadischen Tumorentwicklung abzugrenzen [7, 8, 9].
- *SDHAF2 (SDH5)* (PGL2-Syndrom): Bisher sind nur wenige Familien mit diesem Keimbahngendefekt beschrieben worden. Die Betroffenen entwickeln relativ früh Paragangliome im Kopf-Hals-Bereich. Die Malignitätsrate ist niedrig. Phäochromozytomen wurden bisher nicht beobachtet. Wie beim SDHD-

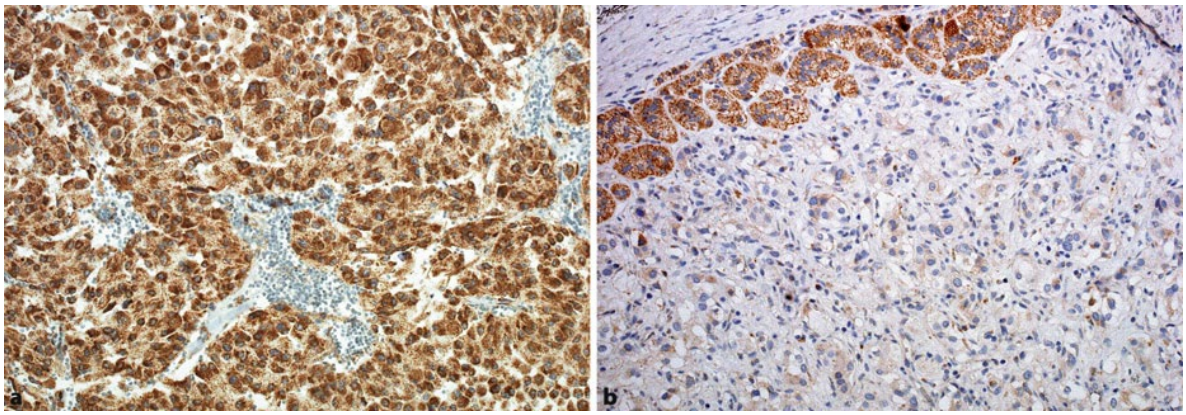


**Abb. 22.11a,b** Immunhistochemische Darstellung von SDHB. **a** Positivität in einem sporadischen Phäochromozytom. **b** Negativität (bei Positivität der Nebennierenrindenzellen) in einem MEN-2-assoziierten Phäochromozytom

Gen wird das PGL2-Syndrom autosomal-dominant mit paternalem Imprinting vererbt [7, 8, 9].

- *SDHA:* Mutationen im SDHA-Gen sind assoziiert mit dem Leigh-Syndrom und der juvenilen Enzephalopathie. Initial konnte keine Assoziation zur Phäochromozytom- oder Paragangliomentwicklung gefunden werden. Kürzlich wurden aber einzelne Patienten mit Paragangliomen (Kopf-Hals-Bereich und abdominal) beschrieben, bei denen eine Keimbahn-SDHA-Mutation identifiziert werden konnte. Die Rate maligner Tumoren ist nicht bekannt [7, 8, 9].
- *TMEM127:* Patienten mit Mutationen in diesem Gen entwickeln uni- oder bilaterale Phäochromozytome, weniger häufig abdominale Paragangliome und selten Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, die typischerweise in einem höheren Alter symptomatisch werden als die übrigen familiären Tumoren. Es sind nur etwa 2 % der syndromatischen Tumoren mit diesem Gendefekt assoziiert und das Risiko für maligne Tumoren ist niedrig [7, 8, 9].
- *MAX:* Mutationen im myc-assoziierten Faktor-X-(*MAX*-)Gen werden sehr selten in Patienten mit vererbbaren Phäochromozytomen (und gelegentlich auch abdominalen Paragangliomen) gefunden. Die Tumoren können bilateral auftreten und die Malignitätsrate scheint höher zu sein als bei den meisten anderen vererbbaren Phäochromozytomen [7, 8, 9].
- Vor kurzem wurden zwei weitere Suszeptibilitätsgene in familiären Tumoren nachgewiesen: *KIF1B* (1p36.22) und *PHD2* (1q42.1). Beide wurden bisher nur in einzelnen Patienten bzw. Familien beschrieben und scheinen auch mit der Entwicklung von Ganglioneuromen sowie Neuroblastomen und gelegentlich mit anderen Tumoren assoziiert zu sein [8].

## Literatur


1. Achilles E, Padberg BC, Holl K, Kloppel G, Schroder S (1991) Immunocytochemistry of paragangliomas – value of staining for S-100 protein and glial fibrillary acid protein in diagnosis and prognosis. Histopathology 18:453–458
2. Aiba M, Hirayama A, Ito Y, Fujimoto Y, Nakagami Y, Demura H, Shizume K (1988) A compound adrenal medullary tumor (pheochromocytoma and ganglioneuroma) and a cortical adenoma in the ipsilateral adrenal gland. A case report with enzyme histochemical and immunohistochemical studies. Am J Surg Pathol 12:559–566
3. Blank A, Schmitt AM, Korpershoek E, van Nederveen F, Rudolph T, Weber N, Strebel RT, de Krijger R, Komminoth P, Perren A (2010) SDHB loss predicts malignancy in pheochromocytomas/sympathethic paragangliomas, but not through hypoxia signalling. Endocr Relat Cancer 17:919–928
4. Capella C, Solcia E (1971) Optical and electron microscopical study of cytoplasmic granules in human carotid body, carotid body tumours and glomus jugulare tumours. Virchows Arch B Cell Pathol 7:37–53
5. Carney AJ (2012) Adrenal. In: Mills SE (Hrsg) Histology for Pathologists. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, S 1231–1254
6. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (2004) Pathology and genetics: Tumors of endocrine organs. IARC Press, Lyon

6a. Dietel M, Klöppel G (2013) Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen Pathologie. Springer, Berlin

7. Fishbein L, Nathanson KL (2012) Pheochromocytoma and paraganglioma: understanding the complexities of the genetic background. Cancer Genet 205:1–11

8. Galan SR, Kann PH (2013) Genetics and molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. Clin Endocrinol (Oxf) 78:165–175
9. Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M (2012) An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. Horm Metab Res 44:328–333
10. Grignon DJ, Ro JY, Mackay B, Ordonez NG, el-Naggar A, Molina TJ, Shum DT, Ayala AG (1991) Paraganglioma of the urinary bladder: immunohistochemical, ultrastructural, and DNA flow cytometric studies. Hum Pathol 22:1162–1169
11. Hartmann CA, Gross U, Stein H (1992) Cushing syndrome-associated pheochromocytoma and adrenal carcinoma. An immunohistological investigation. Pathol Res Pract 188:287–295
12. Heath D (1991) The human carotid body in health and disease. J Pathol 164:1–8
13. Hervonen A, Pickel VM, Joh TH, Reis DJ, Linnoila I, Kanerva L, Miller RJ (1980) Immunocytochemical demonstration of the catecholamine-synthesizing enzymes and neuropeptides in the catecholamine-storing cells of human fetal sympathetic nervous system. Adv Biochem Psychopharmacol 25:373–378
14. Hofmann WJ, Wockel W, Thetter O, Otto HF (1995) Melanotic paraganglioma of the posterior mediastinum. Virchows Arch 425:641–646
15. Kasperlik-Zaluska AA, Roslonowska E, Slowinska-Srzednicka J, Otto M, Cichocki A, Cwikla J, Slapa R, Eisenhofer G (2006) 1,111 patients with adrenal incidentalomas observed at a single endocrinological center: incidence of chromaffin tumors. Ann N Y Acad Sci 1073:38–46
16. Khan Q, Heath D (1990) Chronic carotid glomitis and the glomus pulmonale. J Clin Pathol 43:39–42
17. Kimura N, Watanabe T, Noshiro T, Shizawa S, Miura Y (2005) Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. Endocr Pathol 16:23–32
17a. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E et al. (2014) Pathological grading for predicting metastasis in phaeochromocytoma and paraganglioma. Endocr Related Cancer 21:405–414
18. Klöppel G (1981) Paraganglien. In: Doerr W, Seifert G (Hrsg) Spezielle pathologische Anatomie. Springer, Berlin, S 1049–1077
19. Koch CA, Mauro D, Walther MM, Linehan WM, Vortmeyer AO, Jaffe R, Pacak K, Chrousos GP, Zhuang Z, Lubensky IA (2002) Pheochromocytoma in von hippel-lindau disease: distinct histopathologic phenotype compared to pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. Endocr Pathol 13:17–27
20. Komminoth P, De Krjiger RR, Tischler AS (2002) Paraganglia and the adrenal medulla. In: LiVolsi VAASL (Hrsg) Endocrine Pathology. Churchill Livingstone, New York, S 149–169
21. Komminoth P, Perren A, van Nederveen F, De Krijger RR (2009) Familial endocrine tumours: phaeochromocytomas and extra-adrenal paragangliomas. Diagnostic Histopathology 15:61–68
22. Komminoth P, Roth J, Schröder S, Saremaslani P, Heitz PU (1995) Overlapping expression of immunohistochemical markers and synaptophysin mRNA in pheochromocytomas and adrenocortical carcinomas. Implications for the differential diagnosis of adrenal gland tumors. Lab Invest 72:424–431
23. Lack EE (2007) Tumors of the adrenal glands and extraadrenal paraganglia. American Registry of Pathology, Washington DC
24. Linnoila RI, Keiser HR, Steinberg SM, Lack EE (1990) Histopathology of benign versus malignant sympathoadrenal paragangliomas: clinicopathologic study of 120 cases including unusual histologic features. Hum Pathol 21:1168–1180
25. Lloyd RV, Sisson JC, Shapiro B, Verhofstad AA (1986) Immunohistochemical localization of epinephrine, norepinephrine, catecholamine-synthesizing enzymes, and chromogranin in neuroendocrine cells and tumors. Am J Pathol 125:45–54
26. Martinez-Madrigal F, Bosq J, Micheau C, Nivet P, Luboinski B (1991) Paragangliomas of the head and neck. Immunohistochemical analysis of 16 cases in comparison with neuro-endocrine carcinomas. Pathol Res Pract 187:814–823
27. Mitschke H, Schäfer HJ (1981) Nebennierenmark. Springer, Berlin
28. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, Schipper J, Klisch J, Altehoefer C, Zerres K, Januszewicz A, Eng C, Smith WM, Munk R, Manz T, Glaesker S, Apel TW, Treier M, Reineke M, Walz MK, Hoang-Vu C, Brauckhoff M, Klein-Franke A, Klose P, Schmidt H, Maier-Woelfle M, Peczkowska M, Szmigielski C (2002) Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med 346:1459–1466
29. Pearse AG, Polak JM, Rost FW, Fontaine J, Le Lievre C, Le Douarin N (1973) Demonstration of the neural crest origin of type I (APUD) cells in the avian carotid body, using a cytochemical marker system. Histochemie 34:191–203
30. Porzionato A, Macchi V, Parenti A, De Caro R (2009) Chronic carotid glomitis in heroin addiction. Histol Histopathol 24:707–715
31. Rudy FR, Bates RD, Cimorelli AJ, Hill GS, Engelman K (1980) Adrenal medullary hyperplasia: a clinicopathologic study of four cases. Hum Pathol 11:650–657

32. Schröder S, Padberg BC, Achilles E, Holl K, Dralle H, Klöppel G (1992) Immunocytochemistry in adrenocortical tumours: a clinicomorphological study of 72 neoplasms. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 420:65–70
32a. Stolte M, Rüschoff J, Klöppel G (Hrsg) (2013) Verdauungstrakt und Peritoneum Pathologie. Springer, Berlin
33. Thompson LD (2002) Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. Am J Surg Pathol 26:551–566
34. Tischler AS (1998) The adrenal medulla and extra-adrenal paraganglia. In: Kovacs K, Asa SL (Hrsg) Functional endocrine pathology. Blackwell Science Inc., Malden MA, S 550–595
35. Tischler AS, Kimura N, McNicol AM (2006) Pathology of pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma. Ann N Y Acad Sci 1073:557–570
36. Tischler AS, Semple J (1996) Adrenal Medullary Nodules in Beckwith-Wiedemann Syndrome Resemble Extra-Adrenal Paraganglia. Endocr Pathol 7:265–272
37. van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, Korpershoek E, Oldenburg RA, de Bruyn EM, Sleddens HF, Derkx P, Riviere J, Dannenberg H, Petri BJ, Komminoth P, Pacak K, Hop WC, Pollard PJ, Mannelli M, Bayley JP, Perren A, Niemann S, Verhofstad AA, de Bruine AP, Maher ER, Tissier F, Meatchi T, Badoual C, Bertherat J, Amar L, Alataki D, Van Marck E, Ferrau F, Francois J, de Herder WW, Peeters MP, van Linge A, Lenders JW, Gimenez-Roqueplo AP, de Krijger RR, Dinjens WN (2009) An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and phaeochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. Lancet Oncol 10:764–771
38. Viale G, Dell'Orto P, Moro E, Cozzaglio L, Coggi G (1985) Vasoactive intestinal polypeptide-, somatostatin-, and calcitonin-producing adrenal pheochromocytoma associated with the watery diarrhea (WDHA) syndrome. First case report with immunohistochemical findings. Cancer 55:1099–1106
39. Yoshida A, Hatanaka S, Ohi Y, Umekita Y, Yoshida H (1991) von Recklinghausen's disease associated with somatostatin-rich duodenal carcinoid (somatostatinoma), medullary thyroid carcinoma and diffuse adrenal medullary hyperplasia. Acta Pathol Jpn 41:847–856
40. Zhou M, Epstein JI, Young RH (2004) Paraganglioma of the urinary bladder: a lesion that may be misdiagnosed as urothelial carcinoma in transurethral resection specimens. Am J Surg Pathol 28:94–100

Kapitel 23

# Disseminiertes neuroendokrines Zellsystem

# 23

*A. Perren, G. Klöppel, Ph. U. Heitz, P. Komminoth*

## Inhalt


Definition ..... 790

Anatomie und Funktion ..... 790

Pathologie ..... 791

Hyperplasien ..... 791

- G-Zell-Hyperplasie ..... 791
- ECL-Zell-Hyperplasie ..... 792
- S- und EC-Zell-Hyerplasie ..... 792

Neoplasien ..... 793

- Thymus ..... 798
- Ösophagus ..... 799
- Magen ..... 799
- Duodenum ..... 802
- Jejunum, Ileum, Meckel-Divertikel ..... 803
- Appendix ..... 805
- Kolon und Rektum ..... 805
- Pankreas, Gallenwege, Leber ..... 805
- Urogenitaltrakt ..... 805
- Haut ..... 807
- Gemischte Karzinome ..... 807
- Becherzellkarzinoide ..... 807

Literatur ..... 808


K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_23, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Definition

Die im Körper einzeln auftretenden oder in kleinen Gruppen zusammenliegenden Zellen mit neuroendokrinen Eigenschaften bilden das *disseminierte (auch diffuse) neuroendokrine Zellsystem*. Die Zellen finden sich im Bereich der oberen und unteren Luftwege, des Magens und Darms, des Pankreas, der Gallenwege, des Urogenitaltraktes und der Haut. Letztlich gehören diesem System auch die Zellen der Adenohypophyse, die C-Zellen der Schilddrüse, die Zellen der Nebenschilddrüsen und des Nebennierenmarks sowie der Paraganglien an. Diese Zellpopulation ist weitgehend identisch mit den Systemen der „hellen Zellen" von Feyrter und der „APUD-Zellen" von Pearse [22, 30, 54, 78, 84]. Pearse hatte für alle Zellen mit APUD-Eigenschaften eine neuroektodermale Abkunft postuliert, was jedoch – zumindest für die gastroenteropankreatischen (GEP) NE-Zellen – nicht zutrifft. Diese gehen aus intestinalen Stammzellen hervor, wie die Arbeiten von Le Douarin and Andrew deutlich machten [3, 62]. Neuroektodermalen Ursprungs sind jedoch die Zellen der Paraganglien.

## Anatomie und Funktion

Tabelle 23.1 stellt die derzeit bekannten neuroendokrinen (NE) Zelltypen, ihre Peptidhormonprodukte und

**Tab. 23.1** Neuroendokrine Zelltypen in der Lunge und dem gastroenteropankreatischen System des Menschen: Lokalisation und Sekretionsprodukte

| Lunge | Magen | | Darm | | Pankreas | Sekretionsprodukte |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Fundus | Antrum | Dünndarm | Dickdarm | | |
| Pulmonale NE-Zellen | | | | | | Serotonin, Bombesin, Kalzitonin, Somatostatin |
| | – | – | – | – | A | Glukagon |
| | – | – | – | – | B | Insulin |
| | D | D | D | D | D | Somatostatin |
| | (PP) | (PP) | (PP) | (PP) | PP | Pankreatisches Polypeptid |
| | EC | EC | EC | EC | EC | Serotonin, Substanz P |
| | P/D1 | P/D1 | P/D1 | | | Ghrelin |
| | ECL | – | – | – | – | Histamin |
| | – | G | | – | – | Gastrin |
| | – | – | S | – | – | Sekretin |
| | – | – | I | – | – | Cholezystokinin-Pankreozymin (CCK) |
| | – | – | K | – | – | Gastrisch inhibierendes Peptid (GIP) |
| | | | M | | | Motilin |
| | – | – | N | – | – | Neurotensin |
| | – | – | L(EG) | L(EG) | – | Glyzentin |
| | | | Xe (Duodenum) | | | Xenin |

ihr Vorkommen in der Lunge und im gastroenteropankreatischen (GEP) System dar. Dabei wird deutlich, dass die meisten der Zelltypen im GEP-Bereich vorkommen und dort auch – in Totalität – die größte neuroendokrine Zellmasse des Körpers bilden [104] (s. auch Kap. Neuroendokrine Neoplasien im Bd. Verdauungstrakt und Peritoneum [109a]).

Die Zellen des disseminierten neuroendokrinen Zellsystems werden durch die Expression der neuroendokrinen Marker Synaptophysin, Chromogranin A und neuronspezifische Enolase (NSE) definiert. Synaptophysin (ebenso wie Synaptobrevin und SV2) ist ein Membranbestandteil kleiner zytoplasmatischer Vesikel („small vesicels", 40–80 nm), wie sie typischerweise in Synapsen vorkommen. Chromogranin A liegt in der Membran großer Vesikel („large dense core vesicles", 100–200 nm), die die Hormone enthalten, und NSE ist ein zytoplasmatisches Enzym. CD56/N-CAM, ein Adhäsionsmolekül, wird von den meisten neuroendokrinen Neopalien membranständig exprimiert; es ist jedoch kein spezifischer neuroendokriner Marker, da es auch in vielen, vor allem niedrig differenzierten nichtneuroendokrinen Neopalien angetroffen wird.

Die NE-Zellen bilden regulatorische (Neuro-)Peptide bzw. Peptidhormone, die in den membrangebundenen Hormongranula (s. o.) gespeichert werden und das ultrastrukturelle Bild der neuroendokrinen Zellen prägen (Abb. 23.1). Die Hormone werden durch Exozytose der Hormongranula in das Interstitium freigesetzt, von wo sie ihre Effektorzellen auf unterschiedliche Weise erreichen und ihre Wirkung entfalten [30, 54, 69]:

- beim klassischen endokrinen Weg (z. B. bei Insulin, Gastrin oder Sekretin) über eine Sekretion in die Blutbahn mit einem Effekt auf alle Körperzellen, die einen entsprechenden Rezeptor besitzen;
- beim parakrinen Weg (z. B. bei Somatostatin) in das Interstitium mit einer Bindung an die umliegenden Zellen, die den entsprechenden Rezeptor tragen. Im Falle von Somatostatin ist dies der Somatostatinrezeptor, von dem es fünf Typen gibt und deren wichtigster Vertreter der SSTR2A ist (s. Immunhistochemie).

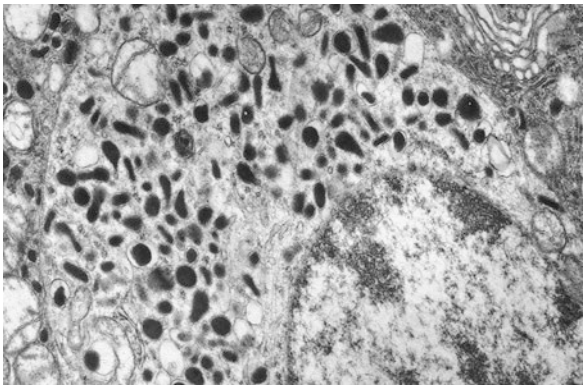


**Abb. 23.1** Ultrastruktur einer neuroendokrinen Tumorzelle. Der Ausschnitt zeigt neben dem Kern im Zytoplasma zahlreiche kommaförmige membrangebundene elektronendichte Granula, die typisch sind für EC-Zellen und Serotonin enthalten

## Pathologie

Die Pathologie der disseminierten neuroendokrinen Zellen beschränkt sich im Wesentlichen auf hyperplastische und neoplastische Veränderungen. Plastische oder hypoplastische Krankheitsbilder sind derzeit nicht bekannt. Selektive Entzündungsprozesse kommen vor, sind aber selten und überwiegend autoimmuner Natur, wie beispielsweise die lymphozytäre Insulitis im Pankreas des Typ-1-Diabetikers als Immunreaktion gegen β-Zellen oder die Hypophysitis gegen Zellen der Adenohypophyse (s. entsprechende Organkapitel).

Hyperplastische Veränderungen werden am häufigsten im oberen Gastrointestinaltrakt und in der Lunge angetroffen. Sie sind Ausdruck eines funktionell/adaptiven Vorgangs (wie die G-Zell-Hyperplasie im Antrum des anaziden Magens oder die Hyperplasie der somatotropen Zellen der Hypophyse bei Stimulation durch ektopes GHRF), können aber auch einen präneoplastischen Prozess darstellen (wie die ECL-Hyperplasie im Magenkorpus oder die G-Zell-Hyperplasie im Duodenum bei MEN 1).

## Hyperplasien

Die wichtigsten Hyperplasien sind im GEP-Bereich zu finden. Morphometrisch sind sie oft schwierig zu objektivieren, da die Ermittlung der Anzahl des jeweiligen neuroendokrinen Zelltyps eine komplexe Methodik verlangt [27, 54]. Außerdem ist bereits beim Gesunden die numerische Streubreite der Zellen groß [52].

### G-Zell-Hyperplasie

Bei chronischer atrophischer Korpusgastritis mit erhaltenem Antrum (CAG, autoimmune Gastritis, Typ-A-Gastritis) kommt es infolge fehlender Inhibition der Gastrinsekretion durch Salzsäure, die wegen der Atrophie der Parietalzellen im Korpusbereich nicht mehr ausreichend produziert wird, zu einer anhaltenden Stimulation und Proliferation der G-Zellen mit Hypergastrinämie und antraler G-Zell-Hyperplasie [27, 69]. Nach Billroth-II-Resektion tritt bei Zurücklassen eines Antrumrests, der nicht mehr von der Salzsäure erreicht

werden kann, ebenfalls eine Hypergastrinämie mit ausgeprägter G-Zell-Hyperplasie auf. Die Folge ist ein postanastomotisches Rezidivulkus [27, 69]. Nach Vagotomie ohne Antrektomie kann eine Aktivierung der G-Zellen beobachtet werden, da die Ansprechbarkeit der Parietalzellen für Gastrin herabgesetzt wird [27, 69]. Auch beim primären Hyperparathyreodismus und bei Akromegalie wurden erhöhte antrale G-Zellzahlen mitgeteilt [27, 54, 69]. Bei einzelnen Ulcus-duodeni-Patienten wurde eine „primäre" antrale G-Zell-Hyperplasie mit massiver Hypergastrinämie beschrieben [39, 52, 63]. Diese Befunde wurden jedoch in der Literatur der letzten Jahre nicht bestätigt, so dass die Existenz einer „primären" G-Zell-Hyperplasie fraglich ist. Möglicherweise war eine Helicobacter-pylori-bedingte Hypergastrinämie [119] oder in seltenen Fällen ein unentdeckt gebliebenes Mikrogastrinom im Duodenum die Ursache der Hypergastrinämie (s. duodenale Gastrinome).

## ECL-Zell-Hyperplasie

Bei CAG entwickelt sich zusätzlich zu der antralen G-Zell-Hyperplasie eine Hyperplasie der histaminbildenden ECL-(„enterochromaffin-like"-)Zellen in der atrophischen Korpusschleimhaut [46, 111]. Ihre Proliferation wird durch Gastrin stimuliert [13, 14, 15, 26, 27], wie aus Untersuchungen an Ratten hervorgeht, die nach monatelanger Behandlung mit Säureblockern eine Hypergastrinämie und ECL-Zell-Hyperplasie entwickelten [46]. Ähnliche Veränderungen wurden auch bei Patienten unter langzeitiger Behandlung mit Säureblockern beschrieben [58]. Aus der CAG-assoziierten ECL-Zell-Hyperplasie entstehen nach längerem Verlauf multiple kleine neuroendokrine Neoplasien (Karzinoide) [13, 14, 15, 27, 55] (s. auch Tab. 23.3). Der Übergang einer ECL-Zell-Hyperplasie in eine Neoplasie wurde von Solcia [101] in Form einer Sequenz beschrieben, die über eine lineare zu einer mikronodulären und adenomatoide Hyperplasie bis hin zur Dysplasie und Neoplasie führt [109a]. Die Definition der Dysplasie in diesem Prozess ist problematisch, da sie nicht durch zytologische, sondern nur durch architektonische Merkmale definiert werden kann. Immerhin soll jedoch das Progressionsrisiko zu NET bei Patienten mit ECL-Zell-Dysplasie etwa 15-mal höher liegen als bei Patienten mit alleiniger linearer und mikronodulärer ECL-Zell-Hyperplasie [118].

## S- und EC-Zell-Hyerplasie

Über NE-Zell-Hyperplasien des Darmtrakts ist wenig bekannt. Die bislang vorliegenden Studien haben eine Vermehrung der S- und EC-Zellen bei Zöliakie und eine hohe Zahl von EC-Zellen beim Colon irritabile festgestellt, die mit einer verminderten EC-Zellzahl bei Colitis ulcerosa kontrastiert. Keine Veränderungen fanden sich beim M. Hirschsprung [27, 54, 84].

**Tab. 23.2** Charakteristika von neuroendokrinen gut differenzierten (NET) und schlecht differenzierten (NEC) Neoplasien in der Gegenüberstellung

| | NET | NEC |
|---|---|---|
| Relative Häufigkeit per Lokalisation | 70–75 % im Magen, Duodenum, Dünndarm, Rektum, Pankreas | 90–95 % in der Lunge, im Ösophagus und selten im Kolon |
| Morphologie | Solide, trabekuläre, glanduläre und faszikuläre Muster | Große solide Formationen, meist mit Nekrosen |
| Zytologie | Runde Kerne, oft mit kleinen Nukleolen | Kleinzellig: chromatindichte Kerne ohne deutlichen Nukleolus<br>Großzellig: vesikuläre Kerne mit deutlichem Nukleolus |
| Immunhistologische Marker | Synaptophysin: immer positiv<br>Chromogranin A: fakultativ negativ | Synaptophysin: immer positiv<br>Chromogranin A: schwach bis negativ |
| Immunhistologischer Hormonnachweis | Häufig möglich | Selten möglich |
| Wachstum | Langsam | Schnell |
| Mitosen/Ki67 | Wenig/bis zu 20 % | Viel/über 20 % |
| Prognose | Günstig | Schlecht |
| Hormonelle Syndrome | Häufig (bei 30–40 %) | Sehr selten |
| Genetische Syndrome | Im Vorderdarmbereich:<br>MEN1, VHL, NF1, TSC | Keine |
| Genetik | MEN1,<br>DAXX/ATRX | TP53-Mutationen, RB-Mutationen |
| Umweltfaktoren | Keine | Rauchen |

**Tab. 23.3** Klinisch-pathologische Charakteristika der neuroendokrinen Magenneoplasien

| | Typ 1 | Typ 2 | Typ 3 | Typ 4 |
|---|---|---|---|---|
| Relative Häufigkeit | 70–80 % | 5–6 % | 14–25 % | 6–8 % |
| Alter/Geschlecht | 40–60 J./w >> m | 40–60 J./m = w | 40–80 J./m = w | 40–80 J./m > w |
| Makroskopie | Meist <1 cm multipel Korpus | Meist <1 cm multipel Korpus | Oft >2 cm solitär, Korpus/Antrum | >2 cm, solitär, oft exulzeriert, Korpus/Antrum |
| Histologie | Gut diff. meist G1 | Gut diff. meist G1 | Gut diff. meist G2 | schlecht diff. G3 |
| | ECL-Zellen | ECL-Zellen | ECL-Zelle | NE-Zellen |
| Vorläufererkrankungen | Chron. atroph. Korpusgastritis ECL-Zell-Hyperplasie | ECL-Zell-Hyperplasie bei MEN1 und ZES | Keine | Keine |
| Gastrin i.S. | (Sehr) hoch | (Sehr) hoch | Normal | Normal |
| Magen-pH | Anazid | Hyperazid | Normal | Normal |
| Metastasen | <8% | 10–30% | 25–75% | 80–100% |
| Tumorbedingte Todesfälle | Keine | <10% | 25–30% | 100% |

## Neoplasien

**Definition.** Es handelt sich um potentiell maligne epitheliale Neoplasien mit Expression der neuroendokrinen Marker Synaptophysin und meist auch Chromogranin A. Die neuroendokrinen Neoplasien bestehen aus zwei biologisch und morphologisch unterschiedlichen Tumorgruppen, die in unterschiedlicher Häufigkeit im Körper beobachtet werden (s. Klassifikation und Tab. 23.2).

**Klassifikation.** Die gut differenzierten neuroendokrinen Neoplasien (NEN) werden im GEP-Bereich nach der WHO-Klassifikation 2010 definitionsgemäß [16] als neuroendokrine Tumoren (NET) bezeichnet; in allen übrigen Organen als Karzinoide [73]. Schlecht differenzierte NEN werden dagegen als neuroendokrine Karzinome (NEC) klassifiziert und in einen klein- und großzelligen Subtyp unterteilt.

Im GEP-Bereich werden die NET zusätzlich nach ihrer durch Ki67/MIB1 ermittelten proliferativen Aktivität in NET G1 (Ki67 <2 %) und NET G2 (Ki67 3–20 %) differenziert. Die NEC sind immer Grad-3-NEN, da ihre proliferative Aktivität über 20 % liegt (zu weiteren Unterschieden zwischen NET und NEC s. Kapitel endokrines Pankreas).

Außerhalb des GEP-Bereichs ist der Terminus „Karzinoid“ für gut differenzierte NEN bislang beibehalten worden, wobei in der Lunge und den oberen Luftwegen noch das „atypische Karzinoid“ hinzukommt. Ein Ki67-basiertes Grading wird hier nicht systematisch angewandt. Bei den schlecht differenzierten NEN (NEC), wird in allen Organen vom klein- oder großzelligen neuroendokrinen Karzinom gesprochen. Ausgenommen von dieser Terminologie sind die medullären Schilddrüsenkarzinome, die Olfaktoriusneuroblastome, die Paragangliome/Phäochromozytome, die Neuroblastome und die Merkel-Zell-Karzinome.

Für die gemischten neuroendokrinen/nichtneuroendokrinen Karzinome wird der Begriff „mixed adenoneuroendocrine carcinoma“ (MANEC) bei den GEP-NEN gebraucht. Definiert ist er dadurch, dass mindestens eine Komponente mehr als 30 % der Neoplasie ausmachen soll (s. Abschnitt „Gemischte Karzinome“).

**Epidemiologie.** In den USA wurde eine Inzidenz aller NET/Karzinoide von 6/100.000 Patienten pro Jahr beschrieben [61], wobei die Streubreite zwischen 2,5 und 6/100.000 liegt. Die globale Inzidenz der NET/Karzinoide ist nicht bekannt. Im Bereich des Gastrointestinaltrakts werden klinisch nicht relevante NET in 0,1–0,3 % aller Obduktionsfälle gefunden. Der NET tritt überwiegend im höheren Lebensalter und in gleicher Häufigkeit bei Männern und Frauen auf. Eine Ausnahme macht der NET der Appendix, der häufiger bei Frauen als bei Männern vorkommt, seinen Altersgipfel bei 40 Jahren hat, aber auch bei Kindern (10–14 Jahre) auftritt [54, 84].

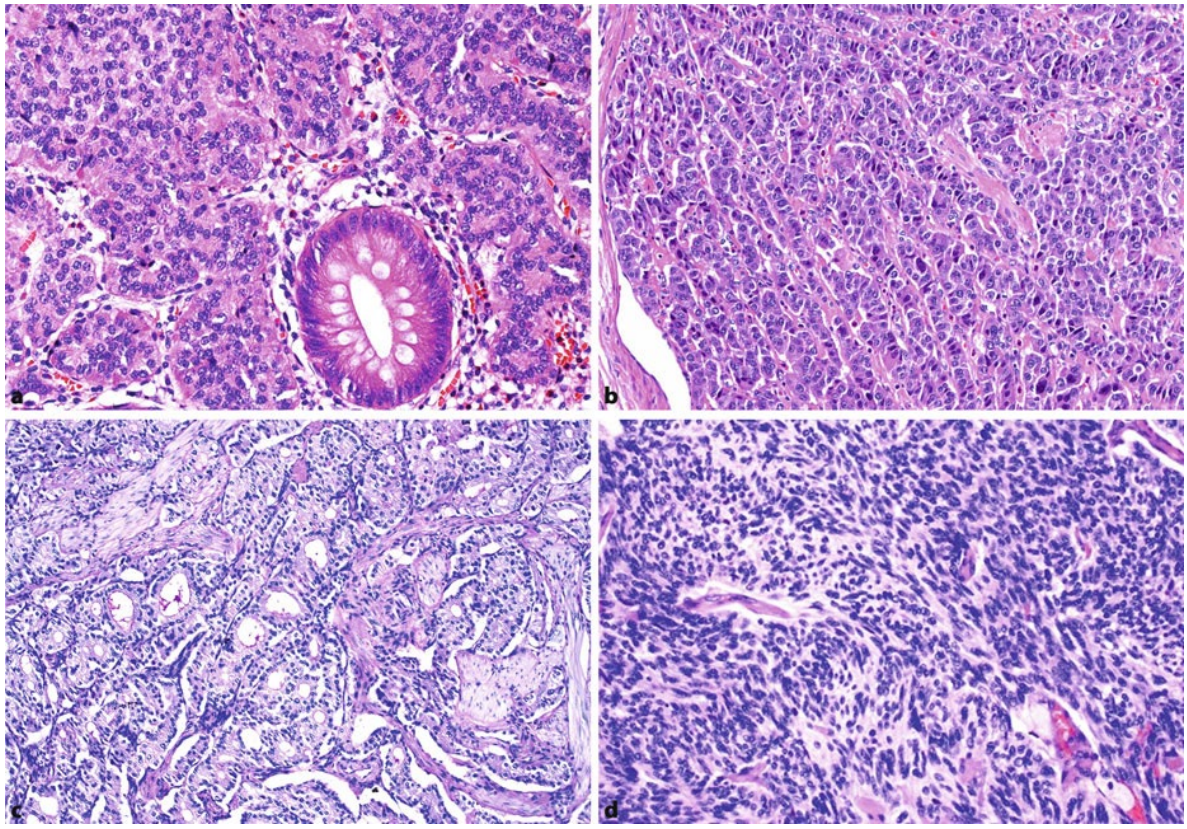


**Abb. 23.2a–d** Histologische Muster in Karzinoiden/NET nach Soga. **a** Solid-lobuläres Muster bei Appendix NET (Soga A). **b** Trabekuläres Muster bei Pankreas NET (Soga B). **c** Tubulär-pseudoglanduläres Muster bei duodenalem NET (Soga C). **d** Faszikulär-spindelzelliges Muster bei pulmonalem Karzinoid (Soga D)

**Lokalisation und Häufigkeit.** Gut differenzierte NEN (NET, Karzinoide) werden überall dort angetroffen, wo neuroendokrine Zellen vorkommen. Schlecht differenzierte NEN (NEC) können sich überall aus Progenitorzellen entwickeln.

Die meisten NET (Karzinoide) finden sich im Gastrointestinaltrakt und im Pankreas (~70 %), gefolgt vom unteren Respirationstrakt (~30 %) (s. Tab. 23.2). Im Abdominalbereich treten sie in abnehmender Häufigkeit in der Appendix (30–45 %), dem (Jejunum)-Ileum (28–38 %), Rektum (15–17 %), Duodenum (5 %), Magen (4 %) und Kolon (2 %) auf [2, 66]. Der Rest von etwa 2 % verteilt sich auf Ovarien, Gallengangsystem, und Ösophagus [42, 84]. Neuen Arbeiten zufolge sind die NET im Magen und im Rektum (10–40 %) als Folge der generellen Zunahme endoskopischer Untersuchungen die häufigsten GEP-NET [55, 61].

Die meisten NEC finden sich in der Lunge aufgrund ihrer Assoziation mit dem Rauchen, gefolgt vom Intestinaltrakt, der Kopf-Hals-Region und der Harnblase (s. Tab. 23.2).

**Ätiologie und Pathogenese.** Keimbahnmutationen sind die Ursache der familiären/hereditären NET, z. B. bei MEN 1 [97, 102]. Für die Ätiologie der sporadischen NET ist das gehäufte Auftreten im Magenkorpus bei CAG als Ausdruck eines gestörten hormonellen Regelkreises von Interesse [14, 15, 101]. Exogene Risikofaktoren, wie Rauchen, spielen keine Rolle bei den NET, könnten jedoch bei den NEC von Bedeutung sein. NEC sind, im Gegensatz zu NET, durch TP53- und RB-Mutationen charakterisiert (s. Tab. 23.2; s. auch Kapitel endokrines Pankreas).

NET, die im Bereich der Schleimhäute entstehen, zeigen zumeist die für die jeweilige Lokalisation orthotopen Zelltypen (z. B. EC-Zell-NET im Ileum und der Appendix; G-Zell-NET im Duodenum). Einige NET zeigen immunhistochemisch die Expression mehrerer Hormone, wobei jedoch meist eines davon dominiert. Eigenartigerweise werden die Hormone bestimmter neuroendokriner Zelltypen, wie der S-, I-, K- oder M-Zellen, nicht oder nur extrem selten in Tumoren exprimiert.

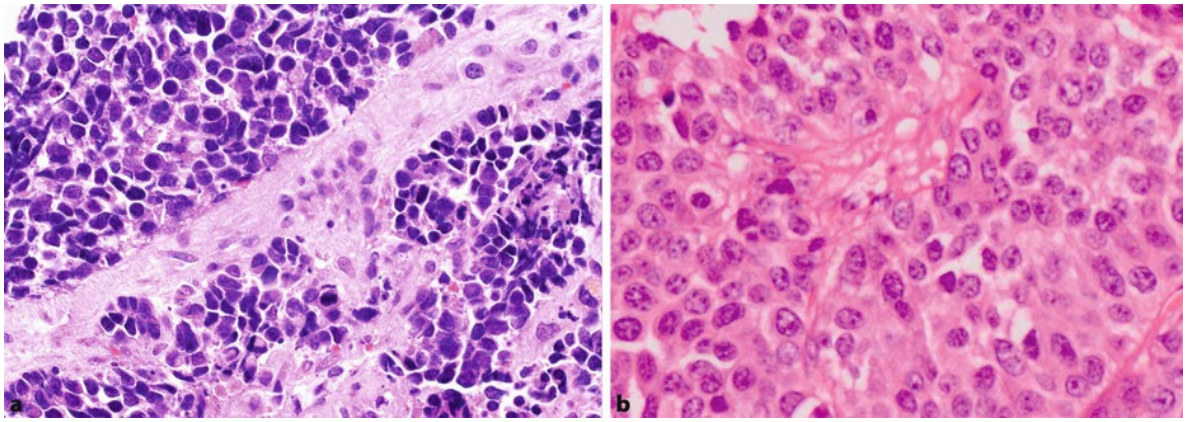



**Abb. 23.3a,b** Niedrig differenzierte NEN (NEC). **a** Kleinzelliger Typ mit chromatindichten Kernen ohne Nukleolus. **b** Großzelliger Typ mit deutlichem Nukleolus in einem gering chromatindichten Kern mit deutlicher Kernmembran

Eine embryologisch orientierte Klassifizierung teilt die NET/Karzinoide in Vorderdarm- („forgut"-), Mitteldarm- („midgut"-) und Enddarm- („hindgut"-) Tumoren ein [128]. Folgt man dieser Unterteilung, so findet man, dass die Vorderdarm-NET im Zusammenhang mit einer MEN 1 vorkommen und auch im sporadischen Kontext Menin-Mutationen aufweisen, während dies für die Mitteldarm- und Enddarm-NET kaum zutrifft.

**Morphologie.** *Makroskopisch* präsentieren sich die meisten NET/Karzinoide als submuköse Schleimhauttumoren (Ausnahme: Thymus, Nieren, Ovarien, Hoden, Haut) [54]. Solange die submukösen NET noch nicht in die M. propria eingedrungen sind, lassen sie sich über ihrer Unterlage verschieben. Fortgeschrittene NET infiltrieren die muskulären Wandschichten. Eine Schleimhautulzeration tritt meist erst relativ spät ein. Generell sind die Tumoren von fester Konsistenz und grauweißer Farbe. EC-Zell-NET des Ileums und der Appendix sind typischerweise gelbgrau [51].

In guter Korrelation zur Größe und Infiltrationstiefe kommt es zur lymphangischen Invasion sowie zu regionalen Lymphknotenmetastasen, jedoch gibt es Ausnahmen von dieser Regel, z. B. bei duodenalen Gastrinomen. Hämatogene Metastasen im Bereich der venösen Abflussgebiete entwickeln sich in der Regel erst nach Durchlaufen der lymphogenen Schaltstationen.

*Mikroskopisch* können die NET/Karzinoide nach Soga [100] in folgende Typen unterteilt werden (s. Tab. 23.2):

- Typ A: lobulär-solid (z. B. Ileum-, Appendix-NET) (Abb. 23.2a),
- Typ B: trabekulär (z. B. Magen, Rektum- oder Pankreas-NET) (Abb. 23.2b),

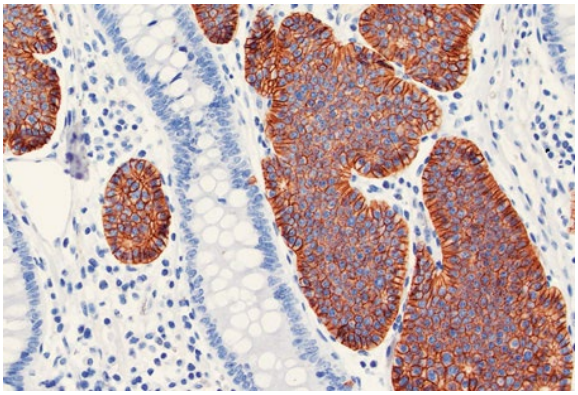


**Abb. 23.4** NET des Ileums mit membranständiger immunhistochemischer Expression des SSTR2

- Typ C: tubulär bis pseudoglandulär (z. B. Pankreas-NET) (Abb. 23.2c),
- Typ D: niedrig differenziert trabekulär, medullär oder faszikulär-spindelzellig (z. B. pulmonale Karzinoide) (Abb. 23.2d) und
- Typ E mit gemischtem Muster.

Die niedrig differenzierten NEN, die NEC, kommen weitaus am häufigsten in der Lunge in Form klein- oder großzelliger NEC vor [12, 54, 84]. Zytologisch wird das Bild bei den kleinzelligen NEC durch die recht uniformen chromatindichten Zellkerne, die keinen deutlichen Nukleolus erkennen lassen, bestimmt (Abb. 23.3a). Bei den großzelligen NEC sind die Kerne meist variabler, nicht so chromatindicht und zeigen einen deutlichen Nukleolus. (Abb. 23.3b; s. Tab. 23.2).

Immunhistochemisch können NEN in Abhängigkeit von der jeweiligen Lokalisation (s. dort) Serotonin, Substanz P, (Entero-)Glukagon (Glyzentin), Somatostatin, Enkephalin, β-Endorphin, pankreatisches Polypeptid,

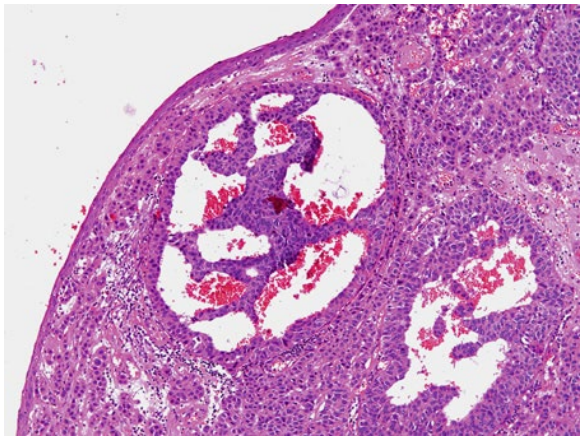


**Abb. 23.5** Atypisches Karzinoid des Larynx. Unter intaktem Larynxepithel trabekuläre, teilweise zystisch degenerativ veränderte neuroendokrine Zellformationen

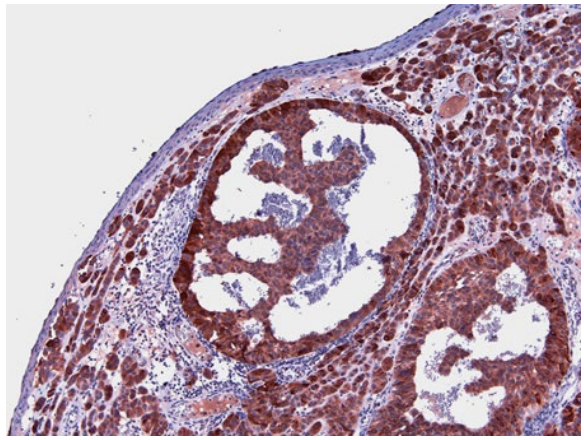


**Abb. 23.6** Atypisches Karzinoid des Larynx mit immunhistochemischer Positivität für Kalzitonin

Kalzitonin oder Gastrin nachgewiesen werden [30, 54, 84]. Außerdem findet sich bei über 90 % der GEP-NET (ausgenommen Insulinome) eine Expression des Somatostatinrezeptors SSTR2A, die mit einer Positivität im Octreotid-Scan oder im DOTATOC-PET korreliert (Abb. 23.4). Eine Positivität für TP53 ist selten. Die Transkriptionsfaktoren CDX2, Islet-1 und TTF1 werden differentiell exprimiert. CDX2 ist positiv in den meisten intestinalen NET (nur fakultativ in Magen- und meist negativ in Rektum-NET); Islet-1 ist positiv in pankreatischen [96], duodenalen und rektalen NET; TTF1 ist in der Regel negativ in GEP-NET und fakultativ positiv (50–60 %) in pulmonalen NET.

NEC exprimieren selten Hormone und Somatostatinrezeptoren (s. Tab. 23.2). CDX2 kann gelegentlich in intestinalen NEC, insbesondere vom großzelligen Typ, positiv sein. Islet-1 ist negativ in pankreatischen NEC und fakultativ positiv in intestinalen NEC sowie immer positiv in pulmonalen NEC, medullären Schilddrüsenkarzinomen und Merkel-Zell-Karzinomen sowie Phäochromozytomen und Paragangliomen [1]. Eine Positivität für TP53 ist häufig.

Ultrastrukturell enthalten die Tumorzellen membranbegrenzte elektronendichte Sekretgranula, die in Abhängigkeit von der Differenzierung Rückschlüsse auf den zugrunde liegenden Zelltyp gestatten (s. Abb. 23.1) [21, 54, 84].

**Lokalisation, Malignität, Syndrome.** Die Metastasenfrequenz und damit prognostische Einschätzung der NET zum Zeitpunkt ihrer Diagnose ist abhängig von Lokalisation (Organ), Gradierung, Stadium (TNM einschließlich Angioinvasion) und endokriner Funktion (zu den jeweiligen TNM-Klassifikationen siehe Pathologie-Bände Verdauungstrakt und Peritoneum [109a] sowie Kopf-Hals-Region, Weichgewebstumoren, Haut) [23a, 12].

- *Oberer Respirationstrakt:* Im oberen Respirationstrakt (Nasopharynx) [51] und seiner Nachbarschaft (Mittelohr [9], Speicheldrüsen [50], Orbita [88]) sind gut differenzierte NEN (Karzinoide bzw. NET) selten. Etwas häufiger ist der Larynx betroffen, wo meist verstärkt proliferierende NET („atypische Karzinoide“) mit Kalzitoninproduktion (ohne Amyloidbildung) auftreten [37, 99, 123, 130] (Abb. 23.5, Abb. 23.6). Eine Besonderheit stellen die Olfaktoriusneuroblastome dar, die wie die o. g. NEN im Bd. zur Pathologie der Kopf- und Halsregion näher besprochen werden [23a]. NEC kommen vor allem im Larynx, der Parotis und der Mundhöhle vor.
- *Unterer Respirationstrakt:* NEN im Bereich der Bronchien umfassen ein Spektrum unterschiedlich differenzierter Neoplasien, das vom hochdifferenzierten typischen Karzinoid („NET“) bis zum kleinzelligen oder großzelligen NEC reicht [12, 22, 84, 117, 121]. Im Folgenden werden nur die typischen Karzinoide und die atypischen Karzinoide kurz behandelt. Sie machen etwa 30 % aller NET des Körpers und 2–3 % aller pulmonalen Neoplasien aus. Das Verhältnis von typischen zu atypischen Karzinoiden beträgt etwa 8:1.

**Epidemiologie.** Männer und Frauen, die meisten etwa 50–60 Jahre alt (jedoch auch Vorkommen im Kindesalter), sind etwa gleichhäufig betroffen.

**Morphologie.** *Makroskopisch:* Die typischen Karzinoide liegen überwiegend (75–85 %) zentral und rechtsseitig, wo sie sich entweder vollständig intrabronchial oder intra- und extrabronchial entwickeln und das Bronchiallumen einengen [21, 54, 84, 95] (Abb. 23.7). Die prästenotischen Bronchien sind dilatiert und das zugehörige Lungengewebe ist atelektatisch. Der Tumordurchmesser schwankt zwischen 2 und 5 cm. Die aty-

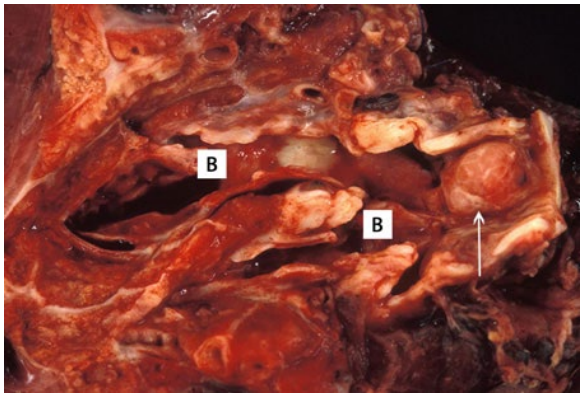



**Abb. 23.7** Typisches Karzinoid mit intrabronchialer Ausdehnung (*Pfeil*) in einem Stammbronchus. Lumenstenose und prästenotische Dilatation der Bronchien (*B*)

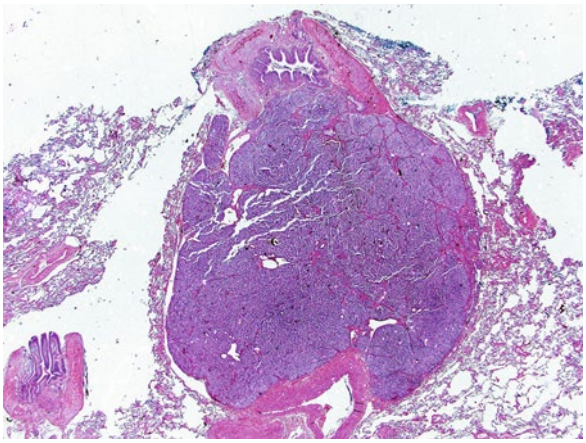


**Abb. 23.8** Kleines typisches Karzinoid der Lunge mit soliden Tumorformationen

pischen Karzinoide kommen etwa gleich häufig zentral und peripher vor [117]. Ihre durchschnittliche Größe liegt bei 2–3 cm.

*Mikroskopisch* zeigen die Karzinoide solide, trabekuläre, adenoide oder spindelzellartige Muster (s. Abb. 23.2d) und können gelegentlich Melaninpigment enthalten. Bei den typischen Karzinoiden sind die zelluläre Atypie (Abb. 23.8) und Mitosezahl gering (definitionsgemäß <2/10HPF). Die proliferative Aktivität, gemessen an der Expression von Ki67/MIB1, liegt unter 5 %. Dementsprechend könnten Karzinoide mit einem Ki67-Index <5 % als pulmonale NET G1 klassifiziert werden [133]. Bei den atypischen Karzinoiden sind definitionsgemäß die Mitosen zahlreicher (3–10/10HPF) und/oder Nekrosen vorhanden [22]. Weiterhin ist meist der zelluläre Atypiegrad größer (Abb. 23.9) und eine spindelzellige Komponente häufiger [84]. Der Ki67-Index liegt generell zwischen 5 und 20 %, so dass diese Tumoren, in Analogie zu den GEP-NET, als pulmonale NET G2 bezeichnet werden könnten. Die klein- und großzelligen NEC mit ihren Proliferationswerten über 20 % entsprechen G3-Tumoren.

*Immunhistochemisch* exprimieren die Karzinoide meistens Bombesin und/oder Serotonin, gelegentlich Kalzitonin und selten ACTH. S100-positive Zellen finden sich häufig in typischen, nur selten dagegen in atypischen Karzinoiden. Dies gilt auch für CEA.

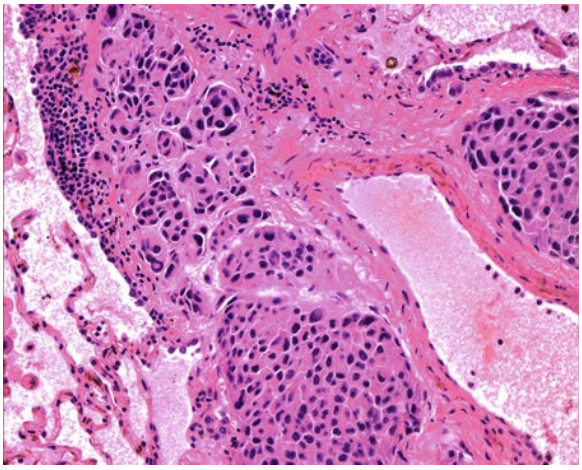


**Abb. 23.9** Infiltrierend wachsendes atypisches pulmonales Karzinoid mit deutlicher zellulärer Atypie

**Prognose und Klinik.** Als Leitlinien für die Prognose sind folgende Punkte von Bedeutung: Bei den typischen Karzinoiden liegt die Metastasenrate um 5 %, bei den atypischen Karzinoiden um 66 %, wobei neben regionalen hilären und paratrachealen Lymphknotenmetastasen auch hämatogene Metastasierungen (Leber, Knochen, Haut) vorkommen oder im Verlauf auftreten. Der Nachweis von LK-Metastasen sowie die Tumorgröße korrelieren gut mit der 5-Jahres-Überlebenszeit (für N0 89–95 %, für N1 37 %; für <2 cm 97 %, für >2 cm 49 %) [22].

Klinisch handelt es sich um einen Zufallsbefund (meist bei peripherer Lage) oder es stehen rezidivierender, teilweise blutiger Husten und Bronchopneumonie infolge der zentralen tumorösen Bronchusobstruktion im Vordergrund. An endokrinologischen Syndromen (2–3 % der Fälle), die sich häufig erst nach Metastasierung manifestieren, werden vor allem das Cushing-Syndrom, aber auch das klassische Karzinoidsyndrom und das atypische bronchiale Karzinoidsyndrom (anhaltender Flush, Diarrhoe, Hypotonie, faziales Ödem, Tränenfluss) beobachtet [21, 84]. Beim klassischen Karzinoidsyndrom kann es, bedingt durch den Sitz der Tumoren in der Lunge, zur linksseitigen Endokardfibrose mit Klappenveränderungen infolge der Serotoninsekretion

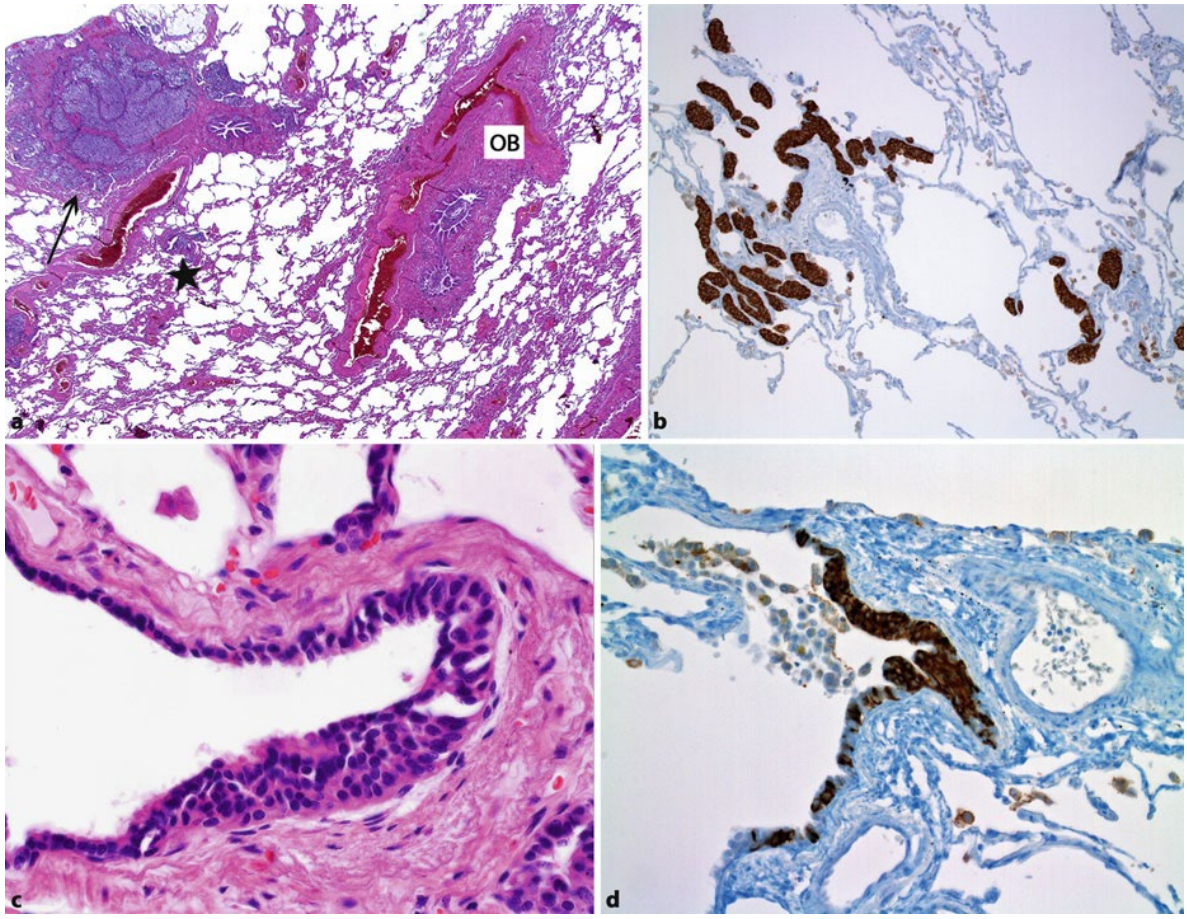



**Abb. 23.10a–d** Diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Zellhyperplasie (DIPNECH). **a** Mikrokarzinoid („Tumorlet", *Pfeil*), kleiner Bronchus mit NE-Zell-Hyperplasie (*Asterix*) und obliterative bronchioläre Fibrose (*OB*) (PAS). **b** Tumorlets immunpositiv für Synaptophysin. **c,d** NE-Zell-Hyperplasie im Bronchialepithel immunpositiv für Serotonin

kommen. Bronchialkarzinoide können als Teilbild eines MEN-1-Syndroms auftreten [74].

Therapeutisch wird bei Beschränkung des Tumors auf die Lunge eine lokale Resektion, Lobektomie oder Pneumektomie durchgeführt.

Differenzialdiagnostisch müssen vor allem Paragangliome, adenoidzystische und mukoepidermoide Karzinome abgegrenzt werden.



**Diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Zellhyperplasie (DIPNECH).** Das seltene Syndrom mit dem beschreibenden Namen DIPNECH tritt ganz überwiegend bei Frauen (Nichtraucherinnen) im Alter zwischen 36 und 76 (Mittel 58) Jahren auf. Bilateral finden sich multizentrisch kleine (<0,5 cm) neuroendokrine Tumoren („Tumorlets") im Bereich der kleinen Bronchien in Kombination mit einer linearen bis nodulären NE-Zellhyperplasie im Bronchialepithel (immunpositiv für Serotonin, gelegentlich Kalzitonin und zum Teil ACTH) (Abb. 23.10). In etwa 50 % liegen zusätzlich ein dominierender Tumor (>0,5–2 cm) vom Typ eines Karzinoids und eine obliterative bronchioläre Fibrose vor. Klinisch werden die Patienten durch Husten und Dyspnoe auffällig. Meistens bleibt die Erkrankung stabil, gelegentlich aber kommt es zum respiratorischen Versagen oder zur Metastasierung [43, 72].

## Thymus

Karzinoide/NET des Thymus kommen häufiger bei Männern als bei Frauen (3:1) vor, meistens zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, wobei die Altersspanne erheblich ist und bis in das Kindesalter (15 Jahre) reicht. Die Tumoren sind zumeist groß (8–12 cm), gut begrenzt und liegen im vorderen Mediastinum [125]. Bei der Mehrzahl dieser Karzinoide/NET handelt es sich um „atypische Karzinoide" (NET G2, 5–20 %) mit trabekulär bis solidem Muster [116, 125] (Abb. 23.11). Darü-

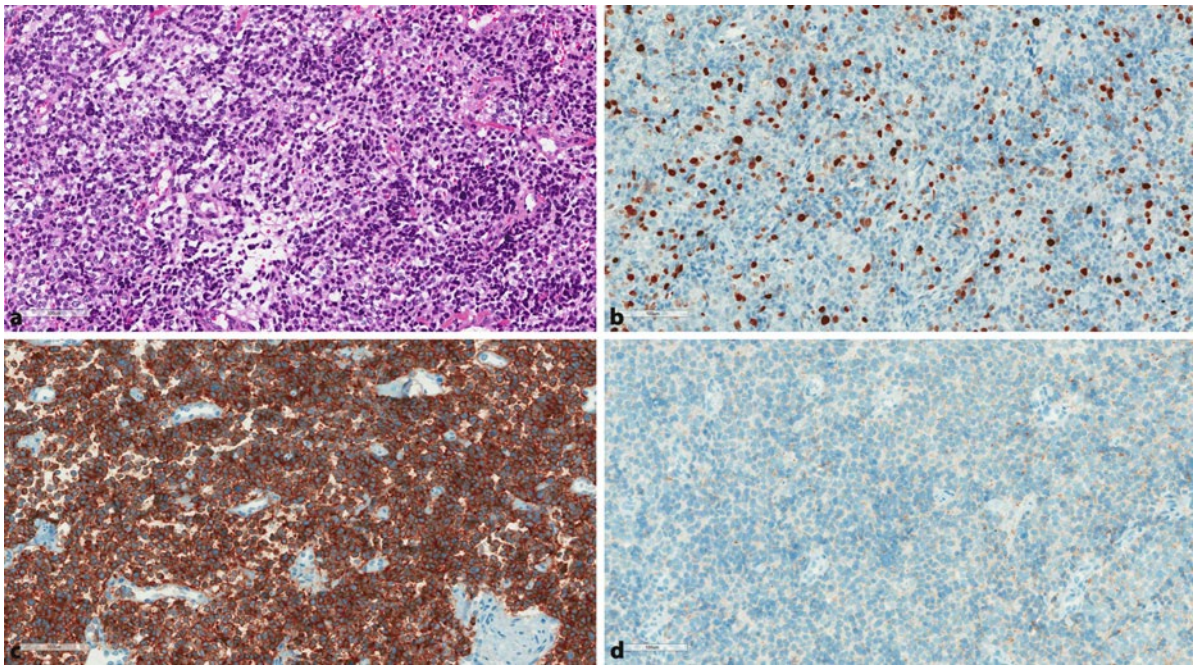



**Abb. 23.11a–d** Atypisches Karzinoid des Thymus. **a** Überwiegend solides Wachstumsmuster, kleine Zellkerne mit deutlichem Zytoplasmasaum. **b** Proliferationsfraktion von 15% in einer Ki-67-Färbung (MIB1). **c** Starke Positivität für Synaptophysin. **d** Schwache Positivität für Chromogranin A

ber hinaus finden sich auch NEC G3, insbesondere vom kleinzelligen Typ [93]. Eine spindelzellige-sarkomatoide [40, 77] oder melanozytische Differenzierung [57] sowie ein „muzinöses" Stroma [112] können ebenfalls vorkommen. Gefäßeinbrüche sind häufig, und etwa 50 % der Tumoren wachsen lokal invasiv. So kommt es, dass trotz radikaler Tumorentfernung in 30–40 % mit Rezidiven und lymphogener sowie hämatogener Metastasierung (Leber, Lunge, Pleura, Knochen) zu rechnen ist. Klinisch werden über ein Drittel der Tumoren zufällig entdeckt. 20–30 % der Fälle werden von einem Cushing-Syndrom mit immunhistochemisch nachweisbarer ACTH-Produktion begleitet [57, 129]. Immunhistochemisch findet sich gelegentlich auch Somatostatin und sehr selten Serotonin. Ein Auftreten im Zusammenhang mit einer MEN 1 ist bekannt [74, 92, 97, 114] (s. Kapitel pluriglanduläre endokrine Erkrankungen).

## Ösophagus

Bei den extrem seltenen NEN des Ösophagus handelt es sich vor allem um niedrig differenzierte NEN vom Typ eines kleinzelligen oder großzelligen NEC [54, 55], gelegentlich mit zusätzlicher squamöser und glandulärer Differenzierung [109a]. Hauptlokalisation ist das untere Ösophagusdrittel. 80 % haben zum Zeitpunkt der Entdeckung lymphogen und hämatogen metastasiert. Eine endokrinologische Symptomatik wurde bislang nicht beobachtet. Prognostisch wesentlich günstiger sind die gut differenzierten NEN, die ebenfalls im unteren Drittel des Ösophagus liegen, aber Raritäten darstellen.

## Magen

Die gastralen NEN können, unabhängig von ihrer Klassifikation nach WHO 2010, in vier Typen unterteilt werden [109a]. Die klinisch-pathologischen Charakteristika dieser 4 Typen sind in Tab. 23.3 zusammengestellt [53, 89, 103, 126].

– *Typ 1:* Die multipel auftretenden Typ-1-NET sind per definitionem mit einer chronischen atrophischen Gastritis (CAG), die häufig von einer perniziösen Anämie begleitet wird [103, 127], assoziiert. Tumoren dieses Typs entwickeln sich auf dem Boden einer ECL-Zell-Hyperplasie (s. Tab. 23.3) und vor dem pathogenetischen Hintergrund einer Achlorhydrie-Hypergastrinämie-Sequenz (s. Abschnitt Hyperplasie). Sie präsentieren sich als breitbasige Schleimhautpolypen, die gewöhnlich kleiner als 1 cm sind („Mikrokarzinoidose" [54, 87]). LK-Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose wurden in maximal 8 % der Fälle gefunden und scheinen vorallem bei Tumoren

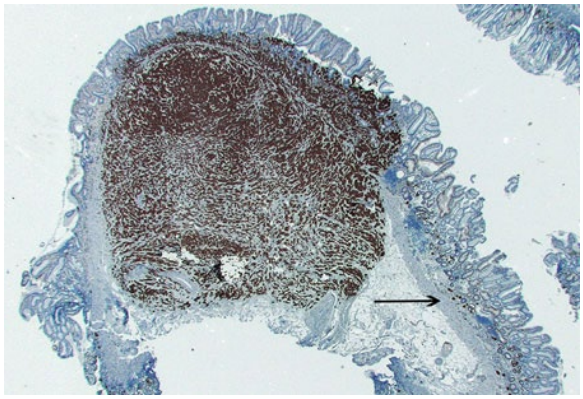


**Abb. 23.12** Typ-1-NET des Magens, dargestellt durch eine Immunfärbung für Synaptophysin: Mukosektomiepräparat aus der Korpusschleimhhaut mit vollständiger Abtragung des Tumors Die Korpusschleimhaut ist atrophisch und in Nachbarschaft des Tumors sieht man eine mikronoduläre NE-Zell-Hyperplasie (*Pfeil*)

vorzukommen, die größer als 2 cm sind und die Muscularis propria infiltrieren [86, 89]. Mikroskopisch zeigen sie ein trabekulär-solides Muster und sind meistens auf die Mukosa und Submukosa beschränkt, nicht angioinvasiv und nur gering proliferativ (G1, <2 % Ki67). Immunhistochemisch sind sie positiv für Synaptophysin (Abb. 23.12) und Chromogranin A; zum spezifischen Nachweis der ECL-Zellen dient der Marker VMAT2 (vesikulärer Monoamintransporter 2) [35, 46, 112]. Die Prognose ist bei endoskopischer Entfernung der T1-Tumoren günstig. Eine operative Entfernung ist lediglich bei Tumoren in der Größenordnung von über 1 cm und dem Vorliegen von Infiltration der Muscularis propria zu erwägen [31]. Eine Tumorregression wurde nach Antrektomie und Gabe von Somatostatinanaloga beobachtet [44, 49].

- *Typ 2:* Die multipel auftretenden Typ-2-NET sind per definitionem mit einem Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES) bei duodenalen Gastrinomen im Rahmen einer MEN 1 assoziiert (s. Tab. 23.3) [74, 75, 89, 102]. ZES-Patienten mit sporadischem Gastrinom scheinen keine Typ-2-NET zu entwickeln. Möglicherweise ist hierfür die unterschiedliche Dauer der Hypergastrinämie (bei MEN1/ZES-Patienten länger als bei sporadischen ZES-Patienten) [26] oder aber die auch in ECL-Zellen vorhandene MEN-1-Mutation verantwortlich. Endoskopisch präsentieren sie sich als polypöse, breitbasige kleine bis mittelgroße (>1 cm) submuköse Tumoren im Magenkorpus und -fundus. LK-Metasen werden in der Regel ab einer Tumorgröße von 2 cm beobachtet, was bei 10–30 % der Patienten der Fall ist [89, 104]. Mikroskopisch sind sie gut differenziert, trabekulär gestaltet und immer mit einer ECL-Zell-Hyperplasie, nicht aber mit einer CAG verbunden. Die Korpusmukosa zeigt stattdessen im Rahmen des ZES eine Parietalzellhyperplasie. Die Prognose ist gut. Eine chirurgische Resektion sollte nur bei Tumoren über 1–2 cm durchgeführt werden.
- *Typ 3:* Als „sporadischer NET" ist er mit keiner weiteren Erkrankung, insbesondere keiner CAG, assoziiert (s. Tab. 23.3) [46, 112]. Die polypoiden solitären Tumoren können überall im Magen auftreten und werden von keiner ECL-Hyperplasie begleitet. Etwa 25 % der Tumoren sind zum Zeitpunkt der Diagnose größer als 2 cm. Dementsprechend finden sich regionale LK-Metastasen und Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose in über 25 % bzw. 8 % der Patienten [46, 112]. Eine endoskopische Abtragung (Abb. 23.13a) ist nur selten möglich, da oft die M. propria bereist infiltriert wird. Mikroskopisch zeigen sie solide und trabekuläre Muster (Abb. 23.13b), eine gesteigerte Proliferation (G2, ~10 %) (Abb. 23.13c) und meist eine Angioinvasion (Abb. 23.13d). Immunhistochemisch bestehen sie aus ECL-Zellen und sind Synaptophysin- und Chromogranin-A-positiv. Klinisch haben die meisten Patienten uncharakteristische epigastrische Beschwerden und nur bei 7 % der Patienten (alle mit Lebermetastasen) tritt ein „atypisches" Karzinoidsyndrom mit Flush und Asthmaattacken, bedingt durch Histaminausschüttung, auf [2, 91]. Ein Cushing-Syndrom als Folge einer ektopen ACTH-Produktion der Tumorzellen ist eine Rarität [30, 54, 84], gleichfalls ein ZES als Folge von gastrinpositiven Tumoren im Antrumbereich [53, 59, 94, 103]. Als prognostisch ungünstig sind vor allem die Tumoren mit einem Durchmesser von mehr als 2 cm und/oder einem hormonellen Syndrom anzusehen, da bereits mit Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose gerechnet werden muss. Bei Tumoren größer als 2 cm, Angioinvasion und einer gesteigerten Proliferation (G2) ist eine Resektion notwendig. Tumoren mit einem Durchmesser unter 2 cm sollten reseziert werden, wenn eine vollständige endoskopische Abtragung nicht möglich ist oder mikroskopisch eine Angioinvasion oder eine Proliferation über 5 % vorliegt.
- *Typ 4:* Diese sporadischen schlecht differenzierten NEN (NEC G3) sind selten [24, 53, 67]. Die Tumoren sind bei Diagnose meist von erheblicher Größe (5–7 cm) und haben in über 90 % bereits metastasiert (s. Tab. 23.3) [86, 89]. Mikroskopisch sind es oft großzellige NEC (zum Teil mit Adenokarzinomkomponente) mit zahlreichen Mitosen und einer Angioinvasion. Immunhistochemisch sind die Tumorzellen positiv für neuroendokrine Marker, üblicherweise jedoch nicht für Hormone. Die Prognose ist ungünstig; die Behandlung erfolgt wie bei den NEC G3 anderer Lokalisationen [31].

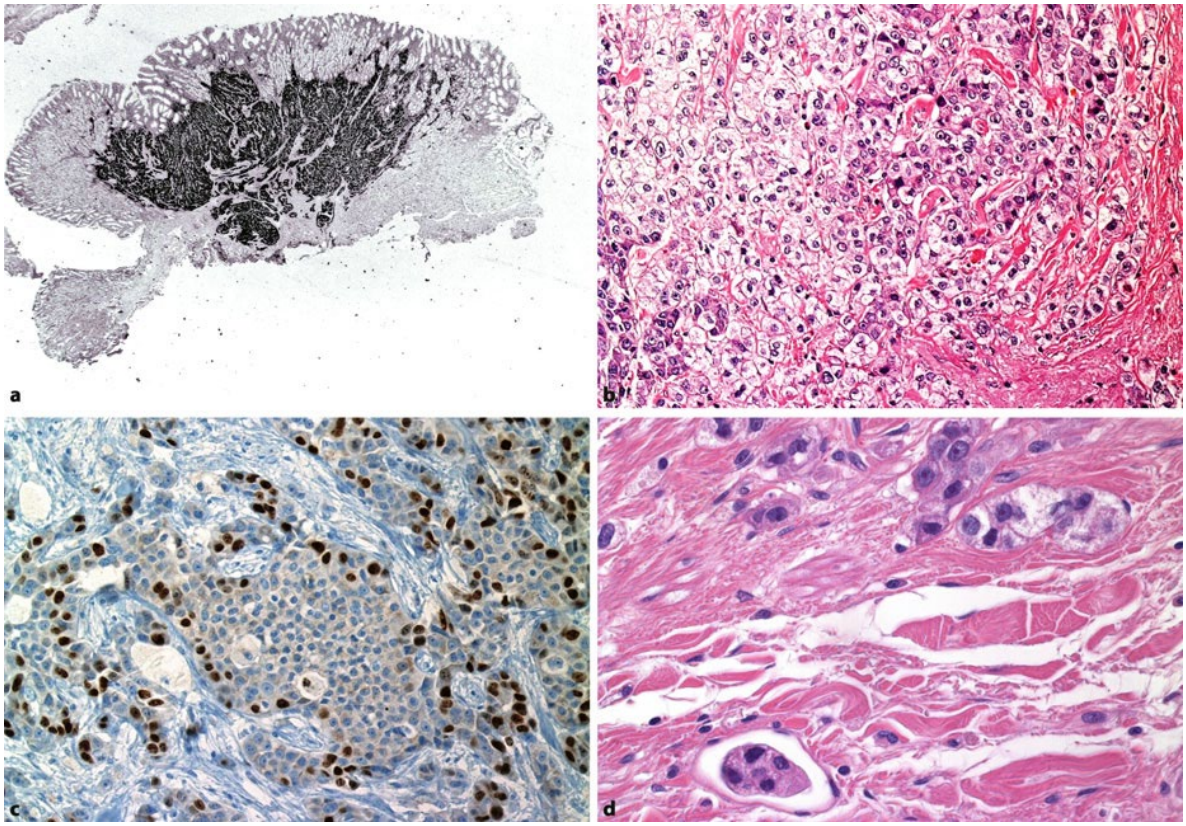



**Abb. 23.13a–d** Typ-3-NET des Magens. **a** Mukosektomiepräparat aus der Korpusschleimhhaut mit vollständiger Abtragung des Synaptophysin-positiven Tumors. Die Korpusschleimhaut ist normal und es findet sich keinen NE-Zell-Hyperplasie (vgl. Abb. 23.12). **b** Solid bis trabekuläres Muster. **c** Ki67/MIB1-Proliferationsrate von 12%. **d** Lymphangische Invasion

**Tab. 23.4** Klinisch-pathologische Charakteristika der wichtigsten duodenalen neuroendokrinen Neoplasien

| | Gastrin pos. mit ZES | Gasrin pos. ohne ZES | Somatostatin positiv | Gangliozytische Paragangliome | Ampulläre NEC |
|---|---|---|---|---|---|
| Relat. Häufigkeit | ~30% | ~30% | ~15% | 18% | ~2% |
| Alter/Geschlecht | ~60 J/m-w | ~ 60 J/m-w | ~ 60 J/m-w | ~ 60 J/m-w | 40–80 J/m-w |
| Eigenschaften | Meist <1 cm, multipel bei MEN1, Bulbus | Meist <1 cm, solitär, Bulbus | Oft >1 cm, solitär, Ampulle | Oft >2 cm, solitär, paraampullär | >2 cm, solitär, oft exulzeriert, ampullär |
| Histologie | Gut diff., meist G1, G-Zellen | Gut diff., meist G1, G-Zellen | Gut diff., G1/G2, D-Zellen | Gut diff., G1, D- und PP-Zellen, Schwann- und Ganglienzellen | Schlecht diff., G3, NE-Zellen |
| Gastrin i.S. | Hoch | Normal | Normal | Normal | Normal |
| Ulzera | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Metastasen | <60% | ~10% | 25–75% | Sehr selten | 80–100% |
| Tumorbedingte Todesfälle | Selten | Keine | Selten | Nein | 100% |

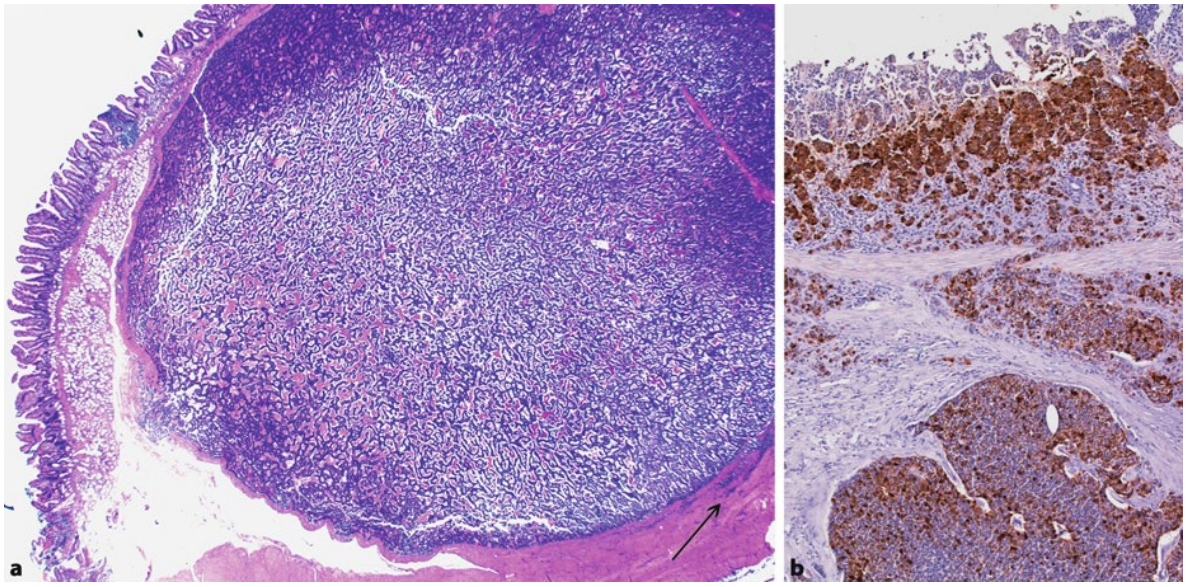



**Abb. 23.14a,b** Duodenale Gastrinome. **a** Mukosektomiepräparat mit gut begrenztem trabekulär-glandulären Tumor und beginnender Infiltration der M. propria (*Pfeil*). **b** Rand eines Gastrinoms im Bereich der Mukosa und Submukosa mit immunhistochemischer Darstellung des Gastrins

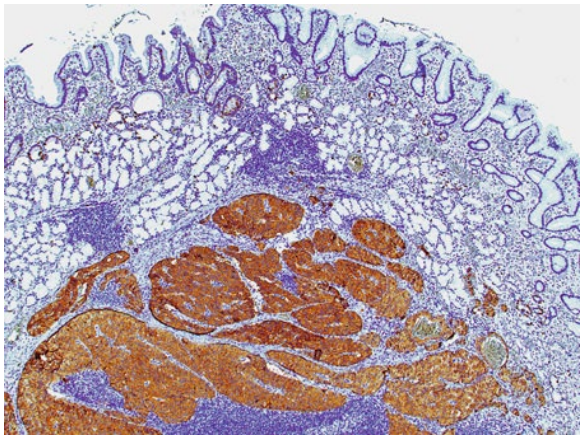


**Abb. 23.15** Duodenaler Somatostatin-positiver NET mit glandulär-trabekulärem Muster

## Duodenum

Die duodenalen NEN können, unabhängig von ihrer Klassifikation nach WHO 2010, aufgrund funktioneller, struktureller und biologischer Besonderheiten in mehrere Entitäten unterteilt werden [22, 55, 109a]. Die klinisch-pathologischen Charakteristika der wichtigsten Typen sind in Tab. 23.4 zusammengestellt [5, 17, 19, 23, 60, 126].

– *Duodenal-NET mit Gastrinproduktion:* Diese NET sind mit etwa zwei Drittel die häufigsten duodenalen NEN [23, 54] (s. Tab. 23.4; Abb. 23.14). Als Gastrinome sind sie Ursache eines ZES (s. Tab. 23.4). Endokrin inaktive Tumoren kommen jedoch auch vor und sind als gastrinproduzierende duodenale NET zu bezeichnen (s. Tab. 23.4) [5, 23, 33]. Bei den duodenalen Gastrinomen (s. Abb. 23.14) finden sich auch ohne Nachweis von Angioinvasion oder Invasion der muskulären Wandschichten in den meisten Fällen paraduodenale LK-Metastasen (Metastasenrate bei 60–90 %); bei den gastrinproduzierenden NET ist dies zumeist nicht der Fall. Bei den Gastrinomen sind die Metastasen in den Lymphknoten teilweise erheblich größer als der winzige Primärtumor [18, 47, 115]. Wahrscheinlich sind aufgrund des Missverhältnisses zwischen der Größe des Primärtumors und der Größe der Metastase die sog. Lymphknotengastrinome [11] auf nicht erkannte Mikrogastrinome im Duodenum zurückzuführen [55, 81, 115]. Duodenale Gastrinome kommen sporadisch oder assoziiert mit einer MEN 1 vor [32, 55, 79, 81, 82]. MEN-1-assoziierte duodenale Gastrinome treten meist multipel auf, sporadische Gastrinome solitär [82]. Über 90 % der MEN-1-assoziierten Gastrinome sind duodenalen Ursprungs; sporadische Gastrinome dagegen nur in 50–75 %, da sie sich auch im Pankreas entwickeln können (s. Kapitel Endokrines Pankreas) [32]. Histologisch finden sich pseudoglanduläre bis trabekuläre Muster. Immunhistochemisch kann in allen Fällen Gastrin (s. Abb. 23.14b), aber auch Xenin nachgewiesen werden [23, 32, 38, 79, 82]. Prognostisch verhalten sich duodenale Gastrinome – im Gegensatz zu vielen pankreatischen Gastrinomen – trotz

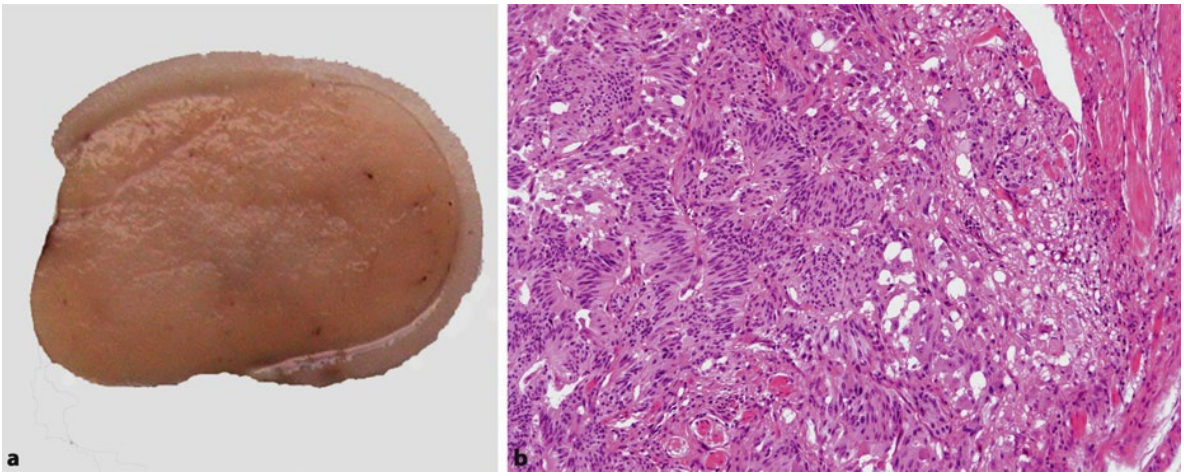



**Abb. 23.16a,b** Duodenales gangliozytisches Paragangliom. **a** Endoskopisch komplett abgetragener polypöser Tumor von fast 2 cm Durchmesser. **b** Trabekuläre Zellformationen (*linke Bildhälfte*) neben Schwann-Zellen und einzelnen Ganglienzellen

nachgewiesener LK-Metastasen günstig, da eine Lebermetastasierung selten ist [32, 81, 122].

- *Duodenal-NET mit Somatostatinproduktion:* Sie liegen als solitäre Tumoren bevorzugt im Ampullenbereich (s. Tab. 23.4) [22, 23, 28]. Mit regionären LK-Metastasen ist zu rechnen, wenn die Tumoren größer als 2 cm sind, die muskulären Wandschichten infiltrieren und/oder Angioinvasion zeigen. Mikroskopisch bestehen sie typischerweise aus glandulären Strukturen (s. Abb. 23.2c), vielfach mit Psammomkörpern. Immunhistochemisch sind sie intensiv Somatostatin-positiv (Abb. 23.15); selten sind Kalzitonin-positive Tumoren [85, 107]. In etwa einem Drittel der Fälle liegt gleichzeitig eine Neurofibromatose (von Recklinghausen) Typ I vor [22, 28, 29, 108]. In diesem Rahmen tritt auch eine Kombination mit GIST oder Phäochromozytomen auf [124]. Trotz der intensiven Somatostatinproduktion entwickelt sich kein Somatostatinomsyndrom.
- *Gangliozytische Paragangliome:* Sie präsentieren sich vornehmlich periampullär als relativ große polypöse Tumoren (2–3 cm) (s. Tab. 23.4) [10, 18, 47] (Abb. 23.16a). Trotz ihrer Größe verhalten sie sich mit wenigen Ausnahmen [34] benigne. Eine Assoziation mit einem duodenalen Somatostatin-NET und Neurofibromatose wurde mitgeteilt [108]. Mikroskopisch sieht man trabekulär bis solide neuroendokrine Zellkomplexe gemischt mit einzelnen oder in Gruppen liegenden Ganglienzellen und Schwann-Zellen (Abb. 23.16b). Gelegentlich überwiegt der neuroendokrine trabekuläre Anteil. Immunhistochemisch sind die endokrinen Zellen meist Somatostatin- und PP-positiv, gefolgt von VIP. Die Schwann-Zellen sind S100-positiv und die Ganglienzellen Synaptophysin-positiv [18, 47, 80].
- *Duodenal-NET mit Serotoninproduktion:* Diese solitären NET des proximalen Duodenum sind selten, meist etwa 1 cm groß, benigne und funktionell inaktiv. Mikroskopisch findet sich ein trabekulärer Aufbau. Immunhistochemisch enthalten sie neben Serotonin- auch einige Somatostatin- und/oder gastrinpositive Zellen [17, 23].
- *Duodenales NEC G3:* Diese niedrig differenzierten NEN sind äußerst selten. Sie liegen überwiegend in oder an der Papilla Vateri und haben zum Zeitpunkt der Diagnose bereits zu LK- und Fernmetastasen geführt. Mikroskopisch sind es meist großzellige NEC. Immunhistochemisch ist meist kein Hormonnachweis möglich [22, 134].

## Jejunum, Ileum, Meckel-Divertikel

**Epidemiologie.** Die NET des Ileums („Midgut-Karzinoide") gehören zu den häufigsten NET des Gastrointestinaltrakts [54, 84] und sind die häufigsten malignen Tumoren des Dünndarms überhaupt. NET im Jejunum [6] oder Meckel-DivertikeI [71] sind dagegen selten. Die meisten Patienten sind zwischen 50 und 70 Jahre alt; Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen [109a].

**Morphologie.** Die ilealen NET präsentieren sich im distalen-terminalen Ileum als solitäre oder multiple (~40 %), polypöse oder flach erhabene Tumoren. Aufgrund von Klonalitätsanalysen scheint es sich dabei um mukosale Metastasen zu handeln [45]. Ihr Durchmesser liegt zwischen 0,5 und 2 cm (Abb. 23.17a). Die Infiltration der M. propria und des angrenzenden subserösen Fettbindegewebes verursacht (wahrscheinlich durch

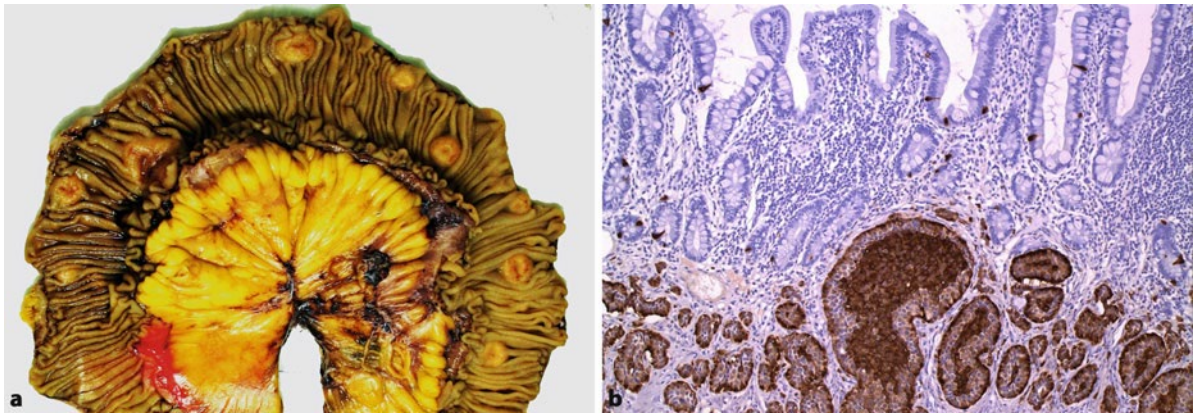


**Abb. 23.17a,b** Ileale NET. **a** Resezierte eröffnete und formalinfixierte Ileumschlinge mit multiplen breitbasig polypösen Tumoren (Präparat und Bild: Dr. Steininger, Ravensburg). **b** In der Ileumsubmukosa Serotonin-positive solide Tumorformationen mit pallisadenartiger Stellung der peripheren Zellen

Produktion von Fibroblast Growth Factor) eine ausgeprägte Stromasklerose, die zur Abknickung der Darmlichtung und damit zur Obstruktion mit Subileus führt. Gleichzeitig können auch die Gefäße eingeengt werden und ischämische Phasen veranlassen. Die mesenterialen Tumorinfiltrate bilden zusammen mit regionären LK-Metastasen oft große Konglomerattumoren von mehreren Zentimetern Durchmesser.

*Mikroskopisch* zeigen ileale NET typischerweise ein insulär-solides und auch kribriformes Muster. Die proliferative Aktivität ist gering (meist <2 %, G1). Die zytoplasmareichen feingranulären Zellen exprimieren immunhistochemisch Serotonin (Abb. 23.17b) und Substanz P, was sie als EC-(Serotonin)-Zellen kennzeichnet (s. Abb. 23.16b). Ausnahmen sind gastrinproduzierende jejunale NET [6]. Die Tumoren produzieren außerdem Kallikrein (ein Bradykininaktivator) und Neurotransmitter [22, 51]. S100-positive Zellen können vereinzelt auftreten. Vorläuferveränderungen, wie beispielsweise eine diffuse oder fokale EC-Zell-Hyperplasie, finden sich nicht. Eine Entstehung aus fokalen EC-Zellaggregaten im intestinalen Epithel wird jedoch angenommen [65].

**Prognose und Klinik. Ileale** Tumoren mit einer Größe über 2 cm haben praktisch immer in die regionalen Lymphknoten und/oder in die Leber metastasiert. Auch die NET in Meckel-Divertikeln führen schon früh (<1,5 cm) zu Metastasen [71]. Die frühe Metastasierung ist der Grund für eine häufige Erstmanifestation als „neuroendocrine carcinoma of unknown primary". Die 5-Jahres-Überlebenszeit bei lokalisierter Erkrankung beträgt ~60 %, bei Lebermetastasen ~30 %. Klinisch entwickelt sich bei etwa 20 % der Patienten eine hormonelle Symptomatik, die als Karzinoidsyndrom bezeichnet wird. Dies ist auf die Bildung und Sekretion von Serotonin, Bradykinin und Substanz P durch die Tumorzellen zurückzuführen. Da Serotonin, das aus dem ilealen Tumor über die Pfortader in die Leber gelangt, normalerweise dort abgebaut wird und nur von Lebermetastasen direkt in den großen Kreislauf abgegeben werden kann, ist ein Karzinoidsyndrom meist mit einer Metastasierung in die Leber assoziiert [54]. Das Karzinoidsyndrom ist durch anfallsweisen Flush, wässrige Diarrhoen, kolikartige Leibschmerzen und Bronchuskonstriktion charakterisiert. Im weiteren Verlauf treten in 50 % der Fälle Teleangiektasien der Haut und eine plaqueartige Endokardfibrose des rechten Herzens mit Pulmonalstenose und Trikuspidalinsuffizienz auf. Bei Patienten ohne Karzinoidsyndrom (60 %) ist es die lokale Symptomatik mit Schmerzen bei Subileussituation durch Abknickung des Darmrohrs oder durch Einengung der mesenterialen Blutgefäße, die zur Diagnose führt.

Bei lokalem Befund sind die Resektion, bei Lebermetastasierung eine Behandlung mit Somatostatinanaloga (auch als Radiotherapie) sowie eine Resektion des Primärtumors (zur Vermeidung lokaler Komplikationen) indiziert.

**Abb. 23.18** Appendix-NET. Skizze eines Appendektomiepräparats mit gelblichem Tumor in der Appendixspitze (aus [73a])

## Appendix

**Epidemiologie.** Die NET der Appendix ist der häufigste Tumor dieses Organs und einer der häufigsten intestinalen NET überhaupt (s. oben und [109a]). Weitere Besonderheiten sind das doppelt so häufige Vorkommen bei Frauen und die im Vergleich zu anderen intestinalen NET große Altersspanne (mittleres Alter bei etwa 40 Jahren), die auch das Kindesalter mit umfasst.

Becherzellkarzinoide sind gemischte adenoneuroendokrine Karzinome, die sich klar in ihrer Epidemiologie, Morphologie und Prognose von den Appendix-NET abgrenzen (s. unten und [109a]).

**Morphologie.** Die Tumoren liegen typischerweise in der Appendixspitze (~90 %), sind graugelb, etwa 1–2 cm groß und füllen das Lumen der Appendix vollständig aus [113] (Abb. 23.18). Bei NET über 1 cm geht die Infiltration meist über die muskulären Wandschichten hinaus und in die Mesoappendix hinein. Fortgeschrittene Fälle (2–3 cm) können zu regionären LK-Metastasen führen. Hämatogene Metastasen sind extrem selten.

*Mikroskopisch* zeigen sie ganz überwiegend ein insulär-solides Muster (s. Abb. 23.2a). Immunhistochemisch können Serotonin und Substanz P nachgewiesen werden. Gleichzeitig sieht man netzartig S100-positive Zellen. Selten sind „Klarzellenkarzinoide" oder trabekuläre und tubuläre Karzinoide [22].

**Klinik und Prognose.** Appendix-NET werden typischerweise in Appendektomiepräparaten wegen akuter Appendizitis entdeckt und sind somit Zufallsbefunde. Eine eigene klinische Symptomatik besteht nicht. Ein Karzinoidsyndrom ist eine Rarität, da es praktisch nie zur Lebermetastasierung kommt. Eine Appendektomie ist bei NET G1 unter 1 cm und bis zu 2 cm (wenn Angioinvasion und/oder tiefe Infiltration – >3,5 mm – der Subserosa/Mesoappendix fehlen) ausreichend zur kurativen Behandlung; bei NET über 2 cm ist eine onkologische Resektion wegen des Risikos von regionalen LK-Metastasen (bis zu 30 %) angezeigt [76].

## Kolon und Rektum

**Epidemiologie.** NET des Rektums sind im Vergleich zu den NET des Kolon viel häufiger [109a]. Im Kolon finden sich vor allem NEC und MANEC. Die kolorektalen NET und NEC kommen bei beiden Geschlechtern gleich häufig vor und bevorzugen das 5.–7. Lebensjahrzehnt.

**Morphologie.** Die NET des Kolons liegen im Zökum oder sind gelegentlich als Mikrokarzinoide in der Schleimhaut von Colitis-ulcerosa-Patienten oder in der Basis von Adenomen zu beobachten. Die NEC des Kolons sind zum Zeitpunkt der Diagnose bereits groß (3–4 cm), polypös, oft ulzeriert und haben in 50–60 % metastasiert. Mikroskopisch handelt es sich überwiegend um großzellige NEC oder MANEC (s. gemischte Karzinome). Zumindest ein Teil dieser NEC scheint aus Adenokarzinomen hervorzugehen [64].

Die rektalen NET (Karzinoide) präsentieren sich typischerweise als < 1 cm große Schleimhautpolypen mit trabekulärem Muster [22, 50]. Bei Metastasierung finden sich pararektale LK-Metastasen und Lebermetastasen. Die rektalen NEC sind großzellig, aber auch gelegentlich vom kleinzelligen Typ.

Immunhistochemisch bestehen die NET des Kolons (Zökum) aus EC-Zellen, die rektalen NET aus Glukagon- und PP-Zellen. Als weitere Besonderheit der rektalen NET ist ihre Chromogranin-A-Negativität anzuführen. In den NEC kann meist kein Hormon nachgewiesen werden.

**Klinik und Prognose.** Die NEC im Kolon und Rektum fallen in erster Linie durch Blutbeimengung im Stuhl auf. Die rektalen NET sind Zufallsbefunde im Rahmen einer Rektoskopie/Koloskopie. Sie können endoskopisch abgetragen werden. Die Metastasierungsfrequenz rektaler NET korreliert gut mit der Tumorgröße (<1 cm Metastasen in 1,7 %; 1–2 cm in 10 %; >2 cm in 82 %). Die kleinzellige NEC im Rektum haben eine schlechte Prognose [40].

## Pankreas, Gallenwege, Leber

NET der Gallenwege [4] oder Leber [70, 98] sind Raritäten. EC-Zelltumoren (Serotonin produzierende NET) des Pankreas [56] liegen bevorzugt am Pankreasgang (s. Kapitel endokrines Pankreas).

## Urogenitaltrakt

Urogenitale NET finden sich in den Ovarien [7, 30, 54, 84, 90, 106] der Zervix [109, 132] dem Uterus [25] der Prostata [8], in den Hoden [68, 110, 131], Nieren [36] und der Harnblase [83] (Abb. 23.19) (s. auch Bd.

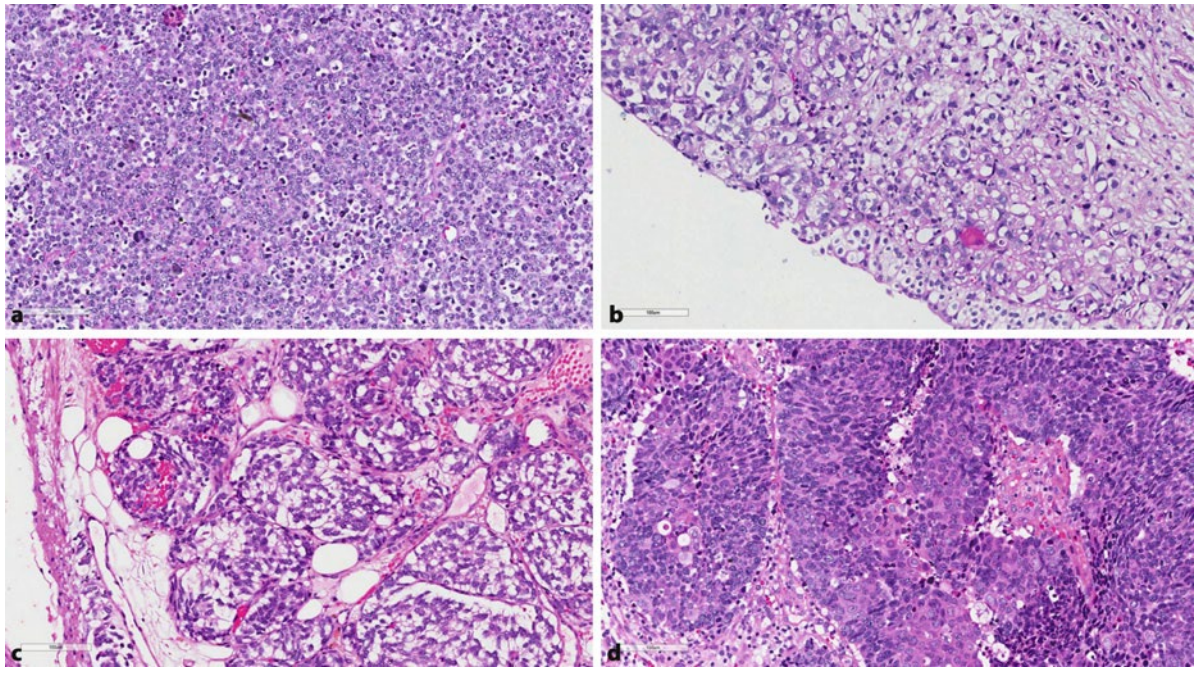
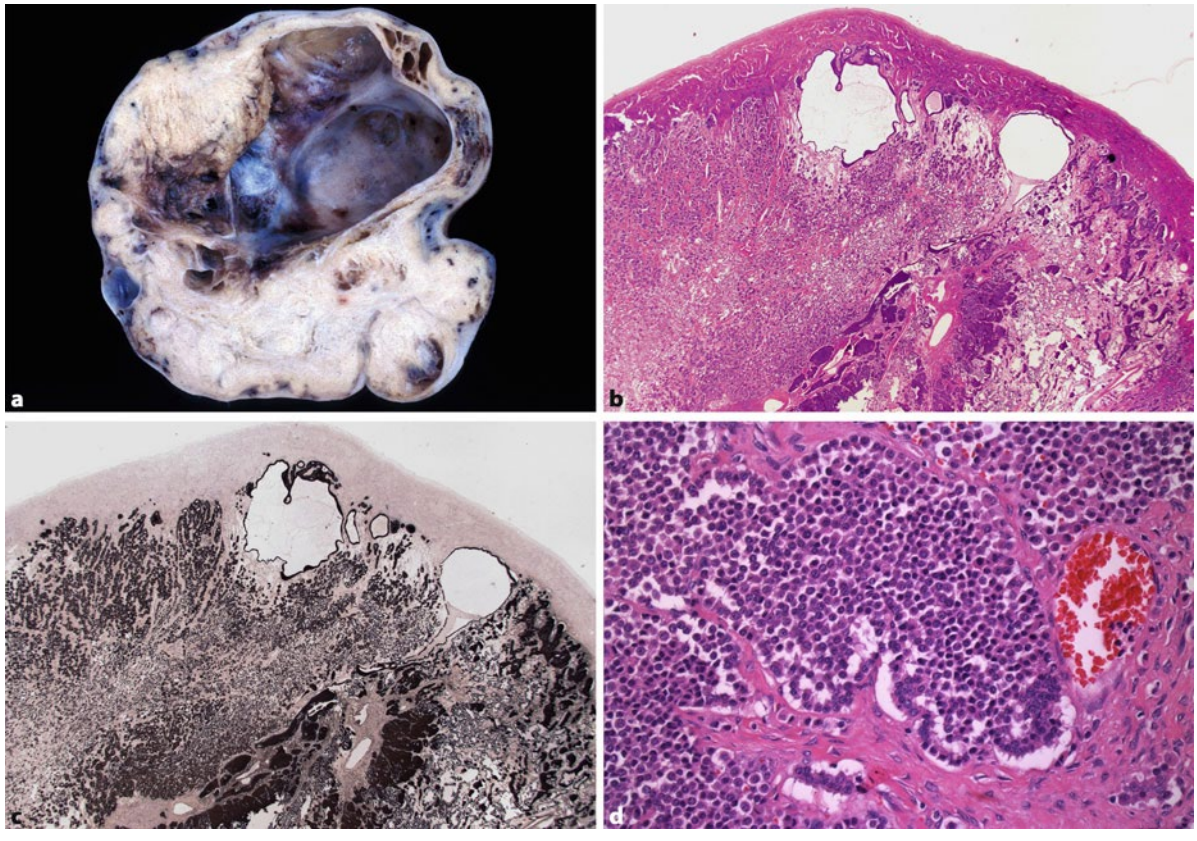


**Abb. 23.19a–d** NEN der Harnblase. **a** NEC vom kleinzelligen Typ. Rasenartige Formationen kleiner Tumorzellen mit chromatindichten Kernen und zahlreichen Mitosen und Apoptosen. **b** Urotheliales Karzinom (*oben links*) in transuretralen Resektaten desselben Patienten wie in **a. c** NET/Karzinoid der Harnblase, G2. **d** Gemischtes großzelliges NEC und solides G3-Urothelkarzinom der Harnblase. Große Kerne mit Nukleolen sowie reichlich Zytoplasma



Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen [31a] und Kapitel der Harnblasentumoren).

Die NET des Ovars (ovarielle Karzinoide) sind unter den urogenitalen NET am häufigsten. Dort sind sie entweder Bestandteil eines reifen Teratoms (zusammen mit Schilddrüsengewebe als Strumakarzinoid [90] bezeichnet) (Abb. 23.20a) oder stellen die einzige verwirklichte Komponente eines Teratoms mit der Entwicklung eines großen (5–25 cm) festen Ovarialtumors dar. Metastasen werden nur in 6 % der Patientinnen angegeben [90]. In etwa 70 % zeigen sie histologisch ein insuläres Muster und sind immunhistochemisch Serotonin positiv (Abb. 23.20b–d). Auch ohne Metastasierung können diese NET zu einem Karzinoidsyndrom führen, da der venöse Abfluss direkt in die Vena cava und damit unter Umgehung der Leber in den großen Kreislauf geht. Außer NET werden im Ovar auch kleinzellige NEC G3 beobachtet, die mit einer Hyperkalzämie assoziiert sein können [132]. Muzinöse Zystadenome/-karzinome können verstreut im Epithel neuroendokrine Zeilen enthalten [105].

Die seltenen NEN des Hodens sind NET. Ein Viertel dieser NET sind Teil eines Teratoms [68], wobei für die Prognose der Teratomanteil des Tumors maßgebend ist [131]. Die übrigen NET kommen in reiner Form vor und haben eine gute Prognose [110, 131].

Bei den NEN der Zervix [31a, 109, 132], Prostata [8] und Harnblase [31a, 83] handelt es sich ganz überwiegend um NEC, die vereinzelt hormonell aktiv sein können (Cushing-Syndrom). Bei den NEN der Niere handelt es sich meist um NET [36].

## Haut

Die NEN der Haut ist das Merkelzellkarzinom [23a, 41, 84]. Dieses entspricht mit seiner niedrig differenzierten rundzelligen Struktur und seiner hohen Proliferation einem NEC. Das Merkelzellkarzinom kommt vor allem in der Kopf-Hals-Region älterer Patienten (>60) vor. Merkelzellkarzinome sind mit Poliomavirus assoziiert [20]. Immunhistochemisch zeigt es eine charakteristische punktförmige Zytokeratinpositivität, vor allem für CK20. In etwa 70 % der Fälle finden sich LK-Metastasen und später auch eine hämatogene Metastasierung. Lokalrezidive sind häufig (50 %).

## Gemischte Karzinome

In den letzten Jahren wurden bei systematischen Untersuchungen in zahlreichen Karzinomen, insbesondere im Magen und Kolon, verstreut liegende NE-Zellen gefunden. Diese Karzinome erhielten die verschiedensten Namen (z. B. gemischtes Karzinoid-Adenokarzinom, adenoendokrines Karzinom). Die WHO-Klassifikation prägte für den GEP-Bereich den Begriff des MANEC („mixed adenoneuroendocrine carcinoma“) und definierte ihn als ein (zumindest in einer Komponente) niedrig differenziertes Karzinom, dessen neuroendokrine Komponente mindestens ein Drittel aller Tumorzellen ausmachen soll. Für die prognostische Einordnung der MANEC erscheint es sinnvoll, sich nach dem geringer differenzierten Anteil zu richten. Ist der neuroendokrine Anteil hoch differenziert, scheinen sich MANEC nicht anders zu verhalten als reine exokrine Adenokarzinome der entsprechenden Lokalisation [55]. Ist der neuroendokrine Anteil gering differenziert, ist diese NEC-G3-Komponente prognosebestimmend [56a, 64].

Die MANEC sind komplexe heterogene Neoplasien mit sehr individueller Gestaltung. Sie kommen in allen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts vor, jedoch in unterschiedlicher relativer Häufigkeit. So sind sie vor allem im Ösophagus, im Magen, in der Papille und im Kolon [56a, 64]. zu beobachten. Gemischte neuroendokrine Karzinome, die statt einer Adenokomponente Anteile eines Urothel- oder Plattenepithelkarzinoms enthalten, finden sich außerhalb des Gastrointestinaltrakts vornehmlich in der Harnblase (s. Abb. 23.19d) und im unteren Respirationstrakt.

Es gibt bereits eine Reihe von Vorschlägen zur Unterteilung der MANEC, die sich auf die Histologie und/oder den Malignitätsgrad beziehen [56b, 87a]. Tabelle 23.5 gibt eine kurze Zusammenfassung dieser Bemühungen, die einen Weg darstellen, den Besonderheiten dieser Tumoren Rechnung tragen zu können. Welche MANEC-Typen sich, unabhängig von dem TNM-Status, hoch- oder intermediär maligne verhalten, ist noch nicht klar voraussagbar.

## Becherzellkarzinoide

Becherzellkarzinoide kommen vor allem in der Appendix vor [48, 54, 56a, 120]. Sie erfüllen nur selten die Kriterien eines MANEC (s. Pathologie der Verdauungsor-

**Abb. 23.20a–d** NET/Karzinoid des Ovars. **a** 9 cm durchmessender zystischer (Teratomanteil) und solider Tumor. **b** Tumorinfiltration des Ovars durch teilweise mikrozystische Formationen. **c** Das Tumorgewebe ist positiv für Serotonin. **d** Solide, insuläre Tumorformationen mit Pallisadenstellung der peripheren Zellen

**Tab. 23.5** Differenzierungsmuster gemischter adenoneuroendokriner Karzinome des Gastrointestinaltrakts, gruppiert nach Malignitätsgrad (mod. nach LaRosa [55b] und Reu [87a])

| Karzinom | | Typen und Komponenten: |
|---|---|---|
| 1. | Hoch- und intermediär malignes gemischtes adenoneuroendokrines Karzinom (MANEC) | • Adenom/Adenokarzinoma neben großzelligem oder kleinzelligem neuroendokrinen Karzinom<br>• Kribriformes Adenokarzinom, kombiniert mit großzelligem neuroendokrinem Karzinom<br>• Muzinöses siegelringzelliges Adenokarzinom, meist kombiniert mit großzelligem neuroendokrinem Karzinom (selten mit einem NET)<br>• Diffuses Karzinom vom Siegelringzelltyp mit disseminierten neuroendokrinen (auch amphikrinen) Karzinomzellen |
| 2. | Niedrig malignes adenoneuroendokrines Karzinom („MANET“) | • Gut differenziertes Adenokarzinom und neuroendokriner Tumor |

[a] Selten mit Plattenepithelkarzinomkomponente, z. B. im Ösophagus oder Rektum.

gane). Ihre NE-Komponente liegt meistens unter 30 % und nimmt außerdem oft in dem Maße ab, wie sich die Infiltrate dieses Karzinoms vom Ausgangspunkt in der Appendix entfernen. In seinem Wachstumsverhalten liegt es zwischen jenem des Appendix-NET und den muzinösen, den rein siegelringzelligen und den gewöhnliche Appendixkarzinomen vom kolorektalen Typ, die alle eine NE-Komponente besitzen können. Es wird daher diskutiert, dass die muzinösen und siegelringzelligen Adenokarzinome aus Becherzellkarzinoiden hervorgehen [114a].



## Literatur


1. Agaimy A, Erlenbach-Wünsch K, Konukiewitz B, Schmitt AM, Rieker RJ, Vieth M, Kiesewetter F, Hartmann A, Zamboni G, Perren A, Klöppel G (2013) ISL1 expression is not restricted to pancreatic well-differentiated neuroendocrine neoplasms, but is also commonly found in well and poorly differentiated neuroendocrine neoplasms of extrapancreatic origin. Mod Pathol 26:995–1003
2. Ahlman H, Dahlstrom A, Enerback L, Granerus G, Nilsson O, Persson S, Tisell LE (1988) Two cases of gastric carcinoids: diagnostic and therapeutic aspects. World J Surg 12:356–361
3. Andrew A (1974) Further evidence that enterochromaffin cells are not derived from the neural crest. J Embryol Exp Morphol 31:589–598
4. Angeles-Angeles A, Quintanilla-Martinez L, Larriva-Sahd J (1991) Primary carcinoid of the common bile duct. Immunohistochemical characterization of a case and review of the literature. Am J Clin Pathol 96:341–344
5. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T, Schmitt A, Schlenger R, Raffel A, Krausch M, Gimm O, Eisenberger CF, Knoefel WT, Dralle H, Komminoth P, Heitz PU, Perren A, Kloppel G (2006) Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinicopathological and epidemiological features. World J Gastroenterol 12:5440–5446
6. Antonioli DA, Dayal Y, Dvorak AM, Banks PA (1987) Zollinger-Ellison syndrome. Cure by surgical resection of a jejunal gastrinoma containing growth hormone releasing factor. Gastroenterology 92:814–823
7. Ashton MA (1995) Strumal carcinoid of the ovary associated with hyperinsulinaemic hypoglycaemia and cutaneous melanosis. Histopathology 27:463–467
8. Azumi N, Shibuya H, Ishikura M (1984) Primary prostatic carcinoid tumor with intracytoplasmic prostatic acid phosphatase and prostate-specific antigen. Am J Surg Pathol 8:545–550
9. Azzoni C, Bonato M, D'Adda T, Usellini L, Piazza F, Gandolfi A, Bordi C, Capella C (1995) Well-differentiated endocrine tumours of the middle ear and of the hindgut have immunocytochemical and ultrastructural features in common. Virchows Arch 426:411–418
10. Barbareschi M, Frigo B, Aldovini D, Leonardi E, Cristina S, Falleni M (1989) Duodenal gangliocytic paraganglioma. Report of a case and review of the literature. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 416:81–89
11. Bhagavan BS, Slavin RE, Goldberg J, Rao RN (1986) Ectopic gastrinoma and Zollinger-Ellison syndrome. Hum Pathol 17:584–592

12. Bonato M, Cerati M, Pagani A, Papotti M, Bosi F, Bussolati G, Capella C (1992) Differential diagnostic patterns of lung neuroendocrine tumours. A clinico-pathological and immunohistochemical study of 122 cases. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 420:201–211
13. Bordi C, Costa A, Missale G (1975) Letter: ECL cell proliferation and gastrin levels. Gastroenterology 68:205–206
14. Bordi C, Pilato FP, Bertele A, D'Adda T, Missale G (1988) Expression of glycoprotein hormone alpha-subunit by endocrine cells of the oxyntic mucosa is associated with hypergastrinemia. Hum Pathol 19:580–585
15. Bordi C, Yu JY, Baggi MT, Davoli C, Pilato FP, Baruzzi G, Gardini G, Zamboni G, Franzin G, Papotti M et al (1991) Gastric carcinoids and their precursor lesions. A histologic and immunohistochemical study of 23 cases. Cancer 67:663–672
16. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (2010) WHO classification of tumours of the digestive system. World Health Organization, Geneva
17. Burke AP, Federspiel BH, Sobin LH, Shekitka KM, Helwig EB (1989) Carcinoids of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 65 tumors. Am J Surg Pathol 13:828–837
18. Burke APHEB (1989) Gangliocytic paraganglioma. Am J Clin Pathol 92:1–9
19. Burke AP, Sobin LH, Federspiel BH, Shekitka KM, Helwig EB (1990) Carcinoid tumors of the duodenum. A clinicopathologic study of 99 cases. Arch Pathol Lab Med 114:700–704
20. Calder KB, Smoller BR (2010) New insights into merkel cell carcinoma. Adv Anat Pathol 17:155–161
21. Capella C, Gabrielli M, Polak JM, Buffa R, Solcia E, Bordi C (1979) Ultrastructural and histological study of 11 bronchial carcinoids. Evidence for different types. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 381:313–329
22. Capella C, Heitz PU, Hofler H, Solcia E, Kloppel G (1994) Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. Digestion 55(3):11–23
23. Capella C, Riva C, Rindi G (1991) Histopathology, hormone products, and clinicopathological profile of endocrine tumors of the upper small intestine: a study of 44 cases. Endocr Pathol 2:92–110
24. Chejfec G, Kovarick P, Graham G, Eichorst M, Gould VE (1992) Neuroendocrine carcinoma of the stomach with extensive somatostatin immunoreactivity. Ultrastruct Pathol 16:537–545
25. Chetty R, Clark SP, Bhathal PS (1993) Carcinoid tumour of the uterine corpus. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 422:93–95
26. Creutzfeldt W (1988) The achlorhydria-carcinoid sequence: role of gastrin. Digestion 39:61–79
27. Dayal Y (1994) Hyperplastic proliferations of enteroendocrine cells. Endocr Pathol 5:4–26
28. Dayal Y, Doos WG, O'Brien MJ, Nunnemacher G, DeLellis RA, Wolfe HJ (1983) Psammomatous somatostatinomas of the duodenum. Am J Surg Pathol 7:653–665
29. Dayal Y, Tallberg KA, Nunnemacher G, DeLellis RA, Wolfe HJ (1986) Duodenal carcinoids in patients with and without neurofibromatosis. A comparative study. Am J Surg Pathol 10:348–357
30. DeLellis RA, Tischler AS (1991) The dispersed neuroendocrine cell system. In: Kovacs K, Asa S, (Hrsg) Functional endocrine pathology. Blackwell, Boston, S 493–508
31. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, Sasano H, Tomassetti P, Salazar R, Ruszniewski P, Barcelona Consensus Conference p (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. Neuroendocrinology 95:74–87
31a. Dietel M, Klöppel G (2013) Pathologie. Bd. Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen. Springer, Berlin
32. Donow C, Pipeleers-Marichal M, Schroder S, Stamm B, Heitz PU, Klöppel G (1991) Surgical pathology of gastrinoma. Site, size, multicentricity, association with multiple endocrine neoplasia type 1, and malignancy. Cancer 68:1329–1334
33. Donow C, Pipeleers-Marichal M, Stamm B, Heitz PU, Klöppel G (1990) The pathology of insulinoma and gastrinoma. The location, size, multicentricity, association with multiple endocrine type-I neoplasms and malignancy. Dtsch Med Wochenschr 115:1386–1391
34. Dookhan DB, Miettinen M, Finkel G, Gibas Z (1993) Recurrent duodenal gangliocytic paraganglioma with lymph node metastases. Histopathology 22:399–401
35. Eissele R, Anlauf M, Schafer MK, Eiden LE, Arnold R, Weihe E (1999) Expression of vesicular monoamine transporters in endocrine hyperplasia and endocrine tumors of the oxyntic stomach. Digestion 60:428–439
36. el-Naggar AK, Troncoso P, Ordonez NG (1995) Primary renal carcinoid tumor with molecular abnormality characteristic of conventional renal cell neoplasms. Diagn Mol Pathol 4:48–53
37. Ferlito A, Milroy CM, Barnes L (1996) Neuroendocrine neoplasms of the larynx: update on diagnosis and treatment. In: Ferlito A (Hrsg) Surgical pathology of laryngeal neoplasms. Chapman & Hall Medical, London, S 173–193
38. Feurle GE, Anlauf M, Hamscher G, Arnold R, Kloppel G, Weihe E (2002) Xenin-immunoreactive cells and extractable xenin in neuroendocrine tumors of duodenal origin. Gastroenterology 123:1616–1626
39. Friesen SR, Tomita T (1981) Pseudo-Zollinger-Ellison syndrome: hypergastrinemia, hyperchlorhydria without tumor. Ann Surg 194:481–493

40. Gaffey MJ, Mills SE, Lack EE (1990) Neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum. A clinicopathologic, ultrastructural, and immunohistochemical study of 24 cases. Am J Surg Pathol 14:1010–1023
41. Gloor F, Heitz PU, Hofmann E, Hoefler H, Maurer R (1982) The neuroendocrine Merkel cell carcinoma of the skin. Schweiz Med Wochenschr 112:141–148
42. Godwin JD 2nd (1975) Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. Cancer 36:560–569
43. Gorshtein A, Gross DJ, Barak D, Strenov Y, Refaeli Y, Shimon I, Grozinsky-Glasberg S (2012) Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia and the associated lung neuroendocrine tumors: clinical experience with a rare entity. Cancer 118:612–619
44. Grozinsky-Glasberg S, Kaltsas G, Gur C, Gal E, Thomas D, Fichman S, Alexandraki K, Barak D, Glaser B, Shimon I, Gross DJ (2008) Long-acting somatostatin analogues are an effective treatment for type 1 gastric carcinoid tumours. Eur J Endocrinol 159:475–482
45. Guo Z, Li Q, Wilander E, Ponten J (2000) Clonality analysis of multifocal carcinoid tumours of the small intestine by X-chromosome inactivation analysis. J Pathol 190:76–79
46. Hakanson R, Tielemans Y, Chen D, Andersson K, Ryberg B, Mattsson H, Sundler F (1992) The biology and pathobiology of the ECL cells. Yale J Biol Med 65:761–774 (discussion 827–829)
47. Hamid QA, Bishop AE, Rode J, Dhillon AP, Rosenberg BF, Reed RJ, Sibley RK, Polak JM (1986) Duodenal gangliocytic paragangliomas: a study of 10 cases with immunocytochemical neuroendocrine markers. Hum Pathol 17:1151–1157
48. Hernandez FJ, Reid JD (1969) Mixed carcinoid and mucus-secreting intestinal tumors. Arch Pathol 88:489–496
49. Hirschowitz BI, Griffith J, Pellegrin D, Cummings OW (1992) Rapid regression of enterochromaffinlike cell gastric carcinoids in pernicious anemia after antrectomy. Gastroenterology 102:1409–1418
50. Huntrakoon M (1987) Neuroendocrine carcinoma of the parotid gland: a report of two cases with ultrastructural and immunohistochemical studies. Hum Pathol 18:1212–1217
51. Kameya T, Shimosato Y, Adachi I, Abe K, Ebihara S, Ono I (1980) Neuroendocrine carcinoma of the paranasal sinus: a morphological and endocrinological study. Cancer 45:330–339
52. Keuppens F, Willems G, De Graef J, Woussen-Colle MC (1980) Antral gastrin cell hyperplasia in patients with peptic ulcer. Ann Surg 191:276–281
53. Klöppel GCA (1996) The biological relevance of gastric neuroendocrine tumors. Yale J Biol Med 69:69–74
54. Klöppel G, Heitz PU (1981) Die disseminierten (diffusen) endokrinen Zellen. In: Doerr W, Seifert G (Hrsg) Spezielle pathologische Anatomie. Springer, Berlin, S 1079–1135
55. Klöppel G, Heitz PU, Capella C, Solcia E (1996) Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. World J Surg 20:132–141
56. La Rosa S, Franzi F, Albarello L, Schmitt A, Bernasconi B, Tibiletti MG, Finzi G, Placidi C, Perren A, Capella C (2011) Serotonin-producing enterochromaffin cell tumors of the pancreas: clinicopathologic study of 15 cases and comparison with intestinal enterochromaffin cell tumors. Pancreas 40:883–895
57. Lagrange W, Dahm HH, Karstens J, Feichtinger J, Mittermayer C (1987) Melanocytic neuroendocrine carcinoma of the thymus. Cancer 59:484–488
58. Lamberts R, Creutzfeldt W, Struber HG, Brunner G, Solcia E (1993) Long-term omeprazole therapy in peptic ulcer disease: gastrin, endocrine cell growth, and gastritis. Gastroenterology 104:1356–1370
59. Larsson LI, Ljungberg O, Sundler F, Hakanson R, Svensson SO, Rehfeld J, Stadil R, Holst J (1973) Antor-pyloric gastrinoma associated with pancreatic nesidioblastosis and proliferation of islets. Virchows Arch A Pathol Pathol Anat 360:305–314
60. Lasson A, Alwmark A, Nobin A, Sundler F (1983) Endocrine tumors of the duodenum. Clinical characteristics and hormone content. Ann Surg 197:393–398
61. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM (2011) The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Endocrinol Metab Clin North Am 40:1–18 (vii)
62. Le Douarin N, Teillet MA (1973) Studies on the determination of neural crest-cell migration. C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D 277:1929–1932
63. Lewin KJ, Yang K, Ulich T, Elashoff JD, Walsh J (1984) Primary gastrin cell hyperplasia. Report of five cases and a review of the literature. Am J Surg Pathol 8:821–832
64. Li Y, Yau A, Schaeffer D, Magliocco A, Gui X, Urbanski S, Waghray R, Owen D, Gao ZH (2011) Colorectal glandular-neuroendocrine mixed tumor: pathologic spectrum and clinical implications. Am J Surg Pathol 35:413–425
65. Lundqvist M, Wilander E (1987) A study of the histopathogenesis of carcinoid tumors of the small intestine and appendix. Cancer 60:201–206
66. Marshall JB, Bodnarchuk G (1993) Carcinoid tumors of the gut. Our experience over three decades and review of the literature. J Clin Gastroenterol 16:123–129
67. Matsui K, Kitagawa M, Miwa A, Kuroda Y, Tsuji M (1991) Small cell carcinoma of the stomach: a clinicopathologic study of 17 cases. Am J Gastroenterol 86:1167–1175
68. Miliauskas JR (1991) Carcinoid tumor occurring in a mature testicular teratoma. Pathology 23:72–74
69. Mitschke H (1977) Funktionelle Pathomorphologie des gastrointestinalen endokrinen Zellsystems. In: Büngeler W, Eder M, Lennert K, Peters G, Sandritter W, Seifert G (Hrsg) Progress in Pathology, Bd. 104. Fischer, Stuttgart, S 203

70. Moriura S, Ikeda S, Hirai M, Naiki K, Fujioka T, Yokochi K, Gotou S (1993) Hepatic gastrinoma. Cancer 72:1547–1550
71. Moyana TN (1989) Carcinoid tumors arising from Meckel's diverticulum. A clinical, morphologic, and immunohistochemical study. Am J Clin Pathol 91:52–56
72. Nassar AA, Jaroszewski DE, Helmers RA, Colby TV, Patel BM, Mookadam F (2011) Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: a systematic overview. Am J Respir Crit Care Med 184:8–16
73. Oberndorfer S (1907) Karzinoide Tumoren des Dunndarms. Frankfurt Z Path 1:426–432
73a. Oberndorfer S (1929) Die Geschwülste des Darms. In: Henke F, Lubarsch O (Hrsg) Verdauungsschlauch. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 4. Springer, Berlin, S 717–953 (Teil 3)
74. Padberg B, Schroder S, Capella C, Frilling A, Kloppel G, Heitz PU (1995) Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) revisited. Virchows Arch 426:541–548
75. Padberg BC, Zornig C, Muller-Schwefe C, Kloppel G, Schroder S (1992) Macrocarcinoidosis of the stomach in a MEN 1 patient with Zollinger-Ellison syndrome and hyperparathyroidism. Pathologe 13:215–220
76. Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, Arnold R, Denecke T, Plockinger U, Salazar R, Grossman A, Barcelona Consensus Conference p (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejuno-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. Neuroendocrinology 95:135–156
77. Paties C, Zangrandi A, Vassallo G, Rindi G, Solcia E (1991) Multidirectional carcinoma of the thymus with neuroendocrine and sarcomatoid components and carcinoid syndrome. Pathol Res Pract 187:170–177
78. Pearse AG (1977) The diffuse endocrine (paracine) system: Feyrter's concept and its modern history. Verh Dtsch Ges Pathol 61:2–6
79. Perkins PL, McLeod MK, Jin L, Fukuuchi A, Cho KJ, Thompson NW, Lloyd RV (1992) Analysis of gastrinomas by immunohistochemistry and in situ hybridization histochemistry. Diagn Mol Pathol 1:155–164
80. Perrone T, Sibley RK, Rosai J (1985) Duodenal gangliocytic paraganglioma. An immunohistochemical and ultrastructural study and a hypothesis concerning its origin. Am J Surg Pathol 9:31–41
81. Pipeleers-Marichal M, Donow C, Heitz PU, Kloppel G (1993) Pathologic aspects of gastrinomas in patients with Zollinger-Ellison syndrome with and without multiple endocrine neoplasia type I. World J Surg 17:481–488
82. Pipeleers-Marichal M, Somers G, Willems G, Foulis A, Imrie C, Bishop AE, Polak JM, Hacki WH, Stamm B, Heitz PU, Klöppel G (1990) Gastrinomas in the duodenums of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. N Engl J Med 322:723–727
83. Podesta AH, True LD (1989) Small cell carcinoma of the bladder. Report of five cases with immunohistochemistry and review of the literature with evaluation of prognosis according to stage. Cancer 64:710–714
84. Polak JM (1993) Diagnostic histopathology of neuroendocrine tumours. Churchill Livingstone, Edinburgh, S 290
85. Posalaky Z, Mulholland M, Kasperson E, Posalaky IP (1987) Duodenal carcinoid in neurofibromatosis: a calcitonin- and amyloid-containing tumor. World J Surg 11:120–124
86. Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M (1995) Prognosis of gastric carcinoid tumours. Digestion 56:455–462
87. Ratzenhofer M (1977) Hyperplasias and tumours of the disseminated endocrine (paracrine) helle zellen Feyrter's of the gut with special regard of amphicrine cell proliferations (author's transl). Verh Dtsch Ges Pathol 61:7–24
88. Riddle PJ, Font RL, Zimmerman LE (1982) Carcinoid tumors of the eye and orbit: a clinicopathologic study of 15 cases, with histochemical and electron microscopic observations. Hum Pathol 13:459–469
89. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E (1993) Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. Gastroenterology 104:994–1006
90. Robboy SJ, Scully RE (1980) Strumal carcinoid of the ovary: an analysis of 50 cases of a distinctive tumor composed of thyroid tissue and carcinoid. Cancer 46:2019–2034
91. Roberts LJ, 2nd, Bloomgarden ZT, Marney SR Jr, Rabin D, Oates JA (1983) Histamine release from a gastric carcinoid: provocation by pentagastrin and inhibition by somatostatin. Gastroenterology 84:272–275
92. Rosai J, Higa E, Davie J (1972) Mediastinal endocrine neoplasm in patients with multiple endocrine adenomatosis. A previously unrecognized association. Cancer 29:1075–1083
93. Rosai J, Levine G, Weber WR, Higa E (1976) Carcinoid tumors and oat cell carcinomas of the thymus. Pathol Annu 11:201–226
94. Royston CM, Brew DS, Garnham JR, Stagg BH, Polak J (1972) The Zollinger-Ellison syndrome due to an infiltrating tumour of the stomach. Gut 13:638–642
95. Salyer DC, Salyer WR, Eggleston JC (1975) Bronchial carcinoid tumors. Cancer 36:1522–1537
96. Schmitt AM, Riniker F, Anlauf M, Schmid S, Soltermann A, Moch H, Heitz PU, Klöppel G, Komminoth P, Perren A (2008) Islet 1 (Isl1) expression is a reliable marker for pancreatic endocrine tumors and their metastases. Am J Surg Pathol 32:420–425
97. Shepherd JJ (1991) The natural history of multiple endocrine neoplasia type 1. Highly uncommon or highly unrecognized? Arch Surg 126:935–952

98. Sioutos N, Virta S, Kessimian N (1991) Primary hepatic carcinoid tumor. An electron microscopic and immunohistochemical study. Am J Clin Pathol 95:172–175
99. Smets G, Warson F, Dehou MF, Storme G, Sacre R, Van Belle S, Somers G, Gepts W, Kloppel G (1990) Metastasizing neuroendocrine carcinoma of the larynx with calcitonin and somatostatin secretion and CEA production, resembling medullary thyroid carcinoma. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 416:539–543
100. Soga J (1976) Neoplasma of GEP endocrine cells: The present day concept of carcinoids. In: Fujita T (Hrsg) Endocrine gut and pancreas. Elsevier, Amsterdam, S 387–394
101. Solcia E, Bordi C, Creutzfeldt W, Dayal Y, Dayan AD, Falkmer S, Grimelius L, Havu N (1988) Histopathological classification of nonantral gastric endocrine growths in man. Digestion 41:185–200
102. Solcia E, Capella C, Fiocca R, Rindi G, Rosai J (1990) Gastric argyrophil carcinoidosis in patients with Zollinger-Ellison syndrome due to type 1 multiple endocrine neoplasia. A newly recognized association. Am J Surg Pathol 14:503–513
103. Solcia E, Fiocca R, Sessa F (1991) Morphology and natural history of gastric endocrine tumors. In: Hakanson R, Sundler F (Hrsg) The stomac as an endocrine organ. Elsevier, Amsterdam, S 473–498
104. Solcia E, Polak JM (1978) Classification of gastroenteropancreatic endocrine cells. In: Bloom SR (Hrsg) Gut hormones. Churchill Livingstone, Edinburgh, S 40–48
105. Sporrong B, Alumets J, Clase L, Falkmer S, Hakanson R, Ljungberg O, Sundler F (1981) Neurohormonal peptide immunoreactive cells in mucinous cystadenomas and cystadenocarcinomas of the ovary. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 392:271–280
106. Sporrong B, Falkmer S, Robboy SJ, Alumets J, Hakanson R, Ljungberg O, Sundler F (1982) Neurohormonal peptides in ovarian carcinoids: an immunohistochemical study of 81 primary carcinoids and of intraovarian metastases from six mid-gut carcinoids. Cancer 49:68–74
107. Stamm B, Hedinger CE, Saremaslani P (1986) Duodenal and ampullary carcinoid tumors. A report of 12 cases with pathological characteristics, polypeptide content and relation to the MEN I syndrome and von Recklinghausen's disease (neurofibromatosis). Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 408:475–489
108. Stephens M, Williams GT, Jasani B, Williams ED (1987) Synchronous duodenal neuroendocrine tumours in von Recklinghausen's disease--a case report of co-existing gangliocytic paraganglioma and somatostatin-rich glandular carcinoid. Histopathology 11:1331–1340
109. Stoler MH, Mills SE, Gersell DJ, Walker AN (1991) Small-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. A human papillomavirus type 18-associated cancer. Am J Surg Pathol 15:28–32
109a. Stolte M, Rüschoff J, Klöppel G (Hrsg) (2013) Pathologie. Bd. Verdauungstrakt und Peritoneum. Springer, Berlin
110. Sturm U, Kunze KD, Kelly LU (1991) Primary carcinoid of the testis. Zentralbl Pathol 137:376–378
111. Sundler F, Eriksson B, Grimelius L (1992) Histamine in gastric carcinoid tumors: immunocytochemical evidence. Endocr Pathol 3:23–27
112. Suster S, Moran CA (1995) Thymic carcinoid with prominent mucinous stroma. Report of a distinctive morphologic variant of thymic neuroendocrine neoplasm. Am J Surg Pathol 19:1277–1285
113. Syracuse DC, Perzin KH, Price JB, Wiedel, Mesa-Tejada R (1979) Carcinoid tumors of the appendix. Mesoappendiceal extension and nodal metastases. Ann Surg 190:58–63
114. Takayama T, Kameya T, Inagaki K, Nonaka M, Miyazawa H, Ogawa N, Yano M, Morita T, Arai T, Niino S et al (1993) MEN type 1 associated with mediastinal carcinoid producing parathyroid hormone, calcitonin and chorionic gonadotropin. Pathol Res Pract 189:1090–1096 (discussion 1096–1100)
115. Thompson NW, Vinik AI, Eckhauser FE (1989) Microgastrinomas of the duodenum. A cause of failed operations for the Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg 209:396–404
116. Valli M, Fabris GA, Dewar A, Chikte S, Fisher C, Corrin B, Sheppard MN (1994) Atypical carcinoid tumour of the thymus: a study of eight cases. Histopathology 24:371–375
117. Valli M, Fabris GA, Dewar A, Hornall D, Sheppard MN (1994) Atypical carcinoid tumour of the lung: a study of 33 cases with prognostic features. Histopathology 24:363–369
118. Vanoli A, La Rosa S, Luinetti O, Klersy C, Manca R, Alvisi C, Rossi S, Trespi E, Zangrandi A, Sessa F, Capella C, Solcia E (2013) Histologic changes in type A chronic atrophic gastritis indicating increased risk of neuroendocrine tumor development: the predictive role of dysplastic and severely hyperplastic enterochromaffin-like cell lesions. Hum Pathol 44:1827–1837
119. Wang TC, Dangler CA, Chen D, Goldenring JR, Koh T, Raychowdhury R, Coffey RJ, Ito S, Varro A, Dockray GJ, Fox JG (2000) Synergistic interaction between hypergastrinemia and Helicobacter infection in a mouse model of gastric cancer. Gastroenterology 118:36–47
120. Warkel RL, Cooper PH, Helwig EB (1978) Adenocarcinoid, a mucin-producing carcinoid tumor of the appendix: a study of 39 cases. Cancer 42:2781–2793
121. Warren WH, Memoli VA, Gould VE (1988) Well differentiated and small cell neuroendocrine carcinomas of the lung. Two related but distinct clinicopathologic entities. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol 55:299–310

122. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT, Fishbein VA, Orbuch M, Strader DB, Gibril F, Metz DC, Fraker DL, Norton JA et al (1995) Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. Gastroenterology 108:1637–1649
123. Wenig BM, Hyams VJ, Heffner DK (1988) Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma of the larynx. A clinicopathologic study of 54 cases. Cancer 62:2658–2676
124. Wheeler MH, Curley IR, Williams ED (1986) The association of neurofibromatosis, pheochromocytoma, and somatostatin-rich duodenal carcinoid tumor. Surgery 100:1163–1169
125. Wick MR, Scheithauer BW (1984) Thymic carcinoid. A histologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of 12 cases. Cancer 53:475–484
126. Wilander E, Grimelius L, Lundqvist G, Skoog V (1979) Polypeptide hormones in argentaffin and argyrophil gastroduodenal endocrine tumors. Am J Pathol 96:519–530
127. Wilander E, Sundstrom C, Grimelius L (1979) Pernicious anaemia in association with argyrophil (Sevier-Munger) gastric carcinoid. Scand J Haematol 23:415–420
128. Williams ED, Sandler M (1963) The classification of carcinoid tumours. Lancet i:238–239
129. Wollensak G, Herbst EW, Beck A, Schaefer HE (1992) Primary thymic carcinoid with Cushing's syndrome. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 420:191–195
130. Woodruff JM, Huvos AG, Erlandson RA, Shah JP, Gerold FP (1985) Neuroendocrine carcinomas of the larynx. A study of two types, one of which mimics thyroid medullary carcinoma. Am J Surg Pathol 9:771–790
131. Wurster K, Brodner O, Rossner JA, Grube D (1976) A carcinoid occurring in the testis. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 370:185–192
132. Young RH, Oliva E, Scully RE (1994) Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. Am J Surg Pathol 18:1102–1116
133. Zahel T, Krysa S, Herpel E, Stenzinger A, Goeppert B, Schirmacher P, Hoffmann H, Schnabel PA, Warth A (2012) Phenotyping of pulmonary carcinoids and a Ki-67-based grading approach. Virchows Arch 460:299–308
134. Zamboni G, Franzin G, Bonetti F, Scarpa A, Chilosi M, Colombari R, Menestrina F, Pea M, Iacono C, Serio G et al (1990) Small-cell neuroendocrine carcinoma of the ampullary region. A clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of three cases. Am J Surg Pathol 14:703–713

Kapitel 24

# Endokrines Pankreas

# 24

*G. Klöppel, P. Komminoth, Ph. U. Heitz*

## Inhalt


Anatomie und Funktion ..... 816

Fehlbildungen ..... 818

Diabetes mellitus ..... 818

- Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 ..... 819
- Diabetes bei exokrinen Pankreaserkrankungen ..... 824
- Diabetes mellitus mit ungewöhnlichen Inselveränderungen ..... 826
- Diabetes mellitus bei Überfunktion kontrainsulinärer Hormone ..... 826
- Diabetes mellitus bei verschiedenen Syndromen ..... 826
- „Chemischer" Diabetes mellitus ..... 826
- Verlauf und Prognose des Diabetes mellitus ..... 826
- Embryopathia diabetica ..... 827

Hypoglykämiesyndrome und endokrines Pankreas ..... 828

- Persistierende hyperinsulinämische Hypoglykämie im Kindesalter ..... 828
- Nesidioblastose bei Erwachsenen ..... 830
- Inselhyperplasie bei Anti-D-Erythroblastose, Thalassämie und Beckwith-Wiedemann-Syndrom ..... 831
- Inselhyperplasie in reifen mediastinalen Teratomen ..... 832

Neuroendokrine Pankreastumoren ..... 832

- Insulinom ..... 840
- Gastrinom ..... 842
- Vipom ..... 843
- Glukagonom ..... 843
- Glukagonzelladenomatose ..... 844
- Somatostatinom ..... 844

Sonstige Tumoren mit hormonellen Syndromen ..... 844

- Kortikotrophinom ..... 844
- GHRFoma ..... 844
- Kalzitoninom ..... 844
- PanNET mit Hyperkalzämiesyndrom und Knochenveränderungen ..... 844
- Multihormonale Tumoren ..... 844

Hereditäre Syndrome ..... 845

Nichtfunktionelle Tumoren ..... 846

Paragangliom ..... 847

Literatur ..... 847


K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_24, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Anatomie und Funktion

**Histologie.** Die endokrinen Pankreaszellen gehören dem disseminierten neuroendokrinen Zellsystem an (s. Kap. Disseminierte neuroendokrine Zellen und Kap. Neuroendokrine Neoplasien im Bd. Verdauungstrakt und Peritoneum) [138a, 110]. Sie formen im Pankreas Zellkomplexe, die als Inseln bezeichnet werden, bilden aber auch extrainsulär kleine Zellgruppen von etwa 4–6 Zellen, die häufiger beim Neugeborenen, seltener beim Erwachsenen sind und die daher wahrscheinlich Ausgangspunkte für neue Inseln darstellen. Schließlich liegen auch im und am Gangepithel einzelne neuroendokrine Zellen [21a]. Das endokrine Zellkompartiment macht etwa 3 % des epithelialen Pankreasgewebes beim Erwachsenen aus (Tab. 24.1). Beim Neugeborenen beträgt es noch 10 %, da das azinäre Gewebe in diesem Lebensalter noch nicht vollkommen entwickelt ist.

**Zelltypen.** In den Inseln finden sich 4 Zelltypen: Glukagon- (A, α), Insulin- (B, β), Somatostatin- (D, δ) und pankreatisches Polypeptid(PP)-bildende Zellen [45, 77]. Als fünfter (sehr seltener) Zelltyp kommt die Serotoninzelle hinzu, die meist in enger Verbindung mit dem Epithel des Pankreasganges auftritt. Gastrinzellen sind nur beim Feten nachweisbar.

**Inseltypen.** Nach Inselform und Zellkomposition können 2 Inseltypen unterschieden werden: β-Zell-reiche und PP-Zell-reiche Inseln [17, 77, 98, 143].

- Die kompakte, meist „runde“ (von Langerhans beschriebene) “β-Zell-Insel“ ist in allen Pankreasparenchymanteilen, mit Ausnahme des dorsalen Teils des Pankreaskopfes, anzutreffen und besteht in abnehmender Häufigkeit aus β- (70 %), α- (25 %), δ- (4 %) und PP-Zellen (1 %) (Abb. 24.1). Einzelne dieser Inseln können auch einen erhöhten Anteil an α-Zellen zeigen. Außerdem finden sich diese Inseln gelegentlich in enger Verbindung mit Gängen (s. später). Der Inseldiameter liegt meistens zwischen 100 und 300 µm [71].
- Die unregelmäßig geformte „PP-Zell-Insel“ ist nur im dorsalen Pankreaskopf zu finden und besteht zu 60 % aus PP-, zu 30 % aus β- und zu 10 % aus α- und δ-Zellen [117] (Abb. 24.2). Das dorsale Pankreaskopfsegment mit den PP-Inseln („PP-Lappen“) macht 10 % des gesamten Pankreas aus und wird der ventralen Pankreaskopfanlage, das übrige Pankreas der dorsalen Anlage zugeordnet [98]. Beim älteren Menschen nehmen die PP-Inseln an Größe zu (mit Diametern über 300 µm) und das dazwischen liegende azinäre Gewebe ab, so dass der Eindruck einer Hyperplasie oder sogar eines „Tumors“ entsteht. Da die PP-Zellen wie alle übrigen Inselzellen Somatostatinrezeptoren (s. Abb. 24.1d) tragen, die im Octreotid-Scan/DOTATOC-PET szintigraphisch nachgewiesen werden können, entsteht beim älteren Menschen mit seinen dichtgelagerten PP-Inseln in der Szintigraphie gelegentlich der Eindruck einer tumorartigen Läsion [2] (s. Abb. 24.2a,b).

**Tab. 24.1** Prozentuale Verteilung und Funktion der verschiedenen Zellkompartimente im Pankreas des Erwachsenen

| Zellkompartiment | Prozentualer Anteil | Funktion |
|---|---|---|
| Azinäres Gewebe | 80–85 % | (Pro-) Enzymproduktion |
| Duktales Gewebe | 10–15 % | Sekretproduktion und -transport |
| Endokrines Gewebe | 3 % | Hormonproduktion |
| Insulinzellen [154a] | 2 % | |

**Regeneration.** Gelegentlich finden sich im normalen Pankreas, häufig jedoch im fibrotischen Pankreas bei chronischer Pankreatitis (s. dort), Inseln und endokrine Zellkomplexe in enger Assoziation mit kleinen und größeren Gängen. Beim duktalen Pankreaskarzinom kann dies auch im Zusammenhang mit neoplastischen Gangstrukturen beobachtet werden. Diese „duktuloinsulären Komplexe“ werden häufig als Ausdruck der Regeneration von Inselgewebe interpretiert. Allerdings ist dies bis jetzt niemals schlüssig bewiesen worden. Die Neogenese und Replikation von Inselzellen wurde bislang nur detailliert im Tierexperiment an β-Zellen studiert [21b]. Aus diesen Studien geht hervor, dass im Erwachsenenalter eine Regeneration der β-Zellen im Wesentlichen durch Replikation erfolgt [29b].

**Hormone.** Das Insulin ist das wichtigste Hormon der Pankreasinseln. Es entsteht in der β-Zelle unter Abspaltung des C („connecting“)-Peptids aus Proinsulin und wird in Kristallform in Sekretgranula gespeichert [77]. Durch den physiologischen Stimulus der Glukose oder auch den pharmakologischen Stimulus der Sulfonylharnstoffe kommt es zur Sekretion von Insulin, das an Fett- und Muskelzellen über die Bindung an einen Rezeptor die Aufnahme und beschleunigte Metabolisierung von Glukose veranlasst. Fehlt Insulin, kommt es zur Hyperglykämie.

Das Glukagon der α-Zelle wird bei Hypoglykämie sezerniert und gleicht die Insulinwirkung rezeptorvermittelt durch eine verstärkte Glukoneogenese in der Leber aus.

Das Somatostatin der δ-Zelle vermag die Funktion verschiedenster endokriner und nichtendokriner Zellsysteme zu hemmen. Es sind fünf Rezeptoren bekannt.

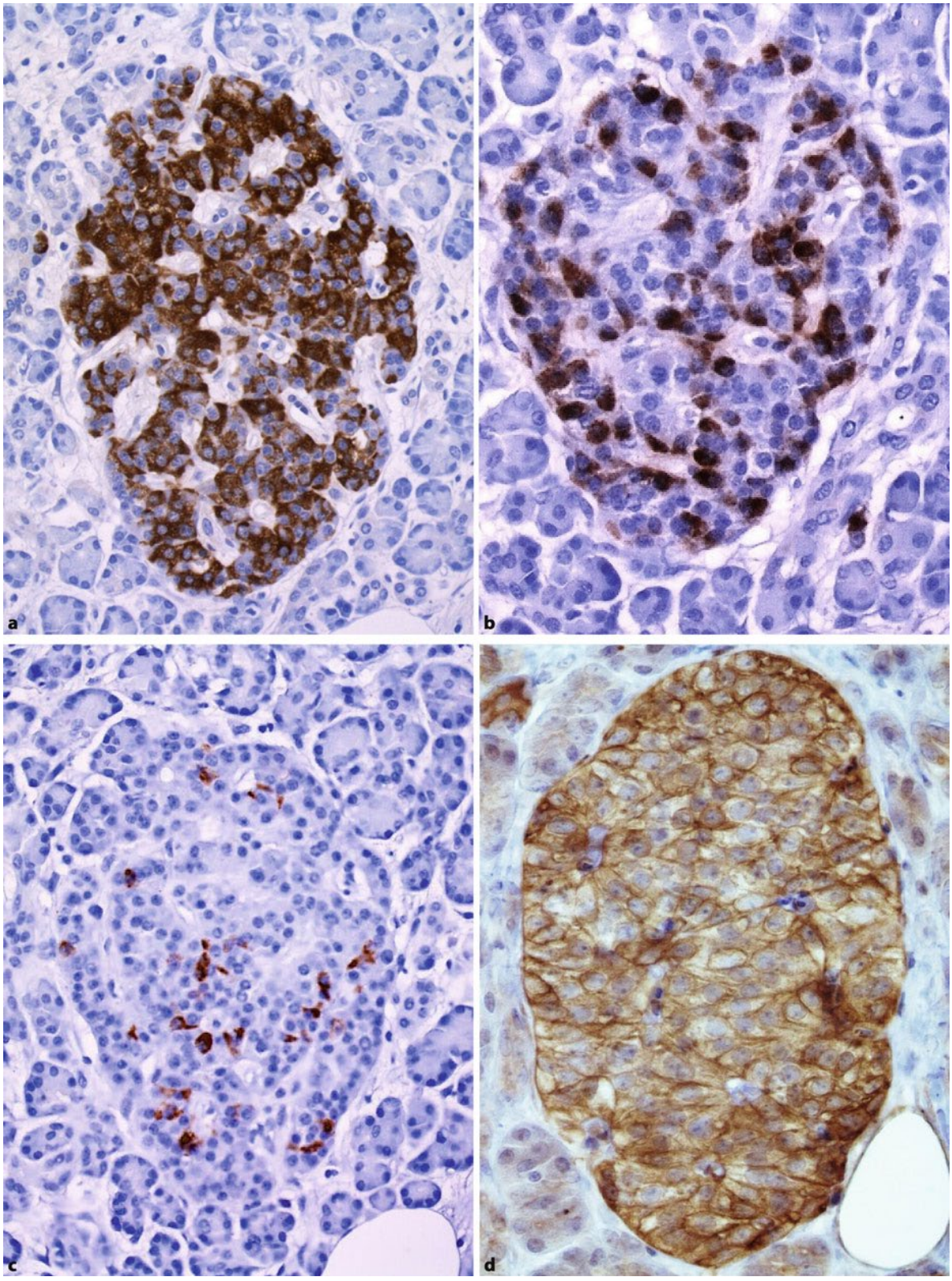



**Abb. 24.1a–d** Kompakte "β-Zell-Insel". **a** Insulinzellen. **b** Glukagonzellen. **c** Somatostatinzellen. **d** Membranäre Expression des Somatostatinrezeptors SSTR2a

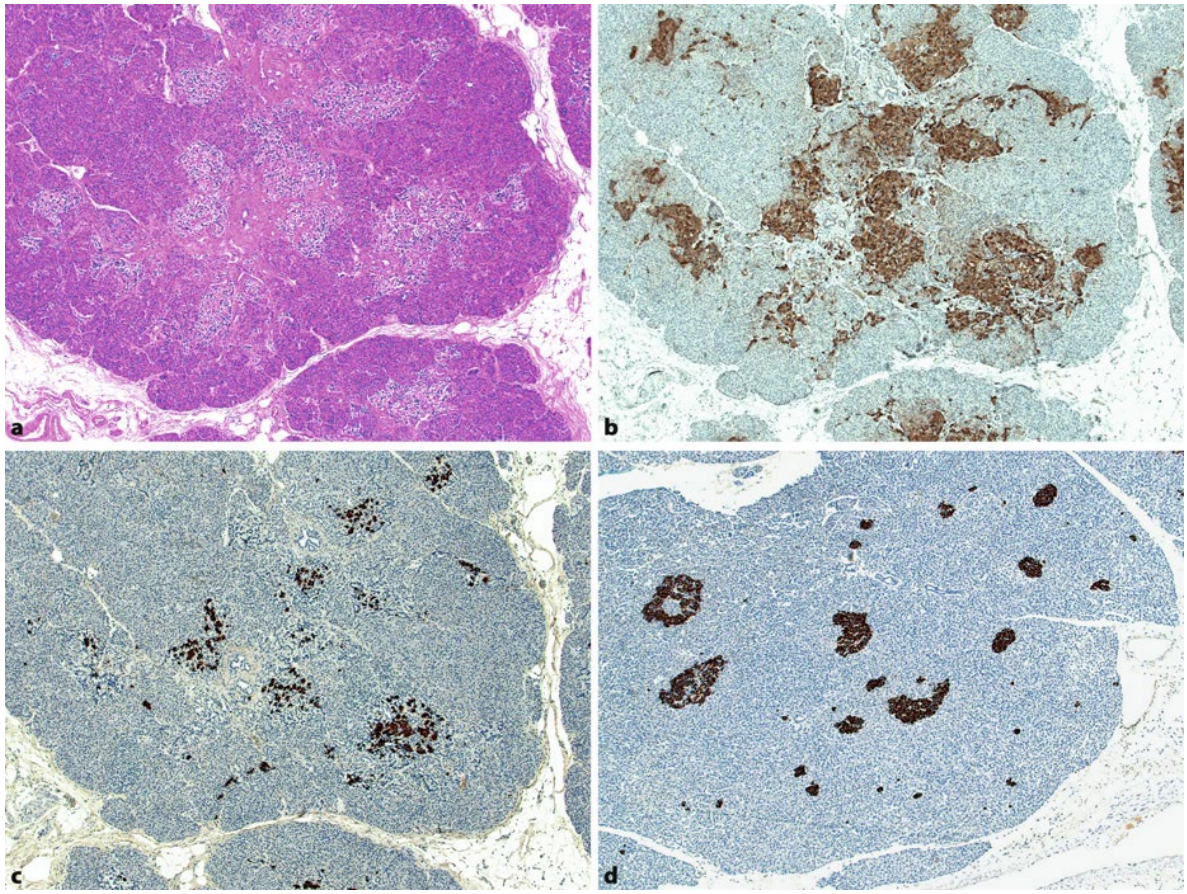



**Abb. 24.2a–d** „PP-Zell-Inseln" im dorsalen Pankreaskopf beim Erwachsenen. **a** Dicht liegende, große und unregelmäßig geformte Inseln. **b** PP-Zellen. **c** Insulinzellen. **d** Insulinpositive "β-Zell-Inseln" außerhalb des dorsalen Pankreaskopfes im Vergleich zu **c**

Wegen seiner sehr kurzen Halbwertszeit wirkt es wahrscheinlich im Inselbereich parakrin auf die umgebenden α- oder β-Zellen.

Das PP hat möglicherweise eine Funktion bei der Resorption von Proteinen, da es unter diesen Bedingungen verstärkt sezerniert wird [17, 77].

## Fehlbildungen

Eine Aplasie des Inselapparats oder ein isoliertes Fehlen der β-Zellen mit kongenitalem Diabetes kommen vor, sind jedoch extrem selten [15, 151].

## Diabetes mellitus

**Definition.** Der Diabetes mellitus ist eine Störung des Glukosestoffwechsels mit dauerhafter Hyperglykämie auf der Basis eines absoluten oder relativen Insulinmangels, der seine Ursache wahrscheinlich in einer genetischen Prädisposition hat, die unter der Einwirkung äußerer Faktoren zum Tragen kommt.

**Klassifikation.** Die zwei wichtigsten Typen des Diabetes mellitus sind

- der insulinabhängige („insulin-dependent diabetes mellitus") oder *Typ-1-Diabetes* (T1DM) und
- der primär insulinunabhängige („insulin-independent diabetes mellitus") oder *Typ-2-Diabetes* (T2DM) [10, 27, 77, 109] (Tab. 24.2).

Der *MODY* („maturity onset diabetes of youth") fasst seltene genetisch definierte Diabetesformen zusammen, die klinisch dem T2DM nahestehen (s. Tab. 24.2).

- Der *sekundäre Diabetes* umfasst alle Diabetesformen, die als Folge anderer Erkrankungen (z. B. chronische Pankreatitis, zystische Fibrose oder M. Cushing) oder schädigender Faktoren (z. B. Medikamente) auftreten (s. Tab. 24.2).
- Der *neonatale Diabetes* ist heterogen. Zumeist ist er transient; ist er permanent, finden sich anlagebe-

**Tab. 24.2 Typen** des Diabetes mellitus (DM) und ihre Charakteristika

| Diabetestyp und Häufigkeit | Manifestationsalter und Genetik | Klinik und Verlauf | Inselveränderung | Ätiologie/Pathogenese |
|---|---|---|---|---|
| Typ1 DM<br>15 % | Meist 5.–20. LJ; selten später.<br>Selten Familienanamnese. Jedoch besonderes HLA-Profil. | Rascher Beginn.<br>Gefahr des ketoazidotischen Komas Insulinabhängigkeit nach 1–2 Jahren<br>Entwicklung von diabetischen Spätschäden (Nieren, Augen, Gefäße) | Zu Beginn bereits 80%ige Zerstörung der β-Zellen; Insulitis<br>Später Verlust aller oder der meisten β-Zellen | Autoimmune Zerstörung der β-Zellen mit unbekannter Ursache, aber Nachweis von Autoantikörpern |
| Typ2 DM<br>80 % | Meist nach 40. LJ.<br>Genetik noch unbekannt, jedoch häufig positive Familienanamnese und Konkordanz bei eineiigen Zwillingen | Schleichender Beginn bei Adipositas, metabolisches Syndrom.<br>Gefahr des hyperosmolaren Komas.<br>Selten volle Insulinabhängigkeit; Behandlung mit Diät und Antidiabetika<br>Entwicklung von diabetischen Spätschäden (Gefäße, Nieren, Augen, anderes) | Anfangs normale (erhöhte?) β-Zellzahl<br>Später normale oder um 30–50% erniedrigte β-Zellzahl.<br>Amyloidose der Inseln. | Anfangs Insulinresistenz und Hyperinsulinismus<br>Später Insulinsekretionsschwäche |
| MODY (1–4)<br>2 % | Meist bereits vor 40. LJ. Autosomal-dominant vererbte Genmutationen (z. B. im HNF-1α oder Glukokinasegen) | Milder (Glukokinase) oder ausgeprägter (HNF-1α) Diabetes | Spezielle Veränderungen nicht bekannt | Insulinsekretionsstörung. Keine Insulinresistenz |
| Sekundärer DM<br>2 % | Abhängig vom Verlauf der Grunderkrankung | Schleichender Beginn. Meist milder Diabetes | Inseln eingebettet in fibröses (chron. Pankreatitis) oder lipomatöses Gewebe (zystische Fibrose). | Schädigung der β-Zellen durch Pankreasfibrose oder -lipomatose, Hämochromatose, Pankreasresektion |

dingte Defekte (z. B. angeborenes Fehlen der Insulinzellen; s. Fehlbildungen) oder genetische Veränderungen. Etwa die Hälfte der Neugeborenen mit permanentem DM zeigen Mutationen in den Genen KCNJ11 und ABCC8, die auch beim kongenitalen Hyperinsulinismus eine Rolle spielen [116a].

## Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2

**Epidemiologie.** Die Zahl der Diabetiker liegt weltweit bei etwa 300 Millionen und steigt in Parallele zum Wohlstand weiter an. In den „Wohlstandsländern" wird die Prävalenz entdeckter und unentdeckter Diabetesfälle auf etwa 6 % der adulten Bevölkerung geschätzt. 85–90 % der Diabetiker haben einen T2DM (s. Tab. 24.2), wobei überwiegend Menschen ab dem 50.–60. Lebensjahr betroffen sind. Übergewicht ist für diesen Diabetestyp („Wohlstandsdiabetes") der größte Risikofaktor. Der T1DM macht praktisch den Rest der Fälle aus (10–15 %), wobei er in Europa (insbesondere dem nördlichen Teil) und Nordamerika häufiger ist als beispielsweise in Japan. Er wird vornehmlich im ersten (zwischen dem 5. und 7. Lebensjahr) und zweiten Lebensjahrzehnt (Adoleszens), nur selten im fortgeschrittenen Erwachsenenalter manifest [95, 104]. Umgekehrt tritt ein T2DM nur ausnahmsweise unter der genetisch

bedingten Form des MODY („maturity onset diabetes of youth“) im jugendlichen Alter auf. In tropischen Ländern, insbesondere Indien, kann sich ein Diabetes bei Jugendlichen auf dem Boden einer chronischen kalzifizierenden Pankreatitis entwickeln [104].

**Ätiologie und Pathogenese.** Es ist wahrscheinlich, dass für den T1DM und T2DM ein Zusammentreffen bestimmter genetischer und umweltbedingter Faktoren notwendig ist [10, 27, 77, 104].

Für die Bedeutung genetischer Faktoren beim T1DM spricht der bevorzugte Nachweis von HLA-DR3 und -DR4. Beim T2DM sind es die nahezu 100 %ige Konkordanz bei eineiigen Zwillingen und die ausgeprägte familiäre Häufung. Als erworbene Faktoren werden beim T1DM Virusinfektionen diskutiert, während für den T2DM die Beziehung zur Überernährung entscheidend ist. Für die übrigen Diabetesformen sind die Auswirkungen von Erkrankungen des exokrinen Pankreas, z. B. der chronischen Pankreatitis, und von kontrainsulinären Hormonen (z. B. Cortison) oder Medikamenten von Bedeutung.

Der *T1DM* zeigt als Hinweis auf eine genetische Prädisposition eine signifikante Assoziation mit den HLA-Klasse-II-Typen auf Chromosom 6 DR3, DR4 und DQw8 [10, 104]. Außerdem tritt er gehäuft zusammen mit anderen Autoimmunerkrankungen wie chronisch-lymphoztärer (Hashimoto-) Thyreoiditis, Autoimmunadrenalitis (idiopathischer Morbus Addison) und perniziöser Anämie auf, die ähnliche HLA-Konstellationen aufweisen [104]. Andererseits ergibt sich aus Zwillingsuntersuchungen, dass genetische Faktoren nicht alleinige Ursache dieses Diabetestyps sein können, da eineiige Zwillingspaare im Hinblick auf die Entwicklung eines Diabetes zu etwa 50–60 % diskordant bleiben [84]. Umwelteinflüsse wie Virusinfektionen werden daher als zusätzliche Manifestationsfaktoren vermutet [121]. An Viren wird vor allem wegen des jahreszeitlich gehäuften Auftretens des T1DM im Herbst und Winter, dem Auftreten von T1DM nach Mumpsinfektionen und kongenitaler Rubellainfektion [65], der Isolierung von Coxsackie-B4-Viren aus der Bauchspeicheldrüse eines an T1DM erkrankten Kindes [154], der experimentellen Erzeugung eines Diabetes mit EMC-Viren [26, 121] sowie des Nachweises des enteroviralen Kapsidproteins VP1 in Inselzellen von T1DM-Patienten mit kurzem Krankheitsverlauf gedacht [35, 150].

Vorstellbar wäre, dass eine genetisch durch einen immunologischen Defekt begünstigte Interaktion eines Enterovirus mit den β-Zellen zu einer latent verlaufenden zytopathogenen Virusinfektion führt, die die Expression von zellulären, viral veränderten Proteinen auf der Zelloberfläche mit nachfolgender autoimmunologischer Reaktion gegen diese Membranstruktur zur Folge hat [10].

Für die Präsentation von speziellen Antigenen in und auf den β-Zellen spricht die aberrante Expression von

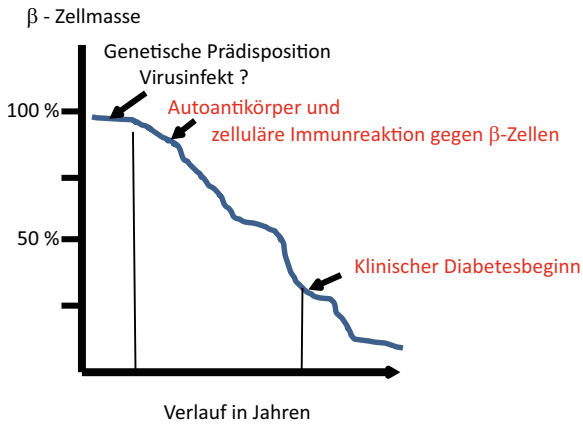



**Abb. 24.3** Verlauf des T1DM in der präklinischen und klinisch manifesten Phase

MHC-Klasse I/HLA-DR [34] und das Auftreten von verschiedenen Serumautoantikörpern (Inselzellantikörper = ICA, Glutamatsäuredekarboxylase = GAD-Antikörper, Insulinautoantikörper = IAA u. a.) [10, 21, 91, 104]. Die Serumautoantikörper treten bereits Jahre vor der klinischen Manifestation des T1DM auf [47]. Die IAA sind spezifisch für die β-Zelle und möglicherweise gegen Proinsulin gerichtet. Ihre Konzentration im Serum, bestimmt im prädiabetischen Stadium, korreliert mit der Manifestation eines späteren T1DM.

Pathogenetisch bedeutsam ist eine langsam voranschreitende selektive Zerstörung der β-Zellen [10, 36, 45, 77]. Als morphologisches Substrat dieses Immunprozesses, der lange Zeit klinisch unbemerkt verläuft und sich nur durch das Auftreten von Autoantikörpern (s. oben) äußert, kann bei klinischer T1DM-Manifestation, wenn etwa 50–80 % der insulinproduzierenden Zellen zerstört sind [72, 74, 92] (Abb. 24.3), eine überwiegend lymphozytäre Infiltration der Inseln, eine Insulitis, beobachtet werden [34, 35, 36, 61, 72, 92, 106, 148]. Interessanterweise werden vergleichbare Formen einer Insulitis auch bei Tieren mit spontanem autoimmunem oder experimentellem Diabetes mellitus beobachtet [10, 73, 143]. Nach der Zerstörung der β-Zellen bleiben in den Inseln nur noch α- und δ-Zellen und im dorsalen Pankreaskopf vor allem PP-Zellen zurück [36, 45, 92, 94]. Es wurde gezeigt, dass eine Regeneration der β-Zellen zwar präklinisch (in autoantikörperpositiven nichtdiabetischen Organspendern) und am klinischen Beginn des T1DM möglich ist [60, 61], aber weder funktionell ausreicht, noch dauerhaft genug ist, um eine für die Insulinproduktion adäquate β-Zellpopulation zu gewährleisten, wenn auch eine Subpopulation von β-Zellen über Jahrzehnte hinweg überleben kann [44, 74, 94]. Der dauerhafte Verlust einer funktionell relevanten β-Zell-Population erklärt das konstante, nahezu absolute Insulindefizit beim T1DM.

Der *T2DM* steht mit seinen Befunden in scharfem Kontrast zum T1DM [77, 119, 143]. Er zeigt auch noch nach jahrelangem Verlauf in so großer Anzahl β-Zellen, dass es zu keinem absoluten Insulindefizit kommt [74, 119]. Dagegen tritt ein relativer Insulinmangel ein, der durch eine periphere und hepatische, hauptsächlich erworbene Insulinresistenz und eine wahrscheinlich genetisch fixierte, ungenügende Sekretionsleistung der β-Zellen bedingt ist [27, 64]. Familiäre Häufung ohne eine bestimmte HLA-Konstellation und weitgehende Konkordanz bei Zwillingspaaren charakterisieren den genetischen Hintergrund des T2DM [27, 104]. Welche genetischen Defekte allerdings übertragen werden, wie sie wirksam werden (z. B. durch eine fehlerhafte und verminderte β-Zell-Regeneration [74]) und wie sie vererbt werden, ist für die meisten Diabetiker (>95 %) bislang nicht bekannt. Jene wenigen Gene aber, die identifiziert werden konnten, haben alle einen Bezug zur Insulinsekretion und werden autosomal-dominant vererbt. Klinisch zeigen die Träger dieser Gene einen Diabetes, der den Terminus MODY („maturity-onset diabetes of youth") erhalten hat (s. Tab. 24.2). Es sind sechs mutierte Gene bekannt [33]; die zwei häufigsten kodieren die Glukokinase (MODY2), ein die Insulinsekretion regulierendes Gen, bzw. den Leberzelltranskriptionsfaktor HNF-1α (MODY3) [40].

Exogene Manifestationsfaktoren eines T2DM sind Adipositas und Schwangerschaft. Beide Zustände steigern die periphere Insulinresistenz [27, 64]. Bei der bedeutungsmäßig ganz im Vordergrund stehenden Adipositas geschieht dies wahrscheinlich durch eine Beeinflussung der Insulinrezeptoren auf der Oberfläche der sich bei der Adipositas vergrößernden Fettgewebszellen, wodurch die Glukoseaufnahme in die Zelle vermindert wird. Die daraus resultierende Hyperglykämie führt zu einer Hyperinsulinämie [27], die nicht auf die Dauer aufrechterhalten werden kann, da die chronisch erhöhte Glukose toxisch für die β-Zellen und die β-Zell-Regeneration genetisch bedingt vermindert sein soll. Dies führt schließlich zu einem relativem Insulinmangel und damit zur Hyperglykämie [27, 104].

Ein weiterer Faktor, der die Insulinsekretion einschränken könnte, ist die Ablagerung von Amyloid um die β-Zellen [105, 106]. Eine Inselamyloidose findet sich bei 60–90 % der T2DM-Patienten in sehr unterschiedlichen Schweregraden, kann jedoch auch bei 4–33 % der Nichtdiabetiker beobachtet werden [105, 131, 143, 146]. Die Amyloidfibrillen in den Inseln entstehen durch die extrazelluläre und möglicherweise auch intrazelluläre Präzipitation von IAPP (Insel-Amyloid-Polypeptid oder Amylin), das durch die β-Zellen synthetisiert und mit Insulin kosezerniert wird [105, 147]. Die physiologische Funktion des IAAP ist unbekannt; in pharmakologischen Dosen kann es den peripheren Insulineffekt hemmen [105]. Mutationen des IAPP-Gens, das auf dem Chromosom 12p liegt, wurden bisher nicht entdeckt.

**Abb. 24.4** Atrophisches Pankreas (Gewicht: 40 g) eines T1DM-Patienten nach über 30-jährigem Krankheitsverlauf

Damit ist eine genetische Ursache für die Amyloidablagerung wenig wahrscheinlich und es muss die Möglichkeit einer veränderten β-Zell-Funktion mit Umschwung vom Hyperinsulinismus zum Hypoinsulinismus als IAPP-präzipitierender Faktor diskutiert werden. Ob die Amyloidablagerung allerdings die Insulinsekretion sekundär beeinträchtigen kann [146], ist bislang unklar: Einerseits findet sich zwar bei Katzen und Affen (Makaken) mit spontanem Diabetes eine gute Übereinstimmung zwischen Diabetesmanifestation und Ausmaß der Inselamyloidose [105]. Andererseits korreliert jedoch beim Menschen das Ausmaß einer Inselamyloidose nur schwach oder überhaupt nicht mit dem Schweregrad und der Diabetesdauer [131].

**Morphologie.** Morphologische Kriterien erlauben in den meisten Fällen, zwischen einem T1DM und einem T2DM zu unterscheiden (s. Tab. 24.2) [74, 77, 143].

*T1DM: Makroskopisch* ist das Pankreas, gelegentlich bereits bei T1DM-Beginn, ansonsten nach jahrelangem Verlauf, atrophisch und zeigt eine mäßige diffuse Fibrose (Pankreasgewicht: 30–45 g; normal: 55–100 g) (Abb. 24.4). Verantwortlich für die Pankreasatrophie ist wahrscheinlich der fehlende trophische Effekt des Insulins auf die Azinuszellen, was zu einer azinären Atrophie führt [94]. *Mikroskopisch* wird in den ersten 6–12 Monaten (manchmal auch Jahren) nach dem akuten klinischen Beginn eines T1DM ein unregelmäßiges Nebeneinander von normalen β-zellhaltigen Inseln sowie Inseln ohne (oder mit nur wenigen) β-Zellen beobachtet, wobei Inseln ohne β-Zellen bei weitem überwiegen (Abb. 24.5) [36, 43, 45, 61]. In den „normalen" Inseln sind die β-Zellen zum Teil hypertrophiert (Abb. 24.6) und zeigen immunhistologisch eine aberrante Expression von HLA-DR- (MHC-Klasse 1) Antigen im Zusammenhang mit der Expression von Interferon-alpha [34]. Einzelne dieser β-zellhaltigen Inseln werden von CD8+-T-Lymphozyten, gefolgt von CD68+-Makrophagen, CD4+-T-Lymphozyten sowie einzelnen CD20+-B-Lymphozyten umsäumt (Periinsulitis) und infiltriert (Abb. 24.7) [37, 148], wobei die intrainsuläre Infiltra-

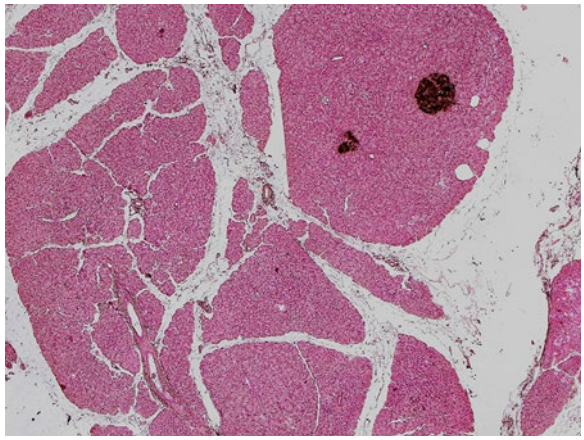


**Abb. 24.5** Pankreas eines juvenilen Typ-1-Diabetikers nach 2-jährigem Krankheitsverlauf: Die Übersicht zeigt nur in einem Lobulus „normale" Insulin positive Inseln. Die Inseln in den anderen Lobuli sind insulinnegativ und daher bei dieser Färbung nicht zu identifizieren

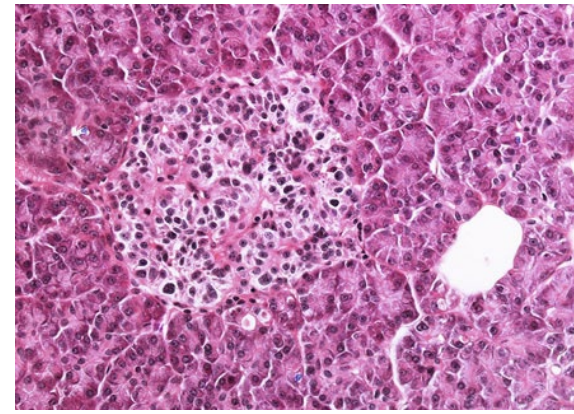


**Abb. 24.6** Pankreas eines juvenilen Typ-1-Diabetikers nach 2-jährigem Krankheitsverlauf: „Normale" Insel mit unregelmäßig großen β-Zellen, die vereinzelt deutlich hypertrophierte Kerne zeigen

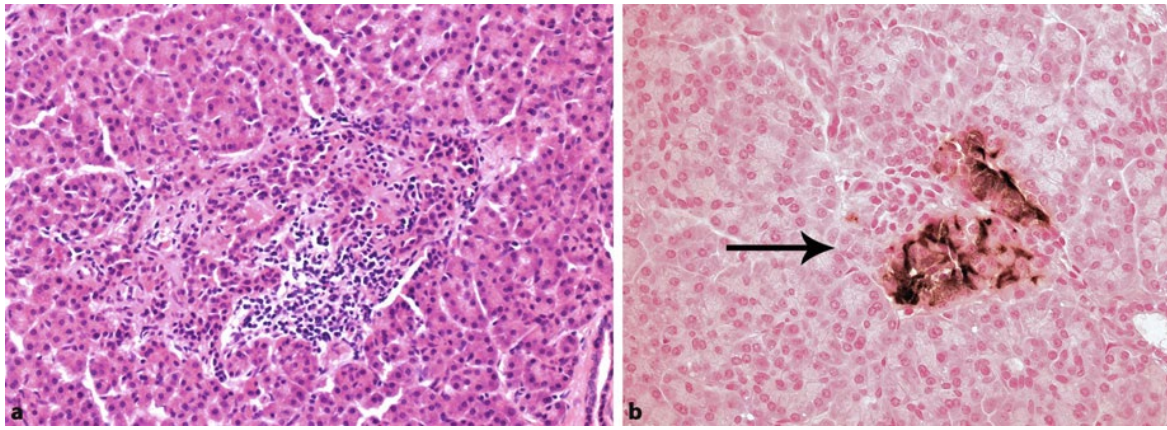



**Abb. 24.7a,b** Pankreas eines juvenilen Typ-1-Diabetikers nach zweimonatigem Krankheitsverlauf: **a** Insulitis mit lymphozytärem Infiltrat, das von der Peripherie her in die Insel vordringt. **b** Insulitis (*Pfeil*) mit Zerstörung von Insulin positiven β-Zellen

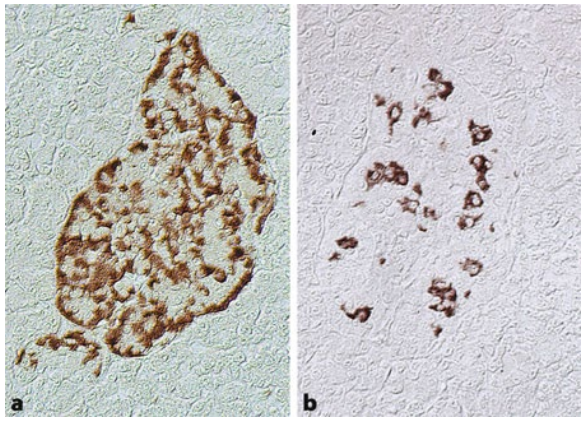



**Abb. 24.8a,b** Pankreas eines Typ-1-Diabetikers nach 25-jährigem Krankheitsverlauf. **a** Die Mehrzahl der Inselzellen sind glukagonpositiv. **b** Die Insel enthält nur noch wenige insulinpositive Zellen

tion vom vaskulären Pol der Insel auszugehen scheint. Die betroffenen Inseln liegen unregelmäßig verteilt (gelegentlich nur auf einzelne Lobuli konzentriert) im Pankreas [10, 21, 36, 92]. Sie können eine verstärkte proliferative Aktivität der β-, aber auch der α-Zellen zeigen [149]. Eine Insulitis wurde bislang vor allem bei T1DM-Patienten, die jünger als 15 Jahre sind, diagnostiziert [61, 92]. In den letzten Jahren wurde sie auch bei Pankreasdonoren mit diabetischem Autoantikörperprofil beobachtet [10, 60].

Beim chronischen T1DM (Krankheitsdauer über 1 Jahr) enthält das Pankreas entweder unregelmäßig große Inseln ohne β-Zellen, die vorwiegend aus α-Zellen bestehen, oder Inseln mit einzelnen oder in kleinen Gruppen liegenden β-Zellen, die offensichtlich die immunologischen Attacken überlebt haben [44, 45, 94, 95] (Abb. 24.8). Eine Inselamyloidose fehlt, da diese

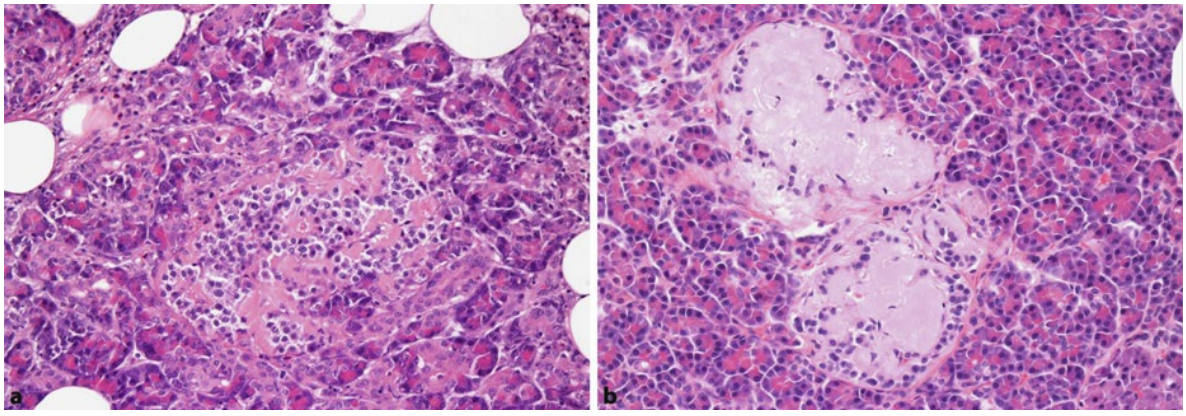


**Abb. 24.9** Pankreasinseln eines langjährigem Typ-2-Diabetikers mit **a** leichter und **b** schwerer Amyloidose

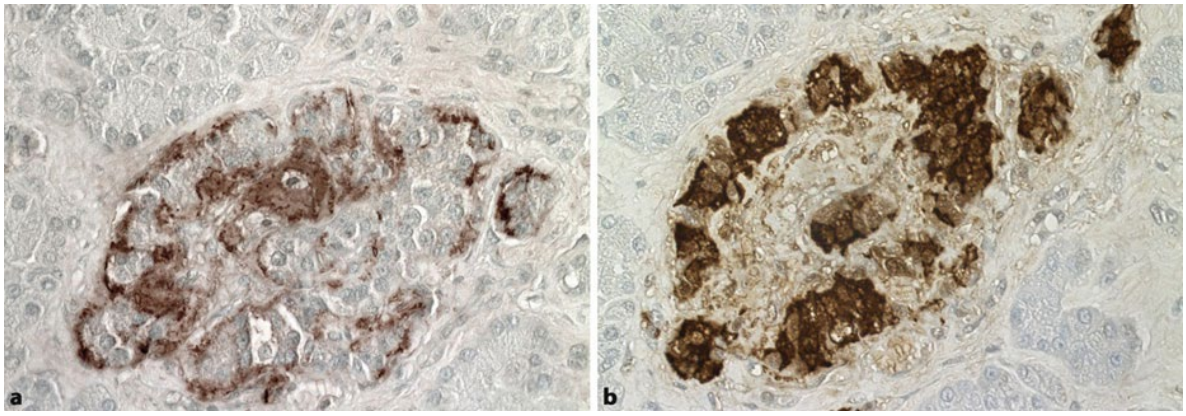


**Abb. 24.10a,b** Pankreasinsel eines langjährigem Typ-2-Diabetikers. **a** IAPP-positive Amyloidose. **b** Insulinpositive Inselzellen

die Anwesenheit von insulinsezernierenden β-Zellen voraussetzt. Sichere Hinweise auf eine Zellregeneration finden sich zu diesem Zeitpunkt der Erkrankung nicht. Die Azini sind schmal und es findet sich oft eine geringe interazinäre-interlobuläre Fibrose [94].

T1DM-Patienten, die nach dem 40. Lebensjahr erkranken, haben ähnliche, jedoch nicht so ausgeprägte mikroskopische Pankreasveränderungen wie die jungen Patienten. Dies ist möglicherweise ein Hinweis auf eine verminderte Aggressivität des autoimmunologischen Prozesses, der sich gegen die β-Zellen richtet und der die langsameren Krankheitsverläufe bei den älteren Patienten erklären könnte.

*T2DM: Makroskopisch* ist das Pankreas unauffällig. Atrophie, Sklerose oder Lipomatose stehen in keinem Zusammenhang mit der Dauer oder der Schwere des T2DM [74, 77, 119]. Diese Veränderungen zeigen stattdessen Beziehungen zur Atherosklerose, die wahrscheinlich eine wichtige Ursache einer geringen diffusen Fibrose darstellt, und zur Adipositas, die das Ausmaß der Lipomatose bestimmt. *Mikroskopisch* findet sich in etwa 10–30 % der Fälle ein weitgehend unauffälliger Inselbefund [74], wobei lediglich ultrastrukturell in den β-Zellen zahlreiche Lipidvakuolen beobachtet werden können. Bei 70–90 % der Patienten ist eine unterschiedlich stark ausgeprägte Inselamyloidose („Inselhyalinose“) entwickelt (Abb. 24.9), deren Schweregrad mit steigendem Alter zunimmt [143] und deren Verteilung im Pankreas sehr heterogen ist [19]. Das Amyloid liegt zwischen den Inselzellen (insbesondere den β-Zellen; Abb. 24.10a) und Inselsinusoiden und besteht aus IAPP (s. Ätiologie) [147]. Die Granulierung der angrenzenden β-Zellen bleibt erhalten (Abb. 24.10b). Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zu einer amyloiden (hyalinen) Verödung der Inseln. Morphometrisch kann, bezogen auf das Gesamtvolumen des Pankreas, bei den meisten der T2DM-Patienten im Vergleich zu Kontrollen eine Reduktion der β-Zellmasse um 40–50 % festgestellt werden [119, 146, 154a] (Abb. 24.11). Trotz dieser Verminderung der β-Zellmasse, die möglicherweise durch verstärkte Apoptose bei verminderter β-Zell-Regeneration bedingt ist [22], findet sich keine Kernhypertrophie oder verstärkte proliferative Aktivität als Ausdruck einer

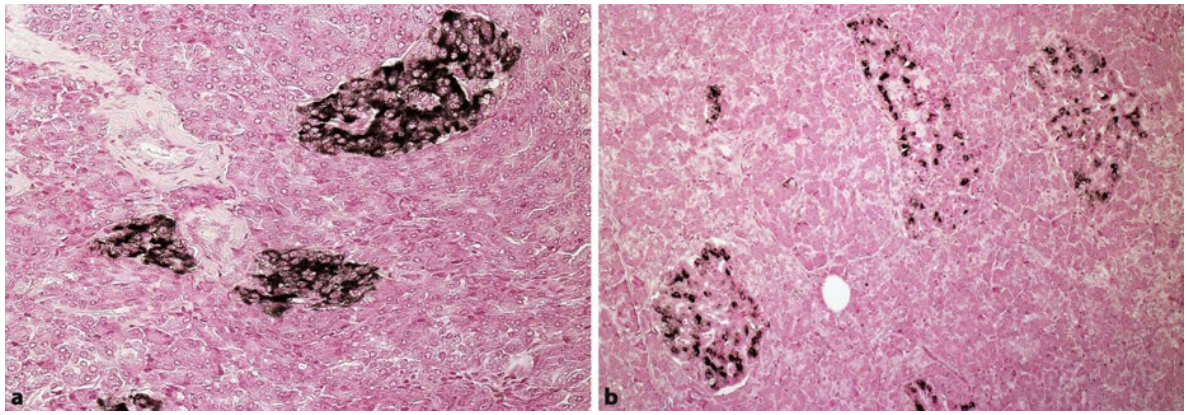



**Abb. 24.11a,b** Pankreasinseln mit Immunfärbung für Insulin. **a** Inseln eines Nichtdiabetikers. **b** Inseln eines langjährigen Typ-2-Diabetikers mit deutlich reduzierter β-Zellzahl bei fehlender Inselamyloidose

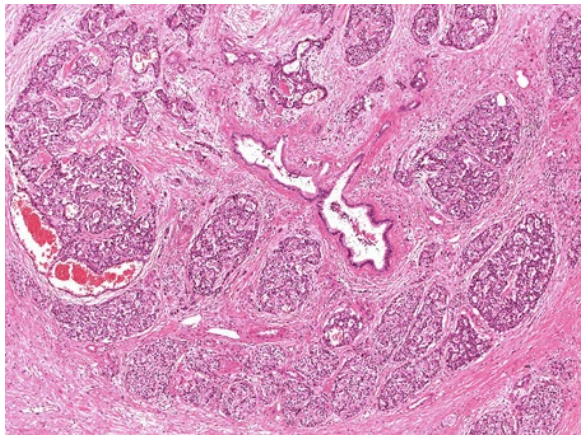


**Abb. 24.12** „Lobuläres" Inselaggregat mit zentralem Gang bei fortgeschrittener obstruktiver chronischer Pankreatitis

möglichen kompensatorischen Hyperaktivität der restlichen β-Zellen. Auch die α-, δ- und PP-Zellen sind unauffällig. Unter starken und anhaltenden hyperglykämischen Bedingungen, wie im diabetischen Koma, kommt es zu einer sehr unregelmäßige β-Zell-Granulierung.

Spezifische Inselbefunde bei Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz, aber ohne manifesten Diabetes sind bislang nicht bekannt.



## Diabetes bei exokrinen Pankreaserkrankungen

Eine *kongenitale Aplasie des Pankreas* ist Ursache eines kongenitalen Diabetes [15, 151]. Sie ist extrem selten. Meistens ist sie mit der Manifestation weiterer Fehlbildungen wie einer Gallenblasenatresie verbunden.

Die schwere *akute (nekrotisierende) Pankreatitis* führt nur bei ausgedehnter Pankreasdestruktion zu einer Hyperglykämie [76]. Dementsprechend ist nach überstandener Pankreatitis in nur 0,5 % der Patienten mit einem bleibenden Diabetes zu rechnen. Anderseits entwickelt sich im schweren Coma diabeticum in 10–15 % zusätzlich eine akute Pankreatitis. Inselveränderungen unter einer Mumpspankreatitis wurden bislang nicht bekannt, obwohl bei Kindern nach Mumpsinfektion eine erhöhte Diabetesrate mitgeteilt wurde [121] (s. Ätiologie des Diabetes).

Die *chronische Pankreatitis* mit lediglich fokaler Vernarbung zeigt in den erhaltenen Parenchymarealen intakte Inseln und dementsprechend keinen Diabetes. Bei fortgeschrittener chronischer Pankreatitis mit diffuser peri- und intralobulärer Fibrose und Bildung von Kalkuli im Gangsystem kommt es zu qualitativen und quantitativen Veränderungen der Inseln, die funktionell in 40–90 % der Fälle mit einer gestörten Glukosetoleranz oder einem manifesten Diabetes assoziiert sind [70, 76]. Der fortschreitende Verlust der azinären Zellen führt zu einer „lobulären", manchmal „adenomatoiden" Aggregation der Inseln (Abb. 24.12). In den sehr unterschiedlich großen Inseln bleibt dabei die räumliche Verteilung der verschiedenen Zelltypen erhalten, es lässt sich aber oft eine Abnahme der β-Zellen erkennen (Abb. 24.13). Außerhalb der Inseln können im fibrotischen Gewebe in direktem Kontakt mit dem Epithel von kleinen und mittleren Gängen vermehrt endokrine Zellen, insbesondere Glukagon- und Insulin-Zellen, auftreten (Abb. 24.14). Da nur die im sklerosierten Gewebe liegenden Inseln, nicht aber die Inseln im erhaltenen Parenchym alteriert sind, muss angenommen werden, dass die Pankreasfibrose die Inseln direkt beeinflusst und damit wahrscheinlich auch die β-Zell-Funktion alteriert, möglicherweise über Zirkulationsstörungen im insulären sinusoidalen System und/oder über eine Reduktion der gesamten

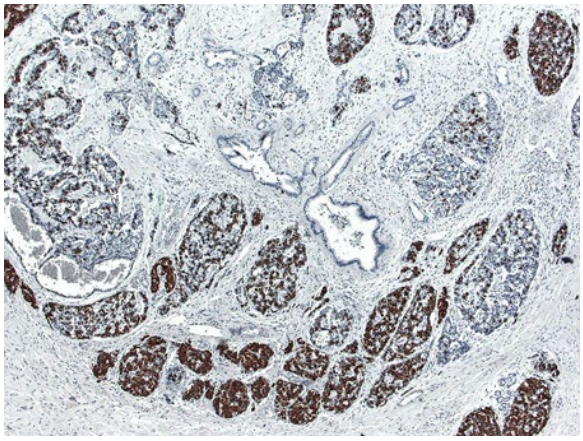


**Abb. 24.13** „Lobuläres" Inselaggregat aus Abb. 24.12 mit Immunfärbung für Insulin. Die räumliche Verteilung der β-Zellen ist erhalten, jedoch hat in einigen Inseln die Zahl der β-Zellen stark abgenommen

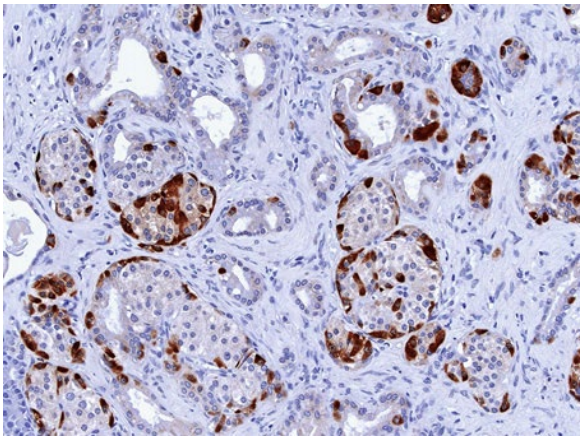
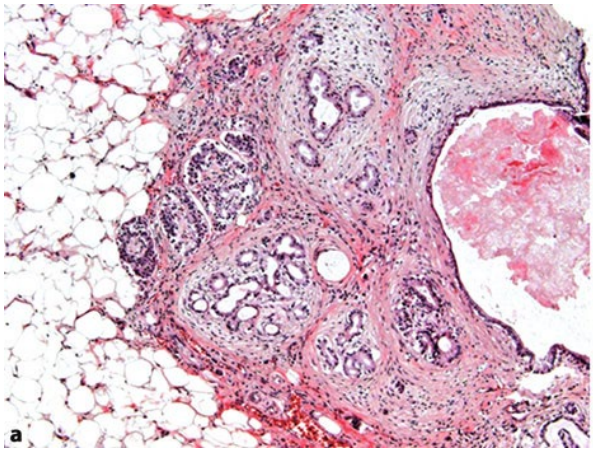


**Abb. 24.14** Gangaggregate und Inseln im fibrotischen Gewebe bei chronischer Pankreatitis mit zahlreichen dem Gangepithel direkt assoziierten glukagonpositiven Zellen



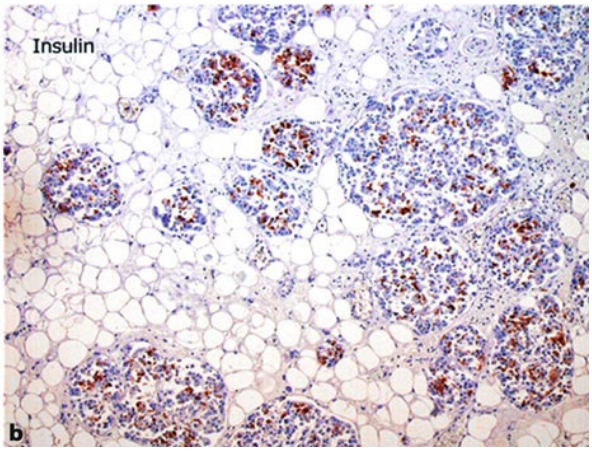




**Abb. 24.15a,b** Lipomatöse und fibröse Umwandlung des Pankreasgewebes mit Verlust der Azinuszellen bei einem 38 Jahre alten Patienten mit langjähriger zystischer Fibrose und sekundärem Diabetes mellitus. **a** Dilatierter Pankreasgang mit mehreren Inseln in einer periduktalen Fibrose am Übergang zum Fettgewebe. **b** Inseln mit reduzierter Zahl der insulinpositiven Zellen

Inselzellmasse im Zusammenhang mit der Fibrose des Pankreas [70].

Bei der *kalzifizierenden Pankreasfibrose*, die in Indien und anderen Tropenländern bei Adoleszenten die häufigste Ursache eines Diabetes im jugendlichen Alter ist, kommt es zu gleichartigen Inselveränderungen wie bei der chronischen Pankreatitis anderer Genese [77].

*Zystische Pankreasfibrose:* Im Verlauf dieser genetischen Erkrankung, die unter intensiver Therapie heutzutage eine deutliche Lebenszeitverlängerung erfahren hat, ist ein Diabetes mellitus nach einem Krankheitsverlauf von 20–30 Jahren 10- bis 40-mal häufiger anzutreffen als bei Gesunden. Pathogenetisch muss eine ähnliche funktionelle Schädigung der β-Zellen wie bei der chronischen Pankreatitis diskutiert werden, da histologisch die fortgeschrittene zystische Fibrose mit ihrer extremen exokrinen Parenchymatrophie zu weitgehend gleichartigen Inselveränderungen führt wie bei chronischer Pankreatitis [96]. Es finden sich komplexe Inselaggregate in Nähe der dilatierten Gänge und auch im Fettgewebe (Abb. 24.15), das bei lang laufender zystischer Fibrose das azinäre Pankreasgewebe weitgehend ersetzt [76].

Die *primäre Hämochromatose*, die in über 50 % von einem Diabetes mellitus begleitet wird („Bronzediabetes"), führt zur Hämosiderinablagerung in den mesenchymalen und epithelialen Zellen des Pankreas. Es folgt eine geringe diffuse Pankreasfibrose. Die Ablagerung des Eisens in den Inseln, speziell in den β-Zellen, beeinträchtigt die Insulinsynthese und -sekretion [118].

Das *duktale Pankreaskarzinom* wird in etwa 10–25 % der Fälle zusammen mit einem Diabetes mellitus ma-

nifest. Das pathogenetische Bindeglied zwischen beiden Erkrankungen ist nicht genau bekannt, eine direkte Zerstörung der Inseln durch Tumorgewebe ist jedoch auszuschließen. Dagegen kann eine obstruktive chronische Pankreatitis (OCP) als Ursache bei einigen Fällen in Frage kommen. Eine OCP entwickelt sich häufig, da 60–70 % der duktalen Pankreaskarzinome im Pankreaskopf liegen und dadurch frühzeitig den großen Pankreasgang obstruieren [76]. Die daraus resultierende OCP verändert die Inseln in gleicher Weise wie eine fortgeschrittene chronische Pankreatitis anderer Genese [70]. Ob auch eine tumorassoziierte periphere Insulinresistenz eine Rolle bei der Diabetesmanifestation zusammen mit einem duktalen Pankreaskarzinom spielt, ist noch unklar.

## Diabetes mellitus mit ungewöhnlichen Inselveränderungen

Ungewöhnliche Diabetesfälle mit einem Inselbefund, der weder zum klassischen T1DM noch zum T2DM passt, wurden von Foulis mitgeteilt [37]. Dieselbe Arbeitsgruppe beschrieb auch nekrotisierende Pankreasveränderungen bei viral ausgelöstem Diabetes [38, 77].

## Diabetes mellitus bei Überfunktion kontrainsulinärer Hormone

Die Überproduktion jener Hormone, die der Wirkung oder Sekretion des Insulins entgegenwirken, führt zur Hyperglykämie. So finden sich in unterschiedlicher Häufigkeit Glukosetoleranzstörungen bis hin zum manifesten Diabetes bei Akromegalie (STH-Hypersekretion), Cushing-Syndrom (Hyperkortisolismus), Phäochromozytom (Adrenalin/Noradrenalin-Hypersekretion), Conn-Syndrom (Hyperaldosteronismus), Glukagonomsyndrom (Hyperglukagonismus) und Hyperthyreose (Thyroxin-Hypersekretion). Bei all diesen funktionellen endokrinen Störungen bleiben die Inseln entweder unauffällig oder zeigen infolge eines Hyperinsulinismus wie beim Cushing-Syndrom oder der Akromegalie eine mäßige β-Zell-Hypertrophie [77].

## Diabetes mellitus bei verschiedenen Syndromen

Ein Diabetes mellitus ist als ein Teilbild einer Reihe von genetisch determinierten Syndromen bekannt. Hier sind unter anderem das Prader-Labhart-Willi-Syndrom, der lipoatrophische Diabetes, Acanthosis nigricans, Ataxia teleangiectatica, Stiff-man-Syndrom, Bardet-Biedl-Syndrom und das Syndrom der pluriglandulären Insuffizienz zu nennen (s. auch Kapitel zu den pluriglandulären endokrinen Störungen). Bei diesen Syndromen ist mit Ausnahme des lipoatrophischen Diabetes kein spezieller Pankreasbefund bekannt geworden. Beim lipoatrophischen Diabetes mit generalisiertem Verlust subkutanen Fettgewebes mit Fettleber und Hyperlipoproteinämie besteht aufgrund einer peripheren Insulinresistenz ein Hyperinsulinismus, der insbesondere bei der letalen frühkindlichen Form (letaler Leprechaunismus) seinen Ausdruck in einer Inselhyperplasie findet. Ein Hyperinsulinismus mit gesteigerter Insulinresistenz als Folge einer verminderten Insulindegradation in der Leber scheint auch die Ursache der hohen Koinzidenz von Leberzirrhose und Diabetes („Naunyn's Diabetes") zu sein [71].

## „Chemischer" Diabetes mellitus

Unter den chemischen Substanzen, mit deren Hilfe im Experiment temporäre oder permanente Hyperglykämien erzeugt werden können, finden sich Präparate, die in der Klinik Verwendung finden. Hier sind Streptozotozin, Diazoxid, Diphenylhydantoin und Zyproheptadin zu nennen [71]. Während Streptozotozin wie Alloxan und Pyridylmethylnitrophenylharnstoff im Experiment zytotoxisch auf die β-Zellen wirkt, haben die übrigen Substanzen nur einen temporären Hemmeffekt. Streptozotozin wird zur zytostatischen Behandlung von metastasierten neuroendokrinen Tumoren des Pankreas eingesetzt. Bei dieser Behandlung ist bislang keine dauerhafte Schädigung der β-Zellen in den Inseln bekannt geworden.

## Verlauf und Prognose des Diabetes mellitus

**Verlauf.** Die Lebenserwartung des Diabetikers wird seit der Einführung des Insulins in die Therapie des Diabetes mellitus im Wesentlichen durch die Komplikationen der sich einstellenden mikro- und makroangiopathischen Veränderungen (s. auch Atherosklerose) bestimmt. Diese haben ihre Ursache in der hyperglykämischen Stoffwechselsituation [16, 41, 107].

Beim T1DM ist die Lebenserwartung im Wesentlichen abhängig von der Entwicklung mikroangiopathischer Veränderungen. Für den Eintritt und die Schwere der Komplikationen scheint die Qualität der Diabeteseinstellung von Bedeutung zu sein. In den letzten Jahrzehnten ist die schwere Mikroangiopathie der Niere weniger häufig geworden [16].

Beim T2DM ist die Lebenserwartung durchschnittlich auf etwa 70 % derjenigen des Nichtdiabetikers re-

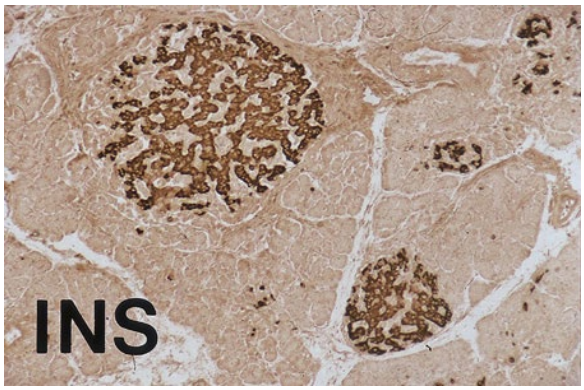



**Abb. 24.16** Embryopathia diabetica. Die Immunfärbung für Insulin (INS) macht die β-Zell-Hyperplasie deutlich

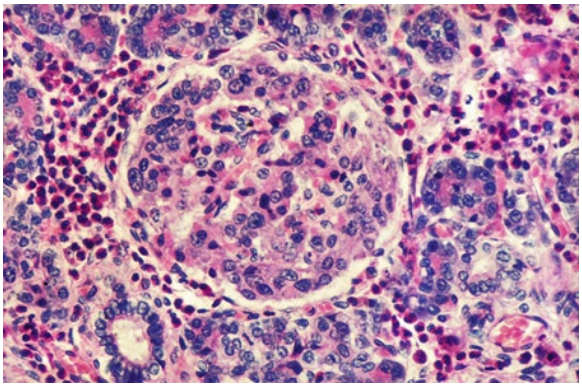


**Abb. 24.17** Embryopathia diabetica mit eosinophiler Infiltration des Pankreas

duziert und vor allem abhängig von der Entwicklung makroangiopathischer Komplikationen [41].

**Komplikationen und Todesursachen.** Die führende Todesursache beim T1DM ist die diabetische Glomerulosklerose, die bei etwa 50 % der Patienten 10–20 Jahre nach Diabetesbeginn durch Proteinurie, Ödem, Hypertonie und Niereninsuffizienz manifest wird [104, 107]. Zusätzlich entwickeln etwa 75 % der T1DM-Patienten nach 25- bis 30-jähriger Diabetesdauer eine schwere Atherosklerose, die in Form der Koronarsklerose die zweithäufigste Todesursache darstellt. Koronarsklerose mit Myokardinfarkt und -insuffizienz ist auch die Haupttodesursache beim T2DM.

Weitere Folgeerkrankungen der diabetischen Stoffwechselsituation, die auch den Diabetesverlauf bestimmen können, sind Retinopathie mit Erblindung, periphere arterielle Verschlusskrankheit mit Gangrän, Atherosklerose des Gehirns mit Enzephalomalazie, periphere Neuropathie mit sensomotorischen Störungen, Neuropathie des autonomen Nervensystems und schließlich Infektionen. Bezüglich der Morphologie dieser extrapankreatischen Diabetesmanifestationen sei auf die jeweiligen Organkapitel verwiesen.

## Embryopathia diabetica

**Definition.** Als Embryopathia diabetica (s. auch Bd. Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen [29c]) werden diabetesbedingte Krankheitserscheinungen bei Föten und Neugeborenen diabetischer Mütter bezeichnet [59].

**Epidemiologie.** Frequenz und Ausmaß der Embryopathia diabetica sind abhängig von der Qualität der Diabeteseinstellung während der Schwangerschaft [37]. Eine Embryopathia diabetica kann aber auch bei Frauen beobachtet werden, die erst unter der Schwangerschaft eine diabetische Stoffwechselsituation entwickeln. Durch Schwangerschaftsvorsorge und optimierte Diabeteseinstellung hat die Embryopathia diabetica in den letzten Dekaden deutlich abgenommen.

**Pathogenese.** Die mütterliche Hyperglykämie erreicht transplazentar den Föten und stimuliert die fötale Insulinsekretion [59]. Dies führt zur Inselhyperplasie und β-Zellhypertrophie. Der fötale Hyperinsulinismus wirkt wachstumsfördernd und bewirkt eine vermehrte Fett- und Glykogeneinlagerung in die Gewebe. Makrosomie und Viszeromegalie sind die Folge, wobei das Geburtsgewicht mit dem Ausmaß der Inselhyperplasie korreliert. Negativ scheint sich die diabetische Stoffwechselsituation auf die funktionelle Ausreifung (Surfactant) des Lungengewebes auszuwirken, da die Kinder nach der Geburt durch ein Atemnotsyndrom gefährdet sind. Außerdem besteht ein etwa dreifach erhöhtes Risiko für Fehlbildungen.

**Morphologie.** Neugeborene mit einer Embryopathia diabetica haben generell ein Geburtsgewicht um 4000 g und ein plumpes plethorisches Aussehen. Es finden sich eine Viszeromegalie und häufig ein hyalines Membransyndrom der Lungen. Bei etwa 6 % dieser Kinder liegt eine Missbildung, zumeist ein Herzfehler, vor [59, 143].

*Mikroskopisch* ist im Pankreas eine Inselhyperplasie und -hypertrophie (Inseldurchmesser über 300 µm) bei β-Zell-Hyperplasie und -Hypertrophie (Abb. 24.16) festzustellen [59]. Diese Veränderungen sind ab dem 5.–6. Schwangerschaftsmonat bis zu 2–3 Tage nach der Geburt nachweisbar. Zusätzlich können eine periinsuläre Fibrose und eine vornehmlich periinsulär gelegene Infiltration mit eosinophilen Granulozyten auftreten (Abb. 24.17). Die Eosinophileninfiltration (s. Abb. 24.17) muss von der unspezifischen, oft im Pan-

kreas von Neugeborenen zu beobachtenden lymphozytären Infiltration abgegrenzt werden. Gelegentlich enthält das eosinophile Infiltrat Charcot-Leyden-Kristalle. Die Bedeutung der Infiltration durch eosinophile Granulozyten ist unklar; immunologische Vorgänge werden jedoch diskutiert.

**Verlauf und Prognose.** Unmittelbar postpartal sind die Kinder durch ein Atemnotsyndrom sowie eine Hypoglykämie und Hypokalzämie infolge eines temporären Hyperinsulinismus gefährdet. Weiterhin können Herzfehler den Verlauf beeinflussen.

## Hypoglykämiesyndrome und endokrines Pankreas

**Definition und Klassifikation.** Die Hypoglykämiesyndrome sind klinisch geprägt durch Bewusstseinstrübung mit Übergang in ein Koma. Diese Symptomatik ist bedingt durch Neuroglykopenie infolge eines ausgeprägten Blutzuckerabfalls (Erwachsene: <50 mg% (<2,8 mmol/l); Kinder: <40 mg% (<2,24 mmol/l); reife Neugeborene: <30 mg% (<1,68 mmol/l)) und eines gleichzeitigen Mangels an Ketokörpern. Bei Neugeborenen treten Apnoe und Krampfanfälle auf. Die Syndrome sind funktioneller oder organischer Natur (s. folgende Übersicht).

**Klassifikation des Hypoglykämiesyndroms**

*Organisches Hypoglykämiesyndrom:*
- Mit Hyperinsulinismus
  - Endokrine Pankreastumoren (Insulinome)
  - Inselhyperplasie bei Embryopathia diabetic und Erythroblastosis fetalis
  - Nesidioblastose mit persistierender Hypoglykämie bei Kindern- oder Erwachsenen
- Ohne Hyperinsulinismus
  - Lebererkrankungen
  - Magenteilresektion
  - Enzymopathien
  - Endokrinopathien
  - Extrapankreatische Tumoren (paraneoplastische Hypoglykämie)

*Funktionelles Hypoglykämiesyndrom:*
- Mit Hyperinsulinismus
  - Postabsorptive Hypoglykämie
  - Hypoglykämie im Diabetesfrühstadium
- Ohne Hyperinsulinismus
  - Alkoholinduzierte Hypoglykämie
  - Hypoglykämie bei unreifen Neugeborenen
  - Ketotische Hypoglykämie bei Kindern

**Epidemiologie.** Die meisten Hypoglykämien sind funktioneller Natur. Sie treten vor allem bei unreifen Neugeborenen, bei Kleinkindern (ketotische Hypoglykämie) und bei Diabetikern unter Insulin- oder Sulfonylharnstofftherapie auf. Organische Hypoglykämiesyndrome mit oder ohne Hyperinsulinismus sind selten.

**Ätiologie und Pathogenese.** Funktionelle Hypoglykämien sind metabolisch bedingt. Demgegenüber beruhen organische Hypoglykämien auf morphologisch fassbaren Veränderungen [30, 46, 63].
- Organische Hypoglykämien ohne Hyperinsulinismus treten bei primär extrapankreatischen Prozessen auf (z. B. bei Hepatitis, Magenresektion, Nebennierenrindeninsuffizienz, Fibrosarkom, Glykogenosen). Diese führen zu reaktiven Störungen des Glukosemetabolismus.
- Organische Hypoglykämiesyndrome mit Hyperinsulinismus sind durch Veränderungen des endokrinen Pankreas bedingt. Dabei handelt es sich um neoplastische (Insulinome), hyperplastische (®-Zell-Hyperplasie bei Embryopathia diabetica und Erythroblastosis fetalis) oder dysfunktionelle (Nesidioblastose) Prozesse der β-Zellen.

## Persistierende hyperinsulinämische Hypoglykämie im Kindesalter

**Definition.** Das Syndrom der persistierenden hyperinsulinämischen Hypoglykämie im Kindesalter (PHHI – „persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy"), auch als „kongenitaler Hyperinsulinismus" (CHI) bezeichnet, wird morphologisch durch nichtneoplastische β-Zell-Veränderungen charakterisiert, die als „Nesidioblastose" bekannt geworden sind [63, 79, 122]. Dieser Ausdruck wurde ursprünglich für die Neubildung von Inselzellkomplexen durch Aussprossung endokriner Zellen aus den Gangepithelien geprägt und erst später auch auf die Veränderungen bei PHHI angewandt [85]. Ein anderer, sehr allgemein gehaltener Terminus bezeichnet die Veränderungen des Pankreas als „fokale und diffuse Form des kongenitalen Hyperinsulinismus" [132].

Die Nesidioblastose tritt in diffuser oder fokaler Form auf und manifestiert sich als PHHI kurz nach der Geburt oder während der ersten Lebensmonate. Beim Erwachsenen ist die Nesidioblastose sehr selten [3, 46, 51, 63].

**Epidemiologie.** Mit einer Inzidenz zwischen 2 und 3 (pro 100.000 und Jahr) ist die PHHI selten. Sie betrifft nur etwa 10 % der Kinder mit Hypoglykämie. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen.

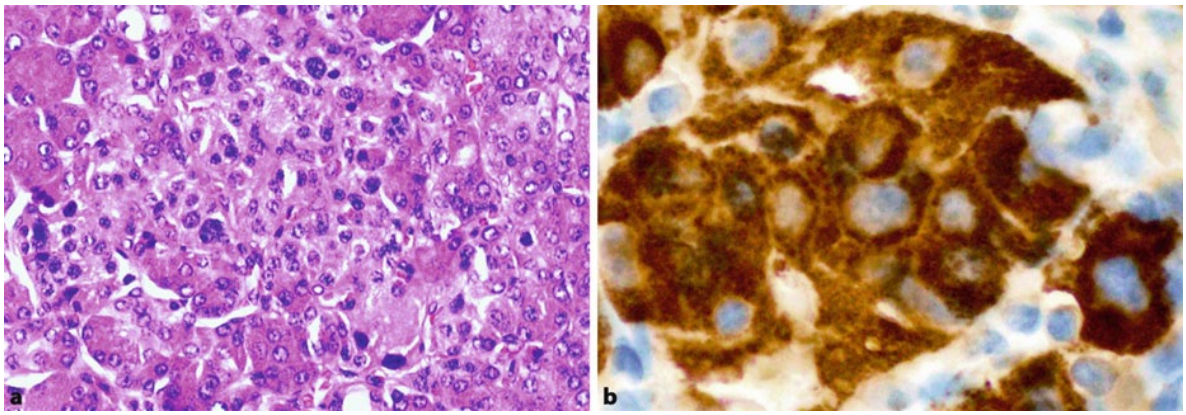


**Abb. 24.18** Diffuse Form der Nesidioblastose bei einem Neugeborenen mit persistierender hyperinsulinämischer Hypoglykämie. **a** Insel mit deutlich hypertrophierten Zellkernen (Präparat und Bild: Dr. S. Detlefsen, Odense, Dänemark). **b** Die Immunfärbung für Insulin demonstriert, dass es sich bei den hypertrophierten Zellen um ß-Zellen handelt

**Ätiologie und Pathogenese.** Die PHHI bei diffuser Nesidioblastose beruht auf einer autosomal-rezessiven Mutation eines Gens auf Chromosom 11p15, das den KATP-Kanal der Zellmembran steuert [122]. Die Mutation bedingt das Fehlen oder die funktionelle Insuffizienz der beiden Untereinheiten: Sulfonylharnstoffrezeptor *ABCC8* (früher: *SUR 1*) und Kaliumkanal *KCNJ11* (früher *Kir 6.2*). Daraus resultieren eine intrazelluläre Kaliumakkumulation in der β-Zelle und eine Depolarisation der Zellmembran. Diese bedingt ihrerseits die Öffnung des ladungsabhängigen Kalziumkanals und dadurch eine ungesteuerte Aktivierung der Insulinsynthese und -sekretion. Selten treten Mutationen entweder im *GLUD1*-Gen mit Hyperaktivität der Glutamatdehydrogenase der β-Zellen (autosomal-dominantes Hyperinsulinismus-Hyperammoniämie-Syndrom) oder im *GK*-Gen mit konsekutiver Aktivierung der Glukokinase auf (autosomal-dominanter familiärer Hyperinsulinismus) [98a, 118, 122].

Die PHHI als Folge einer fokalen Nesidioblastose ist auf einen Verlust der Heterozygosität der mütterlichen Chromosomenregion 11p15 (die die Gene *ABCC8* und *KCNJ11* sowie Gene mit Einfluss auf Zellwachstum und -proliferation enthält) sowie auf eine väterlich vererbte Mutation des Gens des Sulfonylharnstoffrezeptors (*ABCC8*) zurückzuführen. Daraus resultieren sowohl eine fokale β-Zell-Hypertrophie als auch eine -hyperplasie. Die beschriebenen Gendefekte führen zu einer ungeregelten Sekretion von Insulin.

**Morphologie.** Die Nesidioblastose tritt diffus im gesamten Pankreas oder nur fokal auf [46, 51, 63, 120, 122]. Die diffuse Form ist häufiger als der fokale Typ.

*Makroskopisch* ist das Pankreas bei diffuser Nesidioblastose unauffällig. Bei fokaler Nesidioblastose kann eine umschriebene Konsistenzvermehrung oder ein „Tumor" (0,5–0,8 cm) im Pankreas tastbar oder sogar sichtbar sein.

*Mikroskopisch* finden sich bei *diffuser Nesidioblastose* assoziiert mit Mutationen im *ABCC8*- oder *KCNJ11*-Gen folgende Veränderungen:

- Die meisten Inseln zeigen eine deutliche Hypertrophie einzelner β-Zellen mit ausgeprägter Kernvergrößerung (Abb. 24.18). Im Gegensatz zur fokalen Form fehlt eine Proliferation der β-Zellen [46, 120, 122].
- Die Inseln sind vom exokrinen Gewebe oft sehr unregelmäßig abgegrenzt und man sieht viele verstreut liegende kleine endokrine Zellkomplexe.
- Gelegentlich finden sich auffällige duktuloinsuläre Komplexe.

Bei *fokaler Nesidioblastose,* die im Zusammenhang mit einer paternalen Mutation des *ABCC8*-Gens bei LOH auf 11p15, auftritt, sind mikroskopisch folgende Veränderungen zu beobachten.

- Es findet sich eine auf einen oder wenige Lobuli beschränkte „adenomatoide" Inselhyperplasie mit Verminderung oder vollständigem Verlust des begleitenden azinären Gewebes (Abb. 24.19). Beim Fehlen des azinären Gewebes kann die Veränderung als Tumor imponieren. Die fokalen Inselhyperplasien können sehr unterschiedlich groß sein und – im seltenen Falle – auch multipel an verschiedenen Stellen des Pankreas auftreten.
- In der adenomatoiden Inselhyperplasie sind die β-Zellen vermehrt und hypertrophiert (Abb. 24.20) und zeigen eine gesteigerte Proliferation bei noch intakter räumlicher Verteilung der übrigen Inselzellen.
- Gelegentlich finden sich auffällig viele duktuloinsuläre Komplexe.

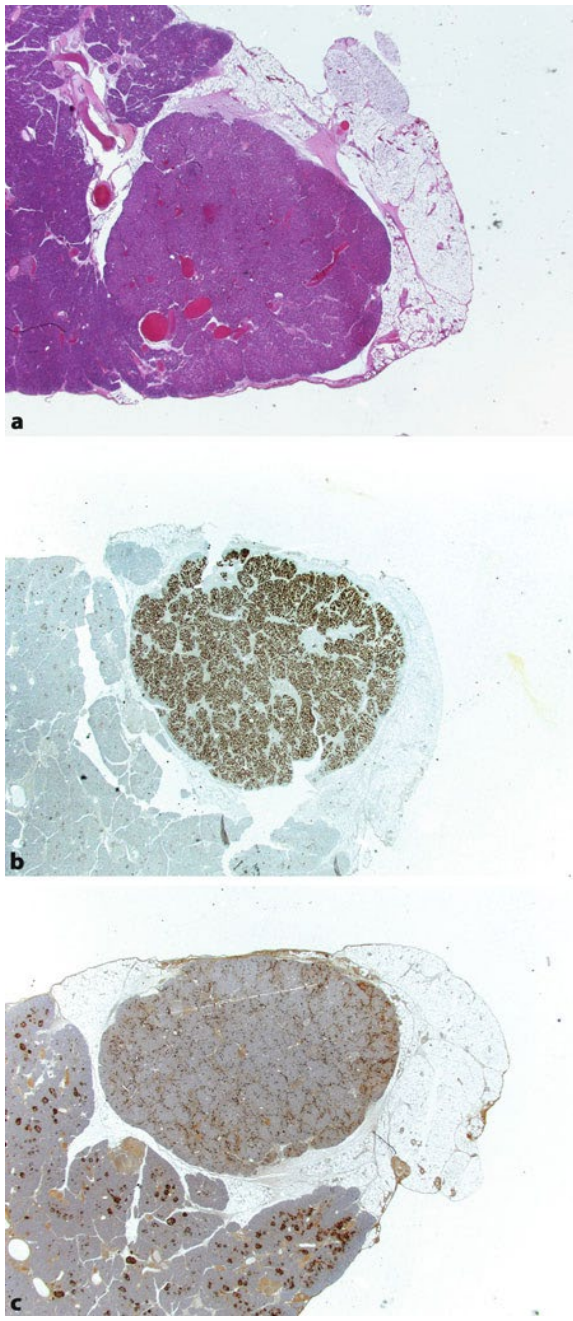



**Abb. 24.19a,b** Fokale Form der Nesidioblastose bei einem Neugeborenen mit persistierender hyperinsulinämischer Hypoglykämie. **a** Tumorartige adenomatoide Inselhyperplasie. **b** Immunfärbung für Insulin. **c** Immunfärbung für Glukagon

Bei Mutationen in den bei PHHI nur selten betroffenen Genen (z. B. *GLUD1*, *GCK*) sind die o. g. Kriterien der diffusen Nesidioblastose lediglich in marginaler Form ausgeprägt [98a, 120].

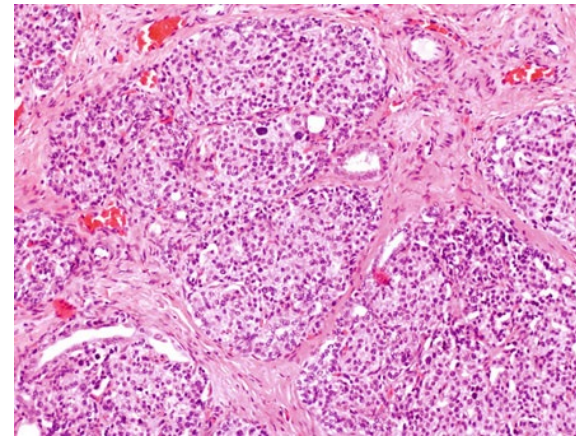


**Abb. 24.20** Fokale Nesidioblastose bei einem Neugeborenen mit persistierender hyperinsulinämischer Hypoglykämie. Aggregierte Inseln mit randlich gelegenen Gängen ohne umgebende azinäre Zellen

**Klinik, Verlauf und Prognose.** So mannigfaltig das Spektrum der Morphologie, so uniform ist das klinische Bild der PHHI. Bei mehr als 3/4 der Patienten tritt die PHHI unmittelbar nach der Geburt auf. Viele der betroffenen Kinder sind übergewichtig und plethorisch. Weitere wichtige Symptome sind Apnoe und Krampfanfall. Unbehandelt entwickelt sich als Folge der wiederholten Hypoglykämien (Neuroglykopenien) rasch eine mentale Retardierung. Bei diffuser Nesidioblastose erweist sich nur die subtotale (90 %ige) Pankreatektomie als erfolgreich. Sie führt jedoch in der Regel später zu einem insulinpflichtigen Diabetes. Daher wird versucht, die diffuse Form, wenn immer möglich, medikamentös zu behandeln. Bei fokaler Nesidioblastose ist nach erfolgreicher Lokalisierung des Herdes durch PET-CT die Resektion dieses Pankreasbereiches in der Regel kurativ.

## Nesidioblastose bei Erwachsenen

Eine persistierende hyperinsulinämische Hypoglykämie bei Erwachsenen, der kein Insulinom zugrunde liegt, ist äußerst selten [79]. Die morphologischen Charakteristika der diffusen Nesidioblastose im Kindesalter sind bei Erwachsenen meist nur angedeutet ausgebildet [4, 79]. Die diagnostisch wichtigsten Kriterien sind in der folgenden Übersicht zusammengefasst (Abb. 24.21 und Abb. 24.22). Die Ursache(n) der wahrscheinlich ätiologisch heterogenen Erkrankung ist noch ungeklärt [3, 4, 79]. Ob die postprandiale Hypoglykämie, die nach Magenteilresektion zur Behandlung einer hochgradigen Adipositas eingesetzt wird, zu nesidioblastotischen Veränderungen führen kann, ist zurzeit unklar [79].

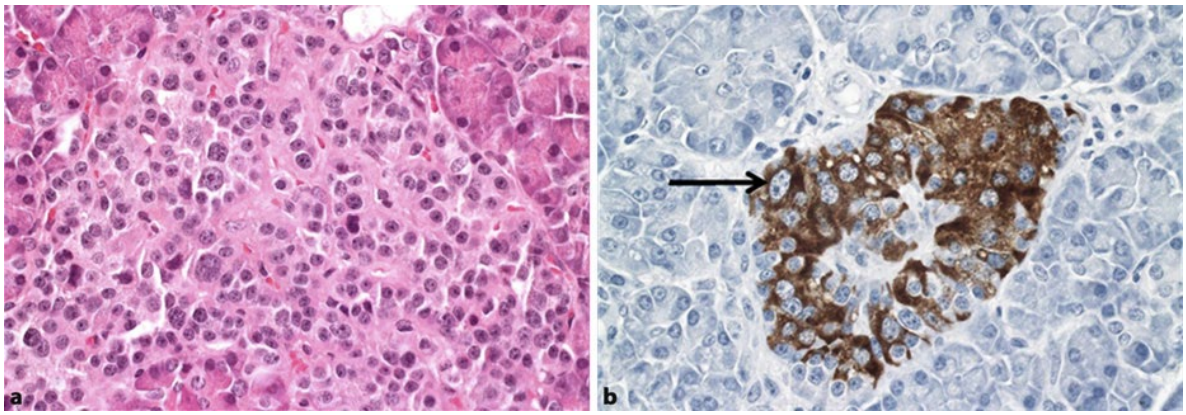


**Abb. 24.21,b** Diffuse Nesidioblastose eines Erwachsenen mit persistierender hyperinsulinämischer Hypoglykämie. **a** Die Inselzellen sind etwas unregelmäßig in ihrer Größe. **b** Die Immunfärbung für Insulin zeigt, dass es sich bei den hypertrophierten Zellen um β-Zellen handelt (*Pfeil*)

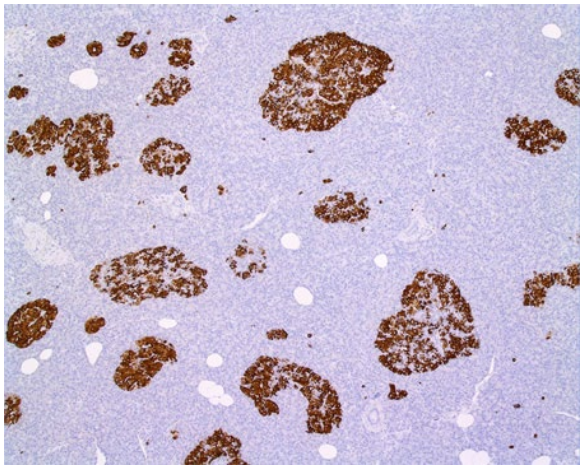


**Abb. 24.22** Diffuse Nesidioblastose eines Erwachsenen mit persistierender hyperinsulinämischer Hypoglykämie. Dicht gelagerte und unterschiedlich geformte Inseln (Immunfärbung für Insulin)

**Histopathologische Kriterien für die Diagnose der diffusen Nesidioblastose im Erwachsenenalter**

- Primäre Kriterien[a]
  - Ausschluss eines Insulinoms durch makroskopische, mikroskopische und immunhistochemische Untersuchungen
  - Multiple β-Zellen mit vergrößerten und hyperchromatischen Kernen und reichlichem hellem Zytoplasma (s. Abb. 24.21)
  - Inseln mit normaler räumlicher Verteilung der verschiedenen Zelltypen
  - Keine gesteigerte proliferative Aktivität der endokrinen Zellen
- Sekundäre Kriterien[b]
  - Vergrößerte Inseln
  - Fokale Vermehrung der Inseln (s. Abb. 24.22)
  - Lobulierte Inselstruktur (s. Abb. 24.22)
  - Makronukleoli in den β-Zellen

[a] Primäre Kriterien sind in allen Fällen nachweisbar und essentiell für die Diagnose.

[b] Sekundäre Kriterien sind in manchen, aber nicht allen Fällen nachweisbar.

## Inselhyperplasie bei Anti-D-Erythroblastose, Thalassämie und Beckwith-Wiedemann-Syndrom

Neugeborene mit Anti-D-Erythroblastose oder -Thalassämie haben eine hohe Hypoglykämierate als Folge eines Hyperinsulinismus. Entsprechend findet sich bei diesen Kindern eine Inselhyperplasie und -hypertrophie. Die hyperplastischen Veränderungen sind weitgehend identisch mit denjenigen der Inselhyperplasie bei Embryopathia diabetica [59]. Die Pathogenese dieser Inselveränderungen ist jedoch noch unklar. Beim Beckwith-Wiedemann-Syndrom kommt es zu einer adenomatösen Hyperplasie der Inseln, die von sehr unterschiedlicher Größe sind und zwischen sich kaum azinäres Gewebe erkennen lassen. Das Pankreas kann dadurch tumorös aufgetrieben werden.

Beim Beckwith-Wiedemann-Syndrom (Gigantismus, renale Hypertrophie, Makroglossie, Hepatomegalie) findet sich häufig eine Vergrößerung des Pankreas mit grotesken hyperplastischen Veränderungen der Inseln, an denen alle Inselzelltypen beteiligt sind. Eine Hypoglykämie kann assoziiert sein [63].

## Inselhyperplasie in reifen mediastinalen Teratomen

Reife mediastinale Teratome können Pankreasgewebe enthalten [18], das sich durch auffallend viele Inseln und speziell durch eine Hyperplasie der β-Zellen auszeichnet (persönliche Beobachtung). Hypoglykämien als Folgezustände sind möglich [58a].

## Neuroendokrine Pankreastumoren

**Definition und Terminologie.** Die neuroendokrinen Neoplasien (NEN) des Pankreas gehen aus den ortsständigen Vorläuferzellen des gastroenteropankreatischen (GEP) neuroendokrinen Zellsystems hervor [138a]. Die neoplastischen Zellen entsprechen phänotypisch-funktionell meist den Inselzellen, gelegentlich aber auch extrapankreatischen neuroendokrinen Zellen. Die (neuro) endokrinen Pankreasneoplasien/-tumoren sind auch unter dem Namen Inselzelltumoren bekannt und wurden auch zeitweilig als APUDome bezeichnet [110].

**Klassifikation.** In der WHO-Klassifikation 2010 der neuroendokrinen Neoplasien (NEN) des Verdauungstrakts und des Pankreas [20, 23, 81] wird von der Annahme ausgegangen, dass alle neuroendokrinen Neoplasien potentiell maligne sind, sie jedoch hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit zu metastasieren eine individuell unterschiedliches Risiko besitzen (s. Übersicht).

*Neuroendokriner Tumor (NET):* Dieser Terminus definiert alle histologisch gut differenzierten neuroendokrinen Neoplasien, unabhängig davon, ob sie ein gut- oder bösartiges Verhalten bzw. Metastasen zeigen. Die pankreatischen NET (PanNET) machen die Mehrzahl der pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (PanNEN) aus (etwa 95 %). Alle diese Tumoren sind Synaptophysin- und die meisten auch Chromogranin-A-, CD56-, ISL1- (Islet-1-) und SSTR2a-positiv [1, 54, 56, 61, 80, 81, 129]. Sie exprimieren meistens ein oder mehrere Hormone [53, 68] und können Ursache eines hormoninduzierten klinischen Syndroms sein. Sie zeigen generell ein langsames Wachstum. Um jedoch die PanNET einer individuellen Einschätzung ihrer Wachstumskapazität unterziehen zu können, werden sie nach einem proliferationsorientierten Grading in G1- (<2 %) und G2- (2–20 %) NET unterteilt (Tab. 24.3) [123]. Gelegentlich (vor allem im metastasierenden Verlauf) kann die proliferative Aktivität eines PanNET 20 % übersteigen. Es wird empfohlen, diese proliferierenden Tumoren als NET G3 und nicht als NEC G3 einzuordnen [1] (Abb. 24.23). Diese Empfehlung wird mit der Annahme begründet, dass die NET eine genetisch eigene (z. B. Fehlen von p53-Mutationen) Tumorgruppe darstellen, ob sie nun NET G1, G2 oder G3 sind, die sich von schlecht differenzierten neuroendokrinen Neoplasien, also NEC, abgrenzt [1, 81, 152]. Diese Einschätzung scheint für die Therapie dieser NEN eine große Rolle zu spielen [137a].

**Tab. 24.3** Grading der neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas auf der Basis der Tumorzellproliferation

| Grad | Mitosen (10 HPF) | Ki-67/MIB1-Index (%) |
|---|---|---|
| G1 | <2 | <2 |
| G2 | 2–20 | 3–20 |
| G3 | >20 | >20 |

*Neuroendokrines Karzinom (NEC):* Dieser Terminus definiert – im Gegensatz zum NET – alle histologisch schlecht differenzierten NEN [20, 61, 81]. Die PanNEC machen nur etwa 5 % der PanNEN aus. Ihnen fehlt meist die Hormonexpression, so dass sie auch in der Regel mit keinem hormonellen Syndrom assoziiert sind. Ihr schnelles Wachstum spiegelt sich in einer hohen proliferativen Aktivität wieder, die generell über 20 % liegt und sie damit als G3-Neoplasien klassifiziert.

Die NEC werden in einen *kleinzelligen* und einen *großzelligen Subtyp* eingeteilt [20, 61]. Das kleinzellige NEC (ICD-O 8041/3) besitzt Kerne mit dichtem Chromatin und kleinem, schlecht erkennbaren Nukleolus (Abb. 24.24a). Es ist diffus (gelegentlich auch punktförmig) Synaptophysin- und membranständig CD56-positiv, zeigt oft ein punktförmiges Zytokeratinmuster und exprimiert nur selten Chromogranin A, den Somatostatinrezeptor SSTR2a und ISL1 [81]. Das großzellige NEC (ICD-O 8013/3) zeigt Kerne mit deutlichem Nukleolus in einem aufgelockerten Chromatin (Abb. 24.24b), ist meist diffus Synaptophysin-positiv, exprimiert oft heterogen CD56, Chromogranin A und selten ISL1 sowie SSTR2a. Das Zytokeratinmuster ist meist gleichmäßig [81]. Alle NEC sind zumeist diffus p53-positiv [1, 11, 80, 81, 152].

*MANEC* („mixed adenoneuroendocrine carcinoma"): Dieser Terminus definiert das gemischte Karzinom, in dem mindestens eine Komponente des Karzinoms mehr als 30 % des Tumors ausmacht [20, 61, 88]. Die neuroendokrine Komponente ist schlecht differenziert (G3), während die Adenokarzinomkomponente mäßiggradig bis schlecht differenziert ist. Die neuroendokrine Komponente ist oft vom großzelligen Typ und dann sehr eng mit den exokrinen Anteil verbunden, der sich durch PAS-, CEA-, MUC1- oder MUC2- und CDX2-Positivität auszeichnet. Nur selten ist eine kleinzellige neuroendokrine Komponente mit einem Adenokarzinom verbunden. Die Prognose richtet sich nach dem G-Status der einzelnen Komponenten [88].

*Funktioneller NET:* Als klinisch-funktionelles Kriterium der Klassifikation der PanNET dient das Vorhandensein eines hormoninduzierten Syndroms. Ist der

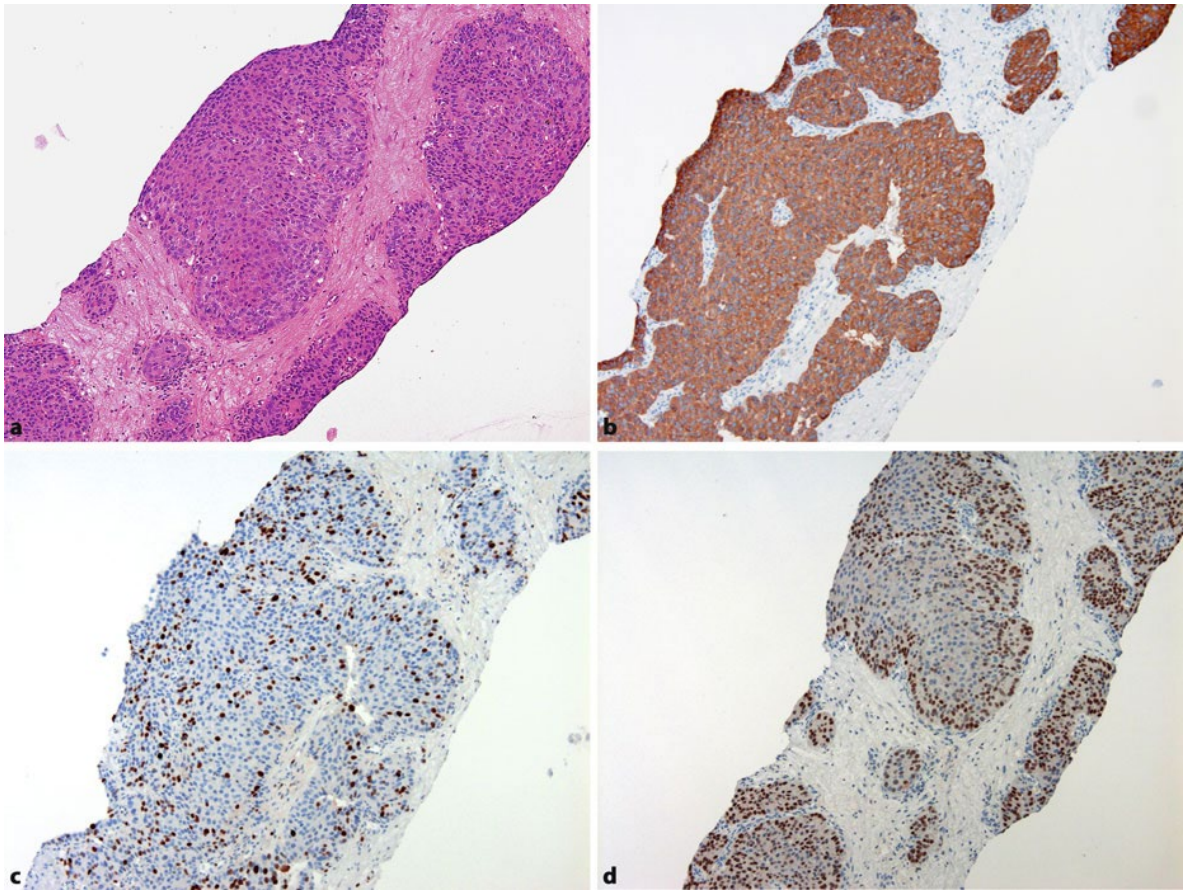



**Abb. 24.23a–d** Leberbiopsie mit der Metastase eines neuroendokrinen Tumors (NET) des Pankreas. **a** Solid-trabekuläres gut differenziertes histologisches Muster, einem NET entsprechend. **b** Positiv für Synaptophysin. **c** MIB1-Index 25 %(“ NET G3“). **d** Positiv für ISL1

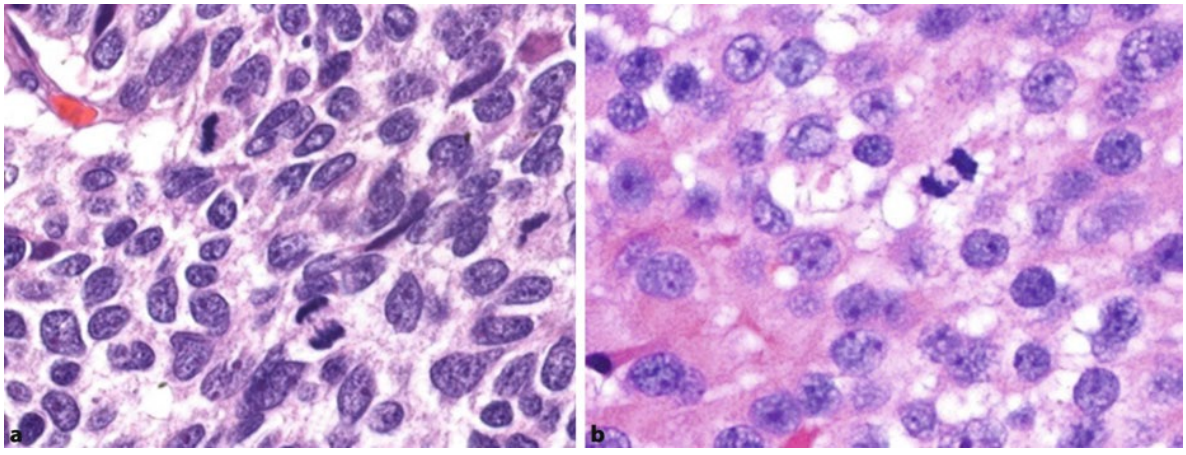



**Abb. 24.24a,b** Neuroendokrine Karzinome (NEC) des Pankreas. **a** Kleinzelliger Typ mit chromatindichten Kernen ohne deutlichen Nukleolus. **b** Großzelliger Typ mit deutlichen Nukleolen im aufgelockerten Kernchromatin

Tumor hormonal aktiv, dann wird er anhand seines funktionellen Syndroms als Insulinom, Glukagonom, Vipom, Gastrinom usw. bezeichnet [81]. Ist er funktionell nicht aktiv, dann erhält der Tumor bei immunhistologischem Hormonnachweis, beispielsweise von Somatostatin, den Terminus „PanNET mit Produktion von Somatostatin“.

*Mikroadenom* (ICD-O 8150/0): PanNET mit einem Durchmesser unter 5 mm werden als Mikroadenome

klassifiziert, da ihr Risiko für eine Metastasierung gegen null geht. Sie sind in der Regel nicht funktionell.

**Epidemiologie.** Die PanNEN des Pankreas kommen etwas häufiger bei Frauen als bei Männern vor (55 zu 45 %); die meisten Patienten sind zwischen 30 und 60 Jahre alt, jedoch reicht die Alterspanne vom Kindes- bis in das fortgeschrittene Alter. Die PanNEN machen etwa 2 % aller Pankreasneoplasien aus. PanNET sind bedeutend häufiger als PanNEC (ca. 95 % zu ca. 5 %). Die Häufigkeit der kleinen (<1 cm), in jeglicher Hinsicht asymptomatischen PanNET erreicht in Autopsiepankreata bei systematischer Untersuchung zwischen 5 und 10 % [68a].

Die klinische Inzidenzrate liegt bei 2–3/Million/Jahr; die Prävalenz wird auf 1:100.000 geschätzt. Die Inzidenz des Insulinoms wird mit 4:1.000.000 und die des Gastrinoms mit 1,5:1.000.000 angegeben. Unter den resezierten Tumoren machen die nichtfunktionellen Tumoren mehr als 60 % aus (eigene Beobachtung). Unter den funktionellen Tumoren sind die Insulinome, gefolgt von den Gastrinomen, die häufigsten Tumoren. Etwa 15–20 % aller neuroendokrinen Tumoren sind mit einer MEN 1 (s. dort) assoziiert.

**Ätiologie, Pathogenese und Genetik.** Die Ursache der sporadischen PanNET ist unbekannt. Bei den familiären und hereditären PanNET im Zusammenhang mit MEN 1, VHL, NF1 oder dem tuberösen Sklerosekomplex (TSC1 und 2) liegen vererbte oder De-novo-Keimbahnmutationen vor. Die MEN 1 wird autosomal-dominant mit unterschiedlicher Penetranz vererbt. Das *MEN-1*-Gen, das ein Tumorsuppressorgen ist, liegt auf dem Chromosomenort 11q13. Es kodiert für das Protein Menin, ein nukleäres Protein, dessen Funktion noch nicht genau bekannt ist, das aber in Abhängigkeit vom MEN-Mutationstyp vom Kern in das Zytoplasma verlagert wird [25a]. Gegenwärtig sind etwa 300 Mutationen registriert, die auf 9 Exons (Exons 2–10) des *MEN-1*-Gens verteilt sind und keinen „hotspot" zeigen. Die Keimbahnmutation, die allen Zellen des Körpers nachweisbar ist, betrifft das *MEN-1*-Gen eines Allels. Zur Tumorentwicklung in den betroffenen Organen wie Pankreas, Duodenum, Nebenschilddrüse u. a. kommt es durch eine Schädigung des zweiten Allels, zumeist durch einen partiellen Chromosomenverlust („LOH") [139]. Warum von diesem Allelverlust nur bestimmte Organe betroffen sind, ist unbekannt. Beim VHL-Syndrom liegt das Gen, ebenfalls ein Tumorsuppressorgen, auf dem Chromosom 3p25, bei der NF 1 auf dem Chromosom 17q11.2 und beim TSC-Komplex auf den Chromosomen 9q34 und 16p13.3.

Sporadische PanNET zeigen somatische inaktivierende Mutationen des *MEN-1*-Gens in 44 % [66]. Zusätzlich finden sich in zusammen 43 % der PanNET-Mutationen entweder im *DAXX*- („death-domain associated protein") oder im *ATRX*- („alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked") Gen, die beide zum Transkription/Chromatin-Komplex gehören und deren Inaktivierung mit dem Phänotyp der Alternativen Telomer-Verlängerung (ATL) korreliert ist [21a]. Mutationen von Genen des mTOR-Signalwegs, wie *PTEN* and *TSC2*, finden sich in 15 % der PanNET [66, 102]. Somatische Mutationen im *VHL*-Gen sind sehr selten (1 %), jedoch wird eine Inaktivierung des *VHL*-Gens durch Promotormethylierung oder Gendeletion in bis zu 25 % der PanNET beobachtet [130]. Bemerkenswert ist, dass die Mutationen in den Genen *TP53, KRAS, CDKN2A/p16, SMAD4/DPC4*, die beim duktalen Adenokarzinom so häufig sind, nur äußerst selten bei den PanNET angetroffen werden.

Veränderungen des gesamten Genoms, wie sie mit der CGH festgestellt werden können, sind assoziiert mit dem Tumorvolumen und dem Stadium, was darauf hinweist, dass unter der Tumorprogression genetische Alterationen akkumulieren [114, 136, 137, 156]. Insulinome zeigen weniger genomische Alterationen als an-

**Abb. 24.25a,b** Neuroendokriner Tumor (NET) des Pankreas. **a** Solider Tumor mit guter Abgrenzung. **b** Linksresektat des Pankreas mit zystischem Tumor (Pfeil) und anhängender Milz

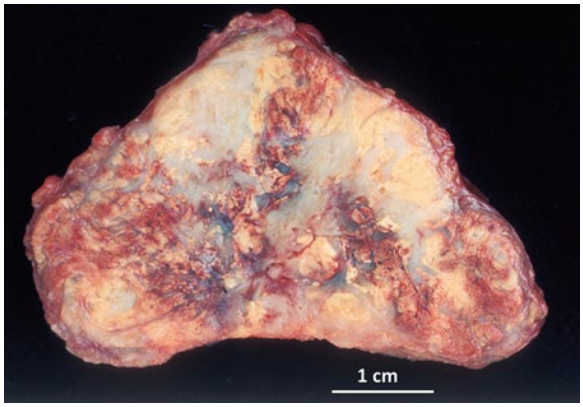



**Abb. 24.26** Neuroendokrines Karzinom (NEC) des Pankreas mit zahlreichen Nekrosen

dere PanNET. In Gastrinomen werden ebenfalls nur wenige chromosomale Alterationen angetroffen, wie z. B. Verluste auf 3p und 18q21. Generell sind chromosomale Zugewinne oder Verluste häufiger in nichtfunktionellen als in funktionellen PanNETs. Zugewinne auf Chromosom 4 und Verluste auf 6q scheinen frühe Ereignisse zu sein, da sie bereits in 40 % bzw. 50 %, der nichtfunktionellen PanNET mit einem Durchmesser unter 2 cm nachzuweisen sind [114].

PanNEC zeigen nicht das genetische Profil der PanNETs, d. h., sie weisen in der Regel keine Mutationen des *MEN1*-, *DAXX*- oder *ATRX*-Gens und der Gene im mTor-Signalweg auf. Dafür finden sich nahezu konstant *TP53*-Mutationen sowie Mutationen des *RB*- oder des *p16*-Gens [1, 11, 52].

**Morphologie.** *Makroskopisch* sind die *PanNET* in 80–90 % solitär, solid und rund mit einem Durchmesser zwischen 1–5 cm (Abb. 24.25a ). Durch den meist hohen Bindegewebsgehalt sind die Tumoren konsistenter als das umgebende Gewebe. Nekrosen sind sehr selten; eine zystische uni- oder multilokuläre Struktur findet sich jedoch in etwa 5 % aller PanNET [82] (Abb. 24.25b). Eine bevorzugte Lokalisation im Pankreas gibt es nicht. Als Ausdruck der Malignität kann eine Infiltration in umgebende Organe (Duodenum, Magen, Kolon, Milz, linke Nebenniere) vorliegen. *PanNEC* sind große grauweiße Tumoren (durchschnittlicher Durchmesser 4 cm) mit etwas unscharfer Begrenzung, relativ weicher Konsistenz und Nekrosen (Abb. 24.26). Über die Hälfte der Tumoren findet sich im Pankreaskopfbereich.

Die *Metastasierung* bei PanNET und PanNEC erfolgt zuerst in die regionalen Lymphknoten und dann in die Leber. Metastasen anderer Lokalisation sind selten, werden aber zunehmend (z. B. Knochenmark) bei therapierten Patienten mit langen Verläufen beobachtet [109a].

*Mikroskopisch* finden sich bei *PanNET* solide, trabekulär-gyriforme, trabekulär-sklerosierende, (pseudo)glanduläre oder paragangliomartige Muster (Abb. 24.27), die

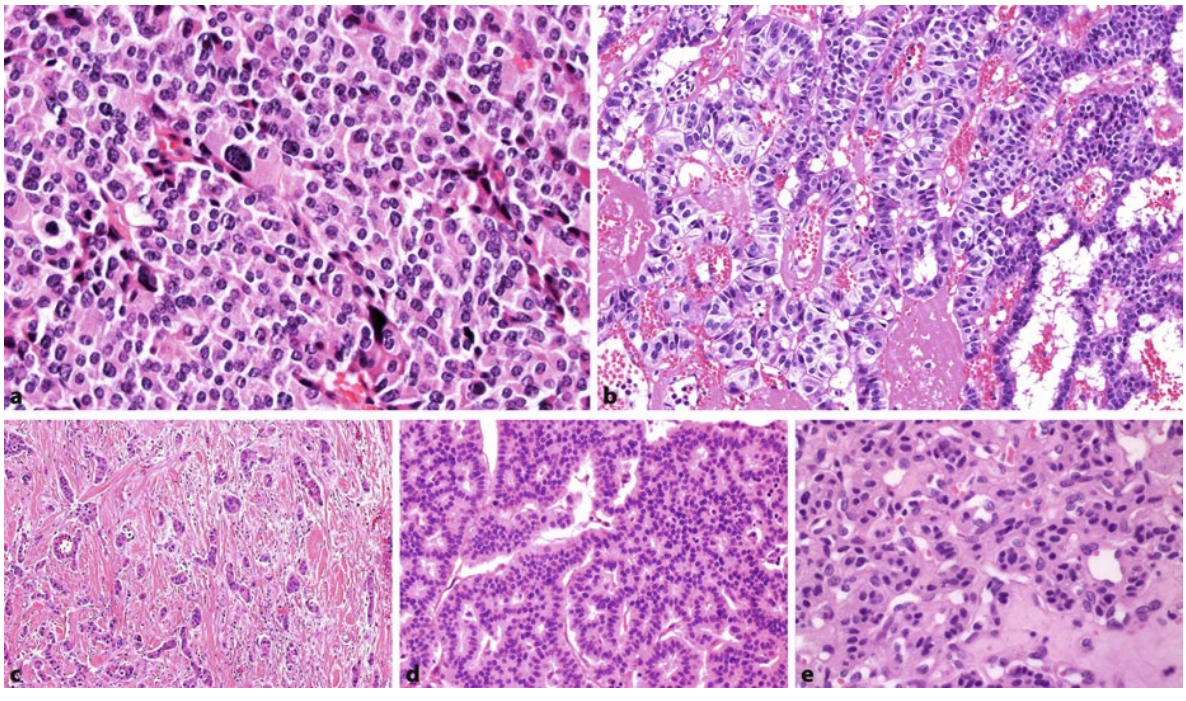



**Abb. 24.27a-e** Histologische Muster in Neuroendokrinen Tumoren des Pankreas. **a** Solid. **b** Trabekulär. **c** Trabekulär-sklerosierend. **d** Glandulär. **e** Paragangliomartig

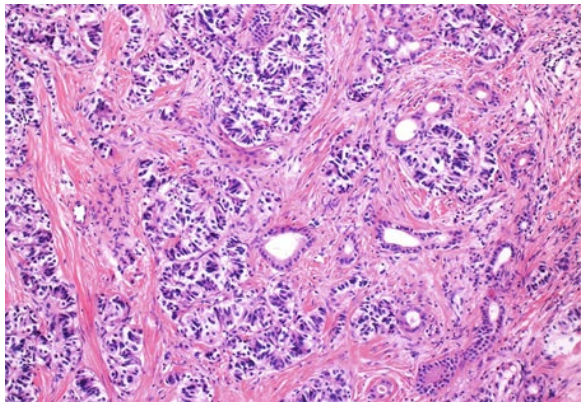


**Abb. 24.28** Neuroendokriner Tumor (NET) des Pankreas mit Einschluss von nichtneoplastischen Gangstrukturen

auch in Kombination auftreten können. Nichtneoplastische Gangstrukturen und auch Inseln können inkorporiert werden (Abb. 24.28) [68, 141], und der Tumor kann intraduktal wachsen. Meist ist ein gut entwickeltes zellarmes Stroma vorhanden, das in Extremfällen den größten Teil des Tumors einnehmen kann. Gelegentlich finden sich massive Amyloidablagerungen (Abb. 24.29a; s. auch Insulinome) und vereinzelt auch Verkalkungen oder Psammomkörper. Die Tumorzellen haben ein eosinophiles, fein granuläres Zytoplasma und runde Zellkerne, die einen kleinen Nukleolus tragen. Tumoren mit pleomorphen Kernen können vorkommen, ohne dass dies von prognostischer Bedeutung ist [155]. PanNET mit onkozytärem oder hellem Zytoplasma (Abb. 24.29b), Lipidvakuolen (Abb. 24.29c), rhabdoiden Inklusionen, PAS-positiven Globuli oder schwarzer Pigmentierung (Abb. 24.29d) sind sehr selten [49, 111, 135, 142, 155]. Die proliferative Aktivität der PanNET ist generell gering; der MIB1/Ki67-Index liegt meist zwischen <2 und 10 %. In Metastasen kann der proliferative Index allerdings gegenüber dem Ausgangswert im Primärtumor deutlich höher sein und einen Wert über 20 % erreichen.

*Immunhistochemisch* werden generell die neuroendokrinen Marker Synaptophysin (s. Abb. 24.23b), Chromogranin A und NSE, ferner CD56 und die Zytokeratine 8 und 18 (selten nur CK7; zu CK19 s. Malignitätskriterien) und der Progesteronrezeptor, die Transkriptionsfaktoren ISL1 (s. Abb. 24.23d) sowie PDX1 und der Somatostatinrezeptor SSTR2a (Ausnahme: Insulinome) exprimiert (Abb. 24.30) [54, 56, 58, 80, 109, 129]. Gelegentlich sind

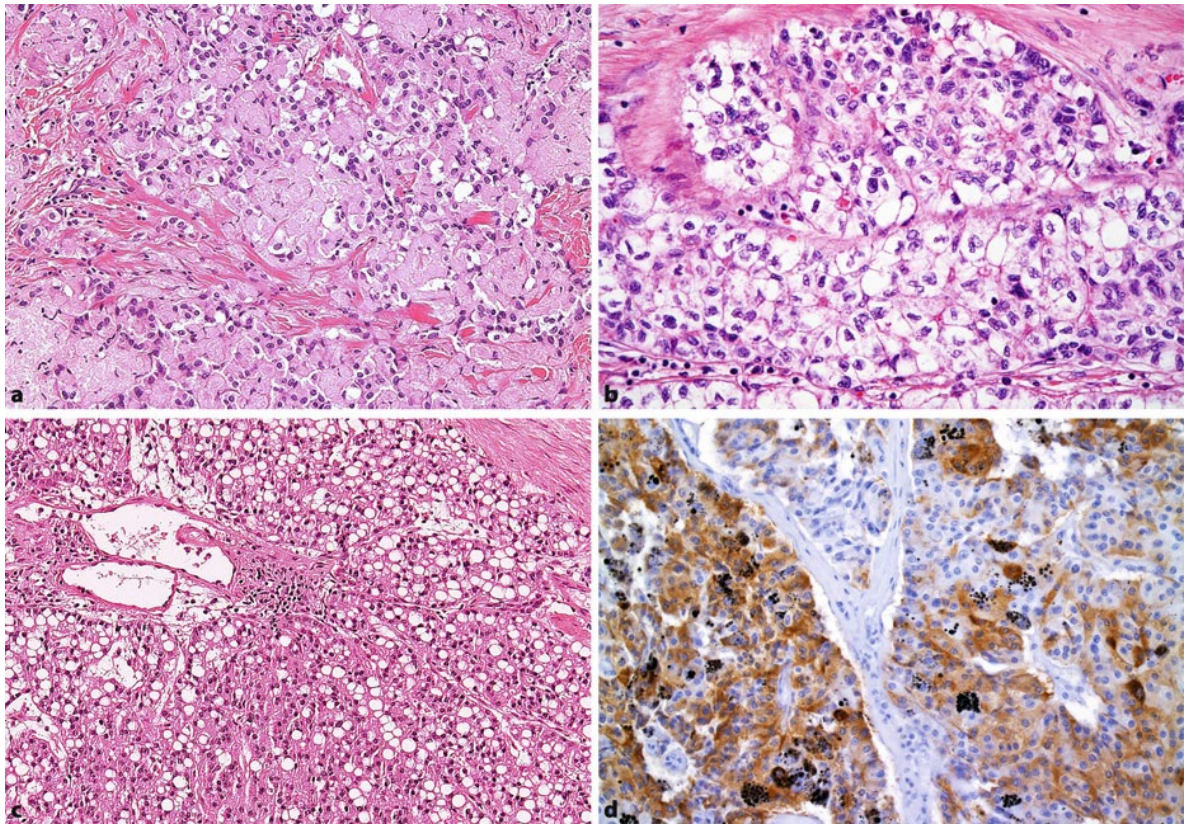



**Abb. 24.29** Neuroendokriner Tumoren (NET) des Pankreas. **a** Amyloidablagerung. **b** Hellzellige Differenzierung. **c** Lipidvakuolen. **d** Positivität für Chromogranin A und Pigmentierung

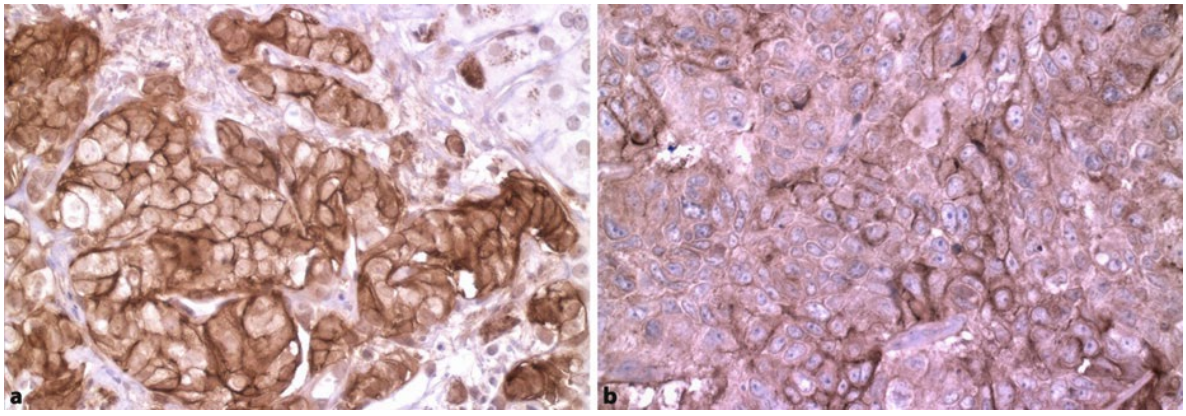


**Abb. 24.30a,b** Neuroendokrine Tumoren (NET) des Pankreas mit Immunfärbung für SSTR2a. **a** Vollständige membranäre Positivität aller Zellen („score 3"). **b** Partielle und vollständige membranäre Positivität eines Drittels der Zellen („score 2")

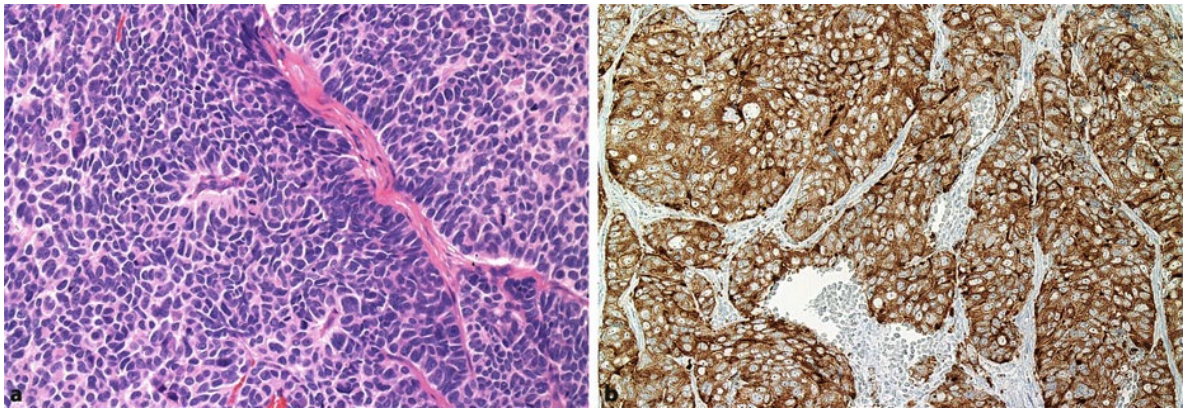


**Abb. 24.31a,b** Neuroendokrines Karzinom (NEC) des Pankreas vom kleinzelligen Typ. **a** Solides rasenförmiges Muster. **b** Diffuse, teilweise punktuelle Positivität für Synaptophysin

auch CD99- und CD117-positiv. Beim Vorliegen eines hormonellen Syndroms lässt sich das verantwortliche Hormon immunhistochemisch darstellen. Ultrastrukturell ähneln viele der Tumorzellen bezüglich der Form ihrer Hormongranula den normalen Inselzellen [71].

*Mikroskopisch* sind die PanNEC kaum als neuroendokrine Neoplasien zu erkennen und benötigen daher den Nachweis der Expression neuroendokriner Marker [69, 80, 81]. Die PanNEC vom kleinzelligen Typ, die weniger als die Hälfte der PanNEC ausmachen, zeigen ein solides rasenförmiges Muster mit intratumoralen Nekrosen (Abb. 24.31), häufigen Mitosen (>20 pro 10 HPF; >20 % MIB1/Ki67) und relativ wenig Stroma (zu den Kerncharakteristika s. „Klassifikation", s. Abb. 24.24a). Die PanNEC vom großzelligen Typ bestehen aus großen soliden Formationen mit gelegentlicher palisadenförmiger Stellung der Zellen in den Randbereichen (Abb. 24.32a). Ferner zeigen sie viele Mitosen und auch kleine Nekroseherde (zu den Kerncharakteristika s. „Klassifikation", s. Abb. 24.24b). *Immunhistochemisch* sind die kleinzelligen PanNEC immer positiv für Synaptophysin (manchmal punktförmig), CD56 und CK8/18 (punktförmig), nicht aber für Chromogranin A, SSTR2a oder ISL-1 [1]. Die großzelligen PanNEC sind ebenfalls immer positiv für Synaptophysin, darüber hinaus häufig auch herdförmig für Chromogranin A (Abb. 24.32b), CD56 und SSTR2a. CK8/18 ist diffus positiv, ISL-1 meist negativ [1].

**Kriterien für malignes Verhalten.** Alle neuroendokrinen Neoplasien besitzen ein malignes Potential, d. h. die Fähigkeit zu metastasieren, jedoch ist das Risiko der Metastasierung individuell abhängig von der histologischen Differenzierung, Proliferation, Ausdehnung, Größe und Angioinvasion. Zusätzliche Hinweise ergeben sich aus dem funktionellen Status des Tumors, der Expression bestimmter Marker und einiger histologischer Befunde. Wegen des langsamen Wachstums der PanNET sind lange Nachbeobachtungszeiten zur Sicherung des benigen Verhaltens eines entfernten Tumors nötig.

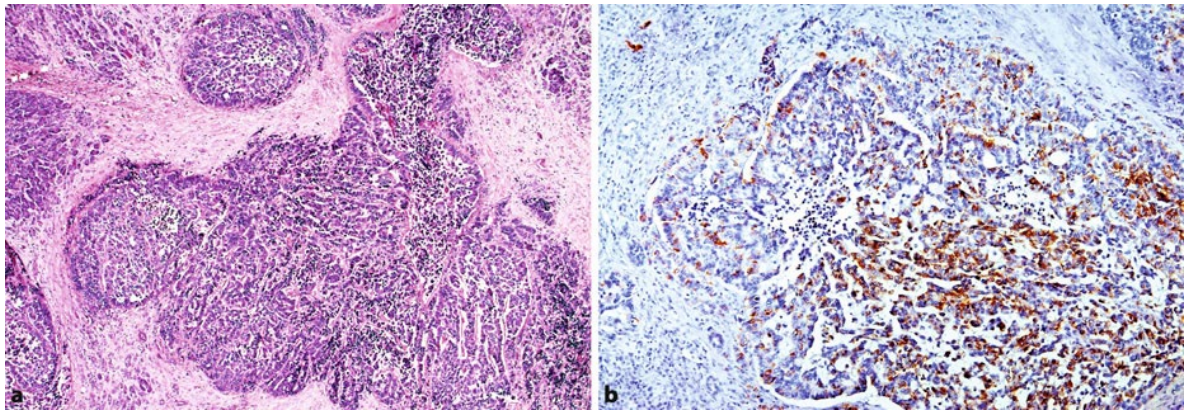


**Abb. 24.32a,b** Neuroendokrines Karzinom (NEC) des Pankreas vom großzelligen Typ. **a** Große organoide und angedeutet trabekuläre Formationen mit zentralen Nekrosen. **b** Partielle Positivität für Chromogranin A

Bei einem PanNEC spricht die Histologie für sich selbst und lässt am malignen Verhalten dieser Neoplasien keinen Zweifel. Dieses drückt sich auch in der Proliferation aus, die nach WHO anhand der Mitosezahl oder der Ki67/MIB1-Kernmarkierung in einer dreistufigen Gradeinteilung festgehalten wird (Tab. 24.3). Für die PanNEC gilt, dass sie alle im G3-Bereich liegen (s. auch Klassifikation u. folgende Übersicht). Die Stratifizierung aller PanNEN nach dem dreistufigen WHO-Grading-System ist hoch signifikant [124], wobei die Signifikanz für die G1-PanNET auch noch gegeben ist, wenn der Schwellenwert auf 5 % angehoben wird [127a]. Methodisch wichtig ist dabei, dass für die Ki67/MIB1- Bestimmung „hot spots" ausgezählt werden [153].

**WHO-Klassifikation 2010**
**der neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas**

- Neuroendokriner Tumor
  - NET G1
  - NET G2*
- Neuroendokrines Karzinom
  - NEC G3
  - Groß- oder kleinzelliger Subtyp
- Gemischtes adenoneuroendokrines Karzinom
  - MANEC („mixed adenoneuroendocrine carcinoma")
- Hyperplastische und präneoplastische Läsionen

Bei PanNET gelten als sichere Kriterien für die Malignität der Nachweis von Metastasen oder die direkte Invasion in angrenzende Organe. Als Kriterien, die ein malignes Verhalten wahrscheinlich machen, sind eine Größe über 20 mm, eine Angioinvasion und eine Proliferation über 5 % zu nennen (Tab. 24.4). Alle diese Kriterien sind in die WHO-Klassifikation eingeflossen (s. Übersicht oben) oder werden in den zur Verfügung stehenden TNM-Klassifikationen nach ENETS oder UICC (Tab. 24.5, Tab. 24.6) abgebildet. Damit ist eine individuelle Risikostratifizierung der PanNET möglich, auf die die gegenwärtig verfügbaren Therapieoptionen zurückgreifen. Die ENETS-TNM-Klassifikation ist dabei der UICC-TNM-Klassifikation in der Stratifizierung von Stadium 2 und 3 deutlich überlegen [124].

Zusätzliche Hinweise auf ein malignes Verhalten ergeben sich aus dem funktionellen Status. So verhalten sich etwa 90–95 % der Insulinome benigne [124], wobei diese Tumoren mit ihrem Durchmesser meist unter 2 cm liegen. Glukagonome, Gastrinome und andere funktionelle Tumoren sowie die nichtfunktionellen Tumoren sind zum Zeitpunkt der Diagnose meist bereits über 2 cm groß und besitzen damit ein hohes Malignitätsrisiko [124, 128]. Weiterhin finden sich bei Tumoren mit malignem Verhalten gehäuft die Expression von CK19 [28, 128], der Einschluss von Inseln [68] und eine breite Infiltration des umgebenden Gewebes.

**Differenzialdiagnose.** Wichtig ist die Abgrenzung der übrigen soliden Pankreastumoren wie des duktalen Adenokarzinoms, des Azinuszellkarzinoms, des Pankreatoblastoms, der solid-pseudopapillären Neoplasie und der Metastasen.

Während das duktale Adenokarzinom durch seine duktal-glanduläre Struktur, seine PAS-Positivität und seine Desmoplasie keine Schwierigkeiten bereitet, können das Azinuszellkarzinom, insbesondere in seiner soliden oder trabekulären Differenzierung, die solid-pseudopapilläre Neoplasie, das Pankreatoblastom und Metastasen von Nierenzellkarzinomen mit neuroendokrinen Tumoren verwechselt werden. In allen Fällen ist die diffuse Positivität für den neuroendokrinen Marker Synaptophysin, meist in Kombination mit Chromogranin A, CD56 und NSE richtungsweisend. Dabei ist allerdings darauf hinzuweisen,

**Tab. 24.4** Metastasierungsrisiko der neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas, basierend auf der WHO-Klassifikation 2010 und der ENETS-TNM-Einteilung

| Metastasierungsrisiko | Differenzierung, Proliferation Funktion | Größe, Ausbreitung | Klassifikation |
|---|---|---|---|
| Minimal („benignes Verhalten“) | Hoch differenziert, G1 (<2 % Ki67) funktionell aktiv oder inaktiv | Bis zu 2 cm ∅, keine Angioinvasion | NET, G1<br>T1 N0 M0 |
| Gering („benignes oder niedrigmalignes Verhalten“) | Hoch differenziert, G2 (>2–5 % Ki67) funktionell aktiv oder inaktiv | Intermediäre Größe (2–4 cm ∅), ohne oder mit Angioinvasion | NET, G2<br>T1 N0 MO |
| Erheblich („niedrigmalignes Verhalten“) | Hoch differenziert, G1 oder G2 (<2–20 % Ki67), funktionell aktiv oder inaktiv | 4 cm ∅ und mehr oder Infiltration angrenzender Organe und/oder Metastasen | NET, G1/G2<br>T2/T3 N0/1 M0/1 |
| Hochmalignes Verhalten | Niedrig differenziert vom großzelligen oder kleinzelligen Typ, G3 (>20 %), funktionell inaktiv | Größe und Ausdehnung beliebig | NEC, G3<br>Jedes T N M |

**Tab. 24.5** Vergleich der T-Kategorien der ENETS- und der UICC-TNM-Klassifikationen

| ENETS TNM* | | UICC TNM* |
|---|---|---|
| T1 | Begrenzt auf das Pankreas, <2 cm | Begrenzt auf das Pankreas, <2 cm |
| T2 | Begrenzt auf das Pankreas, 2–4 cm | Begrenzt auf das Pankreas, >2 cm |
| T3 | Begrenzt auf das Pankreas, >4 cm, oder Invasion des Duodenums oder des Gallengangs | Peripankreatische Ausbreitung ohne vaskuläre Invasion |
| T4 | Peripankreatische Ausbreitung mit Invasion der großen Gefäße und/oder angrenzender Organe | Vaskuläre Invasion (Truncus coeliacus, A. mesenterica superior) |

* ENETS- [123] und UICC-TNM-Klassifikation (7. Auflage)

**Tab. 24.6** UICC-TNM-Klassifikation der neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas

| | |
|---|---|
| T | Primärtumor |
| T1 | Tumor ist begrenzt auf das Pankreas, 2 cm und weniger im größten Diameter |
| T2 | Tumor ist begrenzt auf das Pankreas, mehr als 2 cm im größten Diameter |
| T3 | Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior |
| T4 | Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior |
| N0 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Regionäre Lymphknotenmetastasen |
| M0 | Keine Fernmetastasen |
| M1 | Fernmetastasen |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Stadium IA | T1 | N0 | M0 | |
| Stadium IB | T2 | N1 | M0 | |
| Stadium IIA | T3 | N0 | M0 | |
| Stadium IIB | T1, T2, T3 | N1 | M0 | |
| Stadium III | T4 | jedes N | M0 | |
| Stadium IV | jedes T | | jedes N | M1 |

dass CD56 kein spezifischer neuroendokriner Marker ist und die verfügbaren NSE-Antiseren nicht nur neuroendokrine Tumoren markieren. Wichtig ist außerdem, dass Azinuszellkarzinome und Pankreatoblastome neuroendokrine Zellen in erheblichem Umfang enthalten können [89] und solid-pseudopapilläre Neoplasien generell positiv für NSE und Progesteronrezeptoren sind sowie gelegentliche eine schwache Synaptophysinpositivität zeigen.

Unter den Metastasen im Pankreas, die mit PanNET verwechselt werden können, sind Absiedlungen von klarzelligen Nierenzellkarzinomen zu nennen. Sie sind jedoch gut charakterisiert durch ihre Positivität für CD10, CK7, RCC-Marker und Vimentin.

**Prognose.** Die 5-Jahres-Überlebenszeit der G1-PanNET und der TNM-Stadium-I-PanNET liegt für beide Parameter bei etwa 80–85 % und für G2-PanNET und TNM-Stadium-II-PanNET bei 50–55 % bzw. bei 70–75 %. Für TNM-Stadium-III- und TNM-Stadium-IV-PanNET sinkt sie bis auf null Prozent. Bei über 50 % der Patienten werden zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen festgestellt [49a]. In Abhängigkeit, ob Primärtumor und Metastasen nicht reseziert, oder ob Primärtumor und Metastasen entfernt wurden, findet sich eine 5-Jahres-Überlebenszeit von 15 % bzw. 60 % [39]. Metastasierte PanNET haben eine mittlere Überlebenszeit von 4 Jahren. Verläufe bis zu 20 Jahren sind jedoch bekannt [81]. Durch Peptidrezeptor-Radionukleotid-Therapie ist ein „down-staging" des Tumors möglich, wodurch Resektabilität wieder hergestellt werden kann [67]. PanNEC haben eine mittlere Überlebenszeit von 11 Monaten [11].

## Insulinom

*ICD-O 8151/0*

**Definition.** Insulinome sind neuroendokrine PanNET mit Insulinproduktion und einem Hypoglykämiesyndrom (Tab. 24.7) [30, 81, 138].

**Tab. 24.7** Neuroendokrine Pankreasneoplasien und -läsionen und ihre hormonellen Syndrome

| Neoplasie/Läsion | Syndrom | Malignität | Häufigkeit |
|---|---|---|---|
| Insulinom, sporadisch solitär | Persistierende hyperinsulinämische Hypoglykämie (PHH) | 5–10 % der Patienten | 90 % der PHH-Patienten |
| Insulinom, MEN-1-assoziiert | PHH | Selten (<1 %) | 5–6 % der PHH-Patienten |
| Insulinomatose (multiple Insulinome) | Rezidivierte PHH | Selten (1 %) | 3 % der PHH-Patienten |
| Nesidioblastose | PHH | Keine | 1 % der PHH-Patienten |
| – beim Neugeborenen | | | |
| – beim Erwachsenen | | | |
| Gastrinom, sporadisch solitär | Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES) | | |
| – pankreatisch | | > 80% | 30% |
| – duodenal | | > 60% | Sehr selten |
| – andere | | | 70% |
| Gastrinom, MEN-1-assoziiert | Zollinger-Ellison-Syndrom | > 80 % | 30 % aller ZES-Patienten |
| – duodenal | | | |
| Glukagonom, sporadisch solitär | Glukagonomsyndrom | > 80 % | 5 % aller glukagonproduzierenden NET |
| Glukagonzelladenomatose | Glukagonomsyndrom (sehr selten) | Sehr selten | Sehr selten |
| Vipom, sporadisch solitär | Verner-Morrison-Syndrom (VMS) | | |
| – pankreatisch | | > 80 % | 95 % aller VMS-Patienten |
| – extrapankreatisch | | selten | 5 % |
| Neuroendokrine Tumoren, sporadisch, solitär, | | Meist maligne | Sehr selten |
| Expression von | | | |
| – ACTH | Cushing | | |
| – GHRF | Akromegalie | | |
| – Kalzitonin | Diarrhoe, Hyperkalzämie | | |
| – Serotonin | Diarrhoe, Flush | | |

**Epidemiologie.** Insulinome sind mit etwa 50–70 % die häufigsten funktionellen (hormonell aktiven) Pankreastumoren. Sie treten vor allem zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr auf; vor dem 15. Lebensjahr sind sie extrem selten [98]. Männer und Frauen sind in gleicher Weise betroffen. Insulinome sind bei T2DM-Patienten beschrieben worden, deren Diabetes sich im Verlauf der Erkrankung besserte [71].

**Morphologie.** *Makroskopisch* präsentieren sich 90 % der Insulinome als runde, gut begrenzte Tumoren mit einem Durchmesser zwischen 1–2 cm [30, 138] (Abb. 24.33a). Multiples Auftreten, synchron oder metachron, ist in etwa 5 bis 10 % der Fall, entweder im Rahmen einer MEN 1 (s. dort) oder einer Insulinomatose [5, 7]. Eine bevorzugte Lokalisation im Pankreas ist nicht gegeben. Gelegentlich hängen die Insulinome dem Pankreas an. Extrapankreatische Lokalisationen sind extrem selten und prinzipiell dort zu vermuten, wo auch heterotopes Pankreasgewebe gefunden werden kann [9, 30, 103].

*Mikroskopisch* finden sich solide oder trabekuläre Muster. Das Stroma ist zumeist hyalinisiert und nur gelegentlich stark vaskularisiert. 1–2 % der Tumoren enthalten ausgedehnte Amyloidablagerungen (s. Abb. 24.29a), wobei es sich um Präzipitationen des β-Zell-spezifischen IAPP (Inselzell-Amyloid-Polypeptid) handelt (siehe auch T2DM). *Immunhistochemisch* kann in allen Insulinomen Insulin und Proinsulin nachgewiesen werden [125] (Abb. 24.33b). 50 % der Tumoren sind monohormonal, in den anderen Fällen – und dazu gehören die meisten malignen Insulinome – finden sich außer Insulin auch andere Hormone wie Glukagon, Somatostatin und/oder PP [53, 68]. In den malignen Insulinomen können die insulinpositiven Zellen – besonders in den Metastasen – nur eine kleine Fraktion aller Tumorzellen ausmachen. Ultrastrukturell zeigen diese Tumoren atypische Granula, während in den benignen Insulinomen typische β-Zell-Granula nachweisbar sind [23].

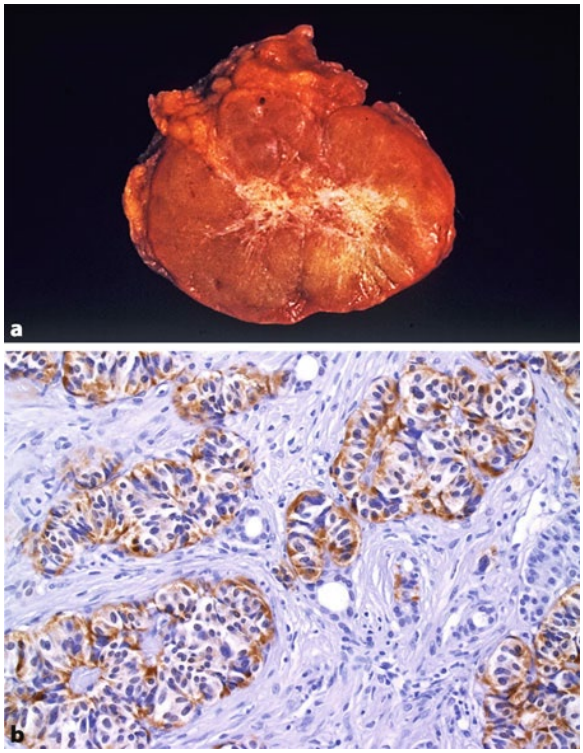



**Abb. 24.33a,b** Insulinom des Pankreas. **a** Enukleierter 1,5 cm großer Tumor. **b** Immunfärbung für Insulin mit apikaler Positivität der Tumorzellen

**Insulinomatose.** Diese seltene eigenständige Erkrankung ist durch das syn- oder metachrone Auftreten von multiplen PanNET mit Insulinproduktion charakterisiert, die klinisch als Insulinome in Erscheinung treten, wenn sie etwa einen Durchmesser von 5–10 mm erreicht haben [7] (Abb. 24.34). Die Zahl der sich entwickelnden PanNET ist von Patient zu Patient sehr unterschiedlich. Ein malignes Verhalten und Familiarität sind fraglich.

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Die Hypoglykämie, die durch die mangelhaft kontrollierte Sekretion des Insulins hervorgerufen wird, tritt zumeist nachts oder vor den Mahlzeiten auf und wird durch Nahrungsaufnahme behoben. Das klinische Bild der Hypoglykämie ist sehr vielgestaltig und reicht vom intensiven Hungergefühl als einzigem Symptom über Verhaltensstörungen bis hin zum Koma [29].

Zwischen 5–10 % der Insulinome nehmen einen malignen Verlauf [29, 30, 93, 138]. Bei Inoperabilität kann symptomatisch mit Diazoxid und zytostatisch mit Streptozotozin behandelt werden. Bei benignen Tumoren heilt eine Resektion die meisten Patienten (Ausnahme: multiple Insulinome mit metachronem Auftreten bei Insulinomatose oder MEN1 [7]).

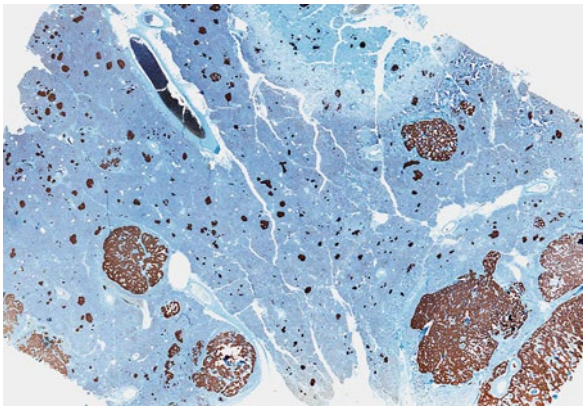


**Abb. 24.34** Insulinomatose des Pankreas. Immunfärbung für Insulin mit Darstellung mehrerer Mikrotumoren

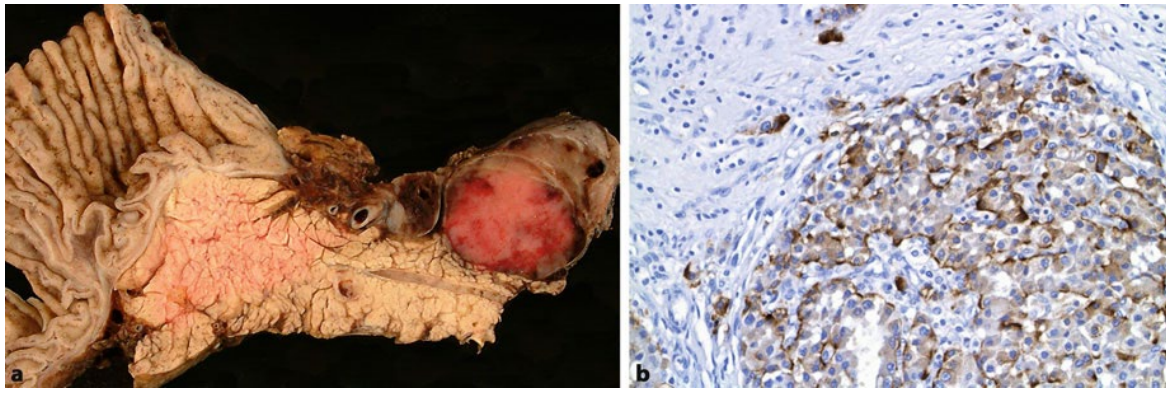


**Abb. 24.35a,b** Gastrinom des Pankreas. **a** Runder Tumor am Oberrand des Pankreaskopfes. **b** Immunfärbung für Gastrin mit apikaler Zellpositivität

## Gastrinom

*ICD-O 8153/1*

**Definition.** Gastrinome sind neuroendokrine Tumoren mit Gastrinproduktion und einem Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES) [62]. Sie treten im Pankreas auf, kommen aber wesentlich häufiger im Duodenum vor (s. Tab. 24.7) [31, 78, 138a].

**Epidemiologie.** 10–20 % der PanNET sind Gastrinome (s. Tab. 24.7). Gastrinome sind bei Kindern (7. Lebensjahr) wie auch bei alten Menschen (90. Lebensjahr) beobachtet worden. Die meisten Gastrinome kommen jedoch zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr vor. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Etwa 0,1 % aller Ulkuspatienten leiden an einem ZES, 60–75 % der Patienten mit ZES an einem sporadischen Gastrinom; beim Rest der ZES-Patienten ist das Gastrinom Teil einer MEN-1 [30, 31, 78, 116].

**Morphologie.** *Makroskopisch* handelt es sich bei den Gastrinomen des Pankreas um solitäre, meist zwischen 2 und 4 cm große Tumoren, die leicht gehäuft im Pankreaskopf auftreten [30, 31] (Abb. 24.35a). *Mikroskopisch* zeigen sie ein solides und/oder trabekulär-pseudoglanduläres Muster. Immunhistochemisch gelingt der Gastrinnachweis praktisch immer [31, 53] (Abb. 24.35b). Zusätzlich können gelegentlich PP, Glukagon sowie weitere Hormone nachgewiesen werden. Ultrastrukturell ist der typische antrale G-Zelltyp nur selten verwirklicht. Häufiger enthalten die Tumorzellen dagegen uncharakteristische Hormongranula.

Die MEN-1-assoziierten Gastrinome liegen in über 90 % im Duodenum [116].

**Extrapankreatische Gastrinome, G-Zell-Hyperplasie und PP-Zell-Hyperplasie.** Die extrapankreatischen Gastrinome sind nahezu alle im proximalen Duodenum zu finden (s. Tab. 24.7). Hier treten sie sporadisch oder im Zusammenhang mit einer MEN 1 auf [31, 116]. Früher wurde vereinzelt über eine G-Zell-Hyperplasie im Antrum oder ein Lymphknotengastrinom als Ursache eines ZES berichtet [78]. Nach dem heutigen Kenntnisstand ist anzunehmen, dass bei den ZES-Patienten mit vermeintlicher G-Zell-Hyperplasie oder einem Lymphknotengastrinom ein sehr kleines duodenales Gastrinom als eigentliche Ursache des Krankheitsbilds übersehen wurde [6, 31, 78]. Im Zusammenhang mit Gastrinomen wurde eine PP-Zell-Hyperplasie beschrieben [99], die wahrscheinlich keine gastrinomspezifische Veränderung, sondern den „Normbefund" des PP-Lappens darstellt (s. Anatomie).

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Die Hypergastrinämie führt zu einer Stimulierung der Parietalzellen des Magens mit Hyperplasie (glanduläre Korpusschleimhauthyperplasie) und massiv gesteigerter Salzsäureproduktion [62]. Dadurch kommt es in 90–95 % der Patienten zu rezidivierenden Ulzera, die meistens im Duodenum liegen, außerdem zu einer Refluxösophagitis. Zusätzlich kann in etwa 30 % der Patienten durch die massive Säureproduktion eine Schleimhautreizung und Motilitätssteigerung des Dünndarms mit Diarrhoe auftreten. Eine ECL-Zell-Hyperplasie in der Korpusschleimhaut des Magens, die für die chronisch-atrophische Typ-A-Gastritis mit assoziierter Hypergastrinämie typisch ist, wird eigenartigerweise nicht beobachtet [138a].

Die Gastrinome des Pankreas verhalten sich, wenn sie über 2 cm groß sind, in 60–90 % maligne, d. h., sie zeigen Lymphknoten und Lebermetastasen. Pankreatische Gastrinome mit Metastasen scheinen im Vergleich zu malignen duodenalen Gastrinomen rascher progredient zu sein [31, 78].

## Vipom

*ICD-O 8155/3*

**Definition.** Vipome sind neuroendokrine Tumoren mit der Produktion von vasoaktivem intestinalem Polypeptid (VIP) und einem Verner-Morrison-Syndrom, das auch WDHA („watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria") oder pankreatisches Cholerasyndrom genannt wird [12, 81].

**Epidemiologie.** Die Vipome machen etwa 5 % der funktionellen PanNET aus (s. Tab. 24.7). Der Altersgipfel liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr, wobei Frauen mit 66 % etwas stärker betroffen sind als Männer [24]. Gelegentlich treten Tumoren mit einem Verner-Morrison-Syndrom extrapankreatisch auf. Bei Erwachsenen handelt es sich dann um VIP-produzierende Phäochromozytome, bei Kindern meist um extraadrenale Ganglioneurome oder Neuroblastome [81].

**Morphologie.** *Makroskopisch* ist das Vipom typischerweise im Pankreasschwanz zu finden und hat eine Größe zwischen 2 und 7 cm. *Mikroskopisch* findet sich häufig ein trabekuläres Muster. Immunhistochemisch lässt sich VIP, daneben auch oft PP nachweisen. Ultrastrukturell enthalten die Tumorzellen kleine atypische Granula [24, 81].

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Durch die VIP-Produktion kommt es zu einer Hemmung der gastralen Salzsäure- und Pepsinproduktion (Hypoachlorhydrie) und zu einer vermehrten Stimulierung der intestinalen Sekretion und damit zur wässrigen Diarrhoe [14]. Bei etwa 50 % werden zusätzlich eine diabetische Stoffwechsellage und in 20 % eine Flush-Symptomatik beobachtet. In 80 % der Patienten verhalten sich die Vipome maligne [24].

## Glukagonom

*ICD-O 8152/0*

**Definition.** Glukagonome sind PanNET mit Produktion von Glukagon und einem Glukagonomsyndrom [12, 13, 48, 81, 126].

**Epidemiologie.** Glukagonome mit einem Glukagonomsyndrom machen etwa 5 % der funktionellen PanNET aus (s. Tab. 24.7). Die Patienten sind zwischen 40 und 70 Jahre alt, wobei Frauen überwiegen [126].

**Morphologie.** *Makroskopisch* sind die Tumoren durch oft beträchtliche Größe (4–10 cm) (Abb. 24.36a) und bevorzugte Lokalisation im Pankreasschwanz charakterisiert. *Mikroskopisch* sind vielfach trabekuläre Muster nachweisbar. Immunhistochemisch lassen sich Glukagon und seine Vorstufen nachweisen [126]. Ultrastrukturell zeigen die Glukagonome meist kleine atypische Granula [24].

**Klinik, Verlauf und Prognose.** Das klinische Bild des Glukagonomsyndroms wird durch eine Dermatose (nekrolytisch-migratorisches Erythem; Abb. 24.36b) mit Bevorzugung der unteren Körperhälfte geprägt, die mit schmerzhafter Glossitis und Mundwinkelrhagaden einhergeht und durch Superinfektion kompliziert werden kann. Milder Diabetes, normochrom-normozytäre Anämie und Gewichtsverlust kommen meist hinzu [12, 13]. Die Pathophysiologie des Glukagonomsyndroms ist ungeklärt. Die meisten Glukagonome verhalten sich maligne [126].

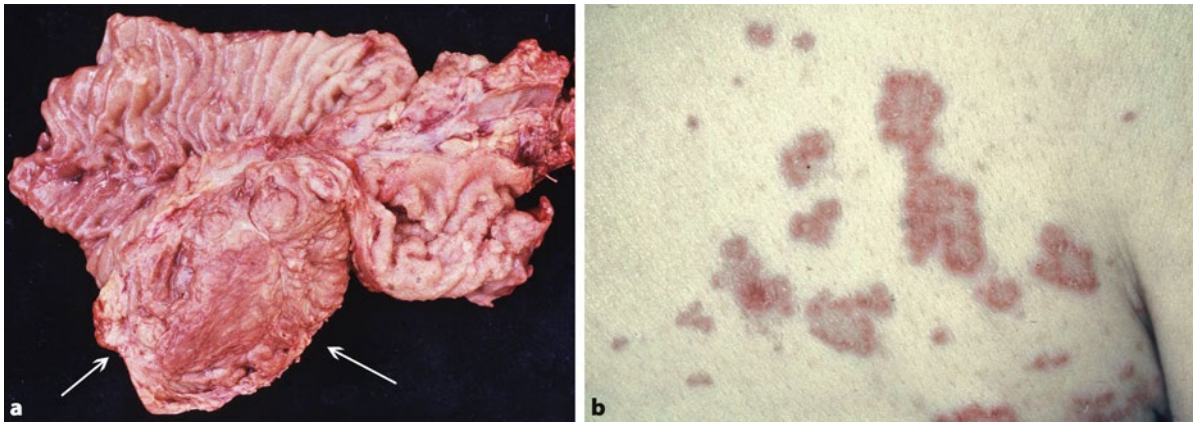



**Abb. 24.36a,b** Glukagonom des Pankreas. **a** Etwa 4 cm großer maligner Tumor im Pankreaskopf (*Pfeile*) in Nachbarschaft des Duodenum und des distalen Gallengangs. **b** Nekrolytisch migratorisches Erythem der Haut als Teil des Glukagonomsyndroms

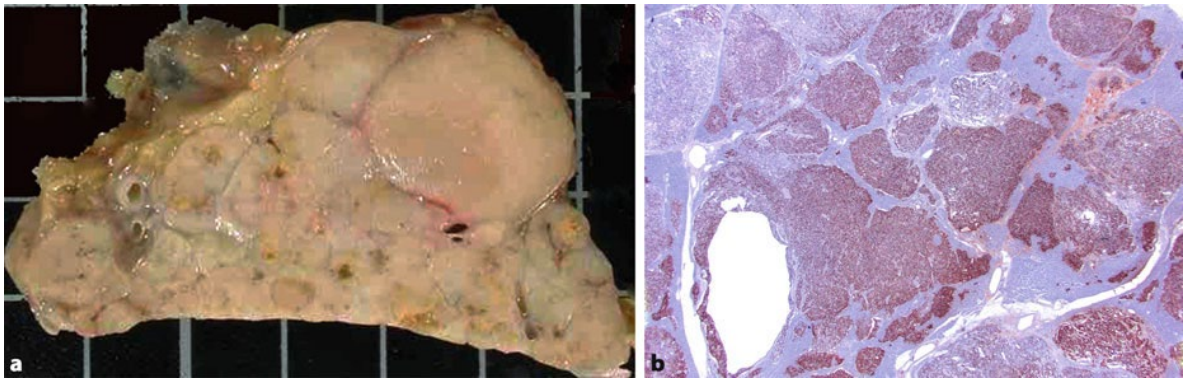


**Abb. 24.37a,b** Glukagonzelladenomatose. **a** Schnittfläche eines Pankreasresektats mit einem Makrotumor und multiplen Mikrotumoren (Präparat und Bild: Prof. Anne Couvelard, Paris, Frankreich). **b** Die Immunfärbung für Glukagon zeigt zahlreiche positive, zum Teil zystische Mikroadenoma

## Glukagonzelladenomatose

Diese sehr seltene Pankreaserkrankung ist charakterisiert durch das Auftreten von multiplen glukagonpositiven Mikroadenomen und einzelnen Makrotumoren (Abb. 24.37). Die Tumoren gehen aus einer Hyperplasie der Glukagonzellen in den Inseln hervor (Hyperplasie-Neoplasie-Sequenz). Familiarität kommt vor, eine MEN 1 fehlt [55]. Bei nur einem Patienten fand sich bislang ein Glukagonomsyndrom. Ursache der Erkrankung ist eine Keimbahnmutation im Glukagonrezeptorgen [55, 157]. Der Pathomechanismus ist ungeklärt [134a].

## Somatostatinom

Bei PanNET mit Positivität für Somatostatin wurde ein Symptomenkomplex beschrieben, der als Somatostatinomsyndrom bezeichnet wurde [83, 133] und der klinisch durch einen Diabetes, eine Steatorrhoe und eine Cholelithiasis charakterisiert ist. Da dieser Symptomenkomplex jedoch eine gewisse Unspezifität besitzt und in den letzten Jahren nicht mehr im Zusammenhang mit somatostatinproduzierenden Pankreastumoren beschrieben wurde, ist die Existenz dieses Syndroms in Frage gestellt worden [42].



# Sonstige Tumoren mit hormonellen Syndromen

## Kortikotrophinom

PanNET mit ektoper ACTH-Produktion (etwa 10 % aller ektopen Cushing-Fälle) sind nahezu alle maligne, meist rasch wachsend und von beträchtlicher Größe [52, 86]. Histologisch sind diese Tumoren trabekulär aufgebaut (s. Tab. 24.7). Immunhistochemisch kann neben ACTH oft auch LPH (Lipotropin) nachgewiesen werden.

## GHRFoma

PanNET mit ektoper GHRF- („growth hormone releasing factor"-)Produktion, gelegentlich im Zusammenhang mit MEN 1, können Ursache einer Akromegalie sein [127, 145].

## Kalzitoninom

Kalzitoninproduzierende Tumoren können mit oder ohne Hyperkalzämie auftreten [52]. Außerdem können sie mit Diarrhoe assoziiert sein [32].

## PanNET mit Hyperkalzämiesyndrom und Knochenveränderungen

Als Ursache der Hyperkalzämie findet sich eine Hypersekretion von PTHrP [67a].

## Multihormonale Tumoren

Immunhistochemische Untersuchungen zeigen, dass viele neuroendokrine Tumoren multihormonal aufgebaut sind, obwohl klinisch nur ein Hormon in Erscheinung tritt [53, 68]. Nur sehr selten ist auch klinisch eine mul-

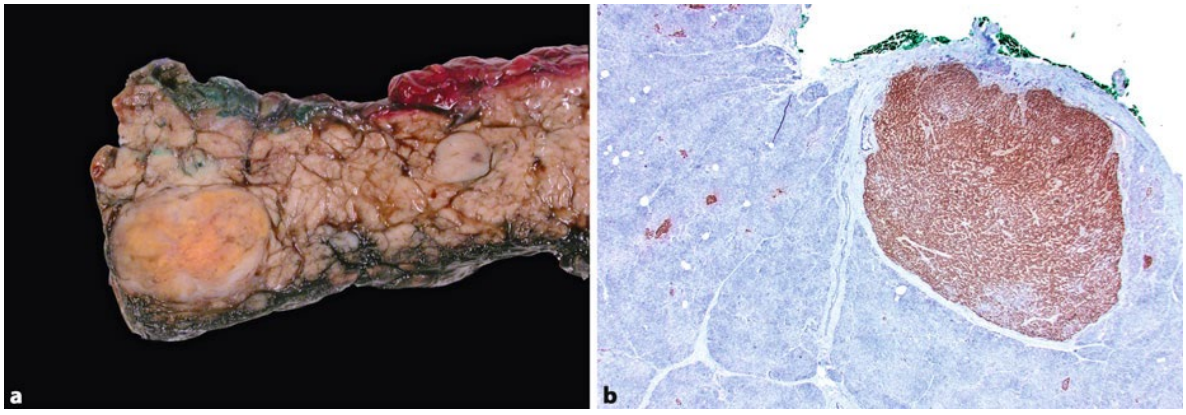



**Abb. 24.38a,b** Multiple endokrine Neoplasie Typ 1. **a** Linksresektat des Pankreas mit zwei Makrotumoren (Präparat und Bild: Prof. Langner, Graz, Österreich). **b** Immunfärbung für Glukagon mit positivem Mikrotumor

tihormonale Symptomatik gegeben, wobei die Kombinationen eines Zollinger-Ellison-Syndroms mit einem Hypoglykämiesyndrom oder einem Cushing-Syndrom am häufigsten sind [100]. Solch eine Multihormonalität wird vor allem im Zusammenhang mit einer MEN 1 gesehen.

## Hereditäre Syndrome

Bei der *MEN-1* treten nahezu regelhaft multiple neuroendokrine Tumoren in den Nebenschilddrüsen, der Hypophyse, dem Duodenum und dem Pankreas auf [108]. Weniger häufig sind der Magen, die Lunge und der Thymus betroffen (s. Kapitel Pluriglanduläre Regulationsstörungen und Disseminiertes Neuroendokrines Zellsystem sowie Kapitel Neuroendokrine Neoplasien im Bd. Verdauungstrakt und Peritoneum [138a]). Das Pankreas enthält zahlreiche, makroskopisch kaum sichtbare Mikroadenome (<0,5 cm) und lediglich einzelne Makrotumoren [5, 75] (Abb. 24.38a). Viele dieser Tumoren zeigen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte zystische Degeneration [82] und Hellzelligkeit. Immunhistochemisch sind die meisten PanNET, ob Mikro- oder Makrotumoren, multihormonal, wobei jedoch überwiegend Glukagon (Abb. 24.38b), gefolgt von PP, Insulin und Somatostatin, exprimiert wird [5, 75]. Insulinpositive Makrotumoren liegen zumeist nur solitär vor und sind Ursache eines Hypoglykämiesyndroms. Gastrinpositive PanNET gibt es praktisch nicht; sie treten stattdessen multipel im Duodenum auf. Malignität im Zusammenhang mit PanNET wurde nur sehr selten beobachtet [15, 140]. Die MEN-1-assoziierten PanNET gehen wahrscheinlich vor allem aus Vorläuferzellen in einzelnen Inseln als Folge einer Hyperplasie-Neoplasie-Sequenz hervor [115].

Beim *VHL-Syndrom* treten bei 12–17 % der Patienten nichtfunktionelle PanNET als Mikroadenome (Abb. 24.39) und einzelne Makrotumoren auf, auch in Assoziation mit serösen Zystadenomen und Phäochromozytomen [112]. Einige dieser PanNET sind charakterisiert durch Zellen mit hellem Zytoplasma [57] (s. Abb. 24.39b). Außerdem ist immunhistochemisch häufig eine Expression von HIF1-α und Somatostatin nachzuweisen. Ein malignes Verhalten ist in Abhängigkeit von der Größe (>2 cm) zu beobachten.

Beim *NF-1-Syndrom* können ebenfalls, allerdings selten, PanNET beobachtet werden [113]. Wesentlich häufiger als im Pankreas treten NET im Bereich der Papille auf, die durch Somatostatinproduktion, glanduläre Architektur und Psammomkörperchen charakterisiert sind (s. Kapitel Neuroendokrine Neoplasien im Bd. Verdauungstrakt und Peritoneum [138a]).

PanNET sind auch Bestandteil *des tuberösen Sklerosekomplexes* (TSC1 und 2), wobei relativ häufig eine zystische Degeneration beobachtet wird [90]. Das Vorkommen bei Kindern ist möglich [8].

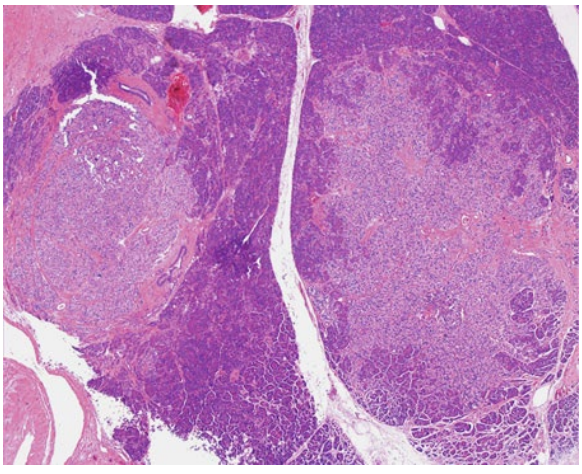


**Abb. 24.39** Von-Hippel-Lindau-Syndrom mit multiplen neuroendokrinen Mikrotumoren im Pankreas

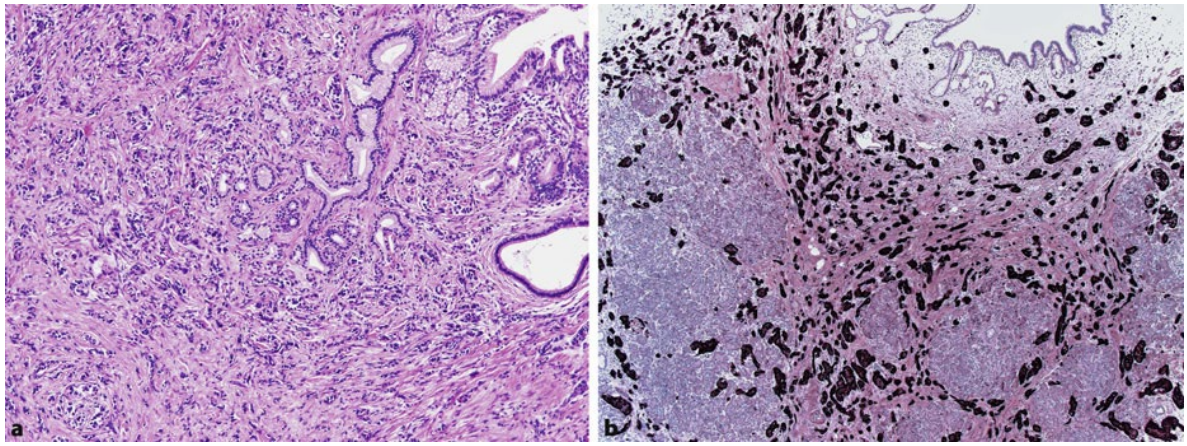


**Abb. 24.40a,b** Serotoninpositiver neuroendokriner Pankreastumor am Hauptgang. **a** Sklerosierter trabekulärer Tumor. **b** Immunpositivität für Serotonin

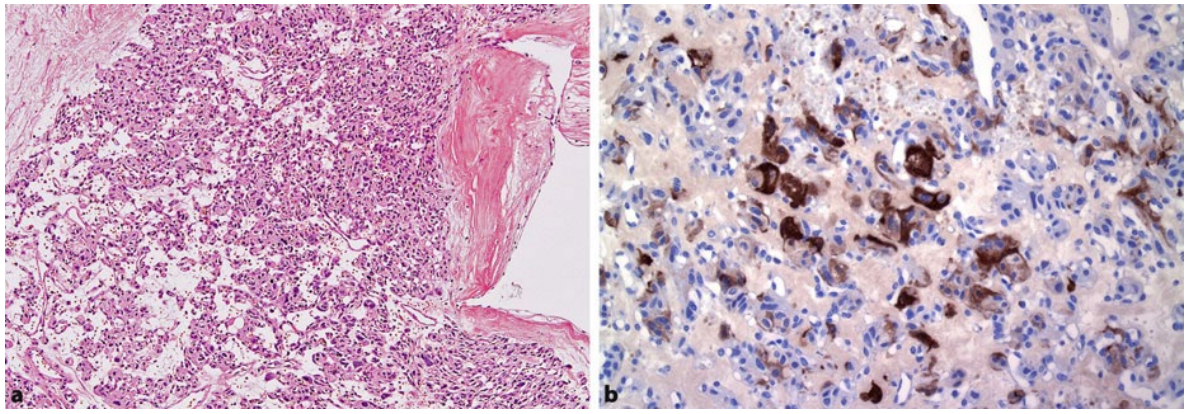


**Abb. 24.41a,b** Somatostatinpositiver neuroendokriner Pankreastumor. **a** Paragangliomartiges histologisches Muster. **b** Immunpositivität für Somatostatin

## Nichtfunktionelle Tumoren

Etwa 60–70 % der resezierten PanNET und alle PanNEC sind nichtfunktionell, d. h., sie zeigen klinisch keine hormonellen Überfunktionssyndrome. Symptomatisch werden sie nur durch ihr Wachstum (Invasion angrenzender Organe, Metastasen). Über 2/3 der PanNET und alle PanNEC sind maligne. *Immunhistochemisch* können in den PanNET, nicht dagegen in den PanNEC, häufig hormonproduzierende Zellen nachgewiesen werden, insbesondere PP-, Somatostatin- und Glukagonzellen [52, 53, 68]. Drei PanNET mit speziellen histologischen Mustern und Hormonkonstellationen sollen hervorgehoben werden:

- PanNET mit ausschließlichem immunhistologischem Nachweis von Glukagon finden sich als 2–4 cm große sporadische Tumoren, die oft zystisch degenerativ verändert sind [82, 126] (s. Abb. 24.25b). Außerdem machen diese PanNET die Mehrzahl der MEN-1-Tumoren (s. dort) im Pankreas aus (s. Abb. 24.38b). Gleiches gilt für die als Zufallsbefunde im Pankreas zu findenden Mikroadenome, die in bis zu 10 % aller Autopsien nachzuweisen sind.
- PanNET mit Serotoninproduktion treten charakteristischerweise in der unmittelbaren Umgebung des großen Pankreasgangs auf, den sie stenosieren und damit eine ausgeprägte Dilatation des vorgeschalteten Pankreasgangsegments verursachen [87, 101, 144]. Diese EC-Zell-PanNET sind meist trabekulär aufgebaut, zeigen eine diffuse sklerosierende Stromareaktion (Abb. 24.40) und sind im Gegensatz zu den ilealen serotoninpositiven NET überwiegend CDX2-negativ und frei von einem Karzinoidsyndrom.
- PanNET mit Somatostatinproduktion zeigen oft ein paragangliomartiges Muster (Abb. 24.41) und können Psammomkörper enthalten [42].

## Paragangliom

Sehr selten ist das Auftreten von Paragangliomen (extraadrenale Phäochromozytome) im Pankreas, gelegentlich in Assoziation mit NF 1 [42, 50, 97]. Sie zeigen ein typisches histologisches Bild und enthalten retikulär verteilte S100-Zellen; gelegentlich können sie CK exprimieren.

## Literatur


1. Agaimy A, Erlenbach-Wünsch K, Konukiewitz B, Schmitt AM, Rieker RJ, Vieth M, Kiesewetter F, Hartmann A, Zamboni G, Perren A, Klöppel G (2013) ISL1 expression is not restricted to pancreatic well-differentiated neuroendocrine neoplasms, but is also commonly found in well and poorly differentiated neuroendocrine neoplasms of extrapancreatic origin. Modern Pathology 26:995–1003
2. Albazaz R, Da Costa PE, Verbeke CS (2006) Pancreatic polypeptide cell hyperplasia of the pancreas. J Clin Pathol 59:1087–1090
3. Albers N, Löhr M, Bogner U, Loy V, Klöppel G (1989) Nesidioblastosis of the pancreas in an adult with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. Am J Clin Pathol 91:94–98
4. Anlauf M, Wieben D, Perren A, Sipos B, Komminoth P, Raffel A, Kruse ML, Fottner C, Knoefel WT, Mönig H, Heitz PU, Klöppel G (2005) Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis. Am J Clin Pathol 92:524–533
5. Anlauf M, Schlenger R, Perren A et al (2006) Microadenomatosis of the endocrine pancreas in patients with and without the multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. Am J Surg Pathol 30:560–574
6. Anlauf M, Enosawa T, Henopp T et al (2008) Primary lymph node gastrinoma or occult duodenal microgastrinoma with lymph node metastases in a MEN1 patient: the need for a systematic search for the primary tumor. Am J Surg Pathol 32:1101–1105
7. Anlauf M, Bauersfeld J, Raffel A et al (2009) Insulinomatosis. A multicentric insulinoma disease that frequently causes early recurrent hyperinsulinemic hypoglycemia. Am J Surg Pathol 33:339–346
8. Arva NC, Pappas JG, Bhatla T, Raetz EA, Macari M, Ginsburg HB, Hajdu CH (2012) Well-differentiated pancreatic neuroendocrine carcinoma in tuberous sclerosis – case report and review of the literature. Am J Surg Pathol 36:149–153
9. Ashton MA (1995) Strumal carcinoid of the ovary associated with hyperinsulinaemic hypoglycaemia and cutaneous melanosis. Histopathology 27:463–467
10. Atkinson MA, Maclaren NK (1994) The pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 331:1428–1436

10a. Basturk O, Hruban R, Krasinskas A, Jang K-T, Liu X, Vakiani E, Zhang L, Frankel W, Giordano T, Bellizi A, Chen J-H, Deshpande, Yang Z, Klimstra DS (2013) High-grade neuroendocrine carcinomas of the pancreas: a clinicopathologic analysis of 60 cases (abstract). Mod Pathol 26:2–423A

11. Bertrams J, Sodomann P, Gries FA, Sachsse B, Jahnke K (1981) Die HLA-Assoziation des insulinpftlichtigen Diabetes mellitus, Typ I. Dtsch Med Wochenschr 106:927–932
12. Binnick AN, Spencer SK, Dennison WL, Horton ES (1977) Glucagonoma syndrome. Arch Dermatol 113:749–754
13. Binnick AN, Spencer SK, Dennison WL, Horton ES (1977) Glucagonoma syndrome. Report of two cases and literature review. Arch Dermatol 113:749–754
14. Bloom SR, Polak JM, Pearse AGE (1973) Vasoactive intestinal peptide and watery-diarrhea syndrome. Lancet ii:1416
15. Blum D, Dorchy H, Mouraux T et al (1993) Congenital absence of insulin cells in a neonate with diabetes mellitus and mutase-deficient methylmalonic acidaemia. Diabetologia 36:352–357
16. Bojestig M, Amqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J (1994) Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 330:15–18
17. Bommer G, Friedel U, Heitz PU, Klöppel G (1980) PP cell distribution and hyperplasia: Immunocytochemical morphology in the normal pancreas, chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 387:319–331
18. Bordi C, DeVita O, Pollice L (1985) Full pancreatic endocrine differentiation in a mediastinal teratoma. Hum Pathol 16:961–964
19. Borromeo CM, Pottier X, In't Veld PA, Pipeleers-Marichal MA, Kaufmann L, Pipeleers DG, Van Schravendijk CF (2005) Heterogeneity in distribution of amyloid-positive islets in type-2 diabetic patients. Virchows Arch 446:232–238
20. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise N (2010) WHO classification of tumours of the digestive tract, liver, biliary tree and pancreas. IARC Press, Lyon
21. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D (1974) Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. Lancet ii:1279–1283

21a. Bouwens L, Pipeleers DG (1998) Extra-insular beta cells associated with ductules are frequent in adult human pancreas. Diabetologia 41:629–633

21b. Bouwens L, Klöppel G (1996) Islet cell neogenesis in the pancreas. Virchows Arch 427:553–560

22. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC (2003) β-cell deficit and increased β-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. Diabetes 52:102–110
23. Capella C, Solcia E, Frigerio B et al (1977) The endocrine cells of the pancreas and related tumours. Ultrastructural study and classification. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 373:327–352
24. Capella C, Polak JM, Buffa R et al (1983) Morphologic patterns and diagnostic criteria of VIP-producing endocrine tumors. A histologic, histochemical, ultrastructural and biochemical study of 32 cases. Cancer 52:1860–1874
25. Capella C, Heitz PU, Höner H, Solcia E, Klöppel G (1995) Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. Virchows Arch 425:547–560
25a. Corbo V, Dalai I, Scardoni M, Barbi S, Beghelli S, Bersani S, Albarello L, Doglioni C, Schott C, Capelli P, Chilosi M, Boninsegna L, Becker KF, Falconi M, Scarpa A (2010) MEN1 in pancreatic endocrine tumors: analysis of gene and protein status in 169 sporadic neoplasms reveals alterations in the vast majority of cases. Endocr Relat Cancer 17:771–783
26. Craighead JE (1977) Viral diabetes. In: Volk BW, Wellmann KF (Hrsg) The diabetic pancreas. BailIiere Tindall, London, S 467–488
27. DeFronzo RA (1992) Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent): a balanced overview. Diabetologia 35:389–397
28. Deshpande V, Fernandez-del Castillo C, Muzikansky A et al (2004) Cytokeratin 19 is a powerful predictor of survival in pancreatic endocrine tumors. Am J Surg Pathol 28:1145–1153
29. de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY et al (2006) Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. Neuroendocrinology 84:183–188
29a. de Wilde RF, Heaphy CM, Maitra A, Meecker AK, Edil BH, Wolfgang CL, Ellison TA, Schulick RD, Molenaar IQ, Valk GD, Vriens MR, Borel Rinkes IH, Offerhaus GJ, Hruban RH, Matsukuma KE (2012) Loss of ATRX or DAXX expression and concomitant acquisitionof the alternative lengthening of telomeres phenotype are late events in a small subset of MEN-1 syndrome pancreatic neuroendocrine tumors. Mod Pathol 25:1033–1039
29b. Dhawan S, Georgia S, Bhushan A (2007) Formation and regeneration oft the endocrine pancreas. Current Opinion in Cell Biology 19:634–645
29c. Dietel M, Klöppel G (2013) Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen. Springer, Berlin
30. Donow C, Pipeleers-Marichal M, Stamm B, Heitz PU, Klöppel G (1990) Pathologie des Insulinoms und des Gastrinoms. Dtsch Med Wochenschr 115:1386–1391
31. Donow C, Pipeleers-Marichal M, Schröder S et al (1991) Surgical pathology of gastrinoma. Site, size, multicentricity, association with multiple endocrine neoplasia type I, and malignancy. Cancer 68:1329–1334
32. Fleury A, Flejou JF, Sauvanet A et al (1998) Calcitonin-secreting tumors of the pancreas: about six cases. Pancreas 16:545–550
33. Florez JC (2008) Newly identified loci highlight beta cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: where are the insulin resistance genes? Diabetologia 51:1100–1110
34. Foulis AK, Farquharson MA (1986) Aberrant expression of HLA-DR antigens by insulin-containing B-cells in recent onset type I diabetes mellitus. Diabetes 35:1215–1224
35. Foulis AK, Farquharson MA, Cameron SO et al (1990) A search for the presence of the enteroviral capsid protein VPI in pancreases of patients with type I (insulin-dependent) diabetes and pancreases and hearts of infants who died of coxsackieviral myocarditis. Diabetologia 33:290–298
36. Foulis AK, Liddie CN, Farquharson MA, Richmond JA, Weir RS (1986) The histopathology of the pancreas in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: A 25-year review of deaths in patients under 20 years of age in the United Kingdom. Diabetologia 29:267–274
37. Foulis AK, Farquharson MA, Meager A (1987) Immunoreactive alpha-interferon in insulin secreting B-cells in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Lancet ii:1423–1428
38. Foulis AK, Francis ND, Farquharson MA, Boylston A (1988) Massive synchronous B-cell necrosis causing type 1 (insulin dependent) diabetes; a unique histopathological case report. Diabetologia 31:46–50
39. Franko J, Feng W, Yip L, Genovese E, Moser AJ (2010) Non-functional neuroendocrine carcinoma of the pancreas: incidence, tumor biology, and outcomes in 2,158 patients. J Gastrointest Surg 14:541–548
40. Froguel P, Zouali H, Vionnet N et al (1993) Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. N Engl J Med 328:697–792
41. Ganda OP (1980) Pathogenesis of macrovascular disease in the human diabetic. Diabetes 29:931–942
42. Garbrecht N, Anlauf M, Schmitt A, Henoppipos B, Raffel A, Eisenberger CF, Knoefel WT, Pavel M, Fottner C, Musholt T, Rinke A, Arnold R, Berndt U, Plöckinger U, Wiedenmann B, Moch H, Heitz PhU, Komminoth P, Perren A, Klöppel G (2008) Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. Endocrine-Related Cancer 15:229–241
43. Gepts W (1965) Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. Diabetes 14:619–633

44. Gepts W, de Mey J (1978) Islet cell survival determined by morphology. An immunocytochemical study of the islets of Langerhans in juvenile diabetes mellitus. Diabetes 27(1):251–261
45. Gepts W (1980) Pancreatic pathology of juvenile diabetes mellitus. In: Podolsky S, Viswanathan M (Hrsg) Secondary diabetes: The spectrum of the diabetic syndromes. Raven Press, New York, S 15–32
46. Goossens A, Gepts W, Saudubray JM et al (1989) Diffuse and focal nesidioblastosis: A clinicopathological study of 24 patients with persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia. Am J Surg Pathol 13:766–775
47. Gorsuch AN, Lister J, Dean BM et al (1981) Evidence for a long prediabetic period in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Lancet ii:1363–1365
48. Gössner W, Korting GW (1960) Metastasierendes InselzeIlkarzinom vom A-Zelltyp bei einem Fall von Pemphigus foliaceus mit Diabetes renalis. Dtsch Med Wochenschr 11:434–437
49. Guarda LA, Silva EG, Ordonez NG et al (1983) Clear cell islet cell tumor. Am J Clin Pathol 79:512–517
49a. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM (2008) Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. Ann Oncol 19:1727–1733
50. He J, Zhao F, Li H, Zhou K, Zhu B (2011) Pancreatic paraganglioma: A case report of CT manifestations and literature review. Quant Imaging Med Surg 1:41–43
51. Heitz PU, Klöppel G, Häcki WH, Polak JM, Pearse AGE (1977) Nesidioblastosis: the pathologic basis of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in infants. Morphologic and quantitative analysis of seven cases based on specific immunostaining and electron microscopy. Diabetes 26:632–642
52. Heitz PU, Klöppel G, Polak JM, Staub J-J (1981) Ectopic hormone production by endocrine tumors: localization of hormones at the cellular level by immunocytochemistry. Cancer 48:2029–2037
53. Heitz PU, Kasper M, Polak JM, Klöppel G (1982) Pancreatic endocrine tumours. Immunohistochemical analysis of 125 tumours. Hum Pathol 13:263–271
54. Heitz, Komminoth P, Perren A et al (2004) Pancreatic endocrine tumours: introduction. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (Hrsg) Pathology and genetics: tumours of endocrine organs. WHO classification of tumors. IARC Press, Lyon, S 177–182
55. Henopp T, Anlauf M, Schmitt A, Schlenger R, Zalatnai A, Couvelard A, Ruszniewski P, Schaps KP, Jonkers YM, Speel EJ, Pellegata NS, Heitz PU, Komminoth P, Perren A, Klöppel G (2009) Glucagon cell adenomatosis: a newly recognized disease of the endocrine pancreas. J Clin Endocrinol Metab 94:213–217
55a. Henopp T, Anlauf M, Biskup S, Klöppel G, Sipos B (2012) Genetic alterations in glucagon cell adenomatosis. In: Proceedings from 9th Annual European Neuroendocrine Tumor Society Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease March 7–9, 2012, Copenhagen, Denmark. (Abstract C57)
56. Hermann G, Konukiewitz B, Schmitt A, Perren A, Klöppel G (2011) Hormonally defined pancreatic and duodenal neuroendocrine tumors differ in their transcription factor signatures: expression of ISL1, PDX1, NGN3, and CDX2. Virchows Arch 459:147–154
57. Hoang MP, Hruban RH, Albores-Saavedra J (2001) Clear cell endocrine pancreatic tumor mimicking renal cell carcinoma: a distinctive neoplasm of von Hippel-Lindau disease. Am J Surg Pathol 25:602–609
58. Höfler H, Denk H, Lackinger E, Helleis G, Polak JM, Heitz PU (1986) Immunocytochemical demonstration of intermediate filament cytoskeleton proteins in human endocrine tissues and (neuro-) endocrine tumours. Virchows Arch [A] Pathol Anat 409:609–626
58a. Honicky RE, DePapp EW (1973) Mediastinal teratoma with endocrine function. Am J Dis Child 126:650
59. Hultquist GT, Olding LB (1981) Endocrine pathology of infants of diabetic mothers. Acta Endocrinol (Suppl) 241:97
60. In't Veld P, Lievens D, DeGrijse J, Ling Z, Van der Auwers B, Pipeleers-Marichal M, Gorus F, Pipeleers D (2007) Screening for insulitis in adult autoantibody-positive organ donors. Diabetes 56:2400–2404
60a. In't Veld P, De Munck N, VanBelle K, Buelens N, Ling Z, Weets I, Haentjes P, Pipeleers-Marichal M, Gorus F, Pipeleers D (2010) Beta-cell replication is increased in donor organs from young patients after prolonged life support. Diabetes 59:1702–1708
61. In't Veld P (2011) Insulitis in human type 1 diabetes: The quest for an elusive lesion. Islets 3:131–138
62. Isenberg JI, Walsh JH, Grossman MI (1973) Zollinger-Ellison syndrome. Gastroenterology 65:140–165
63. Jaffe R, Hashida Y, Yunis EJ (1980) Pancreatic pathology in hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Lab Invest 42:356–365
64. Jeanrenaud B (1979) Insulin and obesity. Diabetologia 17:133–138
65. Jenson AB, Rosenberg HS, Notkills AL (1980) Pancreas islet-cell damage in children with fatal viral infections. Lancet ii:354–358
66. Jiao Y, Shi C, Edil BH et al (2011) DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. Science 331:1199–1203
67. Kaemmerer D, Prasad V, Daffner W, Hörsch D, Klöppel G, Hommann M, Baum RP (2009) Neoadjuvant peptide receptor radionuclide therapy for an inoperable neuroendocrine pancreatic tumor. World J Gastroenterol 15:5867–5870

67a. Kanakis G, Kaltsas G, Granberg D, Grimelius L, Papaioannou D, Tsolakis AV, Öberg K (2012) Unusual complication of a pancreatic neuroendocrine tumor presenting with malignant hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab 97:E627–631
68. Kapran Y, Bauersfeld J, Anlauf M, Sipos B, Klöppel G (2006) Multihormonality and entrapment of islets in pancreatic endocrine tumors. Virchows Arch 448:394–398
68a. Kimura W, Kuroda A, Morioka Y (1991) Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Analysis of autopsy cases. Dig Dis Sci 36:933–942
69. Klimstra DS, Arnold R, Capella C, Hruban RH, Klöppel G, Komminoth P, Solcia E, Rindi G (2010) Neuroendocrine tumors of the pancreas. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Hrsg) World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System. IARC, Lyon, France, S 322–326
70. Klöppel G, Bommer G, Commandeur G, Heitz PU (1978) The endocrine pancreas in chronic pancreatitis. Immunocytochemical and ultrastructural studies. Virchows Arch [A] Pathol Anat 377:157–174
71. Klöppel G (1981) Endokrines Pankreas und Diabetes melllitus. In: Doerr W, Seifert G (Hrsg) Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 14. Springer, Berlin, S 523–728
72. Klöppel G, Drenck CR, Oberholzer M, Heitz PU (1984) Morphometric evidence for a striking B-cell reduction at the clinical onset of type I diabetes. Virchows Arch [A] Pathol Anat 403:441–452
73. Klöppel G (1985) Experimental insulitis. In: Volk BW, Arquilla ER (Hrsg) The diabetic pancreas, 2. Aufl. Plenum, New York, S 467–492
74. Klöppel G, Löhr M, Habich K, Oberholzer M, Heitz PU (1985) Islet pathology and the pathogenesis of type l and type 2 diabetes mellitus revisited. Surv Synth Pathol Res 4:110–125
75. Klöppel G, Willemer S, Stamm B, Häcki WH, Heitz PU (1986) Pancreatic lesions and hormonal profile of pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type I. An immunocytochemical study of nine patients. Cancer 57:1824–1832
76. Klöppel G (1997) Exokrines Pankreas. In: Remmele W (Hrsg) Pathologie, Bd. 3. Springer, Berlin, S 336–386
77. Klöppel G, In (1997) Morphology of the pancreas in normal and diabetic states. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P (Hrsg) International textbook of diabetes mellitus, 2. Aufl. John Wiley & Sons, Chichester, S 287–314 (chapter 13)
78. Klöppel G, Anlauf M (2007) Gastrinoma - morphological aspects. Wien Klin Wochenschr 119:579–584
79. Klöppel G, Anlauf M, Raffel A, Perren A, Knoefel WT (2008) Adult diffuse nesidioblastosis: genetically or environmentally induced? Hum Pathol 39:3–8
80. Klöppel G, Couvelard A, Perren A, Komminoth P, McNicole AM, Nilsson O, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B, Papotti M et al (2009) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. Neuroendocrinology 90:162–166
81. Klöppel G (2011) Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Endocrine-Related Cancer 18:S1–S7
82. Konukiewitz B, Enosawa T, Kloppel G (2011) Glucagon expression in cystic pancreatic neuroendocrine neoplasms: an immunohistochemical analysis. Virchows Arch 458:47–53
83. Krejs GJ, Orci L, Conlon JM et al (1979) Somatostatinoma syndrome. Biochemical, morphologic and clinical features. N Engl J Med 301:285–292
84. Kumar D, Gemayel NS, Deapen D et al (1993) North American twins with IODM. Genetic, etiological, and clinical significance of disease concordance according to age, zygosity, and the interval after diagnosis in first twin. Diabetes 42:1351–1363
85. Laidlaw GF (1938) Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. Am J Pathol 14:125–134
86. La Rosa S, Marando A, Ghezzi F, Colombo P, Finzi G, Capella C (2011) Cushing's syndrome due to a pancreatic neuroendocrine tumor metastatic to the ovaries: a clinicopathological description of a case. Endocr Pathol 22:118–124
87. La Rosa S, Franzi F, Albarello L, Schmitt A, Bernasconi B, Tibiletti MG, Finzi G, Placidi C, Perren A, Capella C (2011) Serotonin-producing enterochromaffin cell tumors of the pancreas: clinicopathologic study of 15 cases and comparison with intestinal enterochromaffin cell tumors. Pancreas 40:883–895
88. La Rosa S, Marando A, Sessa F, Capella C (2012) Mixed Adenoneuroendocrine Carcinomas (MANECs) of the Gastrointestinal Tract: An Update. Cancers 4:11–30
89. La Rosa S, Adsay V, Albarello L, Asioli S, Casnedi S, Franzi F, Marando A, Notohara K, Sessa F, Vanoli A, Zhang L, Capella C (2012) Clinicopathologic study of 62 acinar cell carcinomas of the pancreas: insights into the morphology and immunophenotype and search for prognostic markers. Am J Surg Pathol 36:1782–1795
90. Larson AM, Hedgire SS, Deshpande V, Stemmer-Rachamimov AO, Harisinghani MG, Ferrone CR, Shah U, Thiele EA (2012) Pancreatic neuroendocrine tumors in patients with tuberous sclerosis complex. Clin Genet 82:558–563
91. Lernmark A (1987) Islet cell antibodies. Diabet Med 4:285–292
92. Lernmark A, Klöppel G, Stenger D et al (1995) Heterogeneity of islet pathology in two infants with recent onset diabetes mellitus. Virchows Arch 425:631–640

93. Lo CY, Lam KY, Kung AW et al (1997) Pancreatic insulinomas. A 15-year experience. Arch Surg 132:926–930
94. Löhr M, Klöppel G (1987) Residual insulin positivity and pancreatic atrophy in relation to duration of chronic type I (insulin-dependent) diabetes mellitus and microangiopathy. Diabetologia 30:757–762
95. Löhr M, Schmitt P, Klöppel G (1988) Inselveränderungen beim Insulin-abhängigen Diabetes im Alter. Immunzytochemische Pankreasuntersuchungen bei einer diabetischen Patientin mit Hypothyreose. Pathologe 9:103–108
96. Löhr M, Goertchen P, Nizze H et al (1989) Islet changes associated with advanced cystic fibrosis. An immunocytochemical and morphometrical study. Virchows Arch [A] Pathol Anat 414:179–185
97. Majumder S, Grabska J, Trikudanathan G, Kowalczyk P, Stoica-Mustafa E, Dasanu CA (2012) Functional 'composite' pheochromocytoma-ganglioneuroma presenting as a pancreatic mass. Pancreatology 12:211–214
98. Malaisse-Lagae F, Stefan Y, Cox J, Perrelet A, Orci L (1979) Identification of a lobe in the adult human pancreas rich in pancreatic polypeptide. Diabetologia 17:361–365
98a. Marquard J, Palladino AA, Stanley CA, Mayatepek E, Meissner T (2011) Rare forms of congenital hyperinsulinism. Seminars in Pediatric Surgery 20:38–41
99. Martella EM, Ferraro G, Azzoni C et al (1997) Pancreatic-polypeptide cell hyperplasia associated with pancreatic or duodenal gastrinomas. Hum Pathol 28:149–153
100. Maton PN, Gardner JD, Jensen RT (1986) Cushing's syndrome in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. N Engl J Med 315:1–5
101. McCall CM, Shi C, Klein AP, Konukiewitz B, Edil BH, Ellison TA, Wolfgang CL, Schulick RD, Klöppel G, Hruban RH (2012) Serotonin expression in pancreatic neuroendocrine tumors correlates with a trabecular histologic pattern and large duct involvement. Hum Pathol 43:1169–1176
102. Missiaglia E, Dalai I, Barbi S, Beghelli S, Falconi M, della Peruta M, Piemonti L, Capurso G, Di Florio A, delle Fave G, Pederzoli P, Croce CM, Scarpa A (2009) Pancreatic endocrine tumors: expression profiling evidences a role for AKT-mTOR pathway. J Clin Oncol 28:245–255
103. Miyazaki K, Funakoshi A, Nishihara S et al (1986) Aberrant insulinoma in the duodenum. Gastroenterology 90:1280–1285
104. Nawroth PP (1999) Kompendium Diabetologie. Springer, Berlin
105. O'Brien TD, Butler PC, Westermark P, Johnson KH (1993) Islet amyloid polypeptide: A review of its biology and potential roles in the pathogenesis of diabetes mellitus. Vet Pathol 30:317–332
106. Ogilvie RF (1964) The endocrine pancreas in human diabetes. In: Brolin SE, Hellmann B, Knutsen H (Hrsg) The structure and metabolism of the pancreatic islet. Series 3. Pergamon Press, Oxford, S 499–511
107. Osterby R (1992) Glomerular structural changes in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: causes, consequences, and prevention. A review Diabetologia 35:803–812
108. Padberg B, Schröder S, Capella C et al (1995) Multiple endocrine neoplasia type I (MEN I) revisited. Virchows Arch 426:541–548
109. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M et al (2002) Expression of somatostatin receptor types 1–5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. Virchows Arch 440:461–475
109a. Pavel M et al. Barcelona Consensus Conference participants (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology 95:157–176
110. Pearse AGE, Polak JM (1974) Endocrine tumours of neural crest origin: Neurolophomas, apudomas and the APUD concept. Med Biol 5:3–18
111. Perez-Montiel MD, Frankel WL, Suster S (2003) Neuroendocrine carcinomas of the pancreas with 'Rhabdoid' features. Am J Surg Pathol 27:642–649
112. Perigny M, Hammel P, Corcos O et al (2009) Pancreatic endocrine microadenomatosis in patients with von Hippel-Lindau disease: characterization by VHL/HIF pathway proteins expression. Am J Surg Pathol 33:739–748
113. Perren A, Wiesli P, Schmid S et al (2006) Pancreatic endocrine tumors are a rare manifestation of the neurofibromatosis type 1 phenotype: molecular analysis of a malignant insulinoma in a NF-1 patient. Am J Surg Pathol 30:1047–1051
114. Perren A, Anlauf M, Komminoth P (2007) Molecular profiles of gastroenteropancreatic endocrine tumors. Virchows Arch 451(1):39–46
115. Perren A, Anlauf M, Henopp T et al (2007) Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): loss of one MEN1 allele in tumors and monohormonal endocrine cell clusters but not in islet hyperplasia of the pancreas. J Clin Endocrinol Metab 92:1118–1128
116. Pipeleers-Marichal MA, Somers G, Willems et al (1990) Gastrinomas in the duodenums of patients with multiple endocrine neoplasia type l and the Zollinger-Ellison syndrome. N Engl J Med 322:723–727
116a. Polak M, Cave H (2007) Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. Orphanet J Rare Dis 2:12

117. Rahier J, Wallon J, Henquin JC (1981) Cell populations in the endocrine pancreas of human neonates and infants. Diabetologia 20:540–546
118. Rahier J, Loozen S, Goebbels RM, Abrahem M (1987) The haemochromatotic human pancreas: A quantitative immunohistochemical and ultrastructural study. Diabetologia 30:5–12
119. Rahier J, Guiot Y, Goebbels RM, Sempoux C, Henquin JC (2008) Pancreatic β-cell mass in European subjects with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 10(4):32–42
120. Rahier J, Guiot Y, Sempoux C (2011) Morphologic analysis of focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism. Sem Ped Surg 20:3–12
121. Rayfield EJ, Yoon IW (1981) Role of viruses in diabetes. In: Cooperstein SJ, WatkinsD (Hrsg) The islets of Langerhans. Biochemistry, physiology and pathology. Academic Press, New York, S 427–451
122. Reinecke-Lüthge A, Koschoreck F, Klöppel G (2000) The molecular basis of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and its pathologic substrates. Virchows Arch 436:1–5
123. Rindi G, Klöppel G, Ahlman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B (2006) TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch 449:395–401
124. Rindi G, Falconi M, Klersy C, Albarello L, Boninsegna L, Buchler MW, Capella C, Caplin M, Couvelard A, Doglioni C, Delle Fave G, Fischer L, Fusai G, de Herder WW, Jann H, Komminoth P, de Krijger RR, La Rosa S, Luong TV, Pape U, Perren A, Ruszniewski P, Scarpa A, Schmitt A, Solcia E, Wiedenmann B (2012) TNM Staging of Neoplasms of the Endocrine Pancreas: Results from a Large International Cohort Study. J Natl Cancer Inst 104:764–777
125. Roth J, Klöppel G, Madsen OD, Storch MJ, Heitz PU (1992) Distribution patterns of proinsulin and insulin in human insulinomas: an immunohistochemical analysis in 76 tumors. Virchows Arch [B] Cell Pathol 63:51–61
126. Ruttmann E, Klöppel G, Bommer G, Kiehn M, Heitz PU (1980) Pancreatic glucagonoma with and without syndrome. Immunocytochemical study of 5 tumour cases and review of the literature. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 388:51–67
127. Saeger W, Schulte HM, Kloppel G (1986) Morphology of a GHRH producing pancreatic islet cell tumour causing acromegaly. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 409:547–554
127a. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, Beghelli S, Boninsegna L, Bettini R, Panzuto F, Pederzoli P, delle Fave G, Falconi M (2010) Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. Modern Pathology 23:824–833
128. Schmitt AM, Anlauf M, Rousson V, Schmid S, Kofler A, Riniker F, Bauersfeld J, Barghorn A, Probst-Hensch N-M, Moch H, Heitz PU, Klöppel G, Komminoth P, Perren A (2007) WHO 2004 criteria and CK19 are reliable prognostic markers in pancreatic endocrine tumors. Am J Surg Pathol 31:21:1677–1682
129. Schmitt AM, Riniker F, Anlauf M et al (2008) Islet 1 (Isl1) expression is a reliable marker for pancreatic endocrine tumors and their metastases. Am J Surg Pathol 32:420–425
130. Schmitt AM, Schmid S, Rudolph T et al (2009) VHL inactivation is an important pathway for the development of malignant sporadic pancreatic endocrine tumors. Endocrine-Related Cancer 16:1219–1227
131. Sempoux C, Guiot Y, Dubois D, Moulin P, Rahier J (2001) Morphological evidence for abnormal ß-cell function. Diabetes 50(1):172–S177
132. Sempoux C, Guiot Y, Jaubert F, Rahier J (2004) Focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism: the keys for differential diagnosis. Endocrine Pathology 15:241–246
133. Sessa F, Arcidiaco M, Valenti L et al (1997) Metastatic psammomatous somatostatinoma of the pancreas causing severe ketoacidotic diabetes cured by surgery. Endocr Pathol 8:327–333
134. Singh R, Basturk O, Klimstra DS et al (2006) Lipid-rich variant of pancreatic endocrine neoplasms. Am J Surg Pathol 30:194–200
134a. Sipos S, Sperveslage J, Anlauf M et al (2015) J Clin Endocrinol Metab 100:E783–788
135. Smith AE, Levi AW, Nadasdy T et al (2001) The pigmented "black" neuroendocrine tumor of the pancreas: a question of origin. Cancer 92:1984–1991
136. Speel EJ, Richter J, Moch H et al (1999) Genetic differences in endocrine pancreatic tumor subtypes detected by comparative genomic hybridization. Am J Pathol 155:1787–1794
137. Speel EJ, Scheidweiler AF, Zhao J et al (2001) Genetic evidence for early divergence of small functioning and nonfunctioning endocrine pancreatic tumors: gain of 9Q34 is an early event in insulinomas. Cancer Res 61:5186–5192
138. Stefanini P, Carboni M, Patrassi N, Basoli A (1974) Beta-islet cell tumors of the pancreas: results of a study on 1067 cases. Surg 75:597–609
138a. Stolte M, Rüschoff J, Klöppel G (2013) Pathologie. Verdauungstrakt und Peritoneum. Springer, Berlin
139. Thakker RV (1993) The molecular genetics of the multiple endocrine neoplasia syndromes. Clin Endocrinol 38:1–14

140. Triponez F, Goudet P, Dosseh D et al (2006) Is surgery beneficial for MEN1 patients with small (or=2cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. World J Surg 30:654–662
141. van Eeden S, de Leng WW, Offerhaus GJ et al (2004) Ductuloinsular tumors of the pancreas: endocrine tumors with entrapped nonneoplastic ductules. Am J Surg Pathol 28:813–820
142. Volante M, La Rosa S, Castellano I et al (2006) Clinico-pathological features of a series of 11 oncocytic endocrine tumours of the pancreas. Virchows Arch 448:545–551
143. Volk BW, Wellmann KF (1977) The diabetic pancreas. BailIiere Tindall, London
144. Walter T, Hervieu V, Adham M et al (2011) Primary neuroendocrine tumors of the main pancreatic duct: a rare entity. Virchows Arch 458:537–546
145. Weiss DE, Vogel H, Lopes MB, Chang SD, Katznelson L (2011) Ectopic acromegaly due to a pancreatic neuroendocrine tumor producing growth hormone-releasing hormone. Endocr Pract 17:79–84
146. Westermark P, Wilander E (1978) The influence of amyloid deposits on the islet volume in maturity onset diabetes mellitus. Diabetologia 15:417–442
147. Westermark P, Wilander E, Westermark GT, Johnson KH (1987) Islet amyloid polypeptide-like immunoreactivity in the islet B cells of type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic individuals. Diabetologia 30:887–892
148. Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG (2008) Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. Clin Exp Immunol 155:173–181
149. Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG (2010) Evidence of increased islet cell proliferation in patients with recent-onset type 1 diabetes. Diabetologia 53:2020–2028
150. Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG (2011) Immunohistochemical analysis of the relationship between islet cell proliferation and the production of the enteroviral capseid protein, VP1, in the islets of patients with recent-onset type 1 diabetes. Diabetologia 54:2417–2420
151. Wöckel W, Scheibner K (1977) Aplasie des Pankreas mit Diabetes mellitus, intrahepatischer Gallengangsaplasie und weiteren Missbildungen bei einem hypotrophen Neugeborenen. Zentralbl Allg Pathol Pathol Anat 121:186–194
152. Yachida S, Vakiani E, White CM et al (2012) Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. Am J Surg Pathol 36:173–184
153. Yang Z, Tang LH, Klimstra DS (2011) Effect of tumor heterogeneity on the assessment of Ki67 labeling index in well-differentiated neuroendocrine tumors metastatic to the liver: implications for prognostic stratification. Am J Surg Pathol 35:853–860
154. Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins AL (1979) Virus-induced diabetes mellitus. Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 300:1173–1179
154a. Yoon KH, Ko SH, Cho JH, Ahn YB, Song KH, Yoo SJ, Kang MI, Cha By, Lee KW, Son HY, Kang SK, Kim HS, Lee IK, Bonner-Weir S (2003) Selective beta-cell loss and alpha cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. J Clin Endocrinol Metab 88:2300–2308
155. Zee SY, Hochwald SN, Conlon KC, Brennan MF, Klimstra DS (2005) Pleomorphic pancreatic endocrine neoplasms: a variant commonly confused with adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 29:1194–1200
156. Zhao J, Moch H, Scheidweiler AF et al (2001) Genomic imbalances in the progression of endocrine pancreatic tumors. Genes Chromosomes Cancer 32:364–372
157. Zhou C, Dhall D, Nissen NN, Chen C, Yu R (2009) Homozygous P86S mutation oft he human glucagon receptor is associated with hyperglucagonemia, alpha cell hyperplasia, and islet cell tumor. Pancreas 38:941–946

Kapitel 25

# Pluriglanduläre endokrine Regulationsstörungen*

25

*P. Komminoth, Ph. U. Heitz, G. Klöppel*

** Unter Mitarbeit von Prof. Dr. K. W. Schmid, Essen*

## Inhalt

Klassifikation ..... 856

Multiple endokrine Neoplasien (MEN) ..... 856

Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN 1) ..... 856

Multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN 2) ..... 861

*MEN Typ 2A (MEN 2A)* ..... 861

*MEN Typ 2B (MEN 2B/MEN 3)* ..... 865

*Familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinomsyndrom (FTMC-Syndrom)* ..... 867

Weitere Syndrome mit endokrinen Neoplasien ..... 867

Pluriglanduläre endokrine Insuffizienz (komplexe autoimmune Endokrinopathien) ..... 869

Literatur ..... 870

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_25, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Klassifikation

Die pluriglandulären endokrinen Regulationsstörungen umfassen einerseits
- *Überfunktionssyndrome* im Rahmen der komplexen multiplen endokrinen Neoplasieformen, andererseits
- *Unterfunktionszustände* bei pluriglandulären Autoimmunerkrankungen.

## Multiple endokrine Neoplasien (MEN)

*ICD-O 8360/1*

**Definition.** Der Begriff MEN fasst verschiedene genetisch determinierte Erkrankungen zusammen, in deren Verlauf sich bestimmte Tumoren in mehreren Organen entwickeln, die zu verschiedenen syn- oder metachron auftretenden endokrinen Überfunktionssyndromen führen können [15]. Es werden zwei Typen der MEN unterschieden.

## Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN 1)

**Definition.** Die MEN 1 (Wermer-Syndrom) ist eine autosomal-dominant vererbte Krankheit, die charakterisiert ist durch die Entstehung multifokaler neuroendokriner Tumoren der Nebenschilddrüsen (mehr als 90 % der Patienten) des Pankreas und Duodenums (50–85 %) sowie der Adenohypophyse (s. Tab. 25.1). Zudem können sowohl endokrine als auch nichtendokrine Läsionen der Nebennierenrinde, des Thymus, der Lungen, des Magen-Darm-Trakts, der Haut, des zentralen Nervensystems und der Weichteile auftreten [9].

**Ätiologie, Pathogenese und Genetik.** Die MEN 1 wird *autosomal-dominant* mit hoher Penetranz bei variabler Expression vererbt (ca. 50 % der Kinder betroffen). Die Prävalenz liegt zwischen 1:20'000 und 1:40'000. Etwa 10 % der Patienten haben de novo entstehende Keimbahnmutationen ohne entsprechende Familienanamnese. Beide Geschlechter sind etwa gleich häufig betroffen, und die Erkrankung zeigt keine geografische oder ethnische Häufung [15, 21, 27, 30, 37, 47]. Die Tumorentwicklung ist durch die Inaktivierung des *MEN-1*-Gens auf 11q13 bedingt, die durch die Vererbung einer inaktivierenden Keimbahnmutation im Tumorsuppressorgen *MEN 1* verursacht werden [11]. Das *MEN-1*-Gen umfasst 10 Exons und kodiert für das 610 Aminosäure lange Protein Menin [23]. Menin interagiert mit einer breiten Palette von verschiedenen Proteinen einschließlich Transkriptionsfaktoren (JunD, Pem, NF-(κ)B, Smad3, β-Catenin, „mixed lineage leukemia (MLL) complex"); DNS-Reparaturproteinen (RPA2, FANCD2; Kinasen (ASK, nm23H1) und Zytoskelettproteinen („myosin heavy chain IIA", „glial fibrillary acidic protein", Vimentin). Die diversen Interaktionspartner deuten auf eine multifunktionale Rolle von Menin in der Transkription, Zellzykluskontrolle, Apoptose, genomischen Stabilität und Hämatopoiese hin. Neuere Daten weisen darauf hin, dass Menin über die Regulation des Methylierungsstatus von Histonen der Promontoren bestimmter Zielgene eine Tumorsuppressorgenfunktion ausübt [51].

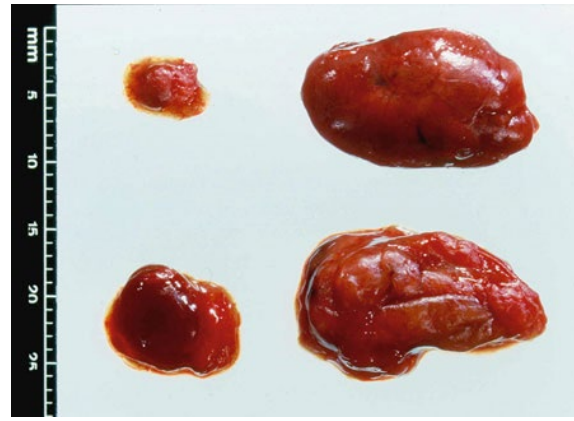



**Abb. 25.1** So genannte diffuse und noduläre Hyperplasie dreier Nebenschilddrüsen eines MEN-1-Patienten. Die *oben links* dargestellte Nebenschilddrüse zeigt eine normale Größe

Weltweit wurden seit der Klonierung des Gens 1997 mehr als 350 verschiedene, über das gesamte Gen verteilte, inaktivierende Keimbahnmutationen in MEN-1-Familien identifiziert. Dies bedeutet, dass keine sog. „hot spots" gefunden werden und bisher keine eindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelation besteht. Die Identifizierung von Familienmitgliedern mit Keimbahnmutationen erfolgt durch die DNA-Analyse an peripheren Blutleukozyten [7, 12]. Ganz selten sind auch das CDKN1B- sowie das AIP-Gen in der Krankheitsentstehung involviert [6, 34]. Es darf heute davon ausgegangen werden, dass sich die Tumoren aus hyperplastischen Vorstadien entwickeln [38].

**Lokalisation und Morphologie.** Die Tab. 25.1 gibt die Lokalisation und funktionelle Morphologie der wichtigsten Tumormanifestationen wieder (s. auch die entsprechenden Organkapitel dieses Bandes).
- *Nebenschilddrüsen:* Generell können alle vier Nebenschilddrüsen diffus oder nodulär (adenomartig) vergrößert sein (Abb. 25.1). Die Veränderungen sind jedoch oft asymmetrisch entwickelt, so dass histologisch normal erscheinende neben veränderten Nebenschilddrüsen angetroffen werden. Die histologischen Veränderungen gleichen jenen in sporadischen

**Tab. 25.1** Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN 1, Wermer-Syndrom)

| Organveränderung | Häufigkeit | Klinik |
|---|---|---|
| **Nebenschilddrüsen** | | |
| Diffuse Hyperplasie und multifokale Tumoren | > 90 % | Hyperparathyreoidismus |
| **Endokrines Pankreas** | 90–85 % | |
| Multiple nichtfunktionelle Mikro-NET | | |
| Einzelne nichtfunktionelle Makro-NET | | |
| Funktionelle Makro-NET | | |
| – Insulinom | 10–30 % | Hypoglykämiesyndrom |
| – Andere | Selten | |
| **Duodenum** | | |
| Multiple Gastrinome | 50–80 % | Zollinger-Ellison-Syndrom |
| **Adenohypophyse** | 30–65 % | |
| Adenom | 70 % | Klinisch stumm, lokale Symptome, Hypophyseninsuffizienz |
| Prolaktinom | Häufig | Amenorrhoe, Impotenz, Galaktorrhoe |
| STH-Zelladenom | 25 % | Akromegalie |
| ACTH-Zelladenom | Selten | Cushing-Syndrom |
| **Weitere Läsionen** | | |
| NET in Magen, Thymus, Lungen | 5–7 % | |
| Haut (faziale Angiofibrome, Kollagenome, Pigmentläsionen) | Häufig | |
| Nebennierenrindenläsionen (Hyperplasie, Tumor) | 40 % | |
| Lipome | 10 % | |
| Spinale Ependymome | Selten | |
| Weichteiltumoren | Selten | |

hyperplastischen oder adenomatösen Nebenschilddrüsen. Meistens sind die Hauptzellen betroffen, es können aber auch Nester von Onkozyten eingelagert sein [13] (Abb. 25.2).

– *Endokrines Pankreas:* Im Pankreas finden sich multiple Mikroadenome (<0,5 cm), die gelegentlich nicht größer als hyperplastisch erscheinende Inseln sind (Abb. 25.3). Vielfach sind sie stromareich und haben ein trabekuläres Baumuster (Abb. 25.4). Sie bestehen zumeist aus Glukagon- und/oder PP-Zellen (Abb. 25.5) [26]. Zusätzlich zu den Mikroadenomen kommen einzelne oder mehrere Makrotumoren vor, die 1–2 cm im Durchmesser erreichen (s. Abb. 25.3). Auch diese großen Tumoren zeigen immunhistochemisch meist eine Expression von Glukagon und/oder PP und nur gelegentlich von Somatostatin oder Insulin. Tumoren

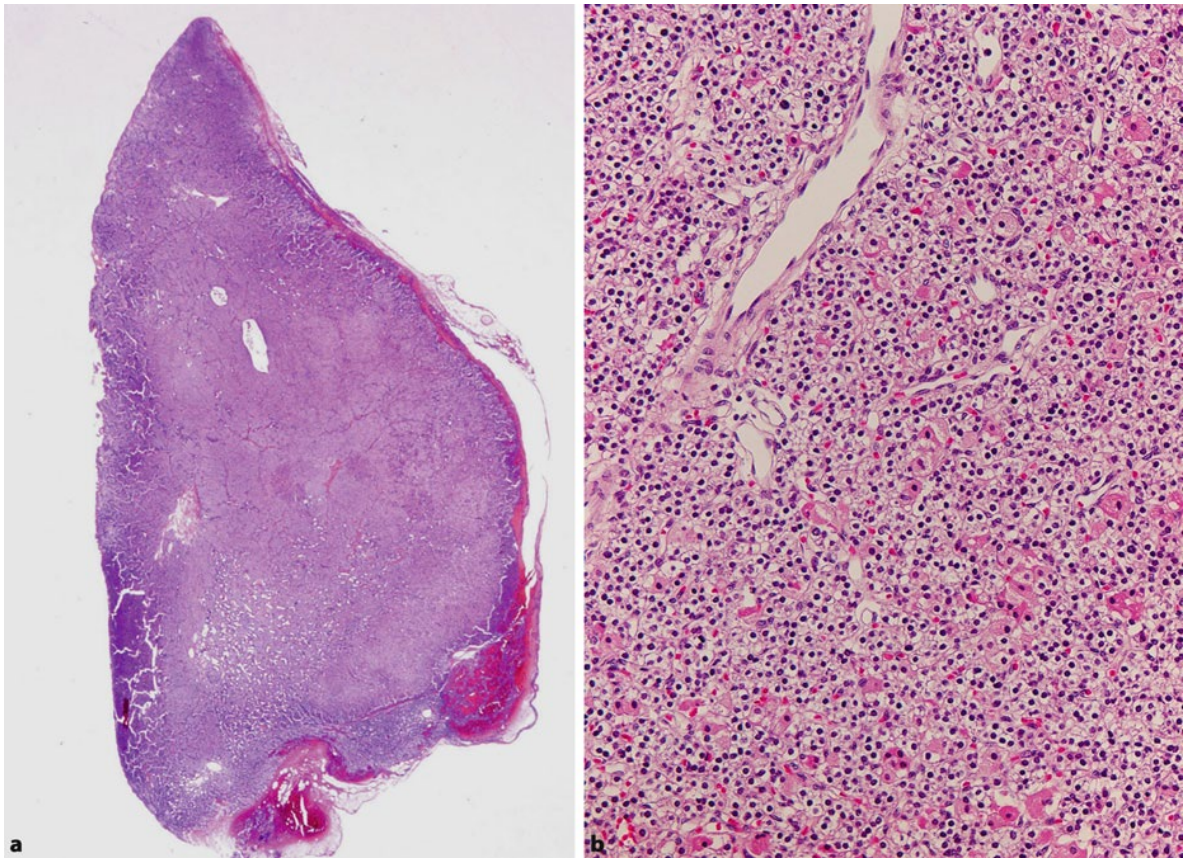



**Abb. 25.2** Histologischer Großschnitt einer Nebenschilddrüse eines MEN-1-Patienten (*links*). Das adenomatöse Gewebe besteht aus Hauptzellen mit einzelnen Onkozyten (*rechts*)

mit nachweisbarem Amyloid exprimieren meistens Insulin. Das Vorliegen eines insulinpositiven Makrotumors korreliert klinisch meist mit einem Hypoglykämiesyndrom [18, 19]. Gastrinpositive Tumoren sind nur ausnahmsweise im Pankreas anzutreffen und ein MEN-1-assoziiertes Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES) wird in den allermeisten Fällen durch ein duodenales Gastrinom verursacht [40]. Die Entwicklung maligner neuroendokriner Pankreastumoren ist selten. Neben Makrotumoren sowie der Mikroadenomatose können im Pankreas von MEN-1-Patienten auch Nesidioblastose-ähnliche Proliferationen von neuroendokrinen Zellen in der Umgebung von Gängen auftreten. Sie entwickeln sich meist im Zusammenhang mit einer obstruktiven chronischen Pankreatitis (bedingt durch Gangstenosen, hervorgerufen durch größere neuroendokrine Pankreastumoren) und sollten deshalb nicht als Vorläuferläsionen neuroendokriner Pankreastumoren angesehen werden.

- *Duodenum:* In über 90 % der Patienten mit einem MEN-1-assoziierten ZES findet sich das verantwortliche Gastrinom im proximalen Duodenum [14, 40]. Im Gegensatz zum sporadischen Gastrinom, das ebenfalls im Duodenum auftreten kann, liegen beim MEN-1-assoziierten ZES meistens multiple Gastrinome (und gelegentlich auch einzelne somatostatinproduzierende Tumoren) im proximalen Duodenum vor (Abb. 25.6). Der Durchmesser der Tumoren ist meist kleiner als 1 cm und es treten Vorläuferläsionen in der umgebenden Schleimhaut auf [3, 4]. Die Mikrogastrinome können leicht bei einer Endoskopie, einem chirurgischen Eingriff oder einer Autopsie übersehen werden [2]. In mindestens einem Drittel der Patienten bestehen zum Zeitpunkt der Operation bereits Metastasen in den paraduodenalen Lymphknoten. Lebermetastasen dagegen sind auch nach langer Dauer der Erkrankung selten (s. auch Kapitel Neuroendokrine Neoplasien im Bd. Verdauungstrakt und Peritoneum [44a]).
- *Adenohypophyse:* Hier entwickeln sich meistens solitäre, endokrin stumme Adenome; multizentrische Läsionen scheinen selten zu sein [37]. Etwa ein Drittel der Adenome sind immunhistochemisch multihormonal und die Mehrzahl der Tumoren exprimiert Prolaktin, gefolgt von Wachstumshormon oder beiden Hormonen. Adenome mit Produktion von ACTH oder anderen Hormonen kommen selten vor [42].

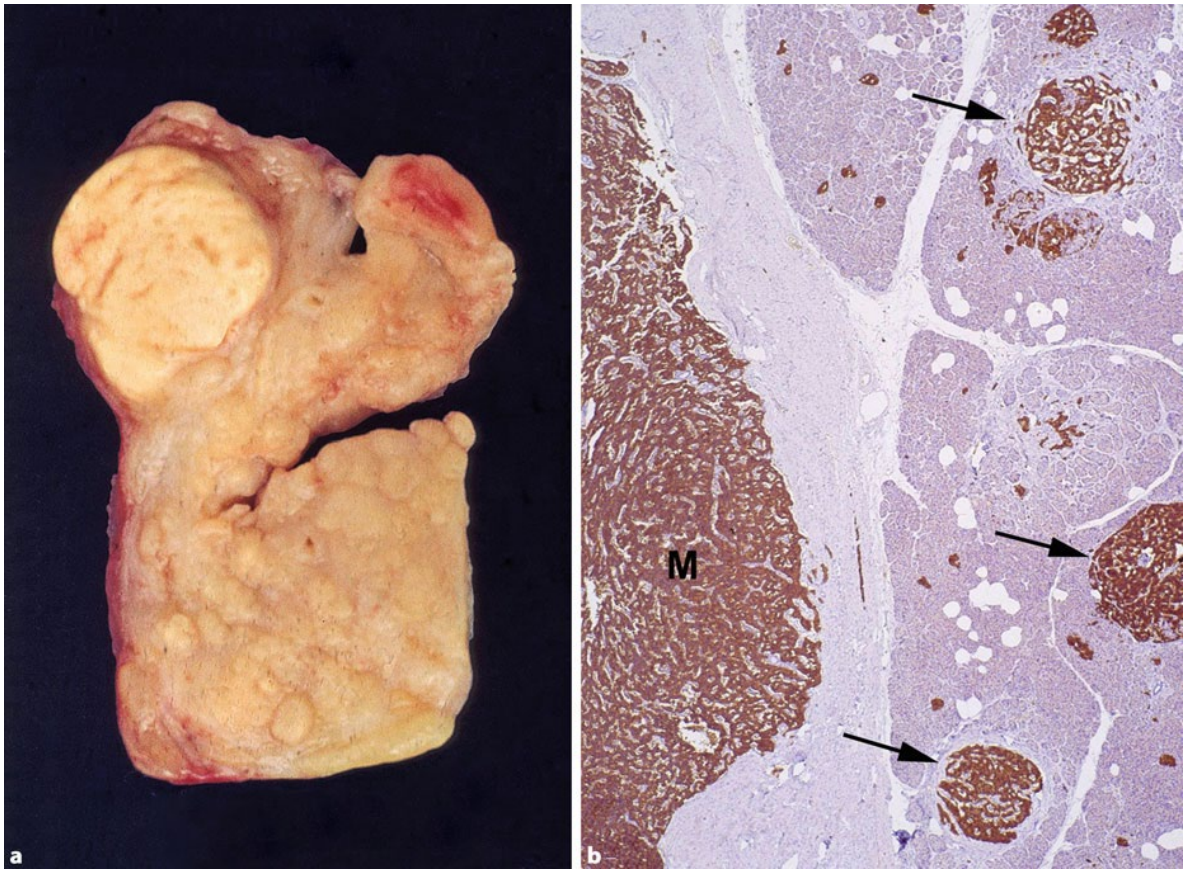



**Abb. 25.3** MEN-1-Pankreas: Auf der Schnittfläche (*links*) erkennt man einen großen scharf begrenzten Pankreastumor (2,2 cm) und mehrere kleine Knoten, die Mikroadenomen entsprechen. Die Synaptophysin-Immunreaktion (*rechts*) zeigt neben einem Makrotumor (*M*) mehrere Mikroadenome (*Pfeile*) und zahlreiche nicht vergrößerte Inseln

– *Thymus, Bronchialsystem und Magen:* 5–9 % der MEN-1-Patienten entwickeln neuroendokrine Tumoren in absteigender Häufigkeit im Thymus, der Lunge, dem Magen, Jejunum und Ileum. Neuroendokrine Tumoren des Thymus fallen ganz überwiegend in die Kategorie der „atypischen Karzinoide", zeigen oft eine ACTH-Immunoreaktivität, verhalten sich klinisch maligne und treten vor allem bei Männern auf. Die neuroendokrinen Tumoren der Lunge treten typischerweise bei Frauen mit zusätzlichem Hypophysenadenom auf und zeigen üblicherweise einen benignen Verlauf [26]. Die Tumoren sind meist klein und entsprechen histologisch hochdifferenzierten neuroendokrinen Neoplasien (sog. „typische Karzinoide"). Im Verlauf einer MEN-1-Erkrankung mit ZES können bei den Patienten multiple ECL-Zell-Tumoren im nichtatrophischen Magenkorpus auf dem Boden einer ECL-Zell-Hyperplasie (Abb. 25.7) auftreten (NET Typ 2 des Magens; s. auch Kap. Disseminiertes Neuroendokrines Zellsystem). In etwa 10–30 % der Patienten, deren ECL-Tumoren im Magen über 1–2 cm groß sind, treten Lymphknotenmetastasen auf [8, 44].

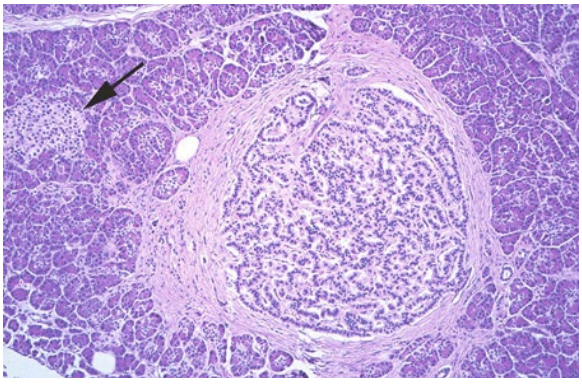


**Abb. 25.4** Stromareiches trabekuläres Mikroadenom eines MEN-1-Pankreas neben normaler Insel (*Pfeil*)

– *Weitere Läsionen:* Etwa 10 % aller MEN-1-Patienten entwickeln multifokale, subkutan gelegene und gelegentlich viszerale oder retroperitoneale Lipome. Hautläsionen, die typischerweise bei MEN-1-Patienten gefunden werden, beinhalten Angiofibrome des Gesichts, Kollagenome und Pigmentläsionen. Mehr

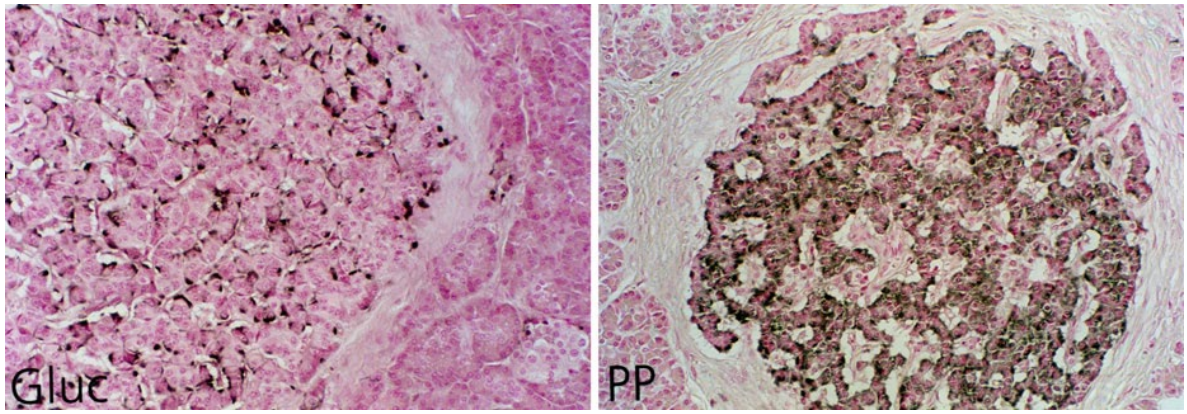



**Abb. 25.5** Mikroadenom des Pankreas. Glukagon- (Gluc) und PP-Immunreaktion (PP)

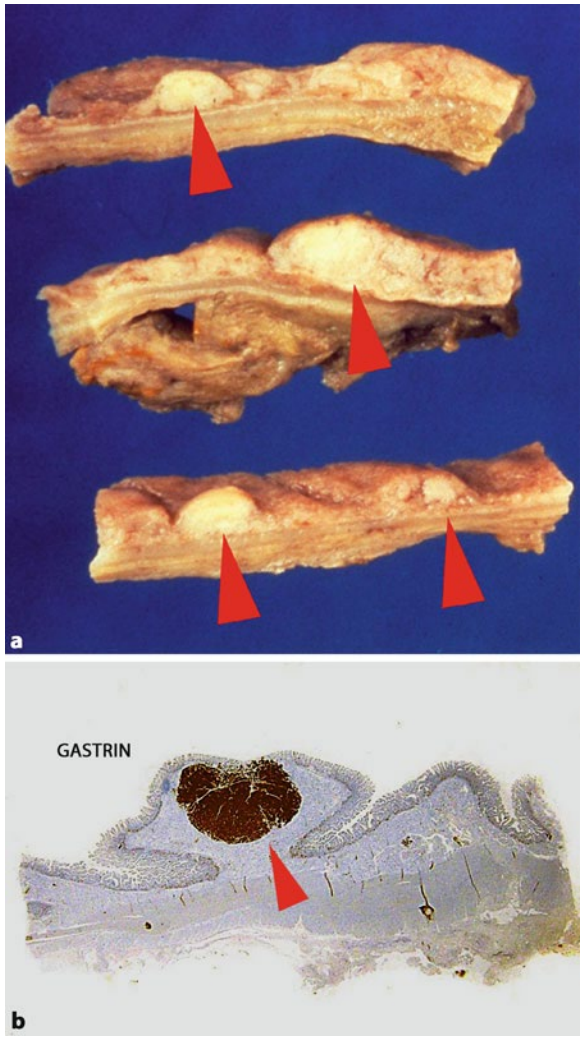



**Abb. 25.6a,b** Querschnitte der Duodenalschleimhaut eines MEN-1-Patienten mit multiplen kleinen (∅ <0,4 cm) Gastrinomen (*Pfeilköpfe*)

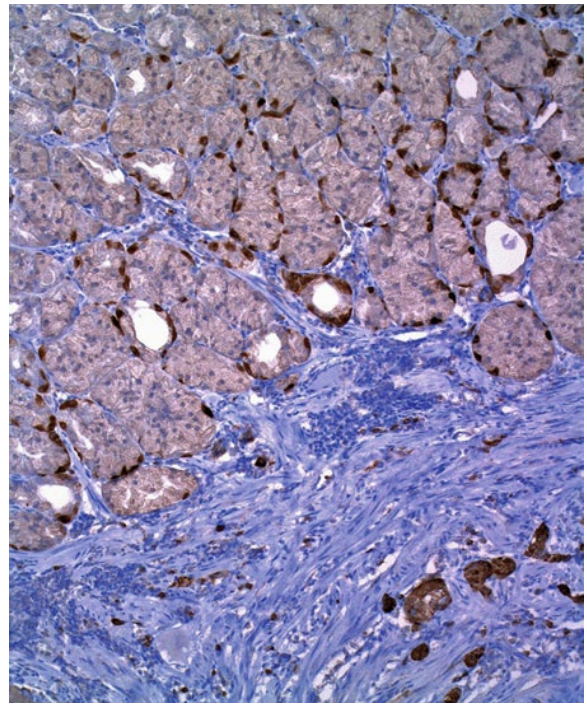


**Abb. 25.7** Magenkorpusschleimhaut eines Patienten mit MEN 1 und Gastrinomen: Die nichtatrophische Korpusmukosa zeigt eine lineare und noduläre Hyperplasie der ECL-Zellen mit positiver Immunreaktion für VMAT2

als 40 % der MEN-1-Patienten entwickeln zudem eine diffuse und/oder noduläre Hyperplasie der Nebennierenrinde (Abb. 25.8). Gelegentlich können auch Adenome und ganz selten Karzinome auftreten [24]. Die Nebennierenrindenläsionen sind funktionell meist inaktiv. Gewisse Familien zeigen zudem gehäuft spinale Ependymome und bei einzelnen Patienten sind auch Leiomyome, gastrointestinale Stromatumoren (GIST) und Angiomyolipome beschrieben worden [17].

**Abb. 25.8** Nodulär-hyperplastische Nebennierenrinde eines MEN-1-Patienten

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Die klinischen Manifestationen der MEN 1 sind sowohl in ihrer Kombination als auch im zeitlichen Ablauf sehr variabel. Es findet sich entweder ein Nebeneinander der Überfunktionszustände mit Dominanz einer dieser Störungen oder ein metachrones, d. h. zeitlich gestaffeltes Auftreten der Endokrinopathien. Dabei ist ein Hyperparathyreoidismus nahezu immer und meistens früh nachweisbar. Er ist oft ein Zufallsbefund, da die Hyperkalzämie geringgradig sein kann und daher Nierensteine relativ selten auftreten. Klinisch auffallend wird die MEN 1, wenn sich ein ZES (in 20–50 % der Patienten), eine Hypoglykämie (in 10–30 % der Patienten) oder eine hypophysäre Störung wie eine Gonadeninsuffizienz, eine Galaktorrhoe, ein Cushing-Syndrom (selten) oder eine Akromegalie (selten) entwickeln (s. Tab. 25.1).

Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der einzelnen klinischen Manifestationen. Sie kann daher bei den zahlreichen Endokrinopathien, die sich bei der MEN 1 entwickeln können, oft nur von vorübergehender Hilfe sein. Die MEN 1 wird deshalb auch als „Hiob-Syndrom" bezeichnet. Zu den MEN1-NET, die häufig metastasieren, gehören die duodenalen Gastrinome und die neuroendokrinen Tumoren (Karzinoide) des Thymus [26]. Die Gastrinome beschränken sich in ihrer Metastasierung über lange Zeit auf die regionalen Lymphknoten, während die Thymuskarzinoide meist einen aggressiven Verlauf nehmen.

## Multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN 2)

**Definition.** Bei der autosomal-dominant vererbten MEN 2 (Sipple-Syndrom) liegt ein medulläres Schilddrüsenkarzinom in Kombination mit einem (meist bilateralem) Phäochromozytom sowie Tumoren der Nebenschilddrüsen vor. Ein Teil der MEN-2-Patienten zeigt zusätzlich mukosale Ganglioneurome und einen marfanoiden Habitus. Dieses Syndrom wird als MEN 2B von der MEN 2A abgegrenzt. Einige Familien entwickeln nur medulläre Schilddrüsenkarzinome (familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinomsyndrom, FMTC).

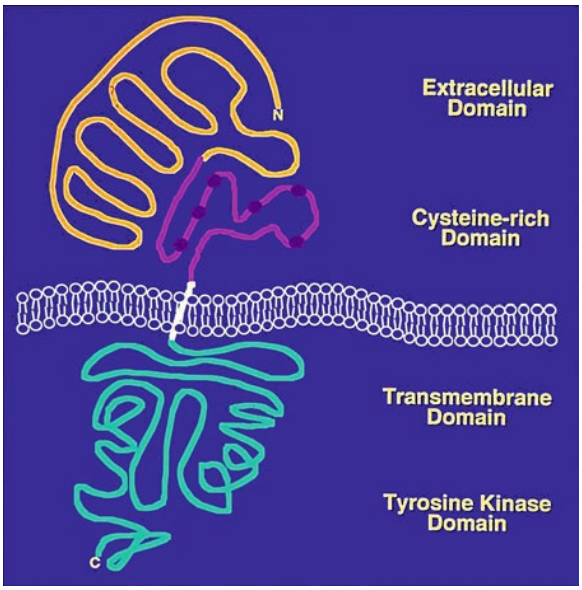



**Abb. 25.9** Schematische Darstellung des Aufbaus des transmembranären RET-Tyrosinkinaserezeptors

**Epidemiologie.** Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Bei etwa 20 % aller Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom und bei etwa 6 % mit einem Phäochromozytom besteht eine MEN 2. Die Inzidenz der MEN 2 beträgt ungefähr 1,25 bis 7,5/10 Mio. pro Jahr und die Prävalenz etwa 1/35.000 [9].

## MEN Typ 2A (MEN 2A)

**Ätiologie, Pathogenese und Genetik.** Die MEN 2A wird autosomal-dominant mit hoher Penetranz und variabler Expression vererbt. Das MEN-2A-Gen liegt auf dem Chromosom 10q11.2, und aktivierende Mutationen des *RET*-Protookogens, das eine Rezeptortyrosinkinase kodiert, wurden als Ursache für das Syndrom identifiziert [16, 28, 29, 35] (Abb. 25.9). Eine sporadische Entwicklung des Syndroms ist möglich und durch Neumutationen bedingt, die bei der MEN 2A bei etwa 6 % und bei der MEN 2B bei etwa 50 % der Patienten nachweisbar sind. Solche Patienten weisen eine für das MEN-2-Syndrom negative Familienanamnese auf.

Die Mutationen bei der MEN 2A (dem am häufigsten auftretendem Phänotyp, 90 %) finden sich fast immer in Zysteinkodons der Exons 10 und 11 und es wurde eine

**Tab. 25.2** Multiple endokrine Neoplasie Typ 2A (MEN 2A)

| Organveränderung/-beteiligung | Häufigkeit | Hormon | Klinik |
|---|---|---|---|
| **Schilddrüse** | >90 % | | |
| C-Zell-Hyperplasie | | | |
| Medulläre Karzinome | | Kalzitonin | Tumorprogredienz langsam, (meist bilateral, multifokal), gelegentlich Diarrhö |
| **Nebennieren** | | | |
| Hyperplasie des Nebennierenmarks | 85–90 % | | |
| Phäochromozytom des Nebennierenmarke (meist bilateral) | 85–90 % | Adrenalin und Noradrenalin | Hypertonie |
| Paragangliom | Selten | | |
| **Nebenschilddrüsen** | 60 % | | |
| Hyperplasie | | Parathormon | Hyperparathyreoidismus oder asymptomatisch |

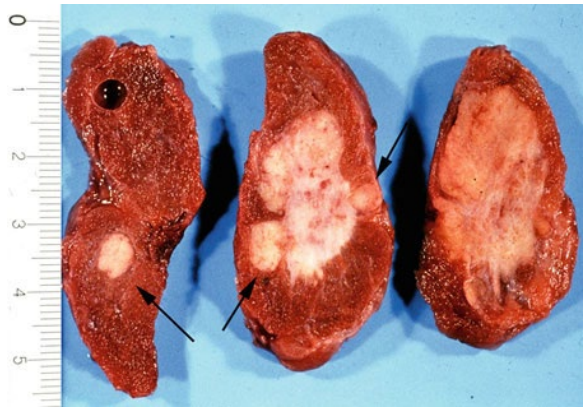


**Abb. 25.10** Multifokales und bilaterales medulläres Schilddrüsenkarzinom eines MEN-2-Patienten. Die Satellitenknoten sind mit *Pfeilen* markiert

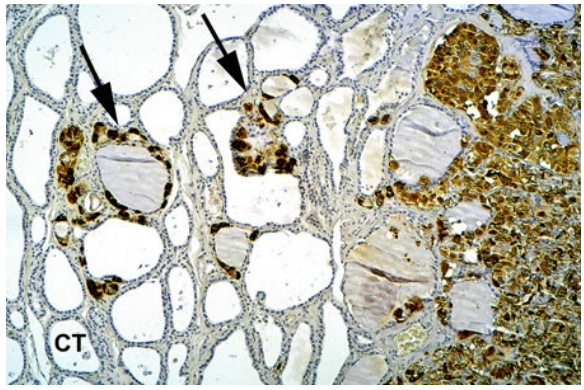



**Abb. 25.11** Kalzitonin-Immunhistologie eines medullären Schilddrüsenkarzinoms mit mehreren Herden einer C-Zell-Hyperplasie in Tumorumgebung (*Pfeile*)

Genotyp-Phänotyp-Korrelation festgestellt. Dies heißt, dass bestimmte Mutationen (z. B. im Zysteinkodon 634) in der Zellkultur eine höhere Transformationsaktivität aufweisen und klinisch zu einem früheren Auftreten von Tumoren bzw. einem aggressiveren Phänotyp führen [22]. Genträger, die diese Art von Mutation aufweisen, müssen deshalb früher einer entsprechenden Prävention bzw. Therapie zugeführt werden [45]. Die Erkenntnis, dass die Lokalisation der Genmutation mit dem klinischen Verlauf korreliert, hat zur Definition von vier Risikoklassen (A–D) geführt [13a], anhand derer das weiter Management der Patienten erfolgt (s. unten).

Die medullären Schilddrüsenkarzinome sowie die Phäochromozytome gehen aus mehreren Tumoranlagen (noduläres Hyperplasiestadium) hervor und sind so gut wie immer bilateral angelegt.

**Lokalisation und Morphologie.** Die Tab. 25.2 gibt die Lokalisation und funktionelle Morphologie der Tumoren wieder [21, 27, 43].

- *Schilddrüse:* Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (C-Zell- oder Kalzitoninzellkarzinom) der MEN 2A tritt im Gegensatz zum sporadischen Tumor multizentrisch/bilateral auf (Abb. 25.10) und entsteht aus

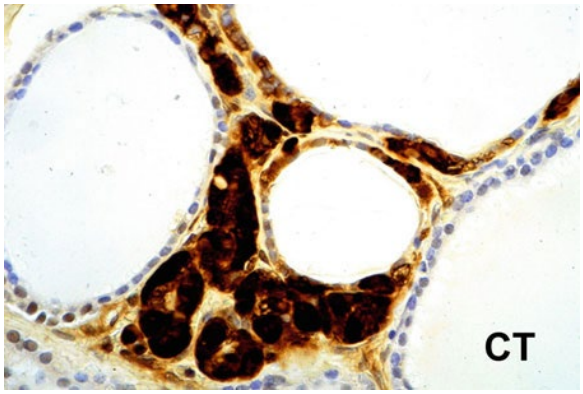



**Abb. 25.12** Immunhistologie einer C-Zell-Hyperplasie in der Schilddrüse eines MEN-2-Patienten

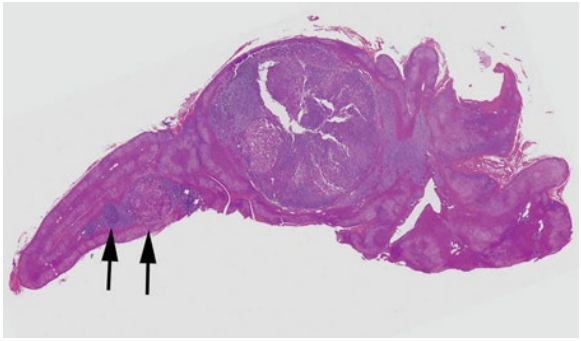


**Abb. 25.13** Histologische Übersichtsaufnahme der Nebenniere eines MEN-2-Patienten mit einem Phäochromozytom (*Bildmitte*) und einer nodulären Hyperplasie des Nebennierenmarks (*Pfeile*)

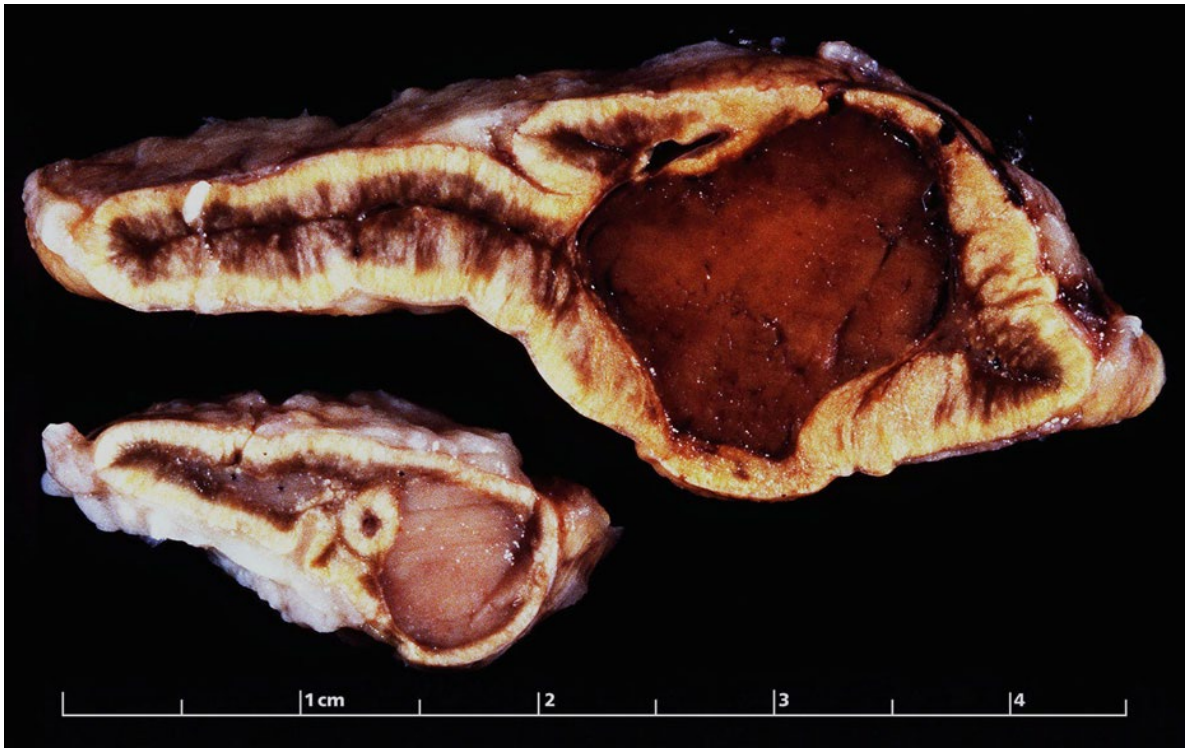



**Abb. 25.14** Makroskopische Übersichtsaufnahme der Nebenniere eines MEN-2-Patienten mit einem 1,5 cm großen Phäochromozytom (obere Schnittfläche) und einer nodulären Hyperplasie des Nebennierenmarks (<1 cm, untere Schnittfläche)

einer C-Zell-Hyperplasie mit Calcitonin- und CEA-Positivität [50] (Abb. 25.11 und Abb. 25.12). Die Karzinome liegen meist in den mittleren und oberen Abschnitten der Schilddrüsenlappen. Abgesehen von der C-Zell-Hyperplasie entsprechen das histologische Bild und die metastatische Ausbreitung den Befunden beim sporadischen Tumor (siehe Pathologie der C-Zellen, Kapitel Schilddrüse). Bei präventiver Thyreoidektomie werden eine C-Zell-Hyperplasie und häufig bereits medulläre Mikrokarzinome beobachtet [1].

- *Nebennierenmark:* Die Phäochromozytome treten in der Mehrzahl bilateral auf (Abb. 25.13). Sie gehen aus einer diffusen und nodulären Nebennierenmarkveränderung (Hyperplasie) hervor, die zahlreiche bis 1 cm große, Knoten enthalten kann (Abb. 25.14). Das histologische Bild entspricht weitgehend demjenigen des sporadischen Phäochromozytoms. Malignität ist äußerst selten [25].
- *Nebenschilddrüsen:* Bei etwa 60 % der Patienten findet sich eine noduläre Hyperplasie. Meist sind alle vier Drüsen betroffen.

**Tab. 25.3** Multiple endokrine Neoplasie Typ 2B (MEN 2B)

| Organveränderung/-beteiligung | Häufigkeit | Hormon | Klinik |
|---|---|---|---|
| **Schilddrüse** | > 90 % | | |
| C-Zell-Hyperplasie | | | |
| Medulläre Karzinome (meist bilateral) | | Kalzitonin | Frühes Auftreten, rasche Progredienz, gelegentlich Diarrhö |
| **Nebennieren** | | | |
| Hyperplasie des Nebennierenmarkes | 85–90 % | | |
| Phäochromozytom des Nebennierenmarks, (meist bilateral) | 85–90 % | Adrenalin und Noradrenalin | Hypertonie |
| Paragangliom | Selten | | |
| **Nebenschilddrüsen** | | | |
| Hyperplasie | Sehr selten | Parathormon | Meist asymptomatisch |
| **Peripheres Nervensystem** | Obligat | | |
| Ganglioneurome in Mundschleimhaut, Zunge | Obligat | | |
| Intestinale Ganglioneuromatose | 40–50 % | | Diarrhö oder Obstipation, Megakolon |
| Myelinisierte Nerven in der Kornea | Obligat | | |
| Skelettläsionen | | | |
| Marfanoider Habitus | | | |

– *Weitere Läsionen:* In gewissen Familien bzw. Patienten kann sich zusätzlich ein sog. Lichen amyloides (vor allem in der interskapulären Hautregion) oder eine intestinale Dys- bzw. Aganglionose (Morbus Hirschsprung) entwickeln [9].

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Medulläre Schilddrüsenkarzinome bei der MEN 2A manifestieren sich, je nach Mutationstyp, früher als sporadische Tumoren (ca. 30. gegenüber ca. 50. Lebensjahr) und machen sich häufig früher bemerkbar als die assoziierten Phäochromozytome. Die Hypersekretion von Kalzitonin kann eine Diarrhö verursachen. Gelegentlich findet sich auch eine ACTH-Produktion mit Cushing-Syndrom. Die Prognose hängt vom Alter (je jünger, desto besser), von der Radikalität der Thyreoidektomie und dem Nachweis von Metastasen ab. Ein Viertel der Patienten hat Lymphknotenmetastasen bei der ersten Operation. Die Nebenschilddrüsenveränderungen verursachen nur selten Symptome.

Seit der Einführung molekulargenetischer Methoden zur Früherfassung von Genträgern hat sich die prophylaktische Thyreoidektomie bei Genträgern immer

mehr durchgesetzt. Basierend auf der Genotyp-Phänotyp-Korrelation wird eine vollständige Entfernung der Schilddrüse vor Entstehung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms im Kindesalter oder in der Adoleszenz empfohlen (s. Tab. 19.5, Kap. Pathologie der Schilddrüse) [13a, 41a, 45, 47a].

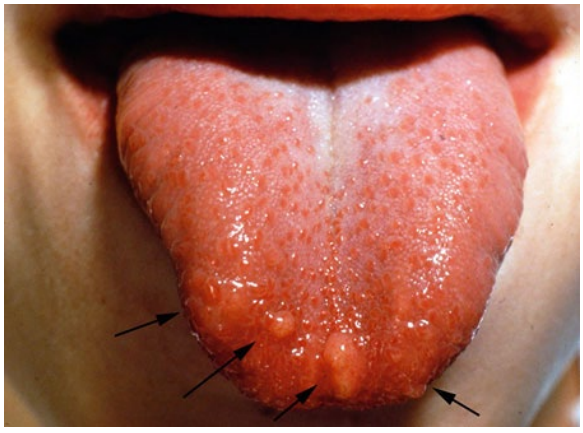


**Abb. 25.15** Ganglioneuromatose der Zunge (*Pfeile*) bei einem Patienten mit MEN 2B

## MEN Typ 2B (MEN 2B/MEN 3)

**Ätiologie, Pathogenese und Genetik.** Die MEN 2B tritt viel seltener als die MEN 2A auf und wird autosomal-dominant mit hoher Penetranz vererbt. Die Mutationen im *RET*-Protoonkogen liegen überwiegend im Exon 16 (s. auch Tab. 19.8, Kap. Pathologie der Schilddrüse). Die mit Abstand häufigste Mutation entspricht einer MET918TRE-Mutation, die eine hohe Transformationsaktivität aufweist und den von der MEN 2A unterschiedlichen Phänotyp mit zusätzlichen Knochenläsionen, myelinisierten Kornealnerven und Entwicklung einer Ganglioneuromatose erklärt.

**Lokalisation und Morphologie.** Die Tab. 25.3 gibt die Lokalisation und funktionelle Morphologie der Hyperplasien und Tumoren wieder [21]. Im Gegensatz zur MEN 2A zeigen Patienten mit einer MEN 2B selten eine Beteiligung der Nebenschilddrüsen, entwickeln aber zusätzlich zum medullären Schilddrüsenkarzinom und dem Phäochromozytom Ganglioneurome der Zunge (Abb. 25.15 und Abb. 25.16), der Lippen, der Mundschleimhaut, des oberen Respirationstrakts sowie des Gastrointestinaltrakts (Abb. 25.17). Diese Ganglioneurome der Schleimhäute führen zu Ver-

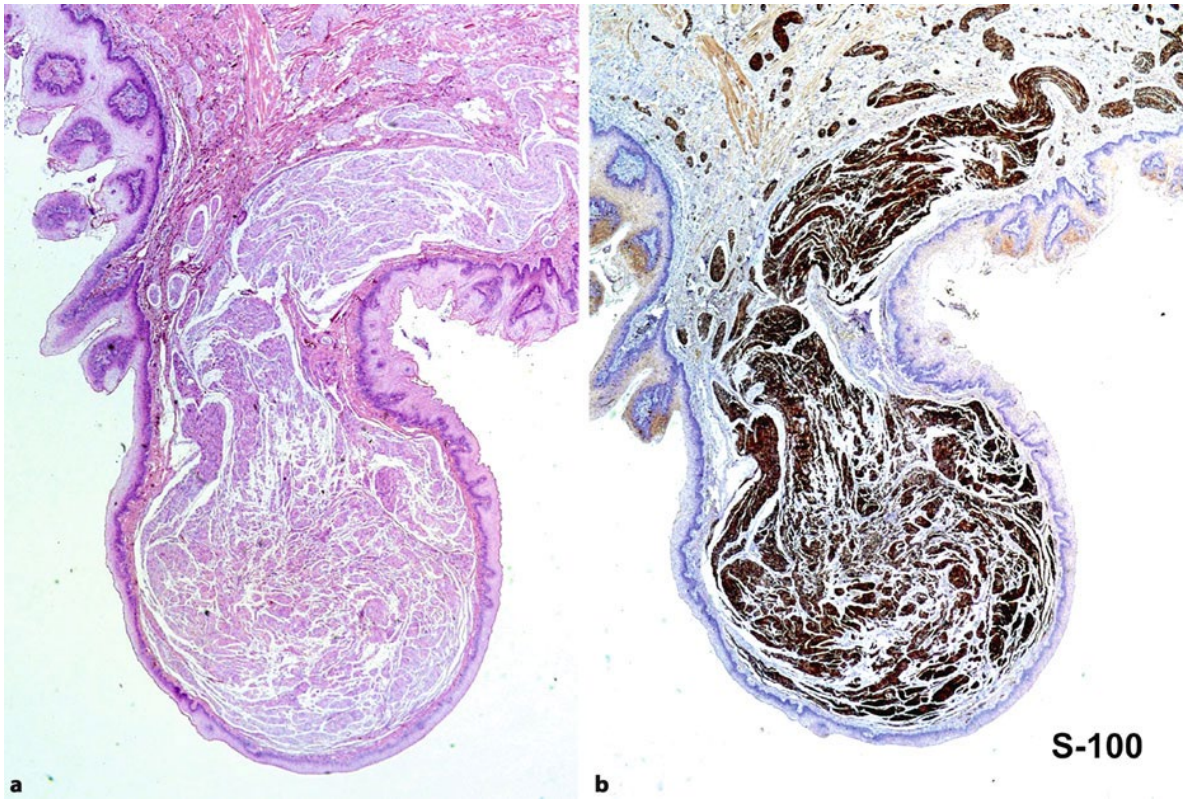



**Abb. 25.16** Histologische Übersichtsaufnahme eines Ganglioneuroms der Zunge bei einem MEN-2B-Patienten. Histologisch ähnelt das Ganglioneurom einem Amputationsneurom (*linke Bildhälfte* S100-Immunreaktion)

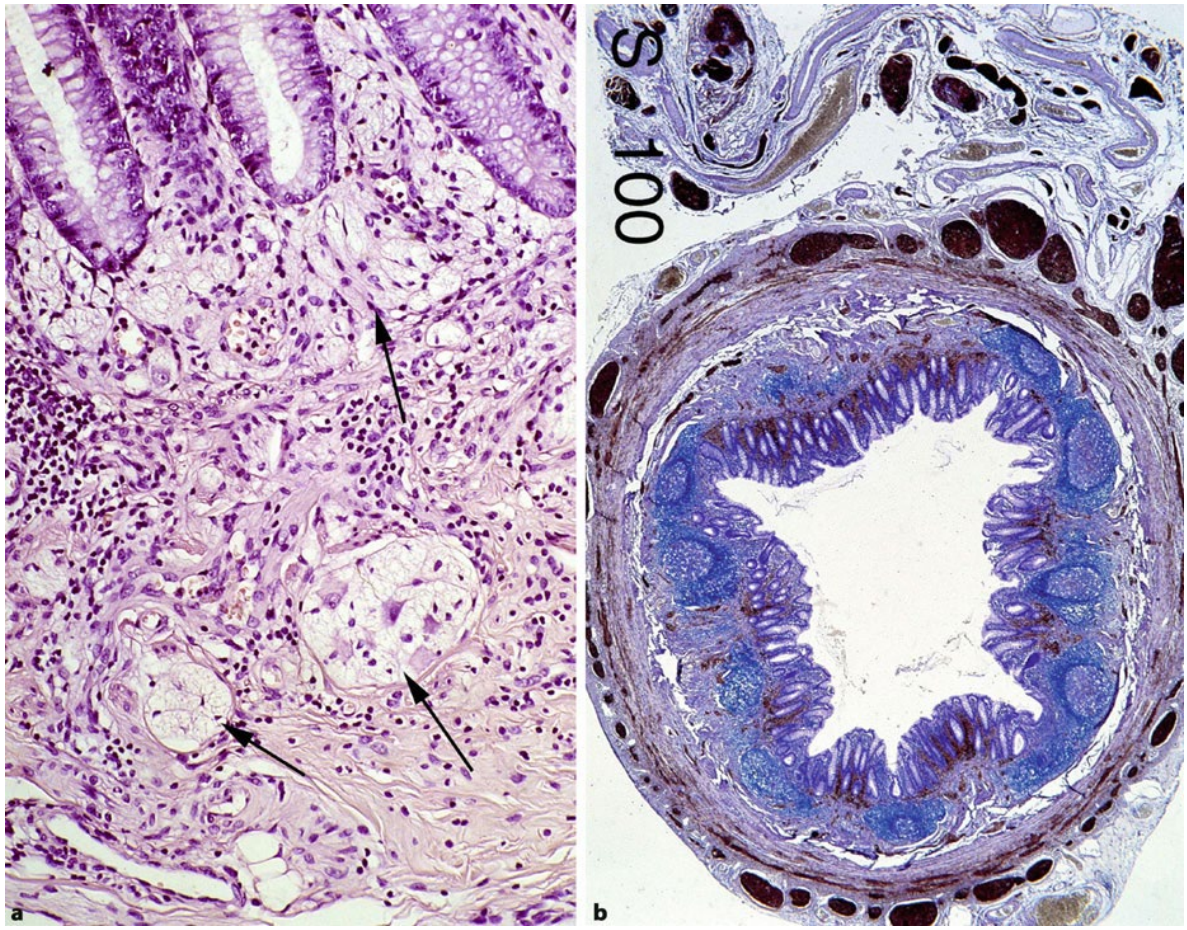



**Abb. 25.17** Histologische Übersichtsaufnahme (*rechte Bildhälfte*) und Detailaufnahme einer Ganglioneuromatose der Appendix bei einem MEN-2B-Patienten. Neben proliferierten Nerven liegen Ganglienzellen (*Pfeile*). In der S100-Immunreaktion (*rechte Bildhälfte*) wird die Vergrößerung und Vermehrung von Nerven in der Subserosa und im Mesenteriolum deutlich

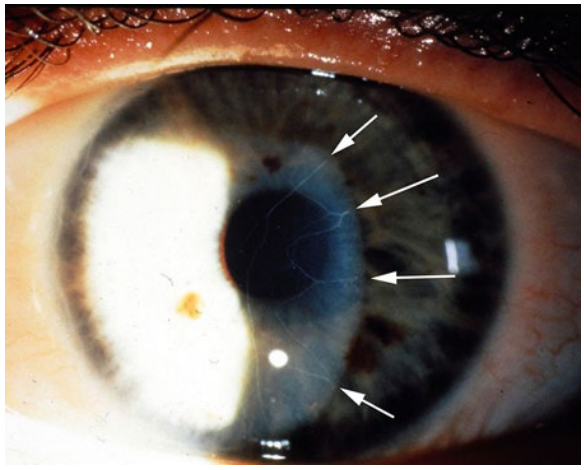


**Abb. 25.18** Die Spaltlampenuntersuchung der Kornea eines MEN-2B-Patienten zeigt myelinisierte Kornealnerven (*Pfeile*)

dickungen und knotigen Veränderungen der betroffenen Organabschnitte (mit Entwicklung eines typischen Gesichtsausdrucks) und ähneln histologisch Amputationsneuromen. Im Weiteren entwickeln MEN-2B-Patienten typischerweise einen marfanoiden Habitus, andere Knochen-/Gelenkveränderungen (Kyphose, Skoliose, Pes cavus, Talipes equinovarus, Epiphysiolysis capitis femoris, Pectus excavatum, erhöhte Gelenklaxizität) sowie myelinisierte Kornealnerven, die in der Spaltlampenuntersuchung identifiziert werden können (Abb. 25.18).

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Die MEN 2B zeigt den aggressivsten Phänotyp der MEN 2 mit früher Entwicklung von medullären Schilddrüsenkarzinomen (z. T. bereits im frühen Kindesalter bzw. bei Säuglingen; s. Kap. Schilddrüse, Tab. 19.8) und weist einen bösartigeren Verlauf auf als bei der MEN 2A. Infolge der intestinalen Ganglioneuromatosen können die Diarrhöen von Obstipation begleitet werden.

Bei MEN-2B-Genträgern wird eine präventive Thyreoidektomie so früh als möglich empfohlen [7, 45] (s. Kap. Schilddrüse, Tab. 19.5).

## Familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinomsyndrom (FTMC-Syndrom)

Bei wenigen Familien mit MEN 2 entwickeln die betroffenen Genträger lediglich medulläre Schilddrüsenkarzinome, d. h., sie zeigen keine Veränderungen der Nebenschilddrüsen oder des Nebennierenmarks. Die betroffenen Familien zeigen *RET*-Mutationen, die eine niedrige Transformationsaktivität in der Zellkultur und klinisch eine späte Tumormanifestation aufweisen. Der FMTC-Phänotyp ist umstritten und wird nicht allgemein als gesonderte Unterform der MEN 2 akzeptiert. Es konnte nämlich gezeigt werden, dass in gewissen FMTC-Familien einzelne Genträger im hohen Alter auch Veränderungen des Nebennierenmarks und seltener der Nebenschilddrüsen aufweisen können. Für eine „echte" FMTC-Familie werden deshalb mehr als 10 Genträger im Alter von über 50 Jahren mit isoliertem medullärem Schilddrüsenkarzinom gefordert [7]. Bei Genträgern mit *RET*-Mutationen, die mit einer späten Manifestation eines medullären Schilddrüsenkarzinoms assoziiert sind (z. B. Kodons 609, 768, 804, 891), ist eine späte (in der Adoleszenz durchgeführte) präventive Thyreoidektomie gerechtfertigt [7, 45].

## Weitere Syndrome mit endokrinen Neoplasien

In Tab. 25.4 sind weitere vererbbare Syndrome aufgeführt, bei denen sich neuroendokrine Tumoren entwickeln können [9]. Bei den meisten Syndromen (mit Ausnahme der familiären Paragangliome) entwickeln die Genträgern typischerweise auch *nichtneuroendokrine Tumoren,*

**Tab. 25.4.** Familiäre Syndrome mit endokrinen Tumoren

| Syndrom | Lokus | Gen | Endokrine Läsionen | Nichtendokrine Läsionen |
|---|---|---|---|---|
| Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN 1) | 11q13 | *MEN 1* | Multiple Mikro- und Makro-NET des Pankreas, Adenohypophyse (Adenome), Nebenschilddrüsen (diffuse oder adenomatöse Hyperplasie), NET im GI-Trakt, Bronchus, Thymus, noduläre Nebennierenrindenhyperplasie | Hautläsionen (faziale Angiofibrome, Kollagenome, Pigmentläsionen), Lipome, spinale Ependymome |
| Multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN 2A, MEN 2B/MEN 3) | 10q11.2 | *RET* | C-Zellen (diffuse und noduläre Hyperplasie, medulläres Schilddrüsenkarzinom), Nebennierenmark (Phäochromozytome, noduläre Hyperplasie), Nebenschilddrüsen (diffuse oder adenomatöse Hyperplasie) | Mukosale Ganglioneuromatose, Knochenläsionen, verdickte Kornealnerven (MEN 2B), marfanoider Habitus; Lichen amyloideus |
| Multiple endokrine Neoplasie Typ 4 | 12p13 | *CDKN1B* | Hypophysenadenom, Nebenschilddrüsenadenom und andere Tumoren (z. B. Pankreas NET) | z. B. Nierentumoren |
| Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) | 3p25.5 | *VHL* | Multiple Mikro- und Makro-NET des Pankreas, (inaktive, teilweise hellzellige Tumoren), Nebennierenmark (Phäochromozytome und sog. Compound-Tumoren mit zusätzlichen Ganglioneurom- und/oder Neuroblastomanteilen) | Klarzellige Nierenkarzinome, Zysten (Niere, Ovar etc.), mikrozystische Pankreasadenome, Hämangioblastome ZNS, papilläre Zystadenome Epididymis und Ligamentum latum, Tumoren des Saccus endolymphaticus |

*Andere selten gefundene Keimbahnmutationen betreffen die Gene *SDHA, KIF1B beta, EGLN1 (PHD2), TMEM127* und *MAX*

**Tab. 25.4.** (*Fortsetzung*)

| Syndrom | Lokus | Gen | Endokrine Läsionen | Nichtendokrine Läsionen |
|---|---|---|---|---|
| Neurofibromatose Type 1 von Recklinghausen (NF 1) | 17q11.2 | *NF 1* | Duodenum (somatostatinproduzierende neuroendokrine Tumoren), Nebennierenmark (Phäochromozytom) | Neurofibrome, Pigmentläsionen der Haut, Gliome, Lisch-Knötchen (knötchenförmige Hamartome der Iris), Knochenläsionen |
| Familiäre Paragangliome/ Phäochromozytome* | 11q22–23<br>11q12.2<br>1p35–36.1<br>1q21–23 | *SDHD*<br>*SDHAF2*<br>*SDHB*<br>*SDHC* | Paraganglien (Paragangliome), Nebennierenmark (Phäochromozytom) | |
| McCune-Albright-Krankheit | 20q13.2 | *GNAS1* | Adenohypophyse (Adenome), Nebennierenrinde (Hyperplasie) | Knochenläsionen (fibröse Dysplasie), pigmentierte Hautläsionen, Pubertas praecox |
| Carney-Komplex | 17q22–24<br>2p16 | *PRKAR1A*<br>? | Nebennierenrinde (primäre pigmentierte noduläre Nebennierenrindenerkrankung), Adenohypophyse (Adenome) | Hautläsionen (Maculae, blaue Nävi, Myxome), kalzifizierende Sertoli-Zell-Tumoren, psammöse melanotische Schwannome |
| Carney-Stratakis-Syndrom | 11q22–23<br>1p35–36.1<br>1q21–23 | *SDHD*<br>*SDHB*<br>*SDHC* | Paraganglien (Paragangliome)<br>Nebennierenmark (Phäochromozytom) | Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) |
| Carney-Trias | ? | ? | Paraganglien (Paragangliome)<br>Nebennierenmark (Phäochromozytom) | Gastrointestinale Stromatumoren (GIST), pulmonale Chondrome |
| Hyperparathyreoidismus-Kiefertumor-Syndrom | 1q25–31 | *HRPT2* | Nebenschilddrüsen (multiple Adenome, Zysten, Karzinom) | Fibroossäre Kieferläsionen, Nierenläsionen (Zysten, Hamartome und Tumoren) |

*Andere selten gefundene Keimbahnmutationen betreffen die Gene *SDHA, KIF1B beta, EGLN1 (PHD2), TMEM127* und *MAX*

und die Syndrome zeigen zum Teil einen *überlappenden Organbefall*. Sie können deshalb in Frühstadien nur schwierig voneinander abgegrenzt werden. So treten z. B. familiäre Phäochromozytome nicht nur bei der MEN 2, sondern auch bei der von-Hippel-Lindau-Erkrankung (VHL), der Neurofibromatose Typ 1 (NF 1) und beim familiären Paragangliom/Phäochromozytomsyndrom auf (s. auch Kap. Nebennierenmark und Paraganglien). Neuroendokrine Pankreastumoren können außer bei der MEN 1 auch im Rahmen der VHL und vereinzelt der NF 1 und dem TSC entstehen (s. Kap. Endokrines Pankreas). Bei der VHL finden sich sowohl in den Phäochromozytomen als auch in den neuroendokrinen Pankreastumoren hellzellige Komponenten. Außerdem fehlt den VHL-Phäochromozytomen eine begleitende Hyperplasie des Nebennierenmarks [20]. Als neues autosomal-dominantes endokrines Tumorsyndrom wurde die multiple endokrine Neoplasie Typ 4 (MEN 4) beschrieben, die verursacht wird durch eine Keimbahnmutation im *CDKN1B*-Gen, das den Zellzyklusinhibitor p27 kodiert [32, 33]. Als häufigste Tumoren finden sich Adenome der Hypophyse und der Nebenschilddrüsen (s. Tab. 25.4).

Mit Ausnahme der sog. Carney-Triade und einem Teil der Patienten mit Entwicklung eines sog. Carney-Komplexes sind bei allen Syndromen mit familiärer neuroendokriner Tumorentwicklung, die in Tab. 25.4 aufgeführt sind, die verantwortlichen Gene identifiziert und kloniert worden, d. h. Genträger können mittels

einer molekularbiologischen Untersuchung von Blutleukozyten-DNS mit sehr hoher Sicherheit identifiziert und klinische Untersuchungsprogramme für die Früherkennung von Tumoren sowie entsprechende therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden [49].

## Pluriglanduläre endokrine Insuffizienz (komplexe autoimmune Endokrinopathien)

**Definition.** Unter einer pluriglandulären Insuffizienz versteht man komplexe endokrine Unterfunktionszustände, die durch gleichzeitig oder nacheinander auftretende organspezifische Autoimmunerkrankungen endokriner Drüsen ausgelöst werden [15]. Die Polyendokrinopathien können zusätzlich mit Myasthenia gravis oder perniziöser Anämie assoziiert sein. Meistens finden sich organspezifische Autoantikörper bei den betroffenen Patienten. Man unterscheidet zwei verschiedene Typen von pluriglandulären Autoimmunsyndromen (PGA I und II) [36].

**Epidemiologie.** Häufigkeitsstatistiken über die seltenen autoimmunen Polyendokrinopathien liegen nicht vor. Die PGA II scheint aber häufiger vorzukommen als die PGA I [36].

**Ätiologie und Pathogenese.** Die *PGA I* wird als autosomal-rezessive Erkrankung vererbt und Kinder betroffener Eltern erkranken mit einem Risiko von 25 % ebenfalls. Die Erkrankung ist vor allem in Finnland und Italien häufig anzutreffen und wird durch Mutationen im Autoimmunregulator- (*AIRE*-)Gen auf Chromosom 21q22.3 vererbt. Es sind über 45 verschiedene Mutationen im *AIRE*-Gen beschrieben worden, die über die gesamte kodierende Region des Gens verteilt sind und zur Synthese eines verkürzten Proteins mit Funktionseinschränkung führen [31, 39, 48].

Bei der *PGA II* wurde bisher kein Vererbungsmodus sicher identifiziert, obwohl die Erkrankung in einzelnen Familien gehäuft vorkommt. Zahlreiche Genloki, speziell HLA auf Chromosom 6, sind mit der Krankheit assoziiert worden. Die HLA-Haplotypen, die mit der Erkrankung im Zusammenhang stehen, sind unter anderem HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR3 und HLA-DR4 [5, 41, 46]. Zusätzlich werden Umweltfaktoren (z. B. Virusinfekte) als mögliche auslösende Faktoren diskutiert.

**Lokalisation und Syndrome.** Die *PGA Typ I* wird auch als *autoimmune Polyendokrinopathie-Kandidiasis-ektodermale Dystrophie* bezeichnet [39]. Die betroffenen Patienten entwickeln üblicherweise eine mukokutane Kandidiasis, einen autoimmunen Hypoparathyreoidismus sowie ein Addison-Syndrom. Die PGA I manifestiert sich meistens bereits im Kindesalter und zeigt eine 1:1-Geschlechtsverteilung. Da die einzelnen Erkrankungen des Syndroms sich erst im Abstand von mehreren Jahren manifestieren können, ist eine langzeitige Kontrolle der Patienten notwendig, um eine adäquate Therapie sicherzustellen. Nahezu alle Patienten entwickeln eine chronische Kandidiasis, 79 % einen Hypoparathyreoidismus und 72 % ein Addison-Syndrom. In 51 % der Betroffenen treten alle drei Erkrankungen auf. Als Ursache für das Syndrom wird ein Defekt der T-Zell-Funktion vermutet. Patienten mit PGA I zeigen typischerweise Autoantikörper gegen Nebenschilddrüsen- und Nebennierenbestandteile bzw. Enzyme.

Die *PGA Typ II* entwickelt sich typischerweise bei älteren Patienten und zeigt eine Prädominanz für Frauen (3:1) [36] mit einer Häufung zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr. Bei der PGA II, auch als *Schmidt-Syndrom* bezeichnet, kann ein Addison-Syndrom, eine Autoimmunthyreoiditis vom Hashimoto-Typ, ein Typ-I-Diabetes mellitus, eine Myasthenia gravis, eine glutensensitive Enteropathie oder ein primärer Hypogonadismus beobachtet werden [10]. Der Typ-I-Diabetes mellitus kommt bei 52 % und die Autoimmunthyreoiditis bei 69 % der Betroffenen vor. Die Vitiligo und der primäre Hypogonadismus werden nur in ca. 5 % bzw. 4 % der Erkrankten gesehen. Im Gegensatz zur PGA I ist die Entwicklung eines Hypoparathyreoidismus bei der PGA II sehr selten und eine mukokutane Kandidiasis kommt nicht vor.

**Morphologie.** Makroskopischer Ausdruck der organzerstörenden autoimmunen Entzündung ist vielfach ein atrophisches und teilweise auch verhärtetes Organ mit weitgehend aufgehobener Struktur (Abb. 25.19). Mikroskopisch wird das jeweilige Gewebe von einem lymphozytären Infiltrat durchsetzt und zerstört. Schließlich bleibt Narbengewebe zurück [15].

**Verlauf und Prognose.** Die autoimmunen Polyendokrinopathien schreiten zumeist langsam und bei den einzelnen Patienten unterschiedlich schnell voran. Am Ende steht eine vollständige Zerstörung des betroffenen Organs [15].

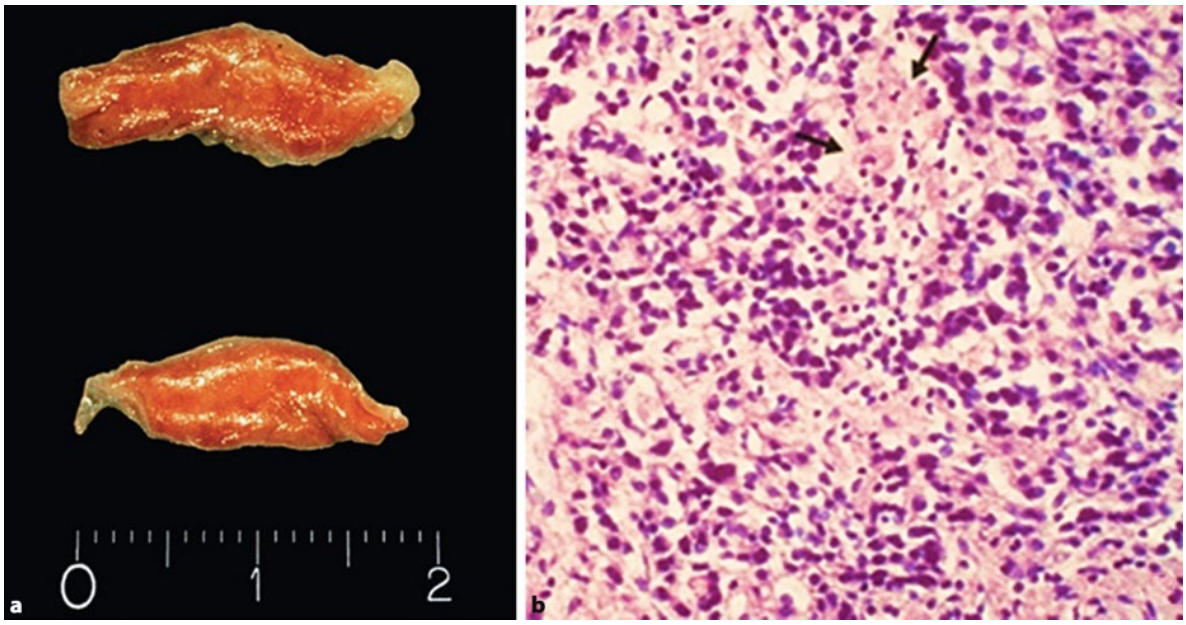



**Abb. 25.19** Autoimmunadrenalitis. **a** hochgradige Atrophie der Nebennieren (zusammen 2 g schwer). **b** Lymphozytäre Adrenalitis mit Zerstörung des Nebennierengewebes (*Pfeile*). (Aus: Böcker et al. (2012) Pathologie, 5. Aufl. Elsevier, Amsterdam, mit Genehmigung des Verlags)

## Literatur


1. Albores-Saavedra JA, Krueger JE (2001) C-cell hyperplasia and medullary thyroid microcarcinoma. Endocr Pathol 12:365–377
2. Anlauf M, Enosawa T, Henopp T, Schmitt A, Gimm O, Brauckhoff M, Dralle H, Musil A, Hauptmann S, Perren A, Klöppel G (2008) Primary lymph node gastrinoma or occult duodenal microgastrinoma with lymph node metastases in a MEN1 patient: the need for a systematic search for the primary tumor. Am J Surg Pathol 32:1101–1105
3. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T, Schmitt A, Schlenger R, Raffel A, Krausch M, Gimm O, Eisenberger CF, Knoefel WT, Dralle H, Komminoth P, Heitz PU, Perren A, Kloppel G (2006) Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinicopathological and epidemiological features. World J Gastroenterol 12:5440–5446
4. Anlauf M, Perren A, Henopp T, Rudolf T, Garbrecht N, Schmitt A, Raffel A, Gimm O, Weihe E, Knoefel WT, Dralle H, Heitz PU, Komminoth P, Kloppel G (2007) Allelic deletion of the MEN1 gene in duodenal gastrin and somatostatin cell neoplasms and their precursor lesions. Gut 56:637–644
5. Baisch JM, Weeks T, Giles R, Hoover M, Stastny P, Capra JD (1990) Analysis of HLA-DQ genotypes and susceptibility in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 322:1836–1841
6. Belar O, De La Hoz C, Perez-Nanclares G, Castano L, Gaztambide S (2011) Novel mutations in MEN1, CDKN1B and AIP genes in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome in Spain. Clin Endocrinol (Oxf) 76:719–724
7. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr., Marx SJ (2001) Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 86:5658–5671
8. Cadiot G, Laurent PP, Thuille B, Lehy T, Mignon M, Olschwang S (1993) Is the multiple endocrine neoplasia type 1 gene a suppressor for fundic argyrophil tumors in the Zollinger-Ellison syndrome? Gastroenterology 105:579–582
9. Calender A, Morrison C, Komminoth P, Scoazec J, Sweet K, Eng C (2004) Inherited tumor syndromes. In: DeLellis R, Heitz P, Lloyd R, Eng C (Hrsg) WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. IARC Press, Lyon, S 209–261
10. Carpenter CC, Solomon N, Silverberg SG, Bledsoe T, Northcutt RC, Klinenberg JR, Bennett IL Jr., Harvey AM (1964) Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency). a review of the literature and a report of fifteen new cases including ten instances of coexistent diabetes mellitus. Medicine (Baltimore) 43:153–180

11. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi S, Collins FS, Emmert-Buck MR, Debelenko LV, Zhuang Z, Lubensky IA, Liotta LA, Crabtree JS, Wang Y, Roe BA, Weisemann J, Boguski MS, Agarwal SK, Kester MB, Kim YS, Heppner C, Dong Q, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ (1997) Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. Science 276:404–406
12. Clerici T, Schmid C, Komminoth P, Lange J, Spinas GA, Brändle M (2001) 10 Swiss kindreds with multiple endocrine neoplasia type 1: Assessment of screening methods. Swiss Med Wkly 131:381–386
13. DeLellis RA (1995) Multiple endocrine neoplasia syndromes revisited. Clinical, morphologic and molecular features. Lab Invest 72:494–505

13a. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM (2009) Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 19:1167–1214

14. Donow C, Pipeleers-Marichal M, Schroder S, Stamm B, Heitz PU, Kloppel G (1991) Surgical pathology of gastrinoma. Site, size, multicentricity, association with multiple endocrine neoplasia type 1, and malignancy. Cancer 68:1329–1334
15. Heitz PU, Steiner H (1981) Pluriglanduläre endokrine Regulationsstörungen. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) Pathologie der endokrinen Organe. Springer, Berlin, S 1137–1203
16. Hofstra RMW, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, Pasini B, Höppener JWM, Ploos van Amstel HK, Romeo G, Lips CJM, Buys CHCM (1994) A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. Nature 367:375–376
17. Kato H, Uchimura I, Morohoshi M, Fujisawa K, Kobayashi Y, Numano F, Goseki N, Endo M, Tamura A, Nagashima C (1996) Multiple endocrine neoplasia type 1 associated with spinal ependymoma. Intern Med 35:285–289
18. Klöppel G, Höfler H, Heitz PU (1993) Pancreatic endocrine tumours in man. In: Polak JM (Hrsg) Diagnostic histopathology of neuroendocrine tumours. Churchill Livingstone, Edinburgh, S 91–121
19. Klöppel G, Willemer S, Stamm B, Häcki WH, Heitz PU (1986) Pancreatic lesions and hormonal profile of pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type I. An immunocytochemical study of nine patients. Cancer 57:1824–1832
20. Koch CA, Mauro D, Walther MM, Linehan WM, Vortmeyer AO, Jaffe R, Pacak K, Chrousos GP, Zhuang Z, Lubensky IA (2002) Pheochromocytoma in von hippel-lindau disease: distinct histopathologic phenotype compared to pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. Endocr Pathol 13:17–27
21. Komminoth P (1997) Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 und 2. Diagnostische Leitlinien und molekulare Pathologie 1997. Pathologe 18:286–300
22. Komminoth P (1997) The RET proto-oncogene in medullary and papillary thyroid carcinoma. Molecular features, pathophysiology and clinical implications. Virchows Arch 431:1–9
23. Komminoth P (1999) Multiple endocrine neoplasia type 1, sporadic neuroendocrine tumors and MENIN. Diagn Mol Pathol 8:107–112
24. Komminoth P (2000) A 5178G->A splice donor site mutation in intron 4 of the MEN1 gene causing multiple endocrine neoplasia type 1. Int J Cancer 87:306–307
25. Komminoth P, De Krjiger R, Tischler A (2002) Paraganglia and the adrenal medulla. In: LiVolsi V, Asa S (Hrsg) Endocrine Pathology. Churchill Livingstone, New York, S 149–169
26. Komminoth P, Heitz PU, Klöppel G (1998) Pathology of MEN-1: Morphology, clinicopathologic correlations and tumor development. Int J Med 243:455–464
27. Komminoth P, Heitz PU, Klöppel G (2000) Multiple endocrine disorders. In: Stefaneanu LS, Sasano HS, Kovacs K (Hrsg) Molecular and cellular endocrine pathology. Arnold, London, S 375–400
28. Komminoth P, Kunz EK, Matias-Guiu X, Hiort O, Christiansen G, Colomer A, Roth J, Heitz PU (1995) Analysis of RET protooncogene point mutations distinguishes heritable from nonheritable medullary thyroid carcinomas. Cancer 76:479–489
29. Komminoth P, Muletta-Feurer S, Soltermann A, Gemsenjäger E, Bürgi H, Staub JJ, Schönle E, Fried M, Vetter W, Spinas GA, Heitz PU (1996) Detection of RET-proto-oncogene mutations in the diagnosis of type 2 endocrine neoplasia (MEN 2). Schweiz Med Wochenschr 126:1329–1338
30. Koncz E, Schmid KW (2010) Multiple endocrine neoplasia type I. Pathologe 31:445–448
31. Kumar PG, Laloraya M, She JX (2002) Population genetics and functions of the autoimmune regulator (AIRE). Endocrinol Metab Clin North Am 31:321–338
32. Lee M, Pellegata NS (2013) Multiple endocrine neoplasia syndromes associated with mutation of p27. J Endocrinol Invest 36:781–787
33. Lee M, Pellegata NS (2013) Multiple endocrine neoplasia type 4. Front Horm Res 41:63–78
34. Molatore S, Pellegata NS (2010) The MENX syndrome and p27: relationships with multiple endocrine neoplasia. Prog Brain Res 182:295–320
35. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, Love DR, Mole SE, Moore JK, Papi L, Ponder MA, Telenius H, Tunnacliffe A, Ponder BAJ (1993) Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. Nature 363:458–460

36. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM (1981) Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. Medicine (Baltimore) 60:355–362
37. Padberg B, Schröder S, Capella C, Frilling A, Klöppel G, Heitz PU (1995) Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) revisited. Virchows Arch 426:541–548
38. Perren A, Anlauf M, Henopp T, Rudolph T, Schmitt A, Raffel A, Gimm O, Weihe E, Knoefel WT, Dralle H, Heitz PU, Komminoth P, Kloppel G (2007) Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): loss of one MEN1 allele in tumors and monohormonal endocrine cell clusters but not in islet hyperplasia of the pancreas. J Clin Endocrinol Metab 92:1118–1128
39. Peterson P, Pitkanen J, Sillanpaa N, Krohn K (2004) Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED): a model disease to study molecular aspects of endocrine autoimmunity. Clin Exp Immunol 135:348–357
40. Pipeleers MM, Somers G, Willems G, Foulis A, Imrie C, Bishop AE, Polak JM, Hacki WH, Stamm B, Heitz PU et al (1990) Gastrinomas in the duodenums of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome [see comments]. N Engl J Med 322:723–727
41. Santamaria P, Barbosa JJ, Lindstrom AL, Lemke TA, Goetz FC, Rich SS (1994) HLA-DQB1-associated susceptibility that distinguishes Hashimoto's thyroiditis from Graves' disease in type I diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab 78:878–883
41a. Sheu SY, Schmid KW (2010) Multiple endocrine Neoplasien Typ 2. Pathologe 31:449–454. Erratum in: Pathologe (2011) 32:82
42. Scheithauer BW, Laws EJ, Kovacs K, Horvath E, Randall RV, Carney JA (1987) Pituitary adenomas of the multiple endocrine neoplasia type I syndrome. Semin Diagn Pathol 4:205–211
43. Schröder S, Padberg BC (1991) Pathologie der multiplen endokrinen Neoplasien 2A und 2B – eine aktuelle Bestandsaufnahme. Pathologe 12:131–137
44. Solcia E, Capella C, Fiocca R, Rindi G, Rosai J (1990) Gastric argyrophil carcinoidosis in patients with Zollinger-Ellison syndrome due to type 1 multiple endocrine neoplasia. Am J Surg Pathol 14:503–513
44a. Stolte M, Rüschoff J, Klöppel G (2013) Pathologie. Verdauungstrakt und Peritoneum. Springer, Berlin
45. Szinnai G, Meier C, Komminoth P, Zumsteg UW (2003) Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children: therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis. Pediatrics 111:E132–139
46. Tait KF, Gough SC (2003) The genetics of autoimmune endocrine disease. Clin Endocrinol (Oxf) 59:1–11
47. Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, Edwards CR, Heath DA, Jackson CE, Jansen S, Lips K, Monson JP, Ohalloran D, Sampson J, Shalet SM, Wheeler MH, Zink A, Thakker RV (1996) Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). Qjm Mon J Assoc Physician 89:653–669
47a. Wohllk N, Schweizer H, Erlic Z, Schmid KW, Walz MK, Raue F, Neumann HP (2010) Multiple endocrine neoplasia type 2. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 24:371–387
48. Vogel A, Strassburg CP, Obermayer-Straub P, Brabant G, Manns MP (2002) The genetic background of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy and its autoimmune disease components. J Mol Med 80:201–211
49. Welander J, Soderkvist P, Gimm O (2011) Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. Endocr Relat Cancer 18:R253–276
50. Wolfe H, Melvin K, Cervi-Skinner S, Al Saadi A, Juliar J, Jackson C, Tashjian A (1973) C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. N Engl J Med 289:437–441
51. Yang YJ, Song TY, Park J, Lee J, Lim J, Jang H, Kim YN, Yang JH, Song Y, Choi A, Lee HY, Jo CH, Han JW, Kim ST, Youn HD, Cho EJ (2013) Menin mediates epigenetic regulation via histone H3 lysine 9 methylation. Cell Death Dis 4:e583

Kapitel 26

# Paraneoplastische endokrine Syndrome

26

*J. Bauersfeld-Friemel, P. Komminoth, Ph. U. Heitz, G. Klöppel*

**Inhalt**

Hyperkalzämiesyndrom ..... 874

Syndrom der inadäquaten ADH-Produktion (SIADH) 875

Hypoglykämiesyndrom ..... 875

Cushing-Syndrom ..... 876

Humanes Choriogonadotropin (HCG)-Syndrom ..... 877

Literatur ..... 877

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_26, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

**Definition.** Als paraneoplastische endokrine Syndrome werden Krankheitsbilder bezeichnet, die ihre Ursache in einer tumorbedingten ektopen Bildung von Hormonen, Hormonvorstufen, Wachstumsfaktoren, Zytokinen oder anderen biologisch wirksamen Peptiden haben [17]. Ektope Hormonproduktion bedeutet, dass der Tumor keine Beziehung zum physiologischen Bildungsort des von ihm produzierten biologisch aktiven Peptids hat. Allerdings können Tumorzellen Eigenschaften von Vorläuferzellen jener Gewebe zeigen, die physiologischerweise das in Frage kommende biologisch aktive Peptid bilden [3, 9, 17]. In Tab. 26.1 und folgender Übersicht sind die häufigsten und einige der seltenen paraneoplastischen endokrinen Syndrome zusammengefasst.

**Ursächliche Hormone seltener paraneoplastischer endokriner Syndrome**
*Growth hormone-realeasing hormone* (GHRH) und *growth-hormone* (GH) → Akromegalie, durch neuroendokrine Tumoren des Pankreas, kleinzellige Lungenkarzinome und Phäochromozytome
*Human placental lactogen* (HPL) → Gynäkomastie; bei Tumoren der Mamma, Lunge, Leber und des Gastrointestinaltrakts
*Fibroblast growth factor 23* (FGF 23) → hypophosphatämische Osteomalazie; durch mesenchymale Tumoren (mesenchymaler phosphaturischer Tumor), Lungenkarzinome, Prostatakarzinome, Riesenzelltumoren, Osteosarkome, Osteoblastome, Chondrome und Fibrome
*Erythropoetin* → Erythrozytose; durch Nierenzellkarzinome, hepatozelluläre Karzinome, zerebelläre Hämangioblastome, virilisierende Ovarialtumoren, adrenokortikale Tumoren, Phäochromozytome, Lymphome und Wilms-Tumoren
*Renin* → Bluthochdruck und Hypokaliämie, durch Nierenzellkarzinome, Wilms-Tumoren und kleinzellige Bronchialkarzinome
*Prolaktin* → Galaktorrhoe; durch kleinzellige Bronchialkarzinome und Nierenzellkarzinome
*TSH* → Hyperthyreose, durch Chorionkarzinome, Blasenmole, Hodentumoren oder Lungenkarzinome

**Epidemiologie.** Häufigkeitsangaben zur endokrinen Paraneoplasie sind nur annäherungsweise möglich, da die Zahlen unterschiedlich ausfallen, je nachdem ob man klinische Beobachtungen oder biochemische Kriterien zugrunde legt. Fasst man endokrine, hämatologische, dermatologische und neurologische Paraneoplasien zusammen, dann treten paraneoplastische Syndrome bei etwa 15–20 % aller Tumorerkrankungen auf [1]. Die häufigste Ursache für endokrine Paraneoplasien ist das kleinzellige Bronchialkarzinom. Es geht in mindestens 15 % mit einer inadäquaten ADH-Produktion einher [3]. Die häufigste endokrine Paraneoplasie ist die Hyperkalzämie mit ca. 20 % [9], die vorwiegend im Zusammenhang mit Plattenepithelkarzinomen der Lunge und Mammakarzinomen auftritt.

**Ätiologie und Pathogenese.** Zur Entstehung ektoper Hormonproduktion in Tumorzellen gibt es zwei Hypothesen. Die Dedifferenzierungshypothese geht von der Rückentwicklung der Tumorzellen in ein früheres Differenzierungsstadium aus, das zur Expression fetaler Proteine führt oder zur Expression von Peptiden, die in der Zelldifferenzierung eine Rolle spielen (z. B. IGF-II) [17]. Die Fehldifferenzierungshypothese von Baylin und Mendelsohn hingegen geht von der klonalen Proliferation eines Zelltyps in einem Tumor aus, der die Fähigkeit zur Hormonproduktion besitzt [10]. Dies ist vor allem dann anzunehmen, wenn sich der entsprechende Tumor ontogenetisch auf Zellsysteme, wie beispielsweise das disseminierte neuroendokrine Zellsystem, mit der Fähigkeit zur Bildung von biologisch aktiven Peptiden zurückführen lässt [3, 9, 17]. Des Weiteren werden als Ursache für überschießende Hormonproduktion epigenetische Mechanismen wie eine Promotormethylierung diskutiert. Im Nierenzellkarzinom beispielsweise verursacht eine Hypomethylierung des „parathormon-related peptide"- (PrP-)Promoters eine Genaktivierung und damit eine PrP-Bildung und -Abgabe [7].

## Hyperkalzämiesyndrom

Die häufigste und am längsten bekannte endokrine Paraneoplasie ist das Hyperkalzämiesyndrom [9]. Es geht mit einer Hyperkalzurie und meist auch einer Hypophosphatämie einher. Die verursachenden Neoplasien sind histogenetisch sehr uneinheitlich. Am häufigsten sind Plattenepithelkarzinome der Lunge sowie Mamma-, Nieren- und Harnblasenkarzinome. Auch Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs, Pankreaskarzinome und Ösophaguskarzinome sowie Lymphome und multiple Myelome kommen gelegentlich als Ursache in Frage.

Das paraneoplastische Hyperkalzämiesyndrom wird durch die Produktion von Peptiden ausgelöst, die die Knochenresorption induzieren [11]. Als Faktoren sind zum einen das PrP, zum anderen die Osteoklasten-stimulierenden Faktoren wie Zytokine, Prostaglandin E und Vitamin-D-Metaboliten (1,25-Dihydroxycholecalciferol) bekannt. Das PrP führt über die gleichen Mechanismen wie PTH zur Hyperkalzämie (Stimulation der Osteoklasten, Induktion der Kalziumabsorbtion, sowie die Steigerung der Kalziumrückresorbtion in der Niere). Während Parathormon physiologisch nur in der Nebenschilddrüse vorkommt, wird PrP in vielen Gewe-

**Tab. 26.1** Häufige paraneoplastische endokrine Syndrome

| Syndrom | Hormon | Am häufigsten assoziierte Tumoren | Endokrines Ursprungsorgan |
|---|---|---|---|
| Hyperkalzämie | „Parathyroid hormone related protein" (PrP) | Bronchialkarzinom (Plattenepithel) Nierenzellkarzinom, Mammakarzinom | Epidermis |
| Cushing | Adrenokortikotropes Hormon (ACTH), selten „corticotropin-releasing factor" (CRH) | Kleinzelliges Bronchialkarzinom, NET des Pankreas, der Lungen, des Thymus, medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom, ... | |
| Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH oder Schwartz-Bartter-Syndrom) | Antidiuretisches Hormon (ADH) | Kleinzelliges Bronchuskarzinom, Mammakarzinom | Hypothalamus-Hypophysen-Hinterlappen |
| Hypoglykämie | „Insulin-like growth factor" (IGF-II) | Solitär-fibröser Tumor, Hämangioperizytom, hepatozelluläres Karzinom, selten auch Myelom | Leber |
| Pubertas praecox, Gynäkomastie | Humanes Choriogonadotropin (β-HCG) | Bronchialkarzinom, hepatozelluläres Karzinom, Nebenniere | Plazenta |

ben wie z. B. Plattenepithel, mesenchymalen Geweben wie Knochen, Knorpel und Muskel sowie Mamma und sogar im ZNS exprimiert [18]. Immunhistochemisch kann PrP in vielen der hyperkalzämischen Tumoren nachgewiesen werden [9]. Die Osteoklasten-stimulierenden Faktoren können vor allem eine lokalisierte Osteolyse verursachen (LOH: „localised osteolytic hypercalcaemia") [3].

Patienten mit Hyperkalzämiesyndrom entwickeln einen raschen Leistungsabfall, Nausea, Erbrechen, Obstipation sowie zentralnervöse Symptome. Das mediane Überleben wird mit 4–6 Wochen angegeben [3, 18].

## Syndrom der inadäquaten ADH-Produktion (SIADH)

Das zweithäufigste paraneoplastische endokrine Syndrom, das SIADH- oder Schwartz-Bartter-Syndrom wird durch die inadäquate Bildung und Sekretion von ADH (Vasopressin) in Tumoren ausgelöst. Das SIADH tritt in etwa 15 % aller Patienten mit kleinzelligen neuroendokrinen Lungenkarzinomen auf, wobei eine biochemische Erhöhung der ADH- Spiegel bereits in mehr als 50 % der Patienten nachweisbar ist [12]. ADH-Überexpression wurde aber auch in vielen anderen malignen Tumoren beschrieben, unter anderem in Zervix-, Mamma- und Prostatakarzinomen [16]. Physiologisch wird ADH im Hypothalamus produziert und im Hypophysenhinterlappen gespeichert. Eine Subpopulation von pulmonalen neuroendokrinen Zellen hat ebenfalls die Fähigkeit, ADH zu bilden und zu speichern [3]. Im kleinzelligen Lungenkarzinom geht die ADH-Expression meist mit einer Koexpression von Oxytocin und Neurophysin einher [14].

Definitionsgemäß liegt ein SIADH bei einer Hyponatriämie von 130 mmol/l zusammen mit einer erhöhten Natriumausscheidung im Urin vor. Die Hyponatriämie führt zu zentralnervösen Symptomen wie Appetitlosigkeit, Erbrechen, Desorientiertheit, Somnolenz und Koma.

## Hypoglykämiesyndrom

Ein paraneoplastisches (nichthyperinsulinämisches) Hypoglykämiesyndrom ist vor allem mit großen mesenchymalen Tumoren (ca. 50 %) assoziiert und entsteht meist durch die Sekretion von „insulin-like-growth factor II" (IGF-II) [4, 8]. Zu den Tumoren, die IGF-II produzieren, gehören vor allem die solitär-fibrösen Tumoren (SFT) der Pleura (Abb. 26.1–26.3) und Hämangioperizytome (s. auch Bd. Kopf-Hals-Region, Weichgewebstumoren, Haut). Unter den epithelialen Neoplasien sind es das hepatozelluläre Karzinom, das Nierenzellkarzinom und das Nebennierenrindenkarzinom. Sehr selten können

**Abb. 26.1** Solitärer fibröser Pleuratumor (SFT) mit paraneoplastischem Hypoglykämiesyndrom. An der Pleura visceralis anhängender gut begrenzter grauweißer Tumor

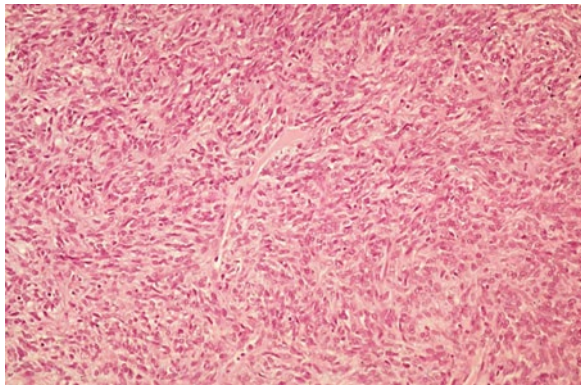


**Abb. 26.2** Solitärer fibröser Pleuratumor (SFT) mit paraneoplastischem Hypoglykämiesyndrom. Typische spindelzellige Histologie

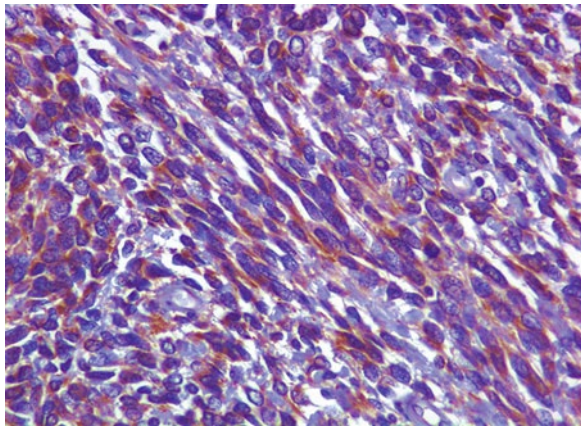


**Abb. 26.3** Solitärer fibröser Pleuratumor (SFT): immunhistochemische Positivität für IGF-II

auch Myelome, maligne Lymphome und Leukämien Hypoglykämien verursachen (Tab. 26.2). Bei den mesenchymalen Tumoren, insbesondere bei den SFT, treten Hypoglykämien erst ab einer gewissen Tumorgröße (bzw. Tumormasse) auf, die bei einem Durchmesser von 6–10 cm, bzw. bei ~500 g liegt [4]. Dies betrifft etwa 5 % der SFT. Im Serum finden sich dann hohe IGF-II Serumspiegel, wobei IGF-II teils in hoch-molekularer Form („big IGF-II") vorliegt, während die Serumspiegel von Insulin und C-Peptid supprimiert sind. Im Tumor kann IGF-II immunhistochemisch nachgewiesen werden (s. Abb. 26.3) [8]. In Einzelfällen wurde auch eine ektope Sekretion von Insulin in kleinzelligen neuroendokrinen Karzinomen beschrieben [15]. Klinisch kommt es durch die teils schwere Neuroglykopenie zu Verwirrtheitszuständen, Halluzination bis hin zum Koma.

## Cushing-Syndrom

Das paraneoplastische ektope Cushing Syndrom wird durch ACTH- oder CRH (Corticotropin releasing hormone)- Bildung in nichthypophysären Tumoren verursacht. Zusammen mit dem ACTH kann auch MSH (Melanozyten-stimulierendes Hormon) sowie die Vorstufe der beiden Hormone, das Proopiomelanocortin (POMC), sezerniert werden. ACTH wiederum stimuliert die Kortisonbildung in der Nebennierenrinde.

*Kleinzellige Lungenkarzinome* machen 50 % aller Neoplasien mit ektopem Cushing Syndrom aus [3], gefolgt von PanNET und gut differenzierten neuroendokrinen Neoplasien (Karzinoide) der Lunge und des Thymus. Selten sind Phäochromozytome, medulläre Schilddrüsenkarzinome und neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts. Raritäten sind Neoplasien der Mamma, des Ovars, der Zervix, der Prostata, der Nieren und des hämatopoetischen Systems. Die ACTH- (selten CRH-) Produktion kann biochemisch, immunhistochemisch und radioimmunologisch nachgewiesen werden [6]. Die mRNA- Expression des *POMC*-Gens gelang in kleinzelligen Karzinomen mittels In-situ- Hybridisierung [2]. Als Folge der anhaltenden ACTH-Sekretion entwickelt sich eine ausgeprägte diffuse Nebennierenrindenhyperplasie.

**Tab. 26.2** Tumorspektrum und -häufigkeit bei paraneoplastischer nichthyperinsulinämischer Hypoglykämie

| Neue Termini | Alte Termini |
|---|---|
| *Mesenchymale Tumoren* (50 %) | |
| Solitärer fibröser Tumor | Pleurales Fibrosarkom |
| | Fibröses Mesotheliom |
| | Epitheloides Leiomyosarkom |
| | Histiozytom |
| Hämangioperizytom | Malignes Meningiom |
| Peripherer neuroektodermaler Tumor | |
| *Epitheliale Tumoren* (30 %) Leber, Niere, Nebenniere | |
| *Hämatologische Tumoren* (20 %) | |

Klinisch entwickelt sich das Vollbild eines Cushing Syndroms nur bei langsam wachsenden Tumoren wie bei PanNET oder den Karzinoiden der Lunge und des Thymus. Bei stark proliferierenden Tumoren wie dem kleinzelligen Lungenkarzinom steht der katabole Kortisoneffekt mit peripherem Muskelschwund, peripheren Ödemen, Hypokaliämie und einer Glukoseintoleranz im Vordergrund.

## Humanes Choriogonadotropin (HCG)-Syndrom

Eine ektope HCG-Bildung, die nicht von Keimzell- oder trophoblastären Tumoren ausgeht, kann speziell bei Leber-, Lungen-, Nierenkarzinomen, Phäochromozytomen und neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts und des Pankreas auftreten [5]. Seltene Tumoren sind Melanome, Sarkome und hämatopoetische Erkrankungen.

Während das intakte HCG-Molekül oder die beta-Untereinheit nur selten ektop sezerniert werden [17], ist die Produktion der alpha-Kette häufiger nachzuweisen [5]. Histologisch zeigen Tumoren mit HCG/beta HCG-Produktion oftmals Riesenzellen vom Typ der Synzytiotrophoblasten. Das klinische Bild der HCG Überproduktion – Pubertas praecox beim Kind und Gynäkomastie beim Mann – ist nur bei der Produktion von beta-HCG oder des intakten HCG-Moleküls zu erwarten. In Bronchialkarzinomzellen scheint alpha-HCG einen parakrinen Effekt auf das Tumorzellwachstum auszuüben [13]. Außerdem findet sich alpha-HCG häufig in malignen neuroendokrinen Tumoren, insbesondere des Pankreas [5].

## Literatur

1. Agarwala SS (1996) Paraneoplastic syndromes. Med Clin North Am 80:173–184
2. Black M, Carey FA, Farquharson MA, Murray GD, McNicol AM (1993) Expression of the pro-opiomelanocortin gene in lung neuroendocrine tumours: in situ hybridization and immunohistochemical studies. J Pathol 169:329–334
2a. Cardesa A, Mentzel T, Rudolph P, Slootweg P (2009) Pathologie. Kopf-Hals-Region, Weichgewebstumoren, Haut. Springer, Berlin
3. DeLellis RA, Xia L (2003) Paraneoplastic endocrine syndromes – a review. Endocr Pathol 14:303–317
4. Fukuda I, Hizuka N, Ishikawa Y, Yasumoto K, Murakami Y, Sata A et al (2006) Clinical features of insulin-like growth factor-II producing non-islet-cell tumor hypoglycemia. Growth Horm IGF Res 16:211–216
5. Heitz PU, Kasper M, Kloppel G, Polak JM, Vaitukaitis JL (1983) Glycoprotein-hormone alpha-chain production by pancreatic endocrine tumors: a specific marker for malignancy. Immunocytochemical analysis of tumors of 155 patients. Cancer 51:277–282
6. Heitz PU, Kloppel G, Polak JM, Staub JJ (1981) Ectopic hormone production by endocrine tumors: localization of hormones at the cellular level by immunocytochemistry. Cancer 48:2029–2037
7. Holt EH, Vasavada RC, Bander NH, Broadus AE, Philbrick WM (1993) Region-specific methylation of the parathyroid hormone-related peptide gene determines its expression in human renal carcinoma cell lines. J Biol Chem 268:20639–20645
8. Lloyd RV, Erickson LA, Nascimento AG, Kloppel G (1999) Neoplasms causing nonhyperinsulinemic hypoglycemia. Endocr Pathol 10:291–297
9. Longo DL (2011) Paraneoplastic syndromes: endocrinologic/hematologic. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J (Hrsg) Harrison's Principles of Internal Medicine (online); Chapter 100, 18. Aufl. McGraw-Hill, New York
10. Mendelsohn G, Baylin SB (1984) Ectopic hormone production – biological and clinical implications. Prog Clin Biol Res 142:291–316
11. Mundy GR, Guise TA (1997) Hypercalcemia of malignancy. Am J Med 103:134–145
12. North WG (1991) Neuropeptide production by small cell carcinoma: vasopressin and oxytocin as plasma markers of disease. J Clin Endocrinol Metab 73:1316–1320
13. Rivera RT, Pasion SG, Wong DT, Fei YB, Biswas DK (1989) Loss of tumorigenic potential by human lung tumor cells in the presence of antisense RNA specific to the ectopically synthesized alpha subunit of human chorionic gonadotropin. J Cell Biol 108:2423–2434

14. Sausville E, Carney D, Battey J (1985) The human vasopressin gene is linked to the oxytocin gene and is selectively expressed in a cultured lung cancer cell line. J Biol Chem 260:10236–10241
15. Seckl MJ, Mulholland PJ, Bishop AE, Teale JD, Hales CN, Glaser M et al (1999) Hypoglycemia due to an insulin-secreting small-cell carcinoma of the cervix. N Engl J Med 341:733–736
16. Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH (1995) Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. J Intern Med 238:97–110
17. Strewler GJ (2007) Humoral manifestations of malignancy. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (Hrsg) Williams Textbook of Endocrinology, 11. Aufl. Saunders, Philadelphia, S 1803–1820
18. Strewler GJ (2000) The physiology of parathyroid hormone-related protein. N Engl J Med 342:177–185
19. Zabel M, Dietel M (1993) Endocrine markers in malignant tumor cells producing parathyroid hormone-related protein. Exp Clin Endocrinol 101:297–302

# Gelenke, Bursen, Sehnen und Faszien V


27 Anatomie und Funktion ..... 881
*V. Krenn, W. Mohr*

28 Aufarbeitung der Gewebe für histologische Untersuchungen ..... 889
*V. Krenn, W. Mohr*

29 Krankheiten des Bewegungssystems .... 893
*V. Krenn, W. Mohr*

30 Entwicklungsstörungen ..... 897
*V. Krenn, W. Mohr*

31 Traumatische Schädigungen ..... 903
*V. Krenn, W. Mohr*

32 Synovialosen ..... 907
*V. Krenn, W. Mohr*

33 Synovialitiden bekannter Ursachen ..... 913
*V. Krenn, W. Mohr*

34 Chronische Gelenkentzündungen ..... 933
*V. Krenn, W. Mohr*

35 Tumoren ..... 977
*V. Krenn, W. Mohr*

36 Therapiefolgen ..... 989
*V. Krenn, W. Mohr*

37 Bursopathien ..... 1003
*V. Krenn, W. Mohr*

38 Chondroarthropathien ..... 1007
*V. Krenn, W. Mohr*

39 Tendoarthropathien ..... 1037
*V. Krenn, W. Mohr*

40 Osteoarthropathien ..... 1051
*V. Krenn, W. Mohr*

Kapitel 27

# Anatomie und Funktion

# 27

*V. Krenn, W. Mohr*

## Inhalt

Diarthrosen ..... 882

Hyaliner Knorpel ..... 882

Synovialmembran ..... 884

Synovia ..... 884

Gelenkzwischenscheiben ..... 884

Pfannenlippen ..... 884

Zwischenwirbelscheiben ..... 885

Bursen ..... 885

Sehnen und Sehnengleitgewebe ..... 885

Aponeurosen ..... 885

Faszien ..... 885

Literatur ..... 886

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_27, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Unter den beweglichen Knochenverbindungen, die als *Juncturae fibrosae* Schien- und Wadenbein verbinden, als *Jj. cartilagineae* von Zwischenwirbelscheiben und Symphyse repräsentiert werden und als *Jj. synoviales* die Spaltgelenke darstellen, gewähren Letztere als Diarthrosen die größte Bewegungsfreiheit.

## Diarthrosen

Die Bewunderung von Struktur und Funktion der Gelenke lässt Buckwalter et al. [4] eine Zeile Walt Whitmans zitieren: „The narrowest hinge in my hand puts to scorn all machinery“[1].

Abgesehen von Kiefer-, Sternoklavikular- und Rippenwirbelgelenken sowie Reibungsfläche des Dens axis am Ligamentum transversum atlantis mit Faserknorpel werden die Gelenkenden (Abb. 27.1a) von hyalinem Knorpel bedeckt. Seine Dicke liegt zwischen 0,2 mm an distalen kleinen Gelenken und 6,4 mm an der Patella; Randbereiche nahe der Gelenkkapselinsertion bestehen aus Faserknorpel [21]. Eine fibröse Kapsel mit innerer Synovialmembran verbindet die artikulierenden Partner und umschließt das Cavum synoviale mit Synovia.

## Hyaliner Knorpel

Nur 1–5 % des Knorpelvolumens werden von den fett- und glykogenreichen, reversibel postmitotisch fixierten Chondrozyten [19] eingenommen, die Vimentin, S100-Protein und Östrogen-, Glukokortikoid- sowie Histaminrezeptoren exprimieren [21] – mRNA für Adipokine, u. a. auch für Serumamyloid-A3 (SAA3), wurde nachgewiesen [6]. Die Knorpelzellen sind verantwortlich für den sehr langsamen Umsatz der extrazellulären Matrix. Trotz der „Entdeckung der Langsamkeit“ [27] dieses „Matrix-Turnovers“ mit Halblebenszeiten von über 100 Jahren für Knorpelkollagen und 3–24 Jahren für das Aggrecan-Core-Protein [29] wird angenommen, dass Katabolismus und Anabolismus in einem geordneten Gleichgewicht stehen [32]. Mit steigendem Alter erhöht sich die Zahl apoptotischer Zellen [1]. Alizarinrote, nach Entkalkung verschwundene kleinste Chondrozyten-assoziierte Granula [23] entsprechen wohl als Kalkosphäriten [22] den kuboidalen Whitlockit-Kristallen, die transmissionselektronenmikroskopisch darstellbar sind [33].

Die dominierende extrazelluläre Matrix besteht zu 15–20 % aus Kollagenen und zu 3–10 % aus Aggrecanen sowie einer geringen Menge nichtkollagener Makromoleküle; Wasser macht 60–80 % aus.

Kocht man es längere Zeit, so entsteht schmieriger Leim – „Chondrin“ als Knorpelleim und „Colla“ als Tischlerleim [21] – im nativen Zustand aber ist Kollagen im ausgewogenen Verhältnis mit verschiedenen Zellpopulationen in den meisten Organen für deren Form, Funktion und Bestand verantwortlich. Seine Grundlage sind intrazellulär synthetisierte Tripelhelices, die als stäbchenartige 300 nm lange Prokollagenmoleküle in den Extrazellularraum geschleust werden. Nach proteolytischer Abspaltung terminaler globulärer Domänen sind reaktive Moleküle entstanden, die sich spontan zu Mikrofibrillen formieren [30]. Durch laterale und longitudinale Assoziation entstehen Fibrillen und nachfolgend kollagene Fasern [38] mit der charakteristischen ultrastrukturellen Periodik von 67 nm [21]. Unter den mindestens 28 Kollagenen [26] (Tab. 27.1) herrscht im hyalinen Knorpel der Typ II mit intrafibrillärem Kollagen IX und kovalent an die Oberfläche der Typ-II-Fibrillen gebundenem Kollagen XI vor – Heterofibrillen sind somit das Strukturmerkmal des Knorpelkollagens. Kleine Variationen in seiner Zusammensetzung können in Krankheiten münden: Ein Mangel der $\alpha_1$-Kette des Kollagens IX [8] verursacht bei Mäusen eine mit steigendem Lebensalter zunehmende Gonarthrose [35], aber auch eine Arthrose der Temporomandibulargelenke [11]. Kollagen VI umgibt die Chondrozyten [10] und bindet sie an die extrazellulären Makromoleküle [20]. Oxytalan- und Elaunin-Fasern kommen in der Matrix vor; elastische Fasern der am Knorpel inserierenden fibrösen Gelenkkapsel erstrecken sich in die benachbarte Grundsubstanz [21].

Die homogene Knorpelstruktur (Abb. 27.1b,c) erklärt sich durch die Vernetzung der Kollagenfibrillen mit Proteoglykanen, woraus die safraninophile Matrix resultiert (Abb. 27.1d). Diese Proteoglykane bestehen aus den Glykosaminoglykanen Chondroitin- und Keratansulfat, gebunden an das „Core-Protein“, einen zentralen Proteinfaden. Unter Vermittlung des Link-Proteins sind sie an die langen Hyaluronatmoleküle gekettet und bilden Aggrecanmoleküle. Kleine Proteoglykane wie Decorin, Biglycan und Fibromodulin sind Mitglieder der Decorin-Familie, die die Oberfläche kollagener Fibrillen „dekorieren“ bzw. sich ihr anlagern [31] – eventuell modulieren sie die Fibrillenbildung. Weitere nichtkollagene Makromoleküle sind „knorpeloligomeres Matrixprotein“ („cartilage oligomeric matrix protein“, COMP [17]) sowie das von Zellen mittlerer und tiefer Knorpelzonen synthetisierte „cartilage intermediate layer protein“ (CILP), das carboxylnahe Sequenzen homolog mit der Nukleotidpyrophosphathydrolase (s. Kap. 38 Kalziumpyrophosphat-Arthropathie) enthält, und dessen Quantität mit steigendem Lebensalter zunimmt [18]. Das „superfizielle Zonenprotein“ (SZP) kann eventuell die Knorpeladhärenz von Zellen verhüten, trägt aber auch zur Lubrikation bei [9].



1 „Das schmalste Gelenk meiner Hand spottet aller Technik“ [36]

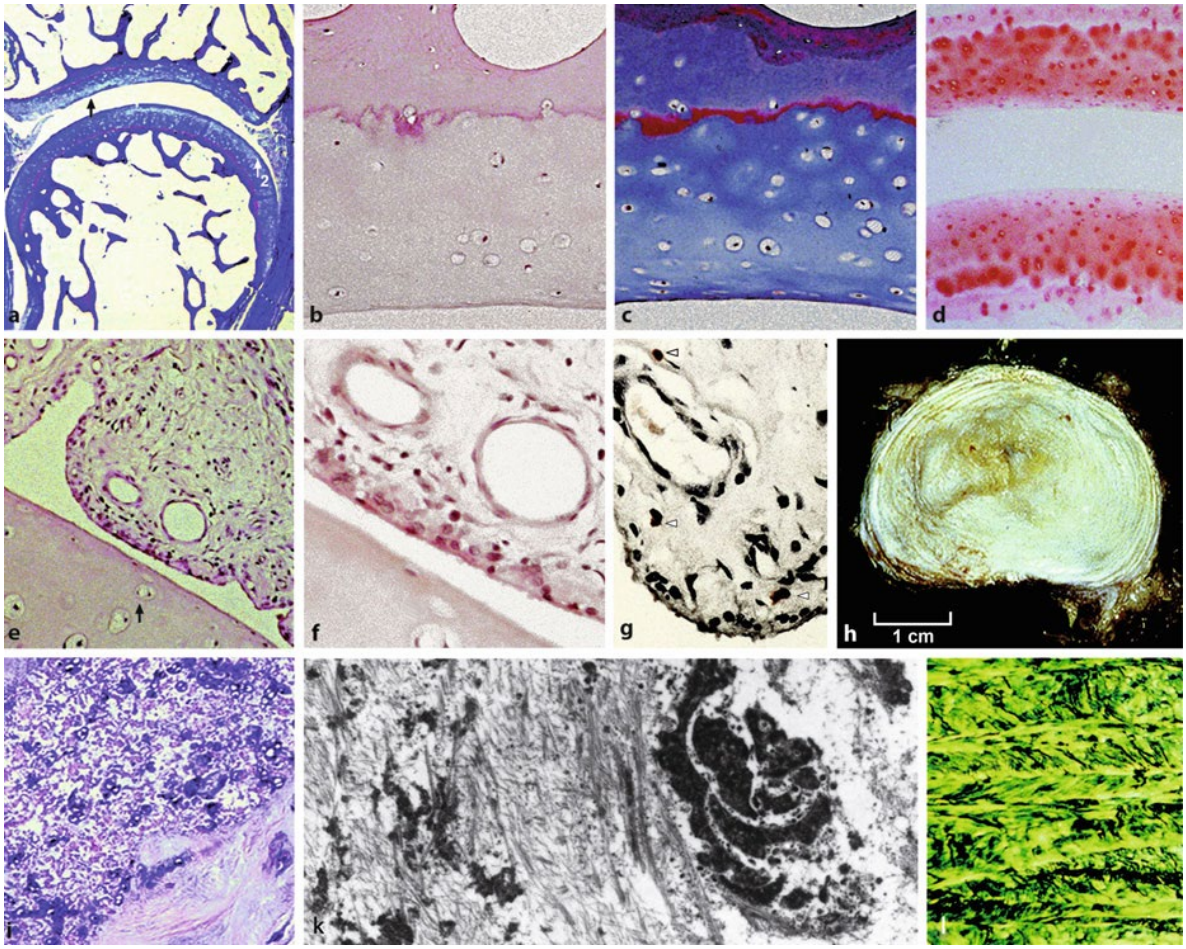



**Abb. 27.1a–l** Normales Bewegungssystem. **a–g** Kleinfingermittelgelenk, **h–l** lumbale Zwischenwirbelscheibe. **a,c** Azan, **b,e,f,l** HE, **d** Safranin O, **g** Naphthol-AS-D-chloracetat-Esterase, Hämalaun, **i** Orange-G-Eosin-Toluidinblau nach Dominici, **k** Transmissionselektronenmikroskopie. **a** Übersicht des Gelenks. 8:1. **b** Entspricht *Pfeil 1* in **a**: Hyaliner Knorpel, durch basophile Linie der Tidemark vom verkalkten Knorpel abgegrenzt, nachfolgend subchondraler Knochen. 60:1. **c** Aus **a** (*Pfeil 1*): Homogener hyaliner Knorpel durch azokarminrote Tidemark vom verkalkten Knorpel und subchondralen Knochen abgegrenzt. 60:1. **d** Safraninophilie der Knorpelmatrix. 50:1. **e** Entspricht *Pfeil 2* in **a**: Synoviale Zotte mit benachbartem Knorpel. 60:1. **f** Aus **e** (*Pfeil*): Vaskularisierte zellarme Synovialmembran mit deckenden Synoviozyten. 150:1. **g** Im Stratum synoviale einzelne Mastzellen (*Pfeilköpfe*). 150:1. **h** Zwischenwirbelscheibe mit hervorquellendem gelblichem Nucleus pulposus. **i** Granuläre Transformation des Nucleus pulposus in Rissnähe. 60:1. **k** Granuläre Transformation: Schmale kollagene Fibrillen und Residuen von Zellkernen. 7000:1. **l** Kollagenlamellen des Anulus fibrosus (polarisiertes Licht). 20:1

Die Knorpelelastizität beruht auf dem geordneten Verhältnis von Kollagenen und Aggrecanen: Druckbelastung komprimiert fibrilläre und nichtfibrilläre Interzellularsubstanz, Wasser entweicht über die Knorpeloberfläche und mit der Entlastung kehrt es zur Matrix zurück.

Unter Vermittlung der Tidemark, einer basophilen (s. Abb. 27.1b) bzw. azokarminroten (s. Abb. 27.1c) schmalen Linie, grenzt hyaliner an den mechanischen Puffer [32] aus verkalktem Knorpel mit meist nekrotischen Zellen; Lamellenknochen der subchondralen Deckplatte schließt sich an.

Seine Ernährung erfolgt über die Synovia, subchondrale Blutgefäße spielen keine Rolle, da auch frühe Stadien gelenknaher ischämischer Knochennekrosen von vitalem Knorpel bedeckt sind [21].

**Lubrikation.** Der Reibungskoeffizient artikulierender Knorpel liegt mit 0,02 unter dem des Eises mit 0,05 [37]. Somit müssen Lubrikanzien vorkommen, die das Gelenkgleiten fördern. Lubricin [13], das dem „superfiziellen Zonenprotein" des Knorpels entspricht [14], und der bei Knorpelkompression entweichende Wasserfilm, nicht aber Hyaluronat[2], kommen in Frage [34].

2 Es darf hier erwähnt werden, dass die „therapeutische" intraartikuläre Hyaluronsäureinjektion klinisch ineffektiv ist [2].

Zum Lubricin ist anzumerken, dass es eventuell auch einen negativen Einfluss entfachen kann, indem es bei Endoprothesen durch Erhöhung der Gleitfähigkeit zwischen Prothesenschaft und Knochen zur Prothesenlockerung beiträgt [25].

## Synovialmembran

Clusterin-positive [3] Synoviozyten, unterschieden in phagozytierende A- und synthetisierende B-Zellen, begrenzen als synoviale Intima [12] die Gelenkhöhle als ein- bis zweireihiger Zellsaum (Abb. 27.1e,f) mit nachfolgender diskontinuierlicher Basalmembran. Die A-Zellen entstammen hämatogenen mononukleären Phagozyten bzw. Monozyten. Ihre physiologische Aufgabe dürfte im lysosomalen Abbau extrazellulärer Bestandteile wie Zelldetritus, Mikroorganismen und Antigenen liegen [12]. B-Zellen, die an Anzahl überwiegen, stellen spezialisierte Fibroblasten dar, die Glykosaminoglykane unter Einschluss des Hyaluronats der Synovia synthetisieren, Letzteres mit Hilfe ihrer Diphosphoglukose-Dehydrogenase [12]. Bei chronischen Synovialitiden wie der rheumatoiden Arthritis wurden Übergänge von B-Zellen in einen myofibroblastenähnlichen Phänotyp beschrieben [15]. Beide Zellarten werden für die „Blut-Gelenk-Schranke", die einige Substanzen vom Übertritt aus der Synovialmembran in die Gelenkflüssigkeit ausschließt, verantwortlich gemacht – membranöse B-Zellen-Ausläufer werden dabei astrozytären Zellfortsätzen gleichgesetzt [12]. Tenascin vermittelt wohl die Bindung der Deckzellen an das vaskularisierte Stratum synoviale, das in Abhängigkeit von seiner Lokalisation in areoläre, adipöse und fibröse Formen unterteilt wird; der fibröse Typ sollte histologisch nicht mit einer „synovialen Fibrose" verwechselt werden. Locker gefügte Synovialmembranen enthalten, nicht immer mit Blutgefäßen vergesellschaftet, einzelne Mastzellen (Abb. 27.1g), Lymphozyten liegen „dann und wann" perivaskulär. Peripher folgt die Capsula fibrosa. Die Beziehung zwischen Innervation der Synovialmembran und ihrer Schmerzhaftigkeit bei Entzündungen ist noch nicht sicher abgeklärt [12].

## Synovia

Die visköse Synovia, ein Ultrafiltrat des Blutes mit einem Hyaluronatgehalt von 1,45–3,12 mg/ml, enthält weniger als 150 Leukozyten/mm$^3$, vornehmlich mononukleäre Rundzellen, die die „täglich anfallenden Abfallprodukte" beseitigen [5].

**Tab. 27.1** Familie der genetisch verschiedenen Kollagentypen (gekürzt, nach Mohr [21] sowie Kielty u. Grant [16])

| Typ | Lokalisation |
|---|---|
| I | Bindegewebe, Kornea, Dentin, Haut, Knochen, Ligamente, Sehnen |
| II | Glaskörper, hyaliner Knorpel, Nucleus pulposus |
| III | Aorta, Bindegewebe, Darm, Haut, Sehnen, Uterus |
| IV | Basalmembranen |
| V | Bindegewebe, Kornea, Haut, Knochen, Ligamente, Plazenta, Sehnen |
| VI | Blutgefäße, Haut, Knorpel, Uterus, Zwischenwirbelscheiben |
| VII | Amnionmembran, Haut, Schleimhäute („Verankerungsfibrillen") |
| VIII | Descemet-Membran, Endothel |
| IX | Glaskörper, Knorpel |
| X | Verkalkter Knorpel |
| XI | Glaskörper, Knorpel, Zwischenwirbelscheiben |
| ↓ | |
| XXVIII | Neuralrohr, Retina |

## Gelenkzwischenscheiben

Disken, die als Scheiben in Kiefer-, Sternoklavikular- und distalem Radioulnargelenk die Gelenkfläche bedecken, und halbmondförmige Menisken im Kniegelenk gleichen Inkongruenzen der Gelenkflächen aus. Ihr zellarmer Faserknorpel mit „Fibrochondrozyten" („Meniskozyten") besteht aus Kollagen-I-Fibrillen und wenigen Proteoglykanen. Elastischen Fasern wird eine Bedeutung für die „Entspannung" nach Belastung beigemessen.

## Pfannenlippen

Lippen der Gelenkpfannen als Labrum glenoidale am Schultergelenk und L. acetabulare (vgl. Abb. 38.6a) am Hüftgelenk gleichen histologisch den Menisken.

## Zwischenwirbelscheiben

Die 23 Disci intervertebrales, aus den Zytokeratin und Vimentin exprimierenden Zellen der Chorda dorsalis hervorgegangen, machen etwa 7 % der Körperhöhe aus. Chordareste bleiben als Nucleus pulposus erhalten; beim Erwachsenen ist im Gegensatz zum Feten die Grenze zwischen Gallertkern und Anulus fibrosus unscharf, da vermehrt Chordazellen zu matrixsynthetisierenden Knorpelzellen wurden. Einrisse erscheinen im Zwischenwirbelscheibenkern, begleitet von einer braunen Verfärbung, schon in mittleren Lebensjahren (Abb. 27.1h).

*Histologisch* besteht der *Nucleus pulposus* aus fissuriertem Gewebe mit Chondrozyten und Brutkapseln dieser Zellen, die umgebende Matrix zeigt eine granuläre Struktur (Abb. 27.1i), deren ultrastrukturelles Äquivalent (Abb. 27.1k) schmale Kollagenfibrillen mit dazwischen gelegenen Zellfragmenten sind [24]. Die mit steigendem Lebensalter zunehmende braune Verfärbung wird auf eine nichtenzymatische Glykosylierung bzw. Maillard-Bräunungsreaktion [28] der Zellfragmente [24] zurückgeführt. Der Anulus fibrosus besteht aus 10–12 Lamellen konzentrisch angeordneter kollagener Faserringe (Abb. 27.1 l) mit wenigen Fibrozyten.

Zentrale Nucleus-pulposus-Bereiche enthalten Kollagen II und Proteoglykane – das Kollagen II weicht mit der Entfernung vom Gallertkern Kollagen I mit nur geringem Proteoglykangehalt.

Über eine Schlussplatte hyalinen Knorpels grenzt zentral der Anulus fibrosus an die Wirbelkörperknochen an; peripher strahlen seine kollagenen Fasern in die Randleisten der Wirbelkörper ein.

Nach dem 4. Lebensjahr sind die Zwischenwirbelscheiben gefäßlos; ihre Ernährung erfolgt durch Diffusion von den Wirbelkörpern über die knorpelige Schlussplatte und das peridiskale Gewebe.

## Bursen

Orte erhöhter Druckbelastungen sind durch Bursen geschützt; ihre „hauchdünne“ Wandung und Innenauskleidung gleicht der artikulären Synovialmembran [21]. Der Synoviozytenlage der Verschiebespalten folgt lockeres Binde- und Fettgewebe, das Lumen enthält Spuren von Synovia. 78 Bursen kommen auf jeder Körperseite vor, akzessorische Bursen entwickeln sich in druckbelasteten Bereichen.

## Sehnen und Sehnengleitgewebe

**Sehnen.** Sie übertragen die Muskelkraft zum Knochen; ohne Periost strahlen sie in den kortikalen Knochen ein. Der Aufbau dieser Insertionszone bzw. „Enthesis“ gleicht dem Übergang des hyalinen Knorpels zum Knochen (vgl. Abb. 27.1b,c): Der Sehne folgt Faserknorpel, der über eine Tidemark in verkalkten Faserknorpel und Knochen übergeht.

Das zellarme Gewebe mit elongierten Fibrozyten besteht vornehmlich aus den oft parallel zueinander verlaufenden Fasern des Kollagens I und geringen Quantitäten der Typen III, IV und VI sowie wenigen kleinen Proteoglykanen wie Decorin, Biglykan, Fibromodulin, Lumican und Versican, aber auch dem knorpeloligomeren Matrixprotein. Größere Aggrecanquantitäten kommen in chondroiden Kompressionszonen bei Richtungsänderung vor, Zugsehnen bzw. ihre vorherrschenden Spannungszonen enthalten davon nur Spuren. Parallel zu den Sehnenfasern verlaufen schmale elastische Fasern. Ernährende Blutgefäße erreichen sie über das Mesotendineum [21].

**Sehnenscheiden.** Sie umhüllen die Sehnen mit Richtungsänderung, erfolgt keine Veränderung des Sehnenverlaufs, so fehlen sie.

Mikroskopisch bestehen sie aus einem der Sehne anliegenden viszeralen und dem parietalen Blatt des Stratum synoviale, ihr Aufbau gleicht dem der Synovialmembran der Gelenke. Der Gleitraum enthält wenig Synovia.

## Aponeurosen

Sie stellen als Aponeurosis palmaris, A. plantaris und A. thoracolumbalis „platte Sehnen“ dar.

## Faszien

Als Muskelbinden bilden sie die fibrösen Oberflächen der Muskelorgane, die sich in die Umhüllungen der Sehnen fortsetzen.

## Literatur


1. Adams CS, Horton WE (1998) Chondrocyte apoptosis increases with age in the articular cartilage of adult animals. Anat Rec 250:418–425
2. Arrich J, Piribauer F, Mad P et al (2005) Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. Can Med Assoc J 172:1039–1043
3. Boland JM, Folpe AL, Hornick JL et al (2009) Clusterin is expressed in normal synoviocytes and in tenosynovial giant cell tumors of localized and diffuse types. Diagnostic and histogenetic implications. Am J Surg Pathol 33:1225–1229
4. Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ (2005) Articular cartilage and osteoarthritis. Instr Course Lect 54:465–480
5. Coggeshall HC, Warren CF, Bauer W (1940) The cytology of normal human synovial fluid. Anat Rec 77:129–144
6. Conde J, Gomez R, Bianco G et al (2011) Expanding the adipokine network in cartilage: identification and regulation of novel factors in human and murine chondrocytes. Ann Rheum Dis 70:551–559
7. Endres-Klein R (1949) Da „Der Remmele“ keinen Raum für Dankeschöns enthält, sei hier der bewährten Mitarbeiterin gedankt, die viel dazu beitrug, dass das Typoskript renoviert wurde (W.M.).
8. Fässler R, Schnegelsberg PNJ, Dausman J et al (1994) Mice lacking α 1(IX) collagen develop noninflammatory degenerative joint desease. Proc Natl Acad Sci USA 91:5070–5074
9. Flannery CR, Hughes CE, Schumacher BL et al (1999) Articular cartilage superficial zone protein (SZP) is homologous to megakaryocyte stimulating factor precursor and is a multifunctional proteoglycan with potential growth-promoting, cytoprotective, and lubricating properties in cartilage metabolism. Biochem Biophys Res Commun 254:535–541
10. Garnero P, Rousseau J-C, Delmas (2000) Molecular basis and clinical use of biochemical markers of bone, cartilage, and synovium in joint diseases. Arthritis Rheum 43:953–968
11. Hu K, Xu L, Cao L et al (2006) Pathogenesis of osteoarthritis-like changes in the joints of mice deficient in type IX collagen. Arthritis Rheum 54:2891–2900
12. Iwanaga T, Shikichi M, Kitamura H et al (2000) Morphology and functional roles of synoviocytes in the joint. Arch Histol Cytol 63:17–31
13. Jay GD, Britt DE, Cha C-J (2000) Lubricin is a product of megakaryocyte stimulating factor gene expression by human synovial fibroblasts. J Rheumatol 27:594–600
14. Jones ARC, Gleghorn JP, Hughes CE et al (2007) Binding and localization of recombinant lubricin to articular cartilage surfaces. J Orthop Res 25:283–292
15. Kasperkovitz PV, Timmer TC, Smeets TJ et al (2005) Fibroblast-like synoviocytes derived from patients with rheumatoid arthritis show the imprint of synovial tissue heterogeneity: evidence of a link between an increased myofibroblast-like phenotype and high-inflammation synovitis. Arthritis Rheum 52:430–441
16. Kielty CM, Grant ME (2002) The collagen family: Structure, assembly, and organization in the extracellular matrix. In: Royce PM, Steinmann B (Hrsg) Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic, and medical aspects, 2. Aufl. Wiley-Liss Inc, New York, S 159–221
17. Lohmander LS, Saxne T, Heinegård D (1994) Release of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) into joint fluid after knee injury and in osteoarthrosis. Ann Rheum Dis 53:8–13
18. Lorenzo P, Bayliss MT, Heinegård D (1998) A novel cartilage protein (CILP) present in the mid-zone of human articular cartilage increases with age. J Biol Chem 273:23463–23468
19. Löwenheim H, Reichl J, Winter H et al (2005) In vitro expansion of human nasoseptal chondrocytes reveals distinct expression profiles of G1 cell cycle inhibitors for replicative, quiescent, and senescent culture stages. Tissue Eng 11:64–75
20. Marcelino J, McDevitt CA (1995) Attachment of articular cartilage chondrocytes to the tissue form of typ VI collagen. Biochim Biophys Acta 1249:180–188
21. Mohr W (2000) Gelenkpathologie. Historische Grundlagen, Ursachen und Entwicklungen von Gelenkleiden und ihre Pathomorphologie. Springer, Berlin
22. Mohr W (2002) Kalkosphäriten als Grundstrukturen pathologischer und physiologischer Verkalkungen. Eine vergleichende Übersicht zu Beziehungen zwischen Arterienverkalkungen und Knochen. Osteologie 11:133–153
23. Mohr W (2003) Neutrophile Granulozyten bei der rheumatischen Gewebszerstörung. VIII. Überlegungen zur entzündlichen Knorpeldestruktion bei chronischen Arthritiden im Vergleich zu Leberschädigungen durch neutrophile Granulozyten. Z Rheumatol 62:539–546
24. Mohr W, Endres-Klein R (2003) Granuläre Transformation der Matrix des Nucleus pulposus menschlicher Zwischenwirbelscheiben. Osteologie 12:163–173
25. Morawietz L, Gehrke T, Frommelt L et al (2003) Differential gene expression in the periprosthetic membrane: lubricin as a new possible pathogenetic factor in prosthesis loosening. Virchows Arch 443:57–66
26. Müller-Esterl W (2010) Biochemie. Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler, 2. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, S 106–107
27. Nadolny Sten (1987) Die Entdeckung der Langsamkeit. Piper, München Zürich

28. Nerlich AG, Schleicher ED, Boos N (1997) 1997 Volvo Award winner in basic science studies. Immunohistologic markers for age-related changes of human lumbar intervertebral discs. Spine 22:2781–2795
29. Otero M, Goldring MB (2007) Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Chondrocytes. Arthritis Res Ther 9:220–232
30. Ottani V, Martini D, Franchi M et al (2002) Hierarchical structures in fibrillar collagens. Micron 33:587–596
31. Roughley PJ, Melching LI, Recklies AD (1994) Changes in the expression of decorin and biglycan in human articular cartilage with age and regulation by TGF-β. Matrix Biol 14:51–59
32. Schroeppel JP, Crist JD, Anderson HC et al (2011) Molecular regulation of articular chondrocyte function and its significance in osteoarthritis. Histol Histopathol 26:377–394
33. Scotchford CA, Vickers M, Ali SY (1995) The isolation and characterization of magnesium whitlockite crystals from human articular cartilage. Osteoarthritis Cartilage 3:79–94
34. Simkin PA (2000) Friction and lubrication in synovial joints. J Rheumatol 27:567–568
35. Stolz M, Gottardi R, Raiteri R et al (2009) Early detection of aging cartilage and osteoarthritis in mice and patient samples using atomic force microscopy. Nat Nanotechnol 4:186–192
36. Whitman, Walt (geb. 31.05.1819, gest. 26.03.1892): Sein poetisches Lebenswerk sind die „Grashalme“, erstmals 1855 erschienen. Die Übersetzung des Zitates entstammt „Walt Whitmans Werk“ (Rowohlt, Hamburg, 1956, S 130)
37. Wright V (1986) The rheology of joints. Br J Rheumatol 25:243–252
38. Yang L, van der Werf KO, Koopman BFJM et al (2007) Micromechanical bending of single collagen fibrils using atomic force microscopy. J Biomed Mater Res 82A:160–168

Kapitel 28

# Aufarbeitung der Gewebe für histologische Untersuchungen

28

*V. Krenn, W. Mohr*

**Inhalt**

Artikulierende Gelenkflächen mit Knochen ..... 890

Synoviales Gewebe ..... 890

Menisken ..... 890

Synovia ..... 890

Literatur ..... 890

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_28, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Artikulierende Gelenkflächen mit Knochen

Kleine Knochen peripherer Gelenke sowie abgetragene größere Gelenkflächen bei Gelenkersatzoperationen am Kniegelenk sind nach ein- bis zweitägiger Säureentkalkung schneidbar; das nachfolgende Lamellieren erlaubt eine Übersicht von Knorpel und subchondralem Knochen. Hüftköpfe sollten vor der Dekalzifikation zu Scheiben gesägt werden, solche mit den wesentlichen pathologischen Substraten sind ebenfalls 1–2 Tage zu entkalken. In speziellen Fällen wird die Entkalkung mit EDTA (Ethylendinitrilotetraessigsäure, Dinatriumsalz-Dihydrat [Titriplex III®]) empfohlen. Unentkalkte abgeschälte knochenfreie Knorpelscheibchen erlauben nach Lamellieren und Einbetten weiterführende Untersuchungen, etwa den Kristallnachweis. Eine semiquantitative Darstellung des Proteoglykangehaltes gestattet die Safranin-O-Färbung [5].

## Synoviales Gewebe

Gewebsproben, die bei diagnostischen oder therapeutischen Arthroskopien gewonnen werden, sind beurteilbar, wenn ausreichend „Gewebsflocken" eingebettet werden. Von operativen Fragmenten kleiner Gelenke sollten zottige Anteile untersucht werden. Aus Synovialektomiepräparaten großer Gelenke sind Proben verschiedener Regionen, wie flache, evtl. fibrinbedeckte und villöse Areale, aufzuarbeiten.

Zu bedenken ist, dass die Reaktion des synovialen Gewebes eine ausgeprägte Heterogenität aufweist. Dies gilt insbesondere für Entzündungen, die sich in verschiedenen Regionen der Synovialmembran unterschiedlich ausprägen. Eine Unter- oder Überschätzung der Entzündungsaktivität ist deshalb möglich. Aus diesem Grund wird die Forderung verständlich, auch bei Biopsien Gewebe verschiedener Orte der Gelenkinnenhaut zu entnehmen [6]. Die Naphthol-AS-D-chloracetat-Esterase-Reaktion zur Darstellung neutrophiler Granulozyten stellt eine brauchbare Methode zur Beurteilung der Entzündungsfloridität dar. Da Kalksalze, wie Kalziumpyrophosphat-Dihydrat, in saurem Hämatoxylin und Eosin gelöst werden, empfiehlt sich zusätzlich die Alizarinrot-S-Färbung [8] (vgl. Abb. 38.11f). Die Röntgenmikroanalyse in Kombination mit der Rasterelektronenmikroskopie ist hilfreich zur Identifikation metallischer Fremdmaterialien.

Für die „Routinediagnostik" wächst die Bedeutung der Immunhistologie, da gezeigt werden konnte, dass immunhistochemische Marker der Proliferation (Ki 67) sowie Oberflächenmarker von Makrophagen (CD68) hochsignifikant mit den Werten des in HE-Schnittpräparaten ermittelten Synovialitis-Score (s. Kap. 34, Histologische Graduierung chronischer Synovialitiden) übereinstimmen [4]. Es darf somit vermutet werden, dass es der Pathohistologie zusammen mit Methoden der Molekularbiologie in Zukunft gelingen kann [7], die „noch undifferenzierten Arthritiden" in unterschiedliche recht gut definierte Krankheitseinheiten zu unterteilen, Patienten mit zu erwartenden schweren arthritischen Verläufen zu identifizieren und das Ansprechen der Krankheiten auf die Therapie mit „Biologika" vorauszusagen [2, 3].

Unter Biologika werden Arzneistoffe verstanden, die mittels bio- oder gentechnischer Verfahren hergestellt werden. Dem Wirkungsprinzip nach entsprechen sie physiologischen „Botenstoffen". Das Wirkungsspektrum ist somit vielfältig: Es reicht von zellreduzierender, rezeptorblockierender, mediatoreninhibierender bis zur stimulierenden Wirkung auf Zellteilung und Zelldifferenzierung.

Wesentlich bleibt für die histologische Befundung artikulärer Gewebe weiterhin die Korrelation der morphologischen Beobachtungen mit klinischen, serologischen und radiologischen Parametern [1].

## Menisken

Da Meniskektomien heute oft arthroskopisch durchgeführt werden, gelangen kleine Gewebsfragmente zur Untersuchung; sie sollten komplett eingebettet werden. Von den seltenen makrochirurgischen Meniskektomiepräparaten sind Querschnitte mit Innen- und Risszone zu untersuchen.

## Synovia

HE-gefärbte Ausstriche erlauben Aussagen über Zellularität und Zelltypen des Ergusses. Es empfiehlt sich zusätzlich vom Sediment ein dicker Tropfen, der nach Trocknen, ungefärbt mit nichtwässrigen Einschlussmitteln wie Eukitt® eingedeckt, polarisationsoptisch den Kristallnachweis erlaubt.

## Literatur

1. Baeten D, Kruithof E, De Rycke L et al (2004) Diagnostic classification of spondylarthropathy and rheumatoid arthritis by synovial histopathology. A prospective study in 154 consecutive patients. Arthritis Rheum 50:2931–2941

2. Gerlag DM, Tak PP (2009) How to perform and analyse synovial biopsies. Best Pract Res Clin Rheumatol 23:221–232
3. Häupl T, Krenn V, Stuhlmüller B et al (2004) Perspectives and limitations of gene expression profiling in rheumatology: new molecular strategies. Arthritis Res Ther 6:140–146
4. Pessler F, Ogdie A, Diaz-Torne C et al (2008) Subintimal Ki-67 as a synovial tissue biomarker for inflammatory arthropathies. Ann Rheum Dis.; 67:162–167
5. Rosenberg L (1971) Chemical basis for the histological use of safranin-0 in the study of articular cartilage. J Bone Joint Surg [Am] 53:69–82
6. van de Sande MGH, Gerlag DM, Lodde BM et al (2011) Evaluating antirheumatic treatment using synovial biopsy: a recommendation for standardisation to be used in clinical trials. Ann Rheum Dis 70:423–427
7. Vordenbäumen S, Joosten LAB, Friemann J (2009) Utility of synovial biopsy. Arthritis Res Ther 11:256–261
8. Yamakawa K, Iwasaki H, Masuda I et al (2003) The utility of alizarin red S staining in calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. J Rheumatol 30:1032–1035

Kapitel 29

# Krankheiten des Bewegungssystems 29

*V. Krenn, W. Mohr*

**Inhalt**

Häufigkeit der Krankheiten ..... 894

Einteilung der Krankheiten ..... 894

Erklärung einiger klinischer Bezeichnungen ..... 895

Literatur ..... 895

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_29, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

29

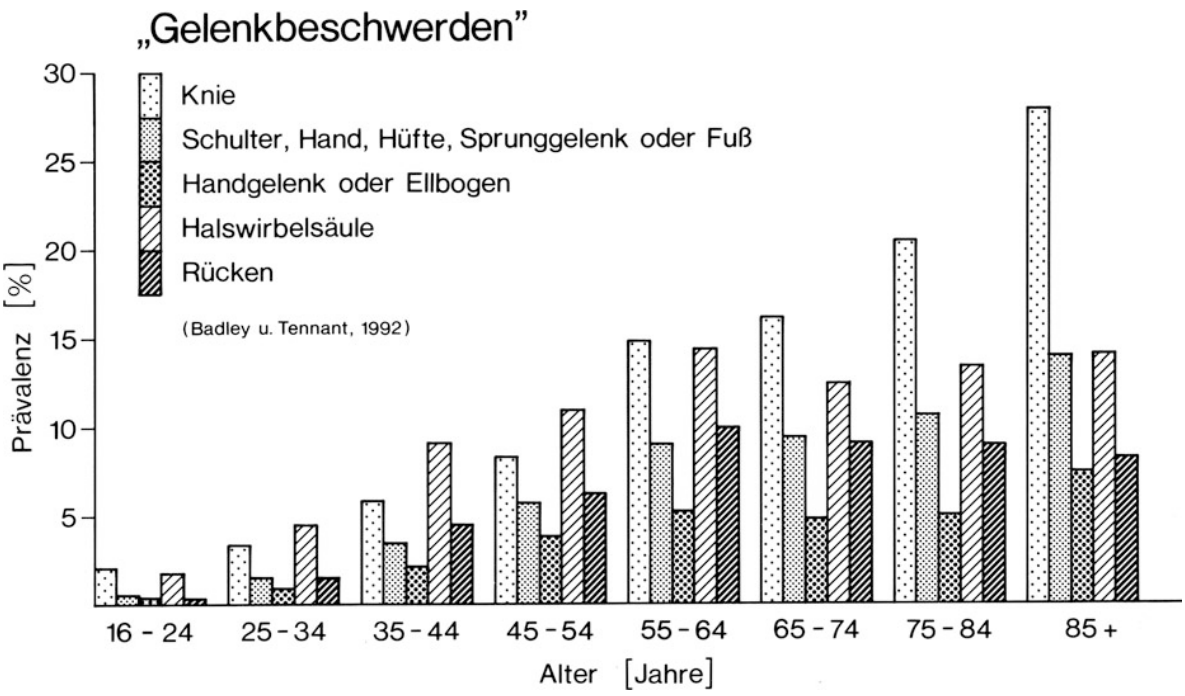



**Abb. 29.1** Prävalenz von „Gelenkbeschwerden" unter Berücksichtigung der verschiedenen Gelenke und des Lebensalters (nach [1])

## Häufigkeit der Krankheiten

Bezogen auf Krankenhausentlassungen vollstationärer 17.317.671 Patientinnen und Patienten folgen im Jahre 2008 hinter Krankheiten des Kreislaufsystems (2.675.770 Pat.), den Neubildungen (1.861.651 Pat.), Krankheiten des Verdauungssystems (1.777.641 Pat.) und Vergiftungen (1.755.071 Pat.) an 5. Stelle (1.589.775 Pat.) Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes. Bei 443.054 Patienten lagen als Krankheiten „Polyarthritis" und Arthrose vor [8].

Mitteilungen zur Prävalenz von „Gelenkbeschwerden" sind in Abb. 29.1 zusammengefügt – es ist zu entnehmen, dass ihnen meist nichtentzündliche Leiden zugrunde liegen, die mit höherem Lebensalter häufiger werden. Betroffen sind zunehmend die Kniegelenke, „Rückenbeschwerden" kommen bevorzugt im mittleren Lebensalter vor. Etwas detailliertere Angaben aus den USA sprechen dafür, dass 59 Mio. Amerikaner an Rückenschmerzen und 30,1 Mio. an Nackenschmerzen leiden [4].

Die sozioökonomische Bedeutung der Krankheiten des Bewegungssystems wird dadurch veranschaulicht, dass die Jahre 2000 bis 2010 von der WHO als „joint and bone decade" deklariert wurden. Gemäß den Angaben des Rheumaforschungs-Dienstes erfolgen in Deutschland 40 Mio. Arztkonsultationen und 50 Mio. Arbeitsausfalltage pro Jahr durch Beschwerden an den Bewegungsorganen. Die direkten und indirekten Kosten allein der Arthrose belaufen sich in Deutschland auf etwa 8 Milliarden Euro [3].

## Einteilung der Krankheiten

Enge anatomische und funktionelle Beziehungen der verschiedenen „Organe" des „dynamischen" Bewegungsapparats erklären, dass Erkrankungen eines „Organs" oft die Beteiligung anderer Strukturen folgt – nicht immer ist dann zu entscheiden, wo die initiale Krankheitsmanifestation lag. Trotz dieser Ungewissheit soll nach dem einleitenden Kapitel über Entwicklungsstörungen und einer kurzen Zusammenfassung von Gelenktraumen eine Einteilung der Krankheiten in Synovialis-, Chondro-, Tendo- und Osteoarthropathien vorgenommen werden, wobei die Zuordnung nach dem in der pathogenetischen Kette initial oder vorherrschend betroffenen „Organ" erfolgt. Dementsprechend werden unter Synovialisarthropathien Krankheiten dargestellt, deren Startort oder dominierende Manifestation in der artikulären Synovialmembran liegt; nur kurz erwähnt sind Bursopathien. Unter Chondroarthropathien werden Leiden zusammengefasst, bei denen Knorpelschädigungen vorherrschen. Als Tendoarthropathien werden Krankheiten der Sehnen und ihrer knöchernen Insertion (Enthesen) sowie vergleichbarer Gewebe, wie Bänder und Faszien, erörtert. Bei den Osteoarthropa-

thien wird nur auf juxtaartikuläre Knochenveränderungen als Ursache von Arthropathien eingegangen.

Der „Degenerationsbegriff", der aus dem „medizinischen Denken" nicht zu beseitigen ist [6], wird zwar nicht konsequent, aber dennoch weitgehend vermieden, auch wenn Majno u. Joris [5] ihn für die Pathogenese der Arthrose beibehalten möchten. Ihn durch die Bezeichnung „Texturstörung", wie auch von der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie empfohlen [2], zu ersetzen, scheint plausibel.

## Erklärung einiger klinischer Bezeichnungen

Klinische Bezeichnungen für wesentliche Krankheitserscheinungen enthält die nachfolgende Übersicht:

- *Monoartikulär:* Befall eines Gelenkes
- *Oligoartikulär:* Befall von 2–5 Gelenken
- *Polyartikulär:* Befall von mehr als 5 Gelenken
- *Arthralgie:* Subjektive Gelenkbeschwerden
- *Arthritis:* Objektiv nachgewiesene Gelenkschwellung mit oder ohne Bewegungseinschränkung, Rötung und Überwärmung
- *Arthopathie:* Akute und chronische subjektive und/oder objektive Gelenkanomalien
- *Hypermobilität:* Exzessive Beweglichkeit im normalen Bewegungsablauf, meist Hyperextension [9]
- *Laxität:* Exzessive Beweglichkeit mit abnormem Bewegungsablauf (Gelenklockerung, z. B. Subluxation [9])
- *Luxation:* Vollständige Diskontinuität der gelenkbildenden Knochenenden [7]
- Besonderheiten der Wirbelsäule enthält Tab. 38.5

## Literatur

1. Badley EM, Tennant A (1992) Changing profile of joint disorders with age: findings from a postal survey of the population of Calderdale, West Yorkshire, United Kingdom. Ann Rheum Dis 51:366–371
2. Hempfling H, Krenn V (2011) Bradytrophe Gewebe. Histopathologische Diagnostik und Stellenwert bei unfallchirurgisch-orthopädischen Gutachten. Pathologe 32:228–238
3. Henke K-D, Martin K, Behrens C (1997) Direkte und indirekte Kosten der Krankheiten in der Bundesrepublik Deutschland 1980 und 1990. Z Gesundheitswiss 5:123–145
4. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG et al (2008) Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis Rheum 58:26–35
5. Majno GJI (1995) Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. Am J Pathol 146:3–15
6. Mohr W (2000) Gelenkpathologie. Historische Grundlagen, Ursachen und Entwicklungen von Gelenkleiden und ihre Pathomorphologie. Springer, Berlin
7. Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch. de Gruyter, Berlin New York 1998
8. Statistisches Bundesamt (2010) Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland. Bundesamt, Wiesbaden, S 245
9. Tofts LJ, Elliott EJ, Munns C et al (2009) The differential diagnosis of children with joint hypermobility: a review of the literature. Pediatr Rheumatol 7:1–10

Kapitel 30

# Entwicklungsstörungen

# 30

*V. Krenn, W. Mohr*

## Inhalt

Formvarianten ..... 898
Allgemeine Häufigkeit ..... 898
Gelenkfehlbildungen ..... 898
Hüftgelenkdysplasie ..... 898
Protrusio acetabuli ..... 898
Scheibenmeniskus ..... 898
Plica-Krankheit des Kniegelenks ..... 898
Hereditäre Bindegewebskrankheiten ..... 898
Marfan-Syndrom (MFS) ..... 898
Ehlers-Danlos-Syndrome (EDS) ..... 899
Osteogenesis imperfecta (OI) ..... 899
Lysosomale Enzymopathien ..... 899
„Waisen"-Krankheiten ..... 900
Literatur ..... 900

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_30, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

30

## Formvarianten

### Allgemeine Häufigkeit

Unter 5530 Lebendgeborenen kamen 173 Kinder mit Entwicklungsstörungen des muskuloskelettalen Systems vor; vornehmlich wurden Klumpfüße, Poly- und Syndaktilien sowie Flexionsdeformitäten der Finger diagnostiziert [14].

### Gelenkfehlbildungen

Sie treten als Gelenkhypoplasien bis -aplasien an peripheren Gelenken auf, Synostosen finden sich häufig zwischen Mittel- und Endglied der 5. Zehe [17].

### Hüftgelenkdysplasie

Häufigstes angeborenes Skelettleiden ist die Luxation bzw. Subluxation des Hüftgelenks – nach englischen und schwedischen Beobachtungen wird bei Kindern eine Prävalenz von 0,1 % vermutet [17].

Zur Ursache der Luxationsbereitschaft fehlen einheitliche Ansichten. Formabweichungen, gestörte Ossifikation der Hüftpfanne und Formveränderungen des proximalen Femurendes oder auch verminderte Gelenkentwicklung mit Bildung einer flachen, den Hüftkopf nicht umfassenden Pfanne werden diskutiert. Bemerkenswert ist, dass 20 % der Hüftgelenkendoprothesenimplantationen bei unter 60-Jährigen eine im Kindesalter nicht therapierte Dysplasie zugrunde lag [17].

### Protrusio acetabuli

Ihr liegt eine Verschiebung des Hüftkopfes beckeneinwärts zugrunde, womit sich die mediale Wand des Azetabulums in das Becken wölbt. Als *primäre Form* kann sie familiär auftreten und wird als Störung der Ausreifung der ypsilonförmigen Azetabulumswachstumsfuge gedeutet. *Sekundäre Krankheiten* erfahren ihre Ursache im Morbus Paget, der Osteoporose, Traumen und Gelenkentzündungen [17], aber auch im Marfan-Syndrom.

### Scheibenmeniskus

Etwa 1,2–5,2 % der Meniskektomien werden wegen dieser meist einseitigen Entwicklungsanomalie durchgeführt. Die Pathogenese ist ungeklärt, eventuell führt eine abnorme Belastung eines hypermobilen Meniskus zu dieser Fehlentwicklung [17].

Scheibenmenisken sind Mikrotraumen gegenüber anfällig, als Folge treten bevorzugt Horizontaleinrisse auf [17].

### Plica-Krankheit des Kniegelenks

Plicae sind Reste der embryonalen Synovialmembran, die in etwa 20 % der Gelenke persistiert. „Es wird gesagt“, dass Kniegelenktraumen mit Fibrosierung und Verdickung der Plicae Knorpelschäden hervorrufen können und damit Ursache für Bewegungseinschränkungen und „arthritische“ Symptome (Shelf-Syndrom; „shelf = Felsvorsprung) seien [17]. Laut Pässler besitzen Plicae „keinen Krankheitswert (Der Spiegel 33/2011, S: 116)“.

*Makroskopisch* stellen sie derbe Falten dar, die *histologisch* aus einem fibrösen Zentrum, bedeckt von teils schmaler, teils breiter Synovialmembran, bestehen [17].

## Hereditäre Bindegewebskrankheiten

Genetische Defekte, die zu einer unphysiologischen Zusammensetzung der extrazellulären Matrix führen, äußern sich in verschiedenen Syndromen mit Krankheitsmanifestationen am Bewegungsapparat. Ein häufiges Krankheitszeichen ist die gesteigerte Gelenkbeweglichkeit, die als „Gelenkhypermobilitätssyndrom“ beschrieben wird [25]. Dieses Syndrom wird zwar bei 8–39 % der Schulkinder mit altersassoziierter abnehmender Tendenz beobachtet, kann aber dennoch Ausdruck einer hereditären Bindegewebskrankheit oder eines Skelettdysplasiesyndroms wie Pseudoachondroplasie und kongenitale spondyloepiphysäre Dysplasie sein und tritt auch beim Fragilen-X-Syndrom auf [25].

### Marfan-Syndrom (MFS)

Nach den revidierten Ghent-Kriterien [11] ist die Diagnose MFS, die klassische Fibrillinopathie oder „mikrofibrilläre Krankheit“ [18] zu stellen, wenn Aortenbogenektasie bzw. Aortenaneurysma und Linsenluxation vorliegen. Sie wird unterstützt durch den Nachweis einer Mutation im Fibrillin-1-Gen. Die in der Original-Ghent-Klassifikation aufgeführte Gelenkhypermobilität als minores Krankheitskriterium [25] erscheint in der überarbeiteten Diagnoseliste nicht mehr. Erwähnt werden muss als weiteres Krankheitszeichen die Folge des

gesteigerten Röhrenknochenwachstums [4]: herausragende Körperlänge, bedingt durch die disproportional langen Beine [18], Arachnodaktylie und Trichterbrust als Folge des überschießenden Rippenwachstums.

Die Mutation im Fibrillin-1-Gen (FBN1) des Chromosoms 15, von dem angenommen wurde, dass es für die Regulation des Längenwachstums verantwortlich sei [16], führt zu einem defekten Fibrillin [7], einem Glykoprotein der Mikrofibrillen des Bindegewebes [8], das frühzeitig in der Ontogenese im Mesoderm auftritt [20] und sowohl für die Funktion der Mikrofibrillen [27] als auch für die Homöostase der elastischen Fasern von Bedeutung ist [19]. Gerade die Mikroanatomie der Fibrae zonulares der Linsenaufhängung aus Mikrofibrillen bzw. Fibrillin 1 [13] erklärt das Symptom der Linsenluxation.

Die bei etwa zwei Drittel der Patienten autosomaldominant vererbte pleiotrope Erkrankung mit einer Prävalenz von 1–3:1000 [3, 18] manifestiert sich an verschiedenen Organen, wobei für die zu erwartende Lebensdauer die Beteiligung der großen arteriellen Blutgefäße von wesentlicher Bedeutung ist [8].

Krankheitssymptome der Bewegungsorgane, die mit steigendem Lebensalter häufiger werden, äußern sich in Rückenschmerzen, Arthralgien und Schädigungen der Ligamente; Störungen des Bewegungsablaufes erstrecken sich von kongenitalen Kontrakturen bis hin zu Gelenkhypermobilitäten [8]. Gelenklaxitäten betreffen besonders die Sprung- und Fußgelenke [18]. Die Protrusio acetabuli als Zeichen eines systemischen Krankheitssymptoms [11] tritt häufiger auf, von einer Arthrose sind meist Hüft- und Kniegelenke betroffen. Die Ektasie der Dura mater durch erhöhten Druck der zerebrospinalen Flüssigkeit kann im lumbosakralen Bereich zum Wirbelknochenabbau mit erweitertem Spinalkanal führen [18].

*Histologisch* sind Knochen, Knorpel und Wachstumsfuge ohne erkennbare Besonderheiten, auch Faszien, Ligamente und Skelettmuskulatur sind feingeweblich normal gestaltet [18].

## Ehlers-Danlos-Syndrome (EDS)

Hyperelastizität der Haut, gesteigerte Vulnerabilität des fragilen Integuments mit Blutungen und siderotischen dystrophen Narben, insbesondere an druckbelasteten Regionen von Knie und Ellbogen, Mitralklappenvorfall und Aortenaneurysma sowie Gelenk- und Extremitätenschmerzen kennzeichnen klinisch die Krankheiten [1]. Die Häufigkeit wird mit 1:5000 angegeben [4].

Unterschieden werden 6 Typen [1], denen verschiedene Gendefekte zugrunde liegen [12]. Beim autosomaldominanten *klassischen EDS* mit defektem Kollagen V oder Mutante des Tenascins liegen Gelenkhypermobilitäten vor, beim autosomal vererbten *Hypermobilitätstyp* des EDS mit Veränderungen des Tenascin X [4] – das größte Molekül der fünf bis sechs verschiedenen Tenascine [26] – steht die gesteigerte Gelenkbeweglichkeit im Vordergrund, Gelenkdislokationen treten auf. Beim *vaskulären Typ* mit strukturellem Defekt des Kollagens III findet sich ebenfalls eine Hypermobilität der Gelenke; Sehnen- und Muskelrupturen können auftreten. Diesen drei häufigen Formen sind seltene an die Seite zu stellen [4]. Der *kyphoskoliotische Typ* mit Defekt der Lysyl-Hydroxylase geht mit einer generalisierten Gelenklaxität einher, Gelenkhypermobilität und rezidivierende Subluxationen kennzeichnen auch den *arthroachalasischen Typ*, die „kongenitale Schwachheit der Gelenke“ [22], mit Mutation im Kollagen-I-Gen. Beim *dermatosparaxischen Typ* mit wiederum Störungen im Kollagen I entwickelt sich die Gelenklaxität mit steigendem Lebensalter [22].

Patienten mit EDS leiden häufiger an persistierenden oder rezidivierenden Ergüssen in Knie-, Sprung-, Ellbogen- und Schultergelenken, deren Ausmaß abhängig ist von der Gelenkhypermobilität [22]. Frühzeitige Arthrosen erscheinen in den Gelenken der unteren Extremitäten und Schultern, wobei auch hier eine Beziehung zur gesteigerten Gelenkbeweglichkeit besteht [17]. Bursopathien über Knie- und Ellbogengelenken sind weitere Krankheitszeichen [22].

## Osteogenesis imperfecta (OI)

Für alle fünf verschiedenen Formen der OI liegt die Häufigkeit bei 1:10.000 [2]. Eine Hypermobilität der Gelenke der oberen (64 %) und der unteren Extremitäten (36 %), wie z. B. ein Genu recurvatum, begleitet die auf einer Störung des Kollagens I beruhende OI Typ I mit blauen Skleren; die Variante mit weißen Skleren zeigt gleichartige Symptome [25]. Eventuell ist bei der OI die Bereitschaft zu Sehnenrupturen erhöht – bilaterale Achillessehnenrupturen wurden beschrieben [17].

## Lysosomale Enzymopathien

Bei Störungen des Metabolismus – Synthese oder Degradation – entstehende körpereigene Stoffwechselprodukte oder Bausteine der Extrazellularsubstanz können intrazellulär gespeichert werden und damit Krankheitssymptome an Bindegewebe und Bewegungsapparat hinterlassen. Zielorgane sind Skelettsystem mit Metaphysenknorpel und Knochen, aber auch Gelenke, Ligamente, Sehnen und Faszien [10].

Beim *Morbus Gaucher*, dem Mangel an Glucosylceramid-β-Glucosidase, werden phagozytierte zelluläre Membranbestandteile nicht abgebaut. 20–100 µm große Gaucherzellen mit „papiergeknittertem“

Zytoplasma entstehen. Folgen am Bewegungssystem sind gelenknahe ischämische Knochennekrosen mit Detritussynovialitis. Eventuell erscheinen Gaucher-Zellen in der Synovialmembran [17].

Der Defekt der α-Galaktosidase (Zeramidtrihexosidase), der zum *Fabry-Syndrom* mit Angiokeratoma corporis diffusum führt, kann mit Schmerzen in Fingern und Zehen, vergleichbar einem „akuten Rheumatismus", einhergehen. Schaumzellen sind in den Gefäßwandungen der Synovialmembran vorhanden [17].

Gelenkveränderungen kommen bei den meisten Formen der *Mukopolysaccharidosen (MPS)* mit intrazytoplasmatischer Speicherung von Glykosaminoglykanen [10] vor. Die Folgen am Bewegungsapparat sind Gelenksteifigkeiten und -kontrakturen; das Karpaltunnelsyndrom kann sich zeigen [17].

Morphologisch verifizierte vakuolisierte Speicherzellen wurden beim *Hurler-Syndrom* (MPS I-H), dem α-L-Iduronidase-Mangel, im straffen Bindegewebe und Knorpel beschrieben. Flexionskontrakturen treten im späteren Krankheitsverlauf auf. Elektronenoptisch beobachtete Zellen mit flokkulenten Einschlüssen kommen beim *Hunter-Syndrom*, der MPS II, mit Iduronatsulfat-Sulfatase-Mangel vor. Bei der MPS IV, dem *Morquio-Syndrom*, mit Defekt der N-Acetyl-Galaktosamin-6-sulfat-Sulfatase (Typ A) oder β-Galaktosidase-Mangel (Typ B), sind Chondrozyten durch ein schaumiges Zytoplasma charakterisiert. Vergrößerte und vakuolisierte Knorpelzellen treten bei Ratten mit der MPS VI, dem *Maroteaux-Lamy-Syndrom* auf, dem ein Mangel der N-Acetyl-Galaktosamin-4-sulfat-Sulfatase zugrunde liegt. Gleichartige vakuolisierte Chondrozyten wurden bei Menschen mit dem *Sly-Syndrom*, der MPS VII, mit β-Glukuronidase-Mangel gesehen [17].

Den Defekt einer sauren Zeramidase, der zum *Farber-Syndrom* führt, begleiten schmerzhafte Gelenkschwellungen und periartikuläre Knoten. Schaumzellen wurden in Granulomen, die Ähnlichkeit mit Rheumagranulomen haben, in der Synovialmembran nachgewiesen, Schaumzellen kommen auch in den periartikulären Knoten vor [17].

Bei der *Mukolipoidose II*, der *Inklusionszellenkrankheit* mit Defekt der N-Acetyl-Glukosamin-Phosphattransferase, enthalten Fibroblasten Einschlüsse; Zytoplasmavakuolen und granuläre Speichersubstrate liegen in Knorpelzellen vor [17].

Beim Fehlen der α-Mannosidase, der *Mannosidose*, enthält die Synovialmembran Histiozyten mit teils vakuolisiertem, teils wasserklarem Zytoplasma [17].

## „Waisen"-Krankheiten

Die Übersetzung der angloamerikanischen Bezeichnung „Orphan diseases" [17] sei zur Kennzeichnung einer Gruppe sehr seltener hereditärer Bindegewebskrankheiten [15] mit artikulären Manifestationen erlaubt. Bei einigen zuzuordnenden Leiden wie Formen der *Cutis laxa* und der *Progerie* sind Gelenkhypermobilitäten ein Krankheitssymptom [6].

Den Krankheiten mit erhöhter Beweglichkeit der Gelenke stehen Leiden mit herabgesetzter Gelenkbeweglichkeit gegenüber. Dies trifft zu für die *Homozysteinurie* mit dem Cystathionin-β-Synthetase-Defekt [21], sowie die *Fibrodysplasia ossificans progressiva*, bei der in Ligamenten, Faszien, Aponeurosen, Sehnen und Gelenken heterotoper Knochen auftritt [9]. Gene, die für die Signalerkennung des knochenmorphogenetischen Proteins (BMP) eine Rolle spielen, sind eventuell mutiert [9].

Gelenksteifigkeiten und -kontrakturen sind auch Krankheitssymptome der *progressiven pseudorheumatoiden Dysplasie* [23]. Das autosomal-rezessive Leiden, dessen Prävalenz für England mit 1:1 Mio. angegeben wird, geht mit Gelenkschwellungen und -schmerzen einher, Symptomen, die an eine juvenile rheumatoide Arthritis denken lassen. *Histologisch* zeigt der Knorpel eine abnorme Brutkapselbildung, am synovialen Gewebe wurden keine histopathologischen Veränderungen gefunden [23].

Beugekontrakturen mit Gelenkschwellungen treten beim *Kamptodaktylie-Arthropathie-Coxa-vara-Perikarditis-Syndrom* auf. Das histologische Erscheinungsbild der Synovialmembran entspricht mit villöser Hyperplasie und Nekrosen [24] oder auch zellarmem fibrösem Stroma und mehrkernigen Riesenzellen dem, das von Mohr [17] bei zwei Brüdern als familiäre (hypertrophe) Synovialitis beschrieben wurde. Dass die histologisch dargestellten avaskulären Zotten [17] sich von der Synovialmembran lösen können und dann in der Synovialflüssigkeit schwimmen [24] ist einleuchtend.

Abweichende artikuläre Folgen hat der *α1-Antitrypsin-Mangel*. Die reduzierte Hemmung der Enzyme Elastase, Cathepsin G und Kollagenase erlaubt den gesteigerten entzündlichen Abbau von artikulärem Kollagen, Proteoglykanen und anderen Bindegewebsbestandteilen und fördert so das gelenkzerstörende Fortschreiten der rheumatoiden Arthritis [5].

## Literatur


1. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B et al (1998) Ehlers-Danlos syndromes:Revised nosology, Villefranche, 1997. Am J Med Genet 77:31–37
2. Byers PH, Cole WG (2002) Osteogenesis imperfecta. In: Royce PM, Steinmann B (Hrsg) Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic, and medical aspects, 2. Aufl. Wiley-Liss Inc, New York, S 385–430
3. Caglayan AO, Dundar M (2009) Review. Inherited diseases and syndromes leading to aortic aneurysms and dissections. Eur J Cardio-thoracic Surg 35:931–940

4. Callewaert B, Malfait F, Loeys B et al (2008) Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome. Best Pract Res Clin Rheumatol 22:165–189
5. Cox DW (2002) 1-Antitrypsin deficiency. In: Royce PM, Steinmann B (Hrsg) Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic, and medical aspects, 2. Aufl. Wiley-Liss Inc, New York, S 745–763
6. Davidson JM, Giro MG (2002) Cutis laxa and premature aging syndromes. In: Royce PM, Seinmann B (Hrsg) Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic, and medical aspects, 2. Aufl. Wiley-Liss Inc, New York, S 525–560
7. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE et al (1991) Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. Nature 352:337–338
8. Grahame R, Pyeritz RE (1995) The Marfan syndrome: Joint and skin manifestations are prevalent and correlated. Br J Rheumatol 34:126–131
9. Kaplan FS, Shore EM, Connor JM (2002) Fibrodysplasia ossificans progressive. In: Royce PM, Steinmann B (Hrsg) Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic, and medical aspects, 2. Aufl. Wiley-Liss Inc, New York, S 827–840
10. Leroy JG (2002) Disorders of lysosomal enzymes: Clinical phenotypes. In: Royce PM, Steinmann B (Hrsg) Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic, and medical aspects, 2. Aufl. Wiley-Liss Inc, New York, S 849–899
11. Loeys BL, Dietz HC, Bracermann AC et al (2010) The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet 47:476–485
12. Mao J-R, Bristow J (2001) The Ehlers-Danlos syndrome: on beyond collagens. J Clin Invest 107:1063–1069
13. Mayne R (2002) Morphology and chemical composition of connective tissue: The eye. In: Royce PM, Steinmann B (Hrsg) Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic, and medical aspects, 2. Aufl. Wiley-Liss Inc, New York, S 145–157
14. McIntosh R, Merritt KK, Richards MR et al (1954) The incidence of congenital malformations: A study of 5,964 pregnancies. Pediatrics 14:505–522
15. McKusick VA (2002) Heritable disorders of connective tissue: A personal account of the origins, evolution, validation, and expansion of a concept. In: Royce PM, Steinmann B (Hrsg) Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic, and medical aspects, 2. Aufl. Wiley-Liss Inc, New York, S 13–18
16. Milewicz DM, Grossfield J, Cao S-N et al (1995) A mutation in FBNI disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan syndrome. J Clin Invest 95:2373–2378
17. Mohr W (2000) Gelenkpathologie. Historische Grundlagen, Ursachen und Entwicklungen von Gelenkleiden und ihre Pathomorphologie. Springer, Berlin
18. Pyeritz RE, Dietz HC (2002) Marfan syndrome and other microfibrillar disorders. In: Royce PM, Steinmann B (Hrsg) Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic, and medical aspects, 2. Aufl. Wiley-Liss Inc, New York, S 585–626
19. Robinson PN, Booms P, Katzke S et al (2002) Mutations of FBNI and genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome and related fibrillinopathies. Hum Mutation 20:153–161
20. Rongish BJ, Drake CJ, Argraves WS et al (1998) Identification of the developmental marker, JB3-antigen, as fibrillin-2 and its de novo organization into embryonic microfibrous arrays. Dev Dynamics 212:461–471
21. Skovby F, Kraus JP (2002) The homocystinurias. In: Royce PM, Steinmann B (Hrsg) Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic, and medical aspects, 2. Aufl. Wiley-Liss Inc, New York, S 627–650
22. Steinmann B, Royce PM, Superti-Furga A (2002) The Ehlers-Danlos syndrome. In: Royce PM, Steinmann B (Hrsg) Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic, and medical aspects, 2. Aufl. Wiley-Liss Inc, New York, S 431–523
23. Suwairi WM, Warman ML (2002) Progressive pseudorheumatoid dysplasia. In: Royce PM, Steinmann B (Hrsg) Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic, and medical aspects, 2. Aufl. Wiley-Liss Inc, New York, S 1107–1109
24. Suwairi WM, Warman ML (2002) Camptodactyly-arthopathy-Coxa vara-pericarditis syndrome. In: Royce PM, Steinmann B (Hrsg) Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic, and medical aspects, 2. Aufl. Wiley-Liss Inc, New York, S 1111–1114
25. Tofts LJ, Elliott EJ, Munns C et al (2009) The differential diagnosis of children with joint hypermobility: a review of the literature. Pediatr Rheumatol 7:1–10
26. von der Mark K, Sorokin L (2002) Adhesive glycoproteins. In: Royce PM, Steinmann B (Hrsg) Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic, and medical aspects, 2. Aufl. Wiley-Liss Inc, New York, S 293–328
27. Zhang H, Hu W, Ramirez F (1995) Developmental expression of fibrillin genes suggests heterogeneity of extracellular microfibrils. J Cell Biol 129:1165–1176

Kapitel 31

# Traumatische Schädigungen 31

*V. Krenn, W. Mohr*

## Inhalt

Gelenkkontusion ..... 904

Gelenkdistorsion ..... 904

Gelenkluxation ..... 904

Gelenkperforation ..... 904

Synoviale Folgen ..... 904

Liparthros ..... 905

Chondroossäre Folgen ..... 905

Gelenknahe Traumen mit Sehnen- und Bandabrissen .. 905

Literatur ..... 905

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_31, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Unter einem Trauma wird eine Gewebsschädigung durch äußere oder innere mechanische Gewalt oder chemische, thermische und strahleninduzierte Einflüsse verstanden. Klinisch differenziert wird zwischen geschlossenem und offenem Trauma. Erfolgt die Schädigung des Gewebes unter erhaltener Haut, so wird sie als geschlossenes Trauma bezeichnet. Ein offenes Trauma liegt vor, wenn der Deckenschutz, und damit die äußere Geschlossenheit, zerstört wird. Bei komplexen Traumen des Bewegungsapparats verknüpfen sich offene und geschlossene Verletzungen im Sinne einer traumatischen Gesamterschütterung.

Histopathologische Begutachtungen traumatischer Schädigungen können für gutachterliche Fragestellungen und gerichtsmedizinische Gutachten von Bedeutung sein. Bildgebende Verfahren wie konventionelles Röntgen, Computertomografie und seltener Kernspintomografie sind für die Einordnung der Läsionen zusätzlich entscheidend [2].

Formen wesentlicher Gelenktraumen und gelenknaher Gewalteinwirkungen sind:
- Gelenkkontusionen,
- Gelenkdistorsionen,
- Gelenkluxationen,
- Gelenkperforationen.

## Gelenkkontusion

Gelenkkontusionen sind durch eine stumpfe Gewalteinwirkung mit den möglichen Folgen wie Kapseleinrissen und Hämarthros gekennzeichnet. In einer abgestuften Weise, als direkte Krafteinwirkung mit verschiedenen Schweregraden, wird die Prellung von der Kontusion und der Quetschung unterschieden.
- *Grad 1* = Prellung
- *Grad 2* = Kontusion
- *Grad 3* = Quetschung

Bei der Prellung liegen histopathologisch keine schwerwiegenden Gewebeschädigungen in Form von Nekrosen vor; klinisch dominiert der Schmerz. Beim Schweregrad 2, der Kontusion, liegt ein Bluterguss durch Nekrosen und Gewebedehiszenzen mit ausgetretenen Blutbestandteilen unter den Sehnen und Bändern vor. Seltener sind diese Veränderungen im Bereich des Perichondriums vorhanden, da dieses durch seine tiefe Lage geschützt ist. Dies gilt auch für die Muskulatur bei Prellungen.

Am Kniegelenk sind Muskelprellungen selten, da es nicht von einem Muskelmantel umhüllt ist, betroffen kann aber die gelenknahe Muskulatur sein. Eventuell können Kontusionen zu Chondrozytennekrosen und Knorpelfissuren führen [4].

In der Praxis hat sich die Diagnose Prellung für banale Schäden ohne längerfristige Relevanz, und Kontusion für stärkere Prellungen mit schwerwiegenden Befunden eingebürgert, die Quetschung stellt die maximale Ausprägung dieser Verletzungen dar [2].

## Gelenkdistorsion

Der Distorsion bzw. Zerrung liegt eine direkte Krafteinwirkung auf Gelenkkapsel, Bänder, Sehnen und in Ausnahmefällen Muskeln zugrunde. Sie ist durch eine Dehnung im Sinne einer Längenänderung des Bandes gekennzeichnet. Diese Längenänderung wird in abgestufter Weise festgelegt:
- Grad 1 = Dehnung
- Grad 2 = Zerrung oder Teilruptur
- Grad 3 = Ruptur

Definitionsgemäß bedeutet Dehnung eine Längenänderung des betroffenen Bandes um 5 % seiner eigenen Länge, Zerrung als Teilruptur um 5–8 % der Eigenlänge und Ruptur eine Verlängerung um mehr als 8 % der ursprünglichen Länge. In diesem Fall ist die Kontinuität des betroffenen Bandes komplett oder in wesentlichen Teilen als Riss unterbrochen [2].

## Gelenkluxation

Sie stellt eine Verschiebung der Gelenkenden gegeneinander dar, bei der Kapseleinrisse mit intraartikulären Blutungen und Absprengungen von Knorpel und Knochen hervorgerufen werden können.

## Gelenkperforation

Gelenkperforationen entstehen meist durch direkte nicht stumpfe Gewalteinwirkungen, eine wichtige Komplikation sind infektiöse bakterielle Arthritiden. Es sei daran erinnert, dass intraartikuläre Injektionen ebenfalls Ursache bakterieller Arthritiden sein können – 7000 solcher lokalen Eingriffe soll eine bakterielle Infektion folgen [3].

## Synoviale Folgen

Traumen mit Zerreißungen des synovialen Gewebes sind Ursache für intrasynoviale und intraartikuläre Blutungen als akuter Hämarthros. Dem Erythrozytenabbau folgt wie bei der Hämophilie die synoviale Siderose. Da direkte Traumen aber auch mit Lazerationen des syn-

ovialen und periartikulären Fettgewebes einhergehen und darüber hinaus Fett der Knochenmarkräume bei chondroossären Läsionen in den Gelenkraum gelangen kann, ist zusätzlich mit einer Lipohämarthrose oder einem Liparthros zu rechnen [3].

## Liparthros

Befunde zum experimentellen Liparthros [1] nach intraartikulärer Fettapplikation belegen, dass am 2. Tag in den Synoviozyten Fett gespeichert wird. Die Menge des intrazytoplasmatischen Fettes steigt bis zum 4. Tage an, um dann wieder abzunehmen, etwa am 7. Tag ist es komplett verschwunden. Fetttropfen, größer als normal, erscheinen auch in den Chondrozyten. Da kein Fettübertritt von der Synovia in die Knorpelmatrix nachgewiesen wurde, wird angenommen, dass diese intrachondrozyäre Fettvermehrung Folge einer Chondrozytenschädigung ist.

Lichtmikroskopisch zeigt die Übersichtsvergrößerung in der oberen Synovialmembran unterschiedlich große Vakuolen und eine spärliche zelluläre entzündliche Infiltration. Detaillierter betrachtet erkennt man im verbreiterten Synoviozytenverband Schaumzellen und Fettvakuolen [3].

## Chondroossäre Folgen

Wirken Scherkräfte auf die artikulierenden Partner, so können sich unterschiedliche chondroossäre Defekte entwickeln. Nach experimentellen Befunden [5] sind offene Knorpeldefekte als Fissuren vorhanden, die sich von der Knorpeloberfläche bis in den subchondralen Markraum erstrecken können. Abzugrenzen sind geschlossene Defekte mit Spalten, die lediglich im Knorpel oder Knorpel *und* subchondralen Knochen und darüber hinaus ausschließlich im subchondralen Knochen gelegen sein können [3]. Entweichen Gewebsfragmente aus dem fissurierten Bereich dem Gewebsverband, so entwickeln sich freie Gelenkkörper entsprechend der Osteochondrosis dissecans (s. Kap. 40, Freie Gelenkkörper bei Osteochondrosis dissecans).

## Gelenknahe Traumen mit Sehnen- und Bandabrissen

Das Substrat einer Abrissverletzung stellt eine Kontinuitätsunterbrechung direkt am Knochenansatz von Sehnen oder Bändern als ansatznahe intraligamentäre Ruptur dar. Abgegrenzt wird die knöcherne Ausrissverletzung.

Ob eine knöcherne Ausrissverletzung zustande kommt oder eine ansatznahe intraligamentäre Ruptur, hängt wesentlich von der Art der Bandinsertion ab. Hier unterscheidet man den direkten vom indirekten Ansatz. Bei den direkten Bandansätzen stabilisieren die Sharpey-Fasern das Band am Knochen. Direkte Bandabrisse vom Knochen sind bei diesem Ansatztyp untypisch, eine ossäre Ausrissverletzung ist hier wahrscheinlicher. Da eine Altersabhängigkeit bei diesem Schädigungsmuster besteht, ist das Alter des Patienten bei Begutachtungen zu berücksichtigen. Bei Kinder und Jugendlichen liegen Ossifikationszentren vor, die in unmittelbarer Nähe der Bandansätze lokalisiert sein können. Ossäre Ausrissverletzungen führen dann meist zu Epiphysenverletzungen und somit zur Beeinträchtigung der Wachstumszonen, womit sich schwerwiegende Komplikationen entwickeln können [2].

## Literatur

1. Ghadially FN (1983) Fine structure of synovial joints. Butterworths, London
2. Hempfling H (2012) Begutachtung des Bewegungsapparates. In: Krenn V, Rüther W (Hrsg) Pathologie des Bewegungsapparates, 2. Aufl. De Gruyter, Berlin
3. Mohr W (2000) Gelenkpathologie. Historische Grundlagen, Ursachen und Entwicklungen von Gelenkleiden und ihre Pathomorphologie. Springer, Berlin
4. Radin EL, Burr DB, Caterson B, Fyhrie D, Brown TD, Boyd RD (1991) Mechanical determinants of osteoarthrosis. Semin Arthritis Rheum 21(2):12–21
5. Tomatsu T, Imai N, Takeuchi N, Takahashi K, Kimura N (1992) Experimentally produced fractures of articular cartilage and bone. The effects of shear forces on the pig knee. J Bone Joint Surg [Br] 74:457–462

Kapitel 32

# Synovialosen

32

*V. Krenn, W. Mohr*

## Inhalt

Arthropathie bei Hämophilie ..... 908

Arthropathie bei Amyloidose ..... 909

Arthropathie bei Hämochromatose ..... 910

Arthropathie bei Morbus Wilson ..... 910

Arthropathie bei Hypothyreose ..... 910

Arthropathie bei zystischer Fibrose ..... 910

Arthropathie bei Pankreaskrankheiten ..... 910

Arthropathie bei kalzifizierter urämischer Arteriolopathie ..... 910

Literatur ..... 911

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_32, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Unter der Bezeichnung Synovialosen werden primär nicht entzündliche Synovialisarthropathien abgehandelt.



## Arthropathie bei Hämophilie

**Definition.** Die Arthropathie bei Hämophilie ist Folge rezidivierender intraartikulärer Blutungen.

**Epidemiologie.** Jeder zehntausendste männliche Neugeborene leidet an einer angeborenen Gerinnungsstörung, vornehmlich an der Hämophilie A mit Aktivitätsminderung des Faktors VIII. Unter den Hämophilien führt sie zu den schwersten Folgen an den Bewegungsorganen. Mit 15 % kommt die Hämophilie B, der Mangel des antihämophilen Faktor B, seltener vor [6]. Mehr als 3000 Hämophiliepatienten leben in Deutschland. Bei milder Hämophilie entwickeln 5 %, bei mittelgradiger 19 % und bei schwerer Form 33 % der Patienten eine destruktive Arthropathie. Als „Zielgelenke" („target joints") werden jene Diarthrosen definiert, in die vier- oder mehrmals im Laufe der vergangenen 6 Monate oder aber mindestens 20-mal Blutungen während der Lebenszeit stattfanden [17]. In absteigender Häufigkeit sind Knie-, Ellbogen-, Sprung-, Hüft- und Schultergelenke betroffen [6].

**Ätiologie und Pathogenese.** Obwohl Hämophiliepatienten im Hinblick auf Bewegungsumfang und Gefährlichkeitsgrad sportlicher Aktivitäten einer sehr differenzierten Selbstkontrolle und ärztlicher oder physiotherapeutischer Begleitung unterliegen [15], führen mikrotraumatische Blutungen in die Synovialmembran, meist nach Ruptur des Gewebes über dem Hämatom, zum Hämarthros [5]. Da in Gelenken wie auch Skelettmuskulatur die Gewebsthrombokinase bzw. der Gewebsfaktor III geringer exprimiert wird als z. B. in Herz und Hirn, sind Organe des Bewegungsapparats bei einer Störung der intrinsischen Gerinnung für Blutungen prädestiniert [9]. Der Blutorganisation folgt eine villöse synoviale Hyperplasie mit Siderose. Ein wesentlicher, diese Gewebsvermehrung erklärender Faktor ist sicher die Gefäßneubildung, da sowohl in der Synovialmembran als auch im peripheren Blut die Aktivität proangiogener Faktoren gesteigert ist [1] – ob dies allerdings ein spezifisches Merkmal der hämophilen „Synovialitis" ist, bleibe dahingestellt.

Ursache der begleitenden *sekundären Arthrose* sind Chondrozytenschädigungen – Nekrosen oder auch apoptotischer Zelltod [3] –, als deren Vermittler in den Knorpel diffundiertes Hämoglobin sowie das daraus entstehende intrachondrozytäre Eisen und eventuell auch Hämatoidin in Frage kommen. Letzteres erscheint in den Knorpelzellen als kristallines Bilirubin [5]. Ob neutrophile Granulozyten an der Knorpelzerstörung beteiligt sind [13], bleibt unbeantwortet. Folge des Zelluntergangs ist ein Proteoglykanschwund: Der Knorpel wird damit Belastungen gegenüber weniger widerstandsfähig und mechanisch zerstört [5].

**Morphologie.** *Makroskopisch* liegt eine schokoladenbraun gefärbte, herdförmig villös-hyperplastische (Abb. 32.1a,b) oder von Blutkoageln bedeckte Gelenkinnenhaut vor.

Eine Knorpelverfärbung fällt nicht auf. Bei fortgeschrittener Arthrose fehlt im gewichtbelasteten Bereich der Knorpel (Abb. 32.1b), die artikulierenden Gelenkpartner „gleiten" nun auf subchondralem Knochen.

*Mikroskopisch* finden sich synoviale Zotten mit Siderose von Synoviozyten und Zellen des Stratum synoviale (Abb. 32.1c) sowie perivaskulär gelegene Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen. Gemäß des Synovialitis-Scores (s. Kap. 34, Histologische Graduierung chronischer Synovialitiden) liegt eine „Low-grade-Synovialitis" vor [15]. Bei fortgeschrittener Arthropathie entspricht der Befund einer Detritussynovialitis mit intrasynovialen Knorpel- und Knochenfragmenten [5]. Nekrotische Chondrozyten des in der Synovialmembran eingeschlossenen Knorpels können wiederum Hämatoidinkristalle enthalten [5].

Der noch erhaltene hyaline Knorpel ist von Fissuren durchsetzt, die Chondrozyten, oft große Brutkapseln bildend (Abb. 32.1d), enthalten Siderinpigment (Abb. 32.1e). *Ultrastrukturell* fallen nekrotische Chondrozyten mit Siderosomen auf [5] (Abb. 32.1f). In den Meniskozyten liegen ebenfalls Sideringranula.

**Verlauf und Prognose.** Intraartikuläre Blutungen entstehen bevorzugt zwischen dem 2. und 16. Lebensjahr, bei Erwachsenen sind sie seltener und treten oft erst nach schwereren Traumen auf – eine fortschreitende Gelenkzerstörung mit Bewegungseinschränkung ist die Folge. *Hämophile Pseudotumoren* erscheinen nach intraossären, subperiostalen oder intramuskulären Blutungen, intraossäre Hämatome können radiologisch Knochentumoren imitieren [6].

**Differenzialdiagnose.** Synoviale Siderosen kommen bei Arthrose und rheumatoider Arthritis, nur selten bei medikamenteninduzierten Gerinnungsstörungen vor [6]; wichtigste differenzialdiagnostische Abgrenzungen sind der tendosynoviale Riesenzellentumor, die sog. pigmentierte villonoduläre Synovialitis, synoviales Hämangiom und Hämochromatose.

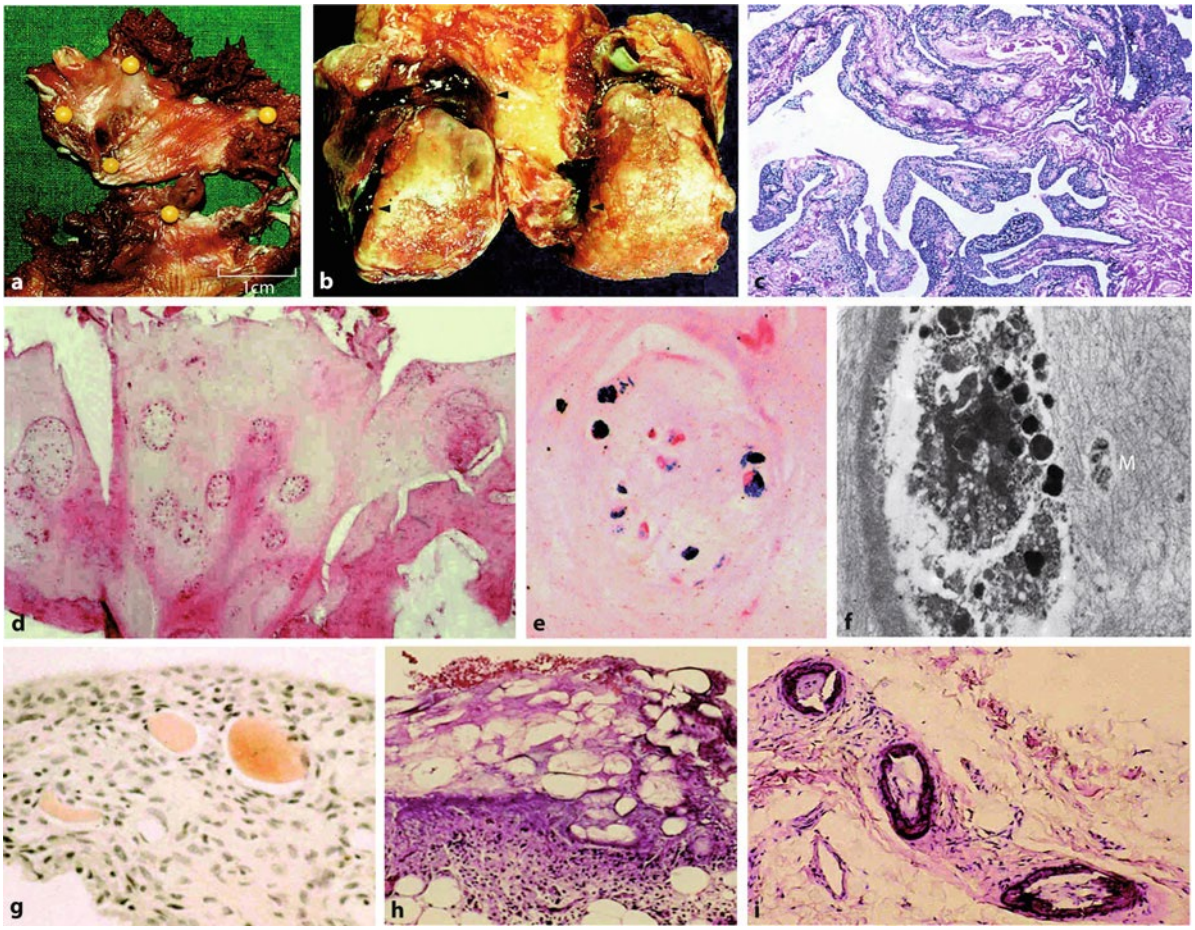



**Abb. 32.1a–i** Synovialosen. **a–f** Hämophilie, **g** Amyloidose, **h** Pankreatitis, **i** Urämische kalzifizierte Arteriolopathie. **c,e** Berlinerblau-Reaktion, Kernechtrot, **d,h,i** HE, **f** Transmissionselektronenmikroskopie, **g** Kongorot, Hämalaun. **a** Teils flache, teils villöse braune Synovialmembran. **b** Arthrotische Femurkondylen mit umgebender brauner Synovialmembran (*Pfeilköpfe*). **c** Villöse Hyperplasie der siderotischen Synovialmembran. 25:1. **d** Fissurierter Knorpel mit Brutkapseln. 60:1. **e** Chondrozytensiderose in einer Brutkapsel. 150:1. **f** Von fibrillärer Matrix (*M*) umgebener nekrotischer Chondrozyt mit Siderosomen. 7000:1. **g** Zotte mit scholligem Amyloid. 150:1. **h** Periartikuläre enzymatische Fettgewebsnekrose. 60:1. **i** Geschlängelte Arteriole mit zirkulärer Wandverkalkung. 60:1

## Arthropathie bei Amyloidose

Sowohl hyaliner Knorpel und Menisken (s. Kap. 38, Pseudoochronose) als auch synoviales Gewebe enthalten mit steigendem Lebensalter häufig Amyloidablagerungen als Ausdruck einer Transthyretin-Amyloidose oder Amyloidose unbekannter Zugehörigkeit [6]. Letztere, die altersassoziierte Amyloidose des hyalinen Knorpels, äußert sich oft als schmale kongophile Linie an der unmittelbaren Knorpeloberfläche. Die bandförmigen Amyloidablagerungen werden elektronenmikroskopisch zum Gelenkraum hin durch einen schmalen Saum kollagener Fibrillen abgeschlossen [6]. Stärker ausgeprägte Ablagerungen kommen als Immunglobulinamyloid bei primären Amyloidosen und Plasmozytom in synovialem Gewebe und Knorpel vor [10]. Abzugrenzen ist die bei Dialysepatienten auftretende $\beta_2$-Mikroglobulin-Amyloidose, die auch in tumoröser Form den gelenknahen Knochen betreffen kann. Die Synovialmembran enthält scholliges (Abb. 32.1 g) oder fibrilläres kongophiles Amyloid – die Bindung des $\beta_2$-Mikroglobulins an Kollagen erklärt den bevorzugten Befall verschiedener Bindegewebsstrukturen [2].

*Beteiligung der Sehnenscheiden:* Amyloidablagerungen treten als Altersamyloid und bei systemischen Amyloidosen, insbesondere bei der $\beta_2$-Mikroglobulin-Amyloidose, auf und können Tendovaginopathia stenosans und Karpaltunnelsyndrom verursachen.

## Arthropathie bei Hämochromatose

Es wird davon ausgegangen, dass die Hämochromatose, die in mehr als 90 % mit der C282Y-Mutation im HFE-Gen verbunden ist [12], eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Krankheiten darstellt. Sie ist mit einer schweren Arthropathie vorwiegend der zweiten und dritten Metakarpophalangealgelenke, aber auch großer Körpergelenke assoziiert [14, 18]. An dieser *sekundären Arthrose* sollen auch Heterozygoten mit dem Krankheitsallel leiden [12]. Bei 50 % der Patienten stellt die Arthropathie das Erstsymptom der Stoffwechselstörung dar [14, 18].

Ob die Eisenüberladung die Ursache der Arthropathie ist, bleibt offen – eine Aderlasstherapie mit Minderung des Körpereisengehalts beeinflusst nicht die Gelenkschmerzen [13]. Im Untersuchungsgut von Sahinbegowic et al. [14] besserte die Phlebotomie nur bei 13,6 % der Patienten die Krankheitssymptome, bei 20,5 % wurde sogar eine Verschlechterung beobachtet. Ungeklärt bleibt auch, ob Kalziumpyrophosphat-Dihydrat-Ablagerungen – in vitro fördert Eisen die KPPD-Kristallisation [13] – das Bindeglied zwischen Eisenstoffwechselstörung und Arthrose sind [14], da beide Krankheiten sich erst im höheren Lebensalter ausprägen. Akute arthritische Symptome jedoch werden als Pseudogicht gedeutet [18]. Eine ischämische Hüftkopfnekrose als Indikator für die Hämochromatose [11] zu betrachten, scheint bei der Häufigkeit dieser Knochennekrose eher etwas verwegen.

*Morphologische Substrate* sind braune Verfärbung der Synovialmembran durch Synoviozytensiderose, Hämosiderineinschlüsse in perivaskulären Makrophagen der tieferen subsynovialen Regionen und eine leichtgradige lymphoplasmazelluläre entzündliche Infiltration unter dem Bild einer „Low-grade-Synovialitis" [13]. Auffällig soll eine etwas deutlichere synoviale Infiltration mit neutrophilen Granulozyten sein [13, 18]. Im Knorpelgewebe sind Eisengranula in oberflächlichen Chondrozyten vorhanden. In fortgeschrittenen Stadien liegt eine Arthrose vor, die die artikulären Krankheitssymptome erklärt [6].

## Arthropathie bei Morbus Wilson

Die Prävalenz der autosomal-rezessiv vererbten Kupferstoffwechselstörung mit fehlender biliärer Ausscheidung wird mit 1:30.000 bis 1:300.000 angegeben [18]. Das Serumcoeruloplasmin ist erniedrigt, die renale Kupferelimination erhöht [18].

In Synovialmembran und Knorpel wurde Kupfer nachgewiesen [4]; ob sich damit eine eigenständige kupferinduzierte Arthropathie, als prämature Arthrose gedeutet [18], entwickelt, die auch zur Ablagerung von Kalziumpyrophosphat-Dihydrat-Kristallen prädestiniert, ist unklar [6].

## Arthropathie bei Hypothyreose

Gelenksteifigkeiten und -schwellungen bei Schilddrüsenunterfunktionen werden durch eine Vermehrung der Bindegewebsproteoglykane erklärt. Verdickungen der Synovialmembran mit wenigen zellulären entzündlichen Infiltraten wurden *histologisch* beschrieben, ein Karpaltunnelsyndrom kann sich entwickeln [6].

## Arthropathie bei zystischer Fibrose

Arthropathien bei dieser Krankheit des Chloridionentransports sind in erster Linie auf die pulmonale sekundäre hypertrophe Osteoarthropathie zurückzuführen – in einer Erwähnung zur Synovialispathologie wird über Hyperämie mit Ödem und Immunglobulinablagerungen berichtet [6].

## Arthropathie bei Pankreaskrankheiten

Bei der Triade *Pankreaskrankheit durch Entzündungen und Tumoren, Pannikulitis und Arthritis,* von der etwa 70 Fälle publiziert wurden, induzieren hohe Serumaktivitäten der Pankreasenzyme paraartikuläre Fettgewebsnekrosen (Abb. 32.1h), die sich bis in die benachbarte Skelettmuskulatur erstrecken [7].

## Arthropathie bei kalzifizierter urämischer Arteriolopathie

Etwa 1 % der Patienten mit Niereninsuffizienz leiden an dieser Gefäßverkalkung, die auch als Kalziphylaxie beschrieben wird [16]. Bei ihrer Lokalisation im subkutanen Fettgewebe führt sie zu Hautnekrosen. Liegt eine Beteiligung des synovialen Gewebes vor, so trifft man auf Arteriolen mit zirkulären Kalzifikationen innerer Mediaanteile unter der fibrös verbreiterten Intima [8] (Abb. 32.1i).

## Literatur

1. Acharya SS, Kaplan RN, Macdonald D et al (2011) Neoangiogenesis contributes to the development of hemophilic synovitis. Blood 117:2484–2493
2. Gaucher AA, Kessler ML, Neiter PA (1992) Dialysis associated arthropathy. Can we prevent it? Can we treat it? J Rheumatol 19:1659–1661
3. Hooiveld M, Roosendaal G, Wenting M et al (2003) Short-term exposure of cartilage to blood results in chondrocyte apoptosis. Am J Pathol 162:943–951
4. Menerey KA, Eider W, Brewer GJ et al (1988) The arthropathy of Wilson's disease: Clinical and pathologic features. J Rheumatol 15:331–337
5. Mohr W (1993) Pathogenese der Arthropathie. In: Scharrer I, Schramm W (Hrsg) 23. Hämophilie-Symposion, Hamburg, 1992. Springer, Berlin, S 83–94
6. Mohr W (2000) Gelenkpathologie. Historische Grundlagen, Ursachen und Entwicklungen von Gelenkleiden und ihre Pathomorphologie. Springer, Berlin
7. Mohr W (2002) Arthropathie als Pankreatitis-Folge. Aktuel Rheumatol 27:38–41
8. Mohr W, Görz E, Krämer B et al (2000) Synoviale Manifestation der kalzifizierten urämischen Arteriolopathie bei Hyperparathyreoidismus. Eine Differentialdiagnose zur Hyperparathyreoidismus-assoziierten Arthropathie. Aktuel Rheumatol 25:177–183
9. Monahan PE, Sun J (2010) Hemophilic synovitis: Factor VII and the potential role of extravascular factor VIIa. Thrombosis Res 125:63–S66
10. Röcken C, Ernst J (2006) Amyloid diagnostics in rheumatic diseases. Pathologe 27:422–430
11. Rollot F, Wechsler B, du Boutin LTH et al (2005) Hemochromatosis and femoral head aseptic osteonecrosis: a nonfortuitous association? J Rheumatol 32:376–378
12. Ross JM, Kowalchuk RM, Shaulinsky J et al (2003) Association of heterozygous hemochromatosis C282Y gene mutation with hand osteoarthritis. J Rheumatol 30:121–125
13. Ruiz Heiland G, Aigner E, Dallos T et al (2010) Synovial immunopathology in haemochromatosis arthropathy. Ann Rheum Dis 69:1214–1219
14. Sahinbegovic E, Dallos T, Aigner E et al (2010) Musculoskeletal disease burden of hereditary hemochromatosis. Arthritis Rheum 62:3792–3798
15. Salek SZ, Benson GM, Elezovic I et al (2011) The need for speed in the management of haemophilia patients with inhibitors. Haemophilia 17:95–102
16. Strehl JD, Brandenburg V, Forster C et al (2011) Kalziphylaxie. Ein wenig bekanntes, klinisch relevantes Krankheitsbild. Pathologe 32:250–256
17. Valentino LA, Hakobyan N (2006) Histological changes in murine haemophilic synovitis: a quantitative grading system to assess blood-induced synovitis. Haemophilia 12:654–662
18. Zwerina J, Dallos T (2010) Arthrosen bei hereditären Stoffwechselerkrankungen. Z Rheumatol 69:227–236

Kapitel 33

# Synovialitiden bekannter Ursachen 33

*V. Krenn, W. Mohr*

## Inhalt

Infektiöse Arthritiden ..... 914

Entzündungen durch Viren ..... 914

*Besonderheiten der humanen Immundefektvirus-(HIV-)Infektion* ..... 914

Entzündungen durch Bakterien ..... 914

*Bakterielle purulente Arthritiden* ..... 914

*Sonderformen bakterieller Arthritiden* ..... 917

*Tuberkulose* ..... 917

*Sonderformen der Tuberkulose* ..... 919

*Brucellose* ..... 920

*Lepra* ..... 921

Entzündungen durch Pilze ..... 922

Entzündungen durch Parasiten ..... 922

Entzündungen durch exogene Fremdkörper ..... 922

Weiterführende Diagnostik infektiöser Entzündungen ..... 922

Mikrokristalline Arthritiden ..... 923

Gicht ..... 923

Apatitsynovialitis ..... 929

Cholesterinkristallsynovialitis ..... 929

Literatur ..... 929

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_33, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Unter Synovialitiden werden die primär entzündlichen Synovialisarthropathien abgehandelt. Das Spektrum dieser Krankheiten reicht von den erregerbedingten Synovialitiden bis hin zu den verschiedenen chronischen Arthritiden.

Synovialitis und Arthritis werden in klinischem Sprachgebrauch und diesem Beitrag synonym angewandt – korrekt bezeichnet Synovialitis die Entzündung der Synovialmembran und Arthritis die klinischen Symptome: Gelenkschwellung, Erwärmung, Schmerz und Funktionseinschränkung.

Die klinische Differenzialdiagnose der Synovialitiden, insbesondere bei einer monoartikulären Symptomatik eines großen Gelenks („Monarthritis") ist vielfältig und umfasst mechanisch hervorgerufene, infektiöse, nichtinfektiöse oft chronische entzündliche, aber auch metabolische und tumorähnliche Krankheiten.

## Infektiöse Arthritiden

Infektiös, abzuleiten von „inficere, infectum = hineintun", beschreibt Krankheiten durch direktes Eindringen und auch Vermehrung von Krankheitserregern. Somit kommen als Ursache von Gelenkentzündungen Viren und Bakterien, aber nur selten Pilze und Parasiten in Frage. Exogene Fremdmaterialien, wenn auch ohne Vermehrungstendenz (abgesehen von mechanischen Fragmentierungen), seien hinzugefügt.

## Entzündungen durch Viren

Gelenkbeschwerden als Arthralgien oder flüchtige Arthritiden, aber nur selten Symptome einer rheumatoiden Arthritis, begleiten verschiedene Virusinfektionen; Inzidenzangaben sind spärlich. Bei Infektionen mit Wildstämmen des Rötelnvirus entwickeln 52,2 % der Frauen eine polyartikuläre Arthritis, bei Rötelnschutzimpfungen liegt ihre Häufigkeit bei 13,6 % [70]. Hepatitiden durch das B-Virus gehen oft mit Gelenksymptomen einher; Synovialitiden treten allerdings nur bei 3–10 % auf [63]. Infektionen mit dem Parvovirus B19 verursachen bei 8 % der Kinder und 80 % der Erwachsenen Gelenksymptome [34].

Virusinfektionen, die mit Arthritiden assoziiert sein können, sowie Entzündungsmechanismen enthält Tab. 33.1. Aus wenigen *histologischen* Beobachtungen ist abzulesen, dass meist eine geringe lymphoplasmazelluläre Synovialitis auftritt [47].

## Besonderheiten der humanen Immundefektvirus-(HIV-)Infektion

Das Spektrum „rheumatischer" Krankheiten bei HIV-infizierten Patienten reicht in den verschiedenen Krankheitsphasen [30] von Arthralgien über Arthritiden, Vaskulitiden, Polymyositiden bis hin zum diffusen infiltrativen Lymphozytensyndrom mit Symptomen der Sjögren-Krankheit. Passagere Arthralgien begleiten bei 45 % der Patienten die frühe Infektionsphase, vermutlich sind Immunkomplexe ihre Ursache. Bakterielle Arthritiden, aber auch Osteomyelitiden, sind nicht gerade häufig – ihre Prävalenz liegt zwischen 0,3 und 3,6 % [79]. Abgegrenzt werden die später auftretenden, mit dem akquirierten Immundefektsyndrom (AIDS) assoziierten Krankheiten, wie Morbus Reiter und *AIDS-assoziierte Arthritiden*. Letztere manifestieren sich als oligoartikuläre Krankheiten an den unteren Extremitäten, vermutlich als Folge einer direkten Virusinfektion [56]. *Synoviale Biopsien* zeigten eine leichte chronische Synovialitis [57] mit kleinen follikulär angeordneten lymphoplasmazellulären Infiltraten; „tubuloretikuläre" Einschlüsse wurden transmissionselektronenmikroskopisch in Endothelzellen gefunden [59]. Erwähnt werden muss das häufigere Auftreten gelenknaher ischämischer Knochennekrosen als Ursache für eine Detritussynovialitis.

*Beteiligung der Sehnenscheiden:* Lediglich zu Rötelninfektionen und -schutzimpfung liegen einzelne klinische Beobachtungen vor, histologische Befunde fehlen [47].

## Entzündungen durch Bakterien

Bakterielle Gelenkinfektionen verlaufen passager, wenn die Erreger eliminiert werden, oder führen zu destruktiven Entzündungen, wenn sie sich intraartikulär vermehren. Sie werden in *purulente* und *granulomatöse* Formen unterteilt.

## Bakterielle purulente Arthritiden

**Epidemiologie.** Etwa 0,02 % aller Klinikeinweisungen werden auf sie zurückgeführt; in Zentren für orthopädische Krankheiten liegt ihre Häufigkeit bei 0,4 %. In der Allgemeinbevölkerung rechnet man mit 2–10 Fällen/100.000 [31]. Erkrankungen durch Gonokokken dominieren in mittleren Lebensjahren, nicht durch Gonokokken verursachte Arthritiden treten, abgesehen von Kindern um das 10. Jahr, öfter bei über 55-Jährigen auf [47].

**Tab. 33.1** „Arthritogene" Viren und Pathogenese der Arthritiden (nach Mohr [47])

| Virus-Typ | Pathogenetischer Mechanismus |
|---|---|
| Adenoviren (Adenoviridiae) | Immunkomplexe |
| Arboviren (Alphaviren) | Unbekannt |
| Coxsackie-B-Viren | Unbekannt |
| Hepatitisviren | Immunkomplexe |
| Herpesviren (Herpes viridiae) | Direkter Gelenkbefall |
| Epstein-Barr-Virus (infektiöse Mononukleose) | Immunkomplexe |
| Humanes Immundefektvirus | Immunkomplexe (?), direkter Gelenkbefall (?) |
| Paramyxoviren (Mumps) | Direkter Gelenkbefall |
| Parvoviren (Ringröteln) | Direkter Gelenkbefall (?) |
| Pockenviren (Orthopoxvirus) | Direkter Gelenkbefall |
| Rötelnviren | Direkter Gelenkbefall |
| Zytomegalieviren | Direkter Gelenkbefall |

**Ätiologie und Pathogenese.** In den Vereinigten Staaten von Amerika, weniger häufig in Westeuropa, sind Gonokokken die dominierenden Erreger [65]. Im deutschsprachigen Raum wird die Gonokokkenarthritis nur noch selten beobachtet [31]; es herrschen Infektionen mit Staphylococcus aureus [23] vor, an Häufigkeit nachfolgend die Streptokokken, insbesondere Streptococcus pyogenes. Gramnegative Erreger werden für 10–20 % angeschuldigt, Pseudomonas aeruginosa und Escherichia coli sind wesentliche Krankheitsursachen.

*Besonderheiten infektiöser Endokarditiden:* Bakterielle Endokarditiden, bevorzugt durch Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans und bovis, gehen in 30–50 % mit rheumatischen Symptomen einher; Arthralgien, Arthritiden und Spondylitiden treten auf [63]. Die Entzündungen des Bewegungssystems werden auf hämatogene Infektionen zurückgeführt [26].

Prädispositionen für purulente Arthritiden sind lang dauernde Kortikosteroidtherapie, Störungen der Immunabwehr, Gelenkendoprothesen und die rheumatoide Arthritis, bei der nach längerer Krankheitsdauer die Prävalenz sekundärer bakterieller Arthritiden zwischen 0,3 und 3 % liegt [25].

Bakterien können über traumatische Gelenkperforationen und intraartikuläre Injektionen oder auch Arthroskopien in die Gelenke gelangen, sie können sie auch hämatogen erreichen – die Infektionspforte wird nur bei etwa der Hälfte der Patienten in Haut, Respirations-, Urogenital- oder Intestinalorganen eruiert [47].

Einschmelzungsherde im synovialen Gewebe sprechen dafür, dass Erreger, die nicht durch synoviale antimikrobielle Proteine und Peptide wie Defensine [73] abgetötet werden, in der Synovialmembran wachsen, ihre Vermehrung in der Synovia erlaubt ihnen, in die Knorpelmatrix einzudringen und hier zu proliferieren.

Von wesentlicher Bedeutung für das Schicksal der Gelenke ist die Knorpelzerstörung, die schon innerhalb weniger Tage erfolgt [65]. Zwei Meinungen werden zu ihrer Pathogenese geäußert. Einerseits wird angenommen, dass eine chondrozytäre Chondrolyse [47] durch Bakterienprodukte eingeleitet wird [76] bzw. dass bakterielle Toxine unter Vermittlung von Zytokinen synoviale Zellen zur Bildung knorpeldegradativer Enzyme stimulieren [73]. Andererseits sprechen, in Bestätigung älterer Literaturmitteilungen, morphologische Befunde dafür, dass Keime und neutrophile Granulozyten des entzündlichen Gelenkergusses direkt in die Knorpelmatrix eindringen (vgl. Abb. 33.1d–f) und sie enzymatisch abbauen [21].

**Lokalisation.** Von den Nicht-Gonokokken-Arthritiden sind bevorzugt gewichtbelastete Gelenke wie Knie und Hüfte betroffen, nur selten kleine Gelenke. Bei Drogenabusus erkranken häufiger Sakroiliakal- und Sternoklavikulargelenke.

**Morphologie.** *Synovia:* Die Gelenkhöhle enthält Eiter mit über 50.000 Zellen pro $mm^3$, die zu 90 % neutrophile Granulozyten darstellen; geringere Zellzahlen schließen eine bakterielle Arthritis nicht aus.

*Gelenke: Makroskopisch* werden seit alters her Empyem, Kapselphlegmone und Panarthritis purulenta, bei der die Entzündung auf das periartikuläre Gewebe übergreift, unterschieden. Synovialektomiepräparate, die meist erst nach konservativer antibiotischer Therapie gewonnen werden, bestehen aus einer herdförmig von Fibrin bedeckten Gelenkinnenhaut (Abb. 33.1a).

Der hyaline Knorpel ist verschmälert (Abb. 33.1b), bei fortgeschrittener Zerstörung bedeckt Pannusgewebe[1] den ehemals subchondralen Knochen [47].

*Mikroskopisch* sieht man bei floriden Arthritiden ein herdförmig von Fibrin bedecktes zellreiches Granulationsgewebe mit senkrecht zur Oberfläche verlaufenden Kapillaren, die von neutrophilen Granulozyten umgeben sind (Abb. 33.1c). Kleinere Abszedierungsherde kommen vor, lymphoplasmazelluläre Infiltrate können sich peripher anschließen.

1 Pannus [lat.]: „Tuch, Lappen". Entzündliches Granulationsgewebe, das am Auge in die nichtvaskularisierte Kornea und am Gelenk in den nichtvaskularisierten Knorpel eindringt [45]

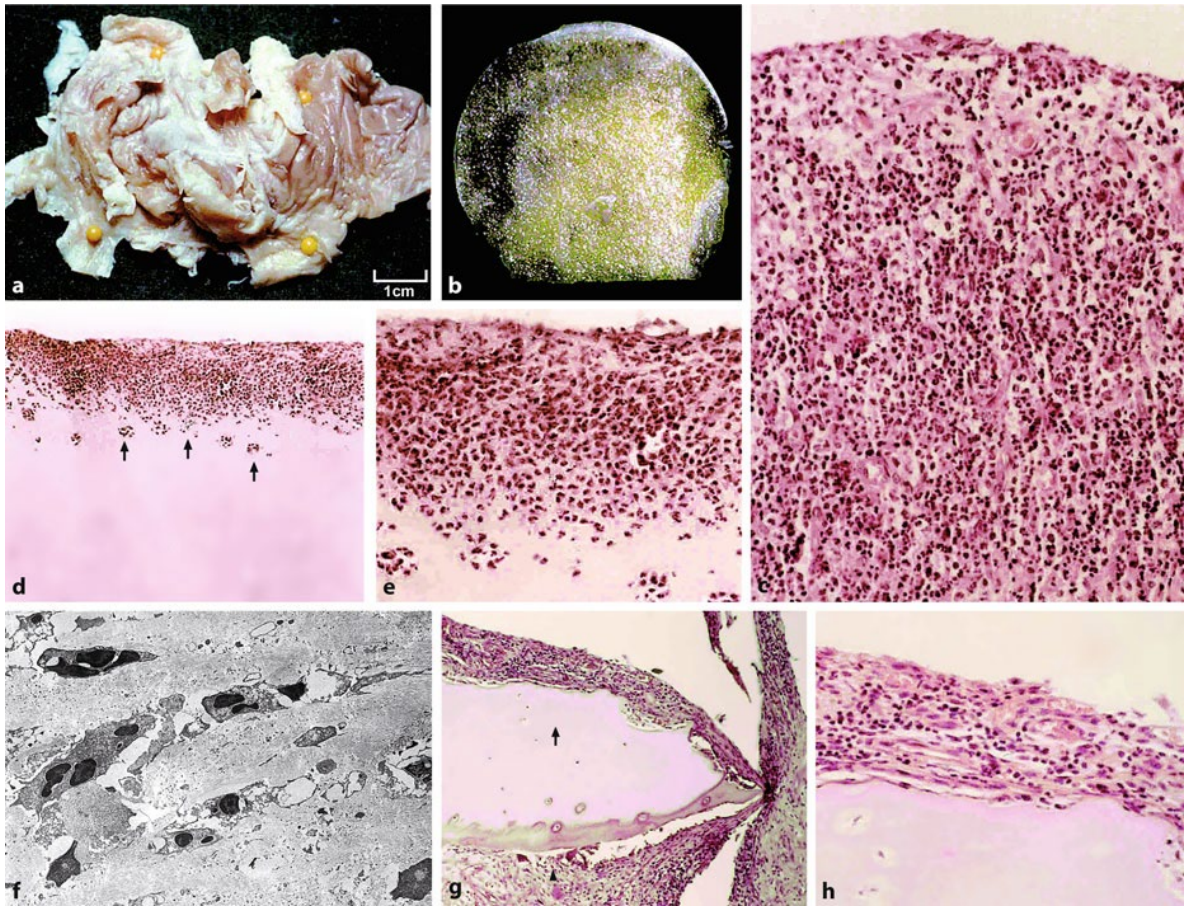



**Abb. 33.1a–h** Bakterielle purulente Arthritis. **c–e**, **g**,**h** HE, **f** Transmissionselektronenmikroskopie. **a** Kniegelenksynovialmembran mit flächenhaften Fibrinexsudaten. **b** Koxitis bei Salmonellenarthritis (seitengetauschte Farbwiedergabe, aus Mohr [23]): Hüftkopf bedeckt von verschmälertem Knorpel. **c** Synovialmembran mit senkrecht zur Oberfläche verlaufenden Blutgefäßen umgeben von neutrophilen Granulozyten. 150:1. **d** Knorpel mit komplettem Chondrozytenschwund und diffusen, teilweise in „Chondrozytenlakunen" gelegenen (*Pfeilköpfe*) granulozytären Infiltraten. 60:1. **e** Aus **d** (*Pfeil*): Knorpelmatrix von neutrophilen Granulozyten durchsetzt. 150:1. **f** Knorpelmatrix mit mehreren neutrophilen Granulozyten. 2200:1. **g** Knorpel- und Knochendestruktion durch Pannusgewebe, ausgegangen vom Gelenkkapselrezessus, mit osteoklastärem subchondralem Knochenabbau (*Pfeilkopf*). 60:1. **h** Aus **g** (*Pfeil*): pannusbedeckter arrodierter Knorpel. 150:1

Die Knorpelzerstörung äußert sich in zwei morphologischen Erscheinungen. Einerseits sind neutrophile Granulozyten der zellreichen Synovia unterschiedlich tief in den Knorpel eingedrungen. Ihre Zahl nimmt von der Oberfläche zur Tiefe hin ab, oft zeigen sie eine Neigung, sich in Chondrozytenlakunen anzureichern (Abb. 33.1d,e), *elektronenmikroskopisch* durchsetzen sie die Matrix (Abb. 33.1f). Eine solche tiefe granulozytäre Infiltration in den Knorpel ist auf eitrige Gelenkentzündungen beschränkt, bei chronischen nichtbakteriellen Entzündungen wie der rheumatoiden Arthritis sind diese Zellen ausschließlich in obersten Matrixzonen anzutreffen. Andererseits hat sich, ausgehend vom synovialen Gewebe der Kapselrezessus, ein Granulationsgewebe als Pannus entwickelt, das die Knorpeloberfläche teilweise bedeckt und den Knorpel arrodiert (Abb. 33.1 g,h). Pannusgewebe, das in den subchondralen Markraum eingedrungen ist, baut osteoklastär den Knochen ab, breitet sich subchondral aus (s. Abb. 33.1 g) und greift von der Tiefe wieder auf den deckenden Knorpel über. In fortgeschrittenen Stadien wird der ehemals subchondrale Knochen von einem vernarbenden Granulationsgewebe bedeckt.

*Beteiligung der Sehnenscheiden:* Tendosynovialitiden sind meist Folge penetrierender Wunden, die Erreger in 90 % Staphylococcus aureus. Die Entstehung einer V-Phlegmone der Hände ist eine Rarität. *Histologisch* findet sich synoviales Granulationsgewebe mit dichten Infiltraten neutrophiler Granulozyten. Länger dauernde Erkrankungen gehen mit Sehnennekrosen einher; das Sehnengewebe ist von neutrophilen Granulozyten durchsetzt [47].

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Gelenkschmerzen und -schwellungen sind an Kniegelenken und Gelenken der oberen Extremitäten frühe Symptome, die Koxarthritis beginnt häufig mit Bewegungseinschränkungen. Die Diagnose wird im Durchschnitt etwa 12 Tage nach Symptombeginn gestellt.

Funktionsstörungen bleiben bei 10–73 % der Patienten zurück. Septikopyämien können auftreten. Die Letalität liegt in den letzten 40 Jahren unverändert zwischen 5 und 20 %. Ungünstige Verlaufsformen kennzeichnen polyartikuläre Entzündungen, ihre Letalität wird mit etwa 30 % angegeben [65].

## Sonderformen bakterieller Arthritiden

**Gonokokkenarthritis.** Ob sie durch einen direkten Gelenkbefall verursacht wird oder Teilsymptom der disseminierten Gonokokkeninfektion ist, bei der neben Schüttelfrost, Fieber und Dermatitiden in 42–85 % migrierende Arthralgien oder (reaktive) Arthritiden auftreten [65], ist nicht immer geklärt. Krankheitssymptome sind bei diesem Gonokokkeninfektionssyndrom häufig an den distalen Hand- und Ellbogengelenken, aber auch Knie- und Sprunggelenken vorhanden. Nach wenigen *morphologischen Befunden* liegt eine dichte zelluläre Infiltration der Synovialmembran aus neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen vor, in fortgeschrittenen Fällen hat sich entzündliches Granulationsgewebe entwickelt [47]. Die therapierte Krankheit hat eine gute Prognose, allerdings treten bei 1–3 % der Patienten als Komplikationen Endo- und Perikarditis, Osteitis, Pyomyositis oder Meningitis auf [65].

**Lyme-Krankheit (Borreliose).** Die Lyme-Krankheit, ausgelöst durch Borrelia burgdorferi, kommt weltweit vor – sie tritt bei 1 % der „Zeckengebissenen" auf [30]. Für Deutschland rechnet man mit 20.000 Krankheitsfällen pro Jahr; die Dunkelziffer soll nicht unerheblich sein [30]. In den USA wird die Inzidenz mit 1,4/100.000 pro Jahr angegeben [43]. Die Entstehung der Arthritiden wird einerseits durch einen „direkten" Erregerbefall des synovialen Gewebes und andererseits als reaktive Arthritis gedeutet. *Mikroskopisches Substrat* ist eine lymphoplasmazelluläre Synovialitis mit begleitender fibrinöser und granulozytärer Komponente; von den histologischen Veränderungen der rheumatoiden Arthritis ist sie nicht abgrenzbar. Spirochäten sollen in einzelnen Fällen mit der Silberimprägnation nach Dieterle nachgewiesen worden sein [47].

**Morbus Whipple.** Die Infektion mit Tropheryma whippelii, ein den Aktinomyzeten zugehöriger Erreger, ist sehr selten – nach Autopsiebefunden liegt die Prävalenz <1:1 Mio. Bevorzugt sind Männer ab der 6. Lebensdekade befallen [47]. Der Infektionsweg bleibt im Dunkeln [36].

Die klassische Whipple-Trias aus Diarrhoe, Malabsorption und Gewichtsverlust sowie Hauthyperpigmentierung in sonnenexponierten Körperregionen und evtl. Lymphadenopathie kennzeichnet klinisch die Erkrankung. Dünndarmbiopsien mit dem Nachweis von Stromamakrophagen ausgefüllt mit PAS-positiven Einschlüssen führen zur Diagnose.

Migratorische Polyarthritiden, deren Häufigkeit mit 44 % angegeben wird [47], gehen den erwähnten klinischen Krankheitszeichen fast immer um 5–10 Jahre voraus [36]. Die peripheren, Stunden bis Tage andauernden Arthritiden können alle Körpergelenke betreffen, am häufigsten jedoch Knie- und Sprunggelenke, in absteigender Reihenfolge sind Hüft-, Finger- und Handgelenke befallen [36].

Die Pathogenese der Gelenkentzündung ist höchstwahrscheinlich auf die Streuung der Bakterien in die Synovialmembran zurückzuführen, da auch jüngst wieder über den Nachweis bakterieller DNA in der Synovialflüssigkeit berichtet wurde [36]. *Histologisch* wurden im synovialen Gewebe von mehreren Autoren PAS-positive Zellen erwähnt, nicht immer ist allerdings aus den Abbildungen nachvollziehbar, ob charakteristische Whipple-Zellen vorliegen [47]. Beschrieben wird zudem eine hyperplastische Synovialmembran mit lymphoplasmazellulären Infiltraten und großer Anzahl neutrophiler Granulozyten [36]. *Radiomorphologisch* werden nur selten erosive Veränderungen gesehen, bei 25 % der Patienten ist das Achsenskelett befallen. Eine sarkoidartige Lymphknotenrektion kann auftreten [47].

## Tuberkulose

Das Auftreten epitheloidzelliger Granulome lässt die granulomatösen Arthritiden von den purulenten Gelenkentzündungen abgrenzen. Abgesehen von den in Mitteleuropa seltenen Infektionen mit Brucellen und Mycobacterium leprae sowie Pilzen und Parasiten liegt diesen „spezifischen" Arthritiden nach Ausschluss von Sarkoidose und Fremdkörperreaktionen meist eine Infektion mit Mykobakterien vom Typ tuberculosis varietas hominis oder atypischen Mykobakterien zugrunde.

**Epidemiologie.** In den sog. entwickelten Ländern hat durch Antibiotikatherapie und Fortschritte der radiologischen Diagnostik die Tuberkulose aller Formen abgenommen [54]. Auch in Deutschland ist die Zahl der gemeldeten Tuberkulosekranken rückläufig – insgesamt wurden 1999 knapp 10.000 Patienten erfasst, unter ihnen etwa 1/3 Ausländer [66]. Dem Statistischen Jahr-

buch 2010 [67] ist zu entnehmen, dass 2008 genau 6086 Patienten mit dieser Infektion in Deutschland aus dem vollstationären Krankenhausaufenthalt entlassen wurden. Weltweit ist ein Drittel der Menschen mit Tuberkelbakterien infiziert; etwa 1,8 Mio. Menschen sterben jährlich an ihren Folgen [6].

Nur bei 10 % der mit dem Mycobacterium tuberculosis Infizierten treten Krankheitssymptome auf – die überwiegende Anzahl bleibt ein Leben lang asymptomatisch [58]. Skelettmanifestationen, die nur selten in Abwesenheit einer pulmonalen Tuberkulose auftreten [1], entwickeln sich bei 1 % der Patienten; in England und Wales sollen Skeletttuberkulosen allerdings bei 14 % der Patienten mit Lungenerkrankung auftreten [54].

Die Tuberkulose erfährt durch multiresistente Mykobakterien, Immigranten aus Ländern mit höherer Tbc-Prävalenz, immunmodulierende Therapeutika wie Inhibitoren des Tumornekrosefaktors α (TNFα) [20] sowie Zytostatikatherapien [58] und das AID-Syndrom wieder eine zunehmende Bedeutung. Durch diese Vorbedingungen, aber auch durch die Änderung der Altersstruktur der Gesellschaft, tritt nun die Gelenktuberkulose häufiger bei resistenzgeschwächten alten Menschen auf; nicht vergessen werden darf, dass die Tbc auch Gelenke mit chronischen Arthritiden befällt. Die klinische Diagnose „rasch progrediente Arthritis" sollte an diese Krankheit denken lassen. Leider wird die synoviale Tuberkulose *histologisch* nicht immer oder verzögert diagnostiziert [22, 47], da „tuberkuloide" Granulome nicht gesehen oder sogar als Rheumagranulome fehlgedeutet werden.

**Ätiologie und Pathogenese.** Tuberkelbakterien gelangen während der hämatogenen Streuung in die Synovialmembran oder greifen bei einer tuberkulösen Osteitis auf die Gelenke über. Oft ist die Arthritis eine Kombination beider Krankheitsmanifestationen, der Ort der primären Lokalisation bleibt dann verborgen. Das allerorts auftretende strukturelle Substrat, das Epitheloidzellengranulom, wird einerseits als Abwehrmechanismus [71] der protektiven Immunantwort [6] gedeutet, andererseits wird aber auch an der „schützenden" Rolle gezweifelt. Davis u. Ramakrishnan [15] kommen aus Untersuchungsbefunden an Zebrafischembryonen zu dem Ergebnis, dass migrierende Makrophagen des infektiösen Granuloms „disseminierend" die Erreger im Organismus verbreiten.

Das charakteristische Granulom besteht aus einer zentralen Nekrose – eventuell durch Sauerstoffmangel erklärbar – umgeben von einem Saum CD68+-Makrophagen sowie den durch Konfluenz aus ihnen entstandenen Langhans-Riesenzellen und T- und B-Lymphozyten, manchmal in Form von Aggregaten [71].

**Lokalisation.** Hüft- und Kniegelenke sind bevorzugt, seltener werden Hand-, Ellbogen-, Schulter- und Sprunggelenke von der monoartikulären Krankheit betroffen, oligoartikuläre Verlaufsformen kommen allerdings vor [72].

**Morphologie.** *Intraoperativ* wird die Synovialmembran als hyperämisch oder verdickt beschrieben, entzündliches Granulationsgewebe kann als „Pannus tuberculosus" zerstörend auf den marginalen Knorpel übergreifen und sich subchondral ausbreiten; Folge ist, dass der Knorpel zwar nekrotisch wird, dennoch unter Bewahrung des radiologischen Gelenkspaltes lange erhalten bleibt, da ein granulozytärer enzymatischer Abbau fehlt [29].

*Makroskopisch* wird an formaldehydfixierten Operationspräparaten, die oft von Fibrin bedeckt sind (Abb. 33.2a), der Verdacht auf eine Tuberkulose kaum zu erheben sein – auch Knorpel-Knochen-Präparate werden keine wegweisenden Veränderungen zeigen.

*Mikroskopisch* findet sich synoviales Gewebe mit Nekrosen und Fibrinexsudaten, die von Epitheloidzellsäumen mit Langhans-Riesenzellen begrenzt werden (Abb. 33.2b–d). Weiter peripher sind in unterschiedlicher Zahl Epitheloidzellengranulome mit Riesenzellen gelegen (s. Abb. 33.2b,e). Die Granulome müssen nicht nekrotisch sein, auch dichtere granulozytäre Infiltrate in ihren Zentren, vergleichbar einer „retikulohistiozytär-abszedierten" Entzündung, schließen die Tuberkulose nicht aus [47].

Granulationsgewebe mit oder ohne Granulome dringt von den Kapselrezessus in den subchondralen Markraum ein und breitet sich zwischen Knorpel und Knochen aus (Abb. 33.2f), der hyaline Knorpel wird von seiner knöchernen Grundlage abgehoben. Epitheloidzellig begrenzte Nekrosen und Granulome kennzeichnen die begleitende Osteitis (Abb. 33.2 g,h).

Da nicht jedem Granulom lebende Erreger zugrunde liegen, ist eine polarisationsoptische Untersuchung zum Ausschluss „tuberkuloider" Fremdkörpergranulome angebracht. Mit der Ziehl-Neelsen-Färbung kommen Mykobakterien (vgl. Abb. 33.4b) kaum einmal zur Darstellung. Bescheidenheit ist angesagt: Nicht jede Ursache einer granulomatösen Arthritis wird klinisch geklärt. Daher empfiehlt sich, insbesondere bei Vorliegen von Nativmaterial oder in gepuffertem Formalin fixierten Proben, eine PCR-basierte Abklärung [7, 35, 39].

*Beteiligung der Sehnenscheiden und Sehnen:* Bei 1,7–3,5 % der Patienten mit osteoartikulärer Tuberkulose finden sich granulomatöse Tendosynovialitiden als sog. sekundäre tendosynoviale Verlaufsform meist an den Sehnenscheiden der Hände; selten sind Peroneal- und Achillessehne betroffen [47]. Histologisch zeigt sich eine von Nekrosen begleitete granulomatöse synoviale Infiltration, die auf die Sehnen übergreift; ihre Abgren-

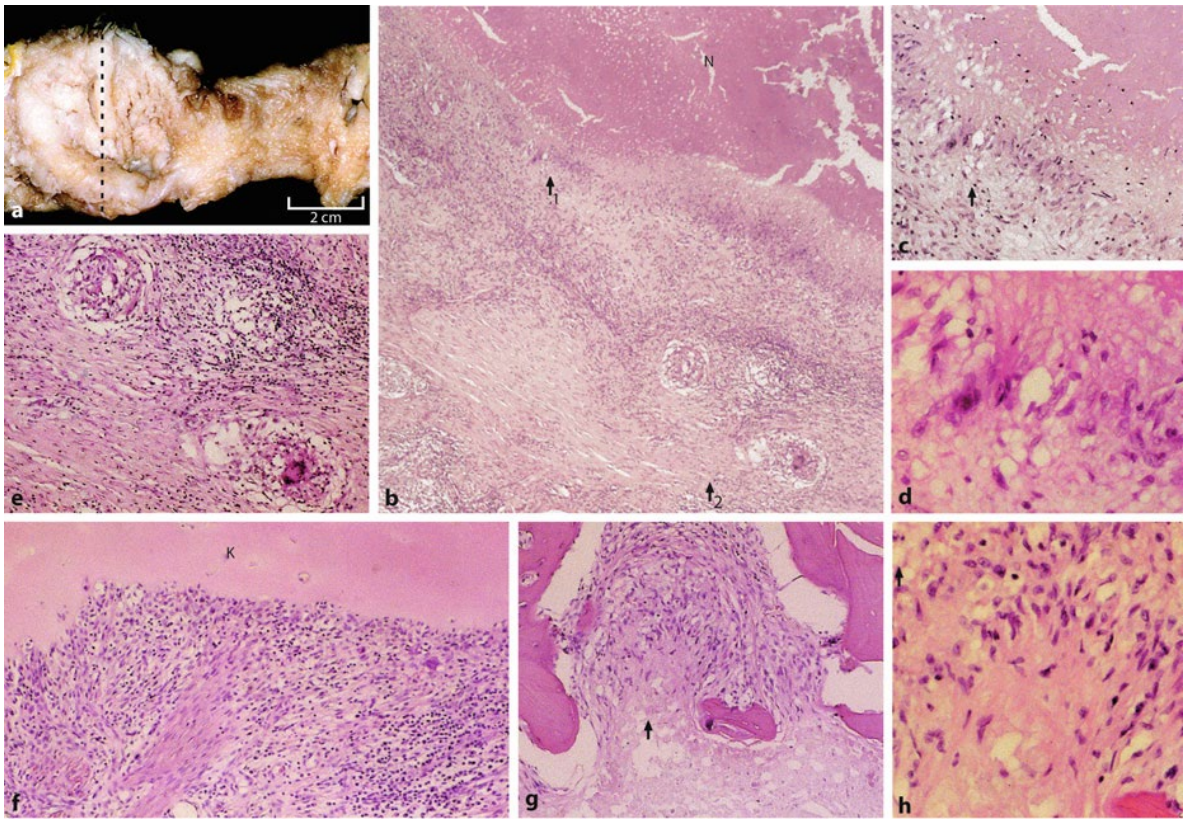



**Abb. 33.2a–h** Granulomatöse bakterielle Arthritis durch Mycobacterium tuberculosis. **b**–**h** HE. **a** Kniegelenksynovialmembran von „Fibrin" bedeckt. **b** Aus **a** (*durchbrochene Linie*): Breite Nekrosezone (*N*) begrenzt von Epitheloidzellsaum und nachfolgend fibröses Gewebe mit Granulomen. 25:1. **c** Aus **b** (*Pfeil 1*): An die Nekrose angrenzend Epitheloidzellen. 60:1. **d** Aus **c** (*Pfeil*): Epitheloidzellen und mehrkernige Riesenzelle. 150:1. **e** Aus **b** (*Pfeil 2*): Fibröses Gewebe mit Epitheloidzellgranulomen. 60:1. **f** Pannus tuberculosus unterminiert als „uncharakteristisches Granulationsgewebe" hyalinen Knorpel (*K*). 60:1. **g** Nekrotisierte Osteitis: intraossäres Granulationsgewebe grenzt mit Epitheloidzellen an Nekrose. 60:1. **h** Aus **g** (*Pfeil*): Epitheloidzellen an der Grenze zur Nekrose. 120:1

zung von Infektionen mit atypischen Mykobakterien ist durch PCR-basierte Verfahren möglich. Hiervon abzugrenzen ist die primäre tendosynoviale Verlaufsform. Diese manifestiert sich zumeist schleichend, typischerweise als umschriebener Tumor, häufig am Unterarm oder Handgelenk, und ist zumeist durch atypische Mykobakterien verursacht.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Von minimalen Gelenkbeschwerden ausgehend entwickeln sich an Intensität zunehmende Schmerzen und Gelenkschwellungen. Unter tuberkulostatischer Therapie ist eine Defektheilung möglich; fortgeschrittene Gelenkzerstörungen führen zu fibröser oder ossärer Ankylose. Greift die Entzündung als Tumor albus auf die Weichteile über, so entsteht eine fistelnde Gelenktuberkulose. Mischinfektionen führen zu Eiterungen; Senkungsabszesse können die Coxitis tuberculosa begleiten.

## Sonderformen der Tuberkulose

**Krankheiten durch atypische Mykobakterien.** Als Erreger kommen Mycobacterium avium, M. kansasii, M. marinum, M. szulgai und M. terrae in Frage, die Inokulation erfolgt im Allgemeinen durch Traumen, so dass bevorzugt Sehnenscheiden der Hände befallen sind. Mykobakteriell kontaminiertes Badewasser oder Wasser von Aquarien kommen als Erregerreservoir in Frage. In dem in Abb. 33.3 dargestellten Fall entwickelte sich eine Tendosynovialitis, die histologisch zunächst als nicht diagnostisch oder retrospektiv besser „als nicht besonders diagnostisch" imponierte (Abb. 33.3a–f), und erst in einem nachfolgenden Operationspräparat als charakteristisch und damit diagnostisch erkannt wurde (Abb. 33.3 g–i). Auch wenn in diesem Falle mit der Polymerasekettenreaktion nur mykobakterielle Gensequenzen ohne weitere Differenzierung nachgewiesen wurden [48], spricht die auf die

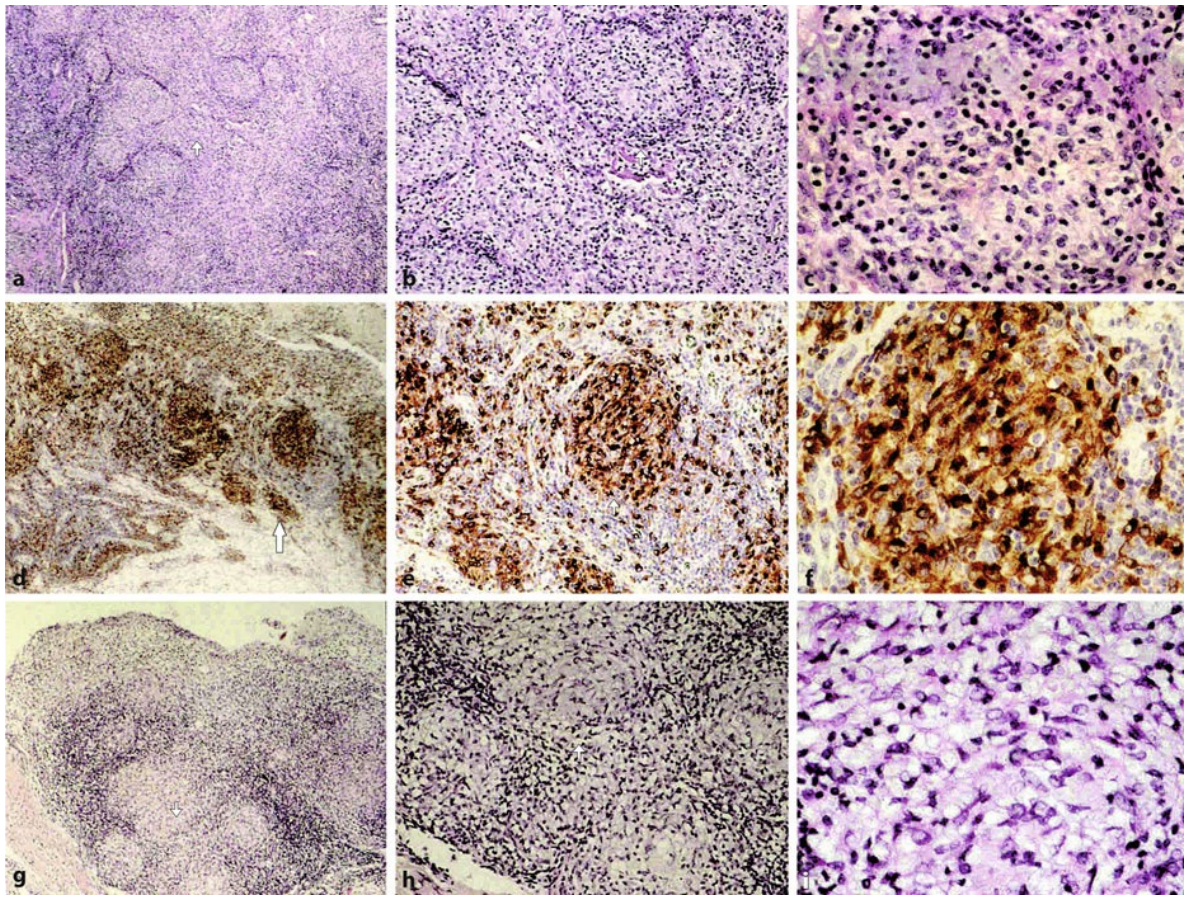



**Abb. 33.3a–i** Granulomatöse bakterielle Tendosynovialitis im histologisch nichtdiagnostischen (**a–f**) und diagnostischen (**g–i**) Stadium. **a–c**, **g–i** HE, **d–f** Immunhistologie CD68, Makrophagen. **a** Tendosynoviales Gewebe mit angedeuteter granulomatöser Anordnung zellulärer Infiltrate. 30:1. **b** Aus **a** (*Pfeil*): Dichte zelluläre Infiltrate und angedeutete Granulome. 85:1. **c** Aus **b** (*Pfeil*): abortives Granulom aus Zellen mit etwas länglichen Kernen, umgeben von lymphoiden Zellen. 200:1. **d** Teils diffuse, teils angedeutet granulomatöse Infiltration mit CD68+-Makrophagen. 30:1. **e** Aus **d** (*Pfeil*): diffus und angedeutet granulomatös angeordnete CD68+-Makrophagen. 80:1. **f** Aus **e** (*Pfeil*): Makrophagengranulom. 200:1. **g** Tendosynoviales Gewebe mit Epitheloidzellgranulomen. 30:1. **h** Aus **g** (*Pfeil*): Epitheloidzellgranulome umgeben von lymphoiden Zellen. 80:1. **i** Aus **h** (*Pfeil*): charakteristische Epitheloidzellen des Granuloms. 200:1

Hände beschränkte Entzündung für eine Infektion mit atypischen Mykobakterien.

**Poncet-Rheumatismus.** Der Poncet-Rheumatismus als reaktive Arthritis gegen Tuberkelbakterien wird in der Literatur weiter erwähnt [30] – seine Existenz bleibt umstritten [47].

**Arthritis nach Bacterium-Calmette-Guérin-(BCG-) Tumortherapie.** Bei etwa 0,5 % der Patienten mit intravesikaler BCG-Therapie von Urothelkarzinomen entwickeln sich Gelenksymptome. Die Oligoarthritiden, als reaktive Arthritiden gedeutet, stellen sich etwa 2 Wochen nach der 5. intravesikalen Installation ein. *Histologisch* liegt eine leichte lymphozytäre Synovialitis vor, eine granulomatöse Reaktion wurde nicht beschrieben [50].

**Arthritis bei Bacterium-Calmette-Guérin-Sepsis.** Atypische Granulome (Abb. 33.4a) mit großer Anzahl an Mykobakterien (Abb. 33.4b) können im synovialen Gewebe bei Kindern mit Immundefekten auftreten.

## Brucellose

Zwar ist die Brucellose – vornehmlich Folge nicht pasteurisierter Milchprodukte – in Industriestaaten sehr selten, befürchtet wird aber, dass weltweiter Verkehr in Länder mit endemischer Krankheit ihre Zunahme fördern kann [2]. In mediterranen Ländern und Indien sowie Teilen von Mittel- und Südamerika stellt diese Infektionskrankheit weiterhin ein medizinisches Problem dar [52]. Osteoartikuläre Manifestationen treten bei

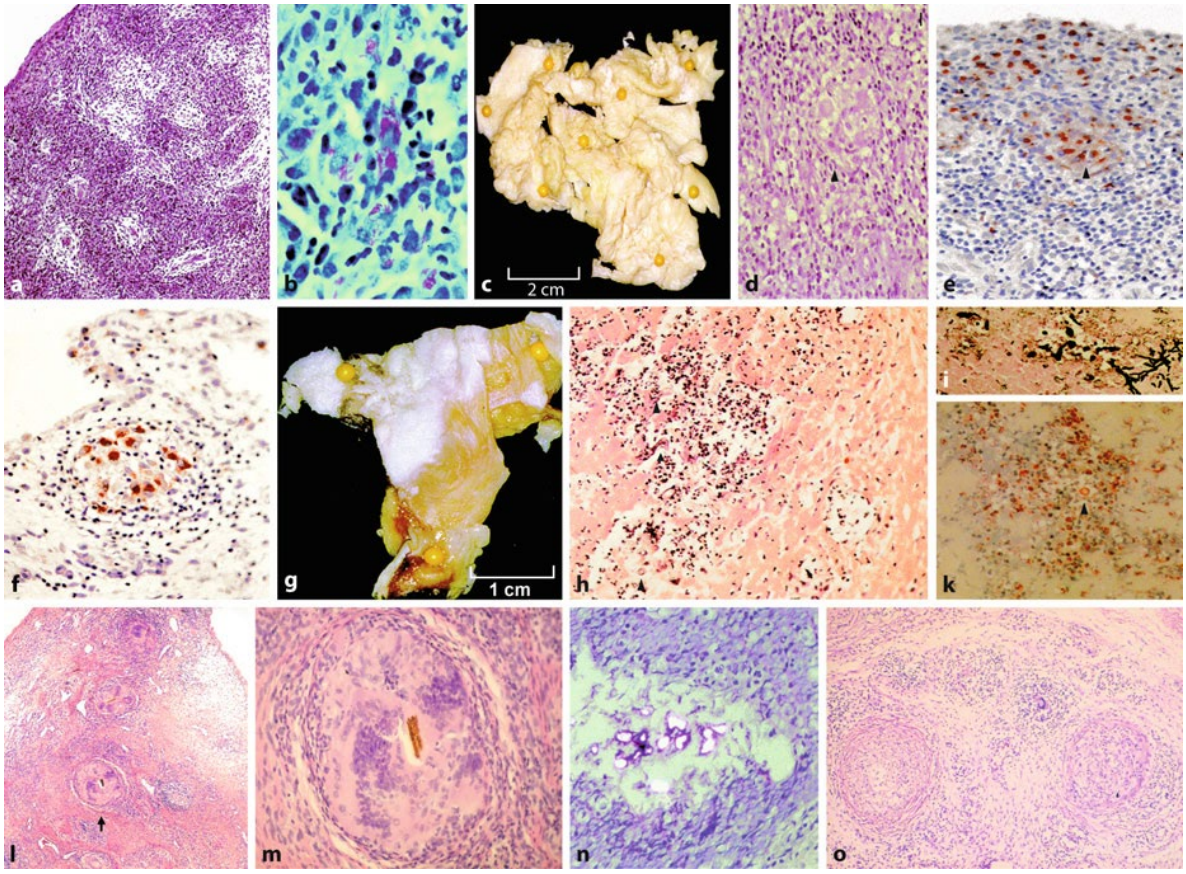



**Abb. 33.4a–o** Arthritiden durch seltene Krankheitserreger. **a**,**b** Bacterium Calmette-Guérin (BCG), **c**–**f** Brucellen, **g**–**k** Aspergillen, **l**,**m** Pflanzendorne, **n**,**o** Seeigelstacheln. **a**,**d**,**h**, **l**–**o** HE, **b** Ziehl-Neelsen, **e**,**f** Immunhistologie CD68, Makrophagen, **i** Grocott, **k** Naphthol-AS-D-chloracetat-Esterase, Hämalaun. **a** Synovialmembran mit atypischen BCG-Granulomen. 50:1. **b** Mykobakterien im granulomatösen Gewebe. 500:1. **c** Plumpvillöse Kniegelenksynovialmembran. **d** Aus **c**: „Unscheinbares" Makrophagengranulom in lymphozytär infiltriertem Gewebe. 150:1. **e** Aus **c**: kleines Granulom aus CD68+-Makrophagen (*Pfeilkopf*), umgeben von Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen. 150:1. **f** Aus **c**: Makrophagengranulom in minimal entzündlich infiltriertem Gewebe. 150:1. **g** Herdförmig von Fibrin bedeckte Kniegelenksynovialmembran. **h** Aus **g**: In Organisation stehendes Fibrin mit granulozytärem „Einschmelzungsherd" und angedeutet sichtbaren Pilzhyphen (*Pfeilköpfe*). 60:1. **i** Aus **g**: Aspergillushyphen im Fibrin. 120:1. **k** Aus **g**: „Einschmelzungsherd" aus neutrophilen Granulozyten und Querschnitt „Elastase" positiver Pilzhyphen (*Pfeilkopf*). 150:1. **l** Synoviale Zotte mit Fremdkörpergranulomen. 20:1. **m** Aus **l** (*Pfeil*): Umgeben von mehrkernigen Riesenzellen „Holzpartikel". 120:1. **n** Seeigelstacheln umgeben von autolytischem Gewebe (polarisiertes Licht). 50:1. **o** Lymphoplasmazelluläre Infiltrate und epitheloidzellige Granulome entfernt der Seeigelstacheln. 50:1

30–85 % der Patienten auf; Arthritiden bevorzugen die unteren Extremitäten.

Zwei Verlaufsformen werden als infektiöse, direkt durch Erreger bedingte, und reaktive Arthritis voneinander abgegrenzt.

*Makroskopisch* findet sich bei der *infektiösen* Arthritis eine verdickte Synovialmembran mit plumpen Zotten (Abb. 33.4c).

*Mikroskopisch* liegen bei dieser direkt durch Erreger bedingten Synovialitis im meist dicht lymphoplasmazellulär infiltrierten Gewebe diskrete Makrophagengranulome (Abb. 33.4d,e) mit einzelnen mehrkernigen Riesenzellen. Granulome können auch in Zonen wenig dichter „uncharakteristischer" Infiltrate vorhanden sein (Abb. 33.4f).

## Lepra

Die Anzahl der Leprakranken wurde 1991 weltweit auf 5,5 Mio. geschätzt [11]; nach Jendro [30] sollen sogar 10 Mio. Menschen erkrankt sein. Bei der *lepromatösen* Verlaufsform wird eine reaktive Arthritis als lymphoplasmazelluläre Synovialitis mit begleitenden dichten neutrophilen granulozytären Infiltraten beschrieben, bei der *tuberkuloiden* Lepra mit direktem Erregerbefall entwickelt sich eine granulomatöse Synovialitis [47].

## Entzündungen durch Pilze

Von den 50.000–200.000 Pilzspezies sind etwa 100 menschenpathogen [47]. Muskuloskelettale Symptome sind selten. Die Krankheitshäufigkeit hat in den letzten Jahren zugenommen; Patienten mit Störungen des Immunsystems sind prädisponiert.

*Candida albicans* induziert bei lokaler Infektion eine uncharakteristische Monoarthritis und bei hämatogener Dissemination eine Mono- oder Oligoarthritis, Synovialmembran und Knorpel enthalten Pilze. *Aspergillus fumigatus* und *flavus* verursachen nur selten Arthritiden [12]. Diese können mit einer fibrinösen Synovialitis (Abb. 33.4g) einhergehen, kleinere Einschmelzungsherde im Fibrin enthalten Pilzhyphen (Abb. 33.4h), die sich in der Grocott-Färbung darstellen (Abb. 33.4i). Neben neutrophilen Granulozyten färbt die Naphthol-AS-D-chloracetat-Esterase-Reaktion gelegentlich auch Pilzhyphen an (Abb. 33.4k). *Coccidioides immitis* kann bei hämatogener Dissemination zu granulomatösen Entzündungen insbesondere am Kniegelenk führen. *Blastomyces dermatidis* erreicht hämatogen die Gelenke und verursacht eine granulomatöse monoartikuläre Arthritis, bevorzugt am Kniegelenk. *Sporotrix schenkii* kommt als Ursache für chronische mono- oder polyartikuläre Synovialitiden der Gelenke der unteren Extremitäten in Frage – verkäste und nichtverkäste Granulome kennzeichnen die Entzündung. *Cryptococcus neoformans* führt bevorzugt zu Osteitiden und nur selten zu Arthritiden, die als granulomatöse Entzündungen durch ein Übergreifen der Knochenentzündung erklärt werden [47].

## Entzündungen durch Parasiten

Selten wird über die Assoziation parasitärer Erkrankungen mit Arthritiden berichtet. Von einem *direkten Gelenkbefall*, der bei Infektionen durch Strongyloides stercoralis, Bilharzien und Guinea-Würmern beschrieben wurde [47], werden *reaktive Arthritiden*, die mit einer eosinophilen Synovialitis einhergehen können, unterschieden. Ursächlich kommen Schistosomen, Dracunculus, Enterobis vermicularis, Filarien und Taenien, aber auch Toxoplasmen und Kryptosporidien in Frage [63]. Das Übergreifen einer Knochenechinokokkose auf die Gelenke induziert eine synoviale Fremdkörperreaktion um Echinokokkuslamellen [47].

## Entzündungen durch exogene Fremdkörper

„Nichtorthopädische" Fremdmaterialien als Ursache von Arthritiden, häufiger aber Tendosynovialitiden, seien aufgeführt.

*Pflanzendorne* verursachen Fremdkörpergranulome, in denen „Holzpartikel" von Rosen, Palmen oder Kakteen eingeschlossen sind [49] (Abb. 33.4l,m).

*Seeigelstacheln* induzieren Fremdkörpergranulome, in denen polarisationsoptisch doppelbrechende Seeigelstacheln gelegen sind (Abb. 33.4n). Begleitet wird die Fremdkörperreaktion von einer sarkoidoseartigen epitheloidzellig-granulomatösen Entzündung (Abb. 33.4o), die eventuell auf eine Verunreinigung der Stacheln mit marinen Mykobakterien zurückzuführen ist [49].

## Weiterführende Diagnostik infektiöser Entzündungen

**Histopathologische und immunhistochemische Diagnostik.** Die diagnostische Aussagekraft einer histopathologischen bakteriellen Infektionsdiagnostik von Synovialitiden basiert mehr auf den charakteristischen Mustern der Gewebsreaktionen als auf dem morphologischen Erregernachweis selbst. Apoptotische neutrophile Granulozyten, Fibrinpräzipitate und Gewebsnekrosen bei einer floriden Synovialitis verursachen bei enzymhistochemischen Färbungen unspezifische Hintergrundreaktionen und reduzieren somit die Möglichkeit des direkten Erregernachweises. Spezialfärbungen sind prinzipiell einsetzbar, die Spezifität der enzymhistochemischen Färbungen ist jedoch im Kontext der Ausprägung von floriden entzündlichen Gewebsveränderungen zu interpretieren. Die wichtigsten Spezialfärbungen umfassen für Bakterien die Gram- und Giemsa-Färbung, für Mykobakterien die Ziehl-Neelsen-Färbung. Pilze und Parasiten werden am besten in der PAS- bzw. Grocott-Färbung zur Darstellung gebracht.

Eine definitive Erregerdiagnostik mit Keimspezifizierung und Resistenzbestimmungen bleibt aktuell jedoch der mikrobiologischen Kulturanalyse überlassen.

**PCR-basierte Erregernachweisverfahren.** Nativmaterial und in gepuffertem Formalin fixierte Proben von Gelenken sind für eine analytische Abklärung von mykobakteriellen Infektionen geeignet. Die PCR-basierte Infektionsdiagnostik zeigt jedoch im Vergleich zur mikrobiologischen Kulturanalyse eine geringere Spezifität und Sensitivität und erlaubt derzeit keine sichere Vitalitäts- und Resistenzbestimmung der Bakterien [78]. Ein neu entwickeltes, auf einer bakteriellen DNA-Anreiche-

rung basierendes Multiplex-PCR-Verfahren könnte ein hochsensitives Diagnoseverfahren für bakterielle und mykotische Synovialitiden darstellen [35].

## Mikrokristalline Arthritiden

### Gicht

**Definition.** Die Gicht ist Folge des bei der Hyperurikämie vornehmlich im Bindegewebe kristallin ausfallenden Mono-Natriumurat-Dihydrats (Na-Urat).

**„Prolog".** Harnsäure wird beim Menschen, dem, wie Primaten, einigen Reptilien – Schlangen und Schildkröten – sowie Vögeln die Urikase zum weiteren Abbau zu Allantoin fehlt, ein schädliches Stoffwechselprodukt. Die Evolution – auch als Schöpfung zu bezeichnen – ist anzuklagen: Drastisch formulierte Schilling [60]: „Sie [die Gicht] steht in ihrem Ursprung gleichsam dem Sündenfall nahe. Gott mit einer evolutiven Schlamperei (dem Urikaseverlust) und der Mensch mit seiner Völlerei sind gleichermaßen schuldig." Erfolgt die Anklage jedoch zu Recht? Erfährt man, dass Harnsäure und ihre Kristalle in vitro und in vivo eine adjuvante Aktivität entfalten [64], so steht man der Entwicklung wieder milder gegenüber, da die immunologische Überwachung eventuell durch diesen Enzymmangel bereichert wurde und damit Harnsäure mehr ist als nur ein unlieber Stoffwechselabfall.

**Epidemiologie.** Bei etwa 0,4 % der Frauen und 9 % der Männer liegt eine Hyperurikämie mit Harnsäurespiegeln über 6,8 [53] bis 7 mg% vor [47]. Bei Betrachtung verschiedener Populationen zeigt sich eine große Streubreite der Hyperurikämie: Die Prävalenz erhöhter Harnsäurespiegel liegt zwischen 2,3 % und 41,4 % [8], die der Gicht beträgt etwa 0,1–0,7 %; in der Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen wird ihre Gesamthäufigkeit auf 3,9 % [37] beziffert. Somit liegt ihre allgemeine Prävalenz höher als die der rheumatoiden Arthritis [3, 68]; bei Männern ist sie die häufigste Ursache einer Arthritis [3]. Auffällig ist die Inzidenzentwicklung: Sie stieg in Nordamerika von 45/100.000 in den Jahren 1977–1978 auf 62/100.000 im Zeitraum von 1995–1996 mit etwa gleichbleibendem Männer-zu-Frauen-Verhältnis von 3,3:1 [4]. Derzeit sollen 3 Mio. US-Amerikaner an ihr leiden, das ist wiederum deutlich mehr als mit 2,1 Mio. Erkrankten für 1995 ermittelt wurde [38]. Nach Neogi [53] beträgt die Anzahl der erkrankten US-Bürger sogar 6,1 Mio. Die Häufigkeitszunahme kann eventuell erklärt werden durch Acetylsalicylsäuretherapien – in Frage kommt niedrig dosiertes Aspirin, eine hochdosierte Therapie dagegen ist urikosurisch [53]. Die geringere Zahl erkrankter Frauen vor der Menopause wird durch die östrogenbedingte reduzierte renale tubuläre Harnsäureabsorption erklärt [8]. Gut zu wissen ist, dass Kaffeetrinken das Gichtriskio mindert [10].

**Ätiologie und Pathogenese.** Primäre und sekundäre Hyperurikämie bzw. Gicht werden unterschieden. Nur etwa 6 % der Fälle primärer Hyperurikämie liegt ein bekannter Gendefekt zugrunde. Vorwiegend betrifft er das SLC-2A9-Gen, das Botenstoffe codiert, die in der Niere den Glukose-, Fruktose- und Urattransport regeln [13]. Bei der überwiegenden Anzahl der Stoffwechselgestörten bleibt die Ursache unbekannt – wahrscheinlich liegt eine verminderte Nieren-Clearance vor [17]. Abgesehen von einer purinreichen Nahrung wie Fleisch und Fisch [13] steigern Alkohol, insbesondere Bier [32], aber auch zuckerreiche Getränke wie Fruchtsaft [13] – „vier oder mehr Gläser solcher Süßgetränke [sind] mit einem 4fachen Anstieg des Gichtrisikos assoziiert" [18] – die Harnsäurekonzentration; der Fruktosegehalt der Getränke [53] ist anzuschuldigen.

Bei der sekundären Krankheit, deren Ursachen in der folgenden Auflistung [28] zusammengefasst sind, wird entweder vermehrt Harnsäure aus exogenen oder endogenen Purinen gebildet oder die renale Ausscheidung ist durch eine bekannte Grundkrankheit vermindert.

- Vermehrte Harnsäurebildung
  - Chronische myeloische Leukämie
  - Polycythaemia vera
  - Osteomyelosklerose
  - Sekundäre Polyglobulie bei Herz- und Lungenkrankheiten
  - Hämolytische Anämien
  - Glukose-6-Phosphatase-Mangel
  - Vermehrte Zufuhr von Nahrungspurinen, Übergewicht
  - Zytostatische Therapie und Bestrahlung
  - Lesch-Nyhan-Syndrom [47]
- Verminderte Harnsäureausscheidung
  - Nierenkrankheiten
  - Ketoazidose: Fasten, entgleister Diabetes mellitus
  - Hyperlaktazidämien: hohe Alkoholspiegel, Glukose-6-Phosphatase-Mangel
  - Arzneimittel: Thiaziddiuretika
  - Vergiftungen: Blei

Untherapiert verlaufen Hyperurikämie und ihre Folgen in Stadien. Der asymptomatischen Serum-Harnsäure-Erhöhung folgt die akute Gichtattacke. Eine sich anschließende interkritische Phase ohne Krankheitssymptome kann übergehen in die fortschreitende Gichtarthropathie [62]. Dieser Verlauf ist nicht obligat – viele Menschen mit einer Hyperurikämie erleiden niemals einen Gichtanfall [62].

Das untrügerische Kennzeichen des Übergangs der asymptomatischen Hyperurikämie in die Phase der

Gicht ist das Erscheinen der Na-Urat-Kristalle. Ein Gichtanfall kann sich allerdings auch bei normalem [74] oder sinkendem Harnsäurespiegel einstellen, wenn Na-Urat aus schon bestehenden Gichttophi gelöst wird [68]. Die Kristallisation ist einfach zu verstehen: Nur bis zu einer Konzentration von etwa 7 mg% bleibt Harnsäure bei 37 °C im wässrigen Milieu gelöst [44] – wird diese Konzentration überschritten, so präzipitieren aus der nun übersättigten Lösung Kristalle. Eine niedere Temperatur kann die Kristallisation fördern – bei 30 °C liegt die kritische Harnsäurekonzentration bei 4 mg% [44]. Das leicht Einsehbare ist allerdings auf den zweiten Blick komplizierter und mit unbeantworteten Fragen belastet, die McCarty [44], der es wissen musste, formulierte: Warum bleiben viele Menschen mit Hyperurikämie vom Gichtanfall verschont – warum kristallisiert nicht überall im Organismus die Harnsäure der interstitiellen Flüssigkeit aus – warum erscheinen Kristalle fokal an verschiedenen Orten?

Sicheres Wissen wird weiterhin durch Hypothesen ersetzt. Zur Erklärung der lokalen Na-Urat-Präzipitation werden angeführt: vorausgegangene Traumen, lokale niedere Temperaturen, unterschiedliche Resorptionsgeschwindigkeiten von Na-Urat und Wasser aus den Gelenken, enzymatische Protoeglykanolyse, lokaler reduzierter pH-Wert und ein synovialer Faktor, der die Kristallbildung fördert [46].

Als Kristallisationskeime werden unlösliches Kollagen, Chondroitinsulfat, nichtaggregierende Proteoglykane und „andere Moleküle“ angegeben [9]. Dass die entstandenen Kristalle „inflammatorisch“ wirken, ist seit Freudweilers Untersuchungen [19] vor mehr als 100 Jahren bekannt und wurde in neuerer Zeit auch am Lufttaschenmodell der Ratte belegt [61]. Zur Erklärung von Auslösung und Perpetuation der Entzündungsqual wurde von Weissmann [75] 1971 ein Konzept entwickelt, das immer noch wahrnehmenswert ist. Ausgehend vom intrazellulären Nachweis der Na-Urat-Kristalle, insbesondere in neutrophilen Granulozyten, schloss er, dass phagozytierte Kristalle in Phagosomen eingeschlossen werden. Nach deren Konfluenz mit Lysosomen sind kristallreiche Phagolysosomen entstanden. Die mechanisch starren Kristalle bleiben hier nicht ohne Folgen: Bei der wohl üblichen Zellbewegung treten Rupturen der Phagolysosomenmembran auf, deren Entwicklung auch durch membranolytische Kristalleigenschaften gefördert werden kann. Lysosomale Enzyme sowie freie Sauerstoffradikale gelangen in das Zytoplasma, schädigen die Zellmembran und treten in den Extrazellularraum über, wo Gewebszerstörungen durch enzymatischen Abbau mit nachfolgender Entzündungsreaktion ablaufen. Neu präzipitierte Kristalle werden wiederum von neutrophilen Granulozyten phagozytiert – die Entzündung schreitet fort. Beteiligt an den daraus resultierenden Gewebsschädigungen sind auch den Monozyten entstammende Zytokine wie Tumornekrosefaktor α und Interleukin 1, die den Influx von Entzündungszellen in das Gewebe fördern [77], sowie das von neutrophilen Granulozyten bei der Auseinandersetzung mit Na-Urat-Kristallen gebildete Prostaglandin $E_2$ [24].

Forschung schläft nicht. Alte Konzepte büßen wohl an Bedeutung ein, bleiben jedoch Grundlage für die Entwicklung neuer Vorstellungen. Mit dem Eintritt der Inflammasomen (s. Kap. 34, Antiinflammatorische Syndrome) in die wissenschaftliche Welt wurde unser Verständnis für die Grundzüge der Entzündungsentstehung und -entwicklung erweitert. Während nach dem Weissmann-Konzept [75] die Kristalle die Wandungen der Lysosomen kitzelten, kitzeln sie nun die chromosomale DNA synovialer Zellen zur Produktion von Interleukin-1β-RNA. Unter Mitwirkung freier Fettsäuren erfolgt die Synthese des IL-1β-Vorläufers, der Grundlage für weitere Reaktionen ist (Abb. 33.5).

Die Inflammasomen sind zytosolische Proteinkomplexe, in denen nach proteolytischer Aktivierung der Procaspase-1 in neutrophilen Granulozyten und Makrophagen das Pro-IL-1β in das stoffwechselaktive IL-1β umgewandelt wird [41]. Das nachfolgend im Extrazellularraum erscheinende Interleukin 1β induziert die zellulären Entzündungsreaktionen mit Infiltration des Gewebes durch neutrophile Granulozyten [16], etwas später auch Monozyten des peripheren Blutes und zum Ende Lymphozyten und eventuell einmal eine Plasmazelle. Somit stehen die Inflammasomen im Zentrum der Entzündungsentwicklung und es wird verständlich, dass die Gicht und die andernorts abgehandelte Kalziumpyrophosphat-Dihydrat-Arthropathie bzw. Pseudogicht in die Nähe der autoinflammatorischen Entzündungen gerückt werden [42] – autoinflammatorisch, weil Kristalle, Produkte des körpereigenen Stoffwechsels, ein intrazelluläres Syntheseprogramm induzieren, das ohne Beteiligung körperfremder pathogener Substrate die Bildung eines wiederum im normalen Organismus vorkommenden entzündungsinduzierenden Botenstoffs, IL-1β, auslöst. Fieber, das auf die systemische Wirkung des IL-1β zurückzuführen wäre, „sieht man heute nur noch selten bei extremen Krankheitsbildern“ [27].

Mit der synovialen Entzündung entwickelt sich der Gelenkerguss als „entzündliche Suppe“, gekennzeichnet durch einen hohen Gehalt an neutrophilen Granulozyten mit intrazytoplasmatischen phagozytierten Na-Urat-Kristallen. Ob diese Zellen eine Bedeutung für die Knorpelzerstörung, wie für die chronischen Gelenkentzündungen dargestellt, haben, ist nicht sicher entschieden – Operationspräparate akuter Gichtarthritiden bekommen Pathologen wohl nicht zu Gesicht.

Da Gichtanfälle nur wenige Tage dauern, muss die Frage nach der Ursache ihrer Beendigung gestellt werden. Freie Sauerstoffradikale der neutrophilen Granulozyten können einerseits die Kristalle auflösen und andererseits über die Inhibition der Synthese chemo-

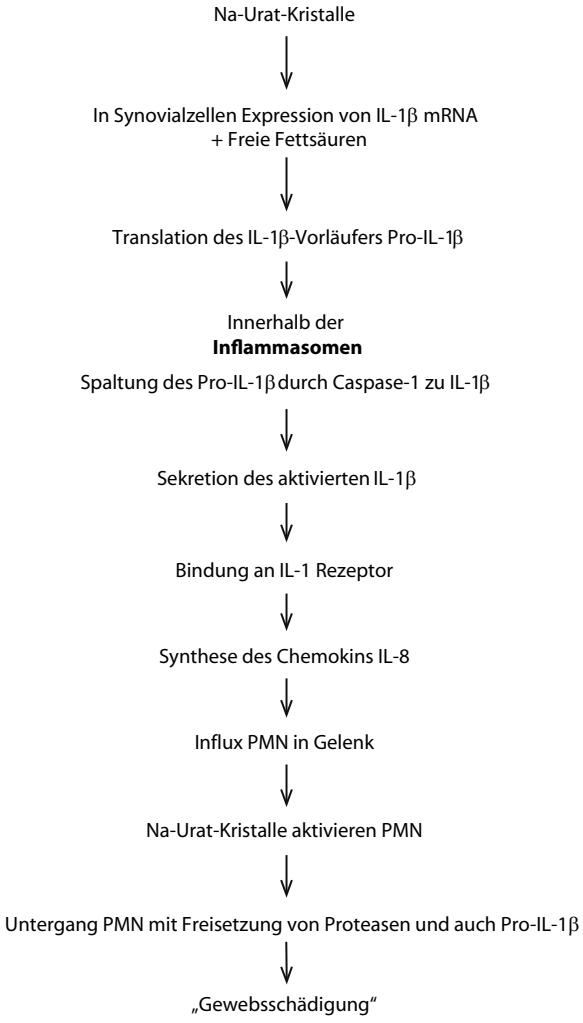



**Abb. 33.5** Vereinfachte Pathogenese der Na-Urat-induzierten Entzündung als „autoinflammatorische Krankheit". Nach Dinarello [16], Neogi [53] und Schlesinger und Thiele [62]; Na-Urat = Mono-Natriumurat, IL = Interleukin, PMN = neutrophile Granulozyten

taktischer Faktoren zur reduzierten Zahl von Entzündungszellen führen [40]. Verminderte Zahl neutrophiler Granulozyten bedeutet herabgesetzte Kristallphagozytose und reduzierte Synthese freier Radikale. Daneben steigert die entzündungsbedingte Temperaturerhöhung die Na-Urat-Löslichkeit, die vermehrte Durchblutung fördert seine Beseitigung, und durch die Leukozytenmyeloperoxydase wird es zu Allantoin abgebaut. Ein zusätzlicher Abtransport durch reife Makrophagen wird erwogen [46]. Vermutet wird zudem, dass ein erhöhter Gehalt der Synovia an „Low-density"-Lipoproteinen, verursacht durch die gesteigerte Gefäßpermeabilität bei der Entzündung, den Anfall beenden kann, da lipoproteinbedeckte Kristalle eine geringere Tendenz zur Lyse der Granulozyten aufweisen als lipoproteinfreie [69]. Als antiinflammatorische Zytokine kommen zudem der transformierende Wachstumsfaktor β (TGFβ) [13] sowie IL-10 [9] in Frage.

Unbeantwortet ist weiterhin die Frage, wo in den Gelenken die ersten Kristallpräzipitate auftreten – hyaliner Knorpel, Synovialflüssigkeit oder Synovialmembran? Attraktiv ist dabei immer noch die Vorstellung, dass die Kristallpräzipitation des in der Synovia gelösten Urats im Knorpel beginnt und es dann nach Art des von McCarty [44] ursprünglich für die Entstehung des Pseudogichtanfalls [5] beschriebenen Shedding-Phänomens („shedding" = verlieren, abwerfen, schuppen) in die Synovialflüssigkeit gelangt, um von dort aus synoviale und periartikuläre Gewebe zu erreichen.

Die heute sehr seltene chronische Uratarthropathie entsteht im späten Krankheitsstadium. Uratkristalle durchsetzen den Knorpel, schädigen damit einerseits Chondrozyten zum Untergang, womit die Proteoglykansynthese sistiert, und stimulieren andererseits vitale Zellen zu einer chondrozytären Proteoglykanolyse durch Matrixmetalloproteinasen. Diese Enzyme werden bei der Auseinandersetzung der Zellen mit den Kristallen, wie z. B. nach deren Phagozytose [9], synthetisiert. Zurück bleibt damit ein an Aggrecanen verarmter Knorpel, histologisch gekennzeichnet durch den Verlust der Safraninophilie (vgl. Abb. 33.7e). Der nun weniger resistente Knorpel ist bei der stetigen Belastung einer weiteren Zerstörung preisgegeben. Vom entzündeten synovialen Gewebe kann sich aber auch, wie bei anderen Gelenkleiden (rheumatoide Arthritis und Arthrose), ausgehend von den synovialen Rezessus ein Pannusgewebe entwickeln, das den Knorpel bedeckt und in ihn eindringt. Das Erscheinen von Na-Urat-Mikrotophi im subchondralen Knochen geht mit einem osteoklastären Abbau des Knochengewebes einher. Wiederum spielt das IL-1β eine wesentliche Rolle: Die von ihm vermittelte TNF- und RANKL-Aktivität induziert die Osteoklastenbildung [62]. Durch die daraus resultierende „Schwächung" des Knochens nimmt damit die Gelenkzerstörung ihren Fortgang.

**Lokalisation.** In 53 % der Fälle ist der erste Gichtanfall als Podagra am Großzehengrundgelenk lokalisiert, initiale Orte können aber auch Knie in 25 % und Hüfte in 5 % sein [74].

**Morphologie.** *Allgemeines:* Na-Urat-Kristalle (Abb. 33.6a–c) als Schlüsselstrukturen der Krankheit lassen sich, abgesehen von dicht gepackten Kristallen in Weichteiltophi, nur dann identifizieren, wenn Gewebe in Alkohol fixiert wurde. Nach der Behandlung mit wässrigen Fixativa, aber auch nach vorausgegangener Alkoholfixierung und konventionellen Färbungen, sind die Kristalle herausgelöst, womit eine azelluläre Matrix zurückbleibt. Es ist deshalb empfehlenswert, zusätzlich entparaffinierte Schnittpräparate ungefärbt nach Eindecken mit nichtwässrigen Einschlussmitteln, wie Eukitt®, polarisationsoptisch zu beurteilen.

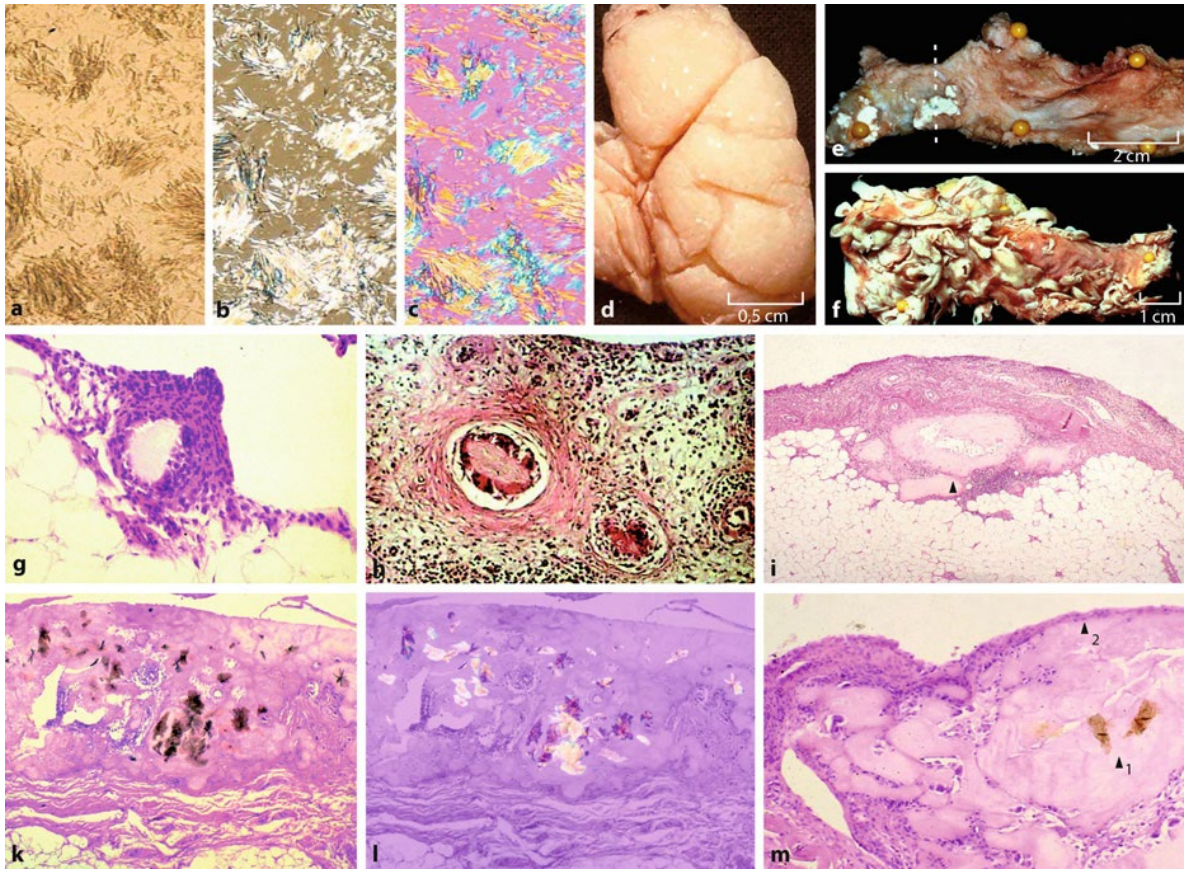



**Abb. 33.6a–m** Struktur von Na-Urat-Kristallen aus alkoholfixiertem Gewebe (**a**–**c**) und Synovialmembran (**d**–**m**) bei Uratgicht. **a**–**c** Ungefärbt, **g**–**m** HE. **a** Kristallnadeln im konventionellen Licht. 120:1. **b** Kristallnadeln im polarisierten Licht. 120:1. **c** „Negative" Doppelbrechung der Kristalle (Rotkompensator). 120:1. **d** Adipöse Kniegelenksynovialmembran mit kleinsten weißlichen Stippchen. **e** Synovialmembran herdförmig von Na-Urat bedeckt. **f** Fibrinöse Detritussynovialitis bei fortgeschrittener Uratgicht mit Diarthrosenzerstörung. **g** Aus **d**: kleines Granulom im oberen Stratum synoviale aus azellulärem Zentrum umgeben von mononukleären Zellen und angedeuteten Riesenzellen, Kristalle herausgelöst. 60:1. **h** Synovialmembran mit charakteristischen Granulomen, begleitet von lymphoplasmazellulären Infiltraten, Kristalle herausgelöst. 50:1. **i** Aus **e** (*durchbrochene Linie*): Größerer Tophus (*Pfeilkopf*) an der Grenze zwischen Synovialmembran und Fettgewebe, Kristalle herausgelöst. 20:1. **k** Aus **e** (*durchbrochene Linie*): Großer Na-Urat-Herd anstelle der Gelenkinnenhaut. 20:1. **l** Identische Region (polarisiertes Licht): Darstellung der Kristalle. 20:1. **m** Randbereich des Tophus aus **k** mit wenigen erhaltenen Kristallen (*Pfeilkopf 1*), oberflächlich von schmalem synovialem Saum bedeckt (*Pfeilkopf 2*). 25:1

Im konventionellen Licht erscheint Na-Urat in Form brauner Kristallzüge (Abb. 33.6a), im polarisierten Licht treten doppelbrechende Nadeln hervor (Abb. 33.6b). Die Typisierung ist mit Hilfe des Rotkompensators erster Ordnung bzw. der Gipsplatte „Rot I" möglich: Sie sind als stark negativ doppelbrechende Kristalle (Abb. 33.6c) von den nur schwach positiv doppelbrechenden KPPD-Kristallen (vgl. Abb. 38.10c) abzugrenzen – Apatitkristalle (vgl. Abb. 39.3c,f) sind nur elektronenmikroskopisch darstellbar.

*Synovia:* Beim akuten Gichtanfall wird ein zytologisches Präparat mit großer Anzahl neutrophiler Granulozyten gewonnen – im dicken Tropfen des Sediments werden in getrockneten Präparaten Kristalle extra- oder intrazellulär sichtbar.

*Gelenke:* Makroskopisch finden sich bei früher Krankheit im adipösen synovialen Gewebe kleinste weiße etwa 1 mm große Stippchen (Abb. 33.6d), in fortgeschrittenen Stadien bedecken herdförmig weiße kalkartige Ablagerungen die Synovialmembran (Abb. 33.6e). Liegt eine Diarthrosenzerstörung vor, so induzieren Knorpel- und Knochenfragmente eine fibrinöse Detritussynovialitis, bei der zottiges Fibrin die Synovialmembran bedeckt (Abb. 33.6f).

Den Knorpel bedeckt ein kalkartiger Na-Urat-Film (Abb. 33.7a).

Mikroskopisch zeigen sich in frühen Phasen in konventionell gefärbten Präparaten nach Herauslösen der Kristalle an der Grenze von oberer Synovialmembran zum Fettgewebe (Abb. 33.6g) Mikrotophi aus einem

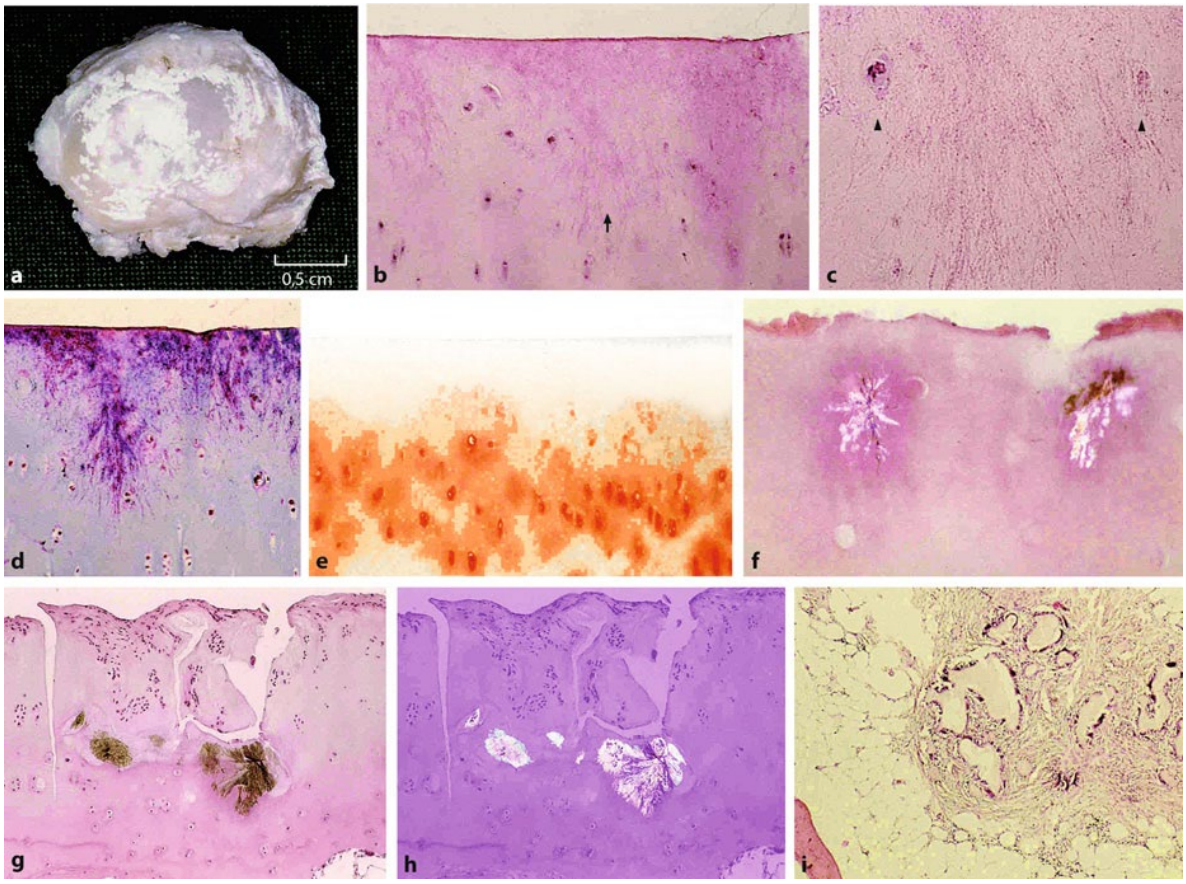



**Abb. 33.7a–i** Knorpel- und Knochenbeteiligung bei Uratgicht. **b**,**c**, **f–i** HE, **d** Azan, **e** Safranin O. **a** Na-Urat-Film bedeckt Knorpel der Großzehengrundgliedbasis. **b** Nach Herauslösen der Kristalle: glatte Knorpeloberfläche, in der Matrix von Oberfläche zur Tiefe abnehmend granuläre eosinophile Streifen. 60:1. **c** Aus **b** (*Pfeil*): granuläre eosinophile Streifen, in der Nachbarschaft nekrotische Chondrozyten (*Pfeilköpfe*). 120:1. **d** Entspricht **b**: granuläre acokarminrote Streifen in der Knorpelmatrix. 60:1. **e** Verlust der Knorpelsafraninophilie. 60:1. **f** Leichte Fibrillierung der Knorpeloberfläche, in der Tiefe Kristallbüschel (polarisiertes Licht). 100:1. **g** Fissurierter Knorpel mit Brutkapseln, am Boden der Fissuren Kristalle. 20:1. **h** Identische Region (polarisiertes Licht): doppelbrechende Kristalle. 20:1. **i** Uratgranulom im Knochenmark, Kristalle herausgelöst. 60:1

schwach eosinophilen Substrat, umrandet von Säumen mononukleärer Rundzellen und wenigen mehrkernigen Riesenzellen. Kristalle werden nur dann nachgewiesen, wenn ungefärbte Schnitte polarisationsoptisch untersucht werden – man findet dann im Zentrum dieser Tophi Na-Urat-Nadeln. Im klassischen Falle liegt synoviales Gewebe mit multiplen Uratgranulomen aus azellulären Zentren umrandet von mehrkernigen Riesenzellen vor, unterschiedlich dichte lymphoplasmazelluläre Infiltrate sind in der Nachbarschaft vorhanden (Abb. 33.6h). Fortgeschrittene Stadien zeigen an der Grenze von Synovialmembran zum Fettgewebe, durch einen Streifen der Synovialmembran vom Gelenkraum abgetrennt, Na-Urat-Herde (Abb. 33.6i). Die Größenzunahme dieser Herde führt dazu, dass das deckende synoviale Gewebe weitgehend verschwindet (Abb. 33.6k,l) oder auch artifiziell abgelöst wird und nur noch in Randzonen als Saum diese Tophi bedeckt (Abb. 33.6 m).

Sind die Kristalle herausgelöst, so zeigt intakter hyaliner Knorpel eine glatte Oberfläche und in Orten verschwundener Kristalle eine streifenförmige granuläre eosinophile Matrixumwandlung (Abb. 33.7b,c), die sich in der Azanfärbung als acokarminrotes Substrat darstellt (Abb. 33.7d); der Proteoglykangehalt ist reduziert (Abb. 33.7e). Sind Kristalle zurückgeblieben, so imponieren sie als Büschel innerhalb der Knorpelmatrix (Abb. 33.7f) oder sind am Boden arthrotischer Fissuren gelegen, Brutkapseln sind ausgebildet (Abb. 33.7 g,h). Wie bei anderen Gelenkentzündungen kann sich ein Pannusgewebe entwickeln, das den Knorpel bedeckt und invadiert [47].

Entkalkter Knochen enthält anstelle der Na-Urat-Kristalle optisch leere Hohlräume, umgeben von mo-

nonukleären Zellen und mehrkernigen Riesenzellen (Abb. 33.7i).

*Gichttophi* (tupha, tuph [lat.] = poröser Tuffstein): „In schweren Fällen findet man […] die Urate vor allem um das Gelenk angehäuft, wo sie dicke kreidige Knoten (Tophi arthritici, Gichtknoten) bilden, welche dann wesentlich die hochgradigen Gestaltsveränderungen der Gelenke bedingen" [33].

Sie stellen lokale tumorförmige Na-Urat-Ablagerungen dar, die mit Gewebsnekrosen einhergehen. Ihre Vergrößerung wird, wenn auch nicht schlüssig, durch Anlagerung weiterer Na-Urat-Kristalle erklärt [80]. Nach Palmer et al. [55] sollen Zellen des mononukleären Phagozytensystems Na-Urat aktiv aus der interstitiellen Flüssigkeit in zentrale Zonen kleiner Tophi transportieren.

Meist weist ihre Lokalisation darauf hin, dass mechanische Einflüsse einen wesentlichen pathogenetischen Faktor darstellen. So entwickeln sie sich bevorzugt an Orten präexistenter Bursen, aber auch als radiologisch gering schattenbildende Knoten an peripheren Extremitäten mit Knochenarrosionen (Abb. 33.8a). Gelenkferne Tophi bevorzugen Helix und Antihelix des Ohres, seltene Lokalisationen sind Fingerspitzen, Handinnenflächen, Fußsohlen und Augenlider. Ulzeriert über ihnen die Haut, so tritt Uratbrei an die Körperoberfläche aus. Die schmerzlosen Tophi sind nicht nur ein kosmetisches Problem, sondern sie stören bei gelenknaher Lokalisation auch die Beweglichkeit und tragen damit zur Gelenkdestruktion bei [14].

*Makroskopisch* stellen sich mehrere Zentimeter große Knoten aus septiertem kalkartigem Substrat dar (Abb. 33.8b).

*Mikroskopisch* sind im polarisierten Licht Na-Urat-Kristalle als große Herde auszumachen, die von Bindegewebssepten umgeben werden (Abb. 33.8c). Diesem kristallinen Kern mit einer Matrix aus Lipoproteinen und Mukopolysacchariden [62] folgt ein zellreicher Hof – eine Korona – aus CD68+-mono- und multinukleären Makrophagen, in denen IL-1β exprimiert werden kann [14]. In der peripheren fibrovaskulären Zone kommen immer wieder kleine Granulome aus zellfreien Zentren, umrandet von einer Fremdkörperreaktion vor. Darüber hinaus werden CD8+-T-Zellen und Plasmazellen beobachtet [14]. Sind die Kristalle herausgelöst, so wird die azelluläre Matrix von zarten fibrösen Septen durchzogen (Abb. 33.8d). Fibröse Randzonen enthalten kleine Granulome aus zellfreien Zentren umrandet von einer Fremdkörperreaktion (Abb. 33.8e–g).

Bei einer Grundstruktur aus Na-Urat-Kristallen und Bindegewebe ist die radiologische Schattengebung von Gichttophi (vgl. Abb. 33.8a) eher ungewöhnlich. Es ist somit zu vermuten, dass eine zweite Komponente vorliegt, die für die Strahlenabsorption in Frage kommt. Dieser zusätzliche Bestandteil wurde analysiert, und es stellte sich heraus, dass innerhalb der kristallinen Kerne [14] zwischen den Na-Urat-Kristallen zusätzlich Kalziumpyrophosphat-Dihydrat-(KPPD-)Kristalle gelegen sind. Somit erweisen sich ältere Gichttophi nicht als reine Urattophi, sondern als Mischtophi, die aus einem Nebeneinander zweier verschiedener Kristalltypen – Na-Urat und KPPD [51] – bestehen. Solche Feinheiten weiß natürlich nur der, der sich einmal intensiv damit beschäftigt hat. Mischtophi dieser Art zeigen nach Herauslösen der Na-Urat-Kristalle kleine rhomboide polarisationsoptisch doppelbrechende KPPD-Kristalle (Abb. 33.8h). Während Paraffinschnitte konventionell eingebetteter Mischtophi *rasterelektronenmikroskopisch* vornehmlich lange schmale Na-Urat-Nadeln und nur wenige plumpe Kristalle enthalten (Abb. 33.8i), bleiben nach Herauslösen der Harnsäuresalze durch Wasser ausschließlich rhomboide KPPD-Kristalle zurück (Abb. 33.8k).

*Bursen:* Ob paraartikuläre Na-Urat-Ablagerungen in Regionen mit Bursen primär in den Bursenwandungen oder zunächst als paraartikuläre Weichteiltophi entstehen, bleibt unbeantwortet. Es sprechen die knotigen Na-Urat-Granulome jedoch, wie auch bei der Pathogenese der rheumatischen Bursitis dargestellt, dafür, dass Urattophi primär im subkutanen Gewebe mechanisch belasteter Regionen und nicht innerhalb zarter Bursenwandungen entstehen.

*Menisken:* Unterschiedlich große Herde aus Na-Urat-Kristallen durchsetzen die Matrix.

*Wirbelsäule:* Na-Urat-Ablagerungen erscheinen in den Zwischenwirbelscheiben, Erosionen der Endplatten benachbarter Wirbelkörper können Folge sein. Neurologische Symptome entstehen durch Einengung der Foramina intervertebralia.

*Sehnen:* Intratendinöse Na-Urat-Ablagerungen entwickeln sich als kleine Knoten entlang den Sehnen.

*Niere:* Abgesehen von der akuten Harnsäurenephropathie, bei der die Sammelröhren mit Na-Urat-Kristallen ausgefüllt sind, wird das früher als „Gicht-Nephropathie" beschriebene Leiden heute als Folge von Hypertonie, anderen Gefäßkrankheiten oder gichtunabhängigen Nierenkrankheiten angesehen – die chronische Hyperurikämie allein soll die Niere nicht schädigen. Gesichert ist die Beziehung zwischen Hyperurikämie und Urolithiasis, die sich etwa bei 4 % der Patienten entwickelt [47].

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Starke Schmerzen, Rötung und Gelenkschwellung kennzeichnen den nur wenige Tage dauernden akuten Gichtanfall. Der Pathologe Rindfleisch (1836–1908) beschreibt seinen ersten Anfall: Er „verlief ganz typisch mit exzessiven Schmerzen, Rötung und Schwellung, hörte aber in der vierten Nacht ganz plötzlich auf" [47]. Rezidivierende Anfälle und Tophi führten früher bei unbehandelten Patienten zur Invalidisierung; die Lebenserwartung therapierter Patienten ist heute vergleichbar

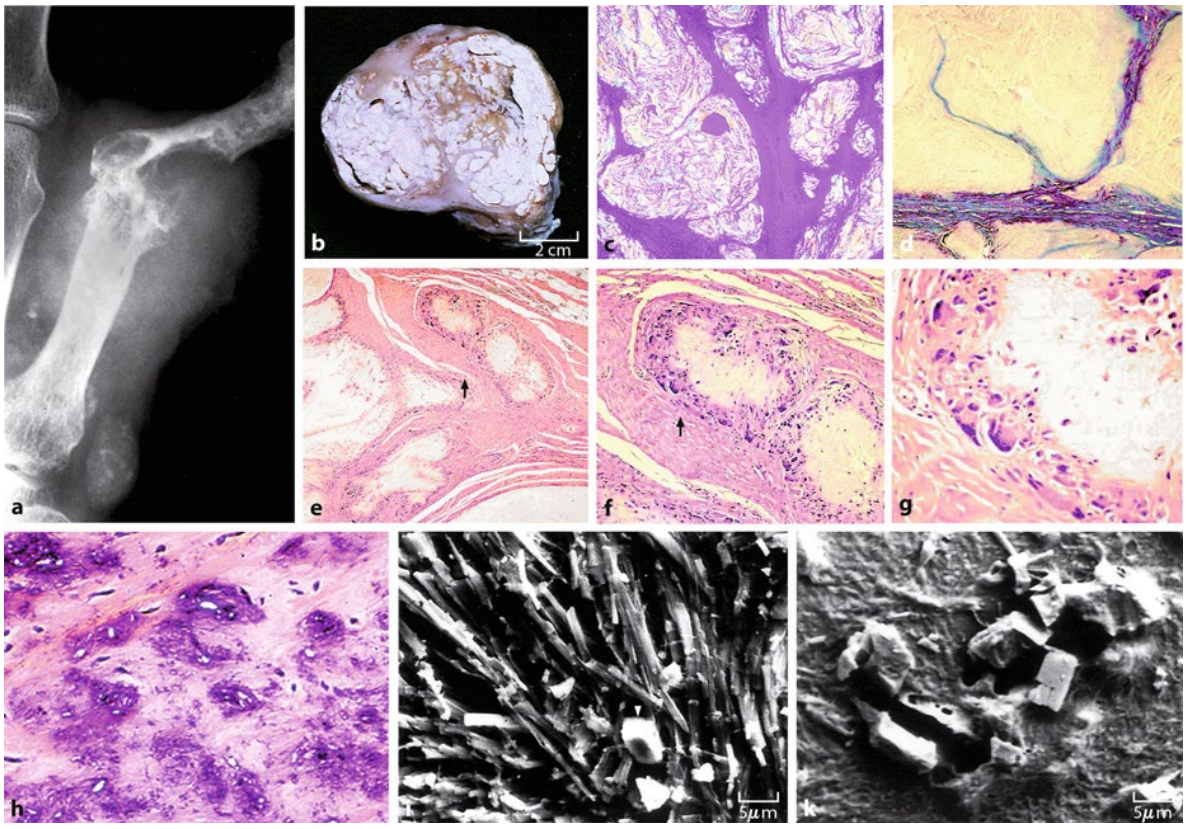



**Abb. 33.8a–k** Paraartikuläre Gichttophi. **c**, **e–h** HE, **d** Azan, **i**,**k** Rasterelektronenmikroskopie. **a** Röntgenstrahlendichter Tophus am Kleinfinger mit Knochendestruktion (Rolf Miehlke). **b** Operationspräparat eines Tophus. **c** Tophus aus Na-Urat-Kristallen durchzogen von fibrösen Septen (polarisiertes Licht, Rot-Kompensator). 20:1. **d** Nach Herauslösen des Na-Urats feingranuläres Substrat durchzogen von zarten fibrösen Septen. 20:1. **e** Na-Urat-Granulome aus azellulären Zentren umgeben von Zellsäumen, Kristalle herausgelöst. 20:1. **f** Aus **e** (*Pfeil*): Granulome umgeben von zellreichen Säumen. 60:1. **g** Aus **f** (*Pfeil*): Zellsaum mit mehrkernigen Fremdkörperriesenzellen. 140:1. **h** Mischtophus nach Herauslösen des Na-Urats: zurückgebliebene plumpe doppelbrechende Kalziumpyrophosphat-Dihydrat-Kristalle (polarisiertes Licht). 160:1. **i** Mischtophus *vor* Herauslösen des Na-Urats: lange Na-Urat-Nadeln und einzelne plumpe Kristalle (*Pfeilkopf*). **k** Mischtophus *nach* Herauslösen des Na-Urats: zurückgebliebene plumpe Kalziumpyrophosphat-Dihydrat-Kristalle

der einer gesunden Normalpopulation [80]. Neuerdings wird wieder angegeben, dass die Hyperurikämie zu kardiovaskulären Krankheiten, wie Myokardinfarkt, prädestiniert [13, 14]. Komorbiditäten bestehen, wie daraus abzuleiten ist, einmal mit der arteriellen Hypertonie, zum anderen aber auch mit dem Diabetes mellitus und der Adipositas [3].

## Apatitsynovialitis

Apatitkristalle, die Grundlage der Psammomkörperchen bei den Apatitkrankheiten, können als periartikuläre Kristallablagerungen in die Gelenke „einbrechen“ und eine Apatitsynovialitis induzieren. Eine bei jüngeren Frauen auftretende Entzündung des Großzehengrundgelenkes wird als „Apatitpodagra“ bezeichnet [47].

## Cholesterinkristallsynovialitis

Als Folge von Nekrosen und Blutungen kommen in Rheumaknoten, aber auch Synovialmembranen, bei chronischen Arthritiden fokal Cholesteringranulome vor. Cholesterinkristalle, die verschiedentlich in Ergüssen polarisationsoptisch nachgewiesen wurden, fördern in arthritischen Gelenken die Entzündungsaktivität [47].

## Literatur

1. Al-Matar MJ, Cabral DA, Petty RE (2001) Isolated tuberculous monoarthritis mimicking oligoarticular juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 27:204–206

2. Alarcón GS, Bocanegra TS, Gotuzzo E et al (1987) The arthritis of brucellosis: A perspective one hundred years after Bruce's discovery. J Rheumatol 14:1083–1085
3. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M et al (2008) Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005. Ann Rheum Dis 67:960–966
4. Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS et al (2002) Epidemiology of gout: Is the incidence rising? J Rheumatol 29:2403–2406
5. Bennett RM, Lehr JR, McCarty DJ (1976) Crystal shedding and acute pseudogout. An hypothesis based on a therapeutic failure. Arthritis Rheum 19:93–97
6. Chakravarty SD, Zhu G, Tsai MC et al (2008) Tumor necrosis factor blockade in chronic murine tuberculosis enhances granulomatous inflammation and disorganizes granulomas in the lungs. Infect Immun 76:916–926
7. Cheng VC, Yew WW, Yuen KY (2005) Molecular diagnostics in tuberculosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 24:711–712
8. Chilappa CS, Aronow WS, Shapiro D et al (2010) Gout and hyperuricemia. Comp Ther 36:3–13
9. Choi HK, Mount DB, Reginato AM (2005) Pathogenesis of gout. Ann Intern Med 143:499–516
10. Choi HK, Willett W, Curhan G (2007) Coffee consumption and risk of incident gout in men. Arthritis Rheum 56:2049–2055
11. Cossermelli-Messina W (1993) Leprosy: Statistics in the Americas. J Rheumatol 20:893–896
12. Cuéllar ML, Silveira LH, Espinoza LR (1992) Fungal arthritis. Ann Rheum Dis 51:690–697
13. Dalbeth N, So A (2010) Hyperuricaemia and gout: state of the art and future perspective. Ann Rheum Dis 69:1738–1743
14. Dalbeth N, Schauer C, MacDonald P et al (2011) Methods of tophus assessment in clinical trials of chronic gout: a systematic literature review and pictorial reference guide. Ann Rheum Dis 70:597–604
15. Davis JM, Ramakrishnan L (2009) The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection. Cell 136:37–49
16. Dinarello CA (2010) How interleukin-1® induces gouty arthritis. Arthritis Rheum 62:3140–3144
17. Emmerson BT, Nagel SL, Duffy DL et al (1992) Genetic control of the renal clearance of urate: a study of twins. Ann Rheum Dis 51:375–377 (2011) Gicht. Neue Daten zur Krankheitslast und Therapieoptionen. Kongressbericht London 2011. In: Rheumamanagement, Sonderausgabe EULAR 2011. 45
18. Freudweiler M (1899) Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Gichtknoten. Dtsch Arch Klin Med 63:266–335
19. Gardam M, Iverson K (2003) Rheumatoid arthritis and tuberculosis: Time to take notice. J Rheumatol 30:1397–1399
20. Gauger M, Mohr W (1995) Cartilage destruction in septic arthritis – electron microscopy and historical considerations. Z Rheumatol 54:241–249
21. Gaul C, Schmid A, Mohr W et al (2001) Zerebrale Tuberkulose bei einer Patientin mit Sharp-Syndrom. Dtsch Med Wochenschr 126:750–753
22. Geipel U (2009) Pathogenic organisms in hip joint infections. Int J Med Sci 6:234–240
23. Gilbert C, Poubelle PE, Borgeat P et al (2003) Crystal-induced neutrophil activation. VIII. Immediate production of prostaglandin E2 mediated by constitutive cyclooxygenase 2 in human neutrophils stimulated by urate crystals. Arthritis Rheum 48:1137–1148
24. Goldenberg DL (1989) Infectious arthritis complicating rheumatoid arthritis and other chronic rheumatic disorders. Arthritis Rheum 32:496–502
25. González-Juanatey C, González-Gay MA, Llorca J et al (2001) Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. Medicine 80:9–19
26. Gresser U (2001) Gicht. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre Rheumatologie. Springer, Berlin, S 698–710
27. Gröbner W (1990) Sekundäre Hyperurikämie und Gicht. In: Zöllner N (Hrsg) Hyperurikämie, Gicht und andere Störungen des Purinhaushalts, 2. Aufl. Springer, Berlin, S 234–252
28. Jellis JE (1995) Bacterial infections: bone and joint tuberculosis. Baillière's Clin Rheumatol 9:151–159
29. Jendro MC (2008) Direkte Gelenkinfektion bei anderen infektiösen und parasitären Erkrankungen. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Berlin, S 439–459
30. Jerosch J (2008) Eitrige Arthritis. In: Zeidler HJ, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologi, 2. Aufl. Springer, Berlin, S 419–438
31. Ka T, Yamamoto T, Moriwaki Y et al (2003) Effect of exercise and beer on the plasma concentration and urinary excretion of purine bases. J Rheumatol 30:1036–1042
32. Kaufmann E (1922) Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 8. Aufl. Bd. 1. de Gruyter u. Co, Berlin
33. Kerr JR (2000) Pathogenesis of human parvovirus B19 in rheumatic disease. Ann Rheum Dis 59:672–683
35. Kriegsmann J, Hopf T, Jacobs D et al (2009) Applications of molecular pathology in the diagnosis of joint infections. Orthopäde 38:531–538
35. Lange U, Teichmann J (2003) Whipple arthritis: diagnosis by molecular analysis of synovial fluid – current status of diagnosis and therapy. Rheumatology 42:473–480
36. Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JL et al (1989) Estimates of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States. J Rheumatol 16:427–441
37. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG et al (2008) Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis Rheum 58:26–35

38. Lee HS, Park KU, Park JO et al (2011) Rapid, sensitive, and specific detection of Mycobacterium tuberculosis complex by real-time PCR on paraffin-embedded human tissues. J Mol Diagn 13:390–394
39. Marcolongo R, Calabria AA, Lalumera M et al (1988) The "switch-off" mechanism of spontaneous resolution of acute gout attack. J Rheumatol 15:101–109
41. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A et al (2006) Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. Nature 440:237–241
41. Masters SL, Lobito AA, Chae JJ et al (2006) Recent advances in the molecular pathogenesis of hereditary recurrent fevers. Curr Opin Allergy Clin Immunol 6:428–433
42. Matteson EL, Beckett VL, O'Fallon WM et al (1992) Epidemiology of Lyme disease in Olmsted County, MN, 1975-1990. J Rheumatol 19:1743–1745
43. McCarty DJ (1991) Precipitation and desposition of monosodium urate monohydrate crystals in tissues. In: Gresser U, Zöller N (Hrsg) Urate deposition in man and its clinical consequences. Springer, Berlin, S 15–22
44. Mohr W (1990) Einleitung. In: Mohr W, Emmert KH (Hrsg) Gelenkzerstörung bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen. Basismechanismen und deren Beeinflussung durch Therapie. Steinkopff, Darmstadt, S 1–7
45. Mohr W (1990) Frühe Manifestationen der Gicht am Gelenk. In: Matzkies F (Hrsg) Gicht im interdisziplinären Gespräch. Aktuelle Ergebnisse 1989. Innovations-Verlags-Gesellschaft, Seeheim-Jugenheim, S 47–56
46. Mohr W (2000) Gelenkpathologie. Historische Grundlagen, Ursachen und Entwicklungen von Gelenkleiden und ihre Pathomorphologie. Springer, Berlin
47. Mohr W (2000) Mykobakterielle tendosynoviale Infektion im histologisch nichtdiagnostischen und diagnostischen Stadium. Aktuel Rheumatol 25:230–233
48. Mohr W (2002) Fremdkörpersynovialitiden. Aktuel Rheumatol 27:152–154
49. Mohr W (2003) Synovialitis assoziiert mit Bacterium-Calmette-Guérin (BCG)-Therapie. Aktuel Rheumatol 28:113–116
50. Mohr W, Görz E (2000) Kalziumpyrophosphat-Dihydrat-Kristalle in Gichttophi. Z Rheumatol 59:240–244
51. Mouhsine E, Akiki A, Garofalo R (2009) Brucellosis hip abscess without risk factor. Musculoskelet Surg 93:75–78
52. Neogi T (2011) Gout. N Engl J Med 364:443–452
53. Opara TN, Gupte CM, Liyanage SH et al (2007) Tuberculous arthritis of the knee with staphylococcus superinfection. J Bone Joint Surg [Br] 89:664–666
54. Palmer DG, Highton J, Hessian PA (1989) Development of the gout tophus. An hypothesis. Am J Clin Pathol 91:190–195
55. Reveille JD (2000) The changing spectrum of rheumatic disease in human immunodeficiency virus infection. Semin Arthritis Rheum 30:147–166
56. Rowe IF, Forster SM, Seifert MH et al (1989) Rheumatological lesions in individuals with human immunodeficiency virus infection. Q J Med 73:1167–1184
57. Rubin EJ (2009) The granuloma in tuberculosis – friend or foe? N Engl J Med 360:2471–2473
58. Rynes RI, Goldenberg DL, DiGiacomo R et al (1988) Acquired immunodeficiency syndrome-associated arthritis. Am J Med 84:810–816
60. Schilling F (1980) Der rheumatische Gestaltwandel am Beispiel der Hand. In: Wessinghage D (Hrsg) Chronisch-entzündliche Gelenkerkrankungen. MSD Sharp & Dohme, München, S 97–101 (und MMW Medizin Verlag, München)
60. Schiltz C, Lioté F, Prudhommeaux F et al (2002) Monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation in vivo. Quantitative histomorphometric analysis of cellular events. Arthritis Rheum 46:1643–1650
61. Schlesinger N, Thiele RG (2010) The pathogenesis of bone erosions in gouty arthritis. Ann Rheum Dis 69:1907–1912
62. Schnarr S, Jendro MC, Wollenhaupt J et al (2008) Postinfektiöse und reaktive Arthriden bei andernorts klassifizierten Krankheiten. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Berlin, S 481–493
64. Shi Y, Evans JE, Rock KL (2003) Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. Nature 425:516–521
65. Shirtliff ME, Mader JT (2002) Acute septic arthritis. Clin Microbiol Rev 15:527–544
65. Statistisches Bundesamt (2001) Statistisches Jahrbuch 2001. Metzler-Poeschel, Stuttgart, S 436
66. Statistisches Bundesamt (2010) Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland mit „Internationalen Übersichten". Bundesamt, Wiesbaden, S 245 (252)
67. Tausche A-K, Jansen TL, Schröder H-E et al (2009) Gout – current diagnosis and treatment. Dtsch Ärztebl Int 106:529–555
68. Terkeltaub R, Martin J, Curtiss LK et al (1990) Glycosaminoglycans alter the capacity of low density lipoprotein to bind to monosodium urate crystals. J Rheumatol 17:1211–1216
69. Tingle AJ, Allen M, Petty RE et al (1986) Rubella-associated arthritis. Comparative study of joint manifestations associated with natural rubella infection and RA 27/3 rubella immunisation. Ann Rheum Dis 45:110–114
70. Tsai MC, Chakravarty S, Zhu G et al (2006) Characterization of the tuberculous granuloma in murine and human lungs: cellular composition and relative tissue oxygen tension. Cell Mircobiol 8:218–232
71. Valdazo J-P, Perez-Ruiz F, Albarracin A et al (1990) Tuberculous arthritis. Report of a case with multiple joint involvement and periarticular tuberculous abscesses. J Rheumatol 17:399–401

72. Varoga D, Klostermeier E, Paulsen F et al (2009) The antimicrobial peptide HBD-2 and the toll-like receptors-2 and -4 are induced in synovial membranes in case of septic arthritis. Virchows Arch 454:685–694
73. Wallace SL, Robinson H, Masi AT et al. (1978-79) Selected data on primary gout. Bull Rheum Dis 29: 992–995
74. Weissmann G (1971) The molecular basis of acute gout. Hosp Practice 6:43–52
75. Williams RJ III, Smith RL, Schurman DJ (1990) Septic arthritis. Staphylococcal induction of chondrocyte proteolytic activity. Arthritis Rheum 33:533–541
76. Yagnik DR, Hillyer P, Marshall D et al (2000) Noninflammatory phagocytosis of monosodium urate monohydrate crystals by mouse macrophages. Arthritis Rheum 43:1779–1789
77. Yang S, Rothmann RE, Hardick J et al (2008) Rapid polymerase chain reaction-based screening assay for bacterial biothreat agents. Acad Emerg Med 15:388–392
78. Zalavras CG, Dellamaggiora R, Patzakis MJ et al (2006) Septic arthritis in patients with human immunodeficiency virus. Clin Orthop Rel Res 451:46–49
79. Zöllner N, Kamilli I (1992) Das Wesen der Gicht. Dtsch Ärztebl 89:B2260–B2265 (A1 3563–3573)

Kapitel 34

# Chronische Gelenkentzündungen 34

*V. Krenn, W. Mohr*

## Inhalt


Histologische Graduierung chronischer Synovialitiden 934

Reaktive Arthritiden ... 935

Sonderformen reaktiver Arthritiden ... 936

Akutes rheumatisches Fieber (rF) ... 937

Reiter-Syndrom (RS) ... 938

Enteropathische Arthritiden ... 938

Klassische Spondylarthritiden ... 938

Spondylitis ankylosans (Spa) ... 938

Arthritis psoriatica (Aps) ... 941

Rheumatoide Arthritis (RA) ... 942

Sonderformen der rheumatoiden Arthritis ... 958

Felty-Syndrom ... 958

Still-Syndrom des Erwachsenen ... 960

Alters-Rheumatoide Arthritis ... 960

$RS_3PE$-Syndrom ... 960

Juvenile idiopathische Arthritis ... 960

Systemische entzündliche Krankheiten ... 960

Systemischer Lupus erythematodes (SLE) ... 960

Systemische Sklerose (SSc) ... 961

Polymyositis/Dermatomyositis (PM/DM) ... 961

Gemischtes Bindegewebserkrankungssyndrom (Sharp-Syndrom) ... 962

Autoinflammatorische Syndrome (AIS) ... 962

Kryopyrinopathien i. e. S. ... 963

*Familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom (FCAS)* ... 963

*Muckle-Wells-Syndrom (MWS)* ... 963

*Chronisches infantiles neurologisches kutanes und artikuläres Syndrom (CINCA)* ... 963

Familiäres Mittelmeerfieber (FMF) ... 963

Pyogene sterile Arthritis, Pyoderma gangraenosum und Aknesyndrom (PAPA) ... 964

Hyperimmunglobulin-D-Syndrom (HIDS) ... 964

TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS) ... 964

Morbus Behçet (MB) ... 964

Blau-Syndrom (BS) ... 964

Systemische juvenile idiopathische Arthritis (SOJIA) 965

Adultes Still-Syndrom (AOSD) ... 965

Entzündungen unklarer Zugehörigkeit ... 965

Sarkoidose ... 965

Sjögren-Syndrom (Sj-S) ... 965

Rezidivierende Polychondritis ... 966

Arthritiden bei Dermatitiden ... 966

Polymyalgia rheumatica ... 966

Synoviale Vaskulitiden ... 966

Sudeck-Syndrom ... 968

Fibromyalgie ... 968

Transitorische Synovialitis des Hüftgelenks ... 968

Literatur ... 968


K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_34, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Chronisch, vom griechischen ta chronika biblia abzuleiten, latinisiert *chronica*, bedeutet „Zeit-, Geschichtsbücher" – „von diesem Ausgangspunkt hat die lateinische Medizin den Begriff *morbi chronici*, ‚langwierige Krankheiten', entwickelt (im Gegensatz zu den akuten)" [51]. Die noch vor wenigen Jahren im Journalismus übliche Diskriminierung „Chroniker" ist glücklicherweise weitgehend verschwunden.

Für Patienten mit Gelenkleiden bedeutet dies aber nicht nur „lange während" mit absehbarer „Wiederherstellung", sondern oft Leiden mit „Dauerhaftigkeit und Unabsehbarkeit" sowie Dauerschäden und eventueller Pflege mit „Abhängigkeit von anderen Menschen" [47].

Subsumiert werden unter die chronischen Gelenkentzündungen die reaktiven Arthritiden, Entzündungen mit mehr oder weniger geklärter Ursache, die klassischen Spondylarthritiden mit oft im Vordergrund stehender Manifestation am Stammskelett, die an Häufigkeit überwiegende rheumatoide Arthritis mit klinischen Sonderformen, die meist, aber nicht immer autoimmunen systemischen entzündlichen Krankheiten und Entzündungen unklarer Zugehörigkeit. Bewusst bleibt dabei eine, wenn auch schon ältere, persönliche Mitteilung des schweizerischen Rheumatologen Wolfgang Müller aus dem Jahre 1995: „Insgesamt lassen sich die verschiedenen rheumatischen Erkrankungen bisher m. E. nicht in ein einheitliches Einteilungsschema ordnen, dafür gibt es zu viele Unklarheiten", und die Bemerkung eines weisen Pathologen [172] von der anderen Seite der Erde: „Over many years I have become more and more convinced that man, in his understandable wish to classify diseases and/or lesions, tends to forget that natural processes can present themselves in an infinite variety of ways and that classification is a man-made game in which the continuous processes of biology will commonly overlap" [114]. Letzteres gilt auch für die folgende Graduierung von Entzündungsintensitäten und ihrer Zuordnung zu „Krankheitseinheiten".

## Histologische Graduierung chronischer Synovialitiden

Kardinalsymptom der Gelenkentzündungen ist der Schmerz – wo jedoch endet der Schmerz bei einer Arthralgie, einer nichtentzündlichen Krankheit, und wo beginnt die Arthritis? Sicher macht das dem klinisch tätigen Kollegen bei der Betrachtung seiner Patienten Kopfzerbrechen und der Pathologe möchte nicht immer seine Rolle einnehmen. Diese schwierige Wahl zwischen zwei Übeln – dieses Dilemma – ist auch dem Pathologen nicht fremd, der die Entscheidung zwischen Noch-Nicht-Entzündung und Entzündung und Ausmaß der Entzündung treffen soll. Im Zuge der fortschreitenden histopathologischen Graduierung, die insbesondere in der Tumorpathologie von großer Bedeutung ist, wurde ein solches Einteilungsverfahren der morphologischen Aspekte der Synovialitiden als Synovialitis-Score auch für die Gelenkkrankheiten entwickelt [79]. Von den vielen Bedeutungen, die das Wort *Score* im Englischen erfährt, spiegelt sich am besten die dem Sport entstammende Übersetzung als *Punktestand* wider.

Im Hintergrund steht bei dieser Graduierung auch die Frage, ob das histopathologische Erscheinungsbild bzw. seine Deutung in der Lage ist, die Symptome zu erklären, um damit dem klinisch tätigen Arzt Hilfe bei seinen therapeutischen Entscheidungen zu leisten oder eventuell auch seine Medikamentenwirkungen zu überwachen.

Der semiquantitativ standardisierte histopathologische Bewertungsmodus ermöglicht es, als Synovialitis-Score [79, 81, 82] bei chronischen Synovialitiden entzündlich-rheumatische und sog. degenerative Krankheiten zu unterscheiden. Berücksichtigt werden dabei die immunologischen und entzündlichen Gewebsveränderungen der Synovialmembran in einer für diagnostische histopathologische Scores üblichen abgestuften semiquantitativen Weise. Damit ist eine standardisierte Aussage über die Entzündungsquantität möglich.

Bewertet werden die wesentlichen histomorphologischen Veränderungen, die bei der Synovialitis auftreten
- Breite der Deckzellschicht
- Zelldichte des synovialen Stromas
- Ausmaß der lymphoplasmazellulären Infiltration und nach ihrem semiquantitativen Ausmaß ermittelt.

Eine besondere diagnostische Bedeutung wird den die RA charakterisierenden Rheumagranulomen beigemessen.

Die beurteilten drei bzw. vier synovialen Veränderungen sind morphologisch definiert (Tab. 34.1) und durch eine charakteristische Morphologie gekennzeichnet (Abb. 34.1a–i).

Die Addition der jeweiligen Punktwerte ergibt den ermittelten Score-Wert. Ein Synovialitis-Score von ≤4 wird als „Low-grade-Synovialitis" bezeichnet und führt zur Diagnose einer sog. degenerativen Gelenkerkrankung wie Arthrose oder Meniskusläsion. Ein Synovialitis-Score von ≥5 ist Ausdruck einer „High-grade-Synovialitis" und führt zur Diagnose einer chronischen entzündlichen „rheumatischen" Gelenkerkrankung.

Bei sachgerechter Anwendung des Scores ergibt sich eine Sensitivität von 73 % und eine Spezifität von 86 % bei einer Inter-/Intraobserver-Variabilität von 75 %, r = 0,941 [80].

Zur Ergänzung des Synovialitis-Scores ist die Bewertung der aktuellen entzündlichen Aktivität (Floridität) erforderlich. Sie ist durch die folgenden Veränderungen des synovialen Gewebes charakterisiert: fokales oder diffuses neutrophil-granulozytäres entzündliches Infil-

**Tab. 34.1** Kriterien zur Graduierung der 3 Kompartimente der chronischen Synovialitis anhand des Synovialitis-Scores (nach Krenn et al. [79, 80])

| Punkte | Histopathologische Befunde (Kriterien) |
|---|---|
| *Verbreiterung der synovialen Deckzellschicht* | |
| 0 | Deckzellschicht nur eine Zelllage breit |
| 1 | Deckzellschicht 2 oder 3 Zelllagen breit |
| 2 | Deckzellschicht 4 oder 5 Zelllagen breit |
| 3 | Deckzellschicht >5 Zelllagen breit; multinukleäre Riesenzellen und Palisadenbildung oder Ulzeration der Deckzellschicht mit Fibrinexsudation |
| *Zelldichte des synovialen Stromas* | |
| 0 | Synoviales Stroma mit normaler Zelldichte |
| 1 | Synoviales Stroma mit gering erhöhter Zelldichte |
| 2 | Synoviales Stroma mit mittelgradig erhöhter Zelldichte, vereinzelt multinukleäre Riesenzellen |
| 3 | Synoviales Stroma mit hoher Zelldichte, multinukleäre Riesenzellen |
| | Beim Nachweis von Rheumagranulomen als RA-Charakteristikum wird als Bewertung Summe 9 vergeben |
| *Lymphoplasmazelluläre entzündliche Infiltration* | |
| 0 | Kein entzündliches Infiltrat |
| 1 | Einzelne meist perivaskulär gelegene Lymphozyten oder Plasmazellen und kleine Lymphozytenaggregate |
| 2 | Größere Lymphozytenaggregate |
| 3 | Dichtes lymphoplasmazelluläres Infiltrat oder Lymphfollikel mit Keimzentren |
| *Rheumagranulome* | |
| 9 | Bindegewebsnekrosen umgeben von Zellpalisade |
| *Bewertung* | |
| Summe 0–1 | Keine Synovialitis |
| Summe 1–4 | „Low-grade-Synovialitis“ |
| Summe 5–9 | „High-grade-Synovialitis“ |

trat, Ödem, Fibrinpräzipitation und eventuell fibrinoide Nekrose. Sind diese Veränderungen nachweisbar, so sprechen sie für eine floride Synovialitis und sollten im histopathologischen Befund berücksichtigt werden [123, 167].

Wesentlich ist in diesem Zusammenhang zu bemerken, dass in den internationalen klinischen Klassifikationskriterien entzündlicher rheumatischer Gelenkerkrankungen keine histopathologische Diagnose beinhaltet ist. Beispielsweise wird die rheumatoide Arthritis durch Kriterien wie Morgensteifigkeit der Gelenke, Bewegungsschmerzen, polyartikuläre symmetrische Schwellung, Rheumafaktoren oder Autoantikörper und anti-CCP klassifiziert. Der histopathologischen Synovialitisdiagnostik kommt jedoch bei klinisch unklaren Arthritiden (gemäß den Kriterien der American Rheumatism Association [American College of Rheumatism: ACR] nicht oder unvollständig klassifizierbare Arthritiden!) eine große Bedeutung zu, insbesondere bei orthopädischen Gelenkeingriffen leistet die histopathologische Begutachtung mittels des Synovialitis-Scores einen wesentlichen diagnostischen Beitrag [69].

## Reaktive Arthritiden

**Definition.** Reaktive Arthritiden, meist bei Trägern des Histokompatibilitätsantigens HLA-B27, sind sterile Gelenkentzündungen, die mit einer Infektion eines gelenkfernen Organs assoziiert sind. Als Ausgangsorte kommen neben Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt auch die Atemwege in Frage; hervorgehoben werden die postenteritischen Arthritiden, deren Inzidenz mit einer Erkrankung pro 1000 Einwohner im Jahr angegeben wird [153]. Die ihnen häufig zugeordneten klassischen Spondylarthritiden, Spondylitis ankylosans und Arthritis psoriatica, werden separat aufgeführt, da bei ihnen keine gelenkfernen ursächlichen Erreger bekannt sind.

**Ätiologie und Pathogenese. Die** Definition impliziert, dass in entzündeten Gelenken lebende Keime fehlen, dass aber Erregerbestandteile oder ihre Antigene als Folge einer Antigenpersistenz vorkommen. Reaktiv ist in diesem Zusammenhang als eine „immunologische Reaktion“ auf eine bakterielle Infektion definiert. Nachgewiesen wurden Salmonellen-Lipopolysaccharide, Chlamydien-RNA und -DNA, Yersinien-Antigene sowie DNA von Borrelien, Ureaplasmen und Neisserien [114]. Wie Bakterienfragmente die Gelenke erreichen, ist unbekannt – erwogen werden passagere Bakteriämien mit partiellem Erregerabbau innerhalb der Gelenke oder hämatogener Transport bakterieller Antigene als Antigen-Antikörper-Komplexe, vielleicht auch phagozytiert in neutrophilen Granulozyten, Makrophagen [62] oder dendritischen Zellen [153].

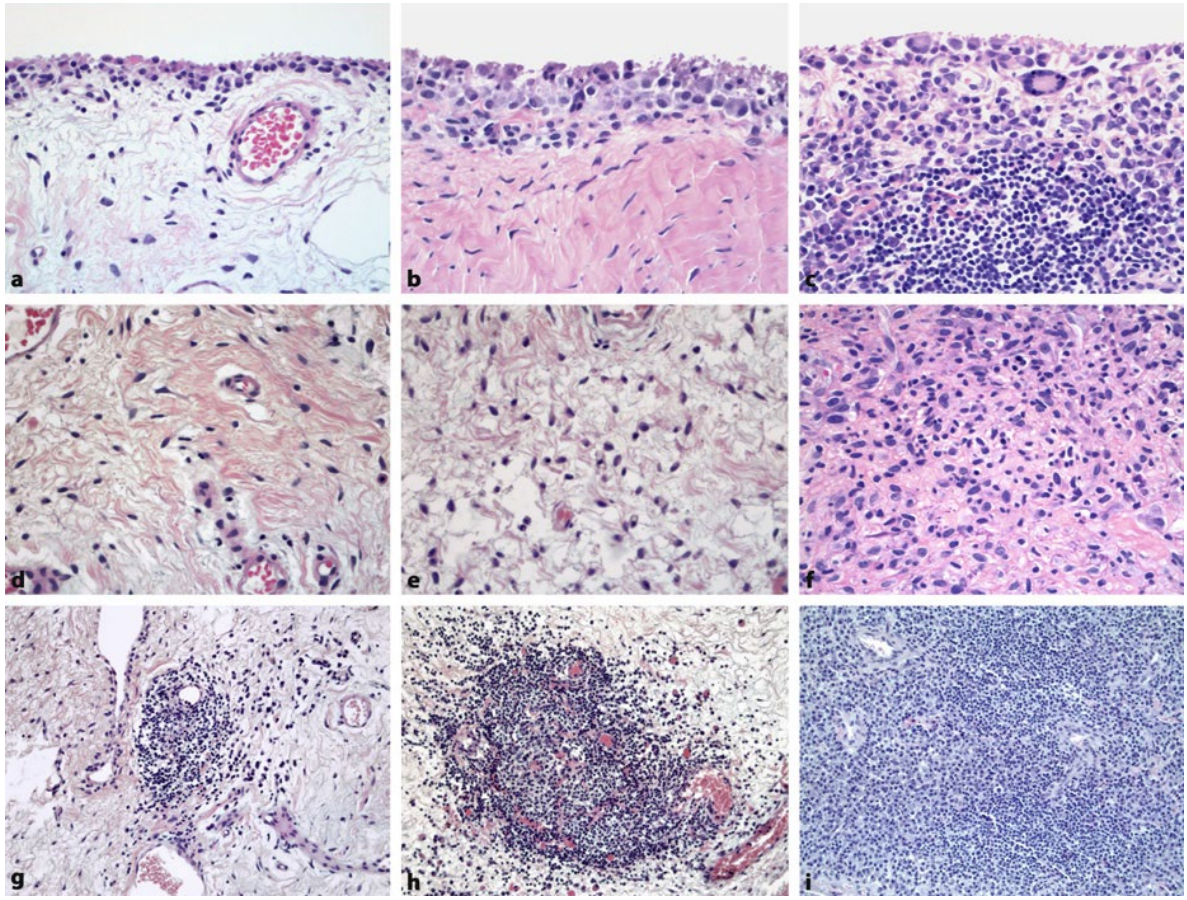



**Abb. 34.1a–i** Histomorphologische Kriterien des Synovialitis-Scores. **A–i** HE. **a-c** Synoviale Deckzellschicht, **d–f** Zellularität des Stromas, **g–i** Lymphoplasmazelluläres entzündliches Infiltrat. **a** Deckzellschicht leichtgradig verbreitet, 2 bis 3 Zelllagen **b** Deckzellschicht mäßiggradig verbreitet, 4 bis 5 Zelllagen **c** Deckzellschicht hochgradig verbreitet, mehr als 5 Lagen und multinukleäre Riesenzelle. **d** Leichtgradige Hyperzellularität des synovialen Stromas. **e** Mäßiggradige Hyperzellularität des synovialen Stromas. **f** Hochgradige Hyperzellularität des synovialen Stromas. **g** Leichtgradige lymphozytäre Infiltration, perivaskuläre Lymphozytenaggregate. **h** Mäßiggradige lymphozytäre Infiltration, größere Lymphozytenaggregate. **i** Hochgradige lymphozytäre Infiltration, Lymphfollikel mit angedeutet zonal aufgebautem Keimzentrum. **A–i** 100:1

Zur Pathogenese wird angenommen, dass Antigene die Krankheit initiieren, dass aber Perpetuation und Verstärkung der Entzündung durch eine T-Zell-vermittelte Immunreaktion gegen kreuzreagierende Wirtsantigene erfolgen. Postuliert werden Kreuzreaktionen zwischen dem HLA-B27-Antigen und arthritogenen Bakterien oder „Heat-Shock"-Proteinen, die vom entzündeten Wirtsgewebe exprimiert werden, und bakteriellen „Heat-Shock"-Proteinen [62].

Bakterien, die mit reaktiven Arthritiden häufig oder selten assoziiert sind, sind in Tab. 34.2 aufgeführt.

**Morphologie.** Über *histologische* Untersuchungsbefunde wird selten berichtet – aus wenigen Beschreibungen geht hervor, dass mehr oder minder ausgeprägte lymphoplasmazelluläre Infiltrationen der Synovialmembran vorliegen, die unter Umständen das Ausmaß der bei der rheumatoiden Arthritis zu beobachtenden Gewebsveränderungen erreichen, so dass eine histologische Unterscheidung nicht möglich ist [114]. Gemäß des Synovialitis-Scores liegt dann eine „High-grade-Synovialitis" ≥5 vor [80, 81].

## Sonderformen reaktiver Arthritiden

In Tab. 34.2 sind Keime aufgeführt, die *auch durch einen direkten Gelenkbefall* infektiöse Arthritiden verursachen, womit eine eindeutige Differenzierung in „reaktiv" oder „direkt bakteriell" nicht immer möglich ist. Dies gilt für Yersinien, Salmonellen (vgl. Abb. 33.1b,d), Campylobacter, Borrelien, Brucellen, Neisserien, Mykoplasmen, aber auch den Morbus Whipple. Als weitere

**Tab. 34.2** „Arthritogene" Bakterien, die mit einer reaktiven Arthritis assoziiert sein können, sowie Erreger, die zu einem Reiter-Syndrom (RS) führen können (nach Mohr [114])

| Bakterien, die häufig mit einer reaktiven Arthritis assoziiert sind | Bakterien, die selten mit einer reaktiven Arthritis assoziiert sind |
|---|---|
| – Borrelia burgdorferi<br>– Campylobacter jejuni (RS)<br>– Chlamydia trachomatis (RS)<br>– Salmonella enteritidis (RS)<br>– Salmonella typhimurium (RS)<br>– Shigella flexneri (RS)<br>– Tropheryma whippelii<br>– Yersinia enterocolitica (RS)<br>– Yersinia pseudo-tuberculosis (RS) | – β-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A<br>– Brucella abortus<br>– Clostridium difficile<br>– Neisseria gonorrhoeae (RS)<br>– Ureaplasma urealyticum |

Sonderformen reaktiver Arthritiden werden akutes rheumatisches Fieber, das durch unterschiedliche Erreger induzierte Reiter-Syndrom und Arthritiden bei chronischen Darmentzündungen herausgestellt.

## Akutes rheumatisches Fieber (rF)

**Definition.** Das rF stellt sich als immunpathologische Reaktion nach einer Infektion des oberen Respirationstrakts mit β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A ein. Es wird wie die Purpura Schönlein-Henoch und die Poststreptokokken-Glomerulonephritis als *Streptokokkenfolgekrankheit* eingestuft [73].

**Epidemiologie.** Mit Beginn des 20. Jahrhunderts ist seine Häufigkeit in den Industriestaaten stark gesunken – 1978 wurden in der Bundesrepublik Deutschland noch 78 Todesfälle registriert [109], im Statistischen Jahrbuch 2001 [165] wird es, wie auch 2010 [166], als Todesursache nicht mehr erwähnt. Seine Inzidenz liegt heute in den Industriestaaten zwar unter 1–5/100.000 [73], dennoch wurde in den USA über Endemien berichtet [179], und in Berlin sah man in den letzten 12 Jahren 80 Krankheitsfälle [73]. In sog. Entwicklungsländern [114], aber auch in Osteuropa, ist es weiterhin ein medizinisches Problem – mit zunehmender Häufigkeit liegt in Lettland die Inzidenz bei 5,1/100.000 Kindern [75]. Besonders hohe Raten der Krankheit finden sich bei der Urbevölkerung von Hawaii, Australien und Neuseeland [73]. Bevorzugt erkranken Kinder jenseits des 4. Lebensjahres, der Häufigkeitsgipfel liegt um das 10. Lebensjahr [73].

**Ätiologie und Pathogenese.** Der Infektion des oberen Respirationstrakts mit β-hämolysierenden Streptokokken folgt nach etwa 2 bis 3 Wochen das rF, seine klinischen Symptome sind in den *Jones-Kriterien* zusammengefasst [164]:

- Majore Manifestationen
  - Karditis
  - Polyarthritis
  - Chorea
  - Erythema marginatum
  - Subkutane Knoten
- Minore Manifestationen
  - Arthralgien, Fieber
  - Akute-Phase-Proteine, Blutsenkungsgeschwindigkeit und C-reaktives-Protein erhöht
  - PR-Intervall verlängert
- Hinweise auf eine Gruppe-A-Streptokokken-Infektion
- Positive Rachenkultur
- Streptokokken-Antikörper-Titer erhöht oder ansteigend

Zur Pathogenese ist gesichert, dass seiner Entwicklung eine immunpathologische Reaktion zugrunde liegt, wobei Kreuzreaktionen von Antikörpern gegen Streptokokkendeterminanten, insbesondere die M-Proteine der Streptokokkenoberfläche, und menschlichen Geweben den krankheitsauslösenden Mechanismus für Herzbeteiligung und Chorea darstellen – die „flüchtige Polyarthritis" dagegen wird als Folge von Immunkomplexen aufgefasst [73].

**Morphologie.** Es liegen nur Angaben aus der älteren Literatur vor [114] – floride Krankheitsfälle werden von Pathologen heute wohl nicht mehr gesehen.

*Makroskopisch* ist die Gelenkinnenhaut hyperämisch und ödematös aufgelockert, sie kann von Fibrin bedeckt sein. Der Gelenkknorpel wird nicht in Mitleidenschaft gezogen.

*Mikroskopisch* sind in frühen Phasen synoviale Hyperämie und Ödem sowie entzündlich-zelluläre Infiltrate aus neutrophilen Granulozyten vorhanden [41], Letztere weichen nach Abklingen der akuten Symptome perivaskulären lymphozytären Infiltraten [114]. Granulome mit zentralen fibrinoiden Nekrosen, ähnlich Rheumagranulomen, sollen vorkommen – ob sie immer von Fibrinexsudaten abgegrenzt wurden, bleibt offen [114].

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Die migratorischen Arthritiden [154] sind von untergeordneter Bedeutung für das Schicksal der Patienten. Subkutane

Knötchen, die den Rheumagranulomen der rheumatoiden Arthritis gleichen sollen, werden als Rarität angesehen, ein Erythema marginatum ist extrem selten [73]. Die klinisch das Schicksal des Patienten bestimmende rheumatische Karditis entwickelt sich in 40–80 % der Fälle [73]. Im Vordergrund stehen Endokarditiden mit der Gefahr des Fortschreitens zu Herzklappenfehlern. Aschoff-Geipel-Granulome werden weiterhin abgebildet [73]. Bei der Chorea minor Sydenham – ein pathologisches Bewegungsmuster aus „abrupt einschießenden unwillkürlichen", oft schraubenförmigen Bewegungen [73] – sind die Stammganglien entzündlich vergrößert [48]; Peritonitiden können zu abdominalen Schmerzen führen [154].

Nicht eindeutig beantwortet ist die Frage, ob die nicht auf steroidale Antiphlogistika ansprechende Poststreptokokken-reaktive Arthritis, die nur den Bewegungsapparat, ohne Karditis, befällt [154], eine abgrenzbare Krankheitsentität darstellt [73].

## Reiter-Syndrom (RS)

Das Reiter-Syndrom bzw. Fiessinger-Leroy-Reiter-Syndrom der französischen Literatur ist in seiner klassischen Ausprägung durch die Trias Rheumafaktor-negative Arthritis, Urethritis mit Zervizitis oder Balanitis circinata und Konjunktivitis charakterisiert.

Ursache sind unterschiedliche Erreger (vgl. Tab. 34.2), die bei meist HLA-B27-positiven Patienten eine Arthritis auslösen. Erwähnt werden muss, dass es auch bei Trägern des humanen Immundefektvirus auftritt.

Die *morphologischen* Veränderungen mit Synovialitis und Knorpel- und Knochenzerstörung sind histologisch nicht von denen der rheumatoiden Arthritis abgrenzbar [81, 114] – entsprechend dem Synovialitis-Score liegt eine „High-grade-Synovialitis" vor. Immunhistologische Parameter zur Differenzierung beider Krankheiten sind unbekannt.

## Enteropathische Arthritiden

Enteropathische Arthritiden sind Krankheiten, die chronische Darmentzündungen begleiten. Ihre Häufigkeit wird bei der Colitis ulcerosa mit 4–20 %, beim Morbus Crohn mit 6–22 %, beim Morbus Whipple mit 44 %, bei intestinalen Anastomosen mit 7–30 % und bei der Kollagenkolitis mit 7 % angegeben, sie kommen auch bei Zöliakie und Cronkhite-Canada-Syndrom vor [114]. Zur Pathogenese wird vermutet, dass partiell abgebaute Bakterien der intestinalen Flora als Antigene die Gelenke erreichen – ob dafür eine gesteigerte Darmpermeabilität verantwortlich ist, ist ungeklärt.

*Mikroskopische* synoviale Substrate sind bei der Colitis ulcerosa uncharakteristische Entzündungen, beim Morbus Whipple sollen die diagnoseweisenden Whipple-Zellen vorliegen, und beim Morbus Crohn wird in einzelnen Fällen auf Epitheloidzellgranulome hingewiesen [114].

## Klassische Spondylarthritiden

Wegen Fehlens eines bekannten Krankheitserregers werden die vornehmlich bei Trägern des HLA-B27-Histokompatibilitätsantigens auftretenden Spondylitis ankylosans und Arthritis psoriatica als „klassische Spondylarthritiden" separat dargestellt. Diese Berechtigung wird unterstützt durch Befunde, nach denen Sehnen- und Ligamentinsertionen – die „Enthesen" – einen wesentlichen Krankheitsort darstellen.

## Spondylitis ankylosans (Spa)

**Synonyme.** Ankylosierende Spondylitis, Morbus Bechterew, Bechterew-Marie-Strümpell-Krankheit.

**Definition.** Die Spondylitis ankylosans ist definiert als Entzündung, die an den Sakroiliakalgelenken beginnt und im Krankheitsverlauf die Wirbelsäule mit knöchernen Fusionen kostovertebraler Gelenke, Wirbelbogengelenke und Zwischenwirbelscheiben mit einbezieht. Periphere Gelenkbeteiligungen manifestieren sich vorwiegend an Hüfte und Schulter [90].

**Epidemiologie.** Für die weiße Population wird eine Prävalenz von 0,2–1,4 % angenommen; die jährliche Inzidenz für Männer liegt bei 11,7/100.000 und Frauen bei 2,9/100.000 [16]. Für Deutschland beträgt die Prävalenz 0,9 % [100]. Meist manifestiert sie sich zwischen dem 15. und 54. Lebensjahr [16].

**Ätiologie und Pathogenese.** Die Ätiologie ist unbekannt. Da etwa 95 % der Patienten Träger des HLA-B27-Histokompatibilitätsantigens sind, wird vermutet, dass eine besondere Reaktion des genetisch prädisponierten Organismus auf unterschiedliche Krankheitsursachen Entstehung und Verlauf der Krankheit bestimmt. Da jedoch nur 1–5 % der Träger dieses Gens erkranken, wird davon ausgegangen, dass weitere 13 Gene an der Auslösung des Leidens beteiligt sind [173].

„Mikrobielle Faktoren", evtl. intestinaler Herkunft, werden als Krankheitsdeterminanten diskutiert. Neuerdings wird angenommen, dass eine „Störung der

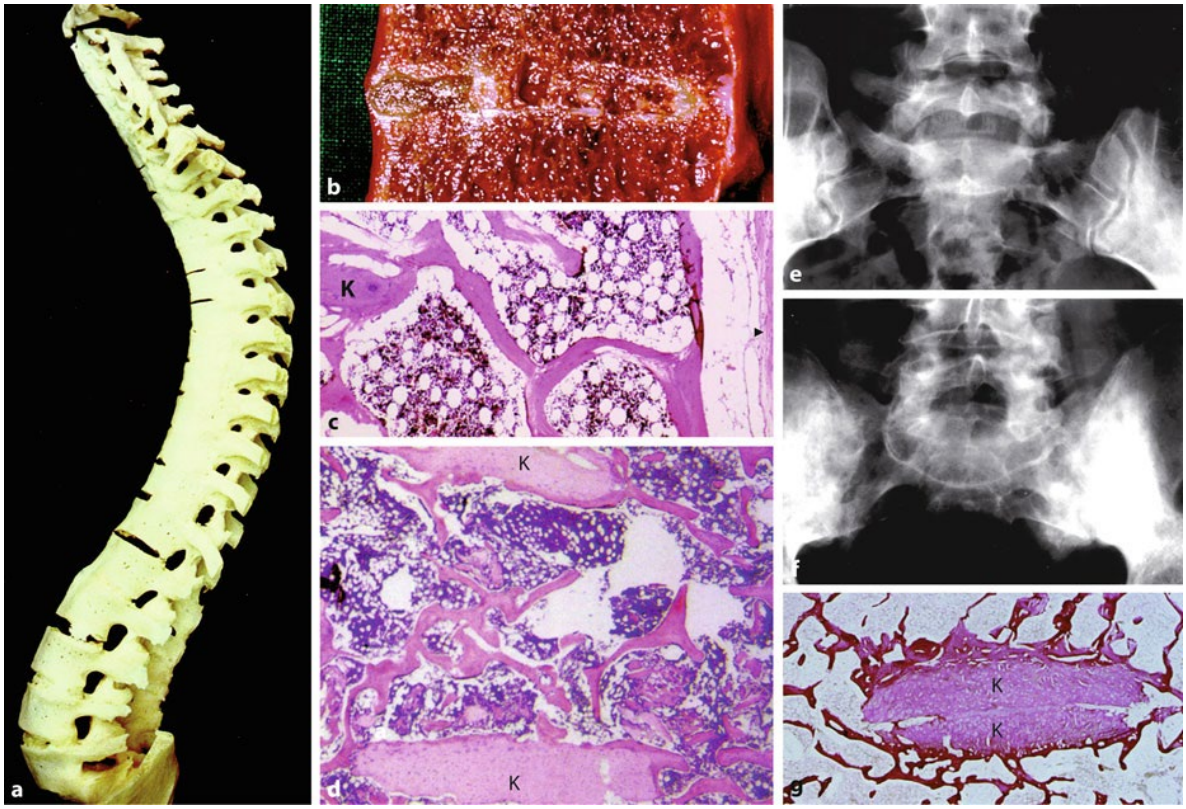



**Abb. 34.2a–g** Spondylitis ankylosans: Manifestationen am Achsenorgan. **c**,**d** HE. **a** Bambusstab-Wirbelsäule mit knöcherner Überbrückung der Zwischenwirbelscheiben und Rippenwirbelgelenke (Universität Manchester). **b** Obduktionspräparat: Knöchern überbrückte Zwischenwirbelscheibe. **c** Knochengewebe überbrückt Zwischenwirbelraum und grenzt an Reste der erhaltenen knorpeligen Schlussplatte (*K*; *Pfeilkopf*: hinteres Längsband). 30:1. **d** Zwischen Resten der knorpeligen Schlussplatten (*K*) anstelle der Zwischenwirbelscheibe spongiöser Knochen. 30:1. **e** Normales Iliosakralgelenk mit „Gelenkspalten". **f** Iliosakralgelenkarthritis mit partieller knöcherner Überbrückung der „Gelenkspalten" (**e**,**f** Reiner Dreher). **g** Synchondrose eines Wirbelbogengelenks, Knorpel (*K*) zentral „verschmolzen" und beidseits von Knochen umgeben (Gottfried Geiler)

Verarbeitung" antigener Peptide einen krankheitsinduzierenden Faktor darstellt [173].

Nach der Proteinfehlfaltungshypothese („misfolding-hypothesis" [19]) werden fehlerhaft gefaltete HLA-B27-Moleküle nicht aus der Zelle ausgeschleust, sondern im endoplasmatischen Retikulum gespeichert – die daraus resultierende intrazelluläre Überbeladung stimuliert Gene zur gesteigerten Produktion proentzündlicher Zytokine.

Zur Pathogenese wird heute davon ausgegangen, dass die Krankheit als subchondrale Osteitis oder auch Enthesitis in Regionen der Sehneninsertionen beginnt [115, 173]. Sieper [160] geht davon aus, dass die Knorpel-Knochen-Grenze das Zielgewebe der Immunantwort darstellt. Folge der entzündlichen Knochenzerstörung ist die Entstehung eines Granulationsgewebes in dem sich nachfolgend Knochen entwickelt [160].

**Morphologie.** Krankheitsfolgen finden sich an Achsenskelett und peripheren Gelenken.

*Makroskopische* Veränderungen der Wirbelsäule sind aus Spätstadien bekannt – eine Osteoneogenese hat zur knöchernen Überbrückung der Zwischenwirbelscheiben, Wirbelbogengelenke und kostovertebralen Gelenke geführt (Abb. 34.2a,b), Os ilium und Os sacrum sind knöchern vereinigt (Abb. 34.2e,f).

Das Erscheinungsbild von Synovialektomiepräparaten entspricht mit Fibrinauflagerungen (Abb. 34.3a) dem der rheumatoiden Arthritis. Eine länger dauernde Immobilisation peripherer Gelenke kann zur „Knorpelatrophie" führen (Abb. 34.3e).

*Mikroskopisch* liegt in frühen Phasen der Zwischenwirbelscheibenläsionen ein destruktives Granulationsgewebe mit geringer lymphoplasmazellulärer Infiltration vor [29], in fortgeschrittenen Stadien sind die Zwischenwirbelscheiben besonders in Randbereichen durch Knochen ersetzt [41] (Abb. 34.2c,d). Eine Syno-

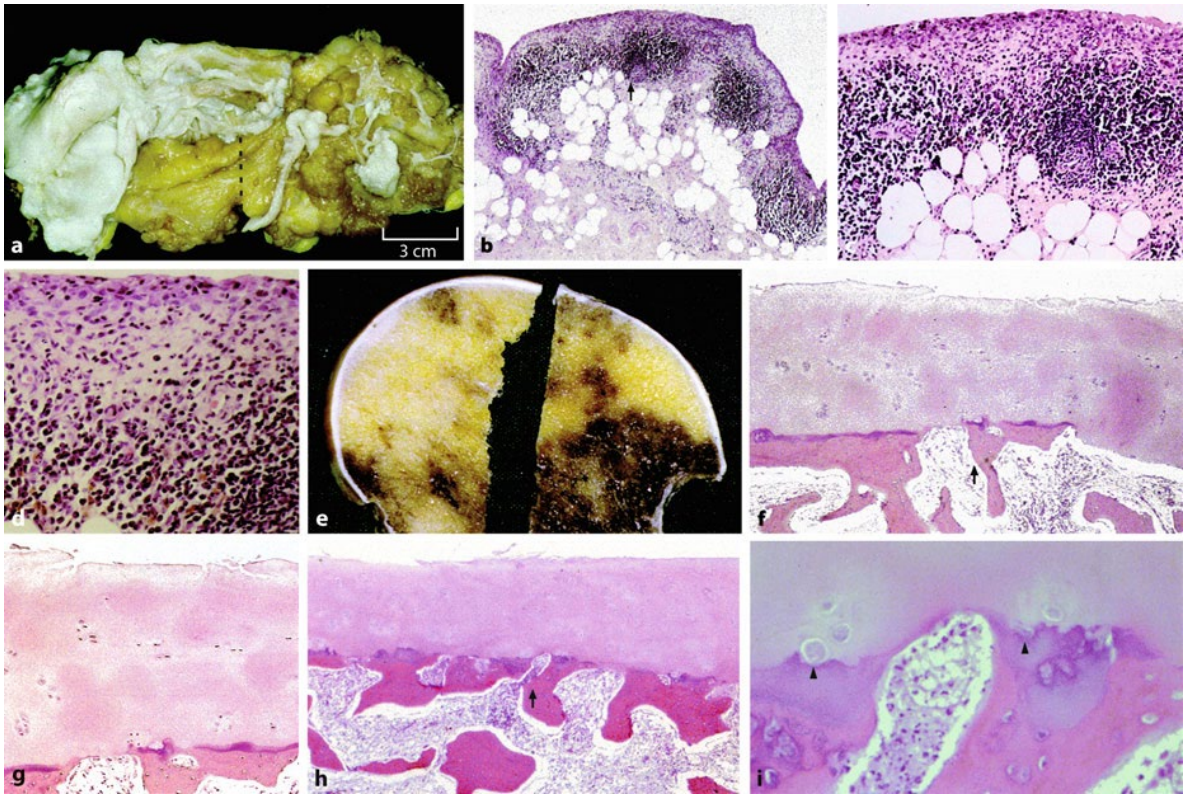



**Abb. 34.3a–i.** Spondylitis ankylosans: Manifestationen an peripheren Gelenken. **b–d**, **f–i** HE. **a** Kniegelenksynovialmembran mit plumpen Zotten und flächenhaftem Fibrin. **b** Aus **a** (*durchbrochene Linie*): plumpe synoviale Zotte mit follikulären und diffusen entzündlichen Infiltraten. 30:1. **c** Aus **b** (*Pfeil*): Unter leicht verbreiterter Deckzellschicht dichte rundzellige Infiltrate. 60:1. **d** Aus **c** (*Pfeil*): Unter leicht verbreiterter Deckzellschicht lymphozytäre und vornehmlich plasmazelluläre Infiltrate. 160:1. **e** Hüftkopf mit allseits verschmälertem Knorpel. **f** Aus **e**: schmaler hyaliner Knorpel mit geringer oberflächlicher Fissurierung und unregelmäßig angeordneten Chondrozyten in hypozellulärer Matrix. 30:1. **g** Aus **f** (*Pfeil*): oberflächliche Fibrillation des Knorpels mit hypozellulärer Matrix. 60:1. **h** Aus **e**: unter schmalem Knorpel entzündlich infiltrierter subchondraler Markraum. 60:1. **i** Aus **h** (*Pfeil*): Markraumsprosse mit neutrophilen Granulozyten greift als subchondrale Osteitis auf basalen Knorpel über (*Pfeilköpfe*: Tidemark). 160:1

vialitis mit Pannusbildung wird an den Wirbelbogengelenken beobachtet [29], fortgeschrittene Stadien zeigen Reste des „synchondrotischen" Knorpels, umgeben von Knochengewebe (Abb. 34.2 g). An den schon frühzeitig befallenen Sakroiliakalgelenken wird Granulationsgewebe beschrieben, das vom subchondralen Markraum, ausgehend als Pannus, den Knorpel zerstört; eine knorpelige Ankylose kann folgen [29].

Die Synovialitis der peripheren Gelenke ist durch lymphoplasmazelluläre Infiltrate gekennzeichnet (Abb. 34.3b–d); gemäß dem Synovialitis-Score wird sie als „High-grade-Synovialitis" klassifiziert [81]. Bei langzeitiger Immobilisation ist der *Knorpel* verschmälert (Abb. 34.3e), Einrisse können an der Oberfläche vorliegen. Die Matrix enthält unregelmäßig angeordnete Gruppen aus Chondrozyten (Abb. 34.3f,g). Ein vom Markraum auf den hyalinen Knorpel übergreifendes zellreiches destruierendes Granulationsgewebe (Abb. 34.3h,i) entspricht einer „subchondralen Osteitis". Neben diesem Markpannus kann zusätzlich ein Oberflächenpannus, von den Kapselrezessus ausgehend, den Knorpel zerstören.

*Beteiligung der Sehneninsertionen:* Entzündliche Enthesiopathien bzw. Enthesitiden werden als charakteristische Symptome von Spa und Aps, aber auch der reaktiven Arthritiden angesehen. Prädilektionsorte sind die Fersen am Ansatz der Plantaraponeurose bzw. Achillessehne am Kalkaneus, Sitzbein, Interkostalräume sowie Finger und Zehen. Nur wenige *histologische* Untersuchungsbefunde liegen vor – entzündliches Granulationsgewebe, das in das Sehnengewebe der Enthesen eindringt, *kann* ein morphologisches Korrelat darstellen [115] – im Knochen nahe dem inserierenden Faserknorpel der Sehnen wurden vornehmlich Makrophagen als Infiltratzellen beschrieben [102].

**Extraartikuläre Krankheitsmanifestationen.** Folgen außerhalb des Bewegungsapparats sind akute Irido-

zyklitis, die bei 25 % der Patienten [29], und Aortitis, die bei 10 % der Patienten mit mehr als 30-jähriger Krankheitsdauer auftreten. Interstitielle Pneumonien mit Lungenfibrosen als „fibrobullöse" Umgestaltungen erscheinen in apikalen Lungenbezirken bei pleuropulmonalen Manifestationen, Glomerulonephritiden, oft als IgA-Nephropathien mit mesangialen Immunglobulinablagerungen [122], kommen vor. Die Häufigkeit der sekundären Amyloidose wird mit 4–5 % angegeben, 13 % der Todesfälle werden auf sie zurückgeführt [92].

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose. Klinisch** wird die Krankheit in 4 Stadien eingeteilt. Dem Prodromalstadium mit Kreuzschmerzen folgt das Stadium 2 mit radiologisch diagnostizierter Sakroiliitis, im Stadium 3 liegt eine Wirbelsäulenbeteiligung mit Versteifung vor, Endstadium ist die charakteristische kyphotische Wirbelsäulendeformierung (vgl. Abb. 34.2a). Die Prognose wird bei Männern und weniger bei Frauen durch Komorbiditäten getrübt: Häufigste Todesursachen sind kardiovaskuläre Krankheiten, maligne Tumoren und Infektionen [10].

## Arthritis psoriatica (Aps)

**Synonyme.** Psoriasisarthritis, psoriatische Arthropathie.

**Definition.** Rheumatologen definieren die Aps als Erkrankung des Bewegungssystems mit Entzündungen an Gelenken, Periost, Knochen und Enthesen [45].

**Epidemiologie.** Die Häufigkeit der Psoriasis als Hautkrankheit wird mit 1–3 % der adulten Population angegeben [114]. Die sie begleitende, meist 5–10 Jahre nach Beginn der Dermatitis auftretende Aps stellt eine seronegative chronische Arthritis dar. Für die Vereinigten Staaten von Amerika wird ihre Prävalenz mit 0,67 % angegeben [90]. Arthritiden treten häufiger bei Patienten mit schweren Hautläsionen auf. Eine Beteiligung des Stammskeletts und der Iliosakralgelenke, als Spondylarthritis psoriatica bezeichnet, kommt vor.

**Ätiologie und Pathogenese.** Weder die Ätiologie der Psoriasis noch die Beziehung zwischen Dermatitis und Arthritis sind eindeutig geklärt. Eventuell liegt beiden Krankheitsmanifestationen eine T-Zell-Reaktion gegen ein gemeinsames oder ähnliches Antigen zugrunde [171].

Für die Entwicklung der Arthropathie wird heute aufgrund von MRI-Befunden angenommen, dass die Entzündungsaktivität im Bereich von Sehnen-Knochen-Insertionen, den Enthesen, am intensivsten ausgeprägt ist, so dass das Leiden primär als Enthesitis gedeutet wird [170].

Als pathogenetischer Faktor wird der TNFα in den Vordergrund gestellt. Zur Entwicklung der Hautläsionen wird vermutet, dass dieses Zytokin zur dermalen T-Lymphozyteninfiltration und -aktivierung sowie Keratinozytenproliferation beiträgt [178]. Ob sich vergleichbare Prozesse an synovialen Geweben ereignen – TNFα exprimierende Synoviozyten und perivaskuläre Makrophagen sind vorhanden – wird nicht eindeutig formuliert [178].

Zum gesteigerten Knochenabbau gibt es etwas präzisere Vorstellungen. Postuliert wird, dass „Ereignisse" in der erkrankten Haut die Anzahl der Osteoklastenvorläuferzellen im Blut erhöhen – ihrer Migration in die Gelenke folgt unter dem Einfluss von RANKL die Differenzierung zu Osteoklasten; die nachfolgende Stimulierung durch TNFα und IL-1 induziert eine gesteigerte Aktivität der knochenabbauenden Zellen [178].

**Morphologie.** Die strukturellen Veränderungen mit Synovialitis und Gelenkzerstörung gleichen denen der RA [41, 114], auch wenn angegeben wird, dass bei der Aps im Gegensatz zur RA die synoviale Vaskularisation gesteigert sei [84]. Eine villöse Hyperplasie kann *makroskopisch* (Abb. 34.4a) und *mikroskopisch* (Abb. 34.4b) die Synovialmembran kennzeichnen, in unterschiedlicher Dichte kommen in den Zotten lymphoplasmazelluläre Infiltrate, teilweise angedeutet follikulär angeordnet, und einzelne neutrophile Granulozyten vor (Abb. 34.4c–f), flache Gewebszonen sind, wie bei der RA (vgl. Abb. 34.5e,f), nicht selten durch eine floride Entzündung mit fokal größerer Zahl neutrophiler Granulozyten – für Kruithof et al. [84] ein „unerwartetes Ereignis" – gekennzeichnet (Abb. 34.4 g–i). Stärkste Ausprägungen der Entzündung sollen, wie auch bei der RA, im knorpelnahen Pannusgewebe vorliegen [145]. Gemäß dem Synovialitis-Score liegt eine „High-grade-Synovialitis" ≥5 vor, wobei die Aps unter den „High-grade-Synovialitiden" die geringsten Score-Werte aufweist [81].

Ob eine *mikroskopische Arthroskopie* mit Darstellung der Blutgefäße eine Abgrenzung von der RA erlaubt – gewundene Gefäße als Folge einer dysregulierten Angiogenese [178] bei der Aps sollen gestreckten Gefäßverläufen bei der RA gegenüberstehen [32] – sei dahingestellt. Vermutlich hat sich die Natur nicht den Luxus erlaubt, bei Entzündungen unterschiedliche Gefäßformationen zu entwickeln.

Die Amyloidosehäufigkeit wird mit 10 % angegeben.

*Beteiligung der Sehneninsertionen:* Enthesitiden können wie der Spa auftreten.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Meist tritt eine asymmetrische Oligoarthritis auf, die Finge-

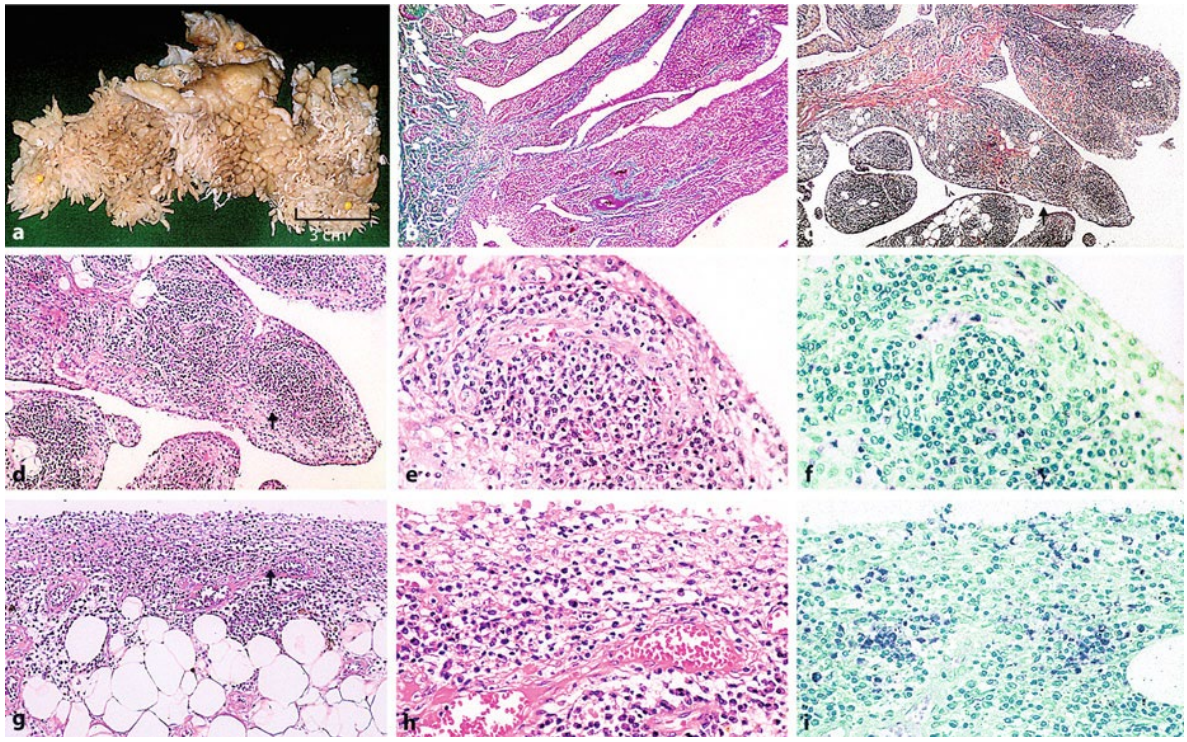



**Abb. 34.4a–i** Arthritis psoriatica. **b** Azan, **c–e**, **g**,**h** HE, **f**,**i** Naphthol-AS-D-chloracetat-Esterase, Hämalaun. **a** Fein- bis plumpvillöse Kniegelenksynovialmembran mit Fibrinspuren. **b** Aus **a**: schlanke Zotten, dicht zellulär infiltriert. 20:1. **c** Aus **a**: plumpe Zotten mit dichter zellulärer Infiltration. 20: 1. **d** Aus **c** (*Pfeil*): dichte zelluläre Infiltration. 50:1. **e** Aus **d** (*Pfeil*): vornehmlich plasmazelluläre Infiltration („Plasmazellendominanz"), nur leichte Deckzellschichtverbreiterung. 120:1. **f** Entspricht **e**: neben Plasmazellen einzelne neutrophile Granulozyten. 120:1. **g** Aus **a**: flache adipöse Synovialmembran mit zellulärer Infiltration im oberen Stratum synoviale. 50:1. **h** Aus **g** (*Pfeil*): aufgelockertes Gewebe mit zellulärer Infiltration, keine Deckzellschicht. 120:1. **i** Entspricht etwa **h**: fokal dichtere Infiltrate aus neutrophilen Granulozyten. 120:1

rendgelenkbeteiligung geht in 80 % der Fälle mit einer Nagelpsoriasis einher. Hervorgehoben wird, dass außer den Synovialitiden Periostitiden, die zur „periostalen Proliferation" führen, Osteitiden und Enthesitiden auftreten [45] – gerade diese Entzündungen in den Insertionen von Sehnen und Ligamenten zum Knochen stellen die besonderen Stigmata der Krankheit dar [170]. Radiologisch wird als Charakteristikum ein gelenknahes Nebeneinander von Knochenan- und -abbau hervorgehoben, bei mutilierenden Formen greift die Osteolyse auf gelenkferne Knochenteile über [22].

## Rheumatoide Arthritis (RA)

**Synonyme.** Chronische Polyarthritis, Rheumatoidarthritis.

**Definition.** Die RA ist die häufigste rheumatische entzündliche systemische Krankheit mit überwiegend symmetrischer Manifestation an den peripheren kleinen Gelenken vorwiegend der oberen Extremitäten und Verlauf als Polyarthritis mit Erkrankung von mehr als vier Gelenken [5]. Trotz der Frühdiagnostik und des Versuchs einer Risikostratifizierung ist der Verlauf im Einzelfall nicht voraussagbar und bleibende Gelenkzerstörungen sind selbst bei differenzierten Therapien mit Biologika die Folge.

**Epidemiologie.** Die Prävalenz der RA wurde Ende der 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts bei Männern mit 0,7 % und bei Frauen mit 1,6 % angegeben [90]. Zu dieser Zeit beobachtete man eine bis 1994 anhaltende Abnahme der Krankheitshäufigkeit, die zur Ansicht führte, dass am Ende des 21. Jahrhunderts das Leiden verschwunden sein könnte [114]. Anscheinend ist jedoch in den letzten Jahren ein Inzidenzwandel eingetreten [126], der allerdings durch die Prävalenzraten von Helmick et al. [61] nicht bestätigt wird. Letztere Autoren gehen weiter von einer abnehmenden Prävalenz aus. Demgegenüber sprechen die neueren Mitteilungen von Myasoedova et al. [126] dafür, dass sie im Zeitraum von 1995 bis 2005 bei Männern etwa gleich blieb, dass

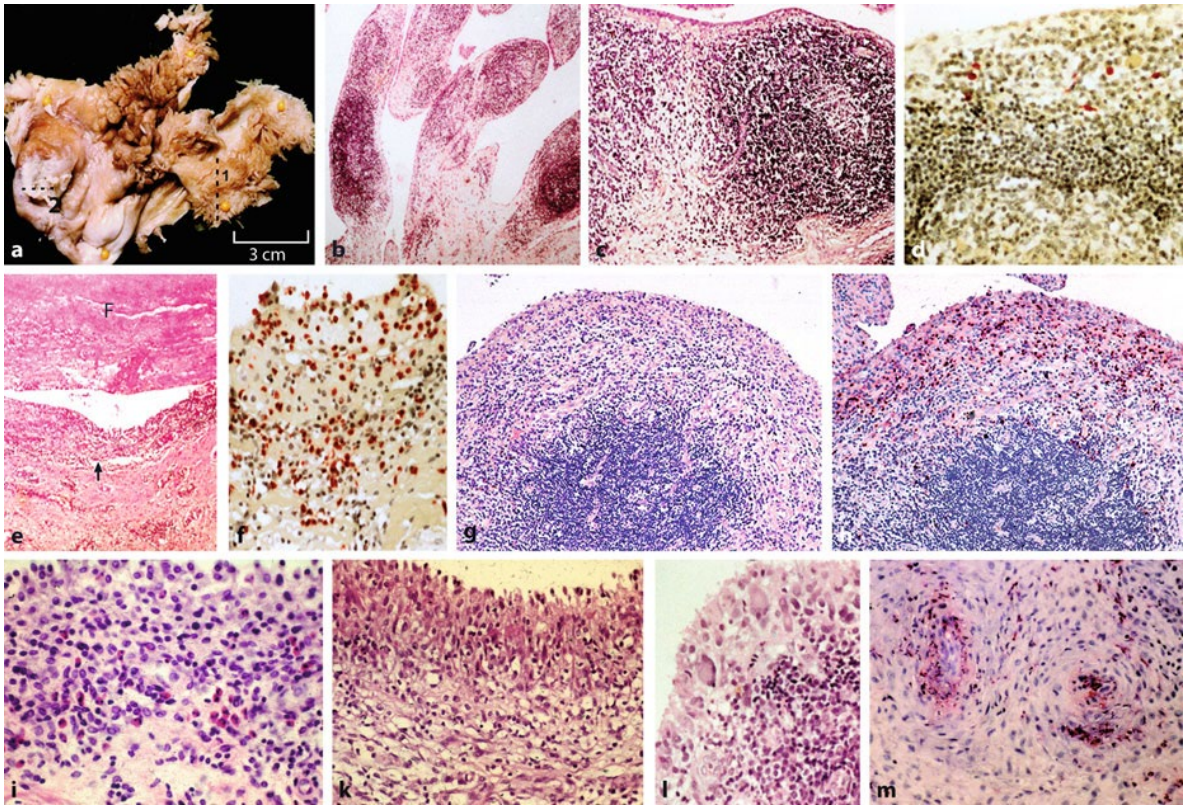



**Abb. 34.5a–m** Allgemeine morphologische Charakteristika der Artikulosynovialitis bei rheumatoider Arthritis. **b**,**c**,**e**,**g**, **i–l** HE, **d**,**f**,**h**,**m** Naphthol-AS-D-chloracetat-Esterase, Hämalaun. **a** Teils zottige, teils flache, fokal fibrinbedeckte Kniegelenksynovialmembran. **b** Aus **a** (*durchbrochene Linie 1*): zellulär infiltrierte Zotten. 20:1. **c** Aus **a** (*durchbrochene Linie 1*): follikuläre und diffuse lymphoplasmazelluläre Infiltrate. 50:1. **d** Aus **a** (*durchbrochene Linie 1*): nahe Lymphfollikel einzelne Mastzellen. 120:1. **e** Aus **a** (*durchbrochene Linie 2*): fibrinbedeckte (*F*) ulzerierte Synovialmembran. 20:1. **f** Entspricht *Pfeil* in **e**: im Fibrin und angrenzenden Gewebe neutrophile Granulozyten. 120:1. **g** Floride Synovialitis: Lymphfollikel und darüber diffus lymphoplasmazellulär infiltrierte Gewebszone. 50:1. **h** Entspricht **g**: reichlich neutrophile Granulozyten im Gewebe über dem Follikel. 50:1. **i** Im Infiltrat einzelne eosinophile Granulozyten. 160:1. **k** Stark verbreiterte synoviale Deckzellschicht. 120:1. **l** Mehrkernige Riesenzellen in der Deckzellschicht. 120:1. **m** Leukozytoklastische Vaskulitis. 120:1

Frauen dagegen wieder häufiger erkranken. Vielleicht hinken Prävalenzzahlen den Inzidenzzahlen hinterher. Diskutiert wird für die Zunahme die Möglichkeit, dass neuere Antikonzeptiva mit geringerem Östrogengehalt eine mindere Schutzwirkung auf die Entstehung der Krankheit haben [126]. Die für die Zeit von 1995 bis 2007 mitgeteilte Inzidenz bezifferte sich auf 27/100.000 Männer und 53,1/100.000 Frauen; für beide Geschlechter liegt das Hauptmanifestationsalter zwischen dem 65. und 74. Lebensjahr [126]. Krankheitsfälle in der Altersgruppe der 18- bis 24-Jährigen und über 85-Jährigen sind allerdings keine Rarität [126].

Obwohl das Leiden weltweit auftritt, es bei allen Ethnien sowie allen sozialen Schichten vorkommt und in kälteren Zonen nicht seltener als in warmen diagnostiziert wird, wurden für verschiedene Regionen der Erde dennoch unterschiedliche Krankheitshäufigkeiten ermittelt. Im Vergleich zu Nordeuropa findet sich eine höhere Krankheitsrate in den USA, geringer ist die Rate im Süden des europäischen „Kontinents", sie gleicht im mediterranen Raum der Häufigkeit wie sie in Entwicklungsländern angetroffen wird [4]. Alamanos et al. [4] teilen, vergleichbar den Beobachtungen von Helmick et al. [61], zudem mit, dass die Krankheit in Regionen mit hoher Inzidenz und Prävalenz seltener wird.

Pathologen können davon ausgehen, dass sie, wie aus Angaben zum Leipziger Obduktionsgut von 1959 bis 1969 hervorgeht, bei etwa 0,4 % der Obduktionen vorliegt [139] – neuere Beobachtungen sind nicht zu erwarten.

**Ätiologie und Pathogenese.** Sowohl Ätiologie als auch viele Schritte der Pathogenese sind weiterhin verborgen. Möglicherweise liegt ihr keine einheitliche Ursache zugrunde, sondern sie ist Folge einer genetischen Prädisposition und verschiedener Umweltfaktoren, die in eine Deregulation des Immunsystems einmünden.

**Ätiologie.** Das wesentliche Leitmotiv der Ursachenforschung klingt in der Suche nach körpereigenen genetischen Faktoren an. Familiäre Häufungen sind zwar bekannt, dennoch wird diese Belastung nur in wenigen Familien auf die Nachkommen übertragen, da Verwandte ersten Grades von Patienten nur gering häufiger erkranken; bei eineiigen Zwillingen liegt die Konkordanz um 21 % [114].

Immungenetische Untersuchungen belegen, dass im Gegensatz zur Spondylitis ankylosans, bei der ein Genlokus, nämlich das HLA-B27 mit seinen Subtypen, an der Krankheitsentwicklung beteiligt ist, die RA eine Krankheitsassoziation mit verschiedenen Loci der HLA-DRB1*-Kette mit definierten Allelen aufweist. Hohe Krankheitsassoziationen finden sich mit den DRB1*-Allelen 0401, 0404, 0405, 0408, 0101, 0102, 1001 und 1402 [33], die für die β1-Kette des DR-Moleküls codieren und somit für die Antigenpräsentation eine wesentliche Funktion übernehmen.

Bestimmte Allelkombinationen, wie z. B. das gemeinsame Vorkommen von DRB1*0401 und 0404 können die Krankheitsbereitschaft steigern. Individuen mit den Allelen HLA-DRB1*04 und DRB1*01 besitzen ein erhöhtes relatives Risiko, eine RA zu entwickeln. Interessanterweise „teilen" sich diese Allele gemeinsam ein Epitop. Dieses „geteilte Epitop" („Shared Epitope", HLA-DRB1, SE) ist im Sinne einer hohen Übereinstimmung der Aminosäuresequenz zu verstehen und stellt die Aminosäuresequenz QKRAA (Aminosäuren 70 bis 74 der β1-Kette) dar, die für die Antigenpräsentation verantwortlich ist. Hiermit ist ein hohes Risiko verbunden, an einer RA zu erkranken. Somit ist dieser genetische Hintergrund – die Antigenpräsentation – eine wichtige, aber nicht ausschließliche Voraussetzung für die Entstehung der RA. Die aktuelle Datenlage legt nahe, dass neben diesen endogenen Faktoren multiple exogene [126] und immunologische Faktoren von Relevanz für die Auslösung des Leidens sind.

**Pathogenese.** Im Sinne der klassischen Pathologie soll bei dieser für Patienten und Ärzte wichtigen Krankheit eine kausale von einer formalen Pathogenese abgegrenzt werden.

**Kausale Pathogenese.** *Exogene Faktoren:* Die Kenntnis über Umweltfaktoren ist dürftig, die Ende des letzten Jahrhunderts abnehmende Krankheitshäufigkeit wurde als Indiz für deren Bedeutung gewertet [17, 24]. Welche exogenen Einflüsse jedoch in Frage kommen, bleibt rätselhaft. Sicher ist, dass mit unterschiedlichen Methoden keine Krankheitserreger – weder Bakterien noch Viren – als auslösende Keime gefunden wurden [17, 185], Haustiere werden gelegentlich als Erregerreservoir diskutiert [114]. Als „nichtinfektiöse" Risikofaktoren werden Störungen des familiären Zusammenlebens, Arbeitslosigkeit und Tabakrauchen angesehen [107]. Gerade das „Tabakverbrennen" wird entsprechend dem Zeittrend immer mehr als krankheitsfördernder Faktor angeschuldigt [126] – eventuell soll Tabakrauch die Citrullination von Peptiden steigern [70]. Vermutet wird auch, dass Rauchen die Häufigkeit extraartikulärer Manifestationen der Krankheit erhöht [175].

Nach einer nicht mehr ganz frischen, aber weiterhin „attraktiven" Hypothese von Burmester [13] initiiert bei einem genetisch prädestinierten Wirt ein mikrobieller Erreger die Krankheit, wird dann vom Immunsystem aber eliminiert. In der initialen Phase der Auseinandersetzung von Immunsystem und ursächlichem Agens kann es zu einer veränderten Immunantwort gekommen sein, die sich nun als molekulares Mimikry bzw. Kreuzreaktion gegen körpereigene Gewebsstrukturen wendet. Dabei ergibt sich die Möglichkeit, dass, vergleichbar der Entstehung reaktiver Arthritiden, eine Immunreaktion, die eventuell gegen bakterielle Heat-Shock-Proteine gerichtet war, fortbesteht, und sich damit auch gegen körpereigene Heat-Shock-Proteine wendet, da zwischen bakteriellen und animalischen Stressproteinen große molekulare Ähnlichkeiten konserviert wurden.

*Immunologische Faktoren:* B- und T-zellulären Autoimmunphänomenen wird eine wesentliche Bedeutung beigemessen.

Charakteristisch für Autoimmunkrankheiten, zu denen die RA gerechnet werden kann, sind Antikörper als Autoantikörper, die gegen körpereigene Strukturen gerichtet sind. Der Rheumafaktor (RF), der am längsten bekannte und meist untersuchte Autoantikörper, stellt ein Protein mit Spezifität für das eigene Immunglobulin dar („Anti-Antikörper"). RF werden bei etwa 70 % der RA-Patienten gefunden. Sie werden demnach als seropositiv klassifiziert. Jedoch ist der RF kein suffizienter diagnostischer Marker für die RA, da er auch bei „nichtrheumatischen" und Autoimmunerkrankungen und sogar bei gesunden Individuen, häufig mit steigendem Lebensalter verbunden, auftreten kann. Mannik [96] erarbeitete das Konzept, dass Immunglobulin-M-Rheumafaktoren nach der Bindung mit Immunkomplexen oder extrazellulären Bestandteilen des Bindegewebes [57] über eine Aktivierung des Komplementsystems eine Entzündung auslösen. Wieso bei gesunden RF-positiven Individuen diese Antikörper keine Entzündung verursachen ist rätselhaft.

Im Gegensatz zum RF sind die sog. ACPA-Autoantikörper (Antikörper mit Spezifität für citrullinierte Peptidantigene) nahezu spezifisch für die RA. Diese Autoantikörper sind hauptsächlich gegen Citrullinmodifikationen des intrazellulären Intermediärfilaments Vimentin gerichtet. Obwohl diese Proteine aktuell die wichtigsten diagnostischen Serumveränderungen darstellen, ist ihre pathogenetische Funktion unverstanden [176], insbesondere ist unklar, wieso beim weitgehend

ubiquitären Vorkommen dieses intrazellulären Antigens eine organspezifische Immunerkrankung entsteht.

Kausalpathogenetisch ist von einer durch B- und T-Lymphozyten vermittelten Entstehung der RA auszugehen [130]. Unter den Zytokinen wird dem Interleukin 1 eine Bedeutung für das Fortschreiten der Entzündung und dem Tumornekrosefaktor α eine Rolle bei der Knorpel- und Knochenzerstörung, aber auch der Entwicklung der Synovialitis [60] beigemessen [20]. Die medikamentöse Inhibition proinflammatorischer Chemokine durch Biologika mit therapeutischen Erfolgen [34] unterstützt dieses Konzept.

Kurz zusammengefasst kann als initialer Schritt die Präsentation eines bisher unbekannten Antigens von Makrophagen oder dendritischen Zellen der Synovialmembran an T-Lymphozyten angenommen werden [57]. Der nachfolgenden Stimulierung von T- und B-Zellen folgt ihre Proliferation. Die Reifung der B-Zellen zu Plasmazellen geht mit der Rheumafaktorsynthese einher. Immunkomplexe können verantwortlich sein für Gefäßschädigungen und daraus resultierendem fokalem Erscheinen neutrophiler Granulozyten, insbesondere in Bereichen synovialer Ulzerationen mit deckendem Fibrin.

**Formale Pathogenese.** Für eine zusammenfassende formale Pathogenese muss die Frage beantwortet werden, wie es im Ablauf der Krankheit zu einer „Massenvermehrung" [109], meist mit einer villösen Hyperplasie verbunden [113], der normalerweise flachen, nur fokal gefalteten oder feinvillösen Synovialmembran kommt.

Befunde von Schumacher et al. [155] zur frühen Synovialitis seien zitiert: Bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von weniger als 6 Wochen ist die Synoviozytenlage verbreitert, meist kommen zwischen diesen Deckzellen neutrophile Granulozyten vor. Das Stratum synoviale ist nur selten ödematös aufgelockert, neutrophile Granulozyten werden meist in unterschiedlicher Intensität gesehen, Lymphozyten sind deutlich vorhanden, Plasmazellen rar.

Abzuleiten ist, dass zumindest zu diesem Zeitpunkt Zeichen einer akuten floriden Entzündung vorliegen, aus der sich eine chronische fortschreitende Entzündung entwickelt. Fortschreiten soll bedeuten, dass sich weitere Eigenheiten einstellen, die sich in einer Massenzunahme des synovialen Gewebes äußern.

Die Gewebsvermehrung zeichnet sich einmal an der Synoviozytenlage ab. Weniger durch eine Zellproliferation als vielmehr durch eine Invasion von Monozyten bzw. Makrophagen [114] kommt es zur Verbreiterung der Deckzellschicht. Der Verbreiterung des Stratum synoviale liegt die entzündlich-zelluläre Infiltration mit oft follikulär angeordneten Lymphozyten begleitet von Plasmazellen zugrunde. In großer Zahl treten die ebenfalls hämatogenen Zellen des mononukleären Phagozytensystems auf. Im Stadium der Floridität finden sich aber auch neutrophile, herdförmig gehäufte Granulozyten [114].

In der überwiegenden Anzahl der Publikationen zur entzündeten Synovialmembran werden die neutrophilen Granulozyten nicht erwähnt, eventuell „verbergen" sie sich in dichten lymphoplasmazellulären makrophagären Infiltraten. Im Orchester der an der Arthritis beteiligten Zellen wird ihnen deswegen höchstens die Rolle des Triangelspielers zugewiesen, der während des Konzerts ein- bis zweimal an sein metallisches Dreieck klopfen darf. In gleicher Weise überspitzt bezeichnen Wright et al. [191] nach ihrer Literaturrecherche die PMN als „irrelevant bystander cells". Aber Ausnahmen sind möglich: Wittkowski et al. [187], die sich mit der Bedeutung des S100A12 auseinandersetzten, finden diese Zellen unter der Deckzellschicht, und Wright et al. [191] heben im Gegensatz zu ihren Literaturfunden hervor, dass die neutrophilen Granulozyten nicht unterschätzt werden sollten, da ihnen eine wesentliche Rolle bei der Persistenz der synovialen Entzündung und dem Fortschreiten der Gelenkzerstörung zukommt. Begründet wird diese Ansicht durch die gesteigerte TNF-mRNA-Expression und „Nuclear-Factor-κB"-(NFκB-) Aktivität granulozytärer Zellen [192]. Dass diese Entzündungszellen vermehrt die breite Deckzelllage durchwandern [114], um überwiegende Zellpopulation im begleitenden Gelenkerguss zu werden, wird verständlich.

Gewebszunahme bedeutet aber auch gesteigerte Vaskularisation, die entweder auf Kapillareinsprossungen – Vaskulogenese – oder Neubildung von Kapillaren aus hämatogenen Endothelzellenvorläufern – Angiogenese – zurückzuführen ist [147]. Die Zunahme ortsständiger Fibrozyten bzw. Fibroblasten mit gesteigerter Kollagensynthese stabilisiert das sich vermehrende synoviale Gewebe.

Radiologen verstehen unter „arthritischen Weichteilröntgenzeichen" eine periartikuläre Volumenzunahme als Folge von Erguss, Kapselödem und periartikulärem Ödem und erwähnen, dass eine Synovialisproliferation diese Zeichen verstärken kann [22]. Zur Bedeutung der Magnetresonanztomographie wird erwähnt, dass „synovitische Proliferation mit Gelenkerguss hervorragend" dargestellt werden [157]. Ist dies jedoch die ausschließliche Ursache der „Gewebszunahme"?

Pathologen wissen, dass Fibrinexsudate auf der Oberfläche der Synovialmembran, in der Synovialflüssigkeit – eventuell als Reiskörperchen – und im Stratum synoviale selbst ein häufig anzutreffender Befund sind – Geiler et al. [44] deuteten sie als Folge der Permeabilitätsstörung der Kapillaren.

Das Spektrum der Fibrinexsudate ist zu erweitern durch zottige Fibrinpräzipitate auf der synovialen Oberfläche – nicht selten Folge einer Knochendetritussynovialitis [113] – die zu einer „schneeweißen" villösen

Synovialmembran führen können [116]. Dass diese Fibrinexsudate zusätzlich zu einer Verbreiterung des synovialen Gewebes bzw. seiner Massenzunahme führen können, liegt somit auf der Hand.

Fibrinexsudate induzieren weitere Folgen – die Organisation des Fibrins kann zur zottigen Umgestaltung der Synovialmembran durch „synovitisches" Gewebe führen – dass hier Gefäßneubildungen ablaufen, die eventuell durch Serumamyloid A gefördert werden [124], ist verständlich: Vaskularisierte Zotten, manchmal mit „Fibrinhäubchen", treten auf. Die Organisation membranartiger Fibrinablagerungen kann aber auch in eine unregelmäßige Dickenzunahme des synovialen Gewebes münden.

**Gelenkdestruktion.** Nach dem Konzept der durch Mediatoren vermittelten „chondrozytären Chondrolyse" stimulieren Interleukin 1α und β die Chondrozyten zur Synthese matrixabbauender Metalloproteinasen. Morphologische Bestätigungen für dieses Konzept wurden bisher nicht erbracht [110] – die geringe Chondrozytenzahl in der dominierenden extrazellulären Matrix lässt Fassbender [31] an der Relevanz dieses Mechanismus zweifeln. Der Hypothese einer „intrinsischen" Zerstörung ist das Konzept der „extrinsischen" Zerstörung gegenüberzustellen. Wenn auch nicht unwidersprochen, so darf angenommen werden, dass die Knorpelzerstörung teilweise durch Zellen der Synovia, insbesondere neutrophile Granulozyten [117], zustande kommt, selbst wenn ein Teil dieser Zellen apoptotisch zugrunde geht und, von Makrophagen phagozytiert, nicht mehr destruktiv wirksam ist. Vitale neutrophile Granulozyten des Gelenkergusses können an der Knorpeloberfläche adhärieren [117] (vgl. Abb. 34.10e,g,i) und hier durch Immunkomplexe aktiviert werden [36]. Ein Fibrinfilm, der diese Zellen zum Gelenkraum hin abdeckt, oder auch die Präsenz ihrer Proteasen, die lokal Antiproteasen aktivieren [135], kann verhüten, dass Inhibitoren der Synovia wirksam werden, womit granulozytäre lytische Enzyme den Knorpel von seiner Oberfläche her abbauen. Eventuell spielt für diese Zerstörung auch das aktivierten neutrophilen Granulozyten entstammende Wasserstoffperoxid ($H_2O_2$) eine Rolle, das auf Chondrozyten toxisch wirkt [151], so dass mangels Nachsynthese eine Reduktion des Knorpelproteoglykangehaltes resultiert. Die an der Knorpeloberfläche ablaufenden Veränderungen haben Ähnlichkeit mit bakteriellen Arthritiden, die Knorpelinvasion durch neutrophile Granulozyten erfolgt bei der RA allerdings nur in oberflächlichste Knorpelbereiche und nicht, wie bei bakteriellen Entzündungen, in tiefere Knorpelzonen [42, 112] (vgl. Abb. 33.1d,e).

Als bedeutsamster Faktor für Knorpel- und Knochenzerstörungen wird das Pannusgewebe angesehen, das sich als proliferierendes Granulationsgewebe von den synovialen Insertionen auf die Knorpeloberfläche erstreckt, aber auch von den synovialen Rezessus unter osteoklastärer Destruktion des kortikalen Knochens in den subchondralen Markraum eindringt [111] und von der Tiefe her gegen den Knorpel vorwächst. Somit werden fortschreitende Knorpelzerstörungen durch Oberflächen- und Markpannus vermittelt, die beide in Phasen hoher Entzündungsfloridität durch Säume neutrophiler Granulozyten an der unmittelbaren Pannus-Knorpel-Grenze gekennzeichnet sind [114] (vgl. Abb. 34.11h). Nach dieser Darstellung, der die „klassische Entzündungslehre" zugrunde liegt, sind neutrophile Granulozyten und Makrophagen [55] – die Anzahl Letzterer ist in der Synovialmembran positiv korreliert mit dem Fortschreiten der Gelenkdestruktion [74] – mit ihren destruktiven Enzymen die wesentlichen knorpelzerstörenden Zellen – eventuell sind Fibroblasten mit Cathepsin K [67] noch hinzuzufügen.

In den letzten Jahren wird ein von dieser „Entzündungslehre" abweichender Mechanismus diskutiert [114, 117]: Aggressive Fibroblasten bzw. Pannozyten als „tumorähnliche synoviale Zellmassen" werden in den Vordergrund gerückt [31, 156], da angenommen wird, dass Knorpel- und Knochenzerstörung Vorgänge sind, die unabhängig von einer Entzündung ablaufen [12, 35].

Die pannöse Destruktion wird bevorzugt an kleinen nicht gewichtbelasteten Gelenken angetroffen, größere Gelenke zeigen häufiger die Veränderungen einer „sekundären" Arthrose. Nicht unterschätzt werden dürfen gelenknahe ischämische Knochennekrosen, die sich besonders bei Patienten unter Kortikosteroidtherapie einstellen [114].

Zur Erklärung der klinischen Symptome darf nicht vergessen werden, dass selten in frühen, sicher aber in späten Phasen mit Osteonekrosen sog. „sekundäre Mediatoren der Entzündung" wie Knorpel- und Knochensequester eine fibrinöse Detritussynovialitis induzieren (vgl. Abb. 34.7a–d, g–i), die bei fortgeschrittener Krankheit ganz im Vordergrund der synovialen Gewebsreaktion stehen kann [114].

**Morphologie der artikulären Manifestationen.** In Abhängigkeit von der Entzündungsdauer werden als intraoperative Erscheinungsbilder beschrieben [184]:

- proliferative Phase mit Vermehrung des synovialen Gewebes, begleitet von Ergüssen und Fibrinexsudaten,
- destruktive Phase mit Pannusgewebe, das auf Knorpel und Knochen übergreift,
- ausgebrannte Phase mit synovialer Fibrose.

*Synovia:* Im entzündlichen Erguss schwankt die Zellzahl zwischen 1000 und 50.000/mm³, 14–97 % neutrophile Granulozyten kommen vor.

*Synovialmembran: Makroskopisch* ist die Struktur der Operationspräparate von Artikulosynovialekto-

mien abhängig von der Gelenkgröße, dem Stadium der Krankheit und der operativen Technik. Während von kleinen und mittelgroßen Gelenken meist zottige Gewebsfragmente gewonnen werden, zeigen Präparate des Kniegelenks eindrucksvoll das Ausmaß der krankhaften Gewebsumgestaltung. Flache Gewebszonen grenzen an villös-hyperplastische Bereiche (Abb. 34.5a), die Ähnlichkeit mit der Arthritis psoriatica wird augenfällig (vgl. Abb. 34.4a). Fibrinexsudate als lange Zotten (Abb. 34.7a,g) oder breite flächenhafte Ablagerungen (Abb. 34.7b,c) sind vergleichbar der SPA (vgl. Abb. 34.3a), Reiskörperchen, oft in den Schultergelenkbursen angetroffen, imponieren als weiße Kugeln (Abb. 34.7e).

*Allgemeine histologische Charakteristika* sind zusammenzufassen als variabel ausgeprägte Vermehrung synovialer Zotten mit unterschiedlichen zellulären Infiltraten, die die chronische rezidivierende Entzündung kennzeichnen. Oft prägen dichte, häufig follikulär angeordnete lymphoplasmazelluläre Infiltrate (Abb. 34.5b,c), evtl. mit Keimzentren, das Bild. Einzelne Mastzellen werden im oberen Stratum synoviale angetroffen (Abb. 34.5d). Flache Gewebszonen derselben Gelenkinnenhaut zeigen Fibrinpräzipitate und nicht selten von Granulozyten durchsetzte Ulzerationen (Abb. 34.5e,f). Neutrophile Granulozyten sind im oberen Stratum synoviale vorhanden (Abb. 34.5 g,h), sie durchwandern die Deckzellschicht und werden damit Komponenten der „entzündeten" Synovia. Selten werden eosinophile Granulozyen gefunden (Abb. 34.5i). In der oft verbreiterten Deckzellschicht (Abb. 34.5k) kommen, ebenso wie im oberen Stratum synoviale, manchmal mehrkernige Riesenzellen (Abb. 34.5l) vor. Die Gesamtheit dieser Morphologien ist in den Parametern des Synovialitis-Scores berücksichtigt.

Gelegentlich stößt man auf Gefäßwandentzündungen; Charakteristika leukozytoklastischer Vaskulitiden sind auszumachen (Abb. 34.5 m). In Hinblick auf den diagnostischen Wert einer solchen intrasynovialen Blutgefäßreaktion ist festzuhalten, dass Vaskulitiden auch ein lokales sekundäres Phänomen einer ausgeprägten lokalen entzündlichen Reaktion darstellen können, ohne dass eine systemische Gefäßerkrankung vorliegt [66].

Klassische Fälle sind *immunhistologisch* gekennzeichnet durch synoviale Zotten mit follikulären Infiltraten (s. Abb. 34.6a), die geradezu die Umwandlung der Gelenkinnenhaut in ein sekundäres lymphatisches Organ demonstrieren. CD20+-B-Zellen finden sich in den Follikeln und weniger in den diffusen zellulären entzündlichen Infiltraten (Abb. 34.6a–c). Nicht selten trifft man auf eine intensive Vermehrung von Plasmazellen (Abb. 34.6d), die auch im oberen Stratum synoviale anzutreffen sind (Abb. 34.6e), große Russel-Körperchen können in ihnen enthalten sein. CD3+-T-Zellen sind in den Randbereichen der Follikel gelegen, auch erscheinen sie als diffuse Infiltrate in der weiteren Umgebung (Abb. 34.6f,g). Die Keimzentren sind ausgefüllt mit CD21+-dendritischen Retikulumzellen (Abb. 34.6h,i) und MIB-1+-proliferationsbereiten Zellen, nur wenige der Letzteren sind in der Follikelperipherie und im diffus infiltrierten Gewebe enthalten (Abb. 34.6k).

Da bei Gelenkentzündungen frühzeitig Knorpel und Knochen mit einbezogen werden, führt deren Zerstörung zu sichtbaren Folgen am synovialen Gewebe. Fragmente aus Knorpel und Knochen gelangen über die Synovia in die Synovialmembran und induzieren hier eine oft mit Fibrinexsudaten einhergehende Detritussynovialitis. Mikroskopische Kennzeichen sind Fibrinexsudate, an deren Boden im organisierenden Granulationsgewebe Knorpel- (Abb. 34.7b–d) oder Knochenfragmente gelegen sind. Reiskörperchen enthalten in Fibrin eingehüllt ebenfalls Gewebsfragmente (Abb. 34.7f). Insbesondere bei begleitenden ischämischen Knochennekrosen, bei denen in großer Anzahl zertrümmerte Knochenfragmente in die Synovia gelangen, findet sich eine villöse Synovialmembran, deren Fibrinzotten (Abb. 34.7h) mit multiplen kleinsten Knochentrümmern (Abb. 34.7i) ausgefüllt sind.

*Mikroskopisch* gelingt bei Anwendung des Synovialitis-Scores [79, 81] eine diagnostische Bewertung chronischer Synovialitiden zur Unterscheidung zwischen entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen (z. B. RA) und sog. degenerativen Gelenkerkrankungen (z. B. Arthrose) mit einer Sensitivität von 73 % und einer Spezifität von 86 %. Es muss jedoch daran erinnert werden, dass die Diagnose RA eine klinische und keine pathohistologische Diagnose ist [5], dennoch kann die Pathomorphologie bei den durch die ACR-Kriterien nicht oder unvollständig klassifizierbaren Arthritiden, insbesondere aber bei unklaren Entzündungen großer Gelenke, einen wesentlichen diagnostischen Beitrag leisten [69, 78, 114].

*Beteiligung der Sehnenscheiden und Sehnen:* Die Ra kann im Sehnengleitgewebe beginnen – ein Karpaltunnelsyndrom entwickelt sich als einleitendes Symptom – oder es werden erst im weiteren Krankheitsverlauf Gleitgewebe und Sehnen mit einbezogen. Bei ausgeprägter Krankheit liegt bei 50 % der Patienten eine Tendovaginitis mit der Konsequenz der Sehnenruptur vor [162]. Zu bedenken ist, dass Operationspräparate, insbesondere von Sehnenscheiden der Hände, zusätzlich meist Kapselgewebe der kleinen Gelenke enthalten, so dass eine strikte Trennung zwischen beiden Gewebsstrukturen unmöglich ist.

Sehnenrupturen sind an den peripheren Extremitäten für Fehlstellungen verantwortlich. Sie sollen einerseits durch Reibung der Sehnen am Knochen und andererseits durch die intratendinöse Invasion des synovitischen Gewebes entstehen. Makroskopische Hinweise für den ersten Mechanismus, evtl. als Aufrauung des Knochenbettes, werden nicht beobachtet, so dass

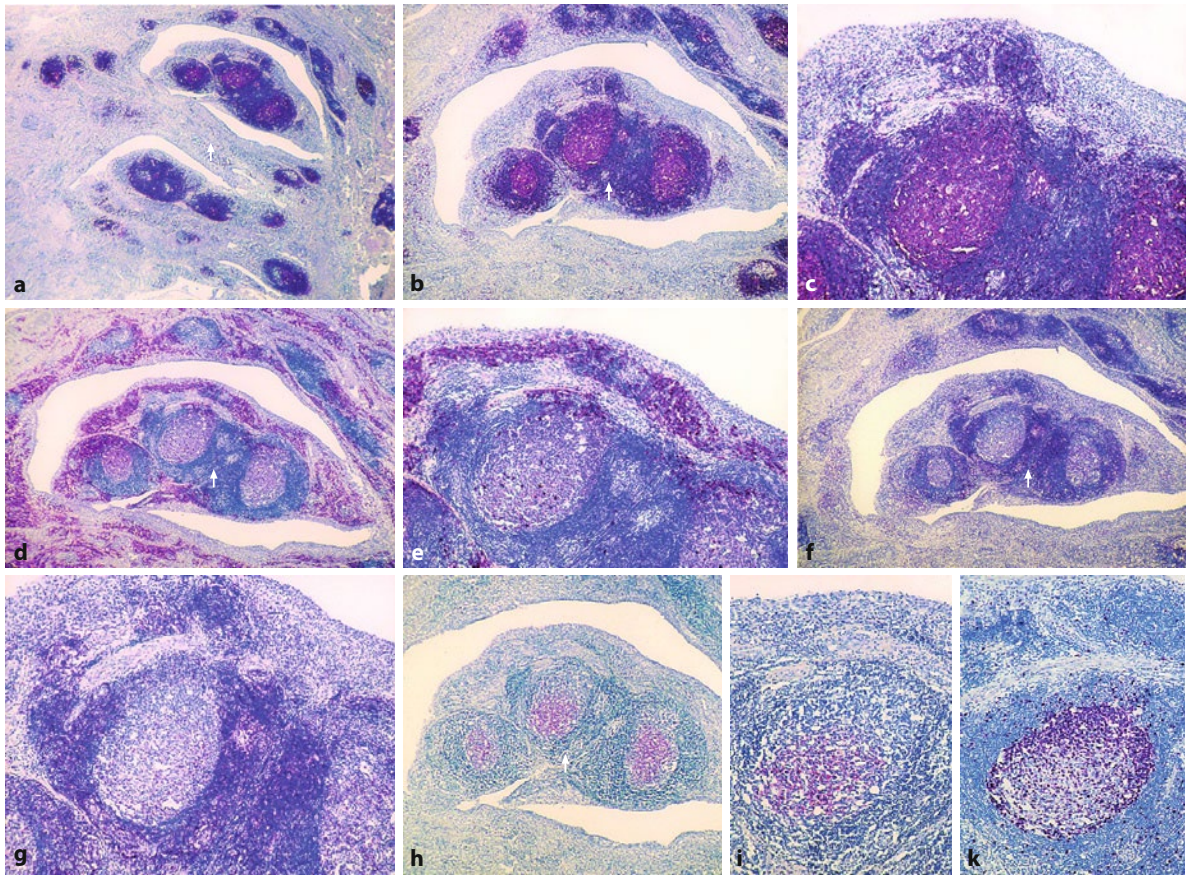



**Abb. 34.6a–k** Immunhistologische Charakteristika der Artikulosynovialitis bei rheumatoider Arthritis. **a–c** CD20, B-Zellen, **d,e** CD38, Plasmazellen, **f,g** CD3, T-Zellen, **h,i** CD21, dendritische Zellen, **k** MIB-1, proliferationsbereite Zellen. **a** Übersicht der follikulär mit CD20+-B-Zellen infiltrierten villösen Synovialmembran mit Zottenverwachsungen. 20: 1. **b** Aus **a** (*Pfeil*): follikuläre B-Zell-Infiltrate. 50:1. **c** Aus **b** (*Pfeil*): Follikelzentrum aus B-Zellen, nur wenige B-Zellen im benachbarten Gewebe. 120:1. **d** Entspricht *Pfeil* in **a**: synoviale Zotte und benachbartes Gewebe dicht mit CD38+-Plasmazellen infiltriert. 50:1. **e** Aus **d** (*Pfeil*): Plasmazellen in der Nachbarschaft des Follikels. 120:1. **f** Entspricht *Pfeil* in **a**: Zotte mit CD3+-T-Zell-Infiltration. 50:1. **g** Aus **f** (*Pfeil*): in Follikelperipherie und Nachbarschaft T-Zellen. 120:1. **h** Entspricht *Pfeil* in **a**: CD21+-dendritische Zellen im Keimzentrum. 50:1. **i** Aus **h** (*Pfeil*): dendritische Zellen auf Keimzentrum beschränkt. 120:1. **k** Entspricht *Pfeil* in **h**: MIB-1+ proliferationsbereite Zellen vornehmlich im Keimzentrum, in geringerer Zahl in umgebenden lymphozytären Infiltraten. 120:1

die zweite Möglichkeit wahrscheinlicher ist: Stärker vaskularisiertes entzündetes synoviales Gewebe dringt als „Pannus" in die Sehne ein und baut mit Matrixmetalloproteinasen das straffe Kollagen ab – eine intratendinöse Hypoxie soll diesen Destruktionsprozess fördern [162]. Damit wird die Entstehung intratendinöser Rheumagranulome [31] verständlich.

Das *makroskopische* intraoperative Erscheinungsbild besteht in einer Gewebsvermehrung, die den Sehnenscheidenkanal ausfüllt und bei operativer Inzision aus ihm hervorquillt (Abb. 34.8a). Reiskörperchen aus Fibrin können vorliegen. Bei Sehnenrupturen werden eingerissene Sehnenfragmente gefunden.

*Mikroskopisch* sind die entzündlichen Veränderungen am Sehnengleitgewebe meist geringfügiger ausgeprägt als am artikulären Gewebe. Synoviale Zotten mit etwas verbreiterter Deckzellschicht aus CD68+-Makrophagen liegen vor (Abb. 34.8b,c), das Stroma zeigt geringe (Abb. 34.8b) oder dichtere follikulär angeordnete lymphoplasmazelluläre Infiltrate (Abb. 34.8c). Diese sind als follikuläre B-Zellen (Abb. 34.8d), umgebende Plasmazellen (Abb. 34.8e) und follikulär (Abb. 34.8f) oder diffus angeordnete T-Zell-Vermehrungen charakterisiert.

Während intrasynoviale Rheumagranulome in Operationspräparaten großer Gelenke meist vermisst werden – am Kniegelenk stellen sie eine Rarität dar [113] –, finden sich gerade im tendosynovialen Gewebe die charakteristischen Granulome aus umschriebenen fibrinoiden Nekrosen mit zerfallenen Zellen und umgebender Zellpalisade (Abb. 34.8 g). Die Zellfragmente sind zum großen Teil als neutrophile Granulozyten zu iden-

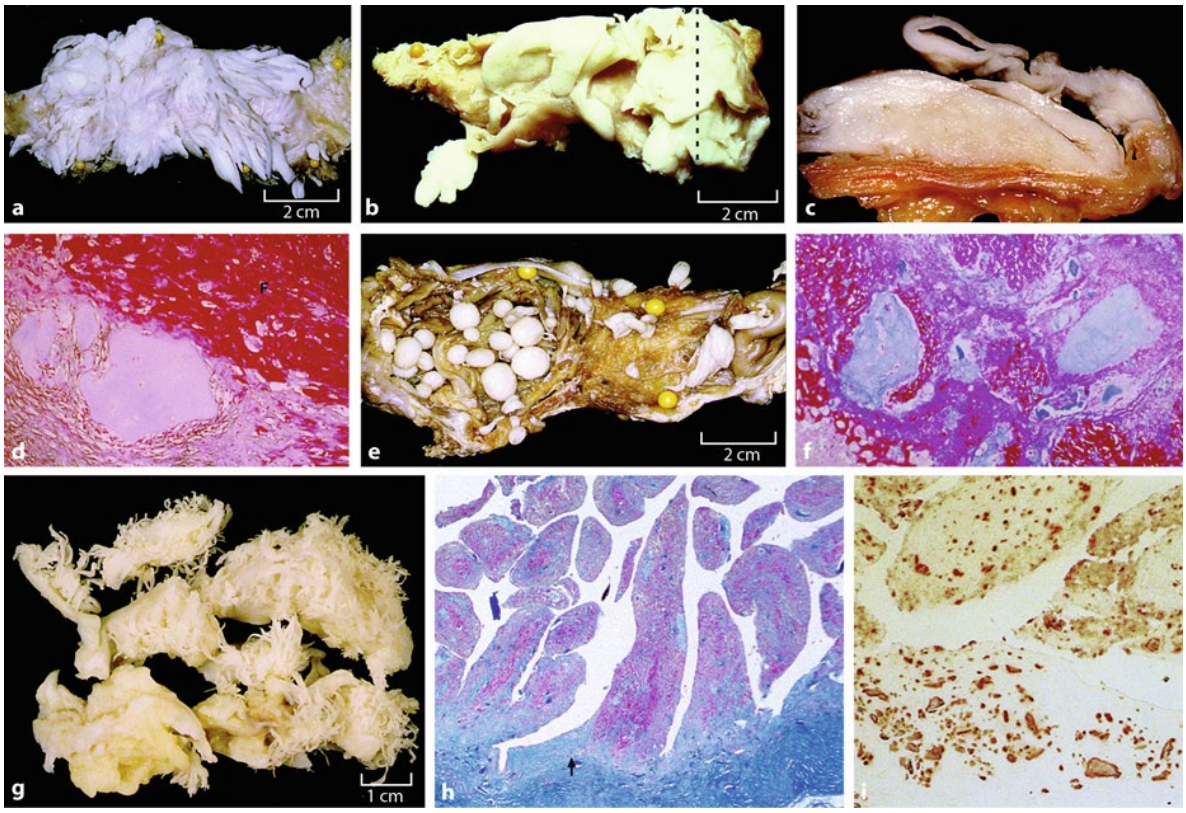



**Abb. 34.7a–i** Morphologische Charakteristika der Detritussynovialitis bei rheumatoider Arthritis. **d**,**f**,**h** Azan, **i** Alizarinrot S. **a** Fibrinzotten bedecken Kniegelenksynovialmembran. **b** Flächenhaftes Fibrinexsudat auf Kniegelenksynovialmembran. **c** Aus **b** (*durchbrochene Linie*): breites Fibrinexsudat auf siderotischer Synovialmembran. **d** Aus **c**: unter Fibrin (*F*) große Knorpelsequester. 50:1. **e** Schultergelenkbursa mit Reiskörperchen. **f** Aus **e**: im Fibrin der Reiskörperchen fibröse Gewebsfragmente. 50:1. **g** Kniegelenksynovialmembran mit feinvillösen Fibrinexsudaten. **h** Aus **g**: schlanke fibrinreiche Zotten mit eingeschlossenen Gewebsfragmenten. 60:1. **i** Entspricht *Pfeil* in **h**: in den Zotten unterschiedlich große alizarinrote Knochenfragmente. 120:1

tifizieren (Abb. 34.8h), die Zellpalisade enthält CD68+-Abkömmlinge der Monozyten (Abb. 34.8i). Diese Granulome gehen häufig mit einer nur wenig ausgeprägten lymphoplasmazellulären Infiltration des umgebenden synoviales Gewebes einher.

Ältere intratendinöse Rheumagranulome bestehen aus einem homogenisiert erscheinenden azellulären Sehnengewebe, umrandet von Zellpalisaden (Abb. 34.9a,b). In Letzteren sind einzelne mehrkernige Riesenzellen vorhanden, innerhalb der Nekrosen stößt man auf wenige neutrophile Granulozyten (Abb. 34.9c,d). Die Azanfärbung bringt nur Spuren kollagener Fasern zur Darstellung, vorwiegend findet sich ein parallel zu den Fasern angeordnetes acokarminrotes granuläres Substrat (Abb. 34.9e), das sich *transmissionselektronenmikroskopisch* aus dichten Globuli zusammensetzt, zwischen denen einzelne kollagene Fibrillen liegen (Abb. 34.9f,g). Die Natur dieses elektronendichten Substrats bleibt offen – ob fortgeschritten abgebautes und kondensiertes Kollagen oder Reste zerfallener Zellen seine Grundlage sind, ist unbekannt.

**Histopathologische Klassifikation der RA-Synovialitis.** Wenngleich die beschriebenen Veränderungen in einem einzigen Synovialektomiepräparat angetroffen werden können, gelingt unter Anwendung des Synovialitis-Scores [79, 81] eine diagnostische Bewertung chronischer Synovialitiden zur Unterscheidung entzündlich-rheumatischer und sog. degenerativer Gelenkerkrankungen (s. Kap. 38, Arthrose): Liegt ein Synovialitis-Score von ≥5, entsprechend einer „High-grade-Synovialitis", vor, so ergibt sich die *histopathologische* Diagnose einer RA.

*RA-Synovialitis-Subtypisierung nach Stiehl und Geiler:* Diese Subtypisierung der RA-Synovialitis basiert auf der Charakterisierung des dominierenden Bilds der entzündlichen Veränderungen und ermöglicht hierdurch eine orientierende Aussage über die Erkrankungsprogression.

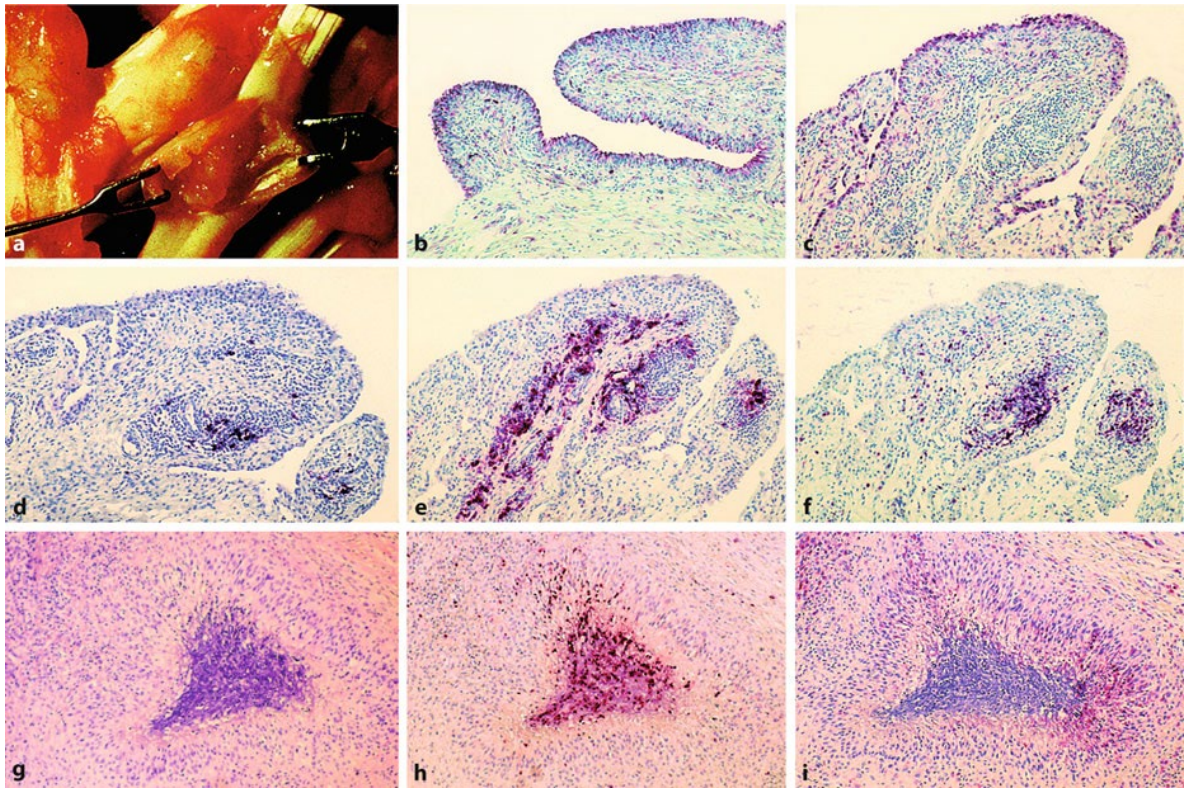



**Abb. 34.8a–i** Morphologische Charakteristika der Tendosynovialitis bei Rheumatoider Arthritis. **b**,**c**,**i** Immunhistologie CD68, Makrophagen, **d** Immunhistologie CD20, B-Zellen, **e** Immunhistologie CD38, Plasmazellen, **f** Immunhistologie CD3, T-Zellen; **g** HE, **h** Naphthol-AS-D-chloracetat-Esterase, Hämalaun. **a** Operativ eröffnete Sehnenscheide, ausgefüllt mit gefäßreichem Granulationsgewebe (Dieter Wessinghage). **b** Zotten mit breiter Deckzellschicht aus CD68+-Makrophagen und minimale lymphoplasmazelluläre Infiltration. 60:1. **c** Zotten mit breiter Deckzellschicht aus CD68+-Makrophagen und lymphoplasmazellulärer Infiltration. 60:1. **d** Entspricht Region **c**: in Zotten wenige CD20+-B-Zellen. 60:1. **e** Entspricht Region **c**: größere Zahl CD38+-Plasmazellen. 60:1. **f** Entspricht Region **c**: follikulär und diffus angeordnete CD3+-T-Zellen. 60:1. **g** Klassisches Rheumagranulom aus nekrotischem Zentrum mit zerfallenen Zellen und umgebender Zellpalisade. 60:1. **h** Entspricht **g**: neutrophile Granulozyten im Nekrosezentrum. 60:1. **i** Entspricht **g**: Zellpalisade aus CD68+-Makrophagen um Nekrose. 60:1

Drei unterschiedliche RA-Synovialitis-Typen werden von Stiehl und Geiler [167] definiert [183]:

- Typ I: polypoide Hyperperplasie, lymphatische Follikel und plasmazellreiches Infiltrat,
- Typ II: Synovialzellschichtulzerationen, Makrophagen- und T-Lymphozyten-reiches Infiltrat, Rheumagranulome,
- Typ III: Kombination aus Typ I und Typ II.

Der Typ I zeigt eine geringe Assoziation mit dem HLA-DR4 (15 %) und verkündet einen günstigen Krankheitsverlauf der Arthritis. Der Typ II weist eine hohe Assoziation mit dem HLA-DR4 (65 %) auf und ist mit einer schnellen Krankheitsprogression verbunden. Dieser Subtypisierung kommt dadurch in Hinblick auf den klinischen Verlauf im Sinne der Krankheitsprogression eine Bedeutung zu [183].

*„Floriditätsdiagnostik"*: Die Definition der sog. aktuellen Aktivität bzw. Floridität einer Synovialitis geht auf frühere Untersuchungen des Arbeitskreises um Geiler [43, 167] zurück. Von diesen Autoren wird mitgeteilt, dass ein direkter Zusammenhang zwischen den sog. morphologischen Charakteristika der Floridität (neutrophile Granulozyten, Fibrinpräzipitate, Ödem, fibrinoide Nekrosen und Deckzellschichtulzerationen) und den klinischen Aktivitätskriterien der Arthritis besteht [150]. Inwieweit diese Kriterien für ein sog. Inflammations-Regressionsgrading bei spezifischer Therapie (z. B. Biologika) Verwendung finden können, ist ungeklärt. In einem histopathologischen Befund sollte auf die Floridität der Synovialitis unter Nennung der oben angeführten Kriterien eingegangen werden [81].

*Detritussynovialitis:* Als Folge fortgeschrittener Diarthrosenzerstörungen sind Fragmente aus hyalinem Knorpel, Knochen und eventuell auch Faserknorpel

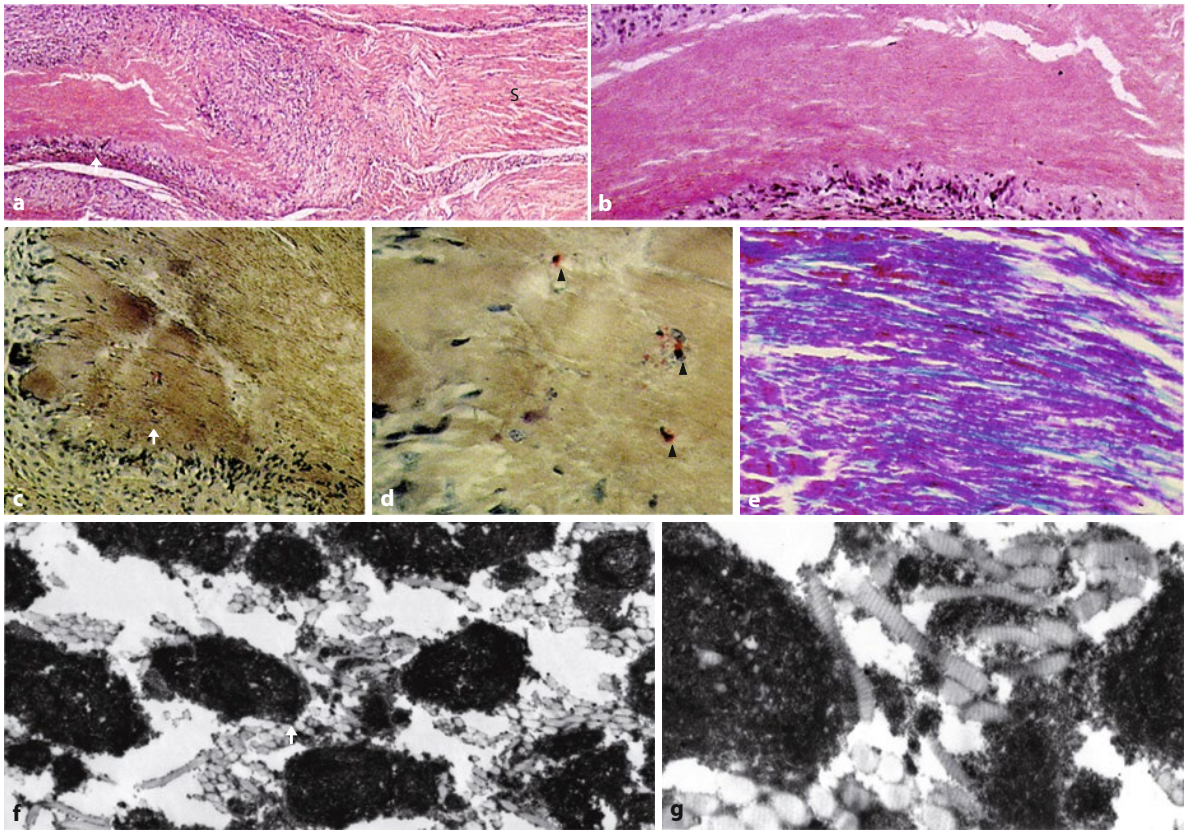



**Abb. 34.9a–g** Intratendinöses Rheumagranulom bei rheumatoider Arthritis. **a**,**b** HE, **c**,**d** Naphthol-AS-D-Chloracetat-Esterase, Hämalaun, **e** Azan **f**,**g** Transmissionselektronenmikroskopie. **a** An Sehne (*S*) angrenzend Nekrose umgeben von Zellsaum. 35:1. **b** Aus **a** (*Pfeil*): Zellpalisade mit einzelnen mehrkernigen Riesenzellen begrenzt Nekrose. 80:1. **c** Nekrotisches Sehnengewebe umrandet von Zellpalisade mit Riesenzelle. 80:1. **d** Aus **c** (*Pfeil*): einzelne neutrophile Granulozyten (*Pfeilköpfe*) in Nekrose. 160:1. **e** Im Nekrosezentrum parallel zu wenigen anilinblauen kollagenen Fasern angeordnet azokarminrote „fibrinoide" Streifen. 80:1. **f** Aus Zentrum der Nekrose: zwischen kollagenen Fibrillen globuläres elektronendichtes homogenes Substrat. 4000:1. **g** Aus **f** (*Pfeil*): zwischen kollagenen Fibrillen mit intakter Periodik globuläre Strukturen aus feingranulärem elektronendichtem Substrat. 17.000:1

vorhanden, die als Ursache starker Fibrinexsudationen oft in synovialen Fibrinzotten [113] anzutreffen sind (s. Abb. 34.7d). Detritus kann aber auch Ursache für die Bildung von Reiskörperchen sein, die sich vornehmlich in Synovialektomiepräparaten des Schultergelenks finden (s. Abb. 34.7f,g). Aufgrund der vollständigen Strukturaufhebung der Synovialis ist bei der fortgeschrittenen Detritussynovialitis der Synovialitis-Score nicht anwendbar.

Mit fortschreitender Organisation des Fibrins gelangen diese Gewebsfragmente in das Granulationsgewebe und werden teilweise abgebaut, in vielen Fällen persistieren Knochenfragmente aber in der vernarbten Synovialmembran. Mehrkernige Riesenzellen in der Deckzellschicht oder im Stratum synoviale kommen vor, auch kann eine stärkere Siderose vorhanden sein. Neben diesen strukturellen Veränderungen liegen oft in unterschiedlicher Ausprägung die Zeichen der geringen oder klassischen chronischen Synovialitis mit oder ohne Floridität vor.

*Immunhistologie:* Immunhistologische Analysen haben zu einem tieferen Verständnis der synovialen Immunpathologie geführt, dennoch existieren keine immunhistochemischen Parameter, die die Diagnose einer RA „beweisen". Panayi et al. [130] fassen die immunhistologischen Veränderungen wie folgt zusammen: „Charakterisiert ist die Synovialmembran durch perivaskuläre Ansammlungen von vorwiegend CD4+-T-Zellen und auch CD8+-T-Zellen sowie B-Lymphozyten in der Peripherie der follikulär angeordneten lymphozytären Infiltrate. Sowohl Makrophagen als auch T- und B-Zellen sind aktiviert". Eine Analogie zum Ulmer Münster drängt sich auf: eine variierende Zusammenfügung von Steinen, Mörtel, Holz und Eisen sowie Lichtdurchlässen bzw. „Windaugen".

In einer aktuellen immunhistochemischen Analyse [133] erfolgte eine Korrelation der Synovialitis-Score-Werte mit der Quantifizierung verschiedener immunhistochemischer Parameter wie Ki67- und CD68-po-

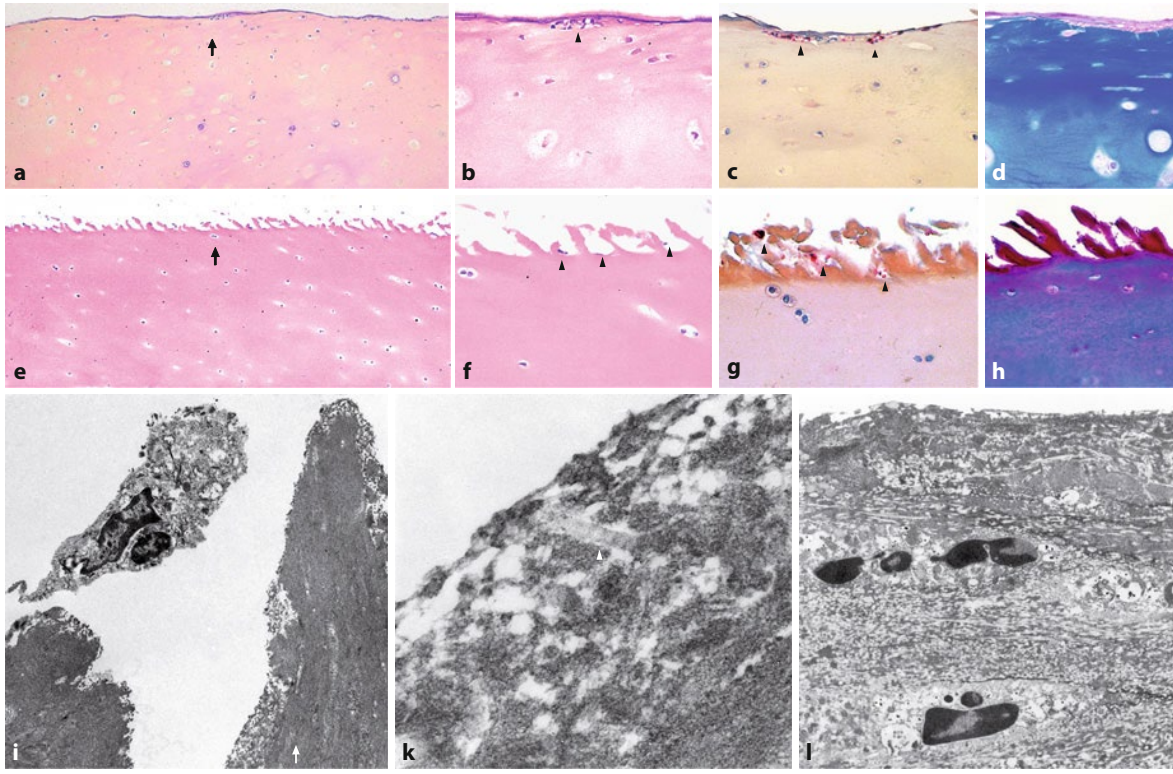



**Abb. 34.10a–l** Gelenkknorpelzerstörung bei rheumatoider Arthritis durch neutrophile Granulozyten der Synovia. **a**,**b**,**e**,**f** HE; **c**,**g** Naphthol-AS-D-Chloracetat-Esterase, Hämalaun; **d**,**h** Azan, **i–l** Transmissionselektronenmikroskopie. **a** Schmaler basophiler Saum bildet unmittelbare Knorpeloberfläche, in der Matrix Reduktion angefärbter Knorpelzellen. 60:1. **b** Aus **a** (*Pfeil*): unter basophilem Saum Ansammlung nichtchondrozytärer Zellen (*Pfeilkopf*), Schwund der Chondrozytenkerne. 120:1. **c** Entspricht **b**: neutrophile Granulozyten (*Pfeilköpfe*) an der Knorpeloberfläche unter fibrinähnlichem Saum, Matrix mit Schatten nekrotischer Chondrozyten. 120:1. **d** Entspricht **b**: fibrinähnlicher Saum auf Knorpeloberfläche. 120:1. **e** Feine Fibrillierung der Knorpeloberfläche. 60:1. **f** Aus **e** (*Pfeil*): der fibrillierten Oberfläche adhärent einzelne nichtchondrozytäre Zellen (*Pfeilköpfe*), in der Matrix Schatten nekrotischer Chondrozyten. 120:1. **g** Entspricht **f**: fibrinähnliche Anfärbung des fibrillierten Knorpels mit adhärenten neutrophilen Granulozyten (*Pfeilköpfe*). 120:1. **h** Entspricht **f**: azokarminroter fibrillierter Knorpel, zur Tiefe normale anilinblaue Matrix. 120:1. **i** Entspricht **e**: in Nachbarschaft des fibrillierten Knorpels neutrophiler Granulozyt. 3500:1. **k** Aus **i** (*Pfeil*): granulär umgewandelte Matrix und kollagene Fibrille mit erhaltener Periodik (*Pfeilkopf*) 25000:1. **l** In oberflächlicher Knorpelmatrix zwischen kollagenen Fibrillen neutrophile Granulozyten. 2800:1

sitiver Zellen. Hier konnte eine gute Korrelation der Synovialitis-Scores mit der Infiltration von CD68+-Makrophagen und der Ki67+-Proliferationsfraktion gezeigt werden.

*Gelenkzerstörung:* Synovialitiden sind Ursache für Gelenkschwellungen, Schmerzen und Bewegungseinschränkungen; das Leiden bis hin zur Immobilisation ist Folge der Gelenkdestruktion durch Zellen der Synovia und Pannusgewebe. Gelenknahe ischämische Knochennekrosen fördern zusätzlich die Gelenkumgestaltung.

*Destruktion über die Gelenkflüssigkeit: Makroskopisch* kann der Knorpel intakt erscheinen, häufig ist er fissuriert und verschmälert oder teilweise komplett verschwunden.

*Mikroskopisch* sieht man eine basophile Umwandlung (Abb. 34.10a,b) oder Fibrillation (Abb. 34.10e,f) der Knorpeloberfläche, nichtchondrozytäre Zellen werden hier angetroffen. Sie können als neutrophile Granulozyten identifiziert werden, die von der Oberfläche in die Knorpelmatrix eindringen (Abb. 34.10b,c) oder in Knorpelfissuren den Matrixresten adhärent erscheinen (Abb. 34.10f,g). In der Azanfärbung „ahnt" man einen angedeuteten Fibrinfilm (Abb. 34.10d), in zersplitterten Bereichen ist eine „fibrinoide" Umwandlung der Matrix erkennbar, die durch ihre Anfärbung mit Acokarmin mit der normalen anilinblauen Farbe des nachfolgenden Knorpels kontrastiert (Abb. 34.10h).

*Transmissionselektronenmikroskopisch* sind neutrophile Granulozyten in unmittelbarer Nähe der fibrillierten Matrix anzutreffen (Abb. 34.10i), die Matrix selbst ist in ein granuläres Substrat umgewandelt, in dem Residuen kollagener Fibrillen auszumachen sind (Abb. 34.10i,k). Liegt eine Knorpelinvasion vor, so breiten sie sich als segmentkernige Zellen in der Matrix aus (Abb. 34.10l).

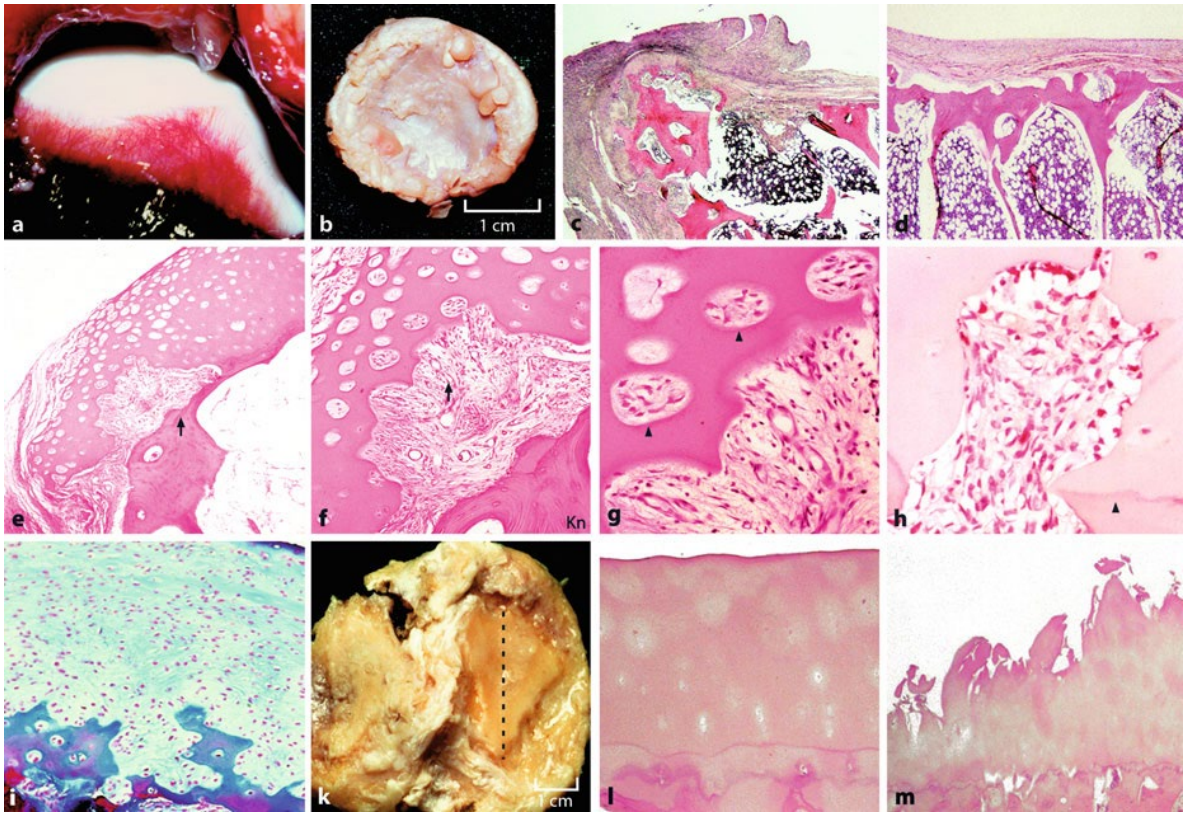



**Abb. 34.11a–m** Pannöse Gelenkzerstörung (**a–i**) und Knorpelnekrose (**k–m**) bei rheumatoider Arthritis. **c–g, l,m** HE, **h** Naphthol-AS-D-chloracetat-Esterase, Hämalaun, **i** Azan. **a** Operationsbefund: vaskularisiertes Pannusgewebe erstreckt sich auf den Knorpel (Dieter Wessinghage). **b** Radiusköpfchen umrandet und bedeckt von teilweise polypösem Pannusgewebe. **c** Aus **b**, Randbereich: Pannus bedeckt den ehemals subchondralen Knochen. 10:1. **d** Aus **b**, Zentrum: Breite Lage eines bindegewebigen Pannus an Knorpels Stelle. 10:1. **e** Pannus dringt vom Kapselansatz auf Knorpeloberfläche und an Grenze zum subchondralen Knochen in Knorpelmatrix vor. 25:1. **f** Aus **e** (*Pfeil*): Vaskularisierter Pannus zwischen Knorpel und subchondralem Knochen (*Kn*). 60:1. **g** Aus **f** (*Pfeil*): Vaskularisierter Pannus an der Grenze zum Knorpel und in seiner Matrix (*Pfeilköpfe*). 160:1. **h** Pannussprosse erstreckt sich vom subchondralen Markraum in hyalinen Knorpel, an der Grenze von Pannus zu Knorpel neutrophile Granulozyten (*Pfeilkopf*: Tidemark). 160:1. **i** Narbenstadium aus zellarmem kollagenem Bindegewebe angrenzend an Knorpelresiduen. 50:1. **k** Fortgeschrittene pannöse Destruktion des Tibiaplateaus mit zentralem Knorpelrest. **l** Aus **k** (*durchbrochene Linie*): oberflächlich glatter Knorpel mit komplettem Chondrozytenschwund. 60:1. **m** Aus **k** (*durchbrochene Linie*): fissurierter Knorpel mit komplettem Chondrozytenschwund. 60:1

*Pannöse Destruktion: Makroskopisch* findet sich intraoperativ ein gefäßreiches Granulationsgewebe, das peripher die Knorpeloberfläche bedeckt und sich mit Gefäßsprossen über den Knorpel ausbreitet (Abb. 34.11a). Fortgeschrittene Stadien zeigen villöses Pannusgewebe, das die Oberfläche bedeckt (Abb. 34.11b) oder als flaches Gewebe Reste zentral noch erhaltenen Knorpels umrandet (Abb. 34.11k).

*Histologisch* zeigt sich in fortgeschrittenen Fällen in Randbereichen der Diarthrose ein polypöses synoviales Gewebe, das den Knorpel ersetzt hat und den ehemaligen subchondralen Knochen bedeckt (Abb. 34.11c,d). Besondere Orte der pannösen Invasion sind die Kapselrezessus: Vaskularisiertes Granulationsgewebe dringt gegen die Knorpelmatrix vor. Dieses Gewebe besteht in floriden Phasen aus zellreichem Granulationsgewebe, das unterschiedlich tief in den Knorpel eindringt, wobei eine tunnelierende Resorption des Knorpels auftreten kann – Blutgefäße im intrakartilaginären Pannusgewebe zeigen, dass hier keine chondrozytäre Lyse der Knorpelmatrix vorliegt, sondern dass die Lakunen mit dem vaskularisierten Granulationsgewebe in Verbindung stehen (Abb. 34.11e–g). Pannusgewebe, das als Markpannus von den subchondralen Markräumen auf den Knorpel übergreift, ist in den Pannus-Knorpel-Kontaktregionen in floriden Stadien durch Säume neutrophiler Granulozyten gekennzeichnet (Abb. 34.11h). Mit länger dauernder Krankheit kann der Pannus in Narbengewebe übergehen (Abb. 34.11i), nachfolgende Stadien sind durch eine chondroide Metaplasie gekennzeichnet,

wobei Zellen, die das S100-Protein exprimieren [120], in einer knorpelähnlichen Matrix aus sich durchflechtenden sehr dünnen kollagenen Fibrillen [114] gelegen sind. Residualer Knorpel, von Pannusgewebe umgeben, kann eine glatte (Abb. 34.11 l) oder fibrillierte Oberfläche (Abb. 34.11 m) aufweisen; es liegen somit zusätzlich die Veränderungen einer sekundären Arthrose vor (s. Abb. 34.11 m).

*Beteiligung der Menisken: Makroskopisch* sind Menisken meist fortgeschritten zerstört und in fibrilläres Gewebe umgewandelt oder auch von Pannusgewebe bedeckt.

*Mikroskopisch* finden sich neben fibrinbedeckten Einrissen in der Matrix der zerfurchten Oberfläche neutrophile Granulozyten – diese Lokalisation unterstützt die Vorstellung, dass sie an der entzündlichen Knorpeldestruktion beteiligt sind [121]. Zellreiches Granulationsgewebe kann als Pannus die Meniskusmatrix bedecken und in sie eindringen [114].

*Beteiligung des gelenknahen Knochens:* Die Invasion des subchondralen Knochens erfolgt in der Regel von den Kapselrezessus aus. Über „Schwachstellen" im Bereich Haversscher Kanälchen breitet sich Pannusgewebe unter Knochendestruktion mit Osteoklasten im subchondralen Markraum aus. Zonen einer starken osteolytischen Floridität zeichnen sich als „progressive destruktive Mikromilieus" [111] zumindest herdförmig durch neutrophile Granulozyten aus. Nur fokal finden sich auch Zellen, die RANKL exprimieren, womit die Osteoklastogenese gefördert wird [134]. Ischämische Knochennekrosen sind in Hüft- oder Kniegelenken vorhanden, entwickeln sich aber auch im subchondralen Knochen kleiner Gelenke [114]. Sind als Folge des Knochenuntergangs Pseudozysten entstanden, die mit dem Gelenkraum kommunizieren, so enthalten diese oft ein Exsudat mit größerer Anzahl neutrophiler Granulozyten.

*Beteiligung der Bursen:* Da Bursen an mechanisch exponierten Orten liegen, wird verständlich, dass sie bevorzugte Lokalisation von Rheumagranulomen sind. Es ist zu vermuten, dass die überwiegende Anzahl rheumatischer Bursitiden Folge erweichter Rheumagranulome ist. Bursen des Schultergelenks, die bei der RA initial erkranken können [72], und die zur Baker-Zyste führende Beteiligung der Bursa gastrocnemia-semitendinosa erfordern eine separate Darstellung.

Die mit dem Schultergelenk in Verbindung stehende B. subscapularis subtendinea und die aus ihr oft als Verlängerung hervorgehende B. subdeltoidea enthalten synoviale Auskleidungen, deren Entzündung zu histologischen Veränderungen vergleichbar denen der Gelenkinnenhäute führt. Besonders häufig sind diese Bursitiden durch fibrinöse Synovialitiden mit Reiskörperchen gekennzeichnet. Gelenkdetritus, Knorpel-, aber auch nicht selten Knochenfragmente [118] sind Grundlage für diese Corpora oryzoidea aus Fibrin mit zentralen Gewebsfragmenten (vgl. Abb. 34.7e,f).

Die mit der Kniegelenkhöhle kommunizierende Bursa gastrocnemia-semitendinosa spiegelt bei ihrer Vergrößerung als *Baker-Zyste* die strukturellen Veränderungen des Gelenks wider. Exsudative Arthritiden führen zu einer Erweiterung des Bursenlumens, die nun von seröser Flüssigkeit ausgefüllte Zyste wird von einer schmalen fibrösen Wandung umgeben [114]. Gelenkdetritus, der über die Verbindung vom Gelenk in die Bursa gelangt, erklärt das Auftreten von Knorpel- und Knochenfragmenten in der Bursenwandung [114]. Häufig erreicht aber auch Fibrin des Gelenkergusses die akzessorische Gelenkhöhle. Als *makroskopisches Substrat* findet sich ein mit Fibrin ausgefülltes Lumen (Abb. 34.12a). Nach Entfernen des Fibrins bleibt eine fibröse Wandung mit glatter Innenfläche und evtl. siderotischer Verfärbung zurück (Abb. 34.12b). *Mikroskopisch* finden sich im Fibrin des Inhalts Gewebsfragmente (Abb. 34.12c) und herdförmig auch neutrophile Granulozyten (Abb. 34.12d). Die Wandung ist teilweise in fibrinbedecktes Granulationsgewebe (Abb. 34.12e) mit neutrophilen Granulozyten umgewandelt (Abb. 34.12f,g), eingeschlossen in tiefere Wandabschnitte kommen Knochenfragmente vor, die manchmal durch Eisenimprägnierung schwarz gefärbt sind (Abb. 34.12h–k). Kleinere Gruppen aus Siderophagen sind über die fibrosierte Wandung verteilt.

*Beteiligung der Wirbelsäule:* Eine Beteiligung der Halswirbelsäule erfolgt bei 50–88 % der Patienten. Synovialitiden der Atlantoaxial- und Wirbelbogengelenke werden beschrieben [114]. Hirnstammkompressionen sind Folge der Subluxation der Atlantoaxialgelenke durch „pannöses" Granulationsgewebe, das den Processus odontoideus von seiner Basis abhebt, und der Zerstörung der Ligamente des „atlantoaxialen Komplexes".

*Beteiligung gelenkferner Knochen:* Nach klinischen Befunden werden gelenknahe und -ferne Osteoporose unterschieden. Erstere ist auf eine entzündliche subchondrale pannöse Knochendestruktion zurückzuführen. Die Ursache der von Rheumatologen gerne diagnostizierten gelenkfernen Osteoporose ist nicht abgeklärt – evtl. ist sie Folge einer reduzierten physikalischen Aktivität oder einer Kortikosteroidtherapie.

**Morphologie der extraartikulären Manifestationen.** Klinisch wird die RA als systemische Krankheit betrachtet, die Folgen an Organen außerhalb des Bewegungsapparates hinterlässt (Tab. 34.3).

*Rheumaknoten:* Sie sind zu definieren als lokale fibröse Bindegewebsvermehrungen mit Rheumagranulomen, Letztere imponieren als Bindegewebsnekrosen umrandet von Zellpalisaden. Nach den älteren Diagnosekriterien der „American Rheumatism Association" [8] stellen sie ein klinisches Kennzeichen der RA dar.

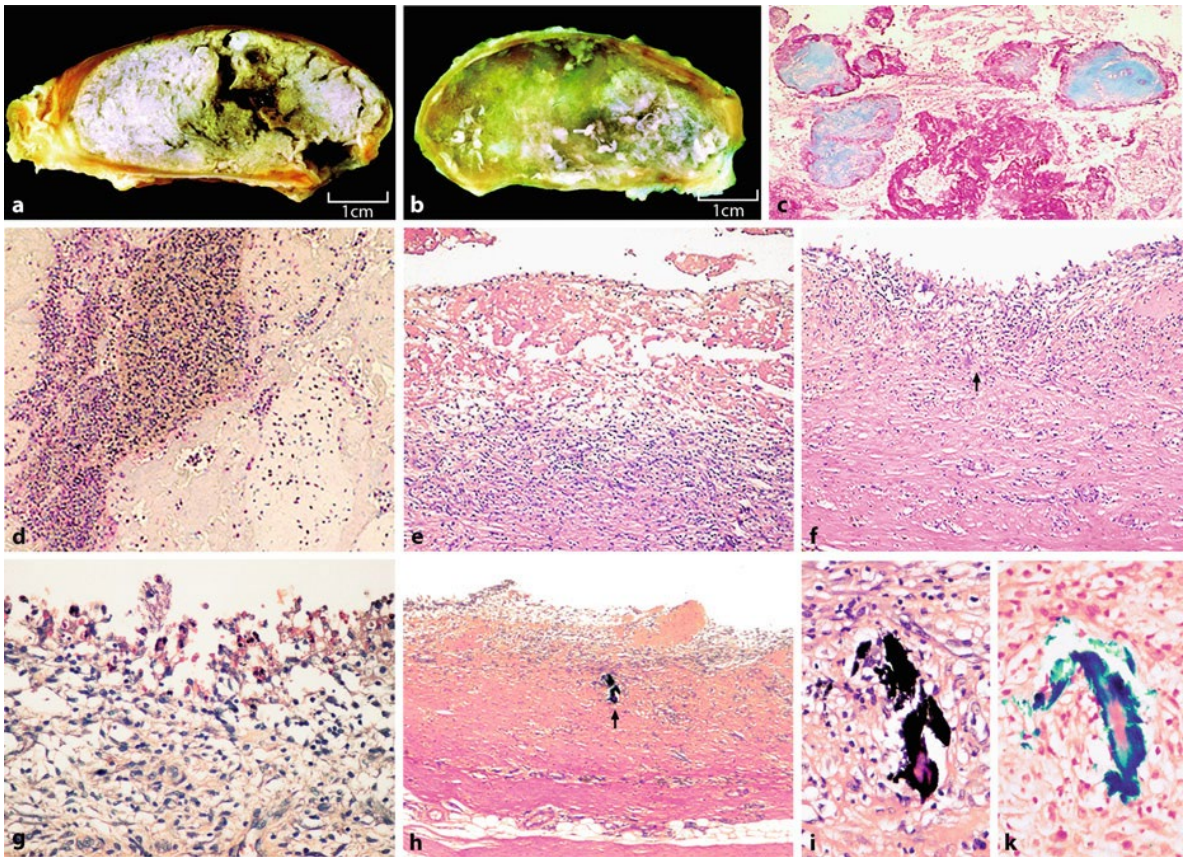



**Abb. 34.12a–k** Baker-Zyste bei rheumatoider Arthritis. **c** Azan, **d**,**g** Naphthol-AS-D-Chloracetat-Esterase, Hämalaun, **e**,**f**,**h**,**i** HE, **k** Berlinerblau-Reaktion, Kernechtrot. **a** Schnittfläche der Zyste mit bröckligem Inhalt. **b** Entspricht **a**: nach Entfernen des Inhalts glatte Innenwandung mit Fibrinresten. **c** Aus **a**: Zysteninhalt aus Fibrin und Gewebsfragmenten. 50:1. **d** Aus **a**: Zysteninhalt aus Fibrin und neutrophilen Granulozyten. 50:1. **e** Aus **b**: Zystenwandung aus Granulationsgewebe mit deckendem Fibrin. 50:1. **f** Aus **b**: Zystenwandung aus Granulationsgewebe bedeckt von Synoviozyten. 50:1. **g** Entspricht **f** (*Pfeil*): breite aufgelockerte Synoviozytenlage durchsetzt von neutrophilen Granulozyten als Grenze zum Lumen. 120:1. **h** Aus **b**: Zystenwandung mit eingeschlossenem Gewebsfragment. 40:1. **i** Aus **h** (*Pfeil*): Fragment aus schwarz verfärbtem Knochen. 120:1. **k** Entspricht **i**: „Eisenimprägnation" des Knochenfragments. 120:1

Ihre Häufigkeit wird von 2 bis etwa 20 % oder gar 34 % (s. Tab. 34.3) angegeben, eine Methotrexat-Therapie soll die Entwicklung fördern. Die Pathogenese bzw. die Entstehung der den Granulomen zugrunde liegenden Nekrosen ist nicht eindeutig abgeklärt. Vaskulitiden können im umgebenden Gewebe vorhanden sein, ob sie für den Gewebsuntergang verantwortlich sind, bleibt offen. Die besondere Lokalisation der Knoten an Ellbogen-, Finger- (Abb. 34.13a) und Zehengelenken, evtl. auch über der Achillessehne, korrelierend mit dem Druck von Schuhrändern, sowie anamnestische Angaben über vorausgegangene Druckbelastungen [11] sprechen dafür, dass mechanischen Einflüssen, zusammen mit einer lokalen Komplementaktivierung [103], eine auslösende Rolle zukommt. Unterstützt wird diese Annahme durch den Nachweis von Komplementfaktorablagerungen in Makrophagenansammlungen in unmittelbarer Nachbarschaft der Nekrosen [76].

Das morphologische Erscheinungsbild mit nur wenigen lymphozytären Infiltraten spiegelt *nicht* die Vorstellungen wider, dass aktivierte Th1-Lymphozyten mit ihren Zytokinen Interleukin 1β und Tumornekrosefaktor α sowie Interferon γ [63] von Bedeutung sind. Unbeantwortete Fragen sind nicht nur „Wie entstehen die Nekrosen?", auch wenn angenommen wird, dass sie komplementvermittelt sind [76], sondern auch „Wie kommt es zur knotigen Vermehrung des fibrösen Gewebes?". Eventuell stellen große Knoten Endstadien mit Fibrose dar, in denen dann reaktionslos noch Residuen ausgedehnter Nekrosen zurückblieben.

*Makroskopisch* bestehen solide Rheumaknoten, die mehrere Zentimeter Durchmesser erreichen können, aus grauweißem fibrösem Gewebe, in dem unregelmäßig gestaltete gelbliche Nekroseherde auszumachen sind. Nicht selten findet sich eine pseudozystische Auflockerung der Knoten mit spaltförmigen oder größeren

**Tab. 34.3** „Kumulative Inzidenz" extraartikulärer klinischer Krankheitserscheinungen bei rheumatoider Arthritis (nach Turesson et al. [175])

| Symptome | Häufigkeit [%] |
|---|---|
| Subkutane Rheumagranulome | 34,0 |
| Augenleiden | 13,4 |
| – Keratokonjunktivitis | 11,6 |
| – Episkleritis | 1,0 |
| – Skleritis | 0,8 |
| Lungenleiden | 12,5 |
| – Lungenfibrose | 6,8 |
| – Pleuritis | 5,2 |
| – Bronchiolitis obliterans | 0,5 |
| Kutane Vaskulitis | 3,6 |
| Neuropathie | 2,2 |
| Glomerulonephritis | 1,1 |
| Amyloidose | 0,7 |

Hohlräumen ausgefüllt von grauweißem oder gelblichem Inhalt (Abb. 34.13b).

*Mikroskopisch* enthalten die Lumina zystischer Rheumaknoten Fibrin und Gewebsfragmente (Abb. 34.13c). Die innere gelenkinnenhautähnliche Wandauskleidung besteht aus CD68+-Makrophagen (Abb. 34.13d,e), die aus den Zellen der ehemaligen Zellpalisade hervorgegangen sind. In den tieferen fibrösen Wandabschnitten sind regelhaft Rheumagranulome aus fibrinoiden Nekrosen (Abb. 34.13f) mit Resten kollagener Fasern (Abb. 34.13 g), umgeben von Säumen aus CD68+-Makrophagen (Abb. 34.13h) und VCAM-1+-Fibroblasten [76] anzutreffen. Ihre Zentren, in denen $C_4$d, ein Fragment des Komplementfaktors $C_4$ nachgewiesen wurde [76] enthalten wie Granulome im tendosynovialen Gewebe (vgl. Abb. 34.8h) in unterschiedlicher Dichte neutrophile Granulozyten (Abb. 34.13i). Cholesterinablagerungen kommen in älteren Knoten vor.

*Entwicklung „rheumatischer Bursen":* Aus den morphologischen Befunden ist das pathogenetische Konzept ableitbar, dass die Lumenbildung in diesen sog. „rheumatischen Bursen" durch Konfluenz immer wieder neu entstandener zentral zystisch erweichter Rheumagranulome zu erklären ist: Makrophagen der Zellpalisade um die Nekrose [78] bilden nach Lyse des zugrunde gegangenen Gewebes die innere synoviale Auskleidung der „Neobursa".

*Differenzialdiagnostisch* erfordern Rheumagranulome eine Abgrenzung von Pseudorheumagranulomen bzw. subkutanem Granuloma anulare mit weitgehend gleichartigem Aufbau aus Nekrosezonen, umrandet von Granulationsgewebe und Säumen mononukleärer Zellen. Anamnestische Angaben sind für die Diagnose dieser Pseudorheumagranulome von wesentlicher Bedeutung. Meist jugendliches Alter der Patienten und Lokalisation der Granulome, klassischerweise am Hinterhaupt und über der Tibiavorderkante oder an den unteren Extremitäten im Bereich von Druckbelastungen, sollten vor der Diagnose einer RA schützen. Eine einfache histologische Unterscheidung ist, auch wenn die Intensität der granulozytären Durchsetzung der Nekrosen in Pseudorheumagranulomen meist geringer ist, sicher nicht immer möglich.

*Lunge:* Lungenbeteiligungen sind häufig (s. Tab. 34.3). Pleuritiden bzw. Pleuraergüsse werden erklärt durch Immunkomplexe. Im Obduktionsgut werden Pleuraverwachsungen als Folge fibrinöser Pleuritiden bei mehr als 40 % gesehen. Rheumaknoten sollen vorkommen [31], interstitielle Lungenkrankheiten, klinisch vergleichbar der fibrosierten Alveolitis, entwickeln sich bei weniger als 5 % der Patienten [141]. Diffuse Bronchiektasen kommen zwischen 5,6 % und 30 % vor [138]. In einer aktuellen Übersichtsarbeit [6] wird gefolgert, dass 10–20 % der Mortalität durch lungenassoziierte Erkrankungen bei der RA bedingt sind.

*Auge:* Unter den Augenbeteiligungen (s. Tab. 34.3) wird die Keratoconjunctivitis sicca hervorgehoben. Episkleritiden, Entzündungen des subkonjunktivalen Gewebes, und Skleritis, Entzündung der skleralen Häute, treten auf. Bei der seltenen Skleromalacia perforans entwickeln sich Nekrosen, die histologisch den Rheumagranulomen (vgl. Abb. 34.8 g,h und 34.13h) entsprechen [31].

*Herz:* Im Vordergrund steht die Perikarditis, die als fibrinöse Perikarditis durch ein verdicktes Perikard mit lymphoplasmazellulären Infiltraten gekennzeichnet ist. Rheumagranulome in Peri- und Myokard werden in 3 % der Autopsien von RA-Patienten gefunden; Herzklappenläsionen sind ungewöhnlich.

*Blutgefäße:* Gefäßentzündungen als nekrotisierte oder leukozytoklastische Vaskulitiden (vgl. Abb. 34.5 m), insbesondere der Haut (s. Tab. 34.3), entwickeln sich bei lang dauernder seropositiver Krankheit. In den letzten Jahren kristallisierte sich heraus, dass kardiovaskuläre, aber auch zerebrovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit RA häufiger auftreten [37, 127, 163, 189], die Mortalität ist durch diese Begleitleiden erhöht [37, 38]. Angeschuldigt werden zur Entwicklung dieser Sekundärkrankheiten einerseits die traditionellen Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Leiden, andererseits aber auch die Schwere des Grundleidens [163]. Myasoedova et al. [127] meinen, dass eine hohe Entzündungsaktivität, erkennbar an einer gesteigerten Blutsenkungsgeschwindigkeit, einen wesentlichen Risikofaktor darstellt. Für Franklin et al. [37] ist der Bewegungsmangel der RA-Pa-

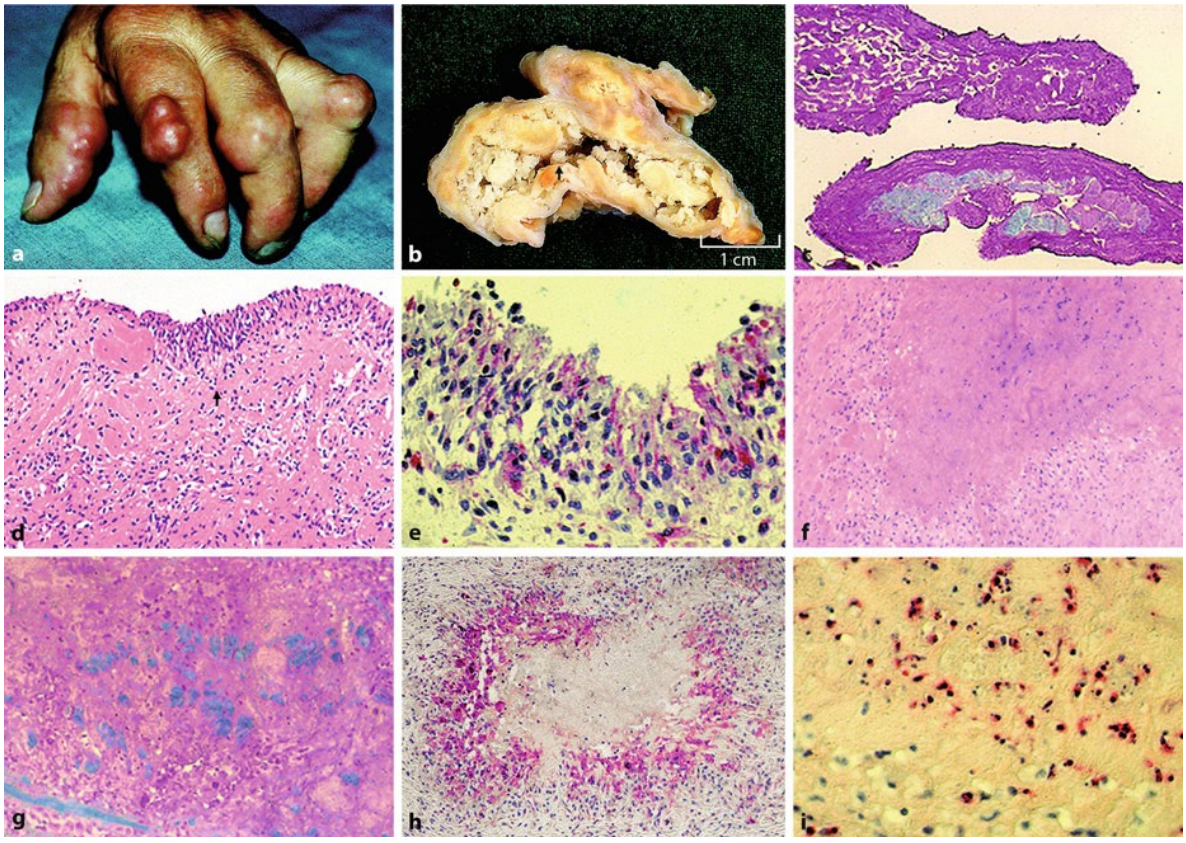



**Abb. 34.13a–i** Periartikuläre Rheumaknoten bei rheumatoider Arthritis. **c**,**g** Azan, **d**,**f** HE, **e**,**h** Immunhistologie CD68, Makrophagen, **i** Naphthol-AS-D-Chloracetat-Esterase, Hämalaun. **a** Rheumaknoten über Fingergelenken (Heiner Menninger). **b** Zentral zystisch erweichter Rheumaknoten (klinisch Bursitis olecrani) mit gelben Nekroseherden. **c** Aus **b**: im Lumen Gewebsfragmente umgeben von Fibrin. 50:1. **d** Entspricht *Pfeil* in **b**: innere Oberfläche aus Synoviozyten mit nachfolgendem Bindegewebe. 50:1. **e** Entspricht *Pfeil* in **d**: Breite Lage aus CD68+-Makrophagen. 160:1. **f** Aus **b**: im fibrösen Gewebe Rheumagranulom aus Nekrose mit zerfallenen Zellkernen und umgebende angedeutete Zellpalisade. 50:1. **g** Aus **b**: Nekrosezentrum mit Kollagenfragmenten. 160:1. **h** Aus **b**: Rheumagranulom aus Nekrose umgeben von CD68+-Makrophagen. 50:1. **i** Aus **b**: Rand der Nekrose mit neutrophilen Granulozyten. 160:1

tienten ein bedeutender die Komorbidität erklärender Faktor, eher abwegig ist die Erklärung dieser Beziehung durch die Deutung der Arteriosklerose als Entzündung oder Autoimmunkrankheit, an deren Pathogenese „viele Autoantikörper, Autoantigene und zelluläre Komponenten des Immunsystems" beteiligt sind [158].

*Nerven:* Als „noduläre Perineuritis" werden etwa 0,2 mm große Ansammlungen von Lymphozyten und Plasmazellen sowie auch kleine Rheumagranulome beschrieben. Leptomeningitiden, gekennzeichnet durch Vaskulitiden und mononukleäre zelluläre Infiltrate, begleitet von Plasmazellen, werden erwähnt, Rheumagranulome werden in Meningen und Plexus choroideus angetroffen [114].

*Skelettmuskulatur:* Bei etwa 35 % der Patienten tritt eine Muskelschwäche auf [144]. Aktuelle Studien zeigen, dass eine Schädigung der Skelettmuskulatur durch myositisspezifische Autoantikörper bedingt ist [128].

Histologische Kennzeichen sind Typ-II-Muskelfaser-Atrophien und endomysiale sowie perivaskuläre zelluläre Infiltrate, nur selten kommt eine noduläre Myositis mit oder ohne Schädigung der Skelettmuskulatur vor. Eine „parasynoviale" Myositis wird durch ein Übergreifen der Synovialitis auf die benachbarte Skelettmuskulatur erklärt [114].

*Niere:* Abgesehen von medikamenteninduzierten membranösen Glomerulopathien ist mit einer Serumamyloid-A-Amyloidose zu rechnen [77].

*Leber:* Eine Hepatomegalie sowie Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase können auftreten, selten sind Transaminasenerhöhungen. Histologisch werden Leberverfettungen und mononukleäre zelluläre Infiltrate in den portalen Feldern beschrieben – es bleibt unentschieden, welche Veränderungen der RA und welche vorausgegangenen Therapien anzulasten sind [114].

*Gastrointestinaltrakt:* Außer den Folgen einer Vaskulitis mit Darmulzera und -perforationen sind keine wei-

teren charakteristischen Veränderungen bekannt, die auf die Grundkrankheit zurückzuführen sind. Im Vordergrund stehen medikamenteninduzierte Schäden des oberen Gastrointestinaltrakts: Pro Jahr werden in England 2500 Patienten wegen peptischer Ulzera durch nichtsteroidale Antiphlogistika behandelt; die Letalität wird mit 10 % angegeben [169]. Für die USA wird angenommen, dass 24.000 Klinikeinweisungen und 2600 Todesfälle pro Jahr bei Patienten mit RA auf gastrointestinale Läsionen durch diese Antiphlogistika zurückzuführen sind. 1,7 % der Todesfälle von RA-Patienten in Finnland sind Folgen therapieinduzierter peptischer Ulzera, Dünndarmperforationen und gastrointestinaler Blutungen [114].

*Zähne:* Patienten mit lang dauernder Krankheit leiden an schweren Periodontitiden, als deren Ursache eine eingeschränkte Mundhygiene angesehen wird [114].

*Lymphatisches Gewebe:* Die Milz kann leicht vergrößert sein; Lymphknotenschwellungen treten in Abflussgebieten entzündeter Gelenke auf, sie sind durch eine follikuläre Hyperplasie gekennzeichnet [114].

*Hämatopoese:* Eine normozytäre hypochrome Anämie korreliert mit der Intensität der Gelenkentzündung, Interleukin 1 wird als Inhibitor der Erythropoese betrachtet [114].

*Amyloidose:* Die RA wird in der westlichen Welt als häufigste Ursache der sekundären SAA-Amyloidose [114] angesehen, Angaben zur Häufigkeit sind jedoch unterschiedlich – Inzidenzangaben liegen bei 0,7 % (s. Tab. 34.3), Prävalenzangaben zwischen 5 und 20 %, im Autopsiegut wird ihre Häufigkeit mit 15–17 % beziffert [169].

*„Kollateralschäden"[1] einer Biologikatherapie*: Da Biologika in inflammatorische und immunologische Prozesse inhibierend eingreifen, ist es plausibel, dass sich durch die Immunsuppression eine erhöhte Infektanfälligkeit entwickeln kann. Dies gilt insbesondere für die Auslösung bakterieller Arthritiden [40]. In einer Metaanalyse [161] wurde bei TNFα-Inhibitoren, Interleukin-1-Antagonisten sowie CD20-Antagonisten eine erhöhte Inzidenz von Tuberkulose und B-Zell-Lymphomen beschrieben [161]. Der Pathologe ist somit insbesondere bei Langzeitmedikation mit Biologika angehalten, auch bei fehlendem klinischem Verdacht auf untypische Infektionskrankheiten oder Lymphommanifestationen zu achten.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Initiale Krankheitserscheinungen können an jedem der 264 synovialen Gelenke auftreten – in 31 % sind die kleinen, in 16 % die mittleren und in 28 % die großen Gelenke zunächst betroffen, bei 25 % der Patienten liegt eine Kombination verschieden großer Gelenke vor. Oligoartikuläre Befallsmuster dominieren mit 44 %, eine polyartikuläre Phase findet sich bei 35 % und ein monoartikulärer Krankheitsbeginn bei 21 % – nicht nur Arthritiden, sondern auch Tendosynovialitiden können die Krankheit einleiten.

Rheumafaktoren sind bei 60–80 % der Patienten vorhanden, eine hohe Spezifität als serologischer Krankheitsindikator wird Antikörpern gegen „zyklische citrullinierte Peptide", auch als Antikeratin- bzw. Antifilaggrinantikörper bekannt, beigemessen [194].

Die verbindlichen klinischen diagnostischen Kriterien sind als ACR-Kriterien [5] festgelegt und in vier diagnostische Kategorien zusammengefasst:

- Arthritis (2 bis 10 große Gelenke, oder 4 bis 10 kleine Gelenke),
- serologische Positivität (RF, ACPA),
- erhöhte akute Entzündungsparameter (CRP, ESR),
- Erkrankungsdauer von mehr als 6 Wochen.

Diese vier Kategorien werden zwischen 0 und 3 bewertet; eine sog. „definitive rheumatoide Arthritis" liegt bei einem Punktewert von 6 oder mehr nur dann vor, wenn keine andere Krankheit aus dem entzündlichen rheumatischen Formenkreis diagnostiziert wird.

Der Verlauf der RA als Gelenkkrankheit ist nicht voraussagbar – ein Teil der Patienten entwickelt nur vorübergehende Störungen, bei anderen entstehen schwere Deformierungen, die die Lebensqualität einschränken. Inwieweit die Grundkrankheit die Lebenserwartungszeit reduziert, ist nicht eindeutig zu beantworten, da Mitteilungen über eine verkürzte Lebenserwartung meist hospitalisierte Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf zugrunde liegen [142]. Neuerdings wird aber aus englischen Allgemeinpraxen auf eine erhöhte Sterblichkeit nichthospitalisierter RA-Patienten hingewiesen [182]. Als grundkrankheitsbedingte Todesursachen werden von Reilly et al. [142] Vaskulitiden, Nierenamyloidose, rheumatoide Herzerkrankung und zervikale Myelopathie bei atlantoaxialer Subluxation gewertet, „zerebrovaskuläre Ereignisse" werden von Watson et al. [182] in den Vordergrund gestellt. Indirekte Todesursachen sind neben gastrointestinalen Blutungen als Therapiefolge Immobilisation mit Bronchopneumonien und Sepsis [142], Letztere tritt auch bei Patienten ohne Steroidtherapie häufiger auf [169].

## Sonderformen der rheumatoiden Arthritis

### Felty-Syndrom

Das Felty-Syndrom stellt eine schwere bei etwa 1 % der RA-Patienten auftretende Verlaufsform dar. In seiner ursprünglichen Beschreibung ist es charakterisiert als chronische Arthritis mit Splenomegalie und Leuko-

1 Beschönigender Terminus der modernen „Kriegswissenschaft" zur Kennzeichnung nicht kampfgewollter Schäden der Zivilbevölkerung

**Tab. 34.4** Autoinflammatorische Syndrome (Fiebersyndrome) mit Arthralgien oder Arthritiden bei bewiesener oder vermuteter Aktivität der Inflammasomen (NALP 3)

| Krankheitsbezeichnung | Abkürzung | Vererbung | Weitere klinische Symptome |
|---|---|---|---|
| **Hyperaktivität der Inflammasomen** | | | |
| *Kryopyrinopathien* | | | |
| Kryopyrinopathien i. e. S. | | | |
| Familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom | FCAS | AD | Fieber, kälteinduzierte Urtikaria (Myalgie) |
| Muckle-Wells-Syndrom | MWS | AD | Fieber, Urtikaria, Taubheit, Amyloidose |
| Chronisches infantiles neurologisches kutanes und artikuläres Syndrom | CINCA | AD | Fieber, Urtikaria, Uveitis, Papillenödem, Blindheit, Taubheit, neurologische Erscheinungen, aseptische Meningitis, Hepatosplenomegalie, gesteigerte epiphysäre Knochenbildung, Amyloidose |
| Familiäres Mittelmeerfieber | FMF | AR | Fieber, Peritonitis, Pleuritis, Amyloidose |
| Pyogene (sterile) Arthritis, Pyoderma gangraenosum und Aknesyndrom | PAPA | AD | Entzündungen von Haut und Muskulatur |
| **Hyperaktivität der Inflammasomen bisher nicht nachgewiesen** | | | |
| Hyperimmunglobulin-D-Syndrom | HIDS | AR | Bauchschmerzen, Lymphadenopathie (Myalgie) |
| TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom[d] | TRAPS | AD | Abdominale Beschwerden, Hautläsionen, Myalgie |
| Morbus Behçet | MB | | Orale, genitale und intestinale Ulzera, akneartige oder papulopustulöse Hautläsionen, Venenthrombosen und Arterienaneurysmen als Vaskulitisfolgen, Lungenveränderungen, Uveitis, Meningoenzephalitis[c] |
| Blau-Syndrom | BS | AD | Hauterythem, Iritis (Fieber) |
| Systemische juvenile idiopathische Arthritis | SOJIA[e] | | Hauterythem, Iridozyklitis, Lymphadenopathie, Perikarditis, Splenomegalie[a] |
| Adultes Still-Syndrom | AOSD[e] | | Hautexanthem, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Myalgie; Serositis[b] |
| **Aktivierung der Inflammasomen durch körpereigene Stoffwechselprodukte** | | | |
| Gicht | | | s. Kap. 33, Gicht |
| Pseudogicht | | | s. Kap. 38, Kalziumpyrophosphat-Arthropathie |

Zusammengestellt nach Hull et al. [68] und Martinon et al. [98] sowie Calabro [15]a, Kuipers und Zeidler [88]b und Gül [54]c.
*AD* autosomal-dominant, *AR* autosomal-rezessiv; *TNF* Tumornekrosefaktor[d], *O* Onset bzw. Beginn[e]

penie – rezidivierende Infektionen [87], Fieber und subkutane Rheumaknoten treten auf. Eine Sepsis kann zum Tode führen. Die Pathogenese der Neutropenie wird auf erhöhte Margination und gesteigerten Abbau der neutrophilen Granulozyten in der Milz sowie auf eine reduzierte Granulozytopoese zurückgeführt. Non-Hodgkin-Lymphome sollen sechsmal häufiger als bei Patienten mit RA vorkommen [87]. Die *morphologischen* Gelenkbefunde entsprechen denen der RA [114].

## Still-Syndrom des Erwachsenen

Da heute vermutet wird, dass die Krankheit den autoinflammatorischen Syndromen zuzuordnen ist, wird sie bei diesen Leiden kurz erörtert.

## Alters-Rheumatoide Arthritis

Die auch als seronegative Polyarthritis des Älteren bezeichnete Krankheit tritt nach dem 60. Lebensjahr auf. Abrupter Krankheitsbeginn, häufige Manifestation der Entzündung an großen Gelenken, insbesondere Schultergelenken, und seltenes Erscheinen von Rheumagranulomen werden hervorgehoben. Begleitende Myalgien machen es klinisch schwer, sie von der Polymyalgia rheumatica zu unterscheiden [88]. Die *strukturellen* Gelenkveränderungen entsprechen denen der RA.

## RS$_3$PE-Syndrom

Diese unglückliche, gerade nach chemischer Weisheit heischende Krankheitsbezeichnung ist aufzulösen in „remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema“ (eindrückbares, Dellen bildendes Ödem). Klinisch besteht eine plötzlich auftretende Rheumafaktor-negative Polyarthritis mit ausgeprägter Ödembildung auf Hand- und Fußrücken mit Tendosynovialitis – das Syndrom kann Vorbote einer Spondylarthritis oder RA sein [88]. Als *histologische Korrelate* werden geringe synoviale Infiltrate aus Lymphozyten und Makrophagen sowie in einem Fall ein Granulom, eher als Fremdkörpergranulom zu deuten, beschrieben [148].

## Juvenile idiopathische Arthritis

Arthritiden unbekannter Ätiologie des Kindesalters werden heute in sieben Untergruppen [105] aufgeteilt. Es werden die seltene seropositive (1,6 %) und die „eigentliche kindliche Form der Polyarthritis“, die mit etwa 13 % vorkommende seronegative chronische Arthritis, von der Arthritis psoriatica (Aps) sowie der mit etwa 53 % dominierenden juvenilen Oligoarthritis und der Enthesitis-assoziierten HLA-B27-positiven Arthritis (14,8 %) voneinander abgegrenzt. Letztere gleicht der Spondylitis ankylosans des Erwachsenenalters – Wirbelsäulenmanifestationen entwickeln sich jedoch erst im Adoleszentenalter. Eine Sonderstellung als autoinflammatorisches Syndrom nimmt die bei etwa 10 % der Kinder vorkommende systemische juvenile idiopathische Arthritis (SOJIA) ein, die dem adulten Still-Syndrom (Tab. 34.4) entspricht. Nicht einzuordnende undifferenzierte Arthritiden treten in 4,5 % auf (Truckenbrodt, persönliche Mitteilung).

Definiert sind diese juvenilen Arthritiden als Gelenkentzündungen, die vor dem 16. Lebensjahr auftreten und mindestens 6 Wochen persistieren [105]. Für alle Formen solcher Arthritiden schwankt die Prävalenz in verschiedenen Studien zwischen 7–401/100.000 Kinder; evtl. sind in den USA 294.000 der 0- bis 17-Jährigen erkrankt [61]. Im deutschsprachigen Raum sollen rund 10.000 Kinder zwischen 3,5 und 6 Jahren betroffen sein [105].

Verwiesen wird darauf, dass die synovialen *histopathologischen Veränderungen* der kindlichen chronischen Arthritiden denen der adulten Form entsprechen. Nach klinischen Erfahrungen trägt die Feinstruktur der Synovialmembran wenig zur Differenzierung der verschiedenen kindlichen Arthritiden bei – ihre Bedeutung liegt aber im Ausschluss ähnlich verlaufender Krankheiten mit einem sicheren morphologischen Korrelat – gedacht sei an die juvenile Sarkoidose als fieberhafte Variante der adulten Krankheit [106] oder auch an das Blau-Syndrom als Ausdruck einer Inflammasomopathie (Truckenbrodt, persönliche Mitteilung). Erwähnt sei, dass Gewebsproben dieser Patienten auf Amyloidablagerungen untersucht werden sollten – die Häufigkeit der SAA-Amyloidose wird mit 5–10 % angegeben [106].

# Systemische entzündliche Krankheiten

Unter dieser Bezeichnung werden entzündliche Krankheiten zusammengefasst, die sich vorwiegend im Bindegewebe verschiedener Organe entwickeln. Im internistisch-rheumatologischen Sprachgebrauch werden sie teilweise als „diffuse Kollagenkrankheiten“, „Kollagenosen“, „Konnektivitiden“ oder auch, „eine Spur treffender“, als Kollagen-Gefäß-Krankheiten bezeichnet [114].

Die Ursache dieser Leiden, die zum überwiegenden Teil den „Autoimmunkrankheiten“ zugeordnet werden, ist unbekannt. Ob exogene Faktoren, wie Siliziumderivate, unter Einschluss von Silikonprothesen, eine kausale Bedeutung haben, bleibt im Dunkeln [114].

Der „systemische Charakter“ der nicht autoimmunen autoinflammatorischen Syndrome sei die Grundlage für ihre Darstellung ebenfalls an diesem Orte.

## Systemischer Lupus erythematodes (SLE)

Der Autoimmunkrankheit mit bisher unbekanntem Antigen [85] – damit zu unterscheiden vom arzneimittelinduzierten systemischen Lupus – liegt eine Störung

der Immunregulation mit Autoreaktivität gegen körpereigene Gewebsstrukturen zugrunde [85]. Eventuell spielen regulatorische T-Zellen ($T_{reg}$) in der Pathogenese der Krankheit, die in 50 % mit dem klassischen schmetterlingsförmigen Gesichtserythem einhergeht [64], eine Rolle [85].

Eine neue, sicher erwähnenswerte Hypothese schreibt den Apoptosekörperchen, Endprodukten des apoptotischen Zelluntergangs, eine bedeutende pathogenetische Rolle zu [53, 93]. Die beim programmierten Zelltod entstandenen Zellfragmente können, wenn sie nicht aus dem Gewebe beseitigt werden, ein „Selbstantigenreservoir" mit nachfolgender Antikörperbildung darstellen [125], oder zur Bildung autoreaktiver T-Zellen führen [53]. Bei diesem fehlerhaften Abräumvorgang kann evtl. auch die Autophagozytose ins Spiel kommen [93]: Ihre experimentelle Hemmung führt in der Retina von Hühnerembryonen zur Akkumulation von Apoptosekörperchen [104], und Mäusestammzellen ohne das für zelluläre „Fressvorgänge" nötige Autophagozytosegen sind einerseits unfähig, in vitro ein Darmlumen zu entwickeln, und andererseits induzieren diese Zellrelikte eine abnorme Entzündungsreaktion [140].

Die Prävalenz des SLE, der bei Frauen zehnmal häufiger als bei Männern auftritt, wird für Mitteleuropa mit 12,5/100.000 Frauen angegeben [64]. Ansätze zur Erklärung der Frauendominanz scheinen auf: Abgesehen von den weiblichen Sexualhormonen als krankheitsfördernde Faktoren wurden bei Frauen mit Autoimmunkrankheiten in erhöhter Zahl B-Lymphozyten einer Subpopulation gefunden, die als CD11c+-Zellen für eine gesteigerte Antikörperproduktion in Frage kommen [146]. Die Krankheitsinzidenz liegt bei 1,8–7,6/100.000 [64].

„Nahezu alle Patienten klagen im Verlauf der Erkrankung über Arthralgien oder Arthritis, die in der Regel nicht destruierend ist" [64]. Die Kenntnis der sie prägenden morphologischen Veränderungen beruht vorwiegend auf radiologischen Untersuchungsbefunden: „Abnormitäten" liegen bei 53 % der Patienten an den Händen und bei 66,7 % an den Füßen vor [143]. Kontrollierte *histologische* Untersuchungsbefunde der Gelenke fehlen [41]; erwähnt wird eine fibrinöse Synovialitis mit geringer lymphoplasmazellulärer Infiltration [114], selten stößt man auf Zeichen einer leukozytoklastischen Vaskulitis (Abb. 34.14a,b).

## Systemische Sklerose (SSc)

Die in lineare, mit vorwiegend Fibrose von Händen, Armen und Gesicht [21], und diffuse kutane Sklerodermie eingeteilte Krankheit geht in 50–90 % mit Antizentromeren-Antikörpern einher [39]. Unter Überlappungssyndrom werden skleroderme Hautbefunde mit begleitenden Symptomen von SLE, RA, PM/DM oder Sjögren-Syndrom bezeichnet [39]. Die Prävalenz der SSc liegt bei 50–300 Kranken/Mio., die Inzidenz wird mit 2,3–22,8/Mio. angegeben [39]. In den USA sollen 75.000–100.000 Menschen an ihr leiden [177].

Während sowohl die Ätiologie der Krankheit als auch die Bedeutung verschiedener Antikörper [177] unbekannt sind, zeichnet sich heute ein Verständnis der Pathogenese ab. Dabei steht die eventuell durch einen entzündlichen „Immunprozess" ausgelöste Vaskulopathie mit Schädigung von Arterien und Kapillaren im Vordergrund [89, 177]. Vaskuläre Schädigungen und verminderte Vaskulogenese durch mangelnde Anzahl angiogener hämatogener Vorläuferzellen im Blut führen zu einer herabgesetzten Vaskularisation [89]. Myofibroblasten als kollagenproduzierende Zellen [193] synthetisieren vermehrt das zur Organfibrose führende Kollagen [177].

Eine Gelenkbeteiligung liegt bei der diffusen Form zwischen 22 % in Italien und 98 % in den USA vor; mit Einschluss muskulärer Krankheitserscheinungen treten Gelenkbeschwerden in Deutschland bei 56,6 % der Patienten auf – seltener sind die artikulären Symptome bei der limitierten kutanen Variante [39].

Wie beim SLE sind nur wenige *histologische Befunde* zugänglich, in denen auf eine fokale lymphoplasmazelluläre synoviale Infiltration mit Fibrinexsudaten hingewiesen wird [114]. Nach radiologischen Beobachtungen treten in 10–20 % der Fälle erosive Gelenkveränderungen auf [46]. Verkalkungen des Bindegewebes, wie z. B. der Bursen (Abb. 34.14c–e), kommen vor; solche subkutanen „Kalkablagerungen" waren die Grundlage für die Diagnose eines Thibierge-Weissenbach-Syndroms.

Das Schicksal der Patienten wird bestimmt von der Beteiligung der inneren Organe: Niere, Herz, Lunge, mit pulmonaler arterieller Hypertonie [52], und Ösophagus [39].

## Polymyositis/Dermatomyositis (PM/DM)

Muskelschwäche und Müdigkeit bei der Polymyositis und zusätzliche Hautveränderungen – ödematöses Erythem und Hautatrophie mit Teleangiektasen – kommen als entzündlich-immunologische Myositiden vor. Mit 5 bis 7 Neuerkrankungen auf 1 Mio./Jahr wird gerechnet [14].

Nach derzeitigen Vorstellungen kommt es durch die Aktivierung antigenpräsentierender Zellen zu einer Stimulation autoreaktiver Lymphozyten, die destruierend in die Muskulatur einwandern [14].

Gelenkbeteiligungen sollen bei etwa 50 % der Patienten auftreten – charakteristische *histologische Befunde* existieren nicht [114]. Verschiedene Formen von „Kal-

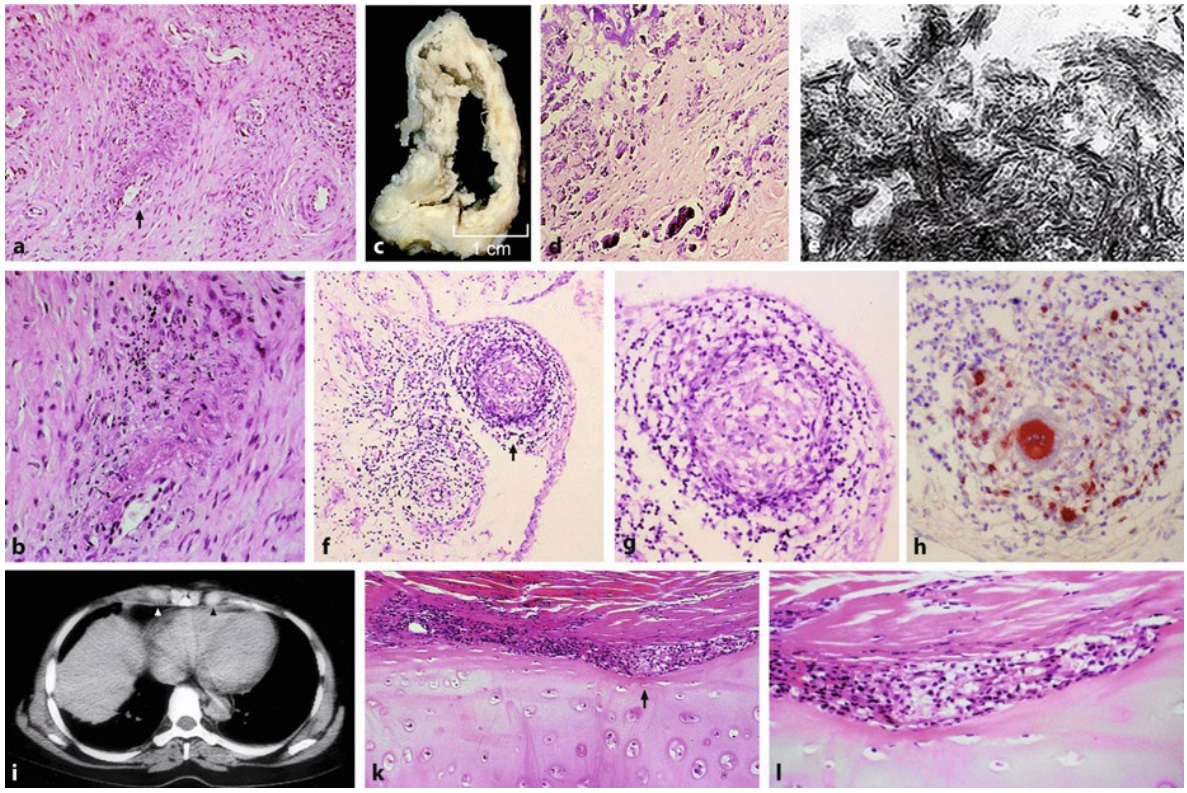



**Abb. 34.14a–l** Systemische entzündliche Krankheiten und Krankheiten unklarer Zugehörigkeit. **a,b** Systemischer Lupus erythematodes, **c–e** Sklerodermie, **f–h** kindliche Sarkoidose, **i–l** rezidivierende Polychondritis. **a,b,d,f,g,k,l** HE, **e** Transmissionselektronenmikroskopie, **h** Immunhistologie CD68, Makrophagen. **a** Fibröses periartikuläres Gewebe mit leukozytoklastischer Vaskulitis. 50:1. **b** Aus **a** (*Pfeil*): fibrinoide Gefäßwandnekrose mit neutrophilen Granulozyten. 120:1**. c** Verkalkte Bursa olecrani. **d** Kalkpartikel in der Bursenwandung. 60:1. **e** Kalkpartikel aus apatitähnlichen Kristallnadeln. 90.000:1. **f** Zotten mit teils geringfügiger, teils dichter zellulärer Infiltration (arthroskopische Synovialektomie). 60:1. **g** Aus **f** (*Pfeil*): epitheloidzelliges Granulom. 50:1. **h** Granulom aus CD68+-Epitheloidzellen und Riesenzelle. 120:1. **i** Computertomogramm der vorderen Thoraxwand mit aufgetriebenem sternumnahem Rippenknorpel (*Pfeilköpfe*). **k** Zelluläres Infiltrat an der Grenze zwischen Perichondrium und Knorpel. 35:1. **l** Aus **k** (*Pfeil*): auf den Rippenknorpel übergreifendes zelluläres Infiltrat aus mononukleären Rundzellen und neutrophilen Granulozyten. 120:1

zinosen“ treten bei 30–70 % der Patienten mit juveniler PM/DM auf [56], bevorzugte Lokalisationen sind Schulter- und Beckenmuskulatur, aber auch Sehnen, Haut und subkutanes Gewebe sowie Synovialmembran [114].

## Gemischtes Bindegewebserkrankungssyndrom (Sharp-Syndrom)

Als „chronische Autoimmunkrankheit“ imitiert es klinisch Erscheinungen von SLE, SSc, PM/DM und RA. Immunologisch ist es charakterisiert durch Antikörper gegen ein lösliches nukleäres Ribonukleoprotein („U1-small nuclear ribonucleoprotein“, U1-snRNP). Krankheitsauslösend soll eine Überexpression von angiogenen und angiostatischen Faktoren wie VEGF und Endostatin sein [23].

Die begleitenden Arthritiden ähneln der RA [23] – detaillierte *morphologische Befunde* fehlen jedoch [114].

## Autoinflammatorische Syndrome (AIS)

Autoinflammatorische Syndrome sind *Nichtautoimmunleiden*, da ihnen erhöhte Antikörpertiter und antigenspezifische T-Zellen fehlen [68]. Zugrunde liegt meist eine Mutation im Gen, das eine Familie von Proteinen codiert, die als Mediatoren von Entzündungen, Apoptose und Zytokinmetabolismus fungieren [68]. Dieser angeborenen Störung folgt eine Hyperaktivität des Cryopyrins oder der Inflammasomen, speziell der NALP-3-Inflammasomen [98]. In diesen ultrastruktu-

rell „Berliner"-Pfannkuchen-artigen intrazytoplasmatischen Organellen werden durch entzündliche Caspasen in gesteigerter Aktivität Vorläufer der Interleukine IL-1β und IL-18 in ihre aktiven Formen gespalten (vgl. Abb. 33.5) und als stoffwechselaktive Mediatoren ausgeschleust [98]. Die Therapieerfolge mit dem IL-1β-Rezeptor-Antagonisten „Anakinra" [3, 49, 59] unterstützen die Bedeutung dieses Stoffwechselweges. Abgeleitet wird, dass die AIS Störungen der *angeborenen* Immunität sind.

Gemeinsam sind diesen AIS (s. Tab. 34.4) meist vererbte, periodisch auftretende ungeklärte, somit scheinbar „unprovozierte" [71] Fieberperioden. Von diesem Symptom leitet sich die synonyme Bezeichnung „hereditäre periodische Fiebersyndrome" ab. Einher gehen die Fieberattacken oft mit dermalen Krankheitserscheinungen, häufig als urtikarielle, nicht durch Mastzellen vermittelte Hautläsionen. Eine klinische Besonderheit stellt die entzündliche Beteiligung der serösen Körperhöhlen – Pleura, Peritoneum und synoviale Gelenkauskleidung – dar. Da Chondrozyten das NALP-3-Gen exprimieren, vermuten Hawkins et al. [59] hier die Ursache sowohl des Gelenkschmerzes als auch der beim CINCA auftretenden Taubheit. Die oft im Laufe des Lebens sich einstellende sekundäre Amyloidose ist durch die IL-1β-induzierte hepatogene Akute-Phase-Antwort mit gesteigerter Serum-Amyloid-A-Synthese zu erklären [58].

Der Einteilung der AIS sollen Darstellungen von Martinon et al. [98] und Hull et al. [68] zugrunde liegen, in denen artikulär sich manifestierende Leiden mit gesicherter Hyperaktivität der Inflammasomen von solchen mit mutmaßlich gesteigerter Aktivität, und Krankheiten, bei denen die Aktivierung der Inflammasomen durch körpereigene Stoffwechselprodukte erfolgt (s. Tab. 34.4), unterschieden werden. Letztere werden detailliert anderenorts dargestellt (s. Kap. 33, Gicht und Kap. 38, Kalziumpyrophosphat-Arthropathie).

Sicher sind diese Leiden Raritäten, ihre Kenntnis gibt uns jedoch die Möglichkeit, auch Entstehung und Entwicklung häufigerer Entzündungen der Natur besser abzulauschen [54, 68].

## Kryopyrinopathien i. e. S.

Unter dieser Bezeichnung [71] werden drei Krankheiten subsumiert (s. Tab. 34.4), die sich in unterschiedlichen Schweregraden äußern [68]. Die mildeste Form ist das FCAS, die schwerste Verlaufsform ist CINCA, das MWS nimmt eine Mittelstellung ein. Pathogenetische Grundlage ist eine Mutation im CIAS-1-Gen mit gesteigerter Inflammasomenaktivität und damit erhöhter IL-1β-Synthese [71]. Krankheitssymptome erscheinen meist im Kindesalter. Hautbiopsien befallener Regionen zeigten eine interstitielle Gewebsinfiltration mit neutrophilen Granulozyten [65] in der retikulären Dermis mit Akzentuierung der Zellhäufigkeit um kleine Gefäße und ekkrine Drüsen [159].

### Familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom (FCAS)

Die Krankheitssymptome (s. Tab. 34.4) entwickeln sich als etwa 12 Stunden andauernde Krankheitsattacken nach Kälteexposition.

### Muckle-Wells-Syndrom (MWS)

In seiner Symptomatik (s. Tab. 34.4) nimmt das MWS eine Zwischenstellung zwischen FCAS und CINCA ein, befallene Gewebe sind mit neutrophilen Granulozyten infiltriert [68].

### Chronisches infantiles neurologisches kutanes und artikuläres Syndrom (CINCA)

Das CINCA-Syndrom (s. Tab. 34.4) ist die schwerste Verlaufsform im Spektrum der Kryopyrinopathien [68].

### Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

Typischerweise treten bei der Krankheit (s. Tab. 34.4) mit Mutation im MEFV-Gen des Chromosoms 16p während der Kindheit oder Adoleszenz 1–3 Tage lange Fieberperioden auf. Sie werden von Bauchschmerzen, Pleuritis, monoartikulärer Arthritis – sie erscheint bei 50 % der Patienten [99] – und erysipeloidem Hauterythem, oft über Sprunggelenken und Füßen, begleitet. Das Blutbild zeigt in dieser Phase eine Neutrophilie. Bei einigen Patienten entwickelt sich eine SAA-Amyloidose [71].

Das Leiden ist nicht auf Juden, Araber, Türken, Armenier und Italiener beschränkt, sondern tritt weltweit auf [71], auf das Vorkommen bei Chinesen und bestimmten indischen Populationen wird hingewiesen [68].

*Histologische Untersuchungsbefunde* sprechen dafür, dass, wie auch in anderen Geweben [68], in der Synovialmembran neutrophile Granulozyten als Infiltratzellen vorherrschen. Das Gewebsbild kann damit einer bakteriellen Arthritis entsprechen; bei länger dauernder Arthritis entwickelt sich ein Granulationsgewebe mit nodulären Infiltraten aus Lymphozyten [114]. Vorwiegend tritt eine nicht destruktive Arthritis auf, destruierende Formen sind selten [108].

## Pyogene sterile Arthritis, Pyoderma gangraenosum und Aknesyndrom (PAPA)

*Histologisch* wird das zu chronischen Hautulzera führende Pyoderma gangraenosum wie folgt beschrieben: Der Randbereich des Ulkus zeigt eine blasige Abhebung der Epidermis und eine nekrotisierende Vaskulitis kleiner dermaler Gefäße – später kommt es zur Durchsetzung der gesamten Dermis mit neutrophilen Granulozyten, daneben auch Lymphozyten, Plasmazellen, Histiozyten und Fremdkörperriesenzellen [190].

Die Krankheit (s. Tab. 34.4) soll abgegrenzt werden von primären entzündlichen Hautleiden, die als Acne conglobata und Acne fulminans ebenfalls mit Arthralgien oder Arthritiden einhergehen.

Hautbiopsien von Patienten mit PAPA wiesen eine dermale entzündliche Infiltration ohne Vaskulitiszeichen auf [94]. Synovialflüssigkeitsbefunde werden als seropurulent, purulent, wolkig, gelb oder auch blutig beschrieben [94]. Die Entwicklung steriler Abszesse an Orten vorausgegangener Injektionen [94] verweist auf Ähnlichkeiten mit der „pathergischen Hautreaktion" beim Morbus Behçet.

## Hyperimmunglobulin-D-Syndrom (HIDS)

Die Fieberattacken der häufiger bei Nordeuropäern auftretenden Krankheit (s. Tab. 34.4) beginnen im ersten Lebensjahr; Kopf- und Bauchschmerzen, Vergrößerung der Halslymphknoten, Hauterythem und Aphthen sowie Arthralgien oder Arthritiden treten auf. Eine Immunisierung durch Schutzimpfung oder Infektion kann krankheitsauslösend sein. Das Serum-IgD muss nicht erhöht sein, so dass es als Krankheitsauslöser nicht in Frage kommt; als defekt gilt das MVK-Gen, das zur Bildung einer nicht funktionstüchtigen Mevalonat-Kinase führt [71]. *Morphologische* Gelenkbefunde sind nicht zugänglich.

## TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)

Nicht von allen Autoren werden weitere Formen hereditärer periodischer Fiebersyndrome mit Gelenkbeteiligung den autoinflammatorischen Syndromen zugeordnet, so auch nicht das TRAPS (s. Tab. 34.4). Dieses Leiden, früher als Hibernian-Fieber bezeichnet, ist nicht auf irische Abkömmlinge beschränkt, sondern kommt weltweit, so auch bei Mitteleuropäern, vor [68]. Kinder oder Adoleszenten sind vornehmlich von der Krankheit, die mit einer Blutgranulozytose einhergeht, betroffen. Bei 10 % der Patienten stellt sich eine die Lebensdauer verkürzende Amyloidose ein [71]. Als defektes Genprodukt kommt der p55 TNF-Rezeptor in Frage [71]. Die migrierenden Myalgien, begleitet von Hauterythemen, werden als monozytäre Fasziitis gedeutet [68].

## Morbus Behçet (MB)

Nomaden oder Türken, die die Seidenstraße bevölkerten, verbreiteten evtl. diese Krankheit, die in ihrer Originalbeschreibung durch rezidivierende orale und genitale Ulzera sowie Uveitis geprägt ist [114]. Fieberschübe können die in Tab. 34.4 aufgeführten Symptome begleiten. Krankheitserscheinungen beginnen in der 3. und 4. Lebensdekade [54]. Ein besonderes Krankheitszeichen [114] ist die „pathergische Hautreaktion": minoren Traumen folgen Hautläsionen, wie sie normalerweise im Krankheitsverlauf auftreten (s. Tab. 34.4).

Gül [54] nimmt an, dass die Krankheit mit ihrer komplexen genetischen Ursache weniger ein Autoimmunleiden als vielmehr eine Erscheinungsform der autoinflammatorischen Syndrome sei, da die Überexpression proinflammatorischer Zytokine ein wesentliches Merkmal darstellt, und eine Reihe von Krankheitssymptomen auch bei den AIS auftreten. Eventuell entwickelt sich die Krankheit „vor dem Hintergrund" einer gesteigerten angeborenen Immunreaktivität [54].

Akute mono- und oligoartikuläre Gelenkentzündungen erscheinen vorwiegend an den unteren Extremitäten, selten nehmen sie einen chronischen Verlauf. Die *histologischen* Veränderungen am synovialen Gewebe können denen der RA mit Entwicklung eines knorpeldestruierenden Pannusgewebes gleichen [129].

## Blau-Syndrom (BS)

Hull et al. [68] ordnen das BS (s. Tab. 34.4) den autoinflammatorischen Krankheiten zu. Als Suszeptibilitätsantigen wurde CARD 15 (auch als NOD 2 bekannt) ermittelt. Interessanterweise ist dieses Gen mit der Entwicklung des Morbus Crohn assoziiert, so dass ein gemeinsames morphologisches Substrat, das Epitheloidzellengranulom [68], eine ursächliche Entstehung erfährt.

Das Leiden entwickelt sich in den ersten vier Lebensjahren als Arthritis mit synovialen Zysten, entzündlichen Hautpapeln sowie Uveitis und Iridozyklitis. Eine kongenitale Kampodaktylie als Flexionskontraktur von Fingern [68] und Zysten über den Sprunggelenken [97] werden hervorgehoben.

*Biopsien* von Haut und Synovialektomiepräparate vom Sprunggelenk [97] sowie Wandungen der Sprunggelenkzysten [131] zeigten eine epitheloidzellige granulomatöse Entzündung.

## Systemische juvenile idiopathische Arthritis (SOJIA)

Angaben zur Häufigkeit der SOJIA (s. Tab. 34.4), dem früheren Still-Syndrom, sind wegen unterschiedlicher Nomenklaturen nicht möglich [61].

Zunächst ohne Gelenkerscheinungen setzt bei 20 % der erkrankten Kinder, meist Knaben unter 7 Jahren, Fieber mit abendlichen Spitzen, selten um 40,5 °C, ein, und es rötet sich die Haut zum fleckförmigen Erythem. Neutrophile Granulozyten sind vermehrt im Blut vorhanden. Arthritiden, meist polyartikulär, folgen nach Wochen oder Jahren [15]. Die Nähe zu den Krankheitssymptomen der AIS (s. Tab. 34.4) wird evident. Die Pathogenese der Synovialitis auf eine Komplementaktivierung [2] zurückzuführen, ist wohl nicht mehr aktuell. Eher selten entwickelt sich zu unterschiedlichen Zeiten nach Krankheitsbeginn eine Amyloidose [15].

Eine *morphologische Abgrenzung* der strukturellen Veränderungen an den Gelenken von denen der RA ist nicht möglich [114]: Die villös-hyperplastische Synovialmembran ist infiltriert mit Lymphozyten und Plasmazellen, bei stark ausgeprägter Entzündung können neutrophile Granulozyten vorkommen, eine pannöse Knorpel- und Knochendestruktion scheint möglich [105].

## Adultes Still-Syndrom (AOSD)

Rezidivierende Fieberschübe und Hautläsionen (s. Tab. 34.4) als makuläre oder makulopapulöse Exantheme von Stamm und Extremitäten sowie auch granulozytenreiche Blutleukozytose [86] lassen vermuten, dass das Leiden den AIS zugeordnet werden kann. In der gewöhnlichen rheumatologischen Literatur wird es als Form der chronischen Polyarthritiden [86, 88] dargestellt. Da bei der Hälfte der Patienten Halsschmerzen vorausgehen, wird auch eine infektiöse Ursache diskutiert [88]. Ob die *morphologischen Befunde* an der Synovialmembran von denen der RA abweichen, ist unbekannt. Nach Kuipers und Zeidler [88] zeigt das synoviale Gewebe eine gesteigerte Vaskularität und lymphoplasmazelluläre Infiltration. Auf eine bei manchen Patienten auftretende „Zerstörung der Hüft- sowie Ankylose der Handgelenke“ wird hingewiesen [88].

# Entzündungen unklarer Zugehörigkeit

## Sarkoidose

Sie bleibt eine Krankheit unbekannter Ursache, an der Raucher seltener leiden – Arthritiden entwickeln sich bei 15–25 % der Patienten [180]. Bei der akuten Sarkoidose, dem Löfgren-Syndrom, treten bevorzugt Schwellungen der Sprunggelenke auf, erklärt durch subkutane oder periartikuläre Entzündungen. Bei Kleinkindern ist sie als fieberhafte [106] Variante zusätzlich charakterisiert durch papuläre Hautexantheme, Iritis und oft symmetrische Arthritiden und Tendosynovialitiden. Die chronische Sarkoidose, bevorzugt bei Angehörigen dunkler Rassen gesehen, geht *histologisch* ebenso wie die akute Sarkoidose und die kindliche Krankheit (Abb. 34.14f–h), mit Epitheloidzellgranulomen in der Synovialmembran einher [119]; Gelenkdestruktionen können sich entwickeln [114].

## Sjögren-Syndrom (Sj-S)

Keratoconjunctivitis sicca und Xerostomie sind die Leitsymptome dieser Krankheit. Sichere Angaben zur Häufigkeit des Syndroms sind wegen unterschiedlicher Diagnosekriterien nicht zugänglich – für Europa wird mit 1–3 % Erkrankungen bei über 50-Jährigen, vorwiegend Frauen, gerechnet [25].

Unterschieden werden primäres und sekundäres Sjögren-Syndrom. Ersteres ist eine chronische lymphoproliferative Krankheit unbekannter Ätiologie [7], Letzteres stellt sich als Folge einer RA oder einer systemischen entzündlichen Bindegewebskrankheit ein. Autoantikörper gegen die „Sjögren-Syndrom related antigens“ A (SS-A) und B (SS-B) sowie antinukleäre Antikörper liegen vor [7].

Das primäre Sjögren-Syndrom geht in 40 % mit Arthralgien einher, die sich gleichzeitig mit der Sicca-Symptomatik entwickeln, aber auch Jahre vorausgehen oder nachfolgen können. Klinisch manifeste Synovialitiden oder Gelenkdestruktionen sind jedoch sehr selten [25, 26, 27]. Die *morphologischen Veränderungen* gleichen denen der RA [114].

Die *histopathologische Diagnostik* des Sjögren-Syndroms stellt eine Besonderheit dar, da sie ein Bestandteil der Klassifikationskriterien der Krankheit ist [181]. Im HE-gefärbten Speicheldrüsengewebe erfolgt die Beurteilung der lymphozytären entzündlichen Infiltration. Bei einem lymphatischen Aggregat von mehr als 50 Lymphozyten (pro 4 $mm^2$) besteht ein Fokus-Score von 1, der eines der diagnostischen Kriterien des Sjögren-Syndroms darstellt [181]. Die Krankheit ist darüber hinaus gekennzeichnet durch eine erhöhte

Lymphominzidenz [28]. Diese sekundären Tumoren manifestieren sich jedoch nicht in den kleinen Speicheldrüsen, sondern überwiegend in der Glandula parotis und sind hier durch ein CD20+ das Speicheldrüsenparenchym destruierendes Infiltrat gekennzeichnet [83].

## Rezidivierende Polychondritis



Bis zum Jahre 1985 sollen 350 Beobachtungen dieser in Episoden verlaufenden systemischen Krankheit publiziert worden sein. Sie ist gekennzeichnet durch eine entzündliche Zerstörung von Ohr-, Nasen-, Laryngotracheal- und Rippenknorpel. Ihre Gelenksymptome reichen von Arthralgien bis zur klinischen RA [101].

Die Ätiologie ist unbekannt – Autoantikörper gegen Kollagen II werden als pathogenetischer Faktor vermutet, eine immunpathologische Reaktion im Grenzbereich zwischen Knorpel und Perichondrium soll die Entzündung induzieren [101].

In einer eigenen Beobachtung lag *radiologisch* eine Auftreibung der sternokostalen Region vor (Abb. 34.14i), die *mikroskopischen* Veränderungen bestanden in unmittelbar dem Perichondrium benachbarten und dabei auf den Knorpel übergreifenden zellulären entzündlichen Infiltraten aus mononukleären Rundzellen und neutrophilen Granulozyten [101] (Abb. 34.14k,l). Eine „nekrotisierte Chondritis" kommt am Ohrknorpel vor, Arrosionen durch entzündliches Granulationsgewebe zerstören Tracheal- und Nasenknorpel, eine mittelgradige lymphoplasmazelluläre Synovialitis wurde an den Gelenken beschrieben [114].

## Arthritiden bei Dermatitiden

Bei einigen Dermatitiden entwickeln sich, vergleichbar der Psoriasis, Arthritiden. Die pathogenetische Beziehung zwischen Hautentzündung und Synovialitis ist ungeklärt. Aufzuführen sind Acne vulgaris und conglobata, die, wie auch Pustulosis palmaris und plantaris zum SAPHO-Syndrom aus „*S*ynovialitis, *A*kne, *P*ustulosis, *H*yperostose und *O*steitis" mit eventuell auch sternoklavikulärer Hyperostose führen können. Eine Beziehung zur altgriechischen Lyrikerin Sappho von Lesbos ergibt sich nur scheinbar.

*Mikroskopisch* werden bei akneassoziierten Arthritiden geringe lymphoplasmazelluläre Synovialitiden beschrieben. Zum SAPHO-Syndrom, dessen Osteitis das Skelett der vorderen Brustwand betrifft, wird eine floride, mit Mikroabszessen einhergehende Knochenentzündung erwähnt, zur Synovialitis sind keine Befunde zugänglich. Bei der sternoklavikulären Hyperostose liegt eine chronische Osteitis vor, die das Sternoklavikulargelenk mit einbezieht [114].

## Polymyalgia rheumatica

Die Polymyalgia rheumatica – eine typische Alterskrankheit – wird als entzündliche Systemerkrankung, einhergehend mit Schmerzen vorwiegend im Schulter- und Beckengürtelbereich und starker Erhöhung der „Entzündungsparameter" im Blut angesehen [25, 26]. Fieber und Gewichtsverlust treten auf [18]. Ein Gesichtsödem, periorbital ausgeprägt, kann ein frühes Krankheitszeichen sein [9]. Die wegweisenden Krankheitssymptome sind in 15–78 % der Fälle mit einer in den letzten Jahren häufiger werdenden Riesenzellenarteriitis (RZA) der Temporalarterien [50], aber auch der Karotiden und der proximalen Aorta [18, 95] assoziiert. Für Deutschland wird die Prävalenz der RZA mit 25/100.000 angegeben [95]. In den USA leiden 228.000 Patienten an der Arteriitis und 711.000 an einer Polymyalgia rheumatica [91]. Eine schwerwiegende Arteriitisfolge ist ein Verschluss der zentralen Rentinaarterie mit Erblindung [95].

Die Ätiologie ist offen – mikrobielle Antigene, seien sie viraler oder bakterieller Herkunft, oder auch Autoantigene kommen in Frage [95]. Die Pathogenese des Gefäßleidens wird heute in Ansätzen verstanden.

Nach einem neueren Konzept wird davon ausgegangen, dass adventitielle dendritische Zellen, denen mit ihren Toll-artigen Rezeptoren (TLR, „toll-like receptors") eine Überwachungsfunktion für Immunstimulanzien oder Gefahrensignale zukommt [137], in der Arterienwand durch unbekannte Stimuli aktiviert werden und dann eine durch T-Zellen und Makrophagen mit Synthese von IL-1, IL-6 und TNFα [95] induzierte Entzündung verursachen [186]. Eventuell kann die Arteriitis als Inflammasomopathie betrachtet werden, da in ihrer Genese eine Störung der angeborenen Immunität und eine Beteiligung des IL-1 eine Rolle spielen [95].

Unverstanden bleibt die Genese der „Polymyalgie" bzw. der Schmerzen. Ob sie durch eine Synovialitis, die nach sonografischen Befunden die Bursa subacromialis-deltoidea, Bizepssehne und das glenohumerale Gelenk betreffen soll [30] – auf Gelenkergüsse wird hingewiesen [26] – erklärbar ist, bleibt offen. Als Rarität sei erwähnt, dass sich in der Synovialmembran eine RZA ohne wesentliche Synovialitis (vgl. Abb. 34.15h) manifestieren kann.

## Synoviale Vaskulitiden

Abgesehen von leukozytoklastischen Vaskulitiden, die gelegentlich bei der RA (vgl. Abb. 34.15m) und dem

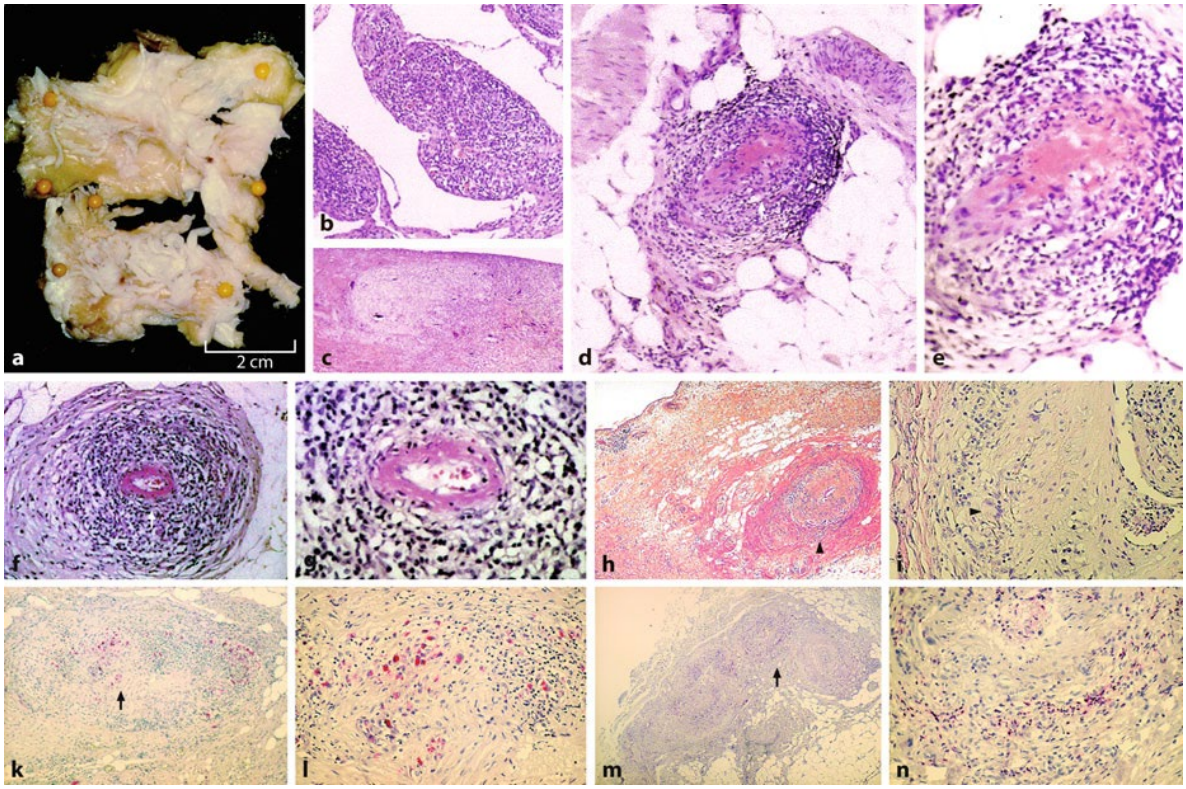



**Abb. 34.15a–n** Vaskulitiden in der Synovialmembran. **a–g** Mikroskopische Polyangiitis, **h–n** Riesenzellenarteriitis. **b–i** HE, **k,l** Immunhistologie CD68, Makrophagen, **m,n** Immunhistologie CD3, T-Zellen. **a** Kniegelenksynovialmembran mit Fibrinzotten. **b** Aus **a**: Zotte mit lymphoplasmazellulärer Infiltration. 50:1. **c** Aus **a**: Detritussynovialitis: im Fibrin Knochenfragmente. 20:1. **d** Aus **a**: skelettmuskelnahes Fettgewebe mit Arteriole umgeben von Zellinfiltrat. 50:1. **e** Aus **d** (*Pfeil*): in der nekrotischen Gefäßwandung neutrophile Granulozyten, in der Umgebung mononukleäres noduläres Infiltrat. 120:1. **f** Gleicher Befund am Gewebe der Patientin 1/2 Jahr zuvor: Im Fettgewebe mikroskopische Polyangiitis. 50:1. **g** Aus **f** (*Pfeil*): nekrotische Gefäßwand mit neutrophilen Granulozyten, umgebendes noduläres Infiltrat aus mononukleären Zellen. 120:1. **h** Riesenzellenarteriitis (*Pfeilkopf*) in Synovialmembran mit minimaler lymphoplasmazellulärer Synovialitis. 25:1. **i** In der Arterienwandung angedeutete Riesenzellen (*Pfeilkopf*) nahe Fragmenten elastischer Lamellen. 60:1. **k** Zellulär infiltrierte Arterie mit Gruppen aus CD68+-Makrophagen. 60:1. **l** Aus **k** (*Pfeil*): in Gefäßwandung CD68+-Makrophagen. 120:1. **m** Gefäßkonvolut mit Infiltration der Wandung durch CD3+-T-Zellen. 25:1. **n** Aus **m** (*Pfeil*): CD3+-T-Zellen in der muskulären Wandung. 120:1

systemischen Lupus erythematodes (vgl. Abb. 34.14a,b) angetroffen werden, finden sich als Seltenheit bei der RA nekrotisierte Vaskulitiden vergleichbar der mikroskopischen Polyangiitis. Eine solche Situation ist in Abb. 34.15a–g dargestellt. Die Synovialmembran der Patientin mit lang dauernder RA zeigte eine fibrinöse Synovialitis mit fokalen dichten lymphoplasmazellulären Infiltraten und Zeichen einer fortgeschrittenen Detritussynovialitis. Der charakteristische Befund lag im periartikulären Fettgewebe muskelnahe vor; nekrotische Arteriolen mit neutrophilen Granulozyten wurden von knötchenartigen zellulären Infiltraten umgeben. Gleichartige Veränderungen lagen bei dieser Patientin auch im Gewebe des kontralateralen Kniegelenks vor, das 1/2 Jahr zuvor untersucht wurde.

Riesenzellenarteriitiden wurden, abgesehen von einer eigenen Beobachtung, in der Synovialmembran bisher nicht beschrieben. Als Zufallsbefund fand sich in einem Synovialektomiepräparat einer Patientin mit Gonarthrose bei einer nur ganz minimalen lymphoplasmazellulären Synovialitis eine solche Vaskulitis im Stratum synoviale und in mehreren Gefäßen des periartikulären Fettgewebes (Abb. 34.15h–n). Die nur minimale Entzündung der Gelenkinnenhaut (s. Abb. 34.15h) bei der mehrerenorts anzutreffenden Arteriitis mag ein Argument gegen die Ansicht sein, dass Synovialitiden bei Patienten mit Polymyalgia rheumatica für Gelenkerscheinungen verantwortlich sind.

## Sudeck-Syndrom

Eine Krankheit mit schwieriger Zuordnung ist der „alte Sudeck", der als „Complex Regional Pain Syndrom" mit der feinen Abkürzung CRPS sich am Leben erhält – 1571 Publikationen erschienen in den letzten 10 Jahren zu diesem Krankheitsbild [152].

Das „neuropathische Schmerzsyndrom", früher auch als „sympathische Reflexdystrophie" bezeichnet [152], stellt sich nach Traumen der Extremitäten als „Zweiterkrankung" ein. Seine klinischen Erscheinungsbilder sind anhaltender Schmerz, „der unverhältnismäßig zu dem auslösenden Ereignis steht", Temperaturasymmetrien, Ödeme, motorische Dysfunktionen wie Schwäche und Tremor sowie trophische Hautveränderungen [132].

Pathogenetisch wird das Syndrom als posttraumatische Entzündungsreaktion mit vermehrter Freisetzung proinflammatorischer sowie reduzierter Ausschüttung antiinflammatorischer Zytokine und daraus resultierender lokaler Zunahme der Synapse entstammenden vasoaktiven Neuropeptide [152] erklärt.

*Morphologische Befunde* „sind spärlich und nichtssagend" [114]: Erwähnt werden gesteigerter Knochenumbau, Hypervaskularität und Ödem der Synovialmembran mit geringer perivaskulärer lymphozytärer Infiltration. Biopsien der Skelettmuskulatur zeigen *transmissionselektronenmikroskopisch* mitochondriale Schwellungen und Vesikulationen, desintegrierte Myofibrillen und Irregularitäten der Z-Streifen – geschlossen wird daraus, dass Sauerstoffradikale einen wesentlichen „ätiologischen" Faktor darstellen [174].

Ohne eindeutige Hinweise auf eine „Sudeck-Persönlichkeit" ist die Meinung, dass das Syndrom „einen überwiegend psychosomatischen Hintergrund hat", weit verbreitet [1]. Dies mag Pathologen dazu verführen, das Leiden nach obiger Weise abzuhandeln. Die Betrachtung der Fotografie eines erkrankten Unterarms nach vorausgegangener Fraktur [1] fordert jedoch zu mehr „schriftstellerischer Bescheidenheit" auf.

## Fibromyalgie

Diese Form des „nichtartikulären Rheumatismus", in der Laienpresse auch als „Faser-Muskel-Schmerz" [168] bezeichnet und von Patienten kurz „Fibro" genannt, ist eine „Krankheit", bei der es ebenfalls Schwierigkeiten bereitet, einen Darstellungsraum zu finden [114]. Nach einer Mitteilung der „Deutschen Fibromyalgie-Vereinigung" sind in Deutschland 3,4 % der Bevölkerung betroffen, Krankenkassendaten sprechen von 0,5 % [168]. In den USA sollen 5 Mio. Menschen an ihr leiden [91]; in der Altersgruppe der 40- bis 60-jährigen Frauen liegt die Prävalenz bei 5,8 % [114].

Charakterisiert ist das Leiden durch weitverbreitete Schmerzen, evtl. als Muskelschmerzen zu deuten, gesteigerte Schmerzempfindlichkeit mit Schmerzpunkten („tender points"), Schlafstörungen, Müdigkeit und „psychologische Störungen". Im Laienjargon werden die Krankheitssymptome „treffend" zusammengefasst als „Erschöpfung und Schmerzen überall". Öfters soll das „Syndrom" mit einer Depression assoziiert sein.

Ätiologie und Pathogenese bleiben offen; Borna-Viren als Auslöser konnten weder in Liquor noch Blut nachgewiesen werden [188]. Ein *morphologisches Substrat,* abgesehen von einer „unspezifischen" Atrophie der Typ-II-Skelettmuskelfasern, fehlt [114], die beschriebene Mikroangiopathie [136] ist nicht nachvollziehbar.

## Transitorische Synovialitis des Hüftgelenks

Sie wird als Entzündung unbekannter Ätiologie bei Kindern unter 10 Jahren angesehen. Nach klinischen Beobachtungen stellt diese „Coxitis fugax" eine der häufigsten Ursachen für Hüftschmerzen im Kindesalter dar [149] – ihre Diagnose ist eine Ausschlussdiagnose gegenüber bakterieller Arthritis, Osteitis, juveniler chronischer Arthritis, Trauma und Tumoren. In einzelnen Fällen kann sie ein frühes Symptom des radiologisch noch nicht manifesten Morbus Perthes, der kindlichen ischämischen Hüftkopfnekrose, sein.

## Literatur


1. Abendroth K, Bernateck M (2008) Sonstige Osteopathien. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg, S 1077–1095
2. Aggarwal A, Bhardwaj A, Alam S et al (2000) Evidence for activation of the alternate complement pathway in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Rheumatology 39:189–192
3. Agostini L, Martinon F, Burns K et al (2004) NALP3 forms an IL-1®-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. Immunity 20:319–325
4. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA (2006) Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: A systematic review. Semin Arthritis Rheum 36:182–188
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al (2010) Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 62:2569–2581
6. Amital A, Shitrit D, Adir Y (2011) The lung in rheumatoid arthritis. Presse Med 40(1 Pt 2):e31–e48

7. Appel S, Le Hellard S, Bruland O et al (2011) Potential association of muscarinic receptor-3 gene variants with primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 70:1327–1329
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al (1988) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 31:315–324
9. Bahat G, Akin S, Tufan F et al (2011) Gesichtsödem als Frühsymptom einer Riesenzellarteriitis. Mögliche Beziehung zum Angioödem. Z Rheumatol 70:160–162
10. Bakland G, Gran JT, Nossent JC (2011) Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. Ann Rheum Dis 70:1921–1925
11. Ben-Chetrit E, Enk C, Rubinow A (1992) Palmar rheumatoid nodulosis associated with local pressure. Ann Rheum Dis 51:1005–1006
12. Berger I, Weckauf H, Helmchen B et al (2005) Rheumatoid arthritis and pigmented villonodular synovitis: comparative analysis of cell polyploidy, cell cycle phases and expression of macrophage and fibroblast markers in proliferating synovial cells. Histopathology 46:490–497
13. Burmester GR (1991) Hit and run or permanent hit. Is there evidence for a microbiological cause of rheumatoid arthritis? J Rheumatol 18:1443–1447
14. Burmester G-R, Buttgereit F (2008) Dermatomyositis – Polymyositis. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg, S 791–799
15. Calabro JJ (1972) Juvenile rheumatoid arthritis. In: Hollander JL, McCarty DJ (Hrsg) Arthritis and allied conditions. Lea and Febiger, Philadelphia, S 387–402
16. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ et al (1992) Ankylosing spondylitis in Rochester, Minneosta, 1935-1989. Arthritis Rheum 35:1476–1482
17. Carty SM, Snowden N, Silman AJ (2003) Should infection still be considered as the most likely triggering factor for rheumatoid arthritis? J Rheumatol 30:425–429
18. Caspary L (2011) Vasculitides of large vessels. Vasa 40:89–98
19. Colbert RA (2000) HLA-B27 misfolding: a solution of the spondyloarthropathy conundrum? Mol Med Today 6:224–230
20. Dayer J-M (2002) Interleukin 1 or tumor necrosis factor-α: Which is the real target in rheumatoid arthritis? J Rheumatol (Suppl 65) 29:10–15
21. Diaz-Gallo LM, Gourh P, Broen J et al (2011) Analysis of the influence of PTPN22 gene polymorphisms in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 70:454–462
22. Dihlmann W (1989) Entzündliche Gelenkerkrankungen. In: Dihlmann W, Frommhold W (Hrsg) Teil 1. Knochen – Gelenke – Weichteile I. Radiologische Diagnostik in Klinik und Praxis, Bd. 6. Thieme, Stuttgart, S 814–903
23. Distler JHW, Strapatsas T, Huscher D et al (2011) Dysbalance of angiogenic and angiostatic mediators in patients with mixed connective tissue disease. Ann Rheum Dis 70:1197–1202
24. Doran MF, Pond GR, Crowson CS et al (2002) Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. Arthritis Rheum 46:625–631
25. Dörner T (2001) Sjögren-Syndrom. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre Rheumatologie. Springer, Berlin, S 922–928
26. Dörner T, Gromnica-Ihle E, Lang B et al (2001) Sonstige Systembeteiligungen des Bindegewebes. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre Rheumatologie. Springer, Berlin, S 921–959
27. Dörner T, Gromnica-Ihle E, Lang B et al (2008) Sonstige Systembeteiligung des Bindegewebes. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Berlin, S 817–857
28. Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M et al (2008) Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. Blood 111:4029–4038
29. Eulderink F (1990) Pathology of ankylosing spondylitis. In: Khan A (Hrsg) Spine: Ankylosing spondylitis and related spondylarthropathies. State of the art reviews, Bd. 4. Hanley and Belfus Inc., Philadelphia, S 507–528
30. Falsetti P, Frediani B, Storri L et al (2002) Evidence for synovitis in active polymyalgia rheumatica: Sonographic study in a large series of patients. J Rheumatol 29:123–130
31. Fassbender (2002) Pathology and pathobiology of rheumatic diseases, 2. Aufl. Springer, Berlin
32. Fearon U, Griosios K, Fraser A et al (2003) Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. J Rheumatol 30:160–168
33. Fehr K (2000) Rheumatoide Arthritis. Ätiologie und Pathogenese. In: Miehle W, Fehr K, Schattenkirchner M, Tillmann K (Hrsg) Rheumatologie in Praxis und Klinik, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, S 425–475
34. Feldmann M, Williams RO, Paleolog E (2010) What have we learnt from targeted anti-TNF therapy? Ann Rheum Dis 1(69):i97–i99
35. Firestein GS, Zvaifler NJ (2002) How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis? II. T cell-independent mechanisms from beginning to end. Arthritis Rheum 46:298–308
36. Fossati G, Bucknall RC, Edwards SW (2002) Insoluble and soluble immune complexes activate neutrophils by distinct activation mechanisms: changes in functional responses induced by priming with cytokines. Ann Rheum Dis 61:13–19
37. Franklin J, Farragher TM, Lunt M et al (2010) Excess risk of hospital admission for cardiocascular disease within the first 7 years from onset of inflammatory polyarthritis. Ann Rheum. 69:1660–1664

38. Gabriel SE (2008) Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. Am J Med 121:S9–S14
39. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T (2009) Mechanisms of disease. Skleroderma. N Engl J Med 360:1989–2003
40. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK et al (2011) Risk of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis and the effect of anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Ann Rheum Dis 70:1810–1814
41. Gardner DL (1992) Pathological basis of the connective tissue diseases. Edward Arnold, London
42. Gauger M, Mohr W (1995) Neutrophile Granulozyten bei der rheumatischen Gewebsdestruktion. VII. Eine licht- und elektronenmikroskopische Studie an der pannusfreien Knorpeloberfläche. Aktuel Rheumatol 20:49–54
43. Geiler G, Stiehl P (1974) Significance of the concepts basic activity and actual activity in the morphological evaluation of synovial membranes in rheumatoid arthritis. Z Rheumatol 33:73–86
44. Geiler G, Richter A-K, Mehlhorn U (1990) Die Bedeutung von Vaskulitis und fibrinöser Entzündung der Synovialmembran für die Gelenkdestruktion bei Rheumatoid-Arthritis. In: Mohr W, Emmert KH (Hrsg) Gelenkzerstörung bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen. Basismechanismen und deren Beeinflussung durch Therapie. Steinkopff, Darmstadt, S S115–122
45. Genth E (2008) Arthritis psoriatica und Arthritiden bei gastrointestinalen Grunderkrankungen. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg, S 547–559
46. Genth E (2008) Systemische Sklerose. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg, S 801–816
47. Genth S, Zeidler H (2008) Langfristige, umfassende Behandlung und Betreuung des chronisch Rheumakranken. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg, S 361–375
48. Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA et al (2000) MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. Am J Psychiatry 157:281–283
49. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW (2006) Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1® inhibition. N Engl J Med 355:581–592
50. González-Gay MA, Garcia-Porrua C, Rivas MJ et al (2001) Epidemiology of biopsy proven giant cell arteritis in northwestern Spain: trend over an 18 year period. Ann Rheum Dis 60:367–371
51. Götze A (1934) Friedrich Kluge. Etymologisches Wörterbuch der deutschen Sprache, 11. Aufl. Walter de Gruyter, Berlin
52. Gräfenstein K (2011) Die pulmonalarterielle Hypertonie und Lungengerüsterkrankungen bei der progressiven systemischen Sklerose. Aktuel Rheumatol 36:47–53
53. Grossmayer GE, Munoz LE, Gaipl US (2005) Removal of dying cells and systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol 15:383–390
54. Gül A (2005) Behçet's disease as an autoinflammatory disorder. Curr Drug Targets Inflammation Allergy 4:81–83
55. Hansch A, Stiehl P, Geiler G (1996) Quantification of macrophages and granulocytes at the joint cartilage-pannus junction in rheumatoid arthritis. Z Rheumatol 55:401–409
56. Harel L, Harel G, Korenreich L et al (2001) Treatment of calcinosis in juvenile dermatomyositis with probenecid: the role of phosphorus metabolism in the development of calcifications. J Rheumatol 28:1129–1132
57. Harris ED (1990) Rheumatoid arthrtitis. Pathophysiology and implications for therapy. N Engl J Med 322:1277–1289
58. Hawkins PN, Lachmann HJ (2003) Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. N Engl J Med 348:2583–2584
59. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E et al (2004) Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. Arthritis Rheum 50:607–612
60. Heinhuis B, Koenders MI, van Riel PL et al (2011) Tumour necrosis factor alpha-driven IL-32 expression in rheumatoid arthritis synovial tissue amplifies an inflammatory cascade. Ann Rheum Dis 70:660–667
61. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC et al (2008) Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. Arthritis Rheum 58:15–25
62. Hermann E, Mayet W-J, Poralla T et al (1991) Neue Aspekte zur Pathogenese der reaktiven Arthritiden. Die gelben Hefte 31:156–163
63. Hessian PA, Highton J, Kean A et al (2003) Cytokine profile of the rheumatoid nodule suggests that it is a Th1 granuloma. Arthritis Rheum 48:334–338
64. Hiepe F, Dörner T (2008) Systemischer Lupus erythematodes. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg, S 761–790
65. Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL et al (2004) Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. Lancet 364:1779–1785
66. Holl-Ulrich K (2002) Histopathology of systemic vasculitis. Pathologe 31:67–76
67. Hou W-S, Li Z, Gordon RE et al (2001) Cathepsin K is a critical protease in synovial fibroblast-mediated collagen degradation. Am J Pathol 159:2167–2177

68. Hull KM, Shoham N, Chae JJ et al (2003) The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. Curr Opin Rheumatol 15:61–69
69. Jakobs M, Morawietz L, Rothschenk H et al (2007) Synovitis score: value of histopathological diagnostics in unclear arthritis. Case reports from rheumatological pathological practice. Z Rheumatol 66:706–712
70. Källberg H, Ding B, Padyukov L et al (2011) Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. Ann Rheum Dis 70:508–511
71. Kastner DL (2005) Hereditary periodic fever syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005:74–81
72. Kataria RK, Chaiamnuay S, Jacobson LD et al (2003) Subacromial bursitis with rice bodies as the presenting manifestation of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 30:1354–1355
73. Keitzer R (2005) Akutes rheumatisches Fieber (ARF) und Poststreptokokken reaktive Arthritis (PSRA) – ein Update. Z Rheumatol 64:295–307
74. Kinne RW, Stuhlmüller B, Burmester G-R (2007) Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Macrophages. Arthritis Res Ther 9:224
75. Knauere V, Berzina D, Ozola D (2000) Incidence of rheumatic fever in children in Latvia. Ann Rheum Dis 59:726
76. Knöß M, Krukemeyer MG, Gehrke T et al (2006) Differenzialdiagnostik des rheumatoiden Granuloms. Pathologe 27:409–415
77. Korpela M, Mustonen J, Helin H et al (1990) Immunological comparison of patients with rheumatoid arthritis with and without nephropathy. Ann Rheum Dis 49:214–218
78. Kraan MC, Reece RJ, Smeets TJM et al (2002) Comparison of synovial tissues from the knee joints and the small joints of rheumatoid arthritis patients. Implications for pathogenesis and evaluation of treatment. Arthritis Rheum 46:2034–2038
79. Krenn V, Morawietz L, Häupl T et al (2002) Grading of chronic synovitis: A histopathological grading system for molecular and diagnostic pathology. Pathol Res Pract 198:317–325
80. Krenn V, Morawietz L, Burmester GR et al (2005) Synovialitis score: histopathological grading system for chronic rheumatic and non-rheumatic synovialitis. Z Rheumatol 64:334–342
81. Krenn V, Morawietz L, Burmester GR et al (2006) Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. Histopathology 49:358–364
82. Krenn V, Morawietz L, Rothschenk H et al (2007) Synovitis score: value of histopathological diagnostics in unclear arthritis. Case reports from rheumatological pathological practice. Z Rheumatol 64:334–342
83. Krenn V, Jakobs M, Kriegsmann J et al (2010) Is bioptic assurance reasonable in patients with Sjögren's syndrome? From focus score to diagnosing vasculitides. Z Rheumatol 69:11–18
84. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L et al (2005) Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 7:R569–R580
85. Kuhn A, Beissert S, Krammer PH (2009) CD4+CD25+ regulatory T cells in human lupus erythematosus. Arch Dermatol Res 301:71–81
86. Kuipers JG, Zeidler H (2001) Sonstige chronische Polyarthritiden. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre Rheumatologie. Springer, Berlin, S 652–661
87. Kuipers JG, Zeidler H (2008) Seropositive chronische Polyarthritis. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg, S 497–536
88. Kuipers JG, Zeidler H (2008) Sonstige chronische Polyarthritiden. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg, S 537–546
89. Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H et al (2004) Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. Lancet 364:603–610
90. Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JL et al (1989) Estimates of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States. J Rheumatol 16:427–441
91. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG et al (2008) Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis Rheum 58:26–35
92. Lehtinen K (1993) Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 52:174–176
93. Levine B, Kroemer G (2008) Autophagy in the pathogenesis of disease. Cell 132:27–42
94. Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H et al (1997) A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. Mayo Clin Proc 72:611–615
95. Ly K-H, Régent A, Tamby MC et al (2010) Pathogenesis of giant cell arteritis: More than just an inflammatory condition? Autoimmun Rev 9:635–645
96. Mannik M (1992) Rheumatoid factors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 19(32):46–49
97. Manouvrier-Hanu S, Puech B, Piette F et al (1998) Blau syndrome of granulomatous arthritis, iritis, and skin rash: a new family and review of the literature. Am J Med Genet 76:217–221
98. Martinon F, Mayor A, Tschopp J (2009) The inflammasomes: guardians of the body. Annu Rev Immunol 27:229–265

99. Matzner Y, Abedat S, Shapiro E et al (2000) Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures. Blood 96:727–731
100. Mau W, Zeidler H (2008) Spondylitis ankylosans. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg, S 907–923
101. Mayer-Schlagintweit S, Mohr W, Luttke G et al (1993) Polychondritis – Kasuistische Mitteilung. Aktuel Rheumatol 18:99–103
102. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P et al (2002) Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. Ann Rheum Dis 61:534–537
103. Mellbye OJ, Forre O, Mollnes TE et al (1991) Immunopathology of subcutaneous rheumatoid nodules. Ann Rheum Dis 50:909–912
104. Mellén MA, de la Rosa EJ, Boya P (2008) The autophagic machinery is necessary for removal of cell corpses from the developing retinal neuroepithelium. Cell Death Differentiation 15:1279–1290
105. Michels H (2008) Juvenile idiopathische Arthritis (JIA). In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg, S 561–585
106. Michels H (2008) Juvenile Arthritis bei anderenorts klassifizierten Krankheiten. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg, S 587–591
107. Mili F, Helmick CG, Zack MM (2002) Prevalence of arthritis: Analysis of data from the US behavioral risk factor surveillance system. J Rheumatol 29:1996–99
108. Mitroulis I, Skendros P, Oikonomou A et al (2011) The efficacy of canakinumab in the treatment of a patient with familial Mediterranean fever and longstanding destructive arthritis. Ann Rheum Dis 70:1347–1348
109. Mohr W (1984) Gelenkkrankheiten. Diagnostik und Pathogenese makroskopischer und histologischer Strukturveränderungen. Thieme, Stuttgart
110. Mohr W (1990) Basismechanismen der Gelenkzerstörung. In: Mohr W, Emmert K-H (Hrsg) Gelenkzerstörung bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen – Basismechanismen und deren Beeinflussung durch Therapie. Steinkopff, Darmstadt, S 21–31
111. Mohr W (1991) Juxtaartikuläre Knochendestruktion bei Arthritiden. In: Werner E, Mathiaß HH (Hrsg) Osteologie – interdisziplinär. Springer, Berlin, S 161–171
112. Mohr W (1995) Cartilage destruction via the synovial fluid in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 22:1436–1437
113. Mohr W (1997) Histologische Korrelate synovialer Zotten und Knoten. Arthroskopie 10:12–21
114. Mohr W (2000) Gelenkpathologie. Historische Grundlagen, Ursachen und Entwicklungen von Gelenkleiden und ihre Pathomorphologie. Springer, Berlin
115. Mohr W (2001) Pathomorphologie der ankylosierenden Spondylitis. In: Schmidt KL (Hrsg) Ankylosierende Spondylitis. Rheumatologie/Orthopädie, Bd. 12. Novartis Pharma Verlag, Nürnberg, S 43–68
116. Mohr W (2002) „Schneeweiße" Synovialmembran als Folge einer fibrinösen Knochendetritussynovialitis. Aktuel Rheumatol 27:264–266
117. Mohr W (2003) Neutrophile Granulozyten bei der rheumatischen Gewebszerstörung. VIII. Überlegungen zur entzündlichen Knorpeldestruktion bei chronischen Arthritiden im Vergleich zu Leberschädigungen durch neutrophile Granulozyten. Z Rheumatol 62:539–546
118. Mohr W (2003) On the origin of rice bodies with apatite crystals. Ann Rheum Dis 62:910–911
119. Mohr W (2003) Gelenksarkoidose im Kindesalter. Aktuel Rheumatol 28:50–52
120. Mohr W, Kuhn C, Pelster B et al (1985) S-100 protein in normal, osteoarthrotic, and arthritic cartilage. Rheumatol Int 5:273–277
121. Mohr W, Pelster B, Wessinghage D (1985) Polymorphonuclear granulocytes in rheumatic tissue destruction. VI. The occurrence of PMNs in menisci of patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 5:39–44
122. Montenegro V, Monteiro RC (1999) Elevation of serum IgA in spondyloarthropathies and IgA nephropathy and its pathogenic role. Curr Opin Rheumatol 11:265–272
123. Morawietz L, Fernahl G, Krenn V (2008) Differential diagnosis of synovitis. Pathologe 29(2):218–222
124. Mullan RH, Bresnihan B, Golden-Mason L et al (2006) Acute-phase serum amyloid A stimulation of angiogenesis, leukocyte recruitment, and matrix degradation in rheumatoid arthritis through an NF-κB-dependent signal transduction pathway. Arthritis Rheum 54:105–114
125. Münz C (2009) Enhancing immunity through autophagy. Annu Rev Immunol 27:423–429
126. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM et al (2010) Is the incidence of rheumatoid arthritis rising? Results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007. Arthritis Rheum 62:1576–1582
127. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM et al (2011) Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. Ann Rheum Dis 70:482–487
128. Nakajima A, Yoshino K, Soejima M et al (2012) High frequencies and co-existing of myositis-specific autoantibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathies overlapped to rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 32:2057–2061
129. Nanke Y, Kotake S, Momohara S et al (2002) Synovial histology in three Behçet's disease patients with orthopedic surgery. Clin Exp Rheumatol 20(26):S35–S39
130. Panayi GS, Lanchbury JS, Kingsley GH (1992) The importance of the T cell in initiating and maintaining the chronic synovitis of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 35:729–735

131. Pastores GM, Michels VV, Stickler GB et al (1990) Autosomal dominant granulomatous arthritis, uveitis, skin rash, and snyovial cysts. J Pediatr 117:403–408
132. Peltz E, Seifert F, Maihöfner C (2011) Leitfaden zur Diagnostik des Komplexen regionalen Schmerzsyndroms (CRPS). Aktuel Rheumatol 36:28–34
133. Pessler F, Dai L, Diaz-Torne C et al (2008) The synovitis of "non-inflammatory" orthopaedic arthropathies: a quantitative histological and immunohistochemical analysis. Ann Rheum Dis 67:1184–1187
134. Pettit AR, Walsh NC, Manning C et al (2006) RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. Rheumatology 45:1068–1076
135. Pillinger MH, Abramson SB (1995) The neutrophil in rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 21:691–714
136. Pongratz DE, Sievers M (2000) Fibromyalgia – symptom or diagnosis: A definition of the position. Scand J Rheumatol 29(113):3–7
137. Pryshchep O, Ma-Krupa W, Younge BR et al (2008) Vessel-specific toll-like receptor profiles in human medium and large arteries. Circulation 118:1276–1284
138. Puéchal X, Bienvenu T, Génin E et al (2011) Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with bronchiectasis associated with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 70:653–659
139. Püschel W (1972) Sektionsstatistische Untersuchungen bei der Rheumatoid-Arthritis. Dtsch Geswesen 27:754–756
140. Qu X, Zou Z, Sun Q et al (2007) Autophagy gene-dependent clearance of apoptotic cells during embryonic development. Cell 128:931–946
141. Rajasekaran BA, Shovlin D, Lord P et al (2001) Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis. Rheumatology 40:1022–1025
142. Reilly PA, Cosh JA, Maddison PJ et al (1990) Mortality and survival in rheumatoid arthritis: A 25 year prospective study of 100 patients. Ann Rheum Dis 49:363–369
143. Reilly PA, Evison G, McHugh NJ et al (1990) Arthropathy of hands and feet in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 17:777–784
144. Reza MJ, Verity MA (1977) Neuromuscular manifestations of rheumatoid arthritis: A clinical and histomorphological analysis. Clin Rheum Dis 3:565–588
145. Rhodes LA, Tan AL, Tanner SF et al (2004) Regional variation and differential response to therapy for knee synovitis adjacent to the cartilage-pannus junction and suprapatellar pouch in inflammatory arthritis. Arthritis Rheum 50:2428–2432
146. Rubtsov AV, Rubtsova K, Fischer A et al (2011) Toll-like receptor 7 (TLR7)-driven accumulation of a novel CD11c+ B-cell population is important for the development of autoimmunity. Blood 118:1305–1315
147. Rüger B, Giurea A, Wanivenhaus AH et al (2004) Endothelial precursor cells in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Arthritis Rheum 50:2157–2166
148. Russell ER, Hunter JB, Pearson L et al (1990) Remitting, seronegative, symmetrical synovitis with pitting edema – 13 additional cases. J Rheumatol 17:633–639
149. Rüther W, Fink B, Fuerst M et al (2008) Krankheiten der Synovialis und der Sehnen. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg, S 985–996
150. Sack U, Stiehl P, Geiler G (1994) Distribution of macrophages in rheumatoid synovial membrane and its association with basic activity. Rheumatol Int 13:181–186
151. Saura R, Matsubara T, Hirohata K et al (1992) Damage of cultured chondrocytes by hydrogen peroxide derived from polymorphonuclear leukocytes: a possible mechanism of cartilage degradation. Rheumatol Int 12:141–146
152. Schmid A-C (2011) Pathophysiologische Aspekte des Komplexen Regionalen Schmerzsyndroms (CRPS). Aktuel Rheumatol 36:23–27
153. Schnarr S, Jendro MC, Wollenhaupt J et al (2008) Reaktive Arthritiden. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg, S 461–480
154. Schnarr S, Jendro MC, Wollenhaupt J et al (2008) Postinfektiöse und reaktive Arthritiden bei andernorts klassifizierten Krankheiten. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg, S 481–493
155. Schumacher HR, Bautista BB, Krauser RE et al (1994) Histological appearance of the synovium in early rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 23(2):3–10
156. Seemayer CA, Kuchen S, Kuenzler P et al (2003) Cartilage destruction mediated by synovial fibroblasts does not depend on proliferation in rheumatoid arthritis. Am J Pathol 162:1549–1557
157. Sell S, Sell I, Engel J-M (2008) Bildgebende Verfahren. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg, S 79–96
158. Sherer Y, Shoenfeld Y (2002) Is atherosclerosis a cellular or humoral mediated autoimmune disease? Ann Rheum Dis 61:97–99
159. Shinkai K, McCalmont TH, Leslie KS (2007) Cryopyrin-associated periodic syndromes and autoinflammation. Clin Exp Dermatol 33:1–9
160. Sieper J (2009) Developments in the scientific and clinical understanding of the spondyloarthritides. Arthritis Res Ther 11:208–214
161. Singh JA, Wells GA, Christensen R et al (2011) Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Chochrane Database Syst Rev Feb 16(2):CD008794

162. Sivakumar B, Akhavani MA, Winlove CP et al (2008) Synovial hypoxia as a cause of tendon rupture in rheumatoid arthritis. J Hand Surg 33A:49–58
163. Solomon DH, Kremer J, Curtis JR et al (2010) Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. Ann Rheum Dis 69:1920–1925
164. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of American Heart Association (1992) Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones criteria, 1992 update. JAMA 268:2069–2073
165. Statistisches Bundesamt (2001) Statistisches Jahrbuch 2001. Metzler-Poeschel, Stuttgart, S 440
166. Statistisches Bundesamt (2010) Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland mit „Internationalen Übersichten". Bundesamt, Wiesbaden, S 245
167. Stiehl P, Geiler G (1974) Zur morphologischen Aktivitätsbeurteilung der Rheumatoid-Arthritis. Z Rheumatol 33:54–62
168. Südwest Presse (2011) „Die unsichtbare Krankheit." 11. Juni 2011, S 52 (Magazin)
169. Symmons DPM (1988) Mortality in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 27(I):44–54
170. Tan AL, Grainger AJ, Tanner SF et al (2006) A high-resolution magnetic resonance imaging study of distal interphalangeal joint arthropathy in psoriatic arthritis and osteoarthritis. Are they the same? Arthritis Rheum 54:1328–1333
171. Tassiulas I, Duncan SR, Centola M et al (1999) Clonal characteristics of T cell infiltrates in skin and synovium of patients with psoriatic arthritis. Hum Immunol 60:479–491
172. Ten Seldam REJ (1977) Tricholemmocarcinoma. Aust J Derm 18:62–72
173. The Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC), The Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), Evans DM (2011) Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. Nature Genetics 43:761–767
174. Tilman PBJ, Stadhouders AM, Jap PHK et al (1990) Histopathologic findings in skeletal muscle tissue of patients suffering from reflex sympathetic dystrophy. Micron Microsc Acta 21:271–272
175. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS et al (2003) Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. Ann Rheum Dis 62:722–727
176. van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ (2008) Anti-CCP antibody, a marker for the early detection of rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci 1143:268–285
177. Varga JAD (2007) Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. J Clin Invest 117:557–567
178. Veale DJ, Ritchlin C, FitzGerald O (2005) Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 64(II):ii26–ii29
179. Veasy LG, Wiedmeier SE, Orsmond GS et al (1987) Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. N Engl J Med 316:421–427
180. Visser H, Vos K, Zanelli E et al (2002) Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. Ann Rheum Dis 61:499–504
181. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM et al (1993) Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. Arthritis Rheum 36:340–347
182. Watson DJ, Rhodes T, Guess HA (2003) All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. J Rheumatol 30:1196–1202
183. Wernicke D, Seyfert C, Gromnica-Ihle E et al (2006) The expression of collagenase 3 (MMP-13) mRNA in the synovial tissue is associated with histopathologic type II synovitis in rheumatoid arthritis. Autoimmunity 39:307–313
184. Wessinghage D, Mohr W (1988) Entwicklung chronischer Polyarthritiden mit typischen Veränderungen. Schattauer, Stuttgart
185. Weyand CM (2000) New insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Rheumatology 39(1):3–8
186. Weyand CM, Goronzy JJ (2009) Pathogenese der Vaskulitis mittlerer und großer Gefäße. Z Rheumatol 68:100–107
187. Wittkowski H, Foell D, af Klint E et al (2007) Effects of intra-articular corticosteroids and anti-TNF therapy on neutrophil activation in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 66:1020–1025
188. Wittrup IH, Christensen LS, Jensen B et al (2000) Search for Borna disease virus in Danish fibromyalgia patients. Scand J Rheumatol 29:387–390
189. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL (2003) Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 30:36–40
190. Wolff HH, Tronnier M, Anemüller W (1997) Haut. In: Remmele W (Hrsg) Pathologie 5, 2. Aufl. Springer, Berlin, S 483–590
191. Wright HL, Moots RJ, Bucknall RC et al (2010) Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. Rheumatology 49:1618–1631
192. Wright HL, Chikura B, Bucknall RC et al (2011) Changes in expression of membrane TNF, NF-κB activation and neutrophil apoptosis during active and resolved inflammation. Ann Rheum Dis 70:537–543
193. Wynn TA (2008) Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J Pathol 214:199–210

194. Zeng X, Ai M, Tian X et al (2003) Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 30:1451–1455

Kapitel 35

# Tumoren

35

*V. Krenn, W. Mohr*

## Inhalt

Gutartige Tumoren ..... 978
Tendosynovialer Riesenzellentumor (TR) ..... 978
Osteochondromatose ..... 980
Paraartikuläres Osteochondrom ..... 982
Ganglien ..... 982
Juxtaartikuläres Myxom ..... 983
So genanntes Lipoma arborescens ..... 983
Lipom ..... 983
Hämangiom ..... 983
Kalzifiziertes Aponeurosenfibrom ..... 984
Fibrom der Sehnenscheiden ..... 984
Bösartige Tumoren ..... 985
Synoviales Sarkom (SynS) ..... 985
Chondrosarkom ..... 985
Bizzare paraosteale osteochondromatöse Proliferation („Nora-Läsion") ..... 986
Tumormetastasen und Infiltrate bei lymphohämatopoetischen Krankheiten ..... 986
Literatur ..... 986

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_35, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Synoviale Tumoren gehören zu den eher seltenen Synovialisarthropathien.

## Gutartige Tumoren

### Tendosynovialer Riesenzellentumor (TR)

*ICD M12.2*



**Synonyme.** Pigmentierte villonoduläre Synovialitis (PVNS), Riesenzellentumor der Synovialmembran oder Sehnenscheide, xanthomatöser Riesenzellentumor, proliferative Synovialitis.

**Definition.** Der tendosynoviale Riesenzellentumor, die sog. pigmentierte villonoduläre Synovialitis, ist die häufigste proliferative „neoplastische" Erkrankung der beweglichen Organe [4, 5]. Er kann lokalisiert bzw. nodulär oder diffus, sowohl intraartikulär als auch in Sehnenscheiden und selten in Bursen auftreten.

**Epidemiologie.** Etwa 1 % der Gelenkkrankheiten sollen durch diesen Riesenzellentumor verursacht werden. Ab dem 2. Dezennium tritt die Krankheit in allen Altersgruppen auf; lokalisierte Formen finden sich häufiger bei Älteren und diffuse öfter bei Jüngeren, Erstere treten zudem mehrheitlich beim weiblichen Geschlecht auf [23].

**Ätiologie und Pathogenese.** Kausal- und formalpathogenetisch ist seine Entwicklung ungeklärt: Ein Teil der Autoren hält ihn für eine Neoplasie [4, 5], wobei angenommen wird, dass er eine synoviozytäre Neubildung darstellt, da synoviale Deckzellen und große zytoplasmareiche Tumorzellen immunhistologisch Ähnlichkeiten aufweisen [7]. Andere Autoren gelangen zur Auffassung, dass er einen entzündlichen Prozess darstellt [2, 30].

*Immunhistologische* Untersuchungsbefunde belegen, dass eine große Anzahl seiner Zellen dem mononukleären Phagozytensystem zuzuordnen ist – ebenso wie in den Riesenzellengeschwülsten des Knochens sind Riesenzellen und Schaumzellen von mononukleären Phagozyten abzuleiten. Eine morphologische Beziehung zu den Synoviozyten der Deckzellschicht fehlt [23]. Da in der Neubildung nicht selten Kernteilungsfiguren und herdförmig in größerer Anzahl MIB-1+-Zellen vorkommen [23], muss angenommen werden, dass er keine rein infiltrative Läsion darstellt, sondern dass auch eine gesteigerte Zellproliferation zur Gewebsvermehrung beiträgt. Vergleichbar den Riesenzellentumoren des Knochens [37] können fibroblastäre Stromazellen die proliferative neoplastische Komponente darstellen und Makrophagen sekundär „reaktiv" in das Tumorgewebe migrieren und hier auch zu mehrkernigen Riesenzellen konfluieren. Zustimmung zu dieser Ansicht ist bei Boland et al. [7] zu finden: Die als neoplastische Komponente angesehenen großen, Clusterin-exprimierenden mononukleären Zellen veranlassen durch den von ihnen synthetisierten CSF-1 eine begleitende zelluläre „entzündliche" Gewebsinfiltration.

**Lokalisation.** Bevorzugte Orte lokalisierter Formen sind Kniegelenke und Hände, diffuse Krankheiten treten nahezu ausschließlich im Kniegelenk auf [23]. Raritäten sind paravertebrale Tumoren, die sich eventuell in der Synovialmembran von Wirbelbogengelenken entwickeln [10].

**Morphologie.** *Makroskopisch* zeigen Operationspräparate vom Kniegelenk bei der lokalisierten Form Knoten, die nicht selten in Meniskusnähe gelegen sind (Abb. 35.1a,b), sich in einer zottigen Gelenkinnenhaut verbergen können (Abb. 35.1c) oder sich unter einer gut abgrenzbaren Synovialmembran ausbreiten (Abb. 35.1d). Die Schnittfläche enthüllt teils grauweißes, teils braunes, von gelben Herden durchsetztes Gewebe (s. Abb. 35.1d). Recht variabel ist die Erscheinung diffuser Formen – die gesamte Synovialmembran ist von kleinen Knötchen bedeckt (Abb. 35.1e) oder wird von plumpen Knoten eingenommen (Abb. 35.1f,g), darüber hinaus kann durch die Entwicklung multipler „schlanker" Zotten das braune Tumorgewebe eine schwammartige Konsistenz aufweisen (Abb. 35.1h). Ausgehend vom Kniegelenk wird eventuell die Bursa gastrocnemia-semitendinosa als Baker-Zyste mit einbezogen.

*Mikroskopisch* sind lokalisierte und diffuse Formen durch gleichartige Substrate charakterisiert: Es liegt ein Nebeneinander monomorpher mononukleärer Zellen, spindelförmiger Zellen und mehrkerniger Riesenzellen vor; Letztere erleiden öfter den apoptotischen Zelltod und sind dann durch kleine hyperchromatische Kerne gekennzeichnet (Abb. 35.1i,k). Fokal finden sich Xanthomzellen (Abb. 35.1l) und Touton-Riesenzellen. In unterschiedlicher Häufigkeit sind Siderophagen vorhanden. Immunhistologisch färben sich die meisten Zellen als Hinweis für ihre monozytäre Herkunft mit dem Antikörper CD68 an (Abb. 35.1m). Kernteilungsfiguren und MIB-1+-Zellen, fokal in größerer Anzahl (Abb. 35.1n), gehören zum histologischen Erscheinungsbild und sind kein Indiz für eine maligne Entartung [22, 23].

*Lokalisierter intraartikulärer TR:* Nicht selten stellt er als inzipienter TR einen histologischen Zufallsbefund in Synovialektomiepräparaten von Patienten mit RA oder Arthrose dar. In diesen Fällen sind einzelne synoviale Zotten mit den charakteristischen Zellen ausgefüllt. Am Kniegelenk erleiden größere Tumoren gelegentlich

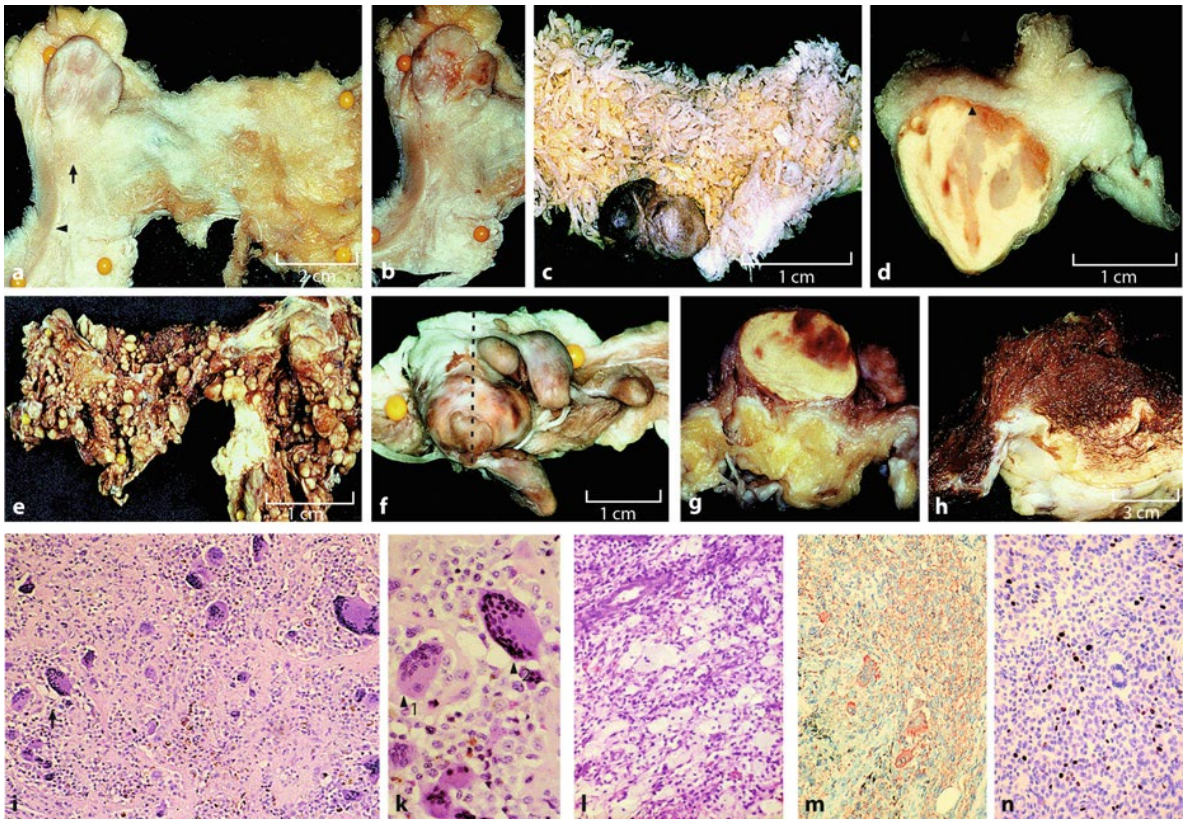



**Abb. 35.1a–n** Intraartikulärer tendosynovialer Riesenzellentumor der Kniegelenke. **a–d** Lokalisierte, **e–h** diffuse Form. **i–n** gemeinsame Histologie, **i–l** HE, **m** Immunhistologie CD68, Makrophagen, **n** Immunhistologie MIB-1, proliferationsbereite Zellen. **a** In Meniskusnähe (*Pfeilkopf)* grauweißer lobulierter Knoten (*Pfeil*). **b** Schnittfläche des Knotens von **a** (*Pfeil*): Grauweißes Gewebe mit braunen Herden. **c** Schwarzer Knoten in der adipös-villösen Synovialmembran. **d** Knoten im periartikulären Gewebe unterhalb der Synovialmembran (*Pfeilkopf*) aus gelben, braunen und grauen Herden. **e** Kleine gelbliche bis braune Knoten bedecken die gesamte Gelenkinnenhaut. **f** Plumpe bräunliche synoviale Knoten. **g** Schnittfläche von **f** (*durchbrochene Linie*): gelbe Knoten mit braunen Arealen. **h** Feinvillöse Umwandlung und braune Verfärbung der Synovialmembran. **i** Histologisches Charakteristikum: mononukleäre Zellen und mehrkernige Riesenzellen. 50:1. **k** Aus **i** (*Pfeil*): Mehrkernige Riesenzellen, teils vital (*Pfeilkopf 1*), teils apoptotisch (*Pfeilkopf 2*). 120:1. **l** Schaumzellenherd. 50:1. **m** CD68+-Makrophagen und Riesenzellen. 50:1. **n** MIB-1+-mononukleäre Rundzellen. 50:1

durch Torsion eine hämorrhagische Infarzierung, so dass schwarz gefärbtes nekrotisches Gewebe zur Untersuchung gelangt. In diesen Knoten sowie selten auch in Sedimenten hämorrhagischer Gelenkergüsse [22], lassen sich noch die Grundstrukturen an den schattenhaft erkennbaren Riesenzellen identifizieren.

*Diffuser intraartikulärer TR:* Neben den charakteristischen die Krankheit kennzeichnenden Zellen, unter denen die Schaumzellen dominieren können, kommen gelegentlich lymphoplasmazelluläre und eosinophile granulozytäre Infiltrate vor; Knochenarrosionen mit intraossären Pseudozysten sind möglich [23]. Die periartikuläre Ausbreitung kann sich bis in die Skelettmuskulatur erstrecken [22].

*Beteiligung der Sehnenscheiden:* An den Händen wird bevorzugt die lokalisierte Form angetroffen; selten ist mit einem diffusen TR zu rechnen – ein Befall der Sehnenscheiden des Canalis carpi kann ein Karpaltunnelsyndrom verursachen [21]. Das histologische Substrat entspricht dem der artikulären Tumoren, sehr selten entwickeln sich metaplastische Knorpel- und Knochenherde [35].

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Extraartikuläre lokalisierte Tumoren äußern sich als langsam wachsende subkutane Neubildungen, bei intraartikulärem Wachstum können Gelenkstörungen vergleichbar einer Meniskopathie auftreten, hämorrhagische Ergüsse stellen sich als Folge von Tumortorsionen ein. Gelenkschwellungen, unterstützt durch intraartikuläre Blutungen, begleiten diffuse intraartikuläre Formen.

Rezidive sind bei beiden Typen nach operativer Therapie möglich, bei der lokalisierten Form beträgt die

Rezidivrate etwa 10–20 %, bei der diffusen Form bis zu 50 % [18].

Eine sichere maligne Entartung wurde nicht beschrieben [22, 23], auch wenn in einzelnen Kasuistiken diese Möglichkeit erwogen wird [17], wobei Zeiträume zwischen primärer Diagnose des benignen Tumors und Entstehung der malignen Variante von 58 Jahren für möglich gehalten werden [14].

**Differenzialdiagnose.** Histologisch muss der TR von synovialen Reaktionen, die mit Blutungen und Riesenzellenbildungen einhergehen, abgegrenzt werden – Detritussynovialitiden, wie sie bei RA und Arthrose auftreten, sind durch den Nachweis der Gewebsfragmente zu erkennen. Reaktionen bei Endoprothesen werden durch polarisationsoptisch doppelbrechenden Kunststoffabrieb oder intrazytoplasmatische Metalleinschlüsse ausgeschlossen. Selten wird ein Hämangiom Ursache einer synovialen Siderose sein – ektatische oder kavernöse Blutgefäße in den Zotten sind Wegweiser zur Diagnose. Eine synoviale Siderose allein berechtigt nicht zur Diagnose des TR [22]. Synovialome als maligne Tumoren sind mit der gutartigen tumorösen Läsion wohl nicht verwechselbar, abzugrenzen ist eventuell der maligne Riesenzellentumor der Sehnenscheiden.

## Osteochondromatose

*ICD D48.0*

**Synonyme.** Primäre synoviale Chondromatose, synoviale Chondrometaplasie, Reichel-Krankheit.

**Definition.** Der Krankheit liegt eine heterotope Bildung hyalinen Knorpels oder Knochens im synovialen Gewebe zugrunde; sie ist als Spektrum einer reinen synovialen Chondrogenese bis zur reinen Osteogenese zu deuten [23].

**Epidemiologie.** Sie ist selten, Inzidenz und Prävalenz sind unbekannt. Eine größere Anzahl von Literaturmitteilungen erfüllt nicht die Kriterien für diese Krankheit, da Detritussynovialitiden oder freie Gelenkkörper bei Osteochondrosis dissecans oder Arthrose klinisch und morphologisch nicht immer abgegrenzt werden. Die echte Osteochondromatose wird meist in mittleren Lebensaltern angetroffen, Männer erkranken häufiger als Frauen [23].

**Ätiologie und Pathogenese.** Die Ätiologie ist unbekannt. Zur Pathogenese nahmen Kay et al. [15] an, dass traumatisch vom Knorpel abgelöste Chondrozyten in der Synovia proliferieren und sich zu kleinen freien Körpern entwickeln, die, vergleichbar den Detritussynovialitiden, sekundär in die Synovialmembran inkorporiert werden und hier zu großen Knorpelknoten heranwachsen. Diese Ansicht findet heute keine Befürworter mehr. Da, wenn auch selten, in den Knorpelknoten der Synovialmembran MIB-1+-Zellen vorliegen [26], freie Körper der Synovia sogar in größerer Anzahl proliferationsbereite Chondrozyten enthalten, kann sie als „proliferative" Krankheit betrachtet werden [24]. Eventuell werden unter dem Einfluss des knochenmorphogenetischen Proteins (BMP) [12] fibroblastäre Zellen der Gelenkinnenhaut in Knorpelzellen transformiert, ihre sicher sehr langsame Proliferation, evtl. durch den Fibroblastenwachstumfaktor 9 (FGF 9) unterstützt [8], und Synthese von Kollagen II führen zunächst zu kleinen Chondromen innerhalb synovialer Zotten. Weiterem Wachstum folgt die Konfluenz von Zotten mit Knorpelherden, es entwickeln sich damit große intrasynoviale Knorpelplatten oder wulstartige, nicht selten auch gestielte Chondrome, in denen sekundär Verkalkungen und Verknöcherungen auftreten.

Mechanisch abgelöste Chondrome gelangen in die Synovia [20]; in diesem ernährenden Milieu erfolgt ihre Größenzunahme. Große Körper werden evtl. durch die Gelenkmechanik zerstört, die damit entstandenen Fragmente wachsen erneut zu größeren Körpern heran – ein Circulus vitiosus führt zu ihrer Vermehrung. Zwischen 200 und mehr als 1500 „Reiskörperchen" wurden in der Synovia gezählt [24]. Solche Gelenkflüssigkeiten, bei Punktion oder Operation gewonnen, zeigen beim Schütteln im Reagenzglas eine milchige Farbe und sind Grundlage der Bezeichnung „Schneesturm-Knie" [15].

**Lokalisation.** Meist sind Knie- und Hüftgelenke, seltener Schulter-, Ellbogen-, Sprung- und Handgelenke betroffen [23], einzelne Mitteilungen liegen zur Lokalisation in Sehnenscheiden und Bursen vor [21].

**Morphologie.** *Makroskopisch* weist die Synovia durch kleinste Chondrome ein milchiges Aussehen auf, das Sediment enthält multiple 1–2 mm große Knorpelknötchen (Abb. 35.2a).

*Mikroskopisch* bestehen die freien Körper aus kleinen Knorpelknötchen (Abb. 35.2b,c), die safraninophile Matrix enthält zu Brutkapseln angeordnete Knorpelzellen mit leichten Größenvarianzen der Kerne, in einzelnen Körperchen sind reichlich MIB-1+-Zellen anzutreffen (Abb. 35.2d).

Die Synovialmembran zeigt *makroskopisch* bei frühen Formen eine kleinknotige Umwandlung [26] (Abb. 35.2e), in fortgeschrittenen Fällen haben sich multiple Knorpelknoten entwickelt, die entweder zu einer „kopfsteinpflasterartigen" Umgestaltung [27], zu blumenkohlartigen Proliferaten, teilweise gestielt und

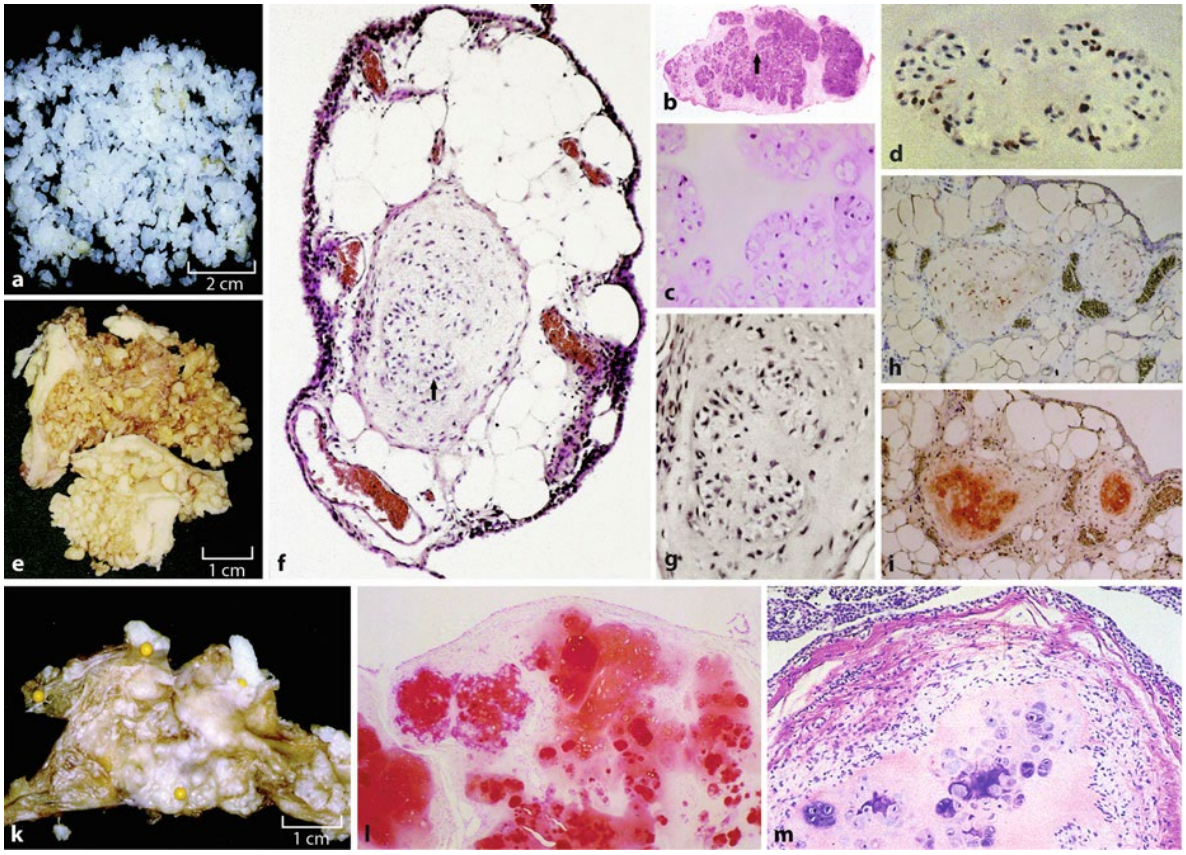



**Abb. 35.2a–m** Synoviale Osteochondromatose. **a–d** Freie Körper der Synovia, **e–i** frühes, **k–m** fortgeschrittenes Stadium. **b**,**c**,**f**,**g**,**m** HE, **d** Immunhistologie MIB-1, proliferationsbereite Zellen. **h** Immunhistologie S100-Protein, **i** Immunhistologie Kollagen II, **l** Safranin O. **a** Multiple freie Körper. **b** Aus **a**: Chondrome mit chondrozytenreicher basophiler Matrix. 10:1. **c** Aus **b** (*Pfeil*): umgeben von homogener Matrix Chondrone aus leicht polymorphen Chondrozyten. 60:1. **d** Größere Anzahl MIB-1+-Chondrozyten. 60:1. **e** Feinknotige Synovialmembran. **f** Aus **e**: adipöse Zotte mit zentralem Knorpelherd. 60:1. **g** Aus **f** (*Pfeil*): zellreiches Knorpelgewebe mit leichten Kernpolymorphien. 120:1. **h** Aus **e**: Knorpelherde mit S100+-Chondrozyten. 25:1. **i** Aus **e**: in Knorpelherden Matrix aus Kollagen II. 25:1. **k** Plumpe Knorpelknoten in der Synovialmembran. **l** Große safraninophile Knorpelherde. 25:1. **m** Knorpelherd mit teilweise stärkerer Basophilie der perichondrozytären Matrix. 60:1

der Synovialmembran adhärent [23] oder großen Knoten und Platten führen (Abb. 35.2k).

*Mikroskopisch* zeigen frühe Stadien in den Zotten kleine Knorpelknötchen (Abb. 35.2f,g) aus S100-Protein+-Chondrozyten (Abb. 35.2h), die in einer safraninophilen Matrix aus Kollagen II gelegen sind [27] (Abb. 35.2i). Bei fortgeschrittener Krankheit zeigen sich große safraninophile Knorpelherde (Abb. 35.2l) mit Chondrozyten, die von einer stärker basophilen Matrix umgeben sind (Abb. 35.2m). Zellen mit leichten Kerngrößenunterschieden sind kein Hinweis für eine maligne Entartung [34]. Umschriebene Verkalkungen und Knochenneubildungsherde treten auf. In einzelnen Fällen enthält das synoviale Gewebe ausschließlich Knochenherde ohne begleitenden knöchernen Detritus [23].

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Bewegungseinschränkungen, Gelenkschwellungen und eventuell Krepitus sind vorherrschende Symptome. Knochennahes Wachstum führt zur Knochenatrophie [23]. Freie Körper können Knorpelschädigungen verursachen. Rezidive treten nach der Synovialektomie auf [34]. Über eine maligne Entartung wird sehr selten berichtet, in der überwiegenden Anzahl der Fälle ist aber nicht zu entscheiden, ob ein primäres Chondrosarkom oder eine maligne entartete synoviale Chondromatose vorliegt.

**Differenzialdiagnose.** Die primäre Osteochondromatose ist abzugrenzen von Detritussynovialitiden, bei denen Fragmente aus Knorpel und Knochen die Synovialmembran durchsetzen, und freien Körpern der Osteochondrosis dissecans sowie dem sehr seltenen Chondrosarkom.

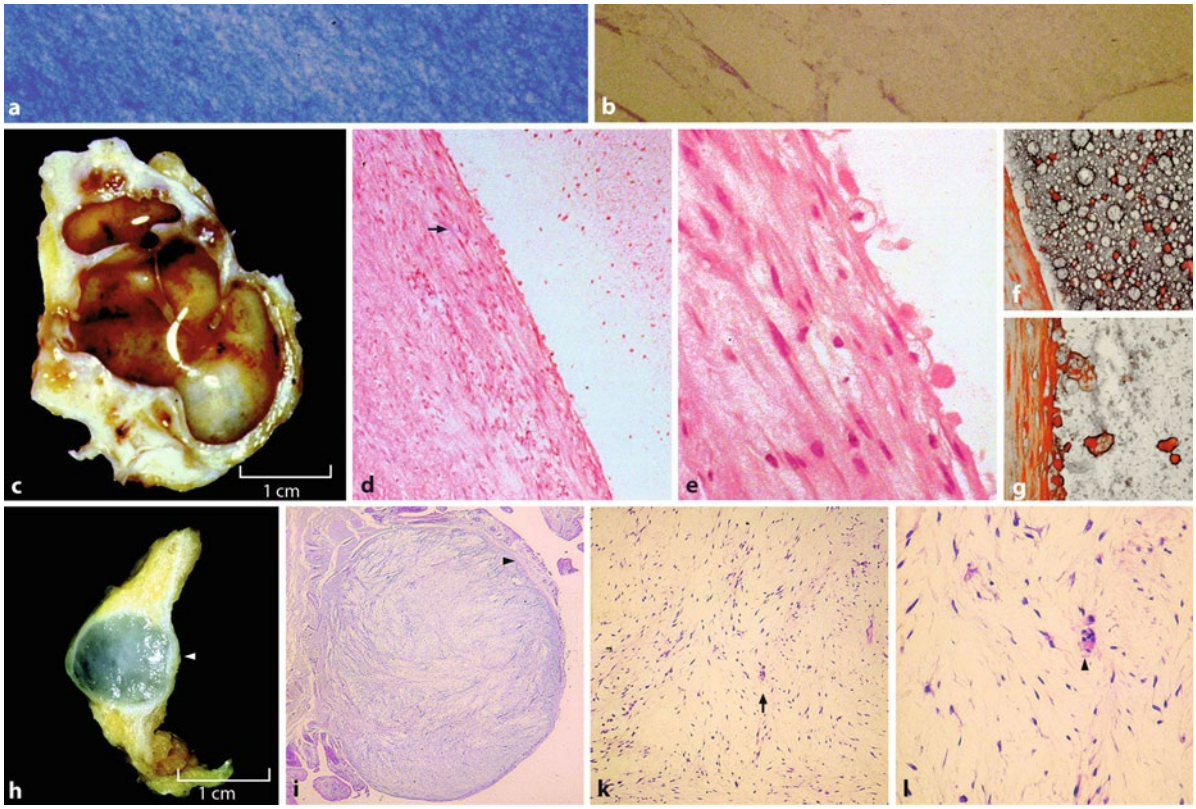



**Abb. 35.3a–l** Myxomatöse Tumoren. **a**,**b** Ausstrich kommerzieller reiner Hyaluronatlösung, **c**–**g** Ganglion, **h**–**l** paraartikuläres Myxom. **a**,**f**,**g**,**i**, Alcianblau, **b** PAS, **d**,**e**,**k**,**l** HE. **a** Alcianophilie des Hyaluronatfilms. 150:1. **b** PAS-negativer Hyaluronatfilm. 150:1. **c** Ganglion ausgefüllt mit „gallertigem" Inhalt. **d** Im Lumen wenig Zellen, die Wandung aus fibrösem Gewebe. 60:1. **e** Aus **d** (*Pfeil*): spindelförmige Fibroblasten in der Wandung, an der Grenze zum Lumen einzelne vakuolisierte Zellen. 160:1. **f** Schaumige Alcianophilie des Zysteninhalts. 120:1. **g** Aus **d**: vakuolisierte Zellen mit angedeuteter Alcianophilie, der inneren Wandung adhärent. 120:1. **h** Myxom im oberen Stratum synoviale, überzogen von schmalem synovialem Saum (*Pfeilkopf*). **i** Myxom, angrenzend an synoviales Gewebe (*Pfeilkopf*), leichte Matrix-Alcianophilie. 8:1. **k** Spindelförmige Zellen in lockerer Matrix. 50:1. **l** Aus **k** (*Pfeil*): spindelförmige Zellen zwischen sehr schmalen kollagenen Fasern sowie Anschnitt einer Kapillare (*Pfeilkopf*). 120:1

## Paraartikuläres Osteochondrom

*ICD D16.9*

Von der synovialen Osteochondromatose, der Neubildung hyalinen Knorpels im locker gefügten Stratum synoviale, abzugrenzen sind paraartikuläre oder intrakapsuläre Osteochondrome. Operationspräparate stellen bis zu 5 cm große Tumoren aus Faserknorpel mit zentraler Verkalkung oder Verknöcherung dar [23]. Sogar ausgedehnte intrakapsuläre Osteochondrome zeigen bei vollständiger Entfernung eine sehr niedrige Rezidivrate [3].

## Ganglien

*ICD M67.4*

Vergleichbar dem nachfolgend dargestellten juxtaartikulären Myxom versteht man unter Ganglien myxomatöse Geschwülste, denen die Vermehrung von „Schleimgewebe" zugrunde liegt. Diese „Schleimsubstanz" besteht aus zellulär synthetisiertem Hyaluronat, das sich intensiv mit Alcianblau anfärbt (Abb. 35.3a), jedoch PAS-negativ ist (Abb. 35.3b) und nach Hyaluronidasebehandlung verschwindet.

Ganglien gehören zu den häufigsten benignen Neubildungen – sie machen etwa zwei Drittel aller Tumoren der Hände aus und entwickeln sich meist im jüngeren Lebensalter – Frauen und Männer werden in gleicher Häufigkeit betroffen [23]. Paraunguale „Zysten" können

die „Ästhetik“ des Fingernagelwachstums beeinträchtigen, wie Elke [36] jüngst beobachtete.

Ihre Pathogenese ist weitgehend ungeklärt – plausibel ist eine fokale Bindegewebszellenproliferation mit gesteigerter Hyaluronatsynthese und nachfolgender zystischer Gewebsumwandlung [23]. Sie als Resultat einer „Verflüssigung des extrazellulären Bindegewebes zu Hyaluronat“ zu betrachten, zeugt von Unkenntnis der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix.

*Makroskopisch* findet man fibrös umrandete Pseudozysten ausgefüllt mit fadenziehendem Hyaluronat (Abb. 35.3c).

*Mikroskopisch* stellen sich fibröse Wandungen dar (Abb. 35.3d,e), die zystische Hohlräume, ausgefüllt mit „schaumigem“ alcianophilem Hyaluronat (Abb. 35.3f), umschließen. Einzelne Zellen mit Zytoplasmavakuolen liegen dem „Ufergewebe“ an (Abb. 35.3 g). Kleine Tochterganglien aus stern- oder spindelförmigen Zellen eingebettet in eine hyaluronatreiche Matrix entwickeln sich in der fibrösen Wandung. Vereinzelt anzutreffende Kernteilungsfiguren sind Indiz für die Ansicht, dass eine gesteigerte Proliferation fibroblastärer „Hyaluronoblasten“ die Ursache der Ganglienbildung darstellt [23].

## Juxtaartikuläres Myxom

*ICD D21.9*

Juxtaartikuläre Myxome sind selten, bevorzugt werden Männer in der 3.–5. Lebensdekade betroffen, vorwiegende Lokalisation ist das Kniegelenk, seltener erscheinen sie in Schulter-, Ellbogen-, Hüft- und Sprunggelenken [35]. Die Ätiologie ist unbekannt, Traumen soll eine auslösende Rolle zukommen. Pathogenetisch stellt die Erkrankung wahrscheinlich einen „proliferativen fibroblastären Prozess“ mit exzessiver Bildung extrazellulären Hyaluronats dar.

*Makroskopisch* liegen oft steinharte, bis etwa 6 cm große [35] gelatinöse, jedoch nicht fadenziehende Gewebsknoten vor, die durch einen synovialen Saum vom Gelenkraum abgegrenzt werden (Abb. 35.3h).

*Mikroskopisch* gleichen die Tumoren in ihrer Zusammensetzung aus einer leicht alcianophilen fibrillären Matrix mit spindelförmigen Zellen (Abb. 35.3i–l) den intramuskulären Myxomen [35]. Innerhalb der Tumoren können kleinere Pseudozysten mit schaumigem Hyaluronat vorliegen, Blutungen oder Hämosiderinablagerungen kommen vor.

Von 29 Patienten, die postoperativ weiter verfolgt wurden, entwickelten 10 Rezidive [35].

## So genanntes Lipoma arborescens

*ICD D21.9*

Dem sog. Lipoma arborescens liegt eine diffuse adipösvillöse Hyperplasie der Synovialmembran zugrunde [16]. Histologisches Substrat ist eine Ausfüllung des Zottenstromas mit reifen Adipozyten. Da vergleichbare Fettgewebsvermehrungen auch in arthrotischen Gelenken fokal oder sogar diffus (vgl. Abb. 38.4a und 38.5d) auftreten, muss angenommen werden, dass kein Tumor der Adipozyten vorliegt, sondern eine durch eine Synovialitis induzierte villöse Hyperplasie mit Fettzellenmetaplasie [9] bzw. synovialer Lipomatose [13], auch wenn in neueren Publikationen auf die Eigenständigkeit der Krankheit hingewiesen wird [33], und sie sogar im frühen Kindesalter auftreten soll [13].

## Lipom

*ICD 17.9*

Echte Lipome als lokalisierte Tumoren aus reifen Adipozyten entwickeln sich vornehmlich im Recessus suprapatellaris des Kniegelenks [32]. Bis zu „birnengroße“ gestielte Tumoren aus univakuolären Fettzellen wurden beschrieben [23].

## Hämangiom

*ICD D18.0*

Hämangiome, bevorzugt im Kniegelenk, führen bei Kindern zu rezidivierenden intraartikulären Blutungen, die mit Gelenkschwellungen, Schmerzen und Bewegungseinschränkung einhergehen [25].

*Makroskopisch* findet sich nach längerer Blutungsdauer eine durch schokoladenbraune Zotten gekennzeichnete Synovialmembran (Abb. 35.4a).

*Mikroskopisch* liegt villös gestaltetes synoviales Gewebe mit Siderose der Synoviozyten und Zellen des Stratum synoviale vor (Abb. 35.4b). Der Nachweis des Hämangioms erfordert meist mehrere Schnittpräparate, wobei dann als charakteristische Struktur ein kavernöses Angiom angetroffen wird (Abb. 35.4c). Differenzialdiagnostisch abzugrenzen ist der tendosynoviale Riesenzellentumor.

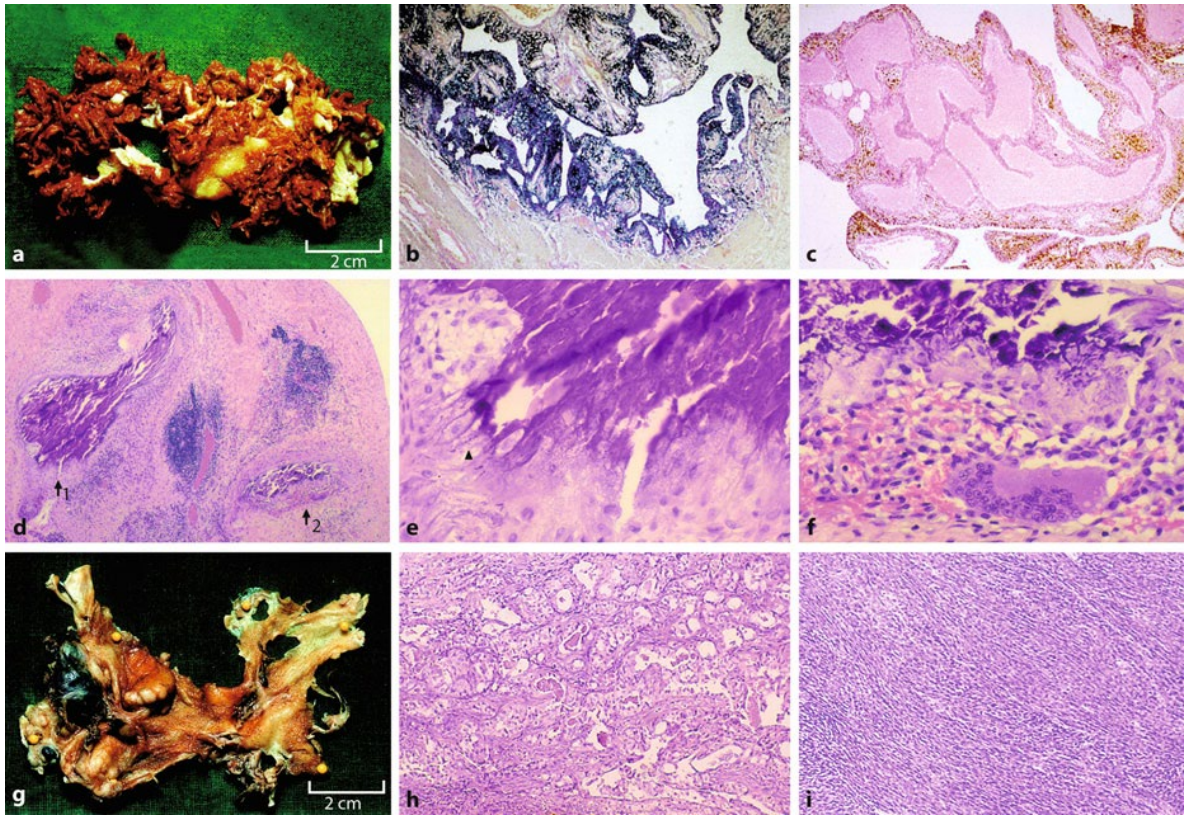



**Abb. 35.4a–i** Seltene Tumoren. **a–c** Hämangiom, **d–f** kalzifiziertes Aponeurosenfibrom, **g–i** synoviales Sarkom. **b** Berlinerblau-Reaktion, Kernechtrot, **c–f**, **h**,**i** HE. **a** Siderotische feinvillöse Kniegelenksynovialmembran. **b** Aus **a**: synoviale Zotten mit Siderose. 25:1. **c** Aus **a**: synoviale Zotte mit kavernösen Blutgefäßen. 25:1. **d** Synovialmembran mit follikulären lymphoplasmazellulären Infiltraten und Kalkherden. 25:1. **e** Aus **d** (*Pfeil 1*): Kalkherd, umgeben von Saum zytoplasmareicher Zellen mit runden Zellkernen, Kalkgranula liegen zwischen peripheren Zellen (*Pfeilkopf*). 150:1. **f** Aus **d** (*Pfeil 2*): Kalkherd umgeben von zytoplasmareichen Zellen, in der Nachbarschaft mehrkernige Riesenzelle. 150:1. **g** Kniegelenksynovialmembran mit erhabenen, teilweise hämorrhagischen Tumorknoten. **h** Biphasische Tumorkomponente. 80:1. **i** Monophasische spindelförmige Tumorkomponente. 80:1

## Kalzifiziertes Aponeurosenfibrom

*ICD D21.9*

Als Analogon des kalzifizierten Aponeurosenfibroms der Hände wurde eine gleichartige Veränderung in der Synovialmembran beschrieben [28]. Grundlage der Diagnose waren multiple intrasynoviale Verkalkungen (Abb. 35.4d), Kalkgranula erstreckten sich in der Peripherie der Kalkherde zwischen chondroid erscheinende Zellen (Abb. 35.4e). In der Nachbarschaft der Kalksalze kamen osteoklastäre Riesenzellen vor (Abb. 35.4f). In entkalkten Schnittpräparaten fand sich eine Matrix aus granulärem nichthomogenem Kollagen II.

## Fibrom der Sehnenscheiden

*ICD D21.9*

Das Fibrom der Sehnenscheiden, auch als fibröses Stadium des tendosynovialen Riesenzellentumors gedeutet, kommt bevorzugt an Fingern und Händen in der Altersgruppe der 20- bis 50-Jährigen vor.

*Makroskopisch* ähnelt sein lobulärer Aufbau dem lokalisierten TR, seine Farbe ist jedoch grauweiß.

*Mikroskopisch* liegt ihm eine Proliferation spindelförmiger fibroblastärer Zellen zugrunde, die sich als zellreiche Verbände zwischen breite Kollagenbündel erstrecken können oder zu einem kollagenreichen Gewebe „ausreifen". Spalträume, begrenzt von flachen Zellen, werden als Charakteristikum hervorgehoben [35].

## Bösartige Tumoren

### Synoviales Sarkom (SynS)

*ICD-O M9040/3, ICD 10.C49*

**Definition.** Das synoviale Sarkom ist eine histopathologisch, immunhistochemisch und molekularpathologisch definierte Sarkomentität.

Trotz der Namensbezeichnung ist ein genetischer Bezug zu den Synoviozyten unwahrscheinlich, in den meisten Fällen besteht jedoch ein Gelenkbezug [35].

**Epidemiologie.** Die Tumoren treten meist in jüngeren Lebensaltern in der Altersgruppe der 15- bis 40-Jährigen auf, nur selten werden sie bei unter 10-Jährigen beobachtet, Männer sind etwas häufiger als Frauen betroffen [35].

**Ätiologie und Pathogenese.** Die Ätiologie ist unbekannt, eine kausale Beziehung zu vorausgegangenen Traumen wird nicht ausgeschlossen [35], ist aber unwahrscheinlich, die Histogenese bleibt ungeklärt. Die Tumoren sind wohl nicht von den Synoviozyten abzuleiten, da einerseits die Tumorverbände in der Synovialmembran fern der Deckzellschicht liegen, und andererseits die Synoviozyten im Gegensatz zu den Zellen der glandulären Strukturen des biphasischen Sarkoms immunhistologisch keine Marker epithelialer Zellen exprimieren. Von einzelnen Autoren wird der Tumor als Karzinosarkom interpretiert [23].

**Lokalisation.** Bevorzugte Lokalisationen sind untere und obere Extremitäten, selten sind Tumoren im Stamm und Kopf-Hals-Bereich [35]. Sie sind nicht auf Gelenknähe beschränkt, sondern entstehen auch in parenchymatösen Organen und in der vorderen Bauchwand [23].

**Morphologie.** *Makroskopisch* bestehen sie meist aus grauweißen weichen Knoten. Bei der seltenen artikulären Lokalisation ist das synoviale Gewebe von gleichartigen Knoten durchsetzt (Abb. 35.4 g).

*Mikroskopisch* sind biphasische von monophasischen Tumoren abzugrenzen. Der charakteristische biphasische Tumor ist durch drüsenartige Strukturen gekennzeichnet (Abb. 35.4h), die durch ein argyrophiles Kollagennetzwerk vom zellreichen Stroma abgrenzbar sind. In den Lumina liegt ein granuläres oder homogenes eosinophiles Substrat. Monophasische Varianten setzen sich aus spindelförmigen fibrosarkomartigen oder runden mononukleären Zellen (Abb. 35.4i) zusammen. Seltene Erscheinungsformen sind monophasische epitheliale und wenig differenzierte Tumoren [35]. Verkalkungen und Verknöcherungen treten in etwa 20 % auf.

*Immunhistologisch* exprimiert die Mehrzahl der Tumoren Zytokeratine und epitheliales Membranantigen. Die Zytokeratinexpression, in etwa 90 % vorhanden, ist stärker in der epithelialen als in der spindelförmigen Komponente. Im Gegensatz zu anderen Spindelzellsarkomen werden die Zytokeratine 7 und 19 gefunden, etwa 30 % der Tumoren enthalten herdförmig S100-Protein+-Zellen. Weitere Charakteristika sind die Präsenz des MIC2-Genprodukts CD99 und des bcl-2-Proteins; CD34 fehlt. Auch Calponin ist in einem hohen Prozentsatz positiv und nützlich bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung von schlecht differenzierten SynS oder von anderen sog. Rundzellensarkomen; TLE1 zeigt eine vergleichbare Positivität [31]. Der Nachweis (FISH, RT-PCR) einer sog. balanzierten, reziproken chromosomalen Translokation t(X;18)(p11;q11) bzw. entsprechender Genfusionstranskripte SS18-SSX ist als beweisend für die Diagnose eines SynS zu werten [11, 35].

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Palpable langsam wachsende Knoten, oft assoziiert mit Schmerzen, sind das Substrat an den „Weichteilen". Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 36 und 76 %, mit 82 % ist sie am höchsten für stark verkalkte Tumoren. Bevorzugte Orte der Metastasierung, die bei unter 25-Jährigen und Tumorgrößen von weniger als 5 cm seltener auftritt, sind Lunge, Lymphknoten und Knochenmark. Die im Vergleich zur 5 Jahres-Überlebensrate mit 20–63 % geringere 10-Jahres-Überlebensrate wird durch Spätmetastasen erklärt [35].

*Beteiligung der Sehnenscheiden:* Sowohl synoviales und epitheloides Sarkom als auch Klarzellensarkom und malignes fibröses Histiozytom können Beziehungen zu Sehnenscheiden aufweisen [35]. Die Diagnose maligner Riesenzellentumor der Sehnenscheide wird von Weiss und Goldblum [35] reserviert für maligne Neubildungen, die mit einem tendosynovialen Riesenzellentumor assoziiert sind. Zur *Histologie* wird angegeben, dass die maligne Komponente aus Zügen großer „Rundzellen" mit hyperchromatischen Kernen und atypischen Mitosen sowie mehrkernigen Riesenzellen besteht, eine fibröse Stromakomponente soll weitgehend fehlen.

### Chondrosarkom

*ICD C41.9*

Synoviale Chondrosarkome sind sehr seltene Tumoren, die im mittleren Lebensalter in den Kniegelenken angetroffen werden. Unterschieden werden sie in primäre

und sekundäre Tumoren, wobei Letztere sich aus einer Chondromatose entwickeln sollen. Zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung von der synovialen Chondromatose sprechen für das Chondrosarkom ein meist nur fokales Auftreten von Brutkapseln aus Chondrozyten und eine vorwiegende Anordnung der Tumorzellen in Zügen sowie mehr oder weniger ausgeprägte Kernatypien und Mitosen [6], darüber hinaus ist es durch myxoide Gewebszonen sowie Nekrosen und infiltrierendes Wachstum in den Knochen gekennzeichnet. Lungenmetastasen können auftreten.



## Bizzare paraosteale osteochondromatöse Proliferation („Nora-Läsion“)

*ICD D48*

Die sog. Nora-Läsion ist gleichbedeutend mit der „bizarren paraostealen osteochondromatösen Proliferation“ (BPOP) und trägt den Eigennamen des Erstbeschreibers Nora [29].

Ähnlich dem tendosynovialen Riesenzelltumor handelt es sich hierbei um eine tumorähnliche Läsion der kurzen Röhrenknochen insbesondere der oberen Extremitäten. Radiologisch imponiert dieser Befund als eine umschriebene teils knochendichte Läsion mit erkennbarer Innen- und Außenschicht welche in das fibröse Gewebe hineinreicht. *Histopathologisch* ist die Durchmischung von nodulären Knorpelgewebeproliferaten, spongiösem Knochengewebe und fibrösem Bindegewebe charakteristisch. Im spongiösen Knochengewebe kann hämatopoetisches Knochenmark auftreten. Die Rezidivrate ist hoch und liegt bei etwa 50 % [1].

## Tumormetastasen und Infiltrate bei lymphohämatopoetischen Krankheiten

*ICD-C79.9*

Sehr selten sind Metastasen solider maligner Tumoren – vornehmlich Bronchial-, Mamma- und Prostatakarzinom und außergewöhnlicherweise auch Magenkarzinom [19]; gering häufiger sind Infiltrate leukämischer Zellen. Im eigenen Untersuchungsgut wurde lediglich einmal in einer konsiliarischen Zusendung die synoviale Metastase eines Adenokarzinoms gesehen [23].

## Literatur


1. Adler D, Aigner T, von Salis-Soglio G et al (2010) Noras's lesion. Discussion of a rare bone proliferation. Orthopäde 39:1065–1070
2. Aigner T, Oehler S, Niedobitek HG et al (1998) Iron deposits, cell populations and proliferative activity in pigmented villonodular synovitis of the knee joint. Verh Dtsch Ges Pathol 82:327–331
3. Batra S, Garg B, Arora S (2013) Large soft tissue osteochondroma of the heel: a case report and literature review. Musculoskeletal Surg 97:255–258
4. Berger I, Ehemann V, Helmchen B et al (2004) Comparative analysis of cell populations involved in the proliferative and inflammatory processes in diffuse and localised pigmented villonodular synovitis. Histol Histopathol 19:687–692
5. Berger I, Aulmann S, Ehemann V et al (2005) Apoptosis resistance in pigmented villonodular synovitis. Histol Histopathol 20:11–17
6. Bertoni F, Unni KK, Beabout JW et al (1991) Chondrosarcomas of the synovium. Cancer 67:155–162
7. Boland JM, Folpe AL, Hornick JL et al (2009) Clusterin is expressed in normal synoviocytes and in tenosynovial giant cell tumors of localized and diffuse types: diagnostic and histogenetic implications. Am J Surg Pathol 33:1225–1229
8. Diaz-Bertrana C, Durall I, Riel JM et al (2010) Extra- and intra-articular synovial chondromatosis and malignant transformation to chondrosarcoma. Vet Comp Orthop Traumatol 23:277–283
9. Eulderink F, Pöll RG (1994) Villous lipomatous proliferation of the synovium (lipoma arborescens) after longstanding sarcoidosis. J Orthop Rheumatol 7:231–234
10. Furlong MA, Motamedi K, Laskin WB et al (2003) Synovial-type giant cell tumors of the vertebral column: A clinicopathologic study of 15 cases, with a review of the literature and discussion of the differential diagnosis. Hum Pathol 34:670–679
11. Guillou L, Coindre J, Gallagher G et al (2001) Detection of the synovial sarcoma translocation t(X;18) (SYT;SSX) in paraffin-embedded tissues using reverse transcriptase-polymerase chain reaction: a reliable and powerful diagnostic tool for pathologists. A molecular analysis of 221 mesenchymal tumors fixed in different fixatives. Hum Pathol 32:105–112
12. Iwata H, Ono S, Sato K et al (1993) Bone morphogenetic protein-induced muscle- and synovium-derived cartilage differentiation in vitro. Clin Orthop 296:295–300
13. Kakkar N, Vasishta RK, Anand H (1999) Pathological case of the month. Synovial lipomatosis. Arch Pediatr Adolesc Med 153:203–204
14. Kalil RK, Unni KK (1998) Malignancy in pigmented villonodular synovitis. Skeletal Radiol 27:392–395

15. Kay PR, Freemont AJ, Davies DRA (1989) The aetiology of multiple loose bodies. Snow storm knee. J Bone Joint Surg [Br] 71:501–504
16. Kuhn C, Mohr W, Wessinghage D (1989) Lipoma arborescens. Aktuel Rheumatol 14:1–5
17. Layfield LJ, Meloni-Ehrig A, Liu K et al (2000) Malignant giant cell tumor of synovium (malignant pigmented villonodular synovitis). A histopathologic and fluorescence in situ hybridization analysis of 2 cases with review of the literature. Arch Pathol Lab Med 124:1636–1641
18. Mankin H, Trahan C, Hornicek F (2011) Pigmented villonodular synovitis of joints. J Surg Oncol 103:386–389
19. Metyas SK, Lum CA, Raza AS (2003) Inflammatory arthritis secondary to metastatic gastric cancer. J Rheumatol 30:2713–2715
20. Milgram JW (1977) Synovial osteochondromatosis. J Bone Joint Surg [Am] 59:792–801
21. Mohr W (1987) Pathologie des Bandapparates. Sehnen, Sehnenscheiden, Faszien, Schleimbeutel. In: Doerr W, Seifert G (Hrsg) Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 19. Springer, Berlin
22. Mohr W (1992) Pigmentierte villonoduläre Synovitis – eine Übersicht unter Berücksichtigung von 166 Beobachtungen. Pathologe 13:314–321
23. Mohr W (2000) Gelenkpathologie. Historische Grundlagen, Ursachen und Entwicklungen von Gelenkleiden und ihre Pathomorphologie. Springer, Berlin
24. Mohr W (2002) Is synovial osteo-chondromatosis a proliferative disease? Pathol Res Pract 198:585–588
25. Mohr W (2003) Synoviales Hämangiom. Aktuel Rheumatol 28:225–227
26. Mohr W, Griesmann C (2001) Synoviale Osteochondromatose – minore und majore Form. Aktuel Rheumatol 26:179–183
27. Mohr W, Sarvestani M (1988) Gelenkchondromatose. Aktuel Rheumatol 13:103–107
28. Mohr W, Görz E, Endres-Klein R (2003) Multifokale synoviale Kalzinose – ein Analogon des kalzifizierten Aponeurosenfibroms. Aktuel Rheumatol 28:151–157
29. Nora FE, Dahlin DC, Beabout JW (1983) Bizarre parosteal osteochondromatous proliferations of the hands and feet. Am J Surg Pathol 7:245–250
30. Perka C, Labs K, Zippel H et al (2000) Localized pigmented villonodular synovitis of the knee joint: neoplasm or reactive granuloma? A review of 18 cases. Rheumatology (Oxford) 39:172–178
31. Poremba C (2006) Soft tissue sarcomas: the role of histology and molecular pathology for differential diagnosis. Verh Dtsch Ges Pathol 90:59–72
32. Richter R, Mohr W (1985) Gelenklipom. Aktuel Rheumatol 10:8–10
33. Siva C, Brasington R, Totty W et al (2002) Synovial lipomatosis (lipoma arborescens) affecting multiple joints in a patient with congenital short bowel syndrome. J Rheumatol 29:1088–1092
34. Villacin AB, Brigham LN, Bullough PG (1979) Primary and secondary synovial chondrometaplasia. Hum Pathol 10:439–451
35. Weiss SW, Goldblum JR (2001) Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. Fourth ed. Mosby, St Louis
36. Wiese E (2010) Persönliche Beobachtung
37. Wuelling M, Engels C, Jesse N et al (2002) Aktuelles zur Histogenese des Riesenzelltumors. Pathologe 23:332–339

Kapitel 36

# Therapiefolgen

# 36

*V. Krenn, W. Mohr*

## Inhalt


Systemische Therapien ..... 990

Biologika ..... 990

Gold- bzw. Chrysotherapie ..... 990

Nichtsteroidale Antiphlogistika ..... 990

Glukokortikoide ..... 990

Intraartikuläre Therapien ..... 991

Hyaluronat ..... 991

Silikonöl ..... 991

Glukokortikoide ..... 992

Polyvinylpyrrolidon ..... 992

Synoviorthese ..... 992

*Natriummorrhuat* ..... 992

*Osmiumsäure* ..... 992

*Zytostatika* ..... 992

*Radioaktive Substanzen („Radiosynoviorthese")* ... 993

Operative Synovialektomie ..... 993

Gelenkersatz-(Endoprothesen-)Pathologie ..... 993

Aseptische Lockerung: Partikelkrankheit ..... 994

Septische Lockerung: Infektion ..... 994

Neosynovialis und periprothetische Membran ..... 994

Konsensusklassifikation von Neosynovialis und periprothetischer Membran ..... 994

Neosynovialis/periprothetische Membran vom abriebinduzierten Typ (Typ I) ..... 995

*Abriebpartikelcharakterisierung* ..... 995

Neosynovialis/periprothetische Membran vom infektiösen Typ (Typ II) ..... 997

*Histologische Diagnostik bakterieller Infektionen in der Neosynovialis/periprothetischen Membran* ... 997

Neosynovialis/periprothetische Membran vom abriebinduzierten und infektiösen Typ (Mischtyp, Typ III) ..... 997

Neosynovialis/periprothetische Membran vom Indifferenztyp (nicht abriebinduziert, nicht infektiös, Typ IV) ..... 997

Prothesenstandzeit und histologische Membrantypen 998

Arthrofibrose ..... 998

Ossäre Pathologie ..... 999

*Osteonekrose* ..... 999

*Bruch des Implantatlagers* ..... 999

*Osteomyelitis des Implantatlagers* ..... 999

*Periprothetische Ossifikation* ..... 999

Maligne Tumoren ..... 999

Lymphknotenreaktionen ..... 999

Literatur ..... 1000


K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_36, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Unterschiedliche systemische und lokale Therapien artikulärer Krankheiten können an Gelenken und benachbarten Geweben morphologische Folgen hinterlassen [25].

Einige der noch vor Jahren intraartikulär verabreichten Substanzen sind heute obsolet – dennoch können in Einsendungen synovialer Präparate immer wieder einmal die Relikte vorausgegangener Applikationen enzymatisch nicht degradierbarer „Medikamente" erscheinen – damit wird die Gelenkpathologie zu einem „paläopathologischen Schatzkästlein".



## Systemische Therapien

### Biologika

Die Behandlung der rheumatoiden Arthritis hat sich seit der Einführung der sog. Biologika grundlegend gewandelt [41]. Hierdurch ist es erstmals möglich, gezielt einen Eingriff in das fehlgesteuerte Immunsystem vorzunehmen. Bestimmte zumeist leukozytäre Zellpopulationen und -subpopulationen sind depletierbar oder/und werden in deren Effektorfunktion blockiert. Die Konsequenz der selektiven Immunstatusreduktion ist jedoch auch eine erhöhte Infektanfälligkeit sowie klinisch untypische Verläufe von Infektionen. In der Literatur sind Zunahmen von Tuberkulose und zuvor seltener infektiöser Krankheiten beschrieben [44]. Der Pathologe ist hier in seiner Achtsamkeit gefordert, da klinisch kein Verdacht auf eine Infektionskrankheit bestehen muss. Bei schwergradig verminderter immunologischer Abwehr ist zu beachten, dass eine unvollständige oder sogar fehlende Granulombildung vorliegen kann. Morphologische Veränderungen, die auf diese Substanzen selbst zurückzuführen sind, sind nicht zugänglich. Unentschieden ist auch die Frage, ob ihr therapeutischer Einsatz zu einem erhöhten Lymphomrisiko führt [3].

### Gold- bzw. Chrysotherapie[1]

Gold, schon vor über 2000 Jahren in der chinesischen Alchemie als „Pille der Unsterblichkeit" gepriesen, wird seit Ende der 30er Jahre des letzten Jahrhunderts zur Therapie der rheumatoiden Arthritis eingesetzt [25]. Zum Wirkmechanismus wurden verschiedene Hypothesen formuliert – darunter die recht plausible Vorstellung, dass es die Aktivität lysosomaler Enzyme hemme [25]. Eine sichere Erklärung seiner antiinflammatorischen Wirkung steht jedoch weiter aus und wird auch nicht mehr erfolgen: Wegen seiner Nebenwirkungen wird es nur noch selten und mit großer Vorsicht angewandt (Schattenkirchner, pers. Mitteilung), es befindet sich somit auf dem Weg zum obsoleten Medikament. Dennoch: Verschwunden ist die Goldtherapie noch nicht [16].

Ihre Folge zeichnet sich an Synovialmembran und subchondralem Knochen resezierter Gelenke ab: Goldspeichernde mononukleäre Zellen oder selten mehrkernige Riesenzellen als „Aurophagen" werden sichtbar. Röntgenmikroanalytische Befunde an diesen Zellen sprechen dafür, dass das intrazellulär gespeicherte Edelmetall an eine Schwefelkomponente gebunden ist [29].

*Mikroskopisches Kennzeichen* sind intrazytoplasmatische eisennegative goldgelbe, manchmal auch schwarze Granula, die sich bei stärkerer Vergrößerung im Strahlengang ohne Kondensorlinse als lichtbrechende Körnchen erweisen (Abb. 36.1a,b). In der Berlinerblau-Reaktion bleibt eine Anfärbung aus (Abb. 36.1c). Beweisend ist ihre Ultrastruktur (Abb. 36.1d): Kleinste elektronendichte Granula, zu sichelartigen Strukturen linear aufgereiht, füllen die Aurosomen aus [25].

Aurophagen liegen bei sog. „Spritzenabszessen" nach Applikation goldhaltiger Substanzen in Randbereichen nekrotischen Fettgewebes; goldspeichernde Makrophagen kommen in gelenkfernen Organen, wie Knochenmark (Abb. 36.1e) oder Dickdarmschleimhaut [27] (Abb. 36.1f), vor.

### Nichtsteroidale Antiphlogistika

1,2 % der US-Amerikaner verwenden diese „Entzündungs- und Schmerzhemmer" – jährlich 24.000 Klinikeinweisungen und 2600 Todesfälle sollen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis Nebenwirkungen – insbesondere gastrointestinale Ulzera – dieser Medikation sein [25].

Knorpelschädigungen werden als Folgen diskutiert. „Direkte" *morphologische Korrelate* der Substanzen sind, wie auch bei ihren früher stark „beworbenen", mittlerweile obsoleten „Gegenspielern", den *Chondroprotektiva*, am Gelenkgewebe unbekannt.

### Glukokortikoide

Cortisonderivate hemmen bei den sog. rheumatischen Krankheiten die Entzündungsaktivität und reduzierten den Schmerz – unbelegt ist jedoch, dass sie den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen [38].

Abgesehen von ischämischen Knochennekrosen können der systemischen Therapie Sehnenschäden folgen, die sich z. B. als „Achillodynie" äußern. Bilaterale Sehnenrupturen, die allerdings auch ohne vorausgegan-

1 gr. chrysos = Gold

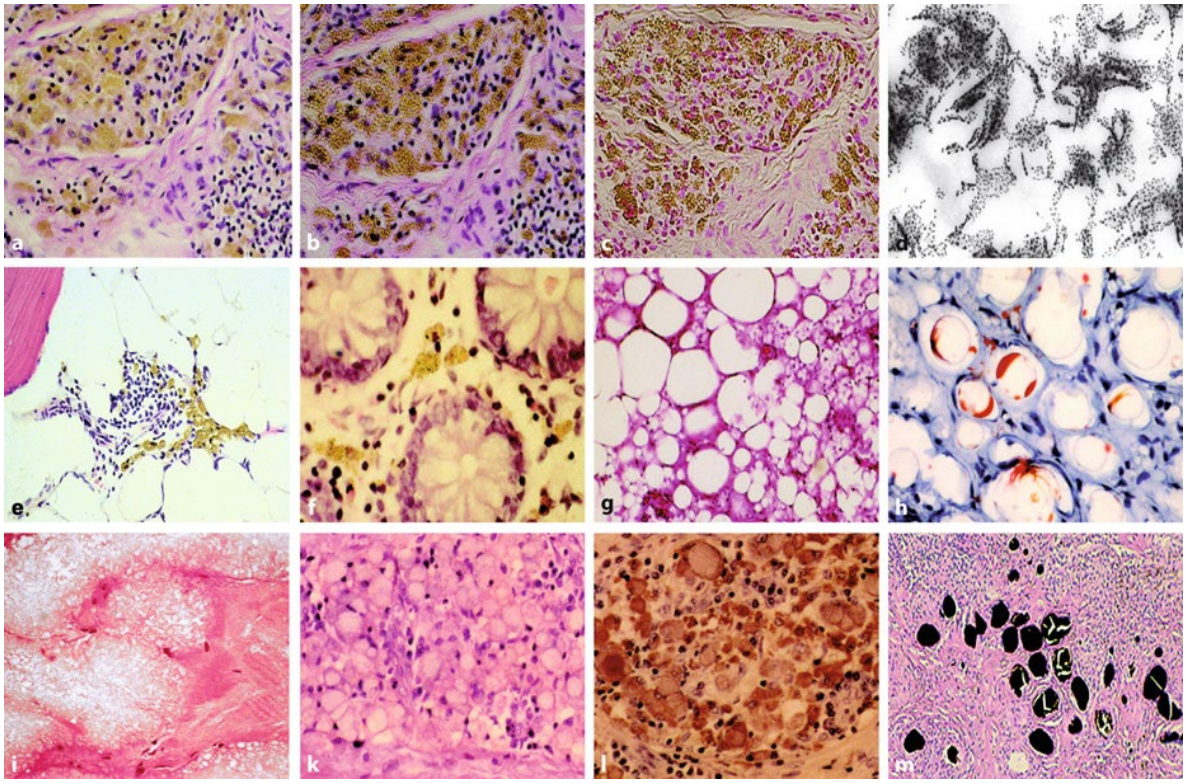


**Abb. 36.1a–m** Folgen systemischer und lokaler Therapien. **a–f** Gold, **g,h** Silikonöl, **i** Glukokortikosteroide, **k,l** Polyvinylpyrrolidon, **m** Osmiumsäure. **a,b**, **e–g**, **i**,**k**,**m** HE, **c** Berliner-Blau-Reaktion, Kernechtrot, **d** Transmissionselektronenmikroskopie, **h** Sudanrot, Gefrierschnitt, **l** Kongorot, Hämalaun. **a** Gold in Makrophagen der Synovialmembran. 80:1. **b** Identische Region (ohne Kondensorlinse): intrazytoplasmatische Goldgranula. 80:1. **c** Entspricht **a** (ohne Kondensorlinse): negative Berliner-Blau-Reaktion der Goldgranula. 80:1. **d** Aurosomeninhalt: Granula, zu sichelförmigen Strukturen aufgereiht. 50.000:1. **e** Gold in Knochenmarkmakrophagen. 50:1. **f** Gold in Makrophagen der Dickdarmmukosa. 60:1. **g** Synovialmembran mit unterschiedlich großen Vakuolen und multivakuolären Zellen. 60:1. **h** Entspricht **g**: scheibchenartige Einschlüsse in Mikrozysten mit sichelförmig adsorbiertem Sudanrot. 120:1. **i** Areaktive Sehnennekrose mit Spalträumen herausgelöster Kortikosteroidkristalle. 120:1. **k** Synovialmembran mit „Siegelringzellen" mit gering basophilem homogenem Inhalt. 160:1. **l** Entspricht **i**: Intrazytoplasmatisch braune homogene Einschlüsse. 160:1. **m** Synovialmembran mit schwarzen globulären Ablagerungen. 40:1

gene Kortikosteroidgabe vorkommen, werden hervorgehoben. „Tendozytenlückenfelder" im straffen Sehnengewebe sind eventuell das histologische Korrelat [25].

## Intraartikuläre Therapien

„Unzureichende separate Honorierung bei unverändertem Risiko" hat das ärztliche Interesse an intraartikulären „therapeutischen Maßnahmen" drastisch vermindert. Dies gilt nicht nur für intraartikuläre Injektionen unorganischer Substanzen, sondern auch für die früher häufig ausgeübte Applikation von Kortikosteroiden.

## Hyaluronat

Unter dem Aspekt der Verbesserung der Lubrikation wird das Glykosamin Hyaluronat intraartikulär appliziert. Die Meinungen über seine Effektivität gehen auseinander [25] – neuere Befunde sprechen dafür, dass seine Applikation keinen Einfluss auf die Gelenkfunktion hat (s. Kap. 27, Hyaliner Knorpel). Granulozytenreiche Gelenkergüsse können eine Folge sein [25].

## Silikonöl

In den 60er und 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurde das Silikonöl Dimethylpolysiloxan als

künstliches Lubrikans intraartikulär appliziert. Folgen dieser „Therapie" sind gelegentlich noch zu erwarten, da das Siliziumpolymerisat nicht abgebaut über Jahrzehnte in den Gelenken verweilt [28].

*Makroskopisches Substrat* ist eine gelbliche villöse Synovialmembran – *mikroskopisch* erinnert ihre Struktur an braunes Fettgewebe: Multiple unterschiedlich große Pseudozysten ohne wesentliche Fremdkörperreaktion durchsetzen das Gewebe (Abb. 36.1 g). Der Nachweis des Polymerisats gelingt an Gelatine-eingedeckten Kryostatschnitten nach Sudanrot-Färbung: Anstelle der Pseudozysten liegen gering lichtbrechende „Scheibchen", manchmal mit adsorbiertem Farbstoff, vor [28] (Abb. 36.1h).



## Glukokortikoide

Glukokortikoide gehören sicher zu den am häufigsten intraartikulär verabreichten Pharmaka – der klinische Erfolg besteht in einer meist nur vorübergehenden Schmerzlinderung. Folgen sind nicht unbekannt: Bakterielle Infektionen können auftreten, kurzes Aufflackern einer Arthritis durch eine mikrokristalline Entzündung mit granulozytenreichem Gelenkerguss ist möglich [25]. Auf die knorpelschädigende Wirkung, eventuell durch eine induzierte Chondrozytenapoptose [36] oder Gelenkzerstörung durch eine stärkere Belastung der analgesierten Gelenke, wird immer wieder hingewiesen.

*Morphologische Substrate* an Gelenkinnenhaut und Knorpel fehlen, strukturelle Folgen finden sich aber nach paraartikulären und paratendinösen Injektionen – areaktive Nekrosen mit Negativbildern der herausgelösten Kortikosteroidkristalle (Abb. 36.1i) sind vorhanden, sekundäre Verkalkungen treten öfter auf.

## Polyvinylpyrrolidon

Das obsolete Plasmaersatzmittel Polyvinylpyrrolidon (PVP) wurde als Resorptionsverzögerer Analgetika und Hormonen bis in die 80er Jahre des letzten Jahrhunderts zugesetzt – 1984 berichteten Lintner et al. [18] über seinen Nachweis in 2,9 % von 820 Synovialektomiepräparaten. Da dieses Polymerisat auch noch Anfang der 90er Jahre in Russland als künstliches Lubrikans injiziert wurde, ist nicht auszuschließen, dass man auch heute noch auf seine Spuren, die jüngst an Lymphknoten beschrieben wurden [26], stößt. Das intrazytoplasmatische Ablagerungsprodukt führt zur Bildung von „Siegelringzellen", die an maligne Tumorzellen erinnern.

Als *histologisches Substrat* finden sich im synovialen Gewebe Infiltrate recht großer mononukleärer Rundzellen mit gering basophilen Einschlüssen (Abb. 36.1k), die nach der Kongorot-Färbung braune „Scheibchen" darstellen (Abb. 36.1 l) – in der Siriusrot-Färbung nehmen sie eine rote Farbe an.

## Synoviorthese

Unter Synoviorthese wird die intraartikuläre Applikation chemischer oder radioaktiver („aktinische Synoviorthese") Substanzen verstanden, die zur „Verödung" der entzündeten Synovialmembran führen soll [25]. Die Wortschöpfung aus „Synovia = Gelenkflüssigkeit" und „gr. orthos = gerade, normal" soll verkünden, dass diese Therapie zur „Normalisierung der Synoviafunktion" beiträgt [25].

## Natriummorrhuat

Das 5 %ige wässrige Gemisch aus Natriumsalzen von Lebertranfettsäuren [45] wurde zunächst zur Ganglienverödung, später als Varizenverödungsmittel („Varicocid®") und zur Therapie kutaner Hämangiome eingesetzt [25].

Seine, wenn auch wohl nur seltene, aber dennoch weiterhin erwähnte [16] intraartikuläre Applikation hinterlässt *morphologische Spuren*: Nekrosen bedeckt von Fibrinexsudaten, Schaumzellen und Touton-Riesenzellen treten auf [22].

## Osmiumsäure

Die schmerzhafte intraartikuläre Osmiumsäure-Injektion induziert eine synoviale Koagulationsnekrose. Synovialektomiepräparate nach diesem Eingriff weisen *makroskopisch* eine schwarz-braune Verfärbung auf oder sind von kleinen schwarzen Stippchen durchsetzt. *Mikroskopisch* enthalten Makrophagen und mehrkernige Riesenzellen braun-schwarze granuläre Einschlüsse oder es liegen im fibrösen Gewebe rundliche tiefschwarze Metallpartikel vor (Abb. 36.1 m). Gleichartige Metallablagerungen tauchen auch im synovialen Fettgewebe auf. Mit schweren Knorpelschäden ist zu rechnen [24]. Eine sichere Identifizierung des Metalls erlaubt die Rasterelektronenmikroskopie mit der Röntgenmikroanalyse [24].

## Zytostatika

Über eine chemische Synovialektomie mit Zytostatika (Stickstoff-Lost, Cyclophosphamid), die zum Verlust

der Synoviozyten oder auch Nekrosen führen soll [24], wird nicht mehr berichtet.

## Radioaktive Substanzen („Radiosynoviorthese“)

Die Radiosynoviorthese, seit über 3 Jahrzehnten eingesetzt bei chronischen Gelenkentzündungen, wird weiterhin durchgeführt – 63.000 Gelenke werden pro Jahr behandelt [21].

Ihre „therapeutische“ Wirkung wird auf eine Strahlennekrose der Synovialmembran zurückgeführt. Die in der Übersicht aufgeführten Radiokolloide wurden bisher angewandt [25]:

- Gold-198, „Radiogold“ (β- und γ-Strahlen)
- Phosphor-32 (β-Strahlen)
- Yttrium-90 (β-Strahlen)
- Erbium-169 (β-Strahlen)
- Rhenium-186 (β- und γ-Strahlen)
- Dysprosium-165 (β- und γ-Strahlen)

Morphologische Folgen sind bekannt bei:

*Radiogold:* Durch die β-Strahlen des Isotops mit einer Halbwertszeit von 2,69 Tagen soll es zum Untergang der Synoviozyten kommen. Autoradiographisch, aber auch konventionell histologisch kann $^{198}$Au, wenn auch nur in Spuren, bis mindestens 5 Jahre nach der intraartikulären Injektion in Makrophagen detektiert werden: Die Zellen enthalten schwarze Granula [31]. Da in einem Präparat mit Radiogold röntgenmikroanalytisch auch Quecksilber, das als stabiles Endprodukt des $^{198}$Au-Zerfalls entsteht, vorkam, kann angenommen werden, dass dieses Metall zusätzlich zytotoxisch wirkt [30], zudem ist der Hg-Gehalt für die schwarze Farbe der Granula verantwortlich zu machen [30].

*Phosphor-32:* Seiner Applikation soll eine Verminderung der Anzahl der Synoviozyten und des Ausmaßes der entzündlich-zellulären Infiltration folgen – die elektronenoptisch nachgewiesenen elektronendichten Partikel im Zytoplasma von Synoviozyten werden als phagozytiertes $^{32}$P-haltiges Kolloid gedeutet [25].

*Yttrium-90:* Es führt zum Untergang der Synoviozyten und des oberen Stratum synoviale. Autoradiographisch wurde $^{90}$Y 3 Tage nach der intraartikulären Gabe in Synoviozyten nachgewiesen, nach einer Woche ist das Isotop verschwunden [25]. In eigenen Untersuchungen bestand 5–11 Monate nach der Injektion eine mehr oder weniger ausgeprägte synoviale Fibrose, Yttrium wurde nicht detektiert [31].

## Operative Synovialektomie

Dank neuer Therapien, insbesondere durch die Anwendung von Biologika, ist die Häufigkeit der klassischen operativen Synovialektomie mit möglichster Ausschälung der gesamten Gelenkinnenhaut heute rückläufig (Thabe, pers. Mitteilung), wird aber dennoch in therapieresistenten Fällen durchgeführt [46]. Die sog. Frühsynovialektomie bei chronischen Gelenkentzündungen wurde aus dem Methodenrepertoire der orthopädischen Chirurgie gestrichen – sie hat aber noch ihren Platz bei eitrigen bakteriellen Arthritiden und eventuell bei medikamentös nicht zu beeinflussenden chronischen Gelenkentzündungen (Thabe, pers. Mitteilung).

Der Eingriff hinterlässt *histologisch* eine vernarbte Synovialmembran mit oft starker Siderose [23, 24]. Ob diese Operation das Fortschreiten von Gelenkzerstörungen mindert, ist offen – sicher zeigt die Morphologie, dass in Reoperationspräparaten nach solchen Eingriffen eine ausgeprägte Detritussynovialitis vorliegt [23, 24], die auf eine schnell fortschreitende Diarthrosenzerstörung schließen lässt.

## Gelenkersatz-(Endoprothesen-)Pathologie

Endoprothesendysfunktionen, vorwiegend Lockerungen des Implantats und schmerzhafte Bewegungseinschränkungen, stellen ein schwerwiegendes Problem der Endoprothetik dar. Allein für die „künstliche Hüfte“ geben nordamerikanische und europäische Studien Funktionsverluste von 88 % bzw. 94 % bei einer 10-Jahres-Standzeit an [1].

Etwa 400.000 Gelenkendoprothesen werden in Deutschland pro Jahr implantiert (www.Bqs-online.com), es muss somit von einer erheblichen Zunahme der Revisionsoperationen ausgegangen werden [14, 17].

Im klinischen Sprachgebrauch werden zwei Formen der Implantatstörung unterschieden: die *aseptische* und die *septische Lockerung*. Erstere ist pathologisch als abriebpartikelinduzierte und Letztere als Folge bakterieller Infektionen zu charakterisieren. Diese Unterscheidung ist notwendig, da beide Leiden unterschiedlicher Therapien bedürfen. Die sog. „Konsensusklassifikation der periprothetischen Membran“ ermittelt definierte Kriterien für das Spektrum solcher Endoprothesendysfunktionen [15, 33] und ermöglicht sowohl Aussagen über die Ätiologie der Endoprotheseninsuffizienz als auch über die mittlere Endoprothesenstandzeit.

## Aseptische Lockerung: Partikelkrankheit

Durch die physiologische Bewegung der artikulierenden „Neopartner" aus teils Kunststoff und teils Metall, aber auch durch unphysiologische Belastung entstandene Prothesenabriebpartikel induzieren in Abhängigkeit von der Partikelgröße eine Makrophagenaktivierung mit konsekutiver Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren [37, 42]. Dies führt zwischen Metallschaft und Knochen zur Ausbildung einer Neosynovialis oder periprothetischen Membran mit periprothetischen Osteolysen.



## Septische Lockerung: Infektion

In Abhängigkeit vom klinischen Verlauf, den Keimquantität, -qualität sowie Resistenzlage bestimmen, werden zwei Verlaufsformen unterschieden: Die *akute floride Entzündung* und die zumeist zeitlich verzögert, oft subklinisch verlaufende *chronische Infektion*, die sog. *Low-grade-Infektion*.

Die akute floride, granulozytenreiche periprothetische Infektion stellt klinisch und histopathologisch kein diagnostisches Problem dar, hingegen bleibt die Diagnostik von minimalen bakteriellen Entzündungen problematisch [34].

Als Ursache für diese minimalen sog. Low-grade-Infektionen kann eine einzeitige, während der Operation erfolgte Infektion, aber auch ein zweizeitiger Prozess angenommen werden: Eine sekundäre Infektion bei einer asymptomatischen Bakteriämie, wie sie beispielsweise nach Zahnextraktionen oder minimalen bakteriellen Infektionen [34] auftreten kann, führt zur Besiedelung einer bereits entwickelten periprothetischen Membran und verursacht somit zeitversetzt eine bakterielle Infektion als sekundäre septische Lockerung. Insbesondere bei den minimalen bakteriellen Infektionen werden bakteriologisch unterschiedliche stäbchenförmige oder kokkoide Bakterien, häufig die sog. „small colony variants" [20] der Staphylokokken, beschrieben. Minimale bakterielle Infektionen erfordern zu ihrer Diagnose Langzeitkultivierung über einige Wochen [7].

## Neosynovialis und periprothetische Membran

Die morphologischen Äquivalente aseptischer als auch infektiöser Prothesenlockerungen entwickeln sich, wie auch bei funktionellen „Prothesenpathologien", in der Neosynovialis, die als neugebildete Synovialmembran den Neogelenkraum umschließt, und in der periprothetischen Membran, einer saumartigen Bindegewebsschicht zwischen Knochen und Prothesenschaft, die normalerweise in dieser Grenzregion entsteht. Ihre Breite variiert im Femurschaft zwischen 0,1 und 0,3 mm, im Azetabulumlager beträgt ihr Durchmesser bis zu über einem Millimeter.

Die zellulären entzündlichen, aber auch immunologischen Reaktionen der Neosynovialmembran führen zu Schmerzen, in ihrer schwersten Ausprägung aber zur Desintegrität des ossären Prothesenlagers durch periimplantäre Osteolysen [8, 37].

Bei der unumgänglichen Revisionsoperation erfolgt die Ausschälung der Neosynovialmembran – sie stellt das Einsendegut für die histopathologische Begutachtung dar. Da die periprothetische Membran als „Interfacemembran" zwischen Knochen und Implantat lokalisiert ist, soll sie von der Neosynovialmembran, die die Gelenkhöhle des operierten Gelenkes umschließt, unterschieden werden. Allerdings ist eine direkte Kommunikation zwischen „Neogelenkraum" und periprothetischem Raum beschrieben [2]. Somit sind die histologisch erkennbaren Reaktionen trotz unterschiedlicher Gewebsherkunft vergleichbar [37]. Die Neosynovialmembranen bieten jedoch bei der präoperativen Diagnostik den Vorteil einer bioptischen Probenentnahme. Der Neosynovialis bzw. neugebildeten Gelenkinnenhaut könnte somit eine präoperative, morphologisch diagnostische Bedeutung auch für das Verhalten der periprothetischen Membran zukommen, was die präoperative histopathologische Diagnostik wesentlich aufwerten würde. Die Konsensusklassifikation [15, 33] ist auf die Neosynovialis und die periprothetische „Interfacemembran" anwendbar.

## Konsensusklassifikation von Neosynovialis und periprothetischer Membran

Für die histopathologische Routinediagnostik wurde von Pathologen, Orthopäden, Unfallchirurgen und Mikrobiologen ein mittlerweile akzeptiertes histopathologisches Klassifikationssystem (Konsensusklassifikation der Neosynovialis/periprothetischen Membran) entwickelt [15], das die wesentlichen Pathologien der Endoprotheseninsuffizienz berücksichtigt. Die Reproduzierbarkeit („inter-observer-reliability") beträgt 95 %, der „intraclass correlation coefficient" beträgt 0,840 ($p < 0{,}001$), was eine suffiziente Basis für eine solide histopathologische Diagnostik darstellt [33, 34]. Zugrunde liegt dieser Klassifikation eine Einteilung der Membranen in verschiedene Typen und den darin enthaltenen „pathologischen Substraten".

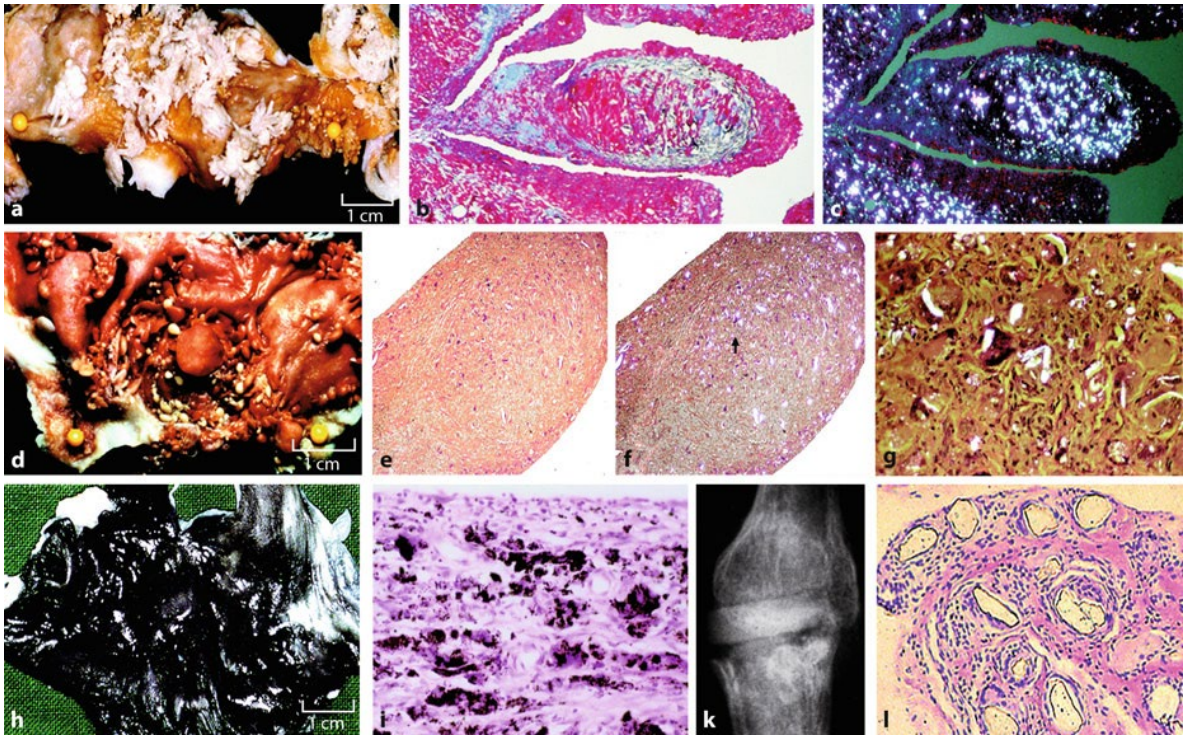



**Abb. 36.2a–l** Synoviale Folgen von Gelenkendoprothesen. **a**–**g** Kunststoffabrieb, **h**,**i** Titanabrieb, **k**,**l** Silikongummi. **b**,**c** Azan, **e**–**g**, **i**,**l** HE. **a** Neosynovialmembran bedeckt von feinzottigem Fibrin. **b** Aus **a**: Fibrinzotten teilweise organisiert. 50:1. **c** Identische Region (polarisiertes Licht): Zottenstroma ausgefüllt mit doppelbrechendem Kunststoffabrieb („Sternenhimmelphänomen"). 50:1. **d** Siderotische Neosynovialmembran mit teils grauweißen, teils braunen Zotten und Knötchen. **e** Aus **d**: fibröse Zotte. 50:1. **f** Identische Region (polarisiertes Licht): Multiple Kunststoffabriebpartikel. 50:1. **g** Aus **f** (*Pfeil*): Fremdkörperriesenzellen um unterschiedlich große Kunststoffpartikel (polarisiertes Licht). 120:1. **h** Schwarze Neosynovialmembran bei Titanose. **i** Aus **h**: Neosynovialmembran mit Titangranula. 160:1. **k** Silikongummi-Fingerendoprothese (Rolf Miehlke). **l** Stark lichtbrechende, nicht doppelbrechende Silikonpartikel umgeben von Fremdkörperriesenzellen (Aufnahme ohne Kondensorlinse). 80:1

## Neosynovialis/periprothetische Membran vom abriebinduzierten Typ (Typ I)

Abriebpartikel des Kunststofflagers, meist Polyethylen, seltener Polyester oder Polyformaldehyd, induzieren zunächst eine fibrinöse Synovialitis, bei der *makroskopisch* das synoviale Gewebe von feinsten Fibrinzotten bedeckt ist (Abb. 36.2a). Die Fibrinorganisation führt zur feinknotigen Umgestaltung der Neosynovialmembran; als Blutungsfolge kann eine siderotische Synovialmembran zurückbleiben (Abb. 36.2d).

*Mikroskopische Korrelate* der frühen fibrinösen „Neosynovialitis" bestehen aus Fibrinzotten mit polarisationsoptischem „Sternenhimmelphänomen". Multiple doppelbrechende Kunststoffpartikel leuchten auf (Abb. 36.2b,c). Im fortgeschrittenen Organisationsstadium sind diese Partikel im Granulationsgewebe oder Narbengewebe eingeschlossen (Abb. 36.2e,f). Große Partikel werden von Fremdkörperriesenzellen umgeben (Abb. 36.2 g), kleine finden sich als polarisationsoptisch doppelbrechende Granula oder Stäbchen im Zytoplasma großleibiger Makrophagen (vgl. Abb. 36.4i–l). Phagozytierende Zellen des Infiltrats nehmen mehr als 20 % der Präparatfläche ein. Lymphozyten sind teils in diffuser, teils in fokaler perivaskulärer Verteilung nachweisbar. An der knochenbenachbarten Oberfläche der periprothetischen Membran findet sich zumeist der höchste Anteil multinukleärer Fremdkörperriesenzellen [37].

## Abriebpartikelcharakterisierung

**Polyethylenpartikel (PE).** Längliche, spangenartig und teilweise bizarr geformte Kunststoffpartikel vom Durchmesser von etwa 5–150 µm sind vorwiegend in multinukleären Riesenzellen vom Fremdkörpertyp lokalisiert oder werden von diesen Zellen umrandet (Abb. 36.3a). Sehr kleine Partikel von etwa 2 µm sind im Zytoplasma von Makrophagen (vgl. Abb. 36.4i,k) gelegen [15]. Diese

Partikel entstammen meist dem konkaven Neogelenkpartner.

In der *polarisationsoptischen Analyse* zeigen die Kunststofffragmente in charakteristischer Weise einen hellen, zumeist intensiv bunten schimmerartigen Aspekt (vgl. Abb. 36.4l). Die polarisationsoptische Doppelbrechung ist abhängig von der Partikelgröße. Große Partikel können allerdings aus dem Schnittpräparat herausgerissen sein und damit Lücken im Gewebe hinterlassen. Sehr kleine PE-Partikel (<1 µm) sind polarisationsoptisch nicht mehr darstellbar, mittels Öl-Rot-Färbung sind aber auch die kleinsten PE-Partikel nachweisbar [15].



**Metallpartikel.** Der *makroskopische* Aspekt der Synovialmembran spiegelt als „Metallose" in etwa die Zusammensetzung der Legierung der konvexen Neogelenkpartner wider: *Titan* hinterlässt eine tiefschwarze (s. Abb. 36.2h), *Chrom-Eisen* eine graubraune, *Chrom-Nickel-Eisen* eine grauschwarze und *Kobalt-Chrom* eine hellgraue Synovialmembran [15, 25].

*Histologisch* stellen sich die Nicht-Eisen-Metallpartikel als kleinste, etwa 0,5–1 µm große tiefschwarze runde oder scharfkantige Materialien, teils in Makrophagen, teils auch extrazellulär gelegen (s. Abb. 36.2i), dar. In der polarisationsoptischen Analyse weisen diese Partikel eine schwache, zumeist graue bis gelbliche Doppelbrechung auf [15, 37].

In den regionalen Lymphknoten können metallische Abriebpartikel nachgewiesen werden. Es besteht somit eine „Metallose" der Sinusmakrophagen, die klinisch als Lymphadenitis imponiert.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass die Berliner-Blau-Reaktion ausschließlich einen Hämosiderin-Nachweis („Eisennachweis") im Sinne von Blutungsresiduen ermöglicht. Partikel des aus Eisenlegierungen bestehenden chirurgischen Instrumentariums werden eventuell auch erfasst. Metallabriebpartikel der Prothesen als sog. Nichteisen-Metall kommen somit in der Berliner-Blau-Reaktion nicht zur Darstellung [15].

**Knochenzementpartikel aus polymerem Methyl-Metacrylat (PMM).** Bei der Operation unzureichend entfernte Zementfragmente oder Abriebpartikel bei Prothesenfrakturen stellen sich in konventionell gefärbten Schnittpräparaten als Pseudozysten umgeben von Fremdkörperriesenzellen dar (Abb. 36.4a). Im angedeutet septierten Zystenlumen liegen lichtundurchlässige Granula. Fettfärbungen, wie z. B. Sudanrot an Gefrierschnitten [15], bringen die globulären Grundstrukturen des PMM zur Darstellung (Abb. 36.4b), sichtbar wird dieser Kunststoff auch in Gelatine-eingedeckten Präparaten; die unterschiedlich großen schwarzen Granula (Abb. 36.4c), die das Röntgenkontrastmittel Zirkonium oder auch Bariumsulfat darstellen, weisen polarisationsoptisch eine mäßig starke weiße Doppelbrechung auf (Abb. 36.4d). Charakteristischerweise haben sie einen dunkleren Rand und ein aufgehelltes Zentrum. Durch die Lokalisation in „optisch leeren" Hohlräumen und durch die besonderen polarisationsoptischen Eigenschaften sind diese Partikel gut von den ebenfalls schwärzlichen nicht eisenhaltigen Metallpartikeln abgrenzbar.

Disseminierte kleinste Zirkoniumpartikel (Abb. 36.4e,f) können die Entwicklung einer epitheloidzellig-granulomatösen Entzündung auslösen (Abb. 36.4g,h). Ihre Abgrenzung von Tuberkulose und Sarkoidose gelingt in ungefärbten Schnittpräparaten, in denen die Zirkoniumgranula nachweisbar werden.

**Keramikpartikel.** Keramikpartikel, zumeist polygonal strukturiert, weisen eine variable Größe von 0,5–10 µm auf. Sie sind überwiegend von bräunlicher bis schwärzlicher Farbe. Die polarisationsoptisch doppelbrechende Eigenschaft ist, je nach Orientierung von Analysator und Polarisator, unterschiedlich intensiv. Die derzeit mehrheitlich eingesetzten Prothesen basieren meist auf einer $Al_2O_3$-Keramik [37]. Wesentlich seltener gelangen die neueren Zirkoniumoxidkeramiken mit Zusatz von Yttriumoxid zum Einsatz. Die Partikel sind durch eine graubraune bis schwarze Farbe charakterisiert. Dies kann eine Abgrenzung zu metallischem Abrieb erschweren.

**„Kohlestäbe".** Die variabel langen stabförmigen schwärzlichen Einschlüsse bis etwa 500 µm Länge sind nachweisbar, wenn die Gelenkpfanne des Implantats mit Kohlenstoff ausgekleidet war, oder sie sind Folge der intraartikulären Implantation von Kohlefaserbändern. Fremdkörperriesenzellen, die Kohlepartikel im Zytoplasma enthalten oder in der Nachbarschaft größerer Kohlestäbe gelegen sind, kennzeichnen die synoviale Reaktion [25].

**Silikongummipartikel.** Silikongummi wird als Fingerprothese oder Platzhalter angewandt (s. Abb. 36.2k). Folgen von Frakturen sind Silikonfragmente (bis etwa 300 µm Größe), die sich mikroskopisch bei stärkerer Vergrößerung im Strahlengang mit Kondensorlinse als homogene Ablagerungen umgeben von Fremdkörperriesenzellen darstellen – ohne Kondensorlinse wird granuläres gelbbraunes Fremdmaterial [40] sichtbar (s. Abb. 36.2l). *Polarisationsoptisch* besteht eine geringgradige doppelbrechende Eigenschaft.

**Abriebpartikelinduzierte fibrinoide Nekrosen.** **Auch** wenn unterschiedliche Ansichten über das Auftreten von Fibrin in den Gelenken bestehen, und auch eine fibrinoide Nekrose nicht immer akzeptiert wird, soll

die Deutung einzelner struktureller Veränderungen als Ausdruck einer solchen Nekrose beibehalten werden.

In unterschiedlichem Ausmaß sind fibrinoide Nekrosen, insbesondere in der Typ-I- (abriebinduzierter Typ) und Typ-IV-Membran (Indifferenztyp) [15] nachweisbar. Da in den Nekrosen Abriebpartikel vorkommen, werden sie als abriebinduzierte Nekrosen bezeichnet. Wegen ihrer geringen Größe sind diese Partikel polarisationsoptisch nur bedingt nachweisbar, eine Ölrotfärbung ist hilfreich. Unklar ist die Entstehung der Nekrosen, ungeklärt ist, ob sie durch „Überladung" der Makrophagen mit Abriebpartikel und nachfolgendem Zelltod oder durch zusätzliche „immunologische Faktoren" erfolgt.

Es ist davon auszugehen, dass die Nekrosen in einem Zusammenhang mit periprothetischen Osteolysen stehen und somit einen wesentlichen pathogenetischen Faktor für die Protheseninstabilität darstellen.

Bei umschriebenen Nekrosen kann eine differenzialdiagnostische Abgrenzung zu infektiösen Granulomen mit zentralen Nekrosen schwierig sein; bedacht werden muss, dass sich die Tuberkulose an zuvor mit Prothesen versorgten Gelenken manifestieren kann und leider dabei manchmal morphologisch unterschätzt wird [9]. Bei mykobakteriellem oder mykotischem Infektionsverdacht wird daher eine mikrobiologische Diagnostik oder PCR-analytische Abklärung des Befundes empfohlen.

**Hypersensitivitätsreaktion (Immunpathologische Typ-IV-Reaktion).** Die pathogenetische Bedeutung einer allergischen Reaktion (Hypersensitivitätsreaktion, Typ-IV-Reaktion) auf Implantatmaterialien als Ursache für Implantatdysfunktionen wird kontrovers diskutiert. Es wird postuliert, dass in Typ-I- und Typ-IV-Neosynovialitiden/Membranen mit exzessiver lymphozytärer entzündlicher Infiltration und follikelartiger Anordnung der lymphoiden Zellen eine immunpathologische Reaktion wahrscheinlich ist [15].

Da der pathogenetische Zusammenhang zwischen einer dichten lymphozytären Infiltration und einer Implantatdysfunktion nicht eindeutig geklärt ist, stellt die Diagnose einer Implantatallergie eine „Verdachtsdiagnose des Pathologen" dar und bleibt eine interdisziplinäre Aufgabe für Dermatologen/Allergologen, Pathologen und Orthopäden [43].

## Neosynovialis/periprothetische Membran vom infektiösen Typ (Typ II)

Es kann zwischen einer minimalen Low-grade-Infektion und einer schweren z. T. abszedierten oder auch phlegmonösen Entzündung unterschieden werden [15]. Der histopathologische Befund der Low-grade-Infektion (Abb. 36.3b) ist gekennzeichnet durch eine chronisch granulierende Entzündung mit Fibroblasten, reaktiven Gefäßproliferaten, chronischem Ödem und einem entzündlichen Infiltrat aus neutrophilen Granulozyten, die gruppiert in kleinen sog. Mikroabszessen angeordnet sein können.

## Histologische Diagnostik bakterieller Infektionen in der Neosynovialis/periprothetischen Membran

Die histologische bakterielle Infektionsdiagnostik bezieht sich auf Menge und Anordnung der neutrophilen Granulozyten. In einer aktuellen Studie wurden Neosynovialitiden/periprothetische Membranen befundet, ohne zunächst einen Grenzwert in Hinblick auf die Granulozytenquantität festzulegen. Erst anschließend wurde eine Übereinstimmung zwischen der histopathologischen Diagnose mit der mikrobiologischen Diagnose gefunden. Ab 23 neutrophilen Granulozyten in zehn HPF besteht eine recht sichere Übereinstimmung mit der mikrobiologischen Diagnose einer Infektion [34], somit kann dieser Wert als ein Kriterium für die Diagnose einer minimalen bakteriellen Infektion angesehen werden.

Problematisch bleiben für die intraoperative Schnellschnittdiagnose einer minimalen bakteriellen Infektion die Repräsentativität des Gewebes und der histologische Nachweis minimaler granulozytärer Infiltrate. Dies führt in den meisten Fällen nur zu einer Verdachtsdiagnose. Aus diesen Gründen ist in jedem Fall eine mikrobiologische Diagnostik obligat.

## Neosynovialis/periprothetische Membran vom abriebinduzierten und infektiösen Typ (Mischtyp, Typ III)

Die Kombination der Kriterien einer abriebinduzierten und infektiösen Neosynovialis/periprothetischen Membran (Typ I und II) führt zur Diagnose einer Neosynovialis/periprothetischen Membran vom Mischtyp (Abb. 36.3c). In den meisten Fällen dominieren die abriebinduzierten Veränderungen, aus diesen Gründen ist auf ein zusätzliches granulozytäres Infiltrat zu achten [15].

## Neosynovialis/periprothetische Membran vom Indifferenztyp (nicht abriebinduziert, nicht infektiös, Typ IV)

Dieser Typ (Abb. 36.3d) ist am einfachsten als „Weder-noch-Typ" zu beschreiben, da keine der Kennzei-

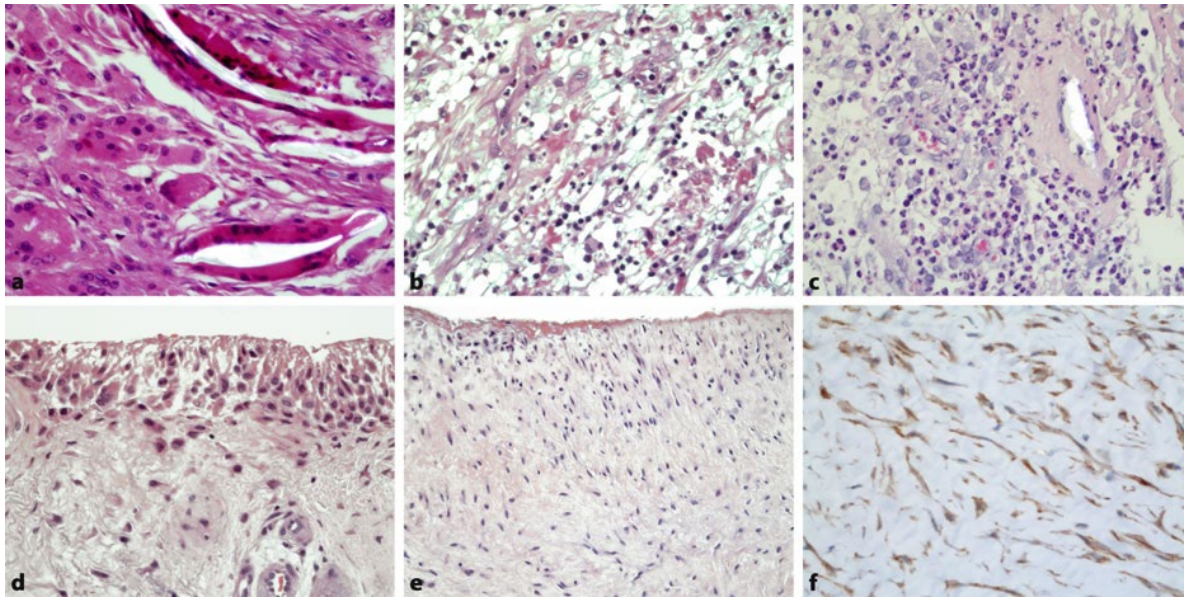



**Abb. 36.3a–f** Histologische Typen der Neosynovialitis und periprothetischen Membran gemäß der Konsensusklassifikation. **a–e** HE, **f** Immunhistologie β-Catenin. **a** Typ-I-Membran: Fremdkörperriesenzellen mit großen, polarisationsoptisch doppelbrechenden Polyethylen-Abriebpartikel. **b** Typ-II-Membran: granulozytäre entzündliche Infiltration mit gruppiert gelagerten Granulozyten. **c** Typ-III-Membran: Merkmale von Infektion und Abriebpartikelreaktion (Polyethylen-Abriebpartikel, polarisationsoptisch doppelbrechend). **d** Typ-IV-Membran, Indifferenzmembran: faserreiches Bindegewebe, die Oberfläche wird von Synoviozyten begrenzt, keine Abriebpartikel, keine Granulozyten. **e** Histologische Kennzeichen der Arthrofibrose: Dichte Lagerung von Fibroblasten, mit teilweise dendritisch geformten Zytoplasmen. **f** β-Catenin-positive Fibroblasten der Arthrofibrose, histopathologischer Grad 3. **a–f** 120:1

chen der zuvor beschriebenen Membranen vorliegen. Es dominiert ein kollagenfaserreiches Bindegewebe, die Oberfläche wird von einer synoviozytenähnlichen Deckzellschicht begrenzt. Neutrophile Granulozyten kommen nur vereinzelt und hier im Bereich der Fibrinauflagerungen und -insudationen vor. Fremdmaterialablagerungen und Abriebpartikel sind nicht nachweisbar.

Dieser Membrantyp wurde erst durch die Analyse eines großen Kollektives erkannt und ist durch die Kriterien der Konsensusklassifikation definiert [15, 33]. Die Ursache dieses Membrantyps ist ungeklärt, möglicherweise jedoch vielfältig: Primäre mechanische Instabilität, Brüche des knöchernen Implantatlagers und nicht optimale Implantatposition werden diskutiert.

## Prothesenstandzeit und histologische Membrantypen

Die Standzeit der Prothesen bei Patienten mit einer Typ-I-Membran betrug 12,0 Jahre, bei Patienten mit einer Typ-II-Membran 2,5 Jahre, bei Patienten mit einer Typ-III-Membran 4,2 Jahre und bei Patienten mit einer Typ-IV-Membran 5,5-Jahre. Statistisch signifikant sind die Unterschiede in den Standzeiten der verschiedenen histopathologischen Typen ($p = 0{,}004$) [33]. Ein wichtiger diagnostischer Aussagewert der Typisierung besteht somit in der Möglichkeit, die Dauer der mittleren Standzeit der Endoprothese zu bestimmen.

## Arthrofibrose

Die Arthrofibrose gehört zu den wichtigen Komplikationen in der Endoprothetik und Kreuzbandplastik [10]. Sie ist durch eine ausgeprägte peri-/intraartikuläre fibröse Reaktion als Folgezustand von chirurgischen Eingriffen und Traumen gekennzeichnet.

Das histopathologische Ausmaß der fibroblastären Reaktion ist unterschiedlich ausgeprägt. Es variiert zwischen den geweblichen Veränderungen einer einfachen unspezifischen Vernarbung und hyperzellulären Veränderungen, wie sie etwa bei der Fibromatose der Palmaraponeurose vorkommen (Abb. 36.3e).

Fibroblasten zeigen im Fibromatosegewebe eine spezifische zytoplasmatische, perinukleäre und nukleäre β-Catenin-Reaktion [5], hingegen sind sie bei der Arthrofibrose nur durch eine zytoplasmatische Anfärbbarkeit gekennzeichnet [15] (Abb. 36.3f). Die funktionelle

Bedeutung der Expression des β-Catenins ist ungeklärt, eine mögliche Aufgabe bei der Signaltransduktion wird diskutiert [19].

Für die histopathologische Diagnostik empfiehlt sich eine im folgenden dargestellte dreistufige Graduierung, die auf der Dichte der fibroblastären Zellen basiert [15]:

- *Grad 1:* leichtgradige fibroblastäre Zellularität: Abgrenzung zu einer unspezifischen Fibrosierung ist nicht möglich,
- *Grad 2:* mäßiggradige fibroblastäre Zellularität mit nodalem Aspekt des fibrösen Gewebes;
- *Grad 3:* hochgradige fibroblastäre Zellularität: Histopathologische Ähnlichkeiten mit einer Fibromatose.

Bei einem Grad 1 ist die klinische Information über Verlauf und Bildgebung unerlässlich. Bei Grad 2 und 3 der Arthrofibrose sind die Veränderungen charakteristisch, eine Abgrenzung von der periprothetischen Membran Typ IV ist somit möglich.

## Ossäre Pathologie

### Osteonekrose

Als wichtigste Komplikation der Oberflächenersatzprothesen ist die aseptische Knochennekrose aufzuführen [15]. Insbesondere bei jungen Patienten haben sich diese Oberflächenersatzprothesen durchgesetzt, da ihre Implantation nur mit einem minimalen Knochenverlust verbunden ist. Damit besteht die Möglichkeit einer erneuten Prothesenimplantation im Falle einer, nach langer Standzeit zu erwartenden, Implantatdysfunktion. Die Osteonekrosen sind in unmittelbarer Nachbarschaft zum angrenzenden Prothesenmaterial bei insuffizienten Oberflächenprothesen nachweisbar [35]. Sie zeichnen sich in Abhängigkeit des Stadiums durch optisch leere Osteozytenlakunen und ein Markraumödem als akute Knochennekrosen aus. Liegt ein chronisches Stadium vor, so sieht man eine reaktive Knochenneubildung um die präexistenten nekrotischen Knochenbälkchen sowie eine ausgeprägte Markraumfibrose [35]. Biomechanische Faktoren und suboptimale Implantatpositionen werden als Ursache dieses aseptischen Knochenuntergangs diskutiert.

### Bruch des Implantatlagers

Osteopenie bzw. Osteoporose stellen die häufigste Ursache dar. Morphologische Kennzeichen sind rarifizierte Knochentrabekel und eine reduzierte intertrabekuläre Vernetzung des spongiösen Knochens. Insbesondere bei alten Patienten und Patienten mit rheumatoider Arthritis ist beispielsweise durch die Medikation (z. B. Kortikosteroide) von einer erhöhten Osteoporose-Inzidenz auszugehen, bedacht werden sollte insbesondere bei alten und immobilen Patienten auch ein Vitamin-D-Mangel mit begleitender Fibroosteoklasie.

### Osteomyelitis des Implantatlagers

Die floride bakterielle Osteomyelitis ist gekennzeichnet durch intramedulläre neutrophile Granulozyten, Mikroabszesse sowie nekrotisches Knochengewebe mit optisch leeren Osteozytenlakunen. Dies kann Folge einer Infektion des periprothetischen Gewebes bzw. Folge einer infektiösen Neosynovialitis sein [15].

### Periprothetische Ossifikation

Sie stellt wesensmäßig eine heterotope Knochenneubildung durch Geflechtknochen dar und ist in erster Linie in der Nachbarschaft von Hüftendoprothesen lokalisiert (s. auch Kap. 40, Paraartikuläre Ossifikation). Die rheumatoide Arthritis, die ankylosierende Spondylarthritis (Morbus Bechterew) sowie niedrig dosierte Heparinmedikationen gelten als Risikofaktoren für ihre Entstehung [15].

### Maligne Tumoren

Die Voraussage, dass mehrere Publikationen zur Assoziation maligner Tumoren mit Gelenkendoprothesen [4] lediglich die Spitze eines Eisberges darstellen, blieb unbestätigt – es muss aber bedacht werden, dass die Tumorentwicklung beim Menschen in Dekaden abläuft, womit ein vorzeitiges Urteil über eventuelle Folgen von Endoprothesen nicht möglich ist [11]. Offenbar beeinflussen Mikropartikel in Abhängigkeit von der Partikelgröße den „Phagozytoseprozess“ [37], nur in einem Rattenmodell ist bei Nanopartikeln eine Sarkomentstehung beschrieben [13]. Als Rarität sei erwähnt, dass auch die Metastase eines Bronchialkarzinoms in einem Gelenk mit Endoprothese Ursache einer Prothesenlockerung sein kann [12].

### Lymphknotenreaktionen

Nach Fraktur implantierter Silikonendoprothesen kann eine Silikonlymphadenopathie auftreten, bei der feingranuläres Material, umgeben von mehrkernigen

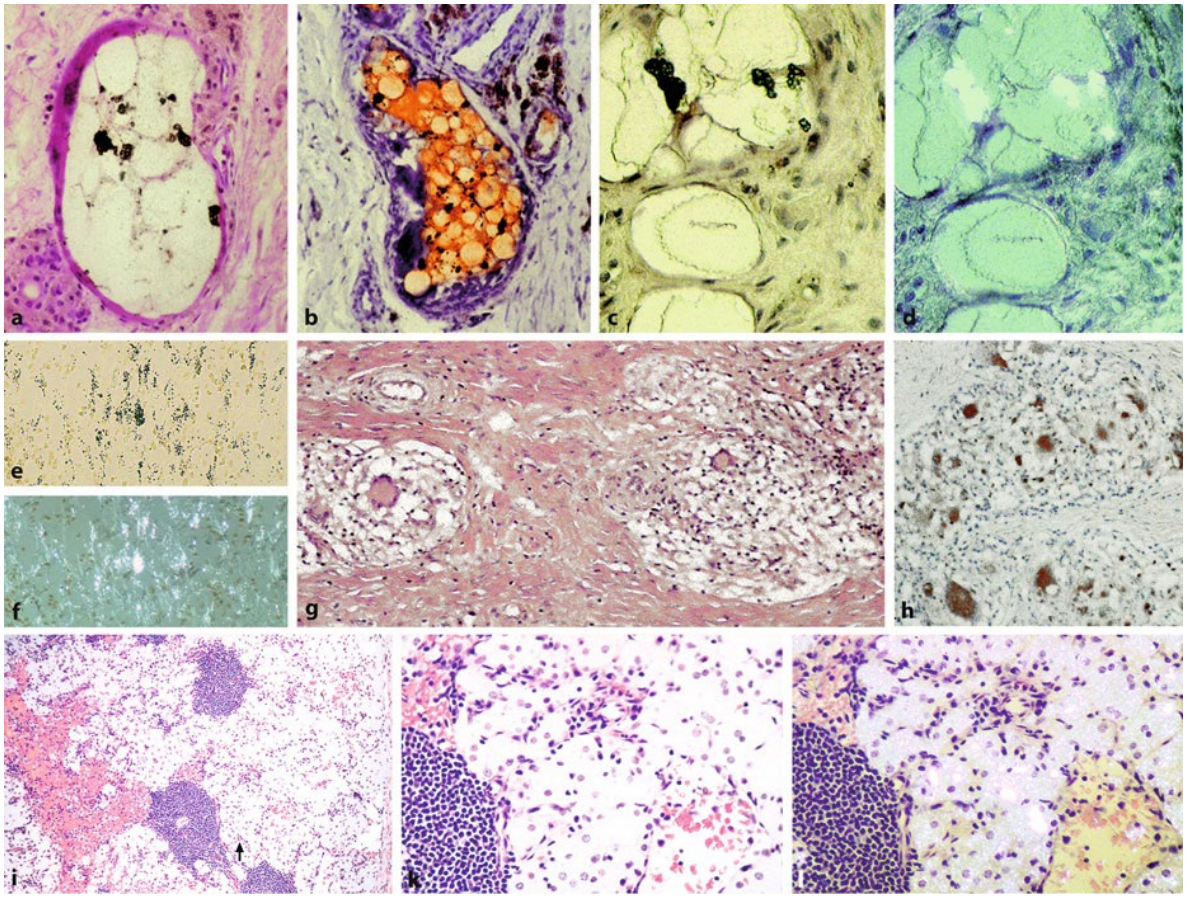


**Abb. 36.4a–l** Synoviale Folgen von Gelenkendoprothesen und Lymphknotenreaktion. **a–d** Knochenzement, **e–h** Zirkonium des Knochenzements, **i–l** Lymphknotenreaktion auf Kunststoffabrieb. **a**,**g**, **i–l** HE, **b** Sudanrot, Gefrierschnitt, **c**,**d** Naphthol-AS-D-Chloracetat-Esterase, Hämalaun, **e**,**f**, ungefärbtes Präparat, **h** Immunhistologie CD68, Makrophagen. **a** Knochenzement mit Zirkoniumgranula, umgeben von Fremdkörperriesenzellen. 140:1. **b** Sudanophiler Knochenzement, in Septen des Polymerisats Zirkoniumgranula. 80:1. **c** Knochenzement mit Zirkoniumgranula. 160:1. **d** Identische Region (polarisiertes Licht): milchartige Doppelbrechung der Zirkoniumgranula. 160:1. **e** Ungefärbtes Präparat mit kleinsten Zirkoniumgranula. 160:1. **f** Identische Region (polarisiertes Licht): milchartige Doppelbrechung der Granula. 160:1. **g** Granulomatöse Reaktion auf Zirkoniumgranula. 60:1. **h** Granulome aus CD68+-Makrophagen und Riesenzellen. 60:1. **i** „Massive chronische Sinushistiozytose". 50:1. **k** Aus **i** (*Pfeil*): neben Lymphfollikel zytoplasmareiche „Sinushistiozyten". 120:1. **l** Identische Region (polarisiertes Licht): im Zytoplasma der Histiozyten Kunststoffabriebpartikel. 120:1

Riesenzellen, entsprechend der synovialen Reaktion vorliegt [39] (vgl. Abb. 36.2l). Kunststoffabrieb bei Endoprothesen größerer Gelenke führt zu einer „massiven chronischen Sinushistiozytose" [32] mit zytoplasmareichen Zellen – polarisationsoptisch sind diese mit doppelbrechenden Kunststoffabriebpartikeln ausgefüllt (Abb. 36.4i–l).

## Literatur


1. Berry DJ, Harmsen WS, Cabanela ME et al (2002) Twenty-five-year survivorship of two thousand consecutive primary Charnley total hip replacements: factors affecting survivorship of acetabular and femoral components. J Bone Joint Surg [Am] 84:171–177
2. Bobyn JD, Jacobs JJ, Tanzer M et al (1995) The susceptibility of smooth implant surfaces to periimplant fibrosis and migration of polyethylene wear debris. Clin Orthop Rel Res 311:21–39

3. Dommasch E, Gelfand JM (2009) Is there truly a risk of lymphoma from biologic therapies? Dermatol Ther 22:418–430
4. Eckstein FS, Vogel U, Mohr W (1992) Fibrosarcoma in association with a total knee joint prosthesis. Virchows Arch A [Pathol Anat] 421:175–178
5. Ferenc T, Wroński JW, Kopczyński J et al (2009) Analysis of APC, alpha-, beta-catenins, and N-cadherin protein expression in aggressive fibromatosis (desmoid tumor). Pathol Res Pract 205:311–324
6. Fink B, Berger I, Siegmüller C et al (2001) Recurring synovitis as a possible reason for aseptic loosening of knee endoprostheses in patients with rheumatoid arthritis. J Bone Joint Surg [Br] 83:604–608
7. Frommelt L (2004) Guidelines on antimicrobial therapy in situations of periprosthetic THR infection. Orthopäde 33:822–828
8. Gallo J, Kamínek P, Tichá V et al (2002) Particle disease. A comprehensive theory of periprosthetic osteolysis: a review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 146:21–28
9. Gaul C, Schmid A, Mohr W et al (2001) Zerebrale Tuberkulose bei einer Patientin mit Sharp-Syndrom. Dtsch Med Wochenschr 126:750–753
10. Gollwitzer H, Burgkart R, Diehl P et al (2006) Therapy of arthrofibrosis after total knee arthroplasty. Orthopäde 35:143–152
11. Goodfellow J (1992) Malignancy and joint replacement. J Bone Joint Surg [Br] 74:645
12. Götz J, Beckmann J, Perlick L et al (2007) Metastatisch bedingte Lockerung einer Hüfttotalendoprothese. Z Orthop Unfallchir 145:760–762
13. Hansen T, Clermont G, Alves A et al (2006) Biological tolerance of different materials in bulk and nanoparticulate form in a rat model: sarcoma development by nanoparticles. J R Soc Interface 22:767–775
14. Hassenpflug J (2007) Are endoprostheses in Germany unsatisfactory? (interview by Dr. Thomas Meissner). MMW Fortschr Med 149:6
15. Krenn V, Morawietz L, Perino G, et al (2014) Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology. Pathol Res Pract.; 210(12):779–86
16. Kuipers JG, Zeidler H (2008) Seropositive chronische Polyarthritis. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg, S 497–536
17. Lang I, Willert HG (2001) Experiences with the German Endoprosthesis Register. Z Ärztl Fortbild Qualitätssich 95:203–208
18. Lintner F, Bösch P, Brand G et al (1984) Histologische Untersuchungen des Gelenkkapselgewebes zur Verträglichkeit intraartikulär applizierter Polyvinylpyrrolidinhaltiger Medikamente. Pathologe 5:43–46
19. Lips DJ, Barker N, Clevers H et al (2009) The role of APC and beta-catenin in the aetiology of aggressive fibromatosis (desmoid tumors). Eur J Surg Oncol 35:3–10
20. Melter O, Radojevič B (2010) Small colony variants of Staphylococcus aureus – review. Folia Microbiol 55:548–555
21. Mödder G (2008) Radiosynoviorthese und Röntgenstrahlentherapie. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg, S 251–266
22. Mohr W (1984) Gelenkkrankheiten. Diagnostik und Pathogenese makroskopischer und histologischer Strukturveränderungen. Thieme, Stuttgart
23. Mohr W (1986) Morphologie der Neosynovialmembran. In: Weber U, Schmidt KL (Hrsg) Experimentelle Rheumatologie: Experimentelle Arthritis – Neosynovialmembran. Steinkopff, Darmstadt, S 215–224
24. Mohr W (1986) Histologische Veränderungen nach intraartikulären Therapiemaßnahmen. In: Hettenkofer H-J (Hrsg) Synoviorthese/Synovektomie: Ergebnisse und Differentialindikationen. Eular, Basel, S 82–106
25. Mohr W (2000) Gelenkpathologie. Historische Grundlagen, Ursachen und Entwicklungen von Gelenkleiden und ihre Pathomorphologie. Springer, Berlin
26. Mohr W, Endres-Klein R (2002) Kommen um die Jahrtausendwende noch Polyvinylpyrrolidon-Ablagerungen in inneren Organen vor? Beobachtungen an 3 Patientinnen aus der ehemaligen Union der Sozialistischen Sowjetrepubliken (UdSSR). Pathologe 23:386–388
27. Mohr W, Görz E (2000) Morphologie von Goldablagerungen in Stromamakrophagen der Kolonmukosa nach Goldtherapie. Akutel Rheumatol 25:103–105
28. Mohr W, Griesmann C (2000) Folgen intraartikulärer Silikoninjektionen. Histopathologisches Erscheinungsbild der Synovialmembran 3 und 23 Jahre danach. Aktuel Rheumatol 25:188–191
29. Mohr W, Hersener J, Sievers B-U et al (1974) Die Lokalisation von Gold im Gelenkkapselgewebe von Patienten mit Rheumatoider Arthritis nach Goldtherapie. Z Rheumatol 33:369–375
30. Mohr W, Hersener J, Richter R et al (1974) Der Nachweis von Radiogold und Quecksilber im Gelenkkapselgewebe nach intraartikulärer Radiogoldinjektion. Z Rheumatol 33:284–290
31. Mohr W, Mohing W, Hersener J (1977) Morphologische Veränderungen am Gelenkkapselgewebe nach vorausgegangener Synoviorthese. Z Rheumatol 36:316–331
32. Mohr W, Wessinghage D, Kogel H (1991) Massive" chronische Sinushistiozytose inguinaler Lymphknoten bei Patienten mit Gelenkendoprothesen. Pathologe 12:17–20
33. Morawietz L, Classen RA, Schröder JH et al (2006) Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane. J Clin Pathol 59:591–597
34. Morawietz L, Tiddens O, Mueller M et al (2009) Twenty-three neutrophil granulocytes in 10 high-power fields is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprosthesis loosening. Histopathology 54:847–853

35. Morlock MM, Bishop N, Zustin J et al (2008) Modes of implant failure after hip resurfacing: morphological and wear analysis of 267 retrieval specimens. J Bone Joint Surg [Am] 90:89–95
36. Nakazawa F, Matsuno H, Yudoh K et al (2002) Corticosteroid treatment induces chondrocyte apoptosis in an experimental arthritis model and in chondrocyte cultures. Clin Exp Rheumatol 20:773–781
37. Otto M, Kriegsmann J, Gehrke T et al (2006) Wear particles: key to aseptic prosthetic loosening? Pathologe 27:447–460
38. Peichl P (2011) Pro und Contra von Glucocorticoiden bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen. Osteologie 20(1):S22–S23
39. Rogers LA, Longtine JA, Garnick MB et al (1988) Silicone lymphadenopathy in a long distance runner: complication of a silastic prosthesis. Hum Pathol 19:1237–1239
40. Schill S, Thabe H, Mohr W (2001) Langzeitergebnisse nach Swanson-Prothesenversorgung des rheumatischen Handgelenks. Handchir Mikrochir Plast Chir 33:198–206
41. Silverman GJ (2006) Therapeutic B cell depletion and regeneration in rheumatoid arthritis: emerging patterns and paradigms. Arthritis Rheum 54:2356–2367
42. Skoglund B, Aspenberg P (2003) PMMA particles and pressure – a study of the osteolytic properties of two agents proposed to cause prosthetic loosening. J Orthop Res 21:196–201
43. Thomas P, Schuh A, Ring J et al (2008) Orthopedic surgical implants and allergies: Joint statement by the Implant Allergy Working Group (AK 20) of the DGOOC. Hautarzt 59:220–229
44. Weiner SM, Krenn V, Koelbel C et al (2011) Echinococcus multilocularis infection and TNF inhibitor treatment in a patient with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 31:1399–1400
45. Zacher J (1992) Die Synoviorthese mit Natriumsalzen von Fettsäuren. Experimentelle und klinische Untersuchungen. Habilitationsschrift. Eberhard-Karls-Universität, Tübingen
46. Zacher J (2008) Operative Methoden. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg, S 321–359
47. Zustin J, Krause M, Breer S et al (2010) Morphologic analysis of periprosthetic fractures after hip resurfacing arthroplasty. J Bone Joint Surg [Am] 92:404–410

Kapitel 37

# Bursopathien

37

*V. Krenn, W. Mohr*

## Inhalt

Bursitiden ..... 1004

Bakterielle purulente Bursitis ..... 1004

Bakterielle tuberkuloide Bursitis ..... 1004

Nichtinfektiöse Bursitiden ..... 1004

Rheumatische Bursitis ..... 1004

Mechanische Schädigungen ..... 1004

Hämatobursa ..... 1004

Chronische Bursopathie ..... 1004

Neubildung von Bursen ..... 1004

Tumoren ..... 1004

Literatur ..... 1005

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_37, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Bursitiden

### Bakterielle purulente Bursitis

Auf 100.000 Krankenhauseinweisungen entfallen 8–120 eitrige Bursitiden, meist bei Patienten zwischen dem 41. und 51. Lebensjahr – Kinder unter 16 Jahren bleiben nicht verschont [2].

Da subkutane Bursen gegen hämatogene Infektionen „resistent" sind, erreichen Bakterien sie über die deckende Haut bei Follikulitiden, Traumen oder Nadelaspirationen der Bursenflüssigkeit, eventuell kombiniert mit einer Kortikosteroidtherapie. Träger des humanen Immundefektvirus sind prädestiniert [1]. Eine charakteristische eitrige Bursitis dürfte sich erst dann entwickeln, wenn Erreger in einen Schleimbeutel mit chronischer Bursopathie und damit Wandfibrose eindringen [5].

*Makroskopisches Substrat* ist eine fibröse Bursenwandung und Eiter im Lumen (Abb. 37.1a).

*Mikroskopisch* findet sich im Lumen Fibrin mit neutrophilen Granulozyten, peripher schließt sich Granulationsgewebe mit perivaskulären Infiltraten vorwiegend aus Lymphozyten, Makrophagen sowie konsekutiver Vernarbung an (Abb. 37.1b–d).

### Bakterielle tuberkuloide Bursitis

Bursitiden durch M. tuberculosis und atypische Mykobakterien wie M. kansasii, M. marinum und M. szulgai sind selten.

Die *makroskopisch* verdickte Bursenwandung umschließt bei der tuberkulösen Bursitis ein Lumen mit nekrotischem Gewebe, die Wandung enthält *mikroskopisch* epitheloidzellige Granulome. Erwähnt werden muss, dass auch eine Brucelleninfektion zu einer gleichartigen Gewebsreaktion führen kann [5].

### Nichtinfektiöse Bursitiden

Bursitiden bei Gicht und Apatitkrankheiten sind in den Kap. 33 (Gicht) und 38 (Kalziumpyrophosphat-Arthropathie) dargestellt.

### Rheumatische Bursitis

Entwicklung und Struktur sind bei „zystisch erweichten Rheumagraulomen" (s. Kap. 34, Rheumatoide Arthritis) abgehandelt.

## Mechanische Schädigungen

### Hämatobursa

Direkten Traumen folgen Gefäßrupturen mit Blutungen in Bursa und umgebendes Fettgewebe. *Histologisch* finden sich meist keine Anteile der zartwandigen Bursen, sondern von Blut durchsetztes subkutanes Fettgewebe [5].

### Chronische Bursopathie

Operationspräparate von Bursen zeigen, abgesehen von „rheumatischen Bursen" und Gichttophi, meist eine chronische Bursopathie – überwiegend sind B. praepatellaris und B. olecrani betroffen, Männer mittleren Lebensalters überwiegen [5]. Dass dieses Leiden weitgehend reversibel sein kann, zeigt die Beobachtung am eigenen Ellbogen nach vorausgegangenem Trauma (W. M.).

Zur Pathogenese wird angenommen, dass Traumen bzw. Scherkräfte zu rezidivierenden Blutungen führen, deren Organisation eine Vernarbung der Bursenwandung hinterlässt. Die Bursenvergrößerung erklärt sich durch eine Störung der Resorption des Inhalts: Größere Moleküle wie Blutplasma und Zerfallsprodukte der Erythrozyten werden im Lumen zurückgehalten und osmotisch wirksam [5].

*Makroskopisch* liegt eine fibröse Bursenwandung vor, die von Narbensträngen durchzogen wird (Abb. 37.1e).

*Mikroskopisch* findet sich ein oft polypös gestaltetes, in Vernarbung übergehendes Granulationsgewebe (Abb. 37.1f), dem oberflächlich Residuen von Fibrin aufgelagert sind (Abb. 37.1 g). Die innere Auskleidung besteht aus herdförmig dicht gelagerten Fibrozyten (Abb. 37.1h), peripher folgt Narbengewebe, Siderinpigmentablagerungen als Folge der vorausgegangenen Blutungen sind in Makrophagen vorhanden.

### Neubildung von Bursen

Scherkräfte über harten Gewebsstrukturen können zur Neubildung von Bursen führen. Erwähnt sei die Exostosis bursata – eine Bursenneubildung, die sich im subkutanen Gewebe über kartilaginären Exostosen entwickelt [6].

## Tumoren

Sowohl tendosynovialer Riesenzellentumor [3] als auch synoviale Osteochondromatose [4] können in Bursen entstehen (s. Kap. 35, Gutartige Tumoren).

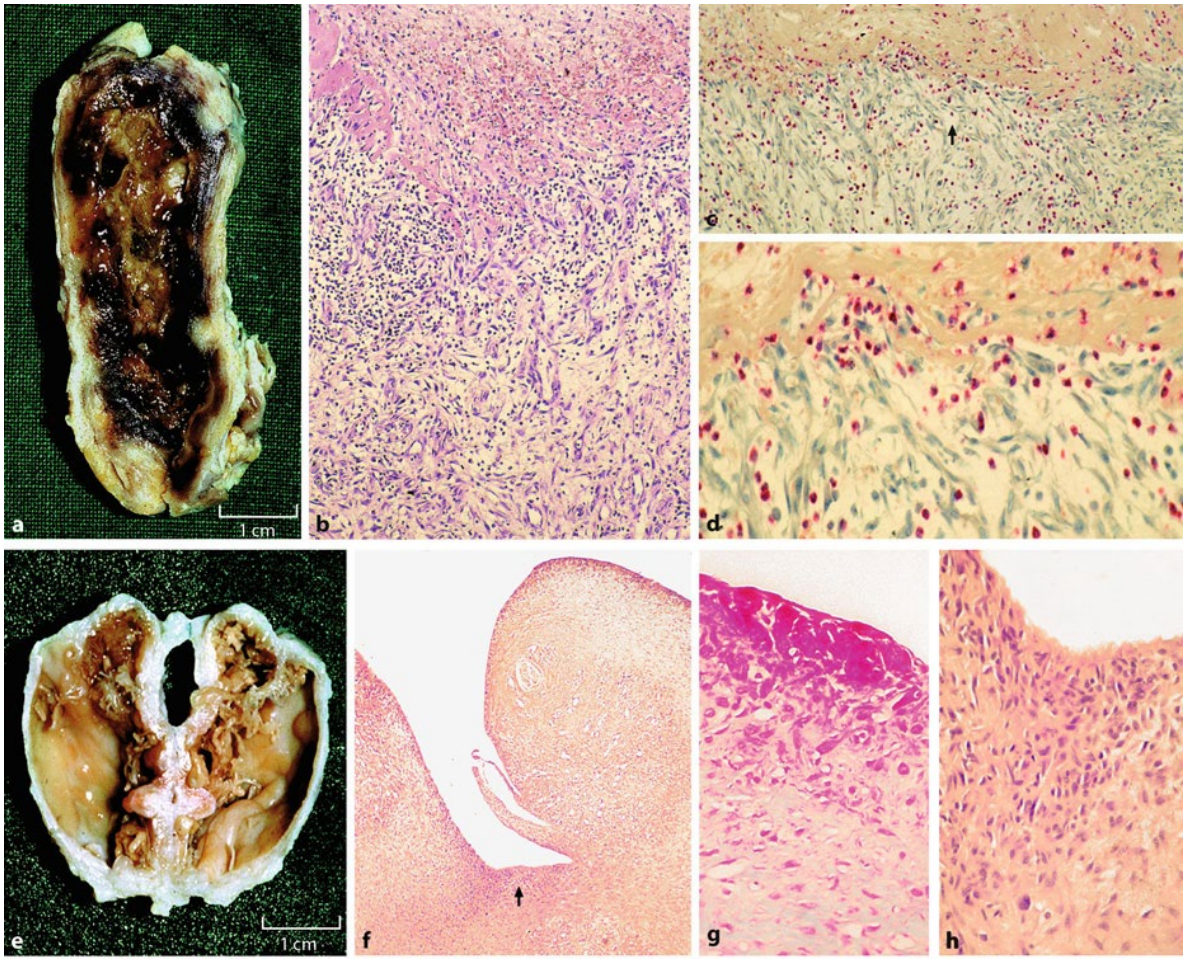



**Abb. 37.1a–h** Bakterielle Bursitis (**a**–**d**) und chronische Bursopathie (**e**–**h**). **b**,**f**,**h** HE, **c**,**d** Naphthol-AS-D-Chloracetat-Esterase, Hämalaun, **g** Azan. **a** Im Bursenlumen graubraunes „schmieriges" Exsudat. **b** Angrenzend an Fibrin mit neutrophilen Granulozyten Granulationsgewebe der Bursenwandung. 50:1. **c** Entspricht **b**: In Fibrin und Granulationsgewebe neutrophile Granulozyten. 50:1. **d** Aus **c** (*Pfeil*): neutrophile Granulozyten im Fibrin und perikapillär. 120:1. **e** Fibröse siderotische Bursenwandung mit Bindegewebssträngen. **f** Aus **e**: Wandung aus polypösem vernarbendem Granulationsgewebe. 20:1. **g** Aus **e**: lumennahe Wandung mit adhärentem Fibrin. 120:1. **h** Aus **f** (*Pfeil*): zellreiches fibroblastäres Gewebe begrenzt Lumen. 120:1

## Literatur


1. Buskila D, Tenenbaum J (1989) Septic bursitis in human immunodeficiency virus infection. J Rheumatol 16:1374–1376
2. Harwell JI, Fisher D (2001) Pediatric septic bursitis: Case report of retrocalcaneal infection and review of the literature. Clin Infect Dis 32:e102–e104
3. Hirohata K, Kumon H, Tanaka Y (1976) Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Schaumzellen bei pigmentierter villonodulärer Synovitis (PVS. Z Orthop 114:44–53
4. Ho QH, Desjacques P, Morand-Dusserre I et al (1990) A case of primary bursal chondromatosis. Fortschr Röntgenstr 152:233–235
5. Mohr W (1987) Pathologie des Bandapparates. Sehnen, Sehnenscheiden, Faszien, Schleimbeutel. In: Doerr W, Seifert G (Hrsg) Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 19. Springer, Berlin
6. Mohr W (2000) Gelenkpathologie. Historische Grundlagen, Ursachen und Entwicklungen von Gelenkleiden und ihre Pathomorphologie. Springer, Berlin

Kapitel 38

# Chondroarthropathien

# 38

*V. Krenn, W. Mohr*

## Inhalt


Mechanische Schädigungen ..... 1008

Arthrose ..... 1008

*Fingerpolyarthrose* ..... 1016

Labropathie ..... 1016

Meniskopathie ..... 1017

*Risse in vorgeschädigten Menisken* ..... 1019

*Begutachtung der Meniskopathie* ..... 1019

*Parameniszeale Pseudozysten* ..... 1020

Spondylopathien ..... 1021

*Diskopathie* ..... 1021

*Spondylose* ..... 1022

*Spondylarthrose* ..... 1023

Chondropathien ..... 1023

Kalziumpyrophosphat-Arthropathie (KPPA) ..... 1024

*Extraartikuläre KPPD-Ablagerungen* ..... 1027

Oxalose ..... 1027

Alkaptonurische Ochronose ..... 1027

Pseudoochronose ..... 1029

Neuropathische Arthropathie ..... 1030

Diabetische Arthropathie ..... 1031

Akromegalie ..... 1031

Kashin-Beck-Krankheit ..... 1031

Spondylepiphysäre Dysplasien ..... 1031

Knorpelschäden durch „Noxen“ ..... 1031

Literatur ..... 1031


K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_38, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Mechanische Schädigungen

### Arthrose

**Definition.** Die Arthrose ist eine primär nicht entzündliche Zerstörung des hyalinen Gelenkknorpels ohne weitere assoziierte „schwerwiegende", klinisch, radiologisch oder laborchemisch diagnostizierte den Knorpelschwund erklärende Krankheit.

**Epidemiologie.** Sie kommt weltweit vor, ihre Prävalenz nimmt mit steigendem Lebensalter zu. 68 % der über 55-jährigen US-Amerikaner haben radiologische Zeichen der Krankheit [32] – 16 Mio. USA-Bürger leiden an ihr [105]. Nach neueren Erhebungen wird ihre Zahl sogar mit 27 Mio. angegeben [58]. Auf die gesamte US-Population bezogen wird dabei von 12,1 % Menschen ausgegangen, die zumindest an einem Körpergelenk arthrotische Veränderungen aufweisen [58]. Die World Health Organization (WHO) berichtet, dass das Arthroseleiden weltweit bei 9,6 % der über 60-jährigen Männer und 18 % der gleichaltrigen Frauen vorkommt, die zunehmende Lebenserwartungszeit wird die Zahl der Leidenden weiter erhöhen [102]. Jährlich werden in den USA mehr als 500.000 operative Eingriffe an arthrotischen Gelenken vorgenommen [27].

**Ätiologie und Pathogenese.** Arthrosen werden in primäre und sekundäre Krankheiten unterteilt, wobei die Ursache der primären bzw. idiopathischen als unbekannt angegeben wird; sog. sekundäre Arthrosen sind Arthropathien, die mit anderen die Gelenkfunktion beeinträchtigenden Leiden einhergehen:

- Akromegalie
- Alkaptonurische Ochronose
- Blei-Arthropathie
- Chondrodysplasie
- Diabetische Arthropathie
- Gicht
- Hämochromatose
- Hämophilie
- Hereditäre Bindegewebskrankheiten
- Ischämische Knochennekrosen
- Kashin-Beck-Krankheit
- Morbus Paget
- Neuropathische Arthropathie
- Osteochondrosis dissecans
- Rheumatoide Arthritis
- Stickler-Syndrom

Der Vollständigkeit halber seien Gelenkfehlstellungen und erhebliche Überbelastungen bei „Schwerarbeit" und Sport sowie intraartikuläre Weichteilschädigungen von Menisken und Labren noch erwähnt.

**Ätiologie.** Höheres Lebensalter ist sicher ein wesentlicher ursächlicher Faktor. Vermutet wird, dass „alte" Chondrozyten sich durch eine reduzierte chromosomale Telomerasenlänge, begleitet von einer gesteigerten Aktivität der altersassoziierten β-Galaktosidase, auszeichnen, was für eine herabgesetzte Synthese von Knorpelmatrix im alternden Knorpel sprechen soll [61]. Altern allein führt jedoch nicht notgedrungen zur Arthrose. In den letzten Jahren mehrten sich Mitteilungen, dass minore Störungen der Gelenkkongruenz – am Kniegelenk eventuell als Folge einer partiellen Meniskektomie [20] – und unterschiedliche Formen von Überbelastungen – wobei die Adipositas hervorgehoben wird [109] – die bedeutsamsten krankheitsauslösenden Momente darstellen – mechanische Faktoren stehen somit im Vordergrund [13, 68]. Sie als systemische Krankheit zu deuten, verursacht durch eine Fettstoffwechselstörung [5] bzw. durch erhöhte Aktivitäten von Adipokinen, die in den Chondrozyten Entzündungsmediatoren induzieren sollen [23], scheint ebenso abwegig wie der Gedanke, sie als „primär entzündliche" Krankheit [86, 99] zu betrachten, auch wenn sehr vorsichtig von einer im Knorpel ablaufenden „molekularen Entzündung" [6] gesprochen wird. Abwegig erscheint auch, ihr eine Immunreaktion gegen ein unbekanntes „arthrosespezifisches Antigen" [122] als Ursache zuzuordnen.

Eine besondere Stellung soll die östrogenabhängige Krankheit einnehmen, die sich bei Frauen nach der Menopause durch die Reduktion dieses Hormons einstellt [46] – auf mögliche pathogenetische Mechanismen gehen die Autoren nicht ein, auch ihr Vorschlag, die sog. primäre Arthrose in drei Typen – genetisch determiniert, östrogenmangelbedingt und altersassoziiert – einzuteilen, wird wohl nicht auf Anerkennung stoßen.

Damit kristallisiert sich wieder die bekannte Vorstellung heraus, dass ihre Ursache in einem Missverhältnis zwischen Gelenkbelastung und Belastbarkeit des primär nicht geschädigten Knorpels zu suchen ist, und dass ein physikalischer Faktor in biologische Ereignisse, die biochemisch vermittelt werden, übersetzt wird [12]. Dies gilt nicht nur für die großen, sondern auch für die kleinen nicht gewichtbelasteten Gelenke, an denen der funktionelle „Übergebrauch" die häufigste Krankheitsursache darstellt. Die aus einigen epidemiologischen Studien hervorgehende Meinung, dass Tabakrauchen vor der Arthrose schützt, konnte von Hui et al. [54] „leider" nicht bestätigt werden. Markant formulierten Felson und Radin [35] ihr „Credo" zum Krankheitsgeschehen: „Those who would define OA as primarily a mechanically caused joint failure seem the victors in the continuing etiological debate."

Viele Fragen sind weiterhin offen – klinische Studien mit ihren Schwächen und auch Experimente mit unethischen Modellen und aussagelosen Ergebnissen, wie Befunde an „bipedalen" Ratten [72] oder Tieren

nach „intrakranieller Selbst-Stimulation“ [82], tragen eher zum Unverständnis als zum Verständnis ihrer Entstehung bei. Nimmt man die unterschiedlichen Ansichten zur Kenntnis, so kommt man bei dieser „pharmazeutisch umworbenen“ Krankheit an Bertolt Brechts großem Chor [14] nicht vorbei:

„Wichtig zu lernen vor allem ist Einverständnis.
Viele sagen ja, und doch ist da kein Einverständnis.
Viele werden nicht gefragt, und viele
sind einverstanden mit Falschem. Darum:
Wichtig zu lernen vor allem ist Einverständnis.“

**Pathogenese.** Pathogenetisches Grundprinzip ist eine fortschreitende Reduktion des Knorpels durch Knorpelumbau und Knorpelschwund; im Endstadium ist der subchondrale Knochen freigelegt. Die Bedeutung biomechanischer, molekularpathologischer und biochemischer Faktoren wird weiterhin unterschiedlich bewertet.

Formuliert man ein *biomechanisches Konzept*, so ergibt sich: Beim Menschen ist die Sprunggelenkarthrose zwar selten, bei Ratten bietet ihre Entwicklung an diesem Gelenk aber einen Einblick in pathogenetische Schritte. Aus den morphologischen Befunden, die an mehr als 2 Jahre alten Tieren erhoben wurden, lässt sich folgende Sequenz der Ereignisse ableiten: In umschriebenen korrespondierenden Kontaktzonen von Tibiakonkavität und Taluskonvexität fehlen die Chondrozyten. Einhergeht der Chondrozytenuntergang mit einem Verlust der Safraninophilie, somit einem Aggrecanverlust. Nachfolgend erscheinen Knorpelfibrillationen mit fortschreitendem Knorpelschwund bis zur Freilegung der knöchernen Deckplatte der artikulierenden Partner. Das Ausmaß dieser Veränderungen ist ausgeprägter bei männlichen Tieren mit hohem Körpergewicht und weniger stark bei den schlanken Rättinnen. Daraus kann abgeleitet werden, dass die feisten alten Rattenmänner in einer Käfigecke kauern und ihre Sprunggelenke belasten, womit Drucknekrosen der Knorpelzellen mit fehlender Nachsynthese den Aggrecanverlust erklären. Das zurückgebliebene Kollagengerüst des Knorpels ist der Belastung – manchmal bewegen sich auch alte Ratten zu Pellets oder Wasserflaschen – gegenüber weniger resistent und wird mechanisch „abgerieben“ [73]. Gleichartige Befunde sind aus Tierexperimenten mit persistierender Druckbelastung auf den Gelenkknorpel bekannt [73]. Ein vergleichbarer Ablauf ist auf den Menschen zu übertragen. Dem Untergang der Chondrozyten durch Nekrose [57], eventuell auch durch Apoptose [45, 55, 57, 85, 88] bzw. „Chondroptose“ [3] mit verminderter Nachsynthese von Aggrecanen folgt die mechanische Zerstörung des weniger elastischen Knorpels von der Oberfläche her. Zergliederungen sind allerdings nicht auf die Oberfläche beschränkt, sondern können als horizontale Rissbildungen zwischen unverkalktem und verkalktem Knorpel, wie auch bei traumatischen Knorpelfrakturen [40, 95], auftreten.

Formuliert man ein *molekularpathologisches Konzept*, so ergibt sich: Aktuelle cDNA-Genexpressionsanalysen zeigen eine Dysbalance des chondrozytären Matrixumbaus [2]: Damit kann angenommen werden, dass Matrixmetalloproteinasen (MMPs) durch die matrixauflösende Funktion am arthrotischen Krankheitsgeschehen beteiligt sind. Die Deregulation der Knorpelzellen geht mit einer Expression des Knorpelkollagens Typ I [20], einer erhöhten Expression der kollagendegradierenden Matrixmetalloproteinasen MMP-13, die als Kollagenase C Kollagen II abbauen kann [53], und MMP-2 (Gelatinase A) einher. Eine erhöhte Expression chondrozytärer Proteinasen wird auch für die Entwicklung der Arthrose bei Mäusen mit einer Mutation des Typ-XI-Kollagens beschrieben [119]. Die unter physiologischen Bedingungen nachweisbare MMP-3 ist in Spätstadien der Arthrose herabreguliert, hingegen ist Fibronektin bereits in initialen Stadien der Krankheit detektierbar. Eine Destabilisierung der Knorpelintegrität über Fibronektinfragmente ist denkbar [50, 51]. Eine wesentliche Rolle kommt Syndecan-4 über die Aktivierung von ADAMTS-5 [113]) zu[1]. Dieses Konzept auf „Zellkernebene“, das sicher großes Interesse erfährt, da sich hier „pharmazeutische“ Angriffspunkte ergeben könnten, führt konsequenterweise über zu den daraus ableitbaren, wenn auch schon bekannteren biochemischen Vorstellungen.

Formuliert man ein *biochemisches Konzept*, so ergibt sich: Ausgehend vom dynamischen Gleichgewicht zwischen Synthese und Degradation der extrazellulären Matrix [21] sind Metalloproteinasen der Chondrozyten [25], darunter eine gesteigerte Aktivität der Aggrecanase [21], verantwortlich für eine Lyse der interfibrillären Knorpelgrundsubstanz. Als Mediator der gesteigerten chondrozytären Degradation der Matrix wird Interleukin-1, von Zellen der Synovialmembran gebildet und in oberflächlichen Knorpelregionen immunhistologisch nachweisbar, angesehen [83, 84]. IL-1 soll aber nicht nur eine gesteigerte Proteolyse induzieren, sondern auch die chondrozytäre Proteoglykansynthese inhibieren [30].

Diesem biochemischen Konzept ist die Möglichkeit an die Seite zu stellen, dass eine genetisch determinierte fehlerhafte Knorpelmatrix synthetisiert wird, die sich in der Produktion von Kollagen I oder X niederschlägt [116]. Mutmaßliche Kandidaten für Arthrosegene sind nach Reginato und Olsen [91] wie folgt zusammengefasst:

- Chromosom 1: Codierung für Knorpelmatrixprotein
- Chromosom 6: Codierung für Kollagen IXA1, Kollagen XIA2, Östrogenrezeptor

1 Dem feinfühligen englischen Bindegewebspathologen Dougald Gardner verdanke ich (W. M.): „Fine words don't butter parsnips“.

**Abb. 38.1** Pathogenetisches Prinzip der fortschreitenden Arthrose (Graduierung nach OARSI [90]) *Ursachen einer begleitenden Detritussynovialitis, **Folge der Detritussynovialitis

- Chromosom 12: Codierung für Kollagen IIA1, Vitamin-D-Rezeptor, IGF
- Chromosom 15: Codierung für Aggrecan
- Chromosom 17: Codierung für Kollagen IA1
- Chromosom 19: Codierung für TGF$\beta_1$

Die Frage, ob eine nichtenzymatische Glykosylierung des Kollagens mit gesteigerterer Quervernetzung und daraus resultierender erhöhter Brüchigkeit [8, 26] einen pathogenetischen Faktor darstellen kann, wird weiter diskutiert.

Formuliert man eine Synthese oder presst man die entwickelten Vorstellungen in ein grobes Schema, wie es dem histopathologischen Graduierungssystem der „Osteoarthritis Research Society International" (OARSI [90]) zugrunde liegt, so ergibt sich das in Abb. 38.1 gezeigte Schema.

Der chronischen unphysiologischen Belastung folgen Chondrozytenuntergänge und Aktivierungen der verbleibenden Zellen. Durch mangelhafte Nachsynthese oder gesteigerten Abbau kommt es zum Aggrecanverlust mit einer Verminderung der Viskoelastizität des Knorpels [21]. Es resultiert beim Bewegungsablauf eine Texturzerstörung in Form von Aufgliederungen der Knorpelmatrix bis hin zur Freilegung des subchondralen Knochens. Bereiche noch erhaltenen Knorpels zeigen auffallende Veränderungen der Grenze zwischen unverkalktem und verkalktem Gewebe: Eine Vervielfachung der Tidemark stellt sich ein. Aigner und Söder [1] gehen davon aus, dass hypertrophe Chondrozyten hier Kollagen X mit nachfolgender Verkalkung – Ablagerungen von Apatit [39] – synthetisieren.

**Tab. 38.1** Histologische Graduierung der arthrotischen Knorpeldestruktion (nach Otte [81])

| Grad | Histopathologische Befunde |
|---|---|
| 0 | Normal |
| 1 | Oberflächliche Fibrillierung |
| 2 | Knorpeldefekt, der nicht die gesamte Dicke des Knorpels umfasst (Substanzdefekt, Rissbildung, Fibrillierung erreicht nicht den subchondralen Knochen) |
| 3 | Knorpeldefekt, der die gesamte Dicke des Knorpels umfasst (tief reichender Substanzdefekt, Risse und Fibrillierung erreichen den subchondralen Knochen) |
| 4 | Fokaler vollständiger Knorpelverlust |

Für Liebhaber der Graduierungssysteme sind die wesentlichen strukturellen Veränderungen nach Otte [81] in Tab. 38.1 zusammengefasst.

In Zonen von Knochendefekten kann chondroides Reparationsgewebe, den Markräumen entstammend, gegen den Gelenkraum vorwachsen; Knochennekrosen führen zu Pseudozysten, ein Pannusgewebe ist der Ausgangspunkt einer heterotopen Knochenneubildung, die zu den charakteristischen Randexostosen führt.

Damit ist Arthrose mehr als nur Knorpelschwund [43]. Ischämische Knochennekrosen und Pseudozysten kennzeichnen die Knochenbeteiligung, Randexostosen bzw. Osteophyten sind Ausdruck einer Knochenneubildung. Sie stellen ein charakteristisches radiologisches Phänomen dar. Die begleitende sekundäre Detritussynovialitis, als arthroseassoziierte synoviale Reaktion, hat ihre Ursache in Knorpelabbauprodukten als „Mikromoleküle" oder größeren Knorpel- und Knochenfragmenten als „Makromoleküle".

**Lokalisation.** Häufig und selten befallene Gelenke enthält Tab. 38.2.

**Morphologie.** Strukturelle Veränderungen an Knorpel, subchondralem Knochen und Synovialmembran müssen betrachtet werden.

**Tab. 38.2** Häufige und seltene Lokalisationen der Arthrose (nach Pinals [88])

| Häufig | Selten |
|---|---|
| Obere Extremitäten | |
| Distale Interphalangealgelenke | Metakarpophalangealgelenke |
| Proximale Interphalangealgelenke | Handgelenke |
| Erste Karpometakarpalgelenke („Daumensattelgelenke“) | Ellbogengelenke |
| Akromioklavikulargelenke | Schultergelenke |
| Untere Extremitäten | |
| Hüftgelenke | Sprunggelenke |
| Kniegelenke | 2.–5. Metatarsophalangealgelenke |
| Erste Metatarsophalangealgelenke | |

*Hyaliner Knorpel. Makroskopie:* In frühen Stadien ist die Knorpeloberfläche aufgeraut oder von Einrissen durchsetzt (Abb. 38.2a,b), fortschreitende Einrisse enden im kompletten Knorpelschwund mit Freilegung der knöchernen Deckplatte (Abb. 38.2h, s. 38.3a,b,d,h). In osteokartilaginären Defekten kann chondroides Ersatzgewebe erscheinen, das pilzartig oder flächenhaft den zuvor subchondralen Knochen bedeckt. Randexostosen, die sich nach proximal oder distal ausdehnen (s. Abb. 38.3d), bedecken häufig Reste des ehemaligen oberflächenbildenden Knorpels (s. Abb. 38.3h).

*Mikroskopie:* Die frühen histologischen Veränderungen äußern sich in Fibrillationen (Abb. 38.2c) des an Proteoglykanen verarmten Knorpels. In der Nachbarschaft der Fissuren fehlen einerseits die Chondrozyten, andererseits können sie durch Zellproliferation zu Brutkapseln vermehrt sein [68] (Abb. 38.2d). Matrixfissuren verlaufen nicht nur vertikal von der Oberfläche in Richtung des verkalkten Knorpels, sondern treten

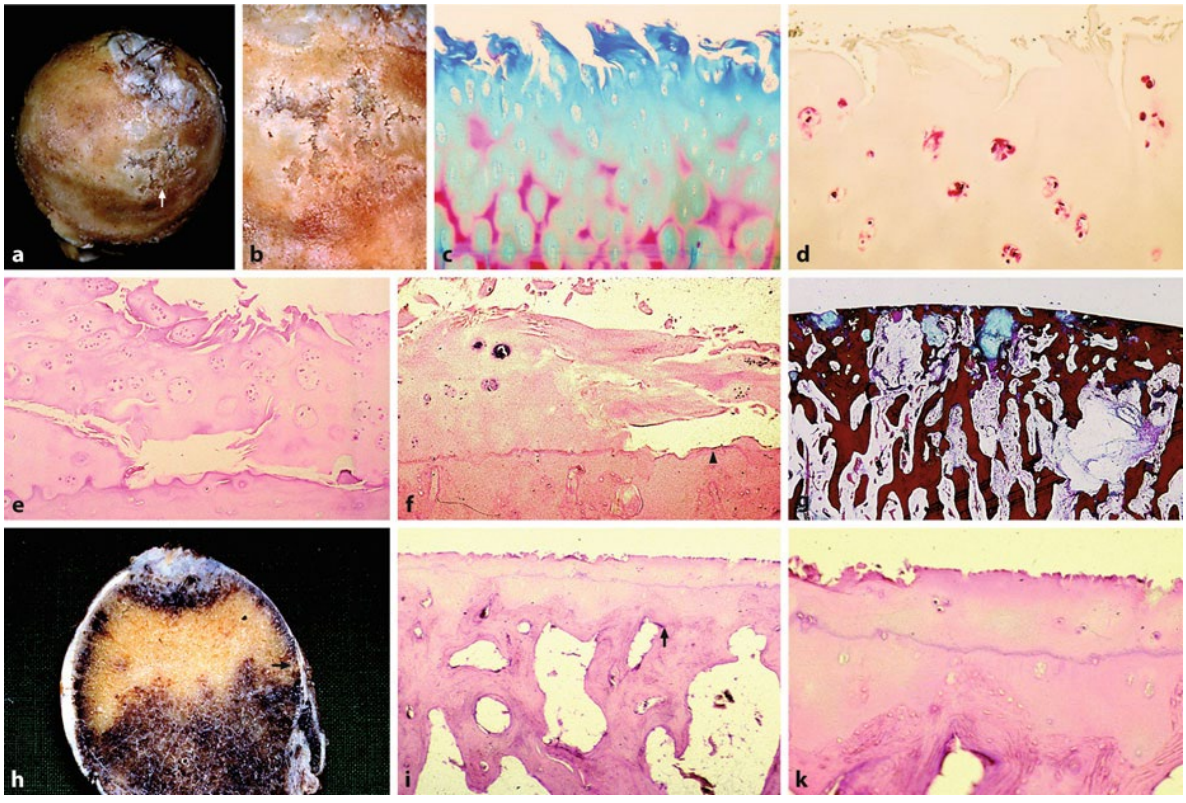



**Abb. 38.2a–k** Knorpelzerstörung bei Arthrose. **c**,**g** Azan, **d** Immunhistologie S100-Protein, **e**,**f**,**i**,**k** HE. **a** Frühe Koxarthrose: Matrixeinrisse. **b** Aus **a** (*Pfeil*): unregelmäßige Knorpelfissuren. **c** Fibrillierter Knorpel. 20:1. **d** Fibrillierter Knorpel mit Chondrozytenschwund und Ausbildung kleiner Brutkapseln nahe der Fibrillationen. 50:1. **e** Vertikal fissurierter Knorpel und horizontale Spalte in Höhe der Tidemark, starke Brutkapselbildung. 50:1. **f** Fortgeschrittene Fissurierung des Knorpels mit partieller Freilegung (*Pfeilkopf*) der knöchernen Deckplatte. 50:1. **g** Freigelegte knöcherne Deckplatte, oberflächennahe einzelne „Knorpelknötchen“ als chondroides Reparationsgewebe und Pseudozysten in subchondralen Markräumen. 15:1. **h** Fortgeschrittene Koxarthrose mit fokal komplettem Knorpelschwund und Progression der Knorpelzerstörung im Randbereich (*Pfeil*). **i** Aus **h** (*Pfeil*): Progressionsbereich aus fissuriertem schmalem Knorpel. 20:1. **k** Aus **i** (*Pfeil*): oberflächlich feinfissurierter Knorpel mit Chondrozytenschwund. 50:1

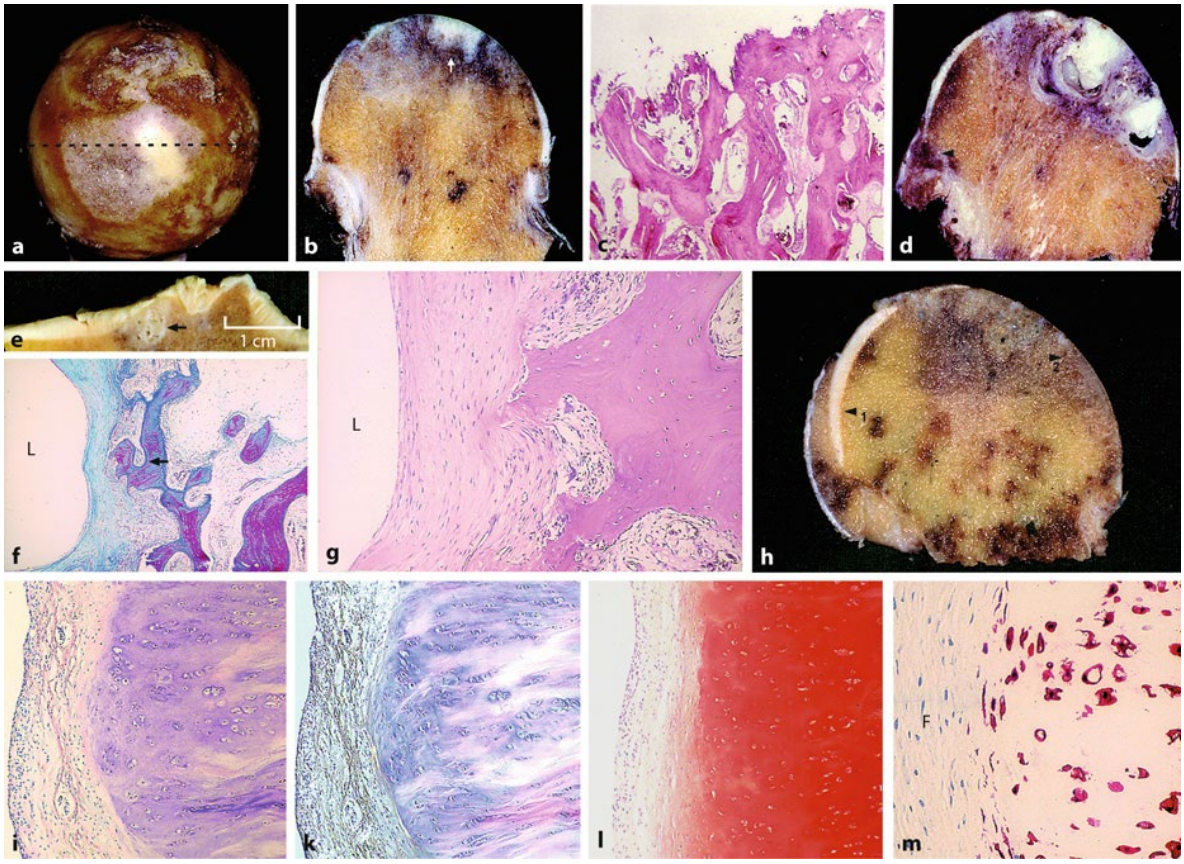



**Abb. 38.3a–m.** Sekundäre Knochenveränderungen bei Arthrose. **a–c** Ischämische Knochennekrose, Hüftkopf, **d** Pseudozysten, Hüftkopf, **e–g** Pseudozysten, Tibiaplateau, **h–m** Randexostosen, Hüftkopf. **c,g,i,k** HE, **f** Azan, **l** Safranin O, **m** Immunhistologie S100-Protein. **a** Unscharf begrenzter gelber Knocheninfarkt im knorpelentblößten Bereich. **b** Sägefläche von **a** (*durchbrochene Linie*): kompletter Knorpelschwund und angedeutet keilförmige Nekrose (*Pfeil*). **c** Aus **b** (*Pfeil*): nekrotischer Knochen bildet die Oberfläche. 20:1. **d** „Subchondrale" Pseudozysten im knorpelentblößten Bereich, ausgefüllt mit grauweißem weichem Inhalt (*Pfeilkopf*: Randexostose). **e** Subchondrale Pseudozysten (*Pfeil*) nahe der Eminentia intercondylaris des Tibiaplateaus. **f** Aus **e** (*Pfeil*): an Lumen (*L*) der Pseudozyste angrenzend fibröses Gewebe, nachfolgend Geflecht- und Lamellenknochen. 20:1. **g** Entspricht *Pfeil* in **f**: Pseudozystenwandung aus fibrösem Gewebe (*L* Lumen), nachfolgend Knochenumbau. 50:1. **h** Randexostose aus chondroidem Gewebe. Nachfolgender Knochen bedeckt „begrabenen" Knorpel der ehemaligen Hüftkopfoberfläche (*Pfeilkopf 1*), im kontralateralen gewichtbelasteten Bereich kompletter Knorpelschwund (*Pfeilkopf 2*). **i** Randexostose bedeckt von fibrösem Saum. 50:1. **k** Entspricht **i**: Faserknorpel, polarisiertes Licht. 50:1. **l** Entspricht **i**: proteoglykanreicher Faserknorpel. 50:1. **m** Entspricht **i**: fibröser Oberfläche (*F*) folgt Saum aus S100-Protein+-spindelförmigen Zellen, nachfolgend Faserknorpel mit S100-Protein+-Chondrozyten. 120:1



auch als horizontale tangentiale Einrisse nicht selten in der Region der Tidemark auf, Brutkapseln sind hier im Ufergewebe vorhanden (Abb. 38.2e). Fortschreitende Fibrillierungen führen zur herdförmigen (Abb. 38.2f), später kompletten Freilegung des subchondralen Knochens (Abb. 38.2 g). Benachbarter Knorpel wird weiter in das Geschehen mit einbezogen, so dass sich eine Progressionsfront ausbildet: Ein schmaler Knorpelsaum, oberflächlich fibrilliert, mit nahezu komplettem Chondrozytenschwund (Abb. 38.2i,k) ist hier vorhanden. Den freigelegten subchondralen Knochen kennzeichnet ein oberflächennaher Verlust der Osteozytenkerne. Einbrüche der knöchernen Deckplatte als osteokartilaginäre Defekte im knorpelentblößten gewichtbelasteten Bereich sind Orte der Entwicklung pilzförmiger chondroider Ersatzgewebe, die von den Markräumen ihren Ausgang nehmen. Diesem Ersatzgewebe fehlt an der Grenze zum Knochen eine scharf gezeichnete Tidemark.

*Subchondraler Knochen. Hyperostose:* Weniger pathologisch-anatomisch als radiologisch sichtbar tritt im gewichtbelasteten Bereich eine sekundäre Zunahme [19] der Knochensubstanz als subchondrale Hyperostose auf, der eine Neubildung von Geflechtknochen zugrunde liegt [17].

*Sekundäre ischämische Knochennekrosen.* Abgesehen von großen primären ischämischen gelenknahen Kno-

chennekrosen treten bei der Arthrose gehäuft kleine keilförmige Knocheninfarkte im Bereich des kompletten Knorpelschwunds auf. Nach Beobachtungen von Franchi und Bullough [37] werden sie in 11,7 % der arthrotischen Hüftköpfe gefunden; im eigenen Untersuchungsgut wurden sie sogar in über 80 % nachgewiesen [68].

*Makroskopisch* sind Nekrosen von der Oberfläche her als umschriebene gelbe Bezirke im knorpelentblößten Knochen erkennbar (Abb. 38.3a); Sägeflächen zeigen angedeutet keilförmige Infarkte (Abb. 38.3b).

*Mikroskopisch* liegen an der Oberfläche Knochenfragmente ohne Osteozytenkerne vor (Abb. 38.3c). Das Knochenmark ist in ein granuläres eosinophiles Substrat umgewandelt. An der Grenze zu vitalen Markräumen wird das nekrotische Gewebe durch Granulationsgewebe mit Osteoklasten ersetzt.

*Pseudozysten.* Radiologisch, aber auch bei der makroskopischen Betrachtung, sind arthrotische Gelenke häufig durch subchondrale intraossäre Pseudozysten gekennzeichnet. Pathomorphologisch wird das Ausmaß dieser Gewebsdefekte erst auf Sägeflächen oder Schnittflächen sichtbar – in Hüftkopfresektaten sind sie in mehr als 70 % vorhanden [68].

*Makroskopisch* finden sich unter einer vermeintlich intakten oberflächenbildenden Knochenzone des Hüftkopfs (Abb. 38.3d) oder auch Tibiaplateaus (Abb. 38.3e) zystische Hohlräume, die mit einem grauweißen weichen Substrat ausgefüllt sind. Die Größe dieser Pseudozysten liegt oft zwischen 1 und 2 cm.

*Mikroskopisch* enthalten sie Hyaluronat, Fibrin sowie Knorpel- und Knochenfragmente [68], ihre Wandung besteht aus einem fibrösen Gewebssaum mit eingeschlossenen Knochenfragmenten, peripher schließt sich Knochen mit den Zeichen des Umbaus an (Abb. 38.3f,g).

*Randexostosen bzw. Osteophyten.* Sie werden radiologisch als charakteristische, schon frühe Stadien der Krankheit kennzeichnende Veränderungen aufgefasst. Ihre Pathogenese ist zu erklären durch ein wenig invasives Pannusgewebe, das sich vom Kapselansatz über die peripheren Knorpelanteile erstreckt. Mit oft nur geringer Knorpeldestruktion nimmt dieses Pannusgewebe an Breite zu, eine nachfolgende chondroide Metaplasie und spätere enchondrale Ossifikation führt zur Bildung der „Knochenauswüchse“ [68].

*Makroskopisch* finden sich Knochenprominenzen, die sich nach proximal oder distal erstrecken (s. Abb. 38.3d), gehäuft liegen sie einem noch erhaltenen Saum des ehemaligen hyalinen, jetzt „begrabenen“ Knorpels auf (Abb. 38.3h).

*Mikroskopisch* sieht man im Stadium ihres Wachstums oberflächlich fibröses Gewebe, dem sich zur Tiefe hin Faserknorpel (Abb. 38.3i,k) mit hohem Proteoglykangehalt (Abb. 38.3 l) anschließt. Da zwischen deckendem fibrösem Saum und Knorpelgewebe S100-Protein+-spindelförmige Zellen liegen (Abb. 38.3 m), darf von einer Transdifferenzierung der Fibroblasten in Chondrozyten mit nachfolgender Matrixsynthese und späterer enchondraler Ossifikation ausgegangen werden.

*Synovialmembran.* Schon frühzeitig reagiert die Gelenkinnenhaut mit einer sekundären Entzündung.

*Makroskopisch* zeigen Synovialektomiepräparate eine villöse Umgestaltung (Abb. 38.4a), intraartikuläre Blutungen, eventuell im Bereich von Kommunikationen zwischen Gelenkraum und subchondralem Knochen bei osteokartilaginären Defekten entstanden, führen zur synovialen Siderose mit gelbbrauner Gelenkinnenhaut (Abb. 38.5a). Nicht selten kommt es zur Vermehrung adipöser Zotten (Abb. 38.5d) bis hin zur lipomatösen Hyperplasie, vergleichbar einem sog. Lipoma arborescens. Eine fibrinbedeckte Synovialmembran tritt als Detritussynovialitis bei gelenknahen ischämischen Knochennekrosen auf (vgl. Abb. 34.7a–c).

*Mikroskopie:* Arthroseassoziierte lymphoplasmazelluläre Synovialitis und Detritussynovialitis sind zu unterscheiden, meist sind beide gemeinsam anzutreffen.

*Lymphoplasmazelluläre Synovialitis.* Die unterschiedlich langen Zotten weisen ein oft locker gefügtes basophiles proteoglykanreiches Stroma auf oder sind durch eine perivaskuläre Fibrose gekennzeichnet (Abb. 38.4b). Geringe diffuse oder kleinfollikuläre (Abb. 38.4b,c) Infiltrate aus Lymphozyten und perifollikulären Plasmazellen fallen unter der leicht verbreiterten Deckzellschicht auf (Abb. 38.4d). Immunhistologisch stellen sich in den Follikeln B-Zellen dar (Abb. 38.4e,f), Plasmazellen sind auf die perifollikuläre Region beschränkt (Abb. 38.4 g,h). T-Zellen sind innerhalb der Follikel und in geringer Zahl auch im perifollikulären Gewebe gelegen (Abb. 38.4i,k). Wenige MIB-1+-Zellen sind in den Follikeln anzutreffen (Abb. 38.4 l); sind Keimzentren vorhanden, so enthalten sie dendritische Retikulumzellen (Abb. 38.4 m). In der zumeist nur leichtgradig verbreiterten Deckzellschicht kommen CD68+-A-Synoviozyten vor (Abb. 38.4n).

Bei Anwendung des Synovialitis-Scores gelingt eine diagnostische Bewertung chronischer Synovialitiden in Hinblick auf die Unterscheidung zwischen Arthrose und entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis mit einer Sensitivität von 73 % und einer Spezifität 86 % [56]. Somit ist die Diagnose „Low-grade-Synovialitis wie bei Arthrose“ auf der Basis dieses Sensitivitäts- und Spezifitätswerts möglich [56].

*Detritussynovialitis.* Neben lymphoplasmazellulären Infiltraten kommen Knorpel- (Abb. 38.5b) und Knochenfragmente vor, die als Apatitkristalle beschrieben werden und in der Synovia in 30–60 % der arthrotischen Kniegelenke vorliegen [76]. Gruppen aus Siderophagen (Abb. 38.5c) erklären die makroskopisch rostbraune Farbe. Hat sich eine lipomatöse Hyperplasie entwickelt, so sind ebenfalls Gewebsfragmente nachweisbar – Knorpelfragmente können der Gelenkinnenhaut adhärent (Abb. 38.5e) oder von Synoviozytensäumen umgeben sein (Abb. 38.5f). Innerhalb lipomatöser Zotten

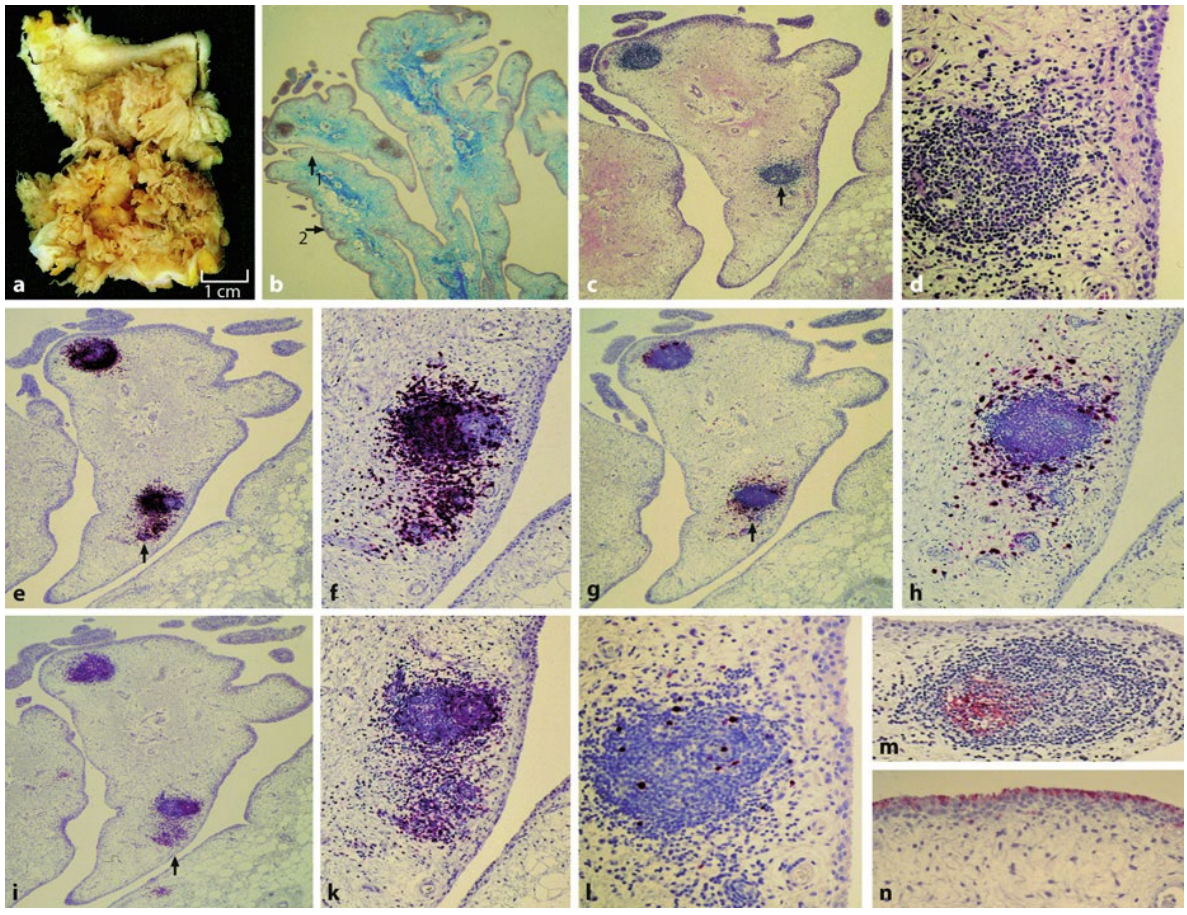



**Abb. 38.4a–n** Arthrose assoziierte lymphoplasmazelluläre Synovialitis. **b** Azan, **c**,**d** HE, **e**,**f** Immunhistologie CD20, B-Lymphozyten, **g**,**h** Immunhistologie CD38, Plasmazellen, **i**,**k** Immunhistologie CD3, T-Zellen, **l** Immunhistologie MIB-1, proliferationsbereite Zellen, **m** Immunhistologie CD21, dendritische Retikulumzellen, **n** Immunhistologie CD68, Makrophagen. **a** Zottige Kniegelenksynovialmembran. **b** Aus **a**: synoviale Zotten mit zellarmem perivaskulär fibrösem Stroma und kleinsten follikulären Infiltraten. 8:1. **c** Entspricht **b** (*Pfeil 1*): zellarmes Stroma mit Lymphfollikeln. 20:1. **d** Aus **c** (*Pfeil*): im zellarmen Stroma Lymphfollikel, leicht verbreiterte Deckzellschicht. 120:1. **e** Entspricht **b** (*Pfeil 1*): Lymphfollikel aus CD20+-B-Zellen. 20:1. **f** Aus **e** (*Pfeil*): follikulär angeordnete B-Zellen. 50:1. **g** Entspricht **b** (*Pfeil 1*): Follikel umgeben von wenigen CD38+-Plasmazellen. 20:1. **h** Aus **g** (*Pfeil*): Lymphfollikel von Plasmazellen umgeben. 50:1. **i** Entspricht **b** (*Pfeil 1*): Lymphfollikel im zellarmen Stroma mit wenigen CD3+-T-Zellen. 20:1. **k** Aus **i** (*Pfeil*): im Lymphfollikel T-Zellen. 50:1. **l** Entspricht **c** (*Pfeil*): wenige MIB-1+-Zellen im Follikel. 120:1. **m** Lymphfollikel mit CD21+-dendritischen Zellen. 120:1. **n** Entspricht **b** (*Pfeil 2*): in der leicht verbreiterten Deckzellschicht CD68+-Makrophagen. 120:1

mit lymphoplasmazellulären Infiltraten sind unter der Deckzellschicht auch Knochenfragmente anzutreffen (Abb. 38.5 g,h). Solche Fragmente stellen die Ausgangsorte der immer wieder anzutreffenden kleinen Kapselosteome dar (Abb. 38.5i). Fibrinexsudate können die Detrituspartikel begleiten, mit dem Auftreten pseudotumoröser Detritussynovialitiden ist zu rechnen – fokal finden sich dann im synovialen Gewebe Knoten aus Gewebsfragmenten mit umgebendem organisierendem Granulationsgewebe [68]. Aufgrund der oft kompletten Strukturaufhebung der Synovialis ist bei der fortgeschrittenen Detritussynovialitis der Synovialitis-Score nicht anwendbar [56].

Detritussynovialitiden werden oft erst dann diagnostiziert, wenn ihre bevorzugte Lokalisation bedacht wird: z. B. synoviale Rezessus und Buchten der Synovialmembran, insbesondere bei der Koxarthrose Umschlagfalten von Labrum acetabulare zu Gelenkinnenhaut. Da zudem kleine Fragmente aus hyalinem Knorpel, am Kniegelenk auch Faserknorpel der Menisken, und Knochen meist erst bei Erstellung mehrerer Schnitte gefunden werden, wird die Mitteilung verständlich, dass sie in frühen Phasen der Gonarthrose häufig fehlen sollen [77].

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Schmerzen, als Anlauf-, Belastungs-, Bewegungs- und Ermü-

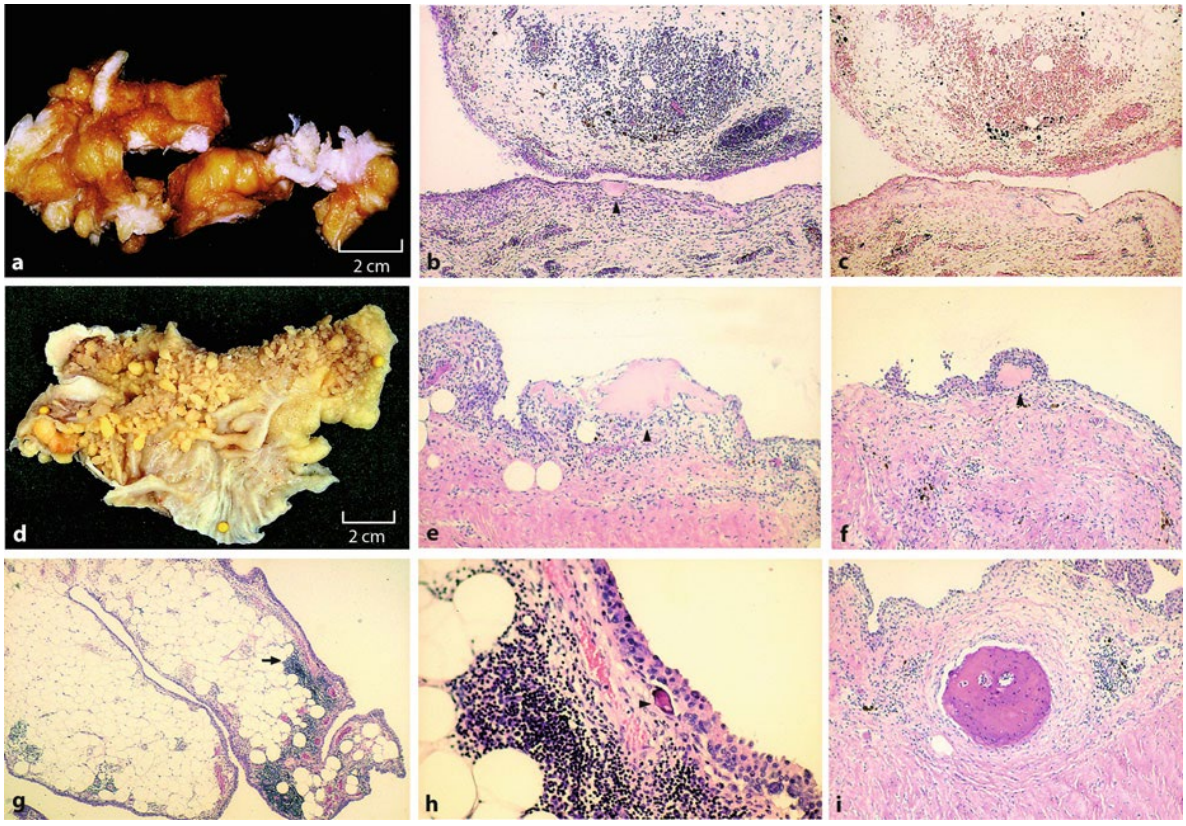



**Abb. 38.5a–i.** Arthroseassoziierte Detritussynovialitis. **b**, **e–i** HE, **c** Berliner-Blau-Reaktion, Kernechtrot. **a** Feingranuläre, teilweise wulstig adipöse siderotische Kniegelenksynovialmembran. **b** Aus **a**: lymphoplasmazelluläre Synovialitis und Detrituspartikel (*Pfeilkopf*). 50:1. **c** Entspricht **b**: fokale Siderose. 50:1. **d** Villöse adipöse Hyperplasie der Kniegelenksynovialmembran. **e** Aus **d**: Knorpelfragment (*Pfeilkopf*) der Synovialmembran adhärent. 50:1. **f** Aus **d**: Knorpelfragment (*Pfeilkopf*) umrandet von Synoviozyten. 50:1. **g** Aus **d**: adipöse synoviale Zotten mit lymphoplasmazellulärer Infiltration. 20:1. **h** Aus **g** (*Pfeil*): Knochenfragment (*Pfeilkopf*) unter der breiten Deckzellschicht. 120:1. **i** Kapselosteom. 50:1

dungsschmerzen auftretend, sind subjektive Symptome. Gelenkdeformierungen als Folge der Osteophyten treten später auf – die Gelenkbeweglichkeit wird im Laufe der Krankheit eingeschränkt, Muskelatrophien können die Folge sein [15]. *Radiologische Kennzeichen* sind in fortgeschrittenen Stadien Gelenkspaltverschmälerungen als Folge des Verlusts des strahlendurchlässigen Knorpels. Osteophyten als Randexostosen, Pseudozysten und subchondrale Knochensklerose, deren Pathogenese nicht eindeutig geklärt ist [16, 102], gehören zum Merkmalkatalog. Zur Entwicklung der gelenknahen Knochenverdichtung wird an die Möglichkeit gedacht, dass der „Nuclear Factor of Activated T-Cells“ (NFAT), dessen Mangel die enchondrale Ossifikation fördert, hier eine Rolle spielt [102].

Nicht immer muss die morphologisch diagnostizierte Arthrose mit Krankheitssymptomen eingehen [34, 43] – oft besteht eine Diskrepanz zwischen Schwere der strukturellen Veränderungen und klinischen Erscheinungen.

Das klinische Hauptsymptom, ein oft „in der Tiefe“ gelegener, nicht eindeutig lokalisierbarer *Schmerz*, der bei Bewegung zunimmt, des nachts aus dem Schlaf erweckt, Stunden anhalten kann, um dann wieder zu schwinden [15], ist in seiner Pathogenese nicht eindeutig geklärt. Vermittelt wird dieser auch als brennend beschriebene Schmerz durch myelinisierte afferente Nervenfasern [110]. Abgesehen vom nicht innervierten hyalinen Knorpel kommen verschiedene Ausgangspunkte der Schmerzen in Frage: Periost, subchondraler Knochen, entzündete Synovialmembran, Ligamente und Muskulatur mit „Muskelspasmen“ [88]. Der Nachweis von Markern sensorischer und sympathischer Nerven in subchondralen, auf den Gelenkknorpel übergreifenden vaskularisierten Knochenmarksprossen und in den Markräumen von Randexostosen [110] sowie auch in synovialen Invasionszonen der bei der Arthrose zerstörten Menisken [4] lässt diese Regionen am ehesten für die Schmerzentstehung in Frage kommen. Fortgeschrittene Stadien können durch persistierende

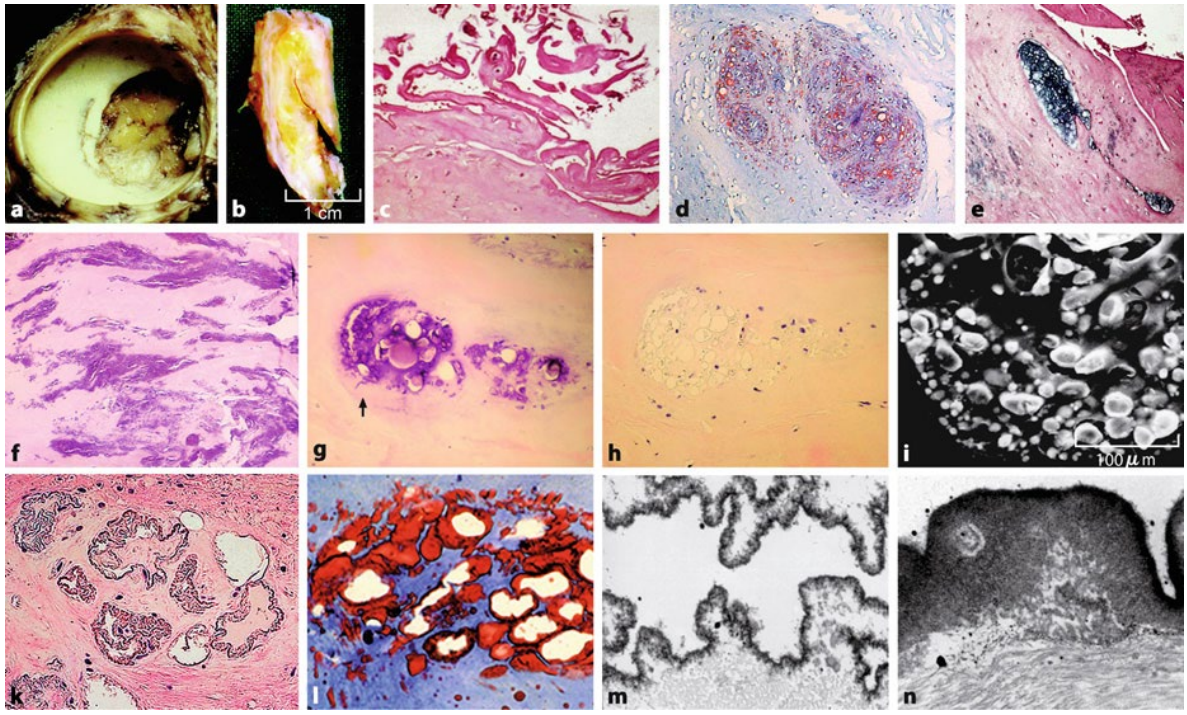



**Abb. 38.6a–n** Labropathie bei Koxarthrose. **c**, **f–h**, **k** HE, **d**,**l** Sudanrot, Gefrierschnitt, **e** Alcianblau, **i** Rasterelektronenmikroskopie, **m**,**n** Transmissionselektronenmikroskopie. **a** Knorpelige Facies lunata des Labrum acetabulare. **b** Querschnitt eines Operationspräparates mit Verfettungen und weißen Kalziumpyrophosphat-Dihydrat-Stippchen. **c** Oberflächlich eingerissenes Labrum mit Brutkapseln und adhärenten Fibrinsäumen. 50:1. **d** Im Labrum scharf begrenzte Chondrone aus verfetteten Chondrozyten. 50:1. **e** In der Nähe von Einrissen Herde schaumigen Hyaluronats. 50:1. **f** Kalziumpyrophosphat-Dihydrat-Labropathie. 20:1. **g** Apatit-Labropathie mit Kalkosphäriten. 50:1. **h** Entspricht **g** nach Säureentkalkung: Schwund der Kalkosphäriten. 50:1. **i** Entspricht **g** (*Pfeil*): Kalkosphäritenherd. **k** Chondrozytogene Lipozysten mit gefalteten stark lichtbrechenden Wandungen (Aufnahme ohne Kondensorlinse). 60:1. **l** Im Lumen der chondrozytogenen Lipozysten sudanophiles Substrat. 60:1. **m** Wandung einer chondrozytogenen Lipozyste aus schmalem granulärem Saum. 10.000:1. **n** Wandung einer chondrozytogenen Lipozyste aus breitem homogenem elektronendichtem Saum. 9000:1

Schmerzen geprägt sein. „Gelenkknistern" als Krepitationen und „Gelenkknirschen" stellen sich ein.

Die radiologisch diagnostizierte Krankheit hat eine sehr langsame Progredienz – nach skeptisch zu betrachtenden Befunden zur medikamentösen Arthrosetherapie schreitet die Verschmälerung des radiologischen Gelenkspalts, der die Knorpelbreite repräsentiert, jährlich um 0,1 mm fort [92]. Nur bei wenigen Patienten wird über eine schnell fortschreitende Krankheit berichtet [107], die eventuell Folge ischämischer Knochennekrosen ist. Dies wird aus Befunden von Mitrovic und Riera [65] deutlich, die bei 8 Patienten mit „rapid progressiver Arthropathie" ischämische Knochennekrosen mit begleitender Detritussynovialitis am Hüftgelenk fanden.

## Fingerpolyarthrose

Wegen ihrer Häufigkeit werden die Fingerendgelenk- bzw. Heberden- und Fingermittelgelenk- bzw. Bouchard-Arthrose als besondere Krankheitsvarianten betrachtet und sogar als Zeichen einer „systemischen" Arthrose gedeutet, „wenn gleichzeitig ein Befall von Knie- und Hüftgelenken im Vordergrund steht" [96]. Hervorgehoben wird eine *erosive Arthrose*, die als „aggressive" schwere Verlaufsform betrachtet wird [22]. Die Pathogenese entspricht der Arthroseentwicklung anderer Gelenke. Ob ihre Heredität [96] wirklich nachgewiesen wurde, wird bezweifelt [68]. Kleinere Randexostosen, die sich am Fingerendgelenk entwickeln, werden als Heberden-Knoten bezeichnet, ihr Einfluss auf die Subkutis führt zur Bildung ganglienartiger kutaner myxoider Zysten [68].

## Labropathie

Einige krankhafte Veränderungen, erst neuerdings als „häufiger wahrgenommenes Phänomen" [63] erwähnt, werden am Labrum acetabulare angetroffen. Die den

Hüftkopf umfassende Gelenklippe (Abb. 38.6a) kann isoliert bei Sportlern durch repetitive Drehungen Einrisse erleiden [63] und Hüftschmerzen bei jungen Menschen erklären [47]. Operationspräparate, die bei Endoprothesenimplantationen gewonnen werden, geben einen Einblick in verschiedene Schädigungen.

*Makroskopisch* liegen im Einsendegut bei fortgeschrittener arthrotischer Gelenkzerstörung oft nicht mehr sicher zu identifizierende chondroide Gewebsstreifen vor, noch erhaltene Labren zeigen in Querschnitten eine meniskusähnliche Struktur mit herdförmiger Verfettung, kleine Stippchen aus KPPD-Kristallen fallen öfter auf (Abb. 38.6b).

*Mikroskopisch* kommen in dem Gewebe, das histologisch einem Meniskus gleicht, oberflächliche und tiefe Einrisse mit weitgehender Texturzerstörung vor (Abb. 38.6c). In zentralen Bereichen liegen scharf begrenzte Inseln verfetteter Knorpelzellen (Abb. 38.6d) mit basophiler chondroider Matrix. „Seen" aus schaumigem Hyaluronat (Abb. 38.6e) sind wie in eingerissenen Menisken vorhanden, fokale Amyloidablagerungen sind nicht selten.

Verschiedene Verkalkungen haben sich entwickelt. Wie die Menisken neigen die Labren zur Ablagerung von KPPD, wobei diese KPPD-Labropathie die einzige Manifestation der Kristallkrankheit am Hüftgelenk darstellen kann – Kristalle finden sich an der unmittelbaren Labrumoberfläche oder durchsetzen die Matrix (Abb. 38.6f). Im Gegensatz zu den Menisken enthalten sie oft Apatitkristalle, die sich als umschriebene Herde aus Psammomkörperchen darstellen (Abb. 38.6g); nach Entkalkung bleiben Spuren einer schwach eosinophilen Matrix, teilweise vakuolisiert, zurück (Abb. 38.6h). *Rasterelektronenmikroskopisch* stellen sich bei dieser Apatit-Labropathie die charakteristischen abgerundeten Kalkosphäriten dar (Abb. 38.6i; vgl. Abb. 39.3b). Gelegentlich kommen als Ausdruck einer „Mischkalzinose" KPPD- und Apatitkristalle nebeneinander vor.

Eine besondere Reaktionsform wird gelegentlich angetroffen: In teils nekrotischem und teils erhaltenem chondroidem Gewebe sind Mikrozysten vorhanden, die von gefalteten eosinophilen granulären Membranen umgeben sind (Abb. 38.6k). Sie enthalten Lipidsubstanzen (Abb. 38.6l) und sind mutmaßlich als chondrozytogene Lipidzysten von verfetteten Chondrozyten abzuleiten. *Transmissionselektronenmikroskopisch* sind 2 Zystentypen zu unterscheiden – schmale Zystenwandungen aus einem Saum granulären (Abb. 38.6m) und breite Wandungen aus einem homogenen elektronendichten Substrat (Abb. 38.6n). Sie haben eine gewisse Ähnlichkeit mit den Fettablagerungen enthaltenden Spalträumen bei der lipochondralen Degeneration [28]. Ihre Pathogenese ist ungeklärt – eventuell ist sie Folge einer länger dauernden arthrotischen Gewebsschädigung [70].

## Meniskopathie

**Definition.** Meniskopathien sind Folge makro- oder mikrotraumatischer Schädigungen mit unterschiedlichen Formen von Rissbildungen.

**Ätiologie und Pathogenese.** *Makrotraumen*, meist Unfallereignisse, stellen in der Altersgruppe der 16- bis 30-Jährigen in 60 % Sport- (Fußball, Turnen, Skilaufen) und in der Altersgruppe der 31- bis 63-Jährigen Berufsunfälle dar [7]. *Mikrotraumen* sind Folge unphysiologischer Belastungen, die eventuell als Berufskrankheiten anerkannt werden. Nach der Verordnung zur Änderung der Berufskrankheitenverordnung vom 22. März 1988 hat die Nummer 2102 folgende Neufassung erfahren: „2102 Meniskusschäden nach mehrjährigen andauernden oder häufig wiederkehrenden, die Kniegelenke überdurchschnittlich belastenden Tätigkeiten" [18]. Darunter sind nach Wittgens und Pressel [118] folgende Belastungen zu verstehen: Dauerzwangshaltung, insbesondere Hocken oder Knien bei gleichzeitiger Kraftaufwendung oder häufig wiederkehrende erhebliche Bewegungsbeanspruchung (insbesondere Laufen oder Springen, auch mit Scherbewegung auf grob unebener Unterlage). Überdurchschnittliche Kniebelastungen kommen bei folgenden Tätigkeiten vor: „Bergleute unter Tage, Fliesen- oder Parkettleger, Ofenmaurer, Rangierarbeiter, bestimmte Berufssportler, außerdem bei Tätigkeiten unter besonders beengten Raumverhältnissen" [118].

Die erwähnten Prädispositionen zeigen, dass im Wesentlichen mechanische Einflüsse Ursache der Meniskusläsionen sind. Die Beteiligung sog. konstitutioneller Faktoren, „bei denen es sich um eine minderwertige Anlage des Meniskus bei allgemeiner Bindegewebsschwäche handeln" kann [93], wird weiterhin postuliert, entbehrt aber eines naturwissenschaftlichen Beweises.

Die mechanische Gewebszerstörung führt zu Nekrosen der Meniskozyten. Beim Reparaturversuch entwickeln sich aus benachbarten vitalen Zellen chondrozytär anmutende Brutkapseln („cell clusters") durch eine Proliferation der erhaltenen Meniskozyten – die Expression von Kollagen X spricht dafür, dass diese Zellhaufen den hypertrophen Chondrozyten der Epiphysenfuge gleichen [42].

**Lokalisation.** Betroffen sind bevorzugt mediale Menisken – das Verhältnis von Innen- zu Außenmeniskusläsionen liegt bei etwa 8:1 [93].

**Morphologie.** Zum *makroskopischen* Erscheinungsbild sind Präparate von Meniskektomien dargestellt, die heute fast nur noch eine historische Bedeutung haben, da wegen Meniskusschädigungen keine kompletten

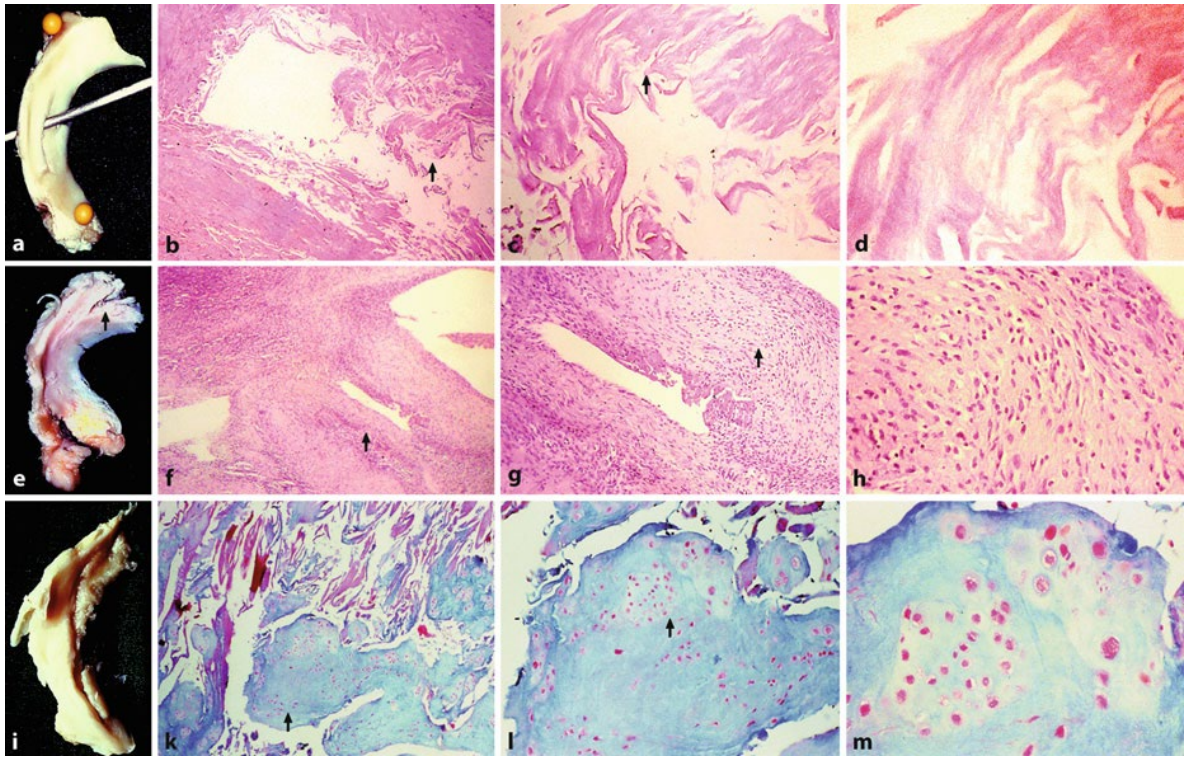



**Abb. 38.7a–m** Meniskuseinrisse. **b–d**, **f–h** HE, **k–m** Azan. **a** Wenige Tage alter frischer Korbhenkelriss, Sonde markiert Rissregion. **b** Aus **a** (sondenmarkierte Region): zerrissene Meniskusmatrix. 20:1. **c** Aus **b** (*Pfeil*): Fragmente der Meniskusmatrix. 50:1. **d** Aus **c** (Pfeil): azelluläre Fragmente und verdämmernder Meniskozyt. 120:1. **e** 5 Wochen alter Meniskuseinriss: Zergliederung der Rissregion (*Pfeil*). **f** Aus **e** (*Pfeil*): im Rissbereich zellreiches Granulationsgewebe. 20:1. **g** Aus **f** (Pfeil): zellreiches Granulationsgewebe mit umschriebenen Fibrinexsudaten. 50:1. **h** Aus **g** (*Pfeil*): vornehmlich spindelförmige Fibroblasten im Reparationsgewebe. 120:1. **i** Meniskus bei Valgusgonarthrose: zergliederter Meniskus. **k** Aus **i**: zergliederter Meniskus. 20:1. **l** Aus **k** (*Pfeil*): Meniskusfragment teils zellarm, teils mit Brutkapseln. 50:1. **m** Aus **l** (*Pfeil*): Brutkapseln aus Meniskozyten. 120:1

Meniskusentfernungen, sondern lediglich Teilresektionen oder arthroskopische Meniskektomien durchgeführt werden, bei denen kleine Meniskusstreifen oder -fragmente zur Untersuchung gelangen [36] – dennoch können diese „historischen" Präparate Einblick in die Grundstrukturen von Meniskusläsionen geben. Entsprechend der folgenden Auslistung sind voneinander abzugrenzen:

- *Längseinrisse*, die bis zum Korbhenkelriss (Abb. 38.7a) fortschreiten, und die bei ihrer Lokalisation am Hinter- oder Vorderhorn zum Meniskusabriss (Abb. 38.7e) führen oder zu lappenförmigen Rissen fortschreiten
- *Querrisse* als Papageienschnabelrisse, die zur partiellen Kontinuitätsdurchtrennung der Meniskussubstanz führen
- *Horizontale Einrisse*, die sich zunächst als geschlossene Risse innerhalb der Meniskusmatrix entwickeln und dann fortschreiten zu Defekten, die auch die Oberfläche einnehmen und in lappenförmigen Einrissen enden können. Die an der Unterseite des Kerns des lateralen Meniskus gelegenen Risse sollen nahezu konstant mit parameniszealen Zysten einhergehen [41].

Die bei Gelenkersatzoperationen arthrotischer Kniegelenke gewonnenen Menisken sind entweder intakt oder im Innenkantenbereich zersplittert, manchmal sind sie von multiplen Einrissen durchsetzt (Abb. 38.7i).

Die *mikroskopischen* Veränderungen stellen initial eine Strukturzerstörung mit Schwund der Meniskozyten und Aufgliederung der fibrösen Matrix dar (Abb. 38.7b–d). Frischere Horizontalrisse, die in Scheibenmenisken schon in früheren Lebensaltern auftreten, zeigen eine Kontinuitätsdurchtrennung der Meniskusmatrix mit Fragmentierung der kollagenen Fasern [68]. Ältere Einrisse können in insertionsnahen Zonen von Granulationsgewebe repariert werden (Abb. 38.7f–h). Alte Einrisse, wie sie insbesondere an arthrotischen Kniegelenken angetroffen werden, zeigen eine fissurierte Matrix mit benachbarten großen Brutkapseln aus Meniskozyten (Abb. 38.7k–m).

**Tab. 38.3** Histologische Befunde bei posttraumatischen Meniskusläsionen in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Trauma und Operation

| Zeit (Wochen) | Histopathologische Befunde |
|---|---|
| 0 | Nekrose, Faserruptur, Ödem, Fibrinablagerung, Erythrozytenextravasate |
| <1 | Auflagerung bandförmiger homogener Fibrinpräzipitate, flammenzungenartige Strukturen, initiale Gefäßproliferate |
| <3 | Meniskozytenproliferate, sog. Brutkapsel-Bildung |
| <4 | Fibroblastenproliferate (im ligamentären Bereich) |
| <5 | Anordnung der Zellen parallel zur Meniskusoberfläche |
| <8 | Narbenbildung, fibrozytenreiches, später faserhaltiges Narbengewebe |
| <20 | Restitution des Faserknorpels |

Horizontale Einrisse gehen oft mit einer kleinzystischen myxoiden Umwandlung des Meniskusgewebes einher, die wohl auf das Einpressen von Synovialflüssigkeit zurückzuführen ist [9]. Zwar vermutet Barrie [9], dass solche mit schaumigem Hyaluronat ausgefüllte Pseudozysten (vgl. Abb. 38.6e) auch ohne oberflächliche Defekte der Meniskussubstanz auftreten können, dennoch ist nicht auszuschließen, dass in diesen Fällen kleine Läsionen, die als horizontale „Haifischmaulrisse" an der Meniskusunterkante nicht immer diagnostiziert werden [41], das Einpressen von Synovia in die Menisken erlauben, womit parameniszeale Pseudozysten entstehen können.

Versucht man, aus den strukturellen Veränderungen das Rissalter zu bestimmen, so bieten die folgenden Befunde eine Hilfestellung. Meniskozytennekrosen werden vom 1. bis 2. Tag bis hin zur 3. Woche angetroffen – sie können aber auch zu späteren Zeitpunkten vorhanden sein. Fibrinexsudate sind ebenfalls bevorzugt in den ersten 2 Wochen, sicher aber auch später vorhanden. Eine Vermehrung von Fibroblasten im Rissbereich ist bis zum 4. Monat zu erwarten, Mitosen in diesen Zellen oder in benachbarten Meniskozyten sind bevorzugt in der 1. Woche zu sehen, ein zellarmes Narbengewebe wird vom 2. Monat an angetroffen. Aussagen zur Präsenz der Brutkapseln von Meniskozyten sind unterschiedlich – nach eigenen Befunden können kleinere Brutkapseln am Ende der 1. Woche vorhanden sein, nach anderen Autoren treten sie erst später im Verlauf der Läsion auf. Reparationsgewebe als Granulations- und Narbengewebe ist in den ersten 5 Wochen scharf abgegrenzt, etwa vom 2. Monat an geht es unscharf fließend in die Textur des Meniskusgewebes über.

Diese eher theoretischen Erörterungen seien vervollständigt durch eine praxisnahe Zusammenfassung (Tab. 38.3) der histologischen Meniskusveränderungen zu verschiedenen Zeitpunkten nach einer vorausgegangenen traumatischen Schädigung.

## Risse in vorgeschädigten Menisken

Stellt man die Frage, was morphologische Zeichen der Vorschädigung sind, so stößt man auf eine verwirrende Anzahl von Bezeichnungen. In einer Übersichtsarbeit über Rissreparation im „degenerierten" Meniskusgewebe werden als sog. „Degenerationsformen" aufgeführt: „asbestartig, fettig, mukoid, hyalin, Verkalkung, Aufbrauchsschaden, asbestartig-mukoid, asbestartig-hyalin, fettig-mukoid, mukoid-hyalin, hyalin-fettig, fettig-mukoid-asbestartig" [103]. Die Fülle der obsoleten Begriffe erschwert die Beurteilung der Phänomene, die als Vorschädigungen zu werten sind. Analysiert man die von Seidlein und Lorenz [103] angegebenen Termini, so darf man daraus ableiten, dass asbestartig einer Zersplitterung der Meniskusmatrix entspricht, dass fettig die zumindest intrazelluläre Lipidansammlung bedeuten soll, vergleichbar den Befunden am Labrum (vgl. Abb. 38.6d), dass mukoid das Auftreten von „Pseudozysten" mit Hyaluronat darstellt, von denen anzunehmen ist, dass sie auf das Einpressen von Synovialflüssigkeit in rupturbedingte Spalten des Meniskusgewebes zurückzuführen sind [9], dass hyalin eventuell der Altersamyloidose entspricht, die sich auch an den Menisken einstellt, und dass Verkalkungen, in Analogie zu den Labrumkalzifikationen (vgl. Abb. 38.6f), Ausdruck der Kalziumpyrophosphat-Meniskopathie sind.

## Begutachtung der Meniskopathie

Nur bei eindeutig rissfernen Gewebeproben – rissnahe bestehen rissbedingte Texturstörungen – kann das Ausmaß einer Vorschädigung zweifelsfrei in Abhängigkeit zum Alter des Patienten bestimmt werden. Voraussetzung ist allerdings, dass altersentsprechende Veränderungen gewürdigt werden, auch wenn ihr histopathologisches

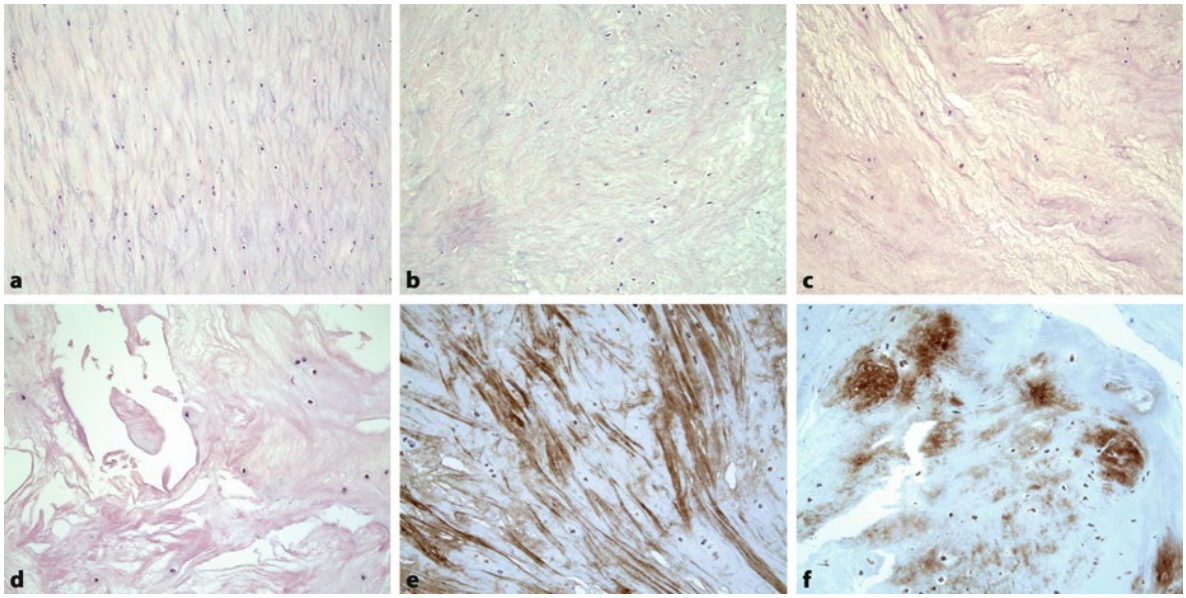



**Abb. 38.8a–f** Graduierung der Texturstörung der Menisken. **a–d** HE, **e** Immunhistologie Decorin, **f** Immunhistologie NITEGE. **a** Normales Meniskusgewebe mit homogen verteilten Meniskozyten. 120:1. **b** Leichtgradige Texturstörungen mit gering reduzierter Zellularität und homogener Anfärbbarkeit der Matrix. 120:1. **c** Mäßiggradige Texturstörungen mit abschnittsweise vollständigem Verlust der Meniskozyten sowie umschriebenen fissuralen Matrixdefekten. 120:1. **d** Schwergradige Texturstörung, abschnittsweise azelluläre Areale und Pseudozysten. 50:1. **e** Fibrilläres Muster mit geordneter Verteilung Decorin-positiver Fibrillen. 120:1. **f** NITEGE-Depositionen bei schwergradigen degenerativen Veränderungen sowie perizelluläre NITEGE-Ablagerungen (histopathologischer Grad 3). 120:1



Substrat geheimnisvoll bleibt. Es sollte hierauf, insbesondere bei Vorliegen von üblicherweise fragmentiertem Meniskusgewebe, in der Interpretation bzw. Befundkommentierung eingegangen werden. Schwergradige Strukturzerstörungen in rissfernen Gewebeabschnitten sind in jedem Alter als pathologisch zu betrachten und somit als eine über die altersspezifischen Veränderungen hinaus bestehende Zerstörung zu interpretieren.

Es darf als gesichert angesehen werden, dass auch nicht vorgeschädigte Menisken bei adäquaten Traumen reißen können. Die aufgeführten Vorschädigungen können bei unphysiologischer Belastung eventuell zu weiteren Rissbildungen bis hin zu großen Ein- und Abrissen prädestinieren.

Zu bedenken bleibt, dass die histopathologische Beurteilung und die sich daraus ergebenden Folgerungen weiter eine individuelle Interpretation sind – gar nicht selten bleiben sie auch Geheimnis des beurteilenden Pathologen, wobei im Urteil die Nähe zu Berufsgenossenschaften nicht zu vernachlässigen ist. Dies möge verdeutlicht werden durch einen berufsgenossenschaftlichen Rechtsstreit, bei dem die strukturellen Veränderungen am Meniskus des linken Kniegelenks in Zusammenhang mit der beruflichen Tätigkeit gesehen wurden, für das kontralaterale rechte Knie dagegen, das einen Meniskus mit gleichartigen pathologischen Veränderungen aufwies, dieser Zusammenhang abgelehnt wurde (Sozialgericht Trier, Az. S 5 U 295/98).

Im Sinne der Praktikabilität und einer reproduzierbaren histopathologischen Diagnostik wird ein Bewertungsmodus vorgeschlagen, der die geweblichen Veränderungen der primären Degeneration bzw. Texturzerstörung des Gewebes in einer *dreistufigen Graduierung* erfasst (Abb. 38.8a–d). Hierbei werden die zellulären [56] und azellulären Komponenten des Faserknorpels bewertet (Tab. 38.4).

Immunhistochemische Untersuchungen sind zur Meniskusbeurteilung hilfreich [56]. Im regelhaften Faserknorpel zeigt die Darstellung des Decorins schlanke linear verlaufende kollagene Faserstrukturen ohne Abbrüche oder Fragmentierungen (Abb. 38.8e). Die NITEGE-Expression, die auf Aggrecanfragmente hinweist (Abb. 38.8f), liefert Informationen über den Matrixabbau [56].

## Parameniszeale Pseudozysten

Parameniszeale Pseudozysten stellen fibrös umrandete polyzystische Hohlräume, ausgefüllt mit fadenziehendem Hyaluronat, dar. Ihre Struktur entspricht der von Ganglien. Bevorzugt sind sie im Bereich des lateralen Meniskus gelegen [41]. Ihre Pathogenese erklärt sich nach Barrie [9] und Glasgow et al. [41] als Folge horizontaler Meniskuseinrisse, über die Synovialflüssigkeit

**Tab. 38.4** Histopathologische Kriterien zur Einstufung der Meniskusdegeneration (HE-Färbung), „Degenerations-Score" [56]

| Score | Histopathologische Befunde |
|---|---|
| Grad 0 (No-Degeneration) | Meniskozyten isomorph |
| Normale Morphologie (Abb. 38.8a) | Regelhafte Zellularität |
| | Matrix eosinophil, homogen angefärbt |
| Grad 1 (Low-grade-Degeneration) | Leichte Verringerung der Zellularität in kleinen Bereichen |
| Leichte Degeneration (Abb. 38.8b) | Inhomogen gefärbte Matrix |
| | Seltene (≤5 % der Präparatfläche) Fissuren der Matrix |
| Grad 2 (Medium-grade-Degeneration) | Mäßige Verringerung der Zellularität in großen Bereichen |
| Mäßige Degeneration (Abb. 38.8c) | Meniskozyten in Form und Größe variabel |
| | Mäßige umschriebene Fissuren der Matrix |
| Grad 3 (High-grade-Degeneration ) | Starke Verringerung der Zellularität |
| Schwere Degeneration (Abb. 38.8d) | Große zellfreie Areale |
| | Retikulär basophil gefärbte Matrix, „mukoide Degeneration" |
| | Pseudozystische Risse (Matrixrisse) |

mit hohem Hyaluronatgehalt in das Meniskusgewebe eingepresst wird und dann im peripheren locker gefügten Bindegewebe zur zystischen Erweiterung führt. Der Nachweis von Knorpel- oder Knochendetritus im Lumen oder umgebenden Gewebe unterstützt diese Vorstellung [9, 68].

## Spondylopathien

Die komplizierte Struktur des „Bewegungssegmentes" [100] der Wirbelsäule aus Nucleus pulposus, Anulus fibrosus, Knorpelplatte und Bändern sowie Wirbelbogengelenken erklärt, warum Krankheiten eines Organteils andere mit einbeziehen. Wie der hyaline Knorpel der Gelenke bei der überwiegenden Anzahl von Gelenkkrankheiten primär betroffen wird, so ist an der Wirbelsäule das „Halbgelenk" [100] Zwischenwirbelscheibe der häufigste initiale Krankheitsort. Nachfolgende Veränderungen ereignen sich an Knorpelplatte, Knochen der Wirbelkörper und Wirbelbogengelenken.

Nach einem Glossar des „Pathology Committee of the European League against Rheumatism (EULAR)" [38] und Angaben von Bullough [17] wird für die nichtentzündlichen Läsionen der Wirbelsäule die in Tab. 38.5 aufgeführte Nomenklatur empfohlen.

## Diskopathie

Rückenschmerzen sind bekanntlich ein häufiges Leiden (s. Abb. 29.1). Ihre Pathogenese wird wohl nicht immer oder eher selten geklärt – nach Vernon-Roberts et al. [115] ist sie, vergleichbar der Entstehung arthrotischer Schmerzen im Kniegelenk, auf Einrisse der Zwischenwirbelscheiben mit nachfolgendem invadierendem Granulationsgewebe, begleitet von Nerven mit Immunreaktivität für PGP9.5 und Substanz P zu erklären.

Einrisse im Nucleus pulposus (vgl. Abb. 27.1h) treten schon früh im Leben auf – das Ufergewebe zeigt histologisch eine granuläre Transformation (vgl. Abb. 27.1i, k).

Fortschreitende mikrotraumatische Schädigungen mit wahrscheinlich enzymatischem Abbau des Bandscheibengewebes, an dem mutmaßlich die Metalloproteinase 3 und Stromelysin 1 beteiligt sind [111], sind Ursachen für Einrisse im Anulus fibrosus. Verlagerungen der Zwischenwirbelscheiben als Protrusion, Prolaps, Extrusion und Sequestration stellen sich ein (s. Tab. 38.5).

Am häufigsten kommt die anteriore Verlagerung vor, im Alter von 50 Jahren ist sie bei etwa 50 % der Frauen und mehr als 60 % der Männer zu finden; posteriolaterale Dislokationen werden bei 50 % der älteren Menschen gesehen [17], beide sind bevorzugt in der Lendenwirbelsäule anzutreffen. Kompressionen der Nerven in den Foramina intervertebraliae oder Druckschädigungen des Rückenmarks sind Konsequenzen. Eine Herniation durch die knöcherne Deckplatte führt zu Schmorl-

**Tab. 38.5** Glossar zur Nomenklatur der nicht primär entzündlichen Krankheiten der Wirbelsäule

| Bezeichnung | Morphologisches Substrat |
|---|---|
| Chondrose[a] | Nicht primär entzündliche Veränderungen an der Knorpelplatte |
| Diskopathie[a] | Nicht primär entzündliche Läsion der Zwischenwirbelscheibe |
| Herniation[b] | Verlagerung des Nucleus pulposus |
| Protrusion[b] | Verlagerung des Nucleus pulposus in den rupturierten Anulus fibrosus |
| Prolaps[b] | Verlagerung des Nucleus pulposus durch den rupturierten Anulus fibrosus bis zu anterioren oder posterioren Längsbändern |
| Extrusion[b] | Verlagerung des Nucleus pulposus durch den rupturierten Anulus fibrosus und das rupturierte (meist) hintere Längsband |
| Sequestration[b] | Verlagerung eines bei der Extrusion entstandenen freien Fragmentes des Nucleus pulposus über den Ort der Ruptur hinaus in den Spinalkanal |
| Osteochondrose[a] | Chondrose begleitet von strukturellen Veränderungen am subchondralen Knochen |
| Osteophyt[a] | Knochenneubildung, vom Wirbelkörper ausgehend |
| Spondylarthrose[a] | Arthrose der Wirbelbogengelenke |
| Spondylose[b] | Osteophytose der Wirbelkörper |

Nach [a]Pathology Committee of the European League against Rheumatism [EULAR]: François et al. [38] und [b]Bullough [17])



Knötchen (s. Abb. 38.9 g). Multiple Knötchen, begleitet von einer Verschmälerung der Zwischenwirbelscheiben, kennzeichnen die Scheuermann-Krankheit [17].

**Histologische Befunde an Zwischenwirbelscheiben-Operationspräparaten.** Operationspräparate, die meist von 30- bis 49-jährigen Patienten stammen [68], enthalten Fragmente des gesamten „Bewegungssegmentes" [100]. Teile des eingerissenen Nucleus pulposus weisen neben nekrotischen Chondrozyten und Brutkapseln eine granulär transformierte Matrix auf (vgl. Abb. 27.1i); in Fragmenten des Anulus fibrosus (vgl. Abb. 27.1l) ist die Textur des Kollagengerüsts oft noch gut zu identifizieren. Teile der fissurierten Knorpelplatten sind ebenso wie manchmal subchondrales Knochengewebe mit Zeichen des Umbaus und kleineren Nekrosen auszumachen, gelegentlich enthalten die Präparate Partikel der Ligamentae flavae aus elastischen Fasern. Weidner und Rice [117] meinen, dass die Anwesenheit kleinerer gefäßreicher Granulationsgewebsherde in Randzonen des chondroiden Gewebes ein Hinweis für seine Herkunft von einer prolabierten Zwischenwirbelscheibe sei. Sie empfehlen aus diesem Grunde, Gewebe ohne solche randständigen „Neovaskularisationsherde" als „Zwischenwirbelscheibengewebe" und Gewebsproben mit randständigem Granulationsgewebe als „Zwischenwirbelscheibengewebe vereinbar mit Prolaps" zu bezeichnen.

**Therapiefolgen.** Die Chemonukleolyse mit Chymopapain führt zu einem Abbau der Proteoglykane, so dass in Operationspräparaten von Zwischenwirbelscheiben lediglich das Kollagengerüst enthalten ist [94].

Dass „mikrochirurgische" Eingriffe an Bandscheiben auch einmal zu einer im irreversiblen hämorrhagischen Schock endenden Aortenperforation führen, sollte bekannt sein[2].

## Spondylose

Sie ist die Reaktion des Wirbelkörperknochens bei anterioren oder anteriolateralen Dislokationen – an den Rändern der Wirbelkörper wird eine Knochenbildung induziert, die zu Osteophyten führt. Das Ausmaß dieser Knochenbildung ist positiv mit der Schwere der Zwischenwirbelscheibenveränderungen korreliert [111].

*Makroskopisch* ist in fortgeschrittenen Fällen die Wirbelsäule von Knochenauswüchsen bedeckt, die die Zwischenwirbelscheiben überbrücken (Abb. 38.9a,b). Obduktionspräparate zeigen, dass die Auswüchse des Knochens randwärts des intakten anterioren Längsbandes liegen (Abb. 38.9c), Sägeflächen demonstrieren von den Wirbelkörpern ausgehende Knochenauswüchse, die unregelmäßig verbreiterte Zwischenwirbelscheiben umschließen (Abb. 38.9d).

2 Südwestpresse Ulm, 29.3.2006: „Drei Liter Blut im Bauch"

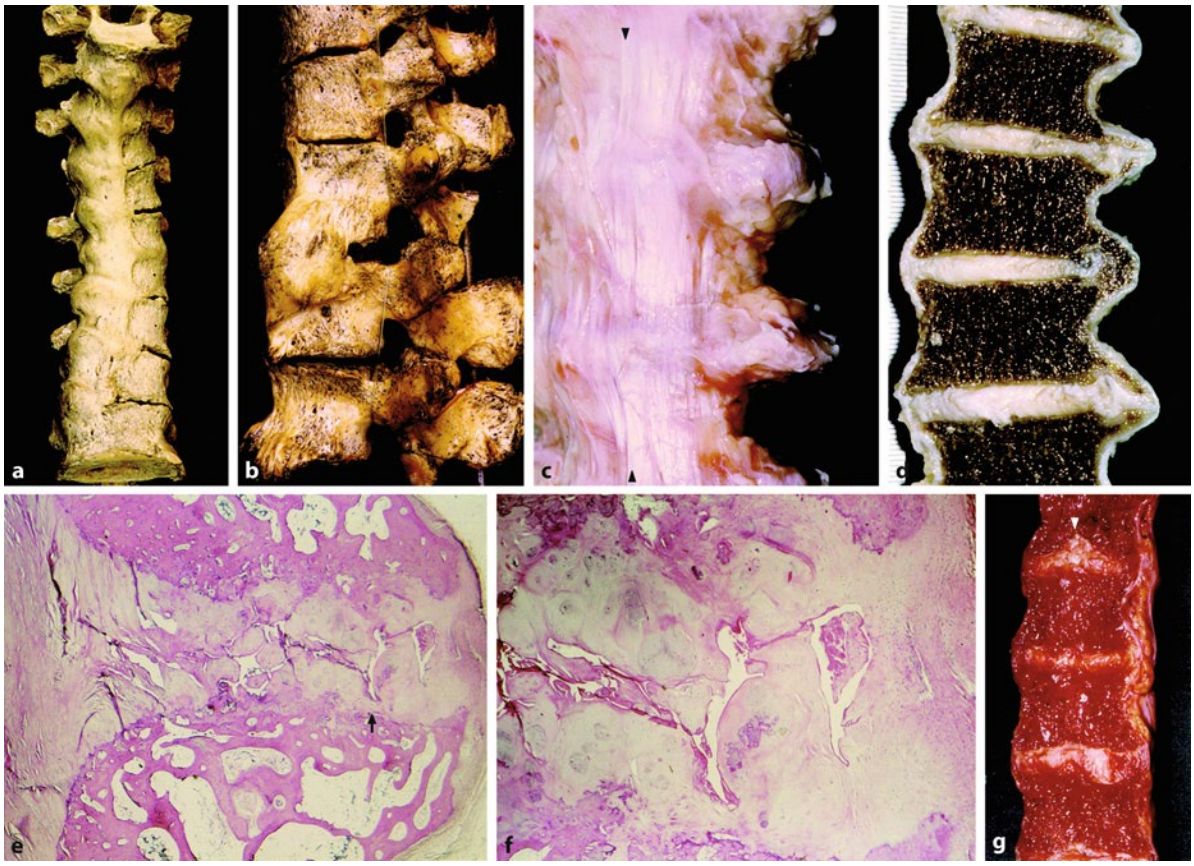



**Abb. 38.9a–g** Spondylose. **e**,**f** HE. **a** Mazerationspräparat der Wirbelsäule (Universität Manchester) bedeckt von einer „im Flusse erstarrten Knochenmasse". **b** „Osteophyt" überbrückt Zwischenwirbelscheibe (Universität Manchester). **c** Obduktionspräparat: laterale Osteophyten, intaktes vorderes Längsband (*Pfeilköpfe*). **d** Aus **c** (Sägefläche): Osteophyten umschließen fissurierte Zwischenwirbelscheibe. **e** Osteophyten umgeben fissuriertes Zwischenwirbelscheibengewebe. 10:1. **f** Aus **e** (*Pfeil*): fissuriertes Zwischenwirbelscheibengewebe mit Brutkapseln. 25:1. **g** Schmorl-Knötchen: Bandscheibengewebe erstreckt sich in Wirbelkörperspongiosa (*Pfeilkopf*)

*Histologisches Korrelat* sind Knochenauswüchse, die fissurierte Bandscheiben umgeben (Abb. 38.9e), in Rissnähe haben sich große Brutkapseln chondrozytärer Zellen entwickelt (Abb. 38.9f).

*Besonderheiten der diffusen idiopathischen skelettalen Hyperostose („DISH"):* Als Spondylosis hyperostotica bzw. Morbus Forestier-Rotes-Querol [68] wird die bei 28 % der Leichen [11] anzutreffende Intensitätsvariante bezeichnet, bei der mehrere Zwischenwirbelscheiben knöchern überbrückt sind (vgl. Abb. 38.9a). Das pathogenetische Grundprinzip der Osteophytenentwicklung entspricht dem der „einfachen" Spondylose [66].

## Spondylarthrose

Die Spondylarthrose ist die Manifestation der Arthrose an den Wirbelbogengelenken; sie ist mit einer fortgeschrittenen Diskopathie korreliert [114]. Die Verschmälerung der Zwischenwirbelscheiben mit daraus resultierender unphysiologischer Belastung der Wirbelgelenke stellt den pathogenetischen Faktor dar. Die strukturellen Veränderungen gleichen mit Knorpelfibrillationen und Knorpelschwund denen der peripheren Gelenke, häufig soll eine stärker ausgeprägte subchondrale Hyperostose begleitet von großen Randexostosen vorliegen [114].

## Chondropathien

Das Ursachenspektrum der nicht-mechanisch verursachten Chondropathien reicht von diversen Stoffwechselstörungen über neurologische Krankheiten und genetische Defekte bis hin zu Schädigungen durch exogene „Noxen".

## Kalziumpyrophosphat-Arthropathie (KPPA)

**Synonyme.** Pseudogicht, Chondrokalzinose.

**Definition.** Die Kalziumpyrophosphat-Arthropathie ist Folge der extrazellulären Kristallisation von Kalziumpyrophosphat-Dihydrat (KPPD) im artikulären Gewebe. Als dominantes Krankheitssymptom kann sich ein „Pseudogichtanfall" entwickeln.

**Epidemiologie.** KPPD-Ablagerungen gehören nach radiologischen und autoptischen Befunden zu den häufigen Gelenkveränderungen, deren Prävalenz mit steigendem Lebensalter zunimmt. Für Nottingham (UK) beträgt ihre „radiologische Inzidenz" am Kniegelenk 7 %; in der Altersgruppe der über 75-Jährigen erhöht sie sich auf etwa 15 % [78]. Nur weitgehend vergleichbare Ergebnisse wurden histopathologisch an Operationspräparaten von Kniegelenken erhoben [68]. In der Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen kam in über 80 % KPPD vor. Die in diesen Untersuchungen beobachtete Frauendominanz findet ihre Ursache wohl in der Häufigkeit der Kniegelenkersatzoperationen beim weiblichen Geschlecht [68].



**Ätiologie und Pathogenese.** Ätiologisch wird die an Häufigkeit dominierende, mit steigendem Lebensalter assoziierte „idiopathische" Form von chromosomalgenetisch vermittelten Krankheiten unterschieden. Letzteren können Mutationen in den Chromosomen 5 oder 8 zugrunde liegen. Chromosom-8-Mutationen im Genlokus CCAL1 sind Ursache für eine mit schwerer Arthrose einhergehende familiäre KPPA, Mutationen im Genlokus CCAL2 leiten familiäre KPPA-Krankheiten ein, wie sie in Familien aus dem Elsass, aus Argentinien und England beobachtet wurden [79]. Der pathogenetische Faktor der letzten Krankheit ist der Mangel eines Phosphattransportproteins, womit es zur extrazellulären Akkumulation anorganischen Pyrophosphats kommt [123]. Zuzurechnen sind diesen genetisch bedingten Formen andere Stoffwechselstörungen wie Hyperparathyreoidismus, Hypophosphatasie und Hypomagnesiämie [31]. Vermittelt durch eine Hypomagnesiämie sollen Diuretika die KPPA-Häufigkeit steigern [78]. Damit wird auch die Kristallarthropathie beim Gitelman-Syndrom, der familiären Hypokaliämie und -magnesiämie [31, 33], verständlich. Ob die Hämochromatose [31] diesen Krankheiten zuzurechnen ist, bleibt offen.

Physiologischerweise ist anorganisches Pyrophosphat, dessen intra- und extrazelluläre Spiegel durch den „progressiven Ankylose-Genlokus" (ANK) kontrolliert werden, ein potenter Inhibitor der Apatitkristallbildung [49, 97, 98]. Sein hoher Gehalt in hyalinem Knorpel und Menisken verhütet deren Verkalkung [112]. Doch wie so oft kann dem Zuviel des Guten Schlimmes folgen.

Welche Mechanismen dem vermehrten pathologischen Auftreten von Pyrophosphat und seiner Auskristallisation als Kalziumsalz zugrunde liegen, ist weitgehend ungeklärt.

Zur Deutung des bei Patienten mit KPPA erhöhten anorganischen Pyprophosphatgehalts der Synovia wird angenommen, dass es die Gelenkflüssigkeit nach gesteigerter Bildung im Knorpel erreicht. Grundlage der hohen Quantitäten der Knorpelmatrix an dieser Phosphorverbindung sind Nukleotide geschädigter Chondrozyten [52] – der vermehrten Synthese anorganischen Pyrophosphats liegt eine erhöhte Aktivität des Ektoenzyms Nukleotid-Triphosphat-Pyrophosphat-Hydrolase (NTP-Hydrolase bzw. NTPPPH), einem „Familienmitglied" der Phosphodiesterase-Nukleotid-Pyrophosphatasen, zugrunde [48]. Phosphatasen dieser Enzymgruppe hydrolysieren Phosphordiesterbindungen von Purin- und Pyrimidinnukleotiden zu extrazellulärem anorganischem Pyrophosphat [97]. Zur Nukleotidhydrolyse trägt auch das „cartilage intermediate-layer protein" (s. Kap. 1, Hyaliner Knorpel), das eine 90 %ige Homologie mit einer Schweine-NTP-Hydrolase aufweist [33], bei. Die bevorzugte Lokalisation dieses Knorpelproteins in mittleren Knorpellagen [64] erklärt in nicht arthrotisch geschädigten Gelenken das Erscheinen von KPPD-Kristallen in dieser Region.

Dieses biochemische Konzept der Kristallogenese enthält jedoch Ungereimtheiten, die bei der Anschauung histologischer Präparate evident werden. So bleibt ungeklärt, warum in knorpelfernen Geweben, wie alten Fadengranulomen [74] und Mischtophi bei der Gicht, aber auch azellulären Bereichen der Zwischenwirbelscheiben bei ihrer granulären Transformation [69], KPPD-Kristalle auftreten. Unklar bleibt zudem, wie sich die Kristalle in synovialen Zotten, seien sie zellarm oder zellreich, entwickeln. Postuliert wird für Erstere eine chondroide Metaplasie synovialer Zellen [121] – nach eigenen Untersuchungen können die Kristallherde mit S100-Protein+-chondroiden Zellen assoziiert sein, Kristalle erscheinen aber *auch* in fibrotischen Zotten (vgl. Abb. 38.11d, g) ohne eine solche Transformation. Schwer zu erklären ist das Auftreten von Kristallen in zellreichen Zotten, in denen sie oft von einer Fremdkörperreaktion umgeben sind. Der Mechanismus des „Kristall-Sheddings", worunter der Aufbruch intrakartilaginärer Herde mit Kristallübertritt in die Synovia und eventuell nachfolgende Inkorporation in die Synovialmembran verstanden wird, erklärt diese Lokalisation nur teilweise. Offen bleibt weiterhin die Frage, wie kleinste Kristallherde zu großen, makroskopisch sichtbaren Herden heranwachsen – ein „autokatalytisches" Wachstum, wie bei der Apatit-Arthropathie geschildert, kann in Frage kommen.

Hervorzuheben sind die verschiedenen Kristalllokalisationen bei KPPA und Gicht, die auf differente Entstehungsmechanismen hinweisen. Die an Intensi-

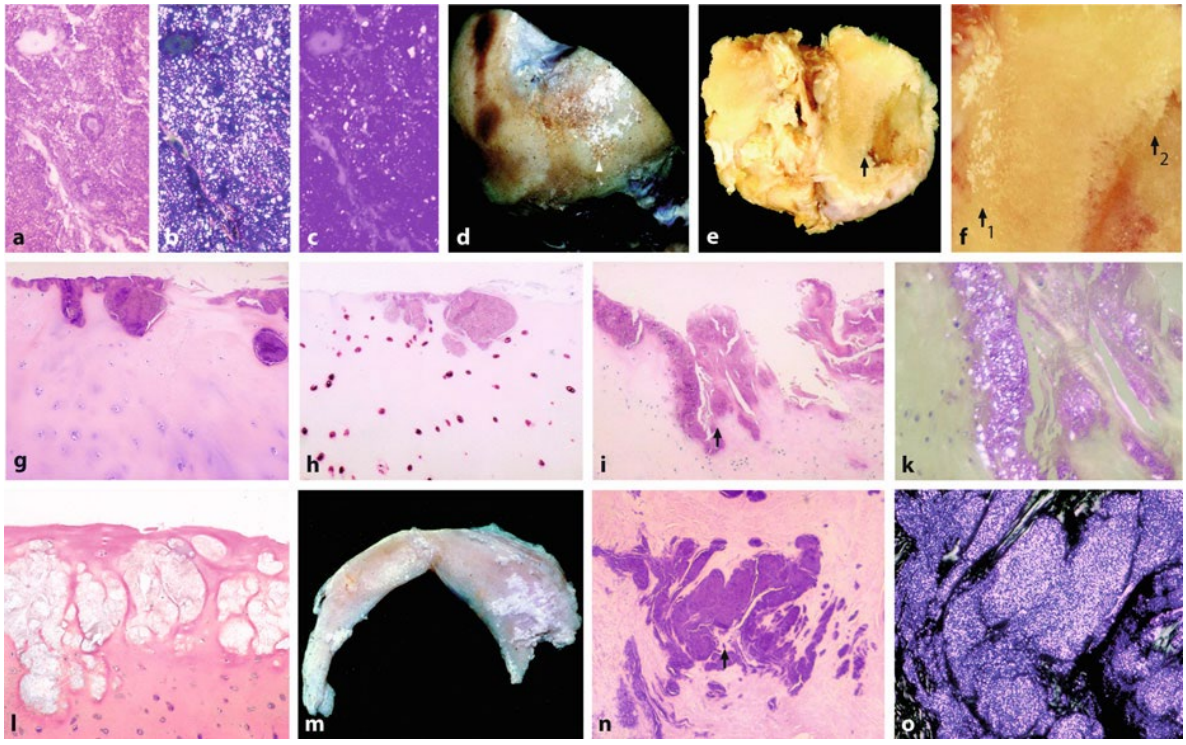



**Abb. 38.10a–o** Kalziumpyrophosphat-Dihydrat-Chondropathie. **a–c**, **g**, **i–l**, **n**, **o** HE, **h** Immunhistologie S100-Protein. **a** KPPD-Kristalle im konventionellen Licht. 120:1. **b** Identische Region im polarisierten Licht: multiple doppelbrechende plumpe Kristalle. 120:1. **c** Identische Region im polarisierten Licht: nur wenige „positiv" doppelbrechende Kristalle ohne bevorzugte Richtung (Rot-Kompensator). 120:1. **d** Hüftkopfteil mit stippchenförmigen KPPD-Ablagerungen vorwiegend um Fovea capitis femoris, aber auch in Bereichen arthrotischer Knorpelschädigung (*Pfeilkopf*). **e** Arthrotisches Tibiaplateau mit großem Knorpeldefekt und stippchenförmigen Kristallablagerungen. **f** Nahaufnahme aus **e** (*Pfeil*): feingranuläre Ablagerungen nahe der Eminentia intercondylaris (*Pfeil 1*), nur angedeutet sichtbar Kristalle im fibrillierten Knorpel der Arthroseprogressionsfront nahe dem Knorpeldefekt (*Pfeil 2*). **g** Aus **f** (*Pfeil 1*): große Kristallherde an der Knorpeloberfläche. 50:1. **h** Entspricht **g**: oberflächennahe Kristallherde in einiger Entfernung der Chondrozyten. 50:1. **i** Aus **f** (*Pfeil 2*): fibrillierter Knorpel mit oberflächennahen, die Fibrillationen begleitenden Kristallablagerungen. 50:1. **k** Aus **i** (*Pfeil*): plumpe Kristalle im Ufergewebe der Fissuren (polarisiertes Licht). 120:1. **l** Entspricht Pfeil 1 in **f**: nach Entkalkung anstelle der Kristalle Pseudozysten mit leicht basophiler Matrix. 50:1. **m** Meniskus von Kalkherden durchsetzt. **n** In der Meniskusmatrix große Kristallherde. 20:1. **o** Aus **n** (*Pfeil*): Herde aus polarisationsoptisch doppelbrechenden KPPD-Kristallen in der Meniskusmatrix. 50:1

tät abnehmende Kristalldichte von der Oberfläche zur tieferen Matrix im Gichtknorpel (vgl. Abb. 33.7b–d) ist ein Indiz für die Diffusion von Na-Urat aus der Synovia in den Knorpel. Das Erscheinen der KPPD-Kristalle in mittleren Knorpelmatrixzonen ohne Beteiligung des oberflächlichen Knorpels ist erklärbar durch ihre intrakartilaginäre Bildung. Bandförmige, die unmittelbare Meniskus- oder Labrumoberfläche einnehmende Kristalle lassen allerdings Zweifel an einem solchen „einzigen" Mechanismus aufkommen.

Leider fehlt auch eine verbindliche Antwort auf die Kardinalfrage: Prädisponiert arthrotischer Knorpel zu KPPD-Ablagerungen oder sind die Kristalle Ursache der begleitenden Arthrose? Untersuchungen an Hüftköpfen mit Schenkelhalsfrakturen zeigten, dass im nichtarthrotischen hyalinen Knorpel fokal KPPD auftritt [67], so dass angenommen werden muss, dass Kristallherde im ungeschädigten Knorpel entstehen können – ob sich hier Knorpelschäden entwickeln, die später zur Arthrose fortschreiten, bleibt ungewiss.

**Lokalisation.** Es dominiert als Krankheitsort das Kniegelenk. Hüft-, Schulter-, und Ellbogengelenke sind seltener betroffen, aber auch Sprung und Handgelenke enthalten Kristallablagerungen. Verallgemeinert darf festgestellt werden, dass kein Gelenk von der KPPA verschont bleiben muss.

**Morphologie.** Das pathogenetische Substrat besteht aus kleinen plumpen unregelmäßig geformten (Abb. 38.10a) basophilen (s. Abb. 38.10n) Kristallen, die zwar eine intensive Doppelbrechung aufweisen

(Abb. 38.10b), jedoch mit dem Rot-Kompensator nur selten die charakteristische positive Doppelbrechung erkennen lassen (Abb. 38.10c). Plumpe, verschieden große Kristalle kehren im Rasterelektronenmikroskop wieder (vgl. Abb. 33.8k). Empfehlenswert ist, beim Verdacht auf KPPD-Ablagerungen im Knorpel vor der Entkalkung eine Knorpelscheibe vom subchondralen Knochen abzuschälen und sie nach Lamellieren unentkalkt einzubetten – der Kristallnachweis ist dann polarisationsoptisch möglich. Allerdings sei zum histologischen Nachweis bedacht, dass KPPD-Kristalle säurelöslich sind [80] und somit in sauren Färbemedien verschwinden können.

*Synovia.* Beim akuten Pseudogichtanfall enthält die Gelenkflüssigkeit reichlich neutrophile Granulozyten, in denen sich im dehydrierten Zustand nach Eindecken in nichtwässrige Einschlussmittel intrazytoplasmatisch Kristalle nachweisen lassen. Eine große Anzahl von Kristallen kann im eingetrockneten dicken Tropfen des Sediments polarisationsoptisch erkannt werden.

*Hyaliner Knorpel. Makroskopisch* werden minore KPPD-Ablagerungen im intakten Knorpel erst dann gesehen, wenn oberflächliche Knorpelschichten abgetragen werden und damit die meist in mittleren Knorpelzonen gelegenen Kristalle zur Darstellung kommen [67]. In fortgeschrittenen Fällen bedecken stippchenartige Kalksalze die Oberfläche (Abb. 38.10d–f), Kristalle werden auch in der Zone der fortschreitenden arthrotischen Knorpelfibrillation angetroffen (Abb. 38.10e,f).

*Mikroskopisch* finden sich im hyalinen Knorpel in frühen Phasen in mittleren und oberflächlichen Zonen umschriebene Kristallbeete (Abb. 38.10g,h), die in ausgeprägten Fällen zu großen Herden konfluiert sind. Im fibrillierten arthrotischen Knorpel sind Kristalle im Ufergewebe der Einrisse gelegen (Abb. 38.10i,k). Nach Entkalkung bleiben scharf begrenzte Pseudozysten ausgefüllt mit einem gering basophilen Substrat anstelle der Kristalle zurück (Abb. 38.10l).

*Menisken. Makroskopisch* werden sie von Kalkherden bedeckt (Abb. 38.10m), die manchmal streifenförmig angeordnet sind; unterschiedlich große Herde sind auf Querschnitten oberflächennahe und innerhalb der Matrix sichtbar.

*Mikroskopisches* Korrelat sind in frühen Phasen disseminierte KPPD-Kristalle, die manchmal in der Nachbarschaft verfetteter Meniskozyten gelegen sind. In fortgeschrittenen Fällen zeigt die Oberfläche breite Säume aus Kristallen, innerhalb der Matrix liegen sie dicht gepackt (Abb. 38.10n,o). Die Ufergewebe von Einrissen sind Prädilektionsstellen der Kristallisation – KPPD-Kristalle durchsetzen die benachbarte Matrix.

*Labrum acetabulare.* Vermutlich erscheinen im Hüftgelenk, vergleichbar den Kniegelenkmenisken, die frühesten KPPD-Ablagerungen im Labrum acetabulare. Makroskopisch ist das chondroide Gewebe von kleinen kristallinen Herden durchsetzt (vgl. Abb. 38.6b), die mikroskopisch oft in der Nachbarschaft von Einrissen der knorpeligen Matrix liegen (vgl. Abb. 38.6f).

*Synovialmembran.* Makroskopisch stellen sich KPPD-Ablagerungen als unscharf begrenzte „schneeweiße" Zottenrasen dar, die gar nicht selten mit der ebenfalls villös gestalteten umgebenden siderotischen Synovialmembran kontrastieren (Abb. 38.11a,b). Daneben finden sich in der Nachbarschaft von Zotten kleine Kalkstippchen oder etwas größere Knötchen (Abb. 38.11i).

Mikroskopisch zeichnen die Kristalle, wenn sie das gesamte Zottenstroma ausfüllen, häufig die Struktur der Zotten nach (Abb. 38.11c–f). Nach Herauslösen des KPPD bleibt oft ein fibröses Zottenstroma zurück (Abb. 38.11g). Kristalle sind aber auch in zellreichen Zotten (Abb. 38.11h) und kleinknotigen zellreichen Bezirken anzutreffen (Abb. 38.11k,l), sie werden hier als Ausdruck einer „Pseudogicht" von einer Fremdkörperreaktion umgeben (Abb. 38.11 m).

*Sehnen.* In den Sehnen der Rotatorenmanschette werden KPPD-Ablagerungen angetroffen und als Ursache von Sehnenrupturen diskutiert. Kristallablagerungen wurden im peritendinösen Gewebe des Canalis carpi als Ursache eines Karpaltunnelsyndroms beschrieben, bei der KPPA des Kniegelenks sind meist Kristalle innerhalb der Kreuzbänder vorhanden [68].

*Zwischenwirbelscheiben.* In Operationspräparaten von Zwischenwirbelscheiben wurden in 4 % KPPD-Ablagerungen nachgewiesen, in der Altersgruppe der über 55-Jährigen kamen sie in 10 % vor [68].

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Akute Entzündungsattacken, die (wohl) durch „Abschuppen" („shedding") von Kristallen aus dem Knorpel entstehen, können die KPPA begleiten. Meist treten sie als Monoarthritiden auf. Die Entzündungsaktivität erreicht ihren Höhepunkt nach 12–36 Stunden, ist aber geringer als beim „echten" Gichtanfall [101]. Zur Pathogenese der Entzündungsreaktion wird heute angenommen, dass, vergleichbar dem Gichtanfall, KPPD-Kristalle in synovialen Zellen eine gesteigerte Aktivität der Inflammasomen mit erhöhter IL-1β-Synthese induzieren. Somit ist wie bei der Na-Urat-Arthropathie das IL-1β der wesentliche Entzündungsmediator. Verständlich wird damit, dass auch die Pseudogicht in die Nachbarschaft der autoinflammatorischen Syndrome (s. Tab. 34.4) gerückt wird [24, 62, 87].

Abgesehen von Fällen, in denen KPPD-Ablagerungen eine synoviale Fremdkörperreaktion als Pseudogicht auslösen, entspricht der Verlauf im Allgemeinen dem der Arthrose.

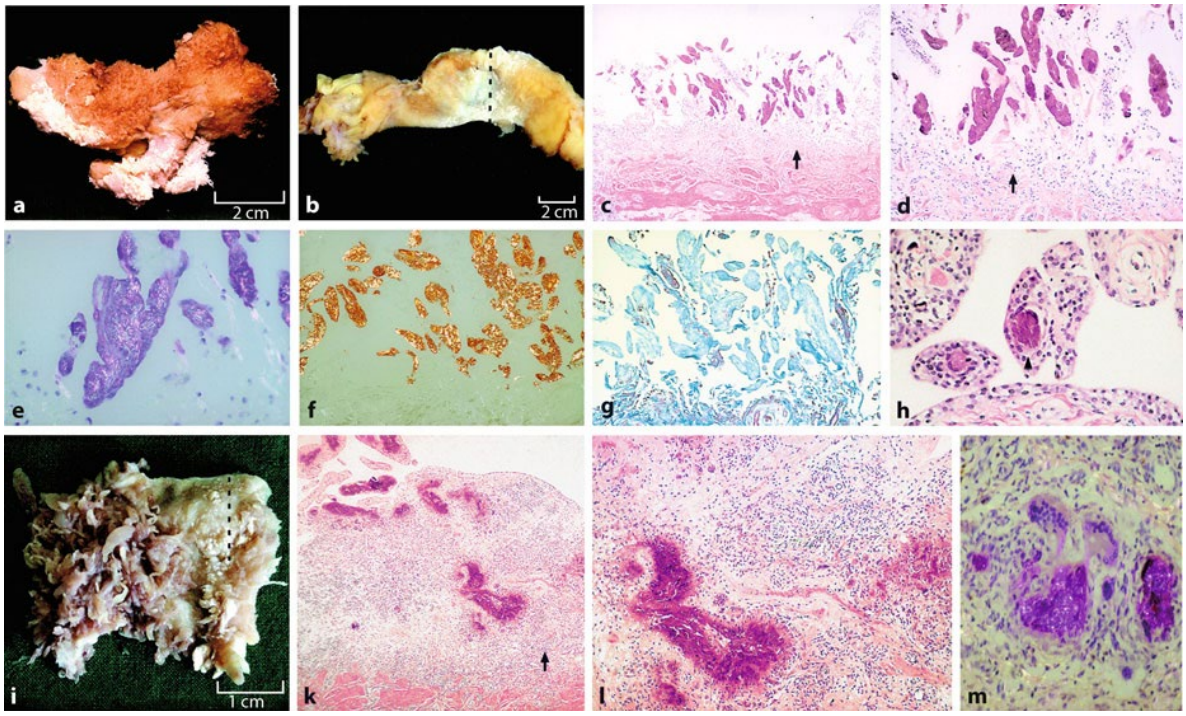



**Abb. 38.11a–m.** Synovialmembranen bei Kalziumpyrophosphat-Dihydrat-(KPPD-)Arthropathie. **c–e**, **h**, **k–m** HE, **f** Alizarinrot S, **g** Azan. **a** Villöse siderotische Synovialmembran mit schneeweißen Herden aus KPPD. **b** Vornehmlich flache Synovialmembran mit größerem KPPD-Herd im Bereich der durchbrochenen Linie. **c** Aus **b** (*durchbrochene Linie*): schlanke Zotten mit Kalksalzen. 20:1. **d** Aus **c** (*Pfeil*): Zotten mit Kalksalzen. 50:1. **e** Aus **d** (*Pfeil*): komplette Ausfüllung des Zottenstromas mit doppelbrechenden KPPD-Kristallen (polarisiertes Licht). 120:1. **f** Entspricht **d**: Zotten ausgefüllt mit alizarinroten Granula (polarisiertes Licht). 120:1. **g** Entspricht *Pfeil* in **d**: fibröses Zottenstroma nach Herauslösen der Kristalle bei der Azan-Färbung. 50:1. **h** Aus **b** (*durchbrochene Linie*): in zellreicher Zotte umschriebener Herd aus KPPD (*Pfeilkopf*). 120:1. **i** Villöse Synovialmembran mit umschriebenen KPPD-Ablagerungen. **k** Aus **i** (*durchbrochene Linie*): KPPD-Herde umgeben von zellreichem Gewebe. 20:1. **l** Aus **k** (*Pfeil*): KPPD-Herde in zellreichem Gewebe. 50:1. **m** Fremdkörperriesenzellen umschließen teilweise KPPD-Kristalle (polarisiertes Licht). 120:1

## Extraartikuläre KPPD-Ablagerungen

KPPD-Ablagerungen sind nicht auf artikuläre Gewebe beschränkt, sondern sie können in alten Fadengranulomen [74] und in sog. Mischtophi der Gicht auftreten. Über tumorförmige Ablagerungen als „tophöse Pseudogicht“ in Sehnenscheiden, Bursen, Ligamentum flavum der Wirbelsäule und in Gelenknähe wird berichtet [33], Symptome eines malignen Knochentumors können durch solche Akkumulationen imitiert werden [120].

## Oxalose

Primäre und sekundäre Krankheit, Letztere die Folge einer Niereninsuffizienz, werden unterschieden. Obwohl Arthritiden, Synovialitiden, Bursitiden und paraartikuläre Tophi in der Literatur erwähnt werden [68], sind *histopathologische Befunde* sicher spärlich. Bullough [17] geht in seinem Atlas der orthopädischen Pathologie ausschließlich auf den Knorpel ein und bildet intrakartilaginäre polarisationsoptisch in „Sternenform“ strahlende Kalziumoxalat-Monohydrat-Kristalle in unmittelbarer Nachbarschaft der Chondrozyten ab. Gleichartige Kristalle, die für die Niere als „unregelmäßig konzentrisch geschichtet und radiär strukturiert“ beschrieben werden [44], kommen auch im mineralisierten Knochen und Knochenmark vor [17]. Leider hat sich die Chance einer eigenen Beobachtung nicht ergeben. Bedenkt man jedoch die Neigung der Kristalle zur Ausfällung in Blutgefäßwandungen [71], so darf vermutet werden, dass sie in diesen Orten der Synovialmembran ebenfalls erscheinen können.

## Alkaptonurische Ochronose

**Definition.** Als Folge des autosomal-rezessiv vererbten Enzymdefekts des Phenylalanin-Tyrosin-Stoffwechsels

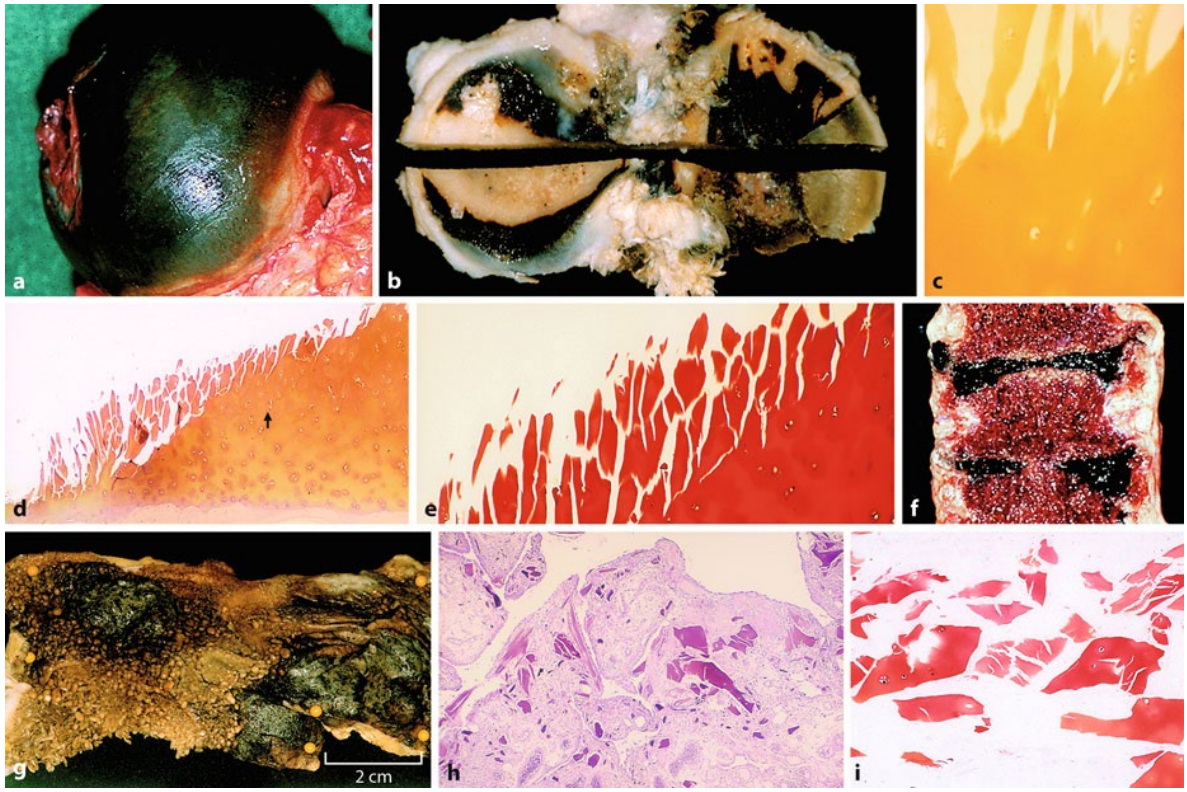



**Abb. 38.12a–i** Alkaptonurische Ochronose. **c** Ungefärbt, **d**,**h** HE, **e**,**i** Safranin O. **a** Hüftkopf mit schwarzem Knorpel. **b** Fortgeschrittene Arthrose im Tibiaplateau mit Residuen des schwarzen Knorpels. **c** Gelbbraune Eigenfarbe des fibrillierten Knorpels. 80:1. **d** Zone der arthrotischen Fibrillation mit tiefen Fissuren. 20:1. **e** Entspricht **d** (*Pfeil*): Fissurierter fragmentierter lackartig safraninophiler Knorpel. 50:1. **f** Schwarze verschmälerte Zwischenwirbelscheiben. **g** Graubraun bis schwarz verfärbte feinknotige Kniegelenksynovialmembran. **h** Aus **g**: plumpe synoviale Zotten mit braunroten Knorpelfragmenten. 20:1. **i** Aus **g**: Synovialmembran mit safraninophilen Knorpelfragmenten. 50:1



kommt es zur gesteigerten renalen Homogentisinsäure-(HGS-)Ausscheidung und schwarzen Verfärbung von Bindegeweben. Die Beteiligung des muskuloskelettalen Systems mit „verkrüppelnder" Arthropathie ist die schwerste Komplikation des Leidens [60].

**Epidemiologie.** Die Häufigkeit heterozygoter Träger des Enzymdefekts, der dem Chromosom 3q2 zugeordnet wird [89], liegt bei 1:500; Homozygote mit manifester Alkaptonurie finden sich im Verhältnis von 1:250.000 [60] bis 1:1 Mio. Beide Geschlechter sind in gleicher Häufigkeit betroffen, klinisch relevante Arthropathien entwickeln sich meist um das 50. Lebensjahr [68].

**Ätiologie und Pathogenese.** Ursache der Alkaptonurie ist das Fehlen der *Homogentisinsäure-Oxydase* in Leber und Nieren – Tyrosin und Phenylalanin werden nur bis zur Homogentisinsäure abgebaut, die weitere Metabolisierung zu Maleylacetessigsäure unterbleibt. Die vermehrt anfallende HGS wird im Urin ausgeschieden – trotz normaler Serumspiegel kommt es zur Ochronose mit histologisch gelber und makroskopisch schwarzer Verfärbung von Knorpeln und straffem kollagenem Bindegewebe durch ein Polymerisationsprodukt der HGS, das unter dem Einfluss der Homogentisinsäure-Polyphenol-Oxydase entsteht [68]. Im hyalinen Knorpel und Faserknorpel führt seine Ablagerung zur verminderten Elastizität bzw. „Brüchigkeit" und herabgesetzten Resistenz der Belastung gegenüber, woraus eine mikromechanische Gewebszerstörung resultiert [68].

**Lokalisation.** Im Vordergrund stehen Krankheitssymptome an der Wirbelsäule, von den peripheren Gelenken sind in erster Linie Knie-, Schulter- und Hüftgelenke betroffen. Braune Sklerenflecken und blauschwarze Verfärbung von Ohr- und Nasenknorpel seien als phänotypische Stigmata erwähnt.

**Morphologie.** Strukturelle Veränderungen ereignen sich an artikulären und extraartikulären Geweben.

*Hyaliner Knorpel. Makroskopisch* zeigt sich in Abhängigkeit von der Knorpeldicke eine rauchgraue bis schwarze Verfärbung (Abb. 38.12a). Bei fortgeschrittener Arthropathie fehlt im gewichtbelasteten Bereich der Knorpel, die mit dem umgebenden schwarzen Knorpel kontrastierende grauweiße knöcherne Deckplatte ist freigelegt (Abb. 38.12b). Liegen gleichzeitig ischämische Knochennekrosen vor, so begrenzt unverfärbter Knochen schwarze Knorpelresiduen, ochronotische Knorpelfragmente sind tief in die Markräume verlagert [68].

*Mikroskopisch* weisen intakter und fissurierter hyaliner Knorpel in ungefärbten Präparaten eine gelbe „ochronotische" Eigenfarbe auf (Abb. 38.12c), deren Intensität von der Oberfläche zur knöchernen Deckplatte zunimmt, und die in der interzellulären Matrix am stärksten ausgeprägt ist. Im HE-gefärbten Präparat ergibt sich aus der Summation von Eigenfarbe und Eosin eine rotbraune Tingierung (Abb. 38.12d). Auffallend ist in fissuriertem arthrotischem Knorpel die Safraninophilie der Matrix (Abb. 38.12e), die sich als „lackartige" rote Farbe direkt nach der Inkubation in der Färbelösung einstellt und nicht wie beim normalen Knorpel erst im Alkohol erscheint. Der verkalkte Knorpel ist unverfärbt. Die Chondrozyten sind meist nekrotisch, was das Ausbleiben einer Brutkapselbildung im fissurierten ochronotischen Knorpel erklärt. Liegen gleichzeitig ischämische Knochennekrosen vor, so sind ochronotische Knorpelfragmente in die Markräume zwischen die nekrotischen Knochenbälkchen eingepresst [68]. *Ultrastrukturell* werden die interfibrillären Räume des Knorpels von elektronendichten Ablagerungen eingenommen [68].

*Menisken.* Sie sind schwarz verfärbt, *histologisch* weisen sie eine gelbe Eigenfarbe auf, die Meniskozyten sind weitgehend nekrotisch.

*Synovialmembran. Makroskopisch* ist sie bei fortgeschrittener Arthropathie schwarz-weiß gesprenkelt, von braunen bis schwarzen Knötchen bedeckt (Abb. 38.12g) oder lamellenartig aus grauweißen und schwarzen Bändern zusammengesetzt [68].

*Mikroskopisch* findet sich eine Detritussynovialitis mit multiplen ochronotischen Knorpelfragmenten [60] (Abb. 38.12h). Auch diese Knorpelpartikel zeigen im Gegensatz zu den Fragmenten bei der Arthrose oder rheumatoiden Arthritis eine lackartige Safraninophilie (Abb. 38.12i). Als Zeichen des Abbaus werden sie von Makrophagen, die das HLA-DR exprimieren [104], und mehrkernigen Riesenzellen umgeben, Residuen der Degradation stellen braune granuläre Zytoplasmaeinschlüsse dar. Eine geringe Infiltration mit T-Lymphozyten kommt vor [104], KPPD-Kristalle werden beschrieben [60].

*Wirbelsäule.* Wie hyaliner Knorpel und Faserknorpel sind die Zwischenwirbelscheiben schwarz verfärbt und verschmälert (Abb. 38.12f) – eine „Schilderhauszeichnung" [68] wird hervorgerufen. Als typische Veränderung wird auf hyperplastische Osteophyten hingewiesen, die schon in jungen Lebensjahren zu einer thorakolumbalen Ankylose führen können [123].

*Sehnen. Makroskopisch* liegt herdförmig eine braune bis schwarze Sehnenverfärbung vor, als *mikroskopisches* Korrelat zeigen ungefärbte Schnitte eine gelbbraune Eigenfarbe, die Tendozyten sind in den verfärbten Bereichen meist nekrotisch [68].

*Veränderungen außerhalb des Bewegungsapparates.* Verschiedene Bindegewebe enthalten ochronotische Pigmentablagerungen. Die Knorpel von Kehlkopf, Trachea, Nase und Ohr sind schwarz verfärbt. Pigmentablagerungen in Skleren und Herz-Kreislauf-Organen beeinflussen deren Funktion nicht [68].

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Muskuloskelettale Krankheitserscheinungen beginnen meist als Rückenschmerzen um das 30. Lebensjahr [60]. Fortschreitende Gelenkzerstörungen, eventuell verbunden mit ischämischen Knochennekrosen [68], kennzeichnen den weiteren schicksalshaften Verlauf. Eine Therapie ist nicht bekannt, die früher angewandte Ascorbinsäuregabe verhütet die Progression nicht, eine phenylalaninarme Diät reduziert zwar die renale HGS-Ausscheidung, beeinflusst aber nicht den Krankheitsverlauf [59].

## Pseudoochronose

In der alten Literatur wurde als Pseudoochronose eine braune Knorpelverfärbung bei Patienten nach Phenolapplikation zur Therapie des Ulcus cruris beobachtet; rezentere Ursachen sind Antimalariamittel und Depigmentierungssalben mit Hydrochinon [68]. Bisweilen stößt man in Resektaten arthrotischer Gelenke auf eine *makroskopisch* graue bis grauschwarze Verfärbung des hyalinen Knorpels (Abb. 38.13a,b) und der Menisken (Abb. 38.13c) ohne vorausgegangene Applikation solcher Medikamente. Ursache und Pathogenese dieser Pseudoochronose sind ungeklärt, ihre nachfolgende Deutung als Amyloidose ist reine Hypothese.

*Mikroskopisch* zeigt die HE-Färbung in Zonen des strukturell weitgehend erhaltenen Knorpels oberflächennahe eine leicht gesteigerte Eosinophilie (Abb. 38.13d) als Folge des Aggrecanverlusts, zudem liegt ein Schwund der Chondrozyten vor; in mittleren Knorpelzonen sind Knorpelzellen mit eosinophilen Kernkörperchen – ob Folge ihrer Nekrose oder der Säureentkalkung ist nicht immer eindeutig zu entscheiden – vorhanden (Abb. 38.13e). In ungefärbten Schnittpräparaten fehlt die braune Eigenfarbe, und auch die lackartige Safraninophilie, die den Ochronoseknorpel kennzeichnet, tritt nicht auf (Abb. 38.13f). Wesentliche Siderinpigmentablagerungen sind nicht auszumachen.

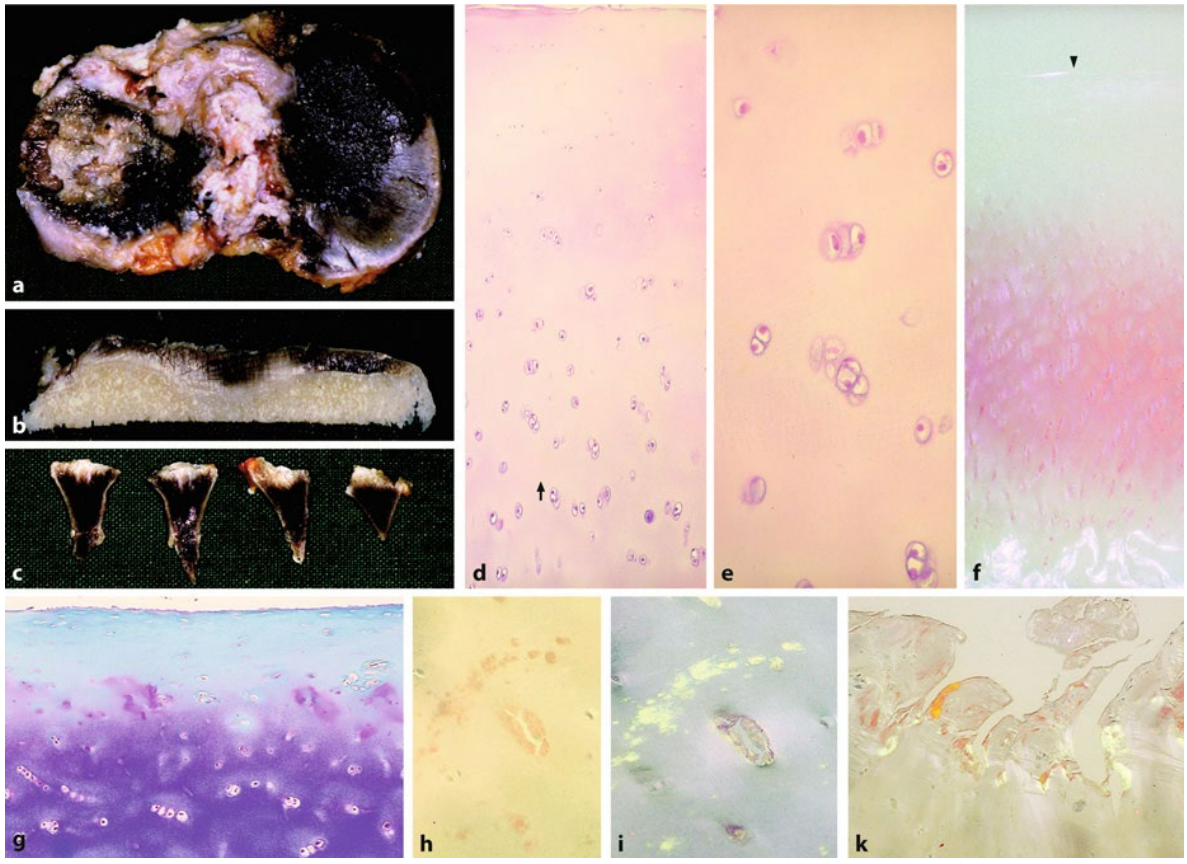



**Abb. 38.13a–k** Knorpel bei Pseudoochronose. **d**,**e** HE, **f** Safranin O, **g** Azan, **h**–**k** Kongorot, Hämalaun. **a** Arthrotisches Tibiaplateau mit grauschwarz verfärbtem Knorpel. **b** Aus **a**, Sägefläche: grauschwarze Knorpelverfärbung. **c** Querschnitte eines schwarz gefärbten Meniskus. **d** Aus **b**: unauffällige Knorpelmatrix. 60:1. **e** Aus **d** (*Pfeil*): homogene Knorpelmatrix. 160:1. **f** Safraninophilieverlust des Knorpels (polarisiertes Licht; *Pfeilkopf*: Knorpeloberfläche). 60:1. **g** Azokarminrote schollige Ablagerungen in der oberen Matrix. 60:1. **h** Kongophilie der Ablagerungen. 60:1. **i** Identische Region (polarisiertes Licht): grün-gelbe Doppelbrechung der kongophilen Zonen. 60:1. **k** Fissurierter Knorpel mit kongophilen Ablagerungen (polarisiertes Licht). 60:1

In der Azanfärbung zeigt die blau angefärbte Matrix schollige azokarminrote Herde (Abb. 38.13 g), die als kongophile Ablagerungen (Abb. 38.13h) eine „apfelgrüne“ Doppelbrechung aufweisen (Abb. 38.13i). Ihre Lokalisation ist verschieden von Amyloidablagerungen unbekannter Ätiologie [75], die meist linear an der Knorpeloberfläche angetroffen werden. Scholliges Amyloid enthält neben oberflächennahen bandartigen Ablagerungen auch der fibrillierte Knorpel (Abb. 38.13k). Ob ein modifiziertes Amyloid, eventuell nach Maillard-Reaktion, die Ursache der Knorpelverfärbung ist, bleibt unbekannt.

## Neuropathische Arthropathie

Als radiologisches Zeichen dieser auch als *Charcot-Gelenk* bezeichneten Affektion beschreibt Dihlmann [29]: „Anarchische Umgestaltung und Desintegration des befallenen Gelenkes, die an den Gelenkweichteilen, am Gelenkknorpel und an den gelenktragenden Knochen jedes von der Arthritis und Arthrose her bekannte Ausmaß überschreitet.“ Dieses Leiden muss von seiner Pathogenese her als schwere mechanisch induzierte Arthrose infolge zentraler oder peripherer neurogener Störungen wie Tabes dorsalis, Syringomyalgie oder auch Lepra betrachtet werden [68]. Krankheitsfördernde Faktoren sind herabgesetzte Schmerzempfindung und Propriozeption. Die morphologischen Veränderungen gleichen in ihrem Ablauf denen der Arthrose – als „besonderes Charakteristikum wird die mit einer ‚grotesken Knochenneubildung‘ einhergehende Osteophyten- und Randexostosenbildung betrachtet“ [68].

## Diabetische Arthropathie

Die diabetische Arthropathie, die bei 0,1–0,5 % der Patienten mit Zuckerstoffwechselstörung auftritt [10], entspricht pathogenetisch einer *neuropathischen Arthropathie*, bei der bevorzugt die peripheren Gelenke der unteren Extremitäten betroffen sind. Rezidivierende Mikrotraumen, Überdehnungen des Kapsel- und Bandapparates bei gestörter Oberflächen- und Tiefensensibilität sind Ursache der arthrotischen Gelenkzerstörung [10].

## Akromegalie

Am Bewegungsapparat führt die Akromegalie zu einem gesteigerten Knorpelwachstum – die „Gelenkspaltbreite" kann das 2- bis 3fache der Norm erreichen – sowie einer Vermehrung des periartikulären Weichteilgewebes. Die Knorpelverbreiterung wird als Ursache der assoziierten sekundären Arthrose angesehen; ihre *histologischen* Charakteristika entsprechen denen der „banalen" Arthrose [68].

## Kashin-Beck-Krankheit

Die in Ostasien endemische Kashin-Beck-Krankheit führt in der ersten bis zweiten Lebensdekade zu einer sekundären Arthrose. Ätiologie und Pathogenese der Krankheit sind unbekannt. Chondrozytennekrosen in basalem Knorpel und Epiphysenfugen leiten nach Sokoloff [106] das Gelenkleiden ein; allerdings sind gelenknahe Osteonekrosen als initiale Läsionen nicht auszuschließen [68].

## Spondylepiphysäre Dysplasien

Bei einigen Formen „milder" Chondrodysplasien, die mit einer Platyspondylie einhergehen, konnte eine Mutation am Kollagen-II-Gen nachgewiesen werden. Zu diesen Krankheiten wird das Stickler-Syndrom [108] als hereditäre Arthroophthalmopathie gerechnet. Patienten mit diesen Defekten leiden an einer schon in der 2.–4. Lebensdekade auftretenden familiären bzw. hereditären Arthrose mit Befall mehrerer Gelenke, als deren Ursache Knochendeformitäten angesehen werden [68].

## Knorpelschäden durch „Noxen"

Bei der *Blei-Arthropathie* mit grau oder schwarz verfärbtem Knorpel entwickelt sich eine sekundäre Arthrose, eine gleichartige Verfärbung weist die Synovialmembran auf. *DNA-Gyrase-Hemmer* zur antibiotischen Therapie induzieren bei unreifen Versuchstieren Knorpelschäden über einen ungeklärten Mechanismus; ob diese auch bei Kindern unter dieser Therapie auftreten, ist unbekannt [68]. Ob Glukokortikoide den Knorpel schädigen bleibt offen [68].

## Literatur

1. Aigner T, Söder S (2008) Typisierung, Graduierung und Stadieneinteilung der Osteoarthrose. Histopathologische Begutachtung der Gelenkdegeneration. Z Rheumatol 67:32–40
2. Aigner T, Zien A, Gehrsitz A et al (2001) Anabolic and catabolic gene expression pattern analysis in normal versus osteoarthritic cartilage using complementary DNA-array technology. Arthritis Rheum 44:2777–2789
3. Aigner T, Kim HA, Roach HI (2004) Apoptosis in osteoarthritis. Rheum Dis Clin N Am 30:639–653
4. Ashraf S, Wibberley H, Mapp PI et al (2011) Increased vascular penetration and nerve growth in the meniscus: a potential source of pain in osteoarthritis. Ann Rheum Dis 70:523–529
5. Aspden RM, Scheven BAA, Hutchison JD (2001) Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism. Lancet 357:1118–1120
6. Attur MG, Dave MN, Stuchin S et al (2001) Osteopontin. An intrinsic inhibitor of inflammation in cartilage. Arthritis Rheum 44:578–584
7. Aufdermaur M (1971) Die Bedeutung der histologischen Untersuchung des Kniegelenkmeniskus. Schweiz Med Wochenschr 101:1405–1412 (und 1441–1445)
8. Bank RA, Bayliss MT, Lafeber FPJG et al (1998) Ageing and zonal variation in post-translational modification of collagen in normal human articular cartilage. The age-related increase in non-enzymatic glycation affects biomechanical properties of cartilage. Biochem J 330:345–351
9. Barrie HJ (1979) The pathogenesis and significance of menisceal cysts. J Bone Joint Surg [Br] 61:184–189
10. Blaser KU, Aeschlimann A, Gerber B (1990) Diabetische Osteoarthropathie des Fußes. Z Rheumatol 49:224–226
11. Boachie-Adjei O, Bullough PG (1987) Incidence of ankylosing hyperostosis of the spine (Forestier's disease) at autopsy. Spine 12:739–743

12. Brandt KD, Radin EL, Dieppe PA et al (2006) Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease. Ann Rheum Dis 65:1261–1264
13. Brandt KD, Dieppe P, Radin EL (2008) Etiopathogenesis of osteoarthritis. Rheum Dis Clin N Am 34:531–559
14. Brecht Bertolt (1962) Aufbau-Verlag Der Jasager und der Neinsager. Stücke, Bd. IV. Aufbau-Verlag, Berlin, S 219
15. Buckwalter JAMJA (2006) Osteoarthritis. Adv Drug Delivery Rev 58:150–167
16. Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ (2005) Articular cartilage and osteoarthritis. Instr Course Lect 54:465–480
17. Bullough PG (1992) Atlas of orthopedic pathology with clinical and radiological correlations, 2. Aufl. Gower Medical Publishing, New York
18. Bundesrat (1988) Verordnung der Bundesregierung. Verordnung zur Änderung der Berufskrankheiten-Verordnung. Drucksache 33/88
19. Chappard C, Peyrin F, Bonnassie A et al (2006) Subchondral bone micro-architectural alterations in osteoarthritis: a synchrotron micro-computed tomography study. Osteoarthritis Cartilage 14:215–222
20. Cicuttini FM, Forbes A, Yuanyuan W et al (2002) Rate of knee cartilage loss after partial meniscectomy. J Rheumatol 29:1954–1956
21. Clements KM, Flannelly JK, Tart J et al (2011) Matrix metalloproteinase 17 is necessary for cartilage aggrecan degradation in an inflammatory environment. Ann Rheum Dis 70:683–689
22. Cobby M, Cushnaghan J, Creamer P et al (1990) Erosive osteoarthritis: Is it a separate disease entity? Clin Radiol 42:258–263
23. Conde J, Gomez R, Bianco G et al (2011) Expanding the adipokine network in cartilage: identification and regulation of novel factors in human and murine chondrocytes. Ann Rheum Dis 70:551–559
24. Dalbeth N, So A (2010) Hyperuricaemia and gout: state of the art and future perspectives. Ann Rheum Dis 69:1738–1743
25. Dean DD (1991) Proteinase-mediated cartilage degradation in osteoarthritis. Semin Arthritis Rheum (Suppl 2) 20:2–11
26. DeGroot J, Verzijl N, Wenting-Van Wijk MJG et al (2001) Age-related decrease in susceptibility of human articular cartilage to matrix metalloproteinase-mediated degradation. The role of advanced glycation end products. Arthritis Rheum 44:2562–2571
27. Derfus BA, Kurian JB, Butler JJ et al (2002) The high prevalence of pathologic calcium crystals in pre-operative knees. J Rheumatol 29:570–574
28. DiFrancesco L, Sokoloff L (1995) Lipochondral degeneration of capsular tissue in osteoarthritic hips. Am J Surg Pathol 19:278–283
29. Dihlmann W (1982) Gelenke – Wirbelverbindungen. Klinische Radiologie. Thieme, Stuttgart
30. Dingle JT, Horner A, Sield M (1991) The sensitivity of synthesis of human cartilage matrix to inhibition by IL-1 suggests a mechanism for the development of osteoarthritis. Cell Biochem Funct 9:99–102
31. Ea H-K, Blanchard A, Dougados M et al (2005) Chondrocalcinosis secondary to hypomagnesemia in Gitelman's syndrome. J Rheumatol 32:1840–1842
32. Elders MJ (2000) The increasing impact of arthritis on public health. J Rheumatol 27(60):6–8
33. Fam AG (2000) What is new about crystals other than monosodium urate? Curr Opin Rheumatol 12:228–234
34. Felson DT (1990) The epidemiology of osteoarthritis: Results from the Framingham osteoarthritis study. Semin Arthritis Rheum 20(3):42–50
35. Felson DT, Radin EL (1994) What causes knee osteoarthrosis: Are different compartements susceptible to different risk factors? J Rheumatol 21:181–183
36. Fisseler A, Witt J, Krämer J et al (1986) Morphologie arthroskopisch gewonnener Meniskusresektate. Versicherungsmedizinische Aspekte. Pathologe 7:305–309
37. Franchi A, Bullough PG (1992) Secondary avascular necrosis in coxarthrosis: A morphologic study. J Rheumatol 19:1263–1268
38. François RJ, Eulderink F, Bywaters EGL (1995) Commented glossary for rheumatic spinal diseases, based on pathology. Ann Rheum Dis 54:615–625
39. Fuerst M, Bertrand J, Lammers L et al (2009) Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis. Arthritis Rheum 60:2694–2703
40. Gilley JS, Gelman MI, Edson M et al (1981) Chondral fractures of the knee. Arthrographic, arthroscopic, and clinical manifestations. Radiology 138:51–54
41. Glasgow MMS, Allen PW, Blakeway C (1993) Arthroscopic treatment of cysts of the lateral meniscus. J Bone Joint Surg [Br] 75:299–302
42. Le Hellio Graverand M-P, Sciore P, Eggerer J et al (2001) Formation and phenotype of cell clusters in osteoarthritic meniscus. Arthritis Rheum 44:1808–1818
43. Le Hellio Graverand-Gastineau M-P (2009) OA clinical trials: current targets and trials for OA. Choosing molecular targets: what have we learned and where we are headed? Osteoarthritis Cartilage 17:1393–1401
44. Helmchen U, Schubert GE, Störkel S (1997) Niere. In: Remmele W (Hrsg) Pathologie 5, 2. Aufl. Springer, Berlin, S 95–194
45. Héraud F, Héraud A, Harmand M-F (2000) Apoptosis in normal and osteoarthritic human articular cartilage. Ann Rheum Dis 59:959–965
46. Herrero-Beaumont G, Roman-Blas JA, Castañeda S et al (2009) Primary osteoarthritis no longer primary: Three subsets with distinct etiological, clinical, and therapeutic characteristics. Semin Arthritis Rheum 39:71–80
47. Hickman JM, Peters CL (2001) Hip pain in the young adult: Diagnosis and treatment of disorders of the acetabular labrum and acetabular dysplasia. Am J Orthop 30:459–467

48. Hirose J, Ryan LM, Masuda I (2002) Up-regulated expression of cartilage intermediate-layer protein and ANK in articular hyaline cartilage form patients with calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. Arthritis Rheum 46:3218–3229
49. Ho AM, Johnson MD, Kingsley DM (2000) Role of the mouse ank gene in control of tissue calcification and arthritis. Science 289:265–270
50. Homandberg GA (1999) Potential regulation of cartilage metabolism in osteoarthritis by fibronectin fragments. Front Biosci 4:D713–730
51. Homandberg GA, Wen C (1998) Exposure of cartilage to a fibronectin fragment amplifies catabolic processes while also enhancing anabolic processes to limit damage. J Orthop Res 16:237–246
52. Howell DS, Martell-Pelletier J, Pelletier J-P et al (1984) NTP pyrophosphohydrolase in human chondrocalcinotic and osteoarthritic cartilage. II. Further studies on histologic and subcellular distribution. Arthritis Rheum 27:193–199
53. Hu K, Xu L, Cao L et al (2006) Pathogenesis of osteoarthritis-like changes in the joints of mice deficient in type IX collagen. Arthritis Rheum 54:2891–2900
54. Hui M, Doherty M, Zhang W (2011) Does smoking protect against osteoarthritis? Meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis 70:1231–1237
55. Kim HA, Blanco FJ (2007) Cell death and apoptosis in osteoarthritic cartilage. Curr Druc Targets 8:333–345
56. Krenn V, Knöss P, Rüther W, et al. (2010) Meniscal degeneration score and NITEGE expression: immunohistochemical detection of NITEGE in advanced meniscal degeneration. Orthopade. 39(5):475–85
57. Kurz B, Lemke AK, Fay J et al (2005) Pathomechanisms of cartilage destruction by mechanical injury. Ann Anat 187:473–485
58. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG et al (2008) Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis Rheum 58:26–35
59. Maathuis PGM, Driessen APPM (2002) Painted black. Ann Rheum Dis 61:100–101
60. Mannoni A, Selvi E, Lorenzini S et al (2004) Alkaptonuria, ochronosis, and ochronotic arthropathy. Semin Arthritis Rheum 33:239–248
61. Martin JA, Buckwalter JA (2002) Human chondrocyte senescence and osteoarthritis. Biorheology 39:145–152
62. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A et al (2006) Gout-associated uric acid crystals activate the NALP 3 inflammasome. Nature 440:237–241
63. Mason JB (2001) Acetabular labral tears in the athlete. Clin Sports Med 20:779–790
64. Masuda I, Iyama K-I, Halligan BD et al (2001) Variations in site and levels of expression of chondrocyte nucleotide pyrophosphohydrolase with aging. J Bone Miner Res 16:868–875
65. Mitrovic DR, Riera H (1992) Synovial, articular cartilage and bone changes in rapidly destructive arthropathy (osteoarthritis) of the hip. Rheumatol Int 12:17–22
66. Mohr W (1982) Morphologie und Pathogenese der Spondylosis hyperostotica. In: Ott R (Hrsg) Spondylosis hyperostotica. Bücherei des Orthopäden, Bd. 30. Enke, Stuttgart, S 17–34
67. Mohr W (1991) Kalziumpyrophosphat-Dihydrat-Ablagerungen im Knorpel von Femurköpfen nach Schenkelhalsfraktur. Aktuel Rheumatol 16:210–213
68. Mohr W (2000) Gelenkpathologie. Historische Grundlagen, Ursachen und Entwicklungen von Gelenkleiden und ihre Pathomorphologie. Springer, Berlin
69. Mohr W, Endres-Klein R (2003) Granuläre Transformation der Matrix des Nucleus pulposus menschlicher Zwischenwirbelscheiben. Osteologie 12:163–173
70. Mohr W, Endres-Klein R (2004) Ungewöhnliche „Fettzysten“ im Labrum acetabulare von Patienten mit Koxarthrose. Pathologe 25:202–208
71. Mohr W, Hey D (1969) Endogene Oxalose mit Manifestation im Erwachsenenalter. Virchows Arch Abt A 347:185–196
72. Mohr W, Kirkpatrick CJ (1983) Die Relevanz von Tierversuchen für die menschliche Arthrose und die Beeinflussung der tierexperimentellen Arthrose durch Medikamente. Z Rheumatol 42:159–170
73. Mohr W, Lehmann H (1992) Osteoarthrosis of the ankle joints in old rats. Z Rheumatol 51:35–40
74. Mohr W, Hersener J, Richter R et al (1990) Fadengranulome mit Kalziumpyrophosphat-Ablagerungen. Z Orthop 128:134–138
75. Mohr W, Kuhn C, Linke RP et al (1991) Deposition of amyloid of unknown origin in articular cartilage. Virchows Arch B Cell Pathol 60:259–262
76. Morgan MP, McCarthy GM (2002) Signaling mechanisms involved in crystal-induced tissue damage. Curr Opin Rheumatol 14:292–297
77. Myers SL, Flusser D, Brandt KD et al (1992) Prevalence of cartilage shards in synovium and their association with synovitis in patients with early and endstage osteoarthritis. J Rheumatol 19:1247–1251
78. Neame RL, Carr AJ, Muir K et al (2003) UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. Ann Rheum Dis 62:513–518
79. Netter P, Bardin T, Bianchi A et al (2004) The ANKH gene and familial calcium pyrophosphate dehydrate deposition disease. Joint Bone Spine 71:365–368
80. Ohira T, Ishikawa K (2001) Preservation of calcium pyrophosphate dihydrate crystals: effect of Mayer's haematoxylin staining period. Ann Rheum Dis 60:80–82
81. Otte P (1968) Degeneration des Gelenkknorpels. Klinischer und radiologischer Aspekt. Münch Med Wochenschr 110:2677–2678

82. Pap G, Eberhardt R, Stürmer I et al (1998) Development of osteoarthritis in the knee joints of Wistar rats after strenuous running exercise in a running wheel by intracranial self-stimulation. Pathol Res Pract 194:41–47
83. Pelletier JP, Martel-Pelletier J (1989) Evidence for the involvement of interleukin 1 in human osteoarthritic cartilage degradation: Protective effect of NSAID. J Rheumatol (Suppl 18) 16:19–27
84. Pelletier J-P, Faure M-P, McCollum R et al (1990) Synthesis and role of IL-1 and TNFα in human osteoarthritic (OA) joints. Arthritis Rheum (Suppl) 33:S31 (Abstr 130)
85. Pelletier J-P, Fernandes JC, Jovanovic DV et al (2001) Chondrocyte death in experimental osteoarthritis is mediated by MEK 1/2 and p38 pathways: Role of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase. J Rheumatol 28:2509–2519
86. Pelletier J-P, Martel-Pelletier J, Abramson SB (2001) Osteoarthritis, an inflammatory disease. Potential implication for the selection of new therapeutic targets. Arthritis Rheum 44:1237–1247
87. Pétrilli V, Doster C, Muruve DA et al (2007) The inflammasome: a danger sensing complex triggering innate immunity. Curr Opin Immunol 19:615–622
88. Pinals RS (1996) Mechanism of joint destruction, pain and disability in osteoarthritis. Drugs 52(3):14–20
89. Pollak MR, Chou Y-HW, Cerda JJ (1993) Homozygosity mapping of the gene for alkaptonuria to chromosome 3q2. Nature Genetics 5:201–204
90. Pritzker KPH, Gay S, Jimenez SA et al (2006) Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. Osteoarthritis Cartilage 14:13–29
91. Reginato AM, Olsen BR (2002) The role of structural genes in the pathogenesis of osteoarthritic disorders. Arthritis Res 4:337–345
92. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC et al (2001) Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 357:251–256
93. Ricklin P, Rüttimann A, Del Buono MS (1980) Die Meniskusläsion, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart
94. Roggendorf W, Brock M, Görge H-H et al (1984) Morphological alterations of the degenerated lumbar disc following chemonucleolysis with chymopapain. J Neurosurg 60:518–522
95. Rosenberg NJ (1964) Osteochondral fractures of the lateral femoral condyle. J Bone Joint Surg [Am] 246:1013–1026
96. Roth A, Fuhrmann R, Venbrocks R (2008) Polyarthrose. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg, S 675–678
97. Rutsch F, Vaingankar S, Johnson K et al (2001) PC-1 nucleoside triphosphate pyrophosphohydrolase deficiency in idiopathic infantile arterial calcification. Am J Pathol 158:543–554
98. Ryan LM, Rosenthal AK (2003) Metabolism of extracellular pyrophosphate. Curr Opin Rheumatol 15:311–314
99. Sakkas LI, Platsoucas CD (2002) Role of T cells in the pathogenesis of osteoarthritis. Arthritis Rheum 46:3112–3113
100. Schmorl G, Junghanns H (1957) Die gesunde und die kranke Wirbelsäule in Röntgenbild und Klinik, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart
101. Schneider P (2008) Sonstige Kristallarthropathien. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg, S 605–621
102. Schroeppel JP, Crist JD, Anderson HC et al (2011) Molecular regulation of articular chondrocyte function and its significance in osteoarthritis. Histol Histopathol 26:377–394
103. Seidlein HLG (1988) Rißreparation im degenerierten Meniskusgewebe. Beitr Orthop Traumatol 35:16–21
104. Selvi E, Manganelli S, Benucci M et al (2000) Chronic ochronotic arthritis: Clinical, arthroscopic, and pathologic findings. J Rheumatol 27:2272–2274
105. Simon LS (1999) Viscosupplementation therapy with intra-articular hyaluronic acid. Fact or fantasy? Rheum Dis Clin North Am 25:345–357
106. Sokoloff L (1990) Acquired chondronecrosis. Ann Rheum Dis 49:262–264
107. Spector TD, Dacre JE, Harris PA et al (1992) Radiological progression of osteoarthritis: an 11 year follow up study of the knee. Ann Rheum Dis 51:1107–1110
108. Stickler GB, Belau PG, Farrell FJ et al (1965) Hereditary progressive arthro-ophthalmopathy. Mayo Clin Proc 40:433–455
109. Stürmer T, Günther K-P, Brenner H (2000) Obesity, overweight and patterns of osteoarthritis: the Ulm osteoarthritis study. J Clin Epidemiol 53:307–313
110. Suri S, Gill SE, de Massena Camin S et al (2007) Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. Ann Rheum Dis 66:1423–1428
111. Takahashi M, Haro H, Wakabayashi Y et al (2001) The association of degeneration of the intervertebral disc with 5a/6a polymorphism in the promoter of the human matrix metalloproteinase-3 gene. J Bone Joint Surg [Br] 83:491–495
112. Terkeltaub RA (2001) Inorganic pyrophosphate generation and disposition in pathophysiology. Am J Physiol Cell Physiol 281:C1–C11
113. Verma P, Dalal K (2011) ADAMTS-4 and ADAMTS-5: key enzymes in osteoarthritis. J Cell Biochem 112:3507–3514
114. Vernon-Roberts B, Pirie CJ (1977) Degenerative changes in the intervertebral discs of the lumbar spine and their sequelae. Rheumatol Rehabil 16:13
115. Vernon-Roberts B, Moore RJ, Fraser RD (2007) The natural history of age-related disc degeneration. The pathology and sequelae of tears. Spine 32:2797–2804

116. Von der Mark K, Kirsch T, Nerlich A et al (1992) Type X collagen synthesis in human osteoarthritic cartilage. Indication of chondrocyte hypertrophy. Arthritis Rheum 35:806–811
117. Weidner N, Rice DT (1988) Intervertebral disk material: Criteria for determining probable prolapse. Hum Pathol 19:406–410
118. Wittgens H, Pressel G (1987) Die Meniskuserkrankungen unter dem Gesichtspunkt neuer rechtlicher und medizinischer Erkenntnisse. Schriftenreihe Unfallmed Tagungen der Landesverbände der gewerblichen Berufsgenossenschaften 62:99–107
119. Xu L, Peng H, Wu D et al (2005) Activation of the discoidin domain receptor 2 induces expression of matrix metalloproteinase 13 associated with osteoarthritis in mice. J Biol Chem 280(1):548–55. Epub 2004
120. Yamakawa K, Iwasaki H, Ohjimi Y et al (2001) Tumoral calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. A clinicopathologic analysis of five cases. Pathol Res Pract 197:499–506
121. Yamakawa K, Iwasaki H, Masuda I et al (2002) Cartilage intermediate layer protein expression in calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. J Rheumatol 29:1746–1753
122. Yuan G-H, Masuko-Hongo K, Kato T et al (2003) Immunologic intervention in the pathogenesis of osteoarthritis. Arthritis Rheum 48:602–611
123. Zwerina J, Dallos T (2010) Arthrosen bei hereditären Stoffwechselerkrankungen. Z Rheumatol 69:227–236

Kapitel 39

# Tendoarthropathien

# 39

*V. Krenn, W. Mohr*

## Inhalt


Traumatische Schädigungen ..... 1038

Sehnenrupturen ..... 1038

*Inkomplette Ruptur* ..... 1038

*Komplette Ruptur* ..... 1038

*Gutachterliche Beurteilung von Sehnenrupturen* . 1038

Impingement-Syndrom ..... 1039

Tendinosen ..... 1039

Insertionstendopathie ..... 1039

Tendovaginopathia stenosans ..... 1040

Karpaltunnelsyndrom ..... 1040

Hyperlipoproteinämien ..... 1040

Mikrokristalline Tendopathien ..... 1041

Apatitkrankheiten ..... 1041

*Kalzifizierte Tendopathie* ..... 1042

*Tumorförmige Kalzinose* ..... 1042

Besonderheiten der Aponeurosen ..... 1043

Fibromatosen ..... 1043

*Dupuytren-Krankheit* ..... 1044

*Fibromatose der Plantaraponeurose* ..... 1044

*Fingerknöchelpolster* ..... 1044

*Kalzifiziertes Aponeurosenfibrom* ..... 1045

Besonderheiten der Faszien ..... 1046

Fasziitiden ..... 1046

*Eosinophile Fasziitis* ..... 1046

*Ischämische Fasziitis* ..... 1046

*Nekrotisierende Fasziitis* ..... 1047

Tumorähnliche Neubildungen ..... 1047

*Noduläre Fasziitis* ..... 1047

*Elastofibrom* ..... 1047

*Desmoidtumor* ..... 1047

Mikrokristalline Fasziopathien ..... 1048

*Faszienverkalkung* ..... 1048

Morton-Metatarsalgie ..... 1048

Literatur ..... 1048


K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_39, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Traumatische Schädigungen

### Sehnenrupturen

Sehnenrupturen treten als inkomplette oder komplette Risse auf.

#### Inkomplette Ruptur

Sie ist Folge traumatischer bzw. „mikrotraumatischer" Schädigungen ohne komplette Kontinuitätsdurchtrennung. An den großen Sehnen resultieren daraus klinische Krankheiten wie „*Achillodynie*" oder „*Patellodynie*". Pathogenetisch liegen diesen Symptomen Mikroeinrisse der Sehnen mit Blutungen und nachfolgender Granulationsgewebsbildung zugrunde [19].

*Makroskopisch* finden sich Sehnenverdickungen, die auf der Schnittfläche kleine Blutungsherde aufweisen können.

*Mikroskopische* Korrelate sind intratendinöse, teilweise mit Erythrozytenextravasaten einhergehende Granulationsgewebsareale (Abb. 39.1a,b) und Narben mit Siderophagen (Abb. 39.1c). Solche Befunde erklären die kernspintomografisch nachgewiesenen „Zysten", die als sog. „mukoide Degeneration" gedeutet werden [32].

#### Komplette Ruptur

Betroffen sind große Körpersehnen wie Achillessehne, vorwiegend bei Männern zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr, und Quadrizepssehne, ebenfalls meist bei Männern zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr [19].

Ursachen von Achillessehnenrupturen können direkte Traumen sein, häufiger jedoch wiederkehrende Überbelastungen, insbesondere dem Leistungssport anzulasten: „Der schnelle Antritt beim Sprint, der Absprung beim Weit- oder Hochsprung und die plötzliche Belastung beim Auftreten des Fußes auf den Boden nach Beendigung eines Sprunges" [34]. Quadrizepssehnenrupturen sind Folge direkter Gewalteinwirkungen oder wiederholter Traumen.

Zur Pathogenese der Rupturen wird weiter die Frage diskutiert, ob eine gesunde Sehne reißen kann, oder ob Vorschädigungen beteiligt sind. Das Abwägen der verschiedenen Hypothesen führt zur Ansicht, dass auch Risse in gesunden Sehnen möglich sind [19, 26]. Als Regel sollte anerkannt werden, dass eine komplette Ruptur Folge einer „überfallartigen Spitzenlast sein [kann], für die die Sehne nicht geschaffen ist" [12].

Prädisponierende Faktoren für die Entstehung „pathologischer" Sehnenrupturen sind systemische oder lokale Kortikosteroidgaben [19], erwogen werden muss auch, dass eine Therapie mit Gyrasehemmern [2] über einen unbekannten Mechanismus [19] das Entstehen von Sehnenrupturen fördert.

**Morphologie.** *Makroskopie:* Das Untersuchungsgut entstammt vorwiegend den unmittelbaren Risszonen, da nur diese exzidiert werden. Dementsprechend liegt ausgefranstes Sehnengewebe vor (Abb. 39.1d), das bei der Achillessehnenruptur im Operationssitus Ähnlichkeiten mit einer Pferdemähne hat [15].

*Mikroskopie:* Die Veränderungen sind abhängig vom Rupturalter. Gewebe mit frischen Rissen, das vorwiegend in den ersten Tagen nach dem Ereignis gewonnen wird, ist gekennzeichnet durch aufgelockerte, wellenförmig angeordnete kollagene Fasern, zwischen denen die Tendozytenzellkerne „verdämmern" oder fehlen (Abb. 39.1e,f), neutrophile Granulozyten liegen als „elongierte" Zellen zwischen den Sehnenfasern (Abb. 39.1 g). Solche zelluläre Infiltrate, die auch das peritendinöse Fettgewebe durchsetzen, sind etwa bis zum 10. Tage nachweisbar [19]. Etwa vom 3.–4. Tag an setzt perivaskulär eine Zellproliferation ein, die zur Ausbildung eines zellreichen Granulationsgewebes führt. Einzelne Tendozytenmitosen können um den 4.–5. Tag vorhanden sein. Siderophagen werden erstmals um den 6. Tag gesehen [19]. Nach etwa einer Woche findet sich ein zellreiches Granulationsgewebe (Abb. 39.1h,i). Sehnennarben aus faserreichem kollagenem Bindegewebe mit länglichen Fibrozytenzellkernen liegen nach ungefähr 3 Monaten vor (Abb. 39.1k). Aus tierexperimentellen Befunden ist ableitbar, dass nach 2 Monaten ein Reparationsgewebe ausgebildet ist, das große Ähnlichkeiten mit der normalen Sehnenstruktur aufweist [23].

#### Gutachterliche Beurteilung von Sehnenrupturen

Gutachterlichen Fragestellungen liegt das Problem zugrunde, ob eine „pathologische" Ruptur mit Vorschädigung des Sehnengewebes vorliegt. Da zur histologischen Untersuchung im Allgemeinen nur Präparate der unmittelbaren Risszonen zur Verfügung stehen, sollten auseinandergerissene Fibrillenbündel, Fehlen von Tendozytenzellkernen und Infiltration mit neutrophilen Granulozyten nicht zur Diagnose einer sog. „Degeneration" führen. Morphologische Korrelate exogener Vorschädigungen sind als Texturstörungen [12], denen komplette Rupturen folgen können, in der Übersicht zusammengefasst:

- variable Zellularität des tendinösen Gewebes (inhomogene Verteilung der Tendozytenkerne),
- Granulationsgewebsbildung,

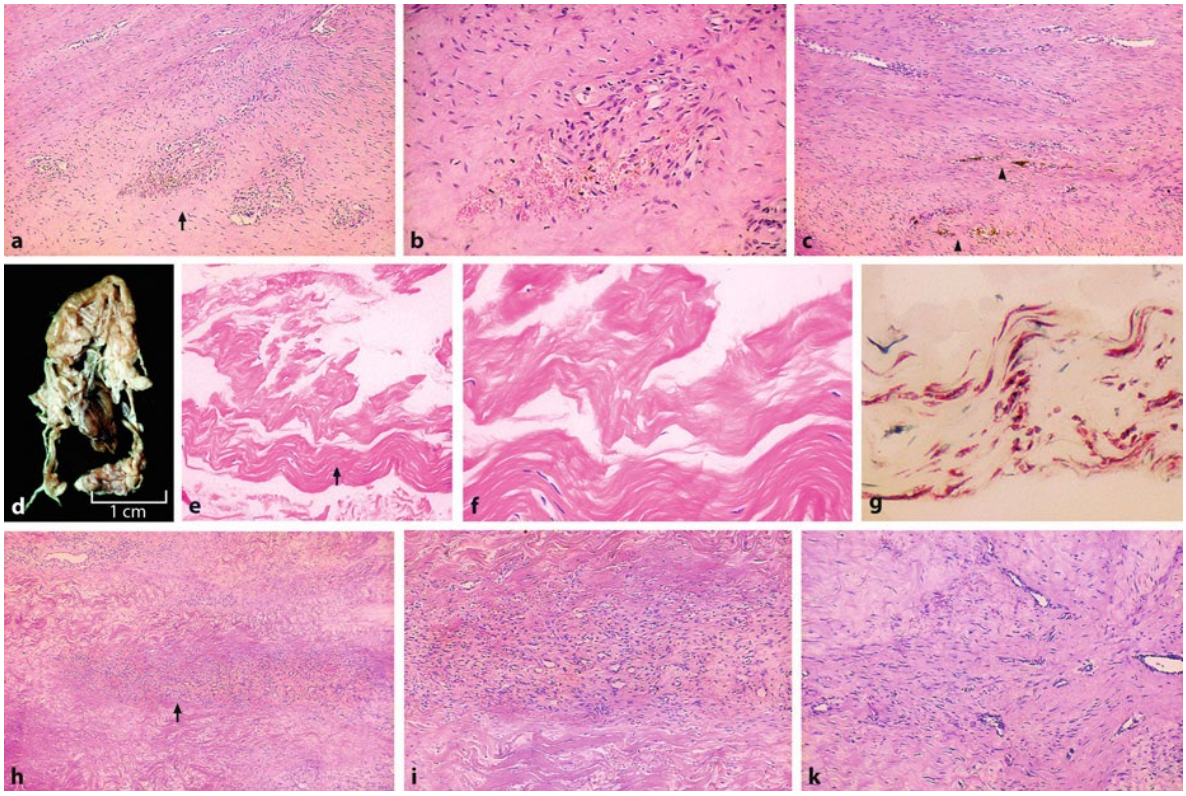



**Abb. 39.1a–k** Partielle (**a–c**) und komplette (**d–k**) Achillessehnenrupturen. **a–c**, **e**,**f**, **h–k** HE, **g** Naphthol-AS-D-Chloracetat-Esterase, Hämalaun. **a** Sehnengewebe mit Granulationsgewebsherden. 50:1. **b** Aus **a** (*Pfeil*): Granulationsgewebe mit umgebenden Erythrozytenextravasaten. 120:1. **c** Sehnengewebe mit zellreichen Septen und Siderophagen (*Pfeilköpfe*). 50:1. **d** Operationspräparat einer 3–4 Tage alten Achillessehnenruptur. **e** Aus **d**: gewelltes Sehnengewebe. 50:1. **f** Aus **e** (*Pfeil*): gewelltes Sehnengewebe, teilweise Schwund der Tendozytenzellkerne. 120:1. **g** Sehnengewebe mit einzelnen Tendozytenzellkernen, vornehmlich Durchsetzung mit elongierten neutrophilen Granulozyten. 120:1. **h** Etwa 1 Woche alte Ruptur. 20:1. **i** Aus **h** (*Pfeil*): Teilweise nekrotisches Sehnengewebe angrenzend an Granulationsgewebe. 50:1. **k** Etwa 3 Monate alte Ruptur: Narbe aus faserreichem kollagenem Bindegewebe mit länglichen Fibrozyten. 50:1

- erhöhter Fasergehalt mit gesteigerter Eosinophilie der Grundsubstanz (Narbenbildung), eventuell mit Siderose,
- chondroide Metaplasie, Kalzifikation und reaktive Geflechtsknochenbildung.

Weitere Hinweise für Vorschädigungen und damit die Basis zur Klärung von „Unfallzusammenhangsfragen" wären eventuell durch eine Probeentnahme aus der noch „gesunden" Sehne zu erwarten [26].

## Impingement-Syndrom

Unter Impingement wird die Einklemmung von Sehnen durch intratendinöse Volumenzunahme oder Einengung in einem knöchernen Sulkus verstanden. Inkomplette Rupturen mit Verdickungen des Sehnengewebes durch Granulationsgewebe werden somit zu einem solchen Syndrom führen, wie es häufig an der Rotatorenmanschette diagnostiziert wird.

# Tendinosen

## Insertionstendopathie

Insertionstendopathien bzw. Enthesiopathien sind Folge von Überbelastungen, die bevorzugt am lateralen und medialen Humeruskondylus, Processus styloideus radii und an der Achillessehneninsertion in den Kalkaneus lokalisiert sind.

Die Krankheit ist häufig – für Schweden wird die Prävalenz des *Tennisellbogens* bei 40- bis 50-Jährigen mit 19 % angegeben [19]; repetitive Bewegungen von Vorarm und Hand werden als Ursache angenommen. Insertionstendopathien heilen spontan – eine wissenschaftliche Basis für unterschiedliche „Therapien" fehlt [14].

*Histologisch* enthalten Operationspräparate Anteile von Sehnen mit chondroidem Übergangsbereich sowie nachfolgendem verkalktem chondroidem Gewebe und eventuell angrenzendem Knochen. Das pathomorphologische Substrat besteht in Einrissen des unverkalkten und verkalkten Knorpels mit herdförmigen Nekrosen und oft Brutkapselbildung chondroider Zellen (Abb. 39.2a,b). Granulationsgewebe und Narbengewebsherde bilden sich aus, abgerissene Fragmente aus Faserknorpel, verkalktem Knorpel oder Knochen (Abb. 39.2b) sind im Narbengewebe öfter enthalten.

## Tendovaginopathia stenosans

**Synonyme.** Schnellender Finger, De-Quervain-Krankheit.

**Definition.** Ihre Prävalenz wird bei über 30-Jährigen mit 2,6 % angegeben, sie kommt meist in mittleren und höheren Lebensaltern vor, Frauen erkranken häufiger als Männer. Bevorzugt sind die Ringbänder am Daumen betroffen, krankhafte Veränderungen können aber auch an den Flexoren II–V vorkommen [19].

Sie wird als mikrotraumatisches Leiden angesehen, wobei schnelle repetitive Handbewegungen [28], die zu Mikroeinrissen der Ringbänder mit Heilung durch Fibrose führen, als Ursache in Frage kommen. Es resultiert die Einengung des Sehnenkanals.

**Morphologie.** *Makroskopisch* liegt der Krankheit eine Verbreiterung des Ringbandes von normalerweise 1 mm auf etwa 2–3 mm zugrunde.

*Mikroskopisch* findet sich Faserknorpel ähnliches Gewebe (Abb. 39.2c), zwischen dessen breiten Kollagenbündeln leicht abgerundete Zellen liegen (Abb. 39.2d). Als Ausdruck mikromechanischer Schädigungen können tiefere Einrisse vorhanden sein (Abb. 39.2e), in deren Nachbarschaft das chondroide Gewebe kleine Brutkapseln enthält (Abb. 39.2f). Hin und wieder stößt man in den Einrisszonen auf chondroide Zellen mit einem angedeutet vakuolisierten Zytoplasma. Abgescherte Partikel können am tendosynovialen Gewebe eine Detritussynovialitis mit spärlichen Fibrinexsudaten induzieren. Gelegentlich entwickeln sich im verdickten Sehnengewebe kleinste Ganglien als „Ringbandganglien".

*Differenzialdiagnostisch* sollten Entzündungen wie rheumatoide Arthritis, aber auch Gicht, Amyloidose und Mukopolysaccharidosen ausgeschlossen werden [19].

## Karpaltunnelsyndrom

Ihm liegt eine bei etwa 60 % der Patienten bilateral auftretende [3] Kompression des im Canalis carpis verlaufenden Nervus medianus zugrunde. Nächtliche Parästhesien im Nervenausbreitungsgebiet sind die Folgen. Der Häufigkeitsgipfel wird zwischen dem 40. und 59. Lebensjahr gefunden, Frauen sind öfter als Männer betroffen. Nach Angaben von Lawrence et al. [16] kommt dieses Syndrom bei 4–10 Mio. US-Bürger vor. Zu unterscheiden sind idiopathische und symptomatische Krankheiten. Letzteren liegen Knochenvorsprünge, Verdickungen der Sehnenscheiden durch Entzündungen, Speicherung von Stoffwechselprodukten aber auch Fremdkörper und Tumoren zugrunde. Die Pathogenese der idiopathischen Krankheit wird durch eine Fibrose des Sehnengleitgewebes erklärt [19].

**Morphologie.** *Makroskopisch* besteht das zur histologischen Untersuchung übersandte Gewebe aus ödematös aufgelockertem peritendinösem Gewebe und fibrösen Streifen des Ligamentum carpi.

*Mikroskopisch* kann sich eine fibröse Verbreiterung des Ligamentum carpi abzeichnen. Das meist in den Präparaten vorherrschende peritendinöse Gewebe erscheint ödematös aufgelockert, fragmentierte kollagene Fasern ohne Zellkerne (Abb. 39.2g), manchmal zu Kollagenrollen zusammengefügt, sind ein Indiz für die mikromechanische Schädigung. Gehäuft kommen Ablagerungen des in seiner Zusammensetzung weiterhin ungeklärten Altersamyloids vor (Abb. 39.2h). Kleine Amyloidherde, von einer granulomatösen Reaktion umgeben, sind eventuell ein Charakteristikum des Transthyretin-Amyloids [20]. Gelegentlich fällt eine minimale lymphozytäre Infiltration auf.

*Differenzialdiagnostisch* sollten stärker ausgeprägte Amyloidablagerungen, die insbesondere beim Plasmozytom und der $\beta_2$-Mikroglobulin-Amyloidose auftreten, sowie Manifestationen chronischer entzündlicher Gelenkkrankheiten ausgeschlossen werden. Bei der Akromegalie, die oft mit einem Karpaltunnelsyndrom einhergeht, sind keine histopathologischen Besonderheiten zu verzeichnen [19].

## Hyperlipoproteinämien

Hyperlipoproteinämien sind Ursache von Sehnenxanthomen. Die Pathogenese der Knoten ist ungeklärt – da sie gehäuft in Sehnenbereichen auftreten, die Traumen ausgesetzt sind, wird vermutet, dass mechanische Schä-

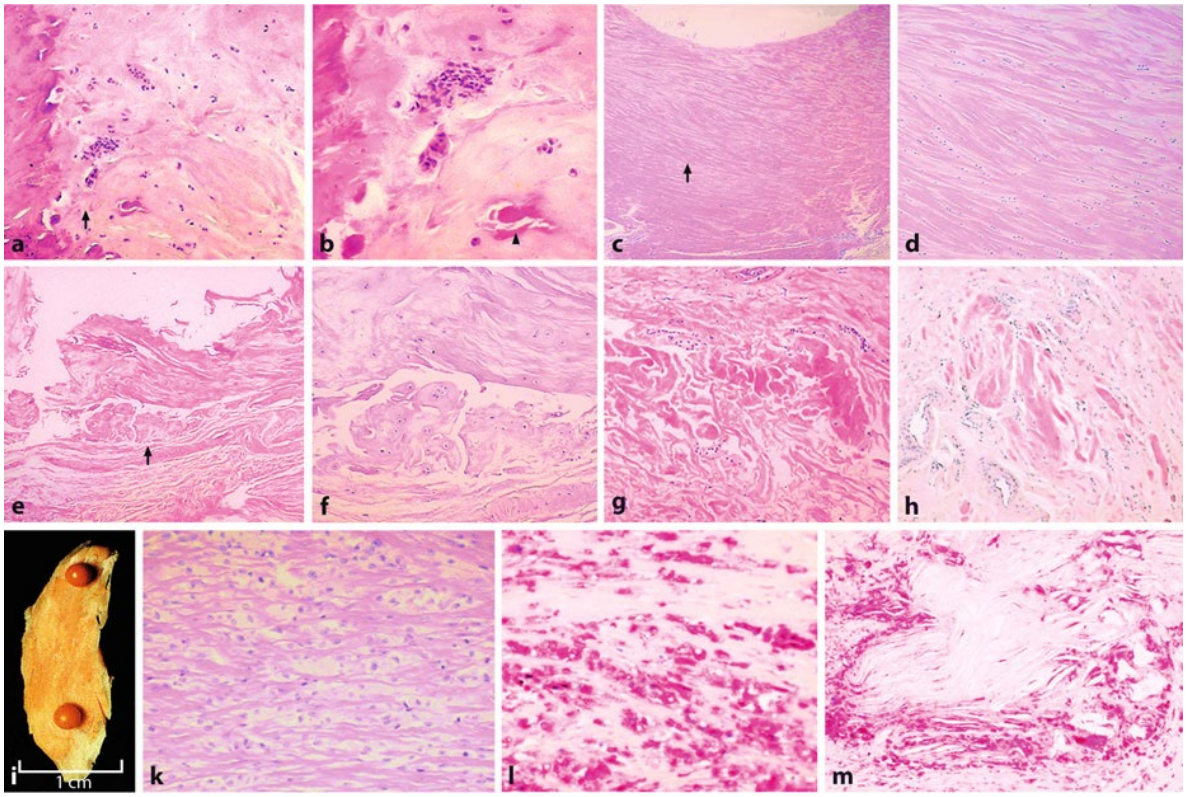



**Abb. 39.2a–m** Tendinosen. **a,b** Insertionstendopathie, **c–f** Tendovaginopathia stenosans, **g–h** Karpeltunnelsyndrom, **i–m** Sehnenxanthom bei Hyperlipoproteinämie. **a–g**, **k** HE, **h** Kongorot, Hämalaun, **l**, **m** Immunhistologie CD68, Makrophagen. **a** Angrenzend an Knochen fissuriertes Sehnengewebe mit zellreichen Herden. 50:1. **b** Aus **a** (*Pfeil*): nahe der Sehneninsertion Einrisse im Sehnengewebe, Brutkapseln chondroider Zellen und Einschlüsse kleinster Knochenfragmente (*Pfeilkopf*). 120:1. **c** Verbreitertes Ringband. 20:1. **d** Aus **c** (*Pfeil*): breite Bündel kollagener Fasern mit chondroiden Zellen. 50:1. **e** Ringband mit Einrissen. 20:1. **f** Aus **e** (Pfeil): eingerissenes Ringband mit kleinen Brutkapseln chondroider Zellen. 50:1. **g** Fibröses Gewebe mit Rollen und Bündeln azellulären Kollagens. 50:1. **h** Fokale senile Amyloidose. 50:1. **i** Achillessehnenxanthom. **k** Aus **i**: zwischen den kollagenen Fasern vakuolisierte Xanthomzellen. 150:1. **l** Aus **i**: CD68+-Schaumzellen zwischen den Sehnenfasern. 120:1. **m** Nekrose mit Cholesterinspalten umrandet von CD68+-Makrophagen und Riesenzellen. 50:1

digungen Voraussetzung für ihre Entstehung sind [19] – bevorzugt sind Finger-, Patellar-, Achilles- und Trizepssehnen betroffen.

*Makroskopisch* stellen Operationspräparate gelb verfärbtes Sehnengewebe (Abb. 39.2i) oder lobulierte gelbe Knoten dar.

*Mikroskopisch* finden sich zwischen den auseinandergedrängten kollagenen Fasern Schaumzellen (Abb. 39.2k) aus CD68+-Makrophagen (Abb. 39.2l). Größere Nekroseherde mit Spalten herausgelöster Cholesterinkristalle werden von Makrophagen und mehrkernigen Riesenzellen umrandet (Abb. 39.2m).

## Mikrokristalline Tendopathien

### Apatitkrankheiten

**Definition.** Apatitkrankheiten sind Leiden, bei denen im Bindegewebe Kalkosphäriten aus elektronenoptisch darstellbaren Apatitkristallen, vergleichbar der Mineralkomponente des Knochens, auftreten. In der angloamerikanischen Literatur wird Apatit auch als „basic calcium phosphate“ bezeichnet. Hauptvertreter dieser Krankheitsgruppe ist die kalzifizierte Tendopathie.

## Kalzifizierte Tendopathie

**Lokalisation.** Bevorzugt sind von der kalzifizierten Tendopathie, auch Tendinosis calcarea genannt, die Sehnen des Schultergürtels, meist die Supraspinatussehne [8], betroffen. Der Apatitnachweis bei der „Milwaukee-Schulter" [1] spricht dafür, dass auch sie auf solche Kristalle zurückzuführen ist. Von den kleinen Sehnen werden oft die der Hände befallen, aber auch andere Körpersehnen können Kristallablagerungen aufweisen [18], zudem neigen chondroide Gewebe, wie das Labrum acetabulare, zu dieser Verkalkung. Abzugrenzen von diesen meist kleineren Kalkherden ist die tumorförmige Kalzinose.

**Epidemiologie.** Bei jedem 5. gesunden Menschen sind ohne klinische Symptome Kalkherde in den Schultergürtelsehnen vorhanden – Obduktionspräparate zeigen Kalzifikationen in 30 %. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr; Frauen erkranken öfter als Männer [19].

**Ätiologie und Pathogenese.** Die Ätiologie der Verkalkung ist ungeklärt. Eine Bevorzugung der rechten Körperseite bei der Rotatorenmanschettenverkalkung und ihr häufiges Auftreten bei Menschen mit Berufen, die den Gebrauch des Armes in Abduktionsstellung erfordern, sprechen für die Beteiligung mechanischer Einflüsse. Eine Assoziation mit Gicht und Diabetes ist nicht belegt – der Gedanke, dass Nanobakterien beteiligt sind, wurde nicht weiter verfolgt [22].

Vorstellungen zur Pathogenese sind widersprüchlich. Rüther et al. [31] führten eine „Ottawa-theory" auf und stellten sie der „Ulm theory" gegenüber. Diesen miteinander konkurrierenden Theorien liegen Vorträge beim Symposion „The rotator cuff of the shoulder" in Ottawa (Kanada) im Mai 1993 zugrunde. Die Ottawa-Theorie vertritt die von Uhthoff [35] formulierte, auch von anderen Autoren akzeptierte [8] Vorstellung, dass Matrixvesikel chondroid umgewandelter Zellen, vergleichbar der physiologischen Osteogenese, Orte der Verkalkung sind. Mohr dagegen sieht diese Theorie durch seine morphologischen Untersuchungen, die Grundlage der Ulm-Theorie sind, widerlegt [22]: Strukturelles Grundprinzip der Krankheit sind Kalkosphäriten (Abb. 39.3a) aus rasterelektronenmikroskopisch abgerundeten Körperchen (Abb. 39.3b), die transmissionselektronenmikroskopisch aus konzentrisch geschichteten Apatitnadeln (Abb. 39.3c), vergleichbar experimentell produzierten Kalkosphäriten (Abb. 39.3d), bestehen, und die miteinander kristallin zu größeren Herden verbacken sind. Diese Verkalkung ist verschieden von der Osteogenese, bei der rasterelektronenmikroskopisch zwar Kalkosphäriten (Abb. 39.3e) auftreten, die jedoch als ineinander übergehende Kristallherde ohne konzentrische Schichtung (Abb. 39.3f) von denen der kalzifizierten Krankheiten abweichen [22]. Grundlage dieser Psammomkörperchenbildung sind am ehesten untergegangene Sehnenzellen, die eventuell zunächst in hypovaskularisierten Sehnenzonen auftreten und nicht abtransportiert werden. Ein „autokatalytisches" Kristallwachstum trägt wohl zur Vergrößerung der Herde bei. Einbrüche des Kalkes in die Bursa subacromialis sind die Ursache für akut auftretende Schulterschmerzen, gleichartige Symptome können auch in anderen Körperregionen auftreten: Die kalzifizierte Tendopathie an den kleinen Fingersehnen führt nach Einbruch in den Gelenkraum zu Symptomen einer bakteriellen Entzündung [25] – ihre Lokalisation am Zehengrundgelenk imitiert als „Hydroxylapatit-Pseudopodagra" [7] einen Gichtanfall.

**Morphologie.** *Makroskopische* Befunde an der Supraspinatussehne zeigen kleine weiße zahnpastenartige Kalksalzablagerungen.

*Mikroskopisch* finden sich im Sehnengewebe des Schultergürtels nahe der Knocheninsertion Herde aus Psammomkörperchen (Abb. 39.3 g,h). Fortgeschrittene Stadien sind gekennzeichnet durch große Kalksalzbeete, die aus miteinander verbackenen Psammomkörperchen bestehen. Eine Ruptur der Kalkherde in Bursen induziert eine Entzündung, bei der die Bursenwandung in Granulationsgewebe mit Psammomkörperchen und amorphen Kalksalzen (Abb. 39.3i) sowie Fremdkörperriesenzellen umgewandelt ist. Gleichartige synoviale Reaktionen können auch an kleinen Gelenken auftreten. In *entkalkten Präparaten* hinterlassen die Psammomkörperchen lediglich kleine zystische Hohlräume, ausgefüllt von einem schwach eosinophilen Präzipitat (Abb. 39.3k).

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Die Krankheit heilt spontan – etwa 2–4 Wochen nach Beginn der klinischen Symptome [6], die bei 35 % der Erkrankten auftreten [8], sind die Kalksalze resorbiert und hinterlassen eventuell eine Narbe. Ob eine Ultraschalltherapie [8] die sich selbst limitierende Krankheit beeinflusst, sei dahingestellt.

## Tumorförmige Kalzinose

Dem gelegentlich noch als „Teutschlaender-Krankheit" bezeichneten Leiden liegt die Entstehung oft mehrerer Zentimeter großer hypovaskularisierter „Kalkknoten" zugrunde [19]. Bevorzugte Orte sind die Nachbarschaft von Ellbogen, Hüften und Schultern. Unterschieden werden sie in idiopathische Formen und sekundäre Verkalkungen, die bei 1–7 % der Patienten mit Urämie

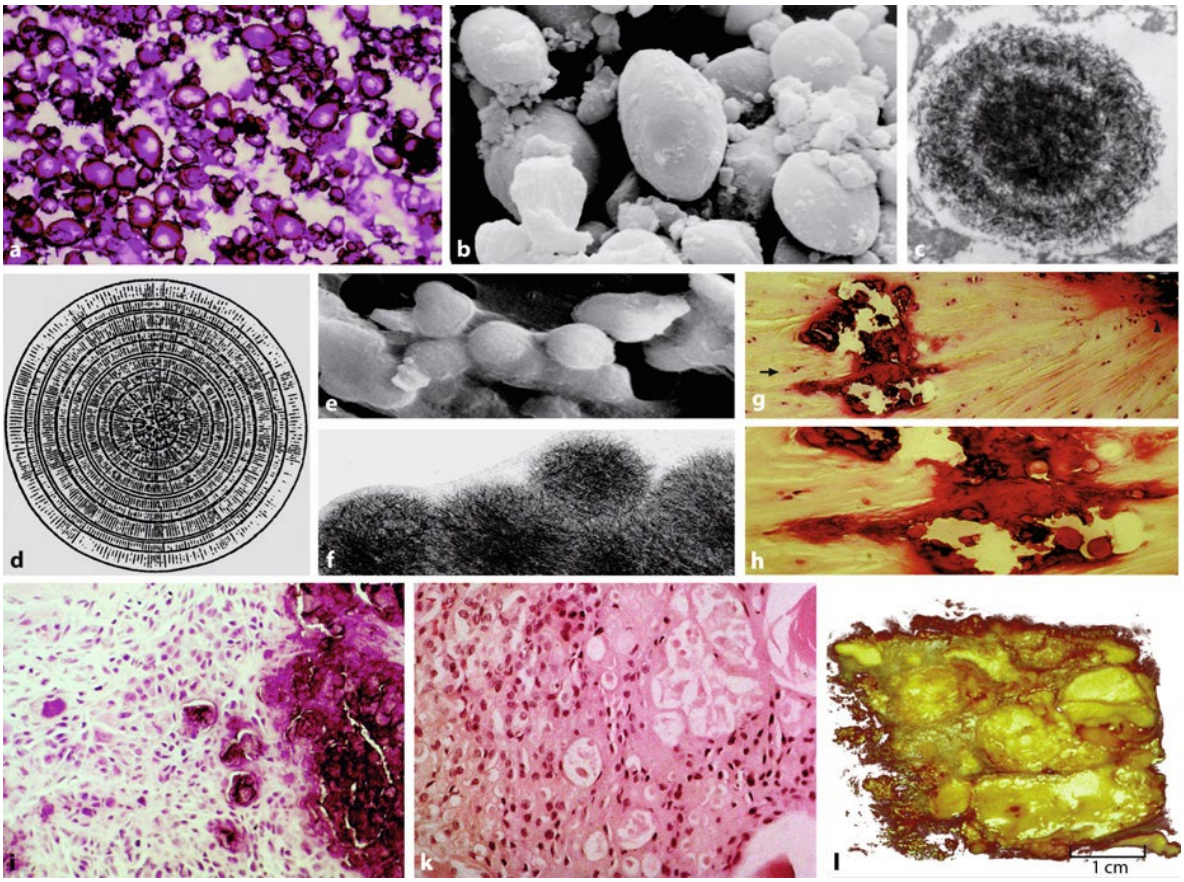



**Abb. 39.3a–l** Apatitkrankheiten. **a**, **g–k** HE, **b**,**e** Rasterelektronenmikroskopie, **c**,**f** Transmissionselektronenmikroskopie. **a** Zentrum eines Kalkherdes aus Psammomkörperchen. 160:1. **b** Runde, teilweise eiförmige, oberflächlich glatte Psammomkörperchen. 5000:1. **c** Kalkosphärit aus konzentrisch geschichteten Kristallnadeln. 20.000:1. **d** Experimentell entstandener runder Kalkosphärit (aus Harting [11]). **e** „Kalkosphäriten" bei embryonaler Osteogenese: runde Körperchen, überbrückt von embryonaler Knorpelmatrix. 4400:1. **f** „Kalkosphäriten" bei embryonaler Osteogenese: Nicht konzentrisch geschichtete, miteinander konfluierende „Körperchen" aus Apatitkristallen. 7000:1. **g** Kalzifizierte Tendopathie an Sehne des Schultergürtels: umschriebener Kalkherd in der Sehne nahe der knöchernen Insertion (*Pfeilkopf*). 70:1. **h** Aus **g** (*Pfeil*): Psammomkörperchen und „diffuse" Kalkablagerungen. 180:1. **i** Kalzifizierte Tendopathie: Kalkherd, umrandet von zellreichem Gewebe. 60:1. **k** Kalzifizierte Tendopathie nach Entkalkung: fibroblastenreiches Gewebe mit zystischen Hohlräumen, partiell ausgefüllt mit homogener eosinophiler Matrix. 60:1. **l** Tumorförmige Kalzinose aus gelblichen Kalkherden durchzogen von grauweißem fibrösem Gewebe

und Dialyse auftreten [6]. Bei Letzteren ist das erhöhte Serum-Kalzium-Phosphor-Ionenprodukt als pathogenetische Grundlage anzuschuldigen. *Makroskopisch* finden sich Knoten aus gelblichem Kalk durchzogen von fibrösen Septen (Abb. 39.3l). Ihr *mikroskopisches* Bild entspricht dem der kalzifizierten Tendopathie nach Einbruch des Kalkes in lockeres Bindegewebe (vgl. Abb. 39.3i): Unterschiedlich große Kalkherde mit großer Zahl Psammomkörperchen werden in einem zellreichen Granulationsgewebe oft von Fremdkörperriesenzellen umrandet.

## Besonderheiten der Aponeurosen

### Fibromatosen

*ICD M72*

Sie treten als *Dupuytren-Krankheit* bzw. *-Kontraktur* vorwiegend an den Palmaraponeurosen, seltener als *Morbus Ledderhose* an der Plantaraponeurose auf – *dorsale Fingerpolster* sind vergleichbare Veränderungen. Die diesen Krankheiten zugeordnete Induratio penis plastica ist als primäre entzündliche Krankheit von der Fibromatose verschieden [21].

## Dupuytren-Krankheit

*ICD M72.0*

**Epidemiologie.** Für die weißhäutige Bevölkerung wird die Inzidenz mit 1-3 % angegeben; in der Bundesrepublik Deutschland rechnet man mit etwa 1,5 Mio. Patienten [21]. Bevorzugt erkranken Männer mittleren und höheren Lebensalters.

**Ätiologie und Pathogenese.** Die Ätiologie ist unbekannt. Diskutiert werden genetische Veranlagung, chromosomale Abnormitäten, dominant vererbte Mutationen, Kollagenstoffwechselstörungen sowie Mikrotraumen als physikalische Schäden – dass der Diabetes mellitus einen pathogenetischen Faktor darstellt, wurde nie bewiesen [21].



Pathogenetisches Grundprinzip [21] ist eine Proliferation unregelmäßig über die Aponeurose verteilter Zellen, die zu unscharf begrenzten zellreichen Herden aus Myofibroblasten [13] im Sehnengewebe führt. In diesen ist im Vergleich zur normalen Aponeurose die Zelldichte etwa um das 20fache gesteigert. Perivaskuläre Zellen oder Myofibroblasten kommen als Ausgangszellen in Frage. Verschiedene Wachstumsfaktoren werden als Induktoren angesehen, eventuell zeichnen sich die proliferierenden Zellen durch eine erhöhte Empfindlichkeit mitogenen Stimuli gegenüber aus [4]. Kleine siderotische Herde im „tumorösen" Gewebe (vgl. Abb. 39.4n) sprechen dafür, dass Mikrotraumen mit Blutungen eine auslösende Rolle zukommt. Der initialen *Phase der Floridität* mit gesteigerter Zellproliferation folgt die *Involutionsphase*, in der die Zellularität reduziert und der Gehalt an kollagenen Fasern vermehrt ist, die *residuale Phase* stellt Narbengewebe dar – ob dies allerdings pathohistologisch immer vom normalen Sehnengewebe abgegrenzt wird, bleibt unbeantwortet [19].

**Morphologie.** *Makroskopisch* bestehen die subkutanen derben Knoten (Abb. 39.4a) aus fibrösem Gewebe mit benachbartem Fettgewebe, siderotische Herde fallen auf (Abb. 39.4b).

*Mikroskopisch* finden sich in der floriden Phase im Aponeurosengewebe zellreiche Herde (Abb. 39.4c) mit wenigen kleinen Blutgefäßen (Abb. 39.4d). Die Proliferationsherde bestehen in Längsschnitten aus spindelförmigen Zellen (Abb. 39.4e), in Querschnitten enthalten diese rundliche, vesikuläre Kerne mit kleinsten Nukleolen (Abb. 39.4f). Einzelne Kernteilungsfiguren sind vorhanden (Abb. 39.4g), fokal finden sich unterschiedlich häufig Zellen, die das proliferationsassoziierte Antigen MIB-1 exprimieren (Abb. 39.4h). Gelegentlich werden apoptotische Zellen angetroffen (Abb. 39.4i), immunhistologisch sind nahezu sämtliche Zellen für Vimentin positiv (Abb. 39.4k), eine Subpopulation enthält Desmin [33] (Abb. 39.4l). Kleine siderotische Zellgruppen sind oft vorhanden, gelegentlich sind sie mit frischen Blutungen assoziiert (Abb. 39.4m,n). Die Involutionsphase zeigt eine herabgesetzte Zellularität, der apoptotische Zelltod wird als Mechanismus des Zelluntergangs angesehen [37]. Die Residualphase stellt zellarmes Narbengewebe dar.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Die schmerzlose knotige Verdickung der Handinnenfläche zeigt oft eine nur minimale Progredienz, so dass Kontrakturen fehlen; auch mit Deformierungen einhergehende Läsionen können ihr Wachstum einstellen und somit „stationär" bleiben[1]. Beim Fortschreiten der Aponeurosenverkürzung entsteht die charakteristische „Schwurhand". Operationen können Rezidive folgen.

## Fibromatose der Plantaraponeurose

*ICD M72.2*

Die nach Ledderhose benannte Krankheit stellt an der Plantaraponeurose das Äquivalent der Dupuytren-Krankheit dar. Die Prävalenz ist unbekannt, Männer werden häufiger als Frauen betroffen, die Altersspanne reicht von 7–55 Jahren. Die klinisch oft druckschmerzhaften Stränge und derben Knötchen am medialen Fußrand entsprechen *histologisch* der Dupuytren-Krankheit.

## Fingerknöchelpolster

*ICD M72.1*

Fibröse Knötchen an der dorsalen Seite der proximalen Interphalangealgelenke, in der angloamerikanischen Literatur als „knuckle-pads" beschrieben, zeigen ebenfalls ein der Dupuytren-Krankheit entsprechendes *histologisches Substrat.*

1 Dass die intraläsionale Kollagenase-Injektion klinisch eine Wirkung haben soll, wird mir von meinem Freund Adolf Eschle glaubhaft berichtet (W. M.)

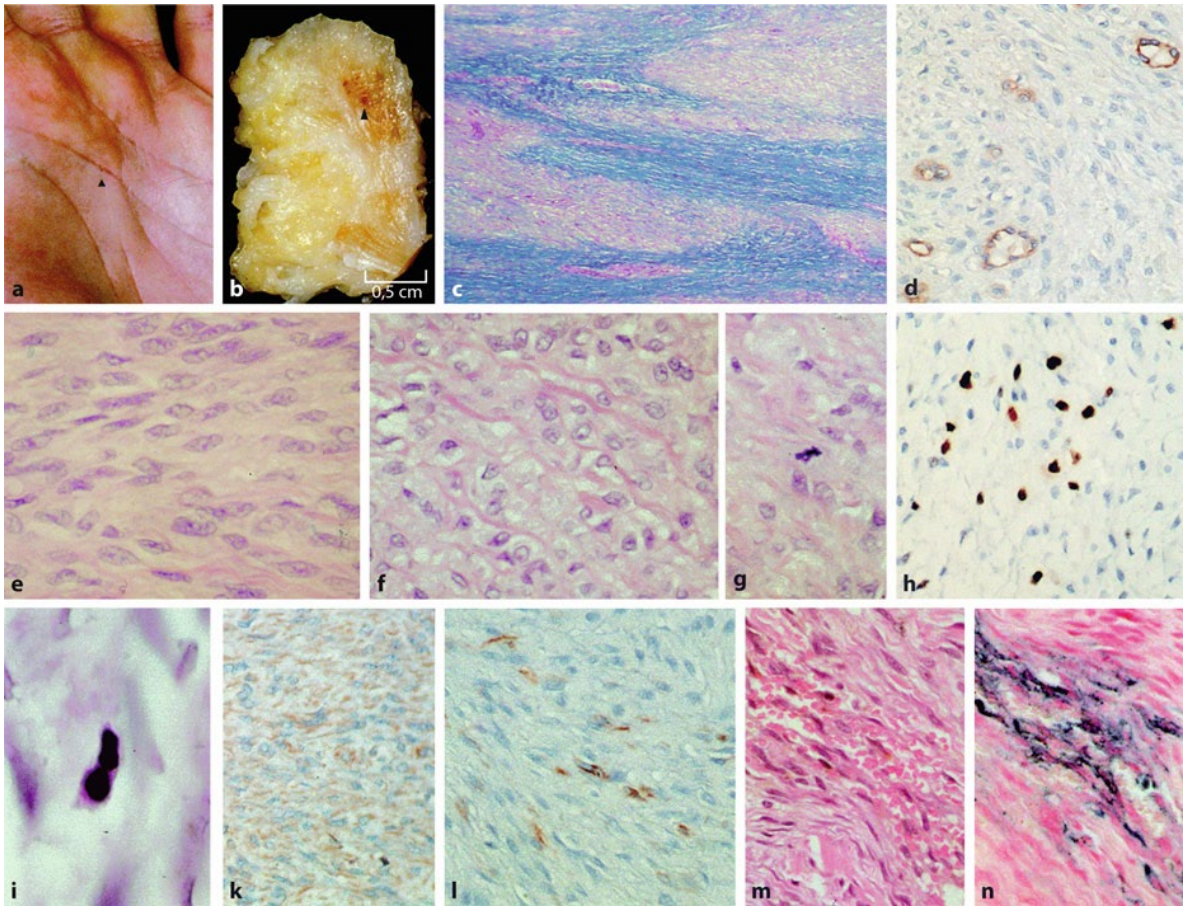



**Abb. 39.4a–n** Fibromatose der Palmaraponeurose. **c** Azan, **d** Immunhistologie Faktor VIII, **e–g**, **i**,**m** HE, **h** Immunhistologie MIB-1, proliferationsbereite Zellen, **k** Immunhistologie Vimentin, **l** Immunhistologie Desmin, **n** Berliner-Blau-Reaktion, Kernechtrot. **a** „Stationäre" Fibromatose, 5 Jahre nach Erstdiagnose: längliche subkutane derbe Erhabenheit zwischen Linea mensalis und cephalica (*Pfeilkopf*). **b** Operationspräparat: fibröses Gewebe mit siderotischem Herd (*Pfeilkopf*) und Fettgewebe. **c** Zwischen Kollagenbündeln der Aponeurose zellreiche Herde. 20:1. **d** Im Fibromatosegewebe wenige Kapillaren. 120:1. **e** Zellreicher Fibromatoseknoten mit parallel zur Längsachse angeschnittenen Fibroblasten mit lockerem Karyoplasma. 120:1. **f** Senkrecht zur Längsachse angeschnittene Fibroblasten mit lockerem Karyoplasma und kleinsten Nukleolen, dazwischen kollagene Fasern. 120:1. **g** Zellreiches Gewebe mit Metaphase. 160:1. **h** MIB-1+-Zellen im zellreichen Fibromatosegewebe. 120:1. **i** Apoptose einer Fibromatosezelle. 500:1. **k** Vimentin+-Fibroblasten. 120:1. **l** Wenige Desmin+-„Myofibroblasten". 120:1. **m** Kleiner Blutungsherd im zellreichen Gewebe. 120:1. **n** Entspricht **m**: Mikroblutungen und Siderinpigment. 120:1

## Kalzifiziertes Aponeurosenfibrom

### *ICD M72*

Der auch als „kalzifizierendes juveniles aponeurotisches Fibrom" beschriebene Tumor entwickelt sich vorwiegend bei Kindern bis zum 16. Lebensjahr an Handinnenflächen und Fingern, seltener an den Füßen. Eine sehr seltene Lokalisation ist die Synovialmembran.

Die *makroskopisch* etwa 3 cm großen Knoten bestehen aus einem festen oder gummiartigen grauweißen Gewebe mit punktförmigen Verkalkungen.

*Mikroskopisches Korrelat* sind im Aponeurosengewebe umschriebene Verkalkungen (Abb. 39.5a), in deren Nachbarschaft mononukleäre Zellen und Riesenzellen vorkommen (Abb. 39.5b). Die Kalksalze erscheinen als Granula, die sich in der Peripherie zwischen die Zellen erstrecken, *rasterelektronenmikroskopisch* setzen sie sich aus kleinen Kalkkörnchen zusammen [19]. Einzelne Zellen exprimieren das S100-Protein (Abb. 39.5c), die Matrix zeigt eine leichte Safraninophilie (Abb. 39.5d).

Rezidive treten nach Operationen auf, eine maligne Umwandlung ist unbekannt [19].

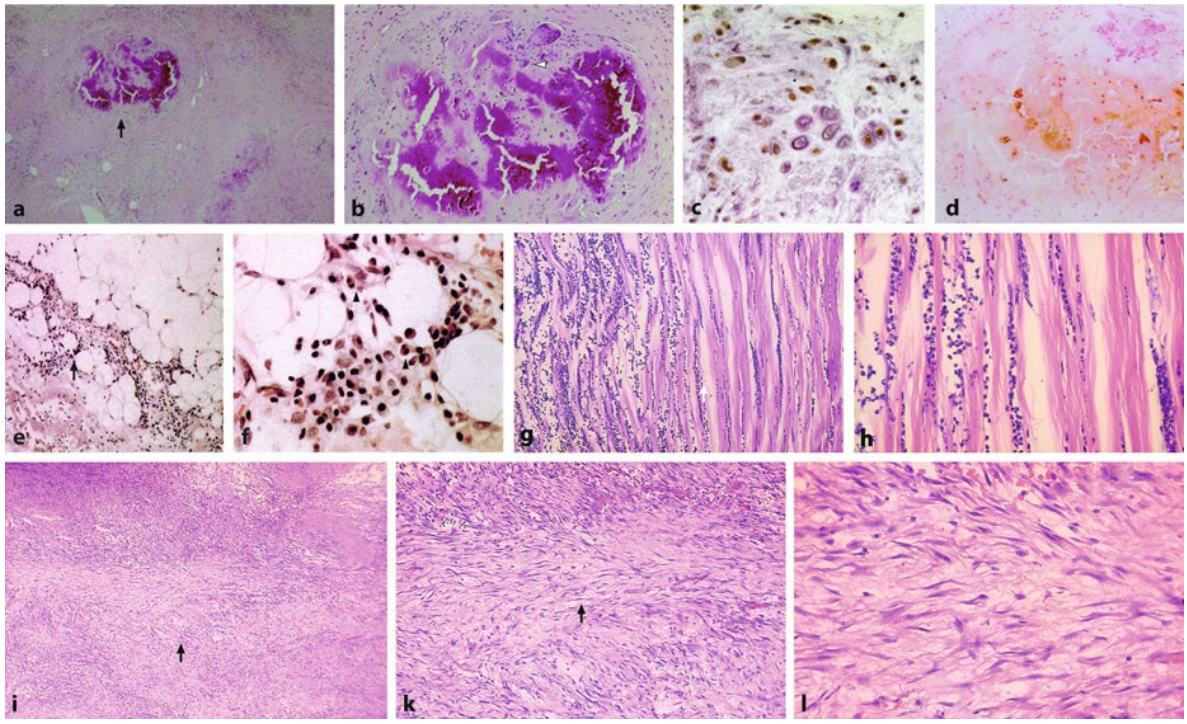



**Abb. 39.5a–l** Kalzifiziertes Aponeurosenfibrom (**a–d**) und „Fasziitiden" (**e–l**). **a**,**b**, **e–l** HE, **c** Immunhistologie S100-Protein, **d** Safranin O. **a** Aponeurosengewebe mit umschriebenem Kalksalzherd. 20:1. **b** Aus **a** (*Pfeil*): Kalksalzherd mit mononukleären Rundzellen und mehrkerniger Riesenzelle (*Pfeilkopf*). 50:1. **c** Entspricht **b**, nach Entkalkung: S100-Protein+-chondroide Zellen. 120:1. **d** Entspricht **b**, nach Entkalkung: geringe Matrixsafraninophilie. 50:1. **e** Eosinophile Fasziitis: entzündliches Infiltrat in der Übergangsregion zwischen fibrös verbreitertem Septum des Fettgewebes und Faszie. 50:1. **f** Aus **e** (*Pfeil*): zwischen Fettzellen lymphoide Zellen, Plasmazellen und einzelne eosinophile Granulozyten (*Pfeilköpfe*). 120:1. **g** Nekrotisierte Fasziitis: Sehnenbündel mit zellulären Infiltraten. 20:1. **h** Aus **g** (*Pfeil*): zwischen den Sehnenbündeln neutrophile Granulozyten. 50:1. **i** Noduläre Fasziitis: in Zügen und Wirbeln angeordnetes zellreiches kollagenes Bindegewebe. 20:1. **k** Aus **i** (*Pfeil*): unterschiedlich verlaufende Bündel zellreichen Bindegewebes. 50:1. **l** Aus **k** (*Pfeil*): spindelförmige Fibroblasten in feinfibrillärer kollagener Matrix. 120:1

39

## Besonderheiten der Faszien

### Fasziitiden

#### Eosinophile Fasziitis

Sklerodermieartige Hautveränderungen mit Hypergammaglobulinämie und Bluteosinophilie sind ihre klinischen Kennzeichen. Zugrunde liegt ihr eine Verdickung und entzündliche Infiltration der Faszie zwischen Subkutis und Muskulatur [24].

*Makroskopisch* wird neben sklerodermieartigen Hautveränderungen verdicktes Fasziengewebe beschrieben.

Das *mikroskopische* Erscheinungsbild ist gekennzeichnet durch eine zelluläre Infiltration von Fettgewebssepten und benachbartem Fasziengewebe mit Lymphozyten und Plasmazellen sowie „Histiozyten" und eosinophilen Granulozyten (Abb. 39.5e,f), Letztere nur inkonstant. Über das Epimysium erstreckt sich die Entzündung in einzelnen Fällen in die Skelettmuskulatur, eine gesteigerte Kollagensynthese führt an den Orten der entzündlichen Infiltration zur Fibrose, die interlobuläre Fettgewebssepten und Fasziengewebe mit einbezieht [24].

#### Ischämische Fasziitis

Intermittierende oder lang dauernde Druckeinwirkungen auf das subkutane Bindegewebe über Knochenprominenzen mit daraus resultierenden ischämischen Nekrosen und nachfolgender Organisation durch Granulationsgewebe werden als ischämische Fasziitis oder „atypische dekubitale Fibroplasie" beschrieben – die daraus entstehenden 1–8,5 cm großen Knoten können klinisch als Sarkom gedeutet werden [36].

### Nekrotisierende Fasziitis

Sie ist Folge einer bakteriellen Faszieninfektion, deren Ursachenspektrum von Hautverletzungen über Folgen kleiner oder großer operativer Eingriffe reicht. Eine herabgesetzte Abwehr soll dazu führen, dass Toxine und proteolytische Enzyme, wie die bakterielle Kollagenase, zur Nekrose oberflächlicher Faszien führen. Die darauf folgende Ischämie begünstigt eine schnelle Ausbreitung der Entzündung mit Unterminierung der Haut und sekundärer Gangrän [18]. Eine Sonderform stellt die *Fournier-Gangrän* von Penis und Skrotum dar: „Vous venez d'assister, dans nos salles, à un triste spectacle; il s'agit d'un homme, jeune encore, dont les organes génitaux externes tombent en gangrène" [9].

*Makroskopisch* liegt eine Nekrose des subkutanen Gewebes vor, die bis zur Muskulatur reicht.

*Mikroskopisch* erstrecken sich zwischen die Kollagenbündel dichte zelluläre entzündliche Infiltrate, die vornehmlich aus neutrophilen Granulozyten bestehen (Abb. 39.5 g,h) und Mikroabszesse bilden können; Gefäßwandnekrosen und Thromben kommen vor [18].

## Tumorähnliche Neubildungen

### Noduläre Fasziitis

*ICD M72.49*

Sie wird als reaktive Veränderung betrachtet, der eine gesteigerte Proliferation von Fibroblasten und Myofibroblasten zugrunde liegt; meist tritt sie bei 20- bis 40-Jährigen auf. Prädilektionsorte sind die oberen Extremitäten, insbesondere die volaren Seiten der Unterarme [36]. In seltenen Fällen findet sich die noduläre Fasziitis intraartikulär [10]. Auch in hochauflösenden bildgebenden Verfahren (z. B. MRI) ergeben sich oft uneindeutige Befunde [17], so dass eine bioptische Abklärung erforderlich ist.

*Makroskopisch* bestehen Operationspräparate aus etwa 2 cm im Durchmesser großen grauweißen unscharf begrenzten Knoten.

*Mikroskopisch* setzen sie sich aus zellarmen und zellreichen granulationsgewebsartigen Arealen zusammen. Die zellreichen Areale enthalten zwischen den kollagenen Fasern spindelförmige Aktin+-Fibroblasten, die in Wirbeln oder Zügen angeordnet sind (Abb. 39.5i–l), Mitosen sind meist vorhanden [16].

### Elastofibrom

*ICD D21.9*

Elastofibrome entwickeln sich nahezu ausschließlich zwischen dem unteren Skapulapol und der Brustwandung, eine hier gelegene schmerzhafte Schwellung kennzeichnet in 99 % der Fälle diesen Tumor [27].

Bevorzugt betroffen sind ältere Menschen; Frauen dominieren. Als Ursache wird die Reibung zwischen Schulterblatt und Brustwandung angenommen; die Neubildung stellt somit eine abnorme Antwort des Bindegewebes auf mechanische Schädigungen dar [19].

Pathogenetisch liegt eine Proliferation von Fibroblasten bzw. Myofibroblasten mit gesteigerter Elastinproduktion vor. Damit ergibt sich das *makroskopische* Erscheinungsbild eines fibrösen fettgewebshaltigen Knotens, in dem *mikroskopisch* Fibroblasten mit Kollagen zwischen Inseln aus Fettgewebe liegen – pathognomonisch sind in großer Anzahl sich verzweigende oder globuläre elastische Fasern [19].

### Desmoidtumor

*ICD D48.1*

Abdominale (49 %), extraabdominale (43 %) und mesenteriale (8 %) Formen werden voneinander abgegrenzt [29]. Die Neuerkrankungsrate liegt für abdominale und extraabdominale Formen zusammen pro Jahr bei 2,4–4,3 auf 1 Mio. Jüngere und mittlere Lebensalter sind bevorzugt betroffen, Frauen erkranken häufiger als Männer [18]. Die Ätiologie ist unbekannt, auch wenn bei der überwiegenden Anzahl der abdominellen Tumoren bei Frauen eine Beziehung zu vorausgegangenen Geburten besteht. Nach Bridge et al. [5] stellen Desmoide echte Neoplasien dar, mesenteriale Formen können Teil des autosomal-dominant vererbten Gardner-Syndroms aus intestinaler Adenomatose, Osteomen, „Fibromen" und kutanen Zysten sein [36].

*Makroskopisch* bestehen die unscharf vom umgebenden Gewebe abgegrenzten Tumoren aus einem knotig angeordneten grauweißen Gewebe.

*Mikroskopisch* sind abdominale und extraabdominale Tumoren gleichartig: Es liegt zellarmes faserreiches kollagenes Bindegewebe mit wenigen spindelförmigen Fibroblasten, gekennzeichnet durch monomorphe Zellkerne, vor. Der Tumor kann benachbarte Skelettmuskulatur und Fettgewebe infiltrieren, Knochenerosionen kommen vor. Psammomkörperartige Verkalkungen treten in abdominalen Desmoidtumoren auf [30].

## Mikrokristalline Fasziopathien

### Faszienverkalkung

Systemischer Lupus erythematodes, progressive systemische Sklerose und Dermatomyositis gehen mit Faszienverkalkungen einher. Kalkschollen durchsetzen das fibröse Gewebe, Apatitkristallnadeln sind, wie bei der kalzifizierten Bursopathie (vgl. Abb. 34.14c,d), ihr *transmissionselektronenmikroskopisches* Korrelat.

### Morton-Metatarsalgie

Brennende, stechende oder bohrende Schmerzen, meist nach längerem Gehen in die 3.–4. Zehe ausstrahlend, sind ihre klinischen Zeichen. Fibröses Gewebe mit Nervenfaszikeln, umgeben von einer perineuralen Fibrose, und intraneurale Blutgefäße mit hyalinen Wandungen enthält *mikroskopisch* das Operationspräparat [19].



## Literatur


1. Antoniou J, Tsai A, Baker D et al (2003) Milwaukee shoulder: Correlating possible etiologic variables. Clin Orthop Rel Res 407(79):85
2. Arznei-telegramm (2002) Nochmals – Sehnenrisse unter Levofloxacin (TAVANIC) auffallend häufig. Arznei-telegramm 33:15
3. Bagatur AE, Zorer G (2001) The carpal tunnel syndrome is a bilateral disorder. J Bone Joint Surg [Br] 83:655–658
4. Baird KS, Crossan JF, Wojciak B (1995) Sensitivity of Dupuytren's fibroblasts to mitogenic stimulation by cytokines. J Bone Joint Surg [Br] (Suppl III) 77:287–288 (abstr)
5. Bridge JA, Sreekantaiah C, Mouron B et al (1992) Clonal chromosomal abnormalities in desmoid tumors. Implications for histopathogenesis. Cancer 69:430–436
6. Fam AG (2000) What is new about crystals other than monosodium urate? Curr Opin Rheumatol 12:228–234
7. Fam AG, Rubenstein J (1989) Hydroxyapatite pseudopodagra. Arthritis Rheum 32:741–747
8. Fusaro I, Orsini S, Diani S et al (2011) Functional results in calcific tendinitis of the shoulder treated with rehabilitation after ultrasonic-guided approach. Musculoskelet Surg (Suppl 1) 95:S31–S36
9. Fournier (1883) Gangrène foudroyante de la verge. Semaine Médicale 3:345–347
10. Harish S, Kuruvilla M, Alowami S et al (2011) Intra-articular nodular fasciitis of the shoulder: a case report and review of the literature. Skeletal Radiol 40:1383–1386
11. Harting (1872) On the artificial production of some of the principal organic calcareous formations. Quart J Micr Sci 46:118–123
12. Hempfling H, Krenn V (2011) Bradytrophe Gewebe. Histopathologische Diagnostik und Stellenwert bei unfallchirugisch-orthopädischen Gutachten. Pathologe 32:228–238
13. Kosmehl H, Berndt A, Katenkamp D et al (1995) Differential expression of fibronectin splice variants, oncofetal glycosylated fibrinectin and laminin isoforms in nodular palmar fibromatosis. Path Res Pract 191:1105–1113
14. Labelle H, Guibert R, Joncas J et al (1992) Lack of scientific evidence for the treatment of lateral epicondylitis of the elbow. An attempted meta-analysis. J Bone Joint Surg [Br] 74:646–651
15. Lawrence GH, Cave EF, O'Connor H (1955) Injury to the Achilles tendon. Experience at the Massachusetts general hospital, 1900–1954. Am J Surg 89:795–800
16. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG et al (2008) Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis Rheum 58:26–35
17. Leung LY, Shu SJ, Chan AC et al (2002) Nodular fasciitis: MRI appearance and literature review. Skeletal Radiol 31:9–13
18. Mohr W (1987) Pathologie des Bandapparates. Sehnen, Sehnenscheiden, Faszien, Schleimbeutel. In: Doerr W, Seifert G (Hrsg) Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 19. Springer, Berlin
19. Mohr W (2000) Gelenkpathologie. Historische Grundlagen, Ursachen und Entwicklungen von Gelenkleiden und ihre Pathomorphologie. Springer, Berlin
20. Mohr W (2001) Granulomatöse Amyloidose – ein charakteristisches Substrat der Transthyretin-Amyloidose beim Karpaltunnelsyndrom? Aktuel Rheumatol 26:26–29
21. Mohr W (2001) Sind Peyronie-Krankheit und Dupuytren-Kontraktur gleichartige Leiden? Aktuel Urol (Suppl 1) 32:18–24
22. Mohr W (2003) Apatitkrankheiten. Ihr pathohistologisches Substrat in Abhängigkeit von der Gewebsaufbereitung und Erörterungen zur Pathogenese. Aktuel Rheumatol 28:53–58
23. Mohr W, Harland U (1992) Pathologische Befunde an der Rotatorenmanschette und Interpretation histopathologischer Veränderungen am Sehnengewebe. Aktuel Rheumatol 17:67–73
24. Mohr W, Wisseler HM (2001) Eosinophile Fasziitis. Aktuel Rheumatol 26:237–241
25. Moyer RA, Bush DC, Harrington TM (1989) Acute calcific tendinitis of the hand and wrist: a report of 12 cases and a review of the literature. J Rheumatol 16:198–202
26. Müller KH, Rehn J (1984) Begutachtung nach Sehnenrupturen. Chirurg 55:11–18

27. Pyne D, Mootoo R, Bhanji A (2002) Elastofibroma dorsi. Ann Rheum Dis 61:278–279
28. Reinstein L (1983) De Quervain's stenosing tenosynovitis in a video games player. Arch Phys Med Rehabil 64:434–435
29. Reitamo JJ, Scheinin TM, Häyry P (1986) The desmoid syndrome. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor. Am J Surg 151:230–237
30. Roscher R, Gaedicke G, Mohr W (1988) Mesenteriale Fibromatose im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd 136:393–396
31. Rüther W, Hansen-Algenstaedt N, Strauss JM et al (2001) Sonstige Erkrankungen des Weichteilgewebes. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre Rheumatologie. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 1086–1126
32. Scranton PE, Farrar EL (1992) Mucoid degeneration of the patellar ligament in athletes. J Bone Joint Surg [Am] 74:435–437
33. Shum DT (1990) Histopathology. In: McFarlane RM, McGrouther DA, Flint MH (Hrsg) Dupuytren's disease. Biology and treatment (The hand and upper limb, Bd. 5). Churchill Livingstone, Edinburgh, S 25–30
34. Suhr F (1980) Der Achillessehnenriß als Sport- und Arbeitsunfall. Analyse von 198 Verletzungen. Unfallheilkunde 83:39–41
35. Uhthoff HK (1975) Calcifying tendinitis, an active cell-mediated calcification. Virchows Arch [Pathol Anat] 366:51–58
36. Weiss SW, Goldblum JR (2001) Enzinger and Weiss's soft tissue tumors, 4. Aufl. Mosby, St. Louis
37. Wilutzky B, Berndt A, Katenkamp D et al (1998) Programmed cell death in nodular palmar fibromatosis (Morbus Dupuytren). Histol Histopathol 13:67–72

Kapitel 40

# Osteoarthropathien

# 40

*V. Krenn, W. Mohr*

## Inhalt

Freie Gelenkkörper bei Osteochondrosis dissecans (Od) ..... 1052

Synovialitiden bei Knochenkrankheiten ..... 1052

Detritussynovialitis bei gelenknahen ischämischen Knochennekrosen ..... 1052

Synovialitis bei gelenknahen Knochentumoren .... 1054

Synovialitis bei hypertropher Osteoarthropathie .. 1054

Paraartikuläre Krankheiten ..... 1054

Hyperparathyreoidismus ..... 1054

Sternoklavikuläre Hyperostose ..... 1054

Paraartikuläre Ossifikation ..... 1054

Paraartikuläre Ossifikation bei Gelenkendoprothesen ..... 1054

Literatur ..... 1055

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_40, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Freie Gelenkkörper bei Osteochondrosis dissecans (Od)

Bei der Osteochondrosis dissecans entwickeln sich herdförmig gelenknahe Knorpel-Knochen-Ablösungen, die als freie Körper – Gelenkmäuse – in die Gelenkhöhle gelangen und an der Diarthrose ein „Mausbett" hinterlassen. Abgesehen von traumatischen Schäden mit osteochondralen Defekten durch Scherkräfte [10] manifestiert sich das „idiopathische" Leiden, dessen Keim im frühen Kindesalter gelegt wurde, meist vor Abschluss des Längenwachstums, kann aber auch erst im Erwachsenenalter zu klinischen Symptomen führen. In 75 % ist das Kniegelenk betroffen, häufig auch Sprung- und Ellbogengelenke [10].

Die Prävalenz liegt bei etwa 6/10.000, die maximale Inzidenz für das zweite Lebensjahrzehnt bei 30/100.000 männlichen und 20/100.000 weiblichen Individuen [14]. Erwähnt werden darf, dass dieses Leiden häufig Ursache des Lahmens von Schweinen, Pferden und Hunden ist [15].



Untersuchungsbefunde an jungen Schweinen legen nahe, dass bei dieser Krankheit des wachsenden Skeletts das primäre pathogenetische Ereignis eine fokale ischämische Nekrose des Epiphysenknorpels darstellt, als deren Ursache mikrotraumatische Gefäßschädigungen in Frage kommen [15]. Folge ist eine zirkumskripte Störung der enchondralen Knochenbildung. Mit fortschreitendem Längenwachstum und normaler Ossifikation in der Umgebung kann der nekrotische Knorpel von normalem Knochen umgeben werden. Der entstandene Nidus beeinträchtigt die Stabilität des deckenden Gelenkknorpels, so dass die Belastung zu Einrissen seiner Oberfläche mit Separierung des vitalen deckenden Knorpels und adhärentem nekrotischem Knorpel mit umgebendem Knochengewebe führt. Das entstandene Dissekat ist damit ein Eliberat aus vitalem deckendem hyalinem Knorpel und nekrotischem Epiphysenknorpel umrandet von Knochengewebe.

Dieses Dissekat kann eventuell im Gelenkraum – vergleichbar der Zunahme der Anzahl synovialer Chondrome bei der primären synovialen Osteochondromatose – in kleine Fragmente zerlegt werden. Ihre Besiedlung mit fibroblastären Zellen, deren Proliferation und Kollagensynthese sowie nachfolgende Aggrecanbildung führen zur Vergrößerung der dann von Faserknorpel überzogenen Gelenkmäuse. Der Vergleich mit einer intraartikulären Organkultur [1] bietet sich an.

*Makroskopisch* kommt eine unterschiedliche Zahl etwa 1–2 cm großer „knorpelweißer" glatter rundlicher Körperchen vor (Abb. 40.1a). *Mikroskopisch* schließen sich an Zentren aus nekrotischem Knochen und dem ehemals die Gelenkoberfläche bildenden hyalinen Knorpel konzentrische Ringe aus Faserknorpel an (Abb. 40.1b,c), der oft nur in peripheren Regionen eine Safraninophilie aufweist (Abb. 40.1d). Anteile der vermutlich nekrotischen Epiphysenfuge wurden allerdings nie wahrgenommen oder – korrekter – „sind nicht erinnerlich" bzw. „nicht engrammiert".

Eine *differenzialdiagnostische* Abgrenzung von den freien Körpern der *synovialen* Osteochondromatose beruht bei der Od auf den Zentren aus Knorpel-Knochen-Dissekaten und dem sie umgebenden Faserknorpel.

Abgesehen von Gelenkblockierungen durch die intraartikulären Gelenkmäuse stellt das Leiden eine Ursache für eine sekundäre Arthrose dar.

## Synovialitiden bei Knochenkrankheiten

### Detritussynovialitis bei gelenknahen ischämischen Knochennekrosen

Die Häufigkeit gelenknaher ischämischer Knochennekrosen als Ursache von Arthropathien der Hüft-, Knie- und Schultergelenke wird unterschätzt, da sie klinisch oft nicht von einer fortgeschrittenen Arthrose mit sekundären Knochenveränderungen unterschieden werden. Für die Vereinigten Staaten von Amerika wird angenommen, dass etwa 10.000–20.000 oder gar 50.000 Hüftgelenkendoprothesen wegen dieses Leidens jährlich implantiert werden [10]

Als Krankheitsort dominiert das Hüftgelenk, an 2. Stelle folgt, wenn auch mit gehörigem Abstand, das Kniegelenk [11].

Bleibt man bei der Einteilung in idiopathische und symptomatische Formen, so sind Letztere vornehmlich Folge von Kortikosteroidtherapie, Alkoholismus und Traumen – Erstere sind ätiologisch ungeklärt, Gerinnungsanomalien wie Thrombophilie oder Hypofibrinolyse werden als Ursachen diskutiert [6].

Beim stadienhaften Ablauf der Krankheit, wie er am Hüftkopf zu verfolgen ist, aber auch für das Kniegelenk gilt [11], folgt der pathogenetisch ungeklärten Nekrose [10] die Bildung eines subchondralen Knochenspalts. Unter weiterer Krafteinwirkung entstehen im nekrotischen Knochen Frakturen, die sich in den hyalinen Knorpel fortsetzen. Nachfolgend wird das deckende Gewebe vom Frakturspalt abgehoben, es resultiert daraus das Endstadium, das in Abb. 40.1e–g „imitiert" wurde: Vom Hüftkopf mit teilweise fragmentiertem, teilweise gefaltetem Knorpel (Abb. 40.1e) wurde die nur noch locker haftende „Knorpelkappe" mit subchondralem Knochen abgehoben, die „Knochenwunde" aus granulär unregelmäßig erscheinendem Gewebe wird sichtbar (Abb. 40.1f). Die Sägefläche zeigt das intraoperativ zu findende Residuum eines irregulären entrundeten Hüftkopfs (Abb. 40.1 g).

Die in vivo in gleicher Weise abgesonderten Knorpel-Knochen-Anteile werden unter der Krafteinwirkung im

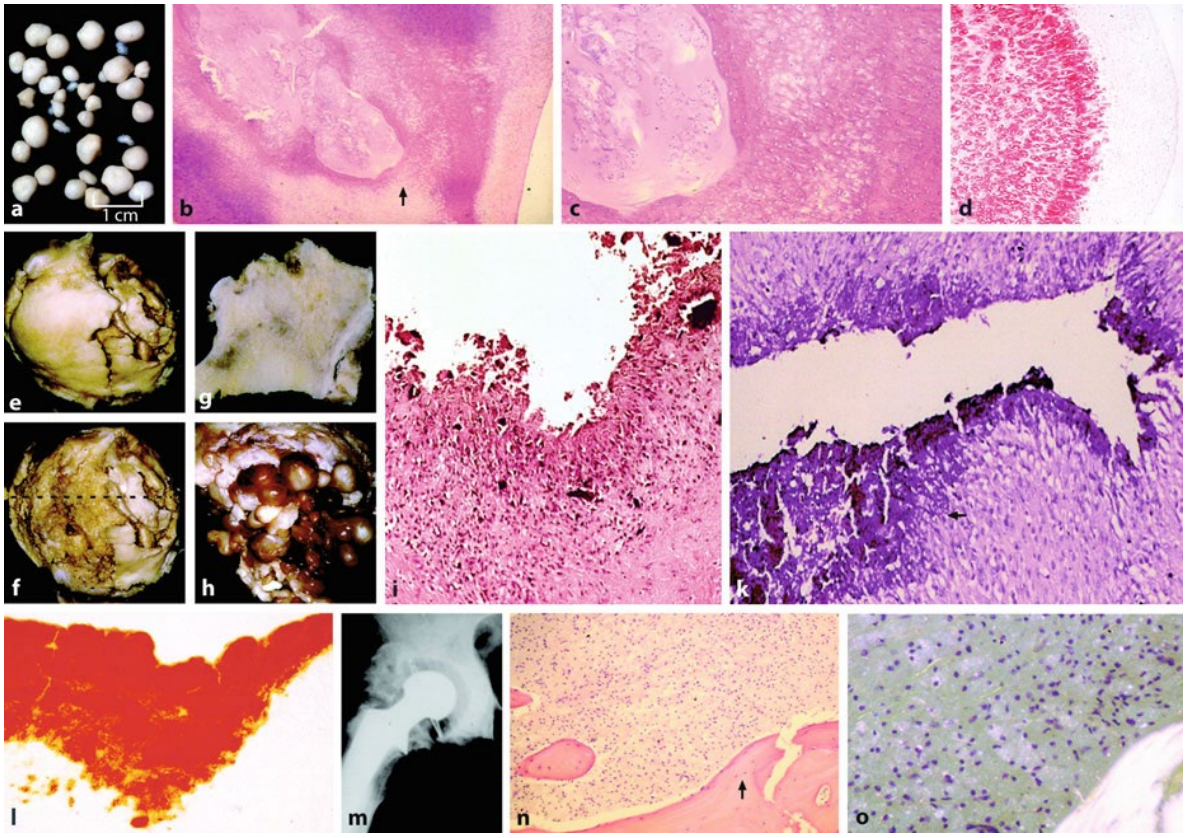



**Abb. 40.1a–o** Osteoarthropathien. Freie Körper bei Osteochondrosis dissecans **(a–d)**, ischämische Hüftkopfnekrose und Detritussynovialitis **(e–l)**, paraartikuläre Ossifikation bei Hüftendoprothese (**m–o**). **b**,**c**,**i**,**k**,**n**,**o** HE, **d** Safranin O, **l** Alizarinrot S. **a** Rundliche weiße freie Körper. **b** Freier Körper aus zentralem hyalinem Knorpel, umgeben von Faserknorpel. 20:1. **c** Aus **b** (*Pfeil*): Zentrum aus hyalinem Knorpel mit großen Brutkapseln umgeben von Faserknorpel. 50:1. **d** Entspricht *Pfeil* in **b**: Oberfläche aus fibrösem Saum folgt Zone der safraninophilen chondroiden Metaplasie. 50:1. **e** Ischämische Hüftkopfnekrose mit teilweise abgelöster Knorpellamelle und herdförmiger Freilegung des subchondralen Knochens. **f** Nach artifizieller Ablösung des Knorpels Freilegung des nekrotischen subchondralen Knochens. **g** Aus **f** (Sägefläche bei *durchbrochener Linie*): entrundetes Hüftkopffragment. **h** Detritussynovialitis am Hüftkopf: Plumpvillöse synoviale Hyperplasie. **i** Detritussynovialitis: Einschlüsse von Knochenfragmenten. 70:1. **k** Detritussynovialitis: synoviale Spalte umgeben von zellreichem Gewebe mit basophilen Granula. 50:1. **l** Entspricht Pfeil in **k**: zerriebene alizarinrote Knochenfragmente als „Knochenmehl" in der Grenzzone zum Spaltraum. 50:1. **m** Paraartikuläre Ossifikation bei Hüftendoprothese mit „Ummauerung" des Neogelenks (Gerd Köhler). **n** Lamellenknochen, in der Nachbarschaft zytoplasmareiche Makrophagen. 50:1. **o** Aus **n** (*Pfeil*): Makrophagen mit teilweise milchartiger Doppelbrechung durch Zirkonium und kleinsten Kunststoffabriebpartikeln (polarisiertes Licht). 120:1

Hüftgelenk „zertrümmert", eine Vielzahl unterschiedlich großer Knorpel-Knochen-Fragmente gelangt in die Synovialmembran und induziert eine Detritussynovialitis, die nicht nur auf das Hüftgelenk beschränkt ist, sondern auch im Kniegelenk bei Osteonekrosen angetroffen wird (vgl. Abb. 34.7 g–i).

**Morphologie.** *Makroskopisch* zeigen Operationspräparate vom Kniegelenk eine weißliche zottige Synovialmembran (vgl. Abb. 34.7 g). Vom Hüftgelenk werden meist Gewebsfragmente mit großen Zotten übersandt – traubenförmige synoviale Proliferate können dem zerstörten Hüftkopf adhärent sein (Abb. 40.1h).

*Mikroskopisch* findet sich eine Detritussynovialitis, bei der multiple kleinste Knochentrümmer in der Gelenkinnenhaut liegen (Abb. 40.1i) oder als basophile Säume (Abb. 40.1k) bzw. alizarinrote „Kalkpartikel" (Abb. 40.1 l) die Grenze zum Gelenkraum bilden. Bei einer stärker ausgeprägten fibrinösen Komponente enthalten die Zotten in Fibrin eingeschlossene multiple Knochenfragmente. Nach fortgeschrittener Organisation liegen Zotten aus Granulationsgewebe mit allenthalben noch kleinen Knocheneinschlüssen vor (vgl. Abb. 34.7h,i).

### Synovialitis bei gelenknahen Knochentumoren

Osteoidosteome, deren Schmerzen durch das vom Tumor synthetisierte Prostaglandin $E_2$ erklärt werden [8], können bei juxtaartikulärer bzw. „intrakapsulärer" Tumorlokalisation zu einer mit Lymphfollikeln einhergehenden Synovialitis führen. Die „Diffusion" immunmodulierender Faktoren oder eine Reaktion auf Tumorantigene werden zu ihrer Entstehung diskutiert [7]. Eine monoartikuläre Arthritis, klinisch zunächst als bakterielle Arthritis interpretiert, wurde beim Ewing-Sarkom beschrieben [9]. Gelenknahe Knochenmetastasen maligner Tumoren können eine fibrinöse Synovialitis induzieren [5].

### Synovialitis bei hypertropher Osteoarthropathie



Die idiopathische hypertrophe Osteoarthropathie, als Pachydermoperiostose oder auch Touraine-Solente-Golé-Syndrom bezeichnet, ist ein autosomal-dominant vererbtes Leiden, das durch eine periostale Knochenbildung gekennzeichnet ist. Arthralgien können auftreten, Arthritiden können zur Fehldiagnose einer RA führen. Am synovialen Gewebe wird eine geringfügige, teils diffuse teils follikuläre lymphoplasmazelluläre Entzündung angetroffen [10].

Die sekundäre hypertrophe Osteoarthropathie ist Folge unterschiedlicher Krankheiten von Lunge, Herz, Leber und Intestinum. Das klinische Spektrum artikulärer Erscheinungen erstreckt sich von schmerzhaften Gelenkergüssen über milde Arthropathien bis hin zu RA-ähnlichen Symptomen mit starker Ergussbildung. Zur Pathogenese wird nach der „Megakaryozyten-Plättchen-Theorie" angenommen, dass Plättchenthromben bzw. Plättchenwachstumsfaktoren, deren Abbau bei Lungenkrankheiten oder arteriovenösen Fisteln gestört ist, die Osteogenese auslösen [10]. Eine lymphozytäre Synovialitis wurde beschrieben [13].

## Paraartikuläre Krankheiten

### Hyperparathyreoidismus

Destruktive Arthropathien als Folge eines gesteigerten subchondralen Knochenabbaus mit Einbruch der Gelenkflächen treten bei primärem und sekundärem Hyperparathyreoidismus auf [3], eine Detritussynovialitis kann sich einstellen.

### Sternoklavikuläre Hyperostose

Die Erkrankung soll als entzündliche Enthesiopathie mit nachfolgender Zerstörung des Sternoklavikulargelenks beginnen – eine komplette Ankylose kann folgen. Bei einzelnen Patienten liegen kutane Veränderungen wie Psoriasis vulgaris oder Pustulosis palmaris et plantaris vor, Erreger wurden im Sternoklavikulargelenk bisher nicht nachgewiesen [4]. *Histologisch* wird eine „uncharakteristische" Osteitis mit Knochenneubildung beschrieben [12].

### Paraartikuläre Ossifikation

Der von Madame Déjérine und André Ceillier [2] bei Paraplegiepatienten beschriebenen „Para-ostéo-arthropathie" liegt eine ektope Ossifikation in Knochen- und Gelenknähe zugrunde, die die Gelenke umschließt und damit zur Ankylose führt. Hüft- und Knieregion sind bevorzugt betroffen. Ursachen sind meist neurologische Krankheiten wie Schädel-Hirn-Traumen oder Rückenmarkverletzungen. Arthritiden mit Gelenkergüssen können auftreten [10].

Operationspräparate, meist zum Zeitpunkt der nicht mehr progressiven Knochenneubildung gewonnen, stellen *makroskopisch* Knochenfragmente dar, die *mikroskopisch* aus Lamellenknochen bestehen, der fokal Skelettmuskulatur umschließt. Herdförmig können Zeichen der enchondralen Ossifikation vorliegen [10].

### Paraartikuläre Ossifikation bei Gelenkendoprothesen

Bei Hüftgelenkendoprothesen lassen sich erste Zeichen der ektopen Ossifikation (s. Kap. 36, Periprothetische Ossifikation) von der 3. Woche an radiologisch nachweisen – in geringem Ausmaß werden sie später bei 41–53 % gefunden, schwere Einschränkungen der Gelenkfunktion treten bei 1,2–13 % der Patienten auf. *Radiologisch* findet sich Knochen, der das „Neogelenk" komplett ummauert (Abb. 40.1 m).

Die Ursache der Knochenneubildung ist ungeklärt – eventuell wird sie durch Knochenfragmente oder Endoprothesenabriebprodukte induziert.

Resynovialektomiepräparate enthalten *makroskopisch* oft große Knochenfragmente. *Mikroskopisch* findet sich neugebildeter Knochen, der in Nachbarschaft von Zellen mit eingeschlossenen Prothesenabriebprodukten liegt (Abb. 40.1n,o).

## Literatur


1. Barrie HJ (1978) Intra-articular loose bodies regarded as organ cultures in vivo. J Pathol 125:163–169
2. Dejerine, Ceillier A (1918) Para-ostéo-arthropathies des paraplégieques par lésion médullaire (étude clinique et radiographique). Ann Méd 5:497–555
3. Duncan IJS, Hurst NP, Disney A et al (1989) Is chronic renal failure a risk factor for the development of erosive osteoarthritis? Ann Rheum Dis 48:183–187
4. Fritz P, Baldauf G, Wilke H-J et al (1992) Sternocostoclavicular hyperostosis: its progression and radiological features. A study of 12 cases. Ann Rheum Dis 51:658–664
5. Gerster JC, Jaquier E, Ribaux C (1987) Nonspecific inflammatory monoarthritis in the vicinity of bony metastases. J Rheumatol 14:844–847
6. Jones LC, Mont MA, Le TB et al (2003) Procoagulants and osteonecrosis. J Rheumatol 30:783–791
7. Lafforgue P, Senbel E, Boucraut J et al (1992) Elbow synovitis related to an intraarticular osteoid osteoma of the humerus, with immunologic and histochemical studies. J Rheumatol 19:633–636
8. Makley JT, Dunn MJ (1982) Prostaglandin synthesis by osteoid osteoma. Lancet 42:2(8288):42
9. McGirr EE, Edmonds JP (1984) Ewing's sarcoma presenting as monoarthritis. J Rheumatol 11:534–536
10. Mohr W (2000) Gelenkpathologie. Historische Grundlagen, Ursachen und Entwicklungen von Gelenkleiden und ihre Pathomorphologie. Springer, Berlin
11. Mont MA, Baumgarten KM, Rifai A et al (2000) Atraumatic osteonecrosis of the knee. J Bone Joint Surg [Am] 82:1279–1290
12. Prevo RL, Rasker JJ, Kruijsen MWM (1989) Sternocostoclavicular hyperostosis or pustulotic arthroosteitis. J Rheumatol 16:1602–1605
13. Schumacher HR (1976) Articular manifestations of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in bronchogenic carcinoma. A clinical and pathologic study. Arthritis Rheum 19:629–636
14. Weh L, Appel H, Sieper J et al (2008) Chondropathien. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg, S 1097–1109
15. Ytrehus B, Carlson CS, Ekman S (2007) Etiology and pathogenesis of osteochondrosis. Vet Pathol 44:429–448
16. Zuversicht WM (2012) Ein 7 Jahre in einem Hamburger Keller moderndes Typoskript wurde überarbeitet und manchenorts vertieft und das nicht nur durch „Klick“ – es entstand das Glöckchen damit nicht aus einem Guss – ein Glöckchen, das dann noch einmal 2 Jahre nicht läutete. J Unpublished Thougts (in press)

# Skelettsystem

# VI


41 Knochengewebe: Anatomie und Funktion ..... 1059
*M. Werner*

42 Genetische Skeletterkrankungen und Entwicklungsstörungen ..... 1067
*M. Werner*

43 Generalisierte Osteopathien ..... 1087
*M. Werner*

44 Knochenfrakturen ..... 1101
*M. Werner*

45 Knochennekrosen ..... 1107
*M. Werner*

46 Osteomyelitis ..... 1115
*M. Werner*

47 Tumoren ..... 1125
*M. Werner*

48 Zysten und tumorähnliche solide Läsionen ..... 1219
*M. Werner*

49 Knochenmetastasen ..... 1245
*M. Werner*


Die Kapitel zur Pathologie des Skelettsystems wurden mit dankenswerter Unterstützung durch die Stiftung Oskar-Helene-Heim, Berlin, verfasst.

Kapitel 41

# Knochengewebe: Anatomie und Funktion

41

*M. Werner*

## Inhalt

Struktur des Knochengewebes ..... 1060
Kompakter Knochen ..... 1060
Spongiöser Knochen ..... 1060
Fibröser Knochen ..... 1061
Knochenzellen ..... 1062
Osteoblasten ..... 1062
Osteoklasten ..... 1063
Lining-Zellen ..... 1063
Knochenumbau ..... 1063
Makroskopische und histologische Bearbeitung von Knochengewebe ..... 1063
Literatur ..... 1064

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_41, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Struktur des Knochengewebes

Der anatomische Aufbau des Knochengewebes ist von der jeweiligen Funktion abhängig.

## Kompakter Knochen

Kompaktes Knochengewebe mit Osteonenstruktur findet sich in der Kortikalis. Die Osteonen bestehen aus Knochenlamellen, die konzentrisch um einen gefäßführenden Kanal (Havers-Kanal) angeordnet sind. Zwischen den Lamellen liegen die Osteozyten, die über Kanalikuli kommunizieren. Zwischen den Osteonen liegen sog. interstitielle Lamellen, die keine Havers-Kanäle umschließen (Abb. 41.1, Abb. 41.2).

## Spongiöser Knochen

Die Spongiosa findet sich in den langen Röhrenknochen überwiegend in den Meta- und Epiphysen; in kleinen Röhrenknochen sowie kleinen und flachen Knochen ist nahezu der gesamte Binnenraum von Spongiosa ausgefüllt. Der eigentliche Knochenanteil beträgt nur etwa 25 % des gesamten Volumens, etwa 75 % entfallen auf den Markraum. Bei skelettgesunden Menschen, jünger als 50 Jahre, ist die Spongiosa in ihrer dreidimensionalen Architektur überwiegend aus plattenartigen Elementen aufgebaut. Diese Plattenstruktur kommt im zweidimensionalen histologischen Schnittbild in Form miteinander vernetzter Spongiosatrabekel zur Darstellung. Im Alterungsprozess werden die plattenartigen Strukturen durch sog. Perforationen, die zu einem Knochensubstanzverlust führen, allmählich immer weiter in ein Netzwerk aus stabförmigen Elementen umgewandelt. Im zweidimen-



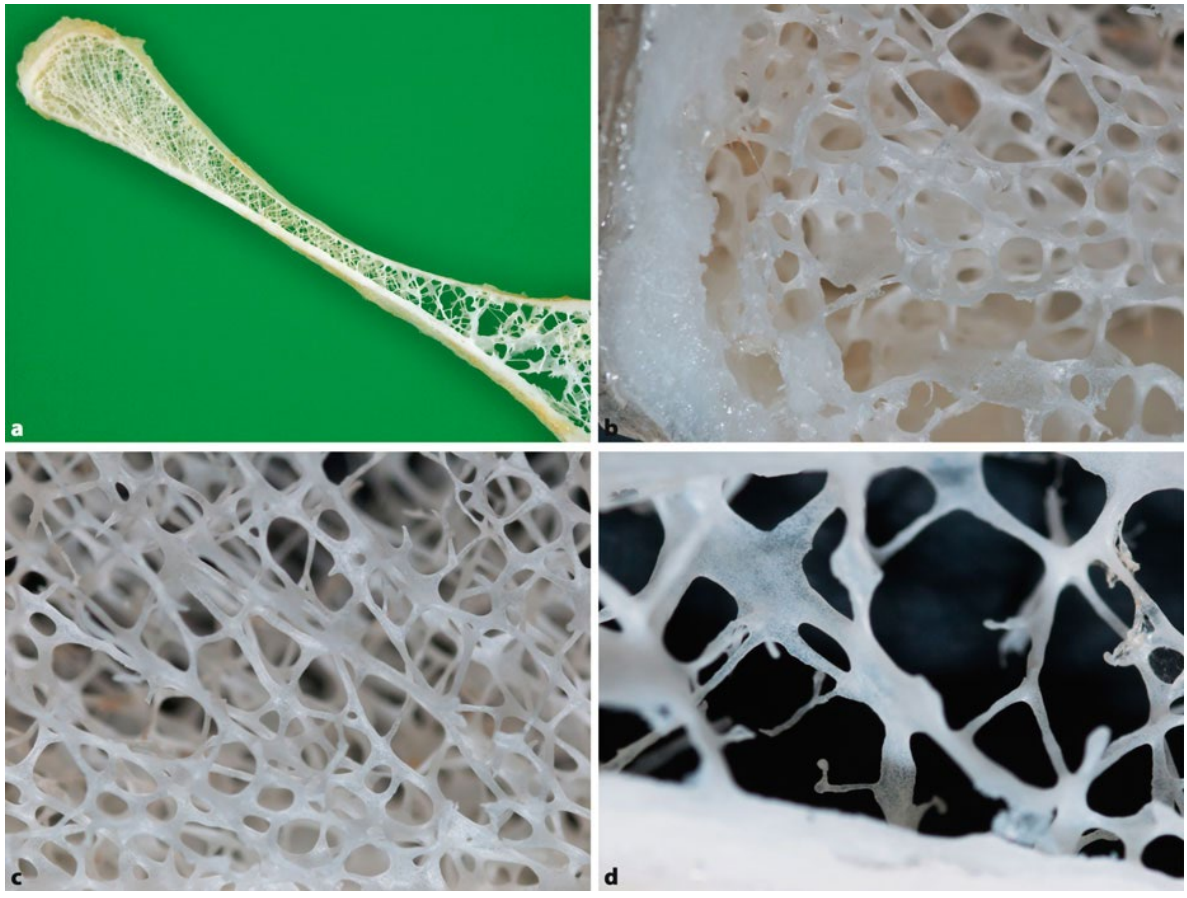



**Abb. 41.1a–d** Makroskopische Knochenstruktur (Os ilium). **a** Heterogenität der Spongiosa, hohe Trabekeldichte unterhalb der Crista iliaca, fortschreitende Rarefizierung in den tieferen Abschnitten. **b** Subkortikale Spongiosa unterhalb der Crista iliaca, plattenförmige und stabförmige Elemente. **c** Zentrale Spongiosa, Abnahme des trabekulären Knochenvolumens, Dominanz stabförmiger Elemente. **d** Zentrale Spongiosa, deutliche Schwankungen der Trabekeldurchmesser, freie unvernetzt endende Trabekel

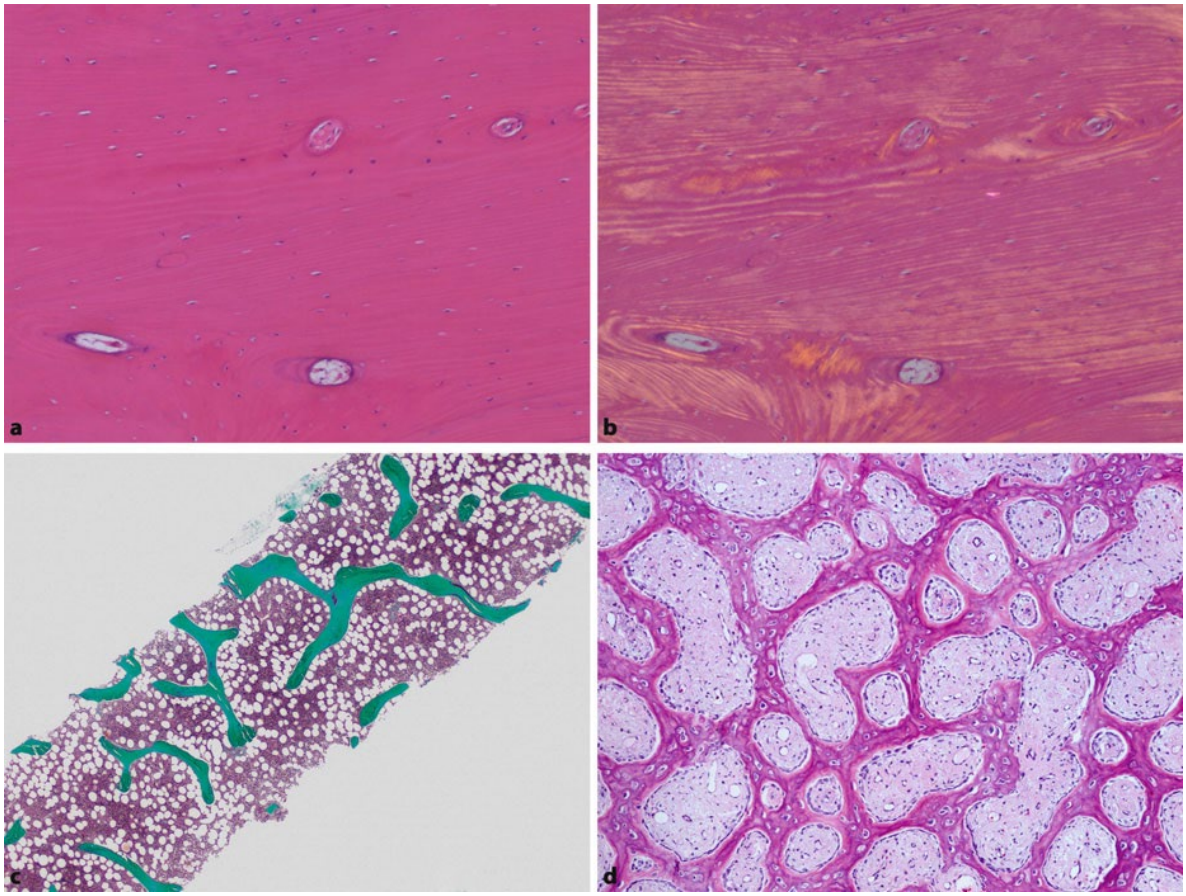



**Abb. 41.2a–d** Mikroskopische Knochenstruktur. **a** Kortikalis, kompaktes Knochengewebe, kleine Osteozyten, Gefäßkanäle. **b** Kortikalis, Osteonenstruktur aus konzentrisch um die Gefäßkanäle verlaufenden Lamellen und dazwischen liegenden Schaltlamellen (Polarisationsmikroskopie). **c** Spongiosa, trabekuläres Knochengewebe aus überwiegend noch vernetzten Trabekeln, dem teilweisen Erhalt einer plattenartigen Spongiosastruktur entsprechend (Methylmethacrylat-Einbettung, Goldner). **d** Faserknochen (metaplastisch gebildet), plumpe kommunizierende Trabekel, große Osteozyten, Osteoblastensäume, fibrovaskuläres intertrabekuläres Stroma

sionalen histologischen Schnittbild kommt diese Strukturänderung durch einen Verlust der ursprünglichen Vernetzung und das vermehrte Auftreten von isoliert liegenden Spongiosatrabekeln zum Ausdruck (Abb. 41.1 und 41.2). Schließlich werden auch die stabförmigen Strukturen perforiert, so dass im dreidimensionalen Bild freie, offen im Markraum endende Stabformationen nachweisbar sind. Da diese Strukturveränderungen der Spongiosa in unterschiedlichem Tempo ablaufen, kommt es zu Inhomogenitäten der Spongiosastruktur, die sich dann auch im radiologischen Bild und bei Knochendichtemessungen nachweisen lassen (sog. polyostotische Heterogenität). Es konnte aber gezeigt werden, dass es eine Korrelation zwischen der Knochenstruktur im Achsenskelett und im Beckenkamm gibt. Deshalb lassen sich Aussagen zur Spongiosastruktur aus der histopathologischen Analyse einer ausreichend tief entnommenen Beckenkammbiopsie ableiten [8, 10].

## Fibröser Knochen

Wenn Knochengewebe im Rahmen reparativ-metaplastischer Vorgänge neu gebildet wird, so findet sich auch im mineralisierten trabekulären Knochengewebe bei polarisationsoptischer Analyse eine geflechtförmige Struktur des kollagenfaserigen Grundgerüstes (Abb. 41.2). Solcher Faserknochen entsteht typischerweise bei der Frakturheilung (Kallusbildung), bei trabekulären Mikrofrakturen in Form von sog. Mikrokallus [4] und auch in der Umgebung von langsam entstehenden intraossären Destruktionen (gutartige Knochentumoren, in der Umgebung von Interface-Membranen). Auch sekundär induzierte Ossifikationen, etwa bei osteoblastischen Knochenmetastasen, bestehen aus fibrösem Knochen.

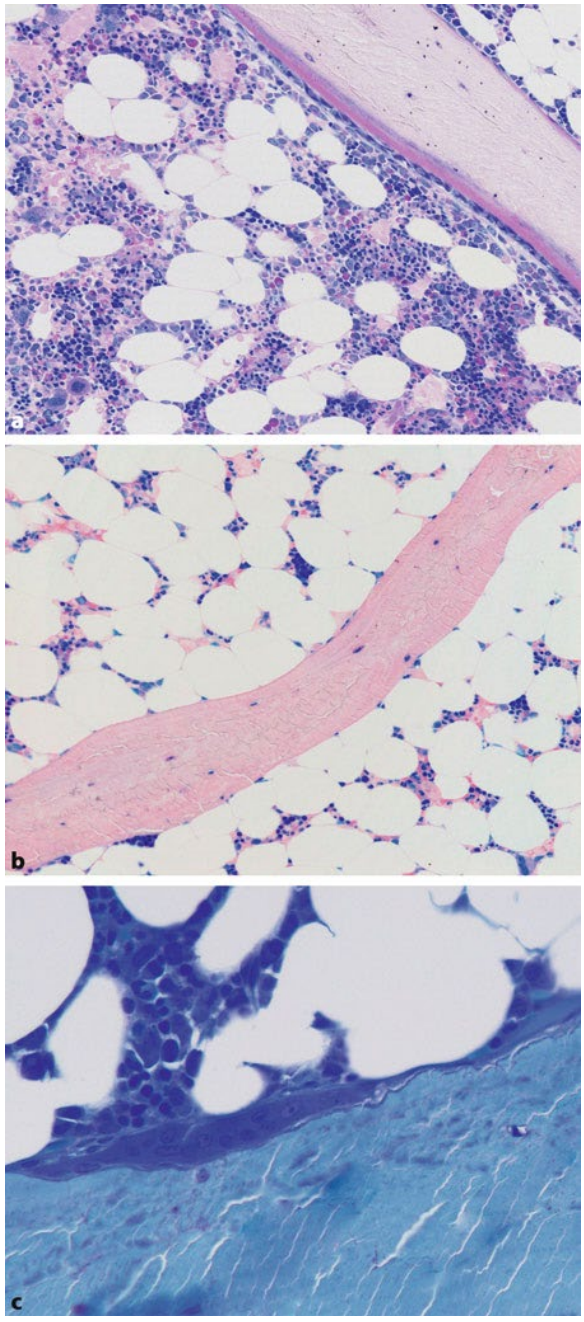



**Abb. 41.3a–c** Knochenzellen an der Spongiosa. **a** Osteoblasten in reihenartiger Anordnung auf einem Saum von neu synthetisiertem Osteoid, basophiles kubisches Zytoplasma. **b** Lining-Zellen auf der Oberfläche eines Spongiosatrabekels, kaum abgrenzbares Zytoplasma, schmale strichförmige Zellkerne. **c** Osteoklast in einer flachen Resorptionslakune, mehrere Zellkerne, breit ausladendes Zytoplasma



## Knochenzellen

Das Knochengewebe unterliegt einem lebenslangen Umbau, wobei Neubildung von Knochengewebe und Knochenabbau miteinander gekoppelt sind (Remodelling).

## Osteoblasten

Die knochenbildenden Osteoblasten entwickeln sich aus flachen Osteoprogenitorzellen, von denen sie sich durch ihre kubische Morphologie, Zytoplasmabasophilie und eine deutlich erkennbare perinukleäre Aufhellung (Golgi-Feld) unterscheiden (Abb. 41.3). Sie synthetisieren die organische Knochenmatrix (Kollagen I und weitere Proteine, wie Osteocalcin, Osteopontin, Osteonectin und andere). Die zunächst nichtmineralisierte extrazelluläre Matrix (Osteoid) mineralisiert unter dem Einfluss des knochenspezifischen Isoenzyms der alkalischen Phosphatase [6].

Die Differenzierung pluripotenter mesenchymaler Zellen zu Osteoblasten bzw. Osteozyten wird vor allem über die Wnt-Signalwege reguliert (kanonischer Wnt/Beta-Catenin-Signalweg oder nichtkanonischer Wnt/Ca-Signalweg). Beide Signalkaskaden haben eine wesentliche regulatorische Bedeutung für die Neubildung von mineralisierter Knochenmatrix. Für die Aktivierung des kanonischen Wnt-Signalweges ist die Anwesenheit von LRP5 als Korezeptor für Wnt/FRZ notwendig. Dabei kann 1,25-OH-Vitamin-$D_3$ nach Bindung an den nukleären Vitamin-D-Rezeptor (VDR) die Aktivierung des kanonischen Wnt-Signalweges positiv modulieren, weil der 1,25-OH-D3/VDR-Komplex nach Bindung an das LRP5-Gen die Expression von LRP5 stimulieren kann. Der kanonische Wnt-Signalweg wird endogen durch inhibierende Proteine (Sclerostin und Dkk-1) inhibiert. Wenn die Bildung dieser vor allem von Osteozyten gebildeten inhibierenden Proteine supprimiert wird, wird durch eine Aktivierung des kanonischen Wnt-Signalwegs die Knochenneubildung durch Osteoblasten stimuliert. Die Suppression der Sclerostin-Bildung erfolgt durch Stimulation von Mechanorezeptoren der Osteozyten bei mechanischer Belastung von Knochengewebe, aber auch durch intermittierende Parathormonwirkung.

Osteoblasten und Osteozyten verfügen über den sog. Kalzium-Sensing-Rezeptor (CaR). Änderungen der Serum-Kalzium-Konzentration führen über diesen Rezeptor unter anderem zur Expression des für Osteoblasten spezifischen Transkriptionsfaktors Cbfa1/Runx2. Die Aktivierung des Kalzium-Sensing-Rezeptors stimuliert auch die Aktivierung des nichtkanonischen Wnt/Ca-Signalwegs, der ebenfalls für die Osteoblastendifferenzierung von regulatorischer Bedeutung ist.

Die Kopplung zwischen Knochenanbau und Knochenabbau (Remodelling) wird durch eine Kopplung zwischen den Wnt-Signalkaskaden und dem RANK/RANKL-System ermöglicht, weil der am Ende des kanonischen Wnt-Signalwegs stehende Beta-Catenin/TCF-Komplex für die Aktivierung von Osteoprotegerin (OPG) von Bedeutung ist. Die Freisetzung von OPG blockiert den RANK/RANKL-Signalweg und damit die Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten (zusammenfassende Darstellung der Wnt-Signalwege im Knochenstoffwechsel in [1, 7, 9]).

## Osteoklasten

Dies sind mehrkernige Riesenzellen, die aus mononukleären Vorläuferzellen durch Fusion entstehen (Abb. 41.3). Sie heften sich mit einem sog. Bürstensaum an den endostalen Oberflächen an und führen durch Erzeugung eines sauren Milieus zur Resorption von Knochengewebe, wobei sich Resorptionslakunen ausbilden.

Für die Bildung der Osteoklasten und ihre funktionelle Aktivierung ist das RANK/RANKL/OPG-System von besonderer Bedeutung. Der Rezeptor RANK wird von Osteoklasten und ihren monozytären Vorläuferzellen exprimiert. Der an diesen Rezeptor bindende Ligand (RANKL) wird von verschiedenen Zellen im Knochen, insbesondere aber von Osteoblasten sezerniert. Die nach Bindung des Liganden aktivierte intrazelluläre Signaltranskriptionskaskade führt letztlich zur Aktivierung von NF-kappaB. Das RANK/RANKL-System kann durch den Rezeptorantagonisten Osteoprotegerin (OPG) gehemmt werden. OPG wird von verschiedenen Zellen im Knochen, darunter wiederum vor allem von Osteoblasten, sezerniert. OPG bindet RANKL und hindert es, kompetitiv an RANK zu binden, wodurch die Aktivierung der nachfolgenden Signalkaskade verhindert wird (zusammenfassende Darstellung des RANK/RANKL-Signalwegs im Knochenstoffwechsel in [5]).

## Lining-Zellen

Dabei handelt es sich um flache mesenchymale Zellen, die die endostalen Oberflächen bedecken, an denen keine osteoblastäre Knochenbildung und keine osteoklastäre Resorption erfolgt. Sie bilden sich aus Osteoblasten in der Endphase des Remodellings (Abb. 41.3).

## Knochenumbau

Das Knochengewebe wird lebenslang an- und abgebaut (Remodelling). Die Resorption durch Osteoklasten mit Entstehung von Resorptionslakunen erfolgt vor allem unter dem Einfluss von RANKL, aber auch anderen Zytokinen, die die Bildung und Aktivität der Osteoklasten stimulieren (M-CSF, IL-1, IL-6, IL-11, TNF, TGB-beta). Die Wirkung von Parathormon am Knochengewebe (Stimulation der osteoklastären Resorption, Steigerung der Kalziumfreisetzung) erfolgt über den PTH-Rezeptor der Osteoblasten und deren Freisetzung von RANKL, da Osteoklasten nicht über PTH-Rezeptoren verfügen. Das Remodelling verläuft phasenhaft im Zusammenwirken von Osteoklasten und Osteoblasten (sog. Coupling innerhalb der Bone Remodeling Basic Multicellular Unit, BMU) [2, 3]: In der etwa 2 Wochen dauernden Resorptionsphase formieren sich Osteoklasten aus mononukleären Vorläuferzellen und resorbieren Knochensubstanz mit einer Geschwindigkeit von 20–40 µm/d. Daran schließt sich eine Umschaltphase um von 4 bis 5 Wochen an, in der die osteoklastäre Resorption beendet wird. In der folgenden etwa 4 Monate dauernden Anbauphase wird die Resorptionslakune durch Osteoblasten wieder aufgefüllt, die sich danach zu Lining-Zellen abflachen. Das Zusammenspiel von Osteoblasten, Osteozyten, Osteoklasten, Makrophagen im Markraum und Adipozyten ist durch eine komplexe interzelluläre Kommunikation zwischen diesen Zellen geregelt, in deren Mittelpunkt der Osteozyt steht [11].

## Makroskopische und histologische Bearbeitung von Knochengewebe

Die entscheidende Voraussetzung für die erfolgreiche histologische Bearbeitung von Knochengewebe ist eine ausreichende, jedoch schonende Entkalkung nach zuvor erfolgter, zweckmäßiger makroskopischer Aufarbeitung. Das Knochengewebe muss durch geeignete Entkalkungstechniken in einen für die Paraffinhistologie schneidbaren Zustand versetzt werden, ohne die mikroskopische Beurteilbarkeit von histologischen Detailstrukturen, die immunhistochemische Reagibilität und die Extrahierbarkeit von molekularpathologisch verwertbarem Nukleinsäurematerial zu beeinträchtigen.

Diese Anforderungen werden am besten von EDTA-haltigen Entkalkungslösungen erfüllt. Ihre Verwendung setzt voraus, dass das Knochengewebe vor der Entkalkung in maximal 3–4 mm dicke Scheiben aufgetrennt und die Stücke insgesamt möglichst nicht über 15 mm Kantenlänge zurechtgetrimmt werden. Das gelingt am besten mit Trennschleifsystemen, die über diamantbeschichtete Trennbänder verfügen.

Damit können Knochenresektate auch im Verbund mit anhängendem Weichgewebe nahezu unabhängig von der Größe mit hoher Qualität aufgetrennt und die weitere Bearbeitung der Präparatescheiben in entkalkungsfähige kleinere Stücke vorgenommen werden. Die Verletzungsgefahr ist wesentlich geringer als bei der Verwendung von konventionellen Sägen mit gezähntem Sägeblatt. Auch operativ eingebrachte Metallimplantate (Schrauben, Osteosyntheseplatten, Marknägel, Endoprothesen) stellen kein prinzipielles Hindernis für diese Trenntechnik dar. Metallisches Material muss nach dem Trennen allerdings entfernt werden, wenn histologische Schnittpräparate hergestellt werden sollen (metallhaltige Präparate können nur mit Trenn-Dünnschliff-Techniken zu mikroskopischen Präparaten verarbeitet werden).

Wird Knochen einer solchen makroskopischen Vorbereitung nicht unterzogen, so resultiert eine unvollständige Entkalkung, die nur äußere Gewebsschichten erreicht. Zunächst können zwar einige Schnitte vom Paraffinblock abgenommen werden, bei tieferem Anschneiden tritt aber unzureichend entkalkter Knochen an die Oberfläche des Paraffinblockes. Dann sind umständliche und zeitaufwendige Nachentkalkungen erforderlich, um das Gewebe schneidbar zu machen.



Die Entkalkung wird durch Einwirkung von Ultraschall verkürzt und hängt auch von der Temperatur der Entkalkungsflüssigkeit ab. Säurehaltige Entkalkungslösungen arbeiten zwar schneller, beeinträchtigen aber den morphologischen Strukturerhalt sowie die immunhistochemische Reagibilität und machen das Material für molekularpathologische Zusatzuntersuchungen unbrauchbar.

Als Kompromiss kann bei ausreichender Materialmenge zunächst nur ein Teil rasch entkalkt und bei entsprechender Fragestellung aus dem fixierten Restmaterial nachträglich noch Gewebe für eine schonende Entkalkung bereitgestellt werden. Dieses Vorgehen ist aber nur bei klar überschaubaren Fragestellungen gerechtfertigt und setzt ausreichend asserviertes Restmaterial voraus.

Operationspräparate von Knochentumoren sind makroskopisch möglichst in den Darstellungsebenen der bildgebenden Diagnostik aufzuarbeiten, wobei in Abhängigkeit von der radiologisch festgestellten Lokalisation und Ausbreitung des Tumors eine koronare (frontale) Aufarbeitung sowie eine zusätzliche transversale (axiale) Aufarbeitung zu bevorzugen ist. Sagittale Auftrennungen werden nur bei Tumorausbreitung in der sagittalen Ebene erforderlich.

Wichtige klinische Fragestellungen können bereits durch eine geschickte, auf die Radiologie bezogene makroskopische Aufarbeitung beantwortet werden. Dadurch lässt sich auch der labortechnische Aufwand bei der Bearbeitung von großen Knochenresektaten in überschaubaren Grenzen halten. Leider bleibt dieses einfache Prinzip häufig unbeachtet, was die Beurteilbarkeit von Resektaten unnötig erschwert.

Für die Einbettung zur Entkalkung ist zu beachten, dass knochenhaltige und weniger knochenhaltige Anteile möglichst in getrennte Kapseln eingelegt werden, weil die Entkalkungsdauer von der Beschaffenheit des am stärksten knochenhaltigen Anteils abhängt. Viele Knochentumoren und tumorähnliche Knochenläsionen führen zu einer Osteolyse, so dass das Gewebe keine oder nur sehr geringe Knochenanteile enthält, die nur eine kurze Entkalkungsdauer bedingen. Kortikales Knochengewebe benötigt die längsten Entkalkungszeiten und sollte daher immer getrennt eingekapselt werden.

Die Durchführung von Schnellschnittuntersuchungen bei Knochentumoren hängt von der diagnostischen Erfahrung aller beteiligten Disziplinen und einer präzisen Fragestellung ab. Dabei müssen anhand einer qualifizierten Beurteilung der radiologischen Befunde eine klar formulierte Differenzialdiagnose erarbeitet und die Biopsiestelle festgelegt werden.

Zur Bearbeitung von Knochengewebe im Kryostaten hat sich das Einfrieren in flüssigem Stickstoff bewährt. Die Gefrierschnitte werden am besten mit Toluidinblau gefärbt, weil dabei nur eine einzige Farbstofflösung notwendig ist, was die Gefahr des Abschwimmens stark matrixhaltigen Gewebes vom Objektträger vermindert.

Zuvor sollten Imprint-Zytologien von der Präparateoberfläche angefertigt und mit einer Zytologieschnellfärbung angefärbt werden. Dadurch steht bei der Schnellschnittbeurteilung sowohl der Kryostatschnitt als auch das zytologische Präparat zur Verfügung. In Verbindung mit der Bildgebung ist bei entsprechender Erfahrung durchaus eine diagnostische Aussage möglich.

Zur Diagnostik spezieller osteopathologischer Fragestellungen (Osteopathien im engeren Sinne) ist in Paraffin eingebettetes Knochengewebe nicht geeignet. Dazu muss die unentkalkte Präparation (Kunststoffeinbettung und Aufarbeitung mittels Hartschnitttechnik) angewandt werden. Die Kunststoffeinbettung von bereits entkalktem Material führt nicht zu brauchbaren Ergebnissen, so dass in dieser Situation ggf. eine Rebiopsie erforderlich wird.

## Literatur

1. Baron R et al (2007) Wnt signaling and the regulation of bone mass. Curr Osteoporos Rep 5:73–80
2. Frost HM (1989) Some ABCs of skeletal pathophysiology. III: Bone balance and the delta B.BMU. Calcif Tissue Int 45:131–133
3. Hadjidakis DJ et al (2006) Bone remodeling. Ann N Y Acad Sci 1092:385–396

4. Hahn M et al (1994) Mikrokallusformationen der Spongiosa. Ein bisher unterschätzter reparativer Mechanismus des Skelettsystems. Pathologe 15:297–302
5. Hofbauer LC (2010) Bedeutung des RANK/RANKL/OPG-Signalwegs für den Knochenstoffwechsel. Osteologie 19:354–357
6. Kornak U (2011) Animal models with pathological mineralization phenotypes. Joint Bone Spine 78:561–567
7. Monroe DG et al (2012) Update on Wnt signaling in bone cell biology and bone disease. Gene 492:1–18
8. Mosekilde L et al (1988) Iliac crest trabecular bone volume as predictor for vertebral compressive strength, ash density and trabecular bone volume in normal individuals. Bone 9:195–199
9. Peterlik M (2011) Wnt-Signalwege im Knochenstoffwechsel. Osteologie 20:197–202
10. Ritzel H et al (1996) Spongiosastruktur und polyostotische Heterogenität bei Osteoporose. Umbaumechanismen, Morphologie, klinische Bedeutung. Pathologe 17:68–77
11. Sims NA et al (2012) Intercellular cross-talk among bone cells: new factors and pathways. Curr Osteoporos Rep 10:109–117

Kapitel 42

# Genetische Skeletterkrankungen und Entwicklungsstörungen

# 42

*M. Werner*

## Inhalt

Generelle Merkmale ..... 1068

FGFR3-abhängige Skelettdysplasien mit verkürzten Gliedmaßen ..... 1068

Osteogenesis imperfecta ..... 1076

Osteopetrose ..... 1078

Osteopoikilie ..... 1079

Melorheostose ..... 1080

Morbus Paget des Knochens (Osteodystrophia deformans) ..... 1081

Literatur ..... 1084

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_42, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Generelle Merkmale

Konstitutionelle Skeletterkrankungen sind durch genetisch bedingte Störungen der Entwicklung und des Wachstums des Skeletts bedingt. Sie wurden traditionell aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes und des radiologischen Aspektes typisiert. Die Erhebung der klinischen und radiologischen Befunde hat nach wie vor eine sehr hohe Bedeutung, da sie die Grundlage für die erste Zuordnung in diagnostische Gruppen darstellt, die in einem schrittweisen Schema erfolgen kann [54]:

- *Diagnostisch relevante radiologische Veränderungen:* an den langen Röhrenknochen (Länge, Proportionsverschiebungen rhizo- meso- oder akromel, Lokalisation epi-, meta- oder diaphysär), an der Wirbelsäule, am Becken oder im Handskelett (Oligo- oder Polydaktylie, Syndaktylie, Symphalangie, Modellierungsstörungen von Karpalia, Metakarpalia oder Phalangen).
- *Manifestationszeitpunkt:* im Säuglingsalter frühletal (z. B. thanatophore Dysplasie, Achondrogenesis), nicht letal (z. B. Achondroplasie) oder nach dem ersten Lebensjahr.
- *Topographisches Muster:* skelettale Veränderungen z. B. epiphysär, metaphysär, epimetaphysär, spondylometaphysär, spondyloepimetaphysär.
- *Knochendichte:* osteopenisch (z. B. Osteogenesis imperfecta) oder osteosklerotisch (z. B. Osteopetrose).
- *Klinisches Gesamtbild:* Berücksichtigung extraskelettaler Befunde (z. B. Seh-, Hörstörungen, neurologische Befunde, Störungen des Immunsystems, pulmonale Veränderungen u. a.).

Entwicklungsstörungen einzelner Knochen werden als *Dysostosen*, generalisierte Skelettentwicklungsstörungen als *Skelettdysplasien* bezeichnet.

Die *Klassifikation* der Skelettentwicklungsstörungen erfolgt zunehmend auf der Basis molekulargenetischer Befunde und umfasst jetzt 456 verschiedene Entitäten in 40 Gruppen (Tab. 42.1) [84]: Die Gruppen 1 bis 8 fassen Erkrankungen aufgrund gemeinsamer genetischer Veränderungen oder betroffener Stoffwechselwege zusammen. Die Gruppen 9 bis 17 ergeben sich unter Berücksichtigung der Lokalisation charakteristischer radiologischer Veränderungen in den betroffenen Knochen (spinal, epi-, meta- oder diaphysär bzw. Kombinationen). Die Gruppen 18 bis 20 werden anhand makroskopischer Kriterien und klinischer Merkmale gebildet (abnormal gekrümmte oder grazile Knochen). In die Gruppen 21 bis 26 und 28 fallen Entitäten, die durch Veränderungen der Mineralisation gekennzeichnet sind (erhöhte oder verminderte Knochendichte, gestörte Mineralisation, Tüpfelungen, Osteolysen). Dabei beinhaltet die Gruppe 23 verschiedene Formen der Osteopetrose, die Gruppe 25 umfasst die unterschiedlichen Formen der Osteogenesis imperfecta und die Gruppe 26 wird von den verschiedenen Formen hypophosphatämisch bedingter Mineralisationsstörungen gebildet.

In die Gruppe 27 gehören lysosomale Speicherkrankheiten mit skelettaler Beteiligung. Die heterogene Gruppe 29 enthält verschiedene Erkrankungen/Syndrome, die durch ungeordnete Entwicklung skelettaler Komponenten gekennzeichnet sind. Die Gruppe 30 umfasst Syndrome mit übermäßigem Wachstum mit signifikantem skelettalen Ausmaß. In der Gruppe 31 finden sich genetisch bedingte entzündliche/rheumatoide Osteoarthropathien. In den Gruppen 32 bis 40 werden Dysostosen nach anatomischen Kriterien klassifiziert.

Pathogenetisch bedeutsam sind Veränderungen an zahlreichen Genen, die im Rahmen der Matrixsynthese und der Regulation des Knochen- und Mineralstoffwechsels eine Rolle spielen (Tab. 42.1).

## FGFR3-abhängige Skelettdysplasien mit verkürzten Gliedmaßen

**Definition.** Zur Gruppe des Skelettdysplasien mit Gliedmaßenverkürzungen („short-limb-dysplasias"), die durch FGFR3-Mutationen verursacht werden, gehören u. a. die Achondroplasie und die thanatophoren Dysplasien (Typ 1 und 2), die durch rhizomel verkürzte Gliedmaßen gekennzeichnet sind.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Die Achondroplasie ist die häufigste Form des Zwergwuchses (0,21 Fälle auf 10.000 Geburten), bei der tanatophoren Dysplasie ist die Häufigkeit ähnlich (0,23 Fälle auf 10.000 Geburten bzw. 9,18 auf 10.000 Totgeburten). Die Häufigkeitsangaben variieren, wenn Effekte der Interruptio infolge pränataler Diagnostik berücksichtigt werden [53].

**Pathogenese und Genetik.** Die FGFR3-abhängigen Skelettdysplasien werden durch autosomal-dominant vererbte, aktivierende Mutationen im FGFR3-Gen verursacht, wobei die einzelnen Entitäten durch differente Mutationen, die Auswirkungen auf unterschiedliche Domänen des transmembranen FGF-Rezeptors-3 haben, hervorgerufen werden [53]. FGFR3 steht an der Spitze von mehreren Signalkaskaden, die die Chondrozytenproliferation im Rahmen der enchondralen Ossifikation hemmen und spielt so eine wichtige Rolle bei der Regulation des enchondralen Knochenwachstums.

**Klinik und Radiologie.** Zu den Verkürzungen der langen Röhrenknochen kommen bei der Achondroplasie Gesichtsveränderungen (vorgewölbte Stirn, Mittelgesichtshypoplasie), betonte Lumballordose, Ellenbogenstreckhemmung, Genu varum und Dreizackhand. Die perinatal-letale thanatophore Dysplasie weist je nach

**Tab. 42.1** Genetische skelettale Erkrankungen (mod. nach [84])

| Gruppe | | Gene |
|---|---|---|
| 1 | *FGFR3-Chondrodysplasie-Gruppe* | |
| | Thanatophore Dysplasie Typ 1 und 2 | FGFR3 |
| | Achondroplasie | FGFR3 |
| | Hypochondroplasie | FGFR3 |
| | Kamptodaktylie | FGFR3 |
| | Hypochondroplasieartige Dysplasien | FGFR3 |
| | u. a. | |
| 2 | *Kollagen-Typ-2-Gruppe* | |
| | Achondrogenesie Typ 2 | COL2A1 |
| | Platyspondyle Dysplasie | COL2A1 |
| | Hypochondrogenesie | COL2A1 |
| | Kongenitale spondyloepiphyseale Dysplasie | COL2A1 |
| | Spondyloepimetaphyseale Dysplasie (Strudwick) | COL2A1 |
| | Stickler-Syndrom Typ 1 | COL2A1 |
| | u. a. | |
| 3 | *Kollagen-Typ-11-Gruppe* | |
| | Stickler-Syndrom Typ 2 | COL11A1 |
| | Marshall-Syndrom | COL11A1 |
| | Fibrochondrogenesie | COL11A1 |
| | Otospondylomegaepiphyseale Dysplasie | COL11A2 |
| | u. a. | |
| 4 | *Sulfatierungsstörungen* | |
| | Achondrogenesie Typ 1B | DTDST |
| | Atelosteogenesie Typ 2 | DTDST |
| | Multiple epiphyseale Dysplasie, autosomal-rezessiv | DTDST |
| | Ehlers-Danlos-Syndrom, CHST14-Typ | CHST14 |
| | u. a. | |
| 5 | *Perlecan-Gruppe* | |
| | Dyssegmentale Dysplasien | PLC |
| 6 | *Aggrecan-Gruppe* | |
| | Spondyloepiphysäre Dysplasie, Kimberley-Typ | AGC1 |
| | Spondyloepimetaphysäre Dysplasie, Aggrecan-Typ | AGC1 |
| | Familiäre Osteochondrosis dissecans | AGC1 |

**Tab. 42.1** (*Fortsetzung*)

| | | |
|---|---|---|
| 7 | Filamin-Gruppe | |
| | Frontometaphyseale Dysplasie | FLNA |
| | Otopalatodigitales Syndrom | FLNA |
| | Atelosteogenesie Typ 1, 3 | FLNB |
| | Spondylokarpaltarsale Dysplasie | FLNB |
| | u. a. | |
| 8 | *TRPV4-Gruppe* | |
| | Metatrope Dysplasie | TRPV4 |
| | Spondyloepimetaphyseale Dysplasie (Maroteaux) | TRPV4 |
| | Spondylometaphyseale Dysplasie | TRPV4 |
| | u. a. | |
| 9 | *Kurzrippendysplasien* | |
| | Chondroektodermale Dysplasie | EVC1 |
| | Kurzrippenpolydaktyliesyndrome | DYNC2H1, IFT80, NEK1 |
| | u. a. | |
| 10 | *Pseudoachondroplasie, multiple epiphyseale Dysplasien* | |
| | Pseudoachondroplasie | COMP |
| | Multiple epiphyseale Dysplasie Typ 1, 2, 3, 5, 6 | COMP, COL9A2, COL9A3, MATN3, COL9A1 |
| | Stickler-Syndrom, rezessiver Typ | COL9A1 |
| | u. a. | |
| 11 | *Metaphyseale Dysplasien* | |
| | Metaphyseale Dysplasie, Typ Schmid | COL1OA1 |
| | Metaphyseale Dysplasie, Typ Jansen | PTHR1 |
| | Metaphyseale Dysplasie mit Pankreasinsuffizienz und zyklischer Neutropenie (Shwachman-Bodian-Diamond) | SBDS |
| | u. a. | |
| 12 | *Spondylometaphyseale Dysplasien* | |
| | Spondyloenchondrodysplasie | ACP5 |
| | Odontochondrodysplasie | |
| | u. a. | |
| 13 | *Spondyloepi(meta-)physeale Dysplasien* | |
| | Dyggve-Melchior-Clausen-Dysplasie | DYM |
| | Immunoossäre Dysplasie | SMARCAL1 |
| | Ehlers-Danlos-Syndrom, spondylodysplastisch | SLC39A13 |
| | u. a. | |

**Tab. 42.1** (*Fortsetzung*)

| | | |
|---|---|---|
| 14 | *Schwere spondylodysplastische Dysplasien* | |
| | Achondrogenesie Typ 1A | TRIP11 |
| | Schneckenbecken-Dysplasie | SLC35D1 |
| | u. a. | |
| 15 | *Akromele Dysplasien* | |
| | Trichorhinophalangeale Dysplasien | TRPS1, EXT1 |
| | Akrokapitofemorale Dysplasie | IHH |
| | Kranioektodermale Dysplasien | IFT122, WDR35 |
| | u. a. | |
| 16 | *Akromesomele Dysplasien* | |
| | Akromesomele Dysplasie (Maroteaux) | NPR2 |
| | Fibulare Hypoplasie und komplexe Brachydaktylie | GDF5 |
| | Akromesomele Dysplasie mit genitalen Anomalien | BMPR1P |
| | u. a. | |
| 17 | *Mesomele und rhizomesomele Dysplasien* | |
| | Dyschondrosteose | SHOX |
| | Omodysplasie | GPC6 |
| | Mesomele Dysplasie mit akralen Synostosen | SULF1, SLCO5A1 |
| | u. a. | |
| 18 | *Dysplasien mit gebogenen Knochen* | |
| | Kampomele Dysplasie | SOX9 |
| | Stüve-Wiedemann-Dysplasie | LIFR |
| | u. a. | |
| 20 | *Dysplasien mit multiplen Gelenkdislokationen* | |
| | Desbuquois-Dysplasien | CANT1 |
| | u. a. | |
| 21 | *Chondrodysplasia-punctata-Gruppe* | |
| | Chondrodysplasia punctata, X-chromosomal-dominant | EBP |
| | Chondrodysplasia punctata, X-chromosomal-rezessiv | ARSE |
| | u. a. | |
| 22 | *Neonatale osteosklerotische Dysplasien* | |
| | Blomstand-Dysplasie | PTHR1 |
| | Caffey-Syndrom | COL1A1 |
| | u. a. | |

**Tab. 42.1** (*Fortsetzung*)

| | | |
|---|---|---|
| 23 | *Erkrankungen mit erhöhter Knochendichte* | |
| | Osteopetrose, adulte Form Typ 1 (OPTA-1) | LRP5 |
| | Osteopetrose, adulte Form Typ 2 (OPTA-2) | CLCN7 |
| | Osteopetrose, schwere neonatale oder infantile Form (OPTB-1) | TCIRG1 |
| | Osteopetrose, schwere neonatale oder infantile Form (OPTB-4) | CLCN7 |
| | Osteopetrose, schwere infantile Form mit neuraler Beteiligung (OPTB5) | OSTM1 |
| | Osteopetrose, milde bis schwere, osteoklastenarme Form (OPTB-2) | TNFSF11 (RANKL) |
| | Osteopetrose, osteoklastenarme Form mit Hypogammaglobulinämie (OPTB-7) | TNFRSF11A /RANK) |
| | Osteopetrose, intermediäre Form (OPTB-6) | PLEKHM1 |
| | Osteopetrose, intermediäre Form mit renaler tubulärer Acidose (OPTB-3) | CA2 |
| | Osteopetrose mit anhidrotischer ektodermaler Dysplasie, Immundefekt und Lymphödem | IKBKG |
| | Osteopetrose mit Leukozytenadhäsionsdefekt | FERMT3, RASGRP2 |
| | Pyknodysostose | CTSK |
| | Osteopoikilie | LEMD3 |
| | Melorheostose mit Osteopoikilie | LEMD3 |
| | Osteopathia striata mit kranialer Sklerose | WTX |
| | Melorheostose | |
| | u. a. | |
| 24 | *Erkrankungen mit erhöhter Knochendichte, metaphysäre und/oder diaphysäre Beteiligung* | |
| | Kraniometyphyseale Dysplasie, autosomal-dominant | ANKH |
| | Diaphysäre Dysplasie Camurati-Engelmann | TGFbeta1 |
| | Hypertrophe Osteoarthropathie | HPGD |
| | Osteoektasie mit Hyperphosphatasie (sog. juveniler Morbus Paget) | OPG |
| | Sklerosteose | SOST |
| | Endosteale Hyperostose van Buchem | SOST |
| | Diaphysäre medulläre Stenose mit malignen Knochentumoren | MTAP |
| | u. a. | |

**Tab. 42.1** (*Fortsetzung*)

| | | |
|---|---|---|
| 25 | *Osteogenesis imperfecta, Erkrankungen mit verminderter Knochendichte* | |
| | Osteogenesis imperfecta Typ 1, leicht bis moderat, nicht deformierend, blaue Skleren, keine Dentinogenesis imperfecta | COL1A1, COL1A2 |
| | Osteogenesis imperfecta Typ 2, oft perinatal letal, schwerste Deformierungen, tiefblaue Skleren, Rippenserienfrakturen, hypoplastischer Thorax, dünner Schädelknochen | COL1A1, COL1A2 |
| | Osteogenesis imperfecta Typ 3, schwerer Verlauf, extremer Kleinwuchs, schwere Deformierungen, Skoliose, bei Geburt bläuliche Skleren (später normalisierend), Dentinogenesis imperfecta | COL1A1, COL1A2 |
| | Osteogenesis imperfecta Typ 4, mittelschwerer Verlauf, leichte bis mittelgradige Skoliose, weiße bis blassblaue Skleren, selten Dentinogenesis imperfecta | COL1A1, COL1A2 |
| | Osteogenesis imperfecta Typ 5, mittelschwerer Verlauf, Membrana-interossea-Kalzifikationen und/oder hypertropher Kallus, Radiusköpfchenluxation, weiße oder selten graublaue Skleren, histologisch lamelläre Knochenstruktur gestört, keine Dentinogenesis imperfecta | IFITM5 |
| | Osteogenesis imperfecta Typ 6, mittelschwerer Verlauf, Kleinwuchs, ausgeprägte Mineralisationsstörung (Osteoidose), Wirbelkörperdeformitäten und -kompressionen, weiße oder bläuliche Skleren, keine Dentinogenesis imperfecta | SERPINF1 |
| | Osteogenesis imperfecta, Typ 7, schwerer oder letaler Verlauf, weiße oder hellblaue Skleren, multiple Frakturen, keine Dentinogenesis imperfecta | CRTAP |
| | Osteogenesis imperfecta, Typ 8, schwerer oder letaler Verlauf, ausgeprägte Wachstumsverzögerung, ausgeprägte Mindermineralisation, weiße Skleren, | LEPRE1 |
| | Osteogenesis imperfecta, Typ 9, schwerer Verlauf, weiße Skleren, keine Dentinogenesis imperfecta | PPIB |
| | Osteogenesis imperfecta, Typ 10, blaue Skleren, Dentinogenesis imperfecta | SERPINH1 |
| | Osteogenesis imperfecta, Typ 11, schwerer Verlauf, z. T. Dentinogenesis imperfecta | FKPB10 |
| | Osteogenesis imperfecta, Typ 12, moderater Verlauf, leichte Deformitäten, verzögerte Zahneruption, weiße Skleren, keine Dentinogenesis imperfecta | SP7 |
| | Osteogenesis imperfecta, Typ 13, ausgeprägte Wachstumsverzögerung, multiple Frakturen, bläuliche Skleren | BMP1 |
| | Osteogenesis imperfecta, Typ 14, multiple Frakturen, weiße Skleren, keine Dentinogenesis imperfecta | TMEM38B |
| | Osteogenesis imperfecta, Typ 15, Frakturen, Wachstumsverzögerung, z. T. blaue Skleren | WNT1 |
| | Bruck-Syndrom, Typ 1 | FKPB10 |
| | Bruck-Syndrom, Typ 2 | PLOD2 |
| | Osteoporose-Pseudogliom-Syndrom | LRP5 |
| | Ehlers-Danlos-Syndrom, progeroid | B4GALT7 |
| | Geroderma osteodysplasticum | GORAB |
| | Cutis laxa, autosomal-rezessiv Typ 2A | ATP6VOA2 |
| | Cutis laxa, autosomal-rezessiv Typ 2B | PYCR1 |
| | u. a. | |

**Tab. 42.1** (*Fortsetzung*)

| | | |
|---|---|---|
| 26 | *Erkrankungen mit gestörter Mineralisation* | |
| | Hypophosphatasie, perinatal lethal und infantil | ALPL |
| | Hypophosphatasie, adult, Odontohypophosphatasie | ALPL |
| | Hypophosphatämische Rachitis/Osteomalazie, X-chromosomal dominant | PHEX |
| | Hypophosphatämische Rachitis/Osteomalazie, autosomal-dominant | FGF23 |
| | Hypophosphatämische Rachitis/Osteomalazie, autosomal-rezessiv Typ 1 | DMP1 |
| | Hypophosphatämische Rachitis/Osteomalazie, autosomal-rezessiv Typ 2 | ENPP1 |
| | Hypophosphatämische Rachitis/Osteomalazie mit Hyperkalziurie, autosomal-rezessiv | SLC34A3 |
| | Hypophosphatämische Rachitis/Osteomalazie mit Hyperkalziurie, X-chromosomal-rezessiv | CICN5 |
| | Neonataler Hyperparathyreoidismus, schwere Form | CASR |
| | Familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie mit transientem neonatalen Hyperparathyreoidismus | CASR |
| | Familiäre Chondrokalzinose, Typ 2 | ANKH |
| 27 | *Lysosomale Speicherkrankheiten mit Skelettbeteiligung* | |
| | Mukopolysaccharidose Typ 1H/S, 2, 3A, 3B, 3C, 3D, 4A, 4B, 6, 7 | IDA, IDS, HSS, NAGLU, HSGNAT, GNS, GALNS |
| | Alpha-Mannosidose, Beta-Mannosidose | MANA, MANB |
| | Sialidosen | NEU1 |
| | Galactosialidosen | PPGB |
| | u. a. | |
| 28 | *Osteolysegruppe* | |
| | Familiäre expansile Osteolyse | RANK |
| | Mandibuloakrale Dysplasie Typ A, Typ B | LMNA, ZMPSTE24 |
| | Hajdu-Cheney-Syndrom | |
| | Lipomembranöse Osteodystrophie mit Leukenzephalopathie (präsenile Demenz mit Knochenzysten Nasu-Hakola) | TREM2, TYROBP |
| | u. a. | |
| 29 | *Entwicklungsstörungen skelettaler Komponenten* | |
| | Osteochondromatose, Typ 1, Typ 2, Typ 3 | EXT1, EXT2, |
| | Cherubismus | SH3BP2 |
| | Fibröse Dysplasie, polyostotisch | GNAS1 |
| | Progressive ossäre Heteroplasie | GNAS1 |
| | Fibrodysplasia ossificans progressiva | ACVR1 |
| | Enchondromatose (Ollier) | |
| | Enchondromatose mit vaskulären Läsionen (Maffucci) | |
| | Dysplasia epiphysealis hemimelica (Trevor) | |
| | u. a. | |

**Tab. 42.1** (*Fortsetzung*)

| | | |
|---|---|---|
| 30 | *Skelettale Beteiligung bei Syndromen mit übermäßigem Wachstum* | |
| | Proteus-Syndrom | |
| | Marfan-Syndrom | FBN1 |
| | Kongenitale kontrakturale Arachnodaktylie | FBN2 |
| | u. a. | |
| 31 | *Genetisch bedingte entzündliche/rheumatoid-artige Osteoarthropathien* | |
| | Progressive pseudorheumatoide Dysplasie | WISP3 |
| | Abakterielle multifokale Osteomyelitis, Periostitis und Pustulose | IL1RN |
| | Chronische rekurrierende multifokale Osteomyelitis mit kongenitaler dyserythropoetischer Anämie (Majeed) | LPIN2 |
| | Hyperostose-Hyperphosphatämie-Syndrom | GALNT3 |
| | Infantile systemische Hyalinose/juvenile hyaline Fibromatose | ANTXR2 |
| | u. a. | |
| 32 | *Kleidokraniale Dysplasie und isolierte kraniale Defekte* | |
| | Kleidokraniale Dysplasie | RUNX2 |
| | CDAGS-Syndrom | |
| | u. a. | |
| 33 | *Kraniosynostosen* | |
| | Pfeiffer-Syndrom | FGFR1, FGFR2 |
| | Apert-Syndrom | FGFR2 |
| | u. a. | |
| 34 | Dysostosen mit bevorzugt kraniofazialer Beteiligung | |
| | Mandibulofaziale Dysostosen | TCOF, POLR1D, POLR1C |
| | Frontonasale Dysplasien | ALX3, ALX4, ALX1 |
| | u.a. | |
| 35 | *Dysostosen mit bevorzugt vertebraler Manifestation mit oder ohne kostale Beteiligung* | |
| | Spondylokostale Dysostosen | DLL3, MESP2, LFNG, HES7, |
| | Spondylothorakale Dysostose | MESP2 |
| | Klippel-Feil-Syndrom 1 | GDF6 |
| | u. a. | |
| 36 | *Patellare Dysostosen* | |
| | Ischiopatellare Dysplasie | TBX4 |
| | Nagel-Patella-Syndrom | LMX1B |
| | u. a. | |

**Tab. 42.1** (*Fortsetzung*)

| | | |
|---|---|---|
| 37 | *Brachydaktylien mit oder ohne extraskelettale Veränderungen* | |
| | Brachydaktylie A1, A2, A3, B, B2, C, D, E | IHH, BMPR1B, BMP2, GDF5, ROR2, NOG, HOXD13, PTHLH |
| | Brachydaktylie mit Anonychie | SOX9 |
| | Pseudohypoparathyreoidismus, Typ 1A (hereditäre Osteodystrophie Albright) | GNAS1 |
| | u. a. | |
| 38 | *Syndrome mit Hypoplasien von Gliedmaßen* | |
| | Schinzel-Syndrom | TBX3 |
| | Cornelia-de Lange-Syndrom 1 | NIPBL |
| | Tetra-Amelie | WNT3 |
| | Spalt-Hand/Fuß-Malformationen | P63, FBXW4 |
| | u. a. | |
| 39 | *Polydaktylie-Syndaktylie-Triphalangismus-Gruppe* | |
| | Präaxiale Polydaktylien | SHH, GLI3, |
| | Syndaktylien | GJA1, SHH, HOXD13 |
| | Meckel-Syndrom, Typ 1–6 | MKS1, TMEM67, CEP290, RPGRIP1L, CC2D2A |
| | u. a. | |
| 40 | *Störungen der Gelenkbildung und Synostosen* | |
| | Multiple-Synostosen-Syndrom, Typ 1–3 | NOG, GDF5, FGF9 |
| | Proximaler Symphalangismus, Typ 1, 2 | NOG, GDF5 |
| | Radioulnare Synostose mit amegakaryozytärer Thrombozytopenie | HOXA11 |



Untertyp auch Verbiegungen der Femora, kleine Wirbelkörper und schwere Schädeldeformitäten (Kleeblattschädel) auf (Abb. 42.1).

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Charakteristisch für die homozygote Form der Anchondroplasie sind Störungen der Wachstumszonen mit Verminderung der Proliferation, Hypertrophie und Säulenbildung der Chondrozyten sowie Kalzifikationsstörungen der Primärspongiosa und Fibrosierungen. Die periostale Ossifikation verläuft normal. Die heterozygote Form der Anchondroplasie weist Verschmälerungen der Wachstumsfuge auf. Bei der thanatophoren Dysplasie enthalten die Chondrozyten der hypertrophen Zone der Wachstumsfuge vermehrt Glykogen [44].

**Therapie.** Zur Behandlung der Achondroplasie werden Wachstumshormone und chirurgische Maßnahmen (Distraktionsosteogenese) eingesetzt. Molekulare Therapiekonzepte müssten darauf abzielen, die Synthese und Aktivierung von FGFR3 zu inhibieren, den Abbau zu beschleunigen und die Effekte der nachgeschalteten Signalwege zu antagonisieren [46, 53].

## Osteogenesis imperfecta

**Definition.** Der Begriff Osteogenesis imperfecta umfasst eine Gruppe von Erkrankungen, die überwiegend auf einer Störung der Synthese des wichtigsten Proteins der Knochenmatrix, Kollagen 1, beruhen. Dadurch kommt es zu einem Verlust von Knochenmasse und Knochenstabilität mit unterschiedlich stark ausgeprägten Deformierungen der Röhrenknochen, Skoliose, Wachstumsverzögerungen mit ggf. erheblich reduzierter Körpergröße, Schaltknochen im Schädel und extraskelettalen Veränderungen, wie blauen Skleren, Denti-

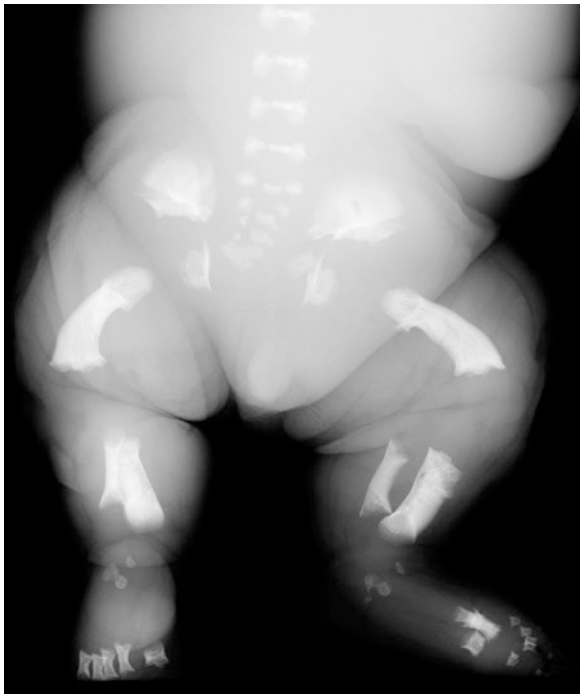


**Abb. 42.1** Thanatophore Dysplasie. Totgeborenes, starke Verkürzung der langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten (Röntgenaufnahme: Prof. G. Delling, Hamburg)

nogenesis imperfecta, Überstreckbarkeit von Gelenken und Haut sowie Schwerhörigkeit. Der Schweregrad reicht von perinatal letalen Verläufen mit bereits intrauterinen Frakturen bis zu moderaten Ausprägungen [29, 49, 76]. Aufgrund ihrer genetischen Vielfalt wird die bisherige, auf klinischen und radiologischen Kriterien beruhende Einteilung erweitert, so dass inzwischen 15 Typen abgegrenzt werden (Tab. 42.1)

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Die Häufigkeit liegt bei 4 bis 7 Fällen pro 100.000 Menschen.

**Pathogenese und Genetik.** Meist beruht die Osteogenesis imperfecta auf autosomal-dominant vererbten Mutationen in den Genen für Kollagen 1 und dadurch bedingten Kollagensynthesestörungen in Osteo- und Fibroblasten (Typen 1–4). Entweder bewirken Punktmutationen im COL1A1- bzw. COL1A2-Gen den Austausch von Glyzin in den alpha-1- oder alpha-2-Ketten. Dadurch wird die Bildung der kompletten Tripelfilamente des Kollagens 1 aus zwei alpha-1- und einer alpha-2-Kette gestört. Der Einbau des auf diese Weise strukturell veränderten Kollagens 1 in die extrazelluläre Knochenmatrix bewirkt auch Expressionsstörungen anderer Matrixproteine und beeinflusst dadurch die Mineralisation mit Entwicklung variabler schwerer bis leichter Phänotypen. Oder aber es kommt zur Entstehung eines Stoppkodons durch Nullmutationen im COL1A1-Gen und dadurch bedingte Transkriptionsstörung mit verminderter Synthese von Kollagen 1, was eine milde Verlaufsform der Erkrankung bedingt [31, 49].

In weniger als 10 % der Fälle sind autosomal-rezessiv vererbte Mutationen in anderen Genen gefunden worden [29]. Die betroffenen Gene codieren u. a. für Proteine (CRTAP, PPIB, LEPRE1, SERPINH, FKPB10, BMP1) die an Synthese, Sekretion, Prozessing und Matrixintegration von Kollagen 1 beteiligt sind oder eine Bedeutung für die Osteoblasten-/Osteoklastenentwicklung haben (SERPINF-1, SP7) [36, 58, 75]. Beim Typ 5 der Osteogenesis imperfecta besteht eine autosomal-dominante Mutation im IFITM5-Gen für das osteoblastenspezifische Membranprotein BRIL aus der Gruppe der „interferon-inducible-transmembrane proteins“ (IFITM) [29, 49, 67, 75]. Auch Mutationen im WNT1-Gen sind beschrieben [48].

**Klinik und Radiologie.** Die ursprüngliche Klassifikation umfasste 4 Typen, die durch unterschiedliche Schweregrade gekennzeichnet sind. Das Ausmaß der klinischen Veränderungen ist bei diesen Formen unterschiedlich, bei Typ 1 mild, hingegen bei Typ 2 meist letal (intrauterine Frakturen, hypoplastischer Thorax, zerebrale Traumata wegen Instabilität des Schädels). Die schwersten mit dem Leben vereinbaren Verläufe finden sich bei Typ 3 mit höchster Frakturneigung, ausgeprägter Minderung der Körpergröße, multiplen Wirbelkörperfrakturen, Skoliose, respiratorischen Problemen und neurologischen Symptomen bei basilärer Impression. Beim Typ 5 treten charakteristische, radiologisch nachweisbare Veränderungen auf: Ossifikation der Membrana interossea zwischen Ulna und Radius mit Supinationshemmung und Radiusköpfchenluxation. Typisch ist außerdem die Neigung zur Entwicklung von sog. hyperplastischen Kallus (Abb. 42.2), so dass sich Schwierigkeiten in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung zum Osteosarkom ergeben können [49, 75, 76]. Alle anderen Typen der Erkrankung sind bisher nur in wenigen Fällen mitgeteilt, so dass die phänotypische Ausprägung noch nicht ausreichend beschrieben ist.

**Morphologie.** *Mikroskopie:* An Beckenkammbiopsien sind Verminderungen von Kortikalisbreite, Trabekelbreite und Anzahl der Spongiosatrabekel sowie Zunahmen der endostalen Umbauaktivität, jedoch keine Mineralisationsstörungen beschrieben [72]. Detaillierte Angaben zur Trabekelmorphologie finden sich im Schrifttum nur selten. Es werden Verschmälerungen der Lamellenbreite (Typ 1), leichte Irregularitäten der Lamellentextur (Typen 3 und 4) und deutlichere Veränderungen des Lamellierungsmusters (Typ 5 netzartig, Typ 6 schuppenartig) bei untersuchten Einzelfällen beschrieben [20, 71].

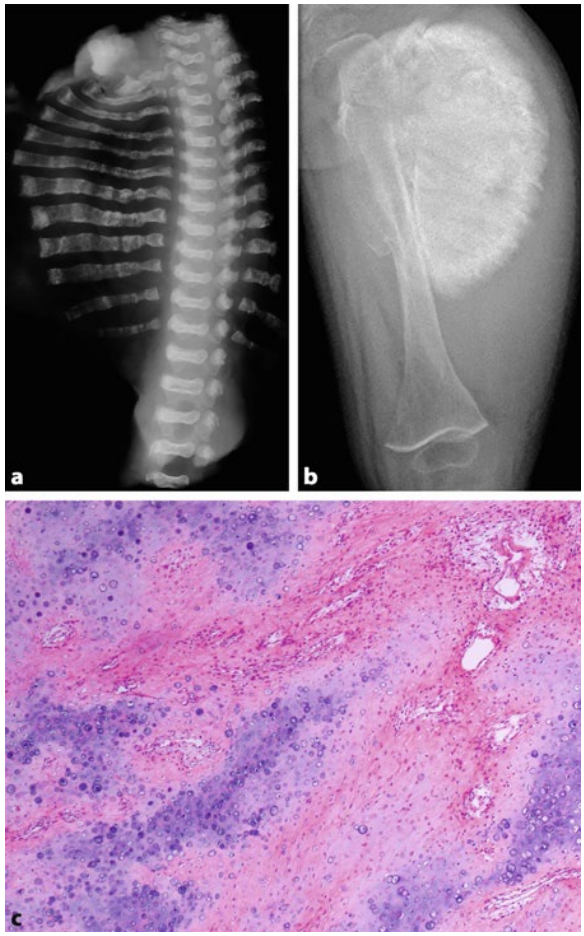



**Abb. 42.2a–c** Osteogenesis imperfecta. **a** Typ 2, weibliches Frühgeborenes (33. SSW), multiple Rippenfrakturen (Röntgenaufnahme: Prof. G. Delling, Hamburg). **b** Typ 5, 1 Jahr altes Mädchen, massive hyperplastische Kallusbildung am proximalen Oberschenkel (Röntgenaufnahme: Prof. R. Erlemann, Duisburg). **c** Hyperplastischer Kallus, ausgedehnte fibrös-knorpelige Gewebsformationen

**Therapie.** Neben chirurgischen und physiotherapeutischen Maßnahmen werden zunehmend intravenöse, bei leichten Verlaufsformen auch orale Bisphosphonate zur Behandlung der Osteogenesis imperfecta eingesetzt. Dazu ist eine genaue Indikationsstellung erforderlich, weil es sich um die Applikation von langzeitig im Skelett verweilenden Substanzen, die den Knochenstoffwechsel nachhaltig beeinflussen, bei Kindern und Jugendlichen handelt [9, 49].

## Osteopetrose

**Definition.** Unter dem Begriff Osteopetrose (Marmorknochenkrankheit, Morbus Albers-Schönberg) werden pathogenetisch heterogene Erkrankungen zusammengefasst, die zu einer erheblichen Erhöhung der Knochendichte führen. Bei allen Formen kommt es zu einer Störung der osteoklastären Resorption.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Die Häufigkeit der adulten, autosomal-dominanten Form wird mit 5,5 pro 100.000 Menschen angegeben, alle anderen Formen sind noch seltener [44].

**Pathogenese und Genetik.** Ursache der Osteopetrose sind verschiedene Mutationen, die Funktionsstörungen der Osteoklasten bewirken [23, 44, 84]: Bei den autosomal-dominanten Formen (milder Verlauf) liegen häufig Mutationen im Gen für einen Chloridkanal (CLCN7) vor [15, 45]. Schwere autosomal-rezessive Formen werden durch Mutationen im Gen für eine Protonenpumpe (TCIRG1) oder Carboanhydrase II (CAII) verursacht [24, 62, 77, 78]. Diese verschiedenen Mechanismen führen zu Störungen der pH-Regulation in den Resorptionslakunen. Auch Komponenten des RANK/RANKL-Signalwegs können ursächlich beteiligt sein. Mutationen für RANKL (TNSFSF1) oder RANK (TNFRSF11A) führen zu infantilen, osteoklastenarmen Formen der Osteopetrose [66]. Einer weiteren autosomal-dominanten Form liegen Mutationen im LRP5-Gen zugrunde, so dass über erhöhte Expressionen von TGFR-beta und Osteoprotegerin die Bildung von Osteoklasten gehemmt und ihre Apoptose gefördert wird, was ebenfalls zu einer osteoklastenarmen, adulten Form führt [82]. Einige Formen sind mit extraskelettalen Veränderungen (renale tubuläre Azidose, Hypogammaglobulinämie, Leukozytenadhäsionsdefekt, mentale Retardierung) verbunden.

**Klinik und Radiologie.** Es entwickelt sich eine symmetrische bilaterale Osteosklerose. Bei den schweren infantilen Formen ist im Röntgenbild der Röhrenknochen und Wirbelsäule die Kortikalis von der Spongiosa nicht mehr unterscheidbar. Sklerosierungen der Schädelbasis verursachen Alterationen der Hirnnerven (Blindheit, Taubheit, Fazialisparese). Anämie und Leukopenie sowie eine gesteigerte extramedulläre Hämatopoese können infolge der Einschränkung der Markräume eintreten. Die weniger schweren adulten Formen zeigen mehr fleckig-streifige Sklerosen der Spongiosa (an der Wirbelsäule auch „Sandwich"- oder „Rugger-jersey"-Zeichen) und Modellierungsstörungen (Erlenmeyerkolben-artige Auftreibung der distalen Femora) [44].

**Morphologie.** *Makroskopie:* Bei den infantilen Formen ist der Knochen dicht, die Kortikalis verbreitert und schwer von der Spongiosa abgrenzbar der Knochen insgesamt breiter, bei den adulten Formen eher streifig verdichtet (Abb. 42.3).

*Mikroskopie:* Es kommt zu einer Persistenz von Knorpeleinschlüssen in den Spongiosatrabekeln im Sinne einer Persistenz von Primärspongiosa. Bei den meisten Formen finden sich vermehrt Osteoklasten, die jedoch eine verminderte Resorptionsfähigkeit aufweisen. Osteoklastenarme Formen sind wesentlich seltener [30, 44]. Zusätzliche osteomalazische Mineralisationsstörungen sind möglich, insbesondere bei Formen mit TCIRG1-Mutation [2, 40].

**Therapie.** Die Behandlung erfolgt im Erwachsenenalter symptomatisch, bei den infantilen Formen kann eine Knochenmarktransplantation infrage kommen [79].

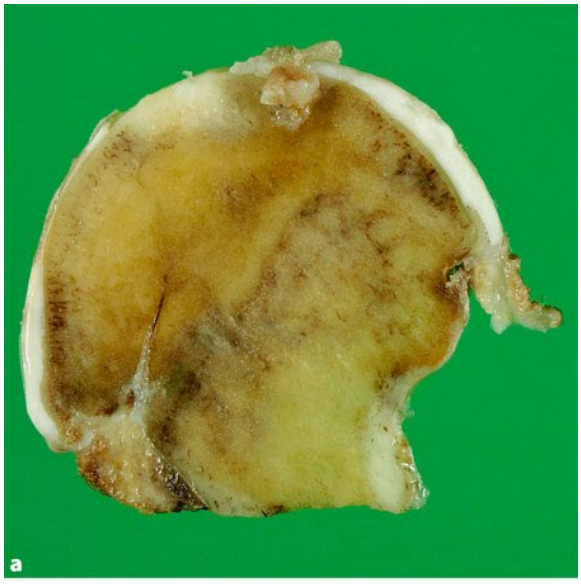
## Osteopoikilie

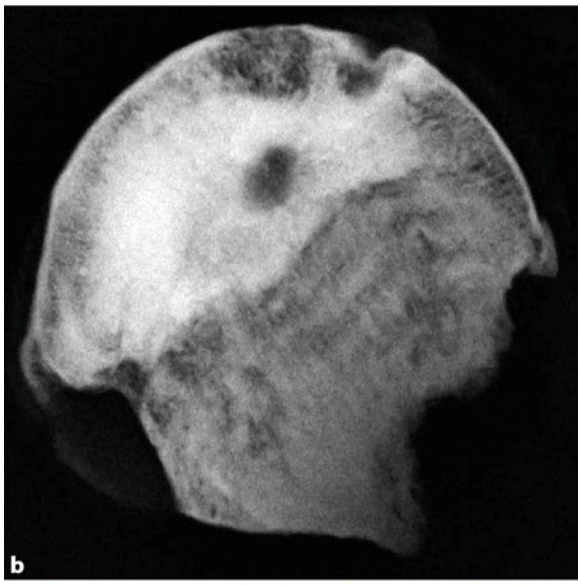
**Definition.** Die Osteopoikilie ist eine benigne, sklerosierende Osteopathie (autosomal-dominant), bei der multiple kleine Knocheninseln in der Spongiosa nachweisbar sind. Kombinationen mit der Melorheostose sind möglich. In Verbindung mit dermalen Veränderungen (bindegewebige dermale Nävi) ist sie Bestandteil des Buschke-Ollendorf-Syndroms.

**Pathogenese und Genetik.** Als Ursache wurden inaktivierende Mutationen des LEMD3-Gens gefunden [3, 89].

**Klinik und Radiologie.** Es finden sich multiple, kleinfleckige, überwiegend epi- und metaphysär verteilte Verschattungen (Abb. 42.4), die sich szintigrafisch unauffällig verhalten. Am häufigsten sind die Röhrenknochen, das Becken, aber auch kleine Knochen (karpal, tarsal) betroffen, eine spinale Manifestation ist ungewöhnlich [4, 47, 68].

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Histologisch finden sich kleine, polarisationsoptisch lamellär konfigurierte Knocheninseln im Verlauf der Spongiosatrabekel. In Biopsien, die vor allem aus Gründen der differenzialdiagnostischen Abgrenzung von osteoblastischen Kno-



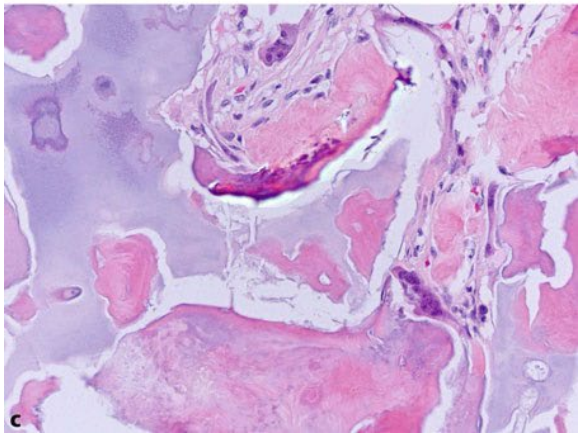




**Abb. 42.3a–c** Osteopetrose. **a** 20 Jahre alter Mann, Resektat eines arthrotisch veränderten Femurkopfes, flächenhafte Osteosklerose in der Epiphyse. **b** Kontaktradiografie einer Präparatescheibe aus dem Resektat, dichte Verschattung in der Epiphyse. **c** Ausgeprägte Persistenz von Knorpelanteilen in der Spongiosa, Zunahme von Osteoklasten

**Abb. 42.4** Osteopoikilie. Disseminierte runde bis ovale Verschattungen in den Metaphysen des distalen Femurs und der proximalen Tibia (Epiphysen nicht beteiligt)

chenmetastasen mitunter entnommen werden, sind die Veränderungen meist nicht optimal erfasst, so dass sich die Diagnose der Osteopoikilie am besten unter konsequenter Beachtung der bildgebenden Befunde stellen lässt (wichtig, um unnötige Biopsiewiederholungen zu vermeiden!). Die Einzelläsionen unterscheiden sich feingeweblich auch nicht von sog. Knocheninseln („bone islands").

**Therapie.** Eine Therapie ist nicht erforderlich.

## Melorheostose

**Definition.** Die Melorheostose ist eine seltene ossäre Dysplasie, die zu longitudinal betonten Sklerosierungen, bevorzugt an den langen Röhrenknochen führt. Sie kann monostotisch, monomel oder polyostotisch auftreten. Die Verteilung der Veränderungen folgt den sog. Sklerotomen [6, 61].

**Pathogenese.** Die Ursache ist bisher unklar, insbesondere ist für die isolierte Form noch keine eindeutige spezifische genetische Alteration gefunden worden. LEMD3-Mutationen sind bei Assoziation zur Osteopoikilie beschrieben [16, 34, 60, 89].

**Klinik.** Die Erkrankung beginnt im Kindesalter, wobei die Diagnose oft verspätet gestellt wird. Die Läsionen können asymptomatisch sein, aber auch zu Schmerzen der betreffenden Extremität führen, was durch Druck der exophytischen Läsionen auf umgebende Strukturen, aber auch durch Weichteilkontrakturen, etwa der Plantarfaszie, bedingt ist [6, 61]. Kontrakturen können im Kindesalter bereits vor Manifestation der ossären Veränderungen auftreten. Es kommt zu Längendifferenzen der Extremitäten, wobei die betroffene bzw. bei polyostotischer Verteilung stärker betroffene Extremität kürzer als die unbeteiligte oder weniger stark betroffene Extremität ist [7].

**Radiologie.** Das radiologische Bild ist vielgestaltig, es wird durch Hyperostosen an der Außen- und/oder Innenseite der Kortikalis, die der Längsachse des Knochens folgen, charakterisiert. Die Form der periostalen Hyperostosen ähnelt herablaufendem Kerzenwachs. Am häufigsten sind die langen Röhrenknochen betroffen, weniger häufig die kurzen Röhrenknochen des Hand- und Fußskeletts (Abb. 42.5). In den kleinen Hand- und Fußwurzelknochen treten kleinfleckige Veränderungen ähnlich der Osteopoikilie auf. Das Achsenskelett ist selten beteiligt [32]. Auch extraossäre Ossifikationen kommen vor. Kombinationen aus Melorheostose, Osteopathia striata und Osteopoikilie werden als „mixed-sclerosing bone dystrophy" bezeichnet und können ebenfalls mit vaskulären Anomalien (Gefäßmalformationen, Hämangiomen, Lymphangiomen u. a.) einhergehen [32, 42].

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Die radiologisch auffälligen Bereiche bestehen aus kompaktem, lamellär strukturierten Knochengewebe mit Osteonenstruktur in plumpen strangartigen bis flächenhaften Formationen, in den Epiphysen auch nodulär konfiguriert [6, 19]. Die Verteilung der Veränderungen ist unsymmetrisch, entweder mit einer ausgeprägten subperiostalen Knochenneubildung oder aber endostealen Sklerose mit plump verbreiterten Spongiosatrabekeln und Fibrose der umgebenden Markräume. Auch knöcherne Überbrückungen von der Meta- in die Epiphyse treten auf [7].

**Differenzialdiagnose.** Die differenzialdiagnostische Unterscheidung von anderen sklerosierenden ossären Dysplasien kann an Biopsien allein histologisch schwie-

rig sein, ist durch Berücksichtigung der charakteristischen Röntgenmorphologie und des Verteilungsmusters aber in der Regel möglich. Bei minimaler Ausprägung (forme fruste) sind Verwechslungen mit stark knochenbildenden Tumoren (Osteom, parossales Osteosarkom) oder der Myositis ossificans möglich [32].

## Morbus Paget des Knochens (Osteodystrophia deformans)

**Definition.** Der Morbus Paget des Knochens ist eine lokalisierte Störung des endostalen Umbaues, die entweder einen einzelnen Knochen (monostotische Form) oder mehrere Knochen (polyostotische Form) betreffen kann [70].

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Die klinische Manifestation der Erkrankung weist deutliche geografische Unterschiede mit einem gehäuften Vorkommen in Großbritannien (dort wiederum bevorzugt im Nordwesten und seltener im Süden), Australien und Nordamerika, gefolgt von Westeuropa auf. Sie ist sehr viel seltener in Skandinavien, Südeuropa und Afrika [22]. Das Geschlechtsverhältnis ist weitgehend ausgeglichen. Die Prävalenz nimmt etwa ab dem 55. Lebensjahr deutlich zu, am häufigsten manifestiert sich die Erkrankung in der 6. bis 8. Lebensdekade [18]. Innerhalb einer 11-jährigen Beobachtungsperiode wurde ein Rückgang der Inzidenz von 1,1 auf 0,7 Neuerkrankungen pro 10.000 Menschen festgestellt [81].

**Pathogenese und Genetik.** Für die Entstehung des Morbus Paget sind molekulargenetische Veränderungen an verschiedenen Genen bedeutsam, die eine Rolle für die Differenzierung und Funktion der Osteoklasten spielen. Es ist jedoch nicht abschließend geklärt, ob genetische Veränderungen allein oder im Zusammenwirken mit exogenen Faktoren, wie einer Virusinfektion, die Entstehung und die skelettale Verteilung der pagettypischen Knochenveränderungen bewirken [70, 74]. Bei 5–40 % der Patienten finden sich Hinweise auf eine familiäre Disposition [21, 57, 59].

Für die autosomal-dominante Vererbung bei familiär auftretendem Morbus Paget werden Mutationen im SQSTM1-Gen verantwortlich gemacht. SQSTM1 (Chromosom 5q35) codiert das p62-Protein, das im RANK-Signalweg die Funktion des Regulatorproteins TRAF6 beeinflusst. Dieses dem RANK-Rezeptor intrazellulär nachgeordnete Protein wirkt nach dessen Aktivierung durch RANKL seinerseits aktivierend auf die „downstream" lokalisierten Abschnitte des Signalweges (NFκB, AP-1), was zur Differenzierung von Vorläuferzellen zu resorptiv aktiven Osteoklasten führt. Für die Aktivierung von TRAF6 ist seine Ubiquitinierung erforderlich, die Deubiquitinierung inhibiert den Signalweg. Dazu wird das Enzyms CYLD mittels p62 (UBA-Domäne) an TRAF6 herangeführt und vermag so, den intrazellulären Abschnitt des Signalwegs zu regulieren. Inaktivierende Mutationen verändern die UBA-Domäne von p62, so dass wegen fehlender Bindung von CYLD die Deubiquitinierung von TRAF6 und dadurch die negative Regulation des RANKL-RANK-NFκB-Signalwegs gestört ist [8, 50–52]. Dies wird als eine Ursache für die pathologisch gesteigerte osteoklastäre Resorption beim Morbus Paget angesehen. SQSTM1 und die Gene VCP (s. u.) sowie OPTN sind außerdem an der Regulation der Degradation von Zellbestandteilen beteiligt. Dieser als Autophagie bezeichnete Prozess beeinflusst u. a. die räumliche Anordnung von Proteinkomplexen, die an der Regulation von intrazellulären Signalwegen (Wnt oder RANK) beteiligt sind. Für die biologischen Auswirkungen von SQSTM1-Mutationen auf die Osteoklastenfunktion werden neben der Transkriptionsaktivierung über NFκB auch autophagieassoziierte Effekte verantwortlich gemacht [35, 70].

SQSTM1-Mutationen wurden bei 40–50 % von Paget-Patienten mit Hinweisen auf eine erbliche Disposition und in 2,5–10 % der sporadischen Fälle gefunden [21, 51, 83].

**Abb. 42.5** Melorheostose. Massive plumpe Knochenbildung, vor allem an der Außenseite der Kortikalis des 2. Fingerstrahles (aus [19])

Außerdem erhöhen folgende weitere Genveränderungen das Risiko für die Entstehung eines Morbus Paget:

- CSF-1 (Chromosom 1p13) codiert M-CSF, das eine Rolle in der Differenzierung von Makrophagen und Osteoklasten aus Vorläuferzellen spielt und im Serum von unbehandelten Paget-Patienten erhöht ist [1, 11, 64].
- TNFRSF11A (Chromosom 18q21) codiert RANK, den membrangebundenen Rezeptor für RANKL innerhalb des für die Osteoklastendifferenzierung und -funktion essenziellen RANKL-RANK-Signalwegs. Verschiedene Duplikationen innerhalb dieses Gens führen zu Krankheitsbildern, wie familiäre expansile Osteolyse (FEO), „early-onset familial Paget disease" (Manifestation in der 2.–3. Lebensdekade) und expansile skelettale Hyperphosphatasie, deren knöcherne Veränderungen denen des Morbus Paget sehr ähnlich sind [37, 63, 86, 87]. Obwohl Mutationen im TNFRSF11A beim klassischen Morbus Paget nicht bekannt sind, scheinen Varianten dieses Gens doch eine prädisponierende Bedeutung zu haben [13, 80]
- TNFRSF11B (Chromosom 8q24) codiert Osteoprotegerin (OPG), einen sog. Decoyrezeptor für RANKL, das durch Bindung dieses Liganden die Aktivierung von RANK herunter reguliert. Mutationsbedingter Funktionsverlust dieses Proteins verhindert dessen hemmenden Einfluss auf den RANKL/RANK-Signalweg. Inaktivierende TNFRSF11B-Mutationen sind die Ursache der autosomal-rezessiv vererbten idiopathischen Hyperphosphatasie, die mit pagetähnlichen skelettalen Veränderungen (sog. juveniler Morbus Paget) bei Kindern einhergeht [10, 88].
- VCP (Chromosom 9p13) codiert p97, das eine Rolle bei der Degradation ubiquitinierter Proteine spielt. Mutationen führen zum autosomal-dominant vererbten, komplexen IBMPFD-Syndrom (Einschlusskörpermyopathie, Morbus Paget, frontotemporale Demenz) [43, 85]. Vermutlich haben Varianten des TNFRSF11B-Gens und des VCP-Gens auch eine prädisponierende Bedeutung für die Entstehung des klassischen Morbus Paget [5, 12, 14, 17].

Die früher wegen des ultrastrukturellen Nachweises von intrazellulären Einschlusspartikeln favorisierte Annahme einer Slow-Virus-Infektion (Masern-, Respiratory-Syncial- oder Staupe-Virus) als wesentliche Ursache des Morbus Paget wird inzwischen kontrovers diskutiert, weil die Studienergebnisse dazu widersprüchlich sind [70, 74].

**Lokalisation und Symptomatik.** Am häufigsten sind das Becken, einschließlich Os sacrum, der proximale Femur, der Schädel, die Tibia und die Brust- sowie Lendenwirbelsäule betroffen [18]. Klinische Symptome treten bei ca. 5 % der Patienten auf. Bei Manifestation in den langen Röhrenknochen kann es zu Deformierungen mit Infraktionen, Sekundärarthrosen und Überwärmungen der Hautoberfläche kommen [73]. Wenn Schädelknochen betroffen sind, ist eine Umfangsvergrößerung möglich. Neurologische Symptome, wie Schwerhörigkeit oder Wurzelkompressionen, sind ebenfalls auf die kranielle oder spinale Manifestation zurückführbar. Der wichtigste biochemische Parameter ist die knochenspezifische alkalische Phosphatase, die bei unbehandeltem Morbus Paget in über 85 % der Fälle erhöht ist [73].

**Morphologie.** Die histologischen Befunde und die davon abhängigen makroskopischen und klinisch-radiologischen Veränderungen lassen sich in drei, ineinander übergehende Phasen unterteilen [55, 56, 69] (Abb. 42.6).

- *Inzipiente, lytische Phase:* Es kommt zu einer pathologisch gesteigerten Umbauaktivität am Knochengewebe durch zahlreiche, häufig vergrößerte Osteoklasten (Riesenosteoklasten mit erhöhter Kernanzahl). Sie liegen in atypisch vertieften Resorptionslakunen, die häufig spitzzipfelig ausgezogene Ränder aufweisen (sog. „schwalbenschwanzförmiges" Resorptionsmuster). Es besteht auch eine paratrabekuläre Fibrose, die Markräume enthalten noch Fettmark und Hämatopoese. Radiologisch ist die lytische Phase an den langen Röhrenknochen durch V-förmig begrenzte Osteolysen, die sich von den Metaphysen in Richtung Dia- und Epiphyse mit einer Geschwindigkeit von etwa 1 cm/Jahr ausdehnen, charakterisiert. Pathologische Frakturen werden im Stadium der lytischen Phase nur selten induziert. Am Schädel kommt es in der lytischen Phase zu einer scharf begrenzten Rarefizierung der Knochenstruktur, die die Suturlinien überschreitet und deren Ausdehnung mit einer Kippa verglichen wird (sog. Osteoporosis circumscripta). Sofern keine Fraktur eintritt, ist die lytische Phase klinisch asymptomatisch.
- *Intermediäre, lytisch-sklerotische Phase:* Histologisch findet sich neben einer pathologisch gesteigerten osteoklastären Resorption auch eine gesteigerte Osteoblastenaktivität mit Auffüllung der Resorptionslakunen durch lamellären, zum Teil auch fibrösen Knochen. Es entsteht das charakteristische, jedoch nicht absolut pathognomonische Mosaikmuster aus ineinander verschachtelten, häufig lamellär konfigurierten ehemaligen Umbaueinheiten. Das puzzleartige Muster der unregelmäßig konfigurierten, häufig plump verbreiterten Spongiosatrabekel kommt polarisationsoptisch am besten zur Darstellung. Die Markräume werden allmählich fibrosiert und verstärkt vaskularisiert. Die Veränderungen greifen auch auf die Kortikalis endostal, in den Havers-Systemen und subperiostal über, was zu einer allmählichen Kortikalisverbreiterung führt. Radiologisch ist die intermediäre Phase an den langen Röhrenknochen mitunter durch eine zunehmende Ausprägung

keilförmig begrenzter oder flammenartig konfigurierter Osteolysen und regelmäßig durch eine strähnig-sklerosierende Vergröberung der trabekulären Knochenstruktur, eine allmähliche Aufblätterung der Kortikalis mit unscharfer Grenze zum Markraum und durch eine Zunahme des Knochenvolumens gekennzeichnet. Am Schädel kommt es in der intermediären Phase zu lytisch-sklerotischen, wolkigen Veränderungen (im angloamerikanischen Schrifttum als Cotton-wool-Herde bezeichnet). An der Wirbelsäule ist das radiologische Bild vielgestaltig und reicht von mehr vertikalen Vergröberungen der Trabekelstruktur über sklerotische Veränderungen der Randkonturen (bilderrahmenartige Zeichnung) und Vergrößerung der Wirbel bis zu dichten Sklerosierungen (Elfenbeinwirbel). Die strukturellen Veränderungen können von den Wirbelkörpern über die Bogenanteile bis in die Dornfortsätze reichen, auch eine alleinige Manifestation in den dorsalen Wirbelanteilen ist möglich. Am Becken erscheint die Linea arcuata im Röntgenbild verbreitert (Kantenzeichen). Die paraazetabuläre Manifestation kann zur Protrusio acetabuli führen.

– *Späte, sklerotische Phase:* Makroskopisch erhält der Knochen eine bimssteinartige Beschaffenheit. Histologisch kommt es zu einer deutlichen Abnahme der osteoklastären und osteoblastären Aktivität. Die Markräume sind fibrosiert. Die originäre Knochenstruktur wird nicht wiederhergestellt. Radiologisch treten die osteolytischen Veränderungen gegenüber einer zunehmenden strähnigen Sklerosierung in den Hintergrund. Die Zunahme der Kortikalisbreite führt zur Markraumeinengung und Verbreiterung der Knochenaußenkontur, auch Verbiegungen sind möglich (am Femur nach lateral, an der Tibia nach ventral und auswärts im Sinne einer Säbelscheidentibia). Die morphologischen Veränderungen der drei Phasen können selbst an einem Knochen ineinander übergehen. Die knöchernen Strukturveränderungen des Morbus Paget sind nicht rückbildungsfähig.

**Verlauf und Komplikationen.** Beim Morbus Paget können im Verlauf, vor allem bei der polyostotischen Form, intraossäre tumoröse, riesenzellreiche osteolytische Läsionen auftreten, die histologisch wie ein Riesenzelltumor des Knochens aussehen und als riesenzellreiche Pseudotumoren bezeichnet werden. Die charakteristische metaepiphysäre Vorzugslokalisation

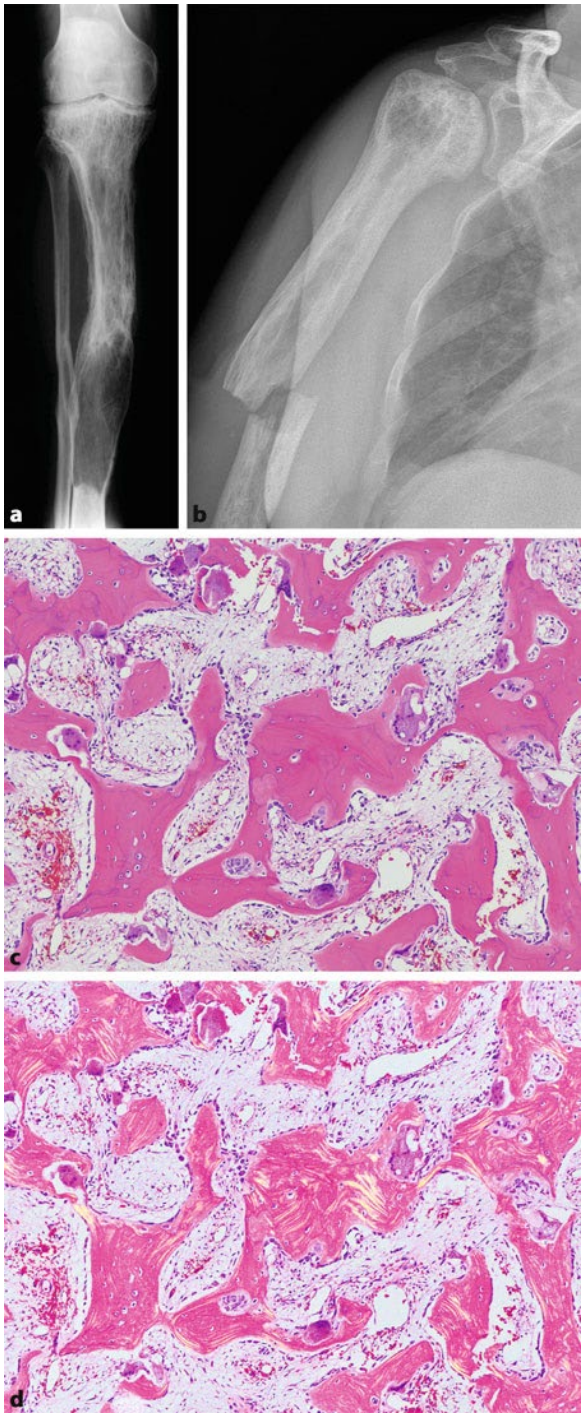



**Abb. 42.6a–d** Morbus Paget (Osteodystrophia deformans). **a** Lytisch-sklerotische Phase, langstreckige, grob-strähnige Umstrukturierung der Spongiosa in der gesamten Tibia und ovale, spitz zulaufende Osteolyse im distalen Drittel der Tibiadiaphyse. **b** Sklerotische Phase, ausgeprägte Umstrukturierung der Spongiosa und auch Kortikalis, plumpe Verbreiterung der Knochenaußenkontur, pathologische Fraktur. **c** Umstrukturiertes Knochengewebe aus plumpen, irregulär konfigurierten Trabekeln, zahlreiche Riesenosteoklasten in atypisch vertieften Resorptionslakunen, unregelmäßige Kittlinien, mosaikartiges Muster innerhalb der Trabekel, Zunahme von Osteoblasten, Markraumfibrose. **d** Fibrös und lamellär konfigurierte Anteile innerhalb der Trabekel (Polarisationsmikroskopie)

des primären ossären Riesenzelltumors ist dabei nicht gegeben, auch multifokale Manifestationen sind möglich [26–28, 41]. Außerdem stellt der Morbus Paget eine Prädisposition für die Entstehung sekundärer Osteosarkome dar. In spezialisierten Zentren wurden bis zu 5,5 % aller beobachteten Osteosarkome als sekundär pagetassoziiert eingeordnet, wobei am häufigsten Becken, Humerus, Femur und kraniofaziale Knochen bei einem medianen Hauptmanifestationsalter von 64 Jahren betroffen waren. Die Prognose ist ungünstiger als beim primären Osteosarkom [33, 38, 39].

**Differenzialdiagnose.** Im Rahmen der Differenzialdiagnose des Morbus Paget sind vaskuläre Knochenläsionen (Skelettangiomatose), primärer und sekundärer Hyperparathyreoidismus, die fibröse Dysplasie, Lymphome mit Knochenbefall, die systemische Mastozytose und Knochenmetastasen zu berücksichtigen, die ähnliche radiologische und pathologisch-anatomische Veränderungen wie der Morbus Paget hervorrufen können [25, 69]. Im Spätstadium treten die histologisch charakteristischen Riesenosteoklasten in den Hintergrund. Das Ausmaß der Veränderungen laborchemischer Knochenumbauparameter korreliert mit der Anzahl der betroffenen Skelettareale [73]. Der genauen Beachtung von Anamnese, klinischen und radiologischen Befunden sowie Laborbefunden kommt deshalb eine hohe Bedeutung zu.



## Literatur


1. Albagha OM et al (2010) Genome-wide association study identifies variants at CSF1, OPTN and TNFRSF11A as genetic risk factors for Paget's disease of bone. Nat Genet 42:520–524
2. Barvencik F et al (2014) CLCN7 and TCIRG1 mutations differentially affect bone matrix mineralization in osteopetrotic individuals. J Bone Miner Res 29:982–991
3. Ben-Asher E et al (2005) LEMD3: the gene responsible for bone density disorders (osteopoikilosis). Isr Med Assoc J 7:273–274
4. Benli IT et al (1992) Epidemiological, clinical and radiological aspects of osteopoikilosis. J Bone Joint Surg Br 74:504–506
5. Beyens G et al (2007) Identification of sex-specific associations between polymorphisms of the osteoprotegerin gene, TNFRSF11B, and Paget's disease of bone. J Bone Miner Res 22:1062–1071
6. Brown RR et al (2000) Melorheostosis: case report with radiologic-pathologic correlation. Skeletal Radiol 29:548–552
7. Campbell CJ et al (1968) Melorheostosis. A report of the clinical, roentgenographic, and pathological findings in fourteen cases. J Bone Joint Surg Am 50:1281–1304
8. Cavey JR et al (2006) Loss of ubiquitin binding is a unifying mechanism by which mutations of SQSTM1 cause Paget's disease of bone. Calcif Tissue Int 78:271–277
9. Cheung MS et al (2008) Osteogenesis Imperfecta: update on presentation and management. Rev Endocr Metab Disord 9:153–160
10. Chong B et al (2003) Idiopathic hyperphosphatasia and TNFRSF11B mutations: relationships between phenotype and genotype. J Bone Miner Res 18:2095–2104
11. Chung PY et al (2010) The majority of the genetic risk for Paget's disease of bone is explained by genetic variants close to the CSF1, OPTN, TM7SF4, and TNFRSF11A genes. Hum Genet 128:615–626
12. Chung PY et al (2011) Indications for a genetic association of a VCP polymorphism with the pathogenesis of sporadic Paget's disease of bone, but not for TNFSF11 (RANKL) and IL-6 polymorphisms. Mol Genet Metab 103:287–292
13. Chung PY et al (2010) Genetic variation in the TNFRSF11A gene encoding RANK is associated with susceptibility to Paget's disease of bone. J Bone Miner Res 25:2592–2605
14. Chung PY et al (2012) Paget's disease of bone: evidence for complex pathogenetic interactions. Semin Arthritis Rheum 41:619–641
15. Cleiren E et al (2001) Albers-Schonberg disease (autosomal dominant osteopetrosis, type II) results from mutations in the ClCN7 chloride channel gene. Hum Mol Genet 10:2861–2867
16. Couto AR et al (2007) A novel LEMD3 mutation common to patients with osteopoikilosis with and without melorheostosis. Calcif Tissue Int 81:81–84
17. Daroszewska A et al (2004) Susceptibility to Paget's disease of bone is influenced by a common polymorphic variant of osteoprotegerin. J Bone Miner Res 19:1506–1511
18. Davie M et al (1999) Paget's disease of bone: A review of 889 patients. Bone 24:11S–12S
19. Delling G (1997) Skelettsystem. In: Remmele W (Hrsg) Pathologie, 2. Aufl. Springer, Berlin
20. Edouard T et al (2011) Relationship between vitamin D status and bone mineralization, mass, and metabolism in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric study. J Bone Miner Res 26:2245–2251
21. Eekhoff E et al (2004) Familial Paget's disease in The Netherlands: occurrence, identification of new mutations in the sequestosome 1 gene, and their clinical associations. Arthritis Rheum 50:1650–1654
22. Farahmand P et al (2011) Epidemiologie des Morbus Paget. Osteologie 20:114–118
23. Feng X et al (2011) Disorders of bone remodeling. Annu Rev Pathol 6:121–145
24. Frattini A et al (2000) Defects in TCIRG1 subunit of the vacuolar proton pump are responsible for a subset of human autosomal recessive osteopetrosis. Nat Genet 25:343–346

25. Frenzel L et al (2012) Ivory vertebra and systemic mastocytosis. Joint Bone Spine 79:319–321
26. Gamage NM et al (2013) Giant-cell-rich pseudotumour in Paget's disease. Skeletal Radiol 42:595–599
27. Gebhart M et al (1998) Paget's disease of bone complicated by giant cell tumor. Clin Orthop Relat Res 352:187–193
28. Gianfrancesco F et al (2013) Giant cell tumor occurring in familial Paget's disease of bone: report of clinical characteristics and linkage analysis of a large pedigree. J Bone Miner Res 28:341–350
29. Glorieux FH et al (2013) Osteogenesis imperfecta, an ever-expanding conundrum. J Bone Miner Res 28:1519–1522
30. Gonen KA et al (2013) Infantile osteopetrosis with superimposed rickets. Pediatr Radiol 43:189–195
31. Grabner B et al (2001) Age- and genotype-dependence of bone material properties in the osteogenesis imperfecta murine model (oim). Bone 29:453–457
32. Greenspan A et al (1999) Bone dysplasia series. Melorheostosis: review and update. Can Assoc Radiol J 50:324–330
33. Hansen MF et al (2006) Osteosarcoma in Paget's disease of bone. J Bone Miner Res 21(2):58–63
34. Hellemans J et al (2006) Germline LEMD3 mutations are rare in sporadic patients with isolated melorheostosis. Hum Mutat 27:290
35. Hocking LJ et al (2012) Autophagy: a new player in skeletal maintenance? J Bone Miner Res 27:1439–1447
36. Homan EP et al (2011) Mutations in SERPINF1 cause osteogenesis imperfecta type VI. J Bone Miner Res 26:2798–2803
37. Hughes AE et al (2000) Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis. Nat Genet 24:45–48
38. Huvos AG et al (1983) Osteogenic sarcoma associated with Paget's disease of bone. Cancer 52:1489–1495
39. Jattiot F et al (1999) Fourteen cases of sarcomatous degeneration in Paget's disease. J Rheumatol 26:150–155
40. Kaplan FS et al (1993) Osteopetrorickets. The paradox of plenty. Pathophysiology and treatment. Clin Orthop Relat Res 294:64–78
41. Karakida K et al (2010) Multiple giant cell tumors in maxilla and skull complicating Paget's disease of bone. Tokai J Exp Clin Med 35:112–117
42. Kessler HB et al (1983) Vascular anomalies in association with osteodystrophies – a spectrum. Skeletal Radiol 10:95–101
43. Kimonis VE et al (2008) VCP disease associated with myopathy, Paget disease of bone and frontotemporal dementia: review of a unique disorder. Biochim Biophys Acta 1782:744–748
44. Klein MJ et al (2011) Inherited and developmental bone diseases. In: Klein MJ (Hrsg) Non-neoplastic diseases of bones and joints, 1. Aufl. American Registry of Pathology, Washington, DC
45. Kornak U et al (2001) Loss of the ClC-7 chloride channel leads to osteopetrosis in mice and man. Cell 104:205–215
46. Laederich MB et al (2010) Achondroplasia: pathogenesis and implications for future treatment. Curr Opin Pediatr 22:516–523
47. Lagier R et al (1984) Osteopoikilosis: a radiological and pathological study. Skeletal Radiol 11:161–168
48. Laine CM et al (2013) WNT1 mutations in early-onset osteoporosis and osteogenesis imperfecta. N Engl J Med 368:1809–1816
49. Land C et al (2009) Osteogenesis imperfecta. Pathogenese, klinische Aspekte und medikamentöse Therapie. Osteologie 18:285–292
50. Laurin N et al (2001) Paget disease of bone: mapping of two loci at 5q35-qter and 5q31. Am J Hum Genet 69:528–543
51. Laurin N et al (2002) Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget disease of bone. Am J Hum Genet 70:1582–1588
52. Layfield R et al (2004) Structural and functional studies of mutations affecting the UBA domain of SQSTM1 (p62) which cause Paget's disease of bone. Biochem Soc Trans 32:728–730
53. Martinez-Frias ML et al (2010) Review of the recently defined molecular mechanisms underlying thanatophoric dysplasia and their potential therapeutic implications for achondroplasia. Am J Med Genet A 152A:245–255
54. Michl W (2014) Konstitutionelle Skelettentwicklungsstörungen. In: Bohndorf K, Imhof H, Wörtler K (Hrsg) Radiologische Diagnostik der Knochen und Gelenke, 3. Aufl. Thieme, Stuttgart
55. Mirra JM et al (1995) Paget's disease of bone: Review with emphasis on radiologic features, part I. Skeletal Radiol 24:163–171
56. Mirra JM et al (1995) Paget's disease of bone: Review with emphasis on radiologic features, part II. Skeletal Radiol 24:173–184
57. Morales-Piga AA et al (1995) Frequency and characteristics of familial aggregation of Paget's disease of bone. J Bone Miner Res 10:663–670
58. Morello R et al (2006) CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. Cell 127:291–304
59. Morissette J et al (2006) Sequestosome 1: mutation frequencies, haplotypes, and phenotypes in familial Paget's disease of bone. J Bone Miner Res 21 Suppl 2:38–44
60. Mumm S et al (2007) Deactivating germline mutations in LEMD3 cause osteopoikilosis and Buschke-Ollendorff syndrome, but not sporadic melorheostosis. J Bone Miner Res 22:243–250
61. Murray RO et al (1979) Melorheostosis and the sclerotomes: a radiological correlation. Skeletal Radiol 4:57–71

62. Nagai R et al (1997) Renal tubular acidosis and osteopetrosis with carbonic anhydrase II deficiency: pathogenesis of impaired acidification. Pediatr Nephrol 11:633–636
63. Nakatsuka K et al (2003) Phenotypic characterization of early onset Paget's disease of bone caused by a 27-bp duplication in the TNFRSF11A gene. J Bone Miner Res 18:1381–1385
64. Neale SD et al (2002) The influence of serum cytokines and growth factors on osteoclast formation in Paget's disease. QJM 95:233–240
66. Pangrazio A et al (2012) RANK-dependent autosomal recessive osteopetrosis: characterization of five new cases with novel mutations. J Bone Miner Res 27:342–351
67. Patoine A et al (2014) Topological mapping of bril reveals a type II orientation and effects of osteogenesis imperfecta mutations on its cellular destination. J Bone Miner Res 29:2004–2016
68. Perez RJ et al (2014) Osteopoikilosis with involvement of the spine, an atypical presentation. Reumatol Clin 10:127–129
69. Pfeifer M et al (2011) Röntgendiagnostik des Morbus Paget. Osteologie 20:128–133
70. Ralston SH et al (2012) Pathogenesis of Paget disease of bone. Calcif Tissue Int 91:97–113
71. Rauch F et al (2004) Osteogenesis imperfecta. Lancet 363:1377–1385
72. Rauch F et al (2000) Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. Bone 26:581–589
73. Scharla S (2011) Morbus Paget des Knochens. Klinische Symptomatik und Laborveränderungen. Osteologie 20:109–113
74. Seefried L et al (2011) Pathogenese des Morbus Paget. Osteologie 20:119–127
75. Semler O et al (2013) Genetische Ursachen und therapeutische Optionen bei Osteoporose im Kindes- und Jugendalter. Osteologie 22:93–99
76. Sillence DO et al (1979) Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet 16:101–116
77. Sly WS et al (1983) Carbonic anhydrase II deficiency identified as the primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. Proc Natl Acad Sci U S A 80:2752–2756
78. Sobacchi C et al (2001) The mutational spectrum of human malignant autosomal recessive osteopetrosis. Hum Mol Genet 10:1767–1773
79. Sobacchi C et al (2013) Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. Nat Rev Endocrinol 9:522–536
80. Sparks AB et al (2001) Mutation screening of the TNFRSF11A gene encoding receptor activator of NF kappa B (RANK) in familial and sporadic Paget's disease of bone and osteosarcoma. Calcif Tissue Int 68:151–155
81. van Staa TP et al (2002) Incidence and natural history of Paget's disease of bone in England and Wales. J Bone Miner Res 17:465–471
82. Van WL et al (2003) Six novel missense mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene in different conditions with an increased bone density. Am J Hum Genet 72:763–771
83. Visconti MR et al (2010) Mutations of SQSTM1 are associated with severity and clinical outcome in paget disease of bone. J Bone Miner Res 25:2368–2373
84. Warman ML et al (2011) Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. Am J Med Genet A 155A:943–968
85. Watts GD et al (2004) Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. Nat Genet 36:377–381
86. Whyte MP et al (2002) Expansile skeletal hyperphosphatasia is caused by a 15-base pair tandem duplication in TNFRSF11A encoding RANK and is allelic to familial expansile osteolysis. J Bone Miner Res 17:26–29
87. Whyte MP et al (2004) Heritable disorders of the RANKL/OPG/RANK signaling pathway. J Musculoskelet Neuronal Interact 4:254–267
88. Whyte MP et al (2002) Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. N Engl J Med 347:175–184
89. Zhang Y et al (2009) Novel and recurrent germline LEMD3 mutations causing Buschke-Ollendorff syndrome and osteopoikilosis but not isolated melorheostosis. Clin Genet 75:556–561

Kapitel 43

# Generalisierte Osteopathien

# 43

*M. Werner*

## Inhalt

Primäre Osteoporose ..... 1088

Sekundäre Osteoporose ..... 1089

Mineralisationsstörungen: Osteomalazie, Rachitis ... 1090

Pathogenese ossärer Mineralisationsstörungen ..... 1091

- Vitamin-D- und/oder Kalziummangel ..... 1091
- Störungen des Vitamin-D-Stoffwechsels ..... 1092
- Endorganresistenz ..... 1092
- Störungen des Phosphathaushalts ..... 1092
- Unmittelbare Störungen der Knochenmineralisation ..... 1093

Ossäre Veränderungen bei primärem Hyperparathyreoidismus (pHPT) ..... 1093

Renale Osteopathie ..... 1096

Ossäre Veränderungen bei Hypoparathyreoidismus .. 1097

Ossäre Veränderungen bei Pseudohypoparathyreoidismus ..... 1098

Literatur ..... 1099

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_43, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Primäre Osteoporose

**Definition.** Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes mit einem konsekutiven Anstieg der Knochenfragilität und der Neigung zu Frakturen gekennzeichnet ist [1].

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Wenn die WHO-Definition einer erniedrigten Knochendichte zugrunde gelegt wird (DXA T-Wert ≤2,5), liegt die Prävalenz der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen im Alter von 55 Jahren bei etwa 7 % und steigt bis zum Alter von 80 Jahren auf etwa 19 % an. Für Männer, prämenopausale Frauen und Patienten mit einer sekundären Osteoporose sind keine ausreichenden Häufigkeitsangaben im deutschen Sprachraum verfügbar [1].

**Pathogenese.** *Östrogenmangel* spielt sowohl für den Knochenmasseverlust bei postmenopausalen Frauen besonders in der 7. und 8. Lebensdekade als auch für die Entstehung der Osteoporose beim Mann eine wichtige Rolle. Für die Östrogenwirkung am Knochen kommen verschiedene Angriffspunkte in Frage. Östrogene haben eine Wirkung auf die Bildung von Osteoprotegerin (OPG) innerhalb des RANK-RANKL/OPG-Systems [25]. Die Produktion von Zytokinen, wie IL-1 und TNF-alpha, die im Rahmen des Knochenabbaus von Bedeutung sind, wird über T-Zell-vermittelte Effekte auch durch Östrogene beeinflusst, und Östrogene beschleunigen die Apoptose von Osteoklasten über eine Steigerung der TGF-Beta-Produktion [45]. Östrogenmangel fördert auch die Apoptose von Osteozyten. Dies führt zu einer gesteigerten RANKL-Bildung entweder in den apoptotischen Osteozyten, erhaltenen benachbarten Osteozyten oder beiden und über die RANKL-Produktion zu einer Förderung der Osteoklastogenese [58].

*Mangel an biologisch aktivem Vitamin D* (1,25-Dihydroxy-Vitamin-D) wirkt sich ungünstig auf die intestinale Kalzium- und Phosphatresorption aus und begünstigt dadurch ebenfalls einen zunehmenden Knochenmasseverlust und eine Verminderung der Knochenstabilität mit erhöhtem Frakturrisiko.

*Kortikosteroidexposition* begünstigt den Knochenmasseverlust. Bei systemischer Glukokortikoidtherapie kommt es zu einer Verminderung des OPG-Serumspiegels [25]. Außerdem beeinflussen Glukokortikoide den für die Osteoblastogenese bedeutsamen Wnt-Signalweg. In Tierversuchen und In-vitro-Studien wurde eine Inhibition der Wnt-Antagonisten Sklerostin und Dkk1 festgestellt, die überwiegend durch Osteozyten gebildet werden. Am Menschen sind diese Zusammenhänge noch unzureichend untersucht und ergaben zum Teil widersprüchliche Ergebnisse, die vermutlich auch auf unterschiedliche Glukokortikoideffekte in Abhängigkeit von einer endogenen oder exogenen Exposition und von der Expositionsdauer zurückzuführen sind [21]. Die pathogenetische Bedeutung der Signalwege, die die Funktion der Knochenzellen regulieren, für die Osteoporose wird auch durch den Nachweis von Mutationen des Gens für LRP5 (Korezeptor im Wnt-Signalweg) in Fällen von idiopathischer juveniler Osteoporose deutlich [45].

Durch *mechanische Einflüsse* bedingte Veränderungen an der Knochenstruktur (biomechanische Belastung, Kontinuitätsunterbrechungen mit Alterationen des kanalikulären Netzwerkes der Osteozyten) werden ebenfalls durch Produktion von Sklerostin, RANKL, Prostaglandinen und Stickoxiden von den Osteozyten reguliert. Diese regulatorische Funktion der Osteozyten in Abhängigkeit von der biomechanischen Situation dürfte auch von Bedeutung für die Induktion der Immobilisationsosteoporose sein [38, 58].

**Morphologie.** Bei der Osteoporose kommt es zu einer Rarefizierung und Strukturveränderung der Spongiosa mit allmählicher Umwandlung der Plattenarchitektur in eine überwiegende Stabarchitektur (Spongiosastrukturverlust) und zu einem Verlust an Knochensubstanz, der sowohl die Spongiosa als auch die Kortikalis betrifft (Knochenmasseverlust). Grundlage dieser Veränderungen auf morphologischer Ebene ist ein zugunsten des Knochenabbaus gestörtes Gleichgewicht zwischen osteoblastärer Knochenbildung und osteoklastärer Resorption.

*Radiologie:* Die Osteoporose führt zu einer Verminderung der Knochendichte, die mit quantitativen radiologischen Methoden festgestellt werden kann (Knochendichtemessung, quantitatives CT). Konventionell-radiologisch kommt es an der Wirbelsäule zu einer Verminderung der Spongiosazeichnung mit Betonung der Wirbelkontur (sog. Rahmenwirbel) und Impression der Grund- und Deckplatten sowie im weiteren Verlauf zu einer ventralen Höhenminderung (Keilwirbelbildung) und schließlich zu Wirbelkörperkompressionsfrakturen. In anderen Skelettabschnitten nimmt die Frakturneigung ebenfalls zu (Schenkelhals, Unterarm, Oberarm, Becken).

*Mikroskopie:* Die histologische Untersuchung setzt die Entnahme einer für die osteologische Diagnostik geeigneten Knochenbiopsie (ausreichend lange Jamshidi-Biopsie oder transiliakale Beckenkammbiopsie) voraus. Auf der zweidimensionalen Ebene des histologischen Präparates stellt sich eine Verminderung der intertrabekulären Vernetzung dar, so dass vermehrt isoliert liegende Spongiosatrabekel nachweisbar sind (Abb. 43.1). Auch die Trabekelbreite nimmt ab (besonders charakteristisch bei der steroidinduzierten Osteoporose). Inwieweit die laborchemischen Knochenstoffwechselmarker (alkalische Knochenphosphatase, Cross-Links, Beta-CrossLaps) mit den morphologisch

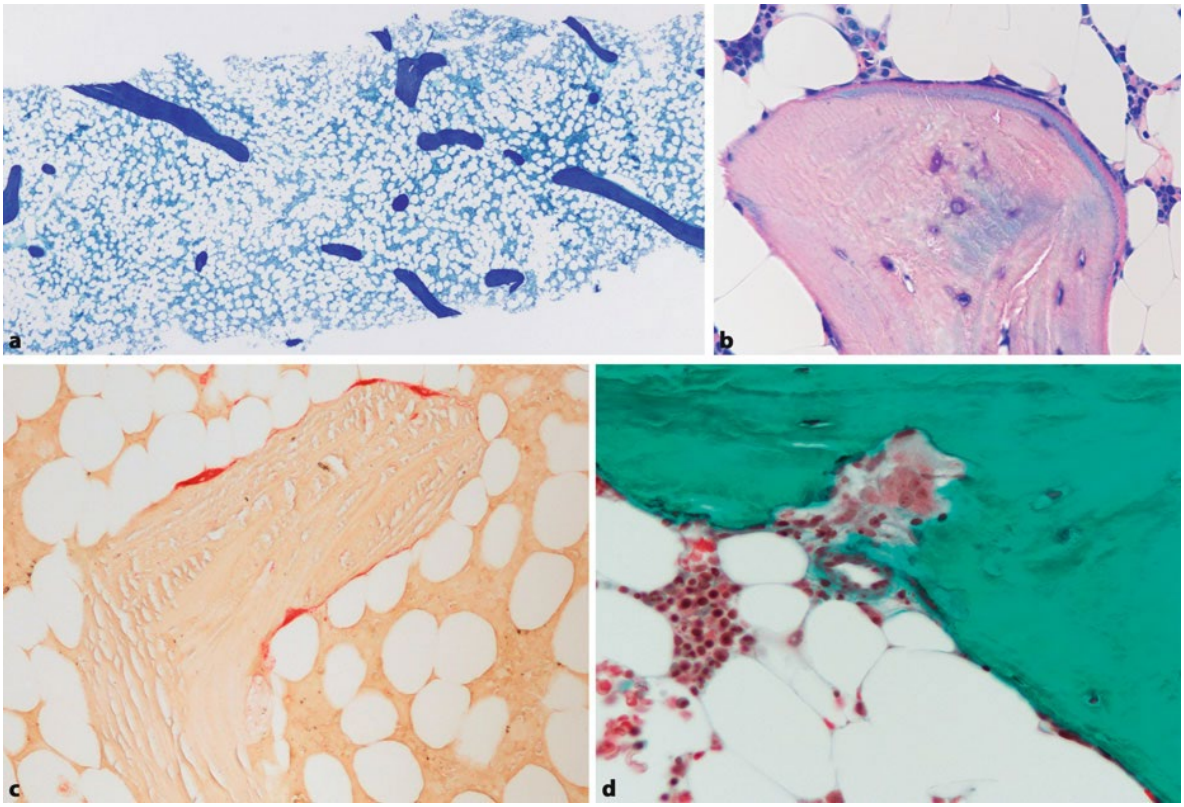



**Abb. 43.1a,b** High-turnover-Osteoporose. **a** Beckenkammbiopsie, rarefizierte Spongiosastruktur, isoliert liegende, verschmälerte Spongiosatrabekel, durch die Stabstruktur der Trabekel bedingte, kleine runde bis ovale Trabekelschnitte (Toluidinblau). **b** Abgeflachte Osteoblasten auf einem neu gebildeten Osteoidsaum (Giemsa). **c** Zunahme von Osteoklasten in flachen Resorptionslakunen (Tartrat-resistente saure Phosphatase). **d** Resorbierender Osteoklast in einer atypisch vertieften Resorptionslakune (**a–d** Methylmethacrylat-Einbettung)

bestimmbaren Parametern für die endostale Umbauaktivität korrelieren, ist zum Teil umstritten. Histologisch findet sich bei einer Low-turnover-Osteoporose eine rarefizierte Trabekelarchitektur, wobei auf den Trabekeloberflächen Lining-Zellen nachweisbar sind. Die osteoblastäre Anbaurate ist vermindert (nur wenige schmale Osteoidsäume ohne Osteoblastenbesatz). In der Regel finden sich wenige, meist flache und einzeln angeordnete Osteoklasten in flachen Resorptionslakunen. Die High-turnover-Osteoporose ist qualitativ durch einzelne Osteoidsäume mit Osteoblastenbesatz und eine Zunahme von Osteoklasten, die zum Teil in gruppierter Anordnung in Resorptionslakunen liegen, gekennzeichnet (Abb. 43.1). Die Hauptbedeutung der osteopathologischen Untersuchung liegt in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung anderer Erkrankungen, die auch zu einer Knochendichteminderung führen können (sekundäre Osteoporosen, Mineralisationsstörungen, unplausible klinische Verläufe) [1]. Auch bei der Beurteilung von Therapieeffekten, einschließlich der Indikation zur Therapieumstellung, können knochenhistologische Befunde wertvolle Zusatzinformationen liefern.

## Sekundäre Osteoporose

Die Ursachen für sekundäre Osteoporosen sind vielfältig [23, 24, 27]. Unter anderem kommen infrage:

- Hormonelle Störungen: Hypogonadismus, Hyperthyreose, Cushing-Syndrom.
- Medikamente: hormonablative Therapie, Steroidtherapie (Abb. 43.2), Protonenpumpenhemmer, Aromatasehemmer, Chemotherapeutika, antiretrovirale Therapie.
- Chronische gastrointestinale Erkrankungen: entzündliche Darmerkrankungen, Gastrektomie, chronische Cholestase, Zöliakie.
- Rheumatische Erkrankungen: rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew.
- Chronischer Alkoholabusus.
- Hämatologische Systemerkrankungen: Plasmazellmyelom, systemische Mastozytose (Abb. 43.3).
- Idiopathische Hyperkalziurie.
- Osteogenesis imperfecta.

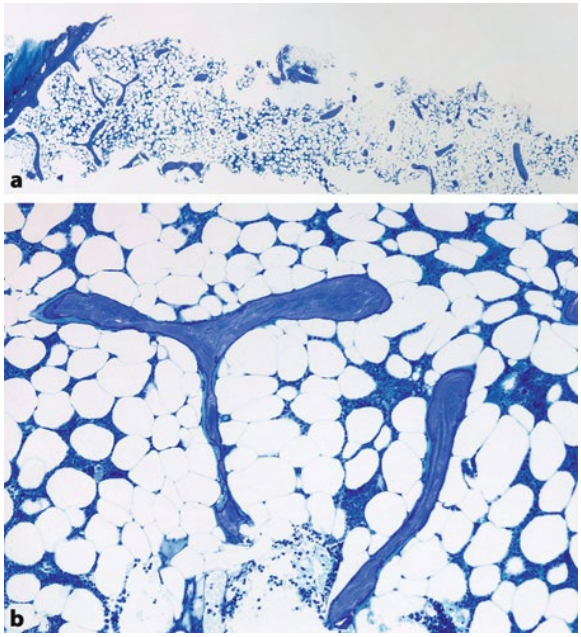



**Abb. 43.2a,b** Sekundäre Osteoporose, steroidinduziert. **a** Beckenkammbiopsie, erheblich rarefizierte Spongiosastruktur, intertrabekuläre Vernetzung nur subkortikal partiell erhalten. **b** Auffällig verschmälerte, grazile Spongiosatrabekel ohne Osteoblastenbesatz (**a,b** Methylmethacrylat-Einbettung, Toluidinblau)



## Mineralisationsstörungen: Osteomalazie, Rachitis

Im Rahmen des natürlichen Remodellings wird von den Osteoblasten bei der Auffüllung von Resorptionslakunen Osteoid in Form von ca. 10 µm breiten Säumen gebildet, das unter dem Einfluss von Vitamin D und bei adäquatem Kalzium-Phosphat-Produkt durch Einlagerung von Hydroxylapatit in Knochengewebe umgewandelt wird. Bei erniedrigtem Kalzium-Phosphat-Produkt wird die Mineralisation des Osteoids verzögert und es treten Mineralisationsstörungen auf, die im Kindesalter zur Rachitis und im Erwachsenenalter zur Osteomalazie führen [19, 26].

**Morphologie.** *Radiologie und Makroskopie:*

- Rachitis: Die rachitischen Veränderungen betreffen vor allem Skelettabschnitte mit raschem Knochenwachstum, einschließlich der Epiphysen der langen Röhrenknochen und der kostochondralen Regionen im Kleinkindalter. Wenn die Mineralisationsstörungen lange bestehen, kommt es zu Knochendeformitäten (sog. rachitischer Rosenkranz an den Rippen, Deformitäten der langen Röhrenknochen und des Beckens, Deformitäten der Schädelknochen und Zahnentwicklungsstörungen) [26].
- Osteomalazie: Mineralisationsstörungen des Knochengewebes führen nach Abschluss des Längenwachstums bei entsprechendem Ausmaß zu einer diffusen milchglasartigen Demineralisation im Röntgenbild. Außerdem können lokalisierte Veränderungen vor allem an biege-beanspruchten Abschnitten der Kortikalis in Form von Insuffizienzfrakturen auftreten (sog. Looser-Umbauzonen, vor allem am proximalen Femur, Os pubis, Rippen). Klinisch werden Knochenschmerzen, auch durch lokalisierten Druck, etwa an der Schienbeinkante auslösbar, angegeben.

*Mikroskopie:* Bei der Rachitis treten die ausgeprägtesten Veränderungen an den Wachstumsfugen auf, die verbreitert sind. Besonders die Blasenknorpelzone ist verbreitert, die säulenartige Anordnung der Chondrozyten gestört und die Apoptoserate der Chondrozyten ist vermindert. Im Gegensatz zu einer normalen Wachstumsfuge ist die Bildung der sog. Primärspongiosa mit Ausbildung mineralisierter Knochentrabekel auf der metaphysären Seite der Wachstumsfuge verzögert.

Die *Mineralisationsstörung* des Knochengewebes bei der Rachitis, der Osteomalazie und allen anderen Erkrankungen, die mit morphologischen Veränderungen des Osteoides einhergehen, kann feingeweblich mit hinreichender Sicherung nur festgestellt werden, wenn das Knochengewebe mittels unentkalkter Präparation in sog. Hartschnitttechnik aufgearbeitet wird [22]. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Mineralisationsstörung findet sich eine Zunahme der von Osteoid begrenzten Trabekeloberflächen (Oberflächenosteoidose) und/oder eine Zunahme der Osteoidsaumbreite (einer Zunahme des Volumens von Osteoid entsprechend – sog. Volumenosteoidose). Im Gegensatz zur normalen endostalen Apposition, bei der nach Tetrazyklinmarkierung klar trennbare, lineare Fluoreszenzbanden im Osteoid auftreten, sind bei einer osteomalazischen Mineralisationsstörung solche Banden nicht ausgebildet, sondern es tritt eine diffuse irreguläre Fluoreszenz des Osteoides auf [16]. Wenn es im zeitlichen Verlauf zu einer Verbesserung der Osteoidmineralisation kommt (gesteigerte alimentäre oder medikamentöse Aufnahme von Kalzium und Vitamin D), dann kann das histologische Bild variieren: Wechsel von Osteoid und mineralisiertem Knochen oder Persistenz von Osteoid in der Tiefe der Trabekel als sog. „begrabenes" Osteoid (Abb. 43.4, Abb. 43.5).

Die differenzialdiagnostische Bewertung von histologisch festgestellten Mineralisationsstörungen kann nur in Kenntnis aussagekräftiger klinischer Angaben und vor allem der Laborbefunde des Kalzium-, Phosphat- und Vitamin-D-Stoffwechsels sowie der Nierenfunktion erfolgen, weil unterschiedliche exogene und endogene Ursachen zu vergleichbaren morphologischen Befunden am Knochengewebe führen.

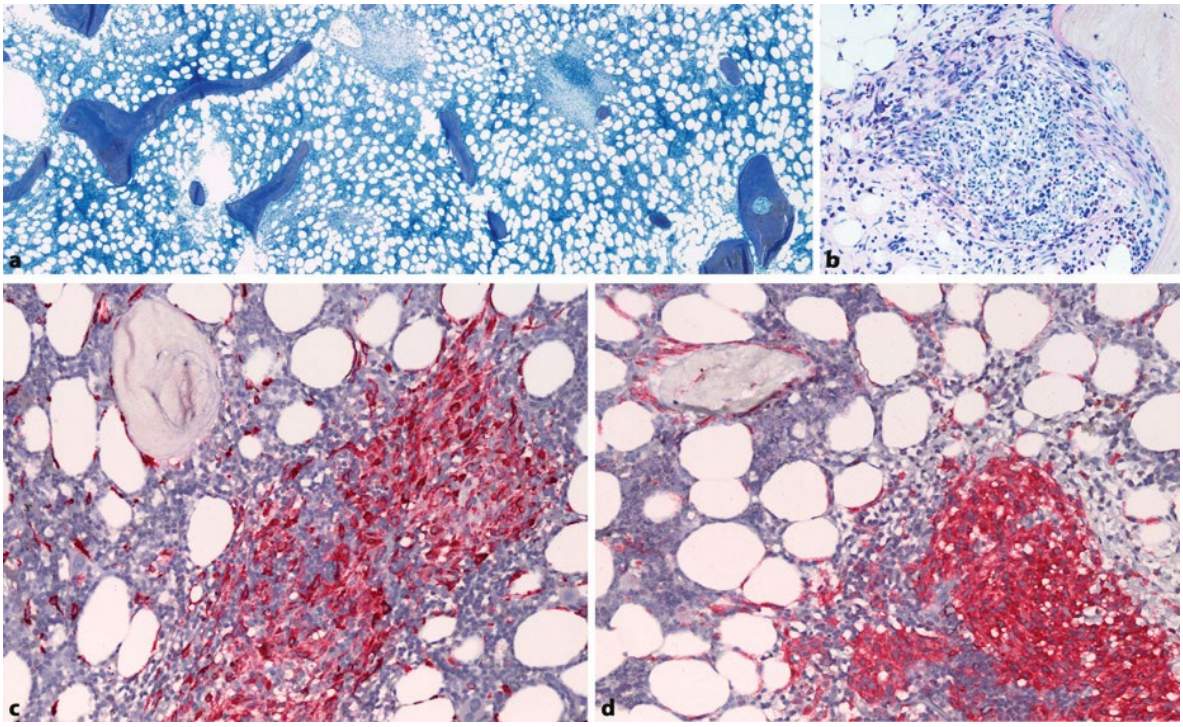



**Abb. 43.3a–d** Sekundäre Osteoporose, systemische Mastozytose. **a** Rarefizierte Spongiosastruktur, plump konfigurierte Trabekel, fleckförmige Infiltrate im Markraum (Toluidinblau). **b** Paratrabekuläre granulomartige Ansammlung fusiformer Gewebsmastzellen, Begleitinfiltrat aus Lymphozyten, Plasmazellen und einzelnen eosinophilen Granulozyten (Giemsa). **c** Expression von Mastzelltryptase in den fusiformen Mastzellen, disseminiert verteilte Mastzellen auch im umgebenden Markraum und peritrabekulär an einem Spongiosatrabekel. **d** Expression von CD25 an den Mastzellen, molekularpathologisch c-KIT-Mutation gesichert (**a–d** Methylmethacrylat-Einbettung)

Der Vitamin-D-Status wird durch die Bestimmung von 25-OH-Vitamin-$D_3$ beurteilt, wobei bei einem 25-OH-Vitamin-$D_3$-Spiegel kleiner 30 nmol/l von einem ausgeprägten Vitamin-D-Mangel ausgegangen wird [2]. Die Inzidenz eines nach dieser Definition festgestellten Vitamin-D-Mangels beträgt bei postmenopausalen Frauen etwa 64 % [28].

## Pathogenese ossärer Mineralisationsstörungen

### Vitamin-D- und/oder Kalziummangel

- Alimentär in Abhängigkeit von spezifischen Ernährungsgewohnheiten,
- bei Malabsorptionssyndromen (Zöliakie, Morbus Crohn, Darmteilresektionen),
- bei unzureichender Sonnenlichtexposition,
- bei Adipositas (durch Sequestration von Vitamin D im Körperfett) [26].

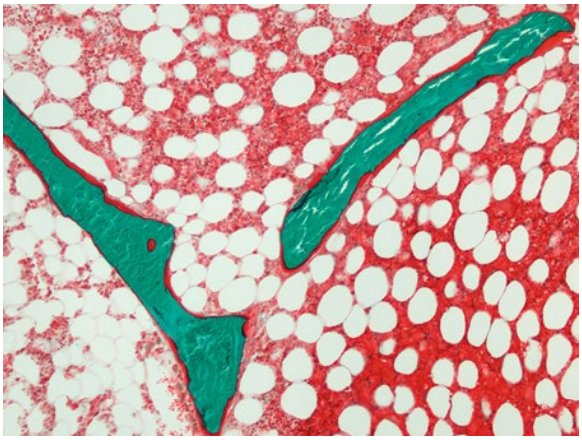


**Abb. 43.4** Osteomalazie, Vitamin-D-Mangel. Spongiosatrabekel mit schmalen, bis leicht verbreiterten Osteoidsäumen, die nahezu die gesamte Zirkumferenz der Trabekel umgeben (Oberflächenosteoidose), laborchemisch gesicherter Vitamin-D-Mangel (Methylmethacrylat-Einbettung, Goldner)

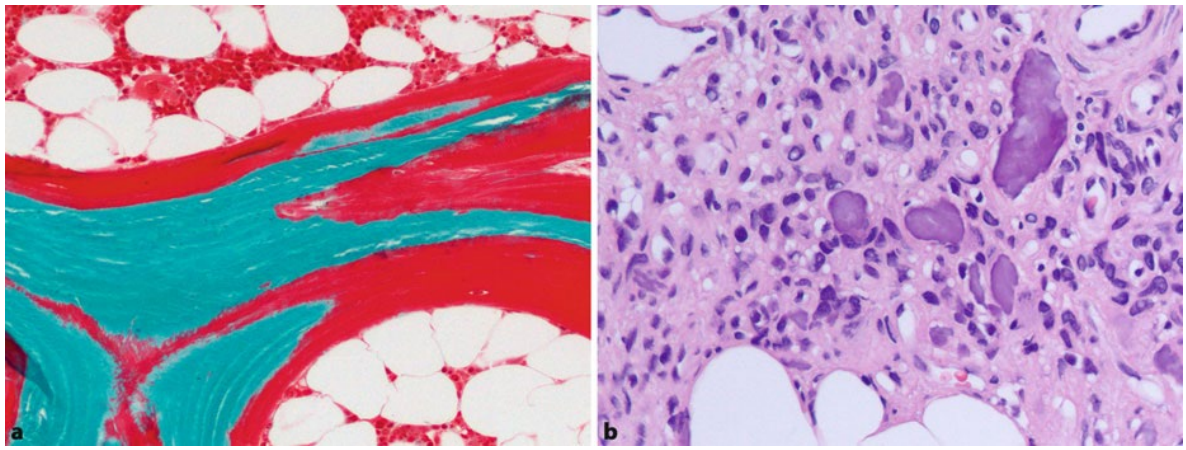


**Abb. 43.5a,b** Hypophosphatämische onkogene Osteomalazie. **a** Spongiosatrabekel mit erheblich verbreiterten Osteoidsäumen (Volumenosteoidose), auch im Inneren schmale, streifige Osteoideinschlüsse (sog. begrabenes Osteoid). **b** Nach mehrjährigem Verlauf identifizierter, Phosphaturischer Mesenchymaler Tumor extraskeletal im Ellenbogenbereich, Tumorzellen mit leicht polymorphen ovalen, hyperchromatischen Kernen, feinfleckige extrazelluläre kalzifizierte Matrix

## Störungen des Vitamin-D-Stoffwechsels

- Störung der 25-Hydroxylierung bei chronischen Lebererkrankungen oder bei Mutationen im CYP2R1-Gen für die 25-Hydroxylase [49].
- Störung der 1-Alpha-Hydroxylierung bei chronischer Nierenfunktionsstörung; bei der Vitamin-D-abhängigen Rachitis Typ 1 (VDAR1) durch Mutation im CYP27B1-Gen für die 1-Alpha-Hydroxylase [49].
- Verstärkter Vitamin-D-Katabolismus infolge Induktion von Cytochrom P450 vor allem im Rahmen einer Antiepileptikatherapie [42].

## Endorganresistenz

Verminderte Wirkung von 1,25-OH-Vitamin-$D_3$ an Darm, Skelett, Niere und Nebenschilddrüsen bei der Vitamin-D-abhängigen Rachitis Typ 2 (VDAR2) aufgrund von Mutationen im VDR-Gen für den Vitamin-D-Rezeptor [49].

## Störungen des Phosphathaushalts

Die Regulation des Phosphathaushalts erfolgt durch Parathormon (Hemmung der Phosphatrückresorption in den Nieren) und durch FGF-23 (in Osteozyten und Osteoblasten synthetisiert, hemmt die Phosphatrückresorption in den Nierentubuli über den KLOTHO-FGFR-1-Rezeptor, hemmt auch die 1-Alpha-Hydroxylase und damit die 1.25-OH-Vitamin-$D_3$-Synthese der Niere). 1,25-OH-Vitamin-$D_3$ steigert seinerseits die enterale Phosphataufnahme [43, 49].

Ursachen für Störungen des Phosphathaushaltes sind

- Verminderung der Phosphataufnahme (alimentär durch entsprechende Ernährungsgewohnheiten, bei Malabsorptionssyndromen und bei übermäßiger Einnahme von aluminiumhaltigen Antazida).
- Gesteigerter FGF-23-vermittelter Phosphatverlust:
  - X-chromosomale hypophosphatämische Rachitis (sog. Phosphatdiabetes, XLH) bei Mutationen im PHEX-Gen. Dadurch kommt es vermutlich zu einer Aktivitätsminderung einer für die Inaktivierung von FGF-23 verantwortlichen Endopeptidase. Der resultierende zu hohe FGF-23-Spiegel führt zur Hemmung der renalen Phosphat-Rückresorption mit Phosphatverlust. Mit einer Häufigkeit von 1:20.000 Neugeborenen ist der Phosphatdiabetes die häufigste hereditäre Rachitisform mit klinischer Manifestation im 1. und 2. Lebensjahr.
  - Autosomal-dominante hypophosphatämische Rachitis bei aktivierenden Mutationen im FGF-23-Gen. Ein zu hoher FGF-23-Spiegel resultiert aus einer veränderten Proteinstruktur von FGF-23 mit erschwerter Proteolyse. Prävalenz nur ca. 1:100.000 mit klinischer Manifestation im Erwachsenenalter.
  - Autosomal-rezessive hypophosphatämische Rachitis Typ 1 bei inaktivierenden Mutationen im DMP1-Gen für das Dentin-Matrix-Protein mit erhöhter Transkription von FGF-23 in Osteozyten.
  - Autosomal-rezessive hypophosphatämische Rachitis Typ 2 bei inaktivierenden Mutationen im ENPP1-Gen für die Ektonukleotid-Pyrophosphatase/Phosphodiesterase.

- Tumorinduzierte hypophosphatämische Osteomalazie (sog. onkogene Osteomalazie) bei Überproduktion von FGF-23 durch sog. Phosphaturische Mesenchymale Tumoren (Abb. 43.5).
- Gesteigerter, nicht-FGF-23-vermittelter Phosphatverlust: renale Tubulopathien, wie hereditäres oder sekundär erworbenes Fanconi-Syndrom, auch als Medikamenten-Nebenwirkung [52], renale tubuläre Azidose, hereditäre hypophophatämische Rachitis mit Hyperkalziurie (HHRH) und X-gebundene rezessive Hypophosphatämie (XLRH) [49].

## Unmittelbare Störungen der Knochenmineralisation

*Hypophosphatasie* durch Mutationen im Gen für die alkalische Phosphatase. Die Störung der Hydroxylapatitsynthese durch den enzymatischen Funktionsverlust führt zu verminderter Mineralisation des Osteoids mit Entwicklung rachitischer Symptome und Minderwuchs bei Manifestation im Kindesalter, Entstehung einer Osteomalazie im Erwachsenenalter und auch Zahnentwicklungsstörungen. Der damit verbundene Anstieg von Pyrophosphat hemmt selbst wiederum die Knochenmineralisation und induziert entzündliche Veränderungen durch Pyrophosphatablagerungen im Gewebe [5, 17].

*Fluoridosteopathie:* Die Fluorose entsteht bei Überdosierung fluoridhaltiger Medikamente, bei zu hohem Fluoridgehalt im Trinkwasser (endemisch) oder bei beruflicher Belastung (Metall-, Glasindustrie). Fluoridionen beeinflussen die Hydroxylapatitsynthese durch Substitution von Hydroxyl durch Fluorid mit nachfolgender veränderter Kristallstruktur. Es kommt zu einer Verzögerung der Matrixmineralisation mit Entwicklung einer Osteoidose (Abb. 43.6) und Osteosklerose [4, 7].

*Aluminiumosteopathie:* Aluminiumhaltige Medikamente (früher vor allem Phosphatbinder bei der Therapie der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz) führen nach intestinaler Absorption zu einer Einlagerung von Aluminium in die Mineralisationsfronten des Osteoids und induzieren eine osteomalazieähnliche Mineralisationsstörung. Weil es auch zu einer Reduktion des endostalen Umbaus kommt, wird eine adyname/hypodyname renale Osteopathie begünstigt, und das eingelagerte Aluminium kann lange im Knochen persistieren [12, 36].

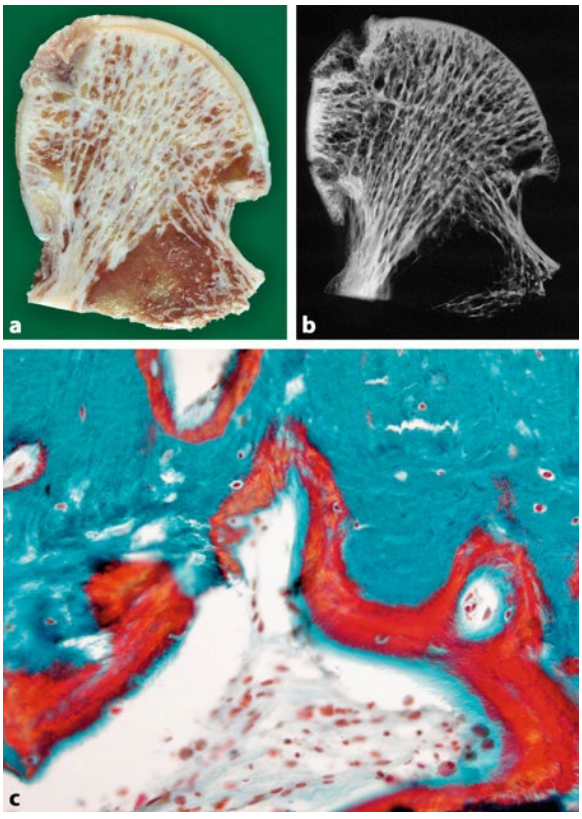



**Abb. 43.6a–c** Fluorose. **a** Arthrotisch deformierter Femurkopf, auffällig verbreiterte Spongiosatrabekel. **b** Kontaktradiografie der Präparatescheibe, plumpe, strähnig sklerosierte Spongiosatrabekel. **c** Sklerosiertes Knochengewebe mit auffällig verbreiterten Osteoidsäumen (Methylmethacrylat-Einbettung, Goldner). Langjährige Applikation eines oralen Fluoridpräparates zur Osteoporosetherapie (aus [7])

## Ossäre Veränderungen bei primärem Hyperparathyreoidismus (pHPT)

**Definition.** Unter einem primären Hyperparathyreoidismus wird die vermehrte Bildung von Parathormon aufgrund einer autonomen Überfunktion der Nebenschilddrüse im Rahmen eines Adenoms verstanden (Nebenschilddrüsenkarzinome finden sich in 0,5–5 % der Patienten mit pHPT).

Es ist die häufigste endokrine Überfunktion nach der Hyperthyreose. Die Erkrankung kann lange asymptomatisch bleiben. Erstes Indiz ist in der Regel eine Hyperkalziämie (>2,6 mmol/l, in der Regel <3,0 mmol/l), außerdem eine (meist 25–30 %) erhöhte Kalziumausscheidung im 24-Stunden-Urin. Eine Erhöhung des intakten Serumparathormons (iPTH) >60 ng/ml spricht für einen primären Hyperparathyreoidismus [50].

**Morphologie.** *Radiologie:* In frühen Stadien ist das nativradiologische Bild meist wenig aussagekräftig und bedarf großer Erfahrung in der Interpretation [50].

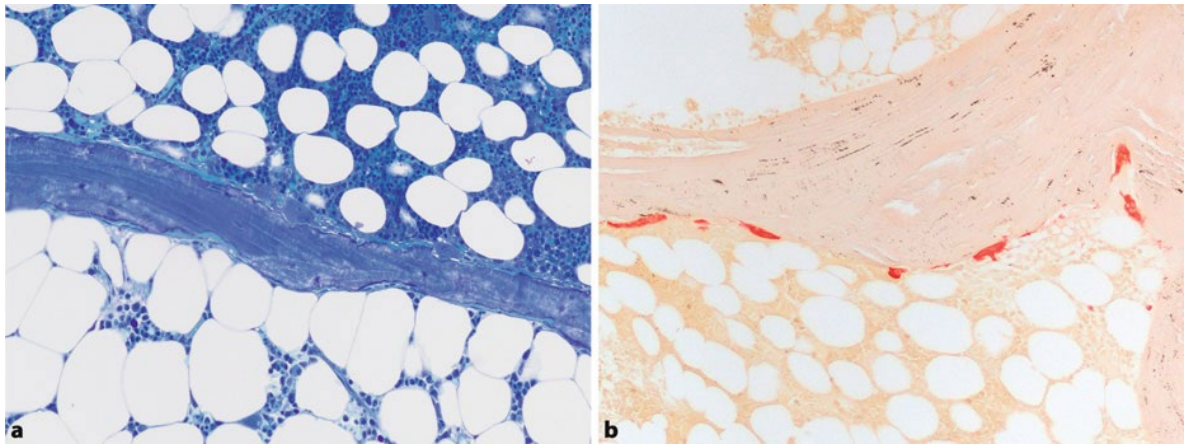



**Abb. 43.7a,b** Primärer Hyperparathyreoidismus. Grenzwertige Hyperkalziämie, keine Nierenfunktionseinschränkung. **a** Mehrere Resorptionslakunen, kleine Gruppe von Osteoklasten, diskrete Endostfibrose (Toluidinblau). **b** Nachweis der Osteoklastenvermehrung mittels zytochemischer Darstellung der Tartrat-resistenten sauren Phosphatase (**a, b** Methylmethacrylat-Einbettung)

*Klassifikation* der radiologischen Befundmuster [18]:

1. Keine radiologisch fassbaren skelettalen Veränderungen.
2. Leichte bis mittelgradige, gleichförmige oder fleckförmige Dichtezunahme ohne resorptive Veränderungen am Handskelett (vor allem Schädel, Subchondralbereiche der Wirbelkörper).
3. Zeichen der Dichtezunahme und resorptive Veränderungen am Handskelett.
4. Dichteabnahme (mitunter nur im quantitativen CT erkennbar), kombiniert mit resorptiven Veränderungen am Handskelett (diese Veränderungen betreffen vermutlich schon Spätformen des HPT).
5. Radiologisches Vollbild des Hyperparathyreoidismus: Aufblätterung der Kortikalis („Spongiosierung", netzig-wabige Rarefizierung der Spongiosa, osteolytisch-resorptive Defekte der Akren bis zu ihrer weitgehenden Auflösung, granuläre Demineralisation der Schädelkalotte mit Aufhebung ihrer Dreischichtung, sog. „braune Tumoren" mit Induktion umschriebener schwerer Osteolysen (ggf. auch multifokal), Weichteilkalzifikationen.

*Mikroskopie:* Die prinzipiellen histologischen Befundmuster der gesteigerten Parathormonwirkung am Knochengewebe bestehen in einer Zunahme von Osteoklasten und Resorptionslakunen, einer Endostfibrose (peritrabekuläre Fibrose) unterschiedlichen Ausmaßes, der Zunahme von Osteoidsäumen mit Stimulation der Osteoblasten und ggf. der Bildung von fibrös strukturiertem Osteoid bzw. Knochengewebe (Abb. 43.7) [10].

*Histologische Stadieneinteilung des primären Hyperparathyreoidismus* [13]:

1. Keine qualitativen oder quantitativen Veränderungen des endostalen Umbaus (kleiner 1 % der Fälle).
2. Zunahme der Osteoidsäume und Osteoblasten sowie der Osteoklasten und Resorptionslakunen, jedoch keine Endostfibrose (ca. 46 % der Fälle).
3. Zunahme der Osteoidsäume und Osteoblasten sowie der Osteoklasten und Resorptionslakunen in Verbindung mit einer Endostfibrose als sog. Fibroosteoklasie (ca. 50 % der Fälle).
4. Fortgeschrittene Fibroosteoklasie mit Bildung von Faserknochen (fibröser Spongiosaumbau), ggf. „braune Tumoren" (ca. 4 % der Fälle).

Die Ausprägung einer Fibroosteoklasie kann beim primären Hyperparathyreoidismus sehr diskret sein, ihr Nachweis gelingt mit hinreichender Sicherheit nur bei unentkalkter Präparation und Kunststoffeinbettung. Die Interpretation der morphologischen Befunde bedarf grundsätzlich der Korrelation zu den Laborbefunden des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels sowie der Nierenfunktion.

Die umfangreiche morphometrische Auswertung von Beckenkammbiopsien bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus ohne braune Tumoren ergab eine Zunahme des trabekulären Knochenvolumens (BV/TV), der Trabekeldurchmesser und der trabekulären Dichte im Vergleich zu einem altersgleichen Kontrollkollektiv [11, 56].

*Brauner Tumor bei Hyperparathyreoidismus:* Diese osteolytischen Läsionen können sich bei lange bestehendem Hyperparathyreoidismus in jeder Skelettregion entwickeln, wobei eine gewisse Bevorzugung der kraniofaszialen Knochen sowie des Hand- und Thoraxskeletts, der Beckenregion und der Femora besteht. Mitunter sind sie das erste klinische Zeichen eines bis dahin unbekannten Hyperparathyreoidismus [29, 31]. Radiologisch entwickeln sich singuläre oder multiple expansive Osteolysen, teils auch mit sklerotischen Anteilen,

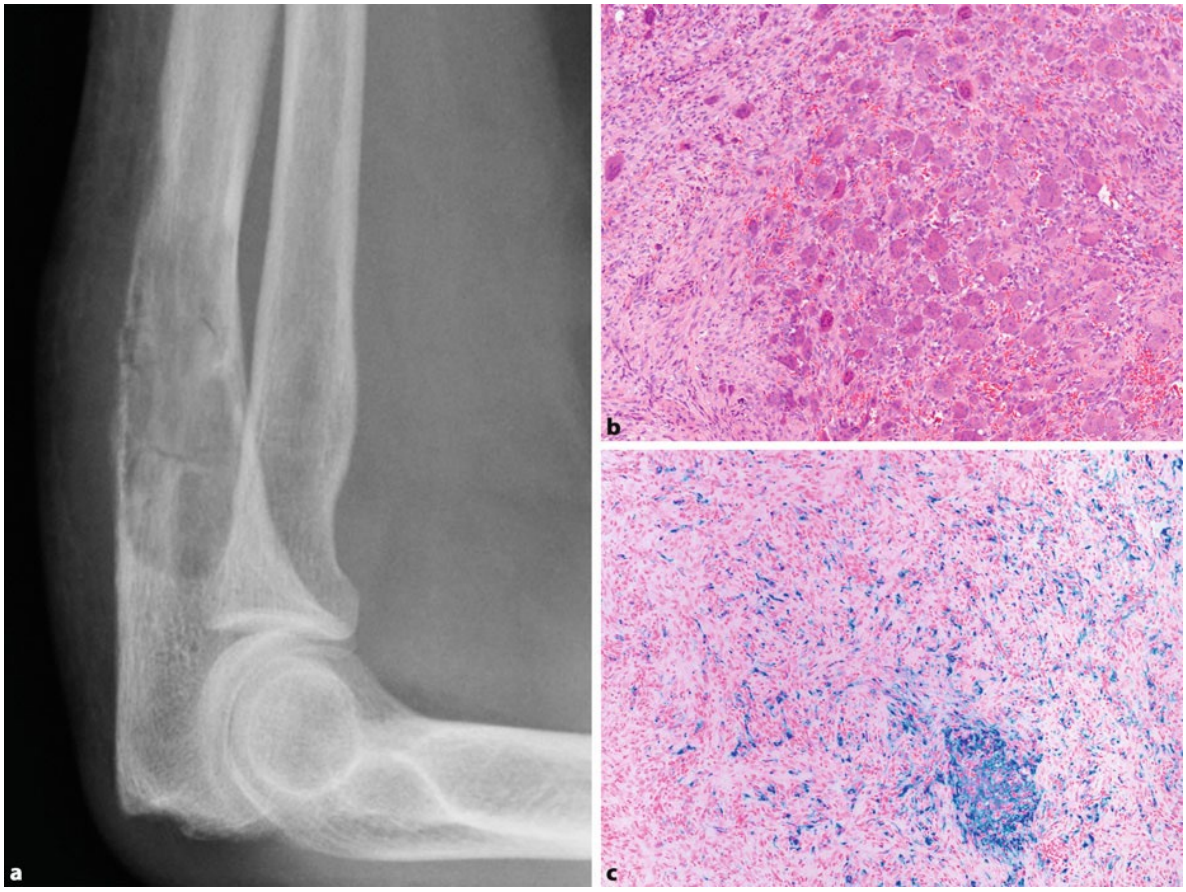



**Abb. 43.8a–c** Tertiärer Hyperparathyreoidismus bei chronischer Niereninsuffizienz, brauner Tumor. **a** Unscharfe Osteolyse, proximale Ulnametaphyse. **b** Spindelzellige Läsion mit herdförmig betonter, dichen Ansammlungen von osteoklastären Riesenzellen. **c** Herdförmig betonte Speicherung von Siderinpigment in den mononukleären Zellen. (**a–c** aus: [57])

die auch andere osteodestruktive Läsionen vortäuschen können [20, 44, 53]. Histologisch besteht das Vollbild der „Ostitis cystica fibrosa" mit herdförmig betonten Ansammlungen osteoklastärer Riesenzellen in einem fibrovaskulären Stroma, das auch zahlreiche siderinspeichernde Makrophagen enthält (Abb. 43.8). Die Gefahr der Verwechslung mit anderen riesenzellhaltigen Knochentumoren und tumorähnlichen Knochenprozessen ist hoch, wenn das klinische Umfeld unbeachtet bleibt. Bei ungewöhnlicher Lokalisation einer riesenzellhaltigen Läsion muss die Differenzialdiagnose eines braunen Tumors stets bedacht werden (Anamnese, Kalzium, Phosphat, Nierenfunktion, Vitamin D, Parathormon). Der bei braunen Tumoren zu beobachtende granulomartige Aspekt kann hinweisend auf den tatsächlichen Charakter der Läsion sein.

*Pathogenese der ossären Veränderungen:* Alle Wirkungen des Parathormons am Knochengewebe werden über den PTH/PTHrP-Rezeptor vermittelt, der nur auf den Zellen der osteoblastären Differenzierungsreihe exprimiert wird. Die Induktion der osteoklastären Proliferation, Differenzierung und Aktivierung erfolgt über das RANK/RANKL/OPG-System. Die Wirkung des Parathormons auf die Lining-Zellen führt auch zu einer Expression von KIT-Ligand durch die Lining-Zellen. Der entsprechende KIT-Rezeptor auf Gewebsmastzellen führt zu deren Bindung an die Lining-Zellen, so dass bei erhöhter Parathormonwirkung am Knochengewebe auch eine Zunahme von Gewebsmastzellen in peritrabekulärer Anordnung beobachtet wird. Durch KIT-Aktivierung wird der PI3K-Signalweg aktiviert, der zu einer vermehrten Freisetzung von PDGF-A aus Mastzellen führt. PDGF-A stimuliert die Bildung von präosteoblastischen Fibroblasten aus Knochenmarkstromazellen, die zur Synthese der extrazellulären Kollagenmatrix bei der Endostfibrose führen [34, 35, 55]. Nach erfolgreicher Therapie eines Hyperparathyreoidismus bilden sich die histologischen Veränderungen an der Spongiosa besser als an der Kortikalis zurück, osteolytische Defekte können aber bestehen bleiben [3].

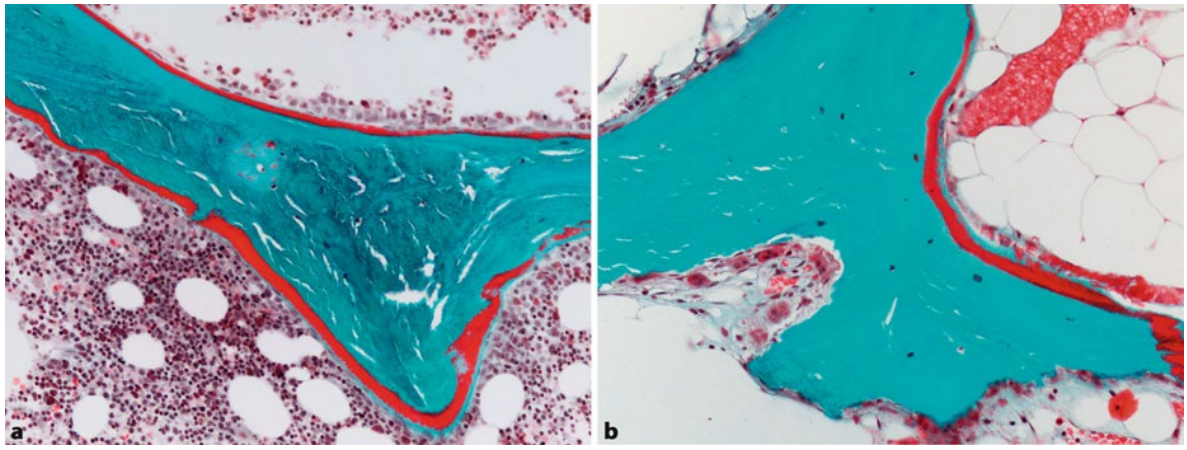



**Abb. 43.9a,b** Renale Osteopathie bei chronischer Niereninsuffizienz. **a** Typ IIa nach Delling, schmaler Osteoidsaum in deutlich vermehrter Oberflächenausdehnung, kein endostaler Umbau erkennbar, keine Fibroosteoklasie. **b** Typ IIIa nach Delling, schmaler Osteoidsaum und Fibroosteoklasie (**a,b** Methylmethacrylat-Einbettung, Goldner)

## Renale Osteopathie

**Definition.** Die renale Osteopathie bzw. Osteodystrophie ist die skelettale Komponente der Mineralstoffwechsel- und Knochenstoffwechselstörung bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die zu morphologischen Veränderungen am Knochengewebe führt und histologisch bzw. morphometrisch an der Knochenbiopsie festgestellt werden kann [40].

Sie manifestiert sich in einer Kombination verschiedener Einzelkomponenten:
- Störungen des Kalzium-, Phosphat- und Vitamin-D-Metabolismus sowie sekundärer Hyperparathyreoidismus.
- Störungen des Knochenwachstums, des Knochenvolumens und der Stabilität des Knochengewebes.
- Ektopische Kalzifikationen in Gefäßen und Weichgewebe [40].

**Pathogenese.** Pathophysiologisch stehen die Hyperphosphatämie, die Hypokalziämie und der Mangel an 1,25-OH-Vitamin-$D_3$ im Zentrum komplexer regulatorischer Störungen [30]. Beim Übergang vom Stadium II zum Stadium III der chronischen Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate 30–59 ml/min/1,73 $m^2$) kommt es zur Abnahme der renalen Synthese von 1,25-OH-Vitamin-$D_3$. Dadurch entfällt dessen Hemmwirkung auf die Parathormonfreisetzung der Nebenschilddrüsen (sekundärer Hyperparathyreoidismus). Außerdem kommt es bei chronischer Nierenfunktionseinschränkung wegen des Mangels an 1,25-OH-Vitamin-$D_3$ auch zur Verminderung der Kalziumresorption in Nieren und Darm. Die daraus resultierende Hypokalziämie fördert über den Kalzium-Sensing-Rezeptor an den Nebenschilddrüsen ebenfalls eine gesteigerte Freisetzung von Parathormon im Sinne eines sekundären Hyperparathyreoidismus.

Eine zentrale Rolle in der Pathogenese der renalen Osteopathie spielen Phosphatstoffwechselstörungen, in deren Mittelpunkt FGF-23 (Bildung in Osteozyten und Osteoblasten) sowie dessen Rezeptor FGFR1 und der Korezeptor KLOTHO stehen. FGF-23 wird bei einer Erhöhung von Serumphosphat und 1,25-OH-Vitamin-$D_3$ vermehrt gebildet. Es entfaltet seine Wirkungen am FGFR1-Rezeptor nur in Anwesenheit von KLOTHO und führt am proximalen Nierentubulus zu einer Verminderung der Phosphatreabsorption (vermehrte Phosphatausscheidung), wirkt der Hyperphosphatämie also entgegen. Außerdem hemmt FGF-23 die renale 1-Alpha-Hydroxylase, senkt dadurch die 1,25-OH-Vitamin-$D_3$-Synthese der Niere und führt auch auf diesem Weg zu einer Verminderung der enteralen Kalzium- und Phosphatabsorption sowie wegen der Senkung 1,25-OH-Vitamin-$D_3$-Synthese zu einer indirekten Steigerung der PTH-Synthese der Nebenschilddrüsen. Durch die Erhöhung des Serumparathormons und des FGF-23 kann eine Normophosphatämie bis zu einer glomerulären Filtrationsrate von 20 ml/min aufrechterhalten werden.

Andererseits hemmt FGF-23 an den Nebenschilddrüsen aber direkt über FGFR1/KLOTHO die Parathormonsekretion und steigert die Expression des Kalzium-Sensing-Rezeptors (CaSR) und des Vitamin-D-Rezeptors (VDR) der Nebenschilddrüsen. Dieser hemmende regulatorische Einfluss von FGF-23 auf die Parathormonsekretion der normalen Nebenschilddrüse ist bei der Nebenschilddrüsenhyperplasie bzw. beim Nebenschilddrüsenadenom aufgrund einer verminderten Expression von FGFR1/KLOTHO ein-

geschränkt. Unter fortlaufender Stimulierung der Nebenschilddrüsen kommt es zunächst zu einer diffusen polyklonalen Hyperplasie und schließlich monoklonalen nodulären Hyperplasie des Nebenschilddrüsenparenchyms, wobei eine verminderte Expression des Kalzium-Sensing-Rezeptors und des Vitamin-D-Rezeptors mit nachfolgender allmählicher Resistenz der Nebenschilddrüse auf ihre wichtigsten regulatorischen Einflüsse eintritt (Übergang in einen tertiären Hyperparathyreoidismus) [9, 30, 32].

Die Störungen im Kalzium- und Phosphatstoffwechsel sowie der sekundäre bzw. tertiäre Hyperparathyreoidismus führen zu morphologischen und funktionellen Auswirkungen am Knochengewebe.

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Der morphologischen Klassifikation liegt die Beurteilung der Veränderungen, die durch eine Mineralisationsstörung gekennzeichnet sind (Osteoidose) sowie der Veränderungen, die auf Auswirkungen des sekundären Hyperparathyreoidismus beruhen (Fibroosteoklasie) zugrunde. Außerdem wird die endostale Umbauaktivität erfasst und eine Aussage zur Spongiosastruktur (erhalten, vermindert oder gesteigert) vorgenommen. Diese Veränderungen werden histopathologisch an der unentkalkt aufgearbeiteten Beckenkammbiopsie einzeln analysiert und in der Befundinterpretation zusammengefasst (Abb. 43.9).

Die im deutschsprachigen Raum gebräuchlichste Einteilung nach Delling trägt diesen Anforderungen seit langem Rechnung [10, 14, 15]. Es ergibt sich eine Einteilung in renale Osteopathie Typ I (Fibroosteoklasie ohne erkennbare Mineralisationsstörung, vor Hämodialyse in nur 3 % bioptisch untersuchter Fälle); renale Osteopathie Typ II (Volumen- und/oder Oberflächenosteoidose, in 22 % bioptisch untersuchter Fälle); renale Osteopathie Typ III (Fibroosteoklasie und Osteoidose, in 74 % bioptisch untersuchter Fälle). Die Häufigkeitsverteilung entspricht dabei der Situation bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vor Beginn der Hämodialyse [15].

Nach einer Phase abnehmenden Interesses für die bioptische Diagnostik der renalen Osteopathie wird der Knochenbiopsie wieder zunehmend Bedeutung zuerkannt. Die im amerikanischen Schrifttum vorgeschlagene sog. TMV-Klassifikation beschreibt die ossären Einzelveränderungen in ähnlicher Weise. Sie macht Aussagen zum endostalen Umbau („turnover" – T: normal, erniedrigt, gesteigert), zu einer möglichen Mineralisationsstörung (M: normal, gestört) und zu Veränderungen des Knochenvolumens (V: normal, erniedrigt, gesteigert) [40].

Mit zunehmender Dialysedauer wurde in großen bioptisch untersuchten Patientenkollektiven eine ungünstige Tendenz zur Osteopenie beobachtet, wenn diese Patienten eine renale Osteopathie mit reduziertem endostalen Umbau entwickelt hatten (adyname renale Osteopathie bzw. Typ IIa nach Delling) [14, 15]. In dieser Situation, die auch nach überdosierter Vitamin-D-Therapie eintritt, kann es unter Hämodialyse zur Hyperkalziämie kommen, wenn der Kalziumeinbau in den Knochen infolge des reduzierten endostalen Umbaus gestört ist [51].

Auch wenn die Beckenkammbiopsie nicht zum diagnostischen Standardrepertoire bei Patienten mit chronischer Nierenfunktionseinschränkung gehört, besitzt sie einen bleibenden Stellenwert bei der Klärung differenzialdiagnostisch schwieriger Fälle und im Rahmen der Verlaufsbeurteilung sowie Einschätzung therapieinduzierter Veränderungen, wie etwa der Mineralisationsstörung bei Anwendung aluminiumhaltiger Phosphatbinder [8, 37, 39, 40].

**Therapie.** Ziel der Therapie ist die Wiederherstellung der Kalzium-Phosphat-Balance durch Hämodialyse, Phosphatreduktion in der Nahrung und ggf. phosphatbindende Medikamente. Je nach der konkreten Situation des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels und des davon abhängigen Typs der renalen Osteopathie erfolgt die Therapie mit Vitamin-D-Metaboliten bzw. Vitamin-D-Analoga und Kalzimimetika (zunehmende Sensibilisierung des Kalzium-Sensing-Rezeptors und dadurch Verminderung der PTH-Sekretion). Gegebenenfalls ist auch die Parathyreoidektomie, zum Teil mit Reimplantation von Nebenschilddrüsengewebe, erforderlich. Die medikamentöse Therapie kann umso genauer erfolgen, je besser die renale Osteopathie typisiert ist (Knochenhistologie).

## Ossäre Veränderungen bei Hypoparathyreoidismus

Der Hypoparathyreoidismus entspricht der Verminderung des Serumparathormons. Die Ursachen sind vielgestaltig. Am häufigsten kommen der postoperative Hypoparathyreoidismus nach Parathyreoidektomie und der autoimmune Hypoparathyreoidismus (u. a. mit Antikörpern gegen den Kalzium-Sensing-Rezeptor CaSR) vor. Schließlich spielen auch genetische Ursachen mit Mutationen am PTH-, GCMB- CaSR- oder SOX3-Gen, die zu Störungen der Nebenschilddrüsenfunktion führen, für die Entstehung eines isolierten oder syndromal assoziierten Hypoparathyreoidismus eines Rolle. Wichtige labordiagnostische Symptome sind die aufgrund der Verminderung des Serumparathormons eintretende Hypokalziämie und Hyperphosphatämie, Hyperkalziurie sowie Verminderung von 1,25-OH-Vitamin-$D_3$. Klinisch kann es zu Parästhesien, Muskelkrämpfen, Tetanie oder Herzrhythmusstörungen, Katarakt und Basalganglienverkalkungen kommen, jedoch sind auch klinisch asymptomatische Verläufe möglich [6].

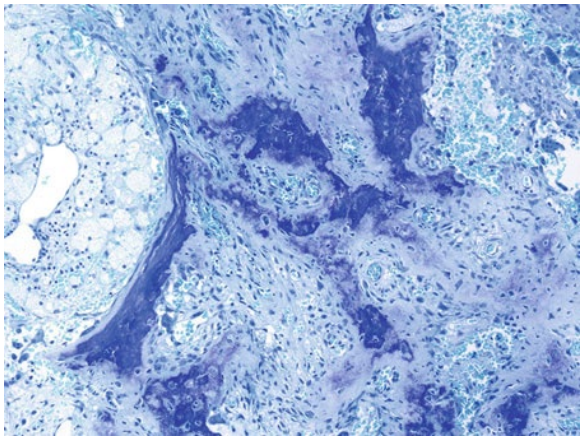


**Abb. 43.10** Pseudohypoparathyreoidismus. Erheblich umstrukturierte Spongiosa, Markraumfibrose, gesteigerte osteoklastäre Resorption, ähnlich wie bei einem ausgeprägten Hyperparathyreoidismus (Methylmethacrylat-Einbettung, Toluidinblau)

**Morphologie.** *Radiologie:* Skelettradiologische Charakteristika sind lokalisierte oder allgemeine Sklerosierungen (Epiphysen der Röhrenknochen, Beckenkamm, Wirbel), Dentitionsstörungen, vorzeitiger Schluss der Wachstumsfugen, Kalottenverdickung und Weichteilkalzifikationen [46].

*Mikroskopie:* Am Knochengewebe kann eine Zunahme an kortikalem und spongiösem Knochengewebe eintreten. Die endostale Umbauaktivität ist sowohl hinsichtlich der Appositionsrate als auch der Resorptionsrate vermindert [47].



## Ossäre Veränderungen bei Pseudohypoparathyreoidismus

Es handelt sich um Krankheitsbilder, die durch eine Verminderung der Parathormonwirkung gekennzeichnet sind, die jedoch nicht auf einer Störung in den Nebenschilddrüsen selbst, sondern auf einer verminderten Sensitivität für Parathormon an den proximalen Nierentubuli beruhen. Die Laborbefunde sind ähnlich wie beim Hypoparathyreoidismus durch eine Hypokalziämie und Hyperphosphatämie gekennzeichnet, die Kalziumausscheidung im Urin ist aber geringer als beim Hypoparathyreoidismus, weil die PTH-Wirkung an den distalen Nierentubuli fortbesteht. Das Serumparathormon ist erhöht. Ursächlich liegen Funktionsstörungen des Gs-Proteins zugrunde, dessen Funktion die Aktivierung der Adenylatzyklase ist. Die Genexpression des komplexe GNAS-Lokus unterliegt der genomischen Prägung (Imprinting), wird also in Abhängigkeit von der elterlichen Herkunft der Allele epigenetisch modifiziert. Im proximalen renalen Tubulus wird das maternale Allel exprimiert.

Beim Pseudohypoparathyreoidismus Typ 1a sind Funktionsstörungen durch maternal heterozygote GNAS-Mutationen bedingt, die trotz Anwesenheit von Parathormon zu einer verminderten Gs-Aktivität und verminderten renalen cAMP-Bildung und verminderten Ausscheidung von cAMP sowie Phosphat im Urin führen. Beim Typ 1c ist die Gs-Aktivität zwar erhalten, die Rezeptorbindung jedoch vermindert. Klinisch kommt es bei diesen Formen des Pseudohypoparathyreoidismus zur Ausprägung der Albright-Osteodystrophie (AHO) mit Adipositas, Kleinwuchs, Brachydaktylie, subkutanen Ossifikationen und mentaler Retardierung.

Dem Pseudohypoparathyreoidismus Typ 1b liegen epigenetische Alterationen des GNAS-Gens bei maternalen Alterationen der dem GNAS-Lokus benachbarten Promotor-Regionen (STX16, NESP55, AS) zugrunde. Eine AHO-Symptomatik fehlt [54]. Beim Pseudohypoparathyreoidismus Typ 2 geht die Parathormonresistenz mit einer verminderten renalen Phosphatausscheidung trotz erhaltener renaler cAMP-Ausscheidung einher [6].

Bei Mutationen der paternalen Allele des GNAS-Gens resultieren die klinischen Symptome der Albright-Osteodystrophie ohne Hormonresistenz (Pseudopseudohypoparathyreoidismus).

**Morphologie.** *Radiologie:* Die skelettradiologischen Befunde sind ähnlich wie beim Hypoparathyreoidismus. Relativ typisch, wenn auch nicht pathognomonisch, ist die Verkürzung von Metakarpalia (meist 1, 4 und 5) oder Metatarsalia (meist 1 und 4). Zusätzlich kann es zu Veränderungen ganz ähnlich wie bei einem Hyperparathyreoidismus kommen (subperiostale Knochenresorption, Demineralisation, zystoide Umstrukturierung), weil die Wirkung des kompensatorisch erhöhten Parathormons am Knochengewebe erhalten bleibt [33, 46].

*Mikroskopie:* Histologisch ist das Bild vielgestaltig. Neben osteoklerotischen Veränderungen treten auch Veränderungen auf, die von einem Hyperparathyreoidismus nicht zu unterscheiden sind (Abb. 43.10) [33, 41, 48]. Daraus wird deutlich, dass die Interpretation osteologisch-histologischer Befunde immer der Korrelation zu Klinik und Laborbefunden bedarf.

## Literatur


1. Anonym (2009) DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. Langfassung Osteologie 18:304–328
2. Anonym (2013) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Vitamin D, 1. Aufl. Neuer Umschau Buchverlag, Neustadt
3. Agarwal G et al (2002) Recovery pattern of patients with osteitis fibrosa cystica in primary hyperparathyroidism after successful parathyroidectomy. Surgery 132:1075–1083
4. Bala Y et al (2012) Bone mineralization: from tissue to crystal in normal and pathological contexts. Osteoporos Int 24:2153–2166 ()
5. Beck C et al (2009) Hypophosphatasie B eine seltene Knochenstoffwechselerkrankung. Osteologie 18:252–258
6. Bilezikian JP et al (2011) Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. J Bone Miner Res 26:2317–2337
7. Busse B et al (2006) Fluoridosteopathie – eine vergessene Entität. Gleichzeitiges Auftreten von Coxarthrose und bis dahin unbekannter Fluoridosteopathie bei einer 73-jährigen Patientin. Pathologe 27:73–79
8. Christov M et al (2013) Bone biopsy in renal osteodystrophy: continued insights into a complex disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 22:210–215
9. Cunningham J et al (2011) Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. Clin J Am Soc Nephrol 6:913–921
10. Delling G (1975) Endokrine Osteopathien. Veröff Pathol 98:1–111
11. Delling G (1987) Bone morphology in primary hyperparathyroidism – a qualitative and quantitative study of 391 cases. Appl Pathol 5:147–159
12. Delling G (1988) Problematik des Aluminiums und renale Osteopathie. Pädiatr Praxis 36:205–206
13. Delling G et al (1987) Morphologische Veränderungen der Beckenkammspongiosa beim primären Hyperparathyreoidismus und ihre Bedeutung für die Diagnostik. Klin Wochenschr 65:643–653
14. Delling G et al (1998) Spongiosastruktur und Knochenzellen bei der adynamen Form der renalen Osteopathie (Typ IIa) im Vergleich zu fortgeschrittener Fibroosteoklasie Typ IIIc). Nieren- und Hochdruckkrankheiten 27:1–9
15. Delling G et al (1995) Pathomorphologie der renalen Osteopathie und des Strukturverlustes der Spongiosa bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 24:363–367
16. Fallon MD et al (1982) The interpretation of fluorescent tetracycline markers in the diagnosis of metabolic bone diseases. Hum Pathol 13:416–417
17. Fallon MD et al (1984) Hypophosphatasia: clinicopathologic comparison of the infantile, childhood, and adult forms. Medicine (Balt ) 63:12–24
18. Freyschmidt J (2008) Skeletterkrankungen. Klinisch-radiologische Diagnose und Differenzialdiagnose, 3. Aufl. Springer, Berlin
19. Frost HM (1962) Human osteoid seams. J Clin Endocrinol Metab 22:631–640
20. Gould CF et al (2007) Bone tumor mimics: avoiding misdiagnosis. Curr Probl Diagn Radiol 36:124–141
21. Guanabens N et al (2014) The role of wnt signaling and sclerostin in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis. Curr Osteoporos Rep 12:90–97
22. Hahn M et al (1991) Undecalcified preparation of bone tissue: report of technical experience and development of new methods. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 418:1–7
23. Hamann C et al (2010) Die Osteoporose des Mannes. Ursachen. Osteologie 19:131–135
24. Hanusch BC et al (2013) Male Osteoporosis. Secondary causes. Osteologie 22:260–266
25. Hofbauer LC et al (2004) The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone diseases. J Musculoskelet Neuronal Interact 4:268–275
26. Holick MF (2006) Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest 116:2062–2072
27. Hudec SM et al (2013) Secondary causes of osteoporosis. Endocr Pract 19:120–128
28. Jakob F (2007) Metabolische Knochenerkrankungen. Internist 48:1101–1117
29. Jebasingh F et al (2008) Bilateral maxillary brown tumours as the first presentation of primary hyperparathyroidism. Oral Maxillofac Surg 12:97–100
30. Jehle PM (2008) Das Syndrom der renalen Osteopathie -Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie. Osteologie 17:125–134
31. Jouan A et al (2008) An unusual presentation of primary hyperparathyroidism: severe hypercalcemia and multiple brown tumors. Joint Bone Spine 75:209–211
32. Kemper MJ et al (2014) Renal osteodystrophy in children: pathogenesis, diagnosis and treatment. Curr Opin Pediatr 26:180–186
33. Kidd GS et al (1980) Skeletal responsivness in pseudohypoparathyroidism. A spectrum of clinical disease. Am J Med 68:772–781
34. Lotinun S et al (2005) Evidence that the cells responsible for marrow fibrosis in a rat model for hyperparathyroidism are preosteoblasts. Endocrinology 146:4074–4081
35. Lowry MB et al (2008) Osteitis fibrosa is mediated by Platelet-Derived Growth Factor-A via a phosphoinositide 3-kinase-dependent signaling pathway in a rat model for chronic hyperparathyroidism. Endocrinology 149:5735–5746
36. Malluche HH (2002) Aluminium and bone disease in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 17(2):21–24

37. Malluche HH et al (2011) Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. J Bone Miner Res 26:1368–1376
38. Manolagas SC et al (2013) For whom the bell tolls: distress signals from long-lived osteocytes and the pathogenesis of metabolic bone diseases. Bone 54:272–278
39. Miller (2008) The role of bone biopsy in patients with chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 3(3):S140–S150
40. Moe S et al (2006) Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 69:1945–1953
41. Murray TM et al (1993) Pseudohypoparathyroidism with osteitis fibrosa cystica: direct demonstration of skeletal responsiveness to parathyroid hormone in cells cultured from bone. J Bone Miner Res 8:83–91
42. Pack AM et al (2004) Bone disease associated with antiepileptic drugs. Cleve Clin J Med 71 Suppl 2:S42–S48
43. Penido MG et al (2012) Phosphate homeostasis and its role in bone health. Pediatr Nephrol 27:2039–2048
44. Polat P et al (2002) The spectrum of radiographic findings in primary hyperparathyroidism. Clin Imaging 26:197–205
45. Raisz LG (2005) Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. J Clin Invest 115:3318–3325
46. Resnick D (2002) Diagnosis of bone and joint disorders, 4. Aufl. W. B. Saunders, Philadelphia
47. Rubin MR et al (2008) Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. J Bone Miner Res 23:2018–2024
48. Sbrocchi AM et al (2011) Osteosclerosis in two brothers with autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type 1b: bone histomorphometric analysis. Eur J Endocrinol 164:295–301
49. Schnabel D (2013) Genetische Störungen der Knochenmineralisation. Osteologie 22:100–107
50. Schulz W (2012) Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT). In: Hyperkalzämie. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, München
51. Schulz W (2012) Renale Osteopathien (ROP). In: Hyperkalzämie. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, München
52. Spiegel P et al (1991) Osteomalazie infolge Fumarsäure-induzierten Tubulus-Defektes (sekundäres DeToni-Debré-Fanconi-Syndrom). Nieren- und Hochdruckkrankheiten 20:280–288
53. Takeshita T et al (2006) Brown tumor with fluid-fluid levels in a patient with primary hyperparathyroidism: radiological findings. Radiat Med 24:631–634
54. Turan S et al (2013) The GNAS complex locus and human diseases associated with loss-of-function mutations or epimutations within this imprinted gene. Horm Res Paediatr 80:229–241
55. Turner RT et al (2010) The role of mast cells in parathyroid bone disease. J Bone Miner Res 25:1637–1649
56. Vogel M et al (1995) Trabecular bone structure in patients with primary hyperparathyroidism. Virchows Arch 426:127–134
57. Werner M (2014) Vermeidung von Pitfalls in der Knochentumordiagnostik. Bedeutung der Konsiliarpathologie. Pathologe 35 Suppl 2:242–248
58. Xiong J et al (2012) Osteocyte RANKL: new insights into the control of bone remodeling. J Bone Miner Res 27:499–505

Kapitel 44

# Knochenfrakturen

# 44

*M. Werner*

## Inhalt

Frakturheilung ..... 1102

Stadien der Frakturheilung ..... 1102

Sonderformen von Frakturen ..... 1102

Pathologisch verzögerte Knochenheilung ..... 1103

Literatur ..... 1104

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_44, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Frakturheilung

Der durch äußere Krafteinwirkung induzierte Knochenbruch führt zu einer Kontinuitätstrennung des Knochengewebes mit Gefäßrupturen und in Abhängigkeit vom Ausmaß der Krafteinwirkung auch Periost- und Weichteilalterationen. Im Kindesalter bleibt die Kontinuität des Periosts häufig erhalten (sog. Grünholzfraktur). Die Wiederherstellung der knöchernen Kontinuität verläuft phasenhaft.

## Stadien der Frakturheilung

1. Inflammatorisches Stadium: Das Frakturhämatom und die mit den Gefäßrupturen einhergehende lokale Zirkulationsstörung führt zu Knochennekrosen an den Frakturenden und durch die Freisetzung von Entzündungsmediatoren zum Einwandern von neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und auch Mastzellen innerhalb der ersten 48 Stunden. An den Frakturenden sowie dislozierten knöchernen Fragmenten ist eine gesteigerte osteoklastäre Resorption zu beobachten. Das Frakturhämatom wird rasch durch ein Granulationsgewebe aus Fibroblasten, Kollagenfasern und einsprossenden Gefäßproliferaten organisiert.
2. Stadium der fibrokartilaginären Kallusbildung: Nachdem das Hämatom durch Granulationsgewebe organisiert ist, kommt es insbesondere subperiostal zu einer metaplastischen Bildung von Knorpelgewebe. Die Beweglichkeit der Frakturenden nimmt dadurch ab.
3. Stadium der knöchernen Kallusbildung: Der fibrös-knorpelige Kallus wird allmählich durch metaplastisch gebildeten Faserknochen ersetzt und dadurch in knöchernen Kallus umgewandelt (Abb. 44.1).
4. Stadium des Remodellings: Der fibrös-knöcherne Kallus wird allmählich durch lamellären Knochen ersetzt. Die äußere Kontur des gebrochenen Knochens und der Markraumkanal werden mehr oder weniger wieder hergestellt. Bei guter Reposition der Frakturenden kann klinisch und radiologisch die Kontinuität des Knochens weitgehend zurückgewonnen werden.

Die Stadien der Frakturheilung gehen fließend ineinander über. Der Ablauf der Frakturheilung wird durch lokale und systemische Einflüsse in weitem Ausmaß beeinflusst. Dazu gehören Störungen der lokalen Durchblutung (besonders bedeutsam bei Schenkelhalsfrakturen wegen unterbrochener Vaskularisation des Femurkopfes), ungenügende Ruhigstellung (Rippen, Becken), lokale Interposition von benachbartem Weichgewebe, Infektion (bei offenen Frakturen), Zustand nach Bestrahlung, Vitamin-D-Mangel, hormonelle Einflüsse (insbesondere Steroidhormone), Antikoagulanzienwirkung, Eisenmangelanämie und andere [1]. Deshalb ist es schwierig, aus histologischen Befunden von Operationsmaterial, das bei der osteosynthetischen Versorgung von Frakturen gewonnen wird, ohne Kenntnis der näheren klinischen Umstände verlässliche Aussagen zum zeitlichen Verlauf der Frakturheilung abzuleiten.

Die histologischen Befunde der Kallusbildung sind vielgestaltig. In der frühen Phase können die hohe Zellularität sowie das Muster der chondroiden und beginnenden ossären Matrixbildung mit zunächst gitterförmigem und später trabekulärem Osteoid Anlass zu Verwechslungen mit einer neoplastischen Läsion geben, was nur durch die Korrelation zu Klinik und radiologischen Befunden sicher vermieden werden kann.

*Primäre Frakturheilung:* Wenn glatte Frakturenden sofort stabil reponiert oder operativ fixiert werden, kann es zu einer direkten knöchernen Überbrückung innerhalb der Kortikalis ohne wesentliche Kallusbildung kommen.

## Sonderformen von Frakturen

**Osteoporotische Sinterungsfraktur.** Bei Stabilitätsminderung von Wirbelkörpern infolge einer Osteoporose kommt es zu Mikrofrakturen der Trabekel und im weiteren Verlauf allmählichem Zusammensintern des Wirbelkörpers mit einem Nebeneinander von Frakturereignissen und reparativ-metaplastischen Veränderungen. Der Wirbelkörper verliert allmählich an Höhe. Ein Frakturspalt im engeren Sinne entsteht dabei nicht.

**Ermüdungsfraktur/Stressfraktur.** Infraktionen der Kortikalis können auch bei wiederholten mechanischen Einflüssen, die allein noch nicht zu einer primären Frak-

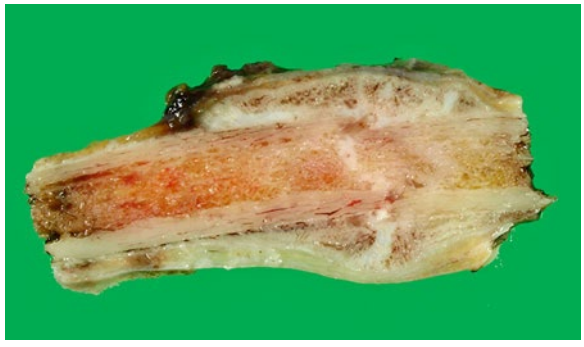


**Abb. 44.1** Rippenfraktur. Unterbrechung der Spongiosa- und Kortikalisstruktur durch schräg verlaufenden, kallös überbrückten Frakturspalt, subperiostale zirkuläre, knorpelig-knöcherne Kallusbildung

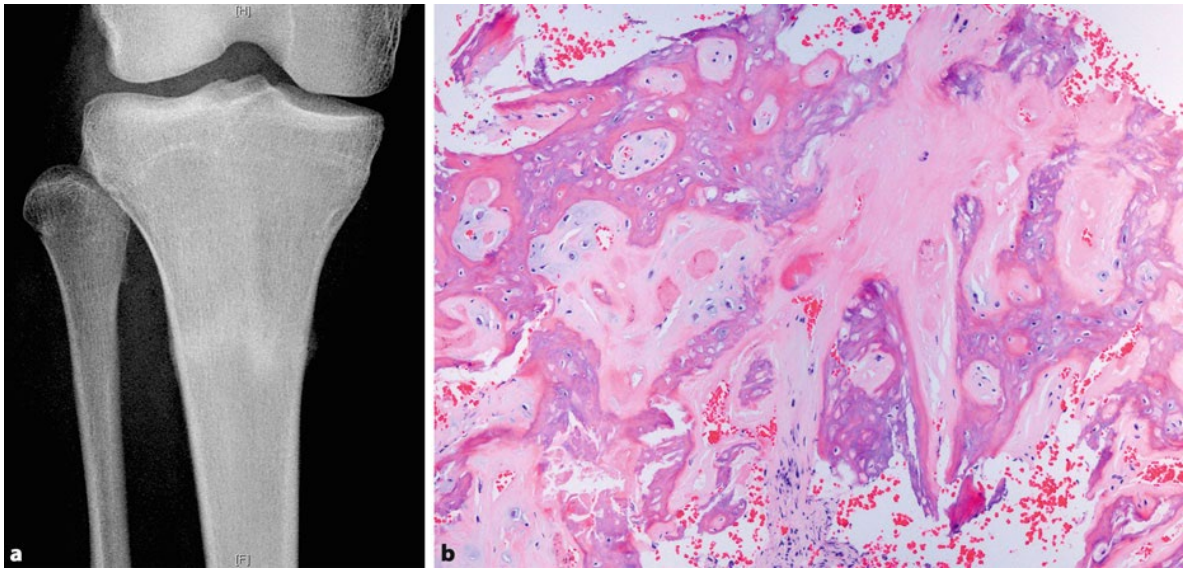



**Abb. 44.2a,b** Stressfraktur. **a** Bogenförmig verlaufende unscharfe Verschattung in der proximalen Tibiametaphyse, keine Unterbrechung der Kortikalis erkennbar. **b** Flächenhafte metaplastische Faserknochenbildung im Bereich der Infraktionszone

tur führen, entstehen. Ursächlich kommen Belastungen durch Sport (Langstreckenlauf, Springen) oder im Beruf (professioneller Tanz, Militärdienst) in Frage [5, 14]. Häufig entsteht eine inkomplette Fraktur in der Kortikalis langer Röhrenknochen mit radiologisch sichtbarer subperiostaler und subkortikaler knöcherner Kallusbildung. Nativradiologische Abgrenzungsschwierigkeiten zu neoplastischen Läsionen (z. B. Osteoidosteom), sind durch sorgfältige Anamnese und Zusatzuntersuchungen (CT zum Ausschluss eines Nidus) zu überwinden. Auch die gelegentlich vorkommende symmetrische Manifestation von Stressfrakturen spricht gegen eine neoplastische Ursache der klinischen und radiologischen Veränderungen [3, 6]. Histologisch findet sich das Bild einer mehr oder weniger ausgeprägten Kallusbildung, mitunter ist in Resektaten von kortikalem Knochengewebe sogar der Frakturspalt erkennbar (Abb. 44.2).

## Pathologisch verzögerte Knochenheilung

Bleibt die Heilung einer Fraktur oder Osteotomie 8 Monate lang aus, wird klinisch von einer pathologisch verzögerten Frakturheilung ausgegangen, wobei zwischen echten Falschgelenken (mit Scheingelenkflächen) und bindegewebigen Überbrückungen (Non-Union) unterschieden wird.

Pseudarthrosen können nach massiver Alteration der funktionellen Einheit von Periost, Kortikalis und Markraum entstehen, wobei ursächlich neben Traumata auch die unzureichende Berücksichtigung der biologischen Prinzipien der Knochenheilung (Schonung von Periost, Kortikalis, Markraum) bei operativen Eingriffen in Betracht kommt [13]. Auch endokrine Störungen des Knochenstoffwechsels (Vitamin-D-Mangel, Schilddrüsenerkrankungen, Störungen des Parathormons, Hypogonadismus) erhöhen das Risiko der verzögerten Knochenheilung [2], ebenso wie auch die diaphysäre Lokalisation einer Fraktur (im Vergleich zu den Metaphysen dort schlechtere Vaskularisation und geringerer Gehalt an Knochenmark, größere Dislokation und stärkere Beweglichkeit der Frakturenden) [12]. Pseudarthrosen sind an langen Röhrenknochen (Tibia, Radius, Ulna) häufiger als im Achsenskelett, im Schädel oder im Schulter- bzw. Beckengürtel [1].

Aus klinisch-radiologischer Sicht werden unterschieden:

1. Hypertrophe Pseudarthrosen: biologisch reaktionsfähig (vor allem bei zunächst unzureichender Ruhigstellungen; durch Ruhigstellung heilbar).
2. Atrophe Pseudarthrosen: biologisch nicht reaktionsfähig (vor allem bei Devitalisierung der Frakturenden; therapeutisch neben Ruhigstellung auch lokal stimulierende Maßnahmen – Spongiosatransfer, Segmenttransport, muskulokutaner Gewebstransfer – erforderlich) [12, 13]. Atrophe Pseudarthrosen können mit lokalen Infektionen einhergehen (Infektpseudarthrosen) [7, 8].

**Morphologie.** *Mikroskopie:* Histologisch gelingt die Darstellung der ursprünglichen Frakturenden mit überbrückendem Bindegewebe, metaplastischer Knorpelbildung und mitunter einem synovial begrenzten

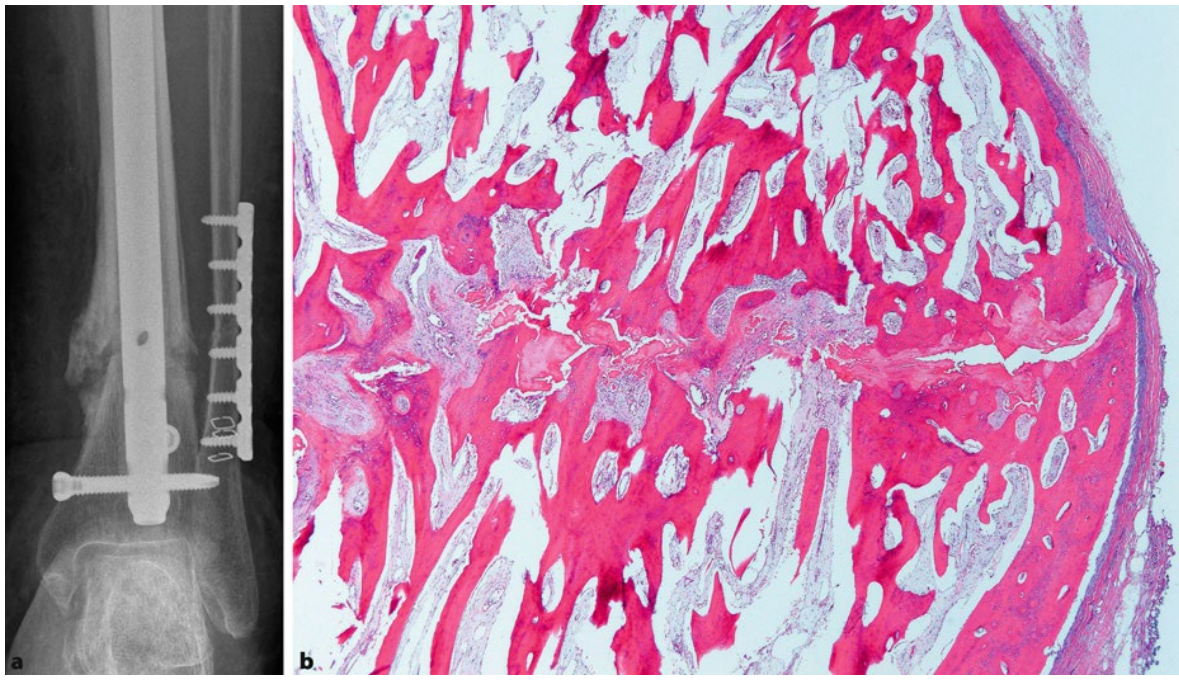



**Abb. 44.3a,b** Pseudarthrose. **a** Unterschenkelfraktur, zunächst unzureichend ruhig gestellt, hypertrophe Pseudarthrose mit subperiostaler metaplastischer Knochenbildung, jedoch ohne kallöse Überbrückung des Frakturspaltes, nachträgliche Osteosynthese **b** Erhaltener Frakturspalt mit Fibrinabscheidungen und Granulationsgewebsbildung sowie metaplastischer Ossifikation, jedoch ohne ausreichende knöcherne Überbrückung des Frakturspalts



Spalt in Resektaten. In stark fragmentiertem Material ist diese strukturelle Gliederung nur ansatzweise erkennbar, so dass bei Unkenntnis der klinischen Situation und alleiniger histologischer Beurteilung das Risiko der Fehlinterpretation einer Pseudarthrose als osteo- und chondroblastische Neoplasie besteht (Abb. 44.3).

Eine pathogenetische Sonderform ist die überwiegend an der Tibiadiaphyse auftretende sog. *kongenitale Pseudarthrose* im Zusammenhang mit der Neurofibromatose Typ 1. Sie wird meist nicht bei der Geburt, sondern in der ersten Lebensdekade mit allmählicher anterolateraler Verbiegung und Fraktur der Tibia manifest [8]. Im Zusammenhang mit der veränderten NF-1-Genexpression wurden Störungen der Osteoblastendifferenzierung und der Osteoklastenfunktion festgestellt, die eine Bedeutung für skelettale Veränderungen bei der Neurofibromatose (Pseudarthrose, Osteoporose) haben können [4, 9–11].

## Literatur

1. Brighton CT (2014) Principles of fracture healing. Part I. The biology of fractur repair. In: Murray JA (Hrsg) Instructional Course Lectures, the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Mosby, St. Louis
2. Brinker MR et al (2007) Metabolic and endocrine abnormalities in patients with nonunions. J Orthop Trauma 21:557–570
3. Connolly LP et al (2001) Differentiation of anterior tibial stress fracture from osteoid osteoma. Clin Nucl Med 26:54–56
4. Cosso R et al (2010) Giant cell tumor in a case of Paget's disease of bone: an aggressive benign tumor exhibiting a quick response to an innovative therapeutic agent. Clin Cases Miner Bone Metab 7:145–152
5. Givon U et al (2000) Stress fractures in the Israeli defence forces from 1995 to 1996. Clin Orthop Relat Res 373:227–232
6. Gould CF et al (2007) Bone tumor mimics: avoiding misdiagnosis. Curr Probl Diagn Radiol 36:124–141
7. Gualdrini G et al (1995) The Ilizarov method for the treatment of infected pseudarthrosis of the tibia: our experience in cases with severe lesion of the soft tissues. Chir Organi Mov 80:45–48

8. Hefti F et al (2000) Congenital pseudarthrosis of the tibia: history, etiology, classification, and epidemiologic data. J Pediatr Orthop B 9:11–15
9. Lee DY et al (2011) Disturbed osteoblastic differentiation of fibrous hamartoma cell from congenital pseudarthrosis of the tibia associated with neurofibromatosis type I. Clin Orthop Surg 3:230–237
10. Lee SM et al (2012) Is double inactivation of the Nf1 gene responsible for the development of congenital pseudarthrosis of the tibia associated with NF1? J Orthop Res 30:1535–1540
11. Leskela HV et al (2009) Congenital pseudarthrosis of neurofibromatosis type 1: impaired osteoblast differentiation and function and altered NF1 gene expression. Bone 44:243–250
12. Naimark A et al (1981) Nonunion. Skeletal Radiol 6:21–25
13. Schweiberer L et al (1999) Die biologischen Bedingungen atropher und hypertropher Pseudarthrosen der Schaftknochen. Ursachen und Erscheinungsbild. Chirurg 70:1193–1201
14. Visuri T et al (1988) Displaced stress fractures of the femoral neck in young male adults: a report of twelve operative cases. J Trauma 28:1562–1569

Kapitel 45

# Knochennekrosen

# 45

*M. Werner*

**Inhalt**

Aseptische Knochennekrosen, Knocheninfarkte ..... 1108

Bisphosphonat-assoziierte Knochennekrosen ..... 1109

Strahleninduzierte Knochenveränderungen ..... 1111

Literatur ..... 1112

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_45, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Aseptische Knochennekrosen, Knocheninfarkte

**Definition.** Knochennekrosen sind Nekrosen des Markraums, bei denen es im weiteren Verlauf schließlich auch zur Devitalisierung des Knochengewebes kommt. Sie treten im Kindesalter als spontane aseptische Knochennekrose (Femurkopf – Morbus Perthes) und in einer breiteren Altersverteilung auch in anderen Knochen (z. B. Os lunatum – Morbus Kienböck, Os naviculare – Morbus Köhler, Metatarsalia distal – Morbus Freiberg) auf.

**Pathogenese.** Die Ätiologie der primären aseptischen Knochennekrosen ist vermutlich multifaktoriell und nicht vollständig geklärt. Für den Morbus Perthes werden Anomalien oder Unterbrechungen der Arteria circumflexa femoris medialis angenommen.

Aseptische Knochennekrosen und Knocheninfarkte im Erwachsenenalter sind entweder traumatischer Genese (posttraumatische Femurkopfnekrose nach Schenkelhalsfraktur), entstehen auf dem Boden von Stress- oder Ermüdungsfrakturen oder sind durch Durchblutungsstörungen (Koagulopathien, Hämoglobinopathien, wie etwa bei der Sichelzellanämie, selten auch Luftembolien, wie bei der Dekompressionserkrankung), durch Alkoholabusus, Fettstoffwechselstörungen oder Gefäßwandentzündungen bedingt. Steroidinduzierte Knochennekrosen entstehen am häufigsten infolge einer Steroidmedikation und sind nur selten Folge einer Überfunktion der Nebennierenrinde.

Der Begriff aseptische Knochennekrose wird meist für epiphysär subchondral lokalisierte Knochennekrosen verwendet, die häufiger unter konvexen als unter konkaven Gelenkflächen auftreten. Bei Knochennekrosen fern von einer Gelenkfläche ist die Bezeichnung Knocheninfarkt gebräuchlicher. Das morphologische Bild unterscheidet sich letztlich nicht. Vermutlich sind unterschiedliche molekulare Signalwege in die Pathogenese einbezogen (RANKL-RANK-System, ROS-System, PPAR-Gamma-Signalpfad im Rahmen der Adipozytendifferenzierung, MAPK-Signalpfad) [30]. In syndromatischem Zusammenhang treten Knocheninfarkte und undifferenzierte pleomorphe Sarkome NOS bei der sog. diaphysären medullären Stenose auf. Ursache dieser sehr seltenen, autosomal-dominant vererbten Erkrankung, die mit eigenartigen Sklerosen, ähnlich wie bei einer Osteopathia striata und infarktartigen Veränderungen einhergeht, sind Mutationen eines Tumorsuppressorgens auf Chromosom 9p21-22 [2, 8, 15, 23, 26].

**Morphologie.** *Radiologie und Makroskopie:* Radiologisch stellen sich gelenkflächennahe Nekrosen durch Signalalterationen im MRT-Bild, die durch den veränderten Flüssigkeitsgehalt bedingt sind, dar. Im weiteren Verlauf demarkiert sich die Nekrosezone allmählich als Verschattung im Nativ-Röntgenbild, in dem dann schließlich eine sichelförmige subchondrale Ablösung der Gelenkfläche sichtbar wird (Abb. 45.1). Klassische Knocheninfarkte fern von Gelenkflächen (metaphysär) stellen sich ebenfalls zunächst im MRT als unregelmäßig begrenzte Signalalterationen dar und werden im weiteren Verlauf im Nativ-Röntgenbild schließlich als fleckförmige Verschattungen erkennbar (Abb. 45.3). Makroskopisch sind frische subchondrale Knochennekrosen in Resektaten (Femurkopf, Tibiaplateau) durch eine gelbe Schnittfläche gekennzeichnet, die bei älteren Nekrosen allmählich grau/weißgelblich wird. Es kann zu einer Spaltbildung zwischen Nekrosezone und benachbarter Spongiosa kommen (Abb. 45.1). Knocheninfarkte stellen sich girlandenartig demarkiert dar.

*Mikroskopie:* Histologisch findet sich im frühen Stadium eine Fettgewebsnekrose im Markraum mit Devitalisierung der Adipozyten und interstitiellem Ödem, die im weiteren Verlauf beginnend fibrosiert wird. Dabei kommt es ähnlich wie bei Fettgewebsnekrosen außerhalb des Markraums schließlich auch zu einer Kalkseifenbildung der aus den Triglyzeriden freigesetzten Fettsäuren und dadurch zu fleckförmigen Kalksalzniederschlägen im Markraum, die am besten bei einer unentkalkten Präparation darstellbar sind (Abb. 45.1) und die morphologische Grundlage für die nativ-radiologisch sichtbare Verschattung darstellen [33]. Bei subchondralen Knochennekrosen wird die Grenze zum nichtbetroffenen Markraum meist durch eine Sklerosezone demarkiert. Der Rand der Nekrose wird an der Außenseite häufig durch eine Einsenkung des Gelenkknorpels sichtbar, und es kann infolge von Gelenkflächendefekten zum Eindringen von Synovialflüssigkeit mit Induktion einer subchondralen Zystenbildung kommen.

Kleine umschriebene subchondrale Knochennekrosen werden als Osteochondrosis dissecans bezeichnet (Abb. 45.2). Sie treten häufig an den femoralen Gelenkflächen des Kniegelenkes, seltener auch an Hand- und Fußwurzelknochen (Talus) auf und können zu einer allmählichen Ablösung des über der Nekrose befindlichen Gelenkflächensegmentes mit Entwicklung eines freien Gelenkkörpers führen [7, 29]. Bei lange bestehenden Knocheninfarkten ohne Bezug zur Gelenkfläche entwickelt sich im Verlauf eine stärker hyalinisierte Fibrose und Kalzifikation (Abb. 45.3).

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Subchondrale Knochennekrosen führen in Abhängigkeit von ihrer Ausdehnung zu einem Einbruch der Gelenkfläche, so dass eine Operation erforderlich wird. Zentral metaphysär gelegene Knocheninfarkte bleiben oft asymptomatisch und führen im weiteren Verlauf zu einer dichten, zellarmen Markraumfibrose. Steroidinduzierte Knochen-

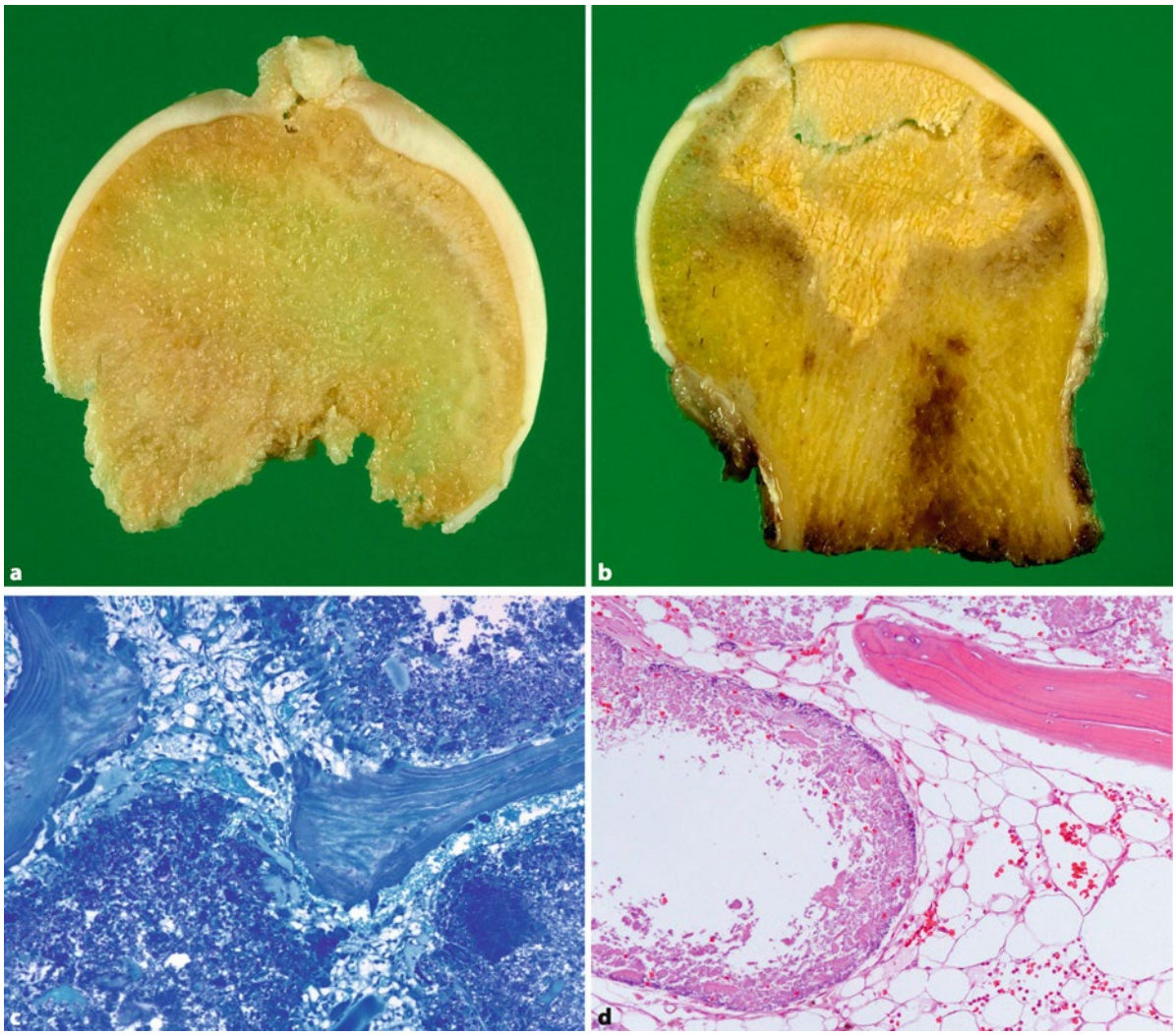



**Abb. 45.1a–d** Aseptische Femurkopfnekrose. **a** Gelbliche, schmale subchondrale Nekrosezone, unregelmäßige Frakturzone am Übergang zum Schenkelhals (posttraumatische Femurkopfnekrose nach Schenkelhalsfraktur). **b** Fortgeschrittene Femurkopfnekrose, ausgedehnte gelbliche Nekrosezone, Spaltbildung mit beginnender Ablösung eines großen Gelenkflächenfragmentes (klinisch doppelseitige Femurkopfnekrose). **c** Ausgedehnte intramedulläre Kalksalzniederschläge mit granulomartiger Begrenzung durch Makrophagen und osteoklastäre Riesenzellen (Methylmethacrylat-Einbettung, Toluidinblau). **d** Gleiches Präparat wie **c**, jedoch partielle Herauslösung der Kalksalzniederschläge durch Säureentkalkung für die Paraffineinbettung

infarkte treten mitunter symmetrisch auf (etwa beide Kniegelenke), so dass bei symmetrischen Knocheninfarkten stets eine steroidinduzierte Genese in Betracht zu ziehen ist. In sehr seltenen Fällen kann es auf dem Boden von Knocheninfarkten nach einem in der Regel mehrjährigen Verlauf zur Entstehung von sekundären Knochensarkomen kommen, wobei männliche Patienten und Träger multipler Knocheninfarkte am häufigsten betroffen sind [34]. In fast 3/4 der Fälle kommt es zur Entstehung undifferenzierter pleomorpher Sarkome NOS (MFH), auf die restlichen 25 % entfallen überwiegend hochmaligne zentrale Osteosarkome und in seltenen Fällen auch Angiosarkome [1, 10, 12, 24, 25, 34].

## Bisphosphonat-assoziierte Knochennekrosen

Bisphosphonate sind Medikamente, die die osteoklastäre Resorption am Knochengewebe hemmen. Sie werden im mineralisierten Knochengewebe eingelagert und bleiben dort lange gespeichert. Unter Bisphosphonattherapie sinkt die Anzahl der Osteoklasten, sie lösen sich teilweise von den Trabekeloberflächen (Abb. 45.4) und ihre Aktivität wird reduziert, so dass der gesamte Knochenumbau reduziert werden kann [18]. Die hemmende Wirkung der Bisphosphonate auf die Osteokla-

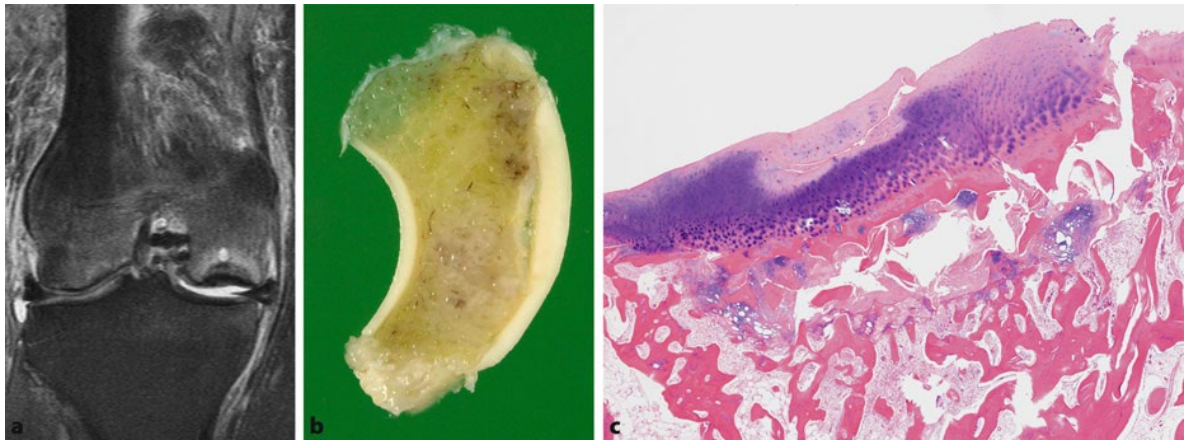


**Abb. 45.2a–c** Osteochondrosis dissecans. **a** Im MRT schmale, halbmondförmige Signalalteration unmittelbar unter der Gelenkfläche des lateralen Femurkondylus, daneben ein zum Markraum hin gelegenes, kleines subchondrales Ganglion. **b** Os lunatum, unmittelbar subchondrale Spaltbildung mit Ablösung eines umschriebenen Gelenkflächenfragments. **c** Umschriebene subchondrale Markraumnekrose, Spaltbildung, beginnende Ablösung eines kleinen Gelenkflächenfragments, Demarkation der Nekrosezone zum benachbarten Markraum hin durch reaktive Osteosklerose

stenfunktion erfolgt auch über Einflüsse auf osteoklastenstimulierende Zytokine und Wachstumsfaktoren, wie TGF-Alpha, TNF-Alpha, Interleukine, PTHrP und Prostaglandine [21, 32]. Die pharmakologische Wirksamkeit der verschiedenen Bisphosphonatklassen beruht auf chemischen Modifikationen der sog. Seitenketten, wobei amino-stickstoff-haltige Bisphosphonate die größte Wirkung entfalten. Sie kommen vor allem zur Therapie maligner Osteolysen (vor allem Knochenmetastasen und Plasmozytom) und der damit verbundenen Hyperkalziämie zum Einsatz.

Die Induktion von Knochennekrosen vor allem im kraniofazialen Bereich stellt eine erstmals 2003 mitgeteilte unerwünschte Nebenwirkung der Bisphosphonattherapie vor allem bei Tumorpatienten dar [35]. Das größte Risiko der Entwicklung einer Bisphosphonat-induzierten Kiefernekrose besteht bei langjähriger intravenöser Applikation stickstoffhaltiger Bisphosphonate [27, 32].

Im Gegensatz zu aseptischen Knochennekrosen in anderen Skelettabschnitten besteht bei Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen in der Regel auch eine



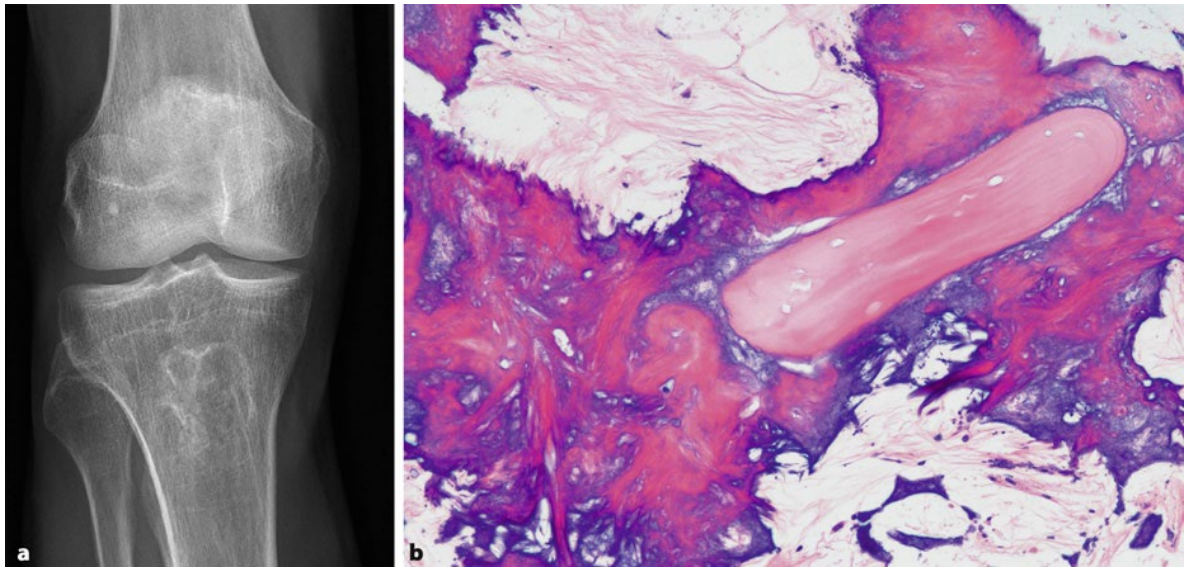


**Abb. 45.3a,b** Knocheninfarkt. **a** Girlandenartige Verschattungen in der proximalen Tibiametaphyse. **b** Markraumfibrose mit dichten, fleckförmigen Kalzifikationen, eingeschlossener avitaler Spongiosatrabekel

chronisch-entzündliche Komponente. Anamnestisch oder klinisch finden sich häufig Hinweise auf zurückliegende oder noch bestehende Erkrankungen am Zahn bzw. Zahnhalteapparat oder zurückliegende Zahnextraktionen bzw. kieferchirurgische Eingriffe [11, 27].

Neben Besonderheiten der Knochenbiologie des kraniofazialen Skeletts (neuroektodermale Herkunft im Gegensatz zum axialen Skelett, desmale Ossifikation) wird deshalb auch eine mögliche pathogenetische Bedeutung des lokalen, entzündlich bedingten sauren Gewebsmilieus diskutiert, das die Mobilisation von Bisphosphonaten aus dem mineralisierten Knochengewebe und ihre pharmakologische Verfügbarkeit beeinflusst [17, 27]. Ein alleiniger Einfluss der Therapiedauer scheint nicht zu bestehen, bereits nach 6-monatiger Behandlung mit Bisphosphonaten im Rahmen der Osteoporosetherapie sind Kiefernekrosen dokumentiert. Wichtigste Präventivmaßnahmen zur Verhinderung der Bisphosphonat-assoziierten Knochennekrose sind die Vermeidung entzündlicher Erkrankungen im Mund-Kiefer-Bereich oder ihre ausreichende Behandlung, wobei vor allem Schleimhautdefekte, die zu einer Freilegung des Kieferknochens führen, speicheldicht beseitigt werden müssen [13].

## Strahleninduzierte Knochenveränderungen

Effekte der Einwirkung ionisierender Strahlung auf den Knochen sind abhängig vom Skelettalter, der Dosis und der Lokalisation der Strahleneinwirkung. Physikalisch liegt die Bildung sog. freier Radikale zugrunde, die Veränderungen an Zellmembranen und Organellen sowie DNA-Strangbrüche hervorrufen können. Auf der geweblichen Ebene führen vor allem Schädigungen an den Endothelien mit Permeabilitätsveränderungen der Gefäßwände zu perivaskulären Ödemen, Hämorrhagien und schließlich reparativen Fibrosierungen, die vaskuläre Zirkulationsstörungen zur Folge haben [22]. Die Zellen der Hämatopoese sind aufgrund ihrer hohen Mitoserate besonders strahlensensibel, wobei es nach einer Konversion von blutbildendem Mark hin zu Fettmark schließlich zu einer bei entsprechender Dosis irreversiblen Markraumfibrose kommt. Eine vermehrte Freisetzung von Entzündungsmediatoren begünstigt die Aktivierung von Osteoklasten und damit den Abbau von Knochengewebe. Eine Verminderung der Osteoblastogenese aus mesenchymalen Vorläuferzellen begünstigt diesen osteokatabolen Effekt. Auch eine Altersabhängigkeit von strahleninduzierten Veränderungen am Knochengewebe (Knochendichte, Hormonlevel) ist anzunehmen [28].

Strahlenexposition offener Wachstumsfugen kann zur Proliferationshemmung der Chondrozyten und damit zu einer Bremsung der enchondralen Ossifikation führen [28].

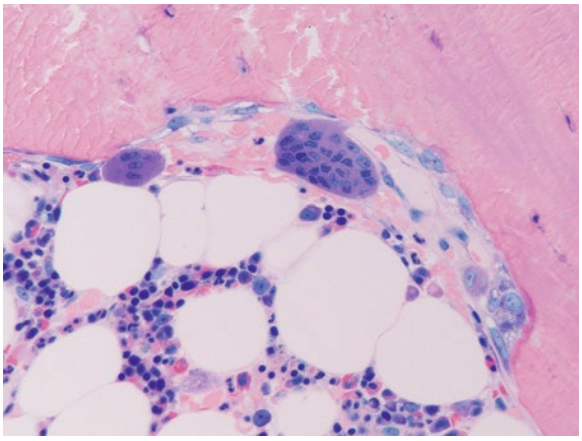


**Abb. 45.4** Bisphosphonateffekt. Resorptionslakune, zentral großer, vielkerniger Osteoklast, von der Oberfläche des Trabekels abgelöst

Wesentliche Bestrahlungsfolgen am unreifen Skelett (Strahlentherapie maligner Tumoren im Kindesalter, wie Ewing-Sarkom, Retinoblastom, Nephroblastom, akute Leukämien) sind Veränderungen am Os ilium (Hypoplasie, Hüftgelenksdysplasie) spinale Wachstumsstörungen mit Entwicklung einer Skoliose, kraniale Wachstumsstörungen und Extremitätenverkürzungen [5, 31].

Am Skelett des Erwachsenen kommt es nach einer medianen Latenzzeit von etwa drei Jahren in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis zu der Entstehung einer strahleninduzierten Markraumfibrose (im englischsprachigen Schrifttum „radiation osteitis“).

**Radiologie.** Die frühesten Markraumveränderungen sind radiologisch im MRT nachweisbar [3]. Nativ-radiologisch erscheint der Knochen in diesen Bereichen meist demineralisiert und weist eine atypische Spongiosazeichnung auf [6, 20]. Wenn es zu einer klinischen Symptomatik kommt, liegt meist eine Insuffizienzfraktur zugrunde [4, 16]. Im weiteren Verlauf kann sich das Vollbild einer strahleninduzierten Knochennekrose (Osteoradionekrose) entwickeln. Osteoradionekrosen im orofazialen Bereich (nach Strahlentherapie nasopharyngealer Tumoren) können schwerwiegendere Folgen haben, was durch eine erhöhte Infektanfälligkeit im Rahmen von strahleninduzierten Schleimhautschädigungen oder auch nach Zahnextraktionen bedingt ist (infizierte Osteoradionekrose). Weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoradionekrose im orofazialen Bereich sind Periodontitis bei unzureichender Mundhygiene, Alkoholismus und ein schlechter Ernährungszustand [19].

**Mikroskopie.** Histologisch finden sich Veränderungen, die denen eines Knocheninfarkts ähneln (Abb. 45.5). Es besteht in der Regel eine zellarme, dichte Markraumfi-

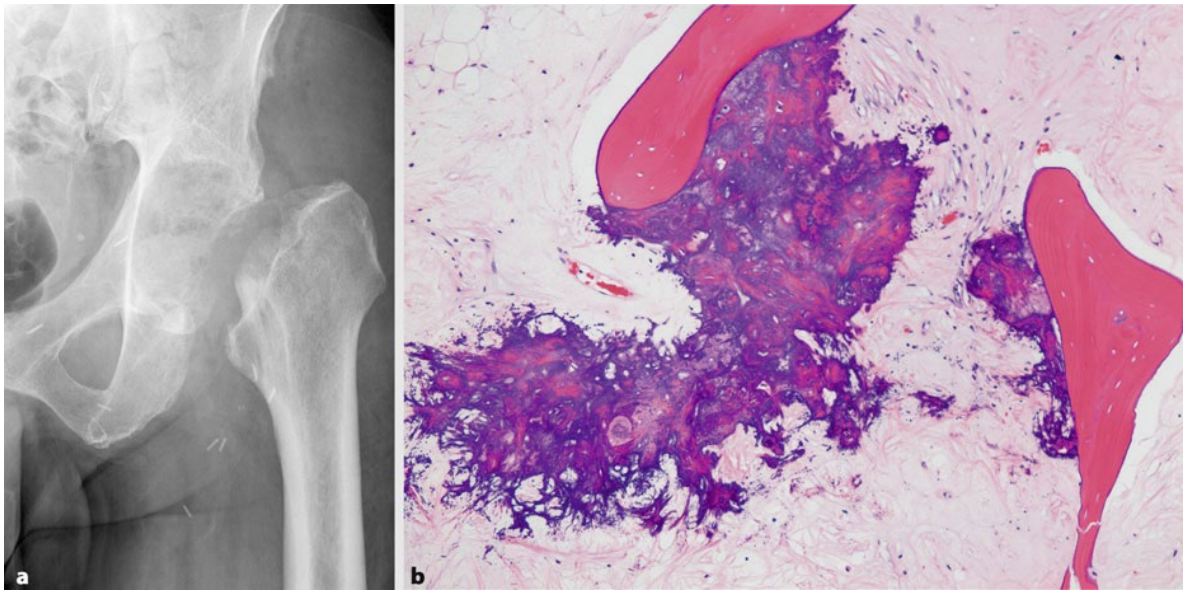



**Abb. 45.5a,b** Strahleninduzierte Knochennekrose. **a** Osteolytische Destruktion des Schenkelhalses, Zustand nach Bestrahlung. **b** Dichte Markraumfibrose, fleckförmige Kalzifikation, kein Tumorgewebe

brose mit unterschiedlich stark ausgeprägter Kalzifikation, so dass die Veränderungen in diesem Stadium auch als fleckförmige Verschattungen im Nativ-Röntgenbild bzw. CT sichtbar werden [5, 9, 14].

(Strahleninduzierte Knochentumoren: s. Sekundäres Osteosarkom, Osteochondrom)



## Literatur


1. Abdelwahab IF et al (1998) Angiosarcomas associated with bone infarcts. Skeletal Radiol 27:546–551
2. Arnold WH (1973) Hereditary bone dysplasia with sarcomatous degeneration. Study of a family. Ann Intern Med 78:902–906
3. Blomlie V et al (1995) Female pelvic bone marrow: serial MR imaging before, during, and after radiation therapy. Radiology 194:537–543
4. Blomlie V et al (1996) Incidence of radiation-induced insufficiency fractures of the female pelvis: evaluation with MR imaging. AJR Am J Roentgenol 167:1205–1210
5. Bluemke DA et al (1994) Skeletal complications of radiation therapy. Radiographics 14:111–121
6. Bragg DG et al (1970) The clinical and radiographic aspects of radiation osteitis. Radiology 97:103–111
7. Bruns J (1996) Osteochondrosis dissecans. Enke, Stuttgart
8. Camacho-Vanegas O et al (2012) Primate genome gain and loss: a bone dysplasia, muscular dystrophy, and bone cancer syndrome resulting from mutated retroviral-derived MTAP transcripts. Am J Hum Genet 90:614–627
9. Dalinka MK et al (1974) Complications of radiation therapy: adult bone. Semin Roentgenol 9:29–40
10. Desai P et al (1996) Sarcoma in association with bone infarcts. Report of five cases. Arch Pathol Lab Med 120:482–489
11. Diel IJ (2012) Kieferosteonekrosen in der Osteoonkologie. Osteologie 21:193–200
12. Domson GF et al (2009) Infarct-associated bone sarcomas. Clin Orthop Relat Res 467:1820–1825
13. Felsenberg D et al (2012) Osteonekrose des Kiefers bei Osteoporosepatienten. Bisphosphonattherapie, Risikofaktoren, klinische Symptomatik, initiale Interventionen und Empfehlungen. Osteologie 21:207–212
14. Fu AL et al (1994) Radiation osteitis and insufficiency fractures after pelvic irradiation for gynecologic malignancies. Am J Clin Oncol 17:248–254
15. Hardcastle P et al (1986) Hereditary bone dysplasia with malignant change. Report of three families. J Bone Joint Surg Am 68:1079–1089
16. Ilner K et al (1998) Radiation-induced insufficiency fractures after definitive prostate cancer radiotherapy. Acta Oncol 37:201–202
17. Jakob F et al (2012) Pathophysiologie des Knochenstoffwechsels bei Osteonekrosen im Zusammenhang mit starker antiresorptiver Therapie. Osteologie 21:186–192

18. Jobke B et al (2014) Bisphosphonate-osteoclasts: Changes in osteoclast morphology and function induced by antiresorptive nitrogen-containing bisphosphonate treatment in osteoporosis patients. Bone 59:37–43
19. Lambade PN et al (2013) Osteoradionecrosis of the mandible: a review. Oral Maxillofac Surg 17:243–249
20. Langlands AO et al (1977) Radiation osteitis following irradiation for breast cancer. Clin Radiol 28:93–96
21. Lissoni P et al (1997) Acute effects of pamidronate administration on serum levels of interleukin-6 in advanced solid tumour patients with bone metastases and their possible implications in the immunotherapy of cancer with interleukin-2. Eur J Cancer 33:304–306
22. Lyons A et al (2008) Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. Br J Oral Maxillofac Surg 46:653–660
23. Martignetti JA et al (2000) Malignant fibrous histiocytoma: inherited and sporadic forms have loss of heterozygosity at chromosome bands 9p21-22-evidence for a common genetic defect. Genes Chromosomes Cancer 27:191–195
24. Matsuno T et al (1996) Development of angiosarcoma at the site of a bone infarct - A case report. Clin Orthop Relat Res 327:259–263
25. Mirra JM et al (1974) Malignant fibrous histiocytoma and osteosarcoma in association with bone infarcts; report of four cases, two in caisson workers. J Bone Joint Surg Am 56:932–940
26. Norton KI et al (1996) Diaphyseal medullary stenosis (sclerosis) with bone malignancy (malignant fibrous histiocytoma) Hardcastle syndrome. Pediatr Radiol 26:675–677
27. Otto S et al (2012) Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen. Aktuelle Übersicht zu Definition, klinischer Präsention, Risikofaktoren, Pathogenese, Prophylaxe und Therapie. Osteologie 21:291–295
28. Pacheco R et al (2013) Effects of radiation on bone. Curr Osteoporos Rep 11:299–304
29. Peters KM et al (2012) Osteonekrosen der unteren Extremitäten. Osteologie 21:253–260
30. Rader CP et al (2012) Update Ätiologie/Risikofaktoren bei Osteonekrosen und Osteonekrose bei Kortikoidtherapie. Osteologie 21:269–273
31. Rutherford H et al (1974) Complications of radiation therapy: growing bone. Semin Roentgenol 9:15–27
32. Schulz W (2012) Tumor-Hyperkalzämie. In: Hyperkalzämie. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, München
33. Sissons HA et al (1992) Pathology of osteonecrosis of the femoral head. A review of experience at the Hospital for Joint Diseases, New York. Skeletal Radiol 21:229–238
34. Torres FX et al (1992) Bone infarct-associated osteosarcoma. Cancer 70:2418–2430
35. Wang J et al (2003) Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. J Oral Maxillofac Surg 61:1104–1107

Kapitel 46

# Osteomyelitis

46

*M. Werner*

## Inhalt

Unspezifische erregerbedingte Osteomyelitis ..... 1116

Granulomatöse Osteomyelitis ..... 1116

Mykobakteriell induzierte Osteomyelitis ..... 1117

Sarkoidose ..... 1118

Nichtbakterielle Entzündungen des Knochens ..... 1119

Skelettbeteiligung bei Mykosen und parasitären Erkrankungen ..... 1120

Literatur ..... 1121

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_46, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Die Entzündung des Knochenmarks ist entweder Ausdruck einer direkten Auseinandersetzung mit Mikroorganismen, die im Markraum des betroffenen Knochens direkt anwesend sind (bakterielle eitrige oder subchronisch granulierende Entzündungen, unmittelbar erregerbedingt granulomatöse Entzündungen). Außerdem treten chronisch rekurrierende multifokale Entzündungen auf, bei denen mikrobiologisch kulturell keine Erreger nachgewiesen werden (chronische nichtbakterielle Osteomyelitis).

## Unspezifische erregerbedingte Osteomyelitis

Die Pathogenese dieser Form der Osteomyelitis unterscheidet sich nach dem Infektionsweg. Es kann zum Übergreifen einer lokalen, erregerbedingten Entzündung auf den Markraum eines benachbarten Knochens kommen. Beispiele dafür sind bakterielle Entzündungen der Haut oder des subkutanen Weichgewebes, posttraumatische oder postoperative Entzündungen (Osteosynthese, Endoprothetik) oder dentale Infektionen. Diese Form der Osteomyelitis wird durch periphere Makro- und Mikroangiopathien oder Neuropathien begünstigt (z. B. diabetisches Fußsyndrom).

Bei der hämatogenen Osteomyelitis erreichen Mikroorganismen den Knochen auf dem Blutweg (Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa). Besonders prädisponiert sind die Metaphysen der langen Röhrenknochen bei Kindern, in denen haarnadelartig gekrümmte Gefäßschlingen an der Grenze zwischen Markraum und Wachstumsfuge bestehen. Mikrothromben dieser Gefäße, etwa nach mechanischer Alteration, werden als begünstigend für die Ansiedlung von Bakterien angesehen, die zur Induktion einer eitrigen Entzündung im umgebenden Markraum führen. Offene Wachstumsfugen stellen im Kindesalter zunächst eine Barriere gegen die Ausbreitung der Entzündung in die Epiphyse dar. Diese Barriere kann im Neugeborenenalter allerdings durch perforierende Gefäße überschritten werden. Im Erwachsenenalter besteht sie nach Schluss der Wachstumsfugen nicht mehr. Im Erwachsenenalter sind auch die Diaphysen der Röhrenknochen sowie die Wirbelsäule betroffen. Ausgangspunkte der hämatogenen Streuung im Erwachsenenalter sind Harnwegs- oder Atemwegsinfektionen, Endokarditiden und auch opportunistische Infektionen bei Immundefizienz oder bei Suchtpatienten sowie Nosokomialinfektionen (Pseudomonas, Enterobakterien, Anaerobier, Candida, Aspergillus).

**Radiologie.** Da die Entzündung mit einem Exsudat im Markraum und nachfolgendem entzündungszelligen Infiltrat beginnt, sind Signalalterationen zuerst im Szintigramm und im MRT zu erwarten. Häufig folgt ein perifokales Ödem. Die Entwicklung von Veränderungen, die im Nativ-Röntgenbild sichtbar sind, wie osteolytische Destruktionen (unscharfe Aufhellungen), reaktive Sklerosen der Spongiosa (unscharfe wolkige Verschattungen) und eine reaktive subperiostale Knochenneubildung kann je nach Aktivität der Entzündung mehrere Tage bis Wochen in Anspruch nehmen (Abb. 46.1).

**Mikroskopie.** Im frühen Stadium einer bakteriellen Osteomyelitis findet sich im Markraum ein seröses bis fibrinöses Exsudat, gefolgt von einem granulozytären Infiltrat. Im weiteren Verlauf kommt es meist zu einer erheblichen Steigerung der osteoklastären Resorption, erkennbar an sehr zahlreichen vertieften Resorptionslakunen an Spongiosatrabekeln, die in diesem Stadium meist avitale Osteozyten (leere Osteozytenhöhlen) aufweisen (Abb. 46.1). Bei hoher entzündlicher Aktivität finden sich nicht selten kleine ossäre Mikrosequester in dichten granulozytären Infiltraten. Mitunter verbleiben nach ihrer vollständigen Auflösung Gruppen von großen aktivierten vielkernigen Osteoklasten, so dass ein granulomartiger Aspekt vorgetäuscht werden kann. Besonders bei Osteomyelitiden, die durch ein Übergreifen einer umgebenden Weichteilentzündung auf den Knochen entstehen (Zehengangrän), findet sich nicht selten eine lichtmikroskopisch erkennbare bakterielle Besiedelung der Markräume.

Bei chronisch-rezidivierenden Osteomyelitiden kann die Entzündung große Abschnitte der Metaphyse bzw. Diaphyse eines Knochens erfassen. Auch lokal umschriebene Osteodestruktionen im Markraum oder der Kortikalis mit perifokaler Sklerose sind möglich (sog. Brodie-Abszess). Spätfolgen einer chronisch-rezidivierenden Osteomyelitis können die Entwicklung kutaner Fisteln und bei entsprechend langem Verlauf auch die Induktion von Fistelkarzinomen sein. Die Entstehung von Osteosarkomen auf dem Boden einer chronisch rekurrierenden Osteomyelitis ist ganz vereinzelt beschrieben [8, 35].

## Granulomatöse Osteomyelitis

Granulomatöse Reaktionen im Markraum kommen im Zusammenhang mit mykobakteriellen Infektionen, mykotischen Infektionen (z. B. Blastomykose, Kokzidioidomykose, Kryptokokkose) und im Zusammenhang mit der Sarkoidose vor. Vereinzelt finden sich Granulome im Markraum auch bei Patienten mit chronischer Infusionstherapie, Hämodialyse und im Zusammenhang mit Medikamentenmissbrauch.

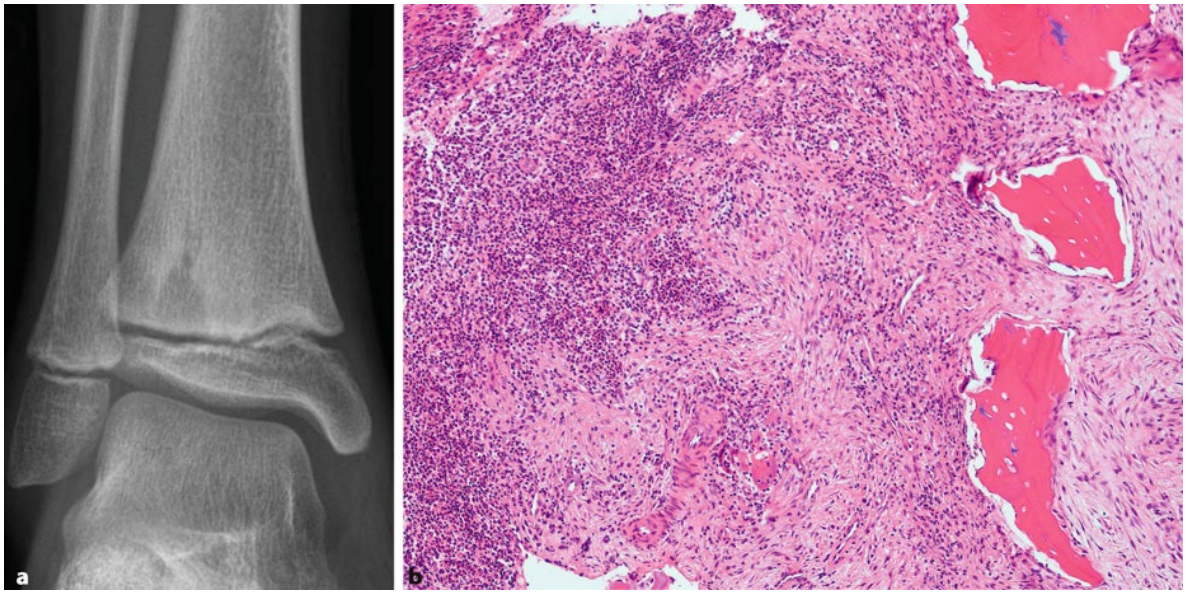



**Abb. 46.1a,b** Unspezifische erregerbedingte Osteomyelitis. **a** Unscharf begrenzte Osteolysen in der distalen Tibiametaphyse, unmittelbar neben der noch offenen distalen Wachstumsfuge. **b** Dichte Fibrose des Markraumes, konfluierende granulozytäre Infiltrate, Restanteile von Spongiosa mit zahlreichen Resorptionslakunen

## Mykobakteriell induzierte Osteomyelitis

Die tuberkulöse Osteomyelitis, die vor der Antibiotikaära eine sehr häufige Manifestation der tuberkulösen Infektion war, danach seltener geworden ist, hat im Zusammenhang mit immunsuppressiven Therapien sowie der HIV-Infektion wieder an Bedeutung gewonnen. Häufige ossäre Manifestationsorte sind vor allem die Wirbelsäule und die Hüftregion. Prinzipiell kann jeder Skelettabschnitt betroffen sein.

**Radiologie.** Die tuberkulöse Osteomyelitis führt zu Knochendestruktionen, die im Extremitätenskelett häufig in Gelenknähe lokalisiert sind. Bei spinaler Manifestation kommt es bei mehr ventral gelegenem Fokus der Entzündung zu Kortikalisdestruktionen und Ausbreitung des Entzündungsprozesses unter dem vorderen Längsband, wobei ein Übergreifen über den Zwischenwirbelraum auf benachbarte Wirbelsäulensegmente zustande kommen kann. Mehr zentral im Wirbelkörper gelegene granulomatöse Entzündungsprozesse können zu einem vollständigen Wirbelkörperzusammenbruch führen. Auch Arrosionen der Zwischenwirbelscheiben mit Verschmälerung der Zwischenwirbelräume kommen vor. Charakteristisch für ein fortgeschrittenes Stadium einer Wirbelsäulentuberkulose ist eine deutliche Gibbusbildung, vor allem im Bereich der Brustwirbelsäule (Abb. 46.2).

**Mikroskopie.** Das mikroskopische Bild einer Knochentuberkulose unterscheidet sich prinzipiell nicht von der Tuberkulosemanifestation in Lunge, Lymphknoten oder anderen parenchymatösen Organen. Im Markraum entwickeln sich epitheloidzellige Granulome, die in unterschiedlichem Ausmaß Langhans-Riesenzellen enthalten (Abb. 46.2). Mitunter dominieren eher zellarme, verkäsende Nekrosen mit geringerer chronisch-entzündungszelliger Infiltration, so dass an kleinen Biopsien allein histologisch die Diagnosestellung schwierig sein kann. Säurefeste Stäbchen werden lichtmikroskopisch selten gefunden. Die molekularpathologische Diagnostik mittels PCR gelingt am besten, wenn bereits bei der Biopsieentnahme die Differenzialdiagnose einer Tuberkulose von Seiten der Klinik in Betracht gezogen und Frischmaterial eingesandt wird (sorgfältige Anamneseerhebung, besondere Aufmerksamkeit bei Osteomyelitiden mit Übergreifen auf Gelenkstrukturen oder bei destruktiver Spondylitis/Spondylodiszitis). Auch nach schonender Entkalkung (EDTA) werden positive Ergebnisse erzielt, säureentkalktes Material ist in der Regel für die molekularpathologische Erregerdiagnostik nicht geeignet.

Markrauminfektionen im Rahmen atypischer Mykobakteriosen kommen vor allem bei Patienten mit Immundefizienz vor. Epitheloidzellige Granulome im Markraum sind nicht immer ausgebildet, das Ausmaß lichtmikroskopisch nachweisbarer säurefester Stäbchen kann aber ausgeprägter als bei einer tuberkulösen Osteomyelitis sein. Für die differenzialdiagnostische Unterscheidung ist der kulturelle und/oder molekularpathologische Erregernachweis notwendig.

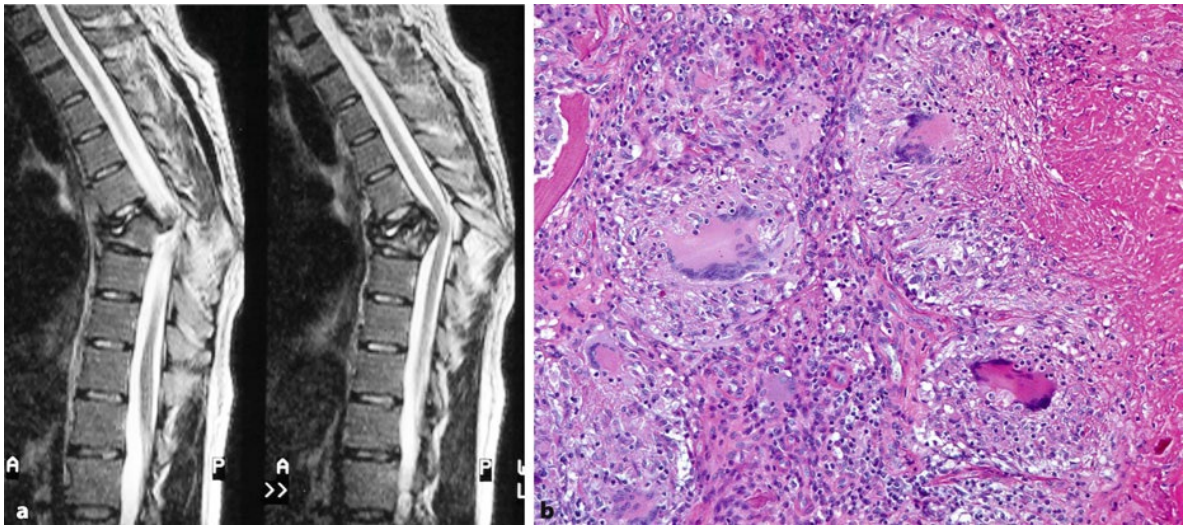


**Abb. 46.2a,b** Skeletttuberkulose. **a** Destruktion eines Brustwirbelkörpers, Gibbusbildung. **b** Im Markraum gelegene epitheloidzellige Granulome, Verkäsung, Langhans-Riesenzellen

## Sarkoidose

Granulomatösen Markraumläsionen liegt in bis zu 21 % der Fälle eine Sarkoidose zugrunde [7]. Mit sensitiven nuklearmedizinischen Methoden (PET-CT) wird eine Markraumbeteiligung bei 77 % von Patienten mit klinisch gesicherter Sarkoidose angegeben [32]. Konventionell-radiologisch werden ossäre Strukturveränderungen bei etwa 5 % der Sarkoidosepatienten festgestellt [22, 47].

**Radiologie.** Häufig finden sich zystoide Veränderungen insbesondere in den kleinen Röhrenknochen des Hand- und Fußskelettes, aber auch kranial (Nase, Gaumen, Temporalregion), seltener Wirbelsäule und lange Röhrenknochen. Meist besteht ein bilateraler Knochenbefall. An den Phalangealknochen bestehen häufig kleine Osteolysen (radiologisch als subkortikale Erosionen bezeichnet), in späteren Stadien dann auch sklerotische Läsionen. An den phalangealen Röhrenknochen kann es zu einer Beteiligung der Kortikalis mit anschließendem Remodelling und dadurch verursachter plumper Umstrukturierung der Knochenaußenkontur mit Verlust der ursprünglich mehr konkaven Form kommen. Die Mittel- und Endphalangen sind häufiger betroffen als die Grundphalangen oder die Metakarpalknochen [36, 47].

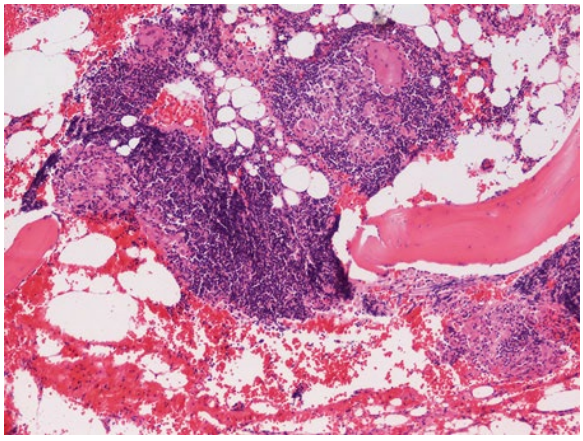


**Abb. 46.3** Ossäre Sarkoidose. Kleine epitheloidzellige Granulome mit einzelnen Langhans-Riesenzellen und lymphozytärem Begleitinfiltrat disseminiert im Markraum

**Mikroskopie.** Die skelettale Manifestation der Sarkoidose besteht in der Ausbildung von nichtverkäsenden epitheloidzelligen Granulomen, die auch Langhans-Riesenzellen enthalten können, im Markraum der betreffenden Knochen (Abb. 46.3) [43, 47, 49].

Veränderungen im 1,25-OH-Vitamin-$D_3$-Spiegel bei der Sarkoidose sind vermutlich nicht direkte Ursache der ossäre Veränderungen, führen aber zu Störungen im Kalziumhaushalt (Hyperkalziurie, Hyperkalziämie). Als Ursache dafür wird eine verstärkte Hydroxylierung von 25-OH-Vitamin-$D_3$ zu 1,25-OH-Vitamin-$D_3$ durch die Epitheloidzellen der Granulome angesehen, was ohne direkte ossäre Beteiligung des granulomatösen Prozesses zustande kommen kann [4, 16, 21, 22, 31, 50].

**Differenzialdiagnose.** Differenzialdiagnostisch kann die ossäre Beteiligung der Sarkoidose Abgrenzungsschwierigkeiten zu Skelettmetastasen und hämatologischen Erkrankungen (Plasmozytom, Lymphom) hervorrufen. Diagnostisch ist neben der korrekten in-

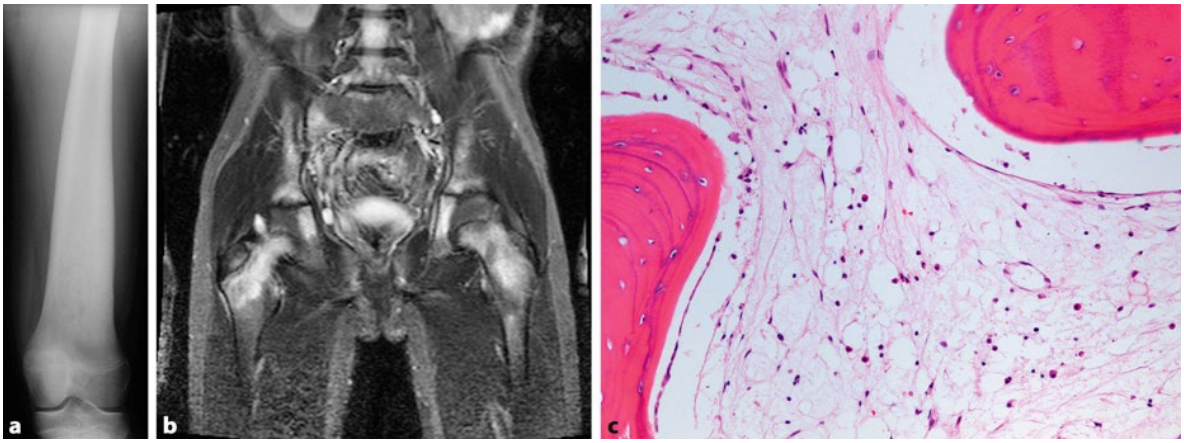


**Abb. 46.4a–c** Nichtbakterielle Osteomyelitis. **a** Langstreckige, diffuse unscharfe Verschattung des Femurs distal metadiaphysär mit relativ glatter subperiostaler Knochenneubildung und dadurch plumper Verbreiterung der Knochenaußenkontur. **b** Im MRT inhomogene Signalalterationen im proximalen Femur beidseits. **c** Feinfibrilläre Markraumfibrose, schüttere Infiltrate aus Lymphozyten und einzelnen Plasmazellen, appositionell verbreiterte Spongiosatrabekel

ternistischen Statuserhebung, einschließlich Röntgendiagnostik der Lunge, auch die Bestimmung des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) hilfreich, das bei der Sarkoidose und anderen granulomatösen Erkrankungen ebenfalls vermehrt gebildet wird [11].

## Nichtbakterielle Entzündungen des Knochens

Nichtbakterielle Entzündungen des Knochens mit oder ohne assoziierte Erkrankungen sind unter verschiedenen Entitätsbezeichnungen bekannt, die sich vom klinischen Bild, der Verteilung im Skelettsystem und der Mitbeteiligung anderer Organsysteme ableiten. Es wird zunehmend davon ausgegangen, dass es sich dabei um autoinflammatorische Prozesse handelt, die sich unter dem Oberbegriff nichtbakterielle Osteitis bzw. Osteomyelitis zusammenfassen lassen. Dies betrifft die Krankheitsbilder akute nichtbakterielle Osteitis (ANBO), chronische nichtbakterielle Osteitis (CNBO), chronische rekurrierende multifokale Osteomyelitis (CRMO) und Erkrankungen, bei denen zu der skelettalen Manifestation eine Beteiligung extraskelettaler Systeme, wie Haut (SAPHO-Syndrom), Gelenke, Darm (enteropathische Osteitis) oder Auge hinzutritt [17, 24, 25, 33, 38].

Die Erkrankungen treten bevorzugt, aber nicht ausschließlich im Kindes- und Adoleszentenalter auf. In pädiatrisch-akzentuierten Studien liegt das Hauptmanifestationsalter zwischen dem 10. und 14. Lebensjahr (median 11,4 Jahre), etwa 2/3 der Patienten sind weiblich [13, 25]. Erkrankungen bzw. Syndrome, die eher im Erwachsenenalter auftreten und wohl ebenfalls in die Gruppe der nichtbakteriellen Osteitis gehören, sind das Anterior-Chest-Wall-Syndrom (ACW-Syndrom), die akquirierte Hyperostose (AHS), die sternokostoklavikuläre Hyperostose (SCCH), die plasmazelluläre Osteomyelitis, das Tietze-Syndrom, die pustulöse Arthroosteitis (PAO) und die sklerosierende Osteomyelitis Garré [15, 23, 27, 28, 40, 44]. Wichtigstes klinisches Symptom ist der lokale Schmerz bei gutem Allgemeinzustand, während Fieber eher uncharakteristisch und bei subtiler Untersuchung eher auf ggf. assoziierte entzündliche Erkrankungen wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder schwere Akne zurückzuführen ist. Die Häufigkeit einer palmoplantaren Pustulose (PPP) bei den Betroffenen wird mit bis zu 20 % angegeben, liegt in manchen Mitteilungen aber auch wesentlich niedriger [23, 25].

Prinzipiell kann das gesamte Skelettsystem beteiligt sein. Etwa 1/3 der Fälle betrifft die Metaphysen der langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten. In der Häufigkeit folgen die Manifestation in Wirbelsäule, Becken, Fußskelett, Klavikula (in der Regel inneres Drittel), Metaphysen der langen Röhrenknochen der oberen Extremitäten, Sternum, Rippen, Os sacrum, Mandibula und das Handskelett [13, 25]. Mitunter wird die Häufigkeit der spinalen Manifestation mit 20–30 % angegeben [13, 24, 45]. Sie findet sich bei etwas älteren Patienten und geht mit einer höheren Häufigkeit einer palmoplantaren Pustulose einher, sie kann auch zur Entstehung einer Vertebra plana führen [25, 37].

**Radiologie.** Nativradiologisch findet sich häufig ein gemischtes lytisch-sklerotisches Erscheinungsbild (mitunter als sog. Pseudonidus konfiguriert), es kommen aber auch rein lytische oder rein sklerotische Veränderungen unterschiedlicher Größenausdehnung vor. Zusätzlich können diffuse Veränderungen in Form einer Hyperostose oder Periostreaktion auftreten (Abb. 46.4).

Häufig ist das Nativ-Röntgenbild unauffällig. Das MRT ist sensitiver für subklinische Veränderungen und zur Erfassung eines multifokalen Verteilungsmusters. Es zeigt Signalveränderungen am Ort der eigentlichen Markraumentzündung (mitunter auch anulär, vor allem nach Kontrastmittelgabe), aber auch ödembedingte Veränderungen in assoziierten Knochenabschnitten (Epiphyse), in benachbarten Weichteilen und Gelenken [13].

**Mikroskopie.** Histologisch wird ein stadienhafter Verlauf angegeben. Am Anfang steht ein zellreiches Markrauminfiltrat aus neutrophilen und einzelnen eosinophilen Granulozyten, die mitunter sogar kleine Mikroabszesse bilden können. Im weiteren Verlauf nimmt die Zellularität ab, neben einzelnen Granulozyten finden sich dann überwiegend Plasmazellen, Lymphozyten und Makrophagen. Das spätere sklerotische Stadium (Abb. 46.4) ist durch eine zunehmende Markraumfibrose mit nur noch geringer, fokaler chronisch-entzündungszelliger Infiltration und durch eine Osteosklerose mit Verbreiterung der Spongiosatrabekel durch aktivierte Osteoblasten gekennzeichnet [5, 12, 17]. Da die histologischen Befunde letztlich unspezifisch sind und auch Überschneidungen zur bakteriellen Osteomyelitis bestehen, erfolgt die Diagnose der nichtbakteriellen Osteitis in erster Linie anhand klinischer und radiologischer Kriterien, die folgendermaßen vorgeschlagen wurden: *Hauptkriterien* umfassen radiologisch festgestellte osteolytische bzw. osteolytisch-sklerotische Knochenläsionen, Multifokalität der Knochenläsionen, palmoplantare Pustulose oder Psoriasis und den histologischen Nachweis einer Markraumentzündung und/oder Markraumfibrose bzw. Osteosklerose, jedoch ohne direkten mikrobiologischen Erregernachweis aus dem Biopsiematerial. *Nebenkriterien* umfassen normale Leukozytenzahl sowie guter Allgemeinzustand, geringe bis mäßige Erhöhung von CRP und Blutsenkung, Anamnesezeit länger als 6 Monate, Hyperostose, Assoziation zu anderen autoimmunen Erkrankungen (abgesehen von palmoplantarer Pustulose oder Psoriasis) und Auftreten einer nichtbakteriellen Osteitis oder autoimmunen bzw. autoinflammatorischen Erkrankungen bei Verwandten 1. oder 2. Grades. Eine nichtbakterielle Osteitis wird nach diesem Vorschlag angenommen, wenn zwei Hauptkriterien oder ein Haupt- und drei Nebenkriterien erfüllt sind. Je mehr Kriterien erfüllt sind, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit einer chronisch-rezidivierenden multifokalen Osteomyelitis, wenn weniger Kriterien zutreffen, ist eine akute nichtbakterielle Osteitis wahrscheinlicher [12, 24].

**Pathogenese.** Die Ursache der chronischen, nichtbakteriellen Osteitis ist nicht vollständig geklärt. Familiäre Manifestationen können mit genetischen Alterationen auf Chromosom 18q verbunden sein [18]. Konzeptionell wird eine autoinflammatorische Pathogenese angenommen. Dabei ergeben sich gewisse Parallelen zu seltenen chronisch-entzündlichen Erkrankungen mit skelettaler und dermaler Beteiligung sowie einem Defizit des Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten (DIRA) bzw. zu einer chronischen rekurrierenden multifokalen Osteomyelitis in Kombination mit einer kongenitalen dyserythropoetischen Anämie (Majeed-Syndrom bei LIPN2-Mutation) [1, 14]. Infektiöse Ursachen als Trigger autoinflammatorischer Prozesse (Propioni bacterium acnes bei SAPHO-Syndrom) kommen ebenfalls in Betracht [3, 41].

Obwohl viele Patienten antibiotisch behandelt wurden, gewinnt die Behandlung mit nichtsteroidalen, antiinflammatorischen Medikamenten bei der chronischen nichtbakteriellen Osteitis als Primärtherapie an Bedeutung, wenngleich evidenzbasierte Daten aus randomisierten kontrollierten Studien dazu noch fehlen. Auch Bisphosphonate und TNF-Alpha-Blocker kommen zum Einsatz [10, 12, 25].

**Differenzialdiagnose.** Differenzialdiagnostisch müssen vor allem die bakterielle, infektiöse Osteomyelitis, aber auch neoplastische Läsionen (Osteoidosteom, Osteoblastom, Osteosarkom, Ewing-Sarkom, lymphoproliferative Erkrankungen, Langerhanszell-Histiozytose) und reparative Veränderungen nach mechanischen Alterationen (Frakturkallus) abgegrenzt werden. Bei der Hypophosphatasie können entzündliche Veränderungen durch Hydroxylapatit-Kristallablagerungen hervorgerufen werden, die klinisch und radiologisch einer nichtbakteriellen multifokalen Osteomyelitis ähneln. Möglicherweise ergeben sich daraus auch Hinweise auf pathogenetische Zusammenhänge [46]. Die differenzialdiagnostische Eingrenzung kann durch einen klinischen Score erleichtert werden, in den unter anderem Blutbild und CRP, Temperatur, Multifokalität, Verteilung und radiologische Konfiguration sowie insbesondere die Beteiligung von Wirbelsäule, Klavikula und Sternum eingehen. Die Indikation zur Biopsie kann bei Anwendung dieses Algorithmus wahrscheinlich enger gestellt werden [26].

## Skelettbeteiligung bei Mykosen und parasitären Erkrankungen

*Mykotische Osteomyelitiden* sind deutlich seltener als die bakteriell bedingte Osteomyelitis. Neben Aspergillus, Candida und Actinomyces kommen ursächlich auch seltenere Spezies, wie Blastomyces, Histoplasma, Coccidioides, Cryptococcus, Sporothrix oder Rhizopus als Ursache vor. Die Infektion des Knochens kann entweder direkt aus der Umgebung fortgeleitet sein (z. B.

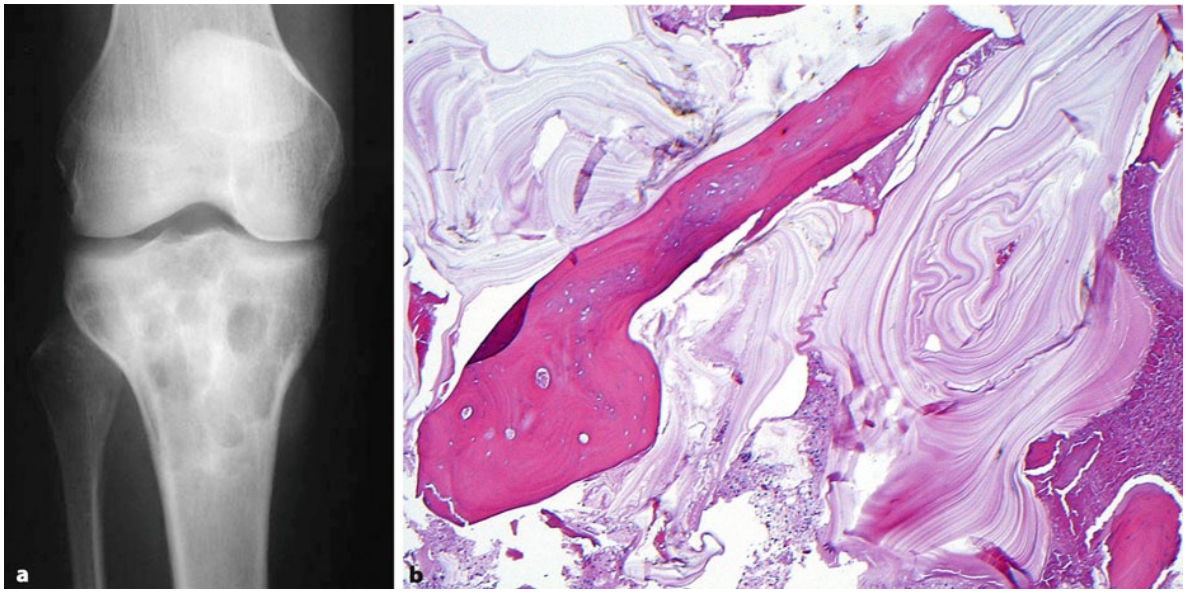


**Abb. 46.5a,b** Ossäre Echinokokkose. **a** Multiple zystoide Aufhellungen in der Tibia proximal epimetaphysär. **b** Im Markraum gelegene, vielfach geschichtete, PAS-positive lamelläre Wandungen der Echinokokkuszysten

Thoraxwand, Wirbelsäule bei primärer Manifestation in der Lunge, Übergreifen auf Röhrenknochen infolge mykotischer Arthritis, Fortleitung auf die Schädelbasis bei mykotischer Sinusitis) oder durch hämatogene Streuung erfolgen, was durch reduzierte Immunkompetenz begünstigt wird [6, 29, 42, 48].

Meist handelt es sich um chronische Verläufe, die zu lytisch-sklerotischen Veränderungen im Röntgenbild führen. Histologisch finden sich granulomatöse oder eitrige Entzündungen. Die Erreger lassen sich in üblicher Weise mittels PAS- oder Grocott-Färbung darstellen, was durch den molekularbiologischen oder kulturellen Nachweis abgesichert werden kann.

Die antimykotische Behandlung muss in Abhängigkeit von Ausdehnung und Dauer der Erkrankung häufig von eingreifenden chirurgischen Maßnahmen begleitet werden [9, 34, 42].

*Parasitosen mit Skelettbeteiligung* sind ebenfalls selten, sie werden meist durch den weltweit verbreiteten Hundebandwurm (Echinococcus granulosus) hervorgerufen. Die Übertragung erfolgt durch direkten Kontakt mit befallenen Hunden auf Schaf oder Rind (Zwischenwirt) bzw. den Menschen (Fehlwirt). Dort entwickelt sich das Larvenstadium in Form der Echinokokkuszysten (Hydatiden). Die skelettale Manifestation der Zysten erfolgt am häufigsten spinal, seltener im Becken oder langen Röhrenknochen und kann lange asymptomatisch bleiben [20, 39].

Das *radiologische Bild* ist vielgestaltig mit multivesikulären lytischen Veränderungen und Randsklerosen (Abb. 46.5), so dass auch tumorähnliche oder neoplastische Prozesse vorgetäuscht werden können [2, 19, 30, 39]. Zur klinisch-differenzialdiagnostischen Einordnung sind deshalb serologische Testungen hilfreich. *Makroskopisch* finden sich lobulierte blasige weißliche, flüssigkeitsgefüllte Zysten, die die Larvenstadien (Protoscolices) enthalten. Ossäre Echinokokkuszysten weisen oft regressive Veränderungen auf, so dass *mikroskopisch* vor allem die breite, geschichtete Wandung der Zyste in Erscheinung tritt, während die Protoscolices nicht immer zu identifizieren sind (Abb. 46.5). Die Therapie erfolgt chirurgisch und medikamentös (Anthelminthika).

## Literatur


1. Aksentijevich I et al (2009) An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. N Engl J Med 360:2426–2437
2. Arazi M et al (2005) Primary echinococcus infestation of the bone and muscles. Clin Orthop Relat Res 432:234–241
3. Assmann G et al (2011) The SAPHO syndrome – are microbes involved? Best Pract Res Clin Rheumatol 25:423–434
4. Bell NH et al (1979) Evidence that increased circulating 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D is the probable cause for abnormal calcium metabolism in sarcoidosis. J Clin Invest 64:218–225
5. Bjorksten B et al (1980) Histopathological aspects of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. J Bone Joint Surg Br 62:376–380

6. Blyth CC et al (2011) Skull-base osteomyelitis: fungal vs. bacterial infection. Clin Microbiol Infect 17:306–311
7. de Brackers HL et al (2013) Granulomatous lesions in bone marrow: clinicopathologic findings and significance in a study of 48 cases. Eur J Intern Med 24:468–473
8. Campodonico F et al (2003) Pelvic sarcoma arising from chronic osteomyelitis. J Clin Pathol 56:558–559
9. Cetrulo CL Jr. et al (2012) A multi-disciplinary approach to the management of fungal osteomyelitis: current concepts in post-traumatic lower extremity reconstruction: a case report. Microsurgery 32:144–147
10. Costa-Reis P et al (2013) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. J Clin Immunol 33:1043–1056
11. DeRemee RA et al (1985) Serum angiotensin-converting enzyme activity. Its use in the evaluation and management of hypercalcemia associated with sarcoidosis. Arch Intern Med 145:677–679
12. El-Shanti HI et al (2007) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a concise review and genetic update. Clin Orthop Relat Res 462:11–19
13. Falip C et al (2013) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) a longitudinal case series review. Pediatr Radiol 43:355–375
14. Ferguson PJ et al (2005) Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). J Med Genet 42:551–557
15. Freyschmidt J et al (2001) SKIBO diseases: a concept to avoid bloody diagnostic procedures in ambiguous skeletal lesions. Eur Radiol 11:1729–1742
16. Fuss M et al (1992) Calcium and vitamin D metabolism in granulomatous diseases. Clin Rheumatol 11:28–36
17. Gikas et al (2009) Nonbacterial osteitis: a clinical, histopathological, and imaging study with a proposal for protocol-based management of patients with this diagnosis. J Orthop Sci 14:505–516
18. Golla A et al (2002) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) evidence for a susceptibility gene located on chromosome 18q21.3-18q22. Eur J Hum Genet 10:217–221
19. Gossios KJ et al (1997) Uncommon locations of hydatid disease: CT appearances. Eur Radiol 7:1303–1308
20. Herrera A et al (2003) Extraspinal bone hydatidosis. J Bone Joint Surg Am 85-A:1790–1794
21. Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. N Engl J Med 357:266–281
22. James DG et al (1976) Bone and joint sarcoidosis. Semin Arthritis Rheum 6:53–81
23. Jansson A et al (2009) Die kindliche Osteomyelitis. Orthopäde 38:283–294
24. Jansson A et al (2007) Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. Rheumatology (Oxford) 46:154–160
25. Jansson AF et al (2011) Nonbacterial osteitis in children: data of a German Incidence Surveillance Study. Acta Paediatr 100:1150–1157
26. Jansson AF et al (2009) Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults. Arthritis Rheum 60:1152–1159
27. Kasperczyk A et al (1994) Pustulotic arthroosteitis: spectrum of bone lesions with palmoplantar pustulosis. Radiology 191:207–211
28. Kasperczyk A et al (1990) Tumorsimulierende Knochenläsionen bei sternokostoklavikulärer Hyperostose und Pustulosis palmoplantaris. Fortschr Röntgenstr 152:10–15
29. Kohli R et al (2005) Fungal arthritis and osteomyelitis. Infect Dis Clin North Am 19:831–851
30. Markonis A et al (2001) Humeral hydatid cyst complicated with extraosseous involvement: a case of unusual location of echinococcosis. Eur J Radiol 37:130–133
31. Mason RS et al (1984) Vitamin D conversion by sarcoid lymph node homogenate. Ann Intern Med 100:59–61
32. Mostard RL et al (2012) F-18 FDG PET/CT for detecting bone and bone marrow involvement in sarcoidosis patients. Clin Nucl Med 37:21–25
33. Nguyen MT et al (2012) The SAPHO syndrome. Semin Arthritis Rheum 42:254–265
34. Peterson HA (1983) Fungal osteomyelitis in children. Instr Course Lect 32:46–48
35. Puri A et al (2003) Fibroblastic osteosarcoma arising in chronic osteomyelitis. Clin Radiol 58:170–172
36. Sartoris DJ et al (1985) Musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. Semin Roentgenol 20:376–386
37. Schilling F et al (2002) Wirbelsäulenmanifefstationen der chronischen rekurrierenden multifokalen Osteomyelitis (CRMO). Rofo 174:1236–1242
38. Schilling F et al (2000) Das SAPHO-Syndrom: Klinisch. rheumatologische und radiologische Differenzierung und Klassifizierung eines Krankengutes von 86 Fällen. Z Rheumatol 59:1–28
39. Schneppenheim M et al (2003) Echinococcosis granulosus/cysticus of the tibia. Arch Orthop Trauma Surg 123:107–111
40. Segev E et al (2001) Primary chronic sclerosing (Garre's) osteomyelitis in children. J Pediatr Orthop B 10:360–364
41. Sharma M et al (2013) Autoinflammatory bone disorders: update on immunologic abnormalities and clues about possible triggers. Curr Opin Rheumatol 25:658–664
42. Sun L et al (2012) Fungal osteomyelitis after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a case report with review of the literature. Knee 19:728–731
43. Uehlinger E et al (1976) Skelettsarkoidose. Literaturübersicht und Fallbericht. Rofo 125:111–122
44. Vienne P et al (1997) Osteomyelitis sclerosans Garré. Orthopäde 26:902–907

45. von Kalle T et al (2013) Typical patterns of bone involvement in whole-body mri of patients with chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). Rofo 185:655–661
46. Whyte MP et al (2009) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis mimicked in childhood hypophosphatasia. J Bone Miner Res 24:1493–1505
47. Wilcox A et al (2000) Bone sarcoidosis. Curr Opin Rheumatol 12:321–330
48. Williams RL et al (1999) Fungal spinal osteomyelitis in the immunocompromised patient: MR findings in three cases. AJNR Am J Neuroradiol 20:381–385
49. Yanardag H et al (2002) Bone marrow involvement in sarcoidosis: an analysis of 50 bone marrow samples. Haematologia (Budap ) 32:419–425
50. Zehnder D et al (2001) Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. J Clin Endocrinol Metab 86:888–894

Kapitel 47

# Tumoren

# 47

*M. Werner*

## Inhalt


Knochenbildende Tumoren ..... 1126

Osteom ..... 1126

Osteoidosteom ..... 1127

Osteoblastom ..... 1129

Zentrales hochmalignes Osteosarkom ..... 1130

Kleinzelliges Osteosarkom ..... 1135

Zentrales niedrigmalignes Osteosarkom ..... 1137

Sekundäres hochmalignes Osteosarkom ..... 1139

Parossales Osteosarkom ..... 1141

Periostales Osteosarkom ..... 1144

Hochmalignes Oberflächenosteosarkom ..... 1145

Knorpelbildende Tumoren ..... 1146

Enchondrom ..... 1146

Enchondromatose (Morbus Ollier, Maffucci-Syndrom) ..... 1148

Periostales Chondrom ..... 1149

Osteochondrom ..... 1150

Osteochondromatose ..... 1152

Chondroblastom ..... 1154

Chondromyxoidfibrom ..... 1155

Zentrales Chondrosarkom ..... 1158

Dedifferenziertes Chondrosarkom ..... 1161

Periostales Chondrosarkom ..... 1164

Mesenchymales Chondrosarkom ..... 1165

Klarzellchondrosarkom ..... 1166

Riesenzelltumor ..... 1167

Fibröse Tumoren ..... 1171

Desmoplastisches Fibrom ..... 1171

Undifferenziertes hochmalignes pleomorphes Sarkom des Knochens (UPS) ..... 1173

Ewing-Sarkom ..... 1175

Tumoren mit epithelialer Komponente ..... 1178

Osteofibröse Dysplasie (Campanacci) ..... 1178

Adamantinom ..... 1179

Vaskuläre Tumoren ..... 1182

Intraossäres Hämangiom ..... 1182

Intraossäres epitheloides Hämangiom ..... 1184

Intraossäres epitheloides Hämangioendotheliom ..... 1185

Intraossäres Angiosarkom ..... 1186

Notochordale Tumoren ..... 1187

Benigner notochordaler Zelltumor ..... 1187

Chordom ..... 1190

Seltene mesenchymale intraossäre Tumoren ..... 1192

Intraossäre leiomyogene Tumoren ..... 1192

Intraossäre lipogene Tumoren ..... 1193

Primäre Lymphome des Knochens ..... 1194

Literatur ..... 1194


K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_47, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Knochentumoren machen nur etwa 1 % der bösartigen humanen Tumoren aus, so dass in den meisten Pathologischen Instituten derartiges Material nur selten zur Diagnostik gelangt und entsprechende Erfahrungen schwer zu erwerben sind. Auch wenn sich die Anzahl der Entitäten insgesamt in Grenzen hält, so ergeben sich doch sehr unterschiedliche klinische und radiologische Bilder in Abhängigkeit von der Manifestation in den verschiedenen Knochen des Skelettsystems. Auch auf der feingeweblichen Ebene sind Knochentumoren selbst innerhalb bestimmter Entitäten sehr vielfältig strukturiert.

Die therapeutischen Konsequenzen für den Patienten können in Abhängigkeit von der gestellten Diagnose ganz erheblich sein und lang dauernde funktionelle Einschränkungen verursachen (z. B. Gelenkresektionen bei Osteosarkomen im Kindes- und Adoleszentenalter). Einer sicheren diagnostischen Einordnung als Basis für weitreichende therapeutische Entscheidungen kommt deshalb sehr hohe Bedeutung zu.

Bei Skelettläsionen muss beachtet werden, dass es neben klar gutartigen und eindeutig bösartigen Tumoren auch eine Gruppe von Tumoren bzw. tumorähnlichen Läsionen gibt, die zwar das Knochengewebe lokal destruieren, sich im allgemein-pathologischen Sinne aber benigne verhalten. Mitunter kann auch aus dem Biopsiebefund das biologische Verhalten bezüglich der weiteren Prognose nicht sicher eingeschätzt werden (Beispiel: Riesenzelltumor des Knochens).

Vor der histopathologischen Diagnostik ist anhand der bildgebenden Befunde die Lokalisation der betreffenden Läsion im Gesamtskelett und in Bezug auf den tumortragenden Knochen ganz genau zu klären (Welcher Knochen ist betroffen? Welcher Abschnitt des Knochens ist betroffen? Liegt der Tumor zentral im Markraum, im Bereich der Kortikalis bzw. an der Knochenaußenseite?). Die Beachtung der Radiologie stellt eine unabdingbare Voraussetzung für die korrekte differenzialdiagnostische Einordnung dar, die niemals allein am histologischen Befund erfolgen darf!

Knochentumoren weisen in Abhängigkeit von der Entität Vorzugslokalisationen sowohl im Gesamtskelett als auch innerhalb der befallenen Knochen auf, die eine wichtige diagnostische Bedeutung haben. Auch das Manifestationsalter unterscheidet sich bei den verschiedenen Knochentumor-Entitäten und muss deshalb beachtet werden, um Fehleinschätzungen zu vermeiden.

Bei Diskrepanzen zwischen klinisch-radiologischem Eindruck und histopathologischer Einschätzung sollte vor der abschließenden Festlegung der Diagnose konsiliarpathologischer Rat eingeholt werden. Dazu müssen dem Referenzinstitut neben dem Block- und Schnittmaterial auch die relevanten radiologischen Bilder und zugehörigen Befundberichte zur Verfügung gestellt werden.



# Knochenbildende Tumoren

## Osteom

*ICD-O 9180/0*

**Definition.** Osteome sind gutartige tumorähnliche Läsionen, die reifen lamellären Knochen bilden.

**Pathogenese.** Bei singulären Osteomen ist die Pathogenese unbekannt. Das Gardner-Syndrom tritt im Rahmen einer Mutation im APC-Gen (Chromosom 5) auf.

**Lokalisation und Symptomatik.** Osteome kommen am Schädel entweder an der Kalottenaußenseite, an der Mandibula oder in der Stirn- bzw. Kieferhöhle (sog. sinoorbitales Osteom) vor. In seltenen Fällen können sie parossal an den langen Röhrenknochen auftreten. Eine Sonderform sind Osteome beim Gardner-Syndrom (familiäre adenomatöse Polypose: kolorektale Adenome, Osteome, Epidermoidzysten, Zahnanomalien).

**Morphologie.** *Radiologisch* weisen Osteome eine dicht verschattete Struktur auf. Der *makroskopische* Aspekt entspricht in der Regel einer stark sklerosierten Läsion, bei Manifestation im Bereich der pneumatisierten Höhlen des Schädels wölbt sich die Läsion in der Regel in das Lumen vor (Abb. 47.1).

*Mikroskopie:* Osteome weisen entweder ein histologisches Bild wie kompakter lamellärer Knochen auf (kompaktes Osteom), mitunter fehlen die Havers-Systeme (Ivory-Osteom) oder es finden sich Übergänge von kompaktem in trabekulären Knochen (spongiöses Osteom). Sinoorbitale Osteome weisen zentral mitunter Anteile mit umschriebener osteoblastomartiger Morphologie auf [479] (Abb. 47.1).

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Osteome können chirurgisch entfernt werden, wenn sie als störend empfunden werden oder bei sinoorbitaler Manifestation eine chronische Sinusitis begünstigen.

**Differenzialdiagnose.** Klinisch und radiologisch sind lokale, reaktiv-reparative Ossifikationen nach mechanischer Alteration (Kallus, heterotope Ossifikation) in der Regel gut abgrenzbar. Intramedulläre kompakte knöcherne Formationen werden als „bone island" bezeichnet und können mitunter differenzialdiagnostische Abgrenzungsschwierigkeiten von osteoblastischen Knochenmetastasen bedingen. Die differenzialdiagnostische Unterscheidung eines parossalen Osteoms von einem parossalen Osteosarkom bedarf in erster Linie der genauen Beachtung der Lokalisation (Vorzugslokalisation für parossale Osteosarkome: distales Femur dorsal). Stark sklerosierte osteoblastische Os-

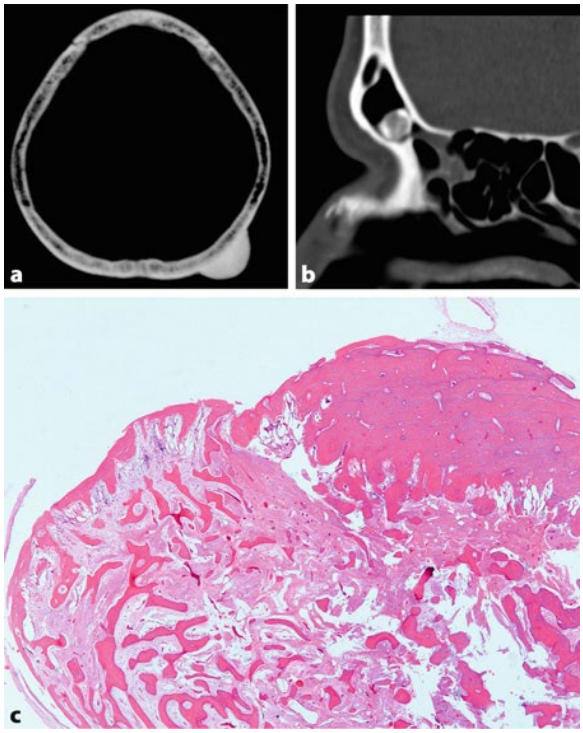



**Abb. 47.1a–c** Osteom. **a** Kompaktes Osteom, Schädelkalotte okzipital. **b** Kompaktes sinoorbitales Osteom, Sinus frontalis. **c** Osteom aus kompakten und spongiösen Anteilen

teosarkome weisen im Gegensatz zu Osteomen Umbauvorgänge auf (Knochenszintigrafie, Kontrastmitteluntersuchung).

## Osteoidosteom

*ICD-O 9191/0*

**Definition.** Das Osteoidosteom ist ein gutartiger osteoidbildender Tumor mit begrenztem Wachstumspotenzial und dazu unverhältnismäßiger Schmerzinduktion, dessen Durchmesser in der Regel 1,5 cm nicht überschreitet [1, 406].

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Osteoidosteome kommen bevorzugt bei Kindern und jungen Erwachsenen vor, wobei das männliche Geschlecht zwei- bis dreimal häufiger betroffen ist [211, 683].

**Pathogenese und Genetik.** Die Pathogenese ist ungeklärt. Klassisch-zytogenetisch sind neben normalen Karyotypen in einem Fall strukturelle Aberrationen an den Chromosomen 1, 6, 14 und 17 und in zwei Fällen an Chromosom 22 beschrieben [50, 174].

**Lokalisation und Symptomatik.** Am häufigsten sind die Metaphysen der langen Röhrenknochen betroffen (Femur, Tibia). Es besteht aber eine breite Verteilung im gesamten Skelettsystem, einschließlich kurzer Röhrenknochen und kleiner Knochen sowie der dorsalen Abschnitte von Wirbeln [683]. Dabei sind Manifestationen subkortikal, intrakortikal und auch subperiostal möglich [386, 705], in den kleinen Knochen des Hand- und Fußskelettes sowie im Becken periazetabulär kommen Osteoidosteome mitunter auch subchondral vor. Charakteristisches klinisches Symptom ist in vielen Fällen ein nächtlich betonter Schmerz, der auf Acetylsalicylsäure anspricht. Als Ursache dafür wird die Wirkung von Prostaglandinen, die aufgrund einer Expression von Zyklooxygenase in den Tumorosteoblasten gebildet werden, an Nervenfaszikeln im und um den Nidus angesehen [283, 306, 519, 559]. Spinale Osteoidosteome können eine schmerzhafte Skoliose verursachen [607, 661]. Besonders bei Manifestation im Kleinkindalter ist die klinische Diagnose oft unsicher [252, 384, 628]. Osteoidosteome können Osteocalcin freisetzen und den Blutglukosespiegel beeinflussen [159].

**Morphologie.** *Radiologie, Makroskopie:* Charakteristisch ist bereits im Röntgenbild oder CT der sog. Nidus als kleiner sklerosierter Herd, der häufig von einer schmalen Aufhellungszone umgeben wird (Abb. 47.2). Daran schließt sich eine mitunter erheblich breite perifokale Sklerosezone aus reaktiv neugebildetem Faserknochen an. Sollte Operationsmaterial zur Untersuchung gelangen, so muss der sog. Nidus in dem reaktiv gebildeten Knochengewebe aufgesucht und dargestellt werden, weil sonst eine korrekte Diagnose nicht möglich ist.

*Mikroskopie:* Der Nidus des Osteoidosteoms besteht aus geflechtartig kommunizierenden Osteoidtrabekeln, die von kubischen Osteoblasten gebildet und von osteoklastären Riesenzellen wieder resorbiert werden. Zwischen den Trabekeln liegt ein zellärmeres fibrovaskuläres Stroma, das durch sinusoidale Gefäße gut vaskularisiert ist (Abb. 47.2). Durch diese Architektur entsteht ein besonders bei mittlerer oder schwacher Vergrößerung gut erkennbarer, relativ geordneter Gewebsaspekt. Die Osteoidtrabekel sind in unterschiedlichem Ausmaß basophil mineralisiert. Mitunter finden sich einzelne zytoplasmareichere Osteoblasten mit vergrößerten, hyperchromatischen Kernen, jedoch keine atypischen Mitosen. Selten kommen kleine hyalinknorpelige Bezirke im Nidus vor. Im Bereich der radiologisch erkennbaren perifokalen Aufhellungszone findet sich ebenfalls ein fibrovaskuläres Stroma, an das sich schließlich die perifokale (reaktive) Knochenbildung anschließt.

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Entscheidend für den Therapieerfolg ist die genaue radiologische Loka-

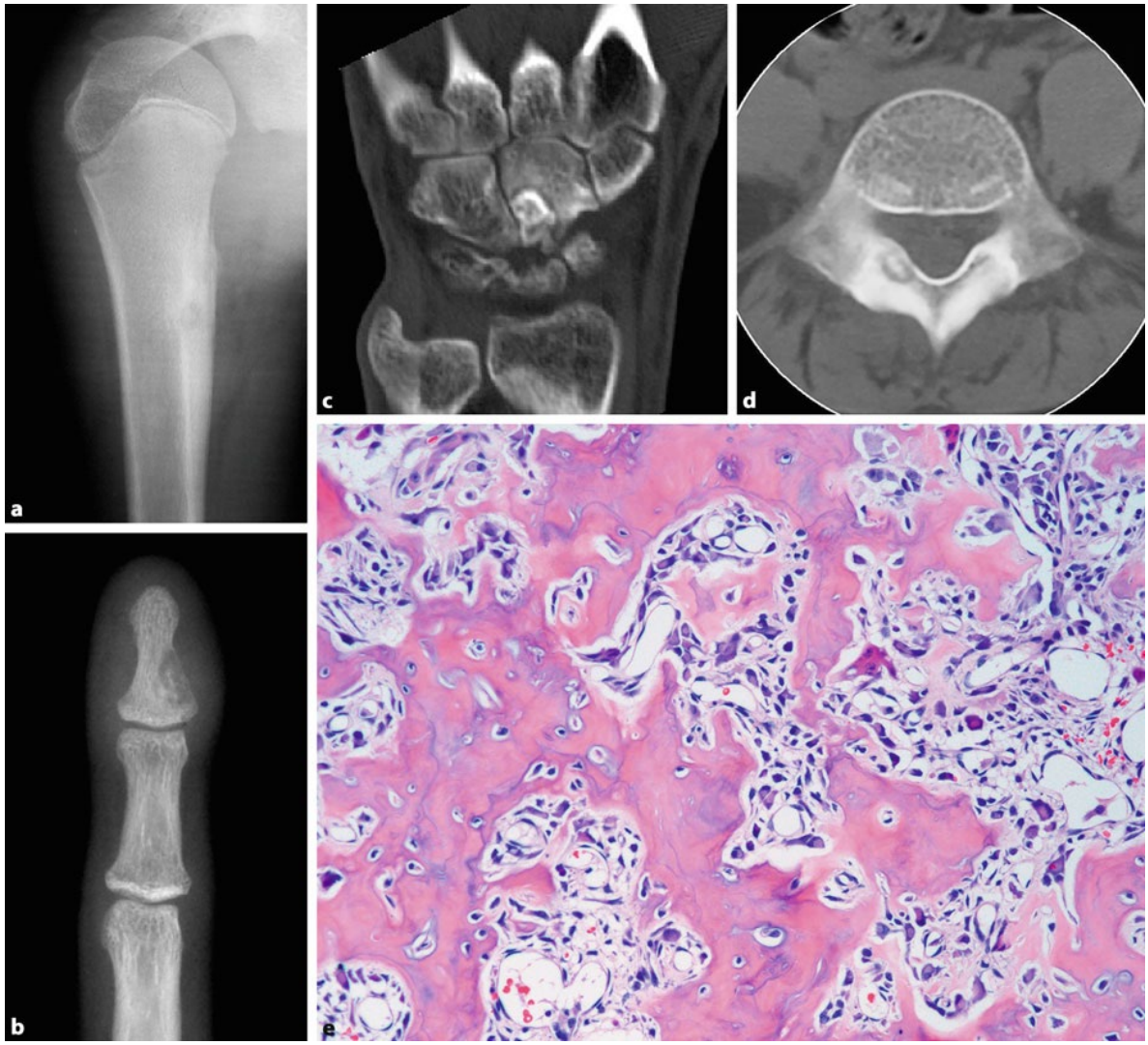



**Abb. 47.2a–e** Osteoidosteom. **a** Intrakortikaler Nidus metaphysär proximaler Humerus, Induktion einer ausgeprägten subperiostalen reaktiven Knochenneubildung. **b** Nidus in der Endphalanx des 5. Fingers. **c** Nidus im Os hamatum. **d** Spinales Osteoidosteom, Nidus im Wirbelbogen. **e** Histologie des Nidus, plumpe Osteoidtrabekel, Osteoblastensäume, Osteoklasten, sinusoidale Gefäße mit flachen Endothelien in den Trabekelzwischenräumen.



lisation des Nidus mit nachfolgender Zerstörung oder Entfernung, gegenwärtig überwiegend durch Radiofrequenzablation, mitunter auch Kryotherapie, nur selten noch chirurgische Entfernung [138, 156, 871]. Nach Beseitigung des Nidus sistieren die Beschwerden. Wird der Nidus unzureichend entfernt, persistiert oder rezidiviert die Symptomatik. Die alleinige Entfernung der perifokalen Osteosklerose ist therapeutisch unzureichend.

**Differenzialdiagnose.**

- Stressfraktur – Fehldeutung der Kallusbildung [160],
- chronische Arthritis – Induktion arthritisartiger Symptome einschließlich Gelenkerguss bei gelenkflächennaher Manifestation eines Osteoidosteoms [10],
- chronische Osteomyelitis – Fehldeutung der perifokalen Fibrose und Sklerose,
- Brodie-Abszess – konventionell radiologisch manchmal schwer vom Osteoidosteom unterscheidbar, weist aber Unterschiede in der CT-Morphologie und in der Kontrastmittelaufnahme auf.
- Osteoblastom – histologisch weitgehend ähnliche Morphologie, Unterscheidung durch die Größe, das Ausbreitungsverhalten und die Symptomatik [351].

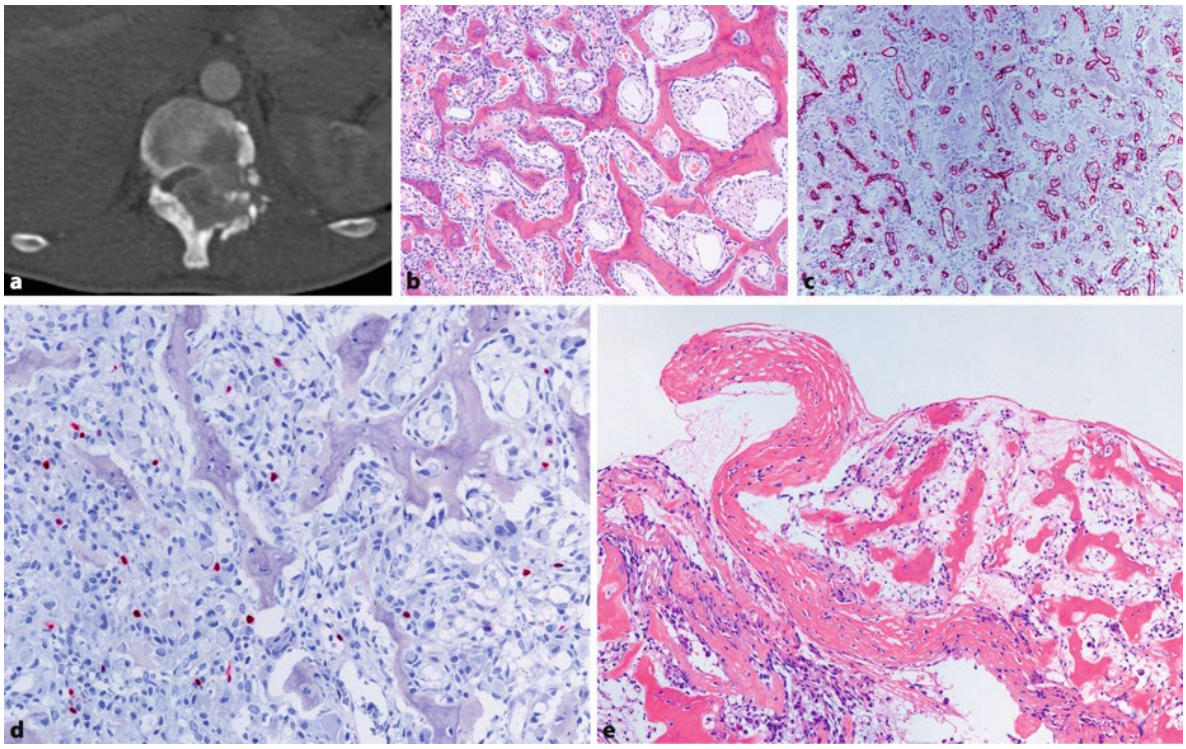


**Abb. 47.3a–e** Osteoblastom. **a** Spinales Osteoblastom, osteodestruktive Läsion in Bogen- und Querfortsatz eines Brustwirbels mit Beteiligung des Wirbelkörpers und Entwicklung eines extraossären Anteils in den Spinalkanal. **b** Tumorgewebe aus Osteoid- bzw. Knochentrabekeln mit Osteoblastensäumen, osteoklastären Riesenzellen und einem sinusoidal vaskularisierten Stroma. **c** Gleichmäßige Vaskularisation des Tumorgewebes durch Gefäßsinus (CD31). **d** Geringe Proliferationsrate der Tumorzellen (Ki-67). **e** Sekundäre aneurysmatische Knochenzyste mit gefalteter schmaler Zystenwand bei einem Osteoblastom

## Osteoblastom

*ICD-O 9200/0*

**Definition.** Das Osteoblastom ist ein benigner, osteoid- und knochenbildender Tumor, der radiologisch größer als 2 cm und daher größer als ein Osteoidosteom ist [683] und sich lokal destruktiv verhält.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Das Osteoblastom ist seltener als das Osteoidosteom. Es besteht eine breite Altersverteilung, junge Erwachsene werden bevorzugt. Osteoblastome kommen bei Männern etwa doppelt so häufig wie bei Frauen vor [1].

**Pathogenese und Genetik.** Die Pathogenese des Osteoblastoms ist nicht bekannt. Zytogenetische Daten über die Beteiligung unterschiedlicher Chromosomen einschließlich Ringchromosomen liegen nur in Einzelfällen vor, wobei bisher keine einheitlichen strukturellen chromosomalen Aberrationen festgestellt wurden [20, 44, 174, 270, 467].

**Lokalisation und Symptomatik.** Die breite Lokalisationsverteilung umfasst die langen Röhrenknochen, der Tumor tritt aber auch an den kleinen Knochen des Fußskeletts (Talus) und in einem Drittel bis der Hälfte der Fälle spinal (bevorzugt lumbal und sakral) auf [90, 286, 440, 581, 661, 683]. Auch die Schädelbasis einschließlich der Orbita sowie der kraniofaziale Bereich (Maxilla, Mandibula) können betroffen sein [6, 11, 141, 208, 304, 818]. Der Tumor tritt mitunter auch periostal auf [275, 515, 746]. Klinisch treten Schmerzen, bei spinaler Lokalisation auch neurologische Symptome auf [445].

**Morphologie.** *Radiologie:* Im Gegensatz zum Osteoidosteom ist das Osteoblastom größer und besitzt radiologisch eine aufgehellte, teils feinfleckig verschattete Binnenstruktur (Abb. 47.3). Der ortsständige Knochen ist lokal destruiert, eine perifokale Knochenneubildung wie bei einem Osteoidosteom wird meist nicht induziert [445]. *Makroskopisch* weist das Osteoblastom eine bimssteinartige Konsistenz und aufgrund der guten Vaskularisation meist eine düsterbraun-rötliche Farbe auf.

*Mikroskopie und Immunhistochemie:* Der feingewebliche Aufbau des Osteoblastoms ähnelt dem Nidus eines Osteoidosteoms (Abb. 47.3). Auch im Osteoblastom finden sich kommunizierende Osteoidtrabekel, die von kubischen Osteoblasten gebildet und von zahlreichen Osteoklasten wieder resorbiert werden, wobei zwischen den Trabekeln in der Regel eine etwas niedrigere Zellularität besteht und die Trabekelzwischenräume auch durch ein Netz aus teils kavernös erweiterten Gefäßen vaskularisiert werden (CD34). Es finden sich einzelne Mitosen, jedoch keine atypischen Mitosen. Am Übergang zum ortsständigen Knochengewebe besteht in der Regel eine verstärkte osteoklastäre Resorption, das Osteoblastom wächst im Gegensatz zum Osteosarkom aber nicht permeativ in die Markräume des benachbarten Knochengewebes ein.

*Morphologische Besonderheiten:* Die Tumorosteoblasten können mitunter hyperchromatische vergrößerte (atypische) Kerne aufweisen (sog. pseudoanaplastisches oder bizarres Osteoblastom) [43, 152, 500]. Neben der charakteristischen Osteoidbildung sind vereinzelt in Osteoblastomen auch kleinherdige chondroide Matrixareale möglich [70]. Es können betont epitheloide Osteoblasten auftreten, die von einigen Autoren als Zeichen einer besonderen Aggressivität angesehen wurden, deren tatsächliche prognostische Bedeutung aber umstritten ist [184, 391, 504, 684, 782]. Osteoblastome können sekundäre aneurysmatische Knochenzysten induzieren [466, 833].

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Das Osteoblastom verhält sich allmählich expansiv und destruierend, spontane Rückbildungen (wie sie vereinzelt bei Osteoidosteomen vorgekommen sein sollen) treten hier nicht auf. Therapie der Wahl ist eine vollständige chirurgische Entfernung (in Abhängigkeit von der Größe und Lokalisation Kürettage oder Resektion). Bei unvollständiger Entfernung, insbesondere bei spinaler Lokalisation oder im Becken, sind Lokalrezidive häufig [350].

**Differenzialdiagnose.** Vom Osteoidosteom unterscheidet sich das Osteoblastoma in erster Linie durch die Größe und das Ausbreitungsverhalten. Hochmaligne osteoblastische Osteosarkome weisen auf der zytomorphologischen Ebene in der Regel Kern- und Zellatypien sowie atypische Mitosen und auf der histomorphologischen Ebene eine größere Vielfalt der Matrixbildungsmuster auf. Im Einzelfall kann die Unterscheidung aber sehr problematisch sein und erfordert die Berücksichtigung aller klinischen, radiologischen und histopathologischen Aspekte. Eine besondere Schwierigkeit stellt die Unterscheidung zwischen dem Osteoblastom und dem sog. osteoblastomähnlichen Osteosarkom dar. Auch dabei kommt es ganz besonders auf die genaue Würdigung der feingeweblichen Struktur und vor allem des Ausbreitungsverhaltens in Bezug auf das umgebende Knochengewebe an: Auftreten von mehr flächenhaften soliden Gewebsarealen mit verminderter osteoider Matrixbildung und permeatives Ausbreitungsverhalten beim osteoblastomähnlichen Osteosarkom [60, 71, 89, 324, 568, 762].

## Zentrales hochmalignes Osteosarkom

*ICD-O 9180/3 (Osteosarkom, nicht anderweitig spezifiziert)*
*ICD-O 9180/3 (Osteosarkom, osteoblastisch)*
*ICD-O 9181/3 (Osteosarkom, chondroblastisch)*
*ICD-O 9182/3 (Osteosarkom, fibroblastisch)*
*ICD-O 9183/3 (Osteosarkom, teleangiektatisch)*

**Definition.** Die Gruppe der primären hochmalignen zentralen Osteosarkome umfasst hochmaligne Knochentumoren, die primär im Markraum entstehen und die alle durch eine tumoreigene extrazelluläre Osteoid- bzw. Tumorknochenbildung, die von den Tumorzellen selbst zustande gebracht wird, gekennzeichnet sind. Das Ausmaß der diagnostisch bestimmenden extrazellulären Matrixbildung kann dabei sowohl innerhalb eines Tumors als auch von Fall zu Fall in weiten Grenzen schwanken und mitunter auch sehr gering sein. Zusätzlich sind weitere feingewebliche Differenzierungsmuster möglich.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Hochmaligne zentrale Osteosarkome sind mit vier bis fünf Fällen pro 1 Million Menschen die häufigsten primären Knochentumoren im Kindes- und Adoleszentenalter vor allem in der zweiten Lebensdekade [173, 353]. Das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen [431].

**Pathogenese und Genetik.** Als Risikofaktoren für die Entstehung primärer zentraler Osteosarkome werden eine niedrige Geburtslänge, ein erhöhtes Geburtsgewicht und Strahlenexpositionen während der Fetalperiode angesehen [119, 441, 570, 786].

Einheitliche chromosomale Aberrationen beim zentralen Osteosarkom wurden bisher nicht gefunden. In der Regel weisen die Tumoren sehr komplexe chromosomale Aberrationen auf, die sich auch in DNA-zytometrisch feststellbaren aneuploiden DNA-Verteilungsmustern widerspiegeln [113, 521, 846]. Relativ häufig wurden bei Osteosarkomen bereits auf der zytogenetischen Ebene Hinweise für Genamplifikationen in Form von sog. Double-Minute-Chromosomen und HSR-Regionen gefunden (1q, 17p, 12q). Osteosarkome können im Rahmen von Tumorprädispositionssyndromen auftreten. So besteht ein erhöhtes Risiko für die Manifestation von Osteosarkomen bei Patienten mit p53-Keimbahn-

mutation (Li-Fraumeni-Syndrom) und bei 13q-LOH (RB-Gen) bei hereditären Retinoblastomen. Außerdem treten Osteosarkome bei Syndromen auf, die durch Mutationen an RecQ-Helicase-Genen verursacht werden (Rothmund-Thomson-Syndrom, RAPADILINO-Syndrom, Werner-Syndrom, Bloom-Syndrom) [127, 576].

**Lokalisation und Symptomatik.** Die charakteristische Vorzugslokalisation für hochmaligne zentrale Osteosarkome sind die Metaphysen der langen Röhrenknochen, wobei am allerhäufigsten die Kniegelenksregion (distales Femur, proximale Tibia, proximale Fibula), aber auch proximales Femur, distale Tibia und proximaler Humerus betroffen sind [173]. Prinzipiell sind Manifestationen in nahezu allen Knochen des Skelettsystems möglich, im Vergleich zu den bisher genannten Lokalisationen aber in wesentlich geringerer Häufigkeit (Becken, Diaphysen der langen Röhrenknochen, kraniofazial, spinal, Schultergürtel) oder nur in seltenen Ausnahmen (etwa im Hand- und Fußskelett) [53, 57, 204, 209, 295, 312, 340, 556, 567, 575, 578, 829]. Etwa 10 % der Osteosarkome manifestieren sich diaphysär, diese Patienten weisen ein etwas höheres Manifestationsalter auf [312, 829]. Epiphysäre Osteosarkome sind sehr seltene differenzialdiagnostische Herausforderungen [637, 799]. In der Regel treten Osteosarkome unilokulär auf, aber auch multifokale Manifestationen sind möglich (synchron oder metachron), wobei nicht immer eindeutig zu entscheiden ist, ob es sich um multiple Primärmanifestationen oder Metastasen handelt [162, 170].

Die Symptomatik zentraler Osteosarkome ist uncharakteristisch und abhängig von der Lokalisation im Skelett. Solange der Tumor sich auf den Markraum beschränkt, kann der Tumor weitgehend asymptomatisch bleiben, nicht selten bestehen über mehrere Wochen dumpfe unspezifische Schmerzen. Wenn extraossäre Anteile entwickelt werden, kann der Tumor vom Patienten getastet werden oder eine Umfangsvergrößerung der Extremität hervorrufen. Beckentumoren bleiben lange unbemerkt und haben zum Zeitpunkt der Diagnostik oft eine beträchtliche Größe erreicht. Exulzerationen sind bei Osteosarkomen der langen Röhrenknochen heute eine Seltenheit, kommen im orofazialen Bereich aber häufiger vor.

**Morphologie.** Durch das unterschiedliche Ausmaß der tumoreigenen Osteoid- bzw. Knochenbildung sowie zusätzlich mögliche weitere Matrixbildungsmuster ergeben sich morphologische Subtypen, die sich makroskopisch unterscheiden und in den bildgebenden Befunden zu unterschiedlichen Abbildungsmustern führen [1, 173, 800]. Diese feingeweblichen Subtypen können radiologisch und histopathologisch Schwierigkeiten in der Differenzialdiagnostischen Abgrenzung von anderen Knochentumoren hervorrufen, so dass ihre Kenntnis im Rahmen der Knochentumordiagnostik erforderlich ist. Das biologische Verhalten ist unter den derzeitig gültigen Therapieprinzipien aber jeweils gleich [311], so dass die Subtypisierung für die Therapieplanung derzeit keine wesentliche Rolle spielt.

*Radiologie und Makroskopie:* Zentrale Osteosarkome weisen ein vielgestaltiges radiologisches Erscheinungsbild auf, wobei der nativradiologischen Darstellung die höchste differenzialdiagnostische Bedeutung zukommt [218, 526]. Es ist von der Art der Interaktion des Tumors, der sich permeativ im Markraum ausbreitet, mit der ortsständigen Spongiosa abhängig (Abb. 47.4). Die Spongiosa kann in der Tumormatrix, die in unterschiedlichem Ausmaß gebildet und in heterogenen Mustern mehr oder weniger stark mineralisiert wird, entweder zerstört oder erhalten werden. Dadurch ist verständlich, dass der nativradiologische Aspekt von Osteosarkomen sowohl durch Osteolysen (Aufhellungen) als auch Sklerosen (Verschattungen) und durch eine unscharfe Begrenzung der Veränderungen zum nichtbeteiligten benachbarten Abschnitt des befallenen Knochens gekennzeichnet ist. Die Kortikalis wird in Abhängigkeit von der Tumorgröße schließlich erreicht und infiltriert. Häufig kommt es zu einer subperiostalen Knochenneubildung als Reaktion auf die Veränderungen im Markraum. In Abhängigkeit von seinem osteodestruktiven Potential überschreiten Osteosarkome schließlich infiltrativ die Kortikalis und breiten sich zunächst subperiostal weiter aus. Dabei kommt es zu einer Abhebung des Periosts von der Kortikalisoberfläche, wobei im Randbereich der Periostabhebung mitunter mehrfach geschichtete reaktive Knochenneubildungen in Form eines stumpfwinkligen, sog. Codman- Dreiecks entstehen können (Abb. 47.4). Nicht selten differiert das Ausmaß der extrazellulären Matrixbildung zwischen intra- und extraossärem Anteil, so dass gering matrixbildende extraossäre Anteile allein nativradiologisch schwer erkennbar und in ihrer Größenausdehnung nur in zusätzlichen MRT-Untersuchungen eingeschätzt werden können. Im weiteren Verlauf überschreiten Osteosarkome schließlich auch das Periost (Weichteileinbruch im engeren Sinne). Auch bei fortgeschrittenen Osteosarkomen kann das abgehobene Periost den extraossären Anteil noch vollständig begrenzen. Solange das Längenwachstum nicht abgeschlossen ist, stellen offene Wachstumsfugen eine gewisse Barriere gegen die Infiltration der Epiphyse dar, nicht selten liegt aber doch eine Mitbeteiligung der Epiphyse vor. Der makroskopische Aspekt von zentralen Osteosarkomen ist sehr vielgestaltig und hängt von den histologischen Matrixformationen ab. Neben bimssteinartigen oder stark sklerosierten Abschnitten kommen glasig-knorpelige Anteile und hämorrhagisch destruierte Abschnitte vor.

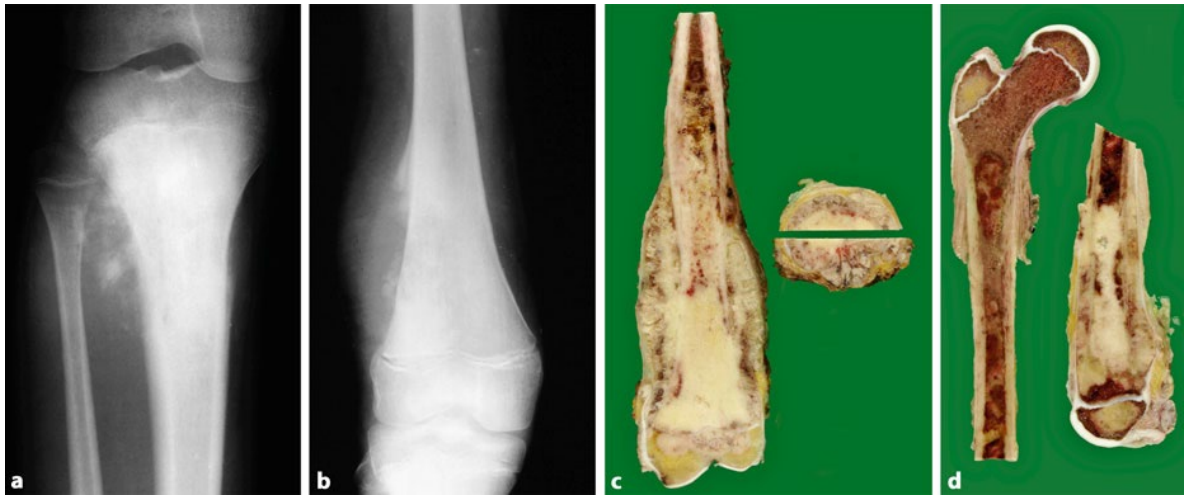



**Abb. 47.4a–d** Zentrales hochmalignes Osteosarkom. **a** Unscharfe Verschattung der proximalen Tibiametaphyse und fleckförmig verschatteter extraossärer Anteil lateral. **b** Unscharfe Verschattung der distalen Femurmetaphyse und extraossärer Anteil lateral, im Zentrum fleckförmig verschattet, am proximalen Rand lateral ein Codman-Dreieck. **c** Ausgedehntes Osteosarkom des distalen Femurs metadiaphysär mit Beteiligung der distalen Epiphyse und zirkulärem extraossären Anteil, koronare Auftrennung, Entnahme einer longitudinalen Präparatescheibe und transversale Auftrennung der ventralen und dorsalen Präparatehälfte. **d** Ausgedehntes Osteosarkom des distalen Femurs metaphysär, Skip-Metastase im Markraum proximal metadiaphysär

*Mikroskopie und Immunhistochemie:* Die Zytomorphologie zentraler Osteosarkome ist vielgestaltig. Oft findet man deutlich polymorphe Tumorzellen in ungeordneten Verbänden. Die Kerne können stark polymorph, mitunter aber auch relativ monomorph und klein sein. Häufig ist eine hohe Mitosefrequenz, meist auch mit zahlreichen atypischen Mitosen, bei stark matrixbildenden Osteosarkomen können Mitosen jedoch selten sein. Gemeinsames feingewebliches Merkmal aller Osteosarkom-Subtypen ist eine tumoreigene Osteoid- bzw. Knochenproduktion (Abb. 47.5). Die Muster dieser extrazellulären Matrixbildung sind ebenfalls außerordentlich vielgestaltig, sie reichen von netzartigen Osteoidformationen mit feinfiligraner Mineralisation (sog. Lace-like-Osteoid) über irreguläre Osteoid- und Knochentrabekel bis zu flächenhaften, stark mineralisierten Knochenformationen (sklerosiertes osteoblastisches Osteosarkom).

Das histologische Bild von chondroblastischen Osteosarkomen kann durch ausgedehnte neoplastische atypische Knorpelformationen dominiert werden, so dass Verwechslungen mit Chondrosarkomen möglich sind (das Manifestationsalter und der radiologische Aspekt unterscheiden sich aber vom primären zentralen Chondrosarkom!).

Osteosarkome im Erwachsenenalter zeigen mitunter osteolytische Anteile, die spindelzellig, wie ein Fibrosarkom oder storiform-polymorphzellig, wie ein undifferenziertes pleomorphes Sarkom mit nur minimaler tumoreigener Osteoidbildung strukturiert sind. Auch eine epitheloide Zytomorphologie kann vorkommen. Nicht selten treten verschiedene Gewebsmuster in unterschiedlichem Ausmaß in ein und demselben Tumor auf („mixed-pattern“) [497]. Immunhistochemische Untersuchungen einschließlich des Nachweises von knochenspezifischen Matrixproteinen (Osteocalcin, Osteonectin) haben beim zentralen Osteosarkom bisher nur eine untergeordnete Bedeutung, da bisher keine eindeutig spezifischen Markerexpressionsmuster gefunden wurden und Überschneidungen mit anderen neoplastischen und nichtneoplastischen Läsionen bestehen [797]. Wie bei anderen Sarkomen auch, sind auch Zytokeratinexpressionen möglich [565].

Eine besondere Variante stellt das teleangiektatische Osteosarkom dar; es ist in der Regel durch eine hohe Kern- und Zellpleomorphie, eine hohe Proliferationsrate mit atypischen Mitosen, eine nur minimale Osteoidbildung, die in weiten Abschnitten des Tumors sogar fehlen kann und auf der feingeweblichen Ebene durch die Bildung von Gewebssepten, die blutgefüllte Hohlräume umschließen, gekennzeichnet (Abb. 47.6). Der makroskopische und radiologische Aspekt weist gewisse Ähnlichkeiten mit der aneurysmatischen Knochenzyste auf. Der ausgeprägt osteolytische Aspekt des teleangiektatischen Osteosarkoms beruht auf dem reichlichen Auftreten von osteoklastären (nichtneoplastischen) Riesenzellen, die prinzipiell auch bei allen anderen Osteosarkom-Subtypen auftreten. Dagegen sind sklerosierte Osteosarkome durch eine massive Tumorknochenbildung mit Tumorosteozyten, die kleine Kerne aufweisen (sog. Normalisation der Zellkerne) [497], und aufgrund ihres geringen Osteoklastengehalts durch

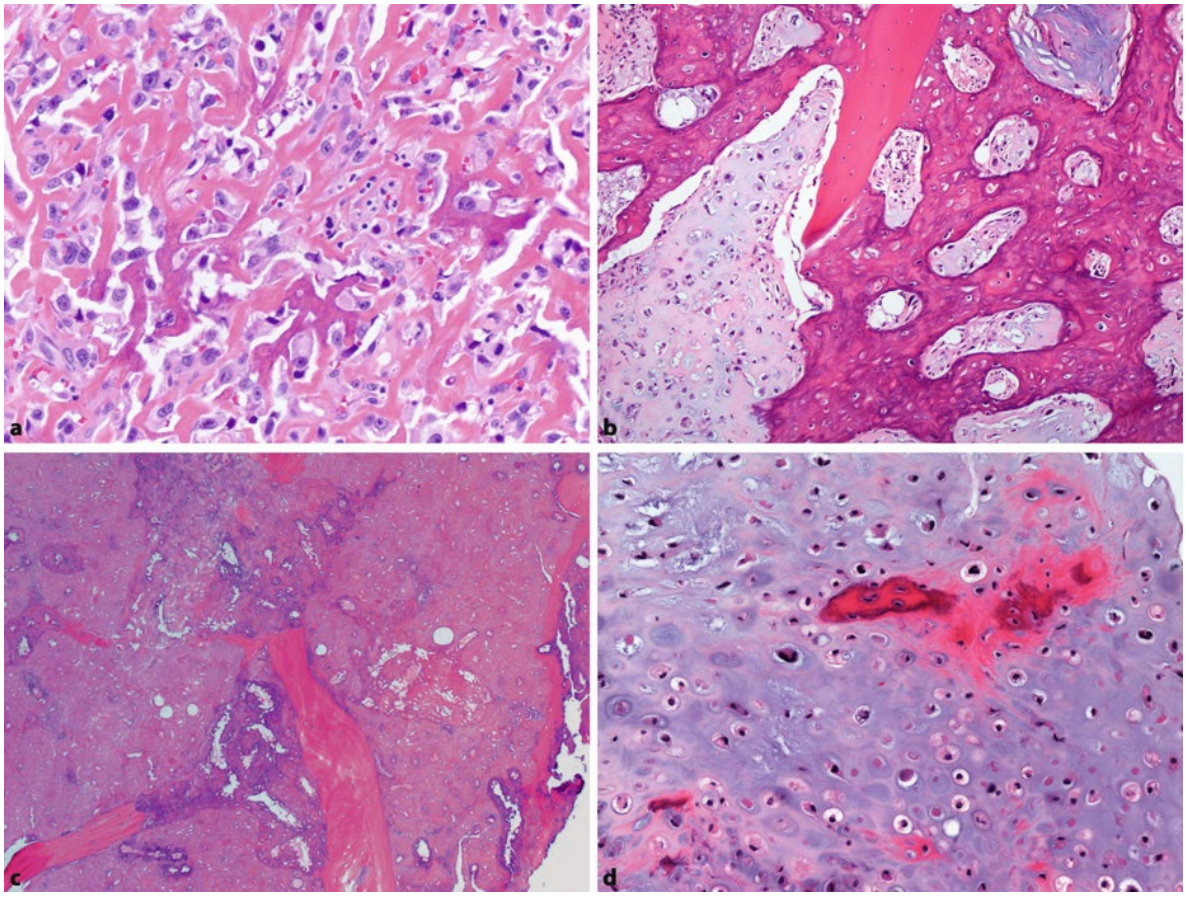



**Abb. 47.5a–d** Zentrales hochmalignes Osteosarkom. **a** Osteoblastisches Osteosarkom aus atypischen Tumorzellen mit einer feinfiligranen irregulären Osteoidbildung, gering mineralisierend (sog. Lace-like-Osteoid). **b** Osteo- und chondroblastisches Osteosarkom mit plumper trabekulärer Tumorknochenbildung und atypischen Knorpelanteilen. **c** Stark sklerosiertes, matrixreiches Osteosarkom, Einschluss von Spongiosatrabekeln in der Tumormatrix. **d** Chondroblastisches Osteosarkom, überwiegend atypische Chondrozyten in einer chondroiden Interzellularsubstanz mit umschriebener fleckförmiger Mineralisation

geringe Osteodestruktion mit kleinen extraossären Anteilen gekennzeichnet.

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Der natürliche Verlauf von zentralen hochmalignen Osteosarkomen ist ohne adäquate Therapie überwiegend infaust. Die Situation hat sich durch die Einführung der neoadjuvanten Chemotherapie unter Verwendung von Methotrexat, Doxorubicin, Cisplatin und Ifosfamid deutlich verbessert, obwohl zum Zeitpunkt der klinischen Feststellung des Tumors meist schon hämatogene Fernmetastasen (pulmonale Primärmetastasen) bestehen [74, 76, 848]. Nach der Induktionstherapie erfolgt die weite Resektion des tumortragenden Knochenabschnitts in der 9.–11. Therapiewoche. Ziel der Therapie ist es, die betroffene Extremität funktionell möglichst zu erhalten (nichtablative Resektion). Zur Regressionsgradbestimmung ist die Aufarbeitung einer gesamten Tumorebene durch den Pathologen mit quantitativer Bestimmung des vitalen Resttumorgewebes erforderlich (Abb. 47.7). Es werden 6 Regressionsgrade unterschieden, wobei ein gutes Therapieansprechen („Responder“) bis zu einem vitalen Tumorgewebsanteil <10 % der untersuchten Fläche definiert ist [672, 844]. In multivariaten Analysen stellen die Tumorlokalisation (Stammskelett/Extremitäten), Primärmetastasen (zum Zeitpunkt der Feststellung des Primärtumors manifest/nicht manifest) und der Regressionsgrad nach Chemotherapie (Nonresponder/Responder) signifikante prognostische Faktoren dar [74, 75]. Die günstige Prognose haben lokalisierte Extremitätenosteosarkome bei gutem Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie und weiter Resektion. Generell profitieren die Patienten auch bei schlechtem histologischen Ansprechen von einer neoadjuvanten Chemotherapie innerhalb einer koordinierten Therapiestudie. So wurde in einer Analyse der Kooperativen Osteosarkomestudie (COSS) 1999 das Gesamtüberleben der Responder nach 5 bzw. 10 Jahren mit 83,0 bzw. 78,1 % und der Nonresponder mit 60,7 bzw. 52,5 % festgestellt

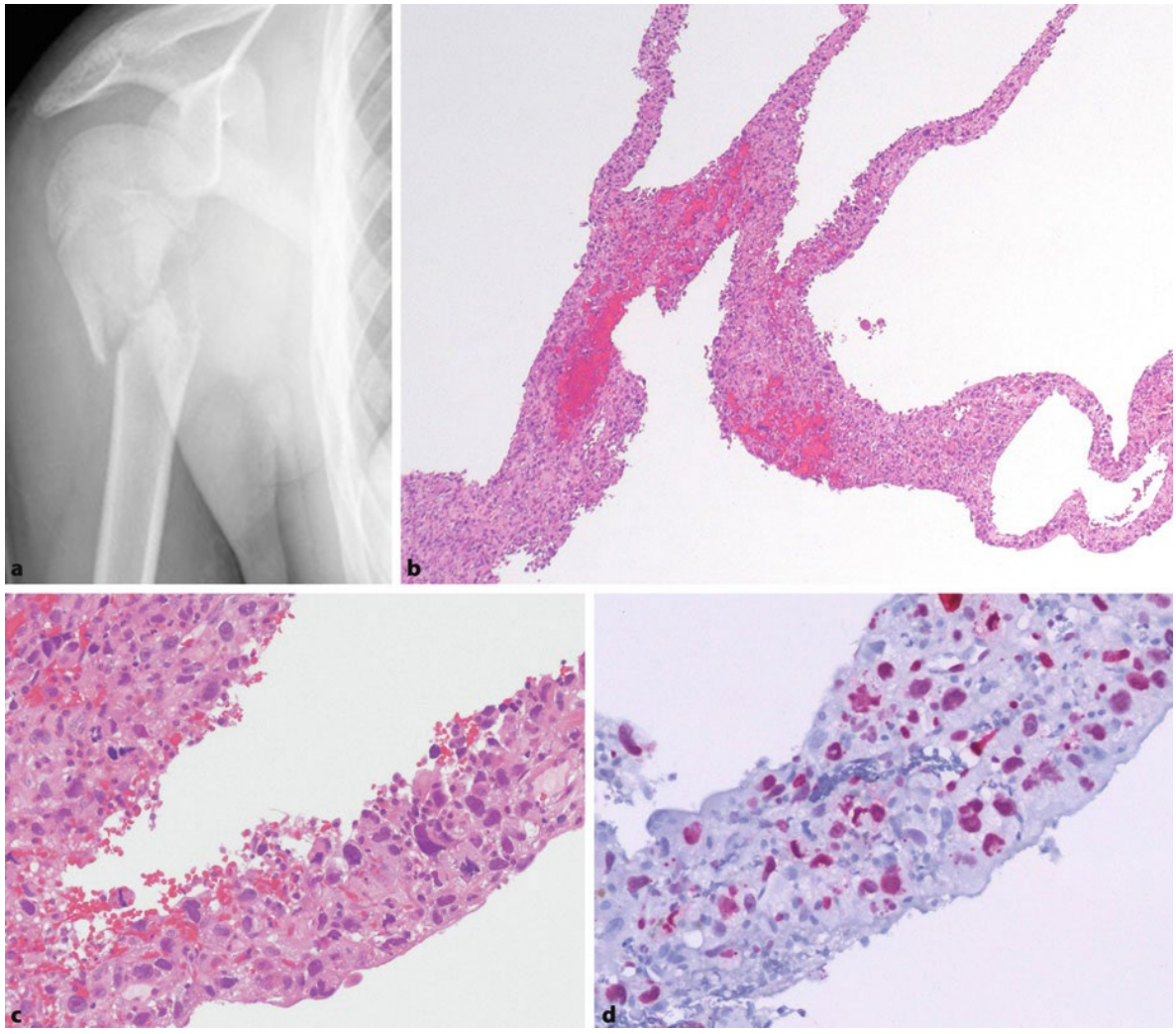



**Abb. 47.6a–d** Teleangiektatisches Osteosarkom. **a** Osteolyse mit pathologischer Fraktur der proximalen Humerusmetaphyse. **b** Septal gegliedertes Tumorgewebe. **c** Tumorgewebssepten, ausgeprägte Kernpolymorphie, hier keine Matrixbildung erkennbar. **d** Hohe Proliferationsrate der Tumorzellen (Ki-67)



[75]. Es hat sich zeigen lassen, dass die Diagnostik und Therapie von Osteosarkomen außerhalb spezialisierter Zentren, die über die entsprechende Erfahrung verfügen, zu schlechteren Ergebnissen führt. So kommen Lokalrezidive, die das Gesamtüberleben stark verschlechtern, signifikant häufiger vor, wenn Osteosarkompatienten außerhalb der etablierten Studien behandelt werden, wenn Abweichungen vom etablierten Therapieplan erfolgen oder wenn Biopsie und definitive Resektion nicht in der gleichen Klinik stattfinden [17].

Hämatogene Fernmetastasen treten beim Osteosarkom am häufigsten pulmonal auf, sie werden im Rahmen der Therapiestudien chirurgisch ggf. auch mehrfach entfernt [107, 738]. Eine seltene Besonderheit sind sog. Skip-Metastasen, von deren Manifestation meist der Knochen betroffen ist, der auch den Primärtumor enthält (Abb. 47.4). Um eine weite primäre Resektion erreichen zu können, müssen sie zuvor radiologisch ausgeschlossen werden. Bei der morphologischen Aufarbeitung der Resektate ist auch auf Skip-Metastasen zu achten [223, 424, 855].

**Differenzialdiagnose.** Chronisch sklerosierende Osteomyelitis, heterotope Ossifikation/Myositis ossificans, Frakturkallus, Chondrosarkom, dedifferenziertes Chondrosarkom (kann in seinem dedifferenzierten Anteil eine osteosarkomatöse Konfiguration aufweisen, Röntgenmorphologie und Lebensalter beachten!), intraossäres undifferenziertes pleomorphes Sarkom, sekundäres Osteosarkom, niedrigmalignes zentrales Osteosarkom, aneurysmatische Knochenzyste, Ewing-Sarkom.

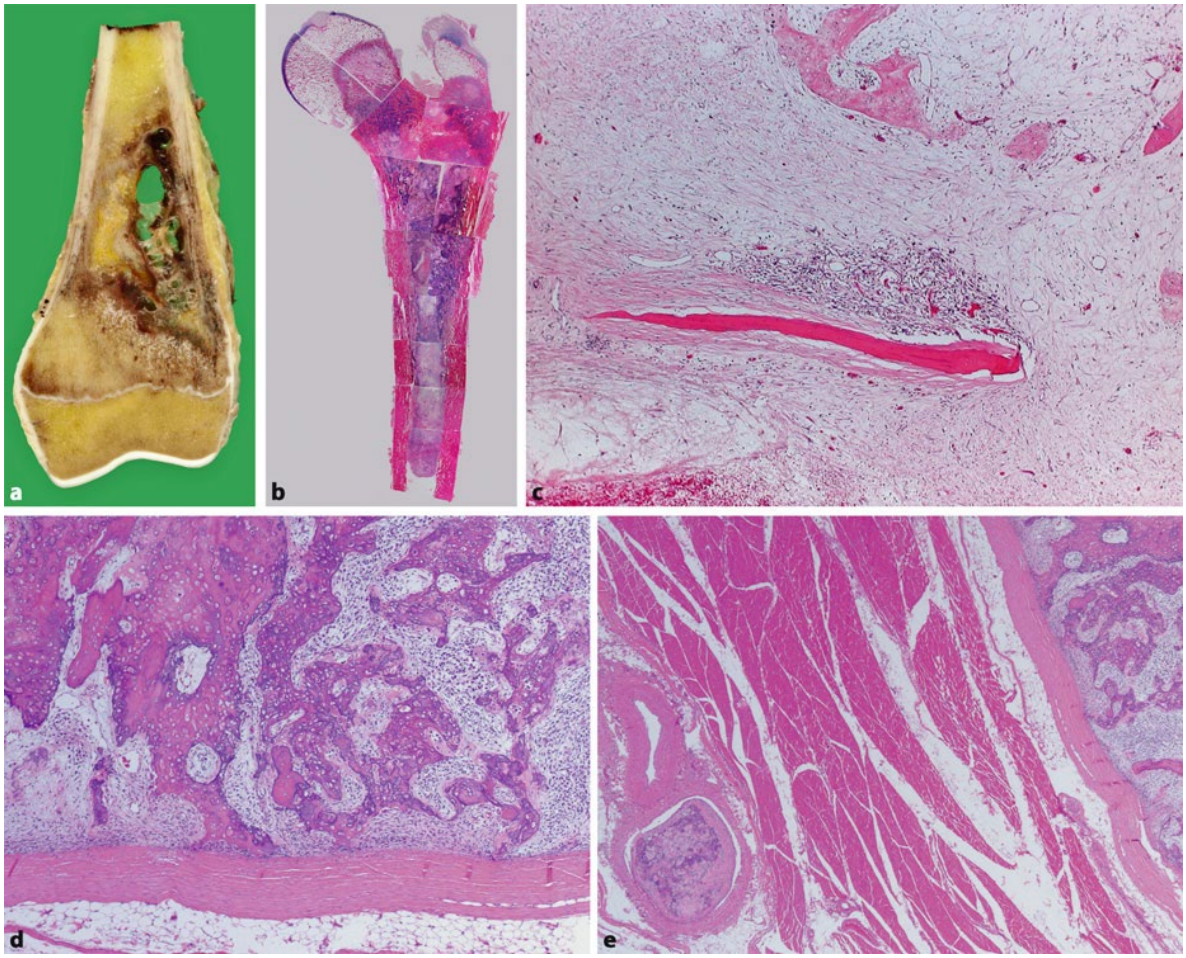



**Abb. 47.7a–e** Zentrales hochmalignes Osteosarkom, Therapieeffekte. **a** Distales Femurteilresektat, koronar-longitudinale Präparatescheibe, osteolytischer Tumor metaphysär mit soliden und zystischen Anteilen, distale Wachstumsfuge noch offen. **b** Proximales Femurteilresektat, komplette Rekonstruktion einer koronar-longitudinalen Präparatescheibe aus Großschnittpräparaten nach schonender EDTA-Entkalkung und Paraffineinbettung. **c** Devitalisierter Anteil eines Osteosarkoms nach neoadjuvanter Chemotherapie, weitgehender Ersatz des Tumorgewebes durch ein Granlationsgewebe, minimaler Resttumoranteil neben einem eingeschlossenen Spongiosatrabekel. **d** Vitaler extraossärer Tumoranteil nach Chemotherapie, sehr zellreiches Tumorgewebe mit irregulärer Osteoid- und Knochenbildung, randlich von Periost begrenzt. **e** Extraossärer Tumoranteil, vitaler Tumorgewebseinbruch in eine extraossäre Vene

## Kleinzelliges Osteosarkom

*ICD-O 9185/3*

**Definition.** Das kleinzellige Osteosarkom ist ein hochmaligner kleinzelliger Tumor mit einer tumoreigenen Osteoidproduktion, der erstmals 1979 beschrieben wurde [716].

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Kleinzellige Osteosarkome sind sehr selten, bei der Analyse großer Osteosarkomfallgruppen wird eine Häufigkeit zwischen 1,1 und 1,3 % aller Osteosarkome angegeben, wobei im Gegensatz zum klassischen zentralen Osteosarkom das weibliche Geschlecht leicht überwiegt. Das Hauptmanifestationsalter liegt in der zweiten Lebensdekade [34, 35, 68, 531].

**Pathogenese und Genetik.** Zytogenetische und molekulargenetische Befunde sind von kleinzelligen Osteosarkomen nur vereinzelt publiziert. Obwohl in einem Fall mittels klassischer Zytogenetik eine Translokation t(11;22) ähnlich wie bei Ewing-Sarkom in einem Fall eines kleinzelligen Osteosarkoms nachgewiesen wurde, konnte dieser Befund bisher so nicht noch einmal erhoben werden [554]. In einem zytogenetisch untersuchten Fall wurde ein near-tetraploider Karyotyp mit einem Rearrangement, das zu Verlusten am Chromosom 17p führt, festgestellt [54]. Eine monoallelische Deletion

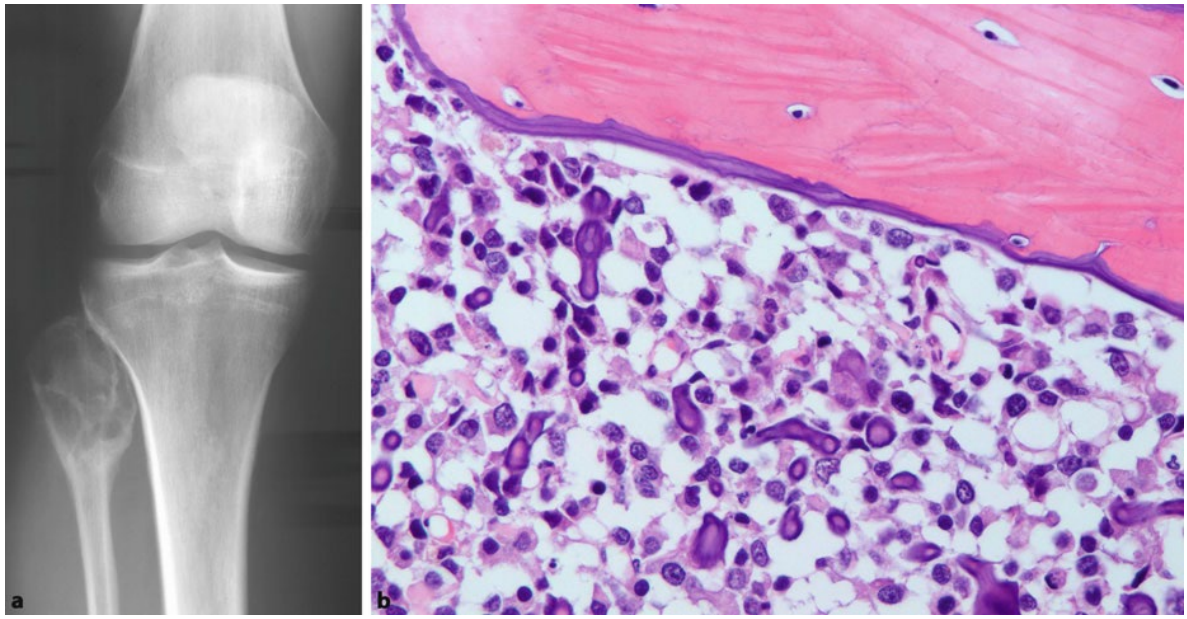



**Abb. 47.8a,b** Kleinzelliges Osteosarkom. **a** Expansiv-osteolytische Läsion in der proximalen Fibula epimetaphysär. **b** Dicht liegende kleine Tumorzellen mit schmalem Zytoplasma, dazwischen feinfi-

ligrane, basophil mineralisierte Matrixtrabekel, randlich lamellär konfigurierter Spongiosatrabekel

des p53-Gens wurde auch im Rahmen eines komplexen Rearrangements unter Beteiligung der Chromosomen 6, 16 und 17 bei einem kleinzelligen Osteosarkom beobachtet [547]. FISH-Analysen erbrachten zunächst keine Hinweise auf Rearrangements unter Beteiligung des EWS-, FUS oder SYT-Gens [446]. Im Hinblick auf die differenzialdiagnostische Unterscheidung vom Ewing-Sarkom ist von Interesse, dass bei kleinzelligen Osteosarkomen vereinzelt doch EWSR1-Rearrangements gefunden wurden, an denen aber nicht das Fli1-Gen, das ERG-Gen oder WT1-Gen beteiligt sind. In einem Fall konnte ein EWSR1-CREB3L1-Fusionstranskript festgestellt werden [182, 210].



**Lokalisation und Symptomatik.** Der Tumor tritt am häufigsten epimetaphysär, selten diaphysär in langen Röhrenknochen, vor allem Femur, Tibia und Humerus, auf. Die Anamnesedauer beträgt nur wenige Monate, meist bestehen Schmerzen und eine lokale Schwellung [34, 68, 465, 531].

**Morphologie.** *Radiologie:* Im Röntgenbild ist das kleinzellige Osteosarkom nicht sicher vom konventionellen Osteosarkom unterscheidbar. Meist liegt ein fleckig-sklerotisch und lytisch-permeatives Befallsmuster vor (Abb. 47.8). Im Gegensatz zum Ewing-Sarkom, das in seinen intraossären Anteilen auch sklerotische Veränderungen induzieren kann, kann es im kleinzelligen Osteosarkom auch im extraossären Anteil zu einer deutlichen, durch die tumoreigene Osteoid- und Knochenbildung hervorgerufenen Verschattung kommen [215, 531]. *Makroskopisch* ist der Tumor von einem klassischen osteoblastischen Osteosarkom nicht unterscheidbar [526].

*Mikroskopie und Immunhistochemie:* Es wird ein rundzelliger Typ von einem noch wesentlich selteneren spindelzelligen Typ unterschieden. Die Tumorzellen des rundzelligen Typs besitzen kleine runde Kerne mit einem schmalen Zytoplasma. Das konventionelle zytomorphologische Bild kann der Morphologie von reifen Plasmazellen oder den Blasten eines großzelligen Lymphoms ähneln [531]. Im Gegensatz zu anderen kleinzelligen primären Knochentumoren weist das kleinzellige Osteosarkom stets eine tumoreigene Osteoidproduktion, teils mit diskreter feinstreifiger Mineralisation auf, die meist nur minimal, mitunter aber auch prominent in Erscheinung tritt (Abb. 47.8). In seltenen Fällen können auch eine chondroide Matrix, rosettenartige Zellformationen oder eine epitheloidzellige Morphologie auftreten. Zytoplasmatische granuläre, PAS-positive Glykogenablagerungen sind häufig, mitunter besteht ein perizytomatöses Vaskularisationsmuster [531]. Immunhistochemisch kann der Tumor neben Osteonectin und Osteocalcin auch CD99 exprimieren [195, 196, 446].

**Differenzialdiagnose.** *Ewing-Sarkom:* In den markzentralen Anteilen können sklerotische Veränderungen auftreten. Auch zytomorphologisch und immunhistochemisch ist eine sichere Unterscheidung vom kleinzel-

ligen Osteosarkom nicht möglich. Sie basiert in erster Linie auf dem eindeutigen Nachweis einer tumoreigenen Osteoidbildung im kleinzelligen Osteosarkom, wobei Verwechslungsmöglichkeiten mit fibrillären Fibrindepositionen im Ewing-Sarkom bestehen. Der Nachweis einer diskret mineralisierten osteoiden Matrix gelingt besser, wenn das Material nicht entkalkt wurde (ggf. Kunststoffeinbettung).

*Mesenchymales Chondrosarkom:* Mesenchymale Chondrosarkome können in ihren intra- und extraossären Anteilen mineralisierte Matrixformationen aufweisen, die im Röntgenbild auch zu Verschattungen führen. Zytomorphologisch ergeben sich Abgrenzungsschwierigkeiten zum kleinzelligen Osteosarkom, wenn die chondroide Differenzierung im mesenchymalen Chondrosarkom nur diskret ausgebildet ist. Der immunhistochemische Nachweis einer Sox9-Expression in einem kleinzelligen Tumor als Hinweis auf eine chondroide Differenzierung spricht für ein mesenchymales Chondrosarkom [834].

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Aufgrund der sehr geringen Inzidenz des kleinzelligen Osteosarkoms existieren für diese Entität keine so umfangreichen Fallstudien, wie beim klassischen zentralen Osteosarkom. In der Regel wird eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt. Die Prognose wird insgesamt etwas schlechter als beim klassischen zentralen Osteosarkom eingeschätzt [34, 35, 531].

## Zentrales niedrigmalignes Osteosarkom

*ICD-O 9187/3*

**Definition.** Die Gruppe der niedrigmalignen zentralen Osteosarkome umfasst Tumoren, die im Markraum entstehen, ein permeatives Ausbreitungsverhalten aufweisen und durch eine tumoreigene Osteoid- bzw. Knochenbildung gekennzeichnet sind. Die Proliferationsaktivität ist niedrig, so dass der klinische Verlauf wesentlich langsamer als beim zentralen hochmalignen Osteosarkom ist. Niedrigmaligne zentrale Osteosarkome können das feingewebliche Bild von anderen Knochentumoren bzw. tumorähnlichen Knochenläsionen imitieren.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Niedrigmaligne zentrale Osteosarkome sind sehr selten, sie umfassen nur etwa 1–2 % aller Knochentumoren [1]. In einer retrospektiven Analyse von insgesamt 1000 zentralen Osteosarkomen wurden rückwirkend 27 Fälle erstmals definitiv als niedrigmaligne eingeordnet, deren Hauptmanifestationsalter in der 2. und 3. Lebensdekade lag und die eine wesentlich breitere Altersverteilung als hochmaligne Osteosarkome aufwiesen [805].

**Pathogenese und Genetik.** Zytogenetisch sind bei niedrigmalignen zentralen Osteosarkomen Ringchromosomen nachweisbar, wobei Rearrangements in der Region q13–15 des Chromosoms 12 festgestellt wurden [272, 630, 763, 845]. Dahinter verbergen sich Amplifikationen von MDM2 bzw. CDK4, die als zellzyklusregulierende Proteine bei niedrigmalignen Osteosarkomen (wie bei anderen niedrigmalignen Sarkomen) eine pathogenetische Bedeutung haben und diagnostisch nutzbar sind [213, 548, 874]. Der Nachweis einer MDM2- bzw. CDK4-Amplifikation spricht bei einem hochmalignen Osteosarkom dafür, dass es auf dem Boden eines niedrigmalignen Osteosarkoms entstanden ist [873].

**Lokalisation und Symptomatik.** Die Metaphysen der langen Röhrenknochen, insbesondere distales Femur, proximale Tibia und distale Tibia sind am häufigsten betroffen [61, 410, 805], die Tumoren können aber im gesamten Skelettsystem auftreten. Die Symptomatik ist unspezifisch, in der Regel bestehen über einen längeren Zeitraum uncharakteristische Schmerzen. Mitunter werden die Läsionen auch als Zufallsbefunde in anderem Zusammenhang festgestellt.

**Morphologie.** Die Morphologie von niedrigmalignen zentralen Osteosarkomen ist vielgestaltig und kann anderen benignen oder lokal aggressiven Knochenläsionen ähneln (Counterpart-Läsionen). Am häufigsten sind der Fibröse-Dysplasie-ähnliche und der Parossales-Osteosarkom-ähnliche Subtyp [61, 250, 410, 520]. Hinter Läsionen, die wie ein nichtossifizierendes Fibrom oder ein Chondromyxoidfibrom konfiguriert sind, können sich niedrigmaligne zentrale Osteosarkome verbergen [153, 155]. Auch eine zystische Variante, ähnlich einer aneurysmatischen Knochenzyste, wurde diskutiert [4, 413, 638, 663].

*Radiologie und Makroskopie:* Das radiologische Bild ist vielgestaltig, durch unterschiedlich dichte Verschattungen oder durch Osteolysen gekennzeichnet. Die Grenze zum Markraum ist unschärfer als bei einer fibrösen Dysplasie, die Kortikalis kann in Abhängigkeit vom Ausbreitungsstadium arrodiert oder überschritten sein [19]. In fortgeschrittenen Stadien bestehen extraossäre Anteile, die ein wichtiges radiologisches Abgrenzungskriterium zu gutartigen Counterpart-Läsionen darstellen (Abb. 47.9).

*Mikroskopie:* Die Zellularität ist geringer als bei hochmalignen zentralen Osteosarkomen. Häufig sind die Tumorzellen spindelförmig konfiguriert und besitzen ovale Kerne. Kernatypien können sehr selten sein. Die Mitoserate ist niedrig, pathologische Mitosen, die ein sehr wichtiges zytomorphologisches Abgren-

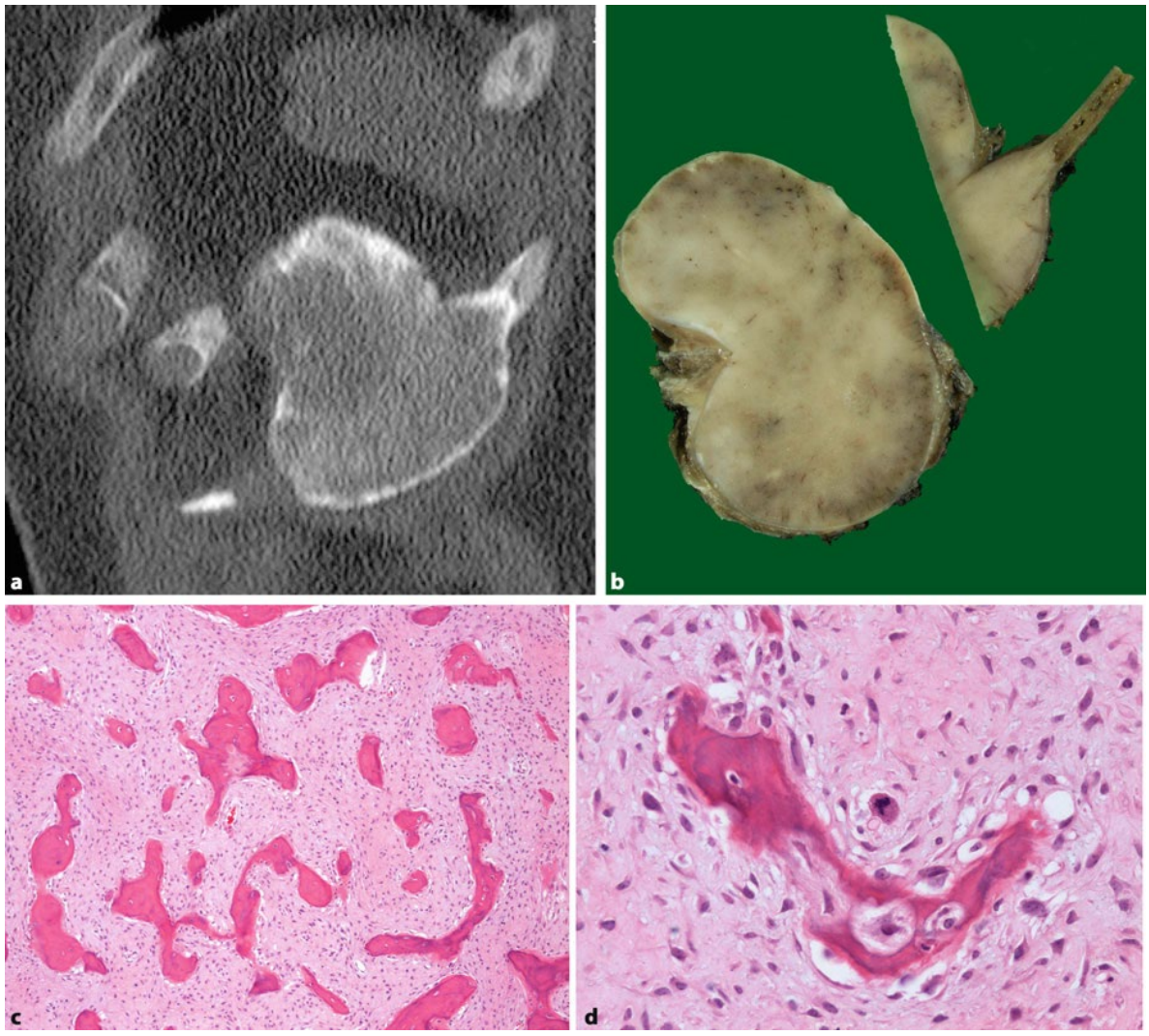



**Abb. 47.9a–d** Zentrales niedrigmalignes Osteosarkom. **a** Expansive Läsion mit relativ gleichförmig verschatteter Binnenstruktur und inkompletter Randsklerose in einer Rippe, Entwicklung eines ausgedehnten extraossären Anteils. **b** Rippenteilresektat mit solidem matrixbildenden Tumor. **c** Tumorgewebe aus unregelmäßig verteilten Tumorzellen, Bildung von plumpen, unregelmäßigen Osteoid- bzw. Knochentrabekeln, feingeweblich ein Fibröse-Dysplasie-ähnlicher Aspekt. **d** Mäßige Kernpolymorphie der Tumorzellen, atypische Mitose, schmaler Matrixtrabekel



zungskriterium zu gutartigen Counterpart-Läsionen darstellen, sind selten oder manchmal gar nicht auffindbar. Die tumoreigene Knochenbildung ist ähnlich wie bei einer fibrösen Dysplasie oder einem parossalen Osteosarkom konfiguriert (Abb. 47.9). Hilfreich ist die Beurteilung des Ausbreitungsverhaltens in Bezug auf benachbarte knöcherne Strukturen (Spongiosa, Kortikalis), sofern diese in der Biopsie enthalten sind. In der Regel kann nur aus der zusammenfassenden Beurteilung von bildgebenden Befunden und Histologie eine diagnostische Zuordnung erfolgen, mitunter ergibt sie sich auch erst aus dem Verlauf [454].

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Die Progression niedrigmaligner zentraler Osteosarkome ist langsam, solange keine Transformation in einen höheren Malignitätsgrad erfolgt, was insbesondere bei inadäquater operativer Entfernung (Kürettage) und dadurch bedingtem Lokalrezidiv vorkommt. Wenn eine definitive Diagnose aus den radiologischen und histopathologischen Befunden gestellt werden kann, dann ist eine primäre weite Resektion die Therapie der Wahl. Hämatogene Fernmetastasen können selten bereits im niedrigmalignen Stadium auftreten, das Metastasierungsrisiko nimmt bei Lokalrezidiven und Transformationen in einen hohen Malignitätsgrad (Dedifferenzierung) aber zu [3, 342, 392, 562].

**Differenzialdiagnose.** Die wichtigsten Differenzialdiagnosen sind die sog. Counterpart-Läsionen, die das niedrigmaligne zentrale Osteosarkom imitieren kann (insbesondere fibröse Dysplasie, parossales Osteosarkom, wesentlich seltener Chondromyxoidfibrom und Knochenzysten). Auf Diskrepanzen zwischen dem feingeweblichen Bild, den radiologischen Befunden und dem klinischen Eindruck ist zu achten.

## Sekundäres hochmalignes Osteosarkom

*ICD-O 9180/3*

**Definition.** Sekundäre Osteosarkome sind hochmaligne osteoid- bzw. knochenbildende zentrale Tumoren, die auf dem Boden einer anderweitigen vorbestehenden Erkrankung, meistens einer Osteodystrophia deformans (Morbus Paget) oder nach einer lange Zeit zuvor erfolgten Bestrahlung des betroffenen Knochens entstehen. Im Rahmen der malignen Transformation nach einem Knocheninfarkt sind sie seltener als undifferenzierte pleomorphe hochmaligne Sarkome (UPS) [784].

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Die Inzidenz sekundärer Osteosarkome ist vom Entstehungsmechanismus abhängig. Bezogen auf zentrale Osteosarkome ist bei großer Fallzahl eine Häufigkeit der Paget-Sarkome von 5,5 % beobachtet worden [337]. Aber nur in weniger als 1 % der Fälle mit Morbus Paget kommt es zu einer malignen Transformation, höhere Inzidenzen können bei bevorzugter Betrachtung von sehr fortgeschrittenen Erkrankungsstadien des Morbus Paget gefunden werden [685, 847]. Männliche Patienten und Fälle mit polyostotischem Morbus Paget sind häufiger betroffen, das Hauptmanifestationsalter lag früher um das 60. Lebensjahr und hat jetzt die 7. bis 8. Lebensdekade erreicht [298, 456, 685]. Insgesamt scheint die Häufigkeit des Paget-Sarkoms abzunehmen [456].

Das Risiko einer Osteosarkomentstehung nach Bestrahlung eines Knochens ist kleiner als 1 %, wobei etwa ein Viertel bis die Hälfte der strahleninduzierten Sarkome Osteosarkome sind [460, 603, 696, 725]. Weil insgesamt das Hauptmanifestationsalter von sekundären Osteosarkomen höher als bei primären Osteosarkomen ist, muss bei erwachsenen Osteosarkompatienten immer an die Möglichkeit eines sekundären Osteosarkoms gedacht und die Anamnese entsprechend überprüft werden [288]. Sekundäre Osteosarkome ohne Assoziation zum Morbus Paget kommen auch bei jüngeren Patienten vor, die an einem malignen soliden Tumor oder einer hämatologischen Neoplasie (ALL, Morbus Hodgkin) erkrankt waren. Dabei kann neben einer zurückliegenden Bestrahlung auch der ursprüngliche Primärtumor an sich (Retinoblastom, Ewing-Sarkom, Weichteilsarkome) eine pathogenetische Bedeutung für die Entstehung eines sekundären Osteosarkoms haben [77, 78, 695, 798].

**Pathogenese und Genetik.** Somatische SQSTM1-Mutationen wurden beim Morbus Paget und bei einem Paget-Sarkom festgestellt [489]. Das Auftreten von osteoblastischen Osteosarkomen bei einer Erkrankung, die vor allem durch eine Fehlregulation der Osteoklasten gekennzeichnet ist, spricht auch für eine Bedeutung der Osteoblasten in der Pathogenese des Morbus Paget selbst [303]. Beim strahleninduzierten Osteosarkom wurden ähnlich wie bei primären zentralen Osteosarkomen komplexe strukturelle chromosomale Aberrationen festgestellt, jedoch fanden sich häufiger Verluste von Genkopien auf Chromosom 1p [490, 767]. Bei 6 molekularbiologisch untersuchten strahleninduzierten Osteosarkomen konnte jeweils eine inaktivierende p53-Mutation und in 5 Fällen auch eine RB-Mutation festgestellt werden [276].

**Lokalisation und Symptomatik.** Beim Morbus Paget treten sekundäre Osteosarkome in Abhängigkeit von der Lokalisationsverteilung der Grunderkrankung vor allem in den langen Röhrenknochen, im Schultergürtel oder Becken, im Schädel und mitunter auch der Wirbelsäule auf [298, 337, 556, 707, 708, 722, 847]. Auch multifokale Osteosarkome oder Manifestationen in selten von Osteosarkomen befallenen Knochen kommen auf dem Boden eines Morbus Paget vor [181, 225, 510, 724, 827]. Hauptsymptome sind Schmerzen und nicht selten pathologische Frakturen.

Die Lokalisationsverteilung strahleninduzierter Osteosarkome hängt von der Lokalisation des zurückliegenden Bestrahlungsfelds ab und folgt nicht den Vorzugslokalisationen des primären Osteosarkoms. Das Achsenskelett sowie Becken, Schultergürtel, Thoraxwand und Schädel sind häufiger betroffen [77, 80, 341, 439, 460, 480, 597, 670, 879]. Sekundäre Osteosarkome können nach direkter gezielter therapeutischer Bestrahlung eines Knochens wegen Knochenmetastasen, hämatologischen Erkrankungen, primären Knochentumoren, aber auch nichtneoplastischen Läsionen auftreten [239]. Die Entstehung ist aber auch möglich, wenn der Knochen bei der Bestrahlung eines extraossären Tumors vom Strahlenfeld miterfasst wurde, was wegen der langen Latenzperiode anamnestisch mitunter schwer zu ermitteln ist [239, 341, 349, 538, 603, 670, 819].

Deshalb sollte bei Osteosarkomen in atypischer Lokalisation die Möglichkeit eines strahleninduzierten Osteosarkoms in Betracht gezogen werden. Der zeitliche Abstand zwischen Bestrahlung und Manifestation eines sekundären Osteosarkoms beträgt sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern um 10 Jahre [55, 341, 603, 696, 725, 819].

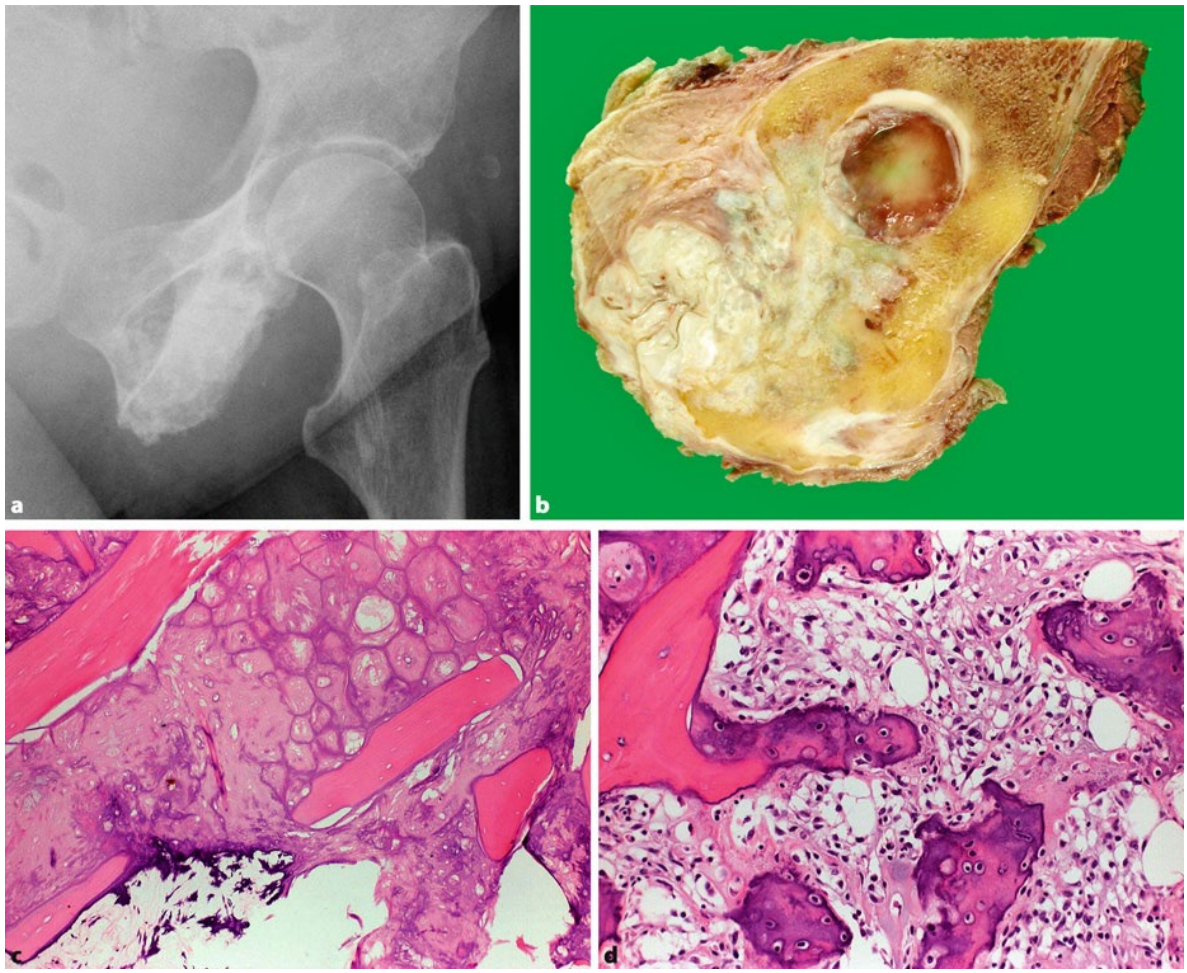



**Abb. 47.10a–d** Sekundäres Osteosarkom. **a** 67-jährige Frau, Zustand nach mehr als 20 Jahre zurückliegender Bestrahlung der Region wegen einer Langerhanszell-Histiozytose, unregelmäßig wolkige, dichte Verschattung im Os ischii und Ramus inferior ossis pubis. **b** Koronare Präparatescheibe durch periazetabuläre Region und Os ischii. Im Ramus inferior feinfleckige gelbliche Strukturen (Osteoradionekrose), außerdem lobulierte glasige, teils sklerosierte Geschwulstformationen intra- und extraossär. **c** Alte, strahleninduzierte Markraumfibrose mit polygonaler Kalzifikation entlang der Zellgrenzen der ehemaligen Adipozyten. **d** Osteosarkom aus relativ kleinen, atypischen Tumorzellen mit plumper Osteoid- bzw. Tumorknochenbildung, Restanteile von eingeschlossener originärer Spongiosa. (**a,c,d** aus: [846b])

47

**Morphologie.** *Radiologie und Makroskopie:* Paget-Sarkome fallen bildgebend durch zusätzliche lokalisierte Veränderungen auf, die der Grunderkrankung allein nicht zuzuordnen sind. Meist handelt es sich um osteolytische Prozesse in einem Knochen, der die charakteristischen Röntgenveränderungen eines lange bestehenden Morbus Paget aufweist [685]. Der Morbus Paget kann auch pseudosarkomatöse ossäre Veränderungen hervorrufen, die vor allem radiologisch von einem Paget-Sarkom schwer zu unterscheiden sind [483, 778]. Bei strahleninduzierten Osteosarkomen kann eine Osteoradionekrose schon länger bestehen (Abb. 47.10), die durch einen lokalisierten neoplastischen, radiologisch eher sklerotischen Prozess überlagert wird [318, 819].

*Mikroskopie:* Sekundäre Osteosarkome bilden ähnlich vielgestaltige Gewebsmuster wie primäre Osteosarkome aus. In der Regel sind sie stark proliferationsaktiv. Paget-Sarkome können sehr riesenzellreich sein oder entsprechen einem undifferenzierten pleomorphen Sarkom (UPS). Unter strahleninduzierten Osteosarkomen kommt neben dem osteoblastischen auch der ansonsten seltene fibroblastische Subtyp häufiger vor [341, 480]. Auch histologisch können Anteile der vorbestehenden Osteoradionekrose noch nachweisbar sein (Abb. 47.10).

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Sekundäre Osteosarkome weisen ein hochaggressives biologisches Verhalten

auf, was eine Therapie wie bei primären hochmalignen Osteosarkomen erfordert. Wenn eine lokale Kontrolle erreicht werden kann, ist die Prognose ähnlich wie bei primären Osteosarkomen [40, 77, 378]. Allerdings ergeben sich oft Limitierungen, die durch die Lokalisation und besonders beim Paget-Sarkom durch das höhere Manifestationsalter bedingt sind, was die Prognose deutlich einschränken kann [457, 702, 707, 708].

**Differenzialdiagnose.** *Paget-Sarkom:* Patienten mit Morbus Paget können nach Endoprothesenimplantationen ausgeprägte periartikuläre heterotope Ossifikationen entwickeln, die von einem sekundären Osteosarkom abgegrenzt werden müssen.

*Strahleninduziertes Osteosarkom:* strahleninduziertes undifferenziertes pleomorphes Sarkom (UPS), Knocheninfarkt mit sekundärer maligner Transformation, osteoblastische Knochenmetastasen.

## Parossales Osteosarkom

*ICD-O 9192/3*

**Definition.** Das parossale Osteosarkom ist ein niedrigmaligner, in der Regel stark knochenbildender Tumor, der an der Knochenoberfläche entsteht.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Unter den sog. juxtakortikalen (peripheren) Osteosarkomen ist das parossale Osteosarkom am häufigsten. Es umfasst etwa 3–6 % aller Osteosarkome, wobei Frauen leicht überwiegen und das Hauptmanifestationsalter (3. Lebensdekade) etwas höher als bei primären zentralen Osteosarkomen ist [366, 444, 564, 809]. Im Kindesalter ist dieser Tumor sehr selten [359, 877].

**Pathogenese und Genetik.** Auf zytogenetischer Ebene sind parossale Osteosarkome durch Ringchromosomen gekennzeichnet [491, 571, 718]. Diese Ringchromosomen bestehen aus Material von Chromosom 12 und beinhalten Amplifikate der Region 12q13–15 [757]. Die dort lokalisierten Gene SAS, CDK4 und MDM2 sind häufig koamplifiziert [212, 259, 272, 320, 551, 856]. Der Nachweis einer MDM2-Amplifikation mittels Immunhistochemie bzw. FISH ist beim parossalen Osteosarkom diagnostisch nutzbar [212, 213]. Der Nachweis ähnlicher molekulargenetischer Veränderungen bei einem niedrigmalignen extraskelettalen Osteosarkom könnte ein Hinweis auf eine pathogenetische Verwandtschaft zu diesem sehr seltenen extraskelettalen Pendant des parossalen Osteosarkoms sein [416]. Der Nachweis von GNAS-Mutationen in einer kleinen Serie von parossalen Osteosarkomen lässt an eine pathogenetische Bedeutung auch für diesen Tumor denken, ist aber bisher noch nicht anderweitig reproduziert worden [143].

**Lokalisation und Symptomatik.** Parossale Osteosarkome weisen im Gegensatz zu den meisten anderen Osteosarkomen eine besonders charakteristische Vorzugslokalisation im Skelettsystem auf: Sie sind am häufigsten an der dorsalen Seite der distalen Femurmetaphyse anzutreffen [135, 187, 366, 564, 803]. Andere Lokalisationen an den langen Röhrenknochen (vor allem proximaler Humerus und proximale Tibia) sind deutlich seltener. Kraniofazial, am Becken, an kleinen Röhrenknochen oder im Hand- bzw. Fußwurzelbereich manifestiert sich das parossale Osteosarkom nur in Ausnahmefällen. Deshalb ist bei der Feststellung eines exophytischen knochenbildenden Tumors am distalen Femur dorsal im Erwachsenenalter differenzialdiagnostisch stets an die Möglichkeit eines parossalen Osteosarkoms zu denken. Die klinischen Beschwerden sind in der Regel uncharakteristisch, weil die Tumoren über einen sehr langen Entstehungszeitraum hin nur allmählich an Größe zunehmen. Mitunter verursachen sie Druckbeschwerden, werden aufgrund ihrer Konsistenz als störend empfunden oder führen zu Bewegungseinschränkungen im Kniegelenk. In solchen Fällen besteht ein hohes Risiko der klinischen und radiologischen Fehlinterpretation mit nachfolgender inadäquater Therapie. Schmerzen über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren gehen mit einer erhöhten Inzidenz an sekundären Markraumeinbrüchen einher [135, 803].

**Morphologie.** *Radiologie und Makroskopie:* Parossale Osteosarkome weisen eine unterschiedlich breite Insertionsfläche an der Kortikalisoberfläche auf und bilden zunächst davon ausgehend einen stark verknöcherten, kompakten, harten, exophytischen Anteil, der sich im Periost und dieses schließlich überschreitend in die angrenzende Muskulatur hin ausbreitet (Abb. 47.11). Im Inneren sind die Tumoren deshalb radiologisch meist stark verschattet, die Peripherie kann aufgrund des dort geringeren Matrixgehaltes im Röntgenbild und CT auch unscharf-wolkig beschaffen sein, ohne dass daraus sichere Schlüsse auf den histologischen Grad zu ziehen sind [135]. Bei der allmählich zunehmenden longitudinalen Ausbreitung kann der Tumor Abschnitte des Periosts unter sich erhalten, so dass besonders im CT ein schmaler Spalt zwischen Kortikalisoberfläche und Tumor erhalten bleiben kann [518, 564]. Wenn parossale Osteosarkome in der Peripherie knorpelbildende Anteile aufweisen, so führen diese im Röntgen und CT zu weniger stark sklerosierten Abschnitten, die auch im MRT durch ihren höheren Flüssigkeitsgehalt identifiziert werden können [67]. Parossale Osteosarkome können eine erhebliche Größe erreichen und dabei benachbarte Gefäß- und Nervenstrukturen verdrängen oder umwachsen. In fortgeschrittenen Verläufen

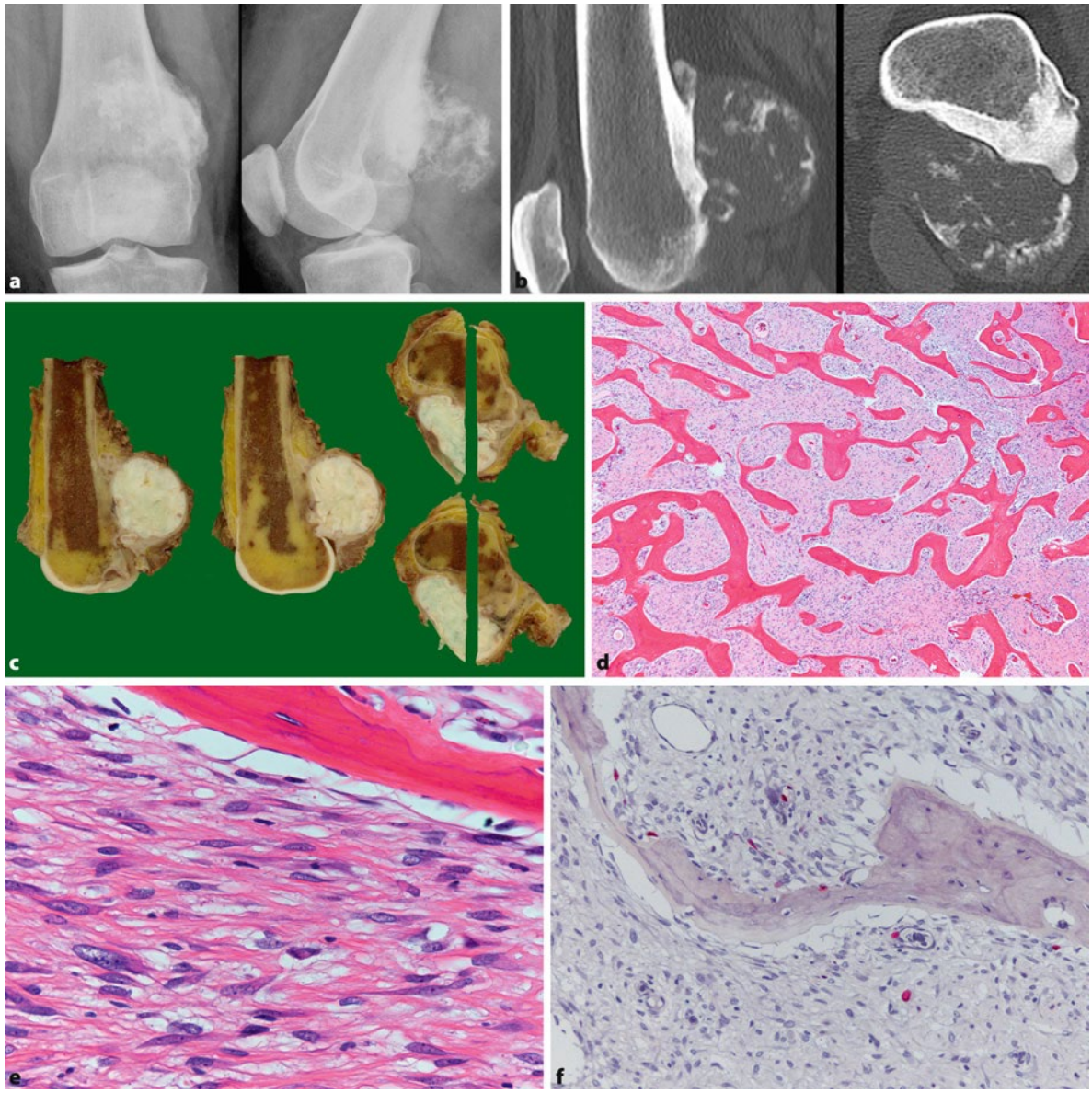


**Abb. 47.11a–f** Parossales Osteosarkom. **a** Unregelmäßig verschatteter Tumor, der Kortikalis an der distalen Femurmetaphyse dorsal aufsitzend. **b** CT-morphologische Darstellung der Binnenstruktur sagittal und transversal mit einem dicht verschatteten Anteil unmittelbar an der Kortikalis und geringer Matrixbildung in der Tumorperipherie. **c** Makroskopische Aufarbeitung des distalen Femurteilresektats in sagittaler und transversaler Richtung, den Schnittebenen der CT-Darstellung entsprechend. **d** Tumorgewebe mit Bildung von unregelmäßigen Knochentrabekeln. **e** Spindelige Tumorzellen mit ovalen Kernen, nur einzelne vergrößerte Kerne, keine Mitosen, randlich tumoreigene Knochenbildung. **f** Niedrige Proliferationsrate (Ki-67)



kommt es schließlich auch zu mittels CT oder MRT feststellbaren Infiltrationen der Kortikalis mit sekundärem Markraumeinbruch. In größeren Fallzusammenstellungen ist es in bis zu 24 % der Fälle zu einer Transformation in ein hochmalignes Sarkom (Dedifferenzierung) gekommen, was sich CT-morphologisch vor allem durch Osteolysen im Inneren der sonst stark sklerosierten exophytischen Tumoren bemerkbar macht und im kontrastmittelgestützten MRT noch weiter verifiziert werden kann [62, 67, 135, 257, 852]. Dedifferenzierungen kommen verstärkt bei rezidivierenden parossalen Osteosarkomen mit langem Verlauf vor [770, 852].

*Mikroskopie:* Am häufigsten sind parossale Osteosarkome hochdifferenziert (G1) und bestehen aus spindeligen fibroblastenartigen Tumorzellen in faszikulären

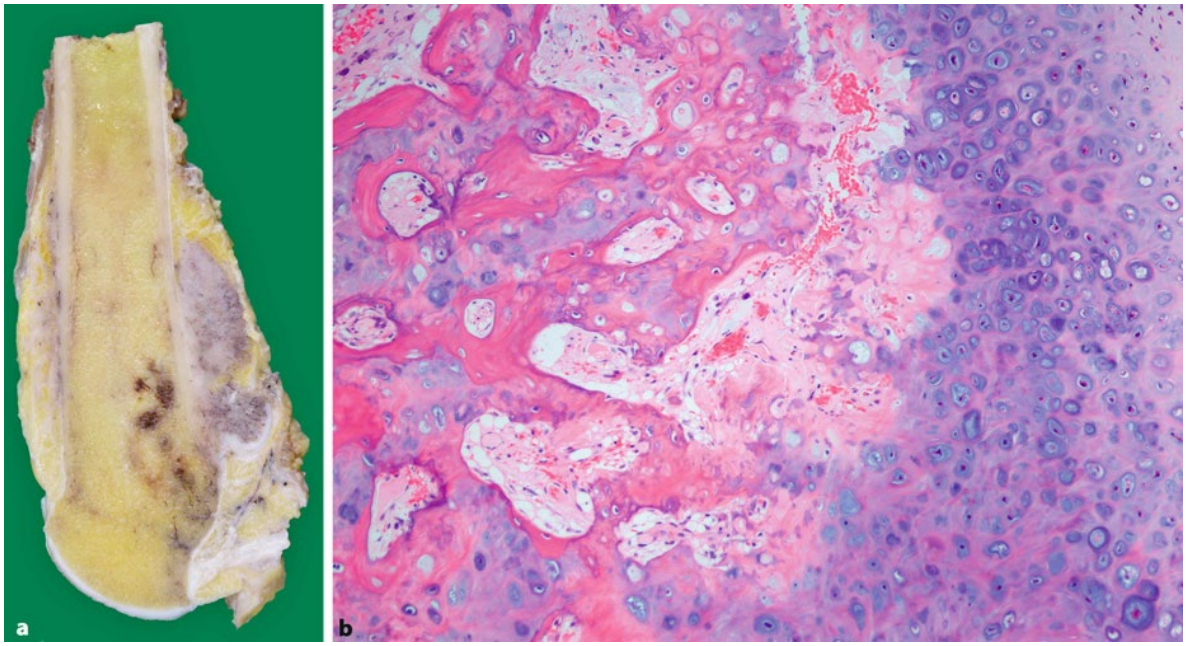



**Abb. 47.12a,b** Parossales Osteosarkom, osteochondromartige Anteile. **a** Distales Femurteilresektat, sagittale Auftrennung, der Kortikalis distal dorsal breitflächig aufsitzender, stark knochenbildender Tumor mit einem osteochondromartigen Anteil distal. **b** Präparat aus der makroskopisch nachweisbaren osteochondromartigen Zone mit Knorpelkappe und angrenzendem Knochengewebe

Verbänden, die ovale Kerne ohne wesentliche Größen- und Formunterschiede aufweisen. Mitosen sind sehr selten, atypische Mitosen kommen nicht vor [564]. Innerhalb dieses zellulären Stromas werden von den Tumorzellen relativ geordnete, häufig nahezu parallel verlaufende Tumorknochentrabekel gebildet, an deren Oberflächen keine kubischen Osteoblasten zu finden sind (Abb. 47.11). In besonders hochdifferenzierten Fällen kann zwischen den Tumorknochentrabekeln sogar Fettmark liegen, die eigentlichen Tumorzellen sind dann in der Minderzahl und wenig auffällig. Wenn eine Kappe aus hyalinem Knorpel vorkommt (Abb. 47.12), so ist der Übergang zum Knochengewebe eng verzahnt, manchmal aber auch angedeutet wachstumszonenähnlich gestaltet [187, 564]. Bei mechanischer Alteration (Infraktion) sind Überlagerungen durch kallusartige reaktiv-reparative Veränderungen möglich. Die Zytomorphologie beim sekundären Markraumeinbruch ist zunächst prinzipiell identisch wie in den exophytischen Anteilen, die Zellularität kann bei intramedullärer Ausbreitung aber zunehmen; die Morphologie der Matrixbildung ist beim Markraumeinbruch mitunter filigraner und weniger sklerosiert. Wenn parossale Osteosarkome einzelne Kern- und Zellatypien aufweisen, werden sie dem Malignitätsgrad G2 zugeordnet [564]. Von einer Dedifferenzierung (G3) ist auszugehen, wenn bei einem parossalen Osteosarkom stärker proliferierende Gewebsanteile mit durchgängig höheren Kern- und Zellatypien und einer kleingliedrigen Osteoidbildung bzw. fehlender extrazellulärer Matrixbildung vorkommen.

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Wenn parossale Osteosarkome primär korrekt diagnostiziert werden und eine lokale vollständige Resektion erfolgt, dann ist der weitere klinische Verlauf günstig. Bei unvollständiger Resektion oder gar einfacher lokaler Abtragung sind Lokalrezidive mitunter auch nach einem langen freien Intervall sehr häufig [135, 444, 564, 646, 711]. Besonders bei mehrfach rezidivierenden Verläufen steigt das Risiko einer Transformation in einen höheren Malignitätsgrad einschließlich Dedifferenzierung mit zunehmendem Metastasierungsrisiko, was die Prognose verschlechtert [62, 711]. Tendenziell nimmt die Häufigkeit von Markraumeinbrüchen mit zunehmendem histologischen Malignitätsgrad zu, dann gefolgt von einem höheren Metastasierungsrisiko [135]. Dedifferenzierte parossale Osteosarkome werden auch chemotherapiert, wobei die Prognose dann, ähnlich wie beim zentralen hochmalignen Osteosarkom, vom Ansprechen auf die Chemotherapie abhängig ist [711].

**Differenzialdiagnose.** Heterotope Ossifikation, Osteochondrom (in der Regel bereits radiologisch/CT-morphologisch vom parossalen Osteosarkom aufgrund des kontinuierlichen Überganges von Kortikalis und Markraum klar abgrenzbar), periostales Osteosarkom (meist stärker chondroblastisch, Vorzugslokalisation

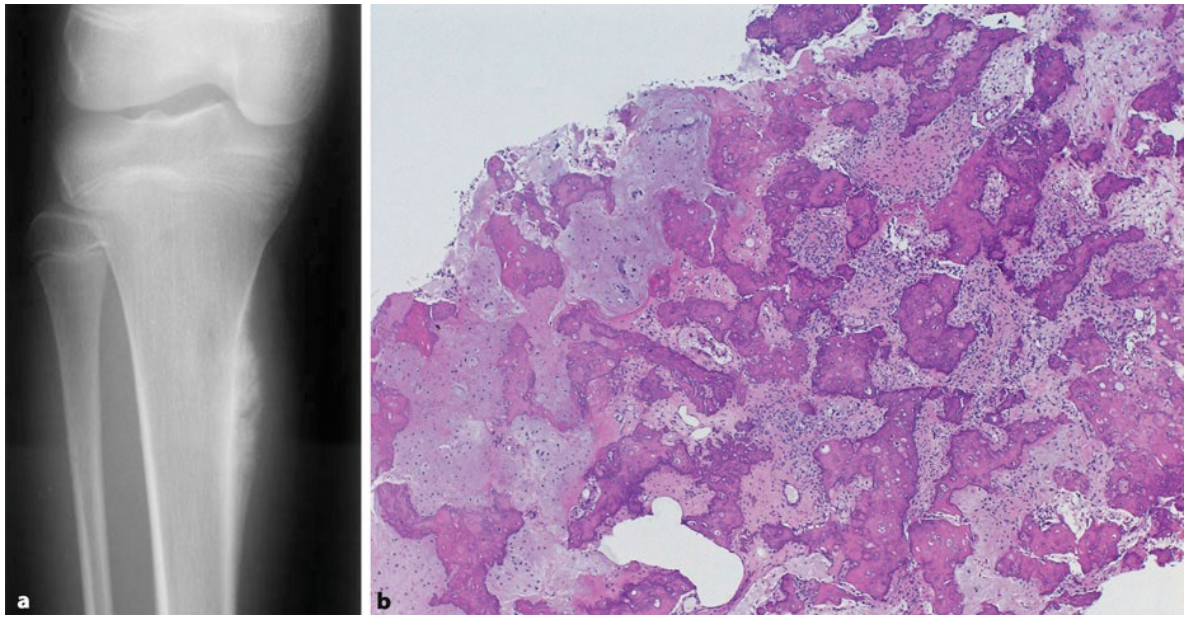



**Abb. 47.13a,b** Periostales Osteosarkom. **a** An der proximalen Tibia metadiaphysär breitflächig der Kortikalis aufsitzender Tumor mit gefiederter Verschattung. **b** Tumorgewebe mit chondroblastischen und zellreichen osteoblastischen Anteilen

beachten!), niedrigmalignes zentrales Osteosarkom, Parossales-Osteosarkom-ähnlicher Subtyp (primäre Entstehung zentral im Markraum), extraskelettales niedrigmalignes Osteosarkom, ähnlich einem parossalen Osteosarkom [3, 255, 869].

## Periostales Osteosarkom

*ICD-O 9193/3*



**Definition.** Das periostale Osteosarkom ist ein maligner osteoid- und knochenbildender sowie meist auch deutlich chondroblastisch strukturierter Tumor von intermediärem Malignitätsgrad, der breitbasig auf der Kortikalisoberfläche des betroffenen Knochens entsteht.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Periostale Osteosarkome sind selten (maximal 2 % aller Osteosarkome) und nicht einmal halb so häufig wie parossale Osteosarkome, von denen sie erst 1976 eindeutig abgegrenzt wurden [132, 652, 800, 801]. Das Hauptmanifestationsalter liegt in der 2. und 3. Lebensdekade [287].

**Pathogenese und Genetik.** Wenige bisher publizierte Karyotypisierungen von periostalen Osteosarkomen erbrachten heterogene Ergebnisse. Vereinzelt fanden sich geringe strukturelle Aberrationen, häufiger aber auch komplexen Karyotypen. In zwei Fällen konnten Ringchromosomen nachgewiesen werden, die damit bei dieser Entität wesentlich seltener als bei parossalen Osteosarkomen sind [113, 271, 272, 330, 583, 764, 765]. Eine CGH-Studie ergab bei zwei periostalen Osteosarkomen jeweils Amplifikationen der Region 12q11–15 [29]. Auch p53-Mutationen wurden in wenigen Fällen gefunden [629].

**Lokalisation und Symptomatik.** Das periostale Osteosarkom kommt überwiegend an den langen Röhrenknochen vor, wobei die Tibia und auch das Femur am häufigsten betroffen sind [63, 191]. Im Gegensatz zu anderen Osteosarkomtypen wird die diaphysäre Lokalisation bevorzugt, was bei differenzierter Auswertung der Lokalisationsverteilung anhand der Bildgebung an größeren Fallzahlen deutlich erkennbar ist [185, 525]. Außerhalb des Extremitätenskeletts tritt der Tumor in Ausnahmefällen auf. Die Symptomatik besteht in einer schmerzhaften Schwellung [63, 801].

**Morphologie.** *Radiologie:* Periostale Osteosarkome sind breitbasig der Knochenoberfläche aufsitzende Tumoren, die im Röntgenbild durch streifige Sklerosierungen gekennzeichnet sind (Abb. 47.13). Der inhomogene radiologische Aspekt wird makroskopisch und histologisch durch abwechselnde Areale mit einer Ossifikation und Tumorknorpelbildung hervorgerufen, ist also wesentlich weniger sklerosiert, als beim parossalen Osteosarkom. Periostale Osteosarkome induzieren eine subperiostale reaktive Knochenneubildung, die den häufig relativ flachen Tumor an beiden Enden eingrenzt, so dass ein schüsselartiger Aspekt entsteht

(sog. Saucer-Shape-Phänomen). Bei lange bestehendem Verlauf können periostale Osteosarkome die gesamte Zirkumferenz des betroffenen Knochens zirkulär umfassen (CT, MRT!). Sekundäre Markraumeinbrüche sind möglich, so dass bei sehr großen Tumoren eine Unterscheidung von einem primär zentralen diaphysären chondroblastischen Osteosarkom erschwert ist. Allerdings bedeuten MRT-Signalalterationen im Markraum nicht zwingend einen Markraumeinbruch, denn sie sind häufiger reaktiv bedingt [525]. Auch bei langstreckiger und zirkulärer Entwicklung kann der Markraum durchaus unbeteiligt sein (diffizile vergleichende Beurteilung von CT und MRT, umfangreiche makroskopische und histologische Aufarbeitung von Resektionspräparaten).

*Makroskopisch* erscheint der Tumor aufgrund des chondroblastischen Charakters grau-glasig, teils streifig sklerosiert.

*Mikroskopie:* Der feingewebliche Aufbau von periostalen Osteosarkomen ähnelt chondroblastischen Osteosarkomen mit einer tumoreigenen Osteoid- und Knochenbildung sowie atypischen Knorpelbildung (Abb. 47.13). Manchmal finden sich auch Abschnitte aus undifferenzierten, spindeligen bis sternförmig verzweigten Tumorzellen in einer myxoiden Interzellularsubstanz [185, 801].

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Periostale Osteosarkome werden überwiegend dem Malignitätsgrad G2 zugeordnet. Wichtigstes Therapieziel ist die vollständige lokale Resektion, da bei unvollständiger Entfernung ein prognostisch ungünstiges, hohes Risiko für Lokalrezidive besteht. Im Gegensatz zum hochmalignen zentralen Osteosarkom wird die Indikation zur Chemotherapie uneinheitlich gestellt, ohne dass dafür eine Abhängigkeit von bestimmten Kriterien (Tumorgröße, Malignitätsgrad, Markraumeinbruch) im Schrifttum erkennbar ist. Bisher wurde nicht eindeutig geklärt, ob eine Chemotherapie die Prognose des periostalen Osteosarkoms günstig beeinflussen kann. Es ist auf eine höhere Inzidenz von Zweittumoren bei Patienten mit periostalen Osteosarkomen hingewiesen worden. Auch vor diesem Hintergrund wären randomisierte prospektive Therapiestudien wünschenswert, sind aufgrund der geringen Fallzahlen aber schwer realisierbar [287, 300, 643, 647, 652].

**Differenzialdiagnose.** Zentrales chondroblastisches Osteosarkom (diaphysäre Vorzugslokalisation und Schnittbildmorphologie beim periostalen Osteosarkom beachten!), heterotope Ossifikation, Kallusbildung mit chondroider Komponente (Röntgenmorphologie beachten!). Periostales Chondrom und periostales Chondrosarkom (keine tumoreigene Osteoid- bzw. Knochenbildung, aber reaktive subperiostale Knochenbildung möglich).

## Hochmalignes Oberflächenosteosarkom

*ICD-O 9194/3*

**Definition.** Das hochmaligne Oberflächenosteosarkom ist ein an der Knochenoberfläche entstehender maligner osteoid- bzw. knochenbildender Tumor, der feingeweblich die gleichen Differenzierungsmuster wie die zentralen hochmalignen Osteosarkome aufweist.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Hochmaligne Oberflächenosteosarkome sind die seltensten Vertreter in der Gruppe der juxtakortikalen Osteosarkome. Ihre Häufigkeit liegt unter 1 % aller Osteosarkome. Sie treten vor allem in der 2. und 3. Lebensdekade auf, Männer sind häufiger betroffen [851].

**Pathogenese und Genetik.** Zytogenetische Befunde sind bisher nicht publiziert. Bei zwei in einer molekularbiologischen Studie untersuchten hochmalignen juxtakortikalen Osteosarkomen, die eine SAS-Genamplifikation aufwiesen, wurden auch niedrigmaligne Anteile angegeben, so dass ohne Kenntnis detaillierter radiologischer und histologischer Befunde nicht auszuschließen ist, dass es sich dabei doch um dedifferenzierte parosssale Osteosarkome gehandelt hat [551].

**Lokalisation und Symptomatik.** Das hochmaligne Oberflächenosteosarkom kommt vor allem an den langen Röhrenknochen, bevorzugt am Femur und an der Tibia, vor. Es zeigt dort eine deutliche Tendenz zur diaphysären Manifestation. Andere Lokalisationen sind sehr viel seltener. Da es sich um hochmaligne Tumoren handelt, wird eine kürzere Schmerzanamnese beobachtet als bei den parossalen bzw. periostalen Osteosarkomen [566, 735].

**Morphologie.** *Radiologie und Makroskopie:* In Abhängigkeit vom feingeweblichen und makroskopischen Aufbau verursachen hochmaligne Oberflächenosteosarkome vielgestaltige Muster im Röntgenbild, die durch sklerosierte und weniger stark verschattete Abschnitte gekennzeichnet sind. Definitionsgemäß muss ein Kontakt zur Knochenoberfläche bestehen (Abb. 47.14), der unterschiedlich ausgedehnt sein kann (Unterschied zum extraskelettalen Osteosarkom). Die Kortikalis erscheint im Bereich des Tumors häufig reaktiv verbreitert oder beginnend arrodiert, jedoch fehlt das für die periostalen Osteosarkome charakteristische Saucer-Shape-Phänomen [816]. Es besteht ein ähnlich vielgestaltiger makroskopischer Aspekt wie beim zentralen hochmalignen Osteosarkom [636, 851].

*Mikroskopie:* Der feingewebliche Aufbau ist durch atypische pleomorphe Osteoblasten mit einer tumorei-

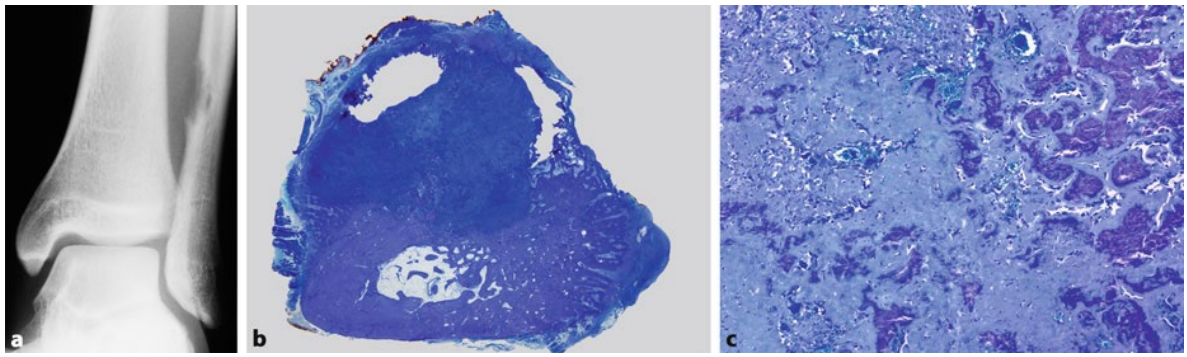



**Abb. 47.14a–c** Hochmalignes Oberflächenosteosarkom. **a** Kortikale Osteolyse an der Diaphyse der Fibula links mit gering ausgeprägter reaktiver periostaler Knochenneubildung. **b** Transversalschnitt durch das Fibularesektat mit komplettem Querschnitt der Fibula und außen auf der Kortikalis aufsitzendem soliden Tumor, Induktion einer umschriebenen subperiostalen Knochenneubildung. **c** Zellreicher Tumor mit ausgeprägter, teils flächenhafter Osteoidbildung mit Mineralisation (**b,c** Methylmethacrylat-Einbettung, Toluidinblau)

genen Osteoid- bzw. Knochenbildung gekennzeichnet (Abb. 47.14), mitunter kommen auch chondroblastische und teleangiektatische Areale vor [735, 851].

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Das biologische Verhalten ist ähnlich wie bei zentralen hochmalignen Osteosarkomen. Die vollständige chirurgische Entfernung zur Vermeidung von Lokalrezidiven ist unerlässlich. Eine neoadjuvante Chemotherapie scheint einen positiven prognostischen Effekt zu haben, der wie beim zentralen hochmalignen Osteosarkom vom Ausmaß der Devitalisierung des Tumorgewebes abhängt, wenngleich sich dies aufgrund der geringen Fallzahlen und des Fehlens prospektiver randomisierter Therapiestudien bisher nicht mit statistischer Signifikanz verifizieren lässt [566, 735].

**Differenzialdiagnose.** Exzentrisches zentrales hochmalignes Osteosarkom mit extraossärem Anteil, extraskelettales Osteosarkom, dedifferenziertes parossales Osteosarkom (vorbestehender niedrig-maligner Anteil muss nachweisbar sein), periostales Osteosarkom, reaktiv-reparative Veränderungen (Frakturkallus, heterotope Ossifikation).

47

## Knorpelbildende Tumoren

### Enchondrom

*ICD-O 9220/0*

**Definition.** Enchondrome sind gutartige Tumoren, die im Markraum entstehen und hyalinen Knorpel bilden.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Enchondrome umfassen 10–25 % der primären Knochentumoren [1]. Sie treten in einer sehr breiten Altersverteilung auf, wobei die Manifestation im Erwachsenenalter häufiger ist als vor Abschluss des Längenwachstums.

**Pathogenese und Genetik.** Spezifische chromosomale Aberrationen sind bei Enchondromen bisher nicht nachgewiesen, es wurden strukturelle Veränderungen an den Chromosomen 6 und 12 (12q13–15) beobachtet [120, 665]. Die physiologische Chondrozytendifferenzierung wird über IHH-PTHLH (= PTHrP) reguliert [826]. Bei Chondromen, bei der Enchondromatose und bei zentralen Chondrosarkomen ist der PTHLH-Signalweg unabhängig vom IHH aktiv [656]. Bei zentralen und periostalen Chondromen (sowie bei Chondrosarkomen) wurden in etwa der Hälfte der Fälle somatische Mutationen im IDH1-Gen, seltener im IDH-2-Gen festgestellt. Bei Chondromatosepatienten war der Anteil dieser Mutationen mit etwa 90 % noch bedeutend höher. Bei andere chondrogenen Tumoren (Chondromyxoidfibrom, Chondroblastom, Klarzellchondrosarkom, mesenchymales Chondrosarkom, Osteochondrom, extraskelettales Chondrom, synoviale Chondromatose, extraskelettales myxoides Chondrosarkom) und bei chondroblastischen Osteosarkomen wurden keine IDH-Mutationen nachgewiesen [12, 175].

**Lokalisation und Symptomatik.** Enchondrome treten am häufigsten in den kleinen Röhrenknochen des Hand- und Fußskeletts sowie in den großen, langen Röhrenknochen auf. Dabei werden die metaphysären Abschnitte bevorzugt betroffen. Eine diaphysäre oder epiphysäre Lokalisation ist sehr viel seltener. Gelegentlich sind auch die Rippen betroffen. Im Schultergürtel, Beckengürtel, Schädel und in der Wirbelsäule stellen Enchondrome eine Ausnahme dar (bei hochdifferenzierten chondrogenen Tumoren in diesen Lokalisationen handelt es sich meist um hochdifferenzierte Chon-

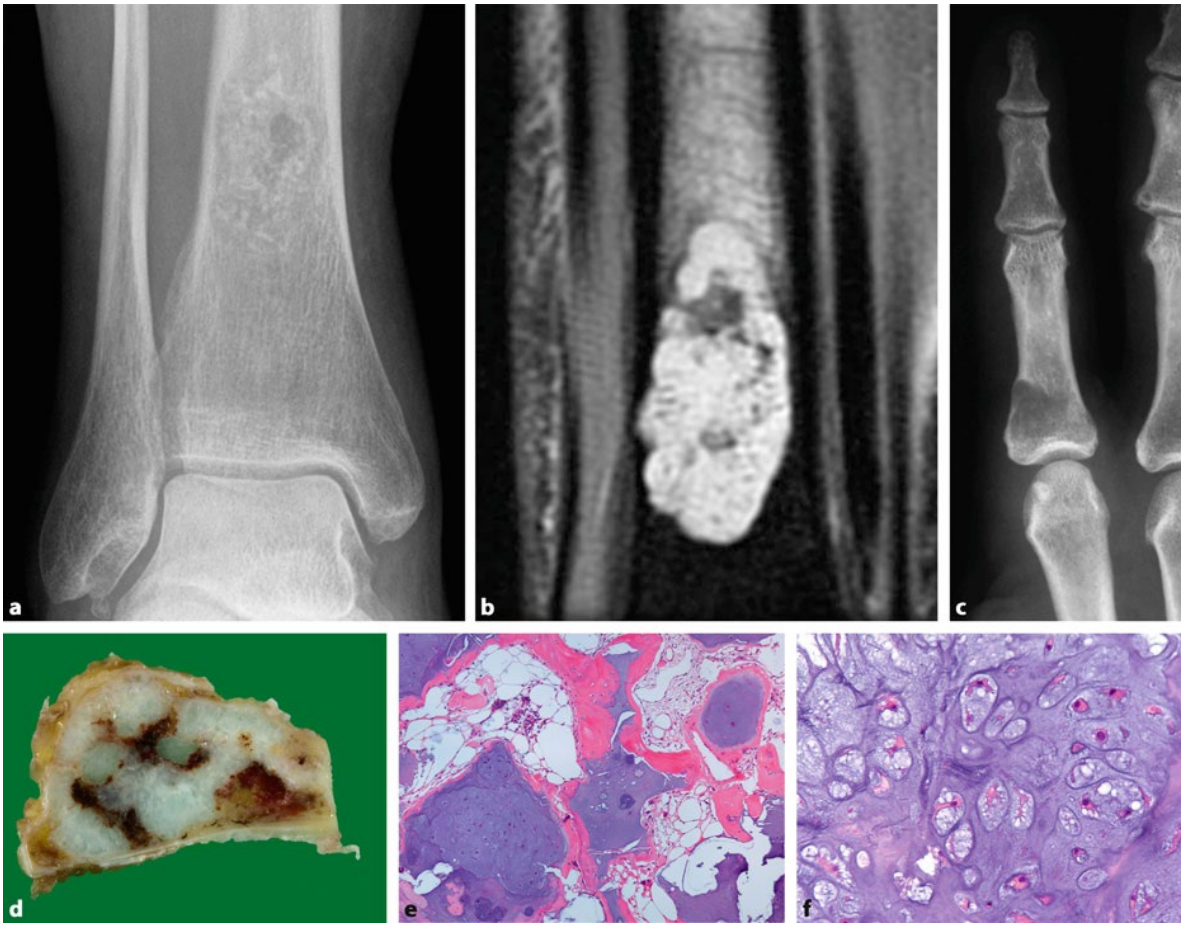



**Abb. 47.15a–f** Enchondrom. **a** Osteolyse mit fleckförmig stippchen-artigen Kalzifikationen in der distalen Tibiametaphyse. **b** T2-gewichtetes MRT, signalintense lobulierte Läsion mit Scalloping der Kortikalis. **c** Lobulierte Osteolyse in der Basis der Grundphalanx des 2. Fingers mit Scalloping der Kortikalis. **d** Proximales Fibulateilresektat, auf der Schnittfläche ein lobulierter, grau-glasiger Tumor mit Scalloping der Kortikalis. **e** Tumorlobuli aus hyalinem Knorpelgewebe, von Osteoid- und Knochensäumen begrenzt (sog. „encasement pattern"). **f** Tumorchondrozyten mit kleinen, chromatindichten Kernen und blasig konfiguriertem Zytoplasma (zum Teil artifiziell geschrumpft), mäßige Zellularität, basophile chondroide Interzellularsubstanz

drosarkome). Ruhende Enchondrome in den langen Röhrenknochen sind häufig asymptomatisch und werden meist zufällig auf aus anderen Gründen angefertigten Röntgenaufnahmen festgestellt. In den kleinen Röhrenknochen des Hand- und Fußskelettes kommt es häufiger zu uncharakteristischen Schmerzen, mitunter auch zu tastbaren Veränderungen [575].

**Morphologie.** *Radiologie:* Die extrazelluläre Matrix von hyalinem Knorpel ist in konventionellen Röntgenaufnahmen und computertomografisch nicht sichtbar. Sie enthält aber häufig Kalzifikationen, die als stippchenförmige Verschattungen im Nativ-Röntgenbild auffallen (Abb. 47.15). Wenn der Tumor die Kortikalis an seiner Innenseite erreicht, kann es durch verstärkte osteoklastäre Resorption zu muldenförmigen Aussparungen (sog. Scalloping) an der Kortikalis kommen [121]. Die schmale Kortikalis von kleinen Röhrenknochen kann dadurch erheblich verschmälert werden, eine nachfolgende subperiostale Knochenneubildung führt dann zu einer Auftreibung der Knochenaußenkontur. Auch pathologische Frakturen sind möglich. In seltenen Fällen können Enchondrome auch an den langen Röhrenknochen als sogenanntes Enchondroma protuberans sehr exzentrisch gelegen sein [15, 167, 387]. An langen Röhrenknochen sind Interaktionen von chondrogenen Tumoren mit der Kortikalis (Verbreiterung, subperiostale reaktive Knochenneubildung) jedoch eher als verdächtig für ein zugrunde liegendes Chondrosarkom einzuschätzen. Im MRT stellt sich die chondroide Matrix aufgrund ihres Wassergehalts im T2-gewichteten Bild signalintens dar.

*Makroskopisch* bestehen Enchondrome aus kugelähnlichen Knorpelformationen von milchiger, leicht bläulicher Farbe und fester Beschaffenheit (Abb. 47.15). Im Randbereich können sie eng mit der benachbarten Spongiosa verzahnt sein. Kürettagematerial enthält deshalb Knorpelbestandteile und Spongiosafragmente in enger Vermischung (Notwendigkeit der Entkalkung!).

*Mikroskopie:* Der Tumorknorpel von Chondromen besteht ähnlich wie im hyalinen Knorpelgewebe aus Chondrozyten, die von einer reichlich gebildeten basophilen und metachromatischen chondroiden Interzellularsubstanz aus Kollagen II und nichtkollagenen Bestandteilen (Chondroitinsulfat, Hyaluronsäure) umgeben werden. Die Chondrozytendichte ist in der Regel niedrig, schwankt aber sowohl innerhalb eines Tumors als auch von Fall zu Fall. Die Zellkerne sind klein und chromatindicht und lassen in der Regel kaum eine Binnenstruktur erkennen. Doppelkernige Tumorchondrozyten kommen auch in Chondromen vor [186]. In Paraffinschnitten erscheint das Zytoplasma meist geschrumpft und von der umgebenden Matrix abgelöst. In ruhenden, lange bestehenden Chondromen ist die Matrix oft regressiv verändert (verminderte Basophilie, Mineralisation). Enchondrome wachsen charakteristisch lobulär und bestehen aus ursprünglich voneinander abgrenzbaren Knorpelformationen (Abb. 47.15). Dazwischen liegen die ortsständigen Spongiosatrabekel. Sie werden bei allmählicher Größenzunahme der Knorpellobuli zusammengeschoben. Die Knorpellobuli selbst werden häufig von schmalen Osteoidsäumen, die auch mineralisieren können, begrenzt (sog. „encasement pattern"). Besonders an den kleinen Röhrenknochen kann es zu Stabilitätsminderungen mit Infraktionen und nachfolgenden reaktiv-reparativen Veränderungen im Bereich des Tumors, wie fokal gesteigerte Proliferation mit etwas erhöhter Zellularität im Chondromgewebe, Markraumfibrose, reaktive Osteoid- bzw. Faserknochenbildung, kommen [575]. Generell sind die radiologisch erkennbaren Interaktionen zwischen Enchondrom und Kortikalis sowie die Variabilität im feingeweblichen Spektrum bei Chondromen in den kleinen Röhrenknochen des Hand- und Fußskelettes größer als bei Manifestation in den langen Röhrenknochen (wo derartige Befunde kritischer zu bewerten sind). Merkmale für ein permeatives Ausbreitungsverhalten kommen bei Chondromen in jeglicher Lokalisation nicht vor [1].

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Enchondrome können asymptomatisch bleiben und bei zunehmender Matrixmineralisation in ein ruhendes, zellarmes Stadium übergehen, das nur einer klinisch-radiologischen Verlaufsbeobachtung bedarf. In den kleinen Röhrenknochen des Hand- und Fußskeletts, aber auch in der Fibula und den Rippen können expansionsbedingte Beschwerden auftreten. Wegen des angestrebten Funktionserhaltes erfolgt in der Regel eine Kürettage, nur sehr selten eine Resektion. Aufgrund der intraläsionalen Entfernung sind Lokalrezidive grundsätzlich möglich. Die Prognose ist insgesamt sehr gut. Maligne Transformationen in ein Chondrosarkom (einschließlich dedifferenziertes Chondrosarkom) sind möglich, aber sehr selten.

**Differenzialdiagnose.** Atypischer kartilaginärer Tumor (Abgrenzung anhand der Kriterien eines permeativen Ausbreitungsverhaltens, siehe Abschn. „Zentrales Chondrosarkom"), Osteochondrom (juxtakortikale Lokalisation beachten), Knocheninfarkt, dedifferenziertes Chondrosarkom (siehe Abschn. „Dedifferenziertes Chondrosarkom").

## Enchondromatose (Morbus Ollier, Maffucci-Syndrom)

*MIM-Nr. 16600*

**Definition.** Die Enchondromatose wird als skelettale Entwicklungsstörung mit Entstehung multipler Knorpelformationen aufgefasst, die in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad zu erheblichen Umstrukturierungen der betroffenen Knochen mit zum Teil bizarren Veränderungen der Knochenaußenkontur führen.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Die Enchondromatose ist mit 1:100.000 Menschen sehr gering [715]. Sie manifestiert sich bereits im Kindesalter.

**Pathogenese und Genetik.** Die Erkrankung tritt in der Regel spontan auf, familiäre Häufungen kommen gelegentlich vor. IDH1/IDH2-Mutationen in einem somatischen Mosaik sind bei der Enchondromatose mit 87 % beim Morbus Ollier und 81 % beim Maffucci-Syndrom häufiger als bei solitären Chondromen [13, 588]. In einem kleinen Teil von Enchondromatosen (Morbus Ollier) wurden Mutationen des Gens für den PTH/PTHrP-Typ1-Rezeptor, der im Rahmen der Chondrozytendifferenzierung bedeutsam ist, festgestellt [331, 587, 657].

**Lokalisation und Symptomatik.** Die Enchondromatose kann einseitig betont, aber auch generalisiert auftreten. Das Verteilungsmuster im Skelett ist breiter als bei solitären Chondromen, auch Schulter- und Beckengürtel können ausgedehnt betroffen sein. Auftreibungen der entsprechenden Skelettabschnitte, aber auch Verformungen und Verkürzungen sind bereits äußerlich sichtbar.

**Morphologie.** *Radiologie und Makroskopie:* Die radiologischen Veränderungen sind vielgestaltiger als

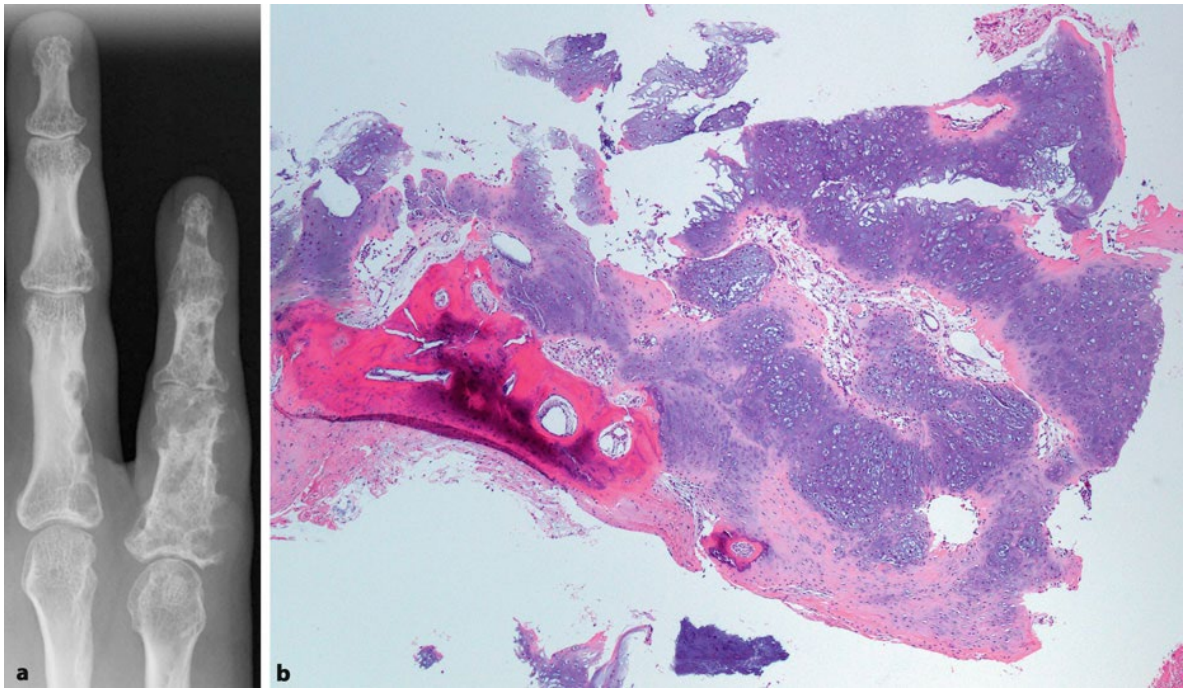



**Abb. 47.16a,b** Enchondromatose. **a** Multiple intramedulläre und kortikale osteolytische Läsionen, häufig mit extraossärem Anteil, in den Phalangealknochen des 4. und 5. Fingers. **b** Intramedulläre lobulierte, teils strangförmig konfigurierte hyalin-knorpelige Gewebsformationen mit Überschreitung der Kortikalis

beim solitären Enchondrom. Neben blasigen Auftreibungen der kleinen Röhrenknochen kommen in den langen Röhrenknochen auch mehr strähnige Umstrukturierungen infolge Mitbeteiligung der Kortikalis vor (Abb. 47.16). Schon bei der makroskopischen Aufarbeitung von Resektaten sind diese Besonderheiten der Lokalisation mit Manifestation von Knorpelproliferaten intrakortikal bzw. unter Überschreitung der Kortikalis erkennbar. Auch die Epiphysen, einschließlich der Gelenkflächen, können beteiligt sein. Wenn die Erkrankung in Kombination mit Gefäßmalformationen auftritt (Maffucci-Syndrom) können bereits radiologisch kalzifizierte Phlebolithen auffallen.

*Mikroskopie:* Es findet sich zwar ein ähnlicher Aspekt wie bei Chondromen (zellarme Knorpelproliferate, chondroide Matrix, „encasement pattern"). Die Knorpelformationen sind aber mehr strang- oder säulenförmig konfiguriert. Häufig besteht eine engere Interaktion mit ortsständigem Knochengewebe, einschließlich Kortikalis. Auch etwas höhere Zellularitäten und Variabilitäten der Zellmorphologie treten auf (Abb. 47.16).

**Verlauf, Therapie und Prognose. In** Abhängigkeit vom Ausmaß der Knochendeformation kann es zu erheblichen funktionellen Einschränkungen, einschließlich pathologischer Frakturen, kommen. Eine kausale Therapie ist nicht möglich. Maligne Transformationen sind bei der Enchondromatose und vor allem beim Maffucci-Syndrom mit 15–46 % deutlich häufiger als beim solitären Enchondrom [823]. Auch das Risiko der Entstehung anderer Sekundärmalignome, vor allem von Gliomen und akuten Leukämien, ist erhöht. Die Feststellung von IDH-Mutationen in diesen Neoplasien weist auf mögliche pathogenetische Zusammenhänge hin und führte dazu, auch bei chondrogenen Tumoren nach IDH-Mutationen zu suchen [12].

**Differenzialdiagnose.** Enchondrom (Multifokalität beachten), Chondrosarkom (höhere morphologische Variabilität bei der Enchondromatose berücksichtigen), Osteochondromatose (juxtakortikale Manifestation).

## Periostales Chondrom

*ICD-O 9221/0*

**Definition.** Hochdifferenzierter Tumor, der hyalinen Knorpel bildet und an der Kortikalisaußenseite subperiostal entsteht.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Das periostale Chondrom ist selten (weniger als 2 % der knorpelbildenden Tumoren). Es kommt in einer breiten Alters-

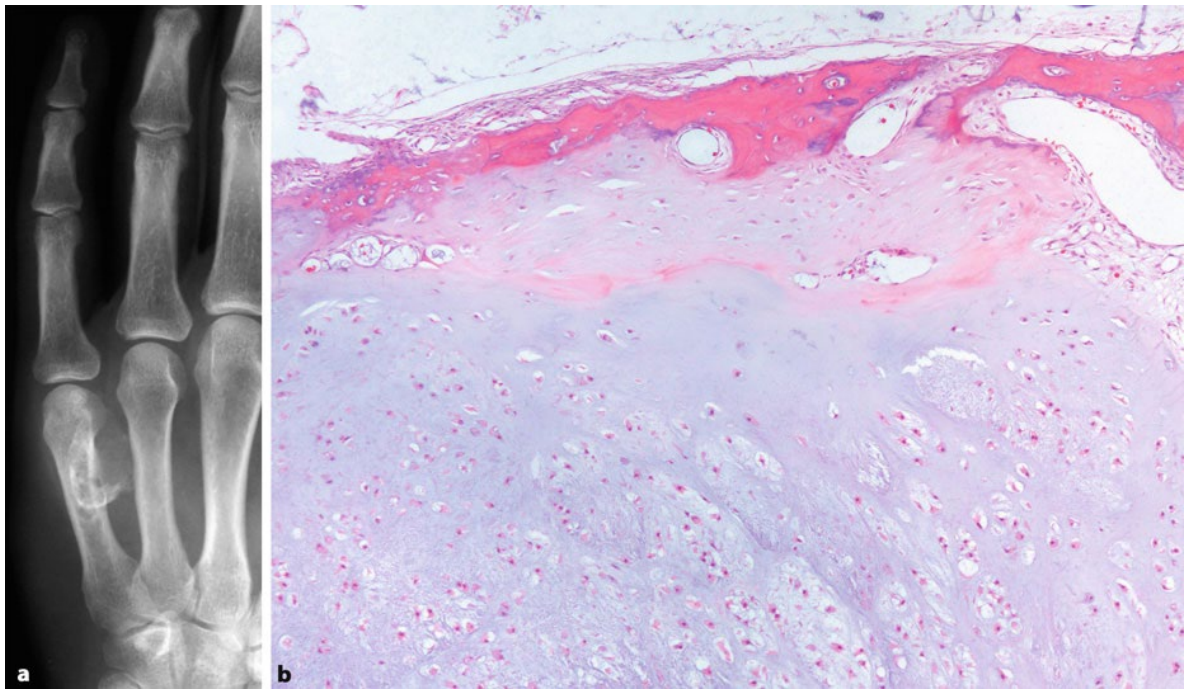



**Abb. 47.17a,b** Periostales Chondrom. **a** Der Kortikalisoberfläche von Os metacarpale 5 aufsitzender Tumor mit peripherer subperiostaler, schalenförmiger Sklerose. **b** Hochdifferenzierter chondrogener Tumor aus kleinen Chondrozyten in chondroider Interzellularsubstanz, von einer schmalen subperiostalen knöchernen Schale begrenzt

verteilung vom Kindes- bis zum Erwachsenenalter vor [52, 115, 430, 443].

**Pathogenese und Genetik.** Beim periostalen Chondrom wurden IDH1/IDH2-Mutationen nachgewiesen [12].

**Lokalisation und Symptomatik.** Der Tumor tritt meist metaphysär an der Kortikalis langer Röhrenknochen, seltener im Hand- und Fußskelett, auf und wölbt das Periost vor [52, 430, 443]. Er kann tastbar sein und Schmerzen verursachen.

**Morphologie.** *Radiologie und Makroskopie:* Im Röntgenbild und CT ist eine reaktive Verbreiterung der Kortikalis, teils auch mit flacher, muldenförmiger Vertiefung erkennbar (sog. Saucerization). Mitunter besteht eine deutliche rundliche, die Läsion partiell umgreifende subperiostale Knochenschale [192]. Die Matrix kann feinfleckige Kalzifikationen aufweisen und ist im MRT T2-signalintens. Die Begrenzung zur Peripherie ist scharf (Abb. 47.17).

*Mikroskopie:* Der feingewebliche Aufbau ist ähnlich wie im Chondrom, so dass die Unterscheidung nur bei genauer Kenntnis der Lokalisation an der Knochenaußenseite möglich ist (Abb. 47.17). Eine Markraumbeteiligung tritt nicht auf.

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Es erfolgt eine lokale, intraläsionale oder marginale chirurgische Abtragung. Das Rezidivrisiko ist gering.

**Differenzialdiagnose.** Osteochondrom (radiologische Kriterien beachten), Chondrom (Lokalisation beachten), reaktiv-reparative metaplastische Knorpelbildung in frühem Frakturkallus (Anamnese und Röntgenmorphologie beachten), periostale aneurysmatische Knochenzyste, periostales Osteosarkom, periostales Chondrosarkom.

## Osteochondrom

*ICD-O 9210/0*

**Definition.** Osteochondrome sind exophytische knorpel- und knochenbildende Läsionen aus einer Kappe von hyalinem Knorpelgewebe und spongiösem Knochen, der mit dem Markraum des tumortragenden Knochens in kontinuierlicher Verbindung steht.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Osteochondrome (kartilaginäre Exostosen) gehören zu den häufigsten Knochentumoren überhaupt, sie manifestieren

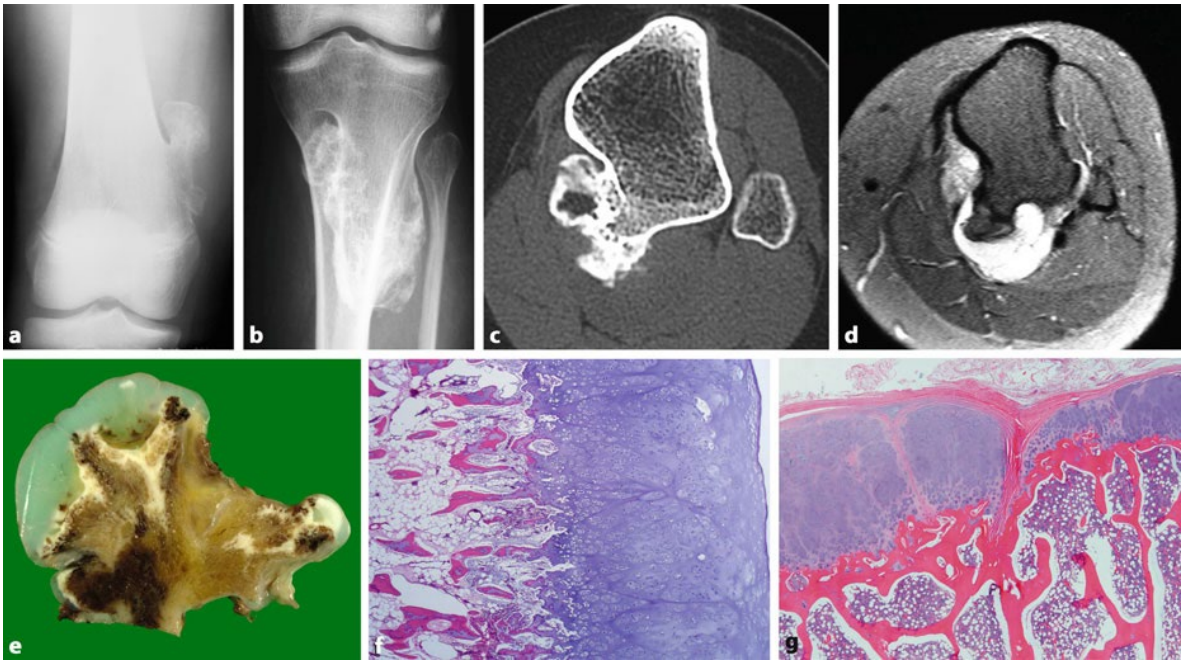



**Abb. 47.18a–g** Osteochondrom. **a** Aus der Kortikalisoberfläche der distalen Femurmetaphyse medial mit einem Stiel kontinuierlich herausziehende, pilzförmig konfigurierte Läsion, Wachstumsfuge noch offen. **b** Breitbasige, unregelmäßig konfigurierte Läsion, aus der proximalen Tibiametaphyse hervorgehend, Überlagerungseffekte mit den knöchernen Strukturen der Tibia. **c** CT-Transversalschnitt, die Kortikalis öffnet sich in die Basis der Läsion, der Markraum der Tibia geht in die Läsion kontinuierlich über. **d** Transversaler MRT-Schnitt, T2-gewichtet, deutlich erkennbare signalintense Knorpelkappe dorsal. **e** Osteochondromresektat nach makroskopischer Präparation, im Zentrum knöcherner Anteil mit Knochenmark, in der Peripherie die Knorpelkappe mit Kalzifikationen der Matrix. **f** Knorpelkappe eines noch proliferationsaktiven Osteochondroms mit wachstumszonenähnlicher Differenzierung, Säulenknorpel, Blasenknorpel und Primärspongiosa. **g** Knorpelkappe eines ruhenden Osteochondroms, Knorpelgewebe am Übergang zum spongiös konfigurierten Knochengewebe mit diesem verzahnt, jedoch keine aktive wachstumszonenähnliche Strukturen mehr erkennbar

sich ohne Geschlechtspräferenz am häufigsten bereits in den ersten drei Lebensdekaden. Die genaue Inzidenz ist schwer zu bestimmen, weil ein großer Teil der Läsionen asymptomatisch bleibt und nicht entfernt wird [1].

**Pathogenese und Genetik.** Siehe Kap. Osteochondromatose.

**Lokalisation und Symptomatik.** Osteochondrome entstehen in den Knochen, die entwicklungsgeschichtlich auf einer enchondralen Ossifikation beruhen. Die solitäre Form kommt am häufigsten am distalen Femur, der proximalen Tibia und dem proximalen Humerus vor. Das Verteilungsspektrum ist aber wesentlich breiter (alle anderen langen Röhrenknochen, Becken, Scapula, Rippen, dorsale Abschnitte der Wirbel, einschließlich intraspinal, kleine Röhrenknochen), das Auftreten ist dort aber deutlich seltener. Bei Manifestation an den langen Röhrenknochen sind stets die Metaphysen betroffen. In Abhängigkeit von der Lokalisation und Größe können die Läsionen tastbar sein oder Druckbeschwerden, Bewegungseinschränkungen und Schmerzen verursachen. Besonders im Beckenbinnenraum können sie lange unentdeckt bleiben und eine erhebliche Größe erreichen. Mitunter rühren die Beschwerden auch von sekundären Veränderungen her (Frakturierung, sekundäre Bursabildung).

**Morphologie.** *Radiologie:* Die Röntgenmorphologie von Osteochondromen ist sehr charakteristisch, so dass die Verdachtsdiagnose in der Regel bereits aus der Bildgebung gestellt werden kann [224]. Aus der Kortikalis zieht entweder stielförmig oder breitbasig kontinuierlich eine exophytische Läsion heraus, deren knöcherner Anteil (Spongiosa) mit dem Markraum in kontinuierlicher Verbindung steht (Abb. 47.18). Die peripher bedeckende Knorpelkappe ist im Nativ-Röntgenbild bzw. computertomografisch nicht sichtbar, sie erscheint im T2-gewichteten MRT-Bild signalintens. Gestielte Osteochondrome weisen mit ihrer Spitze bei Manifestation an den Metaphysen der langen Röhrenknochen stets diaphysenwärts. Diese Tendenz zur diaphysären Ausrichtung ist auch bei breitbasigen Osteochondromen erkennbar, wobei diese Formen oft zu einer eigenartigen Verformung des ge-

samten Erscheinungsbilds des betroffenen Knochens mitunter mit Achsenfehlstellungen führen.

Der *makroskopische* Aspekt ist ebenso charakteristisch: Die Breite der oberflächlichen Knorpelkappe sollte 2 cm nicht überschreiten (mitunter wird durch eine gyrusartige Faltung eine größere Breite vorgetäuscht). Im Übergangsbereich zur angrenzenden Spongiosa können regressive Kalzifikationen auftreten. Im Randbereich besteht eine schmale Kortikalis, die von Periost bedeckt ist. Hier finden sich mitunter noch inselartig kleine Knorpelproliferate. Manchmal bestehen Osteochondrome aus mehreren irregulären gestielten, pilzartigen Formationen. Der charakteristische makroskopische Aufbau ist bei Einsendung der Läsion in einzelnen Fragmenten am besten auf den Sägeschnittflächen nach Auftrennung erkennbar.

*Mikroskopie:* Bei korrekter Orientierung zeigen die Schnitte analog zur Makroskopie eine Kappe aus hyalinem Knorpelgewebe und angrenzendes spongiöses Knochengewebe. Im Übergangsbereich besteht eine wachstumszonenähnliche Differenzierung (Abb. 47.18). Am Knorpel kommt es zu einer Orientierung in Säulen- und Blasenknorpel mit einer Eröffnungszone. Die Spongiosatrabekel sind lamellär konfiguriert und schließen, ähnlich wie bei Primärspongiosa an einer Epiphysenfuge, Knorpelgewebe in sich ein. Nach Abschluss des Längenwachstums nimmt die Breite des wachstumszonenähnlich strukturierten Bereichs in der Regel ab und das Osteochondrom bleibt in seiner Größe konstant. Bei lange bestehenden Osteochondromen ist die Knorpelkappe schmal und atroph. Eine Verbreiterung nach Abschluss des Längenwachstums ist verdächtig für eine sekundäre maligne Transformation (Abb. 47.19). Die Trabekelzwischenräume enthalten Fettmark, das regressiv fibrosiert sein kann. Oberflächlich wird die Knorpelkappe von Bindegewebe nach Art eines Perichondriums begrenzt. Hier kann es durch lokale Druckwirkung zur Bildung von sekundären Bursen, die von einer Synovialmembran ausgekleidet werden, kommen (Größenzunahme der Bursa nicht mit Größenveränderung der eigentlichen Knorpelkappe verwechseln!).

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Solitäre Osteochondrome werden operativ durch lokale Abtragung entfernt. Wenn die Läsion vollständig ohne Zurücklassung von Anteilen der Knorpelkappe entfernt wird, dann sind Lokalrezidive weitgehend ausgeschlossen. Bleiben Knorpelanteile zurück, so kann es zu einem Lokalrezidiv (auch zu knorpelig differenzierten Weichteilrezidiven) kommen. Eine maligne Transformation eines solitären Osteochondroms ist äußerst selten (s. Kap. Osteochondromatose).

**Differenzialdiagnose.** Osteophyt (gelenknahe Lokalisation beachten), bizarre parosteale osteochondromatöse Proliferation (Nora-Läsion), subunguale Exostose (Lokalisation an einer Endphalanx beachten), Osteochondromatose (Multifokalität beachten), parossales Osteosarkom (Radiologie beachten).

## Osteochondromatose

*MIM-Nr. 133700 (EXT1-Mutation)*
*MIM-Nr. 133701 (EXT2-Mutation)*

**Definition.** Die Osteochondromatose ist durch das multiple Auftreten von Osteochondromen gekennzeichnet, wobei es häufig zu konsekutiven Deformitäten der betroffenen Knochen kommt. Die Erkrankung verläuft hereditär mit einem autosomal-dominanten Erbgang, wobei das männliche Geschlecht etwas häufiger betroffen ist [1].

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Die Erkrankungshäufigkeit wird mit etwa 1:50.000 angegeben [688].

**Pathogenese und Genetik.** Aus molekulargenetischen Untersuchungen ist bekannt, dass in Osteochondromen bei der sporadischen Form und bei der multiplen hereditären Form inaktivierende Mutationen des EXT1- bzw. EXT2-Gens auftreten (bei der Osteochondromatose in 65 % bzw. 35 % der Fälle), die zu einer verminderten Freisetzung von Heparansulfat-Proteoglykanen in den extrazellulären Raum führt [7, 362, 477, 739]. Dadurch wird die Diffusion des Indian-Hedgehog-Proteins beeinflusst, das eine Rolle in der Regulation der PTHLH-(PTHrP-)Freisetzung durch perichondrale Zellen spielt. Dadurch kann es zu einer Störung der Differenzierung, der zellulären Polarität und des gerichteten Wachstums von Chondrozyten kommen, so dass das Knorpelgewebe von Osteochondromen einen im Vergleich zu einer natürlichen Wachstumsfuge gestörten feingeweblichen Aufbau aufweist [180, 362]. Die Zellen mit einer Mutation eines EXT-Gens bilden in der Knorpelkappe von Osteochondromen ein Mosaik mit nichtmutierten Zellen. Bei der hereditären Form führt eine zusätzliche Mutation in einer proliferierenden Knorpelzelle der Wachstumszone zur Entstehung, bei der sporadischen Form sind zwei Hits erforderlich [95].

**Lokalisation und Symptomatik.** Im Gegensatz zum solitären Osteochondrom sind bei der Osteochondromatose neben den langen Röhrenknochen häufig auch die platten Knochen (Becken, Scapula) mitbeteiligt. Die lokale Symptomatik ist in erster Linie vom Ausmaß der Läsionen und dadurch bedingten Deformationen der Knochenaußenkontur sowie zum Teil funktionellen Einschränkungen bedingt.

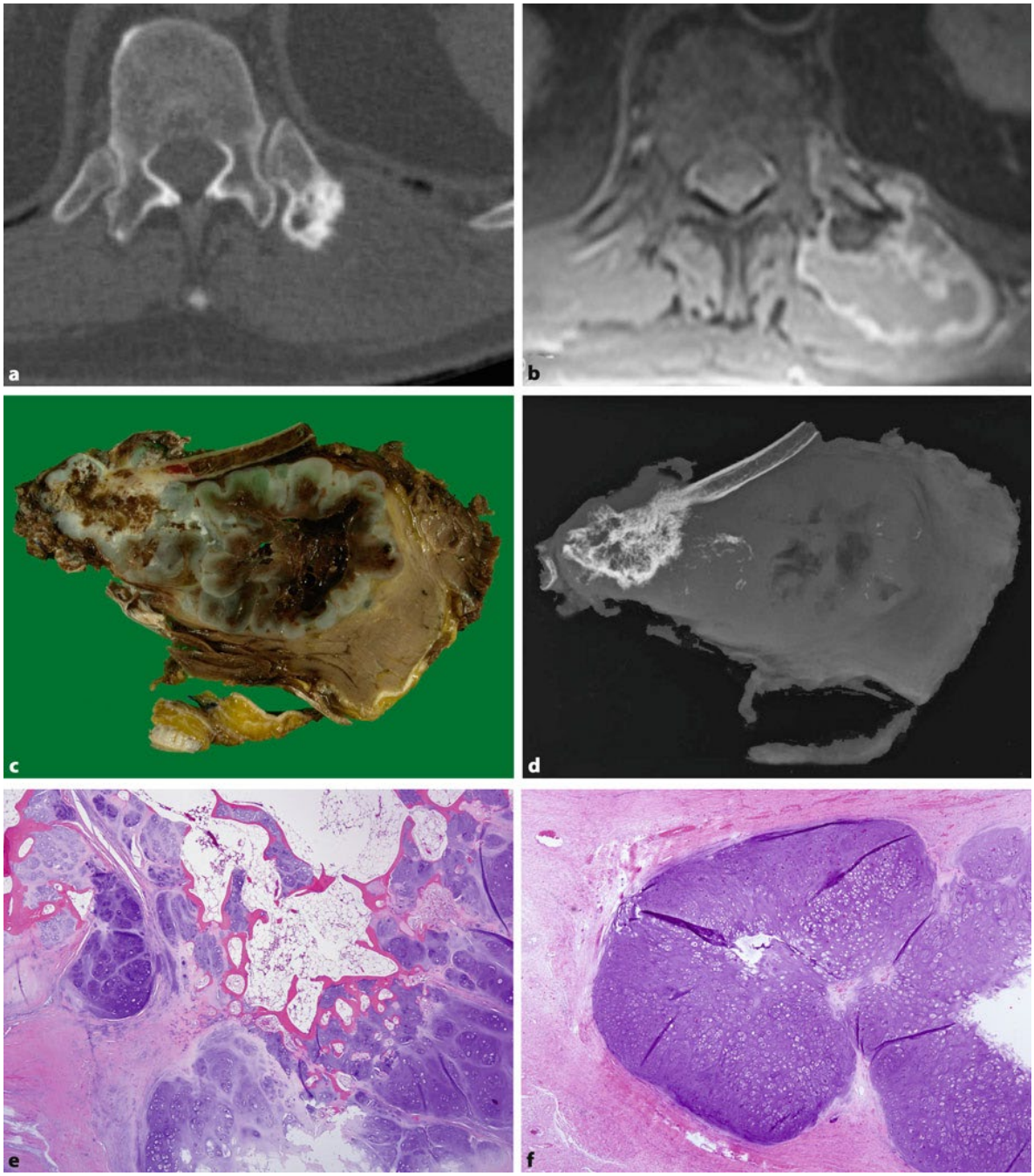



**Abb. 47.19a–f** Osteochondrom, maligne Transformation (sekundäres peripheres Chondrosarkom). **a** Aus der dorsalen Kortikalis einer Rippe kontinuierlich herausziehende Basis eines Osteochondroms, gesamte Größenausdehnung im CT nicht eindeutig abgrenzbar. **b** Im MRT ein ausgedehnter, mäßig signalintenser, kontrastmittelaufnehmender Gewebsanteil in der Peripherie der Läsion. **c** Rippenteilresektat, aus der Rippe hervorgehender knorpel- und knochenbildender Anteil des ursprünglichen Osteochondroms und ausgedehnter, zentral regressiv veränderter, gyriform konfigurierter knorpelbildender Tumor mit Expansion in das benachbarte Muskelgewebe. **d** Kontaktradiografie einer transversal entnommenen Präparatescheibe, Rippe mit knochenbildenden Anteilen des ursprünglichen Osteochondroms, anhängendes Muskelgewebe, darin kleinfleckige Kalzifikationen, die in dem ausgedehnten knorpelbildenden Anteil liegen. **e** Osteochondromanteil aus hyalinem Knorpelgewebe, mit benachbartem Knochengewebe verzahnt. **f** Peripherer chondrosarkomatöser Anteil aus mäßig zellreichen, plumpen Knorpelformationen, in das angrenzende Weichgewebe kontinuierlich einwachsend (sekundäres peripheres Chondrosarkom)

**Abb. 47.20a,b** Osteochondromatose. **a** Gestielte und breitbasige, teils bizarr konfigurierte Osteochondrome (Femur distal, Tibia proximal, Fibula proximal). **b** Plumpe, breitbasige Osteochondrome (Tibia distal, sekundäre Impression der Fibuladiaphyse)

**Morphologie.** *Radiologie und Makroskopie:* Der prinzipielle Aufbau der Osteochondrome ist bei der multiplen Form identisch wie bei solitären Osteochondromen. Bei der Osteochondromatose ist das radiologische Bild durch ein oftmals bizarres Äußeres der einzelnen Läsionen, häufige breitbasige Osteochondrome und die mitunter enge Nachbarschaft mehrerer Läsionen mit entsprechenden Projektionsüberlagerungen gekennzeichnet (Abb. 47.20).

*Mikroskopie:* Der feingewebliche Aufbau ist identisch wie bei solitären Osteochondromen.

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Die Läsionen entstehen bereits in der ersten Lebensdekade. Wie bei den solitären Formen sistiert die Größenzunahme in der Regel mit Abschluss des Längenwachstums. Patienten mit EXT1-Mutationen sind von der Erkrankung stärker betroffen (im Verlauf höhere Zahl an Exostosen, mehr operative Eingriffe, stärkere Extremitätenverkürzung) als Patienten mit EXT2-Mutationen [354].

Das Risiko einer malignen Transformation in ein sekundäres peripheres Chondrosarkom beträgt bei solitären Osteochondromen 1–2 %, es ist bei der Osteochondromatose wesentlich höher (bis 27 %) [260]. Hinweisend dafür ist eine Verbreiterung der Knorpelkappe auf größer als 2 cm (Abb. 47.19). Sekundäre periphere Chondrosarkome treten ein bis zwei Dekaden eher als zentrale Chondrosarkome auf, sie sind in der Regel hochdifferenziert [5]. Auch eine multifokale maligne Transformation ist bei der Osteochondromatose möglich [579]. Die Zellen sekundärer peripherer Chondrosarkome weisen im Gegensatz zu Osteochondromen häufiger den EXT-Wildtyp auf. Das kann ein Hinweis auf eine erhöhte Vulnerabilität der EXT-Wildtyp-Zellen, die im Osteochondrom im Mosaik mit den EXT-mutierten Zellen vorliegen, für anderweitige tumorigene Faktoren sein [179].

In Einzelfällen können sekundäre periphere Chondrosarkome dedifferenzieren [66, 596, 736], wobei der PTHrP-Pathway in der dedifferenzierten Komponente herunterreguliert wird [655]. Mitunter kann es im Inneren von Osteochondromen zur Transformation in ein Osteosarkom kommen, dieser seltene Vorgang ist bei solitären Osteochondromen öfter als bei der Osteochondromatose beschrieben [97, 243, 421, 555, 697, 787, 813].

Osteochondrome können sekundär nach zurückliegender Bestrahlungstherapie entstehen, vor allem, wenn die Bestrahlung vor dem 5. Lebensjahr (Nephroblastom, akute Leukämie mit Knochenmarktransplantation) stattgefunden hat. Auch bei diesen sekundären Osteochondromen ist im weiteren Verlauf die Transformation in ein peripheres Chondrosarkom möglich [194, 449, 494, 528, 599, 758].

## Chondroblastom

*ICD-O 9230/1*

**Definition.** Das Chondroblastom ist ein gutartiger mesenchymaler Tumor aus mononukleären Zellen in einer chondroiden Matrix sowie mehrkernigen osteoklastä-

ren Riesenzellen, der bevorzugt in epiphysärer oder apophysärer Lokalisation vorkommt.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Es handelt sich um sehr seltene Tumoren (weniger als 1 % aller Knochentumoren), die vor allem in der ersten bis dritten Lebensdekade etwas bevorzugt beim männlichen Geschlecht auftreten.

**Pathogenese und Genetik.** Bisher ist für das Chondroblastom keine spezifische genetische Veränderung bekannt. Heterogene chromosomale Rearrangements unter Beteiligung der Chromosomen 4, 5, 8 und 17 sind vereinzelt beschrieben [650, 754, 814].

**Lokalisation und Symptomatik.** Am häufigsten sind die proximalen oder distalen Abschnitte der langen Röhrenknochen betroffen, wobei immer die Epiphyse bzw. die epimetaphysäre Region beteiligt sind. Analog tritt der Tumor auch apophysär auf (charakteristisch im Trochanter major). Auch die Manifestation in der Schädelbasis ist möglich [69, 73, 613]. Die Symptomatik besteht in uncharakteristischen, aufgrund der langsamen Größenprogredienz über einen längeren Zeitraum bemerkten, Schmerzen. Auch die kleinen Knochen des Fußskelettes und die Patella können betroffen sein. Progrediente Beschwerden treten auf bei Entwicklung extraossärer Anteile (Trochanter major, Talus, Calcaneus) bzw. bei Entwicklung einer sekundären aneurysmatischen Knochenzyste (s. Histologie).

**Morphologie.** *Radiologie:* Im Nativ-Röntgenbild ist eine epiphysäre, nahezu kreisrunde Aufhellung mit Randsklerose charakteristisch, die mitunter feinfleckige Kalzifikationen im Inneren aufweist (Abb. 47.21). Im MRT ist die Läsion T2-gewichtet schwach signalintens. Wenn eine sekundäre aneurysmatische Knochenzyste induziert wird, dann treten charakteristische Sedimentationsphänomene auf, die den MRT-Aspekt dominieren können. *Makroskopisch* liegt bröckeliges, grau-glasiges, teils punktuell kalzifiziertes Kürettagematerial vor.

*Mikroskopie und Immunhistochemie:* Chondroblastome bestehen aus mononukleären Zellen mit ovalen Kernen, die geringe Größen- und Formunregelmäßigkeiten und mitunter eine feine Einkerbung der Kernkontur aufweisen. Das Zytoplasma ist eosinophil und polygonal konfiguriert (bei abschnittsweise verminderter Zellkohäsivität besonders gut erkennbar). Zwischen diesen mononukleären Zellen liegt eine feinfibrilläre, schwach basophile Interzellularsubstanz, die in unterschiedlichem Ausmaß gitterförmig kalzifiziert ist (sog. „chicken-wire pattern"). Es ist besonders gut erkennbar, wenn das Gewebe nicht entkalkt wurde (Abb. 47.21). Außerdem enthält diese Komponente in unterschiedlicher Dichte mehrkernige osteoklastäre Riesenzellen von zum Teil beträchtlicher Größe. Abschnittsweise ist das Ausmaß der interzellulären Matrix stärker und es finden sich dann Alzianblau-positive chondroide Gewebsbezirke, die Kollagen II enthalten [403]. Mitosen sind selten, atypische Mitosen kommen nicht vor. Immunhistochemisch sind die mononukleären Zellen zum Teil positiv für S100-Protein und SOX9 [403, 506, 532, 614]. In einem Teil der Chondroblastome wird auch eine Zytokeratinexpression beobachtet [216, 701]. Chondroblastome gehören zu den primären Knochentumoren, bei denen es am häufigsten zur Induktion einer sekundären aneurysmatischen Knochenzyste kommt [86, 466, 793], deren Auftreten zwar differenzialdiagnostisch von Bedeutung ist, den Verlauf aber nicht wesentlich beeinflussen soll [27, 633].

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Therapie der Wahl ist eine lokale Kürettage, wobei die Rezidivrate zwischen 10 und 30 % liegt [27, 633, 662, 731, 793]. In seltenen Fällen können bei benignen Chondroblastomen pulmonale Fernmetastasen auftreten [284, 355, 368]. Eine spontane maligne Transformation ist beim Chondroblastom äußerst selten [219, 374, 414, 574, 615, 719], sie kann auch nach vorangegangener Radiatio, die nicht indiziert ist, eintreten [849].

**Differenzialdiagnose.** Epimetaphysär: Riesenzelltumor, Klarzellchondrosarkom; metaphysär: Chondromyxoidfibrom, aneurysmatische Knochenzyste, chondroblastisches Osteosarkom.

## Chondromyxoidfibrom

*ICD-O 9241/0*

**Definition.** Chondromyxoidfibrome sind benigne, lokal destruktiv wachsende seltene Knochentumoren von heterogenem Aufbau, die aus lobulierten Formationen aus Tumorzellen mit einem zipfelig konfigurierten Zytoplasma innerhalb einer basophilen chondroiden Matrix bestehen, wobei Übergänge in zellreichere matrixarme Abschnitte, myxoid strukturierte Areale und Abschnitte mit mehrkernigen osteoklastären Riesenzellen bestehen.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Chondromyxoidfibrome umfassen 1–2 % aller Knochentumoren. Sie kommen bereits im Kindes- und Adoleszentenalter vor, sind jedoch im Erwachsenenalter am häufigsten und betreffen Männer etwas häufiger als Frauen [631, 853, 880].

**Pathogenese und Genetik.** Zytogenetische Studien lassen darauf schließen, dass strukturelle Aberrationen un-

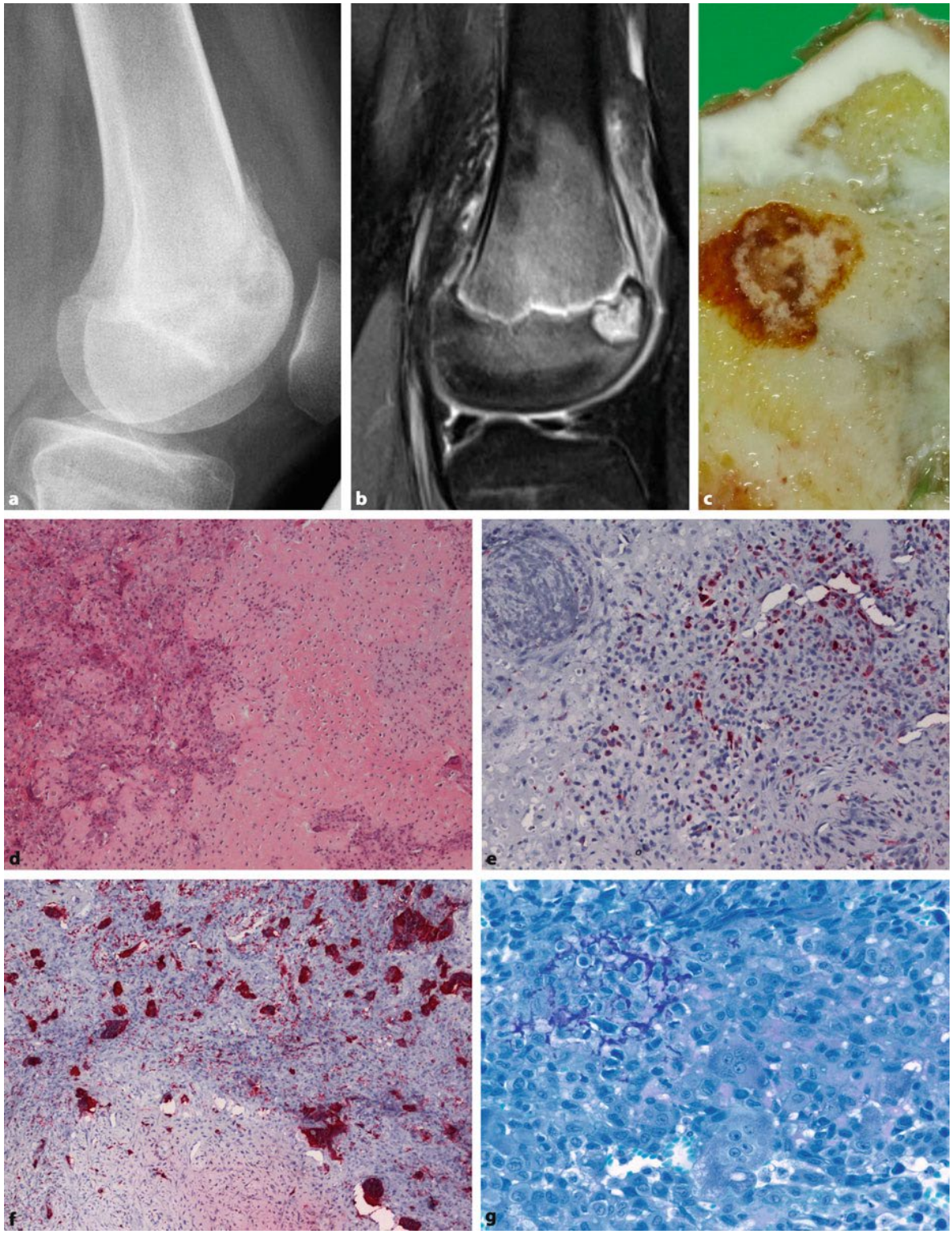





**Abb. 47.21a–g** Chondroblastom. **a** Kreisrunde Aufhellung Femur distal epiphysär. **b** Im MRT T2-gewichtet signalintense, gut begrenzte Läsion Femur distal epiphysär (Wachstumsfuge noch abgrenzbar). **c** Resektat, auf der Schnittfläche scharf begrenzter rotbrauner, zum Teil fleckig kalzifizierter Tumor in unmittelbarer Nähe der Gelenkfläche. **d** Tumorgewebe mit einem zellreicheren, riesenzellhaltigen Anteil und einem matrixbildenden Anteil mit geringerer Zellularität. **e** Positive Zytokeratinreaktion in einem Teil der Tumorzellen. **f** Sehr große mehrkernige osteoklastäre Riesenzellen im zellreichen Anteil (CD68). **g** Filigran mineralisierte Matrix, die mononukleären Zellen in der zellreicheren Komponente maschendrahtartig umgebend (Methylmethacrylat-Einbettung, Toluidinblau)

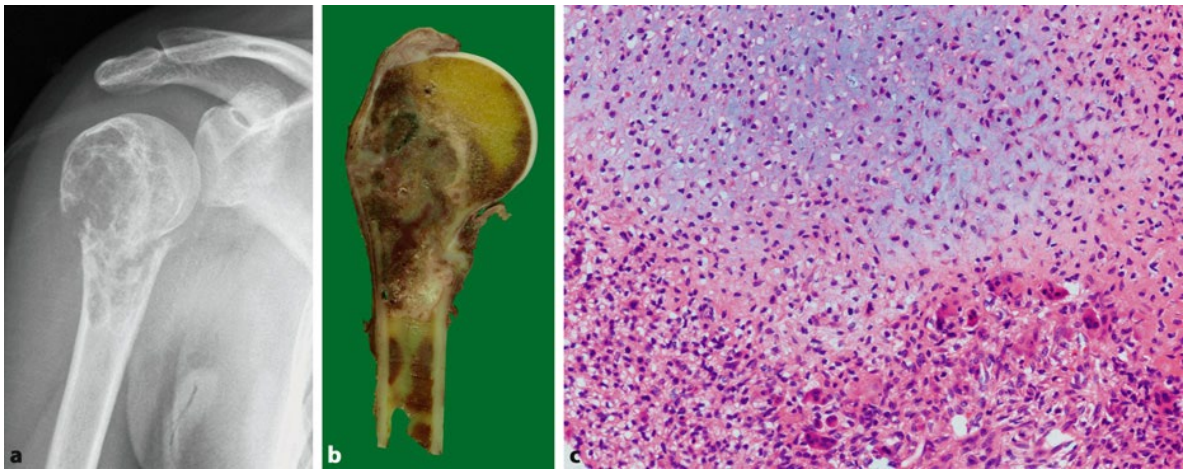


**Abb. 47.22a–c** Chondromyxoidfibrom. **a** Blasige, teils von Randsklerosen begrenzte Osteolyse im proximalen Humerus epimetaphysär mit Kortikalisarrosion und Induktion einer pathologischen Fraktur. **b** Proximales Humerusteilresektat mit Gelenkmanschette, epimetaphysär ein grau-glasig bis grau-rötlicher Tumor mit Kortikalisarrosion medial und lateral, Periost intakt. **c** Tumorgewebe mit einer zellärmeren, matrixbildenden Komponente und einem zellreicheren Anteil aus kleineren, teils spindeligen Zellen mit ovalen Kernen, keine Kernpolymorphie, an der Grenze zur Matrix herdförmig betont kleine mehrkernige osteoklastäre Riesenzellen

ter Beteiligung von Chromosom 6 eine pathogenetische Bedeutung vom Chondromyxoidfibrom haben [282, 299, 648, 659, 678, 868].

**Lokalisation und Symptomatik.** Chondromyxoidfibrome weisen ein breites Verteilungsspektrum im Skelett auf. Am häufigsten sind sie in den Metaphysen der langen Röhrenknochen, sie kommen aber auch in anderen Skelettabschnitten, wie Schädelbasis und kraniofazial, kleine Röhrenknochen, Wirbelsäule, Scapula, Klavikula, Rippen und Becken vor [220, 224, 302, 388, 577, 598, 682, 880]. Die klinische Symptomatik besteht meist in uncharakteristischen, länger dauernden Schmerzen.

**Morphologie.** *Radiologie:* Chondromyxoidfibrome verursachen osteolytische Defekte, die mitunter durch eine Randsklerose gekennzeichnet sind. Nicht selten liegen die Tumoren deutlich exzentrisch und führen zu entsprechenden Umstrukturierungen oder Destruktionen der Kortikalis (Abb. 47.22). Selten können sie auch subperiostal lokalisiert sein [45, 224, 365, 390, 459, 592, 680].

*Makroskopisch* ist das Gewebe grau-glasig konfiguriert, mitunter sind Kalzifikationsbezirke schon makroskopisch erkennbar.

*Mikroskopie und Immunhistochemie:* Der feingewebliche Aufbau ist heterogen und differiert von Fall zu Fall [221]. Die matrixbildenden Abschnitte bestehen aus Tumorzellen mit einem sternförmig verzweigten Zytoplasma innerhalb einer pinkfarbenen, teils fibrillär strukturierten chondroiden Interzellularsubstanz. In der Peripherie dieser matrixbildenden Lobuli findet sich in der Regel eine zellreiche, mehr spindelzellige Komponente, wobei in beiden Abschnitten unterschiedlich stark ausgeprägte myxoide, teils zystische Abschnitte vorkommen können. Die Zellkerne beider Komponenten können geringe bis mäßige Formunterschiede aufweisen. Mitosen kommen nur vereinzelt vor, atypische Mitosen treten nicht auf. Besonders an der Grenze zwischen der zellreicheren und der matrixreicheren Komponente sind einzeln oder in Gruppen angeordnete osteoklastäre Riesenzellen in geringer Anzahl nachweisbar (Abb. 47.22). Die chondroide Matrix kann in manchen Fällen eine feingranuläre Mineralisation aufweisen, die in Abhängigkeit von ihrer Ausprägung auch im Nativ-Röntgenbild sichtbar werden kann [859]. In seltenen Fällen wird eine sekundäre aneurysmatische Knochenzyste induziert [290, 505, 742]. Immunhistochemisch sind Chondromyxoidfibrome durch eine fokale Expression von S100-Protein gekennzeichnet [85, 593, 835], wobei in der matrixarmen, zellreicheren Komponente auch eine myofibroblastische Differenzierung beobachtet wird [541].

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Chondromyxoidfibrome neigen bei unvollständiger Entfernung zu mitunter hartnäckigen Lokalrezidiven. Die Rezidivrate nach alleiniger Kürettage beträgt bis zu 25 % [428, 631, 880], so dass auch eine lokale Resektion erforderlich sein kann.

**Differenzialdiagnose.** Histopathologische Abgrenzungsschwierigkeiten ergeben sich mitunter zum Chondroblastom, dessen Zellen aber mehr polygonal konfiguriert sind und teilweise eine Zytokeratinexpression aufweisen. Der Riesenzellgehalt in Chondromyxoidfib-

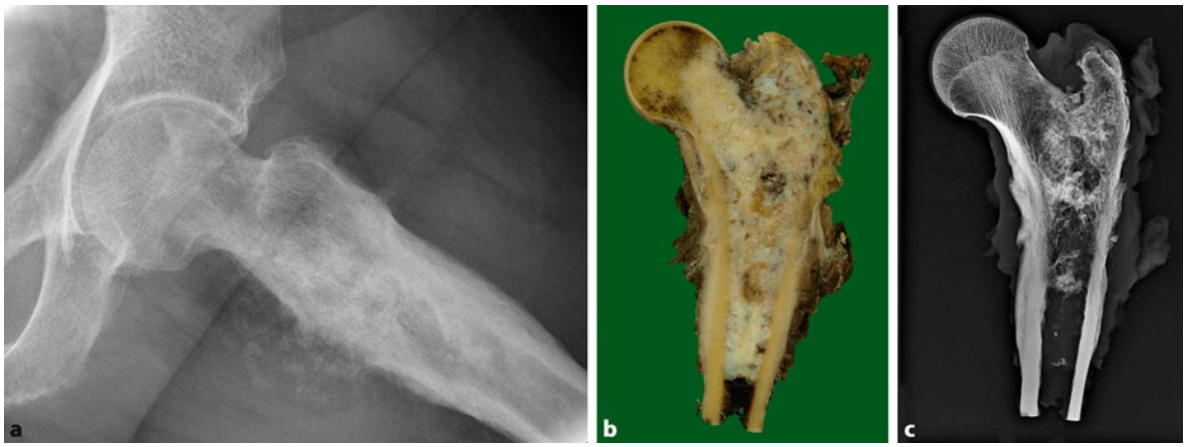



**Abb. 47.23a–c** Chondrosarkom. **a** Lytisch-sklerotischer Tumor im proximalen Femur metaphysär, extraossärer Anteil mit wolkigen Verschattungen, ausgeprägte subperiostale Knochenneubildung am Übergang zur Diaphyse. **b** Proximales Femurteilresektat, ausgedehnter regressiv kalzifizierter chondrogener Tumor, distaler Anteil am Übergang zur Diaphyse chondromartig lobuliert, dort jedoch Induktion einer breiten subperiostalen Knochenneubildung. **c** Kontaktradiografie einer koronar-longitudinal entnommenen Präparatescheibe aus dem Resektat, Osteolysen und fleckförmige Sklerosen im Tumorbereich, Spongiosa im Schenkelhals erhalten, Kortikalisarrosion vor allem am Trochanter major und lateral, ausgeprägte subperiostale Knochenneubildung am Übergang zur Diaphyse

romen ist in der Regel geringer als in Chondroblastomen. Enchondrome und klassische Chondrosarkome sind durch eine deutlicher ausgeprägte chondrozytäre Komponente und eine meist stärker basophile hyalin-knorpelige Matrix gekennzeichnet. Spezielle Abgrenzungsprobleme können bei Entwicklung einer sekundären aneurysmatischen Knochenzyste, die die eigentliche Läsion überlagert, bestehen. In außerordentlich seltenen Fällen können auch niedrigmaligne zentrale Osteosarkome das Bild eines Chondromyxoidfibroms imitieren [153, 155, 326, 438]. Phosphaturische Mesenchymale Tumoren können histologisch einem Chondromyxoidfibrom ähneln [594, 751].

47

## Zentrales Chondrosarkom

*ICD-O 9222/1 (atypischer kartilaginärer Tumor, Chondrosarkom G1)*
*ICD-O 9220/3 (Chondrosarkom G2/G3)*

**Definition.** Die Gruppe der zentralen Chondrosarkome umfasst maligne mesenchymale Tumoren, die eine hyalin-knorpelige Differenzierung aufweisen und zentral im Markraum entstehen. Andere Differenzierungsmuster kommen nicht vor. Sekundäre Veränderungen der chondroiden Matrix, wie myxoide Umwandlungen und regressive Mineralisationen, können jedoch eintreten.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Primäre zentrale Chondrosarkome umfassen etwa 20 % der primären Knochentumoren [1]. Am häufigsten treten sie im Erwachsenenalter auf, Männer sind etwas häufiger als Frauen betroffen.

**Pathogenese und Genetik.** Zentrale Chondrosarkome weisen häufig numerische chromosomale Aberrationen mit annähernd haploiden Chromosomensätzen auf, wobei es im Rahmen der Progression zu Polyploidisierungen kommt. Einheitliche strukturelle chromosomale Aberrationen sind für diese Tumoren nicht bekannt [569]. Sie sind jedoch (ähnlich wie sporadische Enchondrome und Enchondromatosen) häufig durch IDH1- oder IDH-2-Mutationen gekennzeichnet [12, 24].

**Lokalisation und Symptomatik.** Am häufigsten sind die Metaphysen der langen Röhrenknochen und das Becken betroffen. Mitunter kommen zentrale Chondrosarkome auch in der Scapula, den Rippen, im Sternum, in den kleinen Röhrenknochen des Hand- und Fußskeletts und im Schädelbasisbereich vor. Vor allem niedrigmaligne Chondrosarkome weisen einen langen, symptomarmen Verlauf auf, so dass der tatsächliche Beginn der Anamnese mit allmählichem Auftreten von uncharakteristischen Schmerzen nur selten festzustellen ist. Mitunter werden die Tumoren als Zufallsbefunde bei aus anderen Gründen angefertigten Röntgenuntersuchungen festgestellt. Auch Spontanfrakturen können das erste klinische Symptom sein.

**Morphologie.** *Radiologie und Makroskopie:* Chondrosarkome bestehen aus größeren konfluierenden, knorpelig differenzierten Gewebsformationen, die sich im Röntgenbild durch eine sekundäre Mineralisation

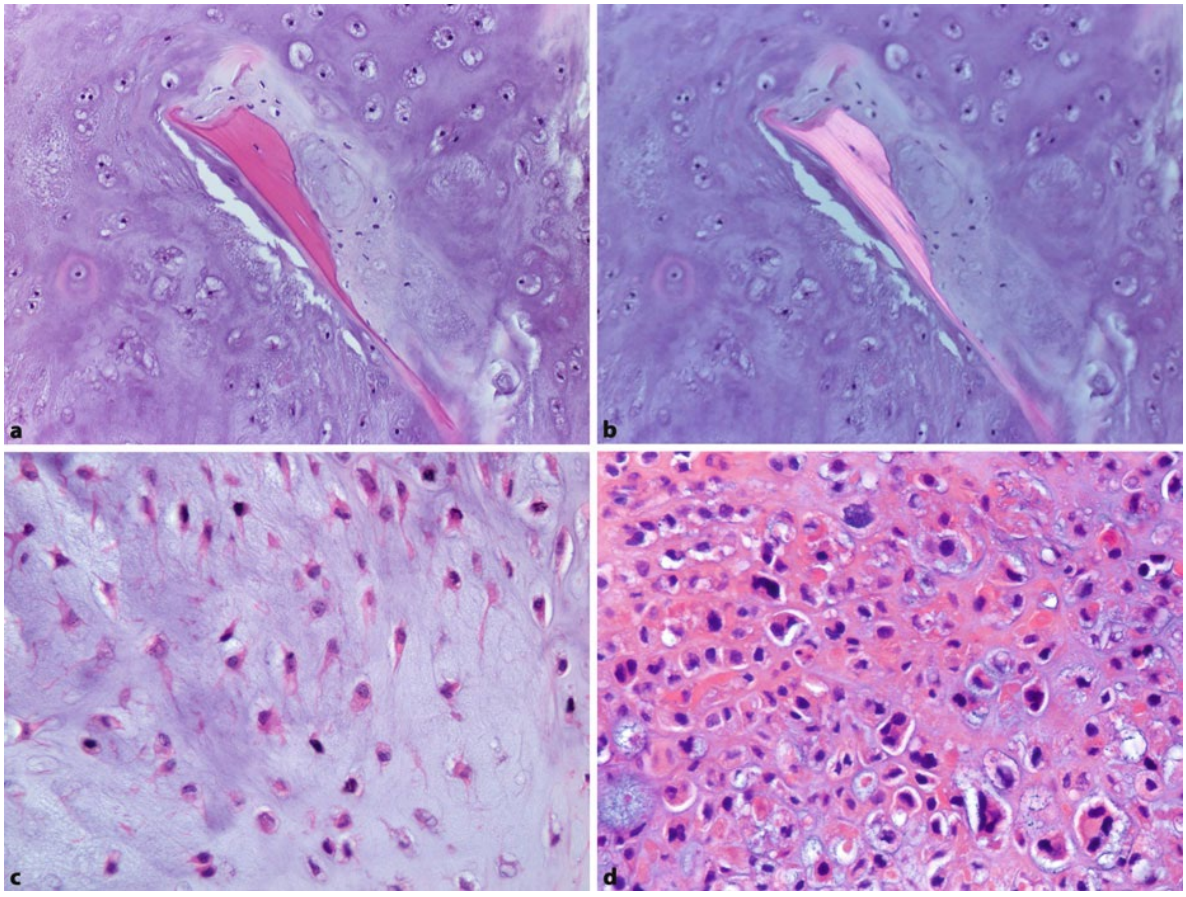



**Abb. 47.24a–d** Chondrosarkom. **a,b** Atypischer kartilaginärer Tumor (bisher Chondrosarkom G1) aus Chondrozyten mit kleinen, chromatindichten Kernen in mäßiger Dichte innerhalb einer basophilen chondroiden Interzellularsubstanz, reaktionslos eingeschlossener Spongiosatrabekel als Zeichen des permeativen Ausbreitungsverhaltens (**b** lamelläre Struktur im polarisierten Licht). **c** Chondrosarkom G2 aus Chondrozyten mit etwas größeren, chromatinlockeren Kernen mit punktförmigen Nukleolen, Zytoplasma zipfelig konfiguriert, mäßige Zellularität, keine Kernpolymorphie. **d** Chondrosarkom G3, deutliche Kern- und Zellpolymorphie, Tumorriesenzellen, hohe Zellularität, geringeres Ausmaß der chondroiden Matrixbildung

der chondroiden Matrix mit entsprechenden fleckförmigen markzentralen Verschattungen innerhalb von Osteolysen bemerkbar machen. Wenn die Tumoren die Kortikalisinnenseite erreichen, kommt es ähnlich wie bei großen Chondromen durch Osteoklastenaktivierung zunächst zu einem Scalloping der Kortikalis. Im Unterschied zur Situation bei Chondromen tritt bei zentralen Chondrosarkomen im Zusammenhang mit dem permeativen Ausbreitungsverhalten aber eine Verbreiterung der Kortikalis mit einer subperiostalen reaktiven Knochenneubildung ein. Diese im Nativ-Röntgenbild und im CT erkennbaren Veränderungen an der Kortikalis sind für die radiologische Unterscheidung zwischen Chondrom und Chondrosarkom wichtig (Abb. 47.23). Wenn die Kortikalis vom Tumor überschritten wird, ist der resultierende extraossäre Anteil am besten im MRT darstellbar. Die Entwicklung eines extraossären Anteils bei einem zentral im Markraum entstandenen chondrogenen Tumor ist in den meisten Fällen ein Zeichen für einen malignen Tumor (Ausnahmen: Enchondroma protuberans, kortikalisüberschreitende subperiostale Tumoranteile bei Enchondromatose). Der makroskopische Aspekt ist abhängig vom Malignitätsgrad. Hochdifferenzierte Chondrosarkome unterscheiden sich in ihrer Gewebskonsistenz wenig von Chondromen und können ähnliche fleckförmige Matrixmineralisationen aufweisen. Höhermaligne zellreichere Chondrosarkome sind von weicherer, zerfließlicher Konsistenz, teilweise auch mit nekrotischen Anteilen. An Resektionspräparaten ist das permeative Ausbreitungsverhalten in Bezug auf die Spongiosa in der Tumorperipherie oft schon mit bloßem Auge erkennbar (Abb. 47.23).

*Mikroskopie:* Der feingewebliche Aufbau von zentralen Chondrosarkomen variiert in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad (Abb. 47.24). Einheitliches Merkmal

ist aber die ausschließliche knorpelige Differenzierung des Tumorgewebes aus Tumorchondrozyten in einer hyalin-knorpeligen chondroiden Interzellularsubstanz, die sekundäre Veränderungen, wie myxoide Umwandlungen oder eine fleckförmige Mineralisation, aufweisen kann. Im Bereich der Interaktion zwischen Tumor und dem umgebenden ortsständigen Knochengewebe kommen reaktiv-metaplastische Ossifikationen vor. Sie können auch Ausdruck einer veränderten Stabilität der Region sein (Beachtung des Röntgenbilds bezüglich Kortikalisüberschreitung oder Infraktionen) und dürfen hinsichtlich der feingeweblichen Einordnung nicht fehlinterpretiert werden. Im Gegensatz zu Chondromen, die sich im Markraum verdrängend ausbreiten, sind zentrale Chondrosarkome durch ein permeatives Wachstumsmuster gekennzeichnet, das seinen Ausdruck in einem kontinuierlichen Umfließen der häufig im Tumor noch enthaltenen ortsständigen Spongiosa findet, die schließlich in den Tumorgewebsformationen reaktionslos eingeschlossen ist [499]. Bei ausreichend großen Gewebeproben ist die Identifikation dieses charakteristischen Ausbreitungsmusters bereits auf lupenmikroskopischer Ebene leicht möglich. In kleineren Biopsien ist die Spongiosa mitunter nur minimal enthalten und kann dann am besten mittels Polarisationsmikroskopie identifiziert werden. Das permeative Ausbreitungsverhalten von Chondrosarkomen in Bezug auf die Kortikalis manifestiert sich durch ein kontinuierliches Einwachsen in die Havers-Kanäle, was in optimal aufgearbeiteten Schnittpräparaten von kortikalem Knochengewebe, das teilweise als „Knochendeckel" separat eingesandt wird, nachweisbar ist. In dieser Situation reagiert die Kortikalis dann durch Verbreiterung und mit einer subperiostalen reaktiven Knochenneubildung, was zu entsprechenden radiologischen Veränderungen führt. Wenn Biopsiematerial nur das knorpelig differenzierte Tumorgewebe enthält, kann die differenzialdiagnostische Abgrenzung von einem hochdifferenzierten Chondrosarkom allein histologisch unmöglich sein und gelingt dann nur durch konsequente Berücksichtigung der Befunde der bildgebenden Verfahren. Auch eine Tumorgröße von mehr als 5 cm, ein Lebensalter von mehr als 45 Jahren sowie eine Schmerzanamnese sind eher mit einem Chondrosarkom als mit einem einfachen Enchondrom verbunden [217, 264].

*Malignitätsgrading von Chondrosarkomen:* Für klassische zentrale Chondrosarkome ist ein dreistufiges Malignitätsgrading üblich, wobei Tumoren der Malignitätsgrade 1 und 2 deutlich häufiger als Tumoren des Malignitätsgrades 3 sind [81, 232, 673, 841]. Es basiert insbesondere auf der Kernmorphologie, berücksichtigt aber auch die Zellularität und die Zytomorphologie [232, 673, 841]. Besonders nukleäre Merkmale ergeben ein gut reproduzierbares Gradingsystem [840].

- *Grad 1:* Zytomorphologisch sind G1-Chondrosarkome von Chondromen nicht oder kaum unterscheidbar. Auch die Zellularität ist niedrig. Die Zellkerne sind klein und chromatindicht und lassen überwiegend keine Chromatin-Einzelheiten erkennen. Das Zytoplasma ist blasig wie bei Chondrozyten in hyalinem Knorpel konfiguriert, kann aber auch klein und schwach eosinophil sein. Häufig finden sich Matrixmineralisationen. Entscheidendes Abgrenzungskriterium zum Chondrom ist bei diesen Tumoren der Beweis des permeativen Ausbreitungsverhaltens in Bezug auf die Spongiosa oder die Kortikalis (Abb. 47.24). Doppelkernige Chondrozyten kommen auch in Chondromen vor [841]. Mitosen werden in Chondromen und in Chondrosarkomen des Malignitätsgrades G1 in der Regel nicht beobachtet. Die aktuelle WHO-Klassifikation verwendet für diese Tumoren den Begriff „atypischer kartilaginärer Tumor" [1].
- *Grad 2:* Das Tumorgewebe ist mäßig zellreich. Die Tumorchondrozyten sind kleiner und weisen größere Kerne als bei den G1-Chondrosarkomen auf. Die Kerne lassen eine feingranuläre Chromatinstruktur und mitunter punktförmige Nukleolen erkennen. Eine Kernpolymorphie besteht noch nicht (Abb. 47.24). Manchmal liegen die Tumorchondrozyten in Verbänden und kommunizieren über zipfelig ausgezogene Zytoplasmafortsätze. Vereinzelt kommen Mitosen vor.
- *Grad 3:* Es treten Tumorchondrozyten mit einer deutlichen Kernpolymorphie und zum Teil auch Zellpolymorphie auf (Abb. 47.24). Der knorpelbildende Charakter des Tumors ist (im Gegensatz zum dedifferenzierten Chondrosarkom) aber auch in den Abschnitten mit der deutlichsten Kern- und Zellpolymorphie anhand der interzellulären chondroiden Matrixbildung immer noch erkennbar. Mitosen, auch atypische Mitosen, kommen vor [841].

Chondrosarkome können innerhalb eines Tumors Übergänge zwischen den verschiedenen Malignitätsgraden aufweisen, wobei die höhermalignen und in der Regel proliferationsaktiveren Abschnitte meist in der Tumorperipherie, insbesondere auch in den extraossären Anteilen, anzutreffen sind.

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Zentrale niedrigmaligne Chondrosarkome weisen eine langsame lokale Progression auf, solange sich die Tumorausdehnung auf den Markraum beschränkt. Nach Überschreitung der Kortikalis kommt es im resultierenden extraossären Anteil mitunter zur Transformation in einen höheren Malignitätsgrad und dadurch bedingt zu einer rascheren Progression. Chondrosarkome mit extraossären Anteilen müssen unabhängig vom Malignitätsgrad vollständig weit reseziert werden. In Abhängigkeit von der Lokalisation kann es beim G1-Chondrosarkom (atypischer kartilaginärer Tumor) möglich sein, eine lokale

intraläsionale Kürettage mit Ausfräsen der inneren Kortikalisschichten vorzunehmen, wenn sich der Tumor nur auf den Markraum beschränkt. Voraussetzungen für dieses, nur in spezialisierten Zentren realisierbare Therapiekonzept sind die vollständige Ausschöpfung der bildgebenden Diagnostik zur genauen Feststellung der tatsächlichen Geschwulstausdehnung und eine entsprechende engmaschige klinisch-radiologische Verlaufskontrolle. In Abhängigkeit vom Allgemeinzustand wird bei G3-Chondrosarkomen auch eine neoadjuvante Chemotherapie versucht.

Die Prognose von Chondrosarkomen hängt vom Malignitätsgrad ab [18, 81, 246, 425, 621]. Bei inadäquater lokaler Resektion steigt das Risiko für Lokalrezidive [246, 621]. Die Wertung prognostischer Parameter bezüglich des Gesamtüberlebens bei Chondrosarkomen ist schwierig, weil im Gegensatz zum Osteosarkom oder zu Weichteilsarkomen für diese Tumorgruppe bisher keine größeren randomisierten Therapiestudien homogener Patientengruppen existieren. Bei Anwendung eines einheitlichen chirurgischen Therapieprotokolls erweisen sich der histologische Grad und die Lokalisation als unabhängige prognostische Faktoren bezüglich des Gesamtüberlebens, wobei ein standardisiertes Staging (AJCC) seine prognostische Wertigkeit nur bei Lokalisation von Chondrosarkomen im Extremitätenskelett, nicht jedoch im Becken beweist [18]. Am günstigsten ist die Prognose von Chondrosarkomen in peripheren Skelettabschnitten, wie in den Knochen des Hand- und Fußskeletts [100].

**Differenzialdiagnose.**

- *Chondrom:* genaue Beachtung der radiologischen und histologischen Kriterien für ein permeatives Ausbreitungsverhalten.
- *Enchondromatose:* Beachtung der radiologischen Befunde bezüglich Multifokalität.
- *Dedifferenziertes Chondrosarkom:* sorgfältige Berücksichtigung von Nativ-Röntgenbild und Schnittbildbefunden bezüglich osteolytischer Veränderungen bzw. Inhomogenitäten in der Binnenstruktur, sorgfältige histologische Analyse bezüglich dedifferenzierter Gewebsanteile (mitunter nur minimal nachweisbar!).
- *Chondroblastisches Osteosarkom:* besondere Berücksichtigung von Alter und Röntgenbefunden (allein histologisch mitunter erhebliche Abgrenzungsschwierigkeiten!). Keine IDH-Mutationen.
- *Chondromesenchymales Hamartom:* seltene expansive Läsion aus hyalin-knorpeligen, fibrösen und zystisch-hämorrhagischen Gewebsanteilen, die überwiegend an Rippen im Kleinkindalter auftritt und eine beträchtliche Größe erreichen kann [1].
- *Klarzellchondrosarkom:* Beachtung der epiphysären Vorzugslokalisation.
- *Metaplastische Knorpelproliferate:* Berücksichtigung von Anamnese und radiologischen Befunden. Instabiler Frakturkallus kann sehr ausgedehnte chondroide Metaplasien mit Kerngrößen- und Zellgrößenunterschieden aufweisen.

## Dedifferenziertes Chondrosarkom

*ICD-O 9243/3*

**Definition.** Dedifferenzierte Chondrosarkome sind hochmaligne, feingeweblich biphasisch aufgebaute Sarkome, die aus einer meist hochdifferenzierten knorpelbildenden Komponente und einer anderweitigen mesenchymalen Komponente bestehen. Beide Komponenten sind makroskopisch, radiologisch und histologisch in der Regel deutlich getrennt.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Etwa 10 % aller Chondrosarkome weisen dedifferenzierte Anteile auf [172]. Das Manifestationsalter dedifferenzierter Chondrosarkome ist höher als bei klassischen zentralen Chondrosarkomen [839].

**Pathogenese und Genetik.** Es wird davon ausgegangen, dass sowohl die knorpelbildende Komponente als auch die dedifferenzierte Komponente auf einen gemeinsamen klonalen Ursprung zurückzuführen sind, weil bei zytogenetischen Untersuchungen ein Teil der chromosomalen Aberrationen in beiden Komponenten gefunden wurde [99, 108]. Einheitliche zytogenetische Aberrationen wurden bisher nicht festgestellt, mehrfach fanden sich strukturelle chromosomale Aberrationen mit Beteiligung der Chromosomen 1, 6 und 9 [561, 678, 753, 766, 878]. IDH-1 oder IDH-2-Mutationen kommen als Ausdruck der gemeinsamen klonalen Evolution der hochdifferenzierten und der dedifferenzierten Komponente in beiden Anteilen vor, für deren relativ frühzeitige Separation deutliche Unterschiede zwischen beiden Komponenten hinsichtlich weiterer struktureller chromosomaler Aberrationen sprechen [12, 96].

**Lokalisation und Symptomatik.** Am häufigsten sind die Metaphysen der langen Röhrenknochen und das Becken betroffen. Die klinische Symptomatik besteht in progredienten Schmerzen und wird mitunter durch pathologische Frakturen akut manifest. In der daraus resultierenden traumatologischen Situation darf die Existenz eines ursächlichen hochmalignen Tumors nicht übersehen werden.

**Morphologie.** *Radiologie:* Bereits der nativradiologische Aspekt ist sehr charakteristisch. In der Regel findet man die typischen radiologischen Zeichen der vorbe-

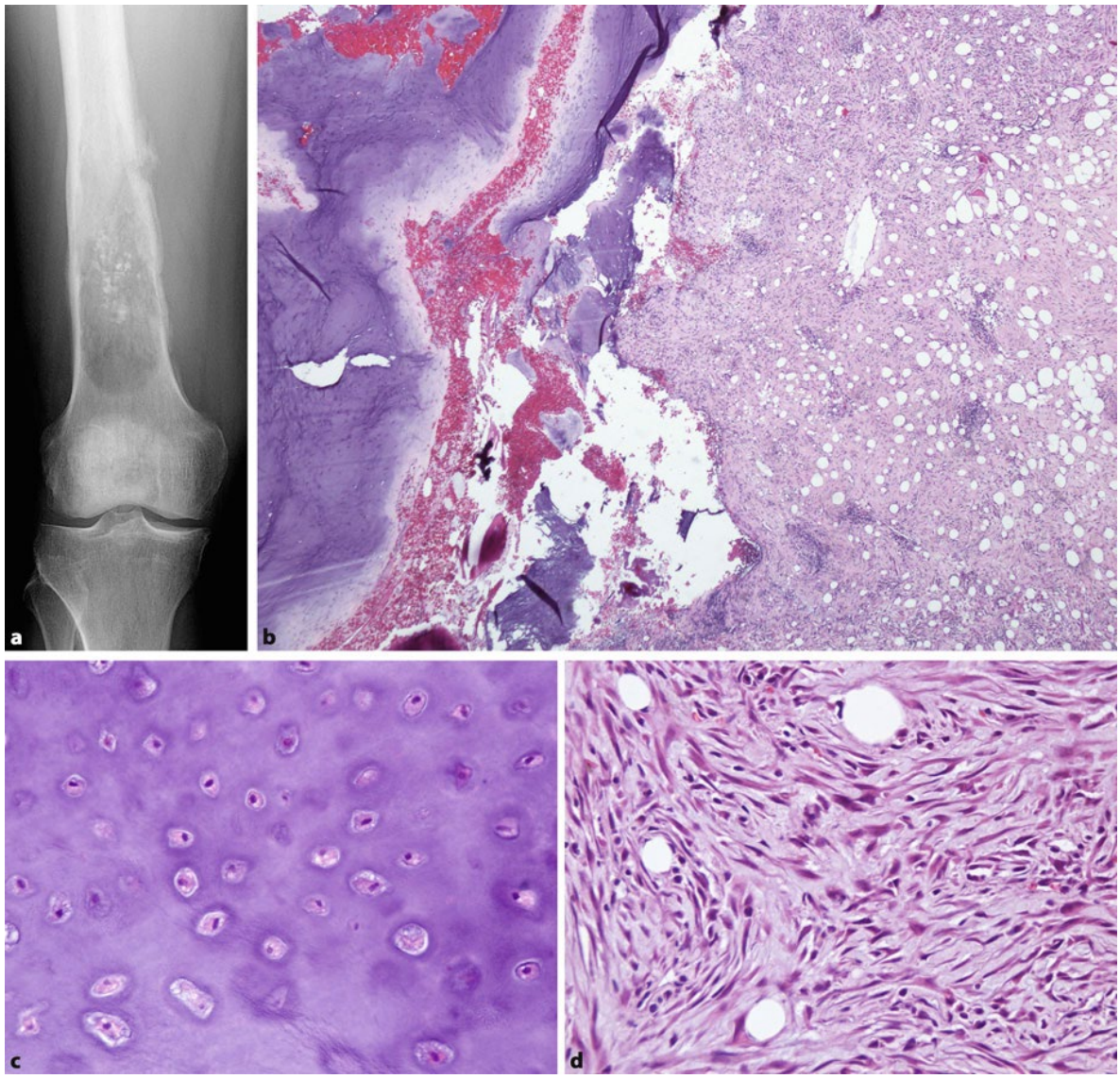



**Abb. 47.25a–d** Dedifferenziertes Chondrosarkom. **a** Ovale, unscharf begrenzte Osteolyse im distalen Femur metadiaphysär, zentral fleckförmige Kalzifikationen, unregelmäßige subperiostale Knochenneubildung, am proximalen Ende des Tumors eine Osteolyse der Kortikalis medial. **b** Biphasische Morphologie, hochdifferenzierter, lobuliert wachsender, zellarmer, chondromartiger Tumoranteil, daran angrenzender zellreicher, undifferenzierter Tumor mit kontinuierlicher Markrauminfiltration. **c** Chondromartiger, hochdifferenzierter Anteil aus Chondrozyten mit kleinen, chromatindichten Kernen. **d** Dedifferenzierter anaplastischer Tumoranteil aus spindeligen Tumorzellen mit teils hyperchromatischen ovalen Kernen, keine Liniendifferenzierung erkennbar



stehenden, meist hochdifferenzierten knorpelbildenden Läsion mit fleckförmig kalzifizierter Binnenstruktur und Scalloping der Kortikalis wie bei einem Enchondrom, gelegentlich auch kortikalen Reaktionen wie bei einem hochdifferenzierten Chondrosarkom. Daneben stellt sich eine davon gut abgrenzbare Osteolyse, häufig bereits mit Kortikalisdestruktion und Entwicklung eines extraossären Anteiles dar (Abb. 47.25). Wenn eine pathologische Fraktur induziert wird, kann die Morphologie des dedifferenzierten Chondrosarkoms im Native-Röntgenbild durch frakturbedingte Veränderungen überlagert sein.

*Makroskopisch* lassen sich der hochdifferenzierte grau-glasige knorpelbildende Anteil und der dedifferenzierte Anteil in der Regel gut unterscheiden (Abb. 47.26).

*Mikroskopie:* Der knorpelbildende Anteil weist häufig den lobulierten feingeweblichen Aufbau eines Chondroms oder aber den flächenhaften Aufbau mit permeativem Ausbreitungsverhalten eines hochdiffe-

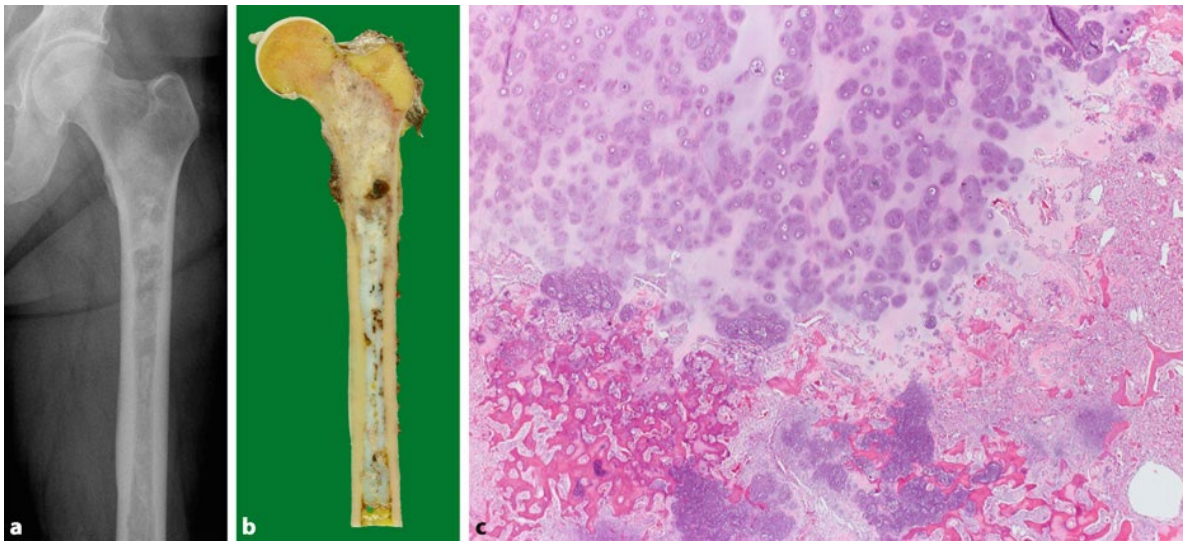



**Abb. 47.26a–c** Dedifferenziertes Chondrosarkom, osteosarkomatöse Komponente. **a** Sehr ausgedehnter Tumor mit langstreckig verteilten fleckförmigen Kalzifikationen in der Femurdiaphyse und einem diffus wolkig verschatteten Anteil in der proximalen Femurmetaphyse. **b** Proximales Femurteilresektat, chondromartiger, grau-glasiger Tumor mit fleckförmigen Kalzifikationen in der Femurdiaphyse und davon abgegrenzter unscharfer, fleckförmig sklerosierter Tumoranteil der proximalen Femurmetaphyse. **c** Biphasischer Gewebsaufbau mit hochdifferenziertem knorpelbildenden Anteil sowie dedifferenzierter Komponente mit tumoreigener Osteoid- und Knochenbildung im Sinne einer osteosarkomatösen Konfiguration des dedifferenzierten Geschwulstanteiles (kein primäres Osteosarkom!)

renzierten Chondrosarkoms auf [251, 367, 734]. Die dedifferenzierte Komponente ist histologisch meist spindelzellig undifferenziert (anaplastisch) [131, 251, 372, 478], wobei auch aberrante Zytokeratinexpressionen vorkommen können [188, 713]. Mitunter weist die dedifferenzierte Komponente aber auch anderweitige Strukturen, etwa wie bei einem Osteosarkom, Riesenzelltumor, Leiomyosarkom oder Rhabdomyosarkom, auf (Abb. 47.26) [26, 172, 188, 231, 251, 344, 367, 543, 640, 839].

In Biopsiepräparaten können die beiden Gewebskomponenten in sehr unterschiedlichem Ausmaß enthalten sein. Wenn die hochdifferenzierte chondrogene Komponente dominiert, ist es wichtig, in Kenntnis des Nativ-Röntgenbildes sorgfältig nach der dedifferenzierten Komponente zu suchen, um den Fall hinsichtlich seines hohen Malignitätsgrades nicht unterzubewerten. Der genauen Festlegung der Biopsiestelle in Abhängigkeit vom radiologischen Befund kommt für die korrekte histologische Diagnostik eines dedifferenzierten Chondrosarkoms eine sehr hohe Bedeutung zu.

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Das biologische Verhalten wird durch die hochmaligne dedifferenzierte Komponente bestimmt, die in der Regel rasch lokal progredient ist und den Ausgangspunkt für hämatogene pulmonale Fernmetastasen darstellt. Die Prognose ist am günstigsten, wenn sich der Tumor noch auf den Markraum beschränkt und noch keine pathologische Fraktur eingetreten ist. Auch bei optimaler Diagnostik, weiter Resektion und adjuvanter Chemotherapie überleben nur wenige Patienten länger als ein Jahr [118, 140, 200, 251, 289, 367, 425, 502, 734]. Die therapeutischen Möglichkeiten sind bei Lokalisation im Stammskelett (vor allem Becken) und unter Berücksichtigung des meist höheren Lebensalters der Erkrankten von vornherein eingeschränkt.

**Differenzialdiagnose.** *Chondrom:* Radiologisch und histopathologisch dürfen die Zeichen einer Dedifferenzierung bei hochdifferenzierten chondrogen Tumoren nicht übersehen werden (radiologische Osteolyse, mitunter nur minimal nachweisbare dedifferenzierte Komponente in der Histologie). In solchen Fällen ist eine besonders sorgfältige Korrelation der klinischen, radiologischen und histologischen Befunde zwingend notwendig.

*Osteosarkom:* Bei histologisch osteosarkomatös strukturierten Tumoren im höheren Lebensalter ist Differenzialdiagnostisch ein dedifferenziertes Chondrosarkom mit osteosarkomatöser Komponente stets in Betracht zu ziehen (Röntgenmorphologie!).

Manchmal kann die abschließende Diagnose eines dedifferenzierten Chondrosarkoms nicht anhand der Histologie, sondern erst bei Aufarbeitung des Operationspräparats gestellt werden. Die korrekte Therapieentscheidung kann in solchen Fällen nur in einem interdisziplinären diagnostischen Konzept erarbeitet werden.

**Abb. 47.27a–c** Periostales Chondrosarkom. **a** Umschriebene unscharfe Verschattung in Höhe der proximalen Humerusmetaphyse. **b** MRT-morphologisch ein der Kortikalis an der Außenseite breitbasig aufsitzender, ausgedehnter Tumor mit peripherer Kontrastmittelaufnahme, kein markzentraler Tumor. **c** Knorpelbildender Tumor aus atypischen Chondrozyten mit mäßiger Kernpolymorphie



## Periostales Chondrosarkom

*ICD-O 9221/3*

**Definition.** Periostale Chondrosarkome sind maligne mesenchymale Tumoren mit hyalin-knorpeliger Differenzierung, die an der Knochenoberfläche entstehen (aber keine pathogenetische Beziehung zu Osteochondromen aufweisen).

**Pathogenese.** Beim periostalen Chondrosarkomen sind IDH-1-/IDH-2-Mutationen nachgewiesen worden [12, 175].

**Häufigkeit und Lokalisation.** Periostale Chondrosarkome sind sehr selten, in der Regel treten sie an den Metaphysen der langen Röhrenknochen auf.

**Morphologie.** *Radiologie und Makroskopie:* Es handelt sich um breitbasig der Kortikalisoberfläche aufsitzende Tumoren, die im Nativ-Röntgenbild teilweise eine stippchenförmige Kalzifikation in der Binnenstruktur aufweisen und durch eine inkomplette periphere subperiostale Knochenneubildung gekennzeichnet sein können (Abb. 47.27). Die Kortikalis unterhalb des Tumors ist häufig entweder reaktiv verbreitert oder verschmälert (CT), auch sekundäre Markraumeinbrüche nach Kortikalisinfiltration kommen vor [815]. Im Randbereich sind subperiostale Ossifikationen nach Art von Codman-Dreiecken möglich [679].

*Mikroskopie:* Der feingewebliche Aufbau ist prinzipiell identisch wie bei zentralen Chondrosarkomen [63, 624, 679]. In Einzelfällen sind auch Dedifferenzierungen beschrieben [409, 501, 522].

**Therapie.** Vollständige lokale Resektion.

**Differenzialdiagnose.** *Osteochondrom/sekundäres peripheres Chondrosarkom:* Das charakteristische Hineinziehen der Kortikalis und des Markraums in die Läsion unterscheidet diese Entitäten vom periostalen Chon-

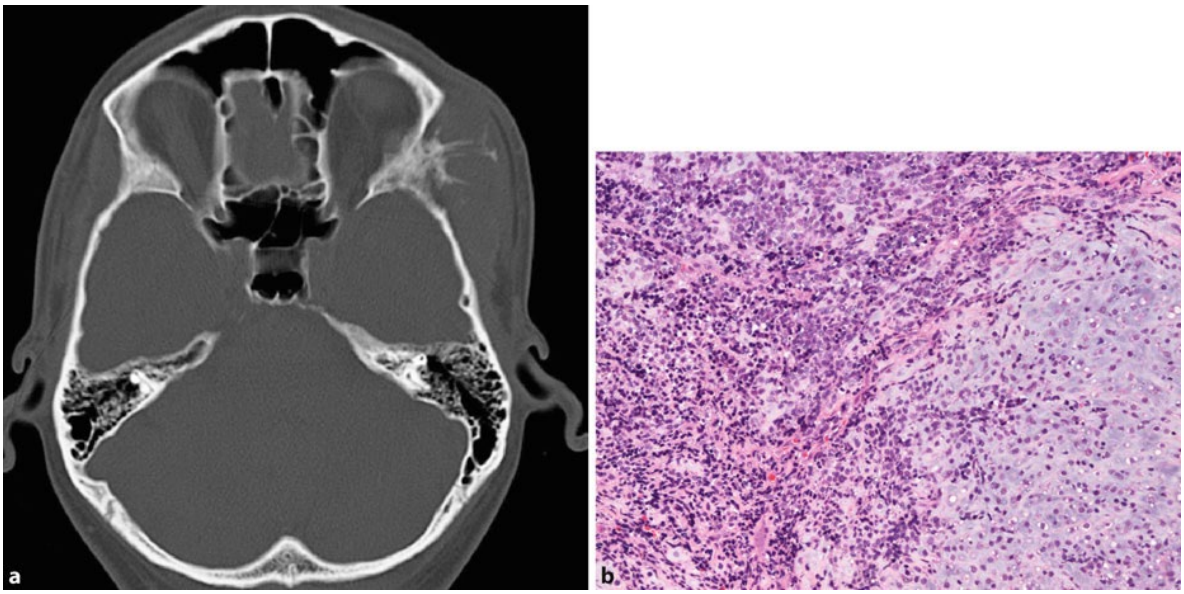


**Abb. 47.28a,b** Mesenchymales Chondrosarkom. **a** Unscharf begrenzter, osteodestruktiver Tumor der Schädelbasis frontotemporal, extraossärer Anteil mit zentralen Ossifikationen. **b** Biphasischer Tumor, zellreiche kleinzellige Komponente und mäßig zellreiche knorpelbildende Komponente

drosarkom. Tumorzytogenetisch sind bei periostalen Chondrosarkomen geringe strukturelle Aberrationen gefunden worden, während sekundäre periphere Chondrosarkome aneuploid sind [98].

*Enchondroma protuberans:* In seltenen Fällen können Enchondrome exzentrisch subkortikal bis intrakortikal lokalisiert und eng mit den Kortikalisstrukturen verzahnt sein [124, 167].

## Mesenchymales Chondrosarkom

*ICD-O 9240/3*

**Definition.** Das mesenchymale Chondrosarkom ist ein maligner Tumor, der aus einer klein- und rundzelligen, zellreichen Komponente und einer knorpelbildenden Komponente besteht, die aus Chondrozyten in einer hyalin-knorpeligen Interzellularsubstanz aufgebaut ist.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Mesenchymale Chondrosarkome sind selten und treten in einer breiten Altersverteilung ohne besondere Geschlechtspräferenz auf [169, 339].

**Pathogenese und Genetik.** Molekulargenetisch wurde in mehreren Fällen ein Fusionsgen HEY1-NCOA2 beobachtet, das auf einem intrachromosomalen Rearrangement auf Chromosom 8q beruht [253, 535, 831]. Ein mesenchymales Chondrosarkom mit einer Translokation t(1;5)(q42;q32) wies jedoch kein HEY1-NCOA2-Rearrangement auf, was auf genetische Heterogenitäten bei den mesenchymalen Chondrosarkomen hindeutet [557].

**Lokalisation und Symptomatik.** Mesenchymale Chondrosarkome treten in den langen Röhrenknochen im Vergleich zu anderen malignen Knochentumoren häufiger diaphysär auf. Die Verteilung im Gesamtskelett ist breit, neben den langen Röhrenknochen kommen mesenchymale Chondrosarkome auch im Stammskelett (Wirbelsäule, Becken), in den Rippen und im kraniofazialen Bereich vor. Meningeale und extraskelettale Manifestationen sind ebenfalls möglich [169, 305, 352, 400, 437, 534, 612, 669].

Die Symptome sind uncharakteristisch, es treten Schmerzen und in Abhängigkeit von der Ausdehnung extraossärer Anteile auch tastbare Schwellungen auf.

**Morphologie.** *Radiologie und Makroskopie:* Radiologisch sind mesenchymale Chondrosarkome durch flaue unscharfe Osteolysen im Nativ-Röntgenbild gekennzeichnet, wenn sie keine mineralisierte chondroide Matrix aufweisen. Es können auch sehr feinfleckige Kalzifikationen auftreten. Bei zentraler Manifestation kommt es relativ früh zur Kortikalisinfiltration mit entsprechenden radiologisch erkennbaren Arrosionen und zur Entwicklung oftmals ausgedehnter, meist nur im MRT erkennbarer extraossärer Anteile (Abb. 47.28) [65, 534].

Die Tumoren breiten sich permeativ im Markraum aus und können in langen Röhrenknochen dabei eine beträchtliche longitudinale Ausdehnung erreichen. Die Schnittfläche ist grau-glasig, zum Teil stippchenförmig kalzifiziert.

*Mikroskopie und Immunhistochemie:* Mesenchymale Chondrosarkome weisen einen biphasischen Aufbau auf, wobei der Anteil der beiden unterschiedlich differenzierten Komponenten innerhalb eines Tumors und von Fall zu Fall stark schwankt (Abb. 47.28). Es besteht eine kleinzellige zellreiche Komponente aus Tumorzellen mit runden bis gering ovalen Kernen mit feingranulärer Chromatinstruktur und einem schmalen Zytoplasma. Innerhalb dieser Komponente ist keine extrazelluläre Matrixbildung nachweisbar. Es kann ein Hämangioperizytom-ähnliches Vaskularisationsmuster ausgebildet sein. Zusätzlich weist der Tumor knorpelbildende Abschnitte aus Chondrozyten mit meist etwas größeren ovalen, chromatinlockeren Kernen und granulärer Chromatinstruktur und einem blasig konfigurierten Zytoplasma auf, die in mäßiger Dichte innerhalb einer chondroiden, mitunter fleckförmig mineralisierten oder ossifizierten Interzellularsubstanz liegen. Diese knorpelbildende Komponente kann nur ganz fokal ausgebildet sein, so dass ihr Nachweis in einer kleinen Biopsie nicht gelingt. Manchmal finden sich innerhalb der zellreichen kleinzelligen Komponente einzelne Chondrozyten mit einem sehr schmalen metachromatischen Matrixsaum. Beide Gewebskomponenten exprimieren Sox-9, die S100-Reaktion ist jedoch nur in der knorpelig differenzierten Komponente positiv [237, 265, 327, 658, 752, 834]. CD99 wird in einem Teil der Fälle in der kleinzelligen Komponente exprimiert [265, 281, 327], auch aberrante Expressionen von Desmin und EMA kommen in der kleinzelligen Komponente vor [202, 238, 265].

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Trotz chirurgischer Resektion und adjuvanter oder neoadjuvanter Chemotherapie ist die Prognose des mesenchymalen Chondrosarkoms ungünstig, es wurden 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten von 55 % bzw. 27 % mitgeteilt, wobei aufgrund der Seltenheit der Tumoren, differenzialdiagnostischer Schwierigkeiten, eingeschränkter Operabilität bei spinaler oder kranialer Lokalisation und des Fehlens größerer, multizentrischer Studien auch über längere Zeiträume keine wesentliche Verbesserung der Prognose erzielt wurde [65, 305, 534, 703].

**Differenzialdiagnose.** *Gruppe der Ewing-Tumoren:* Klinisch-radiologisch und histologisch kann die Abgrenzung von Ewing-Sarkomen und primitiven neuroektodermalen Tumoren vom mesenchymalen Chondrosarkom schwierig sein, wenn die knorpelige Differenzierung nicht eindeutig erkennbar ist, zumal auch im immunhistochemischen Markerprofil (CD99) Überschneidungen bestehen. Die Sox-9-Expression im mesenchymalen Chondrosarkom kann hilfreich sein, wobei die Spezifität dieser Reaktion sich nicht auf chondrogene Tumoren allein beschränkt [125]. Ein Retikulinfasernetz wird in mesenchymalen Chondrosarkomen deutlicher als in Ewing-Tumoren ausgebildet. Zur eindeutigen Unterscheidung ist die molekularpathologische Analyse notwendig (siehe Abschn. „Ewing-Sarkom“).

*Kleinzelliges Osteosarkom:* Mesenchymale Chondrosarkome können fleckförmige Mineralisationen innerhalb der chondroiden Matrix aufweisen, während kleinzellige Osteosarkome eine filigrane, gitterförmig mineralisierte Matrix zwischen den eigentlichen kleinen Tumorzellen zeigen.

Die Induktion einer onkogenen Osteomalazie durch mesenchymale Chondrosarkome ist möglich [740, 749, 882].

## Klarzellchondrosarkom

*ICD-O 9242/3*

**Definition.** Das Klarzellchondrosarkom ist ein niedrigmaligner, knorpelbildender Tumor, der aus zytoplasmareichen Tumorzellen mit einem hellen Zytoplasma besteht, zwischen denen eine chondroide Interzellularsubstanz liegt, die zum Teil auch eine Osteoidbildung aufweisen kann.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Klarzellchondrosarkome sind sehr selten, in größeren Fallserien umfassen sie 2–3 % aller Chondrosarkome bzw. maximal 1 % aller zentralen chondrogenen Tumoren, wobei Männer zwei- bis dreimal häufiger als Frauen betroffen sind [82, 186, 618]. Es besteht eine breite Altersverteilung von der dritten bis achten Lebensdekade [82, 186, 222].

**Pathogenese und Genetik.** Auf zytogenetischer Ebene fanden sich auch strukturelle Veränderungen an Chromosom 9, ohne dass jedoch bisher eine spezifische chromosomale Aberration für das Klarzellchondrosarkom ermittelt werden konnte [549, 720]. Bei einem Klarzellchondrosarkom des Larynx wurden LOH-Verluste an den Chromosomen 9p22 und 18q21 festgestellt [398].

**Lokalisation und Symptomatik.** Klarzellchondrosarkome gehören zu den seltenen Knochentumoren mit einer bevorzugt epiphysären, epimetaphysären oder auch apophysären Lokalisation in den langen Röhrenknochen, wobei am weitaus häufigsten der Femurkopf betroffen ist, die Manifestation in anderen langen Röhrenknochen oder im Becken, der Wirbelsäule, kleinen Knochen oder im kraniofazialen Bereich, einschließlich Nasenseptum und Larynx wesentlich seltener sind [82,

158, 222, 333, 396, 398, 563, 618, 660, 804]. Die Symptomatik ist uncharakteristisch, aufgrund der geringen Proliferationsaktivität bleibt der Tumor lange unerkannt, bevor er durch uncharakteristische Schmerzen bemerkt wird. Nicht selten wird die Diagnostik durch Fehleinschätzungen der Bildgebung verzögert.

**Morphologie.** *Radiologie:* Charakteristisch im Nativ-Röntgenbild ist eine ovale, häufig durch eine Randsklerose begrenzte, gemischt lytisch kalzifizierte Läsion in epiphysärer Lokalisation (Abb. 47.29) [158]. Wenn der Tumor längere Zeit unbemerkt bleibt, kann er eine wesentlich größere Ausdehnung einnehmen und auch die Kortikalis überschreiten, so dass das Nativ-Röntgenbild nicht mehr die charakteristischen Merkmale aufweist [486].

*Makroskopisch* sind die Tumoren in Abhängigkeit von ihrem Matrixgehalt grau-glasig, mit weißlichen Kalzifikationsbezirken.

*Mikroskopie und Immunhistochemie:* Charakteristisch für Klarzellchondrosarkome sind S100-positive Tumorzellen mit einem breiten hellen bis eosinophilen Zytoplasma und relativ großen vesikulären Kernen mit Nukleolen (Abb. 47.29). Diese Zellen liegen innerhalb einer schwach basophilen chondroiden Interzellularsubstanz, die häufig trabekulär mineralisiert ist, so dass das Muster der Matrixbildung mitunter einem Osteosarkom ähnelt, was auch durch die Expression des Matrixproteins Osteonektin demonstriert wird [93]. Vereinzelt ist in der klarzelligen Komponente auch die Expression von SOX9 und Zytokeratin 8 beschrieben [473]. Die überwiegende Expression von Kollagen 2 in der Knorpelmatrix spricht aber dafür, dass es sich um einen chondrogenen Tumor handelt [8]. Mitosen sind selten, atypische Mitosen kommen in der Regel nicht vor. Es finden sich zahlreiche osteoklastäre Riesenzellen. Abschnittsweise kann der klarzellige Charakter zurücktreten und der Tumor dann mehr einen hyalin-knorpeligen Aufbau, ähnlich wie in einem klassischen Chondrosarkom, aufweisen [222, 470, 804].

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Klarzellchondrosarkome sind langsam progredient. Therapie der Wahl ist die weite Resektion, da es bei Kürettage in der Regel zu Lokalrezidiven, mitunter mit rascher progredientem Verlauf, kommen kann [36, 82, 205, 348]. Dedifferenzierungen sind nur in seltenen Einzelfällen beschrieben [377].

**Differenzialdiagnose.** *Aseptische Femurkopfnekrose:* Wegen der epiphysären Lage kommen Verwechslungen bei der radiologischen Beurteilung vor.

*Chondroblastom:* Radiologisch ist eine Unterscheidung insbesondere im Femurkopf bei kleinen Tumoren kaum möglich, histologisch kann aufgrund des Reichtums an osteoklastären Riesenzellen die Unterscheidung an kleinen Biopsien schwierig sein. Patienten mit Chondroblastomen sind in der Regel etwas jünger als Patienten mit Klarzellchondrosarkomen [137, 375].

*Chondroblastisches Osteosarkom:* Ausschließlich epiphysär lokalisierte Osteosarkome, sind äußerst selten [788]. Besonders bei großen Klarzellchondrosarkomen und wenn der Tumor nicht epiphysär im proximalen Femur lokalisiert ist, sind Verwechslungen auf histologischer Ebene möglich, die nur durch sorgfältige Korrelation mit der Röntgenmorphologie, durch Beachtung des klarzelligen Charakters und die niedrige Proliferationsaktivitäte mit Fehlen atypischer Mitosen beim Klarzellchondrosarkom vermieden werden können.

## Riesenzelltumor

### *ICD-O 9250/1*

**Definition.** Der Riesenzelltumor ist ein lokal destruktiver Tumor, der aus mononukleären Zellen und mehrkernigen osteoklastären Riesenzellen besteht.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Riesenzelltumoren des Knochens umfassen etwa 4–5 % aller primären Knochentumoren [1].

Charakteristisch ist das Auftreten nach Abschluss des Längenwachstums am häufigsten in der zweiten bis vierten Lebensdekade. Bei Adoleszenten sind sie sehr selten [130, 405, 511, 609, 623, 820].

**Pathogenese und Genetik.** Aus zytogenetischen Untersuchungen ist bekannt, dass Riesenzelltumoren durch sog. Telomer-Assoziationen, die häufig nichtklonalen Charakter besitzen, gekennzeichnet sind [112, 691–694]. Mehrfach wurden auch uneinheitliche strukturelle chromosomale Aberrationen beschrieben [48, 112, 273, 508, 553, 693]. Möglicherweise sind Telomer-Assoziationen Vorläufer struktureller chromosomaler Aberrationen bei Riesenzelltumoren [277, 677].

Die mononukleären Zellen des Riesenzelltumors lassen sich in die eigentlichen neoplastischen Zellen (auch als Riesenzelltumor-Stromazellen bezeichnet) und mononukleäre histiozytäre Zellen, die zu mehrkernigen Riesenzellen fusionieren können, aufgliedern. Diese verschiedenen Zellpopulationen agieren über Faktoren miteinander, die auch eine Rolle bei der Regulation der Osteoklastenfunktion im normalen Knochengewebe spielen. Die mehrkernigen Riesenzellen exprimieren analog zu den Osteoklasten des normalen Knochengewebes RANK. Dagegen exprimieren die neoplastischen mononukleären Zellen (Stromazellen) den dazugehörigen Liganden RANKL [30, 31, 334]. Unter seiner Wirkung

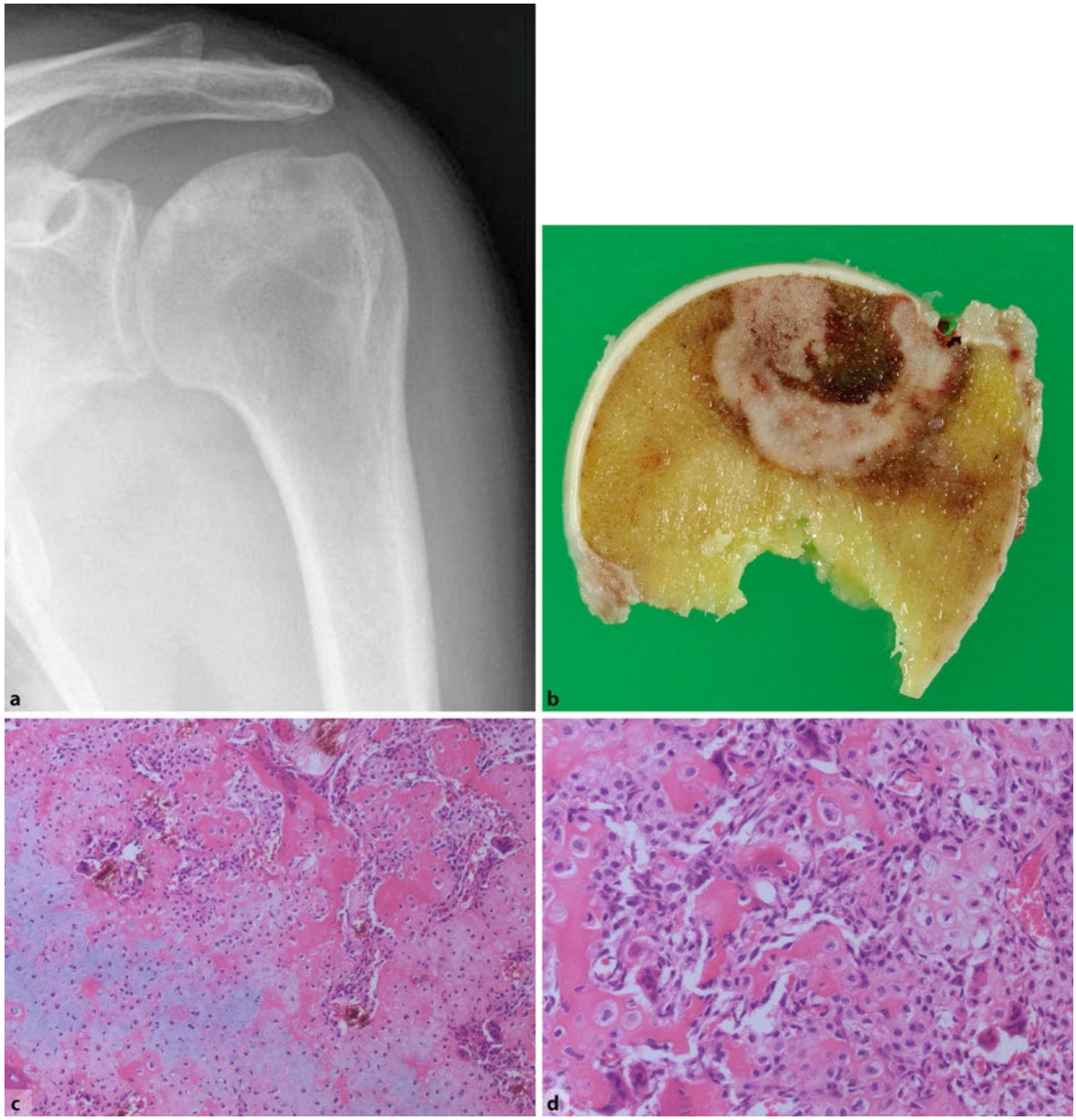



**Abb. 47.29a–d** Klarzellchondrosarkom. **a** Von zarter Randsklerose begrenzte ovale Läsion im Humeruskopf, unmittelbar unter der Gelenkfläche. **b** Humeruskopfresektat, rötlich-glasiger, zentral hämorrhagischer Tumor in der Epiphyse subchondral. **c,d** Zellreicher Tumor, Tumorzellen zum Teil mit hellem Zytoplasma, hyalin-knorpelige Matrix und plumpe, unregelmäßige Osteoidtrabekel mit osteoklastären Riesenzellen. Keine Mitosen

**Abb. 47.30a–c** Riesenzelltumor. **a** Expansive Osteolyse im distalen Radius epimetaphysär. **b** Im Röntgenbild unscharf begrenzte Osteolyse in der proximalen Tibia epimetaphysär im medialen Kondylus. **c** Im Verlauf Lokalrezidiv im lateralen Tibiakondylus bei Zustand nach Kürettage und Auffüllung mit Knochenzement. **d** Proximales Tibiaresektat, koronar-longitudinale Ebene, gelb-grünlicher Knochenzement im Bereich der Kürettage und grau-rötliches Tumorrezidiv im medialen Tibiakondylus epiphysär mit Arrosion der Gelenkfläche

wird die Fusion von mononukleären histiozytären Zellen zu osteoklastären Riesenzellen vorangetrieben, die damit auf CD33- und CD14-exprimierende Vorläuferzellen zurückzuführen sind [249]. Ein antagonistischer Ligand, der ebenfalls im Riesenzelltumor exprimiert wird, ist OPG [334]. Dieses System stellt den Ansatzpunkt für eine molekular basierte medikamentöse Therapie des Riesenzelltumors dar [512]. Die neoplastischen Zellen des Riesenzelltumors bilden PTHLH (PTHrP), dessen Hemmung durch spezifische Antikörper in der Zellkultur zu einer Steigerung der Apoptosen in den neoplastischen Zellen des Riesenzelltumors führt. Vermutlich ist PTHrP in die Regulation von RANKL eingebunden, was ebenfalls für therapeutische Ansätze von Interesse sein könnte [164, 451].

**Lokalisation und Symptomatik.** Klassische Riesenzelltumoren im Erwachsenenalter sind bevorzugt in den gelenknahen Abschnitten der langen Röhrenknochen, vor allem der unteren Extremität, lokalisiert. Auch der proximale Humerus und relativ häufig der distale Radius stellen Vorzugslokalisationen dar. Besonders wichtig ist, dass klassische Riesenzelltumoren nach Abschluss des Längenwachstums bei Manifestation in den langen Röhrenknochen stets epiphysär bzw. metaepiphysär lokalisiert sind. Seltene Riesenzelltumoren im Adoleszentenalter, also vor Schluss der Wachstumsfugen, kommen metaphysär vor. Außerhalb des Extremitätenskeletts sind Riesenzelltumoren auch im Os sacrum, in den kleinen Knochen des Hand- und Fußskeletts und sehr selten auch in der Wirbelsäule sowie im kraniofazialen Bereich anzutreffen [28, 199, 371, 427, 464, 580, 634, 651, 674, 794, 865]. 1 bis 2 % der Riesenzelltumoren treten multifokal auf, wobei das Manifestationsalter in diesen Fällen etwas niedriger ist [198, 294, 308, 328, 507, 769, 820]. Die Symptomatik besteht in uncharakteristischen schleichenden Schmerzen, bei ausgedehnten tumorbedingten Osteolysen können auch Spontanfrakturen das erste Symptom sein.

**Morphologie.** *Radiologie:* Der hohe Gehalt an osteoklastären Riesenzellen bedingt den charakteristischen osteolytischen Aspekt des Riesenzelltumors, der im Nativ-Röntgenbild eine epimetaphysäre Aufhellung verursacht, die nicht selten bis unmittelbar unter die Gelenkfläche reicht (Abb. 47.30). Die Begrenzung zur benachbarten Spongiosa kann entweder unscharf oder durch eine schmale Randsklerose gekennzeichnet sein. Die Kortikalis ist in der Regel langstreckig arrodiert und reaktiv umstrukturiert. Die Knochenaußenkontur kann dabei aufgetrieben sein. In der Regel besteht nur eine geringe subperiostale reaktive Knochenneubildung. Inhomogenitäten in der Binnenstruktur sind möglich, weil der Tumor die Kortikalis unregelmäßig von innen arrodiert. Eine eigenständige, im Nativ-Röntgenbild sichtbare extrazelluläre Matrixbildung kommt in Riesenzelltumoren hingegen in der Regel nicht vor. Extraossäre Tumoranteile nach Kortikalisüberschreitung sind in der Regel nur im MRT-Bild sichtbar.

*Makroskopisch* stellen sich die Tumoren meist solide braun-rötlich dar, in fortgeschrittenen Fällen können auch ausgedehnte gelb-braune Areale auftreten, die durch eine schaumzellige Transformation innerhalb der mononukleären Zellkomponente bedingt sind.

*Mikroskopie und Immunhistochemie:* Riesenzelltumoren bestehen aus mononukleären Zellen mit ovalen Kernen, die nur geringe Größen- und Formunterschiede aufweisen. Die Mitosehäufigkeit ist innerhalb eines Tumors und von Fall zu Fall unterschiedlich. Atypische Mitosen kommen in Riesenzelltumoren

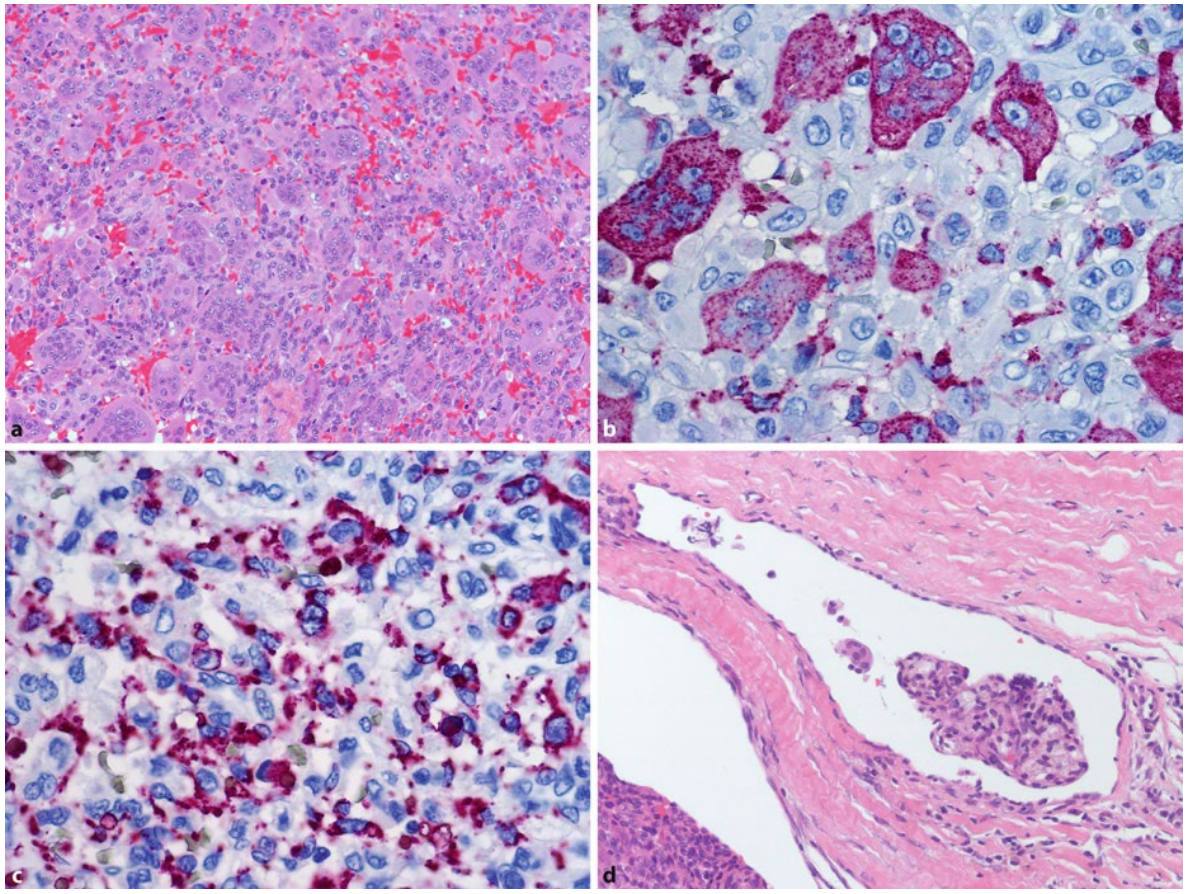


**Abb. 47.31a–d** Riesenzelltumor. **a** Mononukleäre Zellen mit ovalen Kernen, nur geringe Größen- und Formunterschiede der Kerne, keine Kernpolymorphie, gleichmäßig verteilte mittelgroße mehrkernige Riesenzellen in hoher Dichte, keine extrazelluläre Matrixbildung. **b** CD68-positive mehrkernige osteoklastäre Riesenzellen, mononukleäre, CD68-negative neoplastische Zellen. **c** Riesenzellarmer Abschnitt, mononukleäre, CD68-positive histiozytäre Zellen und CD68-negative neoplastische Zellen. **d** Tumorgewebseinbruch in kleine Vene



nicht vor. Die mononukleäre Komponente besteht aus den eigentlichen neoplastischen Zellen sowie CD68-positiven histiozytären Zellen. Das Verhältnis dieser beiden Komponenten schwankt ebenfalls. Aus den histiozytären Zellen entstehen durch Fusion die für den Tumor sehr charakteristischen, namengebenden, jedoch nichtneoplastischen mehrkernigen osteoklastären Riesenzellen. Sie können eine beträchtliche Größe mit sehr zahlreichen Zellkernen erreichen (Abb. 47.31). In der Regel sind sie relativ gleichmäßig verteilt, es finden sich aber mitunter auch riesenzellarme Abschnitte, die mitunter eine etwas stärkere Kollagenfaserbildung oder schaumzellig transformierte histiozytäre Zellen aufweisen. Obwohl Riesenzelltumoren definitionsgemäß keine eigenständige Matrixbildung hervorbringen, kann es insbesondere in der Peripherie oder nach einer vorangegangenen mechanischen Alteration (Biopsie, Infraktion) doch zu einer reaktiven trabekulären Osteoid- bzw. Knochenbildung kommen. Bei längerem Verlauf sind regressive Veränderungen mit Nekrosen (auch mit regressiver Kernpolymorphie), Schaumzellansammlungen, siderotischen Abschnitten und Veränderungen im Sinne einer sekundären aneurysmatischen Knochenzyste möglich.

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Das biologische Verhalten von Riesenzelltumoren lässt sich auf zyto- bzw. histomorphologischer Ebene nicht hinreichend sicher prognostizieren. So haben Versuche eines Gradings anhand zellulärer Merkmale oder auch die Bestimmung der Proliferationsaktivität keine Verlaufsprognose ermöglicht [94, 146, 347, 469, 795]. Auch auf tumorzytogenetischer Basis ergibt sich bisher keine Assoziation zwischen chromosomalen Aberrationen und klinischem Verlauf [277]. Andererseits wurden Aneusomien und Zentrosomenalterationen häufiger bei ungünstigeren Verläufen beobachtet [476, 516]. Versuche, prognostische Marker auf Genexpressionsebene zu etablieren, befinden sich noch im experimentellen Stadium [161, 472, 601].

Riesenzelltumoren verhalten sich überwiegend zwar lokal destruktiv, hämatogene Fernmetastasen sind aber

selten. Die Lokalrezidivrate nach intraläsionaler Kürettage liegt je nach Ausmaß und Intensität eventueller adjuvanter Maßnahmen zwischen 10 und 30 % [206, 399, 407, 741, 791, 825]. Wenn die Kürettagehöhle sorgfältig nachgefräst und mit $H_2O_2$ lokal nachbehandelt wird sowie eine Zementauffüllung erfolgt, lässt sich das Risiko eines Lokalrezidivs vermindern (s. Abb. 47.30) [47, 791]. Bei Manifestation im proximalen Femur und im distalen Radius sowie spinal und sakral ist das Rezidivrisiko höher, so dass bei diesen Lokalisationen eine Resektion, sofern durchführbar, zu einem besseren Heilungsergebnis führen kann [226, 464].

Das Metastasierungsrisiko von klassischen Riesenzelltumoren liegt zwischen 2 und ca. 10 % [385, 407, 789, 825]. Bei spinaler Lokalisation scheint es höher zu sein [206]. Wenn ein Lokalrezidiv eintritt, steigt das Metastasierungsrisiko [791, 825]. Der klinische Verlauf bei metastasierenden Riesenzelltumoren ist günstiger als bei metastasierenden Verläufen anderweitiger maligner primärer Knochentumoren. Häufig ist eine chirurgische Entfernung möglich, auch Spontanregressionen sind beschrieben [151, 385, 714, 825]. Lymphknotenmetastasen sind außerordentlich selten [429].

Vereinzelt kommen Transformationen in sekundäre Sarkome vor [307, 513, 572, 668].

Obwohl die chirurgische Therapie nach wie vor an erster Stelle in der Behandlung der Riesenzelltumoren steht, sind auch medikamentöse Behandlungen möglich, die auf der Hemmung der resorptiven Aktivität der osteoklastären Riesenzellen beruhen (Bisphosphonate) oder die immunologisch hemmend in die Regulation der Bildung von osteoklastären Riesenzellen aus mononukleären histiozytären Vorläuferzellen eingreifen (Denosumab). Medikamentöse Konzepte kommen derzeit vor allem bei Riesenzelltumoren in Betracht, die allein operativ nicht kurativ therapierbar sind, wobei sich die Wirkung aufgrund der systemischen Medikamentenapplikation unter Umständen auch auf die Metastasen erstreckt [46, 103, 148, 268, 550, 774–776].

**Differenzialdiagnose.** Da osteoklastäre Riesenzellen in zahlreichen Knochentumoren und tumorähnlichen Knochenläsionen vorkommen, ist das differenzialdiagnostische Spektrum des Riesenzelltumors relativ breit. Fehldiagnosen können vermieden werden, wenn Lokalisation und Manifestationsalter der in Betracht kommenden Läsionen beachtet werden.

*Nichtossifizierendes Fibrom/fibröser metaphysärer Defekt:* Diese Läsion liegt metaphysär und charakteristischerweise meist exzentrisch in den langen Röhrenknochen und tritt vor Abschluss des Längenwachstums auf (Wachstumsfugen offen). Differenzialdiagnostische Abgrenzungsschwierigkeiten ergeben sich somit nur zum Riesenzelltumor im Kindes- und Adoleszentenalter, der auch metaphysär lokalisiert, jedoch außerordentlich selten ist.

*Aneurysmatische Knochenzyste:* Rasch expansiv-destruktive Läsion mit häufig radiologisch bereits erkennbarem pseudozystischen Charakter, aber auch als solide Variante, in der Regel metaphysär lokalisiert.

*Riesenzellhaltige Läsionen der kleinen Knochen des Hand- und Fußskeletts (sog. reparative Riesenzellgranulome):* Diese osteolytischen Läsionen treten überwiegend metadiaphysär auf, zeigen ein ungleichmäßigeres histologisches Bild (einschließlich Osteoidbildung, Siderosebezirken, zystischen Veränderungen) und verhalten sich in der Regel nicht so ausgeprägt osteodestruktiv wie der klassische Riesenzelltumor [1].

*Chondroblastom:* Sehr seltener, in der Regel epiphysär lokalisierter Tumor, im Röntgenbild häufig kleiner als typische Riesenzelltumoren, histologisch oft durch zahlreiche sehr große Riesenzellen und mitunter nur minimale chondroide Matrixbildung (mit filigran mineralisierter Matrix) gekennzeichnet.

*Hyperparathyreoidismus:* Beim Auftreten riesenzellreicher Läsionen außerhalb der epimetaphysären Regionen und ganz besonders bei multifokaler Manifestation ist die Möglichkeit brauner Tumoren bei Hyperparathyreoidismus in Betracht zu ziehen.

*Gering osteoidbildendes, hochmalignes Osteosarkom (einschließlich teleangiektatischer Variante):* Der Gehalt an osteoklastären Riesenzellen in hochmalignen zentralen Osteosarkomen kann erheblich sein. Histologisch müssen Kern- bzw. Zellatypien und atypische Mitosen beachtet werden. Auch die Morphologie im Nativ-Röntgenbild unterscheidet sich meist deutlich von der eines Riesenzelltumors.

## Fibröse Tumoren

### Desmoplastisches Fibrom

*ICD-O: 8823/1*

**Definition.** Das desmoplastische Fibrom ist ein zentral im Markraum lokalisierter Knochentumor aus spindeligen Zellen mit nur minimalen zytologischen Atypien und reichlich gebildeten Kollagenfasern [1], der sich lokal destruierend verhält, jedoch nicht metastasiert.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Das desmoplastische Fibrom ist sehr selten und umfasst in größeren Fallstudien von Knochentumoren max. 0,1 % aller primären Knochentumoren [1, 171]. Die Geschlechtsverteilung ist ausgeglichen. Es tritt vorwiegend im Adoleszenten- und jüngeren Erwachsenenalter auf [263].

**Pathogenese und Genetik.** Die Pathogenese des desmoplastischen Fibroms ist ungeklärt. In einzel-

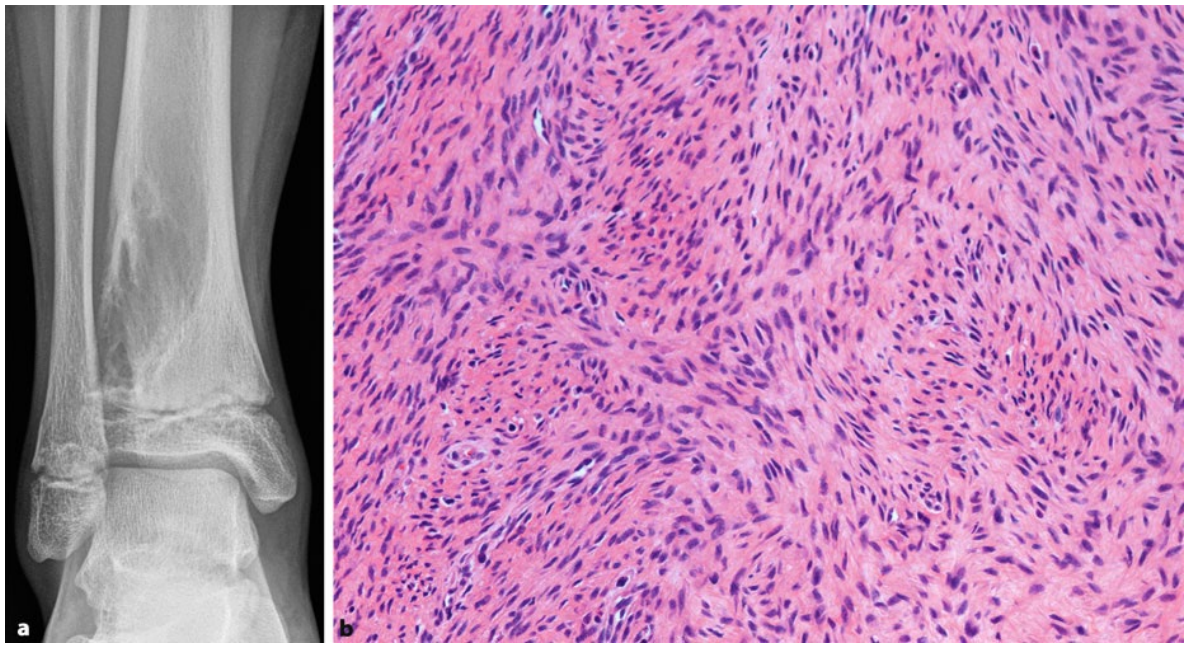



**Abb. 47.32a,b** Desmoplastisches Fibrom. **a** Osteolyse in der distalen Tibiametaphyse mit ventrolateraler Kortikalisdestruktion. **b** Fibroblastenartige Tumorzellen mit ovalen Kernen und einem spindeligen Zytoplasma in einem kollagenfaserigen Stroma, keine Kernpolymorphie, keine Mitosen, keine extrazelluläre Matrixbildung

nen tumorzytogenetisch untersuchten Fällen wurden nichtklonale numerische chromosomale Aberrationen (Trisomien der Chromosomen 8 und 20) festgestellt, was auch auf Weichteildesmoide zutrifft [114]. Das desmoplastische Fibrom wird wegen seines feingeweblichen Aufbaus auch als intraossäres Pendant zur muskuloaponeurotischen Fibromatose (Desmoid) angesehen. Allerdings ist eine Bedeutung des Beta-Catenin-Signalwegs beim desmoplastischen Fibrom noch nicht überzeugend erkennbar [310].

47

**Lokalisation und Symptomatik.** Hauptmanifestationsort sind die Metaphysen langer Röhrenknochen, wie Femur, Tibia, Humerus und Radius. Auch der kraniofaziale Bereich, insbesondere die Mandibula, kann betroffen sein. Andere Lokalisationen, wie Becken, Scapula, Wirbelsäule, kleine Knochen (Calcaneus), kommen sehr viel seltener vor [88, 166, 263, 343]. Weil der Tumor sehr langsam progredient ist, können äußerlich tastbare Schwellungen und auch Schmerzen über lange Zeiträume (Monate bis Jahre) wahrgenommen werden [64].

**Morphologie.** *Radiologie:* Wegen der langsamen Entstehung über große Zeiträume werden nativradiologisch zum Zeitpunkt der Erstmanifestation oft bereits relativ große osteolytische, expansive Läsionen festgestellt, die den gesamten Querschnitt des betroffenen Knochens erfassen. Die Binnenstruktur ist im Röntgenbild inhomogen osteolytisch, teils blasig trabekuliert und die Kortikalis arrodiert und ausgedünnt bzw. bei Kortikalisüberschreitung auch durch eine Neokortikalis ersetzt (Abb. 47.32). Am Übergang zu nichtbetroffenen Knochenabschnitten besteht häufig eine unterschiedlich breite Randsklerose. Eine Periostreaktion ist eher selten [64, 166]. Kortikalisdestruktionen sind am besten im CT darstellbar [876]. Im MRT sind die Tumoren scharf begrenzt lobuliert und dabei T1-hypointens sowie schwach T2-hyperintens mit hypointensen Anteilen sowie heterogener Kontrastmittelaufnahme, wobei das Ausmaß extraossärer Anteile im MRT am besten eingeschätzt werden kann [450, 817].

*Makroskopisch* ähnelt das desmoplastische Fibrom in seiner Beschaffenheit einem Desmoidtumor mit solider grau-weißer, feintrabekulierter Schnittfläche [743], wobei in größerem Kürettagematerial oder Resektionspräparaten die sklerotische Begrenzung zum umgebenden Knochengewebe bereits makroskopisch auffällt.

*Mikroskopie:* Die Tumoren bestehen aus fibroblastären Zellen mit ovalen Kernen ohne wesentliche Größen- und Formunterschiede und einem spindeligen Zytoplasma. Sie liegen in ungeordneten oder faszikulären Verbänden in einem Stroma aus sehr reichlich gebildeten, teils hyalinisierten Kollagenfasern [263, 343]. Das feingewebliche Bild ähnelt einem Desmoid (Abb. 47.32). Bei Material aus der Peripherie des Tumors kann sklerotisches Knochengewebe aus der begrenzenden Randsklerose darin enthalten sein. Der Tumor weist aber in

der Regel keine eigenständige Matrixbildung auf. Ganz vereinzelt sind im desmoplastischen Fibrom, ähnlich wie in der fibrösen Dysplasie, enchondrom-artige Knorpelbezirke beschrieben [42, 126].

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Desmoplastische Fibrome verhalten sich lokal destruierend und weisen bei unvollständiger Entfernung unabhängig vom feingeweblichen Aufbau eine Rezidivrate bis 47 % auf [343, 627]. Metastasen sind beim klassischen desmoplastischen Fibrom bisher nicht beschrieben. Die Transformation in ein echtes Sarkom stellt offenbar eine absolute Ausnahme dar [495].

**Differenzialdiagnose.** *Muskuloaponeurotische Fibromatose (Desmoid):* Das Desmoid der Weichteile kann zu einer lokalen Arrosion benachbarter knöcherner Strukturen führen. Die Unterscheidung vom desmoplastischen Fibrom setzt die genaue Kenntnis der Lokalisation und Ausbreitung anhand bildgebender Befunde voraus.

*Fibrosarkom:* Siehe Kap. Undifferenziertes hochmalignes pleomorphes Sarkom des Knochens.

*Niedrigmalignes zentrales Osteosarkom:* Die knöcherne Randsklerose beim desmoplastischen Fibrom darf nicht als tumoreigene Osteoid- bzw. Knochenbildung fehlinterpretiert werden. Niedrigmaligne Osteosarkome, die feingeweblich ein desmoplastisches Fibrom imitieren, sollen vereinzelt vorkommen [496].

*Dedifferenziertes Chondrosarkom:* Knorpelbildende Anteile in desmoplastischen Fibromen sind äußerst selten und dürfen nicht zur Fehldiagnose eines dedifferenzierten Chondrosarkoms führen [42, 126].

Die zystoide blasige Morphologie des desmoplastischen Fibroms im nativradiologischen Bild kann bei der Röntgendiagnostik zu Differenzialdiagnostischen Abgrenzungsschwierigkeiten zur solitären und aneurysmatischen Knochenzyste sowie zum Chondromyxoidfibrom und zur fibrösen Dysplasie führen [743]. Der Nachweis flüssigkeitsgefüllter Hohlräume zur Unterscheidung vom desmoplastischen Fibrom erfordert das MRT.

Das sog. kortikale Irregularitätssyndrom wird fälschlicherweise auch als „periostales Desmoid" bezeichnet. Es tritt an der Kortikalisoberfläche der distalen Femurmetaphyse auf und steht biologisch und klinisch nicht im Zusammenhang mit dem desmoplastischen Fibrom [699].

## Undifferenziertes hochmalignes pleomorphes Sarkom des Knochens (UPS)

*ICD-O 8830/3*

**Definition.** Das pleomorphe undifferenzierte Sarkom des Knochens (UPS, früher malignes fibröses Histiozytom, MFH) ist ein maligner intramedullärer Tumor, der aus pleomorphen atypischen Zellen besteht, die keine spezifische Liniendifferenzierung erkennen lassen [1].

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Das Manifestationsalter des UPS ist breit, von der 2. bis jenseits der 6. Lebensdekade, wobei Männer etwas häufiger als Frauen betroffen sind [79, 139, 338].

**Pathogenese und Genetik.** Die Pathogenese des sporadischen intraossären undifferenzierten pleomorphen Sarkoms ist ungeklärt, in einzelnen Fällen wurden LOH auf dem kurzen Arm von Chromosom 9 (9p21-22) nachgewiesen [463]. Die gleiche chromosomale Region ist auch genetischer Fokus beim Auftreten des intraossären UPS im Rahmen der diaphysären medullären Stenose, eines selten hereditären Syndroms, das u. a. mit dem Auftreten von Knocheninfarkten und UPS einhergeht [128, 462, 523]. Das intraossäre UPS tritt sekundär nach Knocheninfarkten, zurückliegenden Bestrahlungen und im Zusammenhang mit einem Morbus Paget des Knochens auf [190, 203, 404, 545].

**Lokalisation und Symptomatik.** Die metaphysären Abschnitte der langen Röhrenknochen, vor allem Femur, Tibia und Humerus sind am häufigsten betroffen, andere Lokalisationen (etwa Becken, Scapula) sind seltener [139, 338].

**Morphologie.** *Radiologie:* Im Nativ-Röntgenbild stellt sich das UPS des Knochens als überwiegend osteolytische Läsion mit unscharfer Begrenzung dar, die kaum eine Randsklerose aufweist (Abb. 47.33). Die Kortikalis ist häufig destruiert und unter Ausbildung eines extraossären Anteils überschritten, so dass auch pathologische Frakturen nicht selten sind [139, 432, 524].

*Makroskopisch* stellt sich das UPS des Knochens als solider Tumor, der die originären ossären Strukturen zerstört, dar. Anderweitige Gewebsbestandteile sind in der Regel nicht abgrenzbar.

*Mikroskopie:* Histologisch liegt ein Tumor aus spindeligen fibroblastenähnlichen oder etwas zytoplasmareicheren Zellen vor, die in einem feinfibrillären, mitunter aber auch hyalinisiert-desmoplastischen Stroma häufig in einem storiformen Muster angeordnet sind (Abb. 47.33). Das Ausmaß der Kernpolymorphie, der Proliferationsrate und des Auftretens von atypischen Mitosen kann sehr stark schwanken und ist insbesondere in den stark fibroblastischen Varianten mitunter auffällig gering. Das UPS des Knochens kann zahlreiche osteoklastäre Riesenzellen und auch Entzündungszellen sowie schaumzellig transformierte Makrophagen enthalten [338]. Diese unterschiedlichen feingeweblichen Muster haben keine statistisch signifikante prognostische Bedeutung [872]. Ultra-

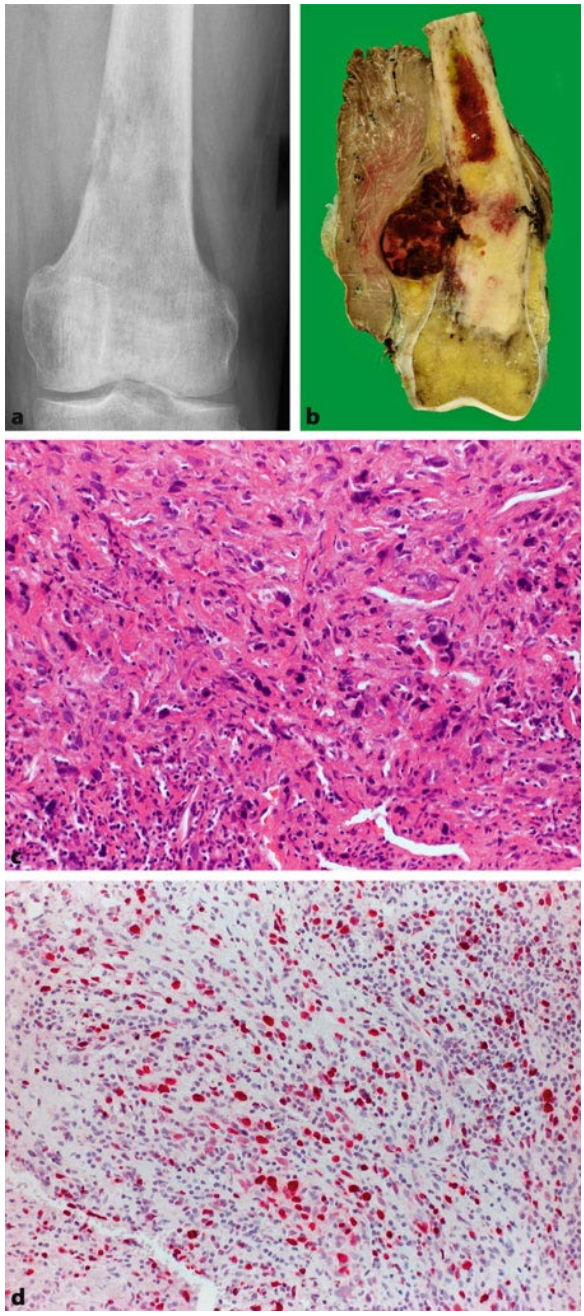



**Abb. 47.33a–d** Undifferenziertes hochmalignes pleomorphes Sarkom. **a** Unscharfe Osteolyse mit Kortikalisarrosion in der distalen Femurmetaphyse. **b** Distales Femurteilresektat, longitudinal-koronare Präparatescheibe, unscharf begrenzter, solider osteolytischer Tumor, pathologische Fraktur, hämorrhagischer extraossärer Anteil. **c** Tumorzellen mit ausgeprägter Kern- und Zellpleomorphie, ungeordnet in einem teils lymphozytär infiltrierten kollagenfaserigen Stroma. **d** Hohe Proliferationsrate (Ki-67)

strukturelle und immunhistochemische Befunde sprechen dafür, dass die Tumorzellen eine fibroblastäre bzw. myofibroblastäre Differenzierung aufweisen [22, 321]. Eine eigenständige extrazelluläre osteoide oder chondroide Matrixbildung kommt im UPS nicht vor, reaktive Matrixformationen geringen Ausmaßes können insbesondere in der Tumorperipherie gelegentlich auftreten.

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Das undifferenzierte pleomorphe Sarkom des Knochens ist in der Regel ein hochmaligner Tumor, der erhebliche lokale Destruktionen verursacht und oft mit Lungenmetastasen einhergeht. Der klinische Verlauf ist ähnlich wie beim hochmalignen zentralen Osteosarkom, weshalb in der Regel eine neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender weiter Resektion erforderlich ist. Am Resektat erfolgt eine Regressionsgradbestimmung durch Feststellung des vital erhaltenen Geschwulstanteils analog wie beim Osteosarkom. Darunter kann eine metastasenfreie 5-Jahres-Überlebensrate von über 60 % erzielt werden [41, 79, 102, 363]. Bei der Lokalisation im Becken und bei marginaler bzw. intraläsionaler Resektion ist die Prognose deutlich ungünstiger [872].

**Differenzialdiagnose.** *Dedifferenziertes Chondrosarkom:* Der dedifferenzierte Anteil ist häufig UPS-artig konfiguriert. Für die korrekte Diagnose muss der ursprüngliche knorpelbildende Anteil histologisch bzw. radiologisch festgestellt werden.

*UPS-artiges Osteosarkom:* Besonders bei erwachsenen Patienten kommen Osteosarkome vor, die in ihrer zellulären Komponente einen UPS-artigen Aufbau aufweisen, definitionsgemäß aber auch eine tumoreigene osteoide Matrixbildung hervorbringen [530]. Die differenzialdiagnostische Abgrenzung eines sekundären intraossären UPS erfolgt durch den radiologischen oder histopathologischen Nachweis der entsprechenden Vorläuferläsion bzw. in Kenntnis der Anamnese.

*Fibrosarkom des Knochens:* Sowohl das klassische Fibrosarkom als auch das sklerosierende epitheloide Fibrosarkom sind in primärer intraossärer Manifestation in seltenen Fällen beschrieben. Am ehesten sind lange Röhrenknochen betroffen, wobei es sich um Ausschlussdiagnosen handelt, weil fibrosarkomatöse Gewebsmuster auch in undifferenzierten pleomorphen Sarkomen, dedifferenzierten Chondrosarkomen und bei malignen Transformationen der fibrösen Dysplasie oder von Knocheninfarkten auftreten können [22, 207, 291, 332, 589, 664].

## Ewing-Sarkom

*ICD-O 9260/3 (Ewing-Sarkom)*
*ICD-O 9364/3 (primitiver neuroektodermaler Tumor)*
*ICD-O 9365/3 (Askin-Tumor)*

**Definition.** Die Gruppe der Ewing-Sarkome und primitiven neuroektodermalen Tumoren (PNET) umfasst rundzellige Sarkome, die ein unterschiedliches Ausmaß einer neuroektodermalen Differenzierung aufweisen und durch balancierte Translokationen, fast immer unter Beteiligung des EWSR1-Gens gekennzeichnet sind [1]. Das Ewing-Sarkom im engeren Sinne exprimiert keine neuroektodermalen Marker.

Die Erstbeschreibung einschließlich der Erwähnung der Radiosensitivität erfolgte durch James Ewing unter der Bezeichnung „diffuses Endotheliom des Knochens" in Form eines Ulnatumors bei einem 14-jährigen Mädchen [234].

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Die Tumoren der Ewing-Sarkom-Gruppe sind die zweithäufigsten primären malignen Knochentumoren im Kindes- und Jugendalter mit etwa 2,1 Fällen/1 Million Kinder [875]. Männliche Patienten sind häufiger als weibliche Patienten betroffen (ca. 60:40 %). Hauptmanifestationsalter ist die zweite Lebensdekade mit etwas mehr als der Hälfte der Patienten, die anderen Patienten verteilen sich zu etwa gleichen Teilen auf den Zeitraum vor dem 10. bzw. nach dem 20. Lebensjahr [322, 600]. Sekundäre Ewing-Sarkome (strahleninduziert) sind im Gegensatz zum Osteosarkom äußerst selten [790].

**Pathogenese und Genetik.** Die Gruppe der Ewing-Tumoren ist in etwa 85 % der Fälle durch eine reziproke Translokation t(11;22)(q24;q12) gekennzeichnet [1, 32, 792]. Dabei kommt es zu einer Fusion zwischen dem EWSR1-Gen und dem zur ETS-Familie gehörenden Fli-1-Gen [183, 474]. Je nach Lage der Bruchpunkte lassen sich unterschiedliche Fusionstypen und davon abgeleitete Fusionstranskripte feststellen [178, 258, 881]. Das chimäre Fusionsprotein besteht aus dem N-terminalen Anteil des EWSR1-Ewing-Sarcoma-Proteins (Transkriptionsaktivator) und dem C-terminalen Anteil des ETS-Transkriptionsfaktors (DNA-Bindungsdomäne) und stellt einen stärkeren Transkriptionsaktivator als der Fli-1-Wildtyp dar [475]. Die Target-Gene für diesen aberranten Transkriptionsfaktor sind bisher nicht eindeutig identifiziert, was u. a. auch daran liegt, dass es kein dem Ewing-Sarkom entsprechendes nichtneoplastisches Vergleichsgewebe gibt [617].

Weitere, seltenere Translokationen in der Ewing-Gruppe führen zu Fusionen zwischen EWSR1- und anderen ETS-Genen oder Genen, die nicht zur ETS-Familie gehören: t(21;22) – EWSR1-ERG [269, 729, 881]; t(7;22) – EWSR1-ETV1 [364]; t(17;22) – EWSR1-ETV4 [381, 807]; t(2;22) – EWSR1-FEV [604]; t(20;22) – EWSR1-NFATC2 [756]; t(6;22) – EWSR1-POU5F1 [858]; t(4;22) – EWSR1-SMARCA5 [747]; t(2;22) – EWSR1-SP3 [830]; t(1;22) und inv(22q) – EWSR1-PATZ [468].

Selten finden sich auch Ewing-Tumoren, bei denen das FUS-Gen (das wie das EWSR1-Gen zur TET-Onkogenfamilie gehört) der Translokationspartner ist: t(16;21) – FUS-ERG [712]; t(2;16) – FUS-FEV [540].

**Lokalisation und Symptomatik.** Bei jungen Kindern unter dem 5. Lebensjahr ist vor allem das Femur betroffen, bei Patienten älter als 5 Jahre verteilen sich die Tumoren in etwa zu gleichen Teilen auf das Becken, das Femur und zentrale Skelettabschnitte, wie Wirbelsäule, Rippen, Sternum und Schädel [122, 189, 297, 322, 329, 544, 582, 600]. Prinzipiell können aber alle langen Röhrenknochen und auch die kleinen Knochen des Hand- und Fußskeletts betroffen sein. Die Tumoren verursachen mitunter eine Osteomyelitis-ähnliche klinische Symptomatik mit Schmerzen, Fieber und Leukozytose. Extraossäre Anteile können zu äußerlich tastbaren Schwellungen führen.

**Morphologie.** *Radiologie:* Da Ewing-Sarkome keine eigenständige extrazelluläre Matrixbildung aufweisen, stellen sie sich nativradiologisch als permeativ wachsende, überwiegend osteolytische Tumoren dar (Abb. 47.34). Durch sekundäre Ossifikationen bei der Interaktion des Tumorgewebes mit dem ortsständigen Knochengewebe können auch gemischte osteolytisch-sklerotische Bilder resultieren. Manchmal ist der intramedulläre Anteil im konventionellen Röntgenbild kaum erkennbar und stellt sich erst im MRT-Befund in seiner Gesamtausdehnung dar. Ewing-Sarkome führen zu einer Permeation der Kortikalis und induzieren häufig eine lamellenförmige („zwiebelschalenartige") subperiostale reaktive Knochenneubildung, die manchmal der einzige im Röntgenbild erkennbare Hinweis auf den Tumor ist. Primär periostale Ewing-Sarkome machen sich nativradiologisch in gleicher Weise durch periostale Reaktionen bemerkbar [706].

Das *makroskopische* Bild des Ewing-Sarkoms ist uncharakteristisch, der Tumor stellt sich als solides weiches, grau-rötliches, zum Teil nekrotisches Gewebe dar. Bei Überschreitung des Periosts mit kontinuierlicher Infiltration der Skelettmuskulatur ist makroskopisch die Begrenzung des Tumors kaum erkennbar.

*Mikroskopie und Immunhistochemie:* Das Ewing-Sarkom ist ein maligner klein- und blauzelliger Tumor. Die Tumorzellen besitzen relativ uniforme runde Kerne

**Abb. 47.34a,b** Ewing-Sarkom. **a** Unscharfe fleckige Osteolyse im proximalen Humerus metaphysär mit Kortikalisarrosion und Induktion einer lamellär geschichteten subperiostalen reaktiven Knochenneubildung vor allem medial. **b** Proximales Humerusteilresektat, koronare longitudinale Ebene im Rahmen der Regressionsgradbestimmung, Osteolyse proximal metadiaphysär, mit Knochenzement verschlossener Biopsiedefekt, Verbreiterung der medialen Kortikalis durch subperiostale Knochenneubildung

mit feingranulärer Chromatinstruktur und ein schmales Zytoplasma. Die Morphologie des Zytoplasmas ist in zytologischen Präparaten oft besser erkennbar als in Paraffinschnitten, in denen es oft artifiziell beeinträchtigt ist (Abb. 47.35). Auch die charakteristische zytoplasmatische PAS-Positivität kommt zytologisch oft wesentlich klarer zur Darstellung. Die Mitosefrequenz schwankt stark, die Proliferationsaktivität ist in der Regel hoch. Als histomorphologisches Merkmal der neuroektodermalen Differenzierung können Pseudorosetten ausgebildet sein. Eine eigenständige extrazelluläre Matrixbildung findet nicht statt. Immunhistochemisch reagieren die Zellen des Ewing-Sarkoms positiv für Vimentin und CD99 (MIC2) [14, 241, 242]. In Abhängigkeit vom Ausmaß der neuroektodermalen Differenzierung werden weitere Marker exprimiert: NSE, NCAM, S100, Neurofilamente [116, 417, 436], mitunter auch Chromogranin und Synaptophysin [157]. Der Nachweis von zwei immunhistochemischen neuroektodermalen Markern oder eines derartigen Markers und von Pseudorosetten rechtfertigt die Einordnung als primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET). Vereinzelt wird auch Zytokeratin nachgewiesen [292, 433, 733]. Auf ultrastruktureller Ebene sind in den Tumoren der Ewing-Gruppe neurosekretorische Granula erkennbar [689, 744]. Als sog. atypische Ewing-Sarkome bezeichnet man Fälle, die sich durch eine größer zellige Morphologie mit breiterem eosinophilen Zytoplasma, größeren irregulären Kernen mit vesikulärer Chromatinstruktur und prominenten Nukleolen auszeichnen [537, 642]. Auch eine mehr spindelzellige Morphologie und in Einzelfällen ein adamantinom-ähnliches Bild sind beschrieben [111, 248, 254, 435].

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Ewing-Sarkome sind hochmaligne Tumoren mit früher Neigung zur Dissemination, die seit Anfang der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts in einem neoadjuvanten Konzept einer Chemotherapie, ggf. kombiniert mit einer lokalen Bestrahlung, behandelt werden. Dadurch konnte die eigentlich sehr ungünstige Prognose deutlich verbessert und bei pädiatrischen Patienten mit lokalisierter Manifestation die Überlebenswahrscheinlichkeit bis auf etwa 70 % gesteigert werden [39, 616]. Bei den selteneren Fällen im Erwachsenenalter jenseits des 40. Lebensjahres sind die Ergebnisse weniger günstig, aber vergleichbar [293, 611]. Bei Hochrisikopatienten mit Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Primärmanifestation, die neben einer kombinierten Radiochemotherapie zusätzlich mittels Hochdosis-Busulfan-Melphalan und autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, betrug das Gesamtüberleben nach 3 Jahren 34 % [418]. Wichtige prognostische Faktoren sind Manifestationsalter, Lokalisation (Extremitäten bzw. Stammskelett), Tumorgröße, Erkrankungsstadium (lokalisiert bzw. primär metastasiert), Ansprechverhalten auf die Chemotherapie [23, 37, 38, 142, 163, 293, 323, 608, 610, 857]. Lokalrezidive verschlechtern die Prognose deutlich [49, 737]. Die Bestimmung des Regressionsgrades erfolgt in Analogie an die Kriterien, die für das Osteosarkom definiert sind [671]. Bei Operationspräparaten muss extraossären Anteilen, vor allem wenn sie das Periost überschritten haben, auch wenn sie makroskopisch devitalisiert erscheinen, besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Dort findet sich mitunter nur mikroskopisch erkennbarer vitaler Resttumor [810].

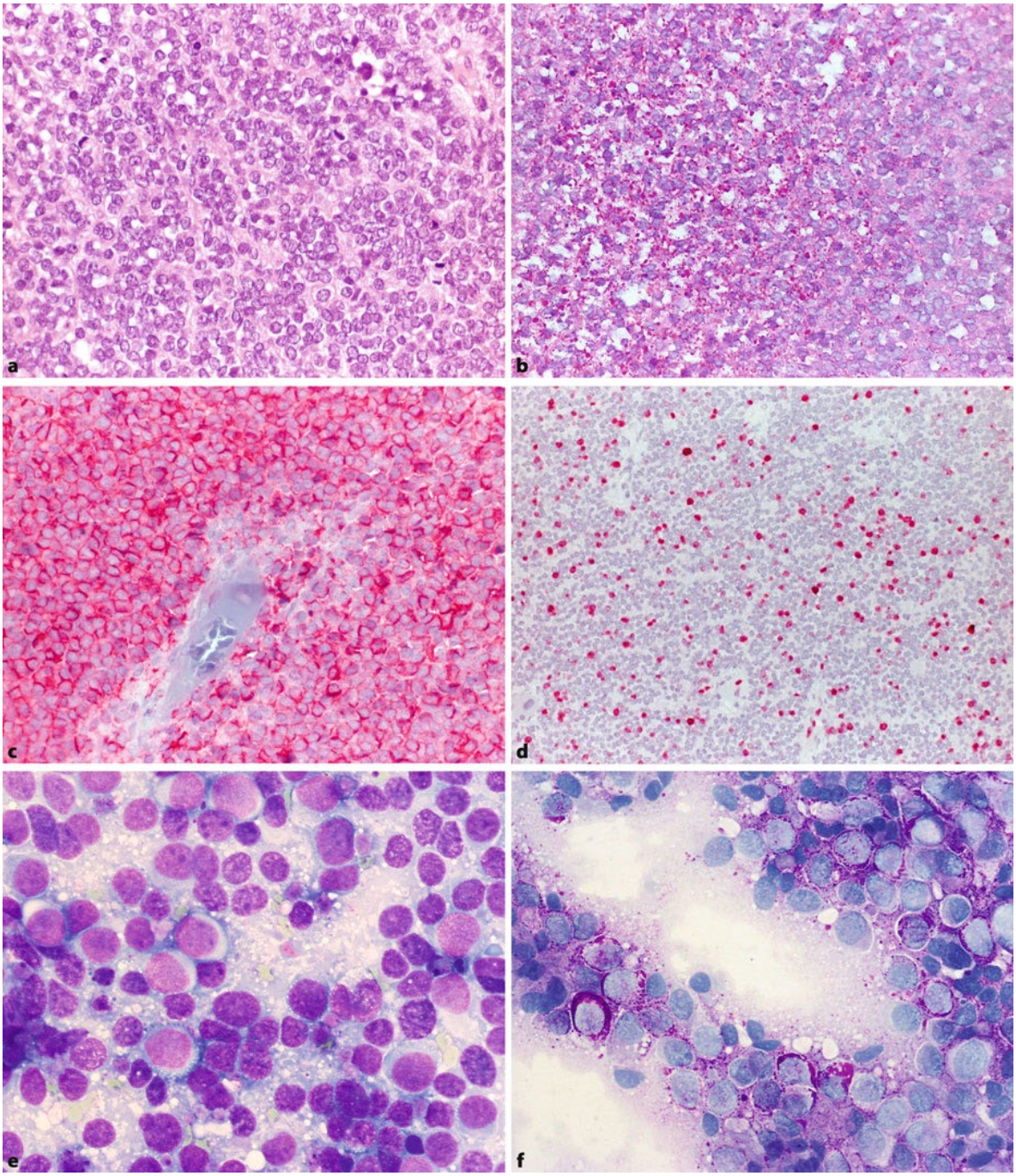



**Abb. 47.35a–f** Ewing-Sarkom. **a** Dicht liegende, kleine Tumorzellen mit kaum abgrenzbarem Zytoplasma, Mitosen, keine extrazelluläre Matrixbildung. **b** Zytoplasmatische, PAS-positive Glykogengranula. **c** Durchgängig positive CD99-Reaktion in den Tumorzellen. **d** Mäßige Proliferationsaktivität (Ki-67). **e** Imprint-Zytologie vom Schnellschnittmaterial, kleine Zytoplasmavakuolen (Pappenheim-Schnellfärbung). **f** PAS-positives Material in den Zytoplasmavakuolen (Imprint-Zytologie vom Schnellschnittmaterial)

Bisher konnte keine Bedeutung histologischer Merkmale einschließlich des Ausmaßes der neuroektodermalen Differenzierung als unabhängiger prognostischer Faktor festgestellt werden.

Weder die Einordnung als sog. atypisches Ewing-Sarkom noch das Ausmaß der neuroektodermalen Differenzierung haben unabhängige prognostische Bedeutung erlangt [434, 537, 591, 772]. Auch die Annahme einer prognostischen Bedeutung des molekularpathologischen Fusionstyps hat sich an größeren Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit bisher nicht bestätigt [178, 423, 645, 812]. Die Bedeutung der molekularpathologischen Analyse liegt neben der zusätzlichen Absicherung der histologischen Diagnose vor allem in der Möglichkeit, prognostisch bedeutsame disseminierte Tumorzellen im Knochenmark nachzuweisen [33, 236, 687]. Molekulare Marker können für das Ewing-Sarkom durch die Definition von Risikogruppen eine prognostische bzw. prädiktive Bedeutung erlangen [698].

**Differenzialdiagnose.** *Osteomyelitis:* wichtigste Differenzialdiagnose aus klinischer und radiologischer Sicht, ohne histologische Untersuchung nicht mit Sicherheit unterscheidbar.

*Mesenchymales Chondrosarkom:* Die kleinzellige Komponente kann so stark dominieren, dass die Unterscheidung histologisch allein nicht möglich ist, zumal auch CD99 exprimiert wird. Sox9 als Marker für chondrogene Tumoren ist ebenfalls nicht hinreichend spezifisch [125, 834]. Zur endgültigen Einordnung solcher Fälle ist die molekularpathologische Analyse nötig.

*Kleinzelliges Osteosarkom:* sehr seltener osteoidbildender Tumor mit Ewing-Sarkom-artiger Zytomorphologie.

*Akute lymphoproliferative Erkrankungen:* Die Abgrenzung gelingt in der Regel immunhistochemisch.

47

## Tumoren mit epithelialer Komponente

### Osteofibröse Dysplasie (Campanacci)

**Definition.** Die osteofibröse Dysplasie ist eine fibroossäre Läsion, die die vordere Kortikalis der Tibiadiaphyse im Kindes- und jugendlichen Alter befällt und einen selbstlimitierten Verlauf aufweisen kann. Übergänge in ein Adamantinom sind in seltenen Fällen beschrieben [1].

**Epidemiologie und Manifestationsalter. Die** Läsion ist selten, sie tritt bevorzugt in der ersten und zweiten Lebensdekade auf. Bereits in der Erstbeschreibung wird darauf hingewiesen, dass sie in den ersten Lebensjahren oder sogar schon zum Zeitpunkt der Geburt manifest werden kann [16, 84, 129, 144, 145, 676, 726, 771]. Das familiäre Auftreten der Läsion wurde bisher in einer Familie über vier Generationen bzw. bei zwei Geschwistern beschrieben [336, 383].

**Pathogenese und Genetik.** Die Pathogenese der osteofibrösen Dysplasie ist ungeklärt. Aufgrund der histologischen Befunde bezüglich des Auftretens zytokeratinpositiver Zellen wurde vermutet, dass es sich um ein Regressionsstadium des Adamantinoms handele [168, 796], was in Verlaufsbeobachtungen aber nicht eindeutig bestätigt werden konnte [274]. Andererseits wird die Hypothese vertreten, dass die osteofibröse Dysplasie, ggf. über das Stadium des OFD-ähnlichen Adamantinoms, eine Vorläuferläsion des klassischen Adamantinoms darstellt [309, 316]. In anderen Studien wurden aber keine eindeutigen Hinweise für eine Progression der osteofibrösen Dysplasie bzw. des OFD-artigen Adamantinoms in ein klassisches Adamantinom im klinischen Verlauf gefunden [411, 595, 755, 796]. Diese umstrittene Frage ist bisher nicht eindeutig beantwortet. Weil in klassischen Adamantinomen nicht selten Abschnitte vorkommen, die morphologisch wie eine osteofibröse Dysplasie imponieren, besteht auch die Gefahr des „sampling errors“ und damit von primären Fehldiagnosen [517].

Zytogenetisch wurden in der osteofibrösen Dysplasie numerische Aberrationen der Chromosomen 7, 8, 12, 21 und 22 beschrieben [110, 590]. Eine pathogenetische Beziehung zur fibrösen Dysplasie, für die ursächlich Mutationen im GNAS1-Gen gesichert sind, besteht offensichtlich nicht. Mutationen im NF1-Gen, nach denen wegen der Induktion von Pseudarthrosen besonders bei sehr frühzeitiger Manifestation der osteofibrösen Dysplasie gesucht wurde, sind trotz Neurofibrominexpression in den fibroblastenartigen Zellen nicht gefunden worden [667].

**Lokalisation und Symptomatik.** Die Läsion ist ganz überwiegend in der ventralen Kortikalis der Tibiadiaphyse lokalisiert, auch die ipsilaterale Fibula kann beteiligt sein [84, 129, 134, 755, 771]. Andere skelettale Lokalisationen sind absolute Raritäten [279, 379, 710].

Kleine Läsionen können klinisch asymptomatisch sein. Charakteristisch sind eine Schwellung an der Tibiavorderkante und im weiteren Verlauf eine allmähliche Verbiegung des Tibiaschafts. Pathologische Frakturen und Pseudarthrosen können auftreten [129].

**Morphologie.** *Radiologie:* Nativradiologisch (seitliche Aufnahme!) findet sich bei Manifestation nach dem 3. Lebensmonat ein intrakortikaler osteolytischer Prozess, der die nach außen begrenzende Kortikalis arrodiert und verschmälert und auf der intramedullären Seite meist durch eine Randsklerose, teils mit Einengung des

Markraumes, einhergeht [129, 144]. Mitunter kommt es auch zur Entstehung mehrerer blasig-lytischer Läsionen, extraossäre Anteile treten jedoch nicht auf (Abb. 47.36). Bei noch früherer Manifestation ist die Läsion eher unilokulär, expansiv-lytisch und erfasst den gesamten Markraumquerschnitt, weist aber auch eine begrenzende Randsklerose auf [144].

*Makroskopisch* ist das Gewebe fibrös mit diskreter Ossifikation, grau-rötlich.

*Mikroskopie und Immunhistochemie:* In den ursprünglichen Publikationen aus der Zeit vor Verfügbarkeit der Immunhistochemie wird die osteofibröse Dysplasie als fibroossäre Läsion mit zonalem Aufbau beschrieben. Konventionell-histologisch besteht das Gewebe aus fibroblastenartigen Zellen in lockerer Anordnung in einen feinfibrillären kollagenfaserigen Stroma, wobei ein zonaler Aufbau vorliegt: Im Zentrum dominiert die zelluläre faserbildende Komponente und in der Peripherie kommt es zur Bildung von kleinen plumpen Osteoid- bzw. Faserknochentrabekeln, die an ihren Oberflächen von Osteoblasten gesäumt werden. Auch resorbierende Osteoklasten kommen an diesen Trabekeln vor [134, 136]. In späteren Publikationen ist übereinstimmend von unterschiedlichen Arbeitsgruppen das Auftreten von zytokeratinpositiven Zellen in der zellulären Stromakomponente der osteofibrösen Dysplasie beschrieben worden, wobei diese Einzelzellen konventionell-histologisch nicht zu identifizieren sind [56, 346, 595, 755, 796]. Im Gegensatz zum OFD-ähnlichen Adamantinom treten diese zytokeratinpositiven Zellen streng genommen nicht in kohäsiven Zellformationen auf [274]. Es kommen die Zytokeratinsubtypen CK1, CK8, CK14, CK18 und CK19 vor [56, 453]. Die Proliferationsrate ist niedrig (Abb. 47.36).

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Die osteofibröse Dysplasie verhält sich benigne und kann besonders bei sehr frühzeitiger Manifestation eine vollständige Spontanregression aufweisen [144, 402, 726, 808]. Bei sorgfältiger Verlaufskontrolle ist eine Therapie in solchen Fällen nicht notwendig, sondern unter Umständen sogar forcierend und damit ungünstig für den weiteren Verlauf, so dass sie möglichst bis zum Abschluss des Längenwachstums hinausgeschoben werden sollte [9, 92, 134, 402, 632, 700].

**Differenzialdiagnose.** *Adamantinom:* Das Manifestationsalter ist meist höher, aber auch im Kindes- und Adoleszentenalter sind klassische Adamantinome möglich. Adamantinome können grundsätzlich Anteile enthalten, die wie eine osteofibröse Dysplasie aufgebaut sind, so dass die korrekte Diagnose histologisch allein mitunter nicht gestellt werden kann und dringend der Korrelation zur Bildgebung bedarf. Das juvenile Adamantinom weist kleine Komplexe aus zytokeratinpositiven Zellen auf.

*Fibröse Dysplasie:* Auf histologischer Ebene sind Verwechslungen möglich, weil die fibröse Dysplasie sehr matrixarm sein kann und in ihrer Peripherie mitunter auch reaktive Faserknochentrabekel mit Osteoblastensäumen aufweist. Wegen der charakteristischen Vorzugslokalisation der osteofibrösen Dysplasie in der Tibia und Fibula ergeben sich Abgrenzungsschwierigkeiten außerhalb dieser Lokalisationen in der Regel nicht. Zusätzlich zur Zytokeratin-Immunhistochemie ist die molekularpathologische Analyse (GNAS1-Mutation) hilfreich [666].

*Pseudarthrose:* Pseudarthrosen können bereits kongenital bei der Neurofibromatose auftreten, wobei durch reaktiv-reparative Veränderungen mit Osteoidbildung das Bild einer osteofibrösen Dysplasie partiell vorgetäuscht werden kann.

*Stressfraktur:* Der radiologische und feingewebliche Aspekt kann einer osteofibrösen Dysplasie ähneln, zytokeratinpositive Zellen werden nicht gefunden. Die klinische Gesamtsituation (Trauma, Schmerzanamnese) müssen beachtet werden.

## Adamantinom

### *ICD-O 9261/3*

**Definition.** Adamantinome sind niedrigmaligne Tumoren, die einen biphasischen feingeweblichen Aufbau mit einer zytokeratinpositiven, teils epithelialen Komponente und einer spindelzelligen fibroossären Komponente aufweisen.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Adamantinome sind sehr seltene primäre Knochentumoren, in wenigen publizierten Studien mit einer größeren Fallzahl liegt die Häufigkeit bei etwa 0,4 % der bösartigen Knochentumoren [171]. Männliche Patienten sind häufiger betroffen als weibliche [509, 802]. Das Hauptmanifestationsalter liegt in der zweiten und dritten Lebensdekade [133, 509], in sehr seltenen Fällen treten die Tumoren auch im Kleinkindalter auf [408].

**Pathogenese und Genetik.** Auf zytogenetischer Ebene wurden bei Adamantinomen numerische chromosomale Aberrationen, am häufigsten unter Beteiligung von Chromosom 7, 8, 12, 19 und 21 festgestellt [317, 380, 455, 730]. Aus Image-zytometrischen Untersuchungen ergab sich dabei, dass nur die epithelialen Anteile aneuploide Klone beherbergen [313]. Pathogenetische Zusammenhänge zwischen der osteofibrösen Dysplasie (Campanacci), dem OFD-ähnlichen Adamantinom und dem klassischen Adamantinom werden bereits wegen der identischen tibialen Vorzugslokalisation mit kortikaler Beteiligung seit langem vermutet [168, 316,

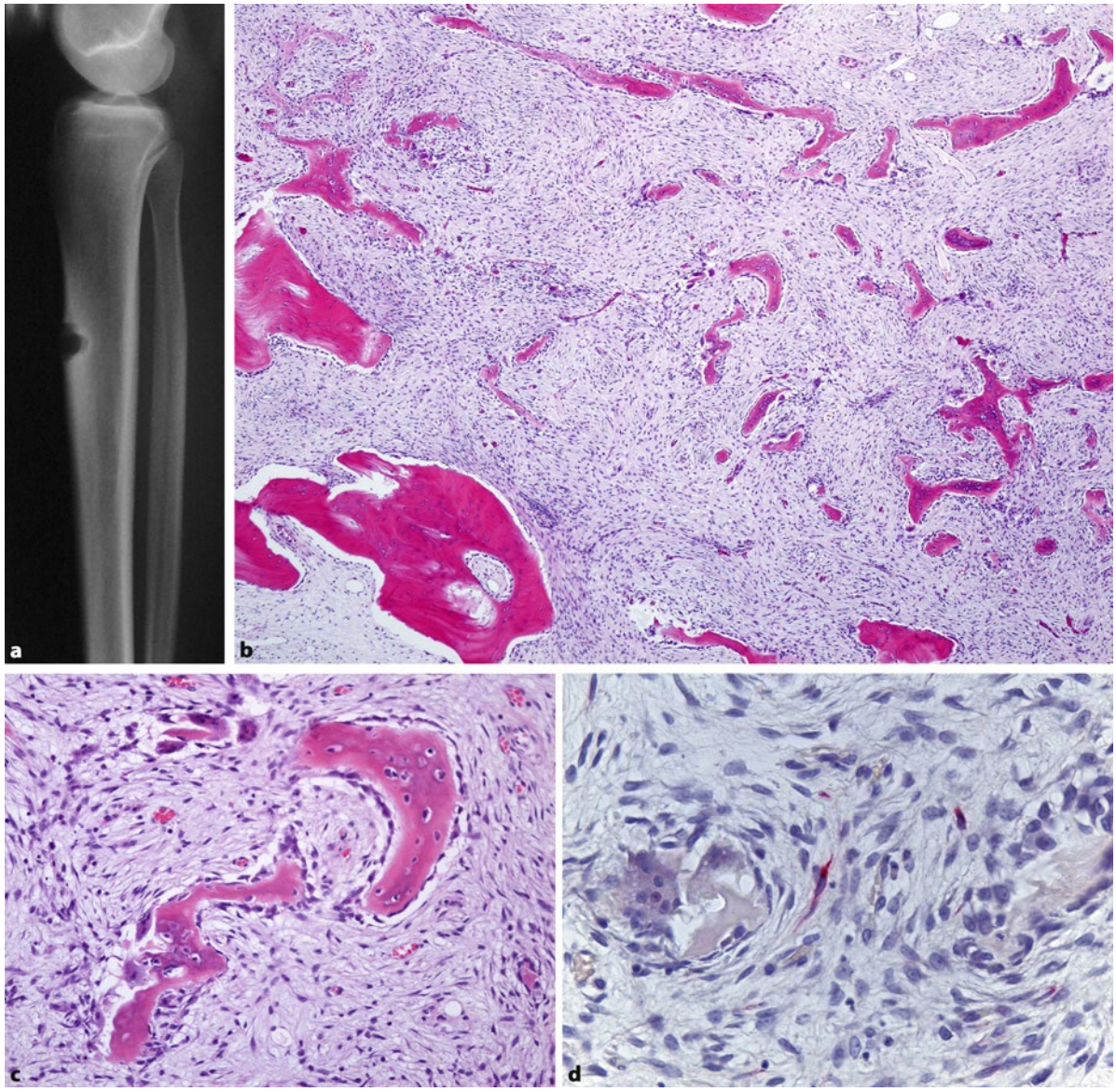



**Abb. 47.36a–d** Osteofibröse Dysplasie. **a** Kortikale Osteolyse mit perifokaler Sklerose an der Tibia diaphysär ventral. **b** Osteoid- und Faserknochentrabekel in einem spindelzelligen Stroma, Restanteile von kortikalem Knochengewebe. **c** Faserknochentrabekel mit Osteoblastenbesatz und osteoklastären Riesenzellen in einem spindelzelligen Stroma. **d** Immunhistochemisch nachweisbare, zytokeratinpositive Einzelzellen in dem spindelzelligen Stroma, jedoch keine Komplexe aus zytokeratinpositiven Zellen



373, 517, 732]. Das Auftreten von Osteofibröse-Dysplasie-ähnlichen Gewebsanteilen in klassischen Adamantinomen bestärkt diese Vermutungen. Der Nachweis einer p63-Expression in den jeweiligen epithelialen Komponenten [201] und Ähnlichkeiten bei der Expression von Protoonkogen-Produkten stützen diese Vermutungen auch auf tumorbiologischer Ebene [452]. Allerdings ist bisher die Entstehung eines klassischen Adamantinoms aus einer osteofibrösen Dysplasie als Vorläuferläsion noch nicht eindeutig in einem klinischen Verlauf beschrieben [595, 755]. Ob klassische Adamatinome aus OFD-ähnlichen Adamantinomen entstehen können, wie vereinzelt publiziert [309, 316], ist schwer zu beurteilen, weil auch in klassischen Adamantinomen Abschnitte, die einer osteofibrösen Dysplasie oder einem OFD-artigen Adamantinom entsprechen, vorkommen und im Biopsiematerial dominieren können.

**Lokalisation und Symptomatik.** Adamantinome gehören zu den Knochentumoren, die sich durch eine deutli-

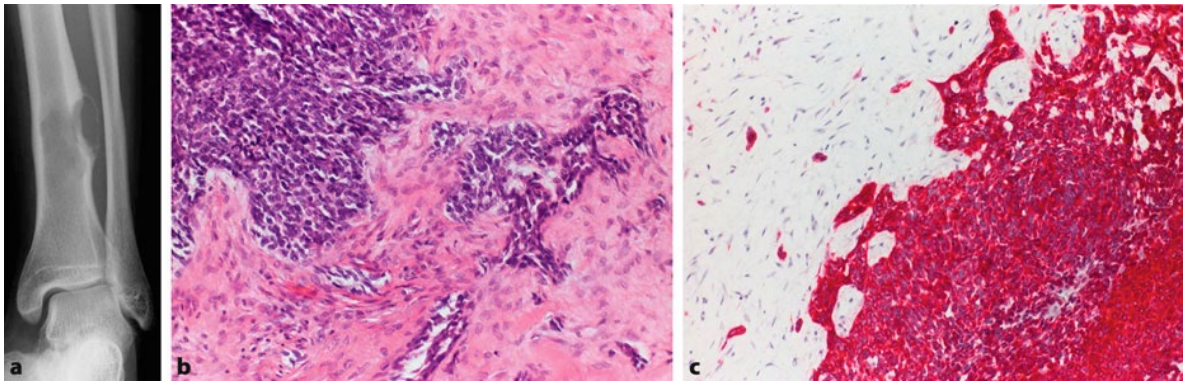



**Abb. 47.37a–c** Adamantinom. **a** Unscharfe Osteolyse, den gesamten Markraumquerschnitt der distalen Tibiametaphyse ausfüllend, Destruktion der Kortikalis und extraossärer Anteil mit subperiostaler Randsklerose. **b** Biphasisches Gewebsmuster aus epithelialem Anteil mit basaloider Morphologie und spindelzelligem Anteil. **c** Kräftige Zytokeratinpositivität im epithelialen Anteil, zytokeratinpositive Einzelzellen im spindelzelligen Anteil

che Vorzugslokalisation auszeichnen: Mehr als 90 % der Fälle sind in der Diaphyse der Tibia lokalisiert, andere lange Röhrenknochen, wie Fibula und Femur, sind deutlich seltener betroffen [133, 509]. Vereinzelt kommt auch ein simultaner Befall von Tibia und Fibula vor [389]. Mitunter wird eine schmerzhafte Schwellung bemerkt, wobei die Dauer der Symptomatik wegen der langsamen Progredienz durchaus mehrere Jahre betragen kann [802].

**Morphologie.** *Radiologie:* Adamantinome stellen sich im Röntgenbild als zentrale Osteolyse mit kortikaler Beteiligung, teilweise auch exzentrischem Scalloping der Kortikalis dar [133]. Die Binnenstruktur im Nativ-Röntgenbild ist durch lytisch-sklerotische, mitunter multipel anmutende Bezirke gekennzeichnet (Abb. 47.37). Auch eine blasige Umstrukturierung des ortsständigen Knochens kommt vor, die Läsionen selbst können auch eine zystische Morphologie aufweisen [802]. Im MRT stellen sich Adamantinome teils solitär lobuliert, teils aus multiplen nodulären Strukturen aufgebaut dar [811].

*Makroskopisch* weisen sie uncharakteristisch graurötliche, teils sklerosierte Beschaffenheit auf.

*Mikroskopie und Immunhistochemie:* Der feingewebliche Aufbau der Adamantinome ist sehr vielgestaltig, wobei zwei Hauptgruppen zu unterscheiden sind: Klassische Adamantinome und sog. juveniles Adamantinom.

Klassische Adamantinome kommen in vier histologischen Subtypen vor, von denen der basaloide und der tubuläre Typ häufig, der squamöse und der spindelzellige Typ selten sind [168, 837]. Konventionell-histologisch und immunhistochemisch (Zytokeratin) lässt sich beim basaloiden, tubulären und squamösen Typ jeweils eine epitheliale Komponente von einer mesenchymalen osteofibrösen, Zytokeratin-negativen Komponente abgrenzen (Abb. 47.37). Beim spindelzelligen Subtyp wird der biphasische Charakter erst mittels Zytokeratin-Immunhistochemie erkennbar. Innerhalb der osteofibrösen Komponente kommen neben spindeligen mesenchymalen Zellen in einem storiformen Muster auch Osteoidtrabekel vor. Diese Komponente ähnelt feingeweblich der sog. osteofibrösen Dysplasie, sie ist eher in der Peripherie des klassischen Adamantinoms nachweisbar und enthält häufig auch immunhistochemisch nachweisbare zytokeratinpositive Einzelzellen [796].

Beim sog. juvenilen Adamantinom (Synonym: OFD-ähnliches bzw. differenziertes Adamantinom) dominiert die osteofibröse Komponente und die epitheliale Komponente ist in Form kleiner Zytokeratin-positiver Zellkomplexe nur immunhistochemisch nachweisbar (Abb. 47.38). Anhand dieser epithelialen Zellcluster unterscheidet sich das sehr seltene OFD-ähnliche Adamantinom von der osteofibrösen Dysplasie [168, 274, 346, 373, 675, 755]. Die Differenzialdiagnose eines OFD-ähnlichen Adamantinoms sollte vor allem in Erwägung gezogen werden, wenn eine als osteofibröse Dysplasie anmutende Läsion jenseits des 15. Lebensjahres manifest wird [1].

Immunhistochemisch sind in klassischen Adamantinomen in der epithelialen Komponente die Zytokeratinsubtypen 14 und 19 sowie zum Teil auch 5 und 17 nachweisbar, wogegen die Zytokeratinsubtypen 8 und 18 nicht exprimiert werden [56, 314].

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Adamantinome verhalten sich lokal destruierend, auch Fernmetastasen (pulmonal) sind möglich [133, 245, 389, 509]. Therapie der Wahl ist die lokale weite Resektion nach vorangegangener bioptischer Diagnosesicherung [133, 389, 626]. Lokalrezidive nach inadäquater Entfernung und Fernmetastasen treten auf und sind bei Männern

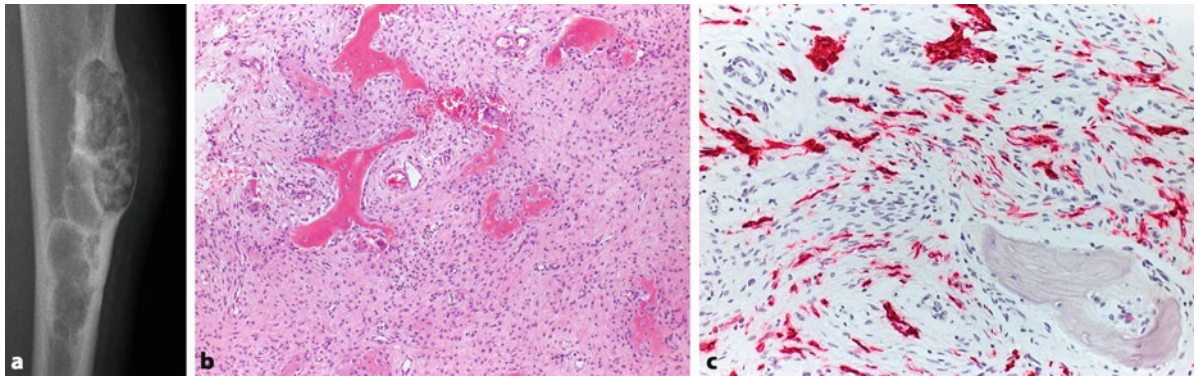


**Abb. 47.38a–c** Juveniles Adamantinom. **a** In der Tibiadiaphyse gelegene, von bogenförmigen Randsklerosen im Markraum begrenzte Läsion mit zum Teil milchglasartiger Binnenstruktur und einem osteolytisch-expansiven intrakortikalen Anteil mit schmaler subperiostaler Sklerose. **b** Faserknochentrabekel mit partiellem Osteoblastenbesatz und einzelnen osteoklastären Riesenzellen in einem spindelzelligen Stroma, ähnlich wie in einer osteofibrösen Dysplasie. **c** In der Zytokeratinreaktion neben positiven Einzelzellen auch positiv reagierende Zellkomplexe

signifikant häufiger als bei Frauen [370, 389]. Die Dedifferenzierung stellt offenbar eine außerordentliche Seltenheit dar [315]. Zusammenhänge zwischen klinischem Verlauf und histologischem Subtyp bestehen nicht [370].

**Differenzialdiagnose.** *Osteofibröse Dysplasie (Campanacci):* Die osteofibröse Dysplasie ist wie das Adamantinom bevorzugt in der Tibiadiaphyse, jedoch in der Regel stärker intrakortikal, lokalisiert. Zytomorphologisch ist sie durch das Auftreten Zytokeratin-positiver Einzelzellen gekennzeichnet, die in klassischen Adamantinomen aber auch vorkommen. Deshalb sind eine vollständige Materialaufarbeitung und die sorgfältige Beachtung der Bildgebung sehr wichtig [732].

*Karzinommetastase:* Bei solitären Karzinommetastasen von Adeno- und Plattenepithelkarzinomen können sich bei tibialer Lokalisation eventuell Abgrenzungsschwierigkeiten zum Adamantinom ergeben. Im Rahmen der Differenzialdiagnose sollten besonders das Lebensalter, die Anamnese und das mögliche Auftreten weiterer Läsionen in anderen Skelettabschnitten beachtet werden.

*Ewing-Sarkom:* Vereinzelt sind Tumoren beschrieben, die feingeweblich eine kleinzellige Morphologie, jedoch mit Auftreten zytokeratinpositiver Gewebsformationen aufweisen, so dass sie den Adamantinomen oder Ewing-Sarkomen zugeordnet wurden. Auf zytogenetischer Ebene konnte zumindest in Einzelfällen die Ewing-Translokation t(11;22) festgestellt werden [111], so dass die Bezeichnung „Adamantinom-artiges Ewing-Sarkom" gerechtfertigter als die Annahme eines „Ewing-Sarkom-artigen Adamantinoms" erscheint.

47

## Vaskuläre Tumoren

### Intraossäres Hämangiom

*ICD-O 9120/0*

**Definition.** Die WHO definiert das intraossäre Hämangiom als vaskulären Tumor, der aus klein- oder großkalibrigen Gefäßen von kapillarähnlicher Morphologie aufgebaut ist [1].

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** In pathologisch-anatomischen Auswertungen an umfangreichen Fallsammlungen umfassen intraossäre Hämangiome weniger als 1 % der primären Knochentumoren. Offenbar ist der asymptomatische Anteil sehr hoch, so dass etwa bei nachträglichen Auswertungen von spinalen MRT-Befunden eine Inzidenz bis 26,9 % festgestellt wurde. Das weibliche Geschlecht ist etwa 1,5-mal häufiger als das männliche Geschlecht betroffen [51, 806]. Das Manifestationsalter ist sehr breit verteilt, am häufigsten werden intraossäre Hämangiome zwischen der 3. und 7. Lebensdekade festgestellt [842].

**Pathogenese und Genetik.** Obwohl der Terminus „intraossäres Hämangiom" eine neoplastische Genese suggeriert, wird schon seit langem aufgrund der morphologischen Befunde (dünnwandige Gefäße mit flachem inaktiven Endothel) und des klinischen Verhaltens (kein eigenständiges disproportionales Wachstum, meist frühe Entstehung) angenommen, dass diese Läsionen als vaskuläre Malformationen aufzufassen sind [101, 117, 285]. Die immunhistochemische Positivität für WT1 in echten vaskulären Tumoren und die negative WT1-Reaktion in venösen und kapillären vaskulä-

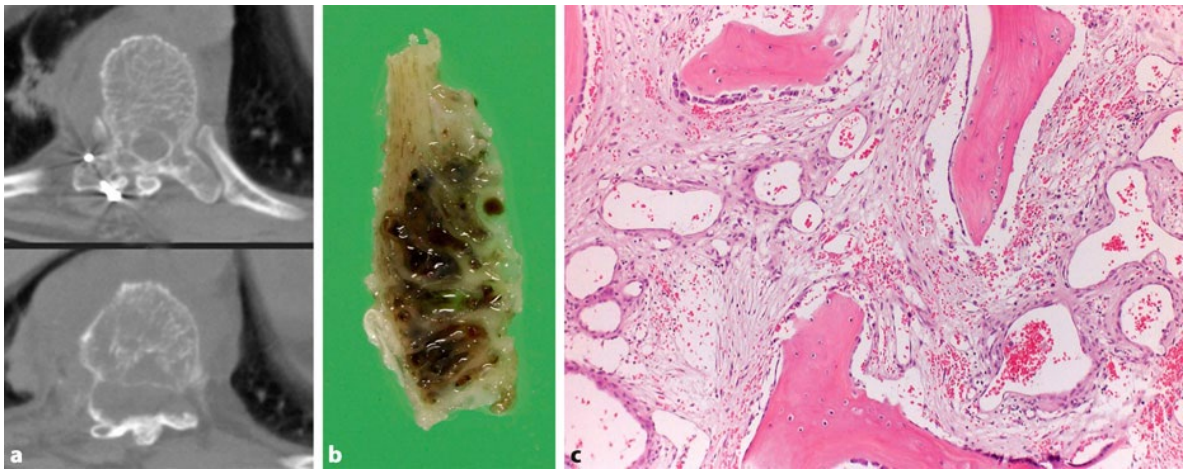



**Abb. 47.39a–c** Intraossäres Hämangiom. **a** Wirbelkörper mit wabig-blasiger Umstrukturierung der Spongiosa im gesamten Wirbelkörper sowie den Wirbelbögen und Querfortsätzen. **b** Operationspräparat, vergröberte Spongiosa, plumpe Gefäßstrukturen. **c** Fibrosierte Markräume und darin kapilläre und kavernöse Gefäße mit flacher Endothelauskleidung. Umstrukturierung der Spongiosatrabekel durch aktivierte Osteoblasten und einzelne Osteoklasten

ren Malformationen spricht ebenfalls für dieses Konzept [785].

Zytogenetisch und molekulargenetisch wurde bei einer als intraossäres Hämangiom im Schädel und der Clavicula festgestellten Läsion eine Translokation t(18;22)(q23;q12) mit einem Rearrangement unter Beteiligung des EWSR1-Gens (EWSR1-NFATC1) festgestellt [25].

**Lokalisation und Symptomatik.** Intraossäre Hämangiome treten am häufigsten kraniofazial und spinal auf. Die Manifestation im Extremitätenskelett ist deutlich seltener, wobei dort die langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten diaphysär bevorzugt betroffen sind [376].

Hämangiome in spinaler Lokalisation sind überwiegend klein und dann asymptomatisch, sie können aber in seltenen Fällen auch neurologische Symptome durch radikuläre Reizung, Rückenmarkaffektionen bei Protrusion in den Spinalkanal bzw. epidurale Blutungen oder im Rahmen von Wirbelkörperkompressionsfrakturen verursachen [842]. Bei Manifestation im Extremitätenskelett sind die Läsionen häufiger symptomatisch (Schwellung, Schmerzen). Auch eine zufällige Feststellung im Rahmen von Staging-Untersuchungen bei anderweitigen Tumorleiden kommt vor [376]. Die Läsionen liegen überwiegend intramedullär, aber auch eine intrakortikale oder subperiostale Manifestation ist möglich [442, 654].

**Morphologie.** *Radiologie und Makroskopie:* Intraossäre Hämangiome führen konventionell-radiologisch zu einer erhöhten Strahlentransparenz. Besonders bei spinaler Manifestation induzieren sie eine meist vertikal betonte Vergröberung der Spongiosastruktur, wodurch im transversalen CT-Schnitt eine charakteristische gepunktete Struktur hervorgerufen wird. Beim Auftreten im Schädelknochen finden sich häufig radiale Spiculae, die die ursprüngliche Kortikalis überragen. Im Extremitätenskelett induzieren sie Osteolysen mit einem netzartigen Umbau der originären Knochenstrukturen [376, 644, 842]. Der makroskopische Aspekt ist durch wabig konfigurierte, mitunter thrombosierte, blutgefüllte Hohlräume gekennzeichnet, zwischen denen oft plump sklerosierte Spongiosaanteile erkennbar sind (Abb. 47.39).

*Mikroskopie und Immunhistochemie:* Am häufigsten finden sich kavernöse Gefäßstrukturen mit sehr dünnen Wandungen, die von einem flachen, unauffälligen, CD31- und CD34-positiven Endothel ausgekleidet sind (Abb. 47.39).

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Asymptomatische Läsionen müssen nicht behandelt werden. Bei therapiebedürftigen Läsionen kommen Embolisationen, ggf. Resektionen und bei spinaler Manifestation Vertebroplastie zum Einsatz [91, 266, 285].

**Differenzialdiagnose.** *Radiologisch:* Skelettangiomatose mit Ausbildung multipler zystoider, teils auch sklerotischer ossärer Läsionen. Es sind in der Regel zahlreiche Knochen (lange Röhrenknochen, Rippen, Wirbel, Schädel) und meist auch parenchymatöse Organe (vor allem die Milz) befallen. Radiologisch können die Läsionen das Bild multifokaler Karzinommetastasen vortäuschen. Histologisch sind sowohl hämangiomatöse als auch lymphangiomatöse Gefäßstrukturen möglich. Familiäre Häufungen können vorkommen [345, 639, 681, 728].

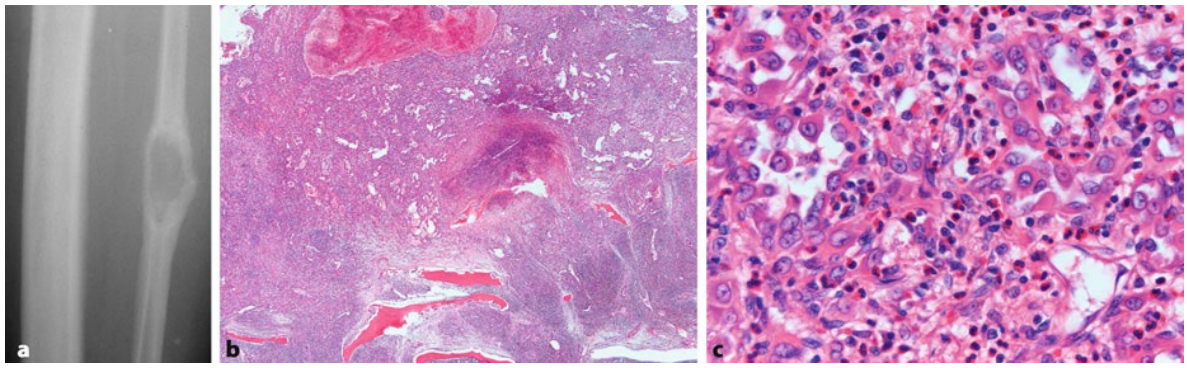



**Abb. 47.40a–c** Intraossäres epitheloides Hämangiom. **a** Osteolyse in der Fibuladiaphyse, Begrenzung durch breite subperiostale Sklerose. **b** Intramedullärer gefäßreicher Tumor, angedeutet lobulierter Aufbau. **c** Englumige Gefäße, von epitheloiden Endothelzellen mit großen, chromatinlockeren Kernen begrenzt. Dazwischen begleitende eosinophile Granulozyten

*Langerhanszell-Histiozytose:* Besonders bei multifokaler Manifestation können vaskuläre Läsionen radiologisch der Langerhanszell-Histiozytose ähneln, deren Osteolysen aber einen deutlicher reaktionslosen, unschärferen Aspekt aufweisen.

*Morbus Paget:* Die strähnige Umstrukturierung der Spongiosa ist beim Morbus Paget unregelmäßiger, als bei intraossären Hämangiomen.

*Histologisch:* Epitheloides Hämangiom (lobulierter Aufbau, prominente epitheloide Endothelien, immunhistochemisch mitunter positiv für Zytokeratine und EMA, häufig multifokal, mit stärkerer Bevorzugung der langen Röhrenknochen) [229, 542, 558].

## Intraossäres epitheloides Hämangiom

*ICD-O 9125/0*

47

**Definition.** Das epitheloide Hämangiom ist ein endothelial differenzierter vaskulärer Tumor mit epitheloider Zytomorphologie [1].

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Der Tumor ist wesentlich seltener als das kavernöse Hämangiom und tritt überwiegend im Erwachsenenalter auf. In Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Fallzahl werden unterschiedliche Geschlechtsverteilungen männlich:weiblich von 1,4:1 bis 3:1 angegeben [229, 542].

**Pathogenese und Genetik.** Zur Ursache des intraossären epitheloiden Hämangioms liegen keine gesicherten Erkenntnisse vor, insbesondere ist bisher auch keine zyto- oder molekulargenetische Veränderung bei diesem Tumor festgestellt worden [229].

**Lokalisation.** Eine ausgeprägte Vorzugslokalisation besteht nicht, neben der Manifestation in den langen Röhrenknochen kommt der Tumor auch spinal, im Becken, in Rippen, Clavicula, Sternum, aber auch den kleinen Röhrenknochen des Hand- und Fußskeletts vor [229, 420, 558, 750]. Ein multifokales Auftreten ist möglich [229, 542].

**Morphologie.** *Radiologisch* handelt es sich um osteolytische oder gemischt lytisch-sklerotische Läsionen, die auch kortikale Arrosionen verursachen können (Abb. 47.40). Größenausdehnungen bis 15 cm kommen vor. Extraossäre Anteile induzierten subperiostale reaktive Sklerosen.

*Makroskopisch* besteht ein hämorrhagisch lobulierter Aspekt [558].

*Mikroskopie und Immunhistochemie:* Der Tumor besteht aus zytoplasmareichen epitheloiden Endothelien, die überwiegend gut abgrenzbare Gefäße bilden, mitunter aber auch in soliden Komplexen oder Strängen angeordnet sind (Abb. 47.40). Auch Zytoplasmavakuolen kommen vor, die Erythrozyten enthalten. Die Kerne sind oval oder nierenförmig konfiguriert, es besteht eine feingranuläre Chromatinstruktur mit Nukleolen, jedoch keine betonte Hyperchromasie und keine Kernatypien. Mitosen sind selten, atypische Mitosen kommen nicht vor. Immunhistochemisch werden endotheliale Marker (CD31, CD34, Faktor VIII, Fli1) und manchmal auch epitheliale Marker (Zytokeratin, EMA) exprimiert. Der vasoformative Charakter mit aktinpositiven Myoperizyten ist im epithelioden Hämangiom eindeutig ausgebildet, bei extraossärer Manifestation wird eine zunehmend deutlichere Ausbildung der Myoperizytenschicht zur Tumorperipherie hin beschrieben [244]. Ein eosinophiles Begleitinfiltrat ist möglich. Eine myxoide Interzellularsubstanz (wie beim epitheloiden Hämangioendotheliom) kommt beim epitheloiden Hämangiom nicht vor [1, 229, 542, 558, 560].

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Skelettale epitheloide Hämangiome können sich lokal aggressiv verhalten. Neben einer multifokalen skelettalen Manifestation kommen mitunter auch Lymphknotenbeteiligungen vor, wobei bisher nicht geklärt ist, ob es sich dabei um einen Aspekt der primären Multifokalität oder aber um Metastasen handelt [229, 247, 542]. Es ist aber akzeptiert, dass epitheloide Hämangiome prinzipiell benigne sind und eine gute Prognose aufweisen. Therapeutisch wird in Abhängigkeit von der Lokalisation und der Ausdehnung eine intraläsionale Kürettage oder eine lokale Resektion mit entsprechender sorgfältiger Verlaufskontrolle angewandt [228, 229, 842].

**Differenzialdiagnose.** *Epitheloides Hämangioendotheliom:* solide Stränge oder Nester endothelialer Zellen in einer myxoiden Interzellularsubstanz, vasoformativer Charakter wenig erkennbar, keine gleichmäßig ausgebildete Myoperizytenschicht, WWTR1-CAMTA1-Rearrangement.

*Angiosarkom:* heterogeneres Gewebsmuster, solide Anteile, höhere Kern- und Zellpolymorphie, höhere Proliferationsrate, atypische Mitosen.

## Intraossäres epitheloides Hämangioendotheliom

*ICD-O 9133/3*

**Definition.** Das epitheloide Hämangioendotheliom ist ein endothelial differenzierter Tumor mit epitheloider Morphologie und einem hyalinisierten, basophil-myxoiden Stroma [1]. Die Entität wurde 1982 von anderen vaskulären Neoplasien abgegrenzt, in älteren Publikationen wurde der Begriff uneinheitlich für verschiedene Entitäten verwendet [838].

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Der Tumor ist sehr selten (weniger als 1:1 Million Menschen). Bei Analyse großer Fallzahlen überwiegt das weibliche Geschlecht mit 61 %. Die Altersverteilung ist breit und reicht von der 2. bis 7. Lebensdekade [397].

**Pathogenese und Genetik.** Eine Translokation t(1;3)(p36.3;q25) ist konventionell-zytogenetisch übereinstimmend an zwei extraskelettalen epitheloiden Hämangioendotheliomen festgestellt worden [487]. Sie führt zu einer WWTR1-CAMTA1-Gen-Fusion, die übereinstimmend in epitheloiden Hämangioendotheliomen festgestellt wurde, in anderen vaskulären Neoplasien mit epitheloider Morphologie (epitheloide Hämangiome bzw. Angiosarkome) jedoch nicht auftritt [230, 761]. Der molekulargenetische Nachweis identischer WWTR1-CAMTA1-Fusionstranskripte bei multifokalen epitheloiden Hämangioendotheliomen innerhalb der Leber als Ausdruck der Monoklonalität spricht in diesen Fällen eher für eine metastatische Ausbreitung als für eine primäre multifokale Genese [227]. Ob dies auch für epitheloide Hämangioendotheliome mit multifokaler skelettaler Manifestation zutrifft, ist bisher nicht bekannt.

**Lokalisation und Symptomatik.** Der Tumor betrifft meist parenchymatöse Organe (Lunge, Leber sowie Weichgewebe und Haut) [488, 838]. Eine skelettale Manifestation kann zusätzlich oder ausschließlich auftreten, wobei wiederum unilokuläre oder multifokale Skelettmanifestationen (mitunter regional betont) möglich sind. Relativ häufig sind lange Röhrenknochen der unteren Extremität betroffen, andere Lokalisationen, wie Becken, Wirbelsäule (Abb. 47.41), obere Extremität und Schädel, sind ebenso möglich [87, 105, 240, 401].

Epitheloide Hämangioendotheliome des Knochens können asymptomatisch sein, mitunter werden sie durch Schmerzen oder andere lokalisationsabhängige Beschwerden (etwa neurologische Symptome) bemerkt [105, 240, 401].

**Morphologie.** *Radiologie:* Im Röntgen und CT finden sich fleckige, teils von Randsklerosen begrenzte, mitunter aus mehreren Einzelherden bestehende Osteolysen. Zahlreiche Einzelherde in einem Knochen sind möglich, bei multifokaler Manifestation können auch unmittelbar benachbarte Knochen, wie etwa die distalen Enden von Ulna und Radius oder mehrere Wirbelkörper, gleichzeitig betroffen sein. Der multiple Befall voneinander entfernter Skelettregionen ist ebenso möglich [278, 397, 777].

*Makroskopisch* finden sich hämorrhagische oder bräunliche weiche Tumoren [397].

*Mikroskopie und Immunhistochemie:* Epitheloide Hämangioendotheliome bestehen aus Tumorzellen mit einem epitheloiden bis spindeligen Zytoplasma, die in strang- oder clusterförmigen Formationen in einer myxohyalinen Interzellularsubstanz liegen (Abb. 47.41). Der vaskuläre Charakter ist nicht immer sofort erkennbar, mitunter finden sich als zytomorphologisches Korrelat nur Zytoplasmavakuolen, die vereinzelt Erythrozyten enthalten. Der endotheliale Charakter wird durch die immunhistochemisch positive Reaktion mit CD31, CD34, Faktor VIII und Fli-1 deutlich. Auch Zytokeratine und EMA können exprimiert werden [267, 397, 838]. Kernatypien und vermehrte Mitosen sind möglich [560].

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Eine prognostische Aussage aufgrund zyto- bzw. histomorphologischer Merkmale ist nicht möglich. In Abhängigkeit von der

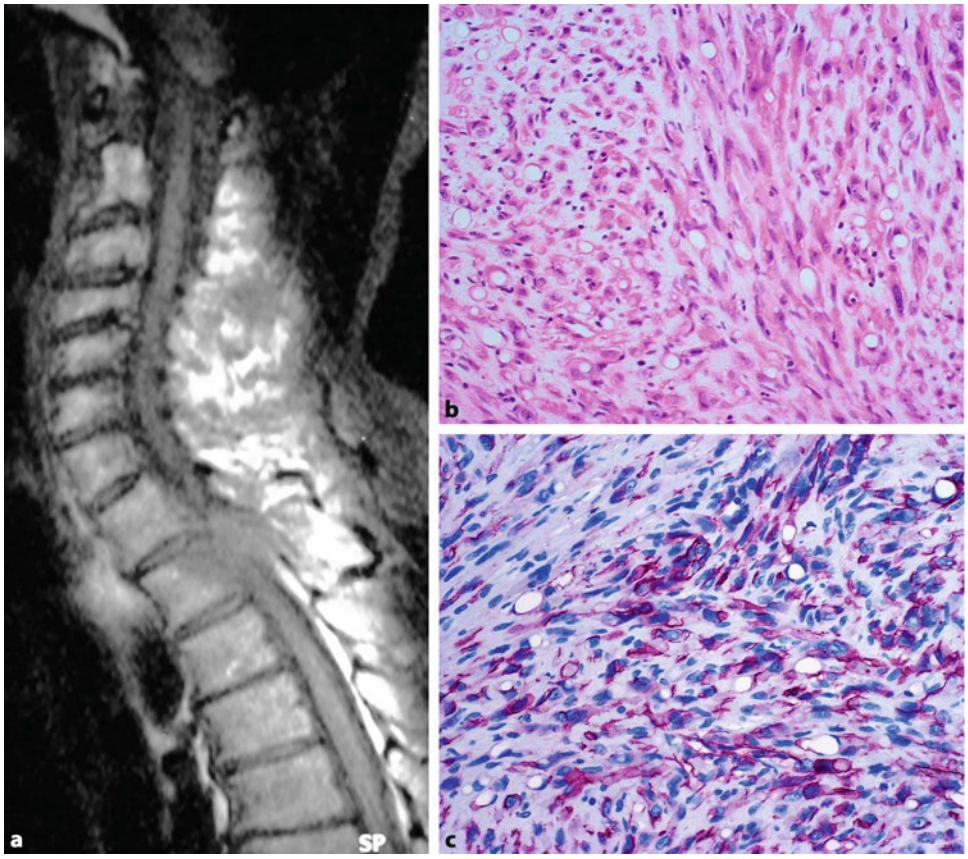



**Abb. 47.41a–c** Intraossäres epitheloides Hämangioendotheliom. **a** Unscharf begrenzter, signalalterierter Bezirk im 2. Brustwirbel dorsal. **b** Zytoplasmareiche Tumorzellen mit ovalen Kernen in einem myxoiden Stroma. In einigen Zellen ein intrazytoplasmatischer Hohlraum, einem abortiven Gefäßlumen entsprechend. **c** Positive zytoplasmatische Reaktion für CD31

Lokalisation wird häufig für eine lokale weite Resektion plädiert. Die Prognose wird ungünstig, wenn mehr als zwei Knochen beteiligt sind oder wenn es zu extraskelettalen diffusen Manifestationen (pleural, peritoneal, pulmonal infiltrativ) kommt [278, 422].

**Differenzialdiagnose.** *Andere vaskuläre Tumoren mit epitheloider Zytomorphologie:* Siehe Abschnitte „Intraossäres epitheloides Hämangiom", „Intraossäres Angiosarkom" .

*Skelettmetastasen:* Epitheloide Hämangioendotheliome können vor allem bei multifokaler Skelettmanifestation mit Metastasen niedrig differenzierter Karzinome verwechselt werden. In solchen Fällen muss neben der Zytokeratin-Immunhistochemie die Expression endothelialer Marker überprüft werden.

## Intraossäres Angiosarkom

*ICD-O 9120/3*

**Definition.** Das intraossäre Angiosarkom ist ein hochmaligner, endothelial differenzierter Tumor mit primärer Manifestation im Skelettsystem [1].

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Primäre intraossäre Angiosarkome sind sehr selten, so dass nur wenige Publikationen über größere Fallsammlungen existieren. Die Inzidenz liegt bei etwa 1 % der primären Knochentumoren. Die Altersverteilung ist breit (2.- bis 8. Lebensdekade), wobei Männer häufiger als Frauen betroffen sind [586, 850].

**Lokalisation und Symptomatik.** Eine besondere Vorzugslokalisation besteht für das primäre intraossäre Angiosarkom nicht. Im Prinzip können alle Skelettabschnitte primärer Manifestationsort dieser Tumoren sein. Relativ häufig sind sie in den langen Röhrenkno-

chen der unteren Extremität, in der Wirbelsäule und in den Rippen. Aber auch ungewöhnlichere Manifestationsorte, wie kleine Knochen des Fußskeletts oder der Schädel, sind möglich [461, 586, 690, 822, 850]. Eine multifokale Manifestation mit Beteiligung verschiedener Skelettabschnitte kommt in bis zu 20 % der Fälle vor [586, 850]. Schmerzen sind das wichtigste klinische Symptom.

**Pathogenese und Genetik.** Zytogenetisch wurde eine reziproke Translokation t(1;14)(p21;q24) bei einem primären intraossären Angiosarkom festgestellt, das ohne vorhergehende Bestrahlung in der Tibia bei einer 79-jährigen Frau aufgetreten war [214]. Intraossäre Angiosarkome können sekundär nach Knocheninfarkten, nach vorausgegangener Bestrahlung und in Einzelfällen auch im Rahmen anderer neoplastischer ossärer Läsionen (fibröse Dysplasie, Maffucci-Syndrom) entstehen [2, 177, 256, 471, 503, 533]. Bei sekundären Angiosarkomen nach Bestrahlung bzw. im Zusammenhang mit einem chronischen Lymphödem wurden im Gegensatz zu primären Angiosarkomen High-level-MYC-Amplifikationen festgestellt [458].

**Morphologie.** *Radiologie und Makroskopie:* Im Nativ-Röntgenbild finden sich singuläre oder multifokale osteolytische Läsionen (Abb. 47.42), die häufig unscharf begrenzt sind, die Kortikalis beteiligen bzw. überschreiten und meist keine wesentliche periostale Reaktion induzieren [824, 843]. Es kann zu erheblichen ausgedehnten Knochenzerstörungen kommen, die sich makroskopisch als hämorrhagische Osteolysen darstellen.

*Mikroskopie und Immunhistochemie:* Das feingewebliche Bild von intraossären Angiosarkomen unterscheidet sich nicht von hochmalignen Angiosarkomen in anderen Lokalisationen. Die Tumoren bestehen aus atypischen endothelialen Zellen, mitunter mit ausgeprägt epitheloider Morphologie (Abb. 47.42). Die Kerne sind häufig vesikulär und weisen prominente Nukleolen auf. Die Ausbildung von vaskulären Strukturen kann in soliden spindelzelligen Abschnitten nur in Form angedeuteter irregulärer Lumina vorhanden sein, aber auch deutlicher vasoformative Anteile sind möglich. Ausgeprägte Kernpleomorphien und eine hohe Proliferationsrate können vorkommen. Immunhistochemisch wird CD31 in der Regel exprimiert, es gilt als der zuverlässigste endotheliale Marker. Eine positive CD34-Expression ohne nachweisbare Reaktivität für CD31 ist in intraossären Angiosarkomen aber auch äußerst selten festgestellt worden [821]. Zytokeratinexpressionen sind vor allem in epitheloiden Angiosarkomen häufig beschrieben, können in diesem zytomorphologischen Subtyp aber auch fehlen. D2-40 kommt bei intraossären Angiosarkomen in etwa 1/3 der Fälle vor [193, 233, 821]. Angiosarkome mit intraossärer Manifestation sind in der Regel hochmaligne. Ob neben dem epitheloiden Hämangioendotheliom noch niedrigmaligne skelettale vaskuläre Tumoren existieren, ist umstritten [822].

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Bei unilokulärer skelettaler Manifestation eines Angiosarkoms erfolgt in der Regel eine chirurgische Entfernung, wobei aufgrund der unscharfen Ausbreitung marginale oder intraläsionale Resektionen häufig sind. In diesen Situationen und bei multifokaler Manifestation wird häufig auch in palliativer Intension von der Bestrahlung Gebrauch gemacht. Bei vollständiger chirurgischer Entfernung wird eine 5-Jahre-Überlebensrate von 43 % angegeben, bei inkompletter Entfernung sind alle Patienten nach 5 Jahren verstorben [586]

**Differenzialdiagnose.** *Epitheloides Hämangiom:* niedrige Proliferationsrate, morphologisch gut ausgebildete Gefäßformationen, mitunter aber auch umschriebene solide Anteile.

*Epitheloides Hämangioendotheliom:* Zellen in Strängen, Gruppen oder kleinen pseudotubulären Formationen in einem myxoiden, schwach basophilen Stroma. Niedrige Proliferationsrate. WWTR1-CAMTA1-Rearrangement.

*Metastase eines undifferenzierten soliden Karzinoms:* Verwechslungsmöglichkeit aufgrund der häufigen Zytokeratinexpression bei Angiosarkomen, Anwendung mehrerer endothelialer Marker zur Abgrenzung.

## Notochordale Tumoren

### Benigner notochordaler Zelltumor

*ICD-O 9370/0*

**Definition.** Benigner Tumor, dessen Zellen notochordale Differenzierungsmerkmale aufweisen [1].

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Benigne notochordale Zelltumoren (Synonym: notochordale Reste) werden in Autopsiestudien in bis zu 20 % der Fälle gefunden. Sie sind im Kindes- und Erwachsenenalter nachweisbar [862].

**Pathogenese.** Aus embryologischen Untersuchungen ist bekannt, dass sich Reste der Notochorda nicht in Zwischenwirbelscheiben, sondern in Wirbelkörpern erhalten können, die möglicherweise als Ausgangspunkt dieser Läsionen in Betracht kommen [602, 768, 832]. Es wird aber auch eine davon separate postnatale Entstehung diskutiert [860].

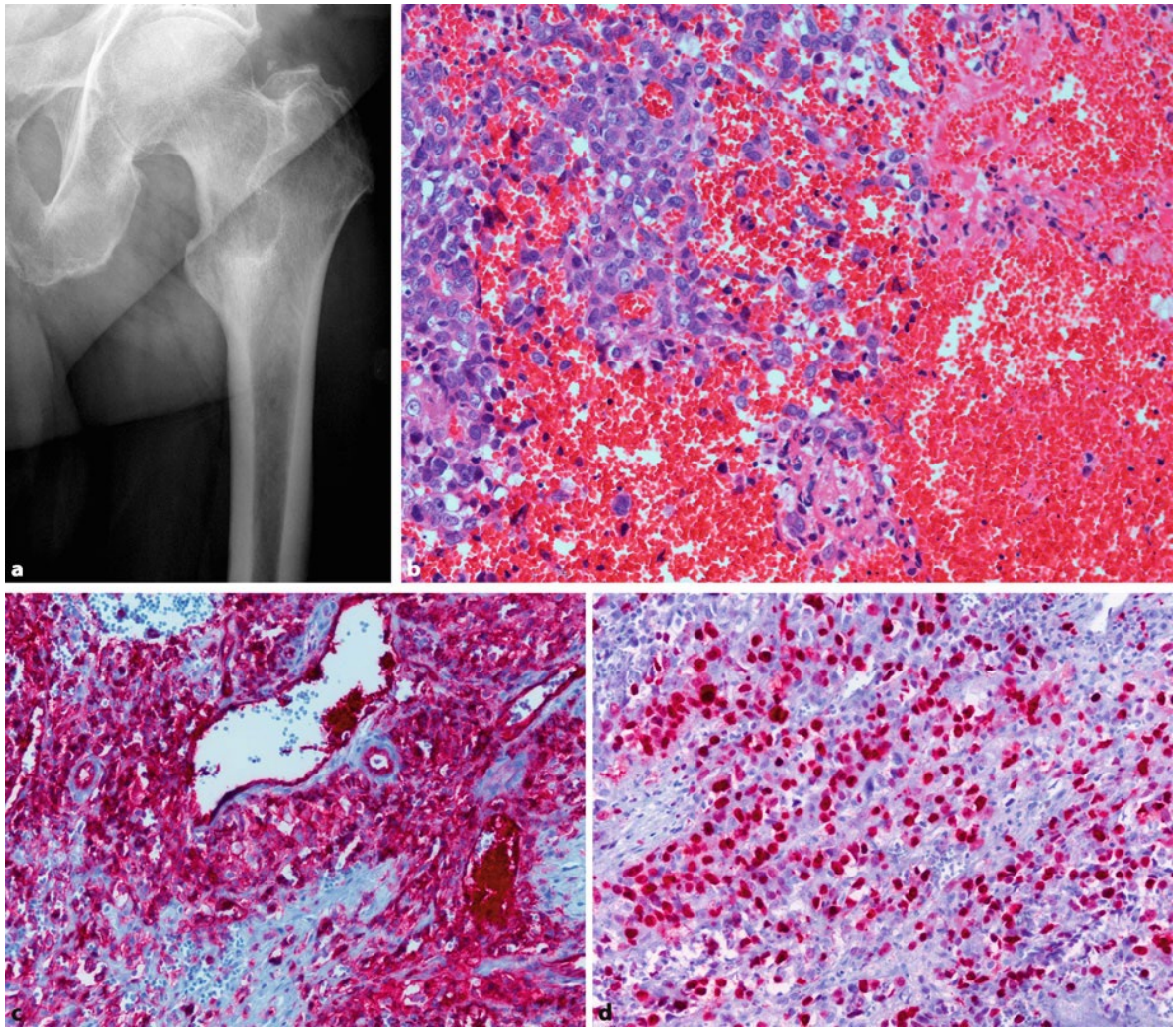



**Abb. 47.42a–d** Intraossäres Angiosarkom. **a** Von einer Randsklerose zum Teil begrenzte ovale Osteolyse im proximalen Femur, etwas oberhalb vom Trochanter minor. **b** Dehiszente hämorrhagische Gewebsformationen, keine geordnete Gefäßbildung erkennbar. **c** Positive CD31-Reaktion in den Tumorzellen. **d** Sehr hohe Proliferationsrate (Ki-67)



**Lokalisation und Symptomatik.** Benigne notochordale Zelltumoren finden sich im Achsenskelett, in der Schädelbasis (Clivusregion), in Wirbelkörpern (zervikal und lumbal) sowie in Kreuzbein und Steißbein [862]. Die extraossär-intradurale Manifestation im Clivusbereich wird auch als Ecchordosis physaliphora bezeichnet [484, 539, 759]. Eine rein extraossäre Manifestation vollkommen außerhalb des Skeletts stellt eine seltene Rarität dar [394, 426]. Meist handelt es sich um neuroradiologische Zufallsbefunde (MRT), große Läsionen können mit Schmerzen oder Nackensteifigkeit symptomatisch werden [296, 412, 415, 498]. Bei der Ecchordosis physaliphora können in Abhängigkeit von der genauen Lokalisation Kopfschmerzen und Hirnnervensymptome auftreten [484, 781].

**Morphologie.** *Radiologisch* stellen sich notochordale Zelltumoren im MRT in der T1-Wichtung signalarm und in der T2-Wichtung signalintens dar. Sie sind in der Regel scharf begrenzt, sie können den gesamten Markraum eines Wirbelkörpers ausfüllen. In der Regel besteht keine Kontrastmittel- bzw. Radionuklidaufnahme. Im CT stellen sie sich als sklerotische Areale dar (Abb. 47.43), ein extraossärer Anteil besteht in der Regel nicht [412, 546, 860].

*Makroskopisch* stellen sich die Läsionen als intramedulläre, gut begrenzte grau-glasige Herde dar [149, 176, 415, 721, 864].

*Mikroskopie und Immunhistochemie:* Die Läsionen bestehen aus Zellen mit deutlichen Zellgrenzen, meist einem vakuolisierten, hellen Zytoplasma, vereinzelt auch einem schwach eosinophilen Zytoplasma und kleinen

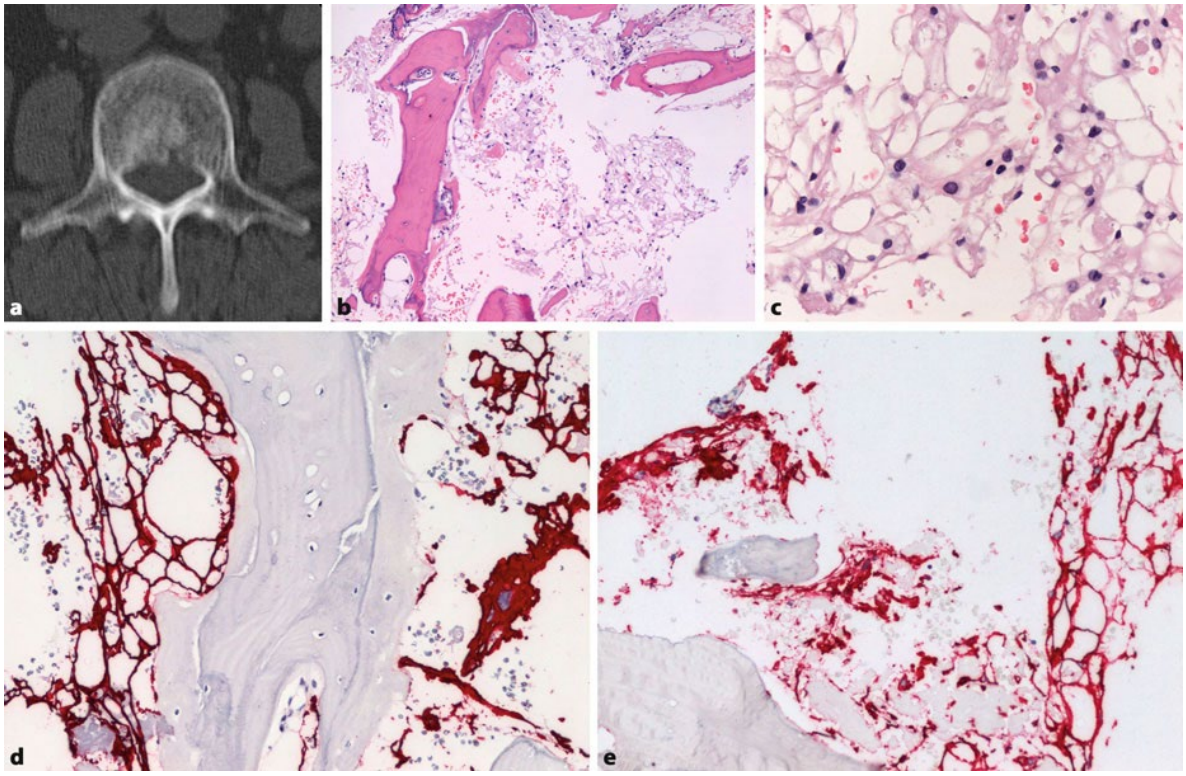



**Abb. 47.43a–e** Benigner notochordaler Zelltumor. **a** Flaue Sklerosierung nahezu median in einem Lendenwirbelkörper. **b** Fragmente einer hellzelligen Läsion und Spongiosatrabekel mit reaktiv gebildeten Faserknochen. **c** Vakuolisierte Tumorzellen mit kleinen, chromatindichten Zellkernen. **d** Positive Reaktion für Zytokeratin, Spongiosatrabekel mit angelagertem Faserknochen. **e** Positive Vimentin-Reaktion

runden, unauffälligen Zellkernen. Im Gegensatz zum Chordom besteht keine auffällige myxoide Interzellularsubstanz (Abb. 47.43). Die Läsionen schließen ortsständige, häufig sklerotisch verbreiterte Spongiosatrabekel und mitunter sogar Knochenmarkinseln in sich ein. Benigne notochordale Zelltumoren weisen keine ausgeprägte osteolytische Potenz auf [149, 415, 498]. Immunhistochemisch exprimieren die Zellen Vimentin, S100-Protein, Zytokeratine, EMA und CAM5.2 [861, 862]. Das immunhistochemische Markerexpressionsmuster ist damit ähnlich wie in Chordomen, wobei in mehreren Fällen von extraskelettalen benignen notochordalen Zelltumoren auch eine nukleäre Expression des für eine chordale Differenzierung charakteristischen Markers Brachyury beschrieben ist [394, 426]. Allerdings werden bezüglich dieses Markers auch unterschiedliche Expressionsmuster im Vergleich zwischen benignem notochordalen Zelltumor und klassischem Chordom angegeben [709].

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Obwohl eine pathogenetische Beziehung zwischen dem benignen notochordalen Zelltumor und dem Chordom angenommen wird, ist bisher nicht geklärt, wie hoch das Risiko einer Transformation in ein Chordom ist. Asymptomatische Läsionen werden deshalb als nichttherapiebedürftig angesehen und sollten einer Verlaufskontrolle unterzogen werden [412, 773, 860].

**Differenzialdiagnose.** *Chordom:* Chordome weisen in der Bildgebung Zeichen eines lokal destruktiven Ausbreitungsverhaltens und eine deutlichere Kontrastmittelaufnahme auf. Histologisch sind sie durch eine myxoide Matrix gekennzeichnet. Im Gegensatz zum notochordalen Zelltumor erhalten sie die originäre ossäre Struktur nicht.

*Metastase eines hellzelligen Karzinoms:* Mitunter wird die Läsion als Zufallsbefund im Rahmen radiologischer Staging-Untersuchungen bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen festgestellt und manchmal auch biopsiert. Die Kenntnis der radiologischen Befunde (Knochenszintigrafie, Kontrastmittelverhalten im MRT) ist bereits klinisch-differenzialdiagnostisch hilfreich. Histologisch trägt die Immunhistochemie (S100, CD10, Brachyury) zur Unterscheidung bei.

## Chordom

*ICD-O 9370/3 (Chordom)*
*ICD-O 9371/3 (chondroides Chordom)*
*ICD-O 9372/3 (dedifferenziertes Chordom)*

**Definition.** Das Chordom ist ein maligner Tumor mit Merkmalen einer notochordalen Differenzierung [1].

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Chordome treten mit einer Häufigkeit von etwa 0,08 Fällen pro 100.000 Menschen auf [481]. Das männliche Geschlecht ist etwa doppelt so häufig wie das weibliche betroffen [1, 356]. Sie entstehen überwiegend nach dem 30. Lebensjahr, am häufigsten sind sie in der 6.–8. Lebensdekade [481]. Nur etwa 5 % aller Chordome kommen im Kindesalter vor, bei Assoziation mit dem Tuberöse-Sklerose-Komplex werden auch Chordommanifestationen innerhalb des ersten Lebensjahres beschrieben [482].

**Pathogenese und Genetik.** Chordome treten prinzipiell in den gleichen Lokalisationen auf, wie benigne notochordale Zelltumoren, wobei in einzelnen Fällen beide Entitäten in unmittelbarer Nachbarschaft aufgefunden wurden. Daraus ergibt sich die Annahme, dass benigne notochordale Zelltumoren eine Vorläuferläsion für Chordome darstellen können, wobei die tatsächliche Häufigkeit einer Transformation ungeklärt ist [862–864]. Die Expression des T-Box-Transkriptionsfaktors Brachyury hat sich als spezifisch für Chordome, einschließlich ihrer sog. chondroiden Variante, erwiesen [649, 779, 828]. Chromosomale Aberrationen, die zu einem Zugewinn des T-Lokus (Brachyury) auf Chromosom 6q27 führen, sind in sporadischen Chordomen gehäuft nachweisbar. Die Ausschaltung dieses Transkriptionsfaktors an einer Chordomzelllinie führt zum Wachstumsarrest, was die pathogenetische Bedeutung von Brachyury beim Chordom unterstreicht [620]. Duplikationen der Region 6q27 (Brachyury) wurden in Fällen von seltenen familiären Chordomen festgestellt [866]. Verluste in der Region p21 auf Chromosom 9 (Gen-Loci CDKN2A und CDKN2B) scheinen ebenfalls Bedeutung für die Entstehung von Chordomen zu besitzen [301, 686].

**Lokalisation und Symptomatik.** Chordome sind ganz überwiegend Tumoren des Achsenskeletts. Sie kommen häufig sakrokokzygeal (49 %) und sphenookzipital (36 %) sowie seltener vertebral (15 %) vor [319]. In einer Analyse von 400 Fällen wurde ein in etwa ausgeglichenes Verhältnis zwischen diesen drei Lokalisationen im Achsenskelett festgestellt [481]. Bei isolierter Betrachtung der spinalen Chordome im engeren Sinne sind die Halswirbelsäule mit 48 % und die Lendenwirbelsäule mit 35 % häufiger als die Brustwirbelsäule mit 17 % betroffen [83].

Chordome der Clivusregion können neurologische Symptome (Seh- und Gesichtsfeldstörungen, Fazialisparese, Schluckstörungen, Ptosis, Hör- und Gleichgewichtsstörungen) hervorrufen [261]. Sakrale Chordome verursachen in Abhängigkeit von ihrer Ausdehnung Schmerzen, sensible und motorische Symptome der unteren Extremitäten sowie Motilitätsstörungen im Blasen- und Enddarmbereich.

**Morphologie.** *Radiologie:* Sakrokokzygeale Chordome stellen sich in der Regel als osteolytische Läsionen dar, wobei im MRT sehr häufig ein ausgedehnter extraossärer Anteil nachweisbar ist (Abb. 47.44). Im Gegensatz zum benignen notochordalen Zelltumor werden spinale und sakrokokzygeale Chordome in der Regel nicht in einem ausschließlich intraossären Stadium festgestellt [58].

*Makroskopisch* stellen sich Chordome als osteodestruktive und expansive Tumoren mit einer grau-glasigen, mitunter myxoiden Beschaffenheit dar. Gelegentlich beobachtet man in sakrokokzygealen Resektaten zusätzlich notochordale Tumoren, die sich bereits makroskopisch durch ihre intraossäre Manifestation und eine etwas festere Konsistenz vom Chordom unterscheiden lassen.

*Mikroskopie und Immunhistochemie:* Zytomorphologisch sind Chordome aus zytoplasmareichen Zellen mit epitheloider Morphologie und einem mitunter vakuolisierten Zytoplasma (physaliphore Zellen) aufgebaut (Abb. 47.44). Mitunter besteht eine mäßige bis deutliche Kernpolymorphie mit Hyperchromasie und nukleären zytoplasmatischen Inklusionen [165]. Die Tumorzellen liegen in einer myxoiden, basophilen Interzellularsubstanz, der Tumor wächst in lobulierten Formationen, was nicht nur mikroskopisch, sondern auch makroskopisch und in der MRT-Bildgebung erkennbar ist. Immunhistochemisch sind Chordome durch die zytoplasmatische Expression von Vimentin, Zytokeratin, EMA und S100-Protein gekennzeichnet. Ein neuer, für Chordome charakteristischer Marker ist Brachyury, der nukleär exprimiert wird und für die differenzialdiagnostische Abgrenzung von chondrogenen Tumoren nützlich ist [356, 828]. Das sog. chondroide Chordom stimmt immunhistochemisch mit dem klassischen Chordom überein und weist keine Differenzierungsmerkmale eines knorpelbildenden Tumors im engeren Sinne auf [356, 360, 653]. Dedifferenzierte Chordome, die sowohl spontan als auch nach Bestrahlungstherapie eines klassischen Chordoms entstehen können, weisen eine biphasische Morphologie mit einem klassischen Chordomanteil und einem davon morphologisch und immunhistochemisch unterscheidbaren

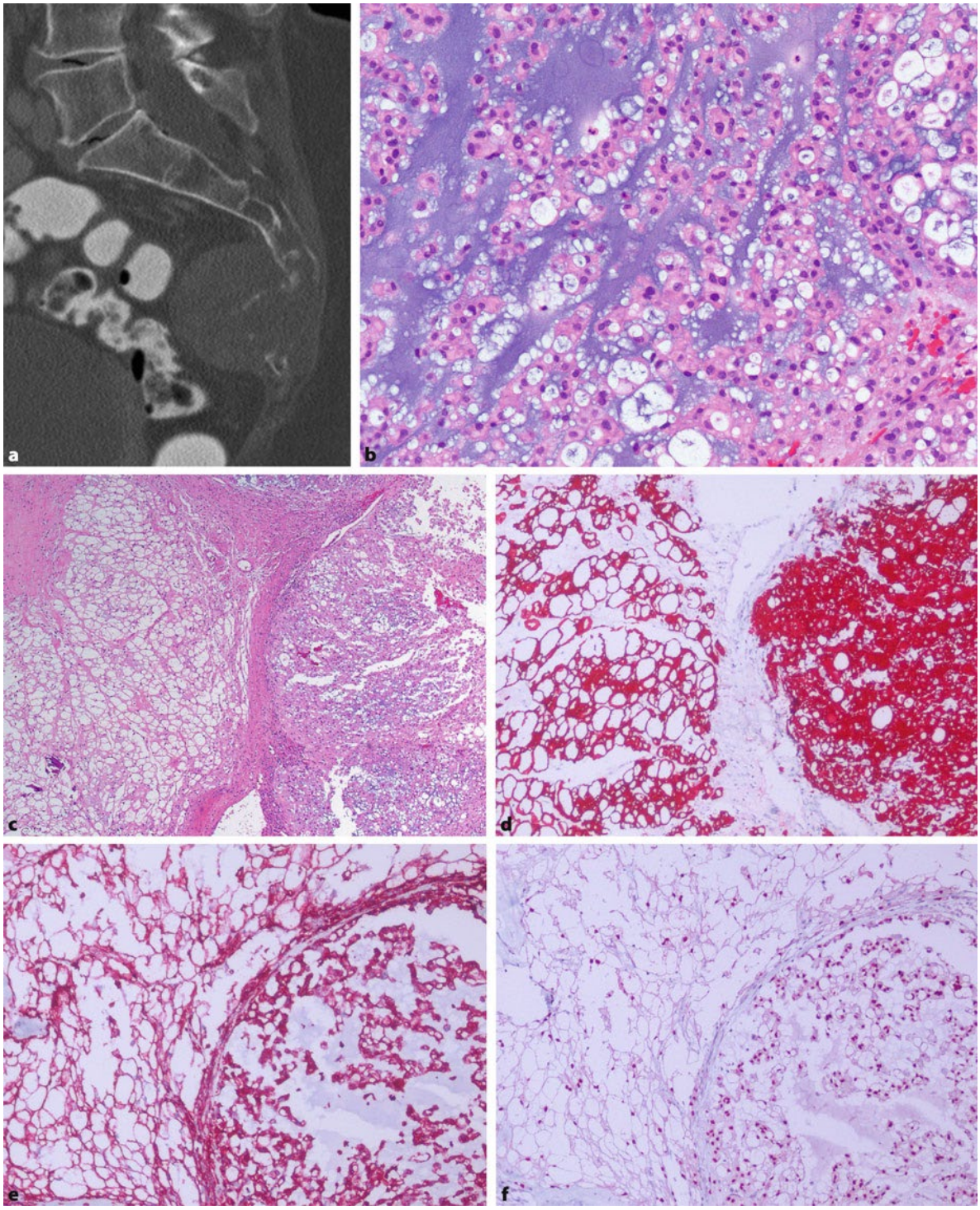



**Abb. 47.44a–f** Chordom. **a** Sakrokokzygealer osteolytischer Tumor mit großem präsakralen extraossären Anteil. **b** Komplexe aus Tumorzellen mit zum Teil vakuolisiertem eosinophilen Zytoplasma in einer basophil-myxoiden Interzellularsubstanz, ovale, teils hyperchromatische Kerne mit mäßigen Größen- und Formunterschieden. **c** Neben dem Chordom ein hellzelliger Anteil ohne myxoide Interzellularsubstanz (*linke Bildhälfte*), einem vorbestehenden notochordalen Zelltumor mit immunhistochemisch identischer Markerexpression entsprechend. **d** Zytokeratin. **e** Vimentin. **f** Brachyury

dedifferenzierten Anteil auf. Im dedifferenzierten Anteil gehen die morphologischen und immunhistochemischen Differenzierungsmerkmale eines Chordoms verloren und es finden sich undifferenzierte anaplastische oder seltener auch osteosarkomatös oder rhabdomyosarkomatös strukturierte Anteile [485, 723]. Auch transitionale Übergänge zwischen der konventionellen Morphologie eines Chordoms und spindelzelligen sarkomatoiden Anteilen sind beschrieben [492, 514].

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Die Metastasierungsfrequenz von Chordomen wird mit bis 40 % angegeben [1]. Bei unvollständiger Tumorentfernung besteht ein sehr hohes Rezidivrisiko. Die prognostisch wichtige Tumorfreiheit der Resektionsränder ist mit zunehmender Tumorgröße immer schwerer erreichbar. Eine zunehmende Höhe des segmentalen Befalles ist prognostisch ungünstig [58, 150]. Bei Chordomen der Schädelbasis erweist sich die Beteiligung des kraniozervikalen Übergangs als ungünstig für das progressionsfreie Überleben [867]. Das Ausmaß der Kernpolymorphie besitzt prognostische Relevanz bei Chordomen außerhalb der Schädelbasis [529].

Das Therapiekonzept besteht überwiegend in einer Kombination aus operativer Entfernung und Bestrahlung, wobei 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten von 67,6 % bzw. 59,5 % erreicht werden [335, 552, 854, 867]. Neue, molekularbiologisch basierte Therapieansätze könnten sich aus der Blockierung von Wachstumsfaktor-Rezeptoren (PDGFRA, PDGFRB, KIT, EGFR, mTOR) ergeben [619, 704, 760].

**Differenzialdiagnose.** *Benigner notochordaler Zelltumor:* im Gegensatz zum Chordom radiologisch begrenzt und sklerotisch, histologisch hellzellig, ohne wesentliche myxoide Interzellularsubstanz, mit Induktion einer Osteosklerose (immunhistochemisches Markerexpressionsmuster identisch mit dem Chordom).

*Knorpelbildende Tumoren:* keine Expression von Zytokeratinen und Brachyury, Expression von SOX9.

*Metastase hellzelliges Karzinom:* keine myxoide Interzellularsubstanz, keine Expression von S100 und Brachyury.

47

## Seltene mesenchymale intraossäre Tumoren

### Intraossäre leiomyogene Tumoren

*ICD-O 8890/0 (intraossäres Leiomyom)*
*ICD-O 8890/3 (intraossäres Leiomyosarkom)*

Leiomyogene Tumoren können primär intraossär auftreten. *Intraossäre Leiomyome* sind als seltene Raritäten im Schrifttum vereinzelt beschrieben. Sie stellen sich *radiologisch* als Osteolysen mit einer Randsklerose dar und können nativ-radiologisch mit einem nichtossifizierenden Fibrom oder benignen fibrösen Histiozytom des Knochens verwechselt werden. Sie können in den langen Röhrenknochen, aber auch in kraniofazialer Lokalisation auftreten. Auch eine Assoziation mit einer peritonealen Leiomyomatose wurde beschrieben. *Mikroskopisch* handelt es sich um spindelzellige Tumoren mit Expression von sm-Aktin, Desmin und Caldesmon mit sehr niedriger Mitoserate [104, 358, 419, 447].

Primäre *Leiomyosarkome* des Knochens kommen in einer breiten *Altersverteilung* vom Adoleszenten- bis zum Erwachsenenalter vor, wobei das Hauptmanifestationsalter in der 5. bis 8. Lebensdekade liegt [21]. Neben der Hauptmanifestation in den Metaphysen der langen Röhrenknochen der unteren Extremität ist das kraniofaziale Skelett relativ häufig betroffen [21, 369]. Die Tumoren verhalten sich fokal osteolytisch-aggressiv und verursachen dadurch Schmerzen sowie mitunter pathologische Frakturen. Im *Röntgenbild* stellen sich primäre intraossäre Leiomyosarkome als osteolytische Läsionen ohne Zeichen einer Matrixbildung dar (Abb. 47.45). Niedrigmaligne Tumoren können eine Randsklerose ausbilden, hochmaligne Tumoren weisen in der Regel eine unscharfe Begrenzung auf. Die primäre intrakortikale Manifestation stellt eine seltene Ausnahme dar [21, 59, 536, 748].

*Mikroskopisch* und *immunhistochemisch* weisen intraossäre Leiomyosarkome identische Merkmale wie Leiomyosarkome des Weichgewebes auf (Abb. 47.45). Sie bestehen aus spindeligen Zellen mit zum Teil abgestumpften Kernenden in faszikulären Verbänden, bei hochmalignen Formen mit einer erhöhten Kern- und Zellpolymorphie sowie gesteigerten Mitoserate und Nekrosen. Immunhistochemisch exprimieren die Zellen Marker einer leiomyogenen Liniendifferenzierung, wie sm-Aktin, Desmin und Caldesmon, bei epitheloiden Leiomyosarkomen mitunter auch niedrigmolekulare Zytokeratine [1, 21, 641].

Bei Immunsuppression können EBV-assoziierte Leiomyosarkome auftreten. Die primär skelettale Manifestation EBV-assoziierter leiomyogener Tumoren ist in einem Einzelfall beschrieben [197, 780, 836]. Die sekundäre Manifestation eines intraossären Leiomyosarkoms nach vorangegangener Bestrahlung oder im Zusam-

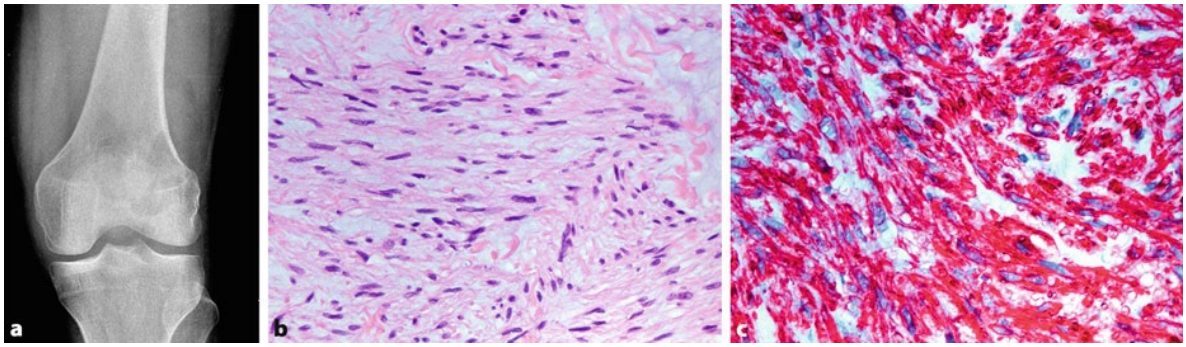


**Abb. 47.45a–c** Intraossäres Leiomyosarkom. **a** Unscharfe Osteolyse in der distalen Femurmetaphyse. **b** Spindelige Tumorzellen mit länglichen Kernen, abgestumpfte Kernenden. **c** Durchgängig positive Reaktion für sm-Aktin in den Tumorzellen

menhang mit einem Knocheninfarkt ist möglich [21, 606].

Hochmaligne intraossäre Leiomyosarkome weisen eine ungünstige Prognose auf, trotz weiter Resektion oder Amputation kommen Lokalrezidive und Lungenmetastasen bei etwa einem Drittel der Patienten vor, wobei verallgemeinerungsfähige prognostische Aussagen aufgrund der meist geringen untersuchten Fallzahlen bisher kaum abgeleitet werden können [21, 106, 527, 641].

*Differenzialdiagnostisch* müssen Knochenmetastasen von anderenorts lokalisierten primären Leiomyosarkomen anamnestisch und klinisch ausgeschlossen werden. Auch dedifferenzierte Chondrosarkome können in ihren dedifferenzierten Anteilen leiomyosarkomatös strukturiert sein. Wenn im Biopsiematerial kein knorpelbildender Anteil enthalten ist, gelingt die Unterscheidung häufig doch mit dem Röntgenbild, das bei einem chondrogenen Tumor kalzifizierte Anteile zeigt.

## Intraossäre lipogene Tumoren

*ICD-O 8850/0 (ossäres Lipom)*
*ICD-O 8850/3 (ossäres Liposarkom)*

Ossäre lipogene Tumoren sind sehr selten, intraossäre Lipome umfassen weniger als 0,1 % aller primären Knochentumoren, ossäre Liposarkome sind nur in wenigen Einzelfällen beschrieben [1, 154].

*Ossäre Lipome* treten am häufigsten intramedullär im Calcaneus (mitunter bilateral) und in den Metaphysen der langen Röhrenknochen auf. Andere Lokalisationen, wie Becken, Wirbelsäule, Schädel, sind noch seltener [123, 154, 280, 382, 395, 727, 870]. Radiologisch stellen sich intraossäre Lipome als osteolytische Läsionen mit einer gut ausgebildeten Randsklerose im Röntgenbild dar (Abb. 47.46). Im MRT sind sie aufgrund ihres Fettgehaltes im T1-gewichteten Bild signalintens [584, 717].

*Mikroskopisch* findet sich Fettgewebe aus reifen Adipozyten, das sich im Markraum unter Verdrängung und teils auch Einschluss der ortsständigen Spongiosatrabekel ausbreitet (Abb. 47.46). Mitunter treten regressive Veränderungen, wie Fettgewebsnekrosen mit Schaumzellansammlungen und Kalzifikationen auf, die sich auch im Röntgenbild durch fleckförmige Verschattungen bemerkbar machen können. Manchmal ähnelt deshalb der radiologische Aspekt einem Knocheninfarkt [154, 235, 280, 622].

Eine Sonderform ist das *parossale Lipom*, das selten breitbasig an der Oberfläche der Metaphysen oder Diaphysen der langen Röhrenknochen auftritt. Im Nativ-Röntgenbild ist dieser Tumor im Gegensatz zum MRT kaum erkennbar, kann sich aber durch Induktion sekundärer Veränderungen an der Knochenoberfläche, wie periostale Ossifikationen, bemerkbar machen [699].

In parossalen Lipomen ist die auch für Lipome des Weichgewebes charakteristische Translokation t(3;12)(q28;q14) bzw. ein HMGIC/LPP-Fusionstranskript festgestellt worden [109, 605].

Bei symptomatischen Läsionen (Schmerzen) oder Frakturgefährdung erfolgt eine intraläsionale Kürettage, bei Verzicht auf eine Therapie sind stationäre Verläufe oder spontane Regressionen beschrieben [280].

*Differenzialdiagnostisch* müssen Knochenzysten, Knocheninfarkte, nichtossifizierende Fibrome und fibröse Dysplasien vom intraossären Lipom abgegrenzt werden, wofür die kombinierte Betrachtung von Nativ-Röntgenbild und MRT bereits wichtige Hinweise liefert.

*Ossäre Liposarkome* sind vereinzelt in den langen Röhrenknochen, spinal und kraniofazial intramedullär und parossal beschrieben [393, 448, 635, 783].

*Mikroskopisch* kommen der hochdifferenzierte und der pleomorphe Subtyp vor, wobei identische Gewebsmuster wie bei Manifestation im Weichgewebe auftreten. *Zytogenetisch* wurden Ringchromosomen und Amplifi-

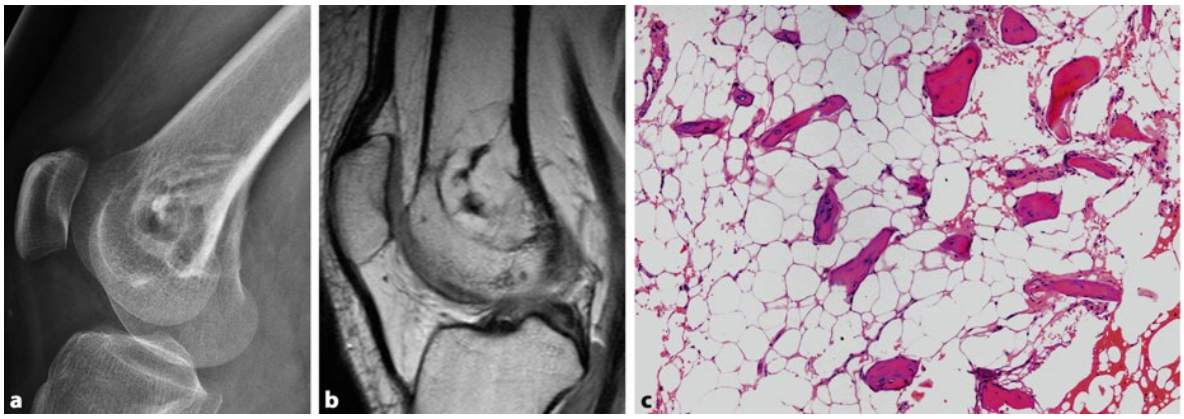



**Abb. 47.46a–c** Intraossäres Lipom. **a** Von Randsklerosen begrenzte Osteolyse mit zentraler fleckförmiger Kalzifikation in der distalen Femurmetaphyse. **b** Im MRT lobulierte, gut begrenzte Läsion, T1-gewichtet ähnliches Signalverhalten wie im umgebenden Fettmark. **c** Lipogene Läsion aus Adipozyten mit mäßigen Größenunterschieden, Induktion einer trabekulären Knochenbildung. Keine zystischen Anteile

kationen in der Region 12q14.2–21.2, ähnlich bei atypischen lipomatösen Tumoren, auch bei einem hochdifferenzierten parossalen Liposarkom beobachtet [393].

## Primäre Lymphome des Knochens

Die Diagnose eines malignen Lymphoms im Knochenmark setzt voraus, dass keine nodale bzw. anderweitige extranodale Lymphommanifestation besteht. Es wird geschätzt, dass etwa 5 % aller extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome ausschließlich das Knochenmark befallen, wobei das Femur, gefolgt von Wirbelsäule und Becken am häufigsten betroffen sind. Sowohl monostotische als auch polyostotische Manifestationen kommen vor. Vorwiegend sind ältere Erwachsene mit einem Überwiegen des männlichen Geschlechts betroffen. Es dominieren maligne B-Zell-Lymphome (vor allem diffuse großzellige B-Zell-Lymphome) [72, 147, 325, 357, 625]. Differenzialdiagnostisch können sich Schwierigkeiten bei der Abgrenzung von chronischen Osteomyelitiden ergeben [361, 493, 745].

Die primäre ossäre Manifestation eines Morbus Hodgkin stellt eine Seltenheit dar [262, 573, 585].



## Literatur


1. WHO-Klassifikation, Fletcher CDM et al (2013) WHO classification of tumours of soft tissue and bone. World health organization classification of tumours. IARC Press, Lyon
2. Abdelwahab IF et al (1998) Angiosarcomas associated with bone infarcts. Skeletal Radiol 27:546–551
3. Abramovici LC et al (2005) Well-differentiated extraskeletal osteosarcoma: report of 2 cases, 1 with dedifferentiation. Hum Pathol 36:439–443
4. Adler CP (1980) Case report 111: Telangiectatic osteosarcoma of the femur with features of an aggressive aneurysmal bone cyst. Skeletal Radiol 5:56–60
5. Ahmed AR et al (2003) Secondary chondrosarcoma in osteochondroma: report of 107 patients. Clin Orthop Relat Res 411:193–206
6. Ahmed MS et al (2000) Benign osteoblastoma of the mandibular ramus: Review of the literature and report of a case. J Oral Maxillofac Surg 58:1310–1317
7. Ahn J et al (1995) Cloning of the putative tumour suppressor gene for hereditary multiple exostoses (EXT1). Nat Genet 11:137–143
8. Aigner T et al (1996) Chondrocytic cell differentiation in clear cell chondrosarcoma. Hum Pathol 27:1301–1305
9. Akamatsu N et al (1992) Osteofibrous dysplasia of the tibia treated by bracing. Int Orthop 16:180–184
10. Allen SD et al (2003) Imaging of intra-articular osteoid osteoma. Clin Radiol 58:845–852
11. Alvares Capelozza AL et al (2005) Osteoblastoma of the mandible: systematic review of the literature and report of a case. Dentomaxillofac Radiol 34:1–8
12. Amary MF et al (2011) IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours. J Pathol 224:334–343
13. Amary MF et al (2011) Ollier disease and Maffucci syndrome are caused by somatic mosaic mutations of IDH1 and IDH2. Nat Genet 43:1262–1265
14. Ambros IM et al (1991) MIC2 is a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. Cancer 67:1886–1893
15. An YY et al (2008) Enchondroma protuberans of the hand. AJR Am J Roentgenol 190:40–44

16. Anderson MJ et al (1993) Osteofibrous dysplasia in the newborn. Report of a case. J Bone Joint Surg Am 75:265–267
17. Andreou D et al (2011) The influence of tumor- and treatment-related factors on the development of local recurrence in osteosarcoma after adequate surgery. An analysis of 1355 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. Ann Oncol 22:1228–1235
18. Andreou D et al (2011) Survival and prognostic factors in chondrosarcoma: results in 115 patients with long-term follow-up. Acta Orthop 82:749–755
19. Andresen KJ et al (2004) Imaging features of low-grade central osteosarcoma of the long bones and pelvis. Skeletal Radiol 33:373–379
20. Angervall L et al (1999) Large cell, epithelioid, telangiectatic osteoblastoma: A unique pseudosarcomatous variant of osteoblastoma. Hum Pathol 30:1254–1259
21. Antonescu CR et al (1997) Primary leiomyosarcoma of bone: A clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of 33 patients and a literature review. Am J Surg Pathol 21:1281–1294
22. Antonescu CR et al (2000) Primary fibrosarcoma and malignant fibrous histiocytoma of bone – A comparative ultrastructural study: Evidence of a spectrum of fibroblastic differentiation. Ultrastruct Pathol 24:83–91
23. Aparicio J et al (1998) Long–term follow–up and prognostic factors in Ewing's sarcoma – A multivariate analysis of 116 patients from a single institution. Oncology 55:20–26
24. Arai M et al (2012) Frequent IDH1/2 mutations in intracranial chondrosarcoma: a possible diagnostic clue for its differentiation from chordoma. Brain Tumor Pathol 29:201–206
25. Arbajian E et al (2013) A Benign Vascular Tumor With a New Fusion Gene: EWSR1-NFATC1 in Hemangioma of the Bone. Am J Surg Pathol 37:613–616
26. Arora R et al (2008) Dedifferentiated chondrosarcoma of the femur mimicking a conventional giant cell tumor: a diagnostic pitfall. Indian J Pathol Microbiol 51:561–562
27. Atalar H et al (2007) Management of chondroblastoma: retrospective review of 28 patients. J Orthop Sci 12:334–340
28. Athanasian EA et al (1997) Giant cell tumors of the bones of the hand. J Hand Surg Am 22A:91–98
29. Atiye J et al (2005) Gene amplifications in osteosarcoma–CGH microarray analysis. Genes Chromosomes Cancer 42:158–163
30. Atkins GJ et al (2001) Osteoprotegerin inhibits osteoclast formation and bone resorbing activity in giant cell tumors of bone. Bone 28:370–377
31. Atkins GJ et al (2000) Expression of osteoclast differentiation signals by stromal elements of giant cell tumors. J Bone Miner Res 15:640–649
32. Aurias A et al (1983) Chromosomal translocations in Ewing's sarcoma. N Engl J Med 309:496–497
33. Avigad S et al (2004) The predictive potential of molecular detection in the nonmetastatic Ewing family of tumors. Cancer 100:1053–1058
34. Ayala AG et al (1989) Small cell osteosarcoma. A clinicopathologic study of 27 cases. Cancer 64:2162–2173
35. Ayala AG et al (1993) Small cell osteosarcoma. Cancer Treat Res 62:139–149
36. Ayoub KS et al (1999) Clear cell chondrosarcoma of bone. Sarcoma 3:115–119
37. Bacci G et al (2007) Ewing's sarcoma family tumours. Differences in clinicopathological characteristics at presentation between localised and metastatic tumours. J Bone Joint Surg Br 89:1229–1233
38. Bacci G et al (2000) Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: Analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. J Clin Oncol 18:4–11
39. Bacci G et al (2006) Prognostic factors in non-metastatic Ewing's sarcoma tumor of bone: an analysis of 579 patients treated at a single institution with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1998. Acta Oncol 45:469–475
40. Bacci G et al (2007) Neoadjuvant chemotherapy for radioinduced osteosarcoma of the extremity: The Rizzoli experience in 20 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67:505–511
41. Bacci G et al (1998) Neoadjuvant chemotherapy for high grade malignant fibrous histiocytoma of bone. Clin Orthop Relat Res 346:178–189
42. Bahk WJ et al (2003) Desmoid tumor of bone with enchondromatous nodules, mistaken for chondrosarcoma. Skeletal Radiol 32:223–226
43. Bahk WJ et al (2004) Pseudoanaplastic tumors of bone. Skeletal Radiol 33:641–648
44. Baker AC et al (2010) Aggressive osteoblastoma: a case report involving a unique chromosomal aberration. Int J Surg Pathol 18:219–224
45. Baker AC et al (2007) Juxtacortical chondromyxoid fibroma of bone: a unique variant: a case study of 20 patients. Am J Surg Pathol 31:1662–1668
46. Balke M et al (2010) Denosumab: a breakthrough in treatment of giant-cell tumour of bone? Lancet Oncol 11:218–219
47. Balke M et al (2008) Giant cell tumor of bone: treatment and outcome of 214 cases. J Cancer Res Clin Oncol 134:969–978
48. Bardi G et al (1991) Chromosomal abnormalities in giant cell tumors of bone. Cancer Genet Cytogenet 57:161–167
49. Barker LM et al (2005) Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors. J Clin Oncol 23:4354–4362

50. Baruffi MR et al (2001) Osteoid osteomas with chromosome alterations involving 22q. Cancer Genet Cytogenet 124:127–131
51. Barzin M et al (2009) Incidence of vertebral hemangioma on spinal magnetic resonance imaging in Northern Iran. Pak J Biol Sci 12:542–544
52. Bauer TW et al (1982) Periosteal chondroma. A clinicopathologic study of 23 cases. Am J Surg Pathol 6:631–637
53. Baumhoer D et al (2010) Tumours of the hand: a review on histology of bone malignancies. J Hand Surg Eur Vol 35:354–361
54. Bayani J et al (2003) Spectral karyotyping identifies recurrent complex rearrangements of chromosomes 8, 17, and 20 in osteosarcomas. Genes Chromosomes Cancer 36:7–16
55. Bechler JR et al (1992) Osteosarcoma as a second malignant neoplasm in children. J Bone Joint Surg Am 74:1079–1083
56. Benassi MS et al (1994) Cytokeratin expression and distribution in adamantinoma of the long bones and osteofibrous dysplasia of tibia and fibula. An immunohistochemical study correlated to histogenesis. Histopathology 25:71–76
57. Bennett JH et al (2000) Osteosarcoma of the jaws: A 30-year retrospective review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 90:323–333
58. Bergh P et al (2000) Prognostic factors in chordoma of the sacrum and mobile spine – A study of 39 patients. Cancer 88:2122–2134
59. Berlin O et al (1987) Primary leiomyosarcoma of bone. A clinical, radiographic, pathologic-anatomic, and prognostic study of 16 cases. Skeletal Radiol 16:364–376
60. Bertoni F et al (1993) Osteoblastoma-like osteosarcoma. The Rizzoli Institute experience. Mod Pathol 6:707–716
61. Bertoni F et al (1993) Osteosarcoma. Low-grade intraosseous-type osteosarcoma, histologically resembling parosteal osteosarcoma, fibrous dysplasia, and desmoplastic fibroma. Cancer 71:338–345
62. Bertoni F et al (2005) Dedifferentiated parosteal osteosarcoma: the experience of the Rizzoli Institute. Cancer 103:2373–2382
63. Bertoni F et al (1982) Periosteal chondrosarcoma and periosteal osteosarcoma. Two distinct entities. J Bone Joint Surg Br 64:370–376
64. Bertoni F et al (1984) Desmoplastic fibroma of bone. A report of six cases. J Bone Joint Surg Br 66:265–268
65. Bertoni F et al (1983) Mesenchymal chondrosarcoma of bone and soft tissues. Cancer 52:533–541
66. Bertoni F et al (1989) Dedifferentiated peripheral chondrosarcomas. A report of seven cases. Cancer 63:2054–2059
67. Bertoni F et al (1985) The meaning of radiolucencies in parosteal osteosarcoma. J Bone Joint Surg Am 67:901–910
68. Bertoni F et al (1989) The Instituto Rizzoli experience with small-cell osteosarcoma. Cancer 64:2591–2599
69. Bertoni F et al (1987) Chondroblastoma of the skull and facial bones. Am J Clin Pathol 88:1–9
70. Bertoni F et al (1993) Osteoblastoma with cartilaginous matrix. An unusual morphologic presentation in 18 cases. Am J Surg Pathol 17:69–74
71. Bertoni F et al (1985) Osteosarcoma resembling osteoblastoma. Cancer 55:416–426
72. Bhagavathi S et al (2014) Primary lymphoma of bone: a review. Semin Diagn Pathol 31:48–52
73. Bian LG et al (2005) Temporal bone chondroblastoma: a review. Neuropathology 25:159–164
74. Bielack S et al (2009) Osteosarcoma: The COSS experience. In: Jaffe N, Bruland OS, Bielack SS (Hrsg) Pediatric and adolescent osteosarcoma. Springer, New York
75. Bielack S et al (1999) Neodajuvante Therapie des lokalisierten Osteosarkoms der Extremitäten. Erfahrungen der Cooperativen Osteosarkomstudiengruppe COSS an 925 Patienten. Klin Pädiatr 211:260–270
76. Bielack SS et al (2002) Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. J Clin Oncol 20:776–790
77. Bielack SS et al (1999) Combined modality treatment for osteosarcoma occurring as a second malignant disease. Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group. J Clin Oncol 17:1164–1174
78. Bielack SS et al (2003) Osteosarcoma after allogeneic bone marrow transplantation. A report of four cases from the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). Bone Marrow Transplant 31:353–359
79. Bielack SS et al (1999) Malignant fibrous histiocytoma of bone: a retrospective EMSOS study of 125 cases. European Musculo-Skeletal Oncology Society. Acta Orthop Scand 70:353–360
80. Bielack SS et al (1995) Osteosarcoma of the trunk treated by multimodal therapy: experience of the Cooperative Osteosarcoma study group (COSS). Med Pediatr Oncol 24:6–12
81. Björnsson J et al (1998) Primary chondrosarcoma of long bones and limb girdles. Cancer 83:2105–2119
82. Bjornsson J et al (1984) Clear cell chondrosarcoma of bone. Observations in 47 cases. Am J Surg Pathol 8:223–230
83. Bjornsson J et al (1993) Chordoma of the mobile spine. A clinicopathologic analysis of 40 patients. Cancer 71:735–740
84. Blackwell JB et al (1988) Osteofibrous dysplasia of the tibia and fibula. Pathology 20:227–233
85. Bleiweiss IJ et al (1990) Chondromyxoid fibroma: report of six cases with immunohistochemical studies. Mod Pathol 3:664–666
86. Bloem JL et al (1985) Chondroblastoma: a clinical and radiological study of 104 cases. Skeletal Radiol 14:1–9

87. Böhling T et al (1996) Different expression of adhesion molecules on stromal cells and endothelial cells of capillary hemangioblastoma. Acta Neuropathol 92:461–466
88. Böhm P et al (1996) Desmoplastic fibroma of the bone. A report of two patients, review of the literature, and therapeutic implications. Cancer 78:1011–1023
89. Bonar SF et al (2004) Epiphyseal osteoblastoma-like osteosarcoma. Skeletal Radiol 33:46–50
90. Boriani S et al (1992) Osteoblastoma of the spine. Clin Orthop Relat Res 278:37–45
91. Boschi V et al (2011) Management of cement vertebroplasty in the treatment of vertebral hemangioma. Scand J Surg 100:120–124
92. Bosse A et al (1993) Fibröse Dysplasie versus osteofibröse Dysplasie. Z Orthop Grenzgeb 131:42–50
93. Bosse A et al (1991) Histogenesis of clear cell chondrosarcoma. An immunohistochemical study with osteonectin, a non-collagenous structure protein. J Cancer Res Clin Oncol 117:43–49
94. Boutou-Bredaki S et al (2001) Prognosis of giant cell tumor of bone. Histopathological analysis of 15 cases and review of the literature. Adv Clin Path 5:71–78
95. Bovee JV (2010) EXTra hit for mouse osteochondroma. Proc Natl Acad Sci U S A 107:1813–1814
96. Bovee JV et al (1999) Molecular genetic characterization of both components of a dedifferentiated chondrosarcoma, with implications for its histogenesis. J Pathol 189:454–462
97. Bovee JV et al (2002) Intermediate grade osteosarcoma and chondrosarcoma arising in an osteochondroma. A case report of a patient with hereditary multiple exostoses. J Clin Pathol 55:226–229
98. Bovee JV et al (2001) Chromosome 9 alterations and trisomy 22 in central chondrosarcoma: a cytogenetic and DNA flow cytometric analysis of chondrosarcoma subtypes. Diagn Mol Pathol 10:228–235
99. Bovée JV et al (1999) Molecular genetic characterization of both components of a dedifferentiated chondrosarcoma, with implications for its histogenesis. J Pathol 189:454–462
100. Bovée JV et al (1999) Chondrosarcoma of the phalanx: A locally aggressive lesion with minimal metastatic potential – A report of 35 gases and a review of the literature. Cancer 86:1724–1732
101. Boyd JB et al (1984) Skeletal changes associated with vascular malformations. Plast Reconstr Surg 74:789–797
102. Bramwell VHC et al (1999) Neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in malignant fibrous histiocytoma of bone: A European osteosarcoma intergroup study. J Clin Oncol 17:3260–3269
103. Branstetter DG et al (2012) Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant–cell tumor of bone. Clin Cancer Res 18:4415–4424
104. Braun W et al (1994) Intraosseous leiomyoma of the neck of the femur. A case report. Int Orthop 18:47–49
105. Brennan JW et al (2001) Epithelioid hemangioendothelioma of the spine presenting as cervical myelopathy: case report. Neurosurgery 48:1166–1169
106. Brewer P et al. (2012) Primary leiomyosarcoma of bone: analysis of prognosis. Sarcoma 2012: 636849–
107. Briccoli A et al (2005) Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. Cancer 104:1721–1725
108. Bridge JA et al (1994) Simultaneous interphase cytogenetic analysis and fluorescence immunophenotyping of dedifferentiated chondrosarcoma. Implications for histopathogenesis. Am J Pathol 144:215–220
109. Bridge JA et al (1995) Translocation t(3;12)(q28;q14) in parosteal lipoma. Genes Chromosomes Cancer 12:70–72
110. Bridge JA et al (1994) Clonal chromosomal abnormalities in osteofibrous dysplasia. Implications for histopathogenesis and its relationship with adamantinoma. Cancer 73:1746–1752
111. Bridge JA et al (1999) Adamantinoma-like Ewing's sarcoma: Genomic confirmation, phenotypic drift. Am J Surg Pathol 23:159–165
112. Bridge JA et al (1992) Giant cell tumor of bone. Chromosomal analysis of 48 specimens and review of the literature. Cancer Genet Cytogenet 58:2–13
113. Bridge JA et al (1997) Cytogenetic findings in 73 osteosarcoma specimens and a review of the literature. Cancer Genet Cytogenet 95:74–87
114. Bridge JA et al (1999) Trisomies 8 and 20 characterize a subgroup of benign fibrous lesions arising in both soft tissue and bone. Am J Pathol 154:729–733
115. Brien EW et al (1999) Benign and malignant cartilage tumors of bone and joint: their anatomic and theoretical basis with an emphasis on radiology, pathology and clinical biology. II. Juxtacortical cartilage tumors. Skeletal Radiol 28:1–20
116. Brinkhuis M et al (1995) Peripheral primitive neuroectodermal tumour and extra-osseous Ewing's sarcoma; a histological, immunohistochemical and DNA flow cytometric study. Virchows Arch Int J Pathol 425:611–616
117. Bruder E et al (2009) Vascular lesions of bone in children, adolescents, and young adults. A clinicopathologic reappraisal and application of the ISSVA classification. Virchows Arch 454:161–179
118. Bruns J et al (2005) Dedifferentiated chondrosarcoma – a fatal disease. J Cancer Res Clin Oncol 131:333–339
119. Buckley JD et al (1998) Epidemiology of osteosarcoma and Ewing's sarcoma in childhood – A study of 305 cases by the Children's Cancer Group. Cancer 83:1440–1448
120. Buddingh EP et al (2003) Cytogenetic findings in benign cartilaginous neoplasms. Cancer Genet Cytogenet 141:164–168
121. Bui KL et al (2009) Cortical scalloping and cortical penetration by small eccentric chondroid lesions in the long tubular bones: not a sign of malignancy? Skeletal Radiol 38:791–796

122. Burgers JM et al (1997) Ewing's sarcoma of the pelvis: Changes over 25 years in treatment and results. Eur J Cancer [A] 33A:2360–2367
123. Buric N et al (2001) Intraosseous mandibular lipoma: a case report and review of the literature. J Oral Maxillofac Surg 59:1367–1371
124. Caballes RL (1982) Enchondroma protuberans masquerading as osteochondroma. Hum Pathol 13:734–739
125. Cajaiba MM et al (2010) Sox9 expression is not limited to chondroid neoplasms: variable occurrence in other soft tissue and bone tumors with frequent expression by synovial sarcomas. Int J Surg Pathol 18:319–323
126. Callahan KS et al (2006) Desmoplastic fibroma of bone with extensive cartilaginous metaplasia. Ann Diagn Pathol 10:343–346
127. Calvert GT et al. (2012) At–risk populations for osteosarcoma: the syndromes and beyond. Sarcoma 2012: 152382
128. Camacho-Vanegas O et al (2012) Primate genome gain and loss: a bone dysplasia, muscular dystrophy, and bone cancer syndrome resulting from mutated retroviral–derived MTAP transcripts. Am J Hum Genet 90:614–627
129. Campanacci M (1976) Osteofibrous dysplasia of long bones. A new clinical entity. Ital J Orthop Traumatol 2:221–237
130. Campanacci M et al (1987) Giant-cell tumor of bone. J Bone Joint Surg Am 69:106–114
131. Campanacci M et al (1979) Dedifferentiated chondrosarcomas. Ital J Orthop Traumatol 5:331–341
132. Campanacci M et al (1976) Periosteal osteosarcoma. Review of 41 cases, 22 with long-term follow-up. Ital J Orthop Traumatol 2:23–35
133. Campanacci M et al (1981) Adamantinoma of the long bones. The experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli. Am J Surg Pathol 5:533–542
134. Campanacci M et al (1981) Osteofibrous dysplasia of the tibia and fibula. J Bone Joint Surg Am 63:367–375
135. Campanacci M et al (1984) Parosteal osteosarcoma. J Bone Joint Surg Br 66:313–321
136. Campbell CJ et al (1982) A variant of fibrous dysplasia (osteofibrous dysplasia). J Bone Joint Surg Am 64:231–236
137. Cannon CP et al (2002) Clear cell chondrosarcoma mimicking chondroblastoma in a skeletally immature patient. Skeletal Radiol 31:369–372
138. Cantwell CP et al (2004) Current trends in treatment of osteoid osteoma with an emphasis on radiofrequency ablation. Eur Radiol 14:607–617
139. Capanna R et al (1984) Malignant fibrous histiocytoma of bone. The experience at the Rizzoli Institute: report of 90 cases. Cancer 54:177–187
140. Capanna R et al (1988) Dedifferentiated chondrosarcoma. J Bone Joint Surg Am 70:60–69
141. Capodiferro S et al (2005) Osteoblastoma of the mandible: clinicopathologic study of four cases and literature review. Head Neck 27:616–621
142. Carrie C et al (1999) Nonmetastatic pelvic Ewing sarcoma: report of the French society of pediatric oncology. Med Pediatr Oncol 33:444–449
143. Carter JM et al (2014) Activating GNAS mutations in parosteal osteosarcoma. Am J Surg Pathol 38:402–409
144. Castellote A et al (1988) Osteofibrous dysplasia. A report of two cases. Skeletal Radiol 17:483–486
145. Cetinkaya M et al (2011) Neonatal osteofibrous dysplasia associated with pathological tibia fracture: a case report and review of the literature. J Pediatr Orthop B 21:183–186
146. Chanchairujira K et al (2011) Factors of local recurrence of giant cell tumor of long bone after treatment: plain radiographs, pathology and surgical procedures. J Med Assoc Thai 94:1230–1237
147. Chang H et al (2011) Primary bone marrow diffuse large B cell lymphoma: a case series and review. Ann Hematol 90:791–796
148. Chaudhary P et al (2011) Bisphosphonate therapy is effective in the treatment of sacral giant cell tumor. Onkologie 34:702–704
149. Chauvel A et al (2005) Giant vertebral notochordal rest: a new entity distinct from chordoma. Histopathology 47:646–649
150. Cheng EY et al (1999) Lumbosacral chordoma – Prognostic factors and treatment. Spine 24:1639–1645
151. Cheng JC et al (1997) Giant cell tumor of bone – Prognosis and treatment of pulmonary metastases. Clin Orthop Relat Res 338:205–214
152. Cheung FM et al (1997) Diagnostic criteria for pseudomalignant osteoblastoma. Histopathology 31:196–200
153. Choong PFM et al (1996) Low grade central osteogenic sarcoma – A long–term followup of 20 patients. Clin Orthop Relat Res 322:198–206
154. Chow LT et al (1992) Intraosseous lipoma. A clinicopathologic study of nine cases. Am J Surg Pathol 16:401–410
155. Chow LTC et al (1996) Chondromyxoid fibroma–like osteosarcoma: A distinct variant of low-grade osteosarcoma. Histopathology 29:429–436
156. Cioni R et al (2004) CT-guided radiofrequency ablation of osteoid osteoma: long–term results. Eur Radiol 14:1203–1208
157. Collini P et al (1998) Differentiation in paediatric peripheral primitive neuroectodermal tumours of bone – A critical contribution to its assessment. Virchows Arch Int J Pathol 432:505–513
158. Collins MS et al (2003) Clear cell chondrosarcoma: radiographic, computed tomographic, and magnetic resonance findings in 34 patients with pathologic correlation. Skeletal Radiol 32:687–694

159. Confavreux CB et al (2012) Osteoid osteoma is an osteocalcinoma affecting glucose metabolism. Osteoporos Int 23:1645–1650
160. Connolly LP et al (2001) Differentiation of anterior tibial stress fracture from osteoid osteoma. Clin Nucl Med 26:54–56
161. Conti A et al (2011) Identification of potential biomarkers for giant cell tumor of bone using comparative proteomics analysis. Am J Pathol 178:88–97
162. Corradi D et al (2011) Multicentric osteosarcoma: clinicopathologic and radiographic study of 56 cases. Am J Clin Pathol 136:799–807
163. Cotterill SJ et al (2000) Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: Analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study group. J Clin Oncol 18:3108–3114
164. Cowan RW et al (2011) PTHrP increases RANKL expression by stromal cells from giant cell tumor of bone. J Orthop Res 30:877–994
165. Crapanzano JP et al (2001) Chordoma: a cytologic study with histologic and radiologic correlation. Cancer 93:40–51
166. Crim JR et al (1989) Desmoplastic fibroma of bone: radiographic analysis. Radiology 172:827–832
167. Crim JR et al (1990) Enchondroma protuberans. Report of a case and its distinction from chondrosarcoma and osteochondroma adjacent to an enchondroma. Skeletal Radiol 19:431–434
168. Czerniak B et al (1989) Morphologic diversity of long bone adamantinoma. The concept of differentiated (regressing) adamantinoma and its relationship to osteofibrous dysplasia. Cancer 64:2319–2334
169. Dabska M et al (1983) Mesenchymal chondrosarcoma in the young. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 399:89–104
170. Daffner RH et al (1997) Synchronous multicentric osteosarcoma: the case for metastases. Skeletal Radiol 26:569–578
171. Dahlin DC (1978) Bone tumors. General aspects and data on 6221 cases, 3. Aufl. Charles C. Thomas, Springfield
172. Dahlin DC et al (1971) Dedifferentiation of low-grade chondrosarcomas. Cancer 28:461–466
173. Dahlin DC et al (1986) Bone tumors. General aspects and data on 8542 cases, 4. Aufl. Charles C. Thomas Publishers, Springsfield
174. Dal Cin P et al (1998) Osteoid osteoma and osteoblastoma with clonal chromosome changes. Br J Cancer 78:344–348
175. Damato S et al (2012) IDH1 mutations are not found in cartilaginous tumours other than central and periosteal chondrosarcomas and enchondromas. Histopathology 60:363–365
176. Darby AJ et al (1999) Vertebral intra-osseous chordoma or giant notochordal rest? Skeletal Radiol 28:342–346
177. Davidson TI et al (1985) Angiosarcoma arising in a patient with Maffucci syndrome. Eur J Surg Oncol 11:381–384
178. De Alava E et al (1998) EWS-FL11 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. J Clin Oncol 16:1248–1255
179. de Andrea CE et al (2012) Secondary peripheral chondrosarcoma evolving from osteochondroma as a result of outgrowth of cells with functional EXT. Oncogene 31:1095–1104
180. de Andrea CE et al (2010) Primary cilia organization reflects polarity in the growth plate and implies loss of polarity and mosaicism in osteochondroma. Lab Invest 90:1091–1101
181. de Waele S et al (2001) Paget disease and osteosarcoma of the calcaneus. Clin Nucl Med 26:244–246
182. Debelenko LV et al (2011) A novel EWSR1-CREB3L1 fusion transcript in a case of small cell osteosarcoma. Genes Chromosomes Cancer 50:1054–1062
183. Delattre O et al (1992) Gene fusion with an ETS DNA-binding domain by chromosome translocation in human tumors. Nature 359:162–165
184. Della Roca C et al (1996) Osteoblastoma: Varied histological presentations with a benign clinical course – An analysis of 55 cases. Am J Surg Pathol 20:841–850
185. Delling G et al (1996) Das periostale Osteosarkom. Histologische Charakteristika, Präparationstechnik, Wachstumsmuster und Differentialdiagnose. Pathologe 17:86–91
186. Delling G et al (2005) Knorpelbildende Tumoren. Klassifikation, Voraussetzungen für die Biopsie und histologische Charakteristika. Orthopäde 34:1267–1282
187. Delling G et al (2003) Pathomorphologie des parossalen Osteosarkoms. Erfahrungen an 125 Fällen des Hamburger Knochentumor-Registers. Orthopäde 32:74–81
188. Dervan PA et al (1988) Dedifferentiated chondrosarcoma with muscle and cytokeratin differentiation in the anaplastic component. Histopathology 12:517–526
189. Desai KI et al (2000) Primary Ewing's sarcoma of the cranium. Neurosurgery 46:62–68
190. Desai P et al (1996) Sarcoma in association with bone infarcts. Report of five cases. Arch Pathol Lab Med 120:482–489
191. deSantos LA et al (1978) The radiographic spectrum of periosteal osteosarcoma. Radiology 127:123–129
192. deSantos LA et al (1981) Periosteal chondroma: a radiographic spectrum. Skeletal Radiol 6:15–20
193. Deshpande V et al (2003) Epithelioid angiosarcoma of the bone: a series of 10 cases. Am J Surg Pathol 27:709–716
194. DeSimone DP et al (1993) Case report 785: Radiation-induced osteochondroma of the ilium. Skeletal Radiol 22:289–291
195. Devaney K et al (1993) Small cell osteosarcoma of bone: an immunohistochemical study with differential diagnostic considerations. Hum Pathol 24:1211–1225

196. Devoe K et al (2000) Immunohistochemistry of small round–cell tumors. Semin Diagn Pathol 17:216–224
197. Deyrup AT (2008) Epstein–Barr virus-associated epithelial and mesenchymal neoplasms. Hum Pathol 39:473–483
198. Dhillon MS et al (2007) Multicentric giant cell tumour of bone. Acta Orthop Belg 73:289–299
199. Di LN et al (1980) Giant cell tumors of the spine: a clinical study of six cases, with emphasis on the radiological features, treatment, and follow-up. Neurosurgery 6:29–34
200. Dickey ID et al (2004) Dedifferentiated chondrosarcoma: the role of chemotherapy with updated outcomes. J Bone Joint Surg Am 86–A:2412–2418
201. Dickson BC et al (2011) p63 expression in adamantinoma. Virchows Arch 459:109–113
202. Dobin SM et al (1995) Mesenchymal chondrosarcoma – A cytogenetic, immunohistochemical and ultrastructural study. Cancer Genet Cytogenet 83:56–60
203. Domson GF et al (2009) Infarct-associated bone sarcomas. Clin Orthop Relat Res 467:1820–1825
204. Donati D et al (2004) Osteosarcoma of the pelvis. Eur J Surg Oncol 30:332–340
205. Donati D et al (2008) Clear cell chondrosarcoma of bone: long time follow-up of 18 cases. Arch Orthop Trauma Surg 128:137–142
206. Donthineni R et al (2009) Metastatic behaviour of giant cell tumour of the spine. Int Orthop 33:497–501
207. Dorfman HD et al (1966) Fibrosarcoma complicating bone infarction in a caisson worker. A case report. J Bone Joint Surg Am 48:528–532
208. Doshi SV et al (2001) Benign osteoblastoma of the temporal bone: case report and literature review. Am J Otolaryngol 22:211–214
209. Doval DC et al (1997) Osteosarcoma of the jaw bones. Br J Oral Maxillofac Surg 35:357–362
210. Dragoescu E et al (2012) Small cell osteosarcoma with Ewing sarcoma breakpoint region 1 gene rearrangement detected by interphase fluorescence in situ hybridization. Ann Diagn Pathol 17:377–382
211. Dreyer T et al (1990) Morphologische Charakteristika und Besonderheiten des Osteoidosteoms. Pathologe 11:290–294
212. Duhamel LAE et al (2012) Frequency of Mouse Double Minute 2 (MDM2) and Mouse Double Minute 4 (MDM4) amplification in parosteal and conventional osteosarcoma subtypes. Histopathology 60:357–359
213. Dujardin F et al (2011) MDM2 and CDK4 immunohistochemistry is a valuable tool in the differential diagnosis of low-grade osteosarcomas and other primary fibro-osseous lesions of the bone. Mod Pathol 24:624–637
214. Dunlap JB et al (2009) Cytogenetic analysis of a primary bone angiosarcoma. Cancer Genet Cytogenet 194:1–3
215. Edeiken J et al (1987) Small-cell osteosarcoma. Skeletal Radiol 16:621–628
216. Edel G et al (1992) Chondroblastoma of bone. A clinical, radiological, light and immunohistochemical study. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 421:355–366
217. Eefting D et al (2009) Assessment of interobserver variability and histologic parameters to improve reliability in classification and grading of central cartilaginous tumors. Am J Surg Pathol 33:50–57
218. Eftekhari F (2009) Imaging assessment of osteosarcoma in childhood and adolescence: diagnosis, staging, and evaluating response to chemotherapy. In: Jaffe N, Bruland OS, Bielack SS (Hrsg) Pediatric and adolescent osteosarcoma. Springer, New York
219. Elek EM et al (1998) Malignant chondroblastoma of the os calcis. Sarcoma 2:45–48
220. Engels C et al (2000) Das Chondromyxoidfibrom – Fallbereicht einer seltenen Lokalisation im Sternum. Osteologie 9:13–16
221. Engels C et al (1999) Das Chondromyxoidfibrom – Morphologische Variationsbreite, Lokalisation, Häufigkeit, radiologische Kriterien und Differentialdiagnose. Pathologe 20:224–229
222. Engels C et al (2000) Das Klarzellchondrosarkom. Pathologe 21:449–455
223. Enneking WF et al (1975) Skip" metastases in osteosarcoma. Cancer 36:2192–2205
224. Erlemann R (2001) Benigne Knorpeltumoren. Radiologe 41:548–559
225. Erlich RB et al (1999) Synchronous Paget's sarcoma of tibiae in which Paget's disease was limited to these bones. Skeletal Radiol 28:599–603
226. Errani C et al (2010) Giant cell tumor of the extremity: A review of 349 cases from a single institution. Cancer Treat Rev 36:1–7
227. Errani C et al (2012) Monoclonality of multifocal epithelioid hemangioendothelioma of the liver by analysis of WWTR1–CAMTA1 breakpoints. Cancer Genet 205:12–17
228. Errani C et al (2012) Vascular bone tumors: a proposal of a classification based on clinicopathological, radiographic and genetic features. Skeletal Radiol 41:1495–1507
229. Errani C et al (2012) Epithelioid hemangioma of bone and soft tissue: a reappraisal of a controversial entity. Clin Orthop Relat Res 470:1498–1506
230. Errani C et al (2011) A novel WWTR1-CAMTA1 gene fusion is a consistent abnormality in epithelioid hemangioendothelioma of different anatomic sites. Genes Chromosomes Cancer 50:644–653
231. Estrada EG et al (2002) Dedifferentiated chondrosarcoma with a noncartilaginous component mimicking a conventional giant cell tumor of bone. Ann Diagn Pathol 6:159–163
232. Evans HL et al (1977) Prognostic factors in chondrosarcoma of bone. A clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading. Cancer 40:818–831

233. Evans HL et al (2003) Vascular tumors of bone: A study of 17 cases other than ordinary hemangioma, with an evaluation of the relationship of hemangioendothelioma of bone to epithelioid hemangioma, epithelioid hemangioendothelioma, and high-grade angiosarcoma. Hum Pathol 34:680–689
234. Ewing J (1921) Diffuse endothelioma of bone. Proc New York Path Sci 21:17
235. Eyzaguirre E et al (2007) Intraosseous lipoma. A clinical, radiologic, and pathologic study of 5 cases. Ann Diagn Pathol 11:320–325
236. Fagnou C et al (1998) Presence of tumor cells in bone marrow but not in blood is associated with adverse prognosis in patients with Ewing's tumor. Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. J Clin Oncol 16:1707–1711
237. Fanburg-Smith JC et al (2010) Reappraisal of mesenchymal chondrosarcoma: novel morphologic observations of the hyaline cartilage and endochondral ossification and beta-catenin, Sox9, and osteocalcin immunostaining of 22 cases. Hum Pathol 41:653–662
238. Fanburg-Smith JC et al (2010) Immunoprofile of mesenchymal chondrosarcoma: aberrant desmin and EMA expression, retention of INI1, and negative estrogen receptor in 22 female-predominant central nervous system and musculoskeletal cases. Ann Diagn Pathol 14:8–14
239. Farris MK et al (2012) Osteosarcoma following single fraction radiation prophylaxis for heterotopic ossification. Radiat Oncol 7:140
240. Faust J et al (2001) Epithelioides Hämangioendotheliom der Wirbelsäule. Med Klin 96:740–744
241. Fellinger EJ et al (1992) Comparison of cell surface antigen HBA71 (p30/32MIC2), neuron-specific enolase, and vimentin in the immunohistochemical analysis of Ewing's sarcoma of bone. Am J Surg Pathol 16:746–755
242. Fellinger EJ et al (1991) Immunohistochemical analysis of Ewing's sarcoma cell surface antigen p30/32MIC2. Am J Pathol 139:317–325
243. Fennel EA (1938) Osteogenic sarcoma from exostosis. Am J Surg 39:121–126
244. Fetsch JF et al (2004) Epithelioid hemangioma of the penis: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 19 cases, with special reference to exuberant examples often confused with epithelioid hemangioendothelioma and epithelioid angiosarcoma. Am J Surg Pathol 28:523–533
245. Filippou DK et al (2003) Adamantinoma of tibia: a case of late local recurrence along with lung metastases. J Postgrad Med 49:75–77
246. Fiorenza F et al (2002) Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone. J Bone Joint Surg Br 84:93–99
247. Floris G et al (2006) Epithelioid hemangioma of bone: a potentially metastasizing tumor? Int J Surg Pathol 14:9–15
248. Folpe AL et al (2005) Morphologic and immunophenotypic diversity in Ewing family tumors: a study of 66 genetically confirmed cases. Am J Surg Pathol 29:1025–1033
249. Forsyth RG et al (2009) CD33+. J Bone Miner Res 24:70–77
250. Franceschina MJ et al (1997) Low-grade central osteosarcoma resembling fibrous dysplasia. A report of two cases. Am J Orthop (Belle Mead NJ) 26:432–440
251. Frassica FJ et al (1986) Dedifferentiated chondrosarcoma. A report of the clinicopathological features and treatment of seventy-eight cases. J Bone Joint Surg Am 68:1197–1205
252. Frassica FJ et al (1996) Clinicopathologic features and treatment of osteoid osteoma and osteoblastoma in children and adolescents. Orthop Clin North Am 27:559–574
253. Fritchie KJ et al (2013) Are meningeal hemangiopericytoma and mesenchymal chondrosarcoma the same?: a study of HEY1-NCOA2 fusion. Am J Clin Pathol 140:670–674
254. Fujii H et al (2006) Adamantinoma–like Ewing's sarcoma with EWS-FLI1 fusion gene: a case report. Virchows Arch 449:579–584
255. Fukunaga M (2002) Extraskeletal osteosarcoma histologically mimicking parosteal osteosarcoma. Pathol Int 52:492–496
256. Fukuroku J et al (1999) Two cases of secondary angiosarcoma arising from fibrous dysplasia. Anticancer Res 19:4451–4457
257. Futani H et al (2001) The role of imaging modalities in the diagnosis of primary dedifferentiated parosteal osteosarcoma. J Orthop Sci 6:290–294
258. Gamberi G et al (2011) Molecular diagnosis in Ewing family tumors: the Rizzoli experience – 222 consecutive cases in four years. J Mol Diagn 13:313–324
259. Gamberi G et al (2000) Analysis of 12q13-15 genes in parosteal osteosarcoma. Clin Orthop Relat Res 377:195–204
260. Garrison RC et al (1982) Chondrosarcoma arising in osteochondroma. Cancer 49:1890–1897
261. Gay E et al (1995) Chordomas and chondrosarcomas of the cranial base: Results and follow-up of 60 patients. Neurosurgery 36:887–897
262. Gebert C et al (2005) Primary multifocal osseous Hodgkin disease: a case report and review of the literature. J Cancer Res Clin Oncol 131:163–168
263. Gebhardt MC et al (1985) Desmoplastic fibroma of bone. A report of eight cases and review of the literature. J Bone Joint Surg Am 67:732–747
264. Geirnaerdt MJ et al (1997) Usefulness of radiography in differentiating enchondroma from central grade I chondrosarcoma. AJR Am J Roentgenol 169:1097–1104
265. Gengler C et al (2006) Desmin and myogenin reactivity in mesenchymal chondrosarcoma: a potential diagnostic pitfall. Histopathology 48:201–203

266. Giaoui L et al (2003) Treatment of vascular malformations of the mandible: a description of 12 cases. Int J Oral Maxillofac Surg 32:132–136
267. Gill R et al (2009) Utility of immunohistochemistry for endothelial markers in distinguishing epithelioid hemangioendothelioma from carcinoma metastatic to bone. Arch Pathol Lab Med 133:967–972
268. Gille O et al. (2011) Regression of giant cell tumor of the cervical spine with bisphosphonate as single therapy. Spine (Phila Pa 1976 )
269. Giovannini M et al (1994) EWS-erg and EWS-Fli1 fusion transcripts in Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors with variant translocations. J Clin Invest 94:489–496
270. Gisselsson D et al (1999) The structure and dynamics of ring chromosomes in human neoplastic and non–neoplastic cells. Hum Genet 104:315–325
271. Gisselsson D et al (1998) Chromosomal organization of amplified chromosome 12 sequences in mesenchymal tumors detected by fluorescence in situ hybridization. Genes Chromosomes Cancer 23:203–212
272. Gisselsson D et al (2002) Differentially amplified chromosome 12 sequences in low- and high-grade osteosarcoma. Genes Chromosomes Cancer 33:133–140
273. Gleason BC et al (2007) Novel karyotypes in giant cell-rich lesions of bone. Am J Surg Pathol 31:926–932
274. Gleason BC et al (2008) Osteofibrous dysplasia and adamantinoma in children and adolescents: a clinicopathologic reappraisal. Am J Surg Pathol 32:363–376
275. Goldman RL (1971) The periosteal counterpart of benign osteoblastoma. Am J Clin Pathol 56:73–78
276. Gonin-Laurent N et al (2007) RB1 and TP53 pathways in radiation-induced sarcomas. Oncogene 26:6106–6112
277. Gorunova L et al (2009) Cytogenetic analysis of 101 giant cell tumors of bone: nonrandom patterns of telomeric associations and other structural aberrations. Genes Chromosomes Cancer 48:583–602
278. Gosheger G et al (2002) The multicentric epithelioid hemangioendothelioma of bone: a case example and review of the literature. J Cancer Res Clin Oncol 128:11–18
279. Goto T et al (2001) Osteofibrous dysplasia of the ulna. J Orthop Sci 6:608–611
280. Goto T et al (2002) Intraosseous lipoma: a clinical study of 12 patients. J Orthop Sci 7:274–280
281. Granter SR et al (1996) CD99 reactivity in mesenchymal chondrosarcoma. Hum Pathol 27:1273–1276
282. Granter SR et al (1998) The pericentromeric inversion, inv(6)(p25q13), is a novel diagnostic marker in chondromyxoid fibroma. Mod Pathol 11:1071–1074
283. Greco F et al (1991) Prostaglandins in osteoid osteoma. Int Orthop 15:35–37
284. Green P et al (1975) Benign chondroblastoma. Case report with pulmonary metastasis. J Bone Joint Surg Am 57:418–420
285. Greene AK et al (2007) Intraosseous "hemangiomas" are malformations and not tumors. Plast Reconstr Surg 119:1949–1950
286. Greenspan A (1993) Benign bone-forming lesions: osteoma, osteoid osteoma, and osteoblastoma. Clinical, imaging, pathologic, and differential considerations. Skeletal Radiol 22:485–500
287. Grimer RJ et al (2005) Periosteal osteosarcoma – a European review of outcome. Eur J Cancer 41:2806–2811
288. Grimer RJ et al (2003) Osteosarcoma over the age of forty. Eur J Cancer 39:157–163
289. Grimer RJ et al (2007) Dedifferentiated chondrosarcoma: prognostic factors and outcome from a European group. Eur J Cancer 43:2060–2065
290. Gross E et al (1996) Epithelioid sarcoma in children. J Pediatr Surg 31:1663–1665
291. Grunewald TG et al. (2010) Sclerosing epithelioid fibrosarcoma of the bone: a case report of high resistance to chemotherapy and a survey of the literature. Sarcoma 2010: 431627–
292. Gu M et al (2000) Cytokeratin immunoreactivity in Ewing's sarcoma – Prevalence in 50 cases confirmed by molecular diagnostic studies. Am J Surg Pathol 24:410–416
293. Gupta AA et al (2010) Clinical outcome of children and adults with localized Ewing sarcoma: impact of chemotherapy dose and timing of local therapy. Cancer 116:3189–3194
294. Gupta GG et al (1995) Multifocal giant cell tumor of the capitate, hamate, and triquetrum: A case report. J Hand Surg Am 20A:1003–1006
295. Ha PK et al (1999) Osteosarcoma of the head and neck: A review of the Johns Hopkins experience. Laryngoscope 109:964–969
296. Haasper C et al (2007) Coccydynia due to a benign notochordal cell tumor. Spine (Phila Pa 1976 ) 32:E394–E396
297. Hadfield MG et al (1996) Ewing's sarcoma of the skull in an infant – A case report and review. Pediatr Neurosurg 25:100–104
298. Haibach H et al (1985) Neoplasms arising in Paget's disease of bone: a study of 82 cases. Am J Clin Pathol 83:594–600
299. Halbert AR et al (1998) Cytogenetic analysis of a scapular chondromyxoid fibroma. Cancer Genet Cytogenet 104:52–56
300. Hall RB et al (1985) Periosteal osteosarcoma. Cancer 55:165–171
301. Hallor KH et al (2008) Frequent deletion of the CDKN2A locus in chordoma: analysis of chromosomal imbalances using array comparative genomic hybridisation. Br J Cancer 98:434–442
302. Hammad HM et al (1998) Chondromyxoid fibroma of the jaws. Case report and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 85:293–300

303. Hansen MF et al (2006) Osteosarcoma in Paget's disease of bone. J Bone Miner Res 21(2):58–63
304. Harrington C et al (2011) Aggressive osteoblastoma of the maxilla: a case report and review of the literature. Head Neck Pathol 5:165–170
305. Harwood AR et al (1981) Mesenchymal chondrosarcoma: a report of 17 cases. Clin Orthop Relat Res 158:144–148
306. Hasegawa T et al (1993) Mechanism of pain in osteoid osteomas: an immunohistochemical study. Histopathology 22:487–491
307. Hashimoto K et al (2006) Osteosarcoma arising from giant cell tumor of bone ten years after primary surgery: a case report and review of the literature. Tohoku J Exp Med 208:157–162
308. Haskell A et al (2003) Metachronous multicentric giant cell tumor: a case report and literature review. Clin Orthop Relat Res 412:162–168
309. Hatori M et al (2006) A classic adamantinoma arising from osteofibrous dysplasia-like adamantinoma in the lower leg: a case report and review of the literature. Tohoku J Exp Med 209:53–59
310. Hauben EI et al (2005) Desmoplastic fibroma of bone: an immunohistochemical study including beta-catenin expression and mutational analysis for beta-catenin. Hum Pathol 36:1025–1030
311. Hauben EI et al (2002) Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. Eur J Cancer 38:1218–1225
312. Haworth JM et al (1981) Diaphyseal osteosarcoma. Br J Radiol 54:932–938
313. Hazelbag HM et al (1995) DNA aberrations in the epithelial cell component of adamantinoma of long bones. Am J Pathol 147:1770–1779
314. Hazelbag HM et al (1993) Adamantinoma of the long bones: keratin subclass immunoreactivity pattern with reference to its histogenesis. Am J Surg Pathol 17:1225–1233
315. Hazelbag HM et al (2003) Dedifferentiated adamantinoma with revertant mesenchymal phenotype. Am J Surg Pathol 27:1530–1537
316. Hazelbag HM et al (1994) Adamantinoma of the long bones. A clinicopathological study of thirty-two patients with emphasis on histological subtype, precursor lesion, and biological behavior. J Bone Joint Surg Am 76:1482–1499
317. Hazelbag HM et al (1997) Cytogenetic analysis of adamantinoma of long bones: Further indications for a common histogenesis with osteofibrous dysplasia. Cancer Genet Cytogenet 97:5–11
318. Healey JH et al (1991) Radiation and pagetic osteogenic sarcomas. Clin Orthop Relat Res 270:128–134
319. Heffelfinger MJ et al (1973) Chordomas and cartilaginous tumors of the skull base. Cancer 32:410–420
320. Heidenblad M et al (2006) Genomic profiling of bone and soft tissue tumors with supernumerary ring chromosomes using tiling resolution bacterial artificial chromosome microarrays. Oncogene 25:7106–7116
321. Hemingway F et al (2012) Smooth muscle actin expression in primary bone tumours. Virchows Arch 460:525–534
322. Hense HW et al (1999) Deskriptive Epidemiologie der Ewing-Tumoren – Analysen der deutschen Patienten von (EI)CESS 1980–1997. Klin Pädiatr 211:271–275
323. Hense HW et al (1999) Factors associated with tumor volume and primary metastases in Ewing tumors: results from the (EI)CESS studies. Ann Oncol 10:1073–1077
324. Hermann G et al (2004) Osteoblastoma like osteosarcoma. Clin Radiol 59:105–108
325. Heyning FH et al (1999) Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone: a clinicopathology investigation of 60 cases. Leukemia 13:2094–2098
326. Hicks J (2005) USCAP Specialty Conference, case 2: chondroblastic osteosarcoma with features resembling chondromyxoid fibroma. Pediatr Dev Pathol 8:67–73
327. Hoang MP et al (2000) Mesenchymal chondrosarcoma: A small cell neoplasm with polyphenotypic differentiation. Int J Surg Pathol 8:291–301
328. Hoch B et al (2006) Multicentric giant cell tumor of bone. Clinicopathologic analysis of thirty cases. J Bone Joint Surg Am 88:1998–2008
329. Hoffmann C et al (1999) Pelvic ewing sarcoma – A retrospective analysis of 241 cases. Cancer 85:869–877
330. Hoogerwerf WA et al (1994) Chromosome analysis of nine osteosarcomas. Genes Chromosomes Cancer 9:88–92
331. Hopyan S et al (2002) A mutant PTH/PTHrP type I receptor in enchondromatosis. Nat Genet 30:306–310
332. Hoshi M et al (2006) Malignant change secondary to fibrous dysplasia. Int J Clin Oncol 11:229–235
333. Hsu W et al (2011) Clear-cell chondrosarcoma of the lumbar spine: case report and review of the literature. Neurosurgery 68:E1160–E1164
334. Huang L et al (2000) Gene expression of osteoprotegerin ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappaB in giant cell tumor of bone: possible involvement in tumor cell-induced osteoclast-like cell formation. Am J Pathol 156:761–767
335. Hug EB et al (2000) Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. Neurosurg Clin Amer 11:627
336. Hunter AG et al (2002) Osteofibrous dysplasia: two affected male sibs and an unrelated girl with bilateral involvement. Am J Med Genet 112:79–85
337. Huvos AG et al (1983) Osteogenic sarcoma associated with Paget's disease of bone. Cancer 52:1489–1495

338. Huvos AG et al (1985) The pathology of malignant fibrous histiocytoma of bone: a study of 130 patients. Am J Surg Pathol 9:853–871
339. Huvos AG et al (1983) Mesenchymal chondrosarcoma. A clinicopathologic analysis of 35 patients with emphasis of treatment. Cancer 51:1230–1237
340. Huvos AG et al (1985) Osteogenic sarcoma of the skull. A clinicopathologic study of 19 patients. Cancer 56:1214–1221
341. Huvos AG et al (1985) Postradiation osteogenic sarcoma of bone and soft tissues. A clinicopathologic study of 66 patients. Cancer 55:1244–1255
342. Iemoto Y et al (1991) Case report 679. Central low-grade osteosarcoma with foci of dedifferentiation. Skeletal Radiol 20:379–382
343. Inwards CY et al (1991) Desmoplastic fibroma of bone. Cancer 68:1978–1983
344. Ishida T et al (1995) Dedifferentiated chondrosarcoma of humerus with giant cell tumor-like features. Skeletal Radiol 24:76–80
345. Ishida T et al (1994) Cystic angiomatosis of bone with sclerotic changes mimicking osteoblastic metastases. Skeletal Radiol 23:247–252
346. Ishida T et al (1992) A clinicopathological and immunohistochemical study of osteofibrous dysplasia, differentiated adamantinoma, and adamantinoma of long bones. Skeletal Radiol 21:493–502
347. Ismail FW et al (2010) Ki–67 immuno-histochemistry index in stage III giant cell tumor of the bone. J Exp Clin Cancer Res 29:25
348. Itala A et al (2005) An institutional review of clear cell chondrosarcoma. Clin Orthop Relat Res 440:209–212
349. Ito T et al (2010) Radiation-induced osteosarcomas after treatment for frontal gliomas: a report of two cases. Brain Tumor Pathol 27:103–109
350. Jackson RP (1978) Recurrent osteoblastoma: a review. Clin Orthop Relat Res 131:229–233
351. Jackson RP et al (1977) Osteoid osteoma and osteoblastoma. Similar histologic lesions with different natural histories. Clin Orthop Relat Res 128:303–313
352. Jacobs JL et al (1994) Mesenchymal chondrosarcoma of the orbit. Report of three new cases and review of the literature. Cancer 73:399–405
353. Jaffe N (1979) Malignant bone tumors in children: incidence and etiologic consideration. In: Jaffe N (Hrsg) Solid tumors in childhood. PSG Publishing, Littleton, MA
354. Jager M et al (2007) Clinical outcome and genotype in patients with hereditary multiple exostoses. J Orthop Res 25:1541–1551
355. Jambhekar NA et al (1998) Benign metastasizing chondroblastoma – A case report. Cancer 82:675–678
356. Jambhekar NA et al (2010) Revisiting chordoma with brachyury, a "new age" marker: analysis of a validation study on 51 cases. Arch Pathol Lab Med 134:1181–1187
357. Jawad MU et al (2010) Primary lymphoma of bone in adult patients. Cancer 116:871–879
358. Jeanrot C et al (2000) Primary leiomyosarcoma of bone. Report of 5 anatomo-clinical cases and review of the literature. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 86:63–73
359. Jee WH et al (1998) Recurrent parosteal osteosarcoma of the talus in a 2-year-old child. Skeletal Radiol 27:157–160
360. Jeffrey PB et al (1995) Chondroid chordoma: A hyalinized chordoma without cartilaginous differentiation. Am J Clin Pathol 103:271–279
361. Jellicoe P et al (2008) Can chronic recurrent multifocal osteomyelitis predispose to lymphoma of bone? A case report. J Pediatr Orthop B 17:329–332
362. Jennes I et al (2009) Multiple osteochondromas: mutation update and description of the multiple osteochondromas mutation database (MOdb). Hum Mutat 30:1620–1627
363. Jeon DG et al (2011) MFH of bone and osteosarcoma show similar survival and chemosensitivity. Clin Orthop Relat Res 469:584–590
364. Jeon IS et al (1995) A variant Ewing's sarcoma translocation (7;22) fuses the EWS gene to the ETS gene ETV1. Oncogene 10:1229–1234
365. Jhala D et al (2008) Juvenile juxtacortical chondromyxoid fibroma of bone: a case report. Hum Pathol 39:960–965
366. Johnson K et al (2001) Imaging recurrent parosteal osteosarcoma. Eur Radiol 11:460–466
367. Johnson S et al (1986) Chondrosarcoma with additional mesenchymal component (dedifferentiated chondrosarcoma). I. A clinicopathologic study of 26 cases. Cancer 58:278–286
368. Joshi DD et al (2003) Metastatic chondroblastoma with elevated creatine kinase and paraneoplastic neurologic autoimmunity. J Pediatr Hematol Oncol 25:900–904
369. Jundt G et al (1994) Primary leiomyosarcoma of bone: report of eight cases. Hum Pathol 25:1205–1212
370. Jundt G et al (1995) Adamantinoma of long bones. A histopathological and immunohistochemical study of 23 cases. Pathol Res Pract 191:112–120
371. Junming M et al (2008) Giant cell tumor of the cervical spine: a series of 22 cases and outcomes. Spine (Phila Pa 1976 ) 33:280–288
372. Kahn LB (1976) Chondrosarcoma with dedifferentiated foci. A comparative and ultrastructural study. Cancer 37:1365–1375
373. Kahn LB (2003) Adamantinoma, osteofibrous dysplasia and differentiated adamantinoma. Skeletal Radiol 32:245–258
374. Kahn LB et al (1969) Malignant chondroblastoma. Report of two cases and reviw of the literature. Arch Pathol 88:371–376

375. Kaim AH et al (2002) Chondroblastoma and clear cell chondrosarcoma: radiological and MRI characteristics with histopathological correlation. Skeletal Radiol 31:88–95
376. Kaleem Z et al (2000) Solitary skeletal hemangioma of the extremities. Skeletal Radiol 29:502–513
377. Kalil RK et al (2000) Dedifferentiated clear cell chondrosarcoma. Am J Surg Pathol 24:1079–1086
378. Kalra S et al (2007) Radiation-induced sarcomas of bone: factors that affect outcome. J Bone Joint Surg Br 89:808–813
379. Kamineni S et al (2001) Osteofibrous dysplasia of the ulna. J Bone Joint Surg Br 83:1178–1180
380. Kanamori M et al (2001) Extra copies of chromosomes 7, 8, 12, 19, and 21 are recurrent in adamantinoma. J Mol Diagn 3:16–21
381. Kaneko Y et al (1996) Fusion of an ETS–family gene, EIAF, to EWS by t(17;22)(q12;q12) chromosome translocation in an undifferentiated sarcoma of infancy. Genes Chromosomes Cancer 15:115–121
382. Kapukaya A et al (2006) Osseous lipoma: eleven new cases and review of the literature. Acta Orthop Belg 72:603–614
383. Karol LA et al (2005) Familial osteofibrous dysplasia. A case series. J Bone Joint Surg Am 87:2297–2307
384. Kaweblum M et al (1993) Osteoid osteoma under the age of five years. The difficulty of diagnosis. Clin Orthop Relat Res 296:218–224
385. Kay RM et al (1994) Pulmonary metastasis of benign giant cell tumor of bone. Six histologically confirmed cases, including one of spontaneous regression. Clin Orthop Relat Res 302:219–230
386. Kayser F et al (1998) Evidence of the subperiosteal origin of osteoid osteomas in tubular bones: Analysis by CT and MR imaging. AJR Am J Roentgenol 170:609–614
387. Keating RB et al (1985) Enchondroma protuberans of the rib. Skeletal Radiol 13:55–58
388. Keel SB et al (1997) Chondromyxoid fibroma of the skull base: A tumor which may be confused with chordoma and chondrosarcoma: A report of three cases and review of the literature. Am J Surg Pathol 21:577–582
389. Keeny GL et al (1989) Adamantinoma of long bones. A clinicopathologic study of 85 cases. Cancer 64:730–737
390. Kenan S et al (1994) Case report 837: Juxtacortical (periosteal) chondromyxoid fibroma of the proximal tibia. Skeletal Radiol 23:237–239
391. Kenan S et al (1985) Aggressive osteoblastoma. A case report and review of the literature. Clin Orthop Relat Res 195:294–298
392. Kenan S et al (2007) Dedifferentiated high-grade osteosarcoma originating from low-grade central osteosarcoma of the fibula. Skeletal Radiol 36:347–351
393. Kenan S et al (1989) Juxtacortical liposarcoma. A case report and review of the literature. Clin Orthop Relat Res 243:225–229
394. Kikuchi Y et al (2011) Pulmonary tumor with notochordal differentiation: report of 2 cases suggestive of benign notochordal cell tumor of extraosseous origin. Am J Surg Pathol 35:1158–1164
395. Kilgore WB et al (2005) Calcaneal tumors and tumor-like conditions. Foot Ankle Clin 10:541–565 (vii)
396. Kim TJ et al (2007) Clear cell chondrosarcoma in the nasal septum. Otolaryngol Head Neck Surg 137:972–973
397. Kleer CG et al (1996) Epithelioid hemangioendothelioma of bone. Am J Surg Pathol 20:1301–1311
398. Kleist B et al (2002) Clear cell chondrosarcoma of the larynx: a case report of a rare histologic variant in an uncommon localization. Am J Surg Pathol 26:386–392
399. Klenke FM et al (2011) Recurrent giant cell tumor of long bones: analysis of surgical management. Clin Orthop Relat Res 469:1181–1187
400. Knott et al (2003) Mesenchymal chondrosarcoma of the sinonasal tract: a clinicopathological study of 13 cases with a review of the literature. Laryngoscope 113:783–790
401. Koh YC et al (2001) Epithelioid haemangioendothelioma of the sphenoid bone. J Clin Neurosci 8(1):63–66
402. Komiya S et al (1993) Aggressive bone tumorous lesion in infancy: osteofibrous dysplasia of the tibia and fibula. J Pediatr Orthop 13:577–581
403. Konishi E et al (2010) Immunohistochemical analysis for Sox9 reveals the cartilaginous character of chondroblastoma and chondromyxoid fibroma of the bone. Hum Pathol 41:208–213
404. Koplas MC et al (2010) Imaging findings, prevalence and outcome of de novo and secondary malignant fibrous histiocytoma of bone. Skeletal Radiol 39:791–798
405. Krajca-Radcliffe JB et al (1994) Giant-cell tumor of bone: a rare entity in the hands of children. J Pediatr Orthop 14:776–780
406. Kransdorf MJ et al (1991) Osteoid osteoma. Radiographics 11:671–696
407. Kremen TJ Jr et al (2011) Giant cell tumor of bone: are we stratifying results appropriately? Clin Orthop Relat Res 470:677–683
408. Kumar D et al (1998) Case report – Classic adamantinoma in a 3-year-old. Skeletal Radiol 27:406–409
409. Kumta SM et al (1998) Primary juxtacortical chondrosarcoma dedifferentiating after 20 years. Skeletal Radiol 27:569–573
410. Kurt AM et al (1990) Low-grade intraosseous osteosarcoma. Cancer 65:1418–1428
411. Kuruvilla G et al (1998) Osteofibrous dysplasia-like adamantinoma of bone: A report of five cases with immunohistochemical and ultrastructural studies. Hum Pathol 29:809–814
412. Kyriakos M (2011) Benign notochordal lesions of the axial skeleton: a review and current appraisal. Skeletal Radiol 40:1141–1152

413. Kyriakos M et al (1991) Malignant transformation of aneurysmal bone cyst, with an analysis of the literature. Cancer 68:1770–1780
414. Kyriakos M et al (1985) Metastatic chondroblastoma. Report of a fatal case with a review of the literature on atypical, aggressive, and malignant chondroblastoma. Cancer 55:1770–1789
415. Kyriakos M et al (2003) Giant vertebral notochordal rest: a lesion distinct from chordoma: discussion of an evolving concept. Am J Surg Pathol 27:396–406
416. Kyriazoglou AI et al (2012) 12q amplification defines a subtype of extraskeletal osteosarcoma with good prognosis that is the soft tissue homologue of parosteal osteosarcoma. Cancer Genet 205:332–336
417. Ladanyi M et al (1990) Neural differentiation in small round cell tumors of bone and soft tissue with the translocation t(11;22)(q24;q12) an immunohistochemical study of 11 cases. Hum Pathol 21:1245–1251
418. Ladenstein R et al (2010) Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. J Clin Oncol 28:3284–3291
419. Laffosse JM et al (2007) Intraosseous leiomyoma: a report of two cases. Joint Bone Spine 74:389–392
420. Lamovec J et al (1996) Epithelioid hemangioma of small tubular bones: a report of three cases, two of them associated with pregnancy. Mod Pathol 9:821–827
421. Lamovec J et al (1999) Osteosarcoma arising in a solitary osteochondroma of the fibula. Arch Pathol Lab Med 123:832–834
422. Lau K et al (2011) Clinical patterns and outcome in epithelioid hemangioendothelioma with or without pulmonary involvement: insights from an internet registry in the study of a rare cancer. Chest 140:1312–1318
423. Le Deley MC et al (2010) Impact of EWS-ETS fusion type on disease progression in Ewing's sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor: prospective results from the cooperative Euro-E.W.I.N.G. 99 trial. J Clin Oncol 28:1982–1988
424. Leavey PJ et al (2003) Skip metastasis in osteosarcoma. J Pediatr Hematol Oncol 25:806–808
425. Lee FY et al (1999) Chondrosarcoma of bone: an assessment of outcome. J Bone Joint Surg Am 81A:326–338
426. Lee FY et al (2013) Extraosseous benign notochordal cell tumor presenting as bilateral pulmonary nodules. Hum Pathol 44:1447–1451
427. Leggon RE et al (2004) Giant cell tumor of the pelvis and sacrum: 17 cases and analysis of the literature. Clin Orthop Relat Res 423:196–207
428. Lersundi A et al (2005) Chondromyxoid fibroma: a rarely encountered and puzzling tumor. Clin Orthop Relat Res 439:171–175
429. Lewis JJ et al (1996) Benign giant-cell tumor of bone with metastasis to mediastinal lymph nodes. A case report of resection facilitated with use of steroids. J Bone Joint Surg Am 78:106–110
430. Lewis MM et al (1990) Periosteal chondroma. A report of ten cases and review of the literature. Clin Orthop Relat Res 256:185–192
431. Linabery AM et al (2008) Trends in childhood cancer incidence in the U.S. Cancer 112:416–432
432. Link TM et al (1998) Malignant fibrous histiocytoma of bone: conventional X-ray and MR imaging features. Skeletal Radiol 27:552–558
433. Llombart-Bosch A et al (1990) Soft tissue Ewing's sarcoma. Characterization in established cultures and xenografts with evidence of a neuroectodermic phenotype. Cancer 66:2589–2601
434. Llombart-Bosch A et al (1986) Histopathological predictive factors in Ewing's sarcoma of bone and clinicopathological correlations. A retrospective study of 261 cases. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 409:627–640
435. Llombart-Bosch A et al (2009) Histological heterogeneity of Ewing's sarcoma/PNET: an immunohistochemical analysis of 415 genetically confirmed cases with clinical support. Virchows Arch 455:397–411
436. Llombart-Bosch A et al (1989) Peripheral neuroectodermal sarcoma of soft tissue (peripheral neuroepithelioma) a pathologic study of ten cases with differential diagnosis regarding other small, round-cell sarcomas. Hum Pathol 20:273–280
437. Lockhart R et al (1998) Mesenchymal chondrosarcoma of the jaws. Report of four cases. Int J Oral Maxillofac Surg 27:358–362
438. Lodwick GS (1981) Case report 169: low-grade osteosarcoma of the tibia. Skeletal Radiol 7:139–141
439. Logan PM et al (1996) Post-radiation osteosarcoma of the scapula. Skeletal Radiol 25:596–601
440. Loizaga JM et al (1993) Osteoblastoma and osteoid osteoma. Clinical and morphological features of 162 cases. Pathol Res Pract 189:33–41
441. Longhi A et al (2005) Height as a risk factor for osteosarcoma. J Pediatr Hematol Oncol 27:314–318
442. Lopez-Barea F et al (1998) Intracortical hemangioma of bone. Report of two cases and review of the literature. J Bone Joint Surg Am 80:1673–1678
443. Lorente MF et al (2000) Childhood periosteal chondroma. Arch Orthop Trauma Surg 120:605–608
444. Lorentzon R et al (1980) Parosteal (juxtacortical) osteosarcoma. A clinical and histopathological study of 11 cases and a review of the literature. J Bone Joint Surg Br 62–B:86–92
445. Lucas DR et al (1994) Osteoblastoma: Clinicopathologic study of 306 cases. Hum Pathol 25:117–134
446. Machado I et al (2010) Histopathological characterization of small cell osteosarcoma with immunohistochemistry and molecular genetic support. A study of 10 cases. Histopathology 57:162–167
447. MacLeod SP et al (1993) Intraosseous leiomyoma of the mandible: report of a case. Br J Oral Maxillofac Surg 31:187–188

448. Macmull S et al (2009) Primary intra-osseous liposarcoma of the femur: a case report. J Orthop Surg (Hong Kong) 17:374–378
449. Mahboubi S et al (1997) Malignant degeneration of radiation-induced osteochondroma. Skeletal Radiol 26:195–198
450. Mahnken AH et al (2001) Cross-sectional imaging patterns of desmoplastic fibroma. Eur Radiol 11:1105–1110
451. Mak IW et al (2011) PTHrP induces autocrine/paracrine proliferation of bone tumor cells through inhibition of apoptosis. PLoS One 6:e19975
452. Maki M et al (2004) Osteofibrous dysplasia and adamantinoma: correlation of proto-oncogene product and matrix protein expression. Hum Pathol 35:69–74
453. Maki M et al (2000) Expression of cytokeratin 1, 5, 14, 19 and transforming growth factors-beta 1, beta 2, beta 3 in osteofibrous dysplasia and adamantinoma: A possible association of transforming growth factor-beta with basal cell phenotype promotion. Pathol Int 50:801–807
454. Malhas AM et al. (2012) Low-grade central osteosarcoma: a difficult condition to diagnose. Sarcoma 2012: 764796
455. Mandahl N et al (1989) Structural chromosome aberrations in an adamantinoma. Cancer Genet Cytogenet 42:187–190
456. Mangham DC et al (2009) Sarcoma arising in Paget's disease of bone: declining incidence and increasing age at presentation. Bone 44:431–436
457. Mankin HJ et al (2005) Paget's sarcoma: a historical and outcome review. Clin Orthop Relat Res 438:97–102
458. Manner J et al (2010) MYC high level gene amplification is a distinctive feature of angiosarcomas after irradiation or chronic lymphedema. Am J Pathol 176:34–39
459. Marin C et al (1997) Juxtacortical chondromyxoid fibroma: imaging findings in three cases and a review of the literature. Skeletal Radiol 26:642–649
460. Mark RJ et al (1994) Postirradiation sarcomas. A single-institution study and review of the literature. Cancer 73:2653–2662
461. Marthya A et al (2007) Multicentric epithelioid angiosarcoma of the spine: a case report of a rare bone tumor. Spine J 7:716–719
462. Martignetti JA et al (1999) Diaphyseal medullary stenosis with malignant fibrous histiocytoma: a hereditary bone dysplasia/cancer syndrome maps to 9p21–22. Am J Hum Genet 64:801–807
463. Martignetti JA et al (2000) Malignant fibrous histiocytoma: inherited and sporadic forms have loss of heterozygosity at chromosome bands 9p21–22-evidence for a common genetic defect. Genes Chromosomes Cancer 27:191–195
464. Martin C et al (2010) Giant cell tumor of the sacrum and spine: series of 23 cases and a review of the literature. Iowa Orthop J 30:69–75
465. Martin SE et al (1982) Small-cell osteosarcoma. Cancer 50:990–996
466. Martinez V et al (1988) Aneurysmal bone cyst. A review of 123 cases including primary lesions and those secondary to other bone pathology. Cancer 61:2291–2304
467. Mascarello JT et al (1993) Unbalanced translocation resulting in the loss of the chromosome 17 short arm in an osteoblastoma. Cancer Genet Cytogenet 69:65–67
468. Mastrangelo T et al (2000) A novel zinc finger gene is fused to EWS in small round cell tumor. Oncogene 19:3799–3804
469. Masui F et al (1998) Giant cell tumor of bone: a clinicopathologic study of prognostic factors. Pathol Int 48:723–729
470. Masui F et al (1999) Clear cell chondrosarcoma: a pathological and immunohistochemical study. Histopathology 34:447–452
471. Matsuno T et al (1996) Development of angiosarcoma at the site of a bone infarct – A case report. Clin Orthop Relat Res 327:259–263
472. Matsuo T et al (2007) Telomerase activity in giant cell tumors of bone. Ann Surg Oncol 14:2896–2902
473. Matsuura S et al (2013) Epithelial and cartilaginous differentiation in clear cell chondrosarcoma. Hum Pathol 44:237–243
474. May WA et al (1993) Ewing sarcoma 11;22 translocation produces a chimeric transcription factor that requires the DNA-binding domain encoded by FLI1 for transformation. Proc Natl Acad Sci U S A 90:5752–5756
475. May WA et al (1993) The Ewing's sarcoma EWS/FLI-1 fusion gene encodes a more potent transcriptional activator and is a more powerful transforming gene than FLI-1. Mol Cell Biol 13:7393–7398
476. McCarthy EF et al (2009) Giant cell tumor of bone in elderly patients: a study of ten patients. Iowa Orthop J 29:79–82
477. McCormick C et al (1998) The putative tumour suppressor EXT1 alters the expression of cell-surface heparan sulfate. Nat Genet 19:158–161
478. McFarland GB Jr et al (1977) Dedifferentiation of low grade chondrosarcomas. Clin Orthop Relat Res 122:157–164
479. McHugh JB et al (2009) Sino-orbital osteoma: a clinicopathologic study of 45 surgically treated cases with emphasis on tumors with osteoblastoma-like features. Arch Pathol Lab Med 133:1587–1593
480. McHugh JB et al (2006) Primary versus radiation-associated craniofacial osteosarcoma: Biologic and clinicopathologic comparisons. Cancer 107:554–562
481. McMaster ML et al (2001) Chordoma: incidence and survival patterns in the United States, 1973–1995. Cancer Causes Control 12:1–11
482. McMaster ML et al (2011) Clinical features distinguish childhood chordoma associated with tuberous sclerosis complex (TSC) from chordoma in the general paediatric population. J Med Genet 48:444–449

483. McNairn JDK et al (2001) Benign tumefactive soft tissue extension from Paget's disease of bone simulating malignancy. Skeletal Radiol 30:157–160
484. Mehnert F et al (2004) Retroclival ecchordosis physaliphora: MR imaging and review of the literature. AJNR Am J Neuroradiol 25:1851–1855
485. Meis JM et al (1987) Dedifferentiated" chordoma. A clinicopathologic and immunohistochemical study of three cases. Am J Surg Pathol 11:516–525
486. Memis A et al (2002) Clear cell chondrosarcoma: unusual radiologic appearances with histologic correlation. Eur Radiol 12:427–430
487. Mendlick MR et al (2001) Translocation t(1;3)(p36.3;q25) is a nonrandom aberration in epithelioid hemangioendothelioma. Am J Surg Pathol 25:684–687
488. Mentzel T et al (1997) Epithelioid hemangioendothelioma of skin and soft tissues: Clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 cases. Am J Surg Pathol 21:363–374
489. Merchant A et al (2009) Somatic mutations in SQSTM1 detected in affected tissues from patients with sporadic Paget's disease of bone. J Bone Miner Res 24:484–494
490. Mertens F et al (2000) Radiation-associated sarcomas are characterized by complex karyotypes with frequent rearrangements of chromosome arm 3p. Cancer Genet Cytogenet 116:89–96
491. Mertens F et al (1993) Cytogenetic findings in 33 osteosarcomas. Int J Cancer 55:44–50
492. Miettinen M et al (1987) Chordoma with a massive spindle-cell sarcomatous transformation. A light- and electron-microscopic and immunohistological study. Am J Surg Pathol 11:563–570
493. Mika J et al (2012) Primary bone lymphomas thought to be osteomyelitis urgently demand a rapid diagnosis in bone pathology. Anticancer Res 32:4905–4912
494. Milde T et al (2005) Multifocal osteochondroma after repeated irradiation in a boy with Hodgkin disease. J Pediatr Hematol Oncol 27:344–345
495. Min HS et al (2010) Desmoplastic fibroma with malignant transformation. Ann Diagn Pathol 14:50–55
496. Mirra JM (1989) Bone tumors. Clinical, radiologic, and pathologic correlations, 2. Aufl. Lea & Febiger, Philadelphia
497. Mirra JM (1989) Osseous tumors of intramedullary origin. In: Mirra JM, Picci P, Gold RH (Hrsg) Bone tumors. Clinical, radiologic, and pathologic correlations. 2. Aufl.. Lea & Febiger, Philadelphia
498. Mirra JM et al (2001) Giant notochordal hamartoma of intraosseous origin: a newly reported benign entity to be distinguished from chordoma. Report of two cases. Skeletal Radiol 30:698–709
499. Mirra JM et al (1985) A new histologic approach to the differentiation of enchondroma and chondrosarcoma of the bones. A clinicopathologic analysis of 51 cases. Clin Orthop Relat Res 201:214–237
500. Mirra JM et al (1976) Pseudomalignant osteoblastoma versus arrested osteosarcoma. A case report. Cancer 37:2005–2014
501. Mitchell A et al (1996) Juxtacortical dedifferentiated chondrosarcoma from a primary periosteal chondrosarcoma. Mod Pathol 9:279–283
502. Mitchell AD et al (2000) Experience in the treatment of dedifferentiated chondrosarcoma. J Bone Joint Surg Br 82B:55–61
503. Mittal S et al (2007) Post-irradiation angiosarcoma of bone. J Cancer Res Ther 3:96–99
504. Miyayama H et al (1993) Aggressive osteoblastoma of the calcaneus. Cancer 71:346–353
505. Mizuno K et al (1999) Chondromyxoid fibroma of the scapula associated with aneurysmal bone cyst. Radiat Med 17:383–387
506. Monda L et al (1985) S-100 protein immunostaining in the differential diagnosis of chondroblastoma. Hum Pathol 16:287–293
507. Mondal A et al (2001) Multifocal giant cell tumour of bone in a skeletally immature patient – a case report. Indian J Pathol Microbiol 44:479–481
508. Montero O et al (2003) Cytogenetic analysis of the mononuclear cell component of giant cell tumors of bone. Cancer Genet Cytogenet 146:170–172
509. Moon NF et al (1986) Adamantinoma of the appendicular skeleton – updated. Clin Orthop Relat Res 204:215–237
510. Moore TE et al (1991) Sarcoma in Paget disease of bone: clinical, radiologic, and pathologic features in 22 cases. AJR Am J Roentgenol 156:1199–1203
511. Morgan JD et al (1999) Giant cell tumor and the skeletally immature patient. J South Orthop Assoc 8:275–284
512. Morgan T et al (2005) Molecular profiling of giant cell tumor of bone and the osteoclastic localization of ligand for receptor activator of nuclear factor kappa B. Am J Pathol 167:117–128
513. Mori Y et al (2000) Malignant transformation of a giant cell tumor 25 years after initial treatment. Clin Orthop Relat Res 381:185–191
514. Morimitsu Y et al (2000) Sarcomatoid chordoma: chordoma with a massive malignant spindle-cell component. Skeletal Radiol 29:721–725
515. Mortazavi SM et al (2007) Periosteal osteoblastoma: report of a case with a rare histopathologic presentation and review of the literature. Skeletal Radiol 36:259–264
516. Moskovszky L et al (2010) Centrosome abnormalities in giant cell tumour of bone: possible association with chromosomal instability. Mod Pathol 23:359–366
517. Most MJ et al (2010) Osteofibrous dysplasia and adamantinoma. J Am Acad Orthop Surg 18:358–366
518. Müller-Miney H et al (1991) Röntgenmorphologie des parossalen Osteosarkoms (POS). Fortschr Röntgenstr 155:165–170
519. Mungo DV et al (2002) COX-1 and COX-2 expression in osteoid osteomas. J Orthop Res 20:159–162

520. Muramatsu K et al (2008) Low-grade central osteosarcoma mimicking fibrous dysplasia: a report of two cases. Arch Orthop Trauma Surg 128:11–15
521. Murata H et al (1999) Relationship between chromosomal aberrations by fluorescence in situ hybridization and DNA ploidy by cytofluorometry in osteosarcoma. Cancer Lett 139:221–226
522. Murata H et al (1999) DNA ploidy alterations detected during dedifferentiation of periosteal chondrosarcoma. Anticancer Res 19:2285–2288
523. Muroya K et al (2002) Diaphyseal medullary stenosis with malignant fibrous histiocytoma: further evidence for loss of heterozygosity involving 9p21–22 in tumor tissue. Genes Chromosomes Cancer 33:326–328
524. Murphey MD et al (1994) From the archives of the AFIP. Musculoskeletal malignant fibrous histiocytoma: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 14:807–826
525. Murphey MD et al (2004) Imaging of periosteal osteosarcoma: radiologic-pathologic comparison. Radiology 233:129–138
526. Murphey MD et al (1997) The many faces of osteosarcoma. Radiographics 17:1205–1231
527. Myers JL et al (1991) Leimoysarcoma of Bone. A clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of five cases. Cancer 67:1051–1056
528. Nagata S et al (2013) Chondrosarcoma arising within a radiation–induced osteochondroma several years following childhood total body irradiation: Case report. Skeletal Radiol 42:1173–1177
529. Naka T et al (2003) Skull base and nonskull base chordomas: clinicopathologic and immunohistochemical study with special reference to nuclear pleomorphism and proliferative ability. Cancer 98:1934–1941
530. Naka T et al (1995) Osteosarcoma versus malignant fibrous histiocytoma of gone in patients older than 40 years – A clinicopathologic and immunohistochemical analysis with special reference to malignant fibrous histiocytoma-like osteosarcoma. Cancer 76:972–984
531. Nakajima H et al (1997) Small cell osteosarcoma of bone – Review of 72 cases. Cancer 79:2095–2106
532. Nakamura Y et al (1983) S-100 protein in tumors of cartilage and bone. An immunohistochemical study. Cancer 52:1820–1824
533. Nakanishi K et al (2001) Postradiation sarcomas of the pelvis after treatment for uterine cervical cancer: review of the CT and MR findings of five cases. Skeletal Radiol 30:132–137
534. Nakashima Y et al (1986) Mesenchymal chondrosarcoma of bone and soft tissue. A review of 111 cases. Cancer 57:2444–2453
535. Nakayama R et al (2012) Detection of HEY1–NCOA2 fusion by fluorescence in-situ hybridization in formalin-fixed paraffin-embedded tissues as a possible diagnostic tool for mesenchymal chondrosarcoma. Pathol Int 62:823–826
536. Narvaez JA et al (2005) Subperiosteal leiomyosarcoma of the tibia. Skeletal Radiol 34:42–46
537. Nascimento AG et al (1980) A clinicopathologic study of 20 cases of large-cell (atypical) Ewing's sarcoma of bone. Am J Surg Pathol 4:29–36
538. Newton WA Jr et al (1991) Bone sarcomas as second malignant neoplasms following childhood cancer. Cancer 67:193–201
539. Ng SH et al (1998) Cervical ecchordosis physaliphora: CT and MR features. Br J Radiol 71:329–331
540. Ng TL et al (2007) Ewing sarcoma with novel translocation t(2;16) producing an in-frame fusion of FUS and FEV. J Mol Diagn 9:459–463
541. Nielsen GP et al (1999) Chondromyxoid fibroma: a tumor showing myofibroblastic, myochondroblastic, and chondroblastic differentiation. Mod Pathol 12:514–517
542. Nielsen GP et al (2009) Epithelioid hemangioma of bone revisited: a study of 50 cases. Am J Surg Pathol 33:270–277
543. Niezabitowski A et al (1987) Rhabdomyosarcomatous component in dedifferentiated chondrosarcoma. Pathol Res Pract 182:275–282
544. Nilbert M et al (1998) Ewing's sarcoma treatment in Scandinavia 1984–1990 – Ten-year results of the Scandinavian sarcoma group protocol SSGIV. Acta Oncol (Madr ) 37:375–378
545. Nishida J et al (1997) Malignant fibrous histiocytoma of bone – A clinicopathologic study of 81 patients. Cancer 79:482–493
546. Nishiguchi T et al (2011) Differentiating benign notochordal cell tumors from chordomas: radiographic features on MRI, CT, and tomography. AJR Am J Roentgenol 196:644–650
547. Nishio J et al (2006) Monoallelic deletion of the p53 gene through chromosomal translocation in a small cell osteosarcoma. Virchows Arch 448:852–856
548. Nishio J et al (2012) Low-grade central osteosarcoma of the metatarsal bone: a clinicopathological, immunohistochemical, cytogenetic and molecular cytogenetic analysis. Anticancer Res 32:5429–5435
549. Nishio J et al (2005) Cytogenetic findings in clear cell chondrosarcoma. Cancer Genet Cytogenet 162:74–77
550. Nishisho T et al (2011) Locally administered zoledronic Acid therapy for giant cell tumor of bone. Orthopedics 34:e312–e315
551. Noble-Topham SE et al (1996) SAS is amplified predominantly in surface osteosarcoma. J Orthop Res 14:700–705
552. Noel G et al (2003) Radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and the cervical spine. Prognostic factors and patterns of failure. Strahlenther Onkol 179:241–248
553. Noguera R et al (1989) Giant-cell tumor of bone, stage II, displaying translocation t(12;19)(q13;q13). Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 415:377–382

554. Noguera R et al (1990) Translocation (11;22) in small cell osteosarcoma. Cancer Genet Cytogenet 45:121–124
555. Nojima T et al (1991) A case of osteosarcoma arising in a solitary osteochondroma. Acta Orthop Scand 62:290–292
556. Nora FE et al (1983) Osteosarcoma of extragnathic craniofacial bones. Mayo Clin Proc 58:268–272
557. Nyquist KB et al (2012) Whole-transcriptome sequencing identifies novel IRF2BP2–CDX1 fusion gene brought about by translocation t(1;5)(q42;q32) in mesenchymal chondrosarcoma. PLoS One 7:e49705
558. O'Connell JX et al (1993) Epithelioid hemangioma of bone. A tumor often mistaken for low-grade angiosarcoma or malignant hemangioendothelioma. Am J Surg Pathol 17:610–617
559. O'Connell JX et al (1998) Osteoid osteoma: the uniquely innervated bone tumor. Mod Pathol 11:175–180
560. O'Connell JX et al (2001) Epithelioid vascular tumors of bone: a review and proposal of a classification scheme. Adv Anat Pathol 8:74–82
561. O'Malley DP et al (2001) Chromosomal changes in a dedifferentiated chondrosarcoma: a case report and review of the literature. Cancer Genet Cytogenet 124:105–111
562. Ogose A et al (2000) Repeated dedifferentiation of low-grade intraosseous osteosarcoma. Hum Pathol 31:615–618
563. Ogose A et al (1995) Clear cell chondrosarcomas arising from rare sites. Pathol Int 45:684–690
564. Okada K et al (1994) Parosteal osteosarcoma. A clinicopathological study. J Bone Joint Surg Am 76:366–378
565. Okada K et al (2003) Osteosarcoma with cytokeratin expression: a clinicopathological study of six cases with an emphasis on differential diagnosis from metastatic cancer. J Clin Pathol 56:742–746
566. Okada K et al (1999) High grade surface osteosarcoma – A clinicopathologic study of 46 cases. Cancer 85:1044–1054
567. Okada K et al (1993) Osteosarcoma of the hand. A clinicopathologic study of 12 cases. Cancer 72:719–725
568. Oliveira CR et al (2007) Classical osteoblastoma, atypical osteoblastoma, and osteosarcoma: a comparative study based on clinical, histological, and biological parameters. Clinics (Sao Paulo) 62:167–174
569. Olsson L et al (2011) Clonal evolution through loss of chromosomes and subsequent polyploidization in chondrosarcoma. PLoS One 6:e24977
570. Operskalski EA et al (1987) A case-control study of osteosarcoma in young persons. Am J Epidemiol 126:118–126
571. Örndal C et al (1992) Supernumerary ring chromosomes in five bone and soft tissue tumors of low or borderline malignancy. Cancer Genet Cytogenet 60:170–175
572. Ortiz-Cruz EJ et al (1995) Late development of a malignant fibrous histiocytoma at the site of a giant cell tumor. Clin Orthop Relat Res 318:199–204
573. Ostrowski ML et al (1999) Osseous Hodgkin disease. Cancer 85:1166–1178
574. Ostrowski ML et al (1999) Malignant chondroblastoma presenting as a recurrent pelvic tumor with DNA aneuploidy and p53 mutation as supportive evidence of malignancy. Skeletal Radiol 28:644–650
575. Ostrowski ML et al (1997) Lesions of the bones of the hands and feet. Am J Surg Pathol 21:676–690
576. Ottaviani G et al (2009) The etiology of osteosarcoma. Cancer Treat Res 152:15–32
577. Otto BA et al (2007) Chondromyxoid fibroma of the temporal bone: case report and review of the literature. Ann Otol Rhinol Laryngol 116:922–927
578. Ozaki T et al (2003) Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. J Clin Oncol 21:334–341
579. Ozaki T et al (1998) Multicentric malignant transformation of multiple exostoses. Skeletal Radiol 27:233–236
580. Ozaki T et al (2002) Giant cell tumor of the spine. Clin Orthop Relat Res 401:194–201
581. Ozaki T et al (2002) Osteoid osteoma and osteoblastoma of the spine: experiences with 22 patients. Clin Orthop Relat Res 397:394–402
582. Ozaki T et al (1995) Ewing's sarcoma of the ribs. A report from the cooperative Ewing's sarcoma study. Eur J Cancer [A] 31A:2284–2288
583. Ozaki T et al (2002) Genetic imbalances revealed by comparative genomic hybridization in osteosarcomas. Int J Cancer 102:355–365
584. Ozdemir H et al (2004) MRI findings of intraosseous lipoma: case report. Magn Reson Imaging 22:281–284
585. Ozdemirli M et al (1996) Hodgkin's disease presenting as a solitary bone tumor. Cancer 77:79–88
586. Palmerini E et al (2013) Primary angiosarcoma of bone: a retrospective analysis of 60 patients from 2 institutions. Am J Clin Oncol 37:528–534
587. Pansuriya TC et al (2011) Maffucci syndrome: a genome-wide analysis using high resolution single nucleotide polymorphism and expression arrays on four cases. Genes Chromosomes Cancer 50:673–679
588. Pansuriya TC et al (2011) Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. Nat Genet 43:1256–1261
589. Papagelopoulos PJ et al (2002) Clinicopathologic features, diagnosis, and treatment of fibrosarcoma of bone. Am J Orthop (Belle Mead NJ) 31:253–257
590. Parham DM et al (2004) Cytogenetic distinction among benign fibro-osseous lesions of bone in children and adolescents: value of karyotypic findings in differential diagnosis. Pediatr Dev Pathol 7:148–158
591. Parham DM et al (1999) Neuroectodermal differentiation in Ewing's sarcoma family of tumors does not predict tumor behavior. Hum Pathol 30:911–918

592. Park HR et al (1995) Chondromyxoid fibroma of the femur: a case report with intra-cortical location. J Korean Med Sci 10:51–56
593. Park HR et al (2002) Expression of collagen type II, S100B, S100A2 and osteocalcin in chondroblastoma and chondromyxoid fibroma. Oncol Rep 9:1087–1091
594. Park JM et al (2001) Oncogenic osteomalacia associated with soft tissue chondromyxoid fibroma. Eur J Radiol 39:69–72
595. Park YK et al (1993) Osteofibrous dysplasia: clinicopathologic study of 80 cases. Hum Pathol 24:1339–1347
596. Park YK et al (1995) Dedifferentiated chondrosarcoma arising in an osteochondroma. Skeletal Radiol 24:617–619
597. Patel AJ et al (2011) Radiation–induced osteosarcomas of the calvarium and skull base. Cancer 117:2120–2126
598. Pattamapaspong N et al (2006) Chondromyxoid fibroma of the distal clavicle. Pathology 38:464–466
599. Paulino AC et al (2005) Secondary neoplasms after radiotherapy for a childhood solid tumor. Pediatr Hematol Oncol 22:89–101
600. Paulussen M et al (2008) Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment – cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. J Clin Oncol 26:4385–4393
601. Pazzaglia L et al (2010) Differential gene expression in classic giant cell tumours of bone: Tenascin C as biological risk factor for local relapses and metastases. Histopathology 57:59–72
602. Pazzaglia UE et al (1989) Development and involution of the notochord in the human spine. J R Soc Med 82:413–415
603. Pendlebury SC et al (1995) Sarcomas following radiation therapy for breast cancer: a report of three cases and a review of the literature. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:405–410
604. Peter M et al (1997) A new member of the ETS family fused to EWS in Ewing tumors. Oncogene 14:1159–1164
605. Petit MM et al (1998) Expression of reciprocal fusion transcripts of the HMGIC and LPP genes in parosteal lipoma. Cancer Genet Cytogenet 106:18–23
606. Petra M et al (2002) Leiomyosarcoma of bone arising in association with a bone infarct. Sarcoma 6:47–50
607. Pettine KA et al (1986) Osteoid-osteoma and osteoblastoma of the spine. J Bone Joint Surg Am 68:354–361
608. Picci P et al (1997) Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. J Clin Oncol 15:1553–1559
609. Picci P et al (1983) Giant-cell tumor of bone in skeletally immature patients. J Bone Joint Surg Am 65:486–490
610. Picci P et al (1993) Prognostic significance of histopathologic response to chemotherapy in nonmetastatic Ewing's sarcoma of the extremities. J Clin Oncol 11:1763–1769
611. Pieper S et al (2008) Ewing's tumors over the age of 40: a retrospective analysis of 47 patients treated according to the International Clinical Trials EICESS 92 and EURO-E.W.I.N.G. 99. Onkologie 31:657–663
612. Platania N et al (2003) Spinal meningeal mesenchymal chondrosarcoma. Report of a new case and review of the literature. J Neurosurg Sci 47:107–110
613. Pontius A et al (2003) Temporal bone chondroblastomas. Am J Otolaryngol 24:370–373
614. Pösl M et al (1996) Morphologische Charakteristika des Chondroblastoms. Pathologe 17:26–34
615. Pösl M et al (1996) Malignant transformation of chondroblastoma. Histopathology 29:477–480
616. Potratz J et al (2012) Ewing sarcoma: clinical state-of-the-art. Pediatr Hematol Oncol 29:1–11
617. Potratz J et al (2012) Ewing sarcoma: biology-based therapeutic perspectives. Pediatr Hematol Oncol 29:12–27
618. Present D et al (1991) Clear cell chondrosarcoma of bone. A report of 8 cases. Skeletal Radiol 20:187–191
619. Presneau N et al (2009) Potential therapeutic targets for chordoma: PI3K/AKT/TSC1/TSC2/mTOR pathway. Br J Cancer 100:1406–1414
620. Presneau N et al (2011) Role of the transcription factor T (brachyury) in the pathogenesis of sporadic chordoma: a genetic and functional-based study. J Pathol 223:327–335
621. Pring ME et al (2001) Chondrosarcoma of the pelvis. A review of sixty-four cases. J Bone Joint Surg Am 83-A:1630–1642
622. Propeck T et al (2000) Radiologic-pathologic correlation of intraosseous lipomas. AJR Am J Roentgenol 175:673–678
623. Puri A et al (2007) Giant cell tumor of bone in children and adolescents. J Pediatr Orthop 27:635–639
624. Putti TC et al (1997) Periosteal chondrosarcoma – A case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 121:70–74
625. Qureshi A et al (2010) Primary non-hodgkin's lymphoma of bone: experience of a decade. Indian J Pathol Microbiol 53:267–270
626. Qureshi AA et al (2000) Current trends in the management of adamantinoma of long bones – An international study. J Bone Joint Surg Am 82A:1122–1131
627. Rabhan WN et al (1968) Desmoplastic fibroma. Report of ten cases and review of the literature. J Bone Joint Surg Am 50:487–502
628. Radcliffe SN et al (1998) Osteoid osteoma: the difficult diagnosis. Eur J Radiol 28:67–79
629. Radig K et al (1998) p53 gene mutations in osteosarcomas of low-grade malignancy. Hum Pathol 29:1310–1316
630. Ragazzini P et al (1999) Analysis of SAS gene and CDK4 and MDM2 proteins in low-grade osteosarcoma. Cancer Detect Prev 23:129–136
631. Rahimi A et al (1972) Chondromyxoid fibroma: a clinicopathologic study of 76 cases. Cancer 30:726–736

632. Ramanoudjame M et al (2011) Is there a link between osteofibrous dysplasia and adamantinoma? Orthop Traumatol Surg Res 97:877–880
633. Ramappa AJ et al (2000) Chondroblastoma of bone. J Bone Joint Surg Am 82A:1140–1145
634. Randall RL (2003) Giant cell tumor of the sacrum. Neurosurg Focus 15:E13
635. Rasalkar DD et al (2011) Primary pleomorphic liposarcoma of bone in an adolescent: imaging features of a rare entity. Pediatr Radiol 41:1342–1345
636. Raymond AK (1991) Surface osteosarcoma. Clin Orthop Relat Res 270:140–148
637. Raymond AK et al (1987) Case report 425: Chondroblastic osteosarcoma: clear-cell variant of femur. Skeletal Radiol 16:336–341
638. Reed RJ et al (1964) Lesions of bone that may be confused with aneurysmal bone cyst. Clin Orthop Relat Res 35:150–162
639. Reid AB et al (1989) Familial diffuse cystic angiomatosis of bone. Clin Orthop Relat Res 238:211–218
640. Reith JD et al (1996) Dedifferentiated chondrosarcoma with rhabdomyosarcomatous differentiation. Am J Surg Pathol 20:293–298
641. Rekhi B et al (2011) Primary leiomyosarcoma of bone – a clinicopathologic study of 8 uncommon cases with immunohistochemical analysis and clinical outcomes. Ann Diagn Pathol 15:147–156
642. Renshaw AA et al (1996) Cytology of typical and atypical Ewing's sarcoma PNET. Am J Clin Pathol 106:620–624
643. Revell MP et al (2002) Periosteal osteosarcoma: a review of 17 cases with mean follow-up of 52 months. Sarcoma 6:123–130
644. Rigopoulou A et al (2012) Intraosseous hemangioma of the appendicular skeleton: imaging features of 15 cases, and a review of the literature. Skeletal Radiol 41:1525–1536
645. Riley RD et al (2003) A systematic review of molecular and biological markers in tumours of the Ewing's sarcoma family. Eur J Cancer 39:19–30
646. Ritschl P et al (1991) Parosteal osteosarcoma. 2–23-year follow-up of 33 patients. Acta Orthop Scand 62:195–200
647. Ritts GD et al (1987) Periosteal osteosarcoma. Clin Orthop Relat Res 219:299–307
648. Romeo S et al (2010) Heterogeneous and complex rearrangements of chromosome arm 6q in chondromyxoid fibroma: delineation of breakpoints and analysis of candidate target genes. Am J Pathol 177:1365–1376
649. Romeo S et al (2006) Brachyury and chordoma: the chondroid-chordoid dilemma resolved? J Pathol 209:143–146
650. Romeo S et al (2009) A balanced t(5;17) (p15;q22-23) in chondroblastoma: frequency of the re–arrangement and analysis of the candidate genes. BMC Cancer 9:393
651. Ropars M et al (2007) Primary giant cell tumours of the digital bones of the hand. J Hand Surg Eur Vol 32:160–164
652. Rose PS et al (2006) Periosteal osteosarcoma: long-term outcome and risk of late recurrence. Clin Orthop Relat Res 453:314–317
653. Rosenberg AE et al (1994) Chondroid chordoma – a variant of chordoma. A morphologic and immunohistochemical study. Am J Clin Pathol 101:36–41
654. Rougraff BT et al (1998) Surface-based hemangioma of bone: three case studies and a review of the literature. Skeletal Radiol 27:182–187
655. Rozeman LB et al (2009) Dedifferentiated peripheral chondrosarcomas: regulation of EXT–downstream molecules and differentiation-related genes. Mod Pathol 22:1489–1498
656. Rozeman LB et al (2005) Absence of IHH and retention of PTHrP signalling in enchondromas and central chondrosarcomas. J Pathol 205:476–482
657. Rozeman LB et al (2004) Enchondromatosis (Ollier disease, Maffucci syndrome) is not caused by the PTHR1 mutation p.R150C. Hum Mutat 24:466–473
658. Rushing EJ et al (1996) Mesenchymal chondrosarcoma – A clinicopathologic and flow cytometric study of 13 cases presenting in the central nervous system. Cancer 77:1884–1891
659. Safar A et al (2000) Recurrent anomalies of 6q25 in chondromyxoid fibroma. Hum Pathol 31:306–311
660. Said S et al (2001) Clear cell chondrosarcoma of the larynx. Otolaryngol Head Neck Surg 125:107–108
661. Saifuddin A et al (1998) Osteoid osteoma and osteoblastoma of the spine – Factors associated with the presence of scoliosis. Spine 23:47–53
662. Sailhan F et al (2009) Chondroblastoma of bone in a pediatric population. J Bone Joint Surg Am 91:2159–2168
663. Saito T et al (2005) Five-year evolution of a telangiectatic osteosarcoma initially managed as an aneurysmal bone cyst. Skeletal Radiol 34:290–294
664. Saito T et al (2003) Low-grade fibrosarcoma of the proximal humerus. Pathol Int 53:115–120
665. Sakai JN et al (2011) Cytogenetic findings in 14 benign cartilaginous neoplasms. Cancer Genet 204:180–186
666. Sakamoto A et al (2000) A comparative study of fibrous dysplasia and osteofibrous dysplasia with regard to G(S) alpha mutation at the Arg(201) codon – Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis of paraffin-embedded tissues. J Mol Diagn 2:67–72
667. Sakamoto A et al (2001) Immunoexpression of neurofibromin, S-100 protein, and leu-7 and mutation analysis of the NF1 gene at codon 1423 in osteofibrous dysplasia. Hum Pathol 32:1245–1251
668. Sakkers RJ et al (1997) Late malignant transformation of a benign giant-cell tumor of bone. A case report. J Bone Joint Surg Am 79:259–262
669. Salvati M et al (2005) Central nervous system mesenchymal chondrosarcoma. J Exp Clin Cancer Res 24:317–324

670. Salvati M et al (1994) Radiation-induced osteosarcomas of the skull: report of two cases and review of the literature. Clin Neurol Neurosurg 96:226–229
671. Salzer-Kuntschik M et al (1983) Bestimmung des morphologischen Regressionsgrades nach Chemotherapie bei malignen Knochentumoren. Pathologe 4:135–141
672. Salzer-Kuntschik M et al (1983) Morphological grades of regression in osteosarcoma after polychemotherapy – COSS 80 study. J Cancer Res Clin Oncol Suppl 106:21–24
673. Sanerkin NG (1980) The diagnosis and grading of chondrosarcoma of bone. A combined cytologic and histologic approach. Cancer 45:582–594
674. Sanjay BKS et al (1996) Giant cell tumours of the hand. J Hand Surg [Br Eur ] 21B:683–687
675. Sarisozen B et al (2002) Adamantinoma of the tibia in a nine-year-old child. Acta Orthop Belg 68:412–416
676. Sarisozen B et al (2005) Neonatal osteofibrous dysplasia: a case report. Eur J Orthop Surg Traumatol 15:57–59
677. Sawyer JR et al (2005) Evidence for telomeric fusions as a mechanism for recurring structural aberrations of chromosome 11 in giant cell tumor of bone. Cancer Genet Cytogenet 159:32–36
678. Sawyer J et al (1998) Evidence of an association between 6q13-21 chromosome aberrations and locally aggressive behavior in patients with cartilage tumors. Cancer 82:474–483
679. Schajowicz F (1977) Juxtacortical chondrosarcoma. J Bone Joint Surg Br 59–B:473–480
680. Schajowicz F (1987) Chondromyxoid fibroma: report of three cases with predominant cortical involvement. Radiology 164:783–786
681. Schajowicz F et al (1978) Cystic angiomatosis (hamartous haemolymphagiomatosis) of bone. A clinicopathological study of three cases. J Bone Joint Surg Br 60:100–106
682. Schajowicz F et al (1971) Chondromyxoid fibroma (fibromyxoid chondroma) of bone. A clinico–pathological study of thirty-two cases. J Bone Joint Surg Br 53:198–216
683. Schajowicz F et al (1970) Osteoid osteoma and osteoblastoma. Acta Orthop Scand 41:272–291
684. Schajowicz F et al (1976) Malignant osteoblastoma. J Bone Joint Surg Br 58:202–211
685. Schajowicz F et al (1983) Sarcoma complicating Paget's disease of bone. A clinicopathological study of 62 cases. J Bone Joint Surg Br 65:299–307
686. Scheil S et al (2001) Genome-wide analysis of sixteen chordomas by comparative genomic hybridization and cytogenetics of the first human chordoma cell line, U-CH1. Genes Chromosomes Cancer 32:203–211
687. Schleiermacher G et al (2003) Increased risk of systemic relapses associated with bone marrow micrometastasis and circulating tumor cells in localized ewing tumor. J Clin Oncol 21:85–91
688. Schmale GA et al (1994) The natural history of hereditary multiple exostoses. J Bone Joint Surg Am 76:986–992
689. Schmidt D et al (1985) Malignant peripheral neuroectodermal tumours of childhood and adolescence. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 406:351–365
690. Scholsem M et al (2005) Primary temporal bone angiosarcoma: a case report. J Neurooncol 75:121–125
691. Schwartz HS et al (1991) Telomeric associations and consistent growth factor overexpression detected in giant cell tumor of bone. Cancer Genet Cytogenet 56:263–276
692. Schwartz HS et al (1993) Telomere reduction in giant cell tumor of bone and with aging. Cancer Genet Cytogenet 71:132–138
693. Schwartz HS et al (1989) Cytogenetic analyses in giant-cell tumors of bone. Clin Orthop Relat Res 240:250–260
694. Schwartz HS et al (1995) Telomerase activity and oncogenesis in giant cell tumor of bone. Cancer 75:1094–1099
695. Schwarz MB et al (1988) Postirradiation sarcoma in retinoblastoma. Induction or predisposition? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 114:640–644
696. Schwarz RE et al (1996) Radiation–associated malignant tumors of the chest wall. Ann Surg Oncol 3:387–392
697. Schweitzer G et al (1971) Osteosarcoma arising in a solitary osteochondroma. S Afr Med J 45:810–811
698. Scotlandi K et al (2009) Overcoming resistance to conventional drugs in Ewing sarcoma and identification of molecular predictors of outcome. J Clin Oncol 27:2209–2216
699. Seeger LL et al (1998) Surface lesions of bone. Radiology 206:17–33
700. Segev E et al (2004) Giant osteofibrous dysplasia (ossifying fibroma) of the tibia: case report and review of treatment modalities. Sarcoma 8:51–56
701. Semmelink HJ et al (1990) Cytokeratin expression in chondroblastomas. Histopathology 16:257–263
702. Seret P et al (1987) Sarcomatous degeneration in Paget's bone disease. J Cancer Res Clin Oncol 113:392–399
703. Shakked RJ et al (2012) Mesenchymal chondrosarcoma: clinicopathologic study of 20 cases. Arch Pathol Lab Med 136:61–75
704. Shalaby A et al (2011) The role of epidermal growth factor receptor in chordoma pathogenesis: a potential therapeutic target. J Pathol 223:336–346
705. Shankman S et al (1997) Subperiosteal osteoid osteoma: radiographic and pathologic manifestations. Skeletal Radiol 26:457–462
706. Shapeero LG et al (1994) Periosteal Ewing sarcoma. Radiology 191:825–831
707. Sharma H et al (2005) Scapulo-humeral Paget's sarcoma: Scottish Bone Tumour Registry experience. Eur J Cancer Care (Engl ) 14:367–372
708. Sharma H et al (2006) Paget sarcoma of the spine: Scottish Bone Tumor Registry experience. Spine 31:1344–1350

709. Shen J et al (2011) Classic chordoma coexisting with benign notochordal cell rest demonstrating different immunohistological expression patterns of brachyury and galectin–3. J Clin Neurosci 18:96–99
710. Sherman GM et al (2003) positive adamantinoma of the ulna with ipsilateral discrete osteofibrous dysplasia. Clin Orthop Relat Res CD99(408):256–261
711. Sheth DS et al (1996) Conventional and dedifferentiated parosteal osteosarcoma – Diagnosis, treatment, and outcome. Cancer 78:2136–2145
712. Shing DC et al (2003) FUS/ERG gene fusions in Ewing's tumors. Cancer Res 63:4568–4576
713. Shiraishi J et al (2005) Primary bone carcinosarcoma: chondrosarcoma and squamous cell carcinoma with keratin pearl formation. Pathol Int 55:504–509
714. Siebenrock KA et al (1998) Giant-cell tumour of bone metastasising to the lungs. A long-term follow-up. J Bone Joint Surg Br 80:43–47
715. Silve C et al (2006) Ollier disease. Orphanet J Rare Dis 1:37
716. Sim FH et al (1979) Osteosarcoma with small cells simulating Ewing's tumor. J Bone Joint Surg Am 61:207–215
717. Simonetti S et al (2009) Primary intraosseous cavernous hemangioma of the metacarpal bone: a very rare entity. Case report Tumori 95:101–103
718. Sinovic JF et al (1992) Ring chromosome in parosteal osteosarcoma. Clinical and diagnostic significance. Cancer Genet Cytogenet 62:50–52
719. Sirsat MV et al (1970) Benign chondroblastoma of bone. Report of a case of malignant transformation. J Bone Joint Surg Br 52:741–745
720. Skreekantaiah C et al (1991) Cytogenetic and flow cytometric analysis of a clear cell chondrosarcoma. Cancer Genet Cytogenet 52:193–199
721. Smith DS et al (2007) Multifocal benign notochordal cell tumours. Histopathology 51:412–414
722. Smith J et al (1984) Bone sarcomas in Paget disease: a study of 85 patients. Radiology 152:583–590
723. Smith J et al (1989) Case report 576. Anaplastic sacrococcygeal chordoma (dedifferentiated chordoma). Skeletal Radiol 18:561–564
724. Smith J et al (1988) Primary tumors and tumor-like lesions of the clavicle. Skeletal Radiol 17:235–246
725. Smith MB et al (1993) Forty-year experience with second malignancies after treatment of childhood cancer: analysis of outcome following the development of the second malignancy. J Pediatr Surg 28:1342–1348
726. Smith NM et al (1991) Congenital ossifying fibroma (osteofibrous dysplasia) of the tibia. A case report. Pediatr Radiol 21:449–451
727. Solari D et al (2012) Intraosseous lipoma of the skull base, involving the sphenoclival region: case report. Clin Neurol Neurosurg 114:1368–1370
728. Soler R et al (1996) Diffuse skeletal cystic angiomatosis: MR and CT findings. Eur J Radiol 22:149–151
729. Sorensen PH et al (1994) A second Ewing's sarcoma translocation, t(21;22), fuses the EWS gene to another ETS-family transcription factor, ERG. Nat Genet 6:146–151
730. Sozzi G et al (1990) Involvement of the region 13q14 in a patient with adamantinoma of the long bones. Hum Genet 85:513–515
731. Springfield DS et al (1985) Chondroblastoma. A review of seventy cases. J Bone Joint Surg Am 67:748–755
732. Springfield DS et al (1994) Relationship between osteofibrous dysplasia and adamantinoma. Clin Orthop Relat Res 309:234–244
733. Srivastava A et al (2005) Keratin-positive Ewing's sarcoma: an ultrastructural study of 12 cases. Int J Surg Pathol 13:43–50
734. Staals EL et al (2006) Dedifferentiated central chondrosarcoma. Cancer 106:2682–2691
735. Staals EL et al (2008) High-grade surface osteosarcoma: a review of 25 cases from the Rizzoli Institute. Cancer 112:1592–1599
736. Staals EL et al (2007) Dedifferentiated chondrosarcomas arising in preexisting osteochondromas. J Bone Joint Surg Am 89:987–993
737. Stahl M et al (2011) Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer 57:549–553
738. Steliga M et al (2009) Surgical treatment of pulmonary metastases from osteosarcomain pediatric and adolescent patients. In: Jaffe N, Bruland OS, Bielack SS (Hrsg) Pediatric and adolescent osteosarcoma. Springer, New York
739. Stickens D et al (1996) The EXT2 multiple exostoses gene defines a family of putative tumour suppressor genes. Nat Genet 14:25–32
740. Stone E et al (1984) Oncogenic osteomalacia associated with a mesenchymal chondrosarcoma. Clin Invest Med 7:179–185
741. Su YP et al (2004) Giant-cell tumors of bone: an analysis of 87 cases. Int Orthop 28:239–243
742. Subach BR et al (2010) An unusual occurrence of chondromyxoid fibroma with secondary aneurysmal bone cyst in the cervical spine. Spine J 10:e5–e9
743. Sugiura I (1976) Desmoplastic fibroma. Case report and review of the literature. J Bone Joint Surg Am 58:126–130
744. Suh CH et al (2002) Ultrastructure of the Ewing's sarcoma family of tumors. Ultrastruct Pathol 26:67–76
745. Sulko J (2013) Diagnostic difficulties: chronic recurrent multifocal osteomyelitis and lymphoma. One or two diseases? J Pediatr Orthop B 22:170–174
746. Sulzbacher I et al (2000) Periosteal osteoblastoma: A case report and a review of the literature. Pathol Int 50:667–671

747. Sumegi J et al (2011) A novel t(4;22)(q31;q12) produces an EWSR1–SMARCA5 fusion in extraskeletal Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor. Mod Pathol 24:333–342
748. Sundaram M et al (1999) Primary leiomyosarcoma of bone. AJR Am J Roentgenol 172:771–776
749. Sundaram M et al (2000) Oncogenic osteomalacia. Skeletal Radiol 29:117–124
750. Sung MS et al (2000) Epithelioid hemangioma of bone. Skeletal Radiol 29:530–534
751. Suryawanshi P et al (2011) Phosphaturic mesenchymal tumor with chondromyxoid fibroma–like feature: an unusual morphological appearance. Skeletal Radiol 40:1481–1485
752. Swanson PE et al (1990) Mesenchymal chondrosarcoma. An immunohistochemical study. Arch Pathol Lab Med 114:943–948
753. Swarts SJ et al (1996) Cytogenetic analysis of dedifferentiated chondrosarcoma. Cancer Genet Cytogenet 89:49–51
754. Swarts SJ et al (1998) Significance of abnormalities of chromosomes 5 and 8 in chondroblastoma. Clin Orthop Relat Res 349:189–193
755. Sweet DE et al (1992) Cortical osteofibrous dysplasia of long bone and its relationship to adamantinoma. A clinicopathologic study of 30 cases. Am J Surg Pathol 16:282–290
756. Szuhai K et al (2009) The NFATc2 gene is involved in a novel cloned translocation in a Ewing sarcoma variant that couples its function in immunology to oncology. Clin Cancer Res 15:2259–2268
757. Szymanska J et al (1996) Ring chromosomes in parosteal osteosarcoma contain sequences from 12q13-15: a combined cytogenetic and comparative genomic hybridization study. Genes Chromosomes Cancer 16:31–34
758. Taitz J et al (2004) Osteochondroma after total body irradiation: an age-related complication. Pediatr Blood Cancer 42:225–229
759. Takeyama J et al (2006) Notochordal remnant-derived mass: ecchordosis physaliphora or chordoma? Pathology 38:599–600
760. Tamborini E et al (2006) Molecular and biochemical analyses of platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) B, PDGFRA, and KIT receptors in chordomas. Clin Cancer Res 12:6920–6928
761. Tanas MR et al (2011) Identification of a disease–defining gene fusion in epithelioid hemangioendothelioma. Sci Transl Med 3:98ra82
762. Tani T et al (2000) Osteoblastoma-like osteosarcoma. Skeletal Radiol 29:656–659
763. Tarkkanen M et al (1998) Comparative genomic hybridization of low-grade central osteosarcoma. Mod Pathol 11:421–426
764. Tarkkanen M et al (1999) DNA sequence copy number increase at 8q: a potential new prognostic marker in high-grade osteosarcoma. Int J Cancer 84:114–121
765. Tarkkanen M et al (1993) Cytogenetic study of 249 consecutive patients examined for a bone tumor. Cancer Genet Cytogenet 68:1–21
766. Tarkkanen M et al (1994) Dedifferentiated chondrosarcoma with t(9;22)(q34;q11-12). Genes Chromosomes Cancer 9:136–140
767. Tarkkanen M et al (2001) Comparative genomic hybridization of postirradiation sarcomas. Cancer 92:1992–1998
768. Taylor JR (1972) Persistence of the notochordal canal in vertebrae. J Anat 111:211–217
769. Taylor KF et al (2003) Multicentric giant cell tumor of bone: a case report and review of the literature. Clin Orthop Relat Res 410:267–273
770. Temple HT et al (2000) Clinical outcome of 38 patients with juxtacortical osteosarcoma. Clin Orthop Relat Res 373:208–217
771. Teo HE et al (2007) Congenital osteofibrous dysplasia associated with pseudoarthrosis of the tibia and fibula. Skeletal Radiol 1(36):S7–14
772. Terrier P et al (1995) Is neuro-ectodermal differentiation of Ewing's sarcoma of bone associated with an unfavourable prognosis. Eur J Cancer [A] 31A:307–314
773. Terzi S et al (2012) Diagnosis and treatment of benign notochordal cell tumors of the spine: report of 3 cases and literature review. Spine (Phila Pa 1976 ) 37:E1356–E1360
774. Thomas D et al (2010) Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 11:275–280
775. Thomas DM (2012) RANKL, denosumab, and giant cell tumor of bone. Curr Opin Oncol 24:397–403
776. Thomas DM et al (2009) Giant cell tumour of bone. Curr Opin Oncol 21:338–344
777. Tillman RM et al (1997) Epithelioid hemangioendothelioma of bone. Orthopedics 20:177–180
778. Tins BJ et al (2001) MR imaging of pseudosarcoma in Paget's disease of bone: a report of two cases. Skeletal Radiol 30:161–165
779. Tirabosco R et al (2008) Brachyury expression in extra-axial skeletal and soft tissue chordomas: a marker that distinguishes chordoma from mixed tumor/myoepithelioma/parachordoma in soft tissue. Am J Surg Pathol 32:572–580
780. To KF et al (2000) Posttransplant Epstein-Barr virus-associated myogenic tumors involving bone. Cancer 89:467–472
781. Toda H et al (1998) Neuroradiological characteristics of ecchordosis physaliphora – Case report and review of the literature. J Neurosurg 89:830–834
782. Tonai M et al (1982) Osteoblastoma: classification and report of 16 patients. Clin Orthop Relat Res 167:222–235
783. Torok G et al (1983) Primary liposarcoma of bone. Case report and review of the literature. Bull Hosp Jt Dis Orthop Inst 43:28–37

784. Torres FX et al (1992) Bone infarct-associated osteosarcoma. Cancer 70:2418–2430
785. Trindade F et al (2011) Wilms tumor 1 expression in vascular neoplasms and vascular malformations. Am J Dermatopathol 33:569–572
786. Troisi R et al (2006) Perinatal factors, growth and development, and osteosarcoma risk. Br J Cancer 95:1603–1607
787. Tsuchiya H et al (1990) Osteosarcoma arising from a multiple exostoses lesion: case report. Jpn J Clin Oncol 20:296–298
788. Tsuneyoshi M et al (1987) Epiphyseal osteosarcoma: distinguishing features from clear cell chondrosarcoma, chondroblastoma, and epiphyseal enchondroma. Hum Pathol 18:644–651
789. Tubbs WS et al (1992) Benign giant-cell tumor of bone with pulmonary metastases: clinical findings and radiologic appearance of metastases in 13 cases. AJR Am J Roentgenol 158:331–334
790. Tucker MA et al (1987) Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. N Engl J Med 317:588–593
791. Tunn PU et al (2003) Der Riesenzelltumor des Knochens. Eine Analyse von 87 Patienten. Z Orthop Grenzgeb 141:690–698
792. Turc-Carel C et al (1984) Chromosome study of Ewing's sarcoma (ES) cell lines. Consistency of a reciprocal translocation t(11;22)(q24;q12). Cancer Genet Cytogenet 12:1–19
793. Turcotte RE et al (1993) Chondroblastoma. Hum Pathol 24:944–949
794. Turcotte RE et al (1993) Giant cell tumor of the sacrum. Clin Orthop Relat Res 291:215–221
795. Turcotte RE et al (2002) Giant cell tumor of long bone: a Canadian Sarcoma Group study. Clin Orthop Relat Res 397:248–258
796. Ueda Y et al (1992) Osteofibrous dysplasia of long bones – a reactive process to adamantinomatous tissue. J Cancer Res Clin Oncol 118:152–156
797. Ueda Y et al (1993) Pathological diagnosis of osteosarcoma: the validity of the subclassification and some new diagnostic approaches using immunohistochemistry. Cancer Treat Res 62:109–124
798. Ueki H et al (2013) Osteosarcoma after bone marrow transplantation. J Pediatr Hematol Oncol 35:134–138
799. Unni KK (1982) Case report 214. Osteosarcoma (high grade) of the upper end of the tibia. Skeletal Radiol 9:129–131
800. Unni KK et al (1989) Osteosarcoma: pathology and classification. Semin Roentgenol 24:143–152
801. Unni KK et al (1976) Periosteal osteogenic sarcoma. Cancer 37:2476–2485
802. Unni KK et al (1974) Adamantinomas of long bones. Cancer 34:1796–1805
803. Unni KK et al (1976) Parosteal osteogenic sarcoma. Cancer 37:2466–2475
804. Unni KK et al (1976) Chondrosarcoma clear-cell variant. A report of sixteen cases. J Bone Joint Surg Am 58:676–683
805. Unni KK et al (1977) Intraosseous well-differentiated osteosarcoma. Cancer 40:1337–1347
806. Unni KK et al (1971) Hemangioma, hemangiopericytoma, and hemangioendothelioma (angiosarcoma) of bone. Cancer 27:1403–1414
807. Urano F et al (1996) A novel chimera gene between EWS and E1A-F, encoding the adenovirus E1A enhancer-binding protein, in extraosseous Ewing's sarcoma. Biochem Biophys Res Commun 219:608–612
808. Van Delm I et al (1999) Osteofibrous dysplasia of the tibia: case report and review of the literature. J Pediatr Orthop B 8:50–53
809. van der Heul RO et al (1967) Juxtacortical osteosarcoma. J Bone Joint Surg Am 49:415–439
810. Van der Woude HJ et al (1994) Classification of histopathologic changes following chemotherapy in Ewing's sarcoma of bone. Skeletal Radiol 23:501–507
811. Van der Woude HJ et al (2004) MRI of adamantinoma of long bones in correlation with histopathology. AJR Am J Roentgenol 183:1737–1744
812. van Doorninck JA et al (2010) Current treatment protocols have eliminated the prognostic advantage of type 1 fusions in Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 28:1989–1994
813. van Lerberghe E et al (1990) Case report 626: Osteosarcoma arising in a solitary osteochondroma of the femur. Skeletal Radiol 19:594–597
814. Van Zelderen-Bhola SL et al (1998) Ring chromosome 4 as the sole cytogenetic anomaly in a chondroblastoma: A case report and review of the literature. Cancer Genet Cytogenet 105:109–112
815. Vanel D et al (2001) Radiological features of 24 periosteal chondrosarcomas. Skeletal Radiol 30:208–212
816. Vanel D et al (2001) Radiological study of 12 high-grade surface osteosarcomas. Skeletal Radiol 30:667–671
817. Vanhoenacker FM et al (2000) Desmoplastic fibroma of bone: MRI features. Skeletal Radiol 29:171–175
818. Vara-Thorbeck R et al (1990) Benign osteoblastoma of vertebral column and skull. Zentralbl Neurochir 51:216–218
819. Varela-Duran J et al (1980) Postirradiation osteosarcoma in childhood. A clinicopathologic study of three cases and review of the literature. Am J Pediatr Hematol Oncol 2:263–271
820. Varshney A et al (2010) Multicentric GCT of tarsal bones in an immature skeleton: a case report with review of literature. J Foot Ankle Surg 49:399–4
821. Verbeke SL et al (2011) Distinct histological features characterize primary angiosarcoma of bone. Histopathology 58:254–264
822. Verbeke SL et al (2011) Primary vascular tumors of bone: a spectrum of entities? Int J Clin Exp Pathol 4:541–551

823. Verdegaal SH et al (2011) Incidence, predictive factors, and prognosis of chondrosarcoma in patients with Ollier disease and Maffucci syndrome: an international multicenter study of 161 patients. Oncologist 16:1771–1779
824. Vermaat M et al (2011) Vascular tumors of bone: imaging findings. Eur J Radiol 77:13–18
825. Viswanathan S et al (2010) Metastatic giant cell tumor of bone: are there associated factors and best treatment modalities? Clin Orthop Relat Res 468:827–833
826. Vortkamp A et al (1996) Regulation of rate of cartilage differentiation by Indian hedgehog and PTH–related protein. Science 273:613–622
827. Vuillemin Bodaghi V et al (2000) Multifocal osteogenic sarcoma in Paget's disease. Skeletal Radiol 29:349–353
828. Vujovic S et al (2006) Brachyury, a crucial regulator of notochordal development, is a novel biomarker for chordomas. J Pathol 209:157–165
829. Wang CS et al (2012) Primary diaphyseal osteosarcoma in long bones: Imaging features and tumor characteristics. Eur J Radiol 81:3397–3403
830. Wang L et al (2007) Undifferentiated small round cell sarcomas with rare EWS gene fusions: identification of a novel EWS-SP3 fusion and of additional cases with the EWS-ETV1 and EWS-FEV fusions. J Mol Diagn 9:498–509
831. Wang L et al (2012) Identification of a novel, recurrent HEY1-NCOA2 fusion in mesenchymal chondrosarcoma based on a genome-wide screen of exon-level expression data. Genes Chromosomes Cancer 51:127–139
832. Wang WL et al (2008) The surgical pathology of notochordal remnants in adult intervertebral disks: a report of 3 cases. Am J Surg Pathol 32:1123–1129
833. Wang YC et al (2001) A huge osteoblastoma with aneurysmal bone cyst in skull base. Clin Imaging 25:247–250
834. Wehrli BM et al (2003) Sox9, a master regulator of chondrogenesis, distinguishes mesenchymal chondrosarcoma from other small blue round cell tumors. Hum Pathol 34:263–269
835. Weiss AP et al (1986) S-100 protein in human cartilage lesions. J Bone Joint Surg Am 68:521–526
836. Weiss SW (2002) Smooth muscle tumors of soft tissue. Adv Anat Pathol 9:351–359
837. Weiss SW et al (1977) Adamantinoma of long bone. An analysis of nine new cases with emphasis on metastasizing lesions and fibrous dysplasia-like changes. Hum Pathol 8:141–153
838. Weiss SW et al (1982) Epithelioid hemangioendothelioma. A vascular tumor often mistaken for a carcinoma. Cancer 50:970–981
839. Welkerling H et al (1991) Morphological typing of chondrosarcoma: a study of 94 cases. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 418:419–425
840. Welkerling H et al (2003) A reproducible and simple grading system for classical chondrosarcomas. Analysis of 35 chondrosarcomas and 16 enchondromas with emphasis on recurrence rate and radiological and clinical data. Virchows Arch 443:725–733
841. Welkerling H et al (1996) Zur histologischen Gradeinteilung der Chondrosarkome. Pathologe 17:18–25
842. Wenger DE et al (2000) Benign vascular lesions of bone: radiologic and pathologic features. Skeletal Radiol 29:63–74
843. Wenger DE et al (2000) Malignant vascular lesions of bone: radiologic and pathologic features. Skeletal Radiol 29:619–631
844. Werner M et al (2004) Chemotherapieinduzierte Veränderungen bei hochmalignen zentralen Osteosarkomen. Erfahrungen aus der referenzpathologischen Tätigkeit in den COSS-Studien. Pathologe 25:445–454
845. Werner M et al (1998) Zytogenetische Veränderungen bei niedrigmalignen zentralen Osteosarkomen. Verh Dtsch Ges Pathol 82:189–194
846. Werner M et al (1996) Vergleichende DNA-zytometrische und zytogenetische Ploidiebestimmungen an Chondrosarkomen und Osteosarkomen. Pathologe 17:374–379
846b. Werner, M (2014) Vermeidung von Pitfalls in der Knochentumordiagnostik. Bedeutung der Referenzpathologie. Pathologe 35 Suppl 2:242–248
847. Wick MR et al (1981) Sarcomas of bone complicating osteitis deformans (Paget's disease) fifty years' experience. Am J Surg Pathol 5:47–59
848. Winkler K et al (1984) Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of a cooperative german/austrian study. J Clin Oncol 2:617–624
849. Wirman JA et al (1979) Metastatic chondroblastoma: report of an unusual case treated with radiotherapy. Cancer 44:87–93
850. Wold LE et al (1982) Hemangioendothelial sarcoma of bone. Am J Surg Pathol 6:59–70
851. Wold LE et al (1984) High-grade surface osteosarcomas. Am J Surg Pathol 8:181–186
852. Wold LE et al (1984) Dedifferentiated parosteal osteosarcoma. J Bone Joint Surg Am 66:53–59
853. Wu CT et al (1998) Chondromyxoid fibroma of bone: A clinicopathologic review of 278 cases. Hum Pathol 29:438–446
854. Wu Z et al (2010) Prognostic factors for long-term outcome of patients with surgical resection of skull base chordomas – 106 cases review in one institution. Neurosurg Rev 33:451–456
855. Wuisman P et al (1990) Prognosis for patients who have osteosarcoma with skip metastasis. J Bone Joint Surg Am 72-A:60–68
856. Wunder JS et al (1999) Co-amplification and overexpression of CDK4, SAS and MDM2 occurs frequently in human parosteal osteosarcomas. Oncogene 18:783–788

857. Wunder JS et al (1998) The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. J Bone Joint Surg Am 80:1020–1033
858. Yamaguchi S et al (2005) EWSR1 is fused to POU5F1 in a bone tumor with translocation t(6;22)(p21;q12). Genes Chromosomes Cancer 43:217–222
859. Yamaguchi T et al (1998) Radiographic and histologic patterns of calcification in chondromyxoid fibroma. Skeletal Radiol 27:559–564
860. Yamaguchi T et al (2008) Distinguishing benign notochordal cell tumors from vertebral chordoma. Skeletal Radiol 37:291–299
861. Yamaguchi T et al (2004) Benign notochordal cell tumors: A comparative histological study of benign notochordal cell tumors, classic chordomas, and notochordal vestiges of fetal intervertebral discs. Am J Surg Pathol 28:756–761
862. Yamaguchi T et al (2004) Intraosseous benign notochordal cell tumours: overlooked precursors of classic chordomas? Histopathology 44:597–602
863. Yamaguchi T et al (2005) Incipient chordoma: a report of two cases of early-stage chordoma arising from benign notochordal cell tumors. Mod Pathol 18:1005–1010
864. Yamaguchi T et al (2002) First histologically confirmed case of a classic chordoma arising in a precursor benign notochordal lesion: differential diagnosis of benign and malignant notochordal lesions. Skeletal Radiol 31:413–418
865. Yanagisawa M et al (2011) A clinicopathological study of giant cell tumor of small bones. Ups J Med Sci 116:265–268
866. Yang XR et al (2009) T (brachyury) gene duplication confers major susceptibility to familial chordoma. Nat Genet 41:1176–1178
867. Yasuda M et al (2012) Chordomas of the skull base and cervical spine: clinical outcomes associated with a multimodal surgical resection combined with proton-beam radiation in 40 patients. Neurosurg Rev 35:171–182
868. Yasuda T et al (2009) Aberrations of 6q13 mapped to the COL12A1 locus in chondromyxoid fibroma. Mod Pathol 22:1499–1506
869. Yi ES et al (1991) Well-differentiated extraskeletal osteosarcoma. A soft-tissue homologue of parosteal osteosarcoma. Arch Pathol Lab Med 115:906–909
870. Yildiz HY et al (2002) Bilateral calcaneal intraosseous lipoma: a case report. Foot Ankle Int 23:60–63
871. Yildiz Y et al (2001) Osteoid osteoma: the results of surgical treatment. Int Orthop 25:119–122
872. Yokoyama R et al (1993) Prognostic factors of malignant fibrous histiocytoma of bone. A clinical and histopathologic analysis of 34 cases. Cancer 72:1902–1908
873. Yoshida A et al (2012) MDM2 and CDK4 Immunohistochemical coexpression in high-grade osteosarcoma: correlation with a dedifferentiated subtype. Am J Surg Pathol 36:423–431
874. Yoshida A et al (2010) Immunohistochemical analysis of MDM2 and CDK4 distinguishes low-grade osteosarcoma from benign mimics. Mod Pathol 23:1279–1288
875. Young JL Jr et al (1975) Incidence of malignant tumors in U. S. children. J Pediatr 86:254–258
876. Young JWR et al (1988) Computed tomography of desmoid tumors of bone: desmoplastic fibroma. Skeletal Radiol 17:333–337
877. Yu JS et al (1997) MR imaging of parosteal osteosarcoma in two skeletally immature patients. Clin Imaging 21:63–68
878. Zalupski MM et al (1990) A common cytogenetic abnormality and DNA content alterations in dedifferentiated chondrosarcoma. Cancer 66:1176–1182
879. Zietz H et al (2001) The clavicle: a vulnerable bone in pediatric oncology. Int J Oncol 18:689–695
880. Zillmer DA et al (1989) Chondromyxoid fibroma of bone: thirty-six cases with clinicopathologic correlation. Hum Pathol 20:952–964
881. Zucman J et al (1993) Combinatorial generation of variable fusion proteins in the Ewing family of tumours. EMBO J 12:4481–4487
882. Zura RD et al (1999) Tumor-induced osteomalacia and symptomatic looser zones secondary to mesenchymal chondrosarcoma. J Surg Oncol 71:58–62

Kapitel 48

# Zysten und tumorähnliche solide Läsionen

48

*M. Werner*

## Inhalt

Solitäre Knochenzyste ..... 1220

Aneurysmatische Knochenzyste ..... 1221

Intraossäres (subchondrales) Ganglion ..... 1224

Nichtossifizierendes Fibrom (fibröser metaphysärer Defekt), fibröser Kortikalisdefekt und benignes fibröses Histiozytom ..... 1224

Fibröse Dysplasie ..... 1228

Langerhanszell-Histiozytose ..... 1231

Erdheim-Chester-Krankheit ..... 1233

Subunguale Exostose ..... 1235

Bizarre parossale osteochondromatöse Proliferation (BPOP, Nora-Läsion) ..... 1235

Literatur ..... 1237

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_48, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Solitäre Knochenzyste

**Definition.** Die solitäre Knochenzyste ist ein einfach oder mehrfach gekammerter intraossärer Hohlraum, der mit einer serösen Flüssigkeit gefüllt und von einer membranösen bindegewebigen Wandung ausgekleidet ist.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Solitäre Knochenzysten sind sehr häufig, sie treten ganz überwiegend im Kindes- und jugendlichen Alter vor Abschluss des Längenwachstums auf. Das männliche Geschlecht ist etwa dreimal häufiger als das weibliche betroffen [1].

**Pathogenese.** Die genaue Pathogenese ist nicht geklärt. Im älteren Schrifttum werden venöse Abflussstörungen, die zu Druckerhöhungen im Markraum führen sollen, als Ursache angesehen [36, 38]. Auch eine Zunahme von Stickstoffoxiden, die als Apoptosehemmer fungieren können, wurde in solitären Knochenzysten beschrieben [95]. Konstante zytogenetische bzw. molekulargenetische Veränderungen sind bisher nicht beobachtet worden [181].

**Lokalisation und Symptomatik.** Solitäre Knochenzysten kommen am häufigsten metaphysär im Bereich der langen Röhrenknochen vor. Zum Zeitpunkt ihrer Manifestation haben sie meist Kontakt zu der noch offenen Wachstumsfuge, im Verlauf des Längenwachstums können sie auch in den metadiaphysären Bereich verlagert werden. Die Beteiligung der Epiphyse ist sehr selten [71, 141]. Auch der Calcaneus kann mitunter sogar beidseits betroffen sein. Die Manifestation in flachen Knochen (Becken, Scapula) ist wesentlich seltener.

Solitäre Knochenzysten bleiben häufig asymptomatisch, Schmerzen treten hingegen bei Induktion einer pathologischen Infraktion auf.



**Morphologie.** *Radiologie:* Solitäre Knochenzysten stellen sich im Nativ-Röntgenbild durch eine gut begrenzte Aufhellung dar, die mitunter eine strähnige Binnenstruktur, hervorgerufen durch einzelne gröbere Septen im Inneren, aufweist. Die Kortikalis ist von der Innenseite her arrodiert und häufig deutlich verschmälert und mitunter nur noch als eine schmale knöcherne Schale erhalten. Die Knochenaußenkontur kann expansiv aufgetrieben sein. Subperiostale reaktive Knochenbildungen treten vor allem bei Infraktionen der ausgedünnten Kortikalis auf, die auch zur Verlagerung von Kortikalisfragmenten in das Innere der Zyste führen können (Abb. 48.1). Im MRT stellt sich die Läsion im T2-gewichteten Bild aufgrund ihres Flüssigkeitsgehaltes signalintens dar. Kontrastmittel wird nur als schmaler Saum in der Peripherie angereichert. Intraläsionale Spiegelbildungen können auftreten, wenn es frakturbedingt zu Einblutungen in den Binnenraum der Zyste gekommen ist.

*Makroskopisch* sind klassische solitäre Knochenzysten durch eine sehr schmale fibröse Wandung, die bei einer Kürettage nur wenig Gewebssubstanz liefert, gekennzeichnet.

*Mikroskopie:* Die Wandung von solitären Knochenzysten besteht aus fibroblastären Zellen in geringer bis mäßiger Dichte, zwischen denen zum Teil hyalinisierte Kollagenfasern liegen. Auch Osteoblasten, die kleine Osteoidformationen bilden, kommen vor. Dazwischen finden sich vereinzelt mehrkernige osteoklastäre Riesenzellen (Abb. 48.1). Bei mechanischer Alteration mit Einblutung können zellreichere reparative Bezirke mit siderinspeichernden Makrophagen auftreten. Solitäre Knochenzysten weisen keine spezifische zelluläre Innenauskleidung auf. In einem Teil der Fälle kommt es in der Wandung zu mitunter nur mikroskopisch nachweisbaren, manchmal aber auch ausgedehnten und dann makroskopisch und radiologisch in Erscheinung tretenden Matrixablagerungen, die in unterschiedlichem Ausmaß mineralisiert sind – sog. kalzifizierte oder mineralisierte solitäre Knochenzyste [3, 8, 122]. Ihr Auftreten kann zu differenzialdiagnostischen Abgrenzungsschwierigkeiten von matrixbildenden Knochentumoren führen.

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Therapeutisch kommen Zystenwandanbohrungen zur Druckentlastung, ggf. kombiniert mit Steroidinstillationen, oder aber die Kürettage mit Auffüllung durch autologen Knochen in Betracht [30, 61]. Häufig werden auch nur elastisch-stabile Marknägel in die Zyste eingebracht [94]. Vermutlich werden durch mechanische Alteration der Zystenwand reparative Veränderungen ausgelöst, die die Ausheilung begünstigen, was mitunter auch spontan nach Infraktion beobachtet wird [5].

In äußerst seltenen Fällen sind bei niedrigmalignen zentralen Osteosarkomen zystische Veränderungen, die einer solitären Knochenzyste feingeweblich entsprechen, beschrieben worden [37, 93].

**Differenzialdiagnose.** *Nichtossifizierendes Fibrom* (fibröser metaphysärer Defekt): Diese Läsionen können einen zystoiden Aspekt im Nativ-Röntgenbild aufweisen, sind aber immer exzentrisch subkortikal lokalisiert.

Die *fibröse Dysplasie* kann im Nativ-Röntgenbild einen zystoiden Aspekt aufweisen und zusätzlich sekundär-zystisch transformiert sein.

*Aneurysmatische Knochenzysten* weisen einen stärker lokal destruktiven Aspekt mit Kortikalisarrosion auf. Sie sind im MRT durch zahlreiche Sedimentationsphänomene (Flüssigkeitsspiegel) gekennzeichnet. Letztere

**Abb. 48.1a–d** Solitäre Knochenzyste. **a** Osteolyse in der proximalen Humerusmetaphyse, Kortikalis stark verschmälert, stellenweise eingebrochen, im Inneren kleine dislozierte Kortikalisfragmente. **b** Scharf begrenzte Osteolyse im mittleren Drittel des Calcaneus (sog. Calkaneuszyste). **c** Umstrukturiertes Knochengewebe der Kortikalis und daran anhängend schmale, gewellt verlaufende Zystenwand mit einzelnen osteoklastären Riesenzellen. **d** Zystenwandfragment mit plumpen eosinophilen Matrixformationen (sog. kalzifizierte solitäre Knochenzyste)

können vereinzelt bei infrakturierten, eingebluteten solitären Knochenzysten auftreten.

*Osteoblastom:* Die Matrixbildung bei kalzifizierten solitären Knochenzysten kann einen entfernt osteoblastomartigen Aspekt aufweisen.

## Aneurysmatische Knochenzyste

*ICD-O 9260/0*

**Definition.** Die aneurysmatische Knochenzyste ist eine lokal aggressive destruierende Läsion, die im klassischen Fall aus zahlreichen blutgefüllten Hohlräumen besteht, die von Wandungen aus fibroblastären Zellen

und mehrkernigen osteoklastären Riesenzellen begrenzt werden. Die blutgefüllten Hohlräume weisen keine spezifische Innenauskleidung, insbesondere keine endotheliale Auskleidung, auf. Auch solide Gewebsabschnitte kommen vor (teilsolide bzw. solide aneurysmatische Knochenzyste). Die aneurysmatische Knochenzyste kann primär oder auf dem Boden einer anderweitigen vorbestehenden Läsion (sekundär) auftreten.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Die jährliche Häufigkeit wird in einer Studie mit 0,14/100.000 Menschen angegeben [107]. Beide Geschlechter sind etwa gleich häufig betroffen. Das Hauptmanifestationsalter liegt in der zweiten Lebensdekade [116, 182].

**Pathogenese und Genetik.** Zytogenetisch bzw. mittels FISH-Technik konnten mehrfach bei aneurysmatischen Knochenzysten chromosomale Rearrangements unter Beteiligung des kurzen Armes von Chromosom 17 (17p13) festgestellt werden, wobei als Translokationspartner häufig Chromosom 16 festgestellt, aber auch andere Translokationspartner beobachtet wurden [4, 82, 142, 162, 196]. Prinzipiell identische zytogenetische Veränderungen fanden sich auch bei soliden Formen und bei extraskelettalen aneurysmatischen Knochenzysten, was als zusätzliches molekularpathologisches Indiz für ein einheitliches Konzept der soliden und zystischen Varianten sowie der extraskelettalen Manifestationen dieser Entität zu bewerten ist [40, 51, 58, 172]. Mitunter gelingt es bei aneurysmatischen Knochenzysten nicht, auf der zytogenetischen Ebene strukturelle Veränderungen an Chromosom 17p nachzuweisen [144, 190]. Dennoch scheinen Rearrangements auch in solchen Fällen in der Region 17p13 vorzuliegen, wie der Nachweis mittels FISH-Technik bei einem zytogenetisch normalen Karyotyp in einer soliden aneurysmatischen Knochenzyste zeigt [67]. Das in dieser Region lokalisierte USP6/TRE17-Onkogen kodiert eine Ubiquitin-spezifische Protease (USP). TRE17 induziert auch die Transkription von Metallo-Matrix-Proteinase-9 über die Aktivierung von NF-κB [198]. Häufig gerät das USP6-Onkogen im Rahmen von Translokationen unter den Einfluss des CDH11-Promoters [136], aber auch andere Translokationen jeweils unter Beteiligung von 17p13 sind möglich, so dass als pathogenetisches Prinzip heterogene Mechanismen, die alle das USP6-Onkogen einbeziehen, für primäre aneurysmatische Knochenzysten von Bedeutung sind [91]. Folge der TRE17-Überexpression scheint eine Reifungsstörung von Osteoblasten im Rahmen des BMP-Signalwegs zu sein [103]. Auf sekundäre aneurysmatische Knochenzysten treffen diese Mechanismen vermutlich nicht zu [135, 137].

**Lokalisation und Symptomatik.** Aneurysmatische Knochenzysten sind am häufigsten in den Metaphysen der langen Röhrenknochen, kommen aber auch in den flachen Knochen und in der Wirbelsäule vor [182]. Auch eine extraskelettale Variante ist bekannt, die mitunter innerhalb einer Myositis ossificans auftritt [7, 129].

Aufgrund der raschen Destruktion und Expansion treten in der Regel Schmerzen, mitunter auch eine tastbare Schwellung auf. Bei spinaler Manifestation sind neurologische Symptome möglich.

**Morphologie.** *Radiologie:* Im Nativ-Röntgenbild stellt sich die aneurysmatische Knochenzyste als osteolytische Läsion dar, die in Abhängigkeit von ihrer Größe die Kortikalis arrodiert bzw. destruiert und dann einen mitunter rasch progredienten expansiven extraossären Anteil entwickelt. Das Periost wird aber nicht überschritten, sondern es kommt im weiteren Verlauf der Größenzunahme schließlich zu einer subperiostalen schalenartigen reaktiven Faserknochenneubildung, die die äußere Kontur der Läsion im Röntgenbild und im CT sichtbar begrenzt und ein Zeichen dafür ist, dass es sich nicht um ein infiltratives Ausbreitungsverhalten handelt. Ein Codman-Dreieck kann entwickelt sein. Mitunter ist die Expansion der Zyste so rasch, dass Teile der überschrittenen Kortikalis im Inneren stehenbleiben (sog. „finger-in-balloon sign"). Im MRT treten infolge der Sedimentation der festen Blutbestandteile in den Hohlräumen charakteristische Sedimentationsphänomene (Spiegelbildungen) auf (Abb. 48.2). Sie sind nur gering ausgeprägt oder fehlen, wenn größere solide Anteile bestehen. Aneurysmatische Knochenzysten können auch an der Kortikalisoberfläche entstehen (periostale aneurysmatische Knochenzyste).

*Makroskopisch* ist das Gewebe der aneurysmatischen Knochenzyste hämorrhagisch braun-rötlich, mitunter wird der septale Charakter selbst im Kürettagematerial makroskopisch sichtbar. Wenn ein Resektat vorliegt, ist die Schnittfläche der Läsion grob septiert und enthält teils flüssiges, teils geronnenes Blut.

*Mikroskopie:* Die Läsion besteht aus unterschiedlich breiten, teils auch sehr schmalen Gewebssepten aus fibrohistiozytären mononukleären Zellen mit ovalen Kernen, die nur geringe Größen- und Formunterschiede aufweisen. Mitosen kommen vor. Kern- bzw. Zellatypien oder atypische Mitosen sind in aneurysmatischen Knochenzysten nicht zulässig. Wenn sie gefunden werden, besteht der dringende Verdacht auf ein teleangiektatisches Osteosarkom. Sowohl in den Septen als auch in den soliden Abschnitten kommen osteoide Matrixbildungen vor. Mitunter findet man eine eigenartige basophile, streifig mineralisierte Matrix, die für aneurysmatische Knochenzysten sehr charakteristisch ist. Insgesamt ist der feingewebliche Aufbau unruhiger und vielgestaltiger als in einem Riesenzelltumor (Abb. 48.2). Bei den teilsoliden bzw. soliden Varianten dominieren solide Gewebsanteile, die zellulär ähnlich

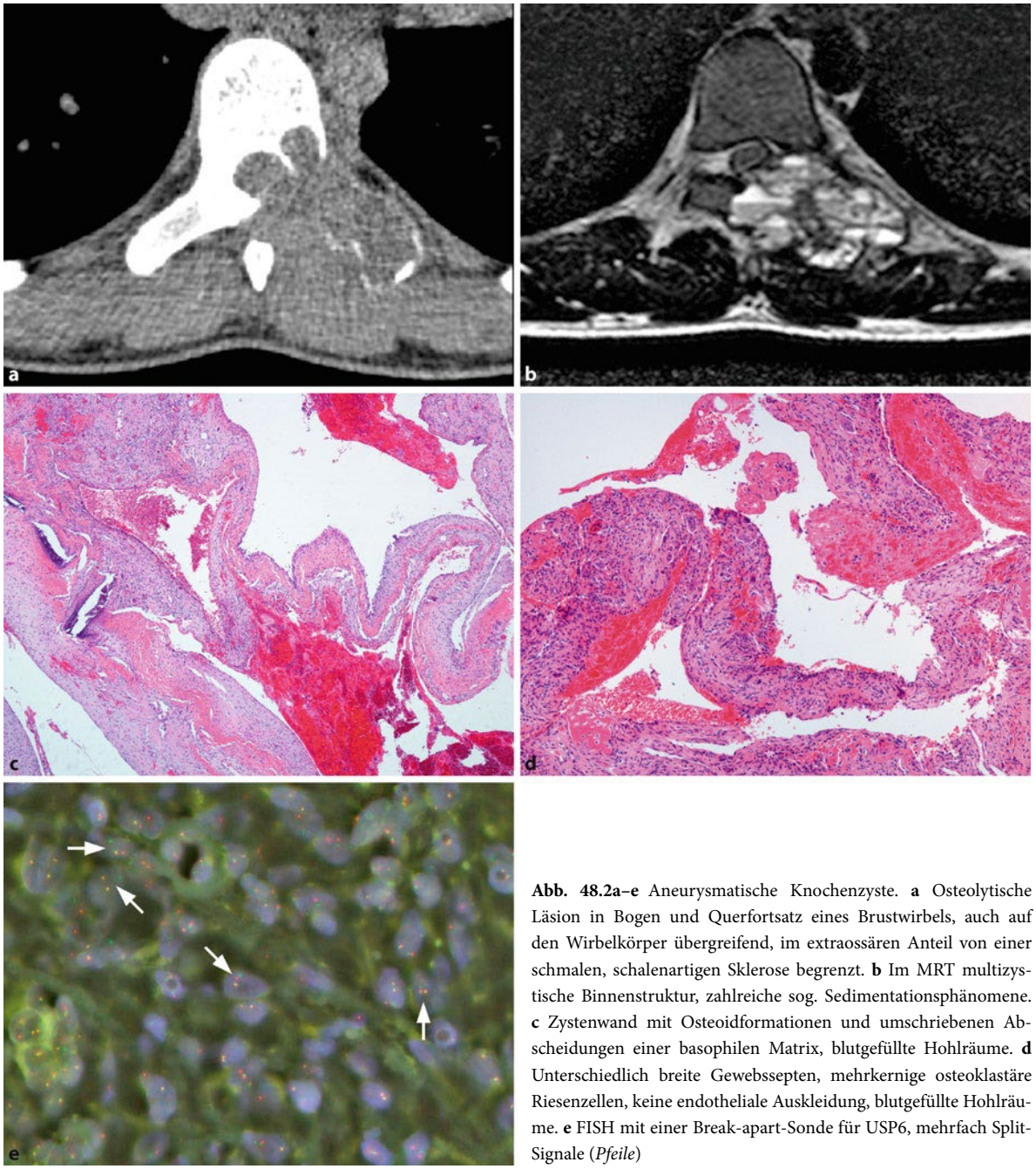



**Abb. 48.2a–e** Aneurysmatische Knochenzyste. **a** Osteolytische Läsion in Bogen und Querfortsatz eines Brustwirbels, auch auf den Wirbelkörper übergreifend, im extraossären Anteil von einer schmalen, schalenartigen Sklerose begrenzt. **b** Im MRT multizystische Binnenstruktur, zahlreiche sog. Sedimentationsphänomene. **c** Zystenwand mit Osteoidformationen und umschriebenen Abscheidungen einer basophilen Matrix, blutgefüllte Hohlräume. **d** Unterschiedlich breite Gewebssepten, mehrkernige osteoklastäre Riesenzellen, keine endotheliale Auskleidung, blutgefüllte Hohlräume. **e** FISH mit einer Break-apart-Sonde für USP6, mehrfach Split-Signale (*Pfeile*)

zusammengesetzt sind wie die Gewebssepten [21, 50, 156]. Blutgefüllte Hohlräume sind in den teilsoliden oder soliden Varianten mitunter schon im MRT erkennbar [87], mitunter aber erst mikroskopisch nachweisbar.

**Verlauf, Therapie und Prognose.** In Abhängigkeit von der Größe der Läsion und der lokalen Knochenzerstörung wird meist eine intraläsionale Kürettage durchgeführt, mitunter kann aber auch eine lokale Resektion erforderlich werden. Die Lokalrezidivrate beträgt bis 20 % und kann im Kindesalter noch höher sein [18, 112, 159].

**Differenzialdiagnose.** *Solitäre Knochenzyste:* Auch diese Läsionen können mehrfach gekammert sein und im MRT sog. Spiegelbildungen aufweisen. Sie besitzen aber radiologisch keinen so ausgeprägt destruktiven Charakter wie aneurysmatische Knochenzysten.

*Teleangiektatisches Osteosarkom:* Wichtigste Differenzialdiagnose zur aneurysmatischen Knochenzyste, da sich beide Entitäten hinsichtlich ihrer Gewebstextur stark ähneln können. Bildgebend fehlt in der Regel eine subperiostale knöcherne Schale um den extraossären Anteil. Mikroskopisch entscheidend ist der Nachweis von Kern- und Zellatypien sowie atypischen Mitosen. Osteoidbildungen kommen in teleangiektatischen Osteosarkomen und aneurysmatischen Knochenzysten vor.

*Sekundäre aneurysmatische Knochenzyste:* Diese zusätzliche morphologische Veränderung tritt am häufigsten bei Chondroblastomen, aber auch bei anderen Entitäten, einschließlich Riesenzelltumoren und Osteosarkomen, auf. Sie kann das radiologische und feingewebliche Bild bestimmen und die Identifikation der eigentlich zugrunde liegenden Läsion erschweren.

## Intraossäres (subchondrales) Ganglion

**Definition.** Das intraossäre Ganglion ist ein einfach oder mehrfach gekammerter intraossärer Hohlraum, der von einer fibrösen Wandung ohne spezifische Innenauskleidung begrenzt wird.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Genaue Häufigkeitsangaben sind nicht verfügbar, im klinisch-orthopädischen Einsendungsmaterial ist die Läsion häufig vertreten. Meist tritt sie in der 4. bis 6. Lebensdekade auf [155].

**Pathogenese.** Manchmal lassen sich bildgebend oder histologisch kleine Defekte des Gelenkknorpels nachweisen, über die Synovialflüssigkeit in den subchondralen Markraum eindringen kann, so dass vermutlich Mikroläsionen der Gelenkfläche eine Rolle bei der Entstehung spielen.

**Lokalisation und Symptomatik.** Intraossäre Ganglien liegen meist subchondral unterhalb von Gelenkflächen, am häufigsten im Bereich des Hüft-, Knie- und oberen Sprunggelenks, aber auch der Handwurzelknochen. Es können Schmerzen, mitunter betont bei Belastung, auftreten [155, 158]. Auch eine periostale Variante ist beschrieben [117, 133].

**Morphologie.** *Radiologie:* Bildgebend stellen sich die Läsionen als gut begrenzte Aufhellungen mit zarter oder deutlicher Randsklerose meist in unmittelbarer Beziehung zu einer Gelenkfläche dar (Abb. 48.3). Im Röntgenbild oder CT erscheinen sie unilokulär, mitunter auch septiert oder mit kleinen Satellitenläsionen. Wegen ihres Flüssigkeitsgehaltes weisen sie im T2-gewichteten MRT-Bild eine hohe Signalintensität auf, eine Kontrastmittelaufnahme erfolgt nur spärlich in der Peripherie [194]. Eine Penetration der Läsion durch die Kortikalis mit Entwicklung eines subperiostalen extraossären Anteils kann eintreten.

*Makroskopisch* findet sich ein fibröses, mitunter gelatinös verdicktes membranöses Gewebe.

*Mikroskopie:* Der Wandaufbau ist identisch wie bei einem Weichteilganglion und besteht aus zellarmem fibroblastären Membranen, mitunter septiert-gekammert, mit fokal myxoider Umwandlung des kollagenfaserigen Stromas (Abb. 48.3). Der Inhalt ist muzinös flüssig oder gelatinös verfestigt, manchmal auch bindegewebig organisiert. Die umgebende Spongiosa entwickelt eine Randsklerose, die chondroide Metaplasien aufweisen kann.

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Symptomatische Läsionen werden operativ entfernt und aufgefüllt. Bei unvollständiger Entfernung können Rezidive eintreten, die auch zu umfangreicheren Knochendestruktionen führen können [155].

**Differenzialdiagnose.** *Solitäre Knochenzyste:* Sie tritt in der Regel metaphysär ohne unmittelbare Beziehung zu einer Gelenkfläche und überwiegend im Kindes- und Adoleszentenalter auf. Die Wandung ist meist schmaler, ohne myxoide Umwandlung, manchmal jedoch mit Matrixbildung.

*Zystische Gelenkflächenbeteiligung bei rheumatoider Arthritis:* Neben chronisch entzündlichem Pannusgewebe finden sich auch zellärmere Zystenwandungen, die knöchernen Detritus enthalten können.

*Chondroblastom:* Die Möglichkeit der Verwechslung besteht vor allem klinisch-radiologisch wegen der epiphysären Vorzugslokalisation des Chondroblastoms und der nicht seltenen sekundär zystischen Transformation.

## Nichtossifizierendes Fibrom (fibröser metaphysärer Defekt), fibröser Kortikalisdefekt und benignes fibröses Histiozytom

*ICD-O 8830/0*

**Definition.** Das nichtossifizierende Fibrom (fibröser metaphysärer Defekt) und die als fibröser Kortikalisdefekt bezeichnete kleinere Variante sind fibrohistiozytäre, riesenzellhaltige osteolytische benigne Läsionen, die vor Abschluss des Längenwachstums, aber erst nach dem zweiten Lebensjahr in den Metaphysen der langen Röhrenknochen auftreten [64]. Bei Manifestation außerhalb der langen Röhrenknochen überwiegend im Erwachsenenalter wird die Bezeich-

**Abb. 48.3a,b** Intraossäres Ganglion. **a** Große, von Randsklerosen begrenzte Osteolyse im lateralen Tibiakondylus epimetaphysär, bis unmittelbar unter die Gelenkfläche reichend. **b** Zystische Läsion mit einer vielfach gefalteten, unterschiedlich breiten fibrösen Wandung, daneben umstrukturiertes ortsständiges Knochengewebe

nung benignes fibröses Histiozytom des Knochens gebraucht [22].

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Nichtossifizierende Fibrome gehören zu den häufigsten benignen Knochenläsionen überhaupt, ihre Inzidenz liegt bis zum 20. Lebensjahr bei ca. 1,8 % [64]. In älteren amerikanischen Studien ergab sich aus Röntgenbildauswertungen der Knieregion im Kindesalter eine noch deutlich höhere Inzidenz von 27 bis sogar 53 % [28, 163, 168]. Das männliche Geschlecht ist etwa doppelt so häufig wie das weibliche betroffen [151].

**Pathogenese und Genetik.** Bisher wird angenommen, dass lokale strukturelle Faktoren, wie die Faserein-strahlung in Sehnenansätzen oder wachstumsbedingte Faktoren (Manifestation häufig in der Nähe von Epiphysenfugen mit besonders starkem Längenwachstum) eine pathogenetische Bedeutung besitzen [151]. Es sind aber auch klonale, allerdings heterogene zytogenetische Veränderungen bei fibrösen metaphysären Defekten bzw. nichtossifizierenden Fibromen beobachtet worden [127, 174, 191], was gegen eine einfache reaktive Genese spricht.

**Lokalisation und Symptomatik.** Nichtossifizierende Fibrome und fibröse Kortikalisdefekte liegen stets in den Metaphysen der langen Röhrenknochen, wobei das distale Femur, die proximale Tibia und die distale Tibia am häufigsten betroffen sind. Das feingeweblich identisch aufgebaute benigne fibröse Histiozytom findet sich wesentlich seltener in den kleinen Röhrenknochen, platten Knochen, der Wirbelsäule oder kraniofazial. In der Mehrzahl der Fälle bleiben die Läsionen asymptomatisch und werden dann häufig nur als Zufallsbefunde bei aus anderen Gründen durchgeführten Röntgenuntersuchungen festgestellt. Große Läsionen können bei entsprechender Kortikalisarrosion durch Schmerzen symptomatisch werden. Mitunter ist das erste Symptom auch eine pathologische Fraktur, wenn die Stabilität des betroffenen Knochens durch die Osteolyse gemindert ist.

**Morphologie.** *Radiologie:* Das Nativ-Röntgenbild ist sehr charakteristisch. Nichtossifizierende Fibrome stellen sich als exzentrisch subkortikale Osteolysen dar, die von einer bogenförmigen Randsklerose begrenzt werden (Abb. 48.4). Die longitudinale Ausdehnung ist auf der kortikalen Seite am größten. Die Kortikalis ist bei großen Läsionen arrodiert und mitunter aufgebraucht, die Begrenzung nach außen hin erfolgt dann durch eine subperiostale Schale aus Faserknochen, wodurch die Knochenaußenkontur vorgewölbt sein kann. Zum Markraum hin besteht immer eine bogenförmig verlaufende deutliche Randsklerose. Bei schmalen Knochen (insbesondere Fibula) kann die Läsion relativ rasch die

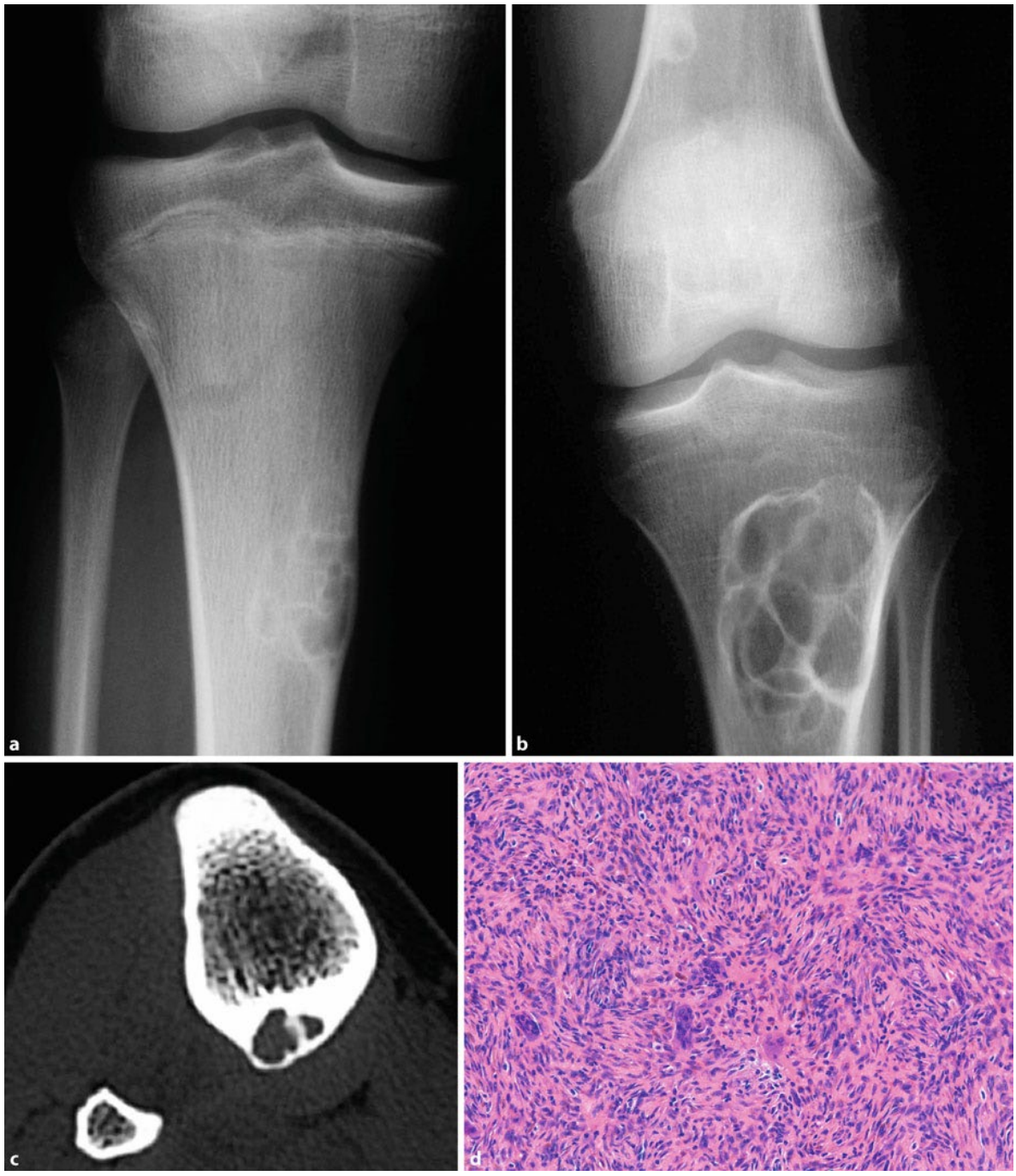





**Abb. 48.4a–f** Nichtossifizierendes Fibrom. **a** In der proximalen Tibiametaphyse medial, exzentrisch subkortikal gelegene Osteolyse, zum Markraum durch bogenförmige Randsklerosen gut begrenzt, Kortikalis arrodiert, subperiostale schmale knöcherne Schale. **b** Multifokale nichtossifizierende Fibrome in unterschiedlichem Entwicklungsstadium, große osteolytische Läsion mit Randsklerosen in der proximalen Tibiametaphyse, ausgehend von der lateralen Seite und nahezu den gesamten Markraumquerschnitt ausfüllend, außerdem wesentlich kleinere, bereits sklerosierte Läsion in der distalen Femurmetaphyse exzentrisch subkortikal medial. **c** Fibröser Kortikalisdefekt, im CT-Transversalschnitt eine scharf begrenzte intrakortikale Osteolyse mit subperiostaler Randsklerose. **d** Fibrohistiozytäre Zellen in storiformer Anordnung, dazwischen einzelne mehrkernige osteoklastäre Riesenzellen. **e** Abschnitt mit ausgeprägt schaumzelliger Transformation. **f** Deutliche Siderinpigmentspeicherung in den fibrohistiozytären Zellen

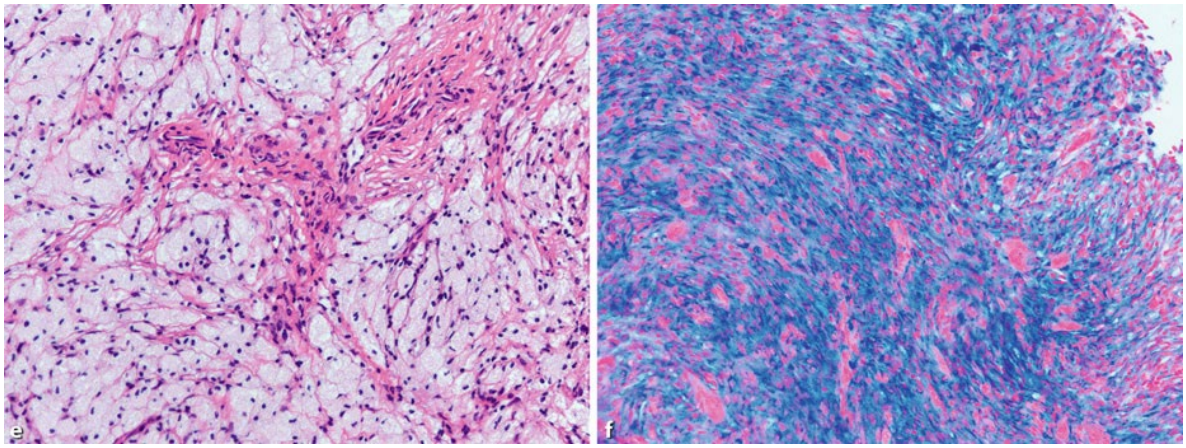


**Abb. 48.4a–f** (*Fortsetzung*)

Gegenseite erreichen, wird aber auch in diesen Fällen häufig durch eine schräg verlaufende Randsklerose begrenzt, die den ursprünglich exzentrischen Charakter immer noch erkennen lässt. In fortgeschrittenen Stadien kommt es zu einer allmählichen Sklerose des Prozesses und damit zu einer zunehmenden, häufig inhomogen an einem Ende beginnenden Verschattung der Binnenstruktur. Im CT-Transversalschnitt ist der sklerotische Randsaum, der die Läsion vom umgebenden Markraum hin abgrenzt, sehr deutlich zu erkennen. Fibröse Kortikalisdefekte sind kleiner, weisen aber einen prinzipiell identischen röntgenmorphologischen Aufbau auf.

Fibröse metaphysäre Defekte kommen mitunter multipel vor [97, 125]. Das multiple Auftreten in Verbindung mit zusätzlichen extraskelettalen Veränderungen, insbesondere Café-au-lait-Flecken, aber auch mentaler Retardierung, okulären Anomalien, kardialen Anomalien oder Pubertas praecox wird als Jaffe-Campanacci-Syndrom bezeichnet [29, 96, 123].

Der *makroskopische* Aspekt im Kürettagematerial ist solide, bröckelig und in der Regel intensiv braun, mitunter auch gelblich (Siderinpigment und Lipide).

*Mikroskopie:* Fibröse metaphysäre Defekte und Kortikalisdefekte bestehen aus fibrohistiozytären Zellen mit ovalen Kernen ohne Kern- bzw. Zellatypien und ohne atypische Mitosen, die in einem storiformen Muster in einem feinfibrillären kollagenfaserigen Stroma liegen. Es besteht inhomogene, mitunter sehr intensive Siderinpigment-Speicherung in diesen Zellen, die zum Teil schaumzellig transformiert sind. Dazwischen liegen in mäßiger Dichte mehrkernige osteoklastäre Riesenzellen (Abb. 48.4). Die metaphysäre exzentrische Lage, das Nativ-Röntgenbild und der feingewebliche Aspekt, wie sie bereits in der Erstbeschreibung dargestellt wurden, sind sehr charakteristisch für diese häufige Läsion [92]. Feingeweblich ist das benigne fibröse Histiozytom davon nicht abgrenzbar, die Unterscheidung erfolgt aufgrund der Lokalisation und der bildgebenden Befunde.

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Der epidemiologisch festgestellten großen Häufigkeit der nichtossifizierenden Fibrome steht eine viel geringere Zahl operativ behandelter Fälle gegenüber. Im Erwachsenenalter werden diese Läsionen radiologisch nicht mehr in der gleichen Häufigkeit wie im Kindes- und jugendlichen Alter beobachtet, was dafür spricht, dass die Mehrzahl der Fälle einen selbstlimitierenden Spontanverlauf besitzt, worauf bereits in den frühesten Publikationen zu dieser Entität verwiesen wurde [28, 80]. Die Läsionen können dabei gänzlich verschwinden, mitunter bleibt aber auch nach Abschluss des Längenwachstums ein sklerosierter Bezirk erkennbar, dessen Abgrenzung durch einen girlandenförmigen Sklerosesaum in diesem späten Stadium nicht mehr so deutlich ist [44]. Multiple nichtossifizierende Fibrome bei ein und derselben Person können gleichzeitig unterschiedliche radiologische Stadien aufweisen. Bei großen stabilitätsgefährdenden oder symptomatischen Läsionen kann eine Kürettage indiziert sein, um die pathologische Fraktur zu vermeiden.

**Differenzialdiagnose.** *Solitäre Knochenzyste:* Sie sind nur selten derartig exzentrisch lokalisiert und im MRT durch ihr intensives Flüssigkeitssignal abgrenzbar.

*Riesenzelltumor:* Bei alleiniger histopathologischer Untersuchung kommen häufig Verwechslungen mit Riesenzelltumoren vor, die aber bei Beachtung des Lebensalters und der metaphysären Lokalisation sowie des typischen röntgenmorphologischen Aspekts vermeidbar sind. Allerdings kommen in sehr seltenen Fällen Riesenzelltumoren vor Abschluss des Längenwachstums auch in metaphysärer Lokalisation vor.

Die *fibröse Dysplasie* weist meist eine gleichmäßige milchglasartige Binnenstruktur auf, kann aber auch ex-

zentrisch gelegen sein und bogenförmige Randsklerosen besitzen.

*Chondromyxoidfibrom:* Diese Tumoren können exzentrisch intrakortikal oder auch subperiostal gelegen sein, verhalten sich aber eher lokal destruktiv.

*Aneurysmatische Knochenzyste:* Sie ist häufig metaphysär lokalisiert, weist aber in der Regel bereits radiologisch einen deutlich lokal aggressiveren Aspekt auf.

Insgesamt können bei genauer Beachtung der Lokalisation, des Lebensalters und der radiologischen Konfiguration 95–98 % der Fälle von nichtossifizierenden Fibromen bereits mit den bildgebenden Befunden korrekt diagnostiziert werden. Die meisten Fehleinschätzungen ergeben sich aus der Nichtbeachtung der Radiologie [63].

## Fibröse Dysplasie

*ICD-O 8818/0*

**Definition.** Die fibröse Dysplasie ist eine benigne fibroossäre Läsion mit uni- oder multilokulärer, überwiegend markzentraler Manifestation im Skelettsystem, die eigenständig oder im Rahmen des McCune-Albright-Syndroms oder des Mazabraud-Syndroms auftreten kann.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Die fibröse Dysplasie ist eine monostotisch relativ häufige, polyostotisch seltenere primäre tumorähnliche Knochenläsion, die sich im Kindes- und Erwachsenenalter klinisch manifestiert, mitunter aber auch nur als Zufallsbefund entdeckt wird.

Prinzipiell können alle Skelettabschnitte beteiligt sein [146]. Abweichungen zwischen den klinischen Häufigkeitsangaben gegenüber der tatsächlichen biologischen Häufigkeit ergeben sich, weil die klinische Symptomatik auch von der Lokalisation abhängt und besonders im kraniofazialen Bereich deutlicher in Erscheinung tritt [132].

**Pathogenese und Genetik.** Molekularpathologisch ist als auslösendes Ereignis für die fibröse Dysplasie in ihrer mon- und polyostotischen Form als eigenständige Erkrankung oder innerhalb des McCune-Albright-Syndroms bzw. des Mazabraud-Syndroms eine aktivierende somatische Mutation des GNAS1-Gens (auch Gs-Alpha-Gen) festgestellt worden [161, 164, 165, 188]. Im Rahmen des McCune-Albright-Syndroms (polyostotische fibröse Dysplasie, Café-au-lait-Flecken, endokrine Störungen sowie Pubertas praecox, Hyperthyreose, Hyperkortisolismus, Hyperprolaktinämie) tritt die Mutation auch in extraskelettalen Geweben auf, beim Mazabraud-Syndrom (fibröse Dysplasie und Weichteilmyxome) ist sie auch in den Myxomen nachweisbar [56, 134, 150, 161, 187, 188]. Die abnorme osteoide Matrixbildung bei der fibrösen Dysplasie ist Folge einer gesteigerten Proliferation und verminderten Ausdifferenzierung von osteoblastischen Zellen, die unter einer „downstream" vom GNAS-Gen verursachten Überexpression von c-fos, c-jun, IL-6 und IL-11 zustande kommt [31, 114]. Die aktivierende GNAS1-Mutation ist bei allen unterschiedlichen histologischen Ausprägungsformen der fibrösen Dysplasie und unterschiedlichen Lokalisationen im Skelett identisch [149]. Sie manifestiert sich in einem somatischen Mosaik normaler und mutierter osteogener Zellen und ihrer klonogenen Vorläuferzellen [23]. Aus Zellkulturexperimenten ergibt sich, dass die GNAS1-Mutation nur pathogenetisch wirksam wird, wenn sie in klonogenen skelettalen Stammzellen manifest ist, deren Anteil in der fibrösen Dysplasie altersabhängig abnimmt [100]. Mutierte skelettale Stammzellen sind für die Entwicklung der atypischen Matrixproduktion in der fibrösen Dysplasie verantwortlich, wobei die fibroblastenartigen Zellen der Läsion im Gegensatz zu gewöhnlichen Fibroblasten des Bindegewebes phänotypische Eigenschaften von mesenchymalen Stammzellen und von osteogenen Vorläuferzellen besitzen [147]. Die gesteigerte Osteoklastenaktivität, die für die mitunter zu beobachtende kortikale Resorption verantwortlich ist, wird über molekulare Mediatoren von mutierten osteogenen Zellen, wie IL-6, moderiert [148, 170].

Der molekularpathologische Nachweis der GNAS1-Mutation ist diagnostisch von Bedeutung, da diese Mutation bisher in anderen intramedullären skelettalen Läsionen fast nie gefunden wurde [70, 108]. Eine Metaanalyse von 168 publizierten Fällen ergab einen positiven Nachweis der Mutation in 71,9 % [106]. Neue Befunde weisen darauf hin, dass die GNAS-Mutation bei der fibrösen Dysplasie nicht nur im GNAS1- (Gs-alpha)-Transkript, sondern auch in zwei weiteren (paternal transkribierten) GNAS-Produkten (XL-alpha und NESP55) auftreten kann [115]. Der überraschend hohe Anteil von aktivierenden GNAS1-Mutationen in einer kleinen Serie von parossalen Osteosarkomen unterstreicht die ungebrochene Bedeutung einer sorgfältigen Korrelation molekularbiologischer Befunde zu Klinik, Radiologie und Histologie [32].

**Lokalisation und Symptomatik.** Die monostotische Form bevorzugt Femur, Tibia und Rippen, auch die Schädelbasis kann betroffen sein. Bei der polyostotischen Form sind auch andere Skelettabschnitte, nicht selten mit Bevorzugung einer Körperseite, beteiligt [79]. Eine wesentliche Geschlechtspräferenz besteht nicht.

**Abb. 48.5a–d** Fibröse Dysplasie. **a** Unregelmäßig fleckförmige Verbreiterung der Knochenstrukturen frontotemporal beidseits. **b, c** Polyostotische fibröse Dysplasie, leicht expansive, von Randsklerosen begrenzte Osteolysen mit milchglasartiger Binnenstruktur in der proximalen Femurmetaphyse und langstreckig in der Tibiadiaphyse. **d** Thoraxwandteilresektat, überwiegend solide, von einer Rippe ausgehende, expansive Läsion mit älteren Hämorrhagien und glatt begrenzten Zysten

**Morphologie.** *Radiologie:* Im Nativ-Röntgenbild ist die fibröse Dysplasie durch eine meist gleichmäßige milchglasartige Verschattung gekennzeichnet, die in der Regel durch eine zarte Randsklerose zur umgebenden Spongiosa hin gut begrenzt ist (Abb. 48.5). Die Kortikalis kann in die Läsion einbezogen und dabei vollkommen umstrukturiert sein, so dass die Läsion direkt an das Periost angrenzt. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Matrixbildung ist die Dichte der Verschattung auch geringer oder deutlicher sklerosierend ausgeprägt. Abweichungen sind bei Besonderheiten in der feingeweblichen Binnenstruktur möglich (minimale Matrixbildung, sekundär-zystische Transformation, knorpelbildende Anteile). In seltenen Fällen kann die fibröse Dysplasie sehr exzentrisch lokalisiert sein und einen exophytischen Anteil ausbilden [46, 73].

*Makroskopisch* ist das Gewebe grau-rötlich, fest, aber meist im Nativzustand mit dem Messer schneidbar.

*Mikroskopie:* Das klassische feingewebliche Bild der fibrösen Dysplasie ist durch fibroblastäre, spindelige mononukleäre Zellen mit ovalen Kernen, die nur geringe Größen- und Formunterschiede und allenfalls vereinzelt Mitosen aufweisen, gekennzeichnet. Die Zellen liegen in ungeordneten Verbänden innerhalb eines feinfibrillären kollagenfaserigen Stromas. In diesem zellulären Stroma kommt es zur Bildung von

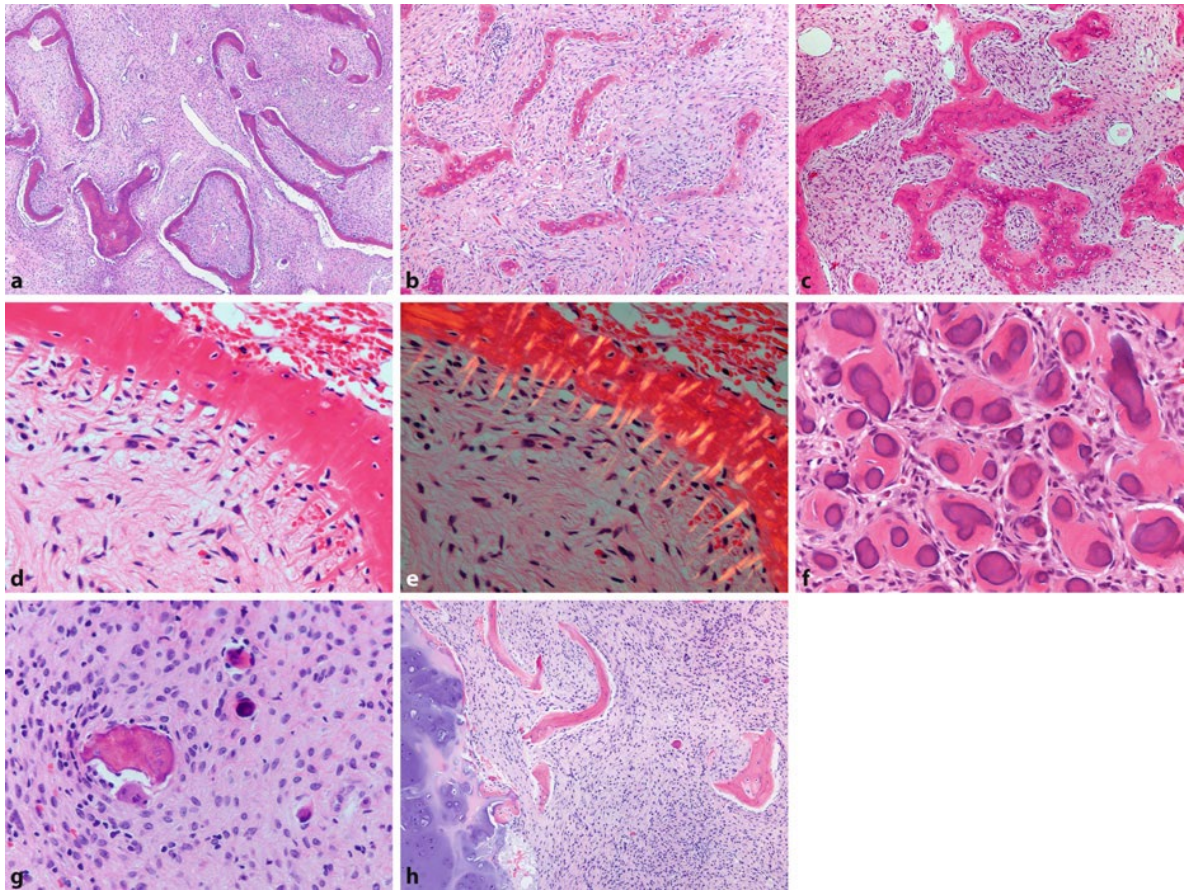



**Abb. 48.6a–h** Fibröse Dysplasie. **a** Spindelzelliges Stroma, darin geschwungen verlaufende Faserknochentrabekel („chinese-letter pattern"). **b** Fibroblastenähnliche Zellen ungeordnet in einem kollagenfaserigen Stroma, darin schmale Osteoidtrabekel mit diskreter Mineralisation, keine Osteoblastensäume. **c** Plumpe, miteinander kommunizierende Faserknochentrabekel („pagetoid pattern"). **d** In das Kollagenfasergerüst eingewobener Faserknochentrabekel. **e** Polarisationsoptische Darstellung der Fasertextur. **f** Kraniofaziale fibröse Dysplasie, plumpe, konzentrisch mineralisierte Matrixformationen, Ähnlichkeit zu einem ossifizierenden Fibrom (GNAS1-Mutationsanalyse jedoch positiv). **g** Sehr matrixarme fibröse Dysplasie mit minimaler Zementikelbildung. **h** Fibröse Dysplasie mit fokaler Knorpelbildung



häufig geschwungen verlaufenden Osteoid- bzw. Knochentrabekeln, die polarisationsoptisch fibrös strukturiert sind und deren Oberflächen im Gegensatz zu reaktiv gebildeten Faserknochentrabekeln nicht von kubischen Osteoblasten besetzt werden (Abb. 48.6). Bei polarisationsoptischer Betrachtung finden sich häufig Kollagenfibrillen, die diese Matrixtrabekel kontinuierlich durchziehen und senkrecht in ihre Oberflächen einstrahlen. Resorbierende Osteoklasten kommen in unterschiedlichem Ausmaß vor. Das Muster dieser Matrix erinnert bei schwacher Vergrößerung an chinesische Buchstaben („chinese-letter pattern"). Im kraniofazialen Bereich ist die Matrixbildung häufig stärker ausgeprägt, so dass breitere Faserknochentrabekel miteinander kommunizieren („pagetoid pattern"). Manchmal besteht nur eine abortive Matrixbildung mit kleinen ovalen, isoliert liegenden Formationen. Sonderformen der Matrixbildung sind dicht kalzifizierte konzentrische Zementikel und in seltenen Fällen auch hyalin-knorpelige Areale („fibrous dysplasia with enchondroma-like-nodules" oder fibrokartilaginäre Dysplasie) [83, 90, 101, 157, 180]. Besonders in kleinen Biopsien ist das klassische mikroskopische Bild manchmal nicht deutlich, so dass der Korrelation zum Nativ-Röntgenbild eine sehr hohe Bedeutung zukommt. Die fibröse Dysplasie kann sekundär-zystisch transformieren, wobei die morphologische Bandbreite von kleinen mikroskopisch erkennbaren Hohlräumen, teils blutgefüllt, bis zu großen, eher serös gefüllten Pseudozysten reicht, die zu einer deutlichen Expansion der Knochenaußenkontur mit entsprechender Zunahme der klinischen Symptomatik führen können [17]. Diese Veränderungen sind bildgebend vor allem im

MRT identifizierbar. Bei oligo- oder polyostotischen Formen kann das radiologische und feingewebliche Bild der Einzelläsionen unterschiedlich sein. Die Multifokalität ist bei sachkundiger Beurteilung der Bildgebung aber ein sehr wichtiges diagnostisches Kriterium, das die Möglichkeiten der Differenzialdiagnosen von vornherein eingrenzt.

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Der biologische Charakter der fibrösen Dysplasie ist gutartig. In den langen Röhrenknochen können die Läsionen asymptomatisch unbemerkt bleiben und dann keiner Therapie bedürfen. In Abhängigkeit von der Ausdehnung und der Umstrukturierung der Kortikalis kann es zu Deformierungen des betroffenen Knochenabschnittes kommen (proximales Femur: Hirtenstabdeformität mit Prädisposition zur sekundären Koxarthrose; kraniofazialer Bereich: Gesichts- oder Schädelbasisdeformitäten, mitunter mit respiratorischen Störungen, chronischer Sinusitis oder neurologischer Symptomatik). In Abhängigkeit von der Lokalisation können korrigierende operative Eingriffe erforderlich sein, um Beschwerden zu mindern und ein Fortschreiten der Deformierung bzw. Komplikationen (pathologische Fraktur) zu verhindern [99, 111, 169]. In inoperablen Situationen oder bei polyostotischer fibröser Dysplasie kommt auch eine Bisphosphonattherapie zur Minderung der osteoklastären Resorption in Betracht [33, 34, 69, 189]. Bestrahlungen, die in der Vergangenheit mitunter durchgeführt wurden, müssen unterbleiben, weil sie das Risiko einer sekundären malignen Transformation deutlich erhöhen [6, 35, 57, 173, 197], das im natürlichen Verlauf der fibrösen Dysplasie, besonders bei der monostotischen Form, geringer als 1 % angegeben wird [49, 89, 152, 160, 197].

**Differenzialdiagnose.** *Kraniofazialer Bereich:* Bei Assoziation zu Zahnwurzeln Formenkreis der ossären Dysplasien; bei radiologisch begrenzten, jedoch lokal eher destruktiven Läsionen ossifizierendes Fibrom.

*In langen Röhrenknochen und Becken:* kalzifizierte solitäre Knochenzyste, spätes Stadium eines nichtossifizierenden Fibroms.

*In Tibia und Fibula diaphysär:* osteofibröse Dysplasie (Campanacci).

*In allen Skelettabschnitten:* niedrigmalignes zentrales Osteosarkom vom Fibröse-Dysplasie-ähnlichen Typ.

Auf histologischer Ebene können sich Abgrenzungsschwierigkeiten zur Osteodystrophia deformans (Morbus Paget) ergeben, wenn die fibröse Dysplasie einen stärker matrixbildenden, pagetoid-sklerosierenden Charakter aufweist (Bildgebung beachten). Reaktiv-reparative Knochenumbauzonen (schleichende Infraktion/Stressfraktur, Zustand nach operativem Voreingriff, subperiostale reaktive Knochenneubildung, Frakturkallus) können durch Beachtung der Anamnese, der Bildgebung und feingeweblich durch ein heterogeneres Gewebsbild mit Osteoblastenbesatz auf den Osteoidtrabekeln in der Regel sicher abgegrenzt werden.

## Langerhanszell-Histiozytose

*ICD-O 9752/1 (monostotische Form)*
*ICD-O 9753/1 (polyostotische Form)*

**Definition.** Die Langerhanszell-Histiozytose ist eine klonale, neoplastische Erkrankung der Langerhanszellen, die entweder monostotisch (eosinophiles Granulom), polyostotisch (Hand-Schüller-Christian-Erkrankung) oder mit disseminiertem Befall parenchymatöser Organe (Abt-Letterer-Siwe-Erkrankung) manifest werden kann [16].

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Die Langerhanszell-Histiozytose ist mit weniger als 1 % aller primären Knochentumoren selten [1]. Bei Auswertung einer größeren Patientenzahl gehören etwa 2/3 der Fälle der unilokulären Form und 1/3 der multifokalen Form an, wobei das männliche Geschlecht etwa doppelt so häufig wie das weibliche betroffen ist [109]. Das Hauptmanifestationsalter des eosinophilen Granuloms liegt in der ersten Lebensdekade, wobei eine breite Altersverteilung besteht [109, 192].

**Pathogenese und Genetik.** Gegenwärtig wird davon ausgegangen, dass die Langerhanszell-Histiozytose eine klonale, neoplastische Erkrankung darstellt [195, 200], die mit einer Dysregulation der Zytokinexpression im Zusammenhang steht [9, 65, 102]. Langerhanszellen sind antigenpräsentierende Zellen aus der Gruppe der dendritischen Zellen, die in der Epidermis bzw. Mukosa Antigene aufnehmen und prozessieren, um sie nach Migration in regionäre Lymphknoten den T-Lymphozyten zu präsentieren. Die epidermale Verankerung bzw. ihre Lösung wird durch Chemokinrezeptoren und entsprechende Liganden (CCR6, CCL20, CCR7, CCL19, CCL21) reguliert [15]. Die Beteiligung unterschiedlicher Organsysteme bei den verschiedenen Formen der Langerhanszell-Histiozytose wird mit Dysregulation der Chemokinrezeptor-Expression in Verbindung gebracht [9, 60]. Die mononukleären Zellen der Langerhanszell-Histiozytose weisen im Gegensatz zu normalen Langerhanszellen ein abnormes Chemokinexpressionsmuster auf, denn sie exprimieren CCR6, das eigentlich von aktivierten Langerhanszellen nicht exprimiert wird [15].

Molekulargenetisch wurde in mehr als der Hälfte von Langerhanszell-Histiozytose-Material eine onkogene

BRAF-V600E-Mutation festgestellt, wobei diese Mutation häufiger bei jüngeren Patienten, jedoch ohne Zusammenhang zu Lokalisation oder Erkrankungsstadium nachgewiesen wurde [14, 15]. Diese Befunde stützen die Annahme eines klonal-neoplastischen Charakters der Langerhanszell-Histiozytose. Ob sich daraus therapeutische Ansätze ergeben, ist unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsrisikos von gegenwärtigen BRAF-Inhibitoren derzeit noch nicht absehbar [15, 81].

**Lokalisation und Symptomatik.** Die unilokuläre Manifestation in Form des eosinophilen Granuloms betrifft am häufigsten die Schädelkalotte, das Femur, die Beckenknochen, Rippen, Wirbelkörper, die kraniofaziale Region, Humerus und Klavikula, eine reine extraossäre Manifestation ist hingegen wesentlich seltener [109]. Die multifokale Variante beteiligt ebenfalls am häufigsten ossäre Strukturen (Schädel, Femur, Rippen, kraniofaziale Knochen), während ein Knochen- und Organbefall bzw. eine ausschließliche extraossäre Manifestation (Lunge, Lymphknoten, Haut) deutlich seltener ist [109].

Da die skelettale Manifestation osteolytische Läsionen bedingt, die auch die Kortikalis destruieren, besteht die klinische Symptomatik in Abhängigkeit von der Lokalisation oftmals in uncharakteristischen Schmerzen, mitunter auch einer Schwellung oder pathologischen Fraktur. Bei spinaler Manifestation mit Wirbelkörperkompression kann es auch zur Gibbusbildung oder Skoliose kommen [199]. In Fällen mit einer Beteiligung der Hypophyse ist ein Diabetes insipidus möglich [88, 110, 113, 166].

**Morphologie.** *Radiologie:* Die Langerhanszell-Histiozytose verursacht in ihrem frühen Stadium häufig eine weitgehend reaktionslose Osteolyse, die bei Kortikalisdestruktion von einer subperiostalen reaktiven Knochenneubildung begrenzt werden kann (Abb. 48.7). In den langen Röhrenknochen ist eine primär diaphysäre Manifestation möglich. Die Beteiligung eines Wirbelkörpers kann im fortgeschrittenen Stadium zur Kompressionsfraktur mit nachfolgend weitgehender Resorption der knöchernen Strukturen des Wirbelkörpers führen (sog. Vertebra plana).

*Makroskopisch* findet sich ein uncharakteristisches solides, grau-rötliches weiches Gewebe.

*Mikroskopie und Immunhistochemie:* Der mikroskopische Befund der Langerhanszell-Histiozytose ist im klassischen Fall sehr charakteristisch: Es findet sich eine Population aus zytoplasmareichen histiozytären Zellen mit ovalen Kernen, die geringe Größen- und Formunterschiede und eine feingranuläre Chromatinstruktur aufweisen (Abb. 48.7). Das Zytoplasma ist relativ breit und schwach eosinophil. Diese Zellen weisen immunhistochemisch die Charakteristika von Langerhanszellen auf, sie exprimieren S100-Protein, CD1a und Langerin [48, 54, 68, 105, 126, 140]. Das Lektin Langerin (CD207) ist Bestandteil der für Langerhanszellen auf ultrastruktureller Ebene charakteristischen Birbeck-Granula [175, 178]. Es besitzt in dermalen bzw. mukosalen Langerhanszellen protektive Funktion gegen HIV-Infektion im Rahmen der Virusbindung und -degradation [179]. Mitunter treten sie in herdförmig betonten Clustern auf, manchmal treten sie anteilsmäßig auch in den Hintergrund. Sie werden von einem Infiltrat aus eosinophilen Granulozyten begleitet, das durchaus das feingewebliche Bild dominieren kann und von dem sich der Begriff des „eosinophilen Granuloms" ableitet. Es gibt auch Fälle, in den eosinophile Granulozyten weitgehend fehlen. Zusätzlich finden sich in unterschiedlichem Ausmaß begleitend auch Lymphozyten, einzelne Plasmazellen, CD68-positive mononukleäre histiozytäre Zellen und mehrkernige osteoklastäre Riesenzellen. Die charakteristische zelluläre Zusammensetzung der Langerhanszell-Histiozytose lässt sich in der Schnellschnittsituation an Imprint-Zytologien, die mit einer Pappenheim-Schnellfärbung gefärbt werden, darstellen (Abb. 48.7).

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Die Prognose der Langerhanszell-Histiozytose bei ausschließlichem unilokulären Knochenbefall ist günstig, sie ist deutlich ungünstiger bei einem Manifestationsalter jünger als 2 Jahre sowie systemischer Manifestation [20, 86, 104, 121, 184]. Nach bioptischer Sicherung besteht die Therapie bei lokalisiertem Skelettbefall in der Regel in einer lokalen Kürettage, mitunter mit Defektauffüllung, während eine systemische Therapie bei Multisystembefall indiziert ist [10, 74, 121]. Im Erwachsenenalter kann auch eine Bisphosphonattherapie in Betracht kommen [124, 167]. Die Indikation zur lokalen Strahlentherapie wird kontrovers beurteilt, sie kann sich insbesondere bei operativ schwer zugänglicher Lokalisation stellen [12, 66, 138].

**Differenzialdiagnosen (bei ossärer Manifestation).** *Aus radiologischer Sicht:* Andere überwiegend osteolytische Knochenläsionen, wie osteolytische Metastasen, Plasmozytom, Riesenzelltumor (bei Kindern und Jugendlichen jeweils sehr unwahrscheinlich).

*Histologisch:* Eitrige Osteomyelitis, Hodgkin-Lymphom (immunhistochemisch abgrenzbar).

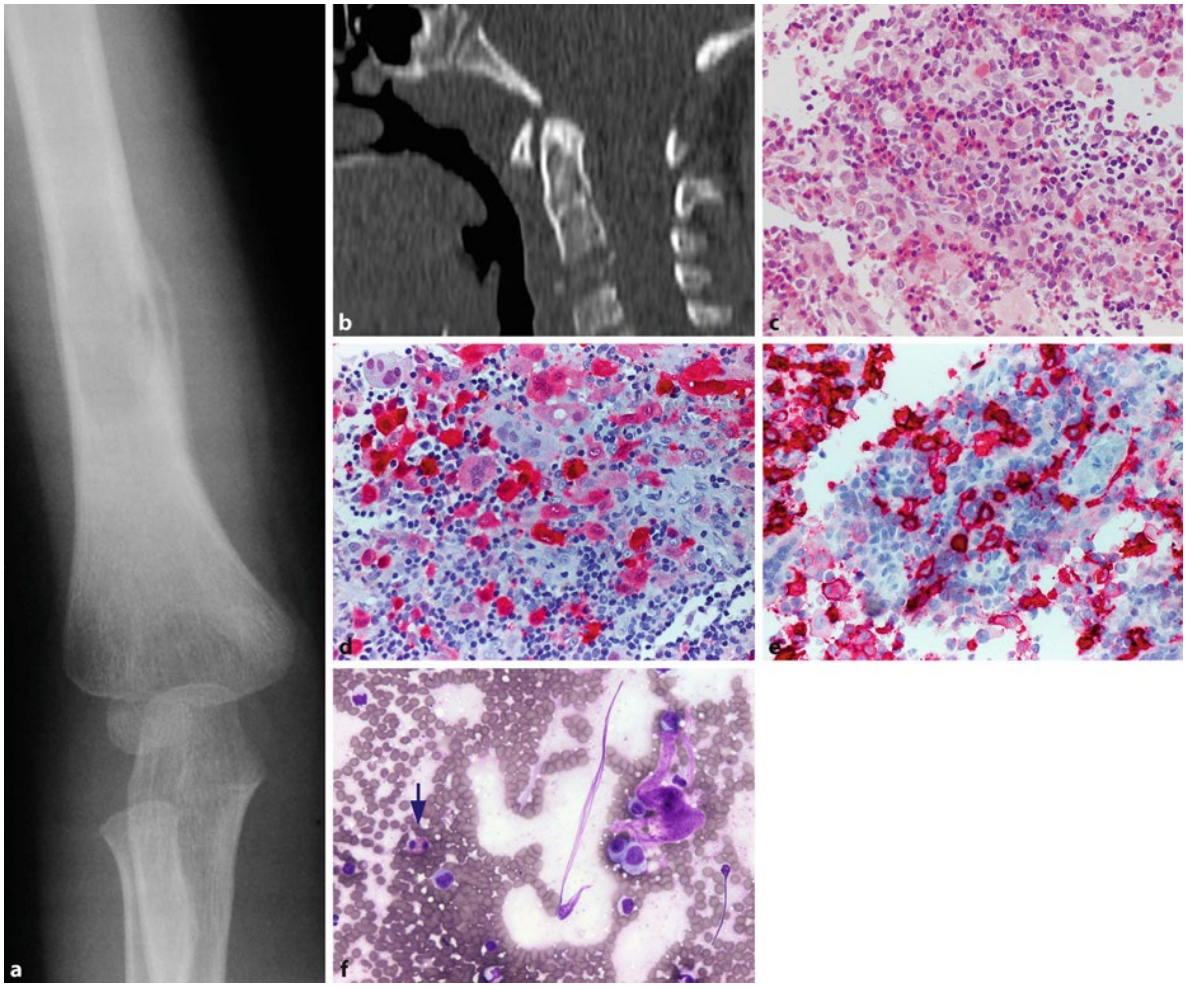



**Abb. 48.7a–f** Langerhanszell-Histiozytose. **a** Unscharfe Osteolyse distale Humerusdiaphyse, Kortikalisarrosion und subperiostale reaktive Knochenneubildung. **b** Osteolyse des 3. Halswirbelkörpers, geringe knöcherne Restanteile (Vertebra plana). **c** Zytoplasmareiche histiozytäre Zellen mit chromatinlockeren, ovalen Kernen, keine Kernatypien, Begleitinfiltrat aus eosinophilen Granulozyten und Lymphozyten. **d** S100-Expression der histiozytären Zellen. **e** CD1a-Expression der histiozytären Zellen. **f** Imprint-Zytologie, minimal verfügbares Schnellschnittmaterial einer Vertebra plana im Kleinkindalter, zytoplasmareiche histiozytäre Zellen und ein eosinophiler Granulozyt (*Pfeil*)

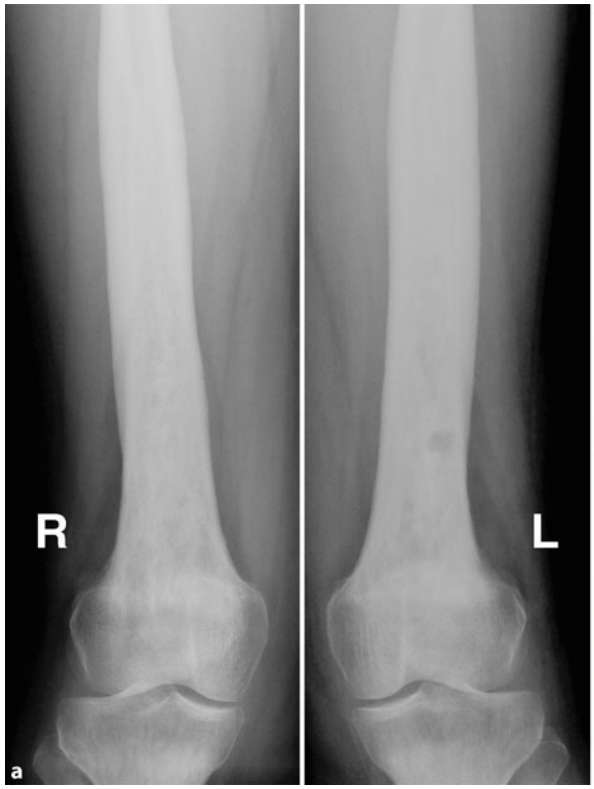
## Erdheim-Chester-Krankheit

*ICD-O 9750/1*

**Definition.** Die Erdheim-Chester-Krankheit ist eine multifokale xanthogranulomatöse Histiozytose, die sowohl das Skelett als auch parenchymatöse Organe, das Zentralnervensystem und die Weichgewebe befallen kann [1].

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Die Erkrankung ist sehr selten, am häufigsten tritt sie in der 5. bis 7. Lebensdekade auf und besteht ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechts [183]. Die Manifestation im Kindesalter ist in wenigen Fällen beschrieben [176].

**Pathogenese und Genetik.** Die Erdheim-Chester-Krankheit wird als Nicht-Langerhanszell-Histiozytose aufgefasst, bei der sog. Birbeck-Granula nicht nachweisbar sind [139]. Die Pathogenese ist ungeklärt. Der Nachweis von BRAF-V600E-Mutationen bei der Erdheim-Chester-Krankheit und der Langerhanszell-Histiozytose kann ein Hinweis auf pathogenetische Zusammenhänge sein [25, 53, 77, 193]. Ganz vereinzelt ist auch das synchrone Auftreten beider Krankheiten in ein und demselben Patienten beschrieben [145, 177].



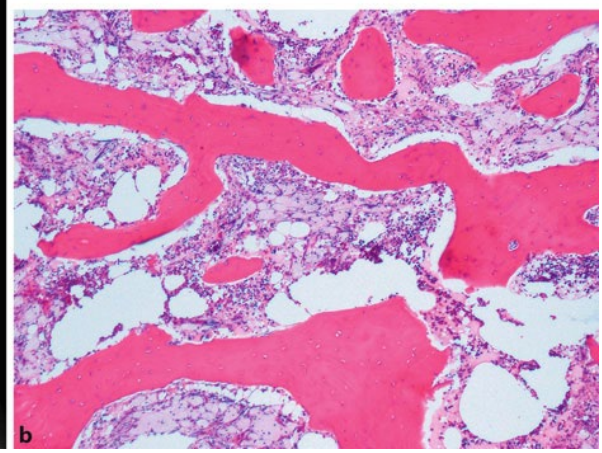




**Abb. 48.8a,b** Erdheim-Chester-Krankheit. **a** Symmetrische Manifestation sklerosierender Läsionen beidseits im Femur metadiaphysär distal und (nur partiell abgebildet) beidseits in der Tibia metaphysär proximal, jeweils unscharfe wolkige Begrenzung der Läsionen zur unbeteiligten Epiphyse und kortikale Sklerose mit leichter plumper Verbreiterung der Knochenaußenkontur an den Femurdiaphysen. **b** Schaumzellansammlungen in den Markräumen und plumpe Sklerose der Spongiosatrabekel

**Lokalisation und Symptomatik.** Im Skelettsystem tritt die Erdheim-Chester-Krankheit vor allem in den langen Röhrenknochen (Femur, Tibia, Fibula, seltener Ulna, Radius, Humerus) auf. Das Achsenskelett, die Rippen und Becken sind meist nicht beteiligt [183]. Die Erkrankung kann Allgemeinsymptome, wie Fieber, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, verursachen. Der Knochenbefall kann sich durch Knochenschmerzen bemerkbar machen, kann aber auch asymptomatisch bleiben. In Abhängigkeit von extraskelettalen Manifestationen können Exophthalmus bei orbitaler Manifestation, Diabetes insipidus bei Beteiligung der hypothalamisch-hypophysären Strukturen, neurologische Störungen, Xanthelasmen der Haut und anderes auftreten [47, 183, 186].

**Morphologie.** *Radiologie:* Das charakteristischste radiologische Symptom der Erdheim-Chester-Krankheit ist eine symmetrische Osteosklerose der Diaphysen und Metaphysen der langen Röhrenknochen, wobei die Epiphysen meist von den Veränderungen ausgespart bleiben (Abb. 48.8). Eine epiphysäre Beteiligung ist in seltenen Fällen aber auch beschrieben. Mitunter wird die Erkrankung zufällig durch eine Röntgenaufnahme einer Extremität bemerkt, das differenzialdiagnostisch wichtige symmetrische Verteilungsmuster lässt sich dann skelettszintigraphisch feststellen [45, 128, 183]. Im Röntgen und CT können neben sklerotischen Veränderungen auch fokale osteolytische Läsionen auftreten. Die Beteiligung parenchymatöser Organe wird im MRT nachgewiesen. Mitunter kommt es zu einer periaortalen, perikardialen oder myokardialen Beteiligung [27, 75].

*Makroskopische Befunde* der Erdheim-Chester-Krankheit sind selten beschrieben. In einer seltenen Autopsiestudie wurden in Korrelation von Röntgenbild und Makroskopie entsprechende sklerosierende Verbreiterungen der Femora und Tibiae metaphysär sowie diaphysär nachgewiesen [62].

*Mikroskopie und Immunhistochemie:* Das charakteristische feingewebliche Bild der skelettalen Manifestation der Erdheim-Chester-Krankheit besteht in dichten Ansammlungen von schaumzelligen Histiozyten im Markraum innerhalb eines fibroblastären Stromas mit Induktion einer Osteosklerose (Abb. 48.8). Ein Begleitinfiltrat aus Lymphozyten, Plasmazellen und einzelnen eosinophilen Granulozyten kann ausgebildet sein. Mitunter finden sich auch einzelne mehrkernige Riesenzellen, teils vom Touton-Typ [13, 24, 59, 62].

Immunhistochemisch reagieren die histiozytären Zellen der Erdheim-Chester-Krankheit positiv für CD68, CD14 und CD163, sie sind jedoch negativ oder nur schwach positiv für S100-Protein. CD1a und Langerin werden in diesen Zellen nicht exprimiert [1, 13, 24, 139].

**Verlauf, Therapie, Prognose.** Es handelt sich um eine schleichend progrediente Erkrankung, deren Prognose bei Beteiligung des Zentralnervensystems oder kardiovaskulärer Manifestation wesentlich ungünstiger als bei alleiniger ossärer Manifestation ist [11, 183]. Zur Therapie wird Interferon Alpha eingesetzt [76, 85, 176]. Der Nachweis einer BRAF-V600E-Mutation könnte Möglichkeiten für eine selektive Inhibitionstherapie ermöglichen [78].

**Differenzialdiagnose.** *Langerhanszell-Histiozytose:* Radiologisch dominieren hier osteolytische Veränderungen ohne ausgeprägte symmetrische Verteilung im Skelett. Histologisch finden sich CD1a- und S100-positive histiozytäre Zellen ohne ausgeprägt schaumzelligem Charakter und ein eosinophiles Begleitinfiltrat.

*Morbus Gaucher:* Erlenmeyerkolben-förmige Auftreibung der metaphysären Enden von distalem Femur und proximaler Tibia, stärker osteolytischer Charakter, auch mit pathologischen Frakturen, Knocheninfarkte [52, 84]. Ausfüllung der Markräume und Havers-Kanäle durch Gaucher-Zellen, mitunter auch periostale Reaktion [143].

*Rosai-Dorfman-Krankheit:* Die Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie kann auch eine solitäre oder multifokale skelettale Manifestation aufweisen. Im Gegensatz zur Erdheim-Chester-Krankheit besteht kein ausgeprägt symmetrischer Skelettbefall. Histologisch finden sich CD1a-negative Histiozyten mit S100-Expression und charakteristischer Emperipolese von Granulozyten [42, 72].

## Subunguale Exostose

*ICD-O 9213/0*

**Definition.** Die subunguale Exostose ist eine exophytische knochen- und knorpelbildende Läsion an einer Endphalanx.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Die Läsion kommt selten vor, bei mehr als 50 % der Betroffenen tritt sie vor dem 18. Lebensjahr auf. In einer größeren Metaanalyse wurde keine eindeutige Geschlechtspräferenz festgestellt [39].

**Pathogenese und Genetik.** Obwohl bei etwa 30 % der Fälle anamnestisch ein Trauma, vor allem der Großzehe, bekannt ist, liegt offenbar keine rein reparativ-metaplastische Läsion vor, denn zytogenetisch wurde mehrfach eine klonale, balancierte Translokation t(X;6) nachgewiesen. Die chromosomalen Bruchpunkte liegen in der Nähe von Genen der Kollagensynthese (COL12A1, COL4A5) und des IRS4-Gens [41, 119, 171, 201].

**Lokalisation und Symptomatik.** Am häufigsten treten subunguale Exostosen an den Endphalangen der Großzehen, seltener an anderen Zehen oder den Fingern auf und verursachen eine chronische, schmerzhafte entzündliche Schwellung mit Abhebung des Nagels [120, 185].

**Morphologie.** *Nativradiologisch* findet sich eine pilzartige knöcherne Exostose, die der Kortikalis an der betroffenen Endphalanx dorsal oder seitlich aufsitzt [120]. *Makroskopisch* ist neben Knochengewebe mitunter eine schmale knorpelige Kappe erkennbar (Abb. 48.9). *Mikroskopie:* Die Läsion besteht innen aus plumpen Knochentrabekeln in einem fibrösen Stroma. An der Oberfläche liegt eine unterschiedlich breite Kappe aus hyalinem Knorpel, die allmählich in fibröses Gewebe übergeht (Abb. 48.9). Mitunter hängt auch hyperkeratotisches Plattenepithel vom Nagelbett daran.

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Ohne Behandlung treten Beschwerden in den Schuhen auf, so dass eine lokale marginale Abtragung der Läsion notwendig ist. Postoperative Komplikationen (Nageldeformitäten, Rezidive) können durch Vermeidung von Verzögerungen in der Diagnostik und geeignete Operationstechniken minimiert werden [39, 120].

**Differenzialdiagnose.** *Bizarre parossale osteochondromatöse Proliferation:* Diese Läsion weist einen unruhigeren Aufbau auf und ist meist nicht an einer Endphalanx lokalisiert.

*Osteochondrom:* Solitäre Osteochondrome sind an den Phalangen selten. Im Gegensatz zur subungualen Exostose geht die Kortikalis beim Osteochondrom kontinuierlich in die Läsion über.

## Bizarre parossale osteochondromatöse Proliferation (BPOP, Nora-Läsion)

*ICD-O 9212/0*

**Definition.** Die bizarre parossale osteochondromatöse Proliferation ist eine exophytische knochen- und knorpelbildende Läsion, die bevorzugt an den kleinen Röhrenknochen des Hand- und Fußskeletts (Phalangen, Metacarpalia, Metatarsalia) auftritt.

**Epidemiologie und Manifestationsalter.** Die Läsion kommt bei ausgeglichenem Geschlechtsverhältnis in einer breiten Altersverteilung vor und ist in der 4. Lebensdekade am häufigsten [118, 131].

**Pathogenese und Genetik.** Der Nachweis klonaler chromosomaler Aberrationen spricht auch bei der

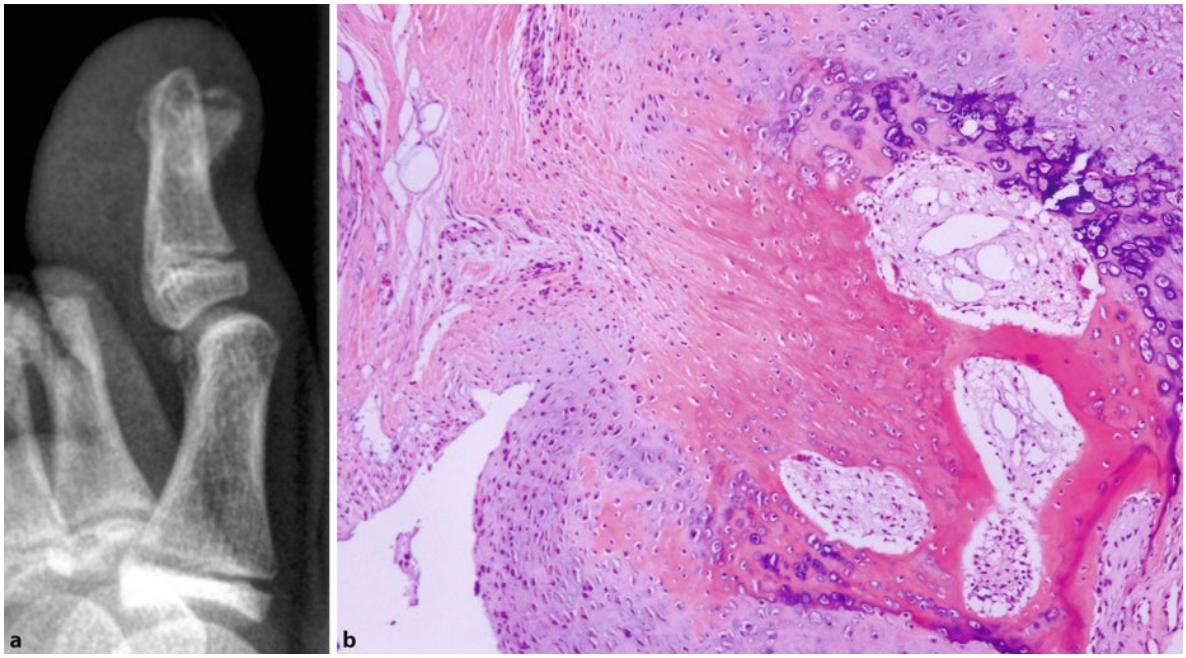



**Abb. 48.9a,b** Subunguale Exostose. **a** Pilzförmige exophytische Exostose an der Endphalanx der ersten Zehe. **b** Ossifikation und unregelmäßige kappenartige Knorpelzone, in Bindegewebe übergehend

Nora-Läsion gegen eine metaplastische Genese. In mehreren Fällen wurde zytogenetisch eine Translokation t(1;17) festgestellt. Die Ergebnisse von FISH-Analysen mit Nachweis von Chromosomenbrüchen an 1q32 und 12q21 verweisen darauf, dass diese Translokation in Nora-Läsionen noch häufiger ist [55, 98, 130]. In anderen Fällen fand sich hingegen eine parazentrische Inversion an Chromosom 7 [26, 154].

**Lokalisation und Symptomatik.** Am häufigsten tritt die Nora-Läsion an den kleinen Röhrenknochen des Hand- und Fußskeletts diaphysär oder metaphysär auf, sie kommt aber auch an größeren Röhrenknochen und selten in anderer Lokalisation (kraniofazial) vor [2, 43, 118, 131]. Klinisch macht sie sich durch eine tastbare Schwellung bemerkbar.

**Morphologie.** *Radiologie:* Das Röntgenbild zeigt eine ovale, knöcherne Verschattung, die der Kortikalis aufsitzt, wobei in der Regel kein kontinuierlicher Übergang der Kortikalis bzw. des Markraum in die Läsion besteht (Abb. 48.10). Lokale Arrosionen der Kortikalis durch die Läsion sind in Einzelfällen aber beschrieben [19, 153].

*Makroskopisch* finden sich knöchernes und knorpelig-fibröses Gewebe.

*Mikroskopie:* Das Gewebe besteht aus Knochenformationen, die mit teils basophil mineralisiertem Knorpel und fibrösen Anteilen in unterschiedlichem Ausmaß verzahnt sind. Die Histomorphologie kann bunt und unruhig sein. Kernatypien oder atypische Mitosen treten nicht auf (Abb. 48.10).

**Verlauf, Therapie und Prognose.** Im Spontanverlauf kann es zu einer allmählich zunehmenden Verknöcherung kommen. Meist wird die Läsion chirurgisch abgetragen. Nach inkompletter Entfernung tritt bei etwa einem Drittel der Patienten ein Lokalrezidiv auf [19].

**Differenzialdiagnose.** *Heterotope Ossifikation:* Anamnestisch sollte geklärt werden, ob eine mechanische Alteration stattgefunden hat.

*Osteochondrom:* In der Regel besteht eine klare Gliederung in einen spongiösen knöchernen Anteil und eine Knorpelkappe (Säulen- und Blasenknorpel, wachstumszonenartige Differenzierung).

*Juxtakortikales Osteosarkom:* Diese Differenzialdiagnose kann sich vor allem bei Manifestation der Nora-Läsion an großen Röhrenknochen stellen und erfordert eine sorgfältige Korrelation der radiologischen mit den pathomorphologischen und ggf. auch molekularpathologischen Befunden.

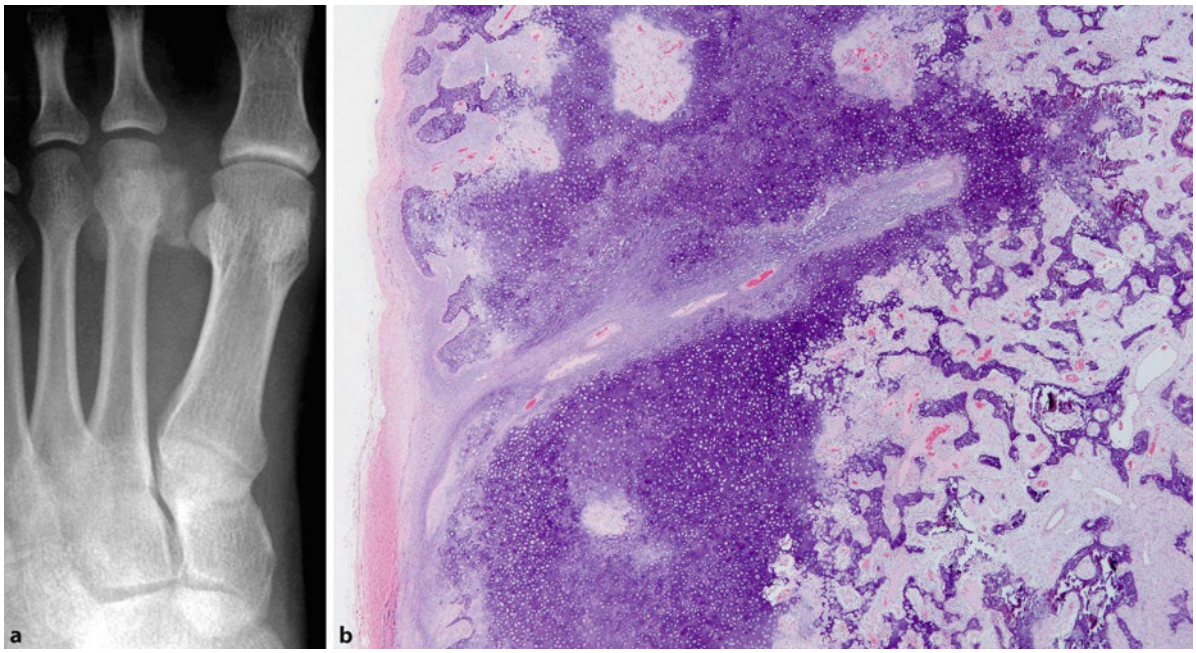



**Abb. 48.10a,b** Bizarre parossale osteochondromatöse Proliferation. **a** Verschattung am Köpfchen von Os metatarsale 2. **b** Unregelmäßige hyalinknorpelige Proliferate und zahlreiche trabekuläre Matrixformationen

## Literatur


1. Fletcher CDM et al (2013) WHO classification of tumours of soft tissue and bone. World health organization classification of tumours. IARC Press, Lyon
2. Abramovici L et al (2002) Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (Nora's lesion) a retrospective study of 12 cases, 2 arising in long bones. Hum Pathol 33:1205–1210
3. Adler CP (1985) Tumour-like lesions in the femur with cementum-like material. Skeletal Radiol 14:26–37
4. Althof PA et al (2004) Cytogenetic and molecular cytogenetic findings in 43 aneurysmal bone cysts: aberrations of 17p mapped to 17p13.2 by fluorescence in situ hybridization. Mod Pathol 17:518–525
5. Ambacher T et al (1999) Spontanheilung einer juvenilen Knochenzyste der Tibia nach pathologischer Fraktur. Unfallchirurg 102:972–974
6. Amin R et al (1995) Malignant fibrous histiocytoma following radiation therapy of fibrous dysplasia. Br J Radiol 68:1119–1122
7. Amir G et al (1992) Case report 729. Myositis ossificans and aneurysmal bone cyst. Skeletal Radiol 21:257–259
8. Amling M et al (1995) Calcifying solitary bone cyst: morphological aspects and differential diagnosis of sclerotic bone tumours. Virchows Arch 426:235–242
9. Annels NE et al (2003) Aberrant chemokine receptor expression and chemokine production by Langerhans cells underlies the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. J Exp Med 197:1385–1390
10. Arkader A et al (2009) Primary musculoskeletal Langerhans cell histiocytosis in children: an analysis for a 3-decade period. J Pediatr Orthop 29:201–207
11. Arnaud L et al (2011) CNS involvement and treatment with interferon-alpha are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. Blood 117:2778–2782
12. Atalar B et al (2010) Adult langerhans cell histiocytosis of bones: a rare cancer network study. Acta Orthop Belg 76:663–668
13. Athanasou NA et al (1993) Erdheim-Chester disease with epiphyseal and systemic disease. J Clin Pathol 46:481–482
14. Badalian-Very G et al (2010) Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. Blood 116:1919–1923
15. Badalian-Very G et al (2012) Recent advances in the understanding of Langerhans cell histiocytosis. Br J Haematol 156:163–172
16. Badalian-Very G et al (2013) Pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. Annu Rev Pathol 8:1–20
17. Bahk WJ et al (2007) Cystic fibrous dysplasia in the long bone. Orthopedics 30:871–873
18. Basarir K et al (2007) Aneurysmal bone cyst recurrence in children: a review of 56 patients. J Pediatr Orthop 27:938–943

19. Berber O et al (2011) Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation of bone: clinical management of a series of 22 cases. J Bone Joint Surg Br 93:1118–1121
20. Bernstrand C et al (2005) Long-term follow-up of Langerhans cell histiocytosis: 39 years' experience at a single centre. Acta Paediatr 94:1073–1084
21. Bertoni F et al (1993) Solid variant of aneurysmal bone cyst. Cancer 71:729–734
22. Bertoni F et al (1986) Benign fibrous histiocytoma of bone. J Bone Joint Surg Am 68:1225–1230
23. Bianco P et al (1998) Reproduction of human fibrous dysplasia of bone in immunocompromised mice by transplanted mosaics of normal and Gsα-mutated skeletal progenitor cells. J Clin Invest 101:1737–1744
24. Bisceglia M et al (2003) Erdheim-Chester disease: clinical and pathologic spectrum of four cases from the Arkadi M. Rywlin slide seminars. Adv Anat Pathol 10:160–171
25. Blombery P et al (2012) Erdheim-Chester disease harboring the BRAF V600E mutation. J Clin Oncol 30:e331–e332
26. Broehm CJ et al (2013) Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation: a new cytogenetic subgroup characterized by inversion of chromosome 7. Cancer Genet 206:402–405
27. Brun AL et al (2010) Erdheim-Chester disease: CT findings of thoracic involvement. Eur Radiol 20:2579–2587
28. Caffey J (1955) On fibrous defects in cortical walls of growing tubular bones: their radiologic appearance, structure, prevalence, natural course, and diagnostic significance. Adv Pediatr 7:13–51
29. Campanacci M et al (1983) Multiple non-ossifying fibromata with extraskeletal anomalies: a new syndrome? J Bone Joint Surg Br 65:627–632
30. Canavese F et al (2011) Unicameral bone cysts: comparison of percutaneous curettage, steroid, and autologous bone marrow injections. J Pediatr Orthop 31:50–55
31. Candeliere GA et al (1995) Increased expression of the c-fos proto-oncogene in bone from patients with fibrous dysplasia. N Engl J Med 332:1546–1551
32. Carter JM et al (2014) Activating GNAS mutations in parosteal osteosarcoma. Am J Surg Pathol 38:402–409
33. Chapurlat RD (2006) Medical therapy in adults with fibrous dysplasia of bone. J Bone Miner Res 21(2):114–119
34. Chapurlat RD et al (1997) Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. J Bone Miner Res 12:1746–1752
35. Chetty R et al (1990) Malignant transformation in fibrous dysplasia. A report of 3 cases. S Afr J Surg 28:80–82
36. Chigira M et al (1983) The aetiology and treatment of simple bone cysts. J Bone Joint Surg Br 65B:633–637
37. Choong PFM et al (1996) Low grade central osteogenic sarcoma - A long-term followup of 20 patients. Clin Orthop Relat Res 322:198–206
38. Cohen J (1970) Etiology of simple bone cyst. J Bone Joint Surg Am 52:1493–1497
39. DaCambra MP et al (2014) Subungual exostosis of the toes: a systematic review. Clin Orthop Relat Res 472:1251–1259
40. Dal Cin P et al (2000) Variant translocations involving 16q22 and 17p13 in solid variant and extraosseous forms of aneurysmal bone cyst. Genes Chromosomes Cancer 28:233–234
41. Dal Cin P et al (1999) Clonal chromosome abnormalities in a so-called Dupuytren's subungual exostosis. Genes Chromosomes Cancer 24:162–164
42. Demicco EG et al (2010) Primary Rosai-Dorfman disease of bone: a clinicopathologic study of 15 cases. Am J Surg Pathol 34:1324–1333
43. Dhondt E et al (2006) Nora's lesion, a distinct radiological entity? Skeletal Radiol 35:497–502
44. Dietlein M et al (1990) Der fibröse metaphysäre Defekt – eine stadien- und altersabhängige Differentialdiagnostik. Fortschr Röntgenstr 152:682–686
45. Dion E et al (2006) Bone involvement in Erdheim-Chester disease: imaging findings including periostitis and partial epiphyseal involvement. Radiology 238:632–639
46. Dorfman HD et al (1994) Exophytic variant of fibrous dysplasia (fibrous dysplasia protuberans). Hum Pathol 25:1234–1237
47. Drier A et al (2010) Cerebral, facial, and orbital involvement in Erdheim-Chester disease: CT and MR imaging findings. Radiology 255:586–594
48. Dziegiel P et al (2007) Coexpression of CD1a, langerin and Birbeck's granules in Langerhans cell histiocytoses (LCH) in children: ultrastructural and immunocytochemical studies. Folia Histochem Cytobiol 45:21–25
49. Ebata K et al (1992) Chondrosarcoma and osteosarcoma arising in polyostotic fibrous dysplasia. J Oral Maxillofac Surg 50:761–764
50. Edel G et al (1992) "Solid" variant of aneurysmal bone cyst. Pathol Res Pract 188:791–796
51. Ellison DA et al (2007) Soft-tissue aneurysmal bone cyst: report of a case with t(5;17)(q33;p13). Pediatr Dev Pathol 10:46–49
52. Elstein D et al (1997) Skeletal involvement in Gaucher's disease. Baillieres Clin Haematol 10:793–816
53. Emile JF et al (2013) BRAF mutations in Erdheim-Chester disease. J Clin Oncol 31:398
54. Emile JF et al (1995) Langerhans' cell histiocytosis. Definitive diagnosis with the use of monoclonal antibody O10 on routinely paraffin-embedded samples. Am J Surg Pathol 19:636–641
55. Endo M et al (2005) Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation with a t(1;17) translocation. Virchows Arch 447:99–102
56. Faivre L et al (2001) Mazabraud syndrome in two patients: clinical overlap with McCune-Albright syndrome. Am J Med Genet 99:132–136
57. Feintuch TA (1973) Chondrosarcoma arising in a cartilaginous area of previously irradiated fibrous dysplasia. Cancer 31:877–881

58. Fellig Y et al (2009) Extraosseous aneurysmal bone cyst of cerebello-pontine angle with USP6 rearrangement. Acta Neuropathol 118:579–581
59. Fink MG et al (1991) Erdheim-Chester disease. Case report with autopsy findings. Arch Pathol Lab Med 115:619–623
60. Fleming MD et al (2003) Coincident expression of the chemokine receptors CCR6 and CCR7 by pathologic Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. Blood 101:2473–2475
61. Frankel SL et al (1988) Steroid injection of a unicameral bone cyst of the calcaneus: literature review and two case reports. J Foot Surg 27:60–65
62. Freyschmidt J et al (1986) Case report 365: Erdheim-Chester disease. Skeletal Radiol 15:316–322
63. Freyschmidt J et al (1981) Der fibröse metaphysäre Defekt (fibröser Kortikalisdefekt, nicht-ossifizierendes Knochenfibrom). 2. Mitteilung: Zur Differentialdiagnose. Fortschr Röntgenstr 134:392–400
64. Freyschmidt J et al (1981) Der fibröse metaphysäre Defekt (fibröser Kortikalisdefekt, nicht-ossifizierendes Knochenfibrom). 1. Mitteilung: Untersuchungen zur Häufigkeit. Fortschr Röntgenstr 134:169–177
65. Garabedian L et al (2011) Langerhans cell histiocytosis: a cytokine/chemokine-mediated disorder? Eur Cytokine Netw 22:148–153
66. Gaundong Mbethe GL et al (2010) Multifocal Langerhans cell histiocytosis of bone: indications for radiotherapy. Cancer Radiother 14:759–762
67. Geiersbach K et al (2011) Unknown partner for USP6 and unusual SS18 rearrangement detected by fluorescence in situ hybridization in a solid aneurysmal bone cyst. Cancer Genet 204:195–202
68. Geissmann F et al (2001) Differentiation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. Blood 97:1241–1248
69. Glorieux FH et al (2006) Medical therapy of children with fibrous dysplasia. J Bone Miner Res 21(2):110–113
70. Gu W et al (2006) Activating Gs a mutation rarely occurs in musculoskeletal tumors other than fibrous dysplasia. Anticancer Res 26:1611–1614
71. Gupta AK et al (1996) Solitary bone cyst with epiphyseal involvement: Confirmation with magnetic resonance imaging - A case report and review of the literature. J Bone Joint Surg Am 78A:911–915
72. Gupta P et al (2008) Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease) a clinico-radiological profile of three cases including two with skeletal disease. Pediatr Radiol 38:721–728
73. Hamadani M et al (2006) Fibrous dysplasia protuberans in a patient with McCune-Albright syndrome. J Coll Physicians Surg Pak 16:376–377
74. Han I et al (2009) Management of eosinophilic granuloma occurring in the appendicular skeleton in children. Clin Orthop Surg 1:63–67
75. Haroche J et al (2004) Cardiovascular involvement, an overlooked feature of Erdheim-Chester disease: report of 6 new cases and a literature review. Medicine (Balt ) 83:371–392
76. Haroche J et al (2006) Variability in the efficacy of interferon-alpha in Erdheim-Chester disease by patient and site of involvement: results in eight patients. Arthritis Rheum 54:3330–3336
77. Haroche J et al (2012) High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. Blood 120:2700–2703
78. Haroche J et al (2013) Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. Blood 121:1495–1500
79. Harris WH et al (1962) The natural history of fibrous dysplasia. An orthopaedic, pathological, and roentgenographic study. J Bone Joint Surg Am 44:207–233
80. Hatcher CH (1945) The pathogenesis of localized fibrous lesions in the metaphyses of long bones. Ann Surg 122:1016–1030
81. Heaney ML (2013) Saving orphans: BRAF targeting of histiocytosis. Blood 121:1487–1488
82. Herens C et al (2001) Translocation (16;17)(q22;p13) is a recurrent anomaly of aneurysmal bone cysts. Cancer Genet Cytogenet 127:83–84
83. Hermann G et al (1996) Fibrocartilaginous dysplasia. Skeletal Radiol 25:509–511
84. Hermann G et al (1997) Gaucher disease: assessment of skeletal involvement and therapeutic responses to enzyme replacement. Skeletal Radiol 26:687–696
85. Hervier B et al (2012) Treatment of Erdheim-Chester disease with long-term high-dose interferon-alpha. Semin Arthritis Rheum 41:907–913
86. Howarth DM et al (1999) Langerhans cell histiocytosis – Diagnosis, natural history, management, and outcome. Cancer 85:2278–2290
87. Ilaslan H et al (2003) Solid variant of aneurysmal bone cysts in long tubular bones: giant cell reparative granuloma. AJR Am J Roentgenol 180:1681–1687
88. Imashuku S et al (2009) Langerhans cell histiocytosis with multifocal bone lesions: comparative clinical features between single and multi-systems. Int J Hematol 90:506–512
89. Immenkamp M (1975) Die maligne Entartung bei fibröser Dysplasie. Z Orthop Grenzgeb 113:331–343
90. Ishida T et al (1993) Massive chondroid differentiation in fibrous dysplasia of bone (fibrocartilaginous dysplasia). Am J Surg Pathol 17:924–930
91. Ito H et al (2003) Secondary aneurysmal bone cyst derived from a giant-cell tumour of the skull base. Neuroradiology 45:616–617
92. Jaffe HL et al (1942) Non-osteogenic fibroma of bone. Am J Pathol 18:205–221

93. Johnson LC et al (1962) Sarcomas arising in bone cysts. Virchows Arch 335:428–451
94. Kaelin A et al (2007) Die solitäre Knochenzyste (SKZ). Schweizerisches Medizin Forum 7:345–350
95. Komiya S et al (2000) Increased concentrations of nitrate and nitrite in the cyst fluid suggesting increased nitric oxide synthesis in solitary bone cysts. J Orthopaed Res 18:281–288
96. Kotzot D et al (1994) Jaffe-Campanacci syndrome: case report and review of literature. Clin Dysmorphol 3:328–334
97. Kozlowski K et al (1993) Multiple, symmetrical nonossifying fibromata without extraskeletal anomalies: report of two related cases. Pediatr Radiol 23:311–313
98. Kuruvilla S et al (2011) Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (Nora's lesion) with translocation t(1;17)(q32;q21) a case report and role of cytogenetic studies on diagnosis. Ann Clin Lab Sci 41:285–287
99. Kusano T et al (2009) Treatment strategies for fibrous dysplasia. J Craniofac Surg 20:768–770
100. Kuznetsov SA et al (2008) Age-dependent demise of GNAS-mutated skeletal stem cells and "normalization" of fibrous dysplasia of bone. J Bone Miner Res 23:1731–1740
101. Kyriakos M et al (2004) Fibrous dysplasia with cartilaginous differentiation ("fibrocartilaginous dysplasia") a review, with an illustrative case followed for 18 years. Skeletal Radiol 33:51–62
102. Laman JD et al (2003) Langerhans-cell histiocytosis 'insight into DC biology'. Trends Immunol 24:190–196
103. Lau AW et al (2010) TRE17/ubiquitin-specific protease 6 (USP6) oncogene translocated in aneurysmal bone cyst blocks osteoblastic maturation via an autocrine mechanism involving bone morphogenetic protein dysregulation. J Biol Chem 285:37111–37120
104. Lau LM et al (2008) Skeletal Langerhans cell histiocytosis in children: permanent consequences and health-related quality of life in long-term survivors. Pediatr Blood Cancer 50:607–612
105. Lau SK et al (2008) Immunohistochemical expression of Langerin in Langerhans cell histiocytosis and non-Langerhans cell histiocytic disorders. Am J Surg Pathol 32:615–619
106. Lee SE et al (2012) The diagnostic utility of the GNAS mutation in patients with fibrous dysplasia: meta-analysis of 168 sporadic cases. Hum Pathol 43:1234–1242
107. Leithner A et al (1999) Aneurysmal bone cyst - A population based epidemiologic study and literature review. Clin Orthop Relat Res 363:176–179
108. Liang Q et al (2011) Quantitative analysis of activating alpha subunit of the G protein (Gsalpha) mutation by pyrosequencing in fibrous dysplasia and other bone lesions. J Mol Diagn 13:137–142
109. Lieberman PH et al (1996) Langerhans cell (eosinophilic) granulomatosis – A clinicopathologic study encompassing 50 years. Am J Surg Pathol 20:519–552
110. Lin KD et al (1998) Endocrinological aspects of Langerhans cell histiocytosis complicated with diabetes insipidus. J Endocrinol Invest 21:428–433
111. Lindner N et al (2000) Surgical reconstruction of fibrous dysplasia of bone in long-term follow-up. Z Orthop Grenzgeb 138:152–158
112. Mankin HJ et al (2005) Aneurysmal bone cyst: a review of 150 patients. J Clin Oncol 23:6756–6762
113. Marchand I et al (2011) Central diabetes insipidus as the inaugural manifestation of Langerhans cell histiocytosis: natural history and medical evaluation of 26 children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab 96:E1352–E1360
114. Marie PJ (2001) Cellular and molecular basis of fibrous dysplasia. Histol Histopathol 16:981–988
115. Mariot V et al (2011) Potent constitutive cyclic AMP-generating activity of XLalphas implicates this imprinted GNAS product in the pathogenesis of McCune-Albright syndrome and fibrous dysplasia of bone. Bone 48:312–320
116. Martinez V et al (1988) Aneurysmal bone cyst. A review of 123 cases including primary lesions and those secondary to other bone pathology. Cancer 61:2291–2304
117. McCarthy EF et al (1983) Periosteal ganglion: a cause of cortical bone erosion. Skeletal Radiol 10:243–246
118. Meneses MF et al (1993) Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation of bone (Nora's lesion). Am J Surg Pathol 17:691–697
119. Mertens F et al (2011) The t(X;6) in subungual exostosis results in transcriptional deregulation of the gene for insulin receptor substrate 4. Int J Cancer 128:487–491
120. Miller-Breslow A et al (1988) Dupuytren's (subungual) exostosis. Am J Surg Pathol 12:368–378
121. Minkov M (2011) Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: current treatment and future directions. Paediatr Drugs 13:75–86
122. Mirra JM et al (1978) Cementum-like bone production in solitary bone cysts. So-called "cementoma" of long bone. Clin Orthop Relat Res 135:295–307
123. Mirra JM et al (1982) Disseminated nonossifying fibromas in association with café-au-lait spots (Jaffe-Campanacci-syndrome). Clin Orthop Relat Res 168:192–205
124. Montella L et al (2009) Zoledronic acid in treatment of bone lesions by Langerhans cell histiocytosis. J Bone Miner Metab 27:110–113
125. Moser RP et al (1987) Multiple skeletal fibroxanthomas: radiologic-pathologic correlation of 72 cases. Skeletal Radiol 16:353–359
126. Nakajima T et al (1982) S-100 protein in Langerhans cells, interdigitating reticulum cells and histiocytosis X cells. Gann 73:429–432
127. Nelson M et al (2003) Translocation (1;4)(p31;q34) in nonossifying fibroma. Cancer Genet Cytogenet 142:142–144

128. Niehues SM et al (2003) Die Erdheim-Chester-Erkrankung: Radiologisches Erscheinungsbild. Fortschr Röntgenstr 175:992–993
129. Nielsen GP et al (2002) Soft tissue aneurysmal bone cyst: a clinicopathologic study of five cases. Am J Surg Pathol 26:64–69
130. Nilsson M et al (2004) Molecular cytogenetic characterization of recurrent translocation breakpoints in bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (Nora's lesion). Hum Pathol 35:1063–1069
131. Nora FE et al (1983) Bizarre parosteal osteochondromatous proliferations of the hands and feet. Am J Surg Pathol 7:245–250
132. Ogunsalu C et al (1998) Fibrous dysplasia of the jaw bone: a review of 15 new cases and two cases of recurrence in Jamaica together with a case report. Aust Dent J 43:390–394
133. Okada K et al (1996) Periosteal ganglion: A report of three new cases including MRI findings and a review of the literature. Skeletal Radiol 25:153–157
134. Okamoto S et al (2000) Activating Gs(alpha) mutation in intramuscular myxomas with and without fibrous dysplasia of bone. Virchows Arch 437:133–137
135. Oliveira AM et al (2014) USP6-induced neoplasms: the biologic spectrum of aneurysmal bone cyst and nodular fasciitis. Hum Pathol 45:1–11
136. Oliveira AM et al (2004) USP6 (Tre2) fusion oncogenes in aneurysmal bone cyst. Cancer Res 64:1920–1923
137. Oliveira AM et al (2004) USP6 and CDH11 oncogenes identify the neoplastic cell in primary aneurysmal bone cysts and are absent in so-called secondary aneurysmal bone cysts. Am J Pathol 165:1773–1780
138. Olschewski T et al (2006) Radiotherapy for bony manifestations of Langerhans cell histiocytosis. Review and proposal for an international registry. Strahlenther Onkol 182:72–79
139. Ono K et al (1996) Erdheim-Chester disease: A case report with immunohistochemical and biochemical examination. Hum Pathol 27:91–95
140. Orii T et al (2010) Differential immunophenotypic analysis of dendritic cell tumours. J Clin Pathol 63:497–503
141. Ovadia D et al (2003) Epiphyseal involvement of simple bone cysts. J Pediatr Orthop 23:222–229
142. Panoutsakopoulos G et al (1999) Recurrent t(16;17)(q22;p13) in aneurysmal bone cysts. Genes Chromosomes Cancer 26:265–266
143. Pastores GM (1997) Gaucher's Disease. Pathological features. Baillieres Clin Haematol 10:739–749
144. Pfeifer FM et al (1991) Cytogenetic findings in aneurysmal bone cysts. Genes Chromosomes Cancer 3:416–419
145. Pineles SL et al (2011) Presence of Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis in the same patient: a report of 2 cases. J Neuroophthalmol 31:217–223
146. Pollandt K et al (2002) Fibröse Dysplasie. Pathologe 23:351–356
147. Riminucci M et al (1997) Fibrous dysplasia of bone in the McCune-Albright syndrome – Abnormalities in bone formation. Am J Pathol 151:1587–1600
148. Riminucci M et al (2003) Osteoclastogenesis in fibrous dysplasia of bone: in situ and in vitro analysis of IL-6 expression. Bone 33:434–442
149. Riminucci M et al (1999) The histopathology of fibrous dysplasia of bone in patients with activating mutations of the Gsα gene: site-specific patterns and recurrent histological hallmarks. J Pathol 187:249–258
150. Ringel MD et al (1996) Clinical implications of genetic defects in G proteins. The molecular basis of McCune-Albright syndrome and Albright hereditary osteodystrophy. Medicine (Balt ) 75:171–184
151. Ritschl P et al (1986) Zur Pathogenese des fibrösen Kortikalisdefektes und nicht ossifizierenden Knochenfibromes. Z Orthop Grenzgeb 124:682–687
152. Ruggieri P et al (1994) Malignancies in fibrous dysplasia. Cancer 73:1411–1424
153. Rybak LD et al (2007) Cortico-medullary continuity in bizarre parosteal osteochondromatous proliferation mimicking osteochondroma on imaging. Skeletal Radiol 36:829–834
154. Sakamoto A et al (2011) Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation with an inversion of chromosome 7. Skeletal Radiol 40:1487–1490
155. Salzer M et al (1968) Ganglien mit Knochenbeteiligung. Arch Orthop Unfallchir 64:87–99
156. Sanerkin NG et al (1983) An unusual intraosseous lesion with fibroblastic, osteoclastic, osteoblastic, aneurysmal and fibromyxoid elements. "Solid" variant of aneurysmal bone cyst. Cancer 51:2278–2286
157. Sanerkin NG et al (1981) Enchondromata with annular calcification in association with fibrous dysplasia. Br J Radiol 54:1027–1033
158. Schajowicz F et al (1979) Juxta-articular bone cysts (intra-osseous ganglia) a clinicopathological study of eighty-eight cases. J Bone Joint Surg Br 61:107–116
159. Schulte M et al (2000) Die Therapie der aneurysmatischen Knochenzyste. Unfallchirurg 103:115–121
160. Schwartz DT et al (1964) The malignant transformation of fibrous dysplasia. Am J Med Sci 247:1–20
161. Schwindinger WF et al (1992) Identification of a mutation in the gene encoding the alpha subunit of the stimulatory G protein of adenylyl cyclase in McCune-Albright syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 89:5152–5156
162. Sciot R et al (2000) Cytogenetic-morphologic correlations in aneurysmal bone cyst, giant cell tumor of bone and combined lesions. A report from the CHAMP study group. Mod Pathol 13:1206–1210
163. Selby S (1961) Metaphyseal cortical defects in the tubular bones of growing children. J Bone Joint Surg Am 43:395

164. Shenker A et al (1995) Osteoblastic cells derived from isolated lesions of fibrous dysplasia contain activating somatic mutations of the Gsα gene. Hum Mol Genet 4:1675–1676
165. Shenker A et al (1994) An activating Gs alpha mutation is present in fibrous dysplasia of bone in the McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab 79:750–755
166. Shioda Y et al (2011) Analysis of 43 cases of Langerhans cell histiocytosis (LCH)-induced central diabetes insipidus registered in the JLSG-96 and JLSG-02 studies in Japan. Int J Hematol 94:545–551
167. Sivendran S et al (2011) Treatment of Langerhans cell histiocytosis bone lesions with zoledronic acid: a case series. Int J Hematol 93:782–786
168. Sontag LW et al (1941) The appearance and nature of cyst-like areas in the distal femoral metaphysis of children. AJR Am J Roentgenol 46:185
169. Stanton RP (2006) Surgery for fibrous dysplasia. J Bone Miner Res 21(2):105–109
170. Stanton RP et al (1999) Glucocorticoids decrease interleukin-6 levels and induce mineralization of cultured osteogenic cells from children with fibrous dysplasia. J Bone Miner Res 14:1104–1114
171. Storlazzi CT et al (2006) Rearrangement of the COL12A1 and COL4A5 genes in subungual exostosis: molecular cytogenetic delineation of the tumor-specific translocation t(X;6)(q13-14;q22). Int J Cancer 118:1972–1976
172. Sukov WR et al (2008) Frequency of USP6 rearrangements in myositis ossificans, brown tumor, and cherubism: molecular cytogenetic evidence that a subset of "myositis ossificans-like lesions" are the early phases in the formation of soft-tissue aneurysmal bone cyst. Skeletal Radiol 37:321–327
173. Tanner HC Jr. et al (1961) Sarcoma complicating fibrous dysplasia. Probable role of radiation therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 14:837–846
174. Tarkkanen M et al (1993) Cytogenetic study of 249 consecutive patients examined for a bone tumor. Cancer Genet Cytogenet 68:1–21
175. Thepaut M et al (2009) Structural studies of langerin and Birbeck granule: a macromolecular organization model. Biochemistry 48:2684–2698
176. Tran TA et al (2009) Erdheim-Chester disease in childhood: a challenging diagnosis and treatment. J Pediatr Hematol Oncol 31:782–786
177. Tsai JW et al (2010) Combined Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis of skin are both monoclonal: a rare case with human androgen-receptor gene analysis. J Am Acad Dermatol 63:284–291
178. Valladeau J et al (2000) Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. Immunity 12:71–81
179. van der Vlist M et al (2010) Langerin functions as an antiviral receptor on Langerhans cells. Immunol Cell Biol 88:410–415
180. Vargas-Gonzalez R et al (2006) Fibrocartilaginous dysplasia (fibrous dysplasia with extensive cartilaginous differentiation). Pathol Oncol Res 12:111–114
181. Vayego SA et al (1996) Complex cytogenetic rearrangement in a case of unicameral bone cyst. Cancer Genet Cytogenet 86:46–49
182. Vergel De Dios, AM et al (1992) Aneurysmal bone cyst. A clinicopathologic study of 238 cases. Cancer 69:2921–2931
183. Veyssier-Belot C et al (1996) Erdheim-Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. Medicine (Balt) 75:157–169
184. Wang J et al (2010) Langerhans cell histiocytosis of bone in children: a clinicopathologic study of 108 cases. World J Pediatr 6:255–259
185. Ward CM et al (2013) Subungual exotosis of the finger: case report and review of the literature. Iowa Orthop J 33:228–231
186. Watermann DF et al (2001) Hautmanifestationen der Erdheim-Chester-Krankheit. Fallbericht und Literaturübersicht. Hautarzt 52:510–517
187. Weinstein LS (2006) G(s)alpha mutations in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. J Bone Miner Res 21 Suppl 2:120–124
188. Weinstein LS et al (1991) Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. N Engl J Med 325:1688–1695
189. Weinstein RS (1997) Long-term aminobisphosphonate treatment of fibrous dysplasia: Spectacular increase in bone density. J Bone Miner Res 12:1314–1315
190. Werner M et al (2000) Zytogenetische Veränderungen in aneurysmatischen Knochenzysten. Pathologe 21:273
191. Werner M et al (1997) Zytogenetische Veränderungen in fibrösen metaphysären Defekten. Verh Dtsch Ges Pathol 81:721
192. Wester SM et al (1982) Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X) of bone in adults. Am J Surg Pathol 6:413–426
193. Wilejto M et al (2012) Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease. Curr Opin Rheumatol 24:90–96
194. Williams HJ et al (2004) Imaging features of intraosseous ganglia: a report of 45 cases. Eur Radiol 14:1761–1769
195. Willman CL et al (1994) Langerhans'-cell histiocytosis (Histiocytosis X) – a clonal proliferative disease. N Engl J Med 331:154–160
196. Wyatt-Ashmead J et al (2001) Primary aneurysmal bone cysts: 16q22 and/or 17p13 chromosome abnormalities. Pediatr Dev Pathol 4:418–419
197. Yabut SM Jr et al (1988) Malignant transformation of fibrous dysplasia. A case report and review of the literature. Clin Orthop Relat Res 228:281–289

198. Ye Y et al (2010) TRE17/USP6 oncogene translocated in aneurysmal bone cyst induces matrix metalloproteinase production via activation of NF-kappaB. Oncogene 29:3619–3629
199. Yeom JS et al (1999) Langerhans' cell histiocytosis of the spine – Analysis of twenty-three cases. Spine 24:1740–1749
200. Yu RC et al (1994) Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. Lancet 343:767–768
201. Zambrano E et al (2004) Distinct Chromosomal Rearrangements in Subungual (Dupuytren) Exostosis and Bizarre Parosteal Osteochondromatous Proliferation (Nora Lesion). Am J Surg Pathol 28:1033–1039

Kapitel 49

# Knochenmetastasen

# 49

*M. Werner*

K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0_49, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Das Skelettsystem, im engeren Sinne die Markräume des Knochengewebes, sind Manifestationsort metastatischer Absiedelungen andernorts lokalisierter Primärtumoren, bei denen es sich am häufigsten um Karzinome, aber auch um Sarkome handelt. Die Markräume stellen ein geeignetes Mikromilieu für die Ansiedelung hämatogen disseminierter Tumorzellen dar. Einige Karzinome (z. B. Mamma, Niere, Lunge, Prostata) zeigen eine besonders häufige Tendenz zur ossären Metastasierung. Dabei kann es noch viele Jahre nach Feststellung des Primärtumors zur klinischen Manifestation von Knochenmetastasen kommen.

Neuere Konzepte der skelettalen Fernmetastasierung präferieren das Modell einer frühen Dissemination von Tumorzellen und gehen davon aus, dass in einem Tumor Elemente mit Stammzelleigenschaften (Tumorstammzellen) existieren.

Diese Zellen können sich für ihre Ansiedelung im Knochenmark Mechanismen zunutze machen, die ursprünglich dem Homing von hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark dienen. Knochenmarkstammzellen besiedeln geeignete Nischen im Markraum in enger Assoziation zu Osteoblasten. Das Knochenmarkstroma enthält die dazu nötigen Wachstumsfaktoren, Zytokine und extrazellulären Matrixkomponenten. Eine wichtige Rolle spielen Fibroblasten, Endothelzellen, Makrophagen und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) sowie die entsprechenden Rezeptoren [4]. Die Tumorzellen verändern ihre zellulären Eigenschaften im Sinne einer epithelial-mesenchymalen Transition (reguliert durch den Transkriptionsfaktor Twist), was seinen Ausdruck in einer Verminderung von E-Cadherin-vermittelter Zell-Zell-Adhäsion, der Expression mesenchymaler Marker (wie Fibronektin) und einer verstärkten Zellmotilität findet [5]. Es wird davon ausgegangen, dass Tumoren auf humoralem Wege (Produktion von VEGF und PDGF) in der Lage sind, VEGFR-1-exprimierende hämatopoetische Stammzellen zu rekrutieren, die zunächst im Knochenmark den Boden für die spätere Ansiedelung der eigentlichen Tumorzellen in der sog. prämetastatischen Nische bereiten [2, 3, 5]. Das Mikromilieu dieser Nische im Markraum bietet ruhenden Tumorstammzellen schließlich auch Schutz vor immunologisch bzw. chemotherapeutisch induzierter Elimination und im Rahmen einer begrenzten Proliferation die Chance auf genetische Modifikation mit Entwicklung von Zellklonen, die sich phänotypisch vom Primärtumor unterscheiden [5].

Knochenmetastasen führen in der Regel zu osteolytischen Defekten, was durch osteoklastenaktivierende Faktoren (RANKL, PTHLH = PTHrP), bedingt ist, die von den Tumorzellen gebildet werden. Bei der Matrixdegradation freigesetzte Faktoren (TGF-beta, IGF, FGF, PDGF) stimulieren wiederum die Tumorzellproliferation in einem Circulus vitiosus.

Karzinommetastasen, die eine Knochenneubildung induzieren, sind seltener (Prostata-, gelegentlich Mamma- und Magenkarzinome). Dabei sind die metastatischen Tumorzellen in der Lage, einen knochenzellähnlichen Phänotyp zu entwickeln, der mit der Produktion von Wachstumsfaktoren und Zytokinen einhergeht, die für die Regulation der Osteoblasten von Bedeutung sind (BMP, Wnt, TGF-beta, PTHLH = PTHrP) [1] (Abb. 49.1, Abb. 49.2).



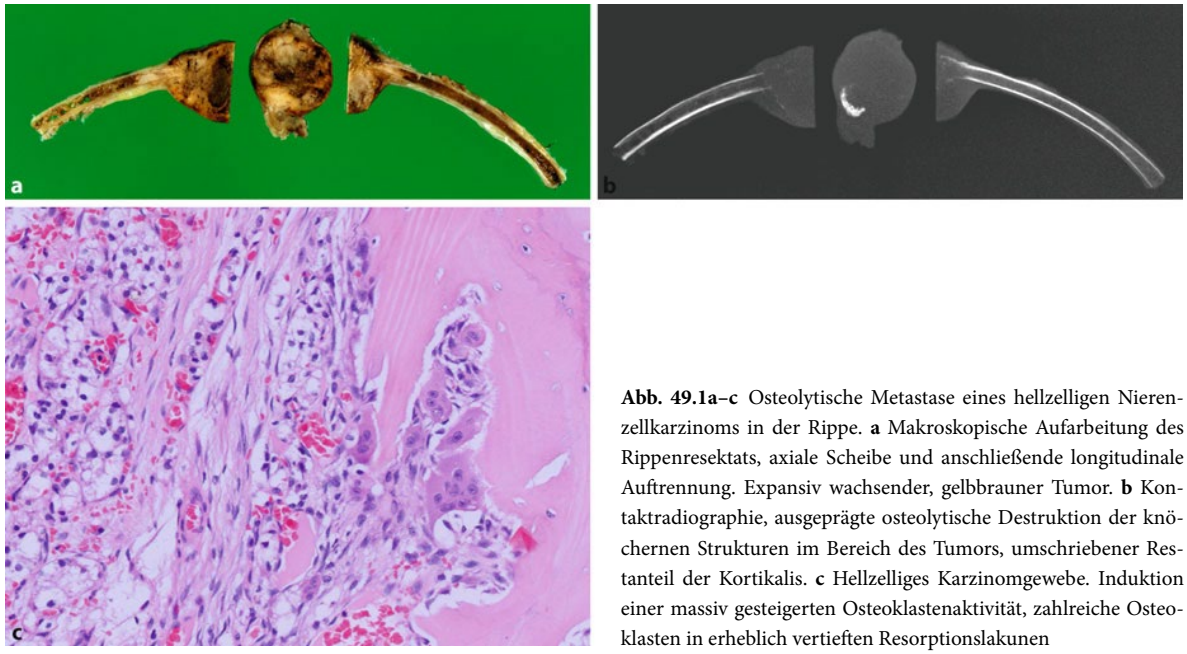



**Abb. 49.1a–c** Osteolytische Metastase eines hellzelligen Nierenzellkarzinoms in der Rippe. **a** Makroskopische Aufarbeitung des Rippenresektats, axiale Scheibe und anschließende longitudinale Auftrennung. Expansiv wachsender, gelbbrauner Tumor. **b** Kontaktradiographie, ausgeprägte osteolytische Destruktion der knöchernen Strukturen im Bereich des Tumors, umschriebener Restanteil der Kortikalis. **c** Hellzelliges Karzinomgewebe. Induktion einer massiv gesteigerten Osteoklastenaktivität, zahlreiche Osteoklasten in erheblich vertieften Resorptionslakunen

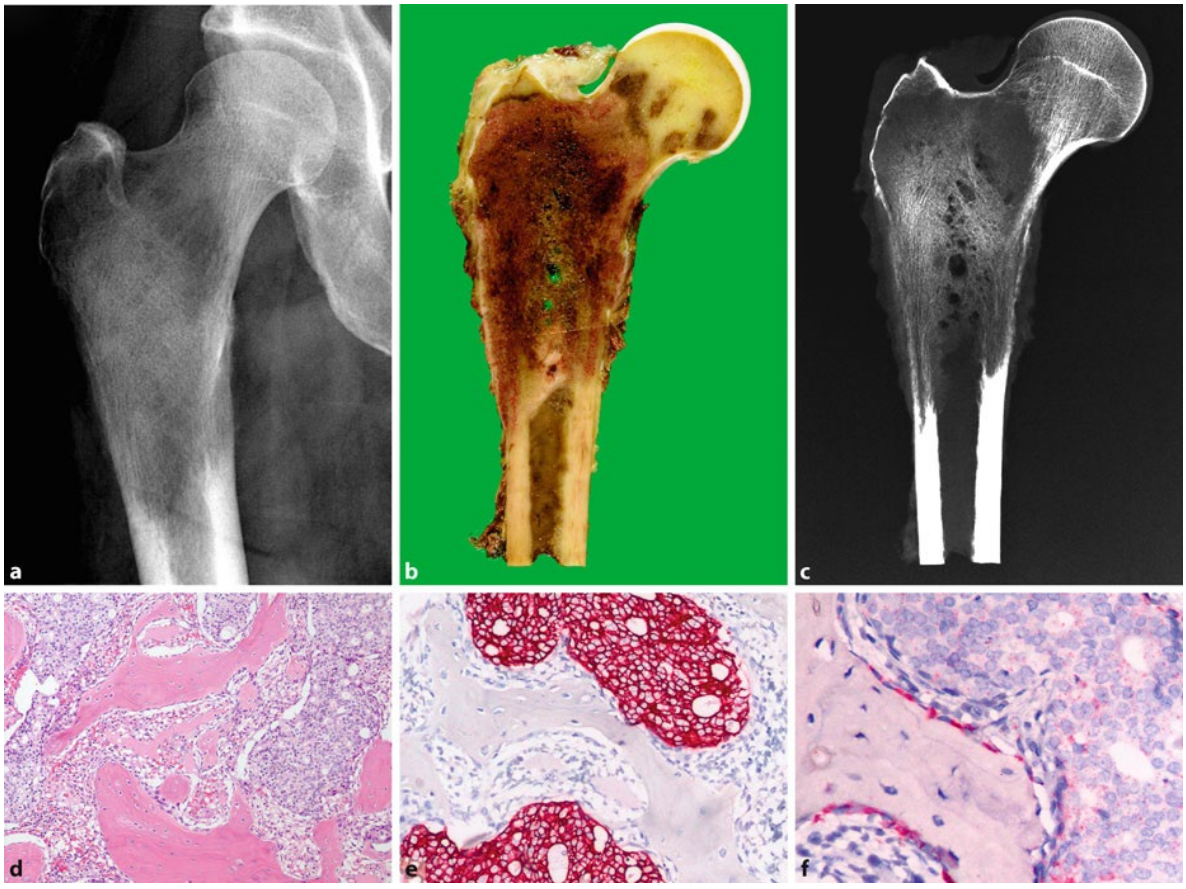



**Abb. 49.2a–f** Osteoblastisch-osteolytische Metastase eines Prostatakarzinoms im proximalen Femur. **a** Wolkige Verschattung im metadiaphysären Übergang, umgeben von Osteolysen im Schenkelhals, Trochanter major und Kortikalis. **b** Proximales Femurteilresektat; koronare Scheibe mit hyperämischem Tumor. **c** Kontaktradiographie der Scheibe zur Darstellung der knöchernen Strukturveränderungen. Verschattetes Zentrum der Metastase, Osteolysen im Schenkelhals, Trochanter major und diaphysärer Kortikalis. **d** Ausgedehnte Karzinominfiltrate der Markräume; Reste von originärer, lamellärer Spongiosa und metaplastisch gebildete Faserknochentrabekel, die z. T. an der Spongiosa ansetzen . **e** Zentral in den Markräumen gelegene CK-positive Karzinominfiltrate mit dazwischen neu gebildeten Faserknochentrabekeln. **f** Induktion der Knochenbildung, die durch Vs38c-positive Osteoblasten auf den Oberflächen der Knochentrabekel erfolgt

## Literatur

1. Ibrahim T et al (2010) Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer. Cancer 116:1406–1418
2. Kaplan RN et al (2006) Bone marrow cells in the 'pre-metastatic niche': within bone and beyond. Cancer Metastasis Rev 25:521–529
3. Kaplan RN et al (2005) positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. Nature VEGFR1(438):820–827
4. Sleeman JP (2012) The metastatic niche and stromal progression. Cancer Metastasis Rev 31:429–440
5. Stefanovic S et al (2013) Bone marrow microenvironment in cancer patients: immunological aspects and clinical implications. Cancer Metastasis Rev 32:163–178

# Sachverzeichnis


**A**

AB0-Antigensystem 393
Abberationen der Geschlechtschromosomen 18
Abriebpartikel 995
Abrissverletzung 905
Achillodynie 990, 1038
ACPA-Autoantikörper 944
ACTH-Zelladenom 606
ACTH-Zellen 589
Adamantinom 1179
Addison-Syndrom 869
Adenofibrom, metanephrisches 456
Adenohypophyse 589
– benigne Tumoren 598
– Entzündung 595
– Hyperplasien 597
– maligne Tumoren 614
– Metastasen 614
– Nekrosen 594
– Sarkome 614
– Stammzellen 590
– Überfunktion 618
– Unterfunktion 616
Adenomatoidtumor 81, 121, 755
Adenomatose der Niere, papilläre 453
Adenovirusinfekt 424
Adenovirusnephritis 425
Adrenalitis 742
Adrenarche 736
Adrenogenitales Syndrom 23, 762
Adrenoleukodystrophie 740
Advanced glycosylation endproducts (AGE) 334
Adysplasiekomplex, renaler 211
AIDS
– Arthritis 914
– Molluscum contagiosum am Penis 131
– glomeruläre Erkrankungen 285
– Hypophyse 597
– Nebenniere 743
– Polyomavirus 420
Aknesyndrom 964
Akromegalie 618, 1031
Aktinomykose der Harnblase 515
Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase (AGT) 311
Albuminurie 378
Alloantikörper 398
Allograft-Nephropathie, chronische 409
Alpha-subunit-only-Adenom 610
Alport-Syndrom 239, 242, 426
– mit Leukozyteneinschlüssen 242
– mit Makrothrombozytopenie 242
Altersamyloid 740
Amiodaron 637
AMME-Komplex 241
Amputationsneurom 866
Amyloid-A-Protein 322
Amyloidablagerungen 909
Amyloidfibrillen 325
Amyloidkropf 647
Amyloidnephropathie, familiäre 244
Amyloidose 39, 322, 595, 740, 909
– interstitielle 317
– Inselamyloid 823
Analgetikanephropathie 309
ANCA, antineutrophile zytoplasmatische Antikörper 356, 360
Anderson-Fabry-Krankheit 338
Androgenrezeptor 160
Androgenrezeptoreninsensitivität 25
– unvollständige 26
– vollständige 25
Androgenüberschuss 38
Andropause 40
Aneurysma, Vaskulitis 355
Angiokeratoma corporis diffusum 338
Angiomyolipom 469
– epitheloides 471
Angiosarkom
– Harnblase 561
– Hoden 71
– Knochen 1186
– Nebenniere 755
– Niere 477
– Prostata 183
– Schilddrüse 687
Annulate lammelae 82



K. Amann, R. Kain, G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*,
DOI 10.1007/978-3-642-04566-0, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Anorchie 10
Anosmie 36
Anti-Basalmembran-Glomerulonephritis 346
Anti-Müller-Hormon 5, 84
Antigensystem 393
Antiphlogistika, nichtsteroidale 990
Antiphospholipid-Antikörper 341
Apatitkrankheit 1041
Apatitsynovialitis 929
Aphallie 130
Aponeurose 885, 1043
Aponeurosenfibrom, kalzifiziertes 984, 1044
Arachnoidalzyste 593
Argonz-Ahumada-del-Castillo-Syndrom 619
Aristolochic acid-associated nephropathy 304
Armanni-Ebstein-Zellen 335
Armierung 132
ARPKD-Zystenniere 202
Arteria
– arcuata 374
– cremasterica 8
– ductus deferentis 8
– interlobularis 374
– spermatica 29
  – Arteriosklerose 29
– testicularis 7
Arteriolopathie 427
– kalzifizierte urämische 910
Arteriolosklerose, hypertensive hyaline 379
Arteriopathie, kalziphylaktische urämische 386
Arteriosklerose der A. spermatica 29
Arthralgie 914
Arthritis
– AIDS-assoziierte 914
– altersrheumatoide 960
– bakterielle purulente 914
– bei Bacterium-Calmette-Guérin-Sepsis 920
– bei Dermatitiden 966
– enteropathische 938
– infektiöse 914
  – Entzündungen durch exogene Fremdkörper 922
  – Entzündungen durch Parasiten 922
  – Entzündungen durch Pilze 922
– juvenile idiopathische 960
– mikrokristalline 923
– nach Bacterium-Calmette-Guérin-(BCG-) Tumortherapie 920
– psoriatica 941
– pyogene sterile 964
– reaktive 935
– rheumatoide 942
  – Sonderformen 958
  – Synovialitis 949
  – Therapiefolgen 989
– systemische juvenile idiopathische 965
Arthrofibrose 998
Arthropathie
– bei Amyloidose 909
– bei Hämochromatose 910
– bei Hämophilie 908
– bei Hypothyreose 910
– bei kalzifizierter urämischer Arteriolopathie 910
– bei Morbus Wilson 910
– bei Pankreaskrankheiten 910
– bei zystischer Fibrose 910
– diabetische 1031
– neuropathische 1030
Arthrose 894, 1008
– erosive 1016
Askin-Tumor 1175
Asthenospermie 39
Ataxie-Teleangiektasie-Syndrom 591
Atherosklerose 376
Atrophie 154
– blanche 369
– lobuläre 155
– partielle 155
Autoimmunadrenalitis 742
Autoimmunorchitis 34
Autoimmunthyreoiditis (AIT) 639
– fibrös-atrophische 639
– Hashimoto 639
Autophagozytose 961
Azinuszellkarzinom 838
Azoospermie 23, 43

## B

Baker-Zyste 954
Balanitis 130, 134
– circumscripta plasmacellularis 132
– erosive gangränöse 130
– plasmazellreiche 132
Balanoposthitis xerotica obliterans 131
Balkenharnblase 151, 154
Bandabriss 905
Banff-Klassifikation 417
Bardet-Biedl-Syndrom 210
Barr-Körperchen 42, 78
Bartter-Syndrom 313, 759
Basalmembranerkrankung, antigomeruläre 366
Basalmembranantikörper 281
Basalzelle 141
Basalzellhyperplasie 172
Basalzellzytokeratine 142
Becherzellkarzinoide 807
Beckwith-Wiedemann-Syndrom 831
Begleithyperprolaktinämie 619
Begleithypophysitis 596
Behcet-Vaskulitis 366
Bence-Jones-Protein 333
Beta-Zellen, siehe Insulinzellen

Bewegungssystem 893
Bilharziose 513, 548
Bindegewebserkrankungssyndrom, gemischtes 962
Bindegewebskrankheit, hereditäre 898
Biomarker 401
Birt-Hogg-Dubé-Syndrom 449, 451
Bisphosphonate 1109
BK-Virusnephropathie 297
Bladder pain syndrome 507
Blasendivertikel 503
Blastomyces dermatidis 922
Blau-Syndrom 964
Blei-Arthropathie 1031
Bloom-Syndrom 1131
Borreliose (Lyme-Krankheit) 917
Bowman-Kapsel 198, 240, 274
– Epithelien 277
Brachyury 1190
Brenner-Tumor 89
Brodie-Abszess 1115
Brucellose 920
Bursen 885
– Neubildung 1004
– rheumatische 956
– Tumoren 1004
Bursitis
– bakterielle
  – purulente 1004
  – tuberkuloide 1004
– nichtinfektiöse 1004
– rheumatische 1004
Bursopathie, chronische 1004
Buschke-Löwenstein-Tumor 133
Buschke-Ollendorf-Syndrom 1079

## C

C-Zell-Erkrankungen 668
C-Zell-Hyperplasie 668, 863
C-Zelltumor 670, 862
C1q-Nephropathie 263
C3-Glomerulonephritis (C3GN) 275
C3-Nephropathie 246, 271
C4d-Färbung 413
Calcineurin-Inhibitor 392
Calcineurin-Inhibitortoxizität, renale 427
Call-Exner bodies 83
Calymmatobacterium granulomatosis 131
Candida albicans 131, 922
Capillaritis alba 369
Capsular drop 335
Caput epididymidis 114
Carbohydrate-deficient-glycoprotein-Syndrom (CDG-Syndrom) 237
Carney-Komplex 683, 868
Carney-Syndrom 82
Carney-Stratakis-Syndrom 868
Carney-Trias 868
Caroli-Syndrom 209
Cast-Nephropathie 311
Cauda epididymidis 114
Chancroid 131
Charcot-Böttcher-Filamente 88
Charcot-Gelenk 1030
Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie mit FSGS 236
Cheilognathopalatoschisis 36
Chemozystitis 511
Chiari-Frommel-Syndrom 619
Chinese-Herb-Nephropathie 304
Chlamydia trachomatis 118
Chlamydienepididymitis 119
Chlorom 93
Cholesteringranulom 121
Cholesterinkristallembolie, disseminierte 383
Cholesterinkristallsynovialitis 929
Chondrin 882
Chondroarthropathie 894, 1007
Chondroblastom 1154
Chondrokalzinose 1024
Chondrolyse, chondrozytäre 946
Chondrom, periostales 449
Chondromyxoidfibrom 1155
Chondropathie 1023
Chondroptose 1009
Chondrosarkom 94
– dedifferenziertes 1161, 1174
– mesenchymales 1137, 1165
– periostales 1164
– synoviales 985
– zentrales 1158
Chondrozyten 1008, 1111
Chondrozytenschwund 1012
Chordom 1189, 1190
Choriokarzinom 58, 63, 66
– monophasisches 67
Choriokarzinomsyndrom 68
Chromatin 672
Chromogranin A 175, 791
Chromosomenaberration 52, 61
Chromosomenanomalie 21, 41
Chrysotherapie 990
Churg-Strauss-Syndrom 373
Coccidioides immitis 922
Cogans-Syndrom-Vaskulitis 366
COL4A5-Mutation 239
Colla 882
Condylomata
– acuminata 131, 133, 565
– lata 133
– plana 133
Congenitale Adrenale Hyperplasie (CAH) 24
Conn-Syndrom 747, 758
Corpora libera 120

Corpus epididymidis 114
Cortinarius orellanus 310
Cowden-Syndrom 94, 683
Coxitis tuberculosa 919
Cronkhite-Canada-Syndrom 938
Crooke-Zelladenom 606
Crush-Niere 308, 383
Cryptococcus neoformans 922
CUP-Syndrom 673
Cushing-Syndrom, siehe auch Hyperkortisolismus 38, 620, 749, 760, 797, 876
– ektopes (paraneoplastisches) ACTH-Syndrom 760
– hypothalamisch-hypophysäres 760
– iatrogenes 760
– primär adrenales 760
Cutis laxa 900
Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) bei MTC 675
Cystitis
– cystica 516
– follicularis 507
– glandularis 517

D
De-novo-Glomerulonephritis 411
Deckzellfüßchen 270
Defekt des steroidogenen akuten regulatorischen Proteins (StAR-Defekt) 24
Dehydrotestosteron 27
Dellwarze 131
Denonvillier-Faszie 140
Dense Deposit Disease 224, 271, 349
Dent-Erkrankung 313
Denys-Drash-Syndrom 21, 230, 232
Dermatomyositis 961
Dermoidzyste 130, 593
Desmoidtumor 1047
Detritussynovialitis 950, 1013, 1029, 1052
– fibrinöse 946
Detrusormuskulatur 509
Diabetes mellitus 39, 818
– bei exokrinen Pankreaserkrankungen 824
– bei Überfunktion kontrainsulinärer Hormone 826
– chemischer 826
– mit ungewöhnlichen Inselveränderungen 826
– Typ 1 und 2 819
Diarthrose 882
Diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Zellhyperplasie (DIPNECH) 798
DiGeorge-Syndrom 718
Dihydrotestosteron 151
Dimethylpolysiloxan 991
Diphallie 130
Diskopathie 1021
Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) 383
Disseminiertes neuroendokrines Zellsystem, 789
– Anatomie und Funktion 790
– Hyperplasien 791
– Karzinoide 796
– Neoplasien 793
Distraktionsosteogenese 1076
Divertikel 503
Divertikulose 203
DNA-Gyrase-Hemmer 1031
DNA-Zytometrie 176
Donorbiopsie 396
Donovan-Körperchen 131
Donovanosis 131
Doppelnierentransplantation 396
Doppeltransplantation 418
Dottersacktumor 58, 63, 64
– mikropapillärer 78
Ductus
– deferens 5, 114
  – beidseitige Agenesie 115
  – einseitige Agenesie 115
  – Fehlbildungen 115
– epididymidis 5
– thyreoglossus
  – Karzinom 682
  – Zysten 635
Duktalplattenmalformation 212
Dupuytren-Krankheit 1043, 1044
Dysfunktion, erektile 130
Dysplasie 527
– fibromuskuläre 377
– fibröse 1220, 1228
– immunoossäre, Typ Schimke 237
– osteofibröse 1178, 1181
– progressive pseudorheumatoide 900
– spondylepiphysäre 1031
– thanatophore 1077
– zystische 16

E
Echinococcus granulosus (hydatidosus) 516
Echinokokkuszyste, ossäre 1121
Ehlers-Danlos-Syndrome (EDS) 899
Ektopie 11, 143
– skrotale 130
Elastofibrom 1047
Elfenbeinwirbel 1083
Embryoidkörper 66
Embryopathia diabetica 827
Empty-sella-Syndrom 591
Enchondrom 1146
Enchondromatose 1148
Endarterie 374
Endarteriitis 131, 329
– Fahr 381

Endokarditis 254
– bakterielle 283
– infektiöse 915
Endometriose 565
– Urethra 580
Endophlebitis 131
Endoprothesendysfunktion 993
Endoprothesenpathologie 993
Endoprothetik
– Arthrofibrose 998
– Lymphknotenreaktion 999
– Pathologie 993
  – ossäre 999
Endorganresistenz 1092
Endozervikose 565
Entrapment-Phänomen 678
Enzymopathie, lysosomale 899
Epidermoidzyste 69, 593
Epidermolysis bullosa 235
– prätibiale 235
Epididymitis 118, 130
– chronische 119
– nodosa 117
– xanthogranulomatöse 119
Epididymoorchitis 31
Epispadie 130
Epitheloidzelltumor, perivaskulärer 561
Epstein-Syndrom 242
Erdheim-Chester-Krankheit 1233
Ermüdungsfraktur 1102
Erythroplasie Queyrat 132, 134
Erythrozyten-Cast 308
Erythrozyturie 308
Escherichia coli 277
– Shigatoxin-produzierende 349
Ethylenglykolvergiftung 312
Euthyreose 644
Ewing-Sarkom 1175
Exostose, subunguale 1235

## F

Fabry-Syndrom 900
Familiäres Mittelmeerfieber 963
Farber-Syndrom 900
Faszien 885
Faszienverkalkung 1048
Fasziitis
– eosinophile 1046
– ischämische 1046
– nekrotisierende 1047
– noduläre 1047
Fasziopathie, mikrokristalline 1048
Fechtner-Syndrom 242
Felty-Syndrom 958
Fertilitätsindex 6
Fetoprotein 227
Fettembolie 384
Fettgewebsnekrose 386
Fettsucht 40
Fibrillin-1-Gen 899
Fibrillinopathie 898
Fibrinexsudat 945
Fibrinzotten, synoviale 951
Fibrochondrozyten 884
Fibrocystin-/Polyductin-Protein 209
Fibrodysplasia ossificans progressiva 900
Fibrom 85
– der Sehnenscheiden 984
– desmoplastisches 1171
– nichtossifizierendes 1220, 1224
Fibromatose 133, 1043
– der Plantaraponeurose 1044
Fibronektin 220
Fibronektinglomerulopathie 244, 325, 331
Fibroosteoklasie 1097
Fibroplasie, atypische dekubitale 1046
Fibrosarkom 94
– des Knochens 1174
Fibrose
– interstitielle 298
– zystische 43, 824, 910
Fieber, akutes rheumatisches 937
– Jones-Kriterien 937
Fiebersyndrom 958
Fiessinger-Leroy-Reiter-Syndrom, siehe Reiter-Syndrom
Fingerknöchelpolster 1044
Fingerpolyarthrose 1016
Fistelkarzinom 1115
Follikelzellen, sternförmige 590
Forbes-Hennemann-Griswald-Albright-Syndrom 619
Fournier-Gangrän 130
Fragmentozyten 337, 351
Frasier-Syndrom 21, 231, 232
FraX-Syndrom 15
Fremdkörperentzündung 132
Full house pattern 341
Fungus benignus testis 31
Funikulitis 118
Fusion
– diskontinuierliche 17
– hepatogonadale 17
– kontinuierliche 16
– splenogonadale 16

## G

Galloway-Mowat-Syndrom 235
Ganglien 982
Ganglienzellchoristome 611
Ganglion, intraossäres (subchondrales) 1224

Ganglioneuromatose 865
Gangliozytom 611
Gänsegurgelureter 515
Gardner-Syndrom 683, 1126
Gargylismus 595
Gastrinom 842
Gaucherzellen 899
Gefäßerkrankung 29
Gelenkdestruktion 946
– pannöse 953
Gelenkdistorsion 904
Gelenkentzündung, chronische 933
Gelenkersatz-Pathologie 993
Gelenkfehlbildung 898
Gelenkhypermobilitätssyndrom 898
Gelenkinfektion 914
– bakterielle 914
Gelenkknirschen, Gelenkknistern 1016
Gelenkverletzungen 904
Gelenkpfanne 884
– Pfannenlippen 844
Gelenkzwischenscheiben 884
Gendiagnostikgesetz 221
Genitalverletzung 132
Geschlecht
– chromosomales 18
– phänotypisches 18
– psychosoziales 18
Geschlechtschromosomenzahl, Anomalien 21
Geschlechtsdifferenzierung, angeborene Störungen 18
GHRFoma 844
Gicht 923
Gichtniere 315
Gichttophi 928
Gigantismus 618
Gilbert-Dreyfus-Syndrom 26
Gleithoden 11
Globotrihexosylceramid 347
Glomerulonephritis 384
– ANCA-assoziierte 280
– bei Infektionserkrankungen 283
– bei infektiöser Endokarditis 254
– bei Schönlein-Henoch-Purpura 258
– bei ventrikuloatrialen Shunts 254
– endokapilläre (akute postinfektiöse) 252
– IgA-dominante akute 254
– komplementvermittelte membranoproliferative 246
– komplementvermittelte membranoproliferative 271
– kryoglobulinämische 327
– membranoproliferative 267, 327, 328, 337, 346
– immunkomplexvermittelte 268
– membranöse 264
– mesangioproliferative, vom IgA-Typ 254
– nekrotisierende 281
– intra- und extrakapilläre 276
– pauci-immun fokal nekrotisierende 276
– postinfektiöse 338, 346
– primäre 251
– rapid-progressive 279
Glomerulopathie 221
– durch Basalmembrandefekte 239
– fibrilläre 331
– genetisch bedingte 223, 224
– hereditäre 223
– immunotaktoide 329
– nephrotisches 233
– seltene Stoffwechselerkrankungen 237
– seltene syndromale 234
Glomerulosklerose
– familiäre fokal-segmentale 227
– noduläre diabetische Kimmelstiel-Wilson 335
Glukagon 816
Glukagonom 843
Glukagonzelladenomatose 844
Glukokortikoide 990, 992
Glykosphingolipide 339
Goldtherapie 990
Golgi-Muster 605
Gonadendysgenesie 20, 21
Gonadenstromamischtumor 86
Gonadenstromatumor, unvollständig differenzierte 85
Gonadoblastom 87
Gonadotropin 49
– Ausfall 617
– Überfunktion 620
Gonadotropin-Releasing-Hormon 9
Gonadotropin-Zelladenom 607
Gonadotropinmangel 36
– erworbener 37
Gonadotropinspiegel 35
Gonokokken 914
Gonokokkenarthritis 917
Gonozyten 5
Goodpasture-Syndrom 281, 366
Goormaghtigh-Zellen 199
Graaf-Follikel 84
Granularzelltumor 615
Granulom 132
– intratubuläre 422
– postoperatives 561
Granuloma inguinale 131
Granulomatose
– mit Polyangiitis 277, 360
– eosinophile 277, 364
Granulosazelltumor 83
– vom adulten Typ 83
– vom juvenilen Typ 84
Granulozyten 253

Grave's disease, siehe Morbus Basedow
GREAT-Gen 12

H
Haemophilus ducreyi 131
Haifischmaulriss 1019
Hämangioendotheliom, intraossäres
epitheloides 1185
Hämangiom
– Gelenke 983
– Harnblase 555
– Hoden 93
– intraossäres 1182
– epitheloides 1184
– Nebeniere 755
– Urethra 582
– von Hippel-Lindau Syndrom 206
Hämarthros 904
Hämatobursa 1004
Hämaturie 257
– benigne familiäre 241
Hämochromatose 595, 739, 910
– idiopathische 39
– mit Diabetes 825
Hämodialyse 392
Hämoglobinurie 308
Hämophilie 908
Hämosiderose 595
Hantavirusnephritis 296
Harnblase 490
– echte Divertikel 503
– Fehlbildungen 491
– großzelliges neuroendokrines Karzinom 560
– gut differenzierte neuroendokrine Tumore 560
– kleinzelliges neuroendokrines Karzinom 558
– Leiomyom 554
– Leiomyosarkom 555
– leukämische Manifestationen 558
– Läsion, nichtinvasive papilläre urotheliale 528
– malignes Melanom 557
– Metastasen 561
– nephrogene Läsionen 565
– Paragangliom 560
– Plasmozytom 558
– Plattenepithelkarzinom 548
– nicht-Bilharziose-assoziiertes 548
– Rhabdomyom 555
– Rhabdomyosarkom 556
– Tumoren 523
– tumorähnliche Veränderungen 561
– tumorartige Veränderungen 523
– Verletzungen 500
Harnblasenbiopsie 509
Harnblasenektasie 503
Harnblasenkarzinom 524, 529
– Adenokarzinom 551–553
– enterischer (intestinaler) Typ 551
– hepatoide Variante 552
– mesonephrisches 553
– muzinöses 551
– nicht anderweitig klassifiziert 550
– Plattenepithelkarzinom 548
– Urothelkarzinom 529
Harnsäurespiegel 924
Harnstauung 212
Harntraktentzündungen 505
Harnwege, ableitende 487
– nichtneoplastische Erkrankungen 489
Hashitoxikose 639
Hauptzellhyperplasie 720
Heat-Shock-Protein 936, 944
Henle-Schleife 206
Henoch-Schönlein-Purpura 30
Hepatitis
– B 284
– C 284
Hepatomegalie 957
Herdnephritis, embolische 283
Hermaphroditismus verus 18
Hernia uteri inguinalis 27
Herpes genitalis 131
Heterotopie des Hodenparenchyms 17
Heymann-Nephritis 265
Hiatushernie 235
Histiozytom, malignes fibröses 557
HIV-I-Virus 285
Hobnail-Zellen 460
Hochdruckkrise 379
Hoden 3
– adrenogenitales Syndrom (AGS) 78
– Anatomie und Funktion 7, 9
– Dermoidzysten 68
– Embryologie 5
– Entwicklung 6
– Fehlbildungen 10
– Fehllagerungen 11
– kryptorche 13
– Lymphgefäße 8
– Lymphom 91
– Karzinoid 69
– Melanommetastasen 78
– Metastasen 94
– Plasmozytom 91
– tumorähnlichen Läsionen 94
– wiederaufsteigende 15
Hodenatrophie 15
Hodenbiopsie 45
– Johnsen-Score 46
Hodenentzündung, siehe Orchitis
Hodenhüllen 113
Hodeninfarkt 30
Hodenkarzinoid 69

Hodenmetastasen 91
Hodenpol 8
Hodenregressionssyndrom 10, 115
Hodentorsion 28
Hodentrauma 27, 30
Hodentuberkulose 32
Hodentumor 46
– mit Keimzell- und Gonadenstromaanteilen 87
– vom Typ der Ovarialgeschwülste 89
– WHO-Klassifikation 48
Homogentisinsäure-Oxydase 1027
Homozysteinurie 900
Hormon
– follikelstimulierendes 9
– luteotropes 9
HPT-Jaw-Tumor-Syndrom (HPT-Kiefertumorsyndrom) 719
Hüftgelenkdysplasie 898
Humanes Choriogonadotropin (HCG)-Syndrom 877
Humps 253
Hunter-Syndrom 900
Hurler-Syndrom 595, 900
Hürthle cell tumor 650, 653
Hürthle-Zell-Metaplasie 635
Hyaluronat 991
Hydronephrose 500, 501
– pathologische Lichtungsänderungen 500
Hydroureter 502
Hydroxylapatit-Pseudopodagra 1042
Hydroxylasemangel 762
21-Hydroxylase-(P450c21-)Defekt 24
Hydrozele 90, 120
Hydrozephalus, drainierter 283
Hyperaldosteronismus 758
Hyperaminoazidurie 294
Hypereosinophilie 374
Hypergastrinämie 842
Hyperglykämie 334, 816
– mütterliche 827
Hypergonadismus 44
Hyperimmunglobulin-D-Syndrom 964
Hyperinsulinismus 821
– fötaler 827
– kongenitaler Hyperinsulinismus 528
Hyperkalzämie 844
Hyperkalzämiesyndrom 874
Hyperkalzitonämie 668
Hyperkalzurie 874
Hyperkortisolismus, siehe auch Cushing-Syndrom 38, 620, 760, 762
Hyperlipidämie 39
Hyperlipoproteinämie 1040
Hyperostose 1012
– diffuse idiopathische skelettale (DISH) 1023
– sternoklavikuläre 1054
Hyperparathyreoidismus 716, 1054
– brauner Tumor 1094
– neonataler schwerer 719
– primärer 1096
  – ossäre Veränderungen 1093
– sekundärer 1096
Hyperphosphatämie 1096
Hyperphosphaturie 294
Hyperpituitarismus 618
– sekundärer 621
Hyperplasie
– adenomatöse 16
– der Neurohypophyse 598
– flache 526
– in der Adenohypophyse 597
– lipoide adrenale 24
– papilläre 526
– postatrophische 155
Hyperprolaktinämie 38, 618
Hypersensitivitätsreaktion 997
Hyperthyreose
– hypophysäre 620
– immunogene, Typ Morbus Basedow 645
Hypertrophie 15
– kompensatorische 15
Hyperurikämie 315, 923
Hyperviskositätssyndrom 327
Hyperzellularität, diffuse mesangiale 260
Hypoaldosteronismus 756, 763
Hypoglykämiesyndrom 841, 875
– persistierendes hyperinsulinämisches
  – im Erwachsenenalter 830
  – im Kindesalter 828
Hypoglykämiesyndrome 828, 841, 875
Hypogonadismus 23, 35
– als Folge erworbener endokriner Erkrankungen 37
– bei Querschnittssyndrom 40
– hypogonadotropr 36
– posttestikulärer 36, 43
– prätestikulärer 35, 36
– testikulärer 36, 41
Hypoinsulinismus 821
Hypokomplementämie 366
Hypoparathyreoidismus 718, 869
– ossäre Veränderungen 1097
Hypophosphatämie 294, 874
Hypophyse 587
– Agenesie 591
– Amyloidose 595
– Anatomie und Funktion 587
– Aplasie 591
– Blutstauung 594
– entzündliche Pseudotumoren 596
– Entzündungen 595
– Fehlbildungen 591

– nebenbefundliche Zysten 591
– regressive Veränderungen 593
– Stoffwechselstörungen 595
– traumatische Veränderungen 594
– Tuberkulose 595
– Veränderungen bei AIDS 597
Hypophysen-Gonaden-Achse 9
Hypophysenadenom 589, 601, 611
– ACTH-bildendes 760
– atypisches 611
– inaktives 607
– kombiniert STH- und prolaktinbildendes 605
– plurihormonales 610
– prolaktinbildendes 604
– STH-bildende 601
Hypophysenkarzinom 614
Hypophysentumor 728
Hypophysenvorderlappen 589
Hypophysitis
– idiopathische granulomatöse 596
– lymphozytäre 595, 596
– plasmazelluläre 596
– septische 595
– syphilitische 595
– xanthomatöse 596
Hypopituitarismus 616
– partieller 616
– selektiver 616
Hypoplasie 15
Hypospadie 130
Hypospermatogenese 41
Hypothyreose 910

I
IgA-Nephropathie 254
IgA-Vaskulitis 258, 364, 366
IgG4-assoziierte(r)
– Harnblasentumor 564
– Hypophysitis 596
– paratestikulärer Tumor 119
– Prostatitis 146
– Thyreoiditis 642
IgG4-vermittelte tubulointerstitielle Nephritis 305
Immunadrenalitis 757
Immunkomplex
– Ablagerung 345
– Glomerulonephritis 341
– Kleingefäßvaskulitis 364
Impingement-Syndrom 1039
Implantationsbiopsie 396
Implantatlager
– Bruch 999
– Osteomyelitis 999
Indikationsbiopsie 398
Induratio penis plastica 132
Infarkt, anämischer 374
Infertilität
– Hodenbiopsie 45
– männliche 3, 35
Inklusionszellenkrankheit 900
Inselzellen 816
Inselhyperplasie
– adenomatoide 829
– bei Anti-D-Erythroblastose 831
– bei Embryopathia diabetica 827
– in reifen mediastinalen Teratomen 832
Insertionstendopathie 1039
Insuffizienz
– endokrine 869
– pluriglanduläre 869
Insulin 816
Insulin-Zellen 816
Insulin-like growth factor 875
Insulinom 830, 840
– Typ-2-Diabetes 841
Insulinomatose 841
Insulinresistenz 821
Insulitis 821
Intersex 21
Interstitium, renales 200
Intimaarteritis 402, 405
Intimafibrose, arterielle 379

J
Jodmangel 648
Johnsen-Score 46
Joubert-Syndrom 210
Juxtaglomerularzelltumor 472

K
Kalkknoten 1042
Kallman-Syndrom 36
Kalzinose, tumorförmige 1042
Kalziphylaxie 386
Kalzitoninom 844
Kalziummangel 1091
Kalziumoxalatsteine 504
Kalziumpyrophosphat-Arthropathie (KPPA) 1024
Kamptodaktylie-Arthropathie-Coxa-vara-Perikarditis-Syndrom 900
Kanälchenschatten 14, 22
Kantenzeichen 1083
Kapillaritis 407, 411
Kapsulom 470
Karpaltunnelsyndrom 909, 1040
Karzinoide 796
Karzinoidsyndrom 804
– bronchiales 797
Kashin-Beck-Krankheit 1031
Kawasaki-Arteriitis 360

Kawasaki-Syndrom 356
Keimstranggonadenstromatumor 74
Keimzellgonadenstromatumor, unklassifizierter gemischter 88
Keimzellneoplasie 49
– intratubuläre, unklassifiziert (IKZNU) 51
Keimzelltumor 47, 478
– ausgebrannter 73
– extragonadaler 52, 73
– Mischtumoren 72
– reine Formen 53
– Seminom 53
Kennedy-Krankheit 26
Keramikpartikel 996
Keratoconjunctivitis sicca 956, 965
Kimmelstiel-Wilson, diabetische Glomerulosklerose 335
Kittniere 299
Klarzellchondrosarkom 1166
Klebsiella 277
Kleingefäßvaskulitis 359
Klimakterium virile 40
Klinefelter-Syndrom 21, 42, 45, 77
Klitorishypertrophie 763
Klitoromegalie 21
Knochen
– diffuses Endotheliom 1175
– fibröser 1061
– kompakter 1060
– nichtbakterielle Entzündungen 1119
– spongiöser 1060
– subchondraler 1012
Knochendeckel 1160
Knochenechinokokkose 922
Knochenfraktur 1101
– Frakturheilung 1102
Knochengewebe
– Anatomie und Funktion 1059
– histologische Bearbeitung 1063
– Mineralisationsstörung 1090
– mit Osteonenstruktur 1060
– Remodelling 1063
Knochenheilung, pathologisch verzögerte 1103
Knocheninfarkt 1108
Knochenmetastase 1245
Knochenmineralisation, unmittelbare Störungen 1093
Knochennekrose 1107
– aseptische 1108
– Bisphosphonat-assoziierte 1109
– gelenknahe ischämische 1052
– sekundäre ischämische 1012
Knochentumor 1126
– Chondroblastom 1154
– Chondromyxoidfibrom 1155
– Chondrosarkom 1158
– desmoplastisches Fibrom 1171
– Enchondrom 1146
– hochmalignes pleomorphes 1173
– mesenchymale intraossäre 1192
– Leiomyosarkom 1192
  – mit epithelialer Komponente 1178
  – notochordaler 1187
– Osteoblastom 1129
– Osteochondrom 1150
– Osteochondromatose 1152
– Osteoidosteom 1127
– Osteom 1126
– Osteosarkom 1130
– primäre Lymphome 1194
– vaskulärer 1182
Knochenumbau 1063
Knochenveränderung, strahleninduzierte 1111
Knochenzellen 1062
Knochenzementpartikel 996
Knochenzyste
– aneurysmatische 1220, 1221
– solitäre 1220
Knorpel, hyaliner 882, 1011
– Lubrikation 883
Knorpeldefekte, chondroossäre 905
Knorpelelastizität 883
Knotenkropf 680
Knotenstruma 643
Kohlestäbe 996
Kollagenose 960
Kolloidzyste 592
Komplementerkrankung 245
Korpusgastritis, atrophische 791
Kortikalis 1060
Kortikotrophinom 844
Kraniopharyngeom 612
Krankheiten des Bewegungssystems 893
Kristall-Shedding 1024
Kropf, siehe Struma
Kryoglobulinablagerung 366
Kryoglobulinämie 327
– essenzielle gemischte 285
Kryoglobuline 327, 331
Kryopyrinopathie 963
Kryptorchismus 11, 36, 47

## L

La-Chapelle-Syndrom 22
Labropathie 1016
Lace-like-Osteoid 1132
Lamina propria 537
Langerhans-Zell-Histiozytose 687, 1231
Laurence-Moon-Bardet-Biedel-Syndrom 37
Leberfibrose, kongenitale 212
Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase-Mangel (LCAT) 237

Leichtkettennephropathie 325, 337
Leichtkettentoxizität 311
Leiomyomatose-Alport-Syndrom, X-chromosomales 241
Leiomyosarkom 93, 1192
– der Harnblase 555
– der Nierenvene 477
Lepra 32, 921
Leptin 39
Leukämie
– Hoden 93
– Harnblase 558
Leukocyte common antigen 92
Leukozytoklasie 369
Leydig-cell only syndrome 11
Leydig-Zell-Hyperplasie 77
Leydig-Zell-Tumor 75
– gutartiger 76
– maligner 76
Leydig-Zellen 12, 25, 75
Li-Fraumeni-Syndrom 1131
Lichen sclerosus et atrophicus 134
Ligamentum thyreothymicum 714
Liparthros 905
Lipodystrophie 274
Lipofuszinose 739
Lipogranulom, sklerosierende 119, 132
Lipom 983
– ossäres 1193
– parossales 1193
Lipoma arborescens 983
Liposarkom 470
Lithium 302, 637
Lithiumnephropathie 302
Livedo reticularis 387
Löfgren-Syndrom 965
Louis-Bar-Syndrom 591
Low-grade-Synovialitis 908
Lungenkarzinom, kleinzelliges 876
Lupus erythematodes, systemischer (SLE) 23, 339, 358, 960
Lupus-Glomerulonephritis 339, 341
Lupusnephritis 267
Lyme-Krankheit (Borreliose) 917
Lymphadenektomie 667
– retroperitoneale 73
Lymphangiektasie, angeborene testikuläre 16
Lymphangiomyomatose 210
Lymphknotengastrinom 842
Lymphknotenmetastasen der Schilddrüse 667
Lymphödem, peniles 130
Lymphogranuloma venereum sive inguinale 131
Lymphom
– der Harnblase 558
– des Hodens 91
– des Nebennierenmarks 756
– der Niere 316
– des Penis 136
Lyonisierung 240
Lysyl-Hydroxylase 899

## M

Maffucci-Syndrom 1148
Makrohämaturie 279
Makroorchidismus 15
– idiopathischer benigner 15
Makrothrombozytopenie 242, 244
Malabsorptionssyndrom 312
Malakoplakie 33, 149, 299, 514, 562, 579
– des Hodens 78
Malaria 285
Maldescensus testis 11
Mannosidose 900
Marfan-Syndrom 898
Markrauminfektion 1117
Markraumläsion, granulomatöse 1118
Maroteaux-Lamy-Syndrom 900
Martin-Albright-Syndrom 718
Martin-Bell-Syndrom 15
Mastzellen 508
Matrixmetalloproteinase 1009
May-Hegglin-Anomalie 243
Meckel-Gruber-Syndrom 210
Megakaryozyten-Plättchen-Theorie 1054
Mekoniumperiorchitis 119
Melanom, primäres 136, 145, 557, 756
Melanommetastasen im Hoden 78
MELAS-Syndrom 224
Melorheostose 1080
MEN-1-Syndrom 39, 798
MEN-2-Syndrom 783
Meniskopathie 1017
– Begutachtung 1019
Meniskozyten 884, 1017
Meniskus, vorgeschädigter 1019
Merkelzellkarzinom des Penis 135
Mesangiolyse 349
Mesangium 267, 330
Mesangiumzellen 199
Mesonephros 21, 114, 198
Mesothelhyperplasie, reaktive 123
Mesotheliom 89, 122
– zystisches 123
MEST-Kriterien 257
Metallose 996
Metallpartikel 996
Metanephros 198
Metanephrisches Nierenadenom 455
Metaplasie
– intestinale, Harnblase 517
– nephrogene, Urethra 579
Methyl-Metacrylat, polymeres (PMM) 996

Michaelis-Gutmann-Körperchen 300, 514
Mikroabszess 997
Mikroangiopathie
– hypertensive thrombotische 381
– thrombotische 346, 387
Mikrohämaturie 279, 330
Mikrokallus 1061
Mikrokarzinom der Schilddrüse 663
Mikrolithiasis, testikuläre 17
Mikrotrauma 132
Mikroverkalkung, intratubuläre 17
Milch-Alkali-Syndrom 313
Milchglaskerne 661
Miliartuberkulose 514
Mineralisationsstörung 1090
– ossäre 1091
Minimal-Change-Glomerulopathie 302
Minimalläsion, glomeruläre 259
Mittelmeerfieber, familiäres 245, 963
Mixed-sclerosing bone dystrophy 1080
MODY („maturity onset diabetes of youth") 818, 821
Molluscum contagiosum 131
Molluskumkörperchen 131
Monorchie 10
Morbus
– Addison 756
– Basedow 645
– Bechterew 357
– Behcet 366, 964
– Bowen 134
– Cushing 620
– Fabry 238, 338
– Forestier-Rotes-Querol 1023
– Freiberg 1108
– Gaucher 339, 899
– Kienböck 1108
– Köhler 1108
– Ledderhose 1043
– Ollier 1148
– Paget 1139
  – des Knochens 1081
– Perthes 1108
– Reiter 914
– Schilder 740
– Wegener 360
– Whipple 917, 938
– Wilson 910
Morquio-Syndrom 900
Morton-Metatarsalgie 1048
Mostofi-WHO-Grading 178
Muckle-Wells-Syndrom 963
Mukolipoidose II 900
Mukopolysaccharidose 900
Mukositisdermatitis, idiopathische lymphoplasmazelluläre 132
Multiple endokrine Neoplasie (MEN)
– Typ 1 856
– Typ 2 738
– Typ 4 867
Müller-Epithel 468
Müller-Gang 114
Müller-Metaplasie 89
Mumpsorchitis 33
Muskelatrophie, bulbäre 26
Mutationsanalytik 210
Myelom, multiples 325
Myelomniere 311, 326, 332
Mykobakterien 919
Mykose, Skelettbeteiligung 1120
Myofibroblasten 6
Myoglobinurie 308
Myoklonus-Nephropathie-Syndrom 236
Myositis, parasynoviale 957
Myxom, juxtaartikuläres 983

## N

Nagel-Patella-Syndrom 234
Natriummorrhuat 992
Nävus, melanozytärer 136
Nebenhoden 113
– akzessorischer 115
– Anatomie und Funktion 114
– degenerative Veränderungen 118
– Hydrozele 120
– Traumen 115
– Tumoren 121
– Zirkulationsstörungen 115
Nebenhodenagenesie 115
Nebenhodenfehlbildung 115
Nebenhodengewebe, ektopes 115
Nebenhodenkarzinom 124
Nebenhodenzyste 115
Nebennierenapoplexie 738
Nebennierenblutung 738
Nebenniereninfarkt, ischämischer 738
Nebennierenmark 774
– Anatomie und Funktion 774
– Entzündungen 774
– Fehlbildungen 774
– Hyperplasie 774
– interstitielle Veränderungen 774
– Phäochromozytom 774
  – heredofamiliäres 778
– Tumoren 774
  – neurale 779
Nebennierenrinde 735
– Adenom 747
– Adenomatoidtumor 755
– Anatomie und Funktion 736
– Cushing-Syndrom, siehe dort
– Entzündungen 742

– exogene Noxen 471
– Fehlbildungen 737
– fettige Metaplasie 740
– Hämangiome 755
– hyaline Tropfen 741
– hydropische Vakuolisierung 740
– Hyperplasie 744
  – adrenogenitales Syndrom 762
  – der Zona fasciculata 746
  – der Zona glomerulosa 746
  – der Zona reticularis 746
  – kongenitale 757
– Karzinome 750
– kongenitale Lipidhyperplasie 757
– Kreislaufstörungen 738
– Lymphome 756
– Metastasen 756
– myeloadipöse Metaplasie 740
– Myelolipom 754
– Nekrosen 738
– Pseudozysten 744
– regressive Veränderungen 737
– Sarkome 755
– Stoffwechselstörungen 739
– traumatische Veränderungen 739
– Tuberkulose 742
– Tumoren
  – androgenbildende 765
  – epitheliale 746
  – mesenchymale 754
  – neurale 756
  – östrogenbildende 765
– Überfunktionszustände 758
– Unterfunktionszustände 756
– Zytomegalie 743
Nebennierenrindengewebe im Hoden 17
Nebennierenzyste 744
Nebenschilddrüsen 713
– Adenom 721
  – atypisches 722
  – klarzelliges („water-clear“) 722
  – onkozytäres 722
– Agenesie 718
– Anatomie und Funktion 714
– Aufarbeitung von Präparaten 730
– des Erwachsenen 716
– Eindrüsenerkrankung 717
– Embryologie 714
– Entzündungen 719
– Hyperfunktion 39
– Hyperplasien 719
– Hypofunktion 39
– intraoperativer Parathormon-Assay 727
– Karzinom 724
– kindliche 715
– Lipoadenom 72
– Mehrdrüsenerkrankung 718
– Parathyromatose 727
– sekundäre Tumoren 728
Negative Lifestyle 41
Neisseria gonorrhoe 118
Nekrose, abriebpartikelinduzierte fibrinoide 996
Nelson-Syndrom 620
Neoplasie
– multiple endokrine (MEN) 856
  – MEN 1 856
  – MEN 2 861
– nach Nierentransplantation 428
– nichturotheliale 554
– penile intraepitheliale 134
– plattenepitheliale 548
– prostatische intraepitheliale 154
Neosynovialis 994
– bakterielle Infektionen 997
Neosynovialmembran 994
Nephrin 226
Nephritis
– akute interstitielle 294
– bakterielle 296
– granulomatöse chronische tubulointerstitielle 298
– granulomatöse interstitielle 303
  – bei Sarkoidose 303
– IgG4-vermittelte tubulointerstitielle 305
– immunologisch vermittelte tubulointerstitielle 303
– karyomegale tubulointerstitielle 305
– Kryoglobulin-assoziierte 408
– medikamentös-induzierte tubulointerstitielle 300
– mykotische akute tubulointerstitielle 296
– tubulointerstitielle plus Uveitis 304
Nephroblastom 21, 69
Nephrokalzinose 313
Nephrolithiasis 313
Nephrom, zystisches 467
Nephronophthise 211, 317
Nephropathie
– adipositasassoziierte 262
– diabetische 334
– fibrosierende tubulointerstitielle 304
– hypertensive 377
– kryoglobulinämische 329
– NPHS2-assoziierte 227
– primär entzündliche tubulointerstitielle 296
– toxisch bedingte tubulointerstitielle 303
– tubulointerstitielle 294
– WT1-assoziierte 230
Nephrose, kongenitale 235
Nephrosialidose 237
Nephrosklerose 374, 377, 379
– benigne 379
– maligne 381
Nephroureterektomie 538
Nephrozystine 317

Nervenscheidentumor 688
– benigner peripherer 555
– maligner peripherer 561
Nesidioblastose 828
– bei Erwachsenen 830
– bei Kindern 828
– diffuse 829
– fokale 829
Neuroblastom 476
Neuroendokrine Hyperplasie 791
Neurofibromatose 783, 846
Neuroendokrine Neoplasie 789
– Appendix 805
– Becherzellkarzinoide 807
– Duodenum 802
– gemischte Karzinome 807
– Haut 807
– Ileum 803
– Jejunum 803
– Karzinoide 796
– Kolon und Rektum 805
– Magen 799
– Meckel-Divertikel 803
– Ösophagus 799
– Pankreas, Gallenwege, Leber 805, 832
– Thymus 798
– Urogenitaltrakt 805
Neuroendokrines Zellsystem, siehe Disseminiertes NE-Zellsystem
Neurohypophyse 590
– Hyperplasien 598
– Nekrosen 594
– Tumoren 615
– Überfunktion 621
– Unterfunktion 617
Neuronspezifische Enolase (NSE) 791
Next-Generation-Sequencing-Technologie 221
Nidus 1127
Niere 195
– Anatomie und Funktion 197
– Agenesie 114
– arterielle Blutversorgung 200
– Fehlbildungen 202
– Metastasen 478
– Ontogenese 198
– Solitärzysten 212
– transplantierte 391
– Triple-Diagnostik 217
Nierenabstoßung 217
Nierenamyloidose 322
Nierenarterienverschluss 374
Nierenbecken 198, 490
– Fehlbildungen 491
– traumatische Schäden 491
Nierenbeckenentzündung 305
Nierenbeckenkelch 500
Nierenbeteiligung
– bei malignen Lymphomen 316
– bei System- und Stoffwechselerkrankungen 321
Nierenbiopsie 216, 294
– Biopsieentnahme 216
– elektronenmikroskopische Untersuchung 220
Nierendysplasie 211
– obstruktive zystische 212
Nierenerkrankung
– autosomal-dominante polyzystische 207
– autosomal-rezessive polyzystische 208
– glomeruläre zystische 211
– medullär-zystische 211, 317
– posttransplantationslymphoproliferative 428
Nierenfunktionseinschränkung 294
Nierenhilus 198
Niereninsuffizienz 216, 257, 267, 294, 350
Nierenrindenparenchym 277
Nierensarkom, primäres synoviales 474
Nierentransplantat 335, 350
– De-novo-Erkrankungen 426
– Infektionen 420
– rekurrierende Erkrankungen 426
Nierentransplantation 369, 392, 395, 410
– AB0-inkompatible 417
– Abstoßung 369, 393
– Ischämie- und Reperfusionsschäden 419
– Medikamententoxizität 427
– Neoplasie, posttransplantationslymphoproliferative 428
– Patientenmanagement 400
– Transplantatüberlebensraten 392
– Zytologie 400
Nierentransplantationspathologie, molekulare 402
Nierentuberkulose 298
Nierentumor
– gemischter epithelialer und stromaler 467
– hämatopoetische 478
– im Erwachsenenalter 443
– Karzinoid 466
– Klassifikation 443
– lymphoide 478
– mesenchymaler 477
– neuroendokrines Karzinom 466
– primitiver neuroektodermaler (PNET) 476
– renomedullärer 473
– solitärer fibröser 474
Nierenvenenthrombose 385
Nierenversagen 392
– akutes 257, 294
Nierenzellkarzinom 418, 446
– chromophobes 451
– in zystischen Endstadiumnieren 462
– klarzelliges 446
– hereditäres 448
– multilokuläres zystisches 448

– onkozytoide Variante 449
– papilläres 463
– leiomyomatöses 465
– medulläres 458
– papilläres 452
– onkozytäres 453
– schilddrüsenähnliches follikuläres 464
Nierenzyste 203
Noduli, adrenokortikale 744
Noonan-Syndrom 37
Nora-Läsion 986, 1235
Norum disease 237
Notochordaler Zelltumor 1187
Nullbiopsie 418
Nullzelladenom 609

**O**

Oberflächenosteosarkom, hochmalignes 1145
Ochronose, alkaptonurische 1027
Oligoasthenozoospermie 37
Oligospermie 39
Omics 401
Onkozytom 461
– der Niere 449
Orbitopathie, endokrine 645
Orchidopexie 14, 15, 29
Orchipathia e varicocele 28
Orchitis (Hodenentzündung) 30
– autoimmune 34
– granulomatöse 33
– infektiöse 31
– interstitielle fibroplastische 32
– pseudogranulomatöse 33
– unspezifische eitrige 31
– virale 33
Ord-Thyreoiditis 639
Organspende 392
Organvaskulitis, isolierte 366
Orphan diseases 900
Orphan-Annie Eyes 661
Osmiumsäure 992
Ossifikation, paraartikuläre 1054
– bei Gelenkendoprothesen 1054
Osteitis, subchondrale 940
Osteoarthropathie 1051
– idiopathische hypertrophe 1054
Osteoblasten 1220
– knochenbildende 1062
Osteoblastogenese 1111
Osteoblastom 1129
Osteochondrom 1150
– paraartikuläres 982
Osteochondromatose 980, 1152
Osteochondrosis dissecans 1052
Osteodystrophia deformans 1081, 1139
Osteogenesis imperfecta 899, 1076
Osteoidose 1097
Osteoidosteom 1127
Osteoklasten 941, 1063
Osteom 1126
Osteomalazie 1090
Osteomyelitis 999, 1115, 1178
– granulomatöse 1115
– mykobakteriell induzierte 1117
– mykotische 1120
– tuberkulöse 1117
– unspezifische erregerbedingte 1115
Osteonekrose 946, 999
Osteoonychodysplasie 234
Osteopathie 1064
– generalisierte 1087
– renale 1096
Osteopetrose 1078
Osteophyten 1013
Osteopoikilie 1079
Osteoporose 954, 999
– primäre 1088
– sekundäre 1089
Osteoradionekrose 1111, 1140
Osteosarkom 94
– kleinzelliges 1135
– parossales 1141
– periostales 1144
– sekundäres hochmalignes 1139
– strahleninduziertes 1141
– teleangiektatisches 1134
– UPS-artiges 1174
– zentrales hochmalignes 1130
– zentrales niedrigmalignes 1137
Osteozyten 1062
Ostitis cystica fibrosa 1095
Ostrodystrophie, hereditäre 718
Östrogenmangel 1088
Östrogenüberschuss 38
Ovotestis 18, 20
Oxalate 312
Oxalose 1027

**P**

Pachydermoperiostose 1054
Panhypopituitarismus 616
Pankreas, endokrines 815
– Anatomie und Funktion 816
– Diabetes mellitus 818
– Fehlbildungen 818
– hereditäre Syndrome 845
– Hypoglykämiesyndrome 828
– kongenitale Aplasie 824
– Metastasen 839
Pankreasfibrose
– kalzifizierende 825
– zystische 825

Pankreaskarzinom, duktales 825
Pankreastumor
– mit hormonellen Syndromen 844
– multihormonaler 844
– neuroendokriner 832
  – Gastrinom 842
  – Glukagonom 843
  – Glukagonzelladenomatose 844
  – Insulinom 840
  – Somatostatinom 844
  – Vipom 843
– nichtfunktioneller 846
– Paragangliom 847
Pankreatitis 820
– akute (nekrotisierende) 824
– autoimmune 147
– chronische 824
Pannikulitis 386
Panzystitis 509
Papillom 131
Paraffinom 132
Paraganglien 779
– Anatomie und Funktion 779
– Hyperplasie 779
– Tumoren 780
Paragangliom 560, 689, 780
– familiäres 783
– Harnblase 560
– Pankreas 847
Paraganglioma
– caroticum 782
– jugulotympanicum 782
Paraphimose 130
Paraproteinämie 332
Parasitose mit Skelettbeteiligung 1121
Parathormon (PTH) 716, 874, 1092
Parathyreoiditis, lymphozytäre 719
Partikelkrankheit 994
Pasqualini-Syndrom 37
Patellodynie 1038
Pecom der Harnblase 561
Pendelhoden 11
Penis 129
– Carcinoma in situ 134
– Kondylome 133
– mykotische Infektionen 131
– Papillome 133
– Präkanzerosen 133
– tumorähnliche Läsionen 133
– Tumoren 133
– Tumormetastasen 136
– Virusinfektionen 131
– Zysten 133
Penisagenesie (Aphallie) 130
Penisduplikatur (Diphallie) 130
Penisfehlbildungen 130
Penishämatom 130
Penishyperplasie 130
Penishypoplasie 130
Peniskarzinom 134
– Carcinoma cuniculatum 134
– kleinzellige 135
– Merkelzellkarzinom 135
– mesenchymale 136
– mukoepidermoide 135
– Plattenepithelkarzinom 134
– Talgdrüsenkarzinome 135
Penisödem 130
Penistorsion 130
Peptidomics 401
Perihypophysitis, unspezifische 595
Perikarditis, fibrinöse 956
Perineuritis, noduläre 957
Periorchitis 118, 119
Peritonealdialyse 392
Peutz-Jeghers-Syndrom 81
Peyronie-Krankheit 132
Pflanzendorn 922
Phagolysosom 33
Phäochromozytom 774, 780
– der Niere 476
– familiäres 783
Phenacetin-Niere 309
Phenytoin 638
Phosphatdiabetes 1092
Phosphathaushalt, Störungen 1092
Phosphatsteine 504
Phospholipase-A2-Rezeptoren 343
Pierson-Syndrom 234
Pilzzystitis 515
PIN (prostatische intraepitheliale Neoplasie) 155
Pituizytom 615
PKD1-Gen 206
PKD2-Gen 207
Plantaraponeurose 1044
Plasmazelltubulitis 422
Plasmodium falciparum 285
Plasmozytom 558
– des Hodens 91
Plasmozytomniere 311
Plattenepithelmetaplasie 121, 518, 635, 663
Plazentatumor, trophoblastischer 67
Plexus
– coeliacus 9
– pampiniformis 8
Plica-Krankheit des Kniegelenks 898
Pluriglanduläre endokrine Insuffizienz 869
PNET 1175
– der Harnblase 561
– des Hodens 69
– der Niere 476
Podocin-Defekt 229

Podozyten 199, 227, 230, 260, 346
Podozytopathie 229, 261
Polyangiitis, mikroskopische 360
Polyarteriitis nodosa 30, 360
Polyarthritis 894, 942
Polychondritis, rezidivierende 966
Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1 (PKHD1) 208
Polydipsie 294, 302
Polyembryom 66
Polyendokrinopathie-Kandidiasis-ektodermale 869
Polyethylenpartikel 995
Polymorphie, genetische 394
Polymyalgia rheumatica 966
Polymyositis 961
Polyomavirusnephropathie 420
Polyorchie (Polyorchidismus) 11
Polyurie 294, 302
Polyvinylpyrrolidon 992
Poncet-Rheumatismus 920
Post-TURP-Prostatitis 149
Posthitis 130
Postpartum-Thyreoiditis 640
Poststreptokokken-Glomerulonephritis 252
Potter-Sequenz 202, 211
Prä-Cushing-Sydnrom 749
Prader-Labhart-Willi-Syndrom 36
Priapismus 130
Priming 277
Progerie 900
Proinsulin 820
Prolaktin 9
Prolaktinzelladenom
– dicht granuliertes 604
– gering granuliertes 605
Prolaktinzellen 589
Proliferation, bizarre paraosteale osteochondromatöse 986, 1235
Pronephros 198
Prostata 139
– Anatomie und Funktion 140
– Atrophie 154
  – lobuläre 155
  – partielle 155
– Basalzellkarzinome 172
– Ektopie 143
– Entwicklungsstörungen 143
– Entzündungen 144
– epigenetische Veränderungen 160
– Karzinom 165
– Kreislaufstörungen 144
– mesenchymale Tumoren 182
– Metaplasien 144, 182
– Plattenepithelkarzinome 172
– präneoplastische Veränderungen (PIN) 155
– prostatische stromale Tumoren 182
– sklerosierende Adenose 171
– Retentionszysten 143
– Urothelkarzinom 171
– Zysten 143
Prostatadrüsen 142
Prostatahyperplasie 142
– atypische adenomatöse 155
– benigne (BPH) 149
  – noduläre, paraurethrale 151
Prostatakapsel 160
Prostatakarzinom 157
– duktales 168
– Genmutationen 160
– glanduläres 164
– Gleason-Muster 180
– Helpap-Grading 180
– histologisches Grading 176
– klinische Formen 162
– Lymphoepithelioma-ähnliches 165
– mit spindelzelliger Differenzierung 165
– muzinöses kolloides 165
– neuroendokrin differenzierte 173
– onkozytäres 165
– Prognosemarker 170
– pseudohyperplastisches 165
– Regressionsgrading 168
– schaumzelliges großzelliges 165
Prostatastroma 142, 161
Prostatatumoren, WHO-Klassifikation 145
Prostatektomie 142
Prostatitis 144
– akute 146
– allergische granulomatöse 149
– bakterielle 146
– chronische 146
– diffuse interstitielle 146
– granulomatöse 148
  – stauungsbedingte unspezifische 148
– IgG4-assoziierte 146
– tuberkulöse 149
Proteinurie 257, 325, 398
Proteoglykan 882
Proteomics 401
Prothesenlockerung
– aseptische 994
– septische 994
Prothesenstandzeit 998
Protokollbiopsie 397
Protrusio acetabuli 898
Prune-Belly-Syndrom 143
Psammomkörper 123, 462, 663
Pseudarthrose 1103, 1179
Pseudo-Turner-Syndrom 37
Pseudogicht 1024
Pseudogranulom 33

Pseudohermaphroditismus 25
– masculinus 18, 23, 143, 232
Pseudohyperplasie 16
Pseudohypoparathyreoidismus 718
– ossäre Veränderungen 1098
Pseudoochronose 1029
Pseudopolypen 513
Pseudopubertas praecox 44, 79
Pseudotumor
– hämophiler 908
– inflammatorischer der Harnblase 562
Pseudozysten
– parameniszeale 1020
– subchondrale intraossäre 1013
PTH-related peptide 716
Pubertas praecox 44
– bei adrenogenitalem Syndrom 762
Pubertät, verzögerte 40
Purpura Schönlein-Henoch 256, 279, 356
PV-Haufen-Test 423
Pyelitis cystica 517
Pyelonephritis 426
– chronisch obstruktive 307
– chronisch nichtobstruktive 305
Pyoderma gangraenosum 964

R
Rachendachhypophyse 590
Rachitis 1090
Radiosynoviorthese 993
Randexostosen 1013
RAPADILINO-Syndrom 1131
Raphezyste, mediane (urotheliale) 133
Rathke-Zyste 592
5a-Reduktase-Mangel 25, 26
Reflexdystrophie, sympathische 968
Refluxnephropathie 307
Regulationsstörungen, pluriglanduläre endokrine 855
Reifenstein-Syndrom 26
Reifung, sexuelle 18
Reinke-Kristalle 7
Reiter-Syndrom 130, 938
Renal Cyst and Diabetes Syndrome (RCAD) 211
Renin-Angiotensin-Aldosteron-System 379
RET-Protoonkogen 676
Rete testis
– adenomatöse Hyperplasie 16
– Karzinom 123
Retentio testis 11
Rhabdomyom der Harnblase 555
Rhabdomyosarkom 93, 183
– der Harnblase 556
Rheumagranulom 956
Rheumaknoten 954, 958
Riedel-Thyreoiditis, invasiv-sklerosierende 642
Riesendivertikel 538
Riesenkondylom 133
Riesenzellaortitis 361
Riesenzellen, synzytiotrophoblastäre 56
Riesenzellenarteriitis 359
Riesenzellentumor, tendosynovialer 978
Riesenzellgranulom, reparatives 1171
Riesenzelltumor 1167
Ringtubuli 14, 21
Robertson-Translokation 44
Rosewater-Syndrom 26
Rothmund-Thomson-Syndrom 1131
RS3PE-Syndrom 960
Rückenschmerzen 1021

S
Salzverlustsyndrom 24, 763
Samenblasen 139
– Amyloidose 183
– Anatomie und Funktion 183
– Entzündungen 183
– Fehlbildungen 183
– Tumoren 183
  – WHO-Klassifikation 183
Samenstrang 113
– Anatomie 114
– Weichteiltumoren 125
Sammelgangkarzinom 457
Sampling error 275
Sanger-Sequenzierung 221
Sarkoidose 34, 965, 1118
Scalloping 1147
Scheibenmeniskus 898
Scheuermann-Krankheit 1021
Schilddrüse
– Adenom 648
  – endokrin aktives 651
  – hyalinisierendes trabekuläres 651
– Anatomie und Funktion 632
– Angiosarkom 688
– Bestrahlung 638
– C-Zell-Hyperplasie 668
– C-Zell-Tumor 670
– Ductus-thyreoglossus-Zyste 682
– ektopes Thymom 690
– Embryologie 632
– Entzündungen 638
  – immunogene 639
  – nichtimmunogene 641
– Fehlbildungen 635
– heißer Knoten 651
– Hormonsynthesedefekte 646
– Hyperfunktion 645
– Hyperplasie 643
– Hypofunktion 646

– Karzinome
  – anaplastische (ATC) 680
  – familiäre nichtmedulläre (FNMTC) 683
  – follikuläre (FTC) 653
  – gemischt medulläres und Follikelzellkarzinom (MMFCC) 678
  – gering differenzierte 678
  – in aberrantem Schilddrüsengewebe 683
  – medulläre (MTC) 669, 670
  – mit thymusähnlicher Differenzierung (CASTLE) 686
  – mukoepidermoide (MEC) 685
  – muzinöse 684
  – papilläre (PTC) 658
  – sklerosierende mukoepidermoide mit Eosinophilie 685
– metaplastische Veränderungen 635
– Metastasen 690
– papilläres Mikrokarzinom 663
– periphere Nervenscheidentumoren 688
– Plasmozytom 687
– Plattenepithelkarzinom 684
– postoperative Granulome 638
– primäres Paragangliom 689
– Prognosefaktoren 690
– Sarkoidose 641
– schwarze 637
– Spindelzelltumor mit thymusähnlicher Differenzierung (SETTLE) 685
– Teratom 689
– therapieinduzierte Veränderungen 637
– Tuberkulose 641
– Tumoren 648
  – benigne 648
  – der hämatolymphatischen Zellen 686
  – glattmuskuläre 688
  – maligne 652
  – mesenchymale 688
  – solitärer fibröser 689
– Tumorstaging 690
Schilddrüsengewebe, ektopes 635
Schilddrüsenhormone 634
Schilddrüsenhormonmangel 646
Schilddrüsenkarzinom 652
– follikuläres 464
– in aberrantem Schilddrüsengewebe 683
– medulläres 647, 670
Schilddrüsenkarzinomsyndrom, familiäres medulläres 867
Schilddrüsenknoten 648
– parasitäre 637
Schilddrüsenperoxidase 634
Schilddrüsenvergrößerung (Struma) 643
Schiller-Duval-Körper 64
Schistosomiasis 513
Schlingennekrose 282
Schmidt-Syndrom 869
Schornsteinfegerkrebs 136
Schrumpfniere 306
– vaskuläre 376
Schwerkettennephropathie 325
Sebastian-Syndrom 243
Seeigelstachel 922
Sehnen 885
Sehnenabriss 905
Sehnengleitgewebe 885
Sehnenruptur 1038
– gutachterliche Beurteilung 1038
– inkomplette 1038
– komplette 1038
Sella turcica 587
Seminom 53
– atypisches, anaplastisches 55
– granulomatöses 54
– spermatozytäres 59, 60, 78
– tubuläres 55
Sentinellymphknoten 135
Septikämie 283
Serotonin 804
Sertoli-cell-only syndrome 41
Sertoli-Leydig-Zell-Tumor 87
Sertoli-Zell-Knötchen 81
Sertoli-Zell-Tumor 14, 78, 79
– großzelliger verkalkender 82
Sertoli-Zellen 9, 25
Sertoliforme Neoplasie 90
Sexchromatin 22, 42, 78
Sextantenbiopsie 157
Sharp-Syndrom 346, 962
Sheehan-Syndrom 758
Shelf-Syndrom 898
Shigatoxin 349
Shunt-Nephritis 283
Sichelzellerkrankung 308
Siderophagen 1038
Siderose, synoviale 980
Siegelringzellkarzinom 165, 551
Silikongummipartikel 996
Silikonöl 991
Sinterungsfraktur, osteoporotische 1102
Sipple-Syndrom 861
Sjögren-Syndrom 313, 961, 965
Skelettangiomatose 1084
Skelettdysplasie 1068
– FGFR3-abhängige mit verkürzten Gliedmaßen 1068
Skeletterkrankung, genetische 1067
Sklerose
– fokale segmentale 261
– systemische 961
– tuberöse 210, 471
Skrotalspalte 130

Skrotaltumor 136
Skrotum 129
– akutes 28, 130
– mykotische Infektionen 131
– Virusinfektionen 131
Sly-Syndrom 900
Solitär-fibröser Tumor bei Hypoglykämie 875
– Harnblase 555
– Schilddrüse 689
Somatostatin 816
Somatostatinom 844
Soormykose 131
Sox-9-Gen 5
Spendernierenbiopsie 396
Spenderorganschaden 418
Spermagranulom 34, 116
Spermatogenese 6, 28
Spermatogenesehemmung 41
Spermatogonium 7
Spermatozele 115
Spermatozoenerkrankung 44
Spermatozoenmorphologie, abnorme 39
Spermienantikörper 44, 116
Spermienkopf 114
Spermiogenese 6, 44
Sphinktersklerose 503
Spindelzellknoten, postoperativer 562
Spindelzellonkozytom 612, 615
Splenomegalie 958
Spondylarthritis 938
Spondylarthrose 1023
Spondylitis ankylosans 357, 938
Spondylopathie 1021
Spondylose 1022
Spondylosis hyperostotica 1023
Spongiosa 1060
Sporotrix schenkii 922
Sprunggelenkarthrose 1009
Stanzbiopsie 142
Staphylococcus aureus 358
StAR-Defekt 24
Stauungsprostatitis 146, 148, 154
Stem cell factor 509
Sterilität 35
Still-Syndrom des Erwachsenen 960, 965
Stoffwechselerkrankung 39
Strahlenzystitis 511
Stratum synoviale 947
Streak 20
Streptokokkenfolgekrankheit 937
Stressfraktur 1102, 1179
Stromadesmoplasie 542, 659, 673
Stromareaktion, pseudosarkomatöse 562
Stromatumor
– gastrointestinaler 561
– metanephrischer 456
Struma (Kropf) 643
– dyshormonogenetische 646
– euthyreote (blande) 643
– lymphomatosa 639
– multinodöse 643
Strumaknoten 644
Subfertilität 35
Subinfarkt 376
Sudeck-Syndrom 968
Synaptophysin 175, 791
Syndrom
– adrenogenitales 762
– atypisches hämolytischurämisches 245
– autoinflammatorisches 962
– chronisches infantiles neurologisches kutanes und artikuläres 963
– der dünnen Basalmembranen 239, 241
– der fertilen Eunuchen 37
– der inadäquaten ADH-Produktion (SIADH) 621, 875
– der persistierenden Müller-Gänge 27
– der testikulären Dysgenesie 12
– der testikulären Feminisierung 25
– familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches 963
– familiäres steroidresistentes nephrotisches 227
– hämolytisch-urämisches (HUS)
  – Diarrhoe-assoziiertes 347
  – Streptococcus-pneumoniae-assoziiertes 347
– infantiles nephrotisches 225
– kongenitales adrenogenitales 23
  – 11ß-Hydroxylase-(P450 c11-)Defekt 24
  – 17-alpha-Hydroxylase-Defekt (P450c17) 24
  – 3-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Defekt 24
– kongenitales nephrotisches 225
  – vom finnischen Typ (CNF) 226
– nephrotisches 21
  – ursächliche Hormone 874
  – hereditäres nichtpolypöses kolorektales Tumorsyndrom (HNPCC) 531
– pulmorenales 283
– steroidresistentes nephrotisches 237
  – mit sensoneuraler Hörstörung 237
– TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches (TRAPS) 964
Synovia 884
Synovialektomie 981
– chemische 992
– operative 993
Synovialisarthropathie 894
Synovialitis
– bei gelenknahen Knochentumoren 1054
– bei hypertropher Osteoarthropathie 1054
– bei Knochenkrankheiten 1052
– bekannter Ursachen 913

– chronische 934
– der peripheren Gelenke 940
– Gelenkzerstörung 952
– Low grade 908
– lymphoplasmazelluläre 1013
– pigmentierte villonoduläre 978
– Score 934
– transitorische des Hüftgelenks 968
Synovialmembran 882, 884, 1013
Synovialose 907
Synovialsarkom 985
Synoviorthese 992
Syphilis 32, 131

T
Takayasu-Arteriitis 359, 360
Tamm-Horsfall-Protein 333, 403, 422, 502
Tancho-Knötchen 132
Temporalarteriitis 359
Tendinose 1039
Tendoarthropathie 894, 1037
Tendopathie
– kalzifizierte 1042
– mikrokristalline 1041
Tendosynovialitis 916
Tendovaginopathia stenosans 909, 1040
Tendozytenmitose 1038
Tennisellbogen 1039
Tenofovir-Nephrotoxizität 309
Teratom 68, 85
– kindliches 71
– mit Entwicklung somatischer Neoplasien 70
– monodermales 69
Teratospermien 44
Testalgie (Hodenschmerz) 31
Testicular dysgenesia syndrome 12, 49
Testosteron 5, 38, 151
Testotoxikose 44
Tetrasomie 452
Teutschlaender-Krankheit 1042
Texturstörung 895
Thalassämie 831
Thekom 74, 85
Thibierge-Weissenbach-Syndrom 961
Thin-Basement-Membrane-Nephropathie 242
Thomsen-Friedenreich-Antigen 347
Thrombangiitis (Endangiitis) obliterans von Winiwarter-Buerger 370
Thrombus, hyaliner 349
Thymusgewebe, ektopes 635
Thymushypoplasie 718
Thyreoidektomie 667
Thyreoiditis 668
– de Quervain 640
– fokale lymphozytäre 639
– granulomatöse 641
– invasiv-sklerosierende 642
– Riedel 682
– schmerzlose („silent“) 640
Thyreostatika 637
Thyreotoxikose 668
TINU-Syndrom 294
Touraine-Solente-Golé-Syndrom 1054
Tranplantatglomerulopatie 412
Translokationskarzinom der Niere 456
Transplantatabstoßung 394, 401
– akute 402
  – zellvermittelte 403
  – antikörpervermittelte 410
– antikörpervermittelte 394, 410
– chronisch-aktive antikörpervermittelte 412
– chronische 403
  – zellvermittelte 409
– Diagnostik 402
– perakute 402
– T-Zell-vermittelte 394
– zellvermittelte 403
Transplantatbiopsie 395
Transplantatbiopsiediagnostik, histologische 395
Transplantatdysfunktion 416, 419
Transplantatendarteriitis 403, 408, 409
Transplantatfunktion 419
Transplantatglomerulitis 403, 407, 409, 411
Transplantatglomerulopathie 271, 409, 416
Transplantationsimmunologie 393
Transplantationspathologie 221
Transplantatkapillaropathie 412
Transplantatläsion in Harn und Blutplasma 400
– Biomarker 400
Transplantatnephrektomie 403, 421
Transplantatnephropathie 417
Transplantatvaskulopathie 412
Transposition, penoskrotale 130
Trichterlappen 590
Trisomie 23, 452
Trophoblasttumor 66
TSC und endokrine Pankreastumore 845
TSH-Zelladenom 607
TSH-Zellen 589
Tuberkelbazillen 512
Tuberkulose 917
– Sonderformen 919
Tubuli seminiferi 6, 46
Tubuli-recti- und -rete-Tumor 90
Tubulitis 403, 420
Tubulusatrophie 230, 298, 326
Tubulusepithelnekrose, akute 307
Tubulusepithelschädigung
– akute 309
– chronische 311
Tubulusnekrose, akute 419
Tubulussklerose, idiopathische 41

Tubulustoxizität
– akute, bei Cortinarius-orellanus-Intoxikation (Pilzvergiftung) 310
– bei Gicht-/Uratnephropathie 315
– bei Hyperkalzämie 313
– bei Oxalatnephropathie 311
Tumor
– der Tubuli recti 90
– des Gonadenstromas 74
– des Rete testis 90
– desmoplastischer klein- und rundzelliger 125
– fibröser paratestikulärer 119
– intraskrotaler 46
– knochenbildender 1126
– knorpelbildender 1146
– melanotischer neuroektodermaler 124
– paratestikuläre 121
– renaler angiomyoadenomatöser 465
– seltener mesenchymaler 93
Tumororchidektomie 123
Tumorosteoblasten 1130
Tunica vaginalis testis 6
Turner-Syndrom 20
TURP-Behandlung 161
Tyrosinkinase 680

U
Überfunktionssyndrom, plurihormonales 621
Überlaufproteinurie 334
Ulcus molle 131
Urachuskarzinom 553
Urachusneoplasie 553
Uratsteine 505
Ureter 490
– Fehlbildungen 491
– traumatische Schäden 491
Ureterdivertikel 503
Ureteritis 517
Ureterknospe 198
Urethra 487, 500, 575
– Amyloidose 580
– Anatomie und Funktion 576
– bösartige epitheliale Tumoren 581
– Condyloma accuminatum 579
– Endometriose 580
– Entzündungen 576
– Fehlbildungen 576
– gutartige epitheliale Tumoren 581
– Harnabflussstörungen 501
– nichtepitheliale Tumoren 582
– Plattenepithelpapillom 581
– traumatische Schäden 576
– tumorartige Läsionen 576
Urethraldivertikel 576
Urethralkarunkel 576
Urethrakarzinom 581
Urethralpolyp
– fibroepithelialer 580
– prostatischer 580
Urethritis
– gonorrhoica 130
– nichtgonorrhoische 131
– polypoide/papilläre 576
Urkeimzelle 5
Urogenitaltuberkulose 149
Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor 261
Urolithiasis 503
Uromukoid 517
Uropathie, obstruktive 307
Urothel 491
– Carcinoma in situ (CIS) 527
– Metaplasie 516
– nichtneoplastische herdförmige proliferative Prozesse 518
– nichtneoplastische proliferative Prozesse 516
– normales 526
Urothelhyperplasie 511
Urothelkarzinom 171, 176, 529
– im Blasendivertikel 538
– invasives 535
– invertierte (invertiertes papillomähnliche) Variante 547
– klarzellige (glykogenreiche) Variante 546
– lipoidzellige Variante 547
– lymphoepitheliomähnliche Variante 542
– mikropapilläre Variante 541
– mikrozystische Variante 541
– mit glandulärer Differenzierung 539, 550
– mit plattenepithelialer Differenzierung 539
– mit pleomorphen Riesenzellen 546
– mit synzytiotrophoblastärer Differenzierung 544
– mit villoglandulärer Differenzierung 540
– nestartige („nested“) Variante 540
– nichtinvasives papilläres 531, 532
– plasmazytoide (lymphomartige) Variante 542
– sarkomatoide Variante 543
– seltene Varianten 548
– Subtypen 538
– undifferenziert mit osteoklastären Riesenzellen 544
Urothelneoplasie
– nichtinvasive 532, 533
– papilläre, von niedrigem Malignitätspotenzial (PUNLMP) 529
Urothelpapillom 528, 581Utrikuluszyste 143
Uveitis 304

V
Vanishing-testis-Syndrom, siehe Hodenregressionssyndrom
Varikositas 27
Varikozele 27

Vasektomie 116
Vasitis nodosa 117
Vaskularisation 142
Vaskulitis 30, 116, 355
– ANCA-assoziierte 356, 360
– bei Schönlein-Henoch Purpura 368
– bei Systemerkrankung 369
– Chapel-Hill-Konsensuskonferenz 280
– des Uterus und des Ovars 367
– großer Gefäße 359
– gynäkologische 367
– hypokomplementämische urtikarielle 366
– infektiöse 359
– kleiner Gefäße 276, 360
– kryoglobulinämische 364, 366
– leukozytoklastische 369
– mit mutmaßlich spezifischer Ätiologie 368
– mit variablem Gefäßbefall 366
– mittelgroßer Gefäße 360
– primäre 356
– segmentale hyalinisierende 369
– sekundäre 356
– synoviale 966
Vaskulogenese 945
Vaskulopathie 355, 374
Vena testicularis 8
Venulitis 407
Verbrauchskoagulopathie 383
Verner-Morrison-Syndrom 843
Verschluss der ableitenden Samenwege 43
Verschlussazoospermie 43
Vipom 843
Virushepatitis
– B 284
– C 285
Vitamin-D-Mangel 1091
von Hippel-Lindau-Syndrom/Krankheit 123, 210, 783, 834, 845
von-Hansemann-Zellen 300
von-Willebrand-Faktor 349

**W**

Wachstumshormonstörungen 39
Waterhouse-Friderichsen-Syndrom 738
Wegener-Erkrankung 360
Wegener-Granulomatose 279
Wermer-Syndrom 856, 1131
Whipple-Trias 917
Wilms-Tumor 69, 230
– Gen 5, 198
Wolff-Gang 5, 114

**X**

Xenobiotika 40
Xenotransplantation 395
Xerostomie 965
XYY-Männer 23

**Y**

Y-Chromosom, strukturelle Defekte 23
Young-Syndrom 43

**Z**

Zellen, gonadotrope 590
Zellsystem, disseminiertes neuroendokrines 789
Zellweger-Syndrom 740
Zeramidtrihexosidase 900
Ziliopathie 317
Zirkoniumpartikel 996
Zöliakie 938
Zollinger-Ellison-Syndrom 842
Zuckerkandl-Organ 782
Zungengrundschilddrüse 635
Zwergwuchs 1068
Zwischenwirbelscheiben 885
Zyklophosphamidzystitis 511
Zyste der Sellaregion 592
Zystenniere, erworbene 212
Zystische Pankreasfibrose 825
Zystitis
– Bacillus-Calmette-Guèrin-(BCG-)induzierte 512
– bakterielle 506
  – akute 506
  – chronische 506
– emphysematöse 510
– eosinophile 510
– follikuläre 507
– gangräneszierende 511
– granulomatöse 512
  – postinterventionelle 512
– hämorrhagische 511
– inkrustierte 510
– interstitielle 507
– papillär-polypoide (bullöse) 507
– tuberkulöse 514
– virale 512
– xanthogranulomatöse 515
– xanthomatöse 515
Zystoproteine 202
Zystoskopie 510
Zytomegalie 741
– Adrenalitis 743
– Infektion 231, 423
Zytostatika 992