

Aus dem Pathologischen Institut des Kantonsspitals Winterthur
(Leiter: Prof. Dr. CHR. HEDINGER)

Psammomkörper in Schilddrüsen eines Kropfendemiegebietes

Von

CHRISTIAN SAUTER

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 9. Oktober 1963)

In Schilddrüsentumoren erwecken konzentrisch geschichtete Kalkkonkremente, sog. Psammomkörper oder Kalkospheriten, den Verdacht auf Malignität. Die vorliegende Untersuchung hat den Zweck, die Bedeutung der Psammomkörper in Schilddrüsen eines Kropfendemiegebietes zu prüfen.

Eigene Untersuchungen

Untersuchungsgut. Sämtliche Schilddrüsenschnitte aus der histologischen Sammlung des Pathologischen Institutes des Kantonsspitals Winterthur der Jahre 1959—1962 wurden auf Psammomkörper geprüft. In den Jahren 1959 und 1960 wurde nur ein kleiner Teil der normalen Schilddrüsen und der banalen Knotenkröpfe des Sektionsgutes histologisch untersucht, so daß nur eine Auswahl von Präparaten berücksichtigt werden konnte. In den Jahren 1961 und 1962 stehen dagegen bei fast allen Sektionen verwertbare Schnitte zur Verfügung. Von den chirurgisch entfernten Strumen sind in allen Fällen der Jahre 1959—1962 Schnitte vorhanden. Die Gesamtzahl der untersuchten Fälle ist aus Tabelle 1 ersichtlich, die Verteilung auf verschiedene Krankheitsprozesse aus Tabelle 1 und 2.

Bei den chirurgisch entfernten Strumen untersuchte ich in der Regel ein bis drei Schnitte, bei den Sektionen je einen Hämalaun-Eosin-gefärbten Routineschnitt. Bei Präparaten mit Kalkospheriten wurden die folgenden zusätzlichen Färbungen angefertigt: Van Gieson, PAS, Eisen nach TURNBULL und Kalk nach VON KOSSA.

Psammomkörper. Als Psammomkörper werden nach VIRCHOW runde oder ovale, aus mehreren konzentrisch geschichteten Schalen aufgebaute Gebilde bezeichnet, die in der Schilddrüse sowohl im Interstitium wie in Follikeln liegen können. Im Hämalaun-Eosin-Präparat sind die Psammomkörper meist blau-violett, bei Fixation in saurer Lösung aber auch rötlich oder farblos (KLINCK u. Mitarb. 1959). Im van Gieson-Schnitt färben sie sich gelbbraun, stellenweise etwas rötlich an, im Unterschied zu den roten Psammomkörpern der Meningeome. Kalk ist in allen, Eisen dagegen nur in einzelnen Psammomkörpern vorhanden. Ihr Durchmesser liegt zwischen 10 und 100 μ . Kalkospheriten dürfen in der Schilddrüse nicht mit banalen, amorphen, häufig auch runden oder ovalen Verkalkungen verwechselt werden, denen aber die konzentrische Schichtung fehlt.

Resultate

Die Resultate sind in den Tabellen 1, 2 und 3 zusammengefaßt. In 715 *normalen und degenerativ oder entzündlich veränderten Schilddrüsen* ist kein einziger Psammomkörper zu finden. Vollkommen normale Schilddrüsen kommen auch heute trotz Jodsalzprophylaxe bei uns kaum vor. So sind die meisten Schilddrüsen übergewichtig und enthalten häufig kleine Proliferationszentren ohne Ausbildung eigentlicher Adenome. Derartige Schilddrüsen wurden dann als normal taxiert, wenn ihr Gewicht 30 g nicht überschritt. Unter den 684 Normalfällen sind auch 109 Neugeborene und Säuglinge klassiert, deren Schilddrüsen ebenfalls durchwegs Kalkospheriten vermissen lassen.

Tabelle 1. Zahl der auf Psammomkörper untersuchten Schilddrüsen
(Psk. = Psammomkörper)

	Biopsien			Autopsien			Gesamtzahl der untersuchten Fälle nach Grundkrankheit der Schilddrüse geordnet		
	Gesamtzahl der Fälle	Anzahl mit Psk.	% mit Psk.	Gesamtzahl der Fälle	Anzahl mit Psk.	% mit Psk.	Gesamtzahl der Fälle	Anzahl mit Psk.	% mit Psk.
Normale Schilddrüsen	—	—	—	684	—	—	684	—	—
Schilddrüsen mit degenerativen Veränderungen .	—	—	—	9	—	—	9	—	—
Entzündlich veränderte Schilddrüsen	14	—	—	8	—	—	22	—	—
Hyperplasie und Tumoren	632	9	1,4	1057	14	1,3	1689	23	1,36
Gesamtzahl der untersuchten Fälle	646	9	1,39	1758	14	0,8	2404	23	1

Die Fälle mit diffusen Hyperplasien und Tumoren sind in Tabelle 2 zusammengestellt und nach Diagnosen aufgeteilt. Bei *diffusen Hyperplasien* irgendwelcher Art — 304mal

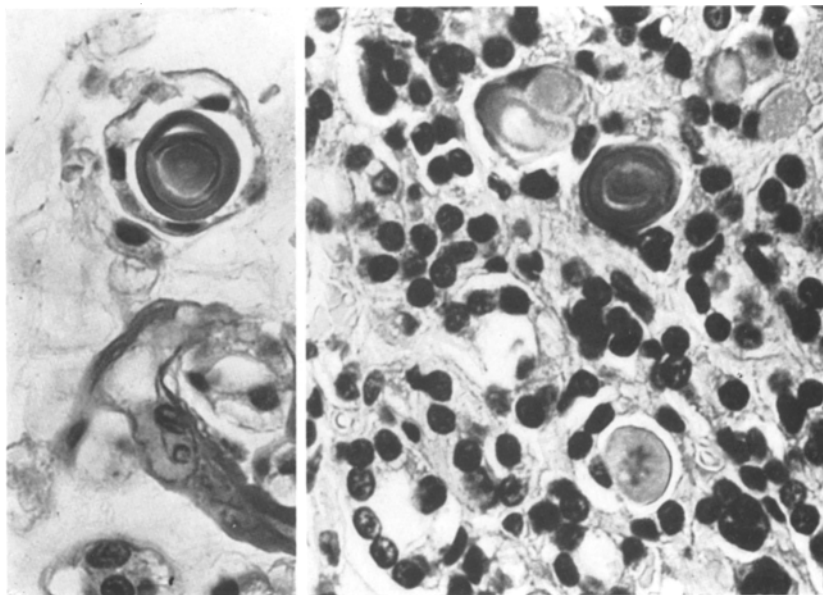


Abb. 1. Psammomkörper in mikrofollikulären Adenomen der Schilddrüse (Paraffin, 600 ×). Links: Intrafollikulärer Psammomkörper in einer normal großen Schilddrüse (30 g) mit kleinem mikrofollikulärem Adenom und stark hyalinisiertem Zwischengewebe (SW 647/61, 72jähriger Mann, PAS-Färbung). Rechts: Intrafollikulärer Psammomkörper in mikrofollikulärem Adenom einer Struma nodosa colloides (40 g), (SW 561/62, 78jährige Frau, HE-Färbung)

handelt es sich um diffuse Kolloidstrumen, zum Teil mit knotiger Hyperplasie, nur einmal um eine Struma diffusa parenchymatosa und 28mal um eine Struma Basedow — sind keine Psammomkörper zu sehen.

Bei der Gruppe der *gutartigen Tumoren* finden sich Psammomkörper ausschließlich in mikrofollikulären und großzellig-eosinophilen Adenomen.

Die 13 positiven Befunde bei 400 Fällen mit *mikrofollikulären Adenomen* betreffen drei normal große Schilddrüsen mit kleinen mikrofollikulären Adenomen und zehn Strumen verschiedener Art mit mikrofollikulären Anteilen. Die Psammomkörper liegen dabei ausschließlich in mikrofollikulären Partien, die aus sehr kleinen Follikeln mit kubischen, regelmäßigen Zellen aufgebaut sind (Abb. 1). Hier und da ist etwas Kolloid vorhanden. Die Psammomkörper befinden sich vor allem in Follikeln, meist in ganz kleiner Zahl. So ist in einem Präparat von ungefähr 0,5 cm² in der Regel nur ein Psammomkörper zu sehen. Weitere Schnitte zeigen häufig überhaupt keine Kalkospheriten mehr.

Wesentlich häufiger als in mikrofollikulären Knoten sind Psammomkörper in *großzellig-eosinophilen Adenomen*, nämlich in sechs von 44 Fällen. Die Tumoren dieser Gruppe mit

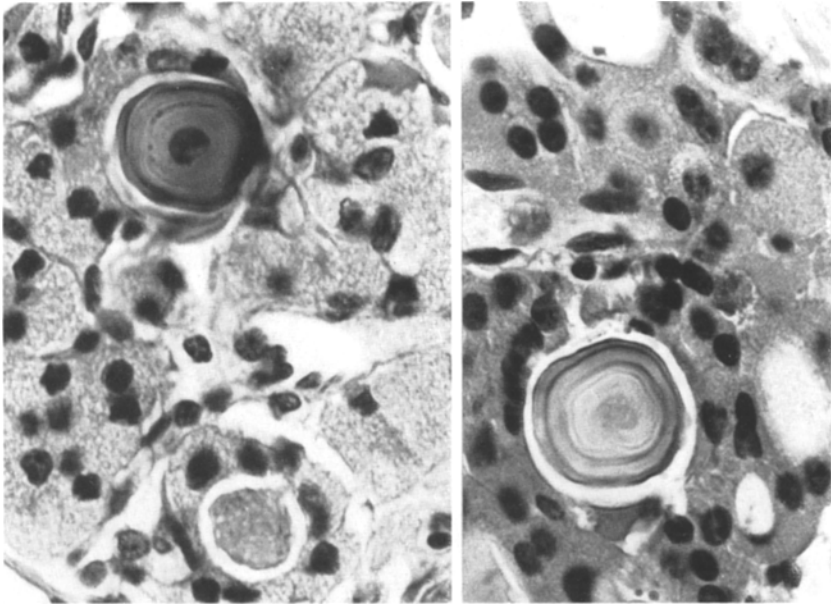


Abb. 2. Psammomkörper in großzellig-eosinophilen Adenomen der Schilddrüse (Paraffin, 600 ×, links van Gieson-Färbung, BW 360/62, 39jährige Frau; rechts HE-Färbung, BW 6463/62, 41jährige Frau)

Psammomkörpern sind rein großzellig-eosinophil und gehören ausschließlich dem mikrofollikulären oder trabekulären Bautyp an (Abb. 2). Papilläre großzellig-eosinophile Geschwülste sind in der Gruppe dieser psammomkörperhaltigen Adenome nicht vorhanden. Die Kalkospheriten sind typisch gebaut und liegen teils im Interstitium, teils im Follikel. Im Einzelpräparat von ungefähr 0,5 cm² sind in der Regel mehrere Psammomkörper vorhanden, und auch in weiteren Schnitten können wieder derartige Kalkospheriten gefunden werden.

Da großzellig-eosinophile Adenome häufig nur bedingt gutartig sind, habe ich die Frage ihrer allfälligen Malignität ganz besonders geprüft. Histologisch können alle sechs großzellig-eosinophilen Adenome mit Psammomkörpern als gutartig klassiert werden. Gefäßleinbrüche oder Kapseldurchbrüche fehlen. Auch Malignitätszeichen wie unvollkommene Ausbildung des onkocytären Charakters (Körnchen weniger dicht, weniger oxyphil, HAMPERL) sind nicht vorhanden. Alle sechs Fälle betreffen Frauen. Ein Adenom stellt einen Zufallsbefund bei der Sektion dar. Metastasen waren autopsisch nicht nachweisbar. Bei den übrigen fünf Geschwülsten handelt es sich um Operationspräparate. Die fünf Patientinnen standen anlässlich der Operation im Alter von 39—63 Jahren. Sie wurden zwischen Ende 1961 und Ende 1962 operiert. Zur Zeit der Operation und auch bei der Nachuntersuchung im August 1963, $\frac{3}{4}$ — $1\frac{1}{2}$ Jahre später, konnten keine Metastasen festgestellt werden.

Bei 40 primären *bösartigen Schilddrüsentumoren* kommen Psammomkörper fast ausschließlich im *malignen Papillom* vor. Drei von vier derartigen Papillomen weisen Psammomkörper auf und zwar in großer Zahl. Auf jedem Schnitt von ungefähr 0,5 cm² sind über

Tabelle 2. Vorkommen von Psammomkörpern bei Schilddrüsenhyperplasie und Tumoren (Psk. = Psammomkörper)

	Biopsien			Autopsien			Gesamtzahl der untersuchten Fälle nach Tumortyp geordnet		
	Gesamtzahl der Fälle	Anzahl mit Psk.	% mit Psk.	Gesamtzahl der Fälle	Anzahl mit Psk.	% mit Psk.	Gesamtzahl der Fälle	Anzahl mit Psk.	% mit Psk.
Hyperplasie und gutartige Schilddrüsentumoren (außer mikrofollikulären und großzellig-eosinophilen Adenomen)	373	—	—	795	—	—	1168	—	—
Mikrofollikuläres Adenom (in normal großen Schilddrüsen oder Strumen) . . .	203	1	0,5	197	12	6	400	13	3,25
Großzellig-eosinophiles Adenom (Onkocytom oder sog. Hürthlezzell-Adenom)	30	5	17	14	1	7,2	44	6	13,6
Malignes Papillom Metastasierendes Adenom	2	2	100	2	1	50	4	3	75
Großzellig-eosinophiles Carcinom	3	—	—	—	—	—	3	—	—
Organoides Adenocarcinom	5	1	20	1	—	—	6	1	17
Solides Carcinom .	4	—	—	2	—	—	6	—	—
Anaplastisches Carcinom . . .	—	—	—	1	—	—	1	—	—
Sarkom	5	—	—	4	—	—	9	—	—
Hämangioendotheliom	5	—	—	4	—	—	9	—	—
Metastasen anderer Tumoren in der Schilddrüse. . .	—	—	—	37	—	—	37	—	—
Gesamtzahl der untersuchten Fälle	632	9	1,4	1057	14	1,3	1689	23	1,36

Tabelle 3

Psammomkörper bei gutartigen Veränderungen und bösartigen Geschwülsten der Schilddrüse

	Gesamtzahl der Fälle	Anzahl mit Psammomkörpern	% mit Psammomkörpern
Normale Schilddrüsen und gutartige Schilddrüsenveränderungen	2327	19	0,8
Carcinome	22	4	18
Sarkome, Hämangioendotheliome und Metastasen	55	0	0

50 Kalkospheriten zu sehen (Abb. 3). Im einzigen malignen Papillom ohne Psammomkörper sind im Unterschied zu den anderen drei Tumoren die Papillen lockerer angeordnet, die Epithelien zum Teil großzellig-eosinophil. Daß es sich auch hier um eine maligne Geschwulst handelt, geht aus dem invasiven Wachstum mit Kapseldurchbrüchen und Gefäßeinbrüchen hervor.

Bei den übrigen bösartigen Schilddrüsentumoren findet sich nur noch bei einem organoiden Adenocarcinom ein einziger Kalkospherit, der aber nicht im Tumorgewebe selbst, sondern in unauffälligem Drüsengewebe liegt. Die übrigen Carcinome, die Sarkome und die Hämangioendotheliome zeigen keine Psammomkörper. Auch die 37 Schilddrüsen mit Metastasen sind frei von derartigen Kalkospheriten.

Aus der Gegenüberstellung gut- und primär bösartiger epithelialer Schilddrüsenveränderungen in Tabelle 3 geht deutlich hervor, daß Psammomkörper in Carcinomen wesentlich häufiger sind als in Adenomen. Einzig das großzellig-eosinophile Adenom macht eine gewisse Ausnahme.

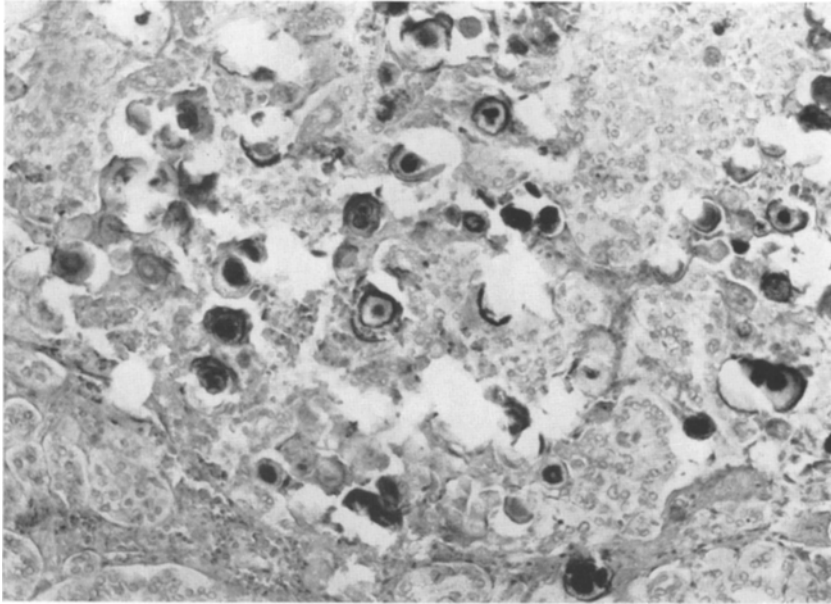


Abb. 3. Psammomkörper in malignem Papillom der Schilddrüse (Paraffin, 150 \times , Eisenfärbung nach TURNBULL, BW 4534/62, 32jährige Frau)

Diskussion

Psammomkörper der Schilddrüse sind schon lange bekannt (WOELFLER, PAYR und MARTINA, LANGHANS, WEGELIN). Die diagnostische Bedeutung der Kalkospheriten für die Beurteilung der Malignität wird aber erst in neuerer Zeit besonders hervorgehoben (KLINCK 1949). Zahlreiche Untersucher halten heute sogar Psammomkörper für einen beinahe sicheren Hinweis auf ein Schilddrüsen-carcinom (KLINCK u. Mitarb., LOPES CARDOZO u. Mitarb.; CRILE u. FISHER; FRANTZ; WINSHIP u. CHASE; BATSAKIS u. Mitarb.; UNDERWOOD u. Mitarb.; LINDSAY; NASSIF u. Mitarb.; sowie GÉRARD-MARCHANT u. Mitarb.).

Eingehende statistische Untersuchungen über Psammomkörper in der Schilddrüse wurden aber nur von BATSAKIS und KLINCK durchgeführt. BATSAKIS (1956) findet Psammomkörper in sieben, d.h. in 2,4% der 288 gutartigen, fast ausschließlich knotigen Strumen. Bei malignen Schilddrüsen-geschwülsten dagegen kann er sie in 44, d.h. in 40,7% der 108 Fälle nachweisen. Die Kalkospheriten kommen vor allem in papillären, aber auch in follikulären und undifferenzierten Carcinomen vor. Dagegen ist das einzige Sarkom von BATSAKIS frei von derartigen Steinchen. Die Statistik von KLINCK und WINSHIP zeigt ähnliche Ver-

hältnisse. 48% der 473 Schilddrüsenkarzinome weisen Psammomkörper auf und zwar 61% der papillären, 26% der follikulären und 13% der undifferenzierten Carcinome. Bei den übrigen 2153 Schilddrüsen, vor allem Knotenkröpfen, normalen Schilddrüsen, chronischen Thyreoiditiden und Schilddrüsen mit Metastasen, ist nur ein einziger Psammomkörper in einem Knotenkropf zu finden. BATSAKIS u. Mitarb. bekräftigen 1960 in einer neuen Statistik die diagnostische Signifikanz der Psammomkörper in der Schilddrüse. In 40,5% von 207 malignen und in nur 1,6% von 612 gutartigen Schilddrüsen können sie Kalkospheriten nachweisen.

In unserem Kropfendemiegebiet treffen wir zum Teil recht ähnliche Verhältnisse an. So finde ich Psammomkörper auch bei uns nur in 19, d. h. in 0,8% von 2327 normalen und entzündlich veränderten Schilddrüsen oder gutartigen Schilddrüsen Geschwülsten, dagegen bei vier, d. h. 18% der 22 Schilddrüsenkarzinome. Der relativ niedere Prozentsatz von Carcinomen mit Psammomkörpern beruht auf dem geringen Anteil der bei uns seltenen malignen Papillome, die am meisten Kalkospheriten enthalten.

In gutartigen Strumen sind Psammomkörper ausschließlich in mikrofollikulären und vor allem in großzellig-eosinophilen Adenomen nachweisbar. In mikrofollikulären Adenomen treten die Kalkospheriten nur ganz vereinzelt auf. Sie sind häufig nur in einem Schnitt einer Reihe histologischer Präparate zu sehen. Eine besonders eingehende mikroskopische Kontrolle derartiger Schilddrüsen ist aber angezeigt, da Psammomkörper auch in der unauffälligen Randzone bösartiger Geschwülste liegen können (FRANTZ; KLINCK 1955). Ein solches Beispiel stellt das organoide Adenocarcinom der vorliegenden Serie dar (s. Tabelle 2), wo Psammomkörper nur im unverdächtigen Gewebe gefunden werden.

Bemerkenswert ist das häufige Vorkommen von Psammomkörpern in großzellig-eosinophilen Adenomen, finde ich sie doch in 13,6% derartiger Geschwülste. Sie sind im einzelnen Tumor zwar weniger zahlreich als im malignen Papillom, aber immerhin bedeutend häufiger als in mikrofollikulären Adenomen. Ob Psammomkörper in großzellig-eosinophilen Adenomen als Ausdruck einer Tendenz zur Malignität derartiger Geschwülste gewertet werden müssen, ist vorläufig noch nicht zu entscheiden, da die Beobachtungszeiten der entsprechenden Patientinnen zu kurz sind. Bisher sind nach $\frac{3}{4}$ — $1\frac{1}{2}$ Jahren noch keine Rezidive oder Metastasen aufgetreten, was aber die Malignität dieser Geschwülste nicht ausschließt, da großzellig-eosinophile Carcinome sehr langsam wachsen können (CHESKY u. Mitarb.; GARDNER). Immerhin fehlen die üblichen histologischen Malignitätszeichen.

Aus meinen Untersuchungsergebnissen lassen sich folgende Schlüsse ziehen: Auch in unserem Kropfendemiegebiet kommen Psammomkörper nur in Schilddrüsenkarzinomen in größerer Zahl vor. Treten sie in an sich gutartigem Gewebe auf, so muß immer nach einem benachbarten Carcinom gesucht werden, da die Psammomkörper auch das unverdächtige Grenzgewebe befallen können. Abgesehen von den Carcinomen sind in unserem Kropfendemiegebiet Psammomkörper vor allem in großzellig-eosinophilen Adenomen zu finden, wo ihre Bedeutung noch nicht klar ist. Derartige Tumoren müssen aber auf Grund der Erfahrungen mit Psammomkörpern bei den übrigen Schilddrüsen Geschwülsten sicher ganz besonders vorsichtig beurteilt werden.

Zusammenfassung

2404 Schilddrüsen eines Kropfendemiegebietes wurden auf Psammomkörper untersucht. Derartige Kalkospheriten sind in vier von 22 Fällen, d. h. in 18% der Schilddrüsenkarzinome und nur in 19 von 2327 Fällen, d. h. in 0,8% normaler Schilddrüsen und gutartiger Schilddrüsenveränderungen, wie Entzündungen, Hyperplasien und Adenome, nachweisbar. Bei 55 Fällen mit Sarkomen, Hämangioendotheliomen und Metastasen in der Schilddrüse fehlen Psammomkörper. Die prozentualen Verhältnisse entsprechen ungefähr den Ergebnissen außerhalb der eigentlichen Kropfendemiegebiete. In den gutartigen Strumen des nordostschweizerischen Endemiegebietes können Psammomkörper nur in mikrofollikulären und großzellig-eosinophilen Adenomen (Onkocytomen oder sog. Hürthlezell-Adenomen) gefunden werden, wobei die relative Häufigkeit von 13,6% Fällen mit Kalkospheriten in den großzellig-eosinophilen Adenomen besonders auffällt. Die Frage, ob das Vorkommen von Psammomkörpern auch in diesen Geschwülsten als Hinweis auf eine mögliche Malignität gewertet werden muß, ist auf Grund der noch kurzen Beobachtungszeit nicht sicher zu beantworten. Morphologisch sind die psammomkörperhaltigen großzellig-eosinophilen Adenome der vorliegenden Serie als gutartig zu bezeichnen.

Psammoma bodies in the thyroid glands from an endemic goiter region

Summary

2404 thyroid glands from an endemic goiter region were examined for psammoma bodies. These calcospherites are seen in 4 out of 22 cases (18%) of thyroid carcinoma and only in 19 out of 2327 cases (0,8%) of normal thyroid glands and those which show benign alterations as caused by inflammation, hyperplasia, or adenomatous growth. Psammoma bodies are absent in 55 thyroids affected by sarcomas, hemangioendotheliomas, and metastases. These percentages represent the approximate results that are similarly obtained in nonendemic goiter areas. Psammoma bodies are observed in the benign struma endemic to north-eastern Switzerland, but only in the microfollicular and the large-cell eosinophilic adenoma varieties (the oncocytoma or so-called Hürthle cell adenoma). The relative frequency of 13,6% cases of large-cell eosinophilic adenomas with calcospherites is particularly striking. It is difficult to answer the question whether the presence of psammoma bodies in these tumors is evidence of possible malignancy, considering that the period of observing the patients is not yet very long. The large-cell eosinophilic adenomas containing psammoma bodies in these series may be categorized as morphologically benign.

Literatur

- BATSAKIS, J. G.: Calcospherites and thyroid carcinoma. Univ. Mich. med. Bull. **22**, 530—532 (1956).
 — R. H. NISHIYAMA and C. R. RICH: Microlithiasis (calcospherites) and carcinoma of the thyroid gland. Arch. Path. **69**, 493—498 (1960).
 CHESKY, V. E., W. C. DREESE and C. A. HELLWIG: Hürthle cell tumors of the thyroid gland: a report on 45 cases. J. clin. Endocr. **11**, 1535—1548 (1951).
 CRILE jr., G., and E. R. FISHER: Simultaneous occurrence of thyroiditis and papillary carcinoma. Cancer (N.Y.) **6**, 57—62 (1953).

- FRANTZ, V. K.: Pathology of the thyroid. In: S. C. WERNER, The thyroid, S. 273. New York: Paul B. Hoeber 1955.
- GARDNER, L. W.: Hürthle cell tumors of the thyroid. Arch. Path. **59**, 372—387 (1955).
- GÉRARD-MARCHANT, R., J. D. PICARD, J. BABINET et C. GASQUET: Les calcifications thyroïdiennes. Valeur diagnostique. Presse méd. **70**, 1849—1852 (1962).
- HAMPERL, H.: Onkozyten und Onkozytome. Virchows Arch. path. Anat. **335**, 452—483 (1962).
- KLINCK, G. H.: Papillary tumors of the thyroid gland. N.Y. St. J. Med. **49**, 302—305 (1949).
- Diskussionsbemerkung zu KLINCK, G. H. and WINSHIP, T.: Occult sclerosing carcinoma of the thyroid. Trans. Amer. Goiter Ass. **1955**, 287—297.
- , and T. WINSHIP: Psammoma bodies and thyroid cancer. Cancer (N.Y.) **12**, 656—662 (1959).
- LANGHANS, T.: Über die epithelialen Formen der malignen Struma. Virchows Arch. path. Anat. **189**, 69—188 (1907).
- LINDSAY, S.: Carcinoma of the thyroid gland. Springfield (Ill.): Ch. C. Thomas 1960.
- LOPES CARDOZO, P., H. MULLER u. N. K. M. DE LEEUW: Gezwelpunctie met cytologisch onderzoek van het punctaat in een geval van struma papillomatosa lateralis. Ned. T. Geneesk. **93**, 3902—3904 (1949).
- NASSIF, N., R. LAUMONIER et R. LAQUERRIÈRE: Les critères de malignité des épithéliomas thyroïdiens. Presse méd. **69**, 2300—2303 (1961).
- PAYE, E., u. A. MARTINA: Über wahre laterale Nebenkröpfe; pathologisch-anatomisch und klinische Beiträge. Dtsch. Z. Chir. **85**, 535—576 (1906).
- UNDERWOOD, C. R., L. V. ACKERMAN and C. ECKERT: Papillary carcinoma of thyroid. Surgery **43**, 610—621 (1958).
- VIRCHOW, R.: Die krankhaften Geschwülste. Dreißig Vorlesungen gehalten während des Wintersemesters 1862—1863 an der Universität zu Berlin. Bd. 2, S. 108. Berlin: August Hirschwald 1864/65.
- WEGELIN, C.: Schilddrüse. In: F. HENKE u. O. LUBARSCH: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, 8. Band. Berlin: Springer 1926.
- WINSHIP, T., and W. CHASE: Thyroid carcinoma in children. Surg. Gynec. Obstet. **101**, 217—224 (1955).
- WOELFLER, A.: Über die Entwicklung und den Bau des Kropfes. Langenbecks Arch. klin. Chir. **29**, 1—97 (1883).

Dr. CHR. SAUTER,
Pathologisches Institut, Kantonsspital, Winterthur (Schweiz)