

Ein Algorithmus zur Differenzialdiagnose der Synovialitis

# Die Synovialmembran unter dem Mikroskop

Dr. Per Knöb und Prof. Dr. Veit Krenn | Zentrum für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik, Trier

Das differenzialdiagnostische Spektrum der Synovialitis ist groß. Ist sie entzündlich bedingt oder nicht? Steckt eine rheumatische Erkrankung dahinter oder vielleicht etwas ganz anderes? Viele Erkrankungen auch degenerativer, metabolischer oder (selten) neoplastischer Natur manifestieren sich an den Gelenken. Zur Klärung der klinisch oft uncharakteristischen Krankheitsbilder wird wieder verstärkt auf die histopathologische Untersuchung von Synovialisbiopsaten oder Synovialektomiepräparaten zurückgegriffen. Der erfahrene Pathologe kann mit der histopathologischen Untersuchung einen wertvollen Beitrag zur Differenzialdiagnose leisten. Dazu möchten wir in diesem Beitrag einen Algorithmus vorstellen, mit dem sich einzelne Synovialerkrankungen nachvollziehbar verschiedenen Kategorien zuordnen lassen.

Natürlich ist es richtig, dass nur selten spezifische Veränderungen zu erkennen sind, die eine definitive Diagnose durch den Pathologen ermöglichen. Jedoch lässt sich mit Hilfe des Synovialitis-Scores nach Krenn die Wertigkeit der histopathologischen Diagnostik deutlich erhöhen. Genaueres zu diesem Score folgt unten. Zunächst unterscheidet man, ob die Synovialisveränderungen nicht entzündlicher oder entzündlicher Natur sind (» Abb. 1).

## Nicht entzündliche Veränderungen

Nicht entzündliche Veränderungen können zum Beispiel gutartige Tumoren sein, am häufigsten sind tenosynoviale Riesenzelltumoren (alte Bezeichnung: pigmentierte villonoduläre Synovialitis – PVNS). Bei der Arthroskopie erkennt man eine villös oder nodulär umgebaut, sandfarbene bis bräunliche Synovialmembran, die Ähnlichkeit mit der rheumatoiden Synovialitis hat. Im histologischen Bild ist die PVNS jedoch unverwechselbar mit dem dicht mit Makrophagen angefüllten Stroma und mehrkernigen Riesenzellen, die mit Hämosiderin beladen sind (» Abb. 2b). Andere gutartige Tumoren sind die synoviale Chondromatose, Lipome und Hämangiome.



Einer Gewebeprobe sollten Angaben zu Anamnese, serologischen Parametern sowie Verdachtsdiagnose beiliegen, empfiehlt Prof. Dr. Veit Krenn

Selten sind angeborene Stoffwechselerkrankungen Ursache für Gelenksbeschwerden. Im Allgemeinen liegen dann weitere klinische Symptome vor, die auf den ersten Blick in keinem Zusammenhang mit der Gelenkproblematik zu stehen scheinen, etwa eine Hepatosplenomegalie oder vergrößerte Gesichtszüge und anderes mehr. In Wahrheit sind aufgrund angeborener Enzymdefekte massive Substratspeicherungen in vielen Organen und Geweben das gemeinsame pathologische Korrelat solcher Stoffwechselstörungen mit teilweise fatalen Folgen. Daran zu denken ist insofern wichtig, als es für manche dieser sehr seltenen Stoffwechselerkrankungen wie M. Gaucher, M. Fabry oder einige Mukopolysaccharidosen bereits Enzymersatztherapien gibt.

## Entzündliche Veränderungen

Bei den entzündlichen Synovialitiden sind kristallinduzierte Arthropathien von granulomatösen und nicht granulomatösen Veränderungen zu unterscheiden. Bei Gicht sind histologisch nadelförmige, oft in Büscheln gelagerte Natriumurat-Kristalle zu erkennen – allerdings nur dann, wenn die Probe in Alkohol fixiert worden ist. Wässrige Medien lösen die Uratkristalle heraus. Im Unterschied dazu sind die Kristalle bei Pseudogicht (Kalziumpyrophosphat-Arthropathie – CPPA) feingranulär und zu rundlichen Aggregaten gelagert, die darüber hinaus polarisationsoptisch eine geringere Doppelbrechung aufweisen als Uratkristalle (» Abb. 2c).

Granulomatöse entzündliche Veränderungen werden zum Beispiel durch bakterielle Infektionen wie die Brucellose (Touristen, Einwanderer) oder Tuberkulose ausgelöst. Bei etwa 2% der Tuberkulosepatienten kommt es auf hämatogenem Weg zum Befall der Synovialmembran. Aber auch nach dem Baden in Flüssen und Seen oder nach Tierbissen muss damit gerechnet werden, wobei dann bevorzugt die Sehnenscheiden befallen sind. Histomorphologisch können typische epitheloidzellige

Entzündlich oder nicht? Kristallinduziert oder granulomatös? Entscheidende Fragen bei der Differenzialdiagnose einer Synovialitis, erklärt Dr. Per Knöb



Granulome mit zentraler Nekrose und Langhans-Riesenzellen vorkommen, gelegentlich sind säurefeste Stäbchen nachweisbar. Wesentlich sensitiver ist allerdings die PCR-Untersuchung des Paraffinmaterials auf mykobakterielles Genomäquivalent.

Bei Sarkoidosen treten besonders im akuten Stadium arthritische Beschwerden auf. Histologisch finden sich epitheloidzellige Granulome mit Riesenzellen ohne zentrale Nekrosen oder uncharakteristische Lymphozytenaggregate. Manchmal sind traumatisch oder iatrogen in die Gelenkregion eingebrachte Fremdkörper für die Synovialitis verantwortlich, von Kakteenstacheln bis zu Nahtmaterial. Prinzipiell kommt bei granulomatösen Entzündungen der Synovialis auch eine rheumatoide Arthritis (RA) in Betracht. Allerdings finden sich in den Synovialisbiopsaten von RA-Patienten häufig keine Granulome und das histopathologische Bild erscheint uncharakteristisch. Für dieses Problem ist der Synovialitis-Score ein differenzialdiagnostischer Lösungsansatz.

**Keine Granulome – der Synovialitis-Score**

Ein entzündlicher, aber nicht granulomatöser Befund kann für eine floride bakterielle Synovialitis sprechen. Das klinische Bild einer bakteriellen Synovialitis ist in der Praxis Anlass für Synovialbiopsien, zumal wenn ein akuter RA-Schub ausgeschlossen werden soll. Bei einer bakteriellen Infektion ist das histologische Bild unter anderem durch Ansammlungen neutrophiler Granulozyten und von Fibrinpräzipitaten auf einer teilweise ulzerierten synovialen Deckzellschicht gekennzeichnet. Bei chronischen (abakteriellen) Synovialitiden dagegen finden sich drei Merkmale (» Tab. 1):

- » die synoviale Deckzellschicht ist mehr oder weniger stark verbreitert (zwei bis fünf Zell-Lagen oder mehr);
- » die Zelldichte im synovialen Stroma ist erhöht, zum Teil kommen mehrkernige Riesenzellen vor;
- » es lassen sich lymphoplasmazelluläre Infiltrate nachweisen.

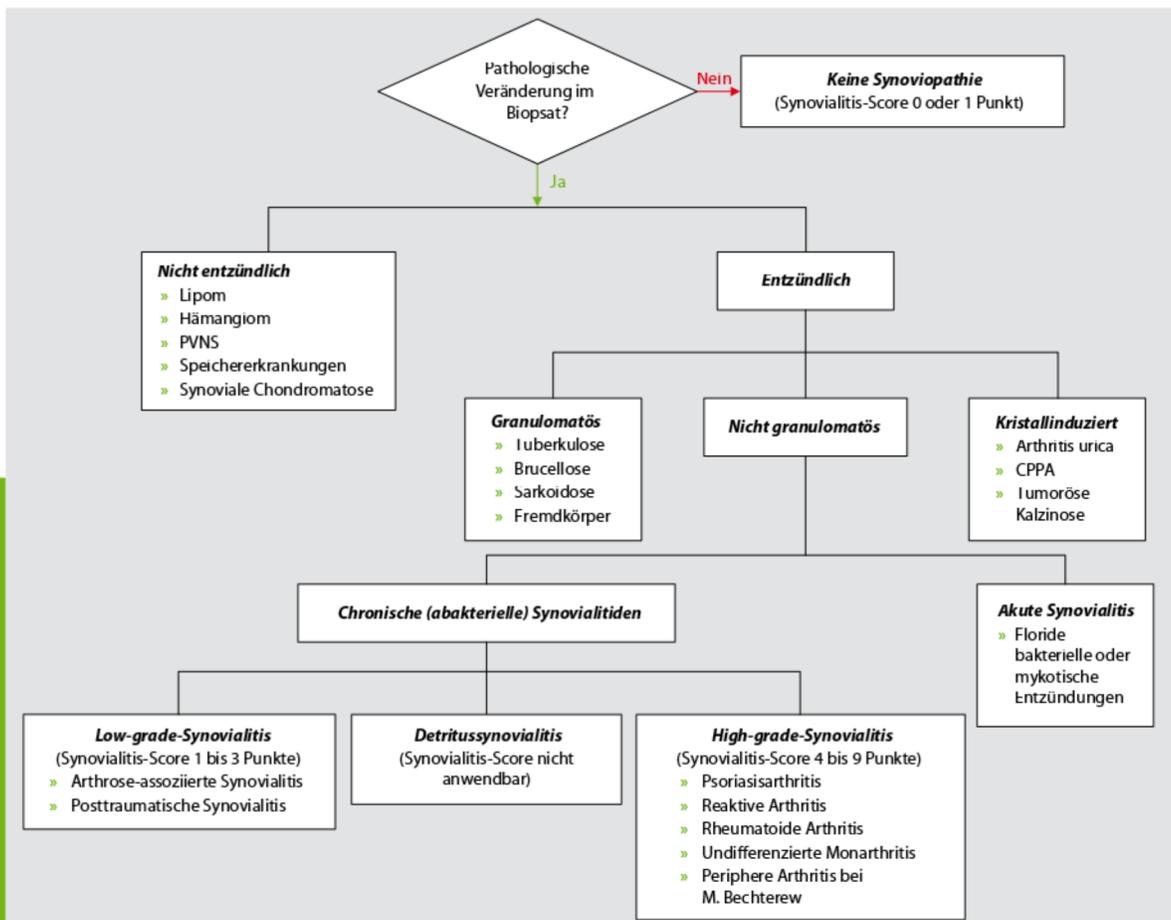
Belegt man jedes dieser drei Kriterien mit einem Punktwert von – je nach Ausprägung – 0 bis 3, lässt sich ein semiquantitaver Summenscore bilden. Dieser Score nach Krenn erlaubt die Unterscheidung zwischen einer geringgradigen Synovialitis (1-3 Punkte), deren Ursache zumeist Arthrose-assoziiert oder traumatisch bedingt ist (» Abb. 2e), und einer hochgradigen Synovialitis (4-9 Punkte), bei der eine rheumatologische Genese wahrscheinlich ist (» Abb. 2f).

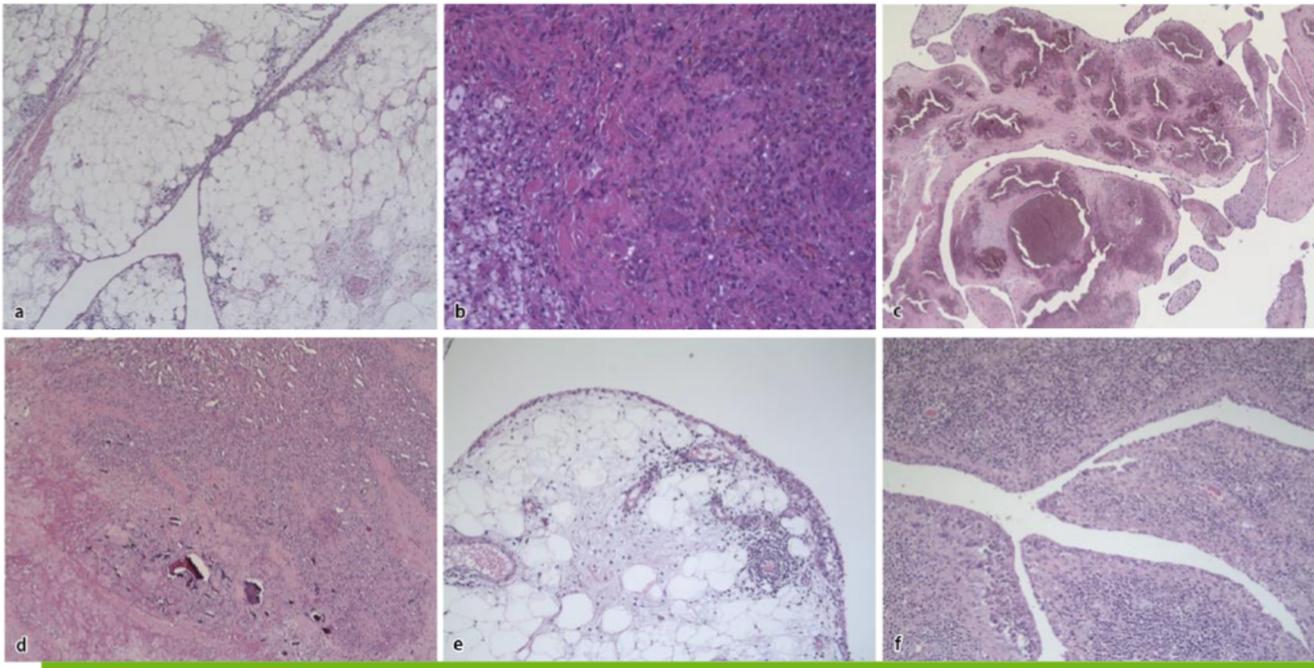
Dieser Synovialitis-Score ist histologisch, immunhistochemisch und mittels Genexpressionsanalyse validiert worden. Die Auswertung von 559 Synovialektomiepräparaten und 59 Biopsaten von insgesamt 618 Patienten im mittleren Alter von 62 Jahren ergaben signifikante Unterschiede der Score-Werte zwischen degenerativen und rheumatischen Erkrankungen. So waren für einzelne klinische Diagnosen folgende Mittelwerte zu ermitteln:

- » posttraumatische Arthritis: 2,06
- » Arthrose: 2,33
- » Psoriasisarthritis: 3,58
- » rheumatoide Arthritis: 4,85
- » reaktive Arthritis: 5,22

Bei rheumatologischer Genese lag der Score also stets deutlich über 3 Punkten. Kontrollproben von obduzierten Patienten

1 Algorithmus zur standardisierten histopathologischen Beurteilung chronischer Synovialitiden. CPPA Kalziumpyrophosphatdihydratarthropathie, PVNS pigmentierte villonoduläre Synovialitis.





**2** a Knotiges Proliferat von Fettzellen mit Verdrängung des synovialen Stromas entsprechend einem Lipoma arborescens (HE-Färbung, Vergr. 50:1). b Villöse Synovialzotten mit dicht gelagerten Makrophagen und multinukleären Riesenzellen bei PVNS (HE-Färb., Vergr. 200:1). c Pseudogicht mit Kalziumpyrophosphatdihydrat (KPPD)-Depositionen (HE-Färbung, Vergr. 50:1). d Detritussynovialitis mit eingelagerten Knochenfragmenten (HE-Färbung, Vergr. 50:1). e Low-grade-Synovialitis bei Osteoarthritis (Synovialitis-Score 1 von 9 Punkten; HE-Färbung, Vergr. 100:1). f High-grade-Synovialitis mit dichtem, plasmazellulärem Entzündungsinfiltrat, bei klinischer Angabe einer RA entsprechend einem Typ I nach Stiehl (Synovialitis-Score 7 von 9 Punkten; HE-Färbung, Vergr. 100:1).

ohne Gelenksbeschwerden in der Vorgeschichte wiesen einen Mittelwert von unter 1 Punkt auf. Der Befund der hochgradigen Synovialitis als diagnostisches Kriterium für eine rheumatische Erkrankung hat eine Sensitivität von knapp 61% und eine Spezifität von 96%, so das Ergebnis der Studie. Zudem spiegelte die Stratifizierung mithilfe des Synovialitis-Scores die divergenten inflammatorischen Genexpressionsprofile der Gelenkerkrankungen wider. So war bei Patienten mit einer hochgradigen Synovialitis eine vermehrte Genexpression proinflammatorischer Botenstoffe wie TNF $\alpha$  nachzuweisen.

Unter den hochgradigen Synovialitiden ist mit dem Score keine sichere Unterscheidung zwischen Psoriasis-, reaktiver oder rheumatoider Arthritis möglich, es sei denn, es liegen rheumatoide Granulome vor. Jedoch kann zur Klassifizierung des Entzündungstyps die Typisierung nach Stiehl herangezogen werden, die, falls eine rheumatoide Arthritis vorliegt, eine Prognose über den zu erwartenden klinischen Verlauf ermöglicht. So dominieren beim Stiehl-Typ I lymphoplasmazelluläre Infiltrate und es besteht eine geringe Assoziation zum Histokompatibilitätsantigen HLA-DR4. Der klinische Verlauf einer RA ist bei diesen Patienten vergleichsweise besser. Beim Typ II dagegen sieht man ein aktiviertes synoviales Stroma, häufig Granulome und die Assoziation zu HLA-DR4 ist hoch. Bei diesen Patienten muss mit einem schweren RA-Verlauf gerechnet werden. Der Stiehl-Typ III entspricht einem morphologischen Mischbild aus Typ I und II.

Die histologische Diagnostik wird häufig durch avitale Knorpel- und Knochenfragmente im synovialen Stroma chronischer (abakterieller) Synovialitiden erschwert, da diese einen Entzündungsreiz dartellen und von Fremdkörperreaktionen umgeben sind. Dieser Befund kann sowohl nach Arthrosen, als auch nach

Traumata oder im Endstadium einer RA auftreten und wird als Detritussynovialitis bezeichnet (» Abb. 2d). Sie ist die gemeinsame Endstrecke von den Gelenkknorpel zerstörenden hoch- und geringgradigen Synovialitiden. Damit entzieht sich die Detritussynovialitis einer genauen Einordnung im Synovialitis-Score.

In der Zusammenschau anamnestischer Daten und der vorliegenden Morphologie des Synovialisbiopsats kann jedoch der rheumatologisch erfahrene Pathologe eine Vermutung bezüglich der Erkrankungsgenese äußern und gegebenenfalls eine weiterführende Diagnostik empfehlen. Dafür ist es wünschenswert, dass der Gewebeprobe Informationen zur Anamnese, zum Alter und Geschlecht des Patienten und über serologische Parameter wie C-reaktives Protein oder Rheumafaktor beiliegen sowie Angaben zur klinischen Verdachtsdiagnose und zu gegebenenfalls vorangegangenen Therapien.

Wenn uns Rheumatologen Synovialisbiopsate einsenden, stammen diese oft von Patienten mit Monarthritis oder undifferenzierter Oligoarthritis, bei denen die ACR (American College of Rheumatology)-Kriterien nicht vollständig erfüllt sind, aber dennoch ein dringender Verdacht auf eine RA besteht. In solchen Fällen ist der histologische Befund letztlich entscheidend für den Beginn oder die Ablehnung einer spezifischen antirheumatischen Therapie. Orthopäden und Unfallchirurgen schicken im Rahmen von therapeutischen Synovialektomien oder nach Implantationen von Gelenkendoprothesen Präparate zum Pathologen, wobei üblicherweise nach einem histomorphologischen Anhaltspunkt für die Grunderkrankung des Patienten gefragt wird – Arthrosepatienten erhalten ja meist keine erschöpfende rheumatologische Untersuchung. Die Grunderkrankung hat jedoch einen wesentlichen Einfluss auf den Erfolg einer Endoprothesen-Implantation

**T1** Kriterien zur Gradierung der drei Kompartimente der chronischen Synovialitis anhand des Synovialitis-Scores nach Krenn et al.

Verbreiterung der synovialen Deckzellschicht	
0 Punkte	Die synoviale Deckzellschicht ist nur eine Zell-Lage breit.
1 Punkt	Die synoviale Deckzellschicht ist 2 oder 3 Zell-Lage breit.
2 Punkte	Die synoviale Deckzellschicht ist 4 oder 5 Zell-Lage breit.
3 Punkte	Die synoviale Deckzellschicht ist mehr als 5 Zell-Lagen breit, multinukleäre Riesenzellen und Palisadenbildung können vorkommen, oder es findet sich eine Ulzeration mit Fibrinexsudation.
Zelldichte des synovialen Stromas	
0 Punkte	Das synoviale Stroma zeigt eine normale Zelldichte.
1 Punkt	Das synoviale Stroma zeigt eine gering erhöhte Zelldichte.
2 Punkte	Das synoviale Stroma zeigt eine mittelgradig erhöhte Zelldichte, vereinzelt können multinukleäre Riesenzellen vorkommen.
3 Punkte	Das synoviale Stroma zeigt eine hohe Zelldichte, multinukleäre Riesenzellen kommen vor. Sind rheumatoide Granulome zu erkennen, wird eine Score von 9 vergeben, da sie beweisend für eine rheumatoide Arthritis sind.
Leukozytäre entzündliche Infiltration	
0 Punkte	Kein Nachweis eines entzündlichen Infiltrats.
1 Punkt	Einzelne, meist perivaskulär gelegene Lymphozyten oder Plasmazellen und kleine Lymphozytenaggregate.
2 Punkte	Größere Lymphozytenaggregate.
3 Punkte	Dichtes konfluentes lymphozytäres Infiltrat oder Lymphfollikel mit Keimzentren.
Summe 0 oder 1	keine Synovialitis
Summe 1 bis 3	Low-grade-Synovialitis
Summe 4 bis 9	High-grade-Synovialitis
Summe 9 von 9	Vergabe bei Nachweis von Rheumagranulomen

sowie auf die Prothesenstandzeit. Bekanntlich sind die Prothesenstandzeiten bei Patienten mit rheumatischer Erkrankung signifikant verkürzt.

### Fazit

Der Befund „Synovialitis“ lässt eine Vielzahl möglicher Diagnosen entzündlicher und nicht entzündlicher Art zu. Dies ist eine Herausforderung für Orthopäden, Unfallchirurgen, Rheumatologen und Pathologen. Die enge Zusammenarbeit und ein adäquater Informationsaustausch sind dafür unverzichtbar. Bei chronischen (abakteriellen) Synovialitiden ist die Anwendung des Synovialitis-Scores empfehlenswert. Damit lässt sich die geringgradige Synovialitis mit meist degenerativem Hintergrund von der hochgradigen Synovialitis unterscheiden, die mit großer Sensitivität und Spezifität mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis assoziiert ist.

*Lesetipp: Eine ausführliche Übersicht mit Literaturangaben zur Differenzialdiagnose bei Synovialitis finden Sie in der „Zeitschrift für Rheumatologie“ 2008, 67:8-16, Knöß P et al.: Das differenzialdiagnostische Spektrum der Synovialitis.*