

Z Rheumatol
<https://doi.org/10.1007/s00393-024-01592-x>
 Angenommen: 13. Oktober 2024

© The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2024

Redaktion
 Veit Krenn, Trier



Histopathologische Infektionsdiagnostik in der Rheumatologie

Lara Blümke¹ · Nora Renz² · Veit Krenn¹

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

² Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

In diesem Beitrag

- **Prinzipien der Infektionsdiagnostik:** Direkte und indirekte Form der Infektionsdiagnostik von nichtinfektiösen und infektiösen Entzündungen
- **Standardisierte Gewebeentnahme**
- **Einfluss von Pathogenität und Resistenz auf das Inflammationsmuster**
- **Bakterielle Infektionen**
- **Spezifische Infektionen**
 - Tuberkulose • Mykotische Infektionen • Brucellose • Artikuläre Manifestation des Morbus Whipple • Artikuläre Manifestation der Leishmaniose • Ossäre Manifestation von Parasitosen
- **Bakterielle Osteomyelitiden**
 - Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score
- **Nichtbakterielle Osteomyelitis (immunologische und autoinflammatorische Erkrankungen)**
 - Autoinflammatorische Osteomyelitiden • Osteomyelitis-ähnliche Reaktionsmuster • High-grade-Synovialitis bei rheumatischen Gelenkerkrankungen, Sarkoidose und Kristallarthritiden • Pyoderma gangraenosum

Zusammenfassung

Es werden die histopathologischen Differenzialdiagnosen von entzündlichen infektiösen und entzündlichen nichtinfektiösen Erkrankungen des Bewegungsapparates, speziell der infektiösen und nichtinfektiösen Arthritiden, der Weichgewebsentzündungen und der Osteomyelitiden in der Rheumatologie dargestellt, und auf die differenzialdiagnostischen Möglichkeiten und Grenzen wird eingegangen. Diesen Erkrankungen liegt pathogenetisch ein vielfältiges Spektrum zugrunde, das jedoch ein ähnliches entzündliches Reaktionsmuster aufweisen kann. Dieses vielfältige entzündliche Pathogenesespektrum von infektiösen und nichtinfektiösen Erkrankungen beinhaltet Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Gichtarthritis, Osteomyelitis und Pyoderma gangraenosum, die sich klinisch nicht manifestieren können und eine histopathologische Abklärung erforderlich machen. Bezüglich der Gewebeentnahme gilt generell: Je größer die Gewebeprobe und je vielfältiger der Gewebeentnahmeort, desto aussagekräftiger ist die histopathologische Diagnostik. Diese Diagnostik von Infektionen insbesondere im rheumatologischen Kontext ist grundsätzlich als eine die mikrobiologische Diagnostik ergänzende, aber auch erweiternde Diagnostik anzusehen. Zusätzlich ist die Berücksichtigung der Virulenz-Resistenz-Relation relevant, da sie das Muster der Inflammation verändern kann. Folglich ist eine definitive ursächliche Diagnostik nur im klinisch-rheumatologischen, mikrobiologischen, labormedizinischen und infektiologischen Kontext möglich.

Schlüsselwörter

Histopathologie • Infektiöse Entzündungen • Nichtinfektiöse Entzündungen • Infektiöse Arthritis • Osteomyelitis

Prinzipien der Infektionsdiagnostik: Direkte und indirekte Form der Infektionsdiagnostik von nichtinfektiösen und infektiösen Entzündungen

Die histopathologische Infektionsdiagnostik, speziell bei bakterieller Arthritis, infektiöser Osteomyelitis und Weichgewebsinfektionen (z. B. Abszess, Phlegmone), basiert auf der Beurteilung des erregerverursachten histopathologischen Reaktionsmusters, dem infektionspathologischen Substrat [2]. Das Diagnosespektrum von infektiösen und nichtinfektiösen

Entzündungen des Bewegungsapparates ist umfangreich und ist im differenzialdiagnostischen Modus in **Abb. 1** dargestellt. Im Gegensatz zur mikrobiologischen Diagnostik stellt die histopathologische Diagnostik überwiegend eine indirekte Form der Infektionsdiagnostik dar [2, 5, 6, 12, 14]. Diese durch den Erreger verursachte lokale Entzündung umfasst Mikroabszesse und auch konfluente Infiltration durch neutrophile Granulozyten, Makrophagen, Fibrinextravasationen, vasculäre Proliferationen, Granulombildung und Nekrosen [2, 6, 12]. Die direkte Form der Infektionsdiagnostik, der direkte



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

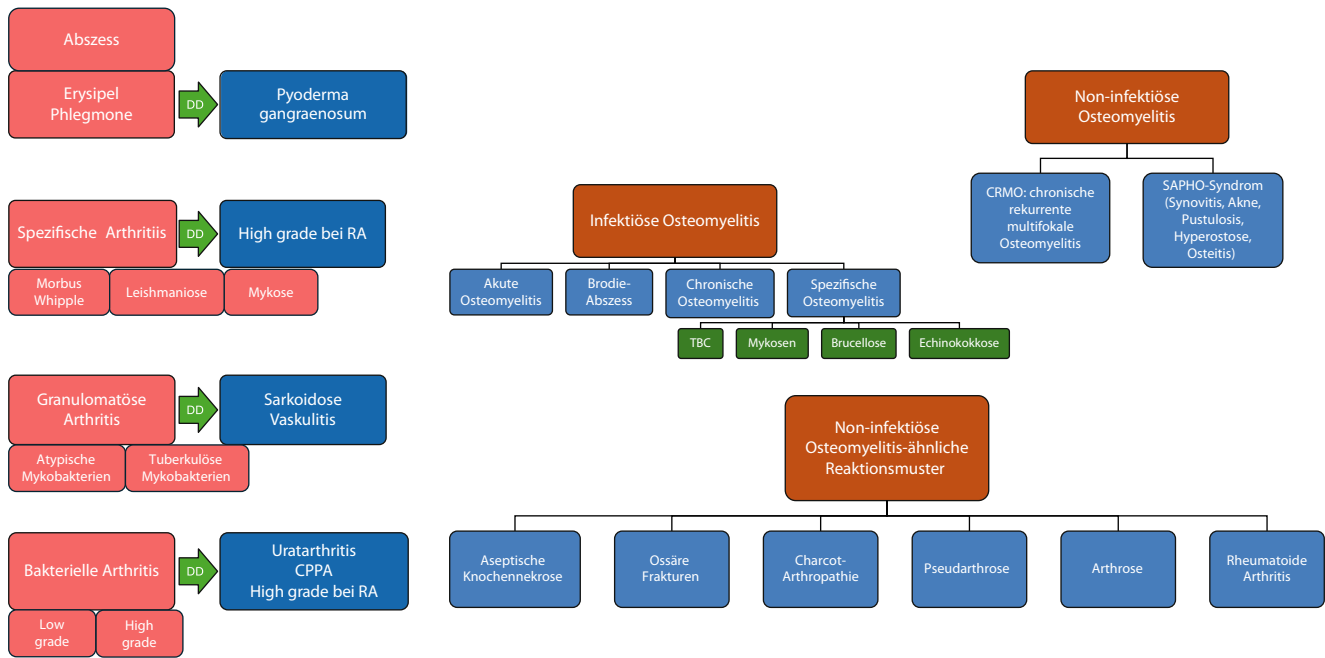


Abb. 1 ▲ Histopathologische Infektionsdiagnostik und Differenzialdiagnostik. DD Differenzialdiagnose, RA rheumatoide Arthritis, CPPA Kalziumpyrophosphat-Arthropathie, TBC Tuberkulose

vorwiegend molekulare Erregernachweis erfolgt überwiegend bei spezifischen Infektionen durch immunhistochemische und PCR(Polymerasekettenreaktion)-basierte Verfahren. Besonders zu nennen sind hier mykobakterielle Infektionen, Mykosen, Morbus Whipple, Leishmaniose und in seltenen Fällen auch Parasiten, insbesondere die sehr seltene ossäre Echinokokkose [4, 7, 14]. Generell ist festzuhalten, dass im Gegensatz zu gynäkologischen, hämatologischen, gastrointestinalen, respiratorischen und zentralnervösen Erkrankungen die virale Erregendiagnostik bei Erkrankungen des Bewegungsapparates derzeit keine Bedeutung hat.

Standardisierte Gewebeentnahme

Insbesondere bei infektiösen und entzündlichen Gelenkerkrankungen gilt: Je größer die Gewebeprobe und je vielfältiger der Entnahmeort, desto aussagekräftiger ist die histopathologische Diagnostik. Da pathologische Ausprägungen in den verschiedenen Kompartimenten eines Gelenks und des Knochens unterschiedlich differenziert sein können, sollten 3 bis 6 Gewebeproben an Orten mit arthroskopischer oder intraoperativer Maximalausprägung (z.B. fibrinbelegtes,

gerötetes, konsistenzvermindertes Gewebe) entnommen werden [5]. Somit basiert die Gewebeentnahme auf Biopsien des Weichteilgewebes, der Synovialis und des Knochengewebes.

» An Orten mit Maximalausprägung sollten 3 bis 6 Gewebeproben entnommen werden

Das entnommene Gewebe wird Formalin-fixiert übersendet. Gewebeanalysen sind im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität der Analyse von Synovia (Synovialflüssigkeit) überlegen, Synoviaanalysen sind jedoch weniger komplikativ, es obliegt somit einer klinischen Abwägung. Nativmaterial bietet eine höhere Sensitivität und Spezifität bei infektiösen Erkrankungen [4, 5, 7], sollte aber ausschließlich bei sehr seltenen Fragen (z.B. spezifische Infektionen) mitübersendet werden. Generell ist den Formalin-fixierten Geweben der Vorzug zu geben. Die Beurteilung erfolgt konventionell histopathologisch, die Analyse durch ein Elektronenmikroskop hat keine Bedeutung mehr.

Einfluss von Pathogenität und Resistenz auf das Inflammationsmuster

Entzündungsvorgänge sind generell Ausdruck der Erreger-Wirt-Wechselwirkung [13]. Das Entzündungsmuster wird somit durch das Wechselspiel von Pathogenität (Virulenz) des Erregers und der Resistenz des Wirts bestimmt. Insbesondere bei immungeschwächten Patientinnen und Patienten mit Risikoprofilen ist dies zu berücksichtigen. Diese Risikoprofile umfassen im Wesentlichen die folgenden Erkrankungen: chronisch entzündliche oder immunologische Grunderkrankungen, Diabetes mellitus, hämatologische und maligne Erkrankungen, hohes bzw. sehr hohes Alter sowie immunmodulierende und immunsuppressive Therapien. Hier können dann abweichende Entzündungsreaktionen vorliegen [5].

» Entzündungsvorgänge sind Ausdruck der Erreger-Wirt-Wechselwirkung

Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass geringfügige Ansammlungen von Granulozyten und Makrophagen mehrheitlich nicht notwendigerweise durch eine Infektion bedingt sind, sondern auch Ausdruck

von reparativen entzündlichen Vorgängen (z.B. Heilungsprozess, postoperativ) und immunologischen Reaktionen sein können. Daher sollten nicht eindeutige histopathologische Befunde stets in einem klinischen und mikrobiologischen Kontext bewertet werden. Andererseits können bei Vorliegen ausgeprägter Entzündungsinfiltrate auch autoinflammatorische Erkrankungen, angeborene und erworbene Immundefekte oder mikrobiologisch falsch negative Ergebnisse (z.B. Zustand nach antibiotischer Therapie, Fehler in der Präanalytik von Gewebeproben) bestehen.

Bakterielle Infektionen

Infektionen durch Eiter bildende Bakterien, wie beispielsweise die infektiöse Arthritis, ist durch eine synoviale neutrophile granulozytenreiche Entzündung und Ausbildung von Mikroabszessen mit Deckzellschichtulzeration und Nekrosenbildung gekennzeichnet [2, 12], wobei die Mikroabszesse den wesentlichen diagnostischen Befund darstellen. Genaue Granulozytengrenzwerte, wie diese für die periimplantäre bakterielle Implantatinfektion gelten [6], existieren hier nicht. Eine vorbestehende Antibiotikatherapie sowie immunmodulierende Therapien können die histopathologische Diagnostik erschweren, da dann nur eine reduzierte neutrophile, granulozytäre Infiltration vorliegen kann.

Spezifische Infektionen

Tuberkulose

Eine spezifische Infektion durch Mykobakterien ist in der nichtinitialen Phase durch eine granulomatöse Epitheloidzellreaktion mit zentralen Nekrosen gekennzeichnet [9]. Unterscheidbar sind eine primäre mykobakterielle Arthritis und Osteomyelitis (■ Abb. 2e) von einer primären synovialen oder tenosynovialen Verlaufsform. Tenosynoviale Verlaufsformen werden mehrheitlich durch nichttuberkulöse Mykobakterien, die atypischen Mykobakterien (MOTT), verursacht. Die PCR-basierte histopathologische Diagnostik ist insbesondere bei mykobakteriellen Infektionen, mykotischen Infektionen, artikulären Ma-

nifestationen des Morbus Whipple und auch bei Parasitosen erforderlich [7].

Mykotische Infektionen

Pilzinfektionen sind charakteristischerweise durch Nekrosen, Fremdkörperriesenzellen und granulomatöse Epitheloidzellreaktionen gekennzeichnet (z.B. bei Candidose, Aspergillose). Eine histopathologische Erregertypisierung ist prinzipiell möglich und umfasst enzymhistochemische Spezialfärbungen, Immunhistochemie und PCR-basierte Methoden. Die Sensitivität von PCR-basierten geweblichen Analysen ist im Allgemeinen durch die Formalinfixierung negativ beeinflusst. Nativmaterial bietet eine höhere Sensitivität und Spezifität [4, 5, 7]. Es kann somit notwendig sein, nicht fixiertes Gewebe für diese Analytik heranzuziehen. Molekulare Methoden wie „next generation sequencing“ (NGS) sind aktuell aufgrund der hohen Kosten für die Routineinfektionsdiagnostik nur sehr begrenzt einsetzbar.

Brucellose

Histopathologisch zeigt die Brucellose in der Regel eine granulomatöse Entzündung mit Makrophagenansammlungen. Pathognomonische histopathologische Veränderungen sind bisher nicht beschrieben. Nachweisen lässt sich *Brucella*-DNA (Desoxyribonukleinsäure) im Gewebe mittels Real-Time-PCR [7].

Artikuläre Manifestation des Morbus Whipple

Die High-grade-Synovialitis bei Morbus Whipple weist ebenfalls einen hohen Makrophagengehalt auf. In der PAS („periodic acid–Schiff reaction“-Färbung lassen sich in den Makrophagen pathognomonische sichelförmige, intensiv PAS-positive intrazytoplasmatische Einschlusskörperchen nachweisen, die als „sickle particle containing cells“ (SPC-Zellen) bezeichnet werden (■ Abb. 2a) und das histopathologische Substrat von *Tropheryma whipplei* darstellen [11]. Festzuhalten ist, dass der Morbus Whipple eine ubiquitäre Manifestation im Körper aufweisen kann, sodass neben der Synovialis unterschiedlichste Biopsien, insbesondere Biopsien aus dem

Gastrointestinaltrakt, seltener Biopsien aus dem Myokard und dem Zentralnervensystem (ZNS) diagnostisch zielführend sein können.

Artikuläre Manifestation der Leishmaniose

Bei der kutanen Leishmaniose sowie bei viszeralen Erkrankungen können artikuläre und tenosynoviale Manifestationen vorliegen, die ebenfalls einen hohen Makrophagengehalt des entzündlichen Infiltrats aufweisen. Die intrazytoplasmatisch lokalisierten Trypanosomatiden sind Einzeller, spezifisch begeißelte Einzeller, die in der HE (Hämatoxylin-Eosin)- und Giemsa-Färbung durch ihre Größe (■ Abb. 2b) gut erkennbar sind [13].

Ossäre Manifestation von Parasitosen

Die Echinokokkose als alveoläre Echinokokkose (*Echinococcus multilocularis*) und als zystische Echinokokkose (*Echinococcus granulosus*) kann sich insbesondere in Europa sehr selten ossär und periartikulär manifestieren [14]. In der PAS-Reaktion zeigt sich eine mäßig breite, membranartige Struktur, die Laminarschicht, welche die mikrovesikulären Strukturen der larvalen Parasiten direkt umgeben kann (■ Abb. 2f).

Bakterielle Osteomyelitiden

Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score

Intramedullär gruppierte und konfluente neutrophile Granulozyten mit dichter Chromatinstruktur (Apoptose) sowie der Nachweis von rarefizierten, unregelmäßig konturierten und nekrotischen Knochen trabekeln (Knochendestruktion), auch mit optisch leeren Osteozytenlakunen (Knochennekrose) und Osteoklasten, führen zur Diagnose einer floriden bakteriellen Osteomyelitis (Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score [HOES]: Zeichen einer akuten Osteomyelitis). Der HOES [12] dient zur Standardisierung der histopathologischen Osteomyelitisdiagnostik (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie AWMF-Nr. 012-033, Leit-

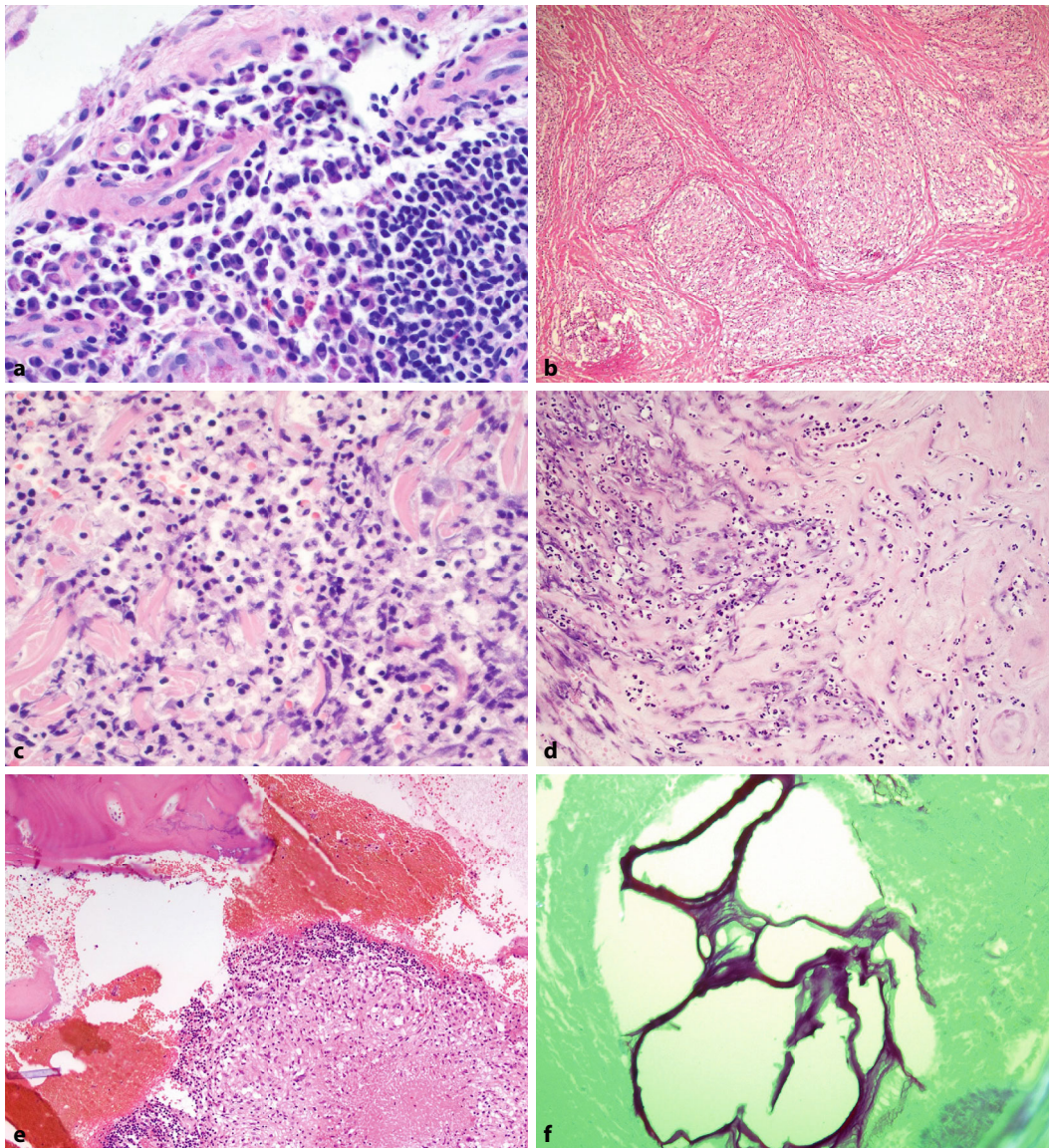


Abb. 2 ▲ Histopathologische Diagnosen (Mikrofotografien) von infektiösen und nichtinfektiösen entzündlichen Erkrankungen. **a** Artikuläre, synoviale Manifestation eines Morbus Whipple: In der PAS („periodic acid–Schiff reaction“-Färbung zeigt sich der Nachweis von Makrophagen mit sichelförmigen, intensiv PAS-positiven intrazytoplasmatischen Einschlüssen, auch bekannt als „sickle particle containing cells“ oder SPC-Zellen, in gruppierter Lagerung. Diese Diagnose wurde nachträglich PCR (Polymerasekettenreaktion)-basiert bestätigt. **b** Tenosynoviale Manifestationen einer Leishmaniose: High-grade-Tenosynovialitis mit hohem Makrophagengehalt. In der HE (Hämatoxylin-Eosin)-Färbung wird der Nachweis von intrazytoplasmatisch lokalisierten Trypanosomatiden erbracht, die durch ihre relative Größe als dunkle, punktförmige Strukturen erkennbar sind. Diese Diagnose wurde nachträglich PCR-basiert bestätigt. **c** Bakteriell induzierte Phlegmone: Unterhautfettgewebe mit Nekrosenbildung und einer neutrophilen Granulozyten-reichen Entzündung (HE-Färbung). Mikrobiologisch wurde *Staphylococcus aureus* nachgewiesen. **d** Pyoderma gangraenosum: ulzerierende, gangränöse Entzündung der Haut und des Unterhautfettgewebes mit ausgeprägter Nekrosenbildung und neutrophilen Granulozyten-reicher Entzündung (HE-Färbung). Mikrobiologisch konnte kein Erreger nachgewiesen werden. Nachträglich wurde die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung bestätigt (bioptisch gesicherte Colitis ulcerosa). **e** Mykobakterielle Osteomyelitis: HOES (Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score); Zeichen einer chronisch floriden (also aktiven) Osteomyelitis mit einer intraossären granulomatösen Epitheloidzellreaktion und zentralen Nekrosen. Die histopathologische Diagnose einer mykobakteriellen Infektion wurde nachträglich mikrobiologisch bestätigt. **f** Ossäre Manifestation einer zystischen Echinokokkose bedingt durch *Echinococcus granulosus*. In der PAS-Reaktion zeigt sich eine zystenartige, membranartige, gefaltete sowie septierte Struktur, die Laminarschicht. Klinisch wurde nachträglich die Diagnose einer Echinokokkose bestätigt. (Sämtliche Mikrofotografien in Originalvergrößerungen von etwa 100:1 bis etwa 200:1)

linien-Niveau nach AWMF: S2k, 2017), insbesondere der Aktivitätsdiagnostik in der Unfallchirurgie und Orthopädie. Die schriftliche Bewertungsform umfasst:

- I. Zeichen einer akuten Osteomyelitis,
- II. Zeichen einer chronisch floriden (also aktiven) Osteomyelitis,
- III. Zeichen einer chronischen Osteomyelitis,
- IV. Zeichen einer abgelaufenen (beruhigten) Osteomyelitis und
- V. kein Anhalt für eine Osteomyelitis.

Da eine mikrobiologische Validierung des HOES aktuell noch nicht abgeschlossen vorliegt, ist eine Korrelation mit der mikrobiologischen Diagnostik obligatorisch.

Nichtbakterielle Osteomyelitis (immunologische und autoinflammatorische Erkrankungen)

Autoinflammatorische Osteomyeliden

Insbesondere im pädiatrischen diagnostischen Kontext kann die Differenzialdiagnose der Osteomyelitis umfangreich sein. Diese umfasst nichtinfektiöse oder möglicherweise infektiös getriggerte ossäre Veränderungen, die chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis (CRMO) [8] und das SAPHO-Syndrom mit Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostose und Osteomyelitis [1].

Osteomyelitis-ähnliche Reaktionsmuster

Diese umfassen unterschiedlichste ossäre Erkrankungen (Abb. 1) im Wesentlichen die aseptische Knochennekrose, ossäre Frakturen mit Kallusbildung, Pseudarthrose sowie gelenknahe ossäre entzündliche Veränderungen bei Arthrose und rheumatoider Arthritis (RA) und die Charcot-Arthropathie [3]. Auch histopathologisch nichtinfektiöse ossäre Reaktionsmuster können aber grundsätzlich auch infektiönsassoziiert auftreten. Im Kontext der Histopathologie ist eine bakterielle Infektion in diesen Fällen nicht bzw. nicht eindeutig nachweisbar, und die mikrobiologische Diagnostik ist dann richtungsweisend.

High-grade-Synovialitis bei rheumatischen Gelenkerkrankungen, Sarkoidose und Kristallarthritiden

Die High-grade-Synovialitis gemäß dem Synovialitis-Score bei rheumatischen Gelenkerkrankungen ist durch eine Deckzellschichtverbreiterung, eine hochgradige Zellularität des synovialen Stromas sowie durch eine ausgeprägte entzündliche Infiltration gekennzeichnet. Der zusätzliche Nachweis von Granulomen vom Sarkoidosetyp führt zur Diagnose einer artikulären Sarkoidose. Optisch leere nadelartige Strukturen als Substrat von herausgelösten Uratkristallen mit angrenzender multinukleärer Riesenzellreaktion werden als Gichttophus bezeichnet und führen zur Diagnose der Gichtarthritis [10]. Der Nachweis von feinstgranulären, polarisationsoptisch doppelbrechenden, quaderähnlichen Kristallen definiert die Kalziumpyrophosphat-Arthritis, auch als Pseudogicht bezeichnet [5].

Pyoderma gangraenosum

Das Pyoderma gangraenosum stellt eine nichtinfektiöse, ulzerierende, gangränöse Entzündung der Haut und des Unterhautfettgewebes dar, gekennzeichnet durch eine ausgeprägte Nekrosenbildung und eine neutrophile Granulozyten-reiche Entzündung (Abb. 2d) und zeigt somit die histologischen Charakteristika einer bakteriellen Infektion [2]. Klinisch und histopathologisch bestehen somit große Ähnlichkeiten zu einer bakteriellen Phlegmone (Abb. 2c). Definitionsgemäß zeigt das Pyoderma gangraenosum eine pathogenetische Assoziation mit chronisch entzündlichen, immunologischen und rheumatischen Erkrankungen und v. a. negative mikrobiologische Befunde aus den Läsionen.

Fazit für die Praxis

- Die histopathologische Infektionsdiagnostik basiert mehr auf der Beurteilung des erreginduzierten histopathologischen Reaktionsmusters, dem infektiopathologischen Substrat, als auf dem morphologischen oder PCR(Polymerasekettenreaktion)-basierten direkten Nachweis des infektiösen Substrats. Somit stellt die Histopathologie im Gegensatz zur mikrobiologischen Diagnostik mehrheitlich

mehrheitlich eine indirekte Form der Infektionsdiagnostik dar.

- Die Berücksichtigung der Virulenz-Resistenz-Relation ist relevant, da diese das Muster der entzündlichen Veränderungen beeinflussen kann und eine definitive Diagnostik somit nur in einem klinisch-rheumatologischen, mikrobiologischen, labormedizinischen und infektiologischen Kontext möglich ist. Die aufgezeigten Möglichkeiten und Grenzen der histopathologischen Diagnostik sind auch von der Erfahrung der Patholog/innen abhängig, sodass es sinnvoll sein kann, die Präparate einem Referenzpatholog/Innen zur Mitbeurteilung zu schicken.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Veit Krenn

MVZ-Zentrum für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik GmbH
Max-Planck-Str. 5, 54296 Trier, Deutschland
veit.krenn@patho-trier.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Blümke, N. Renz und V. Krenn geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Callis Duffin K, Thio HB, Helliwell PS (2024) Acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis, palmo-plantar pustulosis, and neutrophilic dermatoses: A GRAPPA 2023 annual meeting update. J Rheumatol. <https://doi.org/10.3899/jrheum.2024-0592> (eCollection 2014)
2. Illgner U, Krenn V, Osada N, Bause L (2013) Histopathology and microbiology of joint infections: Extension of diagnostic safety in patients with chronic polyarthritis. Z Rheumatol 72(7):709–713
3. Illgner U, Mehlhorn AT, Osada N, Krenn V (2019) Histopathological Charcot score on intraoperative tissue samples from the foot: A prospective investigation. Orthopade 48(8):693–703. <https://doi.org/10.1007/s00132-019-03769-8>
4. Jensen HE (2021) Histopathology in the diagnosis of invasive fungal diseases. Curr Fungal Infect Rep 15:23–31. <https://doi.org/10.1007/s12281-021-00412-y>
5. Krenn V, Waldstein W, Najm A, Perino G, Gaulke R (2018) Histopathological classification principles of rheumatic joint diseases: Contribution of pathology to the diagnosis. Orthopade 47(11):941–948. <https://doi.org/10.1007/s00132-018-3649-x>
6. Krenn VT, Liebisch M, Köbel B, Renz N, Gehrke T, Huber M, Krukemeyer MG, Trampuz A, Resch H, Krenn V (2017) CD15 focus score: Infection diagnosis and stratification into low-virulence and high-virulence microbial pathogens in

- periprosthetic joint infection. *Pathol Res Pract* 213(5):541–547. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.01.002>
7. Kriegsmann J, Arens N, Altmann C, Kriegsmann M, Casadonte R, Otto M (2014) Molecular pathological diagnostics of infections in orthopedic pathology. *Pathologie* 35(Suppl 2):225–231. <https://doi.org/10.1007/s00292-014-1983-2>
 8. Liu L, Zhang R, Nie N, Wang D, Lin Y, Gao Z, Chang H (2024) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Case report and review of the literature. *Medicine* 103(30):e38850. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000038850>
 9. Mayer-Barber KD, Barber DL (2015) Innate and adaptive cellular immune responses to mycobacterium tuberculosis infection. *Cold Spring Harb Perspect Med* 5(12):a18424. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018424>
 10. Nöllner FZ, Dufour M, El Hamrawi N, Liebisch M, Niemeier A, Krenn V (2023) Gout (ICD 10: M10): A retrospective analysis of the data from the histopathological arthritis register of the DGORh. *Z Rheumatol* 82(9):770–775. <https://doi.org/10.1007/s00393-023-01435-1>
 11. Ruffer N, Holzer MT, Gkanatsas Y, Schinglerová I, Boro D, Krusche M, Kötter I (2023) Chronic tropheryma whipplei infection: An important differential diagnosis of refractory polyarthritis. *Z Rheumatol* 82(10):885–891. <https://doi.org/10.1007/s00393-022-01194-5>
 12. Tiemann A, Hofmann GO, Krukemeyer MG, Krenn V, Langwald S (2014) Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score (HOES)—An innovative approach to histopathological diagnostics and scoring of osteomyelitis. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW* 3:Doc8. <https://doi.org/10.3205/iprs000049>
 13. Wirbel RJ, Mues PE, Mutschler WE (1997) Osseous echinococcosis] *Chirurg.* In: 8. Aug, Bd. 68. PMID, S 832–836 <https://doi.org/10.1007/s001040050281> (9377998 German)
 14. Zumla A (2010) Mandell, Douglas, and Bennett's [principles and practice of infectious diseases. *Lancet Infect Dis* 10(5):303–304. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70089-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70089-X)

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Histopathological diagnostics of infections in rheumatology

The histopathological differential diagnoses of inflammatory infectious and inflammatory noninfectious diseases of the musculoskeletal system, particularly infectious and noninfectious arthritis, soft tissue inflammation and osteomyelitis in rheumatology are presented with a focus on the differential diagnostic possibilities and limitations; however, a diverse spectrum of pathogenic mechanisms underly these diseases, which can present with similar inflammatory response patterns. This wide spectrum of inflammatory pathogenesis of infectious and noninfectious diseases includes diseases such as rheumatoid arthritis, gouty arthritis, osteomyelitis and pyoderma gangrenosum, which cannot clinically be manifested thus necessitating a histopathological clarification. In terms of tissue sampling the following general principle applies: the larger the tissue sample and the more diverse the sites of tissue extraction, the more conclusive are the histopathological diagnostics. This diagnostic approach to infections, especially in a rheumatological context, is generally considered complementary and even supplementary to microbiological diagnostics. Furthermore, consideration of the virulence-resistance relationship, which can alter the inflammatory pattern, is of additional relevance. Consequently, definitive causal diagnostics are only achievable within the clinical, rheumatological, microbiological, laboratory medical and infectiological context.

Keywords

Histopathology · Infectious inflammation · Noninfectious inflammation · Infectious arthritis · Osteomyelitis