

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. HAMPERL)

Knotige Zellwucherungen im und am Hoden bei adrenogenitalem Syndrom*

Von

F. ODUNJO

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 7. September 1962)

Bei einzelnen Fällen von adrenogenitalem Syndrom (AGS) bei Knaben sind tumorartige Wucherungen im Hoden beschrieben worden, deren morphologische und funktionelle Einordnung große Schwierigkeiten bereitete. WILKINS u. Mitarb. (1940), FASSBENDER (1950) und HEDINGER (1954) hielten sie für gewuchertes ektopisches Nebennierenrindengewebe, während LANDING und GOLD (1951) sowie SCHOEN u. Mitarb. (1961) annahmen, daß es sich um doppelseitige Zwischenzellwucherungen handele.

Bei der widersprüchlichen Beurteilung dieser bisher bekannt gewordenen Fälle erscheint es daher berechtigt, eine Beobachtung eines Falles von AGS bei einem Knaben mitzuteilen, bei dem sich beidseitig in den Hoden knotige Wucherungen fanden, und diese einem weiteren Fall von AGS gegenüberzustellen, in dem sich im Nebenhoden einwandfreies ektopisches Nebennierenrindengewebe nachweisen ließ.

Kasuistik

Fall 1. Es handelte sich um einen im Alter von $3\frac{1}{2}$ Jahren in *klinische Beobachtung* gekommenen Knaben mit dem kennzeichnenden Bild einer Pseudopubertas praecox. Zu Beginn des zweiten Lebensjahres war bei ihm eine besonders rasche Vergrößerung des Penis mit verstärkter Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale aufgetreten. Der Knabe kam Anfang 1962 in der Universitäts-Hautklinik Bonn (Direktor: Prof. Dr. SCHUERMAN) zur Aufnahme. Unter den dort erhobenen Befunden sind vor allem der stark erhöhte Wert der 17-Ketosteroid-Ausscheidung im Harn (31 mg/24 Std) sowie der Blutdruckwert von 170/100 zu nennen. Zusammen mit den Zeichen der Pseudopubertas praecox ergab sich daher die Diagnose eines kongenitalen AGS mit Hypertension. Der Knabe verstarb bereits kurz nach der Klinikaufnahme an einer interkurrenten bronchopulmonalen Infektion.

Die *Obduktion* (S. 102/62) ergab: $3\frac{1}{2}$ -jähriger Knabe von Aussehen und Gestaltmerkmalen etwa eines 8—10-jährigen. Körpergröße 152 cm. Länge des Penis 7,5 cm. Um die Peniswurzel kräftige Schambehaarung, deren Begrenzung dem männlichen Typus entspricht. Beidseitige Hyperplasie der Nebennierenrinde (Abb. 1) mit gyriformer Beschaffenheit der Oberfläche; Gewicht der Nebenniere rechts 22 g, links 19 g. Die Hoden beidseits vergrößert, mit glatter Oberfläche; Gewicht der Hoden: rechts 5 g, links 4,5 g. Auf der Schnittfläche der Hoden unscharf knotige Durchsetzung durch ein gelb-bräunliches Gewebe (Abb. 2), vereinzelte ebensolche hirsekorngroße Knötchen in beiden Nebenhoden. Prostata vergrößert, $4 \times 3 \times 1$ cm. Thymus von 32 g Gewicht. Hyperplasie der Gaumentonsillen sowie auch von mediastinalen Lymphknoten. In den Lungen eine hämorrhagische Pneumonie in allen Lappen; hämorrhagische Tracheitis und Bronchitis. Die übrigen Organe ohne wesentliche Besonderheiten.

Mikroskopischer Befund. Die Nebennieren zeigten eine schmale Zona glomerulosa, von der aus sich Zellsäulen nach der Tiefe zu verfolgen lassen. Diese lösen sich jedoch bald auf; der größte Anteil des verbreiterten Rindengewebes entspricht einer Zone, die, abweichend

* Auf Veranlassung und unter Leitung von Priv.-Doz. GROPP.

etwa von einer Zona fasciculata, der sog. Transformationszone im Sinne einer progressiven Transformation nach TONUTTI (1942) zu vergleichen ist. Die einzelnen Zellen (Abb. 3a) weisen ein eosinophiles Cytoplasma, einen großen chromatinreichen Zellkern mit einem kleinen, meist unscharf gezeichneten Nucleolus auf. Die Retikulinfaser-Färbung nach GOMORI zeigt in typischer Weise, daß Gruppen und Stränge der Nebennierenrindenepithelien von Retikulinfasern umspinnen werden (Abb. 4a). Bei der Reaktion zum Nachweis der alkalischen Phosphatase findet sich ein mittelstarker Ausfall im Cytoplasma. Unter den Befunden an den übrigen Organen außer den Hoden verdient nur noch derjenige an der *Adenohypophyse* ein

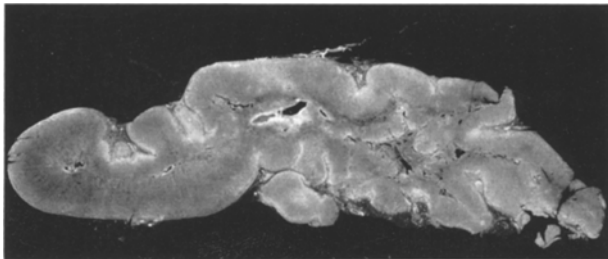


Abb. 1. Linke Nebenniere, Fall 1; Schnittpräparat, HE. Übersicht, Vergr. 3mal

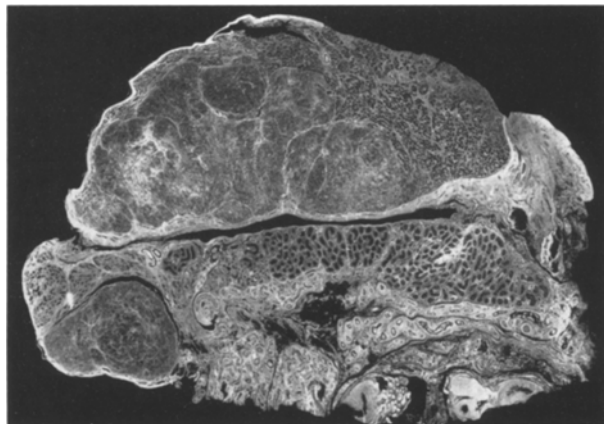


Abb. 2. Linker Hoden und Nebenhoden, Fall 1; Schnittpräparat, Gomori-Retikulinfaserfärbung. Übersicht. Knotige Durchsetzung des Hodens, Kompression der Hodenkanälchen; einzelne Knoten im Nebenhoden, Vergr. 3,5mal

besonderes Interesse: Es läßt sich eine auffällige Vermehrung der acidophilen und amphophilen Zellen nachweisen, während basophile Zellen nur in ganz geringer Zahl vorhanden sind.

In beiden *Hoden* nimmt das aus Hodenkanälchen aufgebaute Parenchym nur die äußere Zone ein, während die übrigen Anteile aus zusammenfließenden knotigen Wucherungen großer Zellelemente bestehen. In diesen Knoten sind noch die Septula, das Rete testis sowie auch einzelne atrophische Hodenkanälchen erhalten. Die aufbauenden, von einander scharf abgegrenzten Zellelemente (Abb. 3b) besitzen ein breites, vielfach fein vacuolisierendes Cytoplasma. Die

Zellkerne sind groß, bläschenförmig und schließen ein bis zwei scharf gezeichnete große Nucleoli ein. Die Darstellung der Retikulinfasern nach GOMORI läßt ein sehr dichtes Netz argyrophiler Fasern erkennen, welches jede einzelne Zelle umspinnt. Die Sudan-Färbung zum Nachweis von Neutralfetten zeigt einen geringen Fettgehalt dieser Zellen im Cytoplasma. Keine Reinkeschen Kristalloide. Die Reaktion zum Nachweis der alkalischen Phosphatase ist stark positiv. Die Knötchen im Nebenhoden besitzen einen völlig gleichartigen Aufbau. — Es handelt sich also auch pathologisch-anatomisch um ein AGS im Sinne einer Pubertas praecox mit Hyperplasie der Nebennierenrinde und eigentümlichen knotigen Zellwucherungen im Hoden.

Fall 2. Männlicher Säugling, der 5 Tage nach der Geburt wegen anhaltenden Erbrechens im Krankenhaus aufgenommen wurde. (Gewicht bei der Aufnahme 3870 g.) Ein Pylorustumor wurde nicht palpiert. Auffallend war die schwach entwickelte Muskulatur. Eine Diagnose

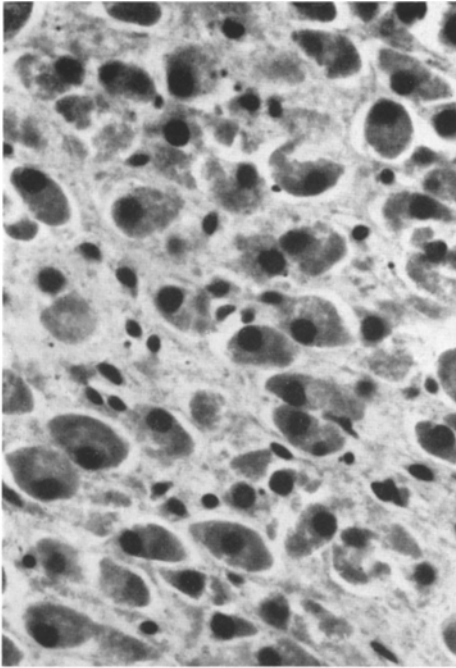


Abb. 3a

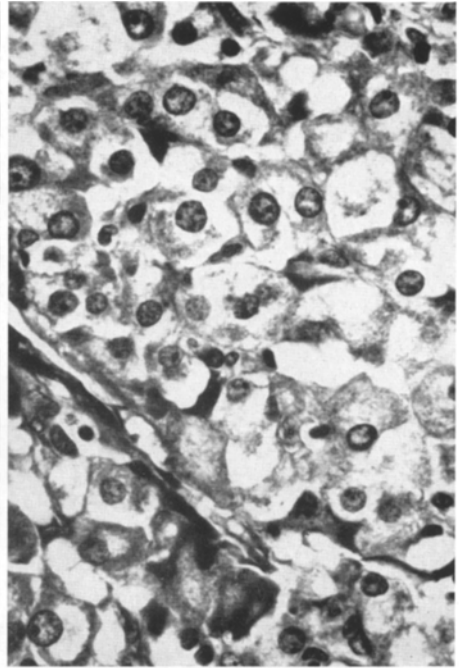


Abb. 3b

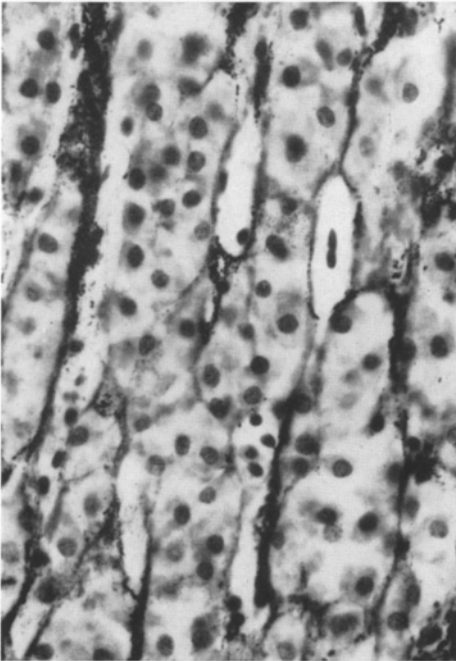


Abb. 4a

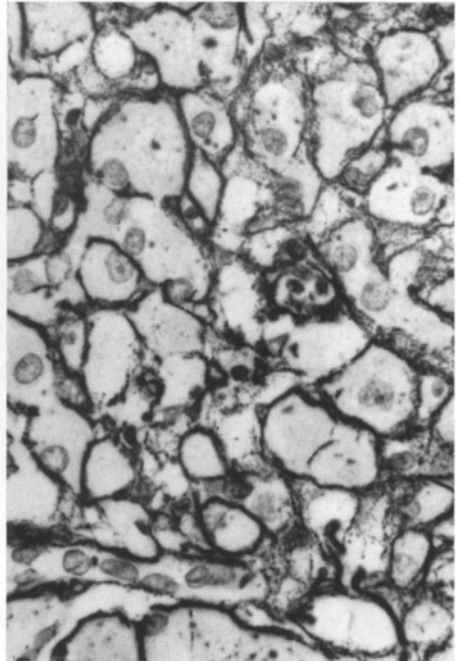


Abb. 4b

Abb. 3a u. b. Fall 1, HE, Vergr. 400mal. a Nebennierenrinde; Zone der progressiven Transformation. Chromatindichte Zellkerne. b Tumorartige Zwischenzellwucherung im Hoden, Fall 1. Große Zellen mit vacuolisiertem Cytoplasma; große Zellkerne, 1—2 große Nucleoli

Abb. 4a u. b. Fall 1, Gomori-Retikulinfaserfärbung, Gegenfärbung Feulgen. Vergr. 400mal. a Zone der progressiven Transformation. Epitheliale Gliederung von Zellgruppen umspinnen von Retikulinfasern. b Jede einzelne Zelle von Fasern umspinnen

konnte nicht gestellt werden. Das Kind verstarb im Alter von 3 Wochen. Bemerkenswert ist, daß ein Bruder dieses Kindes ebenfalls im Alter von 1 Woche unter der klinischen Diagnose einer Duodenalstenose bei unstillbarem Erbrechen gestorben war. Eine Obduktion war bei diesem Bruder nicht durchgeführt worden.

Die jetzt bei dem zweiten Kind durchgeführte *Obduktion* (S. 330/62) ergab folgenden Befund: 3 Wochen altes männliches Kind; Länge 56 cm. Gewicht 4150 g. Schwach entwickelte

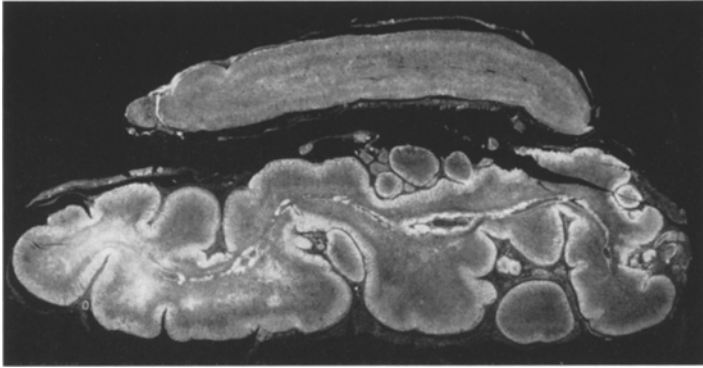


Abb. 5. Linke Nebenniere, Fall 2 (unten) im Vergleich zu normal großer Nebenniere (oben) eines gleichaltrigen Säuglings. Schnittpräparat, HE, Vergr. 3,5mal

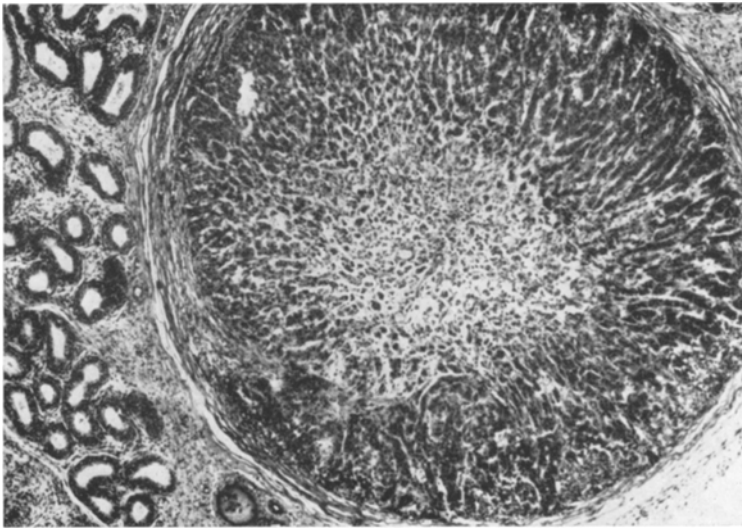


Abb. 6. Rechter Nebenhoden, Fall 2. Hyperplastisches, ektopisches Nebennierenrindengewebe. HE, Vergr. 40mal

Muskulatur. Beidseitige Hyperplasie der Nebennierenrinde mit ausgesprochen gyriformer Beschaffenheit der Oberfläche (Abb. 5); Gewicht beider etwa gleich großen Nebennieren zusammen 11 g (Normalgewicht beider Nebennieren eines gleichaltrigen Säuglings: 4,0 g [POTTER]). Das äußere Genitale unauffällig. Prostata vergrößert. Lungenbefund: Paravertebrale Pneumonie. Die übrigen Organe ohne makroskopische Besonderheiten.

Die *histologische Untersuchung* zeigt an den *Nebennieren* eine sehr schmale Zona glomerulosa, während der größte Teil der Rinde von einer Transformationszone eingenommen wird. Die polygonalen Zellen dieser Zone besitzen einen chromatinreichen Kern mit kleinem, unscharf gezeichnetem Nucleolus. Bei der Retikulinfaser-Darstellung nach GOMORI sind nur spärliche Fasern vorhanden, die Gruppen und Stränge von Zellen umschließen. In der

Adenohypophyse sind die eosinophilen und amphophilen Zellen in reichlicher Zahl vorhanden, während basophile Zellen überaus spärlich sind.

Beide *Hoden* besitzen entsprechend dem Alter einen Aufbau aus ganz unreifen Hodenkanälchen. Während der linke Nebenhoden ebenfalls keine Besonderheiten aufweist, finden sich im rechten Nebenhoden zwei hirsekorngroße gelb-bräunliche Knötchen (Abb. 6). Diese besitzen einen der Nebennierenrinde völlig gleichenden Aufbau und entsprechen ektopischem Nebennierenrindengewebe mit den gleichen Zeichen der progressiven Transformation wie die Nebenniere selbst. Auch hier ist das Cytoplasma stark eosin-färbbar, und die Kerne sind chromatinreich. Sichere Leydig'sche Zwischenzellen sind im Hodengewebe nicht nachweisbar. — Die Prostata zeigt eine drüsige Hyperplasie mit reichlich abgeschilferten, verfettenden Epithelien in den Drüsenlichtungen.

Bei diesem an paravertebraler Pneumonie verstorbenen Säugling wurde eine Form der Hyperplasie der Nebennierenrinde pathologisch-anatomisch festgestellt, die, auch in Anbetracht der offenbar abhängigen Veränderungen der Prostata, durchaus derjenigen bei einem adrenogenitalen Syndrom entspricht; im Hinblick auf das klinische Symptom des unstillbaren Erbrechens dürfte es sich also um ein AGS mit Salzverlustsyndrom gehandelt haben. Im Nebenhoden bestanden Knötchen von versprengtem Nebennierenrindengewebe mit der gleichen Hyperplasie wie im Hauptorgan.

Besprechung

Bei dem Versuch, den beschriebenen Befund an den Hoden im Fall I zu deuten, haben wir davon auszugehen, daß derartige Beobachtungen von mehreren Autoren (WILKINS u. Mitarb. 1940, FASSBENDER 1950, HEDINGER 1954 u. a.), besonders auch in der zusammenfassenden Darstellung des Krankheitsbildes des AGS von BIERICH (1961; vgl. auch JORES 1955), als tumorartige Hyperplasien von ektopischem Nebennierenrindengewebe im Hoden gedeutet wurden; wenn demgegenüber eine Reihe von Fällen [3 Fälle von LANDING und GOLD (1951) und der Fall von SCHOEN u. Mitarb. (1961)] beschrieben sind, in denen offenkundig gleichartige Wucherungen als Zwischenzellwucherungen bezeichnet wurden, so zeigt dies, wie schwierig eine eindeutige morphologische Klassifizierung derartiger Hodenveränderungen sein muß. Diese Schwierigkeiten ergeben sich, wie mehrere der genannten Autoren hervorheben, aus der großen morphologischen Ähnlichkeit von Nebennierenrindengewebe mit hyperplastischen Zwischenzellen. Dazu kommt, daß in den häufigeren Fällen des kongenitalen AGS mit kleinen unreifen Hoden, also ohne tumorartige Wucherungen des Hodens, Zwischenzellen praktisch fehlten. Bei solchen Schwierigkeiten einer Entscheidung auf Grund der Morphologie allein ist erklärlich, daß man häufig einer Deutung zuneigte, die am besten zu den bestehenden Anschauungen über die Pathogenese des AGS paßte: also zu der Annahme einer hyperplastischen, tumorartigen Wucherung von schlummerndem ektopischem Nebennierenrindengewebe im Hoden unter der Wirkung der erhöhten ACTH-Produktion (HEDINGER 1954; BIERICH 1961) ganz entsprechend der Wucherung der Nebennierenrinde selbst.

Nach Untersuchungen von WIESEL (1898) tritt ektopisches Nebennierenrindengewebe häufig im ganzen Verlauf des ursprünglichen Wolffschen Ganges auf. Er fand an 15 Paaren von Hoden und Nebenhoden von Neugeborenen 23mal, d. h. in 76,5%, versprengtes Nebennierenrindengewebe im Nebenhoden, wobei

die rechte Seite bevorzugt zu sein schien. Die Mehrzahl dieser Knötchen lag im Bereich des Nebenhodenschwanzes (vgl. auch ESAU 1924). Solche aus Nebennierenrindengewebe aufgebaute Knötchen sind gewöhnlich mit einer Kapsel versehen und scharf von dem umgebenden Gewebe abgegrenzt.

Dem entspricht durchaus der Befund, wie er in unserem Fall 2 erhoben wurde; denn dort ließen sich, ganz entsprechend dem häufigeren Vorkommen auf der rechten Seite, im rechten Nebenhodengewebe zwei Knötchen auffinden, die von der Umgebung scharf abgegrenzt waren und in allen Einzelheiten ihres Aufbaus der hyperplastischen Nebennierenrinde selbst gleich waren. Dieser Fall 2 gibt uns somit eine sichere Grundlage an die Hand, wenn wir die Entscheidung auf Grund morphologischer Kriterien herbeizuführen suchen, ob es sich bei den beidseitigen knotigen Hyperplasien der Hoden (und auch der Nebenhoden) im Falle 1 um hyperplastisches ektopisches Nebennierenrindengewebe oder um Zwischenzellwucherungen handelt.

Die tumorartigen Wucherungen im Hoden und Nebenhoden des Falles 1 bestehen aus groben soliden Ballen von etwas unscharfer Abgrenzung und zeigen nirgendwo eine Gliederung, wie sie sowohl die hyperplastische Nebennierenrinde wie auch das ektopische Nebennierenrindengewebe im Falle 2 besitzt. Dies wird besonders auch durch das Ergebnis der Retikulinfaserfärbungen unterstrichen: In der Nebennierenrinde umschließen die argyrophilen Fasern in einer für ein epitheliales Organ typischen Weise Gruppen oder Stränge der Zellen, während die argyrophilen Fasern innerhalb der tumorartigen Wucherungen im Hoden (und Nebenhoden bei Fall 1) wie ein dichtes Netz jede einzelne Zelle umspinnen, ähnlich wie es auch bei den Zwischenzellhyperplasien, etwa des atrophischen Hodens, der Fall ist.

Bemerkenswerte Unterschiede ergeben sich ferner beim Vergleich der Zellkerne und der Nucleoli: die Zellkerne des hyperplastischen Nebennierenrindengewebes sind verhältnismäßig chromatinreich, ein Nucleolus klein, nur unscharf gezeichnet und in der Regel in der Einzahl vorhanden. Dagegen besitzen die Zellen der knotigen Wucherungen im Hoden und Nebenhoden des Falles 1 große bläschenförmige Zellkerne und große, scharf gezeichnete Nucleoli in der Ein- oder Zweizahl. Große Nucleoli gelten aber (vgl. STIEVE 1930, BARGMANN 1962) als eines der morphologischen Kennzeichen der Leydigischen Zwischenzellen; damit stimmt auch überein, daß wir in mehreren, zum Vergleich herangezogenen Fällen von Zwischenzellwucherungen verschiedener Genese, z. B. auch Zwischenzellwucherungen bei Fällen von sog. Klinefelter-Syndrom, überall Kernkörperchen von der gleichen Eigenart wie in dem hier besprochenen Fall 1 auffinden konnten. Der Vergleich mit ektopischem Nebennierenrindengewebe, das im Rahmen eines AGS gewuchert ist, mit den in Frage stehenden Wucherungen im Hoden und Nebenhoden des Falles 1, sowie die feinere morphologische Analyse der Faserverteilung und der Zellkerne, erlauben uns also die Aussage, daß die Wucherungen dieses ersten Falles nicht aus Nebennierenrindengewebe, sondern aus Zwischenzellen bestehen. Das Auftreten der gleichen Veränderungen im Nebenhoden, wie sie im Hoden vorhanden waren, läßt sich auf das Vorkommen von Zwischenzellen auch im Nebenhoden (u. a. STIEVE 1930) zurückführen. Wir möchten annehmen, daß diese Auffassung auch auf manche der anders gedeuteten Fälle in der Literatur zutrifft.

Eine Erklärung der Entstehung derartiger Zwischenzellwucherungen im Rahmen des bisher angenommenen Pathogenese-Schemas des adrenogenitalen Syndroms ist schwierig. Die Morphologie und die durch sie mögliche Einordnung dieser Hodenveränderungen dürfte dazu wohl kaum in der Lage sein. Es wäre aber durchaus vorstellbar, daß die hormonale Aktivität derartiger Zwischenzellwucherungen im Rahmen eines kongenitalen adrenogenitalen Syndroms weitgehend von derjenigen abweicht, wie sie normalerweise den Zwischenzellen des Hodens zukommt. Dafür sprechen Ergebnisse von SCHOEN u. Mitarb. (1961), nach denen sich eine der hyperplastischen Nebennierenrinde ähnliche Steroidhormonaktivität bei in vitro-Bestimmung dieser Hormone an den Zwischenzellwucherungen des Hodens ergab. Im gleichen Sinne sprechen die früheren Beobachtungen von WILKINS u. Mitarb. (1940), PRADER (1953) u. a. über eine Rückbildung der knotigen Hyperplasien der Hoden nach Cortisonbehandlung.

Zusammenfassung

Bei einem 3½-jährigen Knaben mit adrenogenitalem Syndrom (mit Hypertension) fand sich eine Hodenvergrößerung mit tumorartigen Zwischenzellwucherungen. Ein 3 Wochen alter männlicher Säugling mit den anatomischen Merkmalen eines adrenogenitalen Syndroms und den klinischen Zeichen eines Salzverlustsyndroms wies im rechten Nebenhoden Knötchen von hyperplastischem ektopischem Nebennierenrindengewebe auf. Durch den Vergleich der knotigen Hoden- bzw. Nebenhodenwucherungen in beiden Fällen wurde in dem ersten Fall eine morphologische Einordnung dieser Veränderungen als Zwischenzellwucherungen ermöglicht.

Nodular Growths in and near the Testes in the Adrenogenital Syndrome

Summary

In a three and a half year old boy with the adrenogenital syndrome and hypertension the testes were enlarged with tumor-like overgrowths of the interstitial cells. In a three week old infant boy with the anatomic stigmata of the adrenogenital syndrome and with the clinical manifestations of a salt-losing syndrome, the right epididymis was nodular with hyperplastic ectopic adrenal tissue. By comparing the nodular testes of the first case with the epididymal growths of the second case, the changes in the first case could be classified morphologically as hyperplasia of the interstitial cells.

Literatur

- BARGMANN, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Stuttgart: Georg Thieme 1962.
- BISHOP, P. M., D. P. VAN MEUERS, D. R. WILLCOX and D. ARNOLD: Interstitial-cell tumour of the testis in a child. *Brit. med. J.* **1960**, No 5168, 238—242.
- BONGIOVANNI, A. M., and W. R. EBERLEIN: Defective steroidal biogenesis in congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* **21**, 661 (1958).
- COOK, C. D., R. E. GROSS, B. H. LANDING and A. S. ZYGMUNTOWICS: Interstitial-cell tumor of the testis, Study of a 5-year old boy with precocious puberty. *J. clin. Endocr.* **12**, 725—739 (1952).
- ESAU: Akzessorische Nebennieren am Samenstrang. *Dtsch. Z. Chir.* **185**, H. 5/6 (1924).

- FASSBENDER, H.: Pseudopubertas praecox bei doppelseitiger diff. NNrindenhyperplasie und ektopischen NNR-Knötchen im Hoden. *Verh. dtsh. path. Ges.* **32**, 272—276 (1950).
- HEDINGER, C.: Beidseitige Hodentumoren und kongenitales adrenogenitales Syndrom. (Leydig-Zellen oder Nebennierenrindengewebe?) *Schweiz. Z. allg. Path.* **17**, 743 (1954).
- JORES, A.: *Handbuch der Inneren Medizin*, VII/1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- LANDING, B. H., and E. GOLD: The occurrence and significance of Leydig-cell proliferation in familial adrenal cortical hyperplasia. *J. clin. Endocr.* **11**, 1436 (1951).
- MOE, P. J., and O. H. IVERSEN: Leydig-cell tumor of the testis in a 6 $\frac{1}{2}$ year old boy. *Acta paediat.* (Uppsala) **50**, 417—422 (1961).
- POTTER, E. L.: *Pathology of the fetus and the newborn*. Chicago: Year Book Publishers 1953.
- PRADER, A.: Die Häufigkeit des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms. *Helv. paediat. Acta* **13**, 426 (1958).
- SCHOEN, E. J., V. RAIMONDO and O. V. DOMINGUEZ: Bilateral testicular tumors complicating adrenocortical hyperplasia. *J. clin. Endocr.* **21**, 518—532 (1961).
- STAUBITZ, W. J., O. J. OBERKIRCHER and M. S. BLICK: Precocious puberty in a case of bilateral interstitial cell tumor of testes. *J. Urol.* (Baltimore) **69**, 562—570 (1953).
- STIEVE, H.: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie*, Bd. VII/2. Berlin: Springer 1930.
- TONUTTI, E.: Die Umbauvorgänge in den Transformationsfeldern der NNrinde als Grundlage der NNrindenarbeit. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **52**, 32 (1942).
- WIESEL, J.: Akzessorische Nebennieren im Bereich des Nebenhodens. *Wien. klin. Wschr.* **18**, 443 (1898).
- WILKINS, L., W. FLEISCHMANN and J. E. HOWARD: Makrogenitosomia praecox associated with hyperplasia of the androgenic tissue of the adrenal cortex and death from cortico-adrenal insufficiency. *Endocrinology* **26**, 385 (1940).

Dr. F. ODUNJO, Pathologisches Institut der Universität,
53 Bonn-Venusberg