

Formen granulomatöser Orchitis

H. F. BÜNZLI

Institut d'anatomie pathologique de l'Université de Lausanne
(Directeur: Prof. CHR. HEDINGER)

Eingegangen am 10. April 1968

Forms of Granulomatous Orchitis

Summary. This investigation is based on 26 cases of granulomatous orchitis. In the clinical course one can distinguish two groups: patients with a swelling of the scrotum and distinct signs of inflammation, and patients with a gradually developing hard testicular "tumour". The histological picture shows a chronic, diffuse or focal, predominantly intratubular inflammation with involvement of the lamina propria and the interstitium. Histologically the intratubular localization of the inflammation resembles a granulomatous reaction. These granulomas are irregularly composed of large eosinophilic cells resembling histiocytes, of lymphocytes, plasmocytes, neutrophils, fibroblasts, giant cells, collagen and reticular fibres, and capillaries. Necrosis is not found.

Histologically the 26 cases may be divided into three groups: a classic form with all elements of inflammation; a form consisting mainly of small cells and fibres and practically free of the large eosinophilic cells; and finally a form dominated by the large eosinophilic cells.

In two cases the PAS positive bodies, usually intracellular and seen frequently in granulomatous orchitis, occasionally contain also calcium and iron, a finding which suggests a certain similarity with the Michaelis-Gutmann bodies of malakoplakia. The question remains if these two cases represent a special form of orchitis.

The etiology is unexplained.

Zusammenfassung. Die Untersuchung umfaßt 26 Fälle granulomatöser Orchitis. Nach dem Verlaufe lassen sich 2 Gruppen bilden, Patienten mit Schwellung des Scrotums und ausgeprägtem Entzündungszeichen oder Patienten mit einem sich allmählich entwickelnden harten „Hodentumor“. Histologisch liegt eine chronische, diffuse oder herdförmige, vorwiegend intratubuläre Entzündung mit Beteiligung der Lamina propria und des Zwischen- gewebes vor, die wegen der intratubulären Lokalisation in den Schnittpräparaten Granulome imitiert. Diese bauen sich aus großen eosinophilen histiocytären Zellen, Lymphocyten, Plasmazellen, polynucleären Leukocyten, Fibroblasten, Riesenzellen, kollagenen sowie retikulären Fasern und Capillaren in wechselnder Verteilung auf. Nekrosen fehlen.

Die 26 Fälle lassen sich histologisch in 3 Gruppen einteilen: Eine klassische oder gemischt- zellige Form, die alle Entzündungselemente enthält, eine kleinzellig-fibröse Form, bei der die großen eosinophilen Zellen weitgehend fehlen, und schließlich eine großzellige Form, bei der die großen eosinophilen Zellen das Bild zahlenmäßig beherrschen.

Bei 2 Beobachtungen enthalten die bei granulomatöser Orchitis an sich banalen, vorwiegend intracellulären und in der PAS-Färbung purpurroten Körperchen z.T. zusätzlich Calcium und Eisen, so daß sie den Michaelis-Gutmann-Körperchen der Malakoplakie gleichen. Ob es sich bei diesen beiden Fällen um eine besondere Orchitisform handelt, steht noch offen.

Die Ätiologie ist ungeklärt.

Die sog. granulomatöse Orchitis entspricht einer chronischen unspezifischen vorwiegend intratubulären Hodenentzündung, wobei die tubuläre Lokalisation der Entzündungselemente das Bild von Granulomen entstehen läßt. Es handelt sich dabei aber nicht um echte, sondern nur um Pseudogranulome oder granulom-

ähnliche Veränderungen (SPJUT und THORPE, 1956; CULLEN und VOSS, 1966), so daß korrekterweise von einer chronischen pseudogranulomatösen Orchitis gesprochen werden müßte. GRUENBERG hat 1926 an Hand von 3 Fällen erstmals auf diese Hodenentzündung hingewiesen, deren Ursache auch heute noch nicht geklärt ist; ja es stellt sich sogar die Frage, ob es sich überhaupt um eine nosologische Einheit handelt. An einer größeren Serie derartiger Fälle granulomatöser Orchitis haben wir deshalb die Frage geprüft, inwieweit diese Orchitisform von anderen Hodenentzündungen abgegrenzt werden kann und ob sich klinisch oder pathologisch-anatomisch gewisse Untergruppen bilden lassen.

Material und Methode

Im bioptischen Untersuchungsgut des Pathologischen Institutes der Universität Lausanne von 1927 bis Ende 1967 wurden sämtliche Präparate von Hodenentzündungen mit Ausnahme der Tuberkulose nachkontrolliert, wobei unter insgesamt 130 Fällen 19 Beobachtungen von granulomatöser Orchitis gefunden werden konnten. Nur 5 Fälle waren schon als solche klassiert worden, 8 als subakute oder chronische Orchiepididymitis, 2 als chronische eitrige Entzündung des Hodens und 1 als fibröse Orchitis. 3 Fälle liefen unter anderen Diagnosen. 7 weitere Fälle stammen aus den Pathologischen Instituten in Winterthur, Zürich, St. Gallen und Freiburg i. Br.¹. Unsere Untersuchungsserie setzt sich also aus 26 Fällen zusammen, die das histologische Kriterium der Orchitis mit dem Bild von sog. Granulomen erfüllen. Es handelt sich um 25 Operationspräparate und um eine Biopsie.

Die Präparate wurden in Bouinscher Lösung, in Formol oder Formol-Sublimat fixiert. Einbettung in Paraffin-Bienenwachs, Paraffin oder Paraplast. Färbungen: Hämalaun-Eosin, van Gieson, PAS, Elastin, Gram, Methenamin-Silbernitrat, Calciumnachweis nach von Kossa, Carbol-Fuchsin-Färbung nach PUTT (1951) (Methode nach BERG, 1953, 1954), eine Färbung, die in unseren Testpräparaten normale Spermienköpfe und Tbc-Bakterien rot darstellt. Bei einem Teil der Fälle wurden ferner folgende Färbungen durchgeführt: Alizarinrot, Turnbullblau, Sudanschwarz, Alcianblau, Feulgen, Pilzfärbung nach GRIDLEY, Azan, PAS nach Diastasebehandlung, Reticulumimprägnation nach GÖMÖRI.

Klinische Befunde

Bei 3 der 26 Patienten fehlen klinische Angaben, und bei 8 stehen nur vereinzelte Befunde zur Verfügung. Anamnestisch ist bemerkenswert, daß 2 Patienten beidseitig und 1 Patient homolateral herniotomiert worden waren. 1 Patient war wegen einer Hydrocele operiert worden, 3 hatten ein Hodentrauma durchgemacht. Das Alter anläßlich der Hodenoperation liegt zwischen 39 und 75 Jahren; das Durchschnittsalter beträgt 60 Jahre. In 9 Fällen ist der linke, in 13 Fällen der rechte Hoden befallen, bei 4 Fällen fehlen Seitenangaben. Bei keinem unserer Fälle sind beide Hoden betroffen.

Bei den 15 klinisch genauer untersuchten Patienten finden wir zwei Verlaufsformen: Einen *akuten Verlauf* mit Schwellung, Schmerzen und Rötung des Scrotums und ausgesprochenen Entzündungszeichen wie Fieber, Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit und der Leukocytenzahl bei 9 Patienten. Einen *schleichenden Verlauf* mit schmerzloser Schwellung und Verhärtung des Scrotalinhaltes ohne Entzündungszeichen, meist normaler Blutsenkungsreaktion und Leukocytenzahl bei 6 Patienten. Differentialdiagnostisch wurden vor allem Hodentumoren und unspezifische Entzündung von Hoden oder Nebenhoden oder beider in Betracht gezogen. In einigen Fällen wurde auch an Tuberkulose gedacht.

¹ Den Herren Dr. B. EGLOFF, Winterthur, PD Dr. R. SIEBENMANN, St. Gallen, Prof. Dr. E. UEHLINGER, Zürich, und Prof. Dr. H. U. ZOLLINGER, Basel, sei auch an dieser Stelle für die Präparate gedankt.

Pathologische Anatomie

Makroskopischer Befund

In 18 der 26 Fälle war der Hoden vergrößert, in 3 Fällen normal, bei 4 Fällen fehlen Angaben, bei 1 Fall handelt es sich nur um eine Biopsie. Die Konsistenz war in $\frac{3}{4}$ der Fälle mit entsprechenden Angaben erhöht, die Farbe der Schnittfläche grauweiß oder normal. Die Hodenhüllen waren in 5 Fällen verdickt, in einem dieser Fälle knotig. Verwachsungen zeigten 4 Fälle. Bei 17 Fällen fehlen entsprechende Angaben. Der Nebenhoden wurde nur bei 4 Fällen näher beschrieben, wobei dreimal eine Vergrößerung vermerkt worden war.

Histologischer Befund

Was die *Ausbreitung* der granulomatösen Entzündungsherde in den Tubuli anbelangt, lassen sich zwei Formen abgrenzen, ein mehr *diffuser Typus* (22 von 26 Fällen) und ein mehr *herdförmiger Typus* (4 von 26 Fällen). Beim diffusen Typus ist der Großteil der Tubuli im Sinne der granulomatösen Orchitis befallen. Es finden sich allerdings immer einzelne Kanälchen, welche keine intratubuläre Entzündung aufweisen, der Befall ist also nie total. Aber auch die granulomfreien Kanälchenabschnitte sind nicht intakt, sie zeigen vielmehr eine verdickte, aufgesplitterte Tunica propria mit lymphoplasmocellulären Infiltraten und im Lumen nur noch Reste von zusammengedrängten Sertolizellen und ausnahmsweise von Spermatogonien. Andere Elemente der Spermiogenese fehlen. Beim herdförmigen Typus sind nur Gruppen von granulomatös veränderten Kanälchen zu sehen, wobei das Restgewebe jedoch die gleichen Veränderungen aufweist wie die granulomfreien Abschnitte der diffusen Form. Auch hier sind keine völlig intakten Bezirke vorhanden.

Der *Tubulus* steht im Mittelpunkt der granulomatösen Entzündung, wobei aber auch die Lamina propria und das Zwischengewebe betroffen sind. Klassisch befallene Tubuli weisen keine Elemente der Spermiogenese oder Spermien selbst mehr auf. Sertolizellen können dagegen noch vorhanden sein. Im Lumen sind Plasmazellen, Lymphocyten, einige polynucleäre Leukocyten und große histiocytenartige oder epithelähnliche Zellen zu sehen. Diese sind bald mehr polygonal, mit feinen Ausläufern in den Ecken, die eine Verbindung von Zelle zu Zelle herzustellen scheinen, bald mehr rundlich. Hin und wieder grenzen die Zellen epithelartig dicht aneinander. Die größten Zellen erreichen einen Durchmesser von 20 μ . Der durch eine gut gezeichnete Membran begrenzte Kern ist oval, manchmal auch rundlich, bis 8 μ im größten Durchmesser. Das Kerninnere ist hell, chromatinarm, mit einem, selten mehreren Nucleoli. Das Cytoplasma ist fein granuliert, stark eosinophil, hin und wieder auch von eher wabiger Struktur. Gelegentlich sind Vacuolen von bis 7 μ Durchmesser zu erkennen.

In der PAS-Färbung ist das Bild dieser Zellen recht vielfältig. In einzelnen Fällen ist das ganze Cytoplasma purpurrot gefärbt, in anderen sind nur PAS-positive Schollen und grobe Granula und wieder in anderen schließlich nur feine PAS-positive Granula nachweisbar. Vereinzelt enthalten auch Sertolizellen, welche der Tunica propria aufsitzen, und solche, die sich aus dem Syncytium gelöst haben und gegen das Lumen streben, purpurrote Substanzen. In den histiocytären Zellen sind ferner purpurrote, runde, scharf begrenzte Körperchen

von bis 7 μ Durchmesser zu sehen, allein oder zu zweit. Selten sind solche Körperchen auch außerhalb der Zellen sichtbar. Sie sind homogen oder geschichtet. In der Hämalaun-Eosin-Färbung entsprechen sie Aufhellungen oder schwach eosinophilen, selten auch leicht basophilen Kugeln. In der v. Kossa- und Alizarinrot-Färbung sind sie negativ, in der Turnbull-Färbung in seltenen Fällen positiv. Bei 19 Fällen zeigt die Methenamin-Silbernitrat-Methode homogen schwarze oder schwarz konturierte Körperchen. In der bei einigen Fällen ausgeführten Gridley-Färbung, welche Kontrollen von *Blastomyces rosarot* färbt, sind die Körperchen orange-braun. Bei keinem Fall sind die Körperchen in der Karbol-Fuchsin-Methode rot gefärbt. In der Azan-Färbung stellen sie sich nicht dar.

Neben der klassischen Form histiocytärer oder epithelähnlicher Zellen treten gelegentlich große eosinophile, in der PAS-Färbung purpurrote Zellen von eher runder Gestalt mit kleinem, rundem, dunklem Kern auf, ferner mehrkernige Riesenzellen, manchmal mehrere pro Tubulusquerschnitt. Ihre Kerne, bis zu 50 pro Zelle und von verschiedener Größe und Gestalt, können gleichmäßig über die Zelle verteilt oder in der Peripherie angeordnet sein. Das Cytoplasma dieser Riesenzellen ist in der PAS-Färbung teilweise purpurrot. In den befallenen Kanälchen sind schließlich Fibroblasten sowie kollagene und retikuläre Fasern nachweisbar. Diese bilden oft ein Netz, das das ganze Lumen überspannt. Immer wieder sind auch Capillaren zu sehen. Nekrosen fehlen.

Die *Lamina propria* ist verbreitert, aufgesplittert und stark mit Lymphocyten und Plasmazellen durchsetzt. Selten sind histiocytäre, PAS-positive Zellen zu sehen. Die eigentliche Basalmembran ist nicht verdickt. Die elastischen Fasern bleiben erhalten und demonstrieren auch bei völliger Aufspaltung der *Lamina propria* und kontinuierlichem Übergang zwischen interstitieller und intratubulärer Entzündung die intratubuläre Lokalisation der granulomartigen Veränderungen, da die Fasern, wenn auch vereinzelt, ringförmig um die Entzündungsherde angeordnet sind.

Das *Zwischengewebe* ist meist breit, reich an kollagenen Fasern, Lymphocyten, Plasmazellen und polynucleären Leukocyten. Wir finden, wenn auch seltener, Histiocyten, Fibroblasten sowie große eosinophile histiocytäre Zellen mit PAS-positivem Cytoplasma oder PAS-positiven Körperchen wie in den Tubuli. Die Gefäße zeigen keine bemerkenswerten Veränderungen, insbesondere keine Thrombosen. Die Leydigzellen sind in den befallenen Zonen nicht mehr erkennbar.

Die *Albuginea* ist in allen Fällen verdickt und mit Lymphocyten, Plasmazellen und wenigen polynucleären Leukocyten durchsetzt.

Der *Nebenhoden* ist in allen 25 Fällen, in denen er histologisch untersucht werden konnte, chronisch entzündlich verändert. Er weist vor allem lymphoplasmocelluläre Infiltrate und in 9 Fällen interstitielle Granulome auf, die sich aus Fibroblasten, kollagenen Fasern, Capillaren, Plasmazellen, Lymphocyten, Histiocyten und polynucleären Leukocyten aufbauen. In 6 Fällen sind in diesen Granulomen Makrophagen mit in der PAS-Färbung purpurrotem Plasma oder purpurroten Körperchen zu sehen. Spermien oder sichere Spermienreste fehlen.

Mit der Gram-Färbung konnten wir in keinem Falle Bakterien nachweisen, weder im Hoden noch im Nebenhoden, mit der Methenamin-Silbernitrat-Färbung und mit der Gridley-Färbung auch keine Pilze. Tuberkelbakterien fehlen, dagegen

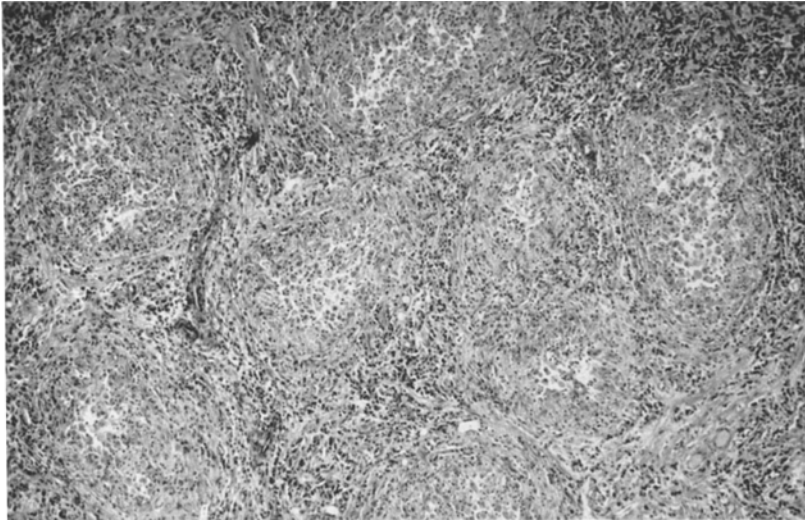


Abb. 1. Klassische oder gemischtzellige Form der granulomatösen Orchitis. (58jähriger Mann. EL 1673/28, HE, 70 \times)

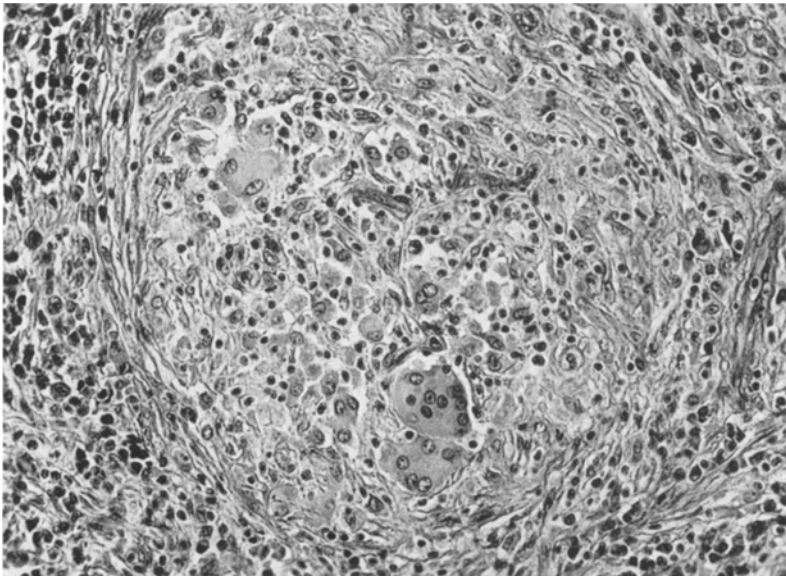


Abb. 2. Gleicher Fall wie Abb. 1 bei stärkerer Vergrößerung (250 \times)

ist säurefestes Material in Form von kleinen intra- oder extracellulären Partikeln erkennbar, bei 5 Fällen in den Kanälchen und bei 2 Fällen in Nebenhodengranulomen.

Dem beschriebenen Bild der typischen granulomatösen Orchitis entsprechen 12 unserer 26 Fälle. Die übrigen 14 zeigen ebenfalls die intratubulären Granulome mit interstitieller Entzündung, unterscheiden sich aber von der klassischen Form entweder durch das Fehlen oder dann durch das gehäufte Vorkommen der großen

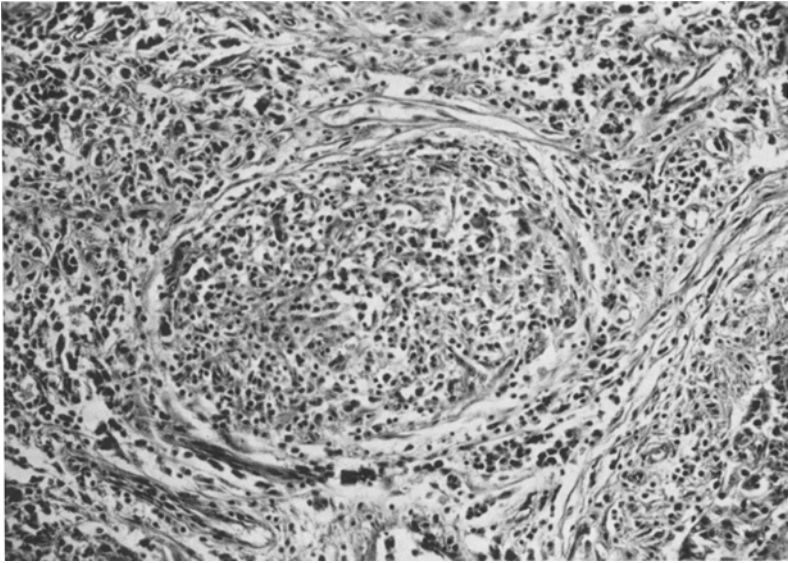


Abb. 3. Kleinzellig-fibröse Form der granulomatösen Orchitis. (67jähriger Mann. BW 5234/65, HE, 160×)

eosinophilen histiocytären Zellen. An Hand cytologischer Kriterien lassen sich unsere 26 Fälle in 3 Gruppen einteilen.

Gruppe 1 (12 Fälle). Klassische Form der granulomatösen Entzündung, wie beschrieben, mit sämtlichen Elementen der chronischen intratubulären Entzündung: Plasmazellen, Lymphocyten, polynucleären Leukocyten, Fibroblasten, Riesenzellen, großen eosinophilen histiocytären Zellen, kollagenen und retikulären Fasern sowie Capillaren. Das Zwischengewebe kann mit mehr oder weniger Lymphocyten, Plasmazellen oder kollagenen Fasern durchsetzt sein. Je nach dem Vorherrschen eines dieser Elemente entsteht das Bild einer vorwiegend plasmocytären oder lymphocytären Entzündung oder einer interstitiellen Fibrose. Einen diffusen Befall zeigen 9 Fälle, einen herdförmigen 3 (Abb. 1 u. 2).

Gruppe 2 (3 Fälle). Intratubuläre Granulome und interstitielle Entzündung wie in der ersten Gruppe. Große eosinophile, in der PAS-Färbung purpurrote Zellen sind dagegen kaum zu sehen. Sämtliche Fälle zeigen einen diffusen Befall (Abb. 3).

Gruppe 3 (11 Fälle). Intratubuläre Granulombildung und interstitielle Entzündung wie in der ersten Gruppe. Die großen eosinophilen, histiocytären, PAS-positiven Zellen beherrschen zahlenmäßig weitgehend das Bild, bei den einen Fällen vorwiegend in den Kanälchen, bei anderen zusätzlich noch im Zwischengewebe. Die übrigen Entzündungselemente dagegen sind nur spärlich vorhanden. Neben der klassischen Form der eosinophilen histiocytären Zellen findet man häufig auch die etwas größeren, eher runden eosinophilen Zellen mit kleinem, rundem, dunklem Kern. In 10 Fällen ist der Befall diffus und in einem herdförmig. 6 Fälle weisen Hodenabscesse auf (Abb. 4).

2 unserer Fälle, einer aus der Gruppe 1 und einer aus der Gruppe 3, unterscheiden sich von den übrigen durch das färberische Verhalten der intra- und extracellulären, in der PAS-Färbung purpurroten Körperchen. Diese sind in der

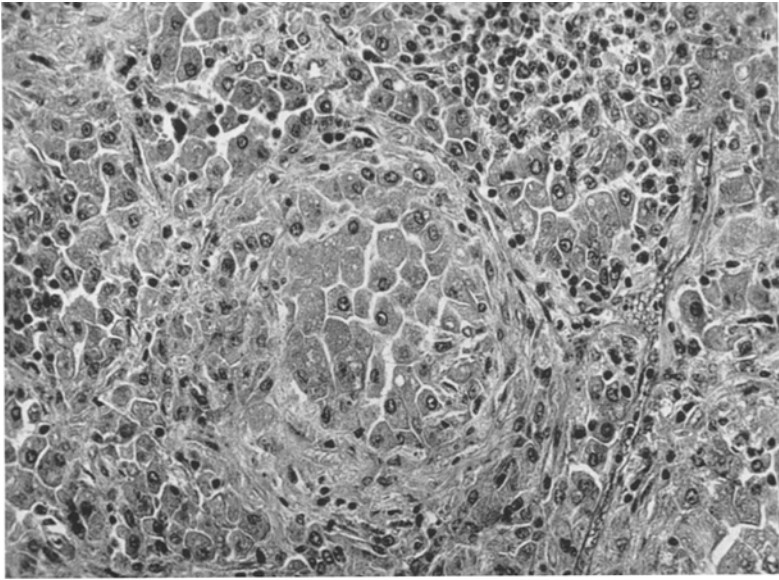


Abb. 4. Großzellige Form der granulomatösen Orchitis. (65jähriger Mann. B. St. G. 6850/59, HE, 250×)

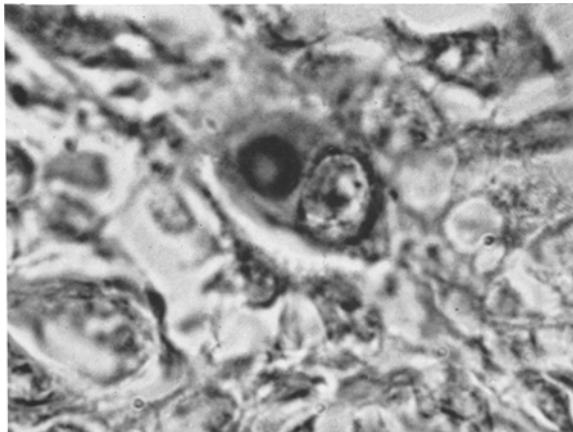


Abb. 5. Calciumhaltiges intracelluläres Körperchen, Typ der Michaelis-Gutmann-Körperchen der Malakoplakie. Orange in der Alizarinrot-Färbung. (72jähriger Mann. BW 4818/62, Alizarinrot, 1500×)

Hämalaun-Eosin-Färbung nicht gefärbt oder dann nur ganz schwach basophil. Ein Teil derselben ist in der v. Kossa-Färbung schwarz, in der Alizarinrot-Färbung orange, in der Turnbull-Färbung blau, in der PAS-Färbung nach Diastase-Behandlung rot, in der Alcianblau-Färbung blau. Die Gram-Färbung, die Feulgen-Färbung und die Karbol-Fuchsin-Färbung ergeben ein negatives Resultat. In der Gridley-Färbung färben sich die Körperchen in beiden Fällen orange-braun, in der Methenamin-Silbernitrat-Methode in einem schwarz, im andern nicht. Auf Grund der durchgeführten Färbungen enthalten also ein Teil der intra- und extracellulären Körperchen Calcium und Eisen (Abb. 5).

Diskussion

Das *klinische Bild der granulomatösen Orchitis* ist uncharakteristisch und von Fall zu Fall recht verschieden. Nach unserer Untersuchung sind zwei hauptsächliche Erscheinungsformen erkennbar, einerseits eine Schwellung des Skrotums mit ausgeprägten Entzündungszeichen, andererseits ein sich allmählich entwickelnder harter Hodentumor. Unserer entzündlichen Form der granulomatösen Orchitis entsprechen Beschreibungen von BONTKE (1955), HUBSMITH et al. (1959), CAPERS (1960), MORGAN (1964), OLIVIERI et al. (1964), CULLEN und VOSS (1966), der tumorähnlichen Form solche von GRUENBERG (1926), CAPERS (1960), BLUM et al. (1960), CAPERS (1962), ALBERTO (1963), CULLEN und VOSS (1966). Differentialdiagnostisch sind Hodentumoren, Tuberkulose oder uncharakteristische Entzündungen von Hoden oder Nebenhoden in Erwägung zu ziehen. Unsere Patienten sind 39—75 Jahre alt, wobei das Durchschnittsalter bei 60 Jahren liegt, was mit der Literatur gut übereinstimmt (GRUENBERG, 1926; SPJUT und THORPE, 1956; MORGAN, 1964). Eine Bevorzugung einer Seite oder ein doppelseitiger Befall, wie er von DREYFUSS (1954), SPJUT und THORPE (1956) und AIX (1966) beschrieben worden ist, fehlt.

Die *makroskopischen Befunde* sind wie die klinischen Symptome uncharakteristisch. Meist wird eine Vergrößerung und Verhärtung des Hodens festgestellt (GRUENBERG, 1926; SPJUT und THORPE, 1956; MORGAN, 1964; BALOUET et al., 1967). So haben auch wir in der Mehrzahl unserer Fälle einen vergrößerten Hoden gefunden. Normalgrößen, wie sie SPJUT und THORPE (1956) bei 2 ihrer 10 beurteilbaren Fälle beschrieben haben, konnten wir nur dreimal nachweisen. Der Nebenhoden ist oft verdickt (CAPERS, 1960; CAPERS, 1962; MORGAN, 1964), ebenfalls die Hodenhüllen. Diese können verklebt sein oder manchmal ein Exsudat umschließen (MORGAN, 1964).

Die granulomatöse Entzündung befällt den Hoden diffus oder mehr herdförmig, wie das schon SPJUT und THORPE (1956) und CAPERS (1960) festgestellt haben. Das *histologische Bild* ist durch eine chronische intratubuläre Entzündung mit Beteiligung der Lamina propria und des Zwischengewebes gekennzeichnet. Die Granulome bauen sich aus großen eosinophilen histiocytären Zellen, Lymphocyten, Plasmazellen, polynucleären Leukocyten, Fibroblasten, Riesenzellen, kollagenen sowie retikulären Fasern und Capillaren in wechselnder Verteilung auf. Nekrosen fehlen.

Die *großen eosinophilen Zellen* sind besonders charakteristisch. GRUENBERG (1926) faßt sie, wie viele spätere Autoren, als Reste Sertolischer Stützzellen auf (DIETERLE, 1950; DREYFUSS, 1954; SPJUT und THORPE, 1956; CAPERS, 1960; ABOULKER et al., 1964; CULLEN und VOSS, 1966; BALOUET et al., 1967). Andere Autoren nehmen eine histiocytäre Herkunft dieser großen eosinophilen Zellen an (BATZENSCHLAGER und PREVOT, 1959; ALBERTO, 1963) und sprechen deshalb nicht von einer granulomatösen, sondern von einer histiocytären Orchitis. ALBERTO (1963) führt als Beweis der histiocytären Natur dieser Zellen ihre PAS-positive Reaktion auf, welche man bei den Sertolizellen nicht finden könne. PLATTNER (1962) und v. HORNSTEIN und HEDINGER (1966) beschreiben PAS-positive Sertolizellen. Wir selbst fanden Sertolizellen mit PAS-positivem Material im gleichen Tubulus an der Kanälchenperipherie oder aus dem Epithelverband gelöst gegen die Mitte des Lumens zu verschoben, ein Befund, der für eine

Abstammung der großen eosinophilen Zellen von den Sertolizellen spricht. Das Auftreten gleichartiger eosinophiler Zellen im Zwischengewebe und im Nebenhoden weist anderseits eher auf ihre histiocytäre Herkunft hin.

Große eosinophile Zellen von runder Gestalt mit kleinem, dunklem, rundem Kern erinnern an onkocytenartige Zellen, wie sie im Hodentubulus von HAMPERL (1937) und ZIPPEL (1942) beschrieben worden sind, Zellen, die von PLATTNER (1962) als Spermiophagen interpretiert worden sind. Auch PHILLIPS (1961) ist der Ansicht, daß es sich bei den PAS-positiven Körperchen in großen eosinophilen Zellen um Überreste von Spermamaterial handelt, da er in diesen Körperchen ein säurefestes Lipid feststellen konnte, was uns jedoch in keinem unserer Fälle gelungen ist.

Nach der Menge der großen eosinophilen histiocytären Zellen lassen sich unsere 26 Fälle in 3 Gruppen einteilen. In der 1. Gruppe, die als *klassische oder gemischtzellige Form* der granulomatösen Orchitis bezeichnet werden kann, finden sich alle Elemente des typischen intratubulären Granuloms. Der Großteil der in der Literatur beschriebenen Fälle (GRUENBERG, 1926; SPJUT und THORPE, 1956; MORGAN, 1964; CULLEN und VOSS, 1966) und 12 unserer 26 eigenen Beobachtungen gehören in diese Gruppe.

Gruppe 2, bei der die großen eosinophilen Zellen ganz zurücktreten oder sogar fehlen, kann man als *kleinzellig-fibröse Form* der granulomatösen Orchitis bezeichnen. 3 Fälle unserer Serie gehören in diese Gruppe. Ein ganz ähnliches Bild beschreibt OBERNDORFER (1931) bei der intracaniculären syphilitischen Orchitis, eine granulomartige, zellarme, kleincelluläre und faserreiche Wucherung im Innern der Kanälchen, wobei zentrale Nekrosen und Verkäsungen fehlen sollen.

Die 3. Gruppe, bei der die großen eosinophilen Zellen ganz im Vordergrund stehen, entspricht einer *großzelligen granulomatösen Orchitis*, wobei vorwiegend die Tubuli oder in manchen Fällen die Kanälchen und auch das Zwischengewebe mit den großen eosinophilen histiocytären Zellen durchsetzt sein können. In diese Gruppe gehören die Beobachtungen von DIETERLE (1950), BATZENSCHLAGER und PREVOT (1959), ALBERTO (1963) und gewisse Fälle von ABOULKER et al. (1964). In anderen Organen werden ähnliche Bilder beschrieben, so z. B. in der Niere eine großzellige interstitielle Nephritis (RAMSPERGER, 1949; FROBOESE, 1952), in der Prostata eine tumorähnliche Wucherung großer acidophiler Zellen (SCHERRER, 1951). Bei 6 Fällen der 3. Gruppe fanden wir Hodenabscesse wie sie auch von GRUENBERG (1926), MORGAN (1964) und ABOULKER et al. (1964) erwähnt werden. Ob es sich bei den Abscessen um die Folge einer Superinfektion handelt oder ob die großzellige eosinophile Orchitis eine Reaktion auf eine abscedierende Hodenentzündung darstellt, ist nicht zu entscheiden.

Bei 2 unserer 26 Fälle schließen die großen eosinophilen Zellen und ihre Umgebung PAS-positive Körperchen ein, die wie die Michaelis-Gutmann-Körperchen der Malakoplakie Calcium und Eisen enthalten. Im Gegensatz zu den von uns gefundenen, in der Hämalaun-Eosin-Färbung nicht oder nur ganz schwach basophilen Körperchen, werden die Michaelis-Gutmann-Körperchen im allgemeinen als basophil bezeichnet (v. HANSEMAN, 1903; HAUKOHL und CHINCHINIAN, 1958; BLACKWELL und FINLAY-JONES, 1959; BROWN und SMITH, 1967; YUNIS et al., 1967). Laut MICHAELIS und GUTMANN (1902) selbst können die Körperchen in der Hämalaun-Eosin-Färbung allerdings manchmal auch

schwach und undeutlich gefärbt sein. Unsere beiden Fälle gleichen den als Malakoplakie des Hodens publizierten Beobachtungen von HAUKOHL und CHINCHINIAN (1958), BLACKWELL und FINLAY-JONES (1959) und BROWN und SMITH (1967). Bei einem unserer Patienten liegt histologisch das klassische Bild der granulomatösen Orchitis vor, wobei die großen Zellen mit den Calcium und Eisen enthaltenden Einschlusskörperchen vorwiegend in den Tubuli zu sehen sind. In unserer zweiten Beobachtung, einer großzelligen granulomatösen Orchitis, finden wir die großen PAS-positiven Zellen und intra- und extracelluläre, Calcium und Eisen enthaltende Körperchen vorwiegend im Zwischengewebe der Umgebung eines Abscesses. Während BROWN und SMITH (1967) die Malakoplakie als besonderes Krankheitsbild des Hodens auffassen, betrachten wir unsere Fälle nur als eine Spezialform der granulomatösen Orchitis, bei welcher die praktisch in allen Fällen nachweisbaren PAS-positiven Körperchen zusätzlich noch eine positive Eisen- und Calciumreaktion ergeben und damit den Michaelis-Gutmann-Körperchen entsprechen.

Die Albuginea ist meistens chronisch entzündlich verdickt (MORGAN, 1964). Auch eine chronische Epididymitis ist konstante Begleiterscheinung der granulomatösen Orchitis. Gleiches berichten GRUENBERG (1926), SPJUT und THORPE (1956), MORGAN (1964) und CULLEN und VOSS (1966). Bei 9 Fällen fanden wir im Nebenhoden Granulome. Es handelt sich dabei um echte interstitielle Granulome im Gegensatz zur intratubulären Granulombildung im Hoden. Da wir bei unseren Fällen in den Nebenhodengranulomen keine Spermien oder sicheren Spermienreste und nur bei 2 Fällen vereinzelt säurefeste Lipide gefunden haben, können die Granulome nicht als klassische Spermagranulome bezeichnet werden (STEINBERG und STRAUS, 1947; FRIEDMAN und GARSKE, 1949; SUNDARASIVARAO, 1955; GLASSY und MOSTOFI, 1956; PHILLIPS, 1961; CAPERS, 1962; MORGAN, 1964; CULLEN und VOSS, 1966), wie sie in Kombination mit einer granulomatösen Orchitis ebenfalls gesehen worden sind (CAPERS, 1962; MORGAN, 1964).

Ätiologie und Pathogenese der granulomatösen Orchitis sind nicht geklärt. SPJUT und THORPE (1956) nehmen einen Zusammenhang mit direkten Hodentraumata oder indirekten Traumata durch Urogenitaloperationen an. Bei 3 der 15 klinisch genauer untersuchten Patienten unserer Serie wird in der Anamnese ein Hodentrauma vermerkt, bei 2 weiteren eine bilaterale und bei je einem eine homolaterale Herniotomie oder eine Hydroceleenoperation. Hodentrauma und Hernienoperation sind anamnestisch an sich häufig, ob sie also pathogenetisch eine Rolle spielen, ist sehr fraglich.

Eine Spermainvasion des Zwischengewebes wie bei der Genese der Nebenhodengranulome kommt ursächlich bei der granulomatösen Orchitis kaum in Frage, liegen die typischen Veränderungen doch im Tubulus und nicht im Zwischengewebe. PHILLIPS (1961) und HUBSMITH et al. (1959) glauben, daß ein säurefestes Lipid, welches bei der intratubulären Auflösung von Spermien freigesetzt wird, die granulomatöse Reaktion auslösen könne. Wir fanden säurefeste Lipide aber nur in derart wenigen Fällen und nur in derart geringer Menge, daß sie kaum als alleinige Ursache der granulomatösen Orchitis aufgefaßt werden können. BATZENSCHLAGER und PREVOT (1959) und BLUM et al. (1960) sehen einen Zusammenhang mit einer langsamen und progressiven Degeneration des Tubulusepithels.

Infektionen der Harnwege sollen bei granulomatöser Orchitis häufig sein (MORGAN, 1964). Wir konnten in keinem unserer Fälle in den histologischen Präparaten von Hoden oder Nebenhoden Bakterien oder Pilze nachweisen. Auch andere Autoren berichten nur über negative Resultate (GRUENBERG, 1926; DREYFUSS, 1954; CAPERS, 1960; CAPERS, 1962; MORGAN, 1964). Einzig BONTKE (1955), BLUM et al. (1960) und MEYER et al. (1960) nehmen Pilze als Ursache der granulomatösen Orchitis an, indem sie bakteriologisch und serologisch, allerdings erst nach der Hodenamputation, Pilze nachweisen konnten. Der bakteriologische Pilznachweis im erkrankten Hoden selbst wurde nicht erbracht. Histologisch haben diese Autoren intracelluläre, PAS-positive und in der Gridley-Färbung als positiv oder rot bezeichnete Körperchen gefunden und diese als Pilze interpretiert. Die von uns gefundenen PAS-positiven intracellulären Körperchen fassen wir auf Grund von Lokalisation, Struktur und färberischem Verhalten, obwohl dieses teilweise für Pilze sprechen könnte, nicht als Pilze und damit als Ursache, sondern als Begleiterscheinung der granulomatösen Orchitis auf. Diese Annahme schließt die Möglichkeit nicht aus, daß die granulomatöse Orchitis gelegentlich auch einmal eine unspezifische Reaktion auf eine Urogenitalmykose darstellen kann.

CRUICKSHANK und STUART-SMITH (1959) gelang bei einem Fall von granulomatöser Orchitis der Nachweis von Sperma agglutinierenden Antikörpern, so daß sich die Frage stellt, ob die granulomatöse Hodenentzündung eine Autoimmunkrankheit sein könnte. Möglicherweise ist das intratubuläre Granulom eine wohl charakteristische, jedoch unspezifische Reaktionsform des Hodengewebes auf verschiedenste Noxen.

Literatur

- ABOULKER, P., J. ROUJEAU et J. CHOME: Etude anatomique de 7 cas d'orchite granulomateuse. *Presse méd.* **72**, 1855—1858 (1964).
- AIX, B. J.: A propos de l'orchite granulomateuse. Thèse Paris No **618**, 1—26 (1966).
- ALBERTO, P.: L'orchite histiocytaire. *J. Urol. Néphrol.* **69**, 357—372 (1963).
- Armed Forces Institute of Pathology: Manual of histologic and special staining technics, second edit., p. 1—207. New York: McGraw-Hill Book Co. 1960.
- BALOUET, G., R. DAOULAS, F. CAMPENON et L. OLLIER: Deux cas d'orchite granulomateuse et giganto-cellulaire pseudo-tumorale. *Arch. Anat. path.* **15**, 30—33 (1967).
- BATZENSCHLAGER, A., et R. PREVOT: L'orché-épididymite chronique histiocytaire et giganto-cellulaire résorptive. *J. Urol. méd. chir.* **65**, 566—577 (1959).
- BERG, J. W.: Differential staining of spermatozoa in sections of testis. *Amer. J. clin. Path.* **23**, 513—515 (1953).
- An acid-fast lipid from spermatozoa. *Arch. Path.* **57**, 115—120 (1954).
- BLACKWELL, J. B., and L. R. FINLAY-JONES: Malakoplakia of the testis. *J. Path. Bact.* **78**, 571—574 (1959).
- BLUM, E., A. BATZENSCHLAGER et J. MEYER: L'orché-épididymite granulomateuse pseudo-tumorale. *Presse méd.* **68**, 1235—1236 (1960).
- BONTKE, E.: Pilzgranulom des Hodens. *Z. Urol.* **48**, 787—791 (1955).
- BROWN, R. C., and B. H. SMITH: Malakoplakia of the testis. *Amer. J. clin. Path.* **47**, 135—147 (1967).
- CAPERS, T. H.: Granulomatous orchitis. *Amer. J. clin. Path.* **34**, 139—145 (1960).
- Granulomatous orchitis with sperm granuloma of epididymis: a case report. *J. Urol. (Baltimore)* **87**, 705—709 (1962).
- CRUICKSHANK, B., and D. A. STUART-SMITH: Orchitis associated with sperm-agglutinating antibodies. *Lancet* **1959**, 708.
- CULLEN, T. H., and H. J. VOSS: Sperm granulomata of the testis and epididymis. *Brit. J. Urol.* **38**, 202—207 (1966).

- DIETERLE, R.: Über eigenartige geschwulstähnliche Epithelwucherung bei chronischer Orchitis. *Schweiz. Z. Path. Bakt.* **13**, 265—278 (1950).
- DREYFUSS, W.: Acute granulomatous orchitis. *J. Urol. (Baltimore)* **71**, 483—487 (1954).
- FRIEDMAN, N. B., and G. L. GARSKE: Inflammatory reactions involving sperm and the seminiferous tubules: Extravasation, spermatid granulomas and granulomatous orchitis. *J. Urol. (Baltimore)* **62**, 363—374 (1949).
- FROBOESE, C.: Großzellige interstitielle Nephritis. Resorption nephrogenen Eiweißes durch „Thesaurocyten“. *Virchows Arch. path. Anat.* **322**, 359—380 (1952).
- GLASSY, F. J., and F. K. MOSTOFI: Spermatid granulomas of the epididymis. *Amer. J. clin. Path.* **26**, 1303—1313 (1956).
- GRUENBERG, H.: Über drei ungewöhnliche Fälle von chronischer Orchitis unter dem klinischen Bilde eines Hodentumors. *Frankfurt. Z. Path.* **33**, 217—227 (1926).
- HAMPERL, H.: Über das Vorkommen von Onkocyten in verschiedenen Organen und ihren Geschwülsten. *Virchows Arch. path. Anat.* **298**, 327—375 (1937).
- HANSEMAN V.: Über Malakoplakie der Harnblase. *Virchows Arch. path. Anat.* **173**, 302—308 (1903).
- HAUKOHL, R. S., and H. CHINCHINIAN: Malakoplakia of the testicle. *Amer. J. clin. Path.* **29**, 473—478 (1958).
- HORNSTEIN, B., v., u. CHR. HEDINGER: Acidophil gekörnte, onkocytenartige Zellen im präpuberalen Keimepithel. *Virchows Arch. path. Anat.* **341**, 1—8 (1966).
- HUBSMITH, R. J., R. GARRET, and C. PHOTOS: Granulomatous orchitis and epididymitis. *J. Urol. (Baltimore)* **81**, 301—304 (1959).
- MEYER, J., R. SARTORY, J. MALGRAS, E. BLUM et A. BATZENSCHLAGER: Etude d'un cas d'orchi-épididymite chronique histiocytaire et giganto-cellulaire à blastomycètes. *Bull. Ass. Dipl. Microbiol. Nancy, Juin*, 3—15 (1960).
- MICHAELIS, L., u. C. GUTMANN: Über Einschlüsse in Blasentumoren. *Z. klin. Med.* **47**, 208—215 (1902).
- MORGAN, A. D.: Inflammatory lesions simulating malignancy p. 95—102. In: D. H. COLLINS, and R. C. B. PUGH. The pathology of testicular tumours. *Brit. J. Urol.* **36** (1964) Suppl.
- OBERNDORFER, S.: Die inneren männlichen Geschlechtsorgane. In: F. HENKE, und O. LUBARSCH, *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. 6, Teil 3, S. 427—865. Berlin: Springer 1931.
- OLIVIERI, A., A. STRAMIGNONI e P. TAPPERO: Orchiti granulomatose aspecifiche. *Arch. Sci. med.* **117**, 259—276 (1964).
- PHILLIPS, D. E. H.: Lipid granulomata of the testis and epididymis. *Brit. J. Urol.* **33**, 448—452 (1961).
- PLATTNER, D.: Hypoplastische und keimepithelfreie Zonen in beidseits deszendierten Hoden als Zeichen einer partiellen Dysgenese. *Virchows Arch. path. Anat.* **335**, 598—616 (1962).
- PUTT, F. A.: A modified Ziehl-Neelsen method for demonstration of leprosy bacilli and other acid-fast organisms. *Amer. J. clin. Path.* **21**, 92—95 (1951).
- RAMSPERGER, W.: Die großzellig-interstitielle Nephritis. *Inaug.-Diss. Zürich* 1949.
- SCHERRER, M.: Tumorähnliche Wucherung histiocytärer Phagocyten bei chronischer Prostatitis. *Frankfurt. Z. Path.* **62**, 1—14 (1951).
- SPJUT, H. J., and J. D. THORPE: Granulomatous orchitis. *Amer. J. clin. Path.* **26**, 136—145 (1956).
- STEINBERG, J., and R. STRAUS: Sperm invasion of the epididymis. *J. Urol. (Baltimore)* **57**, 498—503 (1947).
- SUNDARASIVARAO, D.: Spermatozoal granuloma of the epididymis. *J. Path. Bact.* **69**, 324—326 (1955).
- YUNIS, E. J., J. M. ESTEVEZ, G. J. PINZON, and T. J. MORAN: Malakoplakia. *Arch. Path.* **83**, 180—187 (1967).
- ZIPPEL, L.: Zur Kenntnis der Onkocyten. *Virchows Arch. path. Anat.* **308**, 360—382 (1942).

Dr. H. F. BÜNZLI

Institut d'Anatomie pathologique de l'Université, Rue du Bugnon 17
CH-1000 Lausanne (Suisse)