Gelenktumoren: Seltene, aber wichtige Differenzialdiagnosen von malignen und benignen Tumoren sowie Pseudotumoren in der Rheumatologie

C. Liewen, V. T. Krenn, N. Arens, C. Dierkes & V. Krenn

Zeitschrift für Rheumatologie

ISSN 0340-1855

Z Rheumatol
DOI 10.1007/s00393-020-00936-7

Springer

Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Springer

Zeitschrift für
Rheumatologie

Author's personal copy

Z Rheumatol
https://doi.org/10.1007/s00393-020-00936-7
Angenommen: 30. Oktober 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

Redaktion
U. Müller-Ladner, Bad Nauheim
U. Lange, Bad Nauheim

C. Liewen[1] · V. T. Krenn[2] · N. Arens[1] · C. Dierkes[1] · V. Krenn[1]

[1] MVZHZMD Trier GmbH, Trier, Deutschland
[2] Sigmund Freud PrivatUniversität, Wien, Österreich

Gelenktumoren: Seltene, aber wichtige Differenzialdiagnosen von malignen und benignen Tumoren sowie Pseudotumoren in der Rheumatologie

Gelenktumoren stellen in der Rheumatologie und in der orthopädischen Rheumatologie seltene, aber wichtige Differenzialdiagnosen dar und beinhalten maligne und benigne Tumoren sowie Pseudotumoren. Dieser Übersichtsartikel ist auch als ein Beitrag des Arbeitskreises Rheumapathologie der DGRh (https://dgrh.de/Start/DGRh/Die-Gesellschaft/Arbeitskreise/Arbeitskreis-Rheumapathologie.html) zu verstehen. Da aus der Sicht der Rheumapathologie tumoröse Erkrankungen in die erweiterte Differenzialdiagnostik von entzündlichen Gelenkerkrankungen einbezogen werden sollten, erfordern diese eine differenzierte Immunhistochemie und Molekularpathologie. Die histopathologische Diagnostik ist neben der Radiologie die Grundlage für die Dignitätsbewertung und Typisierung dieser Gelenkerkrankungen [26]. Wesentlich ist festzuhalten, dass unter dem Begriff Gelenktumoren eine Vielzahl von pathogenetisch vollständig unterschiedlichen Erkrankungsformen verstanden wird. Diese umfassen benigne und maligne Tumoren und auch sog. Pseudotumoren. Letztere stellen im Wesentlichen primär klinisch und bildgebend diagnostizierte unklare Raumforderungen mit zumeist entzündlicher Pathogenese dar. Da der Gelenkendoprothetik und den damit verbundenen Pathologien ein zunehmend großer Stellenwert zukommt, werden neben den tumorösen Gelenkerkrankungen auch die Gelenkendoprothesen-assoziierten tumorösen Läsionen und deren Differenzialdiagnose dargestellt. Die **Abb. 1** „Systematik von Gelenktumoren“ und **Abb. 2** „Systematik der Pathologien von Gelenkendoprothesen“ veranschaulichen diese heterogenen Gelenkerkrankungen.

Pseudotumoren umfassen eine Gruppe artikulärer Raumforderungen unterschiedlichster Ursache. Diese können durch tumorartige Depositionen von organischen und nichtorganischen Materialien (z. B.: Kristalle, kalkartige Depositionen), vaskulären Proliferationen, Ektasien der Synovialis und des Gelenkkapselgewebes, Pseudozysten, fokale und destruktive Entzündungen (z. B. induziert durch Partikelmaterial von Prothesen), aber auch fokale fibrinoide Nekrosen im Sinne eines Rheumaknotens bedingt sein. Das Prinzip dieser Systematiken (**Abb. 1 und 2**) basiert auf den geweblichen Ursprungsorten. Zu dieser formalen Gliederung zählen Synovialis, periartikuläres fibröses Gewebe, periartikuläres ossäres Gewebe und auch periprothetisches Gewebe. Insbesondere bei chronischen Verläufen kann in der Routinediagnostik eine Beteiligung aller Gelenkkompartimente bestehen. Neben Angaben bezüglich Anamnese, Alter, Geschlecht, Topografie und der Entnahmestelle sind exakte klinisch radiologische Angaben wesentlich. Diese können ein wichtiger Bestandteil von differenzialdiagnostischen Überlegungen sein.

Tenosynovialer Riesenzelltumor (auch pigmentierte villonoduläre Synovialitis): diffuse Variante und lokalisierte Variante des tenosynovialen Riesenzelltumors

Der tenosynoviale Riesenzelltumor (TSRZT) verursacht etwa 1 % aller Gelenkerkrankungen und tritt ab dem zweiten Dezennium auf. Die diffuse Variante manifestiert sich häufiger bei jüngeren und die lokalisierten Variante häufiger bei älteren Menschen. Für die prognostische Bewertung ist eine Abgrenzung dieser beiden Varianten wichtig, da sich Unterschiede im Rezidivrisiko nach chirurgischer Therapie zeigen. Die histopathologischen Unterscheidungskriterien orientieren sich am Infiltrationsmuster und an der Lokalisation: Für den diffusen TSRZT sprechen v. a. ein diffuses, unscharf begrenztes Wachstumsmuster und auch die Lokalisation des Gelenks (z. B. Kniegelenk). Die lokalisierte Variante weist hingegen einen umschriebenen, makronodalen Aspekt auf und ist häufig im Bereich von Sehnenscheiden lokalisiert. Die diffuse Variante zeigt ein destruierendes, periartikuläres Wachstum mit hohen Rezidivraten. Für das Kniegelenk lässt sich eine Rezidivrate bei arthroskopischen Resektionen von etwa 83 % und bei offenen Resektionen von etwa 45 % beobachten [17]. Es sind typischerweise 3 Zellpopulationen nachweisbar

Published online: 08 December 2020

Author's personal copy

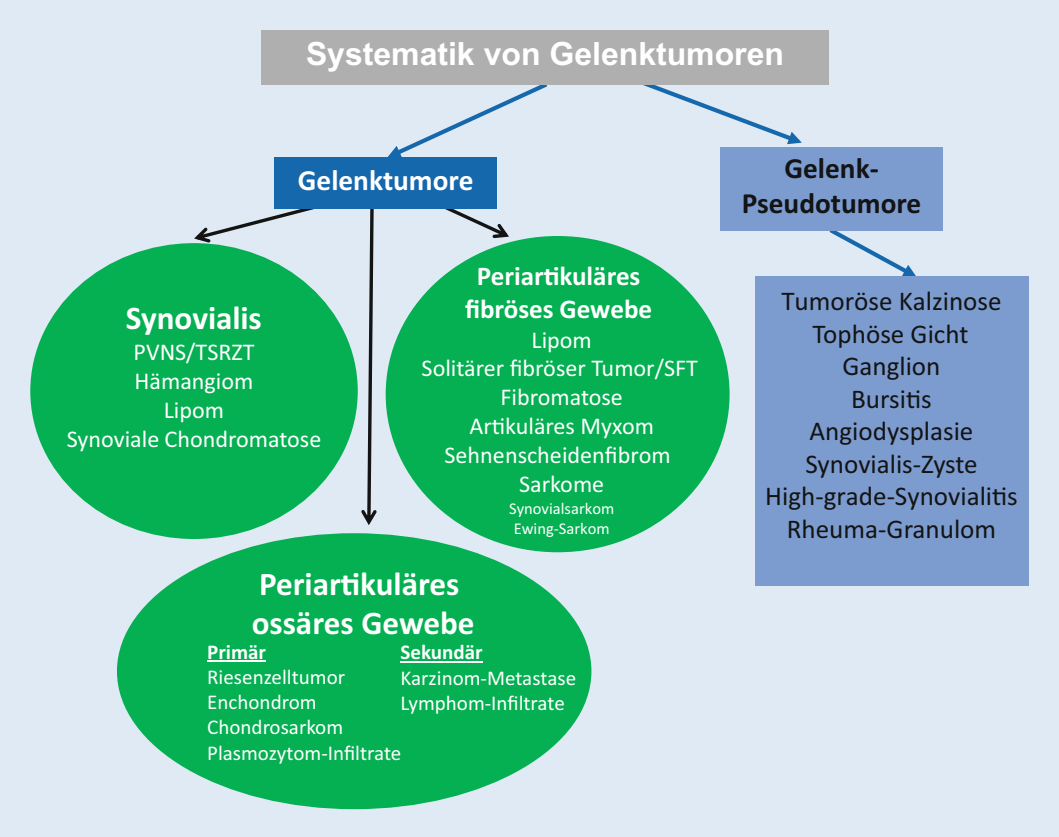

Abb. 1 ◄ Systematik von Gelenktumoren. (Mit freundl. Genehmigung © V. Krenn, alle Rechte vorbehalten)

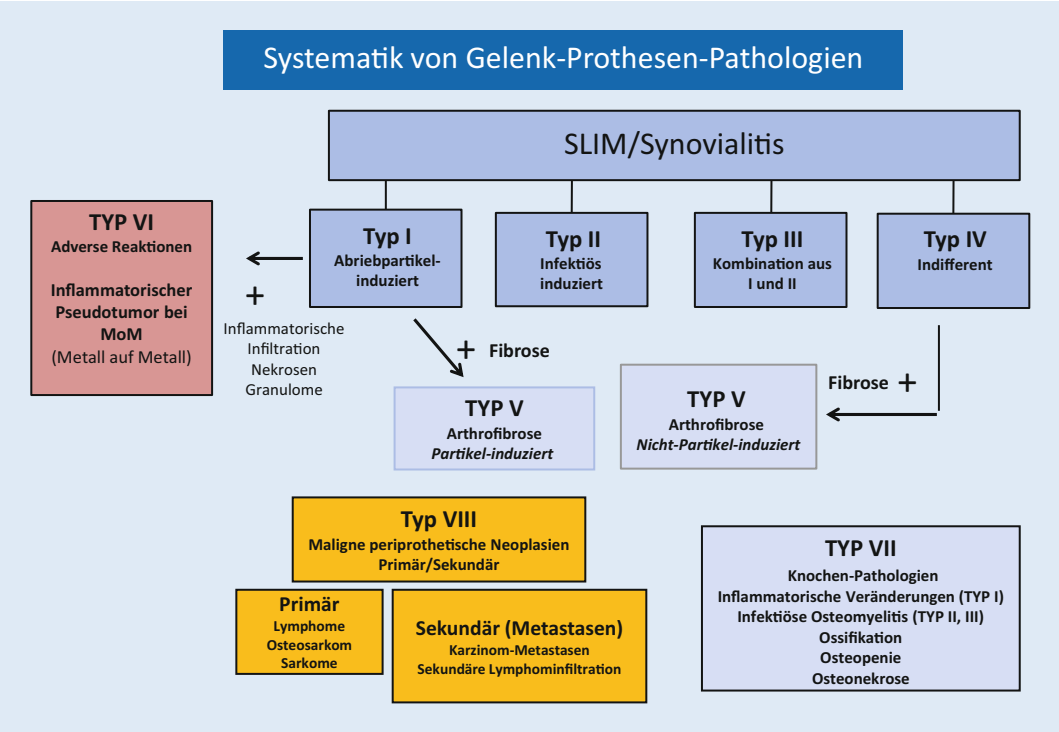

Abb. 2 ◄ Systematik der Pathologien von Gelenkendoprothesen. *SLIM* „synovial-like interface membrane" (Mit freundl. Genehmigung © V. Krenn, alle Rechte vorbehalten)

Author's personal copy

Zusammenfassung · Abstract

Z Rheumatol https://doi.org/10.1007/s00393-020-00936-7
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

Gelenktumoren: Seltene, aber wichtige Differenzialdiagnosen von malignen und benignen Tumoren sowie Pseudotumoren in der Rheumatologie

Zusammenfassung

In dieser Übersichtarbeit wird die Differenzialdiagnostik von malignen und benignen Gelenktumoren sowie Pseudotumoren der Gelenke und des periimplantären Gewebes dargestellt. Diese sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen stellt seltene, aber wichtige Differenzialdiagnosen in der Rheumatologie und in der orthopädischen Rheumatologie dar. Als gewebliche Ursprungssorte liegen die Synovialis, das periartikuläre fibröse Gewebe, das periartikuläre ossäre sowie das periimplantäre Gewebe vor. Pseudotumoren sind als eine eigenständige allerdings heterogene Entität anzusehen. Dieses Bild zeigt sich im Wesentlichen durch umschriebene, somit tumorartige Depositionen von Kristallen, kalkartigen Ablagerungen, vaskulären Malformationen, Ektasien der Synovialis und des Gelenkkapselgewebes, Pseudozysten, aber auch durch fokale destruktive (z. B. fremdmaterialinduzierte) Entzündungen, fokale fibrinoide Nekrosen (im Sinne eines Rheumaknotens) und durch eine High-grade-Synovialitis. Methodisch basiert diese Diagnostik auf konventionellen Standardfärbungen, auf immunhistochemischen Analysen von formalinfixierten und in Paraffin eingebetteten Materialien und auch auf molekularen Diagnoseverfahren. Letztere können insbesondere bei Diagnosen von benignen und malignen Gelenktumoren weisend sein. Rheumapathologisch gelten für die Typisierung von Gelenktumoren folgende Marker: S100, SM-Actin, CD68, CD34, STAT6, Clusterin, Muc-4, beta-Catenin und MDM2-FISH. Für die Typisierung von periartikulären Karzinommetastasen sind die Marker AE1/AE3, CK8, p63, TTF-1, TGB, PSA, Androgenrezeptor, GATA, CD56, Chromogranin, CDX-2, SAT-B2, SALL4, Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor, CD45LCA, CD30, CD79a und S100 wegweisend. Nekrosen, ausgeprägte entzündliche Infiltrationen und reparative entzündliche Veränderungen können die rheumapathologische Einordnung erschweren. Eine Korrelation mit klinischen, mikrobiologischen und radiologischen Daten im Sinne einer interdisziplinären, synergistischen Diagnostik kann daher erforderlich sein.

Schlüsselwörter

Gelenktumoren · Benigne und maligne Gelenktumoren · Pseudotumoren · Pathologien von Gelenkendoprothesen · Histopathologie

Joint tumors: rare but important differential diagnoses of malignant and benign tumors as well as pseudotumors in rheumatology

Abstract

This review article elucidates the differential diagnostics of malignant and benign joint tumors, pseudotumors of the joints and the peri-implant tissue, which are rare but important entities in rheumatology and orthopedic rheumatology. The tissue of origin includes the synovium, peri-implant tissue, peri-articular fibrous tissue and peri-articular osseous tissue. Pseudotumors can be viewed as independent but heterogeneous entities. These are essentially manifested as tumor-like depositions of crystals, calcareous deposits, vascular malformations, ectasia of the synovia and joint capsule tissue and pseudocysts. Other causes for pseudotumors are focal destructive inflammation (e.g. induced by foreign bodies), high grade synovitis and focal fibrinoid necrosis (i.e. rheumatoid nodules). Methodologically, these diagnostics are based on conventional standard staining methods, immunohistochemical analyses of formalin-fixed and paraffin-embedded materials and on molecular diagnostic procedures. The latter are of great importance in cases of benign and malignant joint tumors. The most important immunohistochemical markers with respect to joint tumors are S100, SM-actin, CD68, CD34, STAT6, clusterin, Muc-4, beta-catenin and MDM2-FISH. The following markers are recommended for the differential diagnostics and typing of periarticular tumor metastases in the pathology of rheumatic diseases: AE1/AE3, CK8, p63, TTF-1, TGB, PSA, androgen receptor, GATA, CD56, chromogranin, CDX-2, SAT-B2, SALL4, estrogen and progesterone receptors, CD45LCA, CD30, CD79a and S100. Necrosis, inflammatory infiltrations and reparative inflammatory changes may complicate the histopathological classification. Therefore, a correlation with clinical, microbiological and radiological data in the sense of interdisciplinary synergistic diagnostics may be required.

Keywords

Joint tumors · Benign and malignant joint tumors · Pseudotumors · Pathologies of joint prostheses · Histopathology

[2, 26]: eine einkernige synoviale, Histiozyten-ähnliche, eine Makrophagen-ähnliche sog. Schaumzellpopulation und eine multinukleäre Riesenzellpopulation (**Abb. 3a**). Charakteristisch sind zusätzlich staubförmige, intrazytoplasmatische Hämosiderindepositionen in der Berliner-Blau-Reaktion, welche bevorzugt in den tieferen, subsynovialen Gewebearealen vorliegen [12, 26]. In einer neueren Arbeit [2] werden die synovialen, Histiozyten-ähnliche Zellen als Clusterin-positive Synoviozyten identifiziert. Dabei wird Clusterin in den sekundär immigrierten CD68-positiven Makrophagen und Riesenzellen des TSRZT nicht exprimiert. Bei unvollständiger Resektion, insbesondere der diffusen Variante des TSRZT, kann der Nachweis von CSF1R als ein mögliches Substrat einer Biologikatherapie mittels CSF1R-Tyrosinkinaseinhibitoren erforderlich sein [3, 7, 13]. Die wichtigsten Differenzialdiagnosen der diffusen Variante bestehen zu High-grade-Synovialitiden mit sekundären Hämosiderindepositionen, zu synovialen Lipomen und Hämangiomen, in seltenen Fällen zu artikulären Manifestationen von ossären Riesenzelltumoren, Sarkomen, insbesondere den Synovialsarkomen und seltenen Differenzierungsformen des Ewing-Sarkoms. Die wichtigsten

Author's personal copy

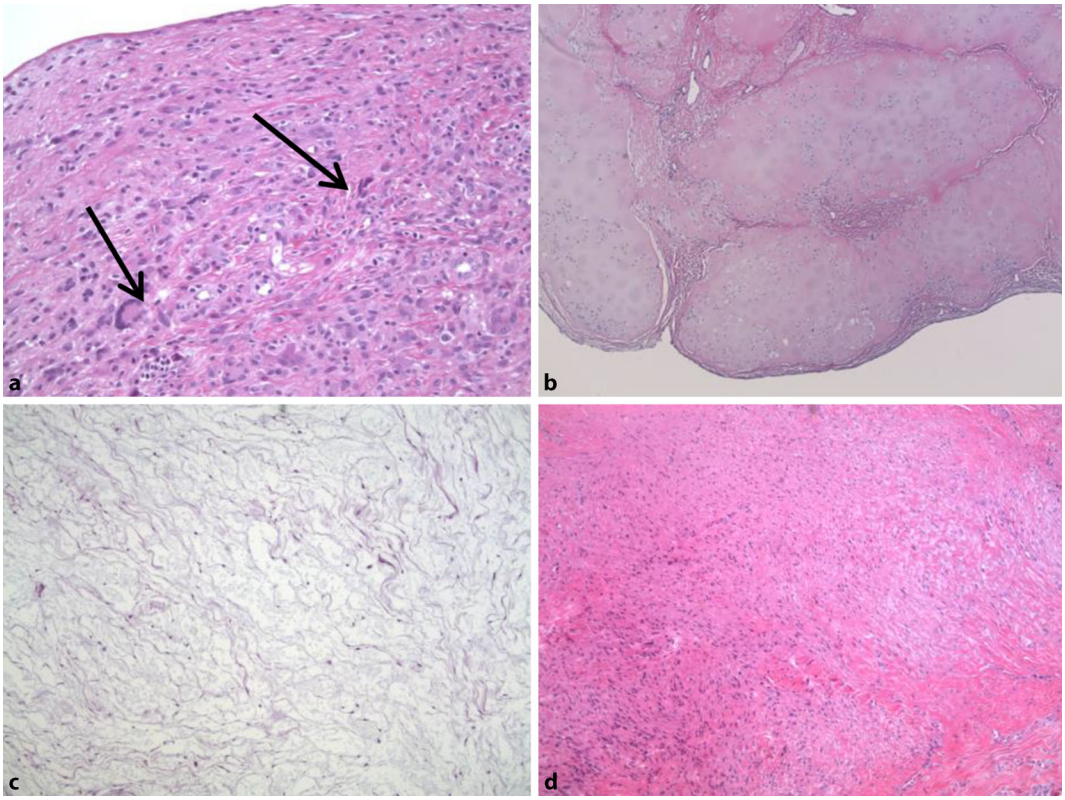

Abb. 3 ▲ Gelenktumoren der Synovialis (HE-Färbung, Originalvergr.: 50:1 bis 250:1). **a** Tenosynovialer Riesenzelltumor: synovialer zelldichter Tumor, bestehend aus einkernigen, synovialen, Histiozyten-ähnlichen Zellen und multinukleären Riesenzellen (*Pfeile*). **b** Synoviale Chondromatose: intrasynoviale, mikronodale, hyaline Knorpelproliferate mit einer kontinuierlich erhaltenen synovialen Deckzellschicht ohne Nachweis von Atypien im hyalinen Knorpelgewebe. **c** Juxtaartikuläres Myxom: matrixreiches, nodales, zellarmes, spindelförmiges Proliferat mit zum Teil dendritischer Morphologie der Zellen. Eingebettet in eine helle alcianophile teils granuläre, teils fibrilläre Matrix. **d** Fingerknöchelpolster („knuckle pad"): zelldichtes, matrixarmes, spindelzelliges Proliferat mit seltenem Mitosenachweis

Differenzialdiagnosen der lokalisierten Variante beinhalten das Ganglion, das Neurinom, das Neurofibrom und subkutane epitheliale und mesenchymale Hauttumoren. Die Diagnose der diffusen Variante kann insbesondere durch die oft bestehende subtotale Nekrosenbildung erschwert sein. Die immunhistologische Darstellung der multinukleären Riesenzellpopulation mittels CD68 und Clusterin kann hier erforderlich sein.

Synoviale und periartikuläre Hämangiome

Für das synoviale Hämangiom gelten die definierenden Kriterien einer vaskulären Proliferation mit ektatischen Gefäßlumina und regelhafter Zytologie der Endothelien [14, 26]. Eine Abgrenzung insbesondere von regressiv veränderten Lipomen und beiden Varianten des TSRZT kann erschwert sein und eine immunhistochemische Analyse (Clusterin, CD68, S100, CD31, CD34) erfordern. Bei den sehr seltenen periartikulären oft syndromal assoziierten Gefäßmalformationen liegen variable, größere und zum Teil hochgradig ektatische sowie irregulär konfigurierte Blutgefäße mit Thrombosierungen in fibrolipomatösen Geweben häufig mit unterschiedlich alten Einblutungen vor [10].

Synoviale und periartikuläre Lipome

Lipome sind durch dicht gelagerte, vergrößerte Lipozyten bei fehlendem Nachweis von atypischen Stromazellen und Lipoblasten gekennzeichnet. Die Übergänge zwischen einer Hyperplasie des synovialen Fettgewebes (z. B. Arthrose) und einem Lipom des Synovialgewebes (Lipoma arborescens; meisten bei jungen Nicht-Arthrosepatienten) können fließend sein [26]. Bei schwergradigen Arthrosen kann eine villöse, adipöse Hyperplasie als Bestandteil einer Low-grade-Synovialitis vorliegen. Intraartikuläre, synoviale Lipome treten gehäuft bei Männern und hier im Kniegelenk auf und sind in der makroskopischen Form variabel. Neben einer fingerartigen- bzw. astartigen Konfiguration kann auch ein nodaler Aufbau vorliegen [14, 26]. Durch hämorrhagische Infarzierungen ergibt sich insbesondere die Differenzialdiagnose zu einer diffusen und lokalisierten Variante eines TSRZT. Die differenzialdiagnostische Abgrenzung zum diffusen TSRZT kann mittels Clusterin/Desmin und zum atypischen lipomatösen Tumor mittels MDM2-Immunhistochemie/FISH erfolgen.

Author's personal copy

Synoviale Chondromatose

Die synoviale Chondromatose tritt mehrheitlich im Kniegelenk und häufiger bei Männern in der dritten und vierten Lebensdekade auf. Kennzeichnend sind intrasynoviale, mikronodale, hyaline Knorpelproliferate. Sie zeigen zumeist eine kontinuierlich erhaltene synoviale Deckzellschicht (**Abb. 3b**) ohne Nachweis von Atypien im hyalinen Knorpelgewebe. Die sog. primäre synoviale Chondromatose (Morbus Reichel) ist von der sekundären synovialen Chondromatose als Folgeerscheinung von rezidivierenden Traumata oder auch von Osteochondropathien (z. B. Osteochondrosis dissecans, Arthrose) meistens nur klinisch unterscheidbar. Sekundäre synoviale Chondromatosen zeigen jedoch öfter nur einzelne, größere osteochondrale Gewebsfragmente mit Kalzifikationen und sekundärer Knochenneubildung. Insbesondere bei Langzeitverläufen der primären synovialen Chondromatose stellen sekundäre Chondrosarkome eine Rarität dar [24, 26]. Für sehr seltene sekundäre Chondrosarkome sprechen myxoide Veränderungen, Nekrosen und spindelzellige Proliferate in den peripheren Abschnitten. Ein weiteres Merkmal ist ein destruktives und infiltratives Wachstum mit Knochendestruktion und der Umhüllung von präexistenten Knochen.

Periartikuläres fibröses Gewebe

Fingerknöchelpolster („knuckle pads“)

„Knuckle pads“ stellen eine besondere lokalisierte, periartikuläre Manifestation einer Fibromatose dar. Aufgrund der Lokalisation im dorsalen Bereich der Fingergelenke werden sie auch als dorsaler Morbus Dupuytren bezeichnet [4]. Die Läsion besteht aus einem zelldichten spindelzelligen Proliferat (**Abb. 3d**) mit seltenem Nachweis von Mitosen und zumeist positiver nuklearer Beta-Catenin-Expression [5]. Weiterhin fehlt der Nachweis von Immunmarkern, welche für andere subkutane mesenchymale Hauttumoren, für ein Granuloma anulare oder ein Rheumagranulom typisch wären.

Solitärer fibröser Tumor (SFT)

Bei Manifestation in den Extremitäten können SFT subkutan und periartikulär lokalisiert sein. Da diese Läsionen ein hohes Rezidivpotenzial aufweisen, ist eine vollständige Exzision erforderlich. Es handelt es sich hierbei um einen zelldichten, mesenchymalen Tumor. Der SFT besteht aus spindeligen Zellen mit einem charakteristischen hämangiopericytomartigen Gefäßmuster aus irregulären und variabel großen Blutgefäßen mit auffälliger perivaskulärer Hyalinose und Sklerose mit geringer Quantität an Mitosen. Der Immunphänotyp ist definiert durch eine zytoplasmatische CD34 (90–95 %) und nukleäre STAT6 (98 %) Reaktivität [9].

Juxtaartikuläres Myxom

Juxtaartikuläre Myxome sind hauptsächlich im Kniegelenk, seltener im Schulter-, Ellbogen-, Hüft- und Sprunggelenk lokalisiert. Es besteht eine spindelig bis sternförmig konfigurierte fibroblastäre Proliferation mit geringer Zellularität (**Abb. 3c**), welche in einer hellen, alcianophilen fibrillären Matrix eingebettet ist [1, 26]. Wesentlich ist die umfassende Differenzialdiagnose: Diese beinhaltet neben initialen Ganglien regressiv veränderte Lipome, das Angiomyxom und v. a. sekundär myxoid umgewandelte benigne mesenchymale Tumoren mit linienspezifischer Differenzierung (z. B. Neurofibrom, Neurinom, Leiomyom). Letztere können eine Immunphänotypisierung (S100, SM-Actin, CD68, CD34, STAT6) erforderlich machen. Histologisch nahezu identisch sind intramuskuläre Myxome. Diese sind durch die Lokalisation, eine eindeutige Abgrenzung und durch eine GNAS-I-Mutation gekennzeichnet. Problematisch sind zellreichere Varianten. Insbesondere kann die Abgrenzung zum niedrig malignen Myxofibrosarkom problematisch werden, wenn Mitosen und zelluläre Atypien nicht beachtet werden. Problematisch ist auch die Abgrenzung zum niedrig malignen fibromyxoiden Sarkom, welches MUC 4 positiv ist, insbesondere dann, wenn die abrupten Übergänge zwischen zellreichen und myxoiden Arealen maskiert sind. [1].

Sehnenscheidenfibrom

Fibrome der Sehnenscheide sind typischerweise im Unterarm, insbesondere in den Fingern lokalisiert und imponieren klinisch oft als nicht druckdolente, scharf begrenzte Tumoren. In der Bildgebung besteht ein Bezug zu Sehnenscheiden. Insbesondere zur Abgrenzung von riesenzellarmen, lokalisierten TSRZT ist der Immunphänotyp hilfreich. Fibrome als fibroblastäre Proliferate zeigen eine schwache, jedoch spezifische SM-Actin-Reaktivität und sind immunhistochemisch negativ für S100, CD34, CD68 und negativ für beta-Catenin [12, 28]. Eine Abgrenzung zu den sehr seltenen desmoplastischen Fibroblastomen kann durch den Nachweis einer tumorspezifischen Translokation erfolgen [12].

Sarkome

Auf diese differenzialdiagnostisch seltenen Erkrankungen [8, 25] wird nur orientierend eingegangen. Festgehalten werden sollte auch, dass tatsächliche Gelenkbeteiligungen durch diese Sarkome allenfalls in seltenen Spätstadien auftreten können.

Synovialsarkom

Wenngleich das Synovialsarkom von der Namensgebung suggeriert, dass es sich um eine Erkrankung mit Synovialisbezug handelt, sind Synovialsarkome hauptsächlich extraartikulär lokalisiert [26, 30]. Das Synovialsarkom tritt mehrheitlich bei Jugendlichen auf. Gehäuft ist es in den unteren und oberen Extremitäten lokalisiert und hier auch juxtaartikulär anzutreffen. Es handelt sich um eine histopathologisch, immunhistochemisch und v. a. molekularpathologisch definierte Sarkomentität. Es sind biphasische von monophasischen Synovialsarkomen unterscheidbar. Biphasische Tumoren sind durch glanduläre Strukturen gekennzeichnet. In monophasischen Synovialsarkomen dominieren spindelförmige oder runde mononukleäre Zellen. Die für den TSRZT typischen

Author's personal copy

intrazytoplasmatischen Hämosiderindepositionen sind im Synovialsarkom nicht nachweisbar. Die Zytokeratinexpression ist charakteristisch, insbesondere in der epithelialen, weniger in der spindelförmigen Komponente. Der molekulare Nachweis (z. B. FISH oder RT-PCR) einer balancierten, reziproken chromosomalen Translokation t(X;18)(p11;q11) bzw. entsprechender Genfusionstranskripte SS18-SSX ist als beweisend für die Diagnose eines Synovialsarkoms zu werten und ist somit ein obligater Bestandteil der Diagnostik [30].

Ewing-Sarkom

Das Ewing-Sarkom gehört zur Familie der sog. Ewing-Sarkom/primitiv neuroektodermaler Tumoren (ES/PNET). Wie das Synovialsarkom ist das Ewing-Sarkom eine histopathologisch, immunhistochemisch und v. a. molekularpathologisch definierte Sarkomentität [12]. Diese Malignome manifestieren sich insbesondere im Kindesalter mit ossärer und extraossärer Lokalisation und können auch gelenknah auftreten. Es kann in seltenen Fällen ein dem Synovialsarkom ähnliches prominentes Spindelzellmuster mit hämangioperizytomartiger Gefäßstruktur bestehen und sich hier die Differenzialdiagnose zum Synovialsarkom ergeben.

Periartikuläres ossäres Gewebe

Primär

Osteokartilaginäre Exostose (Osteochondrom)

Osteokartilaginäre Exostosen stellen die häufigsten Knochentumoren dar. Sie sind zumeist gelenknah (Diaphyse und Metaphyse) lokalisiert und können als multiples osteochondromatöses Syndrom auftreten. Für ein benignes Verhalten sprechen fehlende zytologische Atypien, der geordnete zonale Aufbau in Perichondrium, im hyalinen Knorpel und im Lamellenknochen bei kleinen Läsionen (kleiner als 1,5–2 cm) mit zumeist fehlender Rezidivbildung. Zytogenetische Aberrationen sind bei spontanen und bei hereditären Osteochondromen beschrieben [12]. Die Transformation in ein Low-grade-Chondrosarkom ist äußerst selten. Sie sollte jedoch bei großen, rezidivierenden Läsionen mit breiten Knorpelkappen mit infiltrativem Muster und zytologischen Atypien in der Differenzialdiagnose berücksichtigt werden. Dabei ist eine Einbeziehung von radiologischen Befunden erforderlich [12].

Nora-Läsion (bizarre osteochondromatöse Proliferation)

Diese benigne Läsion ist mehrheitlich gelenknah in den kleinen Knochen der Hände und der Füße lokalisiert. Sie zeichnet sich durch eine irreguläre Vermengung von zytologisch regelhaftem kalzifiziertem Knochengewebe und hyalinem Knorpel aus und steht im Gegensatz zum Osteochondrom nicht in Kontinuität zum kortikalen Knochengewebe. Aufgrund der Lokalisation können progressiv verlaufende Arthrosen der Hand mit ausgeprägten Detritussynovialitiden (z. B. Rhizarthrose) eine Differenzialdiagnose darstellen. Die Einbeziehung von radiologischen Befunden ist erforderlich [12, 26].

Enchondrom, Chondrosarkom und Riesenzelltumor des gelenknahen Knochens

Diese Tumorentitäten können ossär-periartikulär auftreten und auch insbesondere in Spätstadien und dann sekundär Gelenkstrukturen infiltrieren. Dies betrifft insbesondere den Riesenzelltumor des Knochens und die diffuse Variante des TSRZT [12]. Der höhere Gehalt an Zellkernen in den Riesenzellen sowie der primäre Ausgang vom Knochengewebe sind diagnostisch richtungsweisend und erfordern auch den Abgleich mit bildgebenden Diagnosen (Röntgen-nativ, CT, MRT).

Sekundär

Gelenknahe ossäre maligne Erkrankungen

Ossäre und gelenknahe Lymphom- und Plasmozytominfiltrate sowie periartikuläre Karzinommetastasen sind durch eine diffuse oder fokale Vermehrung zytologisch atypischer Lymphozyten, zytologisch atypischer Plasmazellen und Karzinominfiltrate gekennzeichnet [12].

Artikuläre und periartikuläre Metastasen des Knochenkarzinoms

Die rheumapathologische Diagnostik dieser Malignome ist insbesondere im gelenknahen Knochen diffizil. Regressive Veränderungen bei arthrotisch oder arthritisch geschädigten Gelenken mit sekundären, fokalen Knochennekrosen, Markraumfibrosen und entzündlichen Infiltrationen können den Nachweis von atypischen, malignen Zellen erheblich erschweren. Der Einsatz von Panzytokeratin-Markern (z. B. AE1/AE3, spezifische Zytokeratine wie CK7, CK8) [32] sowie Markern von hämatogenen Neoplasien (z. B. CD20, CD30, CD38, CD56, CD79a, CD138, ALK, TdT) [19] ist bei unklaren Befunden empfohlen. Eine Restriktionsanalyse der Leichtketten kann zusätzlich erforderlich sein. Die schonende, antigenerhaltende EDTA-Entkalkung ist für die Typisierung von Metastasen und eine mögliche Typisierung des Östrogen- und Progesteronrezeptors sowie von HER2 notwendig. Das periartikuläre Knochenkarzinommetastasenpanel ist von den klinischen Befunden abhängig, wobei auch oft erst durch die histopathologische Diagnostik der Befund einer Metastase des Knochenkarzinoms erhoben wird. Die wichtigsten Metastasen des Knochenkarzinoms beinhalten: Lungenkarzinom, Mammakarzinom, Schilddrüsenkarzinom, Prostatakarzinom, Nierenzellkarzinom, Karzinome des Gastrointestinaltraktes und des urogenitalen Systems. Folgende Immunmarker sind neben den spezifischen Zytokeratinen somit einsetzbar: TTF-1, TGB, PSA, Androgenrezeptor, Gata, CD56, Chromogranin, CDX-2, SAT-B2, SALL-4 und S100.

Pseudotumoren der Gelenke

Tumoröse Kalzinose

Die tumoröse Kalzinose ist durch nodöse homogene, azelluläre Depositionen [11, 20] von zumeist basophilen, polarisationsoptisch nicht doppelbrechenden Kalziumsalzen (mehrheitlich: Kalziumphosphat und Kalziumcarbonat) überwiegend in periartikulären

Author's personal copy

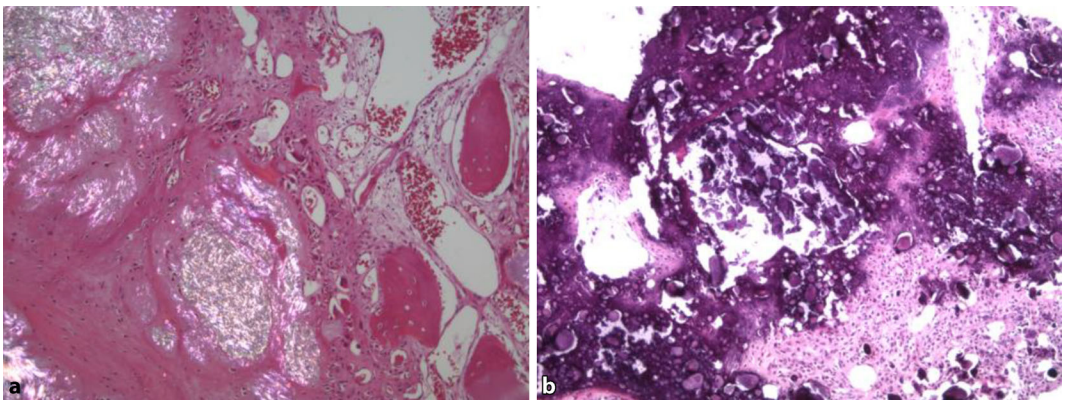

Abb. 4 ▲ Pseudotumoren der Gelenke (HE-Färbung, Originalvergr. 125:1). **a** Gelenknaher intraossärer Gichttophus: polarisationsoptisch doppelbrechende Uratkristalle mit Histiozytenansammlungen und multinukleären Riesenzellansammlungen und perifokaler Knochendestruktion. **b** Tumoröse Kalzinose: nodöse, azelluläre Depositionen im Bindegewebe von teils homogenem, teils granulärem basophilem, polarisationsoptisch nicht doppelbrechendem Material. Entsprechend der Pathogenese stellen sich verschiedene Formen von Kalziumsalzen (z. B. Kalziumphosphat, Kalziumcarbonat) dar

Geweben gekennzeichnet (◘ **Abb. 4b**). Ein Vorkommen als gekammerte, fibröse Pseudozysten ist ebenfalls möglich. Wichtig zu beachten ist, dass diese Depositionen auch als fokale Einzelkristalle vorliegen können und erst nach Zusammenballung sichtbar sind [27]. Die typische Lokalisation besteht im Bereich des Ellenbogengelenkes und des Hüftgelenkes. Es wird ätiologisch zwischen einer seltenen primären Form (Morbus Teutschländer) und einer sekundären Form (z. B. als Folge einer sekundären Parathormonstoffwechselstörung auch bei chronischen Niereninsuffizienzen) unterschieden. Eine wichtige Differenzialdiagnose stellen kalzifizierte Ganglien, die Myositis ossificans und auch die periartikuläre heterotope Ossifikation dar. Letztere kann eine wichtige Komplikation von Endoprothesen des Hüftgelenkes darstellen.

Tophöse Gicht und Kalziumpyrophosphatarthropathie

Bei der Gichtarthropathie liegen unterschiedlich große, granulomähnliche Ansammlung von Makrophagen, Histiozyten, mehrkernige Riesenzellen, neutrophile Granulozyten und Lymphozyten im Bereich der nodösen Uratdepositionen als sog. Gichttophus vor. Insbesondere die tophöse Gicht als chronische Verlaufsform mit intraossärer, periartikulärer, aber auch viszeraler Manifestation kann aufgrund der Größe (bis mehrere cm im Durchmesser) klinisch im Sinne eines malignen Tumors fehlinterpretiert werden. Im konventionellen HE-Präparat sind die Uratkristalle durch die Entwässerung mehrheitlich herausgelöst. Es verbleiben jedoch insbesondere in großen Urattophi die Uratkristallresiduen (◘ **Abb. 4a**) oder auch pathognomonische, optisch leere, nadelförmige Strukturen [11]. Wesentlich ist die Abgrenzung von Depositionen aus Kalziumpyrophosphat [11]. In Abhängigkeit der Gewebeprozessierung imponieren diese mehrheitlich als quaderförmige Partikel mit polarisationsoptischer Doppelbrechung und einer dunklen Matrix und liegen seltener als ausgedehnte tumoröse Depositionen vor.

Ganglion

Ganglien stellen Pseudozysten dar, die Lumenbegrenzung ist somit nicht epithelial und wird von Fibroblasten oder auch nichtzellulären Bestandteilen (z. B. kollagene Fibrillen) gebildet. Diese sind durch eine Vermehrung von Fibroblasten und sauren Mukopolysacchariden mit gleichzeitigem Zelluntergang und dadurch erfolgender Hohlraumbildung bedingt [15]. Mehrheitlich kommen Ganglien als Einzelstrukturen mit einem einfach oder mehrfach gekammerten Hohlraum vor. Nur selten findet sich eine multiple Ganglienerkrankung als sog. zystische Gangliose [23, 29].

Synovialzyste

Bei der Synovialzyste handelt es sich um eine Aussackung der Synovialis in das kapsuläre, perikapsuläre bzw. periartikuläre fibröse Gewebe. Die erhaltene synoviale Deckzellschicht (zumeist CD68 positiv) kann einen hierfür beweisenden Befund darstellen. Eine Abgrenzung zu gelenknahen Ganglien mit sekundärer Kapselbeteiligung kann ein differenzialdiagnostisches Problem darstellen [9, 10].

Rheumagranulom und High-grade-Synovialitis

Die rheumatoide Arthritis kann sich synovial und tenosynovial als High-grade-Synovialis [20, 22] und im periartikulären fibrösen Gewebe als rheumatoides Granulom (Rheumaknoten) manifestieren, insbesondere bei monoartikulärer Manifestation können diese klinisch als Pseudotumoren imponieren [20].

Pathologien von Gelenkprothesen

Inflammatorischer Pseudotumor bei Endoprothesen des Hüftgelenkes mit dysfunktioneller Metall/Metall-Paarung (SLIM-Typ VI)

Insbesondere bei Endoprothesen des Hüftgelenkes mit dysfunktioneller Metall/Metall-Paarung („metal on metal“

Author's personal copy

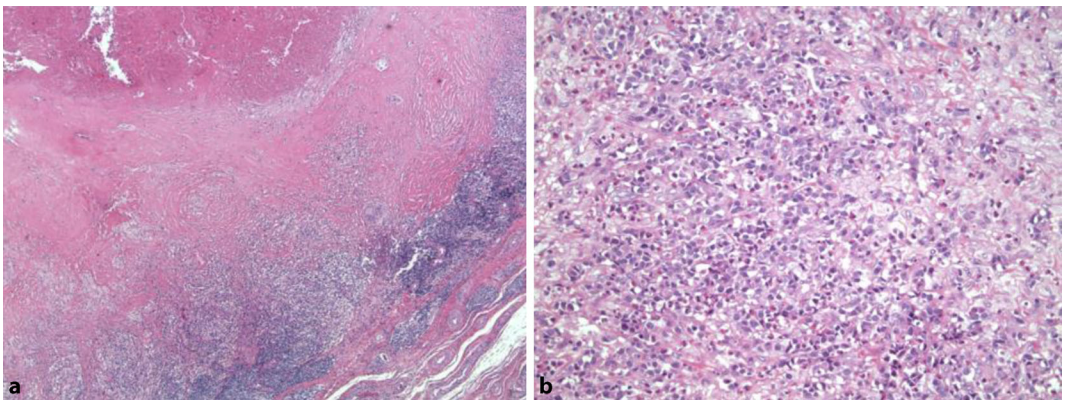

Abb. 5 ▲ Systematik der Pathologien von Gelenkprothesen (HE-Färbung, Originalvergr. 50:1 und 250:1). **a** Periprothetischer Pseudotumor bei Metall/Metall-Paarung (SLIM Typ VI): bandförmige, gelenklumennahe eosinophile Nekrosen mit ausgeprägter Ansammlung von Lymphozyten (ALVAL-Score: „high"). **b** Periprothetisches malignes Lymphom (SLIM Typ VIII): ALC-1-negatives anaplastisches großzelliges T-Zell-Lymphom mit blastären Infiltraten und Ansammlungen von eosinophilen Granulozyten

[MoM]) und in seltenen Fällen bei dysfunktionellen Kniegelenkprothesen mit bestimmten metallischen Koppelungstypen [21, 23] können neben ausgeprägten Lymphozyteninfiltraten ausgeprägte, oft subtotale Nekrosen in der Neosynovialis (SLIM Typ VI, ◘ **Abb. 5a**) und im periartikulären, periprothetischen Gewebe bestehen. Diese sind auf Korrosionsphänomene zurückzuführen und werden auch als inflammatorische Pseudotumoren bezeichnet. Die Graduierung erfolgt gemäß dem ALVAL(„aseptic lymphocytic vasculitis-associated lesions")-Score [6].

Maligne periprothetische Neoplasien

Der genaue pathogenetische Zusammenhang zwischen der Implantation von Gelenkendoprothesen und der Entwicklung sehr seltener maligner, periimplantärer Tumoren [18] ist aufgrund der aktuell widersprüchlichen Datenlage ungeklärt. Eine statistische Häufung konnte weder für solide Tumoren noch für Neoplasien des hämatopoetischen Systems nachgewiesen werden [16]. Bei dysfunktionellen MoM-Gleitpaarungen wird ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Lymphomen (◘ **Abb. 5b**) diskutiert [31]. Folglich sollte insbesondere bei Vorliegen von periimplantären, inflammatorischen Pseudotumoren diese Differenzialdiagnose berücksichtigt werden.

Fazit für die Praxis

Gelenktumoren stellen in der Rheumatologie und in der orthopädischen Rheumatologie seltene, aber wichtige Differenzialdiagnosen von malignen und benignen Tumoren sowie Pseudotumoren dar. Als gewebliche Ursprungsorte liegen die Synovialis, das periartikuläre fibröse Gewebe, das periartikuläre ossäre und auch das periimplantäre Gewebe vor. Pseudotumoren sind als eigenständige, allerdings hoch heterogene Entität anzusehen. Dieses Bild zeigt sich im Wesentlichen durch umschriebene, somit tumorartige Depositionen von Kristallen, kalkartigen Ablagerungen, vaskulären Malformationen, Ektasien der Synovialis und des Gelenkkapselgewebes, Pseudozysten, aber auch durch fokale destruktive (z. B. fremdmaterialinduzierte) Entzündungen, fokale fibrinoide Nekrosen (im Sinne eines Rheumaknotens) und durch eine High-grade-Synovialitis. Methodisch basiert diese Diagnostik auf konventionellen Standardfärbungen, auf immunhistochemischen Analysen von formalinfixierten und paraffineingebetteten Materialien und auch auf molekularen Diagnoseverfahren. Für die rheumapathologische Differenzialdiagnostik werden ein *Gelenktumorpanel* und ein *Karzinommetastasenpanel* vorgeschlagen. Wichtig für die Diagnostik ist die Korrelation mit klinischen und bildgebenden Daten. *Insbesondere bei primär entzündlichen Erkrankungen sind rheumatologische, rheumaorthopädische Befunde, die radiologische Diagnostik und auch mikrobiologische Befunde im Sinne einer interdisziplinären Diagnostik erforderlich.*

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. V. Krenn
MVZHZMD Trier GmbH
Max-Planck-Str. 5, 54296 Trier, Deutschland
Krenn@Patho-Trier.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. V. Krenn, C. Liewen, V.T. Krenn, N. Arens und C. Dierkes geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Literatur

1. Agaimy A (2019) Myxoid soft tissue tumours: an algorithm for differential diagnosis. Pathologe 40(4):353–365. https://doi.org/10.1007/s00292-019-0623-2
2. Boland JM, Folpe AL, Hornick JL, Grogg KL (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(8):1225–1229. https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181a6d86
3. Cassier P, Gelderblom H, Stacchiotti S et al (2012) Efficacy of imatinib mesylate for the treatment of locally advanced and/or metastatic tenosynovial

Author's personal copy

giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis. Cancer 118(6):1649–1655
4. Carloni R, Gandolfi S, Elbaz B, Bonmarchand A, Beccari R, Auquit-Auckbur I (2019) Dorsal Dupuytren's disease: a systematic review of published cases and treatment options. J Hand Surg Eur Vol. https://doi.org/10.1177/1753193419852171
5. Carlson JW, Fletcher CD (2007) Immunohistochemistry for beta-catenin in the differential diagnosis of spindle cell lesions: analysis of a series and review of the literature. Histopathology 51(4):509–514
6. Campbell P, Ebramzadeh E, Nelson S, Takamura K, De Smet K, Amstutz HC (2010) Histological features of pseudotumor-like tissues from metal-on-metal hips. Clin Orthop Relat Res 468(9):2321–2327. https://doi.org/10.1007/s11999-010-1372-y
7. Cannarile MA, Weisser M, Jacob W, Jegg AM, Ries CH, Rüttinger D (2017) Colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) inhibitors in cancer therapy. J Immunother Cancer 5(1):53. https://doi.org/10.1186/s40425-017-0257-y
8. Chebib I, Rosenberg AE, Fletcher CD, Rosenthal DI, Hornicek FJ, Nielsen GP (2016) Primary intra-articular sarcoma: a clinicopathological study of 15 cases. Histopathology 69(4):614–623. https://doi.org/10.1111/his.12978
9. Doyle LA, Vivero M, Fletcher CD, Mertens F, Hornick JL (2014) Nuclear expression of STAT6 distinguishes solitary fibrous tumor from histologic mimics. Mod Pathol 27(3):390–395. https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.164
10. Evert K, Kühnel T, Weiß KT, Wohlgemuth WA, Vielsmeier V (2019) Diagnosis and management of vascular malformations: interdisciplinary teamwork in demand. Pathologe 40(4):422–430. https://doi.org/10.1007/s00292-019-0625-0
11. Fuerst M, Haybaeck J, Zustin J et al (2009) Crystal arthropathies. Orthopäde 38(6):501–510
12. Fletcher C, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F (2013) WHO classification of tumours of soft tissues and bone. IARC, Lyon, S 100
13. Gelderblom H, Cropet C, Chevreau C, Boyle R, Tattersall M, Stacchiotti S, Italiano A, Piperno-Neumann S, Le Cesne A, Ferraresi V, Penel N, Duffaud F, Cassier P, Toulmonde M, Casali P, Taieb S, Guillemaut S, Metzger S, Pérol D, Blay JY (2018) Nilotinib in locally advanced pigmented villonodular synovitis: a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 19(5):639–648. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30143-8
14. Goldblum J, Weiss S, Folpe AL (2013p) Enzinger and Weiss's soft tissue tumors, 6. Aufl. Elsevier Saunders, Philadelphia, S 670
15. Hempfling H, Krenn V (2016) Schadenbeurteilung am Bewegungssystem. Band 1: Grundlagen, Gelenkflächen, Osteonekrosen, Epiphysen, Impingement, Synovialis, S 490–503
16. Hunt LP, Blom AW, Matharu GS, Porter ML, Whitehouse MR (2018) The risk of developing cancer following metal-on-metal hip replacement compared with non metal-on-metal hip bearings: findings from a prospective national registry "The National Joint Registry of England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man". PLoS One 13(9):e204356. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204356
17. Houdek MT, Scorianz M, Wyles CC (2017) Long-term outcome of knee arthroplasty in the setting of pigmented villonodular synovitis. Knee 24(4):851–855. https://doi.org/10.1016/j.knee.2017.04.019
18. Keidel K, Thomsen M, Dierkes C, Haas H (2020) Very rare cases of periprosthetic malignant neoplasms: data from 4000 cases of endoprosthetic joint replacements from the histopathologic implant register. Orthopade 49(3):248–254. https://doi.org/10.1007/s00132-019-03839-x
19. Koch K, Reddemann K, Klapper W, Oschlies I (2019) Hematological neoplasias as differential diagnoses of soft tissue tumors. Pathologe 40(4):412–421. https://doi.org/10.1007/s00292-019-0588-1
20. 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):939–946. https://doi.org/10.1007/s00132-018-3649-x
21. Krenn V, Morawietz L, Perino G, Kienapfel H et al (2014) Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology. Pathol Res Pract 210(12):779–786. https://doi.org/10.1016/j.prp.2014.09.017
22. Krenn V, Morawietz L, Burmester G-R et al (2006) Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. Histopathology 49:358–364
23. Kirchen N, Reich L, Waldstein W, Hopf T, Heller KD, Wienert S, Krenn V (2020) ARMD-Reaktionsmuster bei Kniegelenkendoprothesen. Orthopade 49:183–189. https://doi.org/10.1007/s00132-019-03776-9
24. Littrell LA, Inwards CY, Rose PS, Wenger DE (2019) Chondrosarcoma arising within synovial chondromatosis of the lumbar spine. Skelet Radiol. https://doi.org/10.1007/s00256-019-03170-8
25. Nottrott M, Streitbürger A, Gosheger G, Guder W, Hauschild G, Hardes J (2019) Intra-articular soft-tissue sarcoma of the knee: Is extra-articular resection and tumor endoprosthetic reconstruction the solution? A retrospective report on eight cases. Orthop Rev (Pavia) 10(1):7764. https://doi.org/10.4081/or.2019.7764
26. Amann K, Kain R, Klöppel G (2016) Pathologie: Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett, 3. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, S 978–980 (Kap. 35)
27. Remberger K, Faust H, Keyl W (1985) Calcific tendinitis. Clinical aspects, morphology, pathogenesis and differential diagnosis. Pathologe 6(4):196–203
28. Schaefer IM, Hornick JL (2018) Diagnostic immunohistochemistry for soft tissue and bone tumors: an update. Adv Anat Pathol 25(6):400–412. https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000204
29. Shinawi M, Hicks J, Guillerman RP, Jones J, Brandt M, Perez M, Lee B (2007) Multiple ganglion cysts ('cystic ganglionosis'): an unusual presentation in a child. Scand J Rheumatol 36(2):145–148
30. Thway K, Fisher C (2014) Synovial sarcoma: defining features and diagnostic evolution. Ann Diagn Pathol 18(6):369–380. https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2014.09.002
31. Wagner P, Olsson H, Ranstam J, Robertsson O, Zheng MH, Lidgren L (2012) Metal-on-metal joint bearings and hematopoetic malignancy. Acta Orthop 83:553–558
32. Wick MR (2014) Metastases to bones. Semin Diagn Pathol 31(1):53–65. https://doi.org/10.1053/j.semdp.2013.12.001