

Differenzialdiagnose riesenzellreicher Knochenläsionen

Die Diagnostik riesenzellreicher Knochenläsionen bereitet auch dem erfahrenen Osteopathologen immer wieder Probleme. Bei allen diesen Tumoren – wie dem konventionellen Riesenzelltumor des Knochens (RZTU), dem Riesenzellgranulom, dem nichtossifizierenden Fibrom (NOF), dem Riesenzelltumor beim Hyperparathyreoidismus, dem Chondroblastom, der aneurysmatischen Knochenzyste (AKZ) oder dem riesenzellreichen Osteosarkom – dominieren mehrkernige Riesenzellen vom Osteoklastentyp das histologische Bild, und dazwischen findet man ein mehr oder weniger zellreiches oder faserreiches Stroma. Dazu kommen noch uncharakteristische Veränderungen wie reaktive Knochenbildung, Schaumzellen, Blutungs- oder Fibroseareale. Bei einigen dieser Tumoren gibt es auch typische Veränderungen wie z. B. die gitterartigen Verkalkungen beim Chondroblastom, aber oft sind gerade diese Veränderungen im Biopsiematerial nicht mitgetroffen. Auch die AKZ ist oft nicht einfach zu diagnostizieren, da diese in der Hälfte aller Fälle sekundär, d. h. kombiniert mit anderen benignen oder malignen Knochentumoren zu finden ist. Es ist also in vielen Fällen aus dem alleinigen histologischen Bild eine korrekte Diagnose nicht möglich und auch eine Verwechslung mit einem malignen Tumor, wie dem riesenzellreichen Osteosarkom, ist möglich.

Die primäre Diagnose dieser Läsionen wird fast ausschließlich im Biopsiematerial und meist auch im intraoperativen Gefrierschnitt gestellt. Dadurch ist es möglich, dass oft für eine Läsion charakteristische Veränderungen fehlen können, und der Schnellschnitt von meist schlechter Qualität birgt auch die Gefahr der „Überdiagnostik.“ Für die Diagnose von riesenzellreichen Knochentumoren ist eine exakte klinische Information über das Verhalten des Tumors, das Alter des Patienten und die genaue anatomische Lokalisation sowie ein Röntgenbild unerlässlich.

Da einige dieser Tumoren eine typische Lage haben, kann man mit der exakten Lokalisation und dem Röntgenbild Entitäten zuordnen oder ausschließen. Die meisten dieser Tumoren sind an den proximalen oder distalen Enden langer Röhrenknochen, der RZTU beim Hyperparathyreoidismus oft an den kurzen Knochen der Finger und Zehen und das Riesenzellgranulom überwiegend in den Kieferknochen zu finden. Konventionelle RZTU des Knochens liegen nahezu ausschließlich epimetaphysär, Chondroblastome epiphysär, während Osteosarkome hauptsächlich metaphysär zu finden sind.

Auch hat das Alter des Patienten eine wichtige Bedeutung: Junge Patienten mit offener Epiphysenfuge haben wesentlich öfter Chondroblastome oder riesenzellreiche Osteosarkome als RZTU, die meist erst nach dem 20. Lebensjahr auftreten. Der RZTU des Hyperparathyreoidismus ist typischerweise nach dem 40. Lebensjahr zu finden und hat durch die Erhöhung des Parathormonspiegels auch einen diagnostischen Laborparameter.

Ein weiterer wichtiger Punkt für eine korrekte Diagnose ist die Gewinnung von repräsentativem, vitalem Biopsiematerial. Nachstehend werden die pathologischen Veränderungen der einzelnen Läsionen besprochen.

Riesenzelltumoren (RZTU)

- RZTU des Knochens (■ **Abb. 1**),
- konventioneller RZTU des Knochens,
- konventioneller RZTU des Knochens mit Lungenmetastasen,
- maligner RZTU.

Inzidenz: 4% aller primärer Knochentumoren.

Alter: 20. bis 40. Lebensjahr.

Lokalisation: epimetaphysär, distaler Femur, proximale Tibia, Os sacrum, distaler Radius.

Man findet ein gut vaskularisiertes Stroma mit mittelgroßen ovalären Zellen und plumpen, fibroblastenartigen Spindelzellen, dazwischen reichlich osteoklastäre Riesenzellen. Die Mitoserate kann hoch sein (2–20/10 HPF). Pathologische Mitosen kommen nicht vor, und die Riesenzellen zeigen keine mitotische Aktivität. Die Stromazellen zeigen keine wesentliche Polymorphie. Blutungen, Nekrosen und reaktive Knochenbildung kommen vor, insbesondere bei pathologischer Fraktur. 30% der RZTU zeigen Gefäßeinbrüche. Oft ist auch die Kombination mit einer AKZ zu finden.

RZTU zeigen meist ein aggressives Wachstumsverhalten und neigen zu Rezidiven, wobei es auch zum Kortikalis-

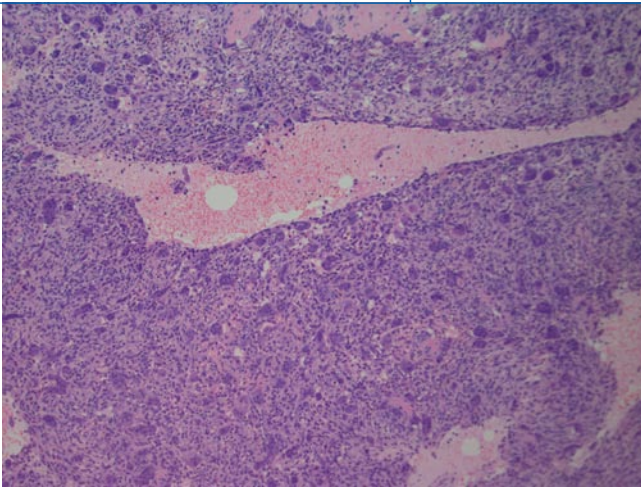


Abb. 1 ◀ Konventioneller Riesenzelltumor (HE-Färbung, Vergr. 100:1)

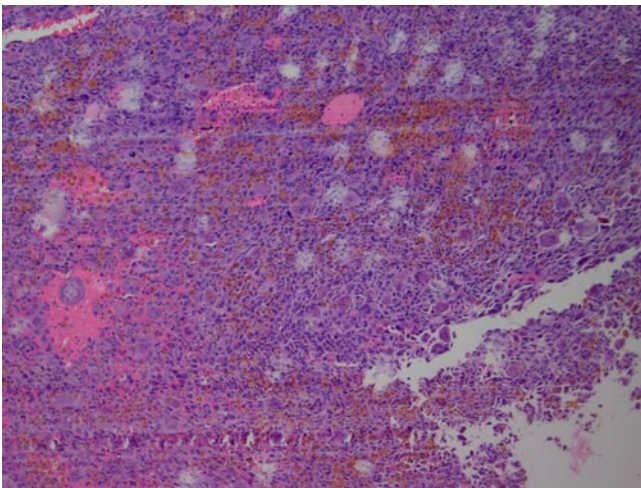


Abb. 2 ◀ Riesenzelltumor bei Hyperparathyreoidismus (HE-Färbung, Vergr. 100:1)

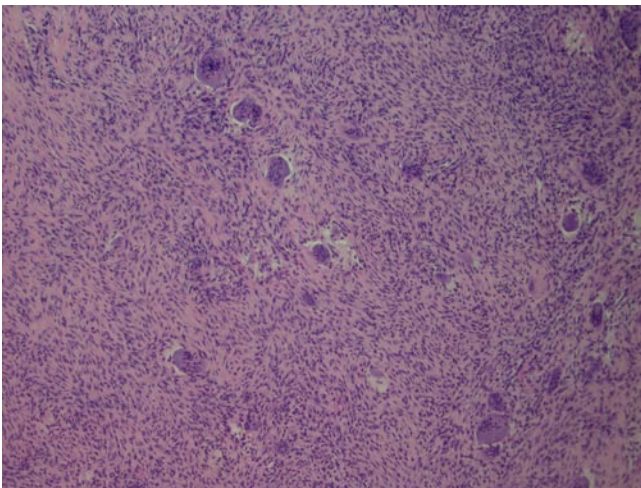


Abb. 3 ◀ Nichtossifizierendes Fibrom (HE-Färbung, Vergr. 100:1)

durchbruch mit Weichteilbeteiligung kommen kann. Auch das Auftreten von Lungenmetastasen ist beim RZTU immer wieder beschrieben, und diese zeigen ein identes histologisches Bild wie der primäre Knochenherd.

Der maligne RZTU wird in einen primär (*de novo*) und in einen sekundär malignen

RZTU eingeteilt. Der primär maligne RZTU ist sehr selten und durch Zell- und Kernpolymorphie sowie hohe mitotische Aktivität mit pathologischen Mitosen sowohl der Stromazellen als auch der Riesenzellen charakterisiert.

Der sekundär maligne RZTU entsteht auf dem Boden eines rezidivierenden kon-

ventionellen RZTU und zeigt eine sarkomatöse Stromakomponente (Fibrosarkom, malignes fibröses Histiozytom) neben Herden eines konventionellen RZTU. Da in malignen RZTU oftmals eine Matrixproduktion von Osteoid zu finden ist, ist diese Entität etwas umstritten, da Tumoren mit Produktion unreifen Osteoids als Osteosarkome klassifiziert werden sollten. Rein histologisch kann man oft zwischen einem primär oder sekundär malignen RZTU nicht unterscheiden.

Keinesfalls sollte bei der Diagnostik von RZTU des Knochens das seit Jahren überholte Grading-Schema angegeben werden, da dies keine Korrelation mit dem biologischen Verhalten, der Rezidivrate und dem Auftreten von Lungenmetastasen zeigt.

Differenzialdiagnostisch kann es Probleme mit der Abgrenzung eines RZTU gegenüber einem malignen RZTU oder auch einem riesenzellreichen Osteosarkom geben. Auch die Differenzierung eines RZTU mit sekundärer AKZ gegenüber zu einer primären AKZ kann problematisch sein sowie die Abgrenzung zu den übrigen riesenzellreichen Läsionen vor allem zum RZTU beim Hyperparathyreoidismus. In diesen Fällen helfen Röntgenbilder mit der genauen Lokalisation des Tumors sowie klinische Informationen weiter.

Riesenzellgranulom

Alter: 10. bis 25. Lebensjahr.

Lokalisation: Kiefer, kurze Röhrenknochen der Hände und Füße, Wirbelkörper.

Das Riesenzellgranulom ist eine benigne reaktive Läsion, die hauptsächlich in den Kieferknochen lokalisiert ist. Das Auftreten in anderen Knochen wie im Hand- und Fußskelett oder Wirbel ist umstritten und wurde von Sanerkin im Wirbelkörper als solide Variante einer AKZ beschrieben. Histologisch sieht man zahlreiche Riesenzellen, die in Clustern zusammen liegen und durch narbiges Bindegewebe getrennt werden. Die Stromazellen zeigen myofibroblastäre Differenzierung und liegen in variabler Anzahl vor, wobei der Zellgehalt oft hoch ist. Mitosen sind vorhanden, ebenso sind alte

und frische Blutungsareale fast immer nachzuweisen.

Differenzialdiagnostisch ist diese Läsion von allen übrigen riesenzellreichen Läsionen abzugrenzen, aber das Vorkommen von konventionellen RZTU oder NOF im Kieferknochen ist extrem selten, umgekehrt findet man Riesenzellgranulome so gut wie nie in langen Röhrenknochen. Die Abgrenzung zum braunen Tumor bei Hyperparathyreoidismus kann klinisch durch den Parathormonspiegel erfolgen.

Riesenzelltumor (brauner Tumor) bei Hyperparathyreoidismus

Alter: über 40. Lebensjahr.

Lokalisation: oft multipel, Finger häufig, alle Knochen möglich.

Der so genannte braune Tumor bei Hyperparathyreoidismus (HP; **Abb. 2**) ist im Wesentlichen nur durch seine Lokalisation und durch klinische Parameter wie Hyperkalzämie, Hypophosphatämie und Erhöhung des Parathormonspiegels vom konventionellen RZTU zu unterscheiden. Da der braune Tumor selten, aber doch auch in langen Röhrenknochen vorkommt, ist bei einer histologischen Diagnose eines RZTU mit ungewöhnlichem radiologischem Verhalten an einen HP zu denken. Auch die Abgrenzung gegenüber einem Riesenzellgranulom ist aus dem histologischen Bild alleine nicht möglich und muss mittels Laborwerten erfolgen.

Nichtossifizierendes Fibrom und fibröser Kortikalisdefekt

Inzidenz: etwa 30% aller Jugendlichen mit offener Epiphysenfuge.

Alter: 10. bis 20. Lebensjahr.

Lokalisation: metaphysär, untere Extremität häufig, obere Extremität selten.

Das nichtossifizierende Fibrom (NOF) bzw. der fibröse Kortikalisdefekt (FCD; **Abb. 3**) sind häufige tumorsimulierende Prozesse der langen Röhrenknochen bei Jugendlichen und bereiten trotzdem diagnostische Probleme, da sie selten zur histologischen Untersuchung gelangen. Der Tumor zeigt ein eindeutiges

Zusammenfassung · Abstract

Pathologe 2008 · [Suppl 2] 29:245–249 DOI 10.1007/s00292-008-1090-3
© Springer Medizin Verlag 2008

S. Lang

Differenzialdiagnose riesenzellreicher Knochenläsionen

Zusammenfassung

Die Diagnostik riesenzellreicher Knochenläsionen bereitet auch dem erfahrenen Pathologen oftmals Probleme. Diagnostisches Leitbild sind mehrkernige Riesenzellen vom Osteoklastentyp sowie ein mononukleäres Stroma. Aus dem rein histologischen Bild ist meist zwischen den einzelnen Entitäten wie z. B. dem konventionellen Riesenzelltumor des Knochens, dem nichtossifizierenden Fibrom, dem Riesenzelltumor bei Hyperparathyreoidismus oder einer aneurymatischen Knochenzyste nicht zu unterscheiden. Auch kann es zu Verwechslungen mit malignen Tumoren wie dem riesenzellreichen Osteosarkom kommen. Für die Diagnosestellung

wichtig ist einerseits das Röntgenbild, da einige dieser Tumoren eine typische Lokalisation aufweisen, andererseits spielt auch das Alter des Patienten eine wesentliche Rolle. In den meisten Fällen erfolgt die Diagnosestellung im intraoperativen Gefrierschnitt, und hier ist es aufgrund der schlechteren Qualität des Materials ohne Kenntnis der Klinik und der Röntgenbilder besonders schwierig, diese Tumoren zuzuordnen.

Schlüsselwörter

Riesenzelltumor · Nichtossifizierendes Fibrom · Hyperparathyreoidismus · Aneurymatische Knochenzyste · Chondroblastom

Differential diagnosis of giant cell-rich lesions of bone

Abstract

The diagnosis of giant cell-rich lesions of bone is often problematic even for the experienced pathologist. The diagnostic key lies in multinucleated osteoclast-like giant cells and a mononuclear stroma. From the histological picture alone it is often difficult to distinguish between individual entities such as conventional giant-cell tumor of bone, non-ossifying fibroma, giant-cell tumor in hyperparathyroidism or an aneurysmal bone cyst. Furthermore, these lesions can be confused with malignant bone tumors such as giant cell-rich osteosarcoma. X-ray is important for a correct diagnosis since some of these tumors show

a typical anatomic location, while age of the patient is also an important factor. In most cases diagnosis is made on the basis of intraoperative frozen-section, but even in this setting, due to the poor quality of the material, it is very difficult to make a correct diagnosis of giant cell-rich lesions without X-ray and clinical data.

Keywords

Giant-cell tumor · Non-ossifying fibroma · Hyperparathyroidism · Chondroblastoma · Aneurysmal bone cyst

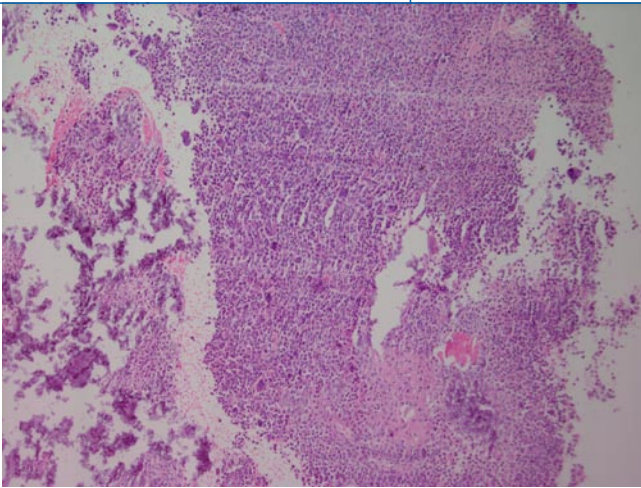


Abb. 4 ◀ Chondroblastom (HE-Färbung, Vergr. 100:1)

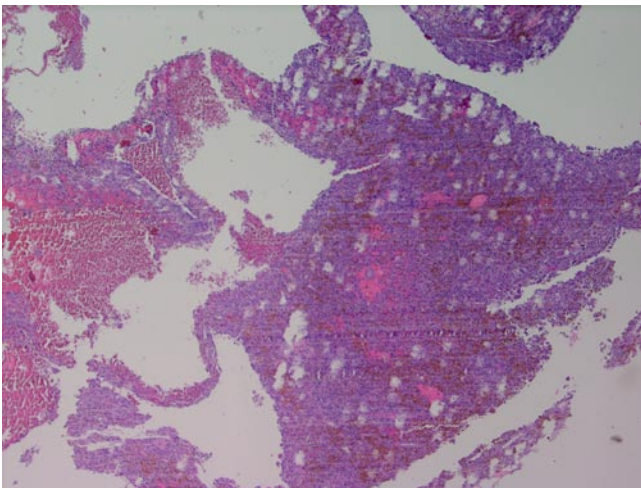


Abb. 5 ◀ Aneurysmatische Knochenzyste (HE-Färbung, Vergr. 100:1)

radiologisches Bild mit einer exzentrisch gelegenen Osteolyse mit sklerosiertem Randsaum. Die Läsion ist asymptomatisch, zeigt meist spontane Heilung und bedarf meist keiner Behandlung. Diese so genannte „don't touch me lesion“ wird nur bei Frakturgefahr operiert.

Histologisch zeigt sich ein zellreiches fibroblastäres Stroma mit storiformem Wachstumsmuster und osteoklastären Riesenzellen. Schaumzellherde und Blutungen sind ebenso zu finden wie eine sekundäre AKZ. Differenzialdiagnostisch muss man alle riesenzellreichen Knochenläsionen bedenken. Der Tumor zeigt aber durch das storiforme Muster ein typisches histologisches Bild. Allerdings kann es, vor allem bei in Knochentumoren unerfahrenen Pathologen, auch zu Verwechslungen mit einem Osteosarkom kommen.

Chondroblastom

Inzidenz: <1% aller primären Knochentumoren.

Alter: 10. bis 20. Lebensjahr.

Lokalisation: epiphysär, Femur und Tibia.

Das Chondroblastom (▣ **Abb. 4**) ist ein seltener benigner Tumor, charakterisiert durch Proliferation unreifer Knorpelzellen und Bildung von Knorpelmatrix in der Epiphyse langer Röhrenknochen bei Patienten mit nicht abgeschlossenem Skelettwachstum. Der Tumor wurde 1942 von Jaffe und Lichtenstein als eigene Entität vom Riesenzelltumor separiert.

Histologisch findet man Chondroblasten, mehrkernige Riesenzellen in variabler Anzahl und meist unreife Knorpelmatrix. Weiterhin sieht man Spindelzellen meist fibroblastären Ursprungs. Mitosen kommen vor (1–2/10 HPF), und oft sieht man die typischen gitterartigen Verkalkungen („chicken-wire pattern“). Etwa 20% der

Chondroblastome sind mit einer sekundären AKZ vergesellschaftet.

Da im Biopsiematerial oftmals nicht alle für den Tumor typischen Veränderungen vorhanden sind, kann dieser diagnostische Probleme bereiten. Einerseits sind Verwechslungen mit RZTU oder AKZ möglich (Alter und Röntgenbild berücksichtigen), andererseits kann vor allem von unerfahrenen Pathologen die typische Verkalkung als sklerosiertes Tumorosteoid fehlinterpretiert werden, wobei hier wieder das Röntgenbild hilfreich ist, da Osteosarkome nicht epiphysär lokalisiert sind. Auch Verwechslungen mit einem Chondrosarkom sind möglich, doch treten diese Tumoren in höherem Lebensalter auf.

Aneurysmatische Knochenzyste

Inzidenz: 2,5% aller primären Knochentumoren.

Alter: 15. bis 25. Lebensjahr.

Lokalisation: Wirbel, proximaler und distaler Femur, proximale Tibia, proximaler Humerus, Fußknochen.

Die AKZ (▣ **Abb. 5**) ist eine gutartige zystische Läsion des Knochens, aufgebaut aus blutgefüllten Hohlräumen mit bindegewebigen Septen, die Fibroblasten, osteoklastäre Riesenzellen und reaktive Knochenbildung aufweisen. Die AKZ liegt nur etwa zur Hälfte primär vor, die anderen 50% sind kombiniert mit benignen oder malignen Knochentumoren. Die AKZ hat ein hohes Rezidivpotenzial, und über 80% der Läsionen findet man bei Patienten mit nicht abgeschlossenem Skelettwachstum. Die Genese dieser Zyste wurde lange Zeit als posttraumatisch angenommen, bzw. als intraossäre arteriovenöse Malformation bezeichnet. Genetische Untersuchungen zeigten jedoch, dass die meisten AKZ klonal sind.

Histologisch zeigt sich eine honigwabartige Architektur mit blutgefüllten Hohlräumen und zellreichen bindegewebigen Septen, die Fibroblasten, Riesenzellen vom Osteoklastentyp und parallel angeordnete reaktive Knochenbälkchen enthalten. Die Spalten werden zumeist von einem flachen, endothelzellartigen Zellbelag ausgekleidet, diese Zellen sind aber weder immunhistochemisch noch

ultrastrukturell als Endothelzellen zu identifizieren. Zysten, die größere solide Abschnitte aufweisen oder die histologischen Kriterien einer AKZ ohne Hohlraumbildung zeigen, werden als solide Variante einer AKZ bezeichnet.

In der Befundung, besonders im Gefrierschnitt, bereitet diese Entität immer wieder Probleme – nicht nur, weil die Hälfte aller Fälle mit anderen Knochentumoren vergesellschaftet ist. Auch die primäre AKZ kann mit einem Osteosarkom, besonders mit der teleangiektatischen Variante, verwechselt werden. Bei den soliden Formen muss man sowohl das Osteosarkom als auch sämtliche riesenzellreiche Läsionen differenzialdiagnostisch in Betracht ziehen. Das Patientenalter und die Lokalisation überschneiden sich oft mit anderen Tumoren. Radiologisch sieht man eine lytische Läsion mit ausgebuchteter, aber intakter Kortikalis. In der Magnetresonanztomographie findet man innerhalb der Zyste meist Spiegelbildungen.

Riesenzellreiches Osteosarkom

Inzidenz: der häufigste primär maligne Knochentumor.

Alter: 10. bis 20. Lebensjahr.

Lokalisation: 90% liegen rund um das Kniegelenk.

Das riesenzellreiche Osteosarkom ist eine histologische Variante des konventionellen intramedullären Osteosarkoms und histologisch durch eine Dominanz osteoklastärer Riesenzellen gekennzeichnet. Diese Riesenzellen sind benigne Osteoklasten, und dazwischen sieht man mäßig polymorphe Spindelzellen sowie Osteoidproduktion, die aber oft nur sehr diskret ausgebildet ist. Insgesamt entsteht eher ein „benigner Eindruck“, wodurch es immer wieder, besonders beim intraoperativen Gefrierschnitt, zu Verwechslungen mit dem RZTU kommen kann. Deshalb sind auch hier Patientenalter und Röntgenbild besonders wichtig.

Patienten mit Osteosarkom haben meist noch offene Epiphysenfugen, da sie durchweg jünger sind, als Patienten mit RZTU. Radiologisch findet man beim Osteosarkom einen metaphysären Tumor mit Kortikalisdestruktion und Weichteil-

tumor, während der RZTU epimethaphysär lokalisiert ist, bei meist intakter Kortikalis. Allerdings können auch hier Kortikalisdurchbrüche mit Weichteilanteil und wie bereits beschrieben evtl. auch Lungenmetastasen vorkommen.

Korrespondenzadresse

Ass. Prof. Dr. S. Lang
Klinisches Institut für Pathologie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20,
1090 Wien, Österreich
susanna.lang@meduniwien.ac.at

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Adler CP (2000) Bone diseases. Springer, Berlin Heidelberg New York
2. Dahlin DC, Unni KK (1996) Dahlin's bone tumors. Lippincott Raven, Philadelphia
3. Dorfman HD, Czerniak B (1998) Bone tumors. Mosby, Baltimore
4. Huvo AG (1991) Bone tumors: diagnosis, treatment and prognosis. Saunders, Philadelphia
5. Mirra JM (1989) Bone tumors: clinical, radiologic and pathologic correlations. Lea & Febiger, Philadelphia
6. Salzer-Kuntschik M (1996) „Pitfalls“ und typische Fehlinterpretationen bei Knochentumoren. Pathologie 17: 1–5
7. Schajowicz F (1994) Tumors and tumorlike lesions of bone. Springer, Berlin Heidelberg New York
8. WHO Classification (2002) Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. IARC, Lyon