

Tubulusveränderungen der Hoden bei über 50jährigen Patienten mit sexchromatinpositivem Klinefelter-Syndrom

H. SULSER und CHR. HEDINGER

Pathologisches Institut des Kantonsspitals Winterthur (Leiter: Dr. B. Egloff)
Institut d'Anatomie pathologique de l'Université de Lausanne
(Directeur: Prof. Chr. Hedinger)

Eingegangen am 2. Februar 1970

Testicular Tubular Changes in Men over Fifty Years of Age with Sex-Chromatin-Positive Klinefelter's Syndrome

Summary. We studied ten testes from men over fifty years old and eight testicular biopsies from younger men with Klinefelter's syndrome (KS). We paid special attention to relationships between the seminiferous tubules and the patient's age. The tubules underwent morphological and numerical regression. That degenerative process, however, proved to be non-specific since it was associated with other diseases. In KS it was so extensive that in sections of whole testes from older patients only few tubules were found. The occurrence of the elastic fibres showed that the degenerative process began in puberty. At first only those tubules were affected that did not mature during puberty. Later, however, the remaining tubules degenerated. The cause of the degeneration remains unknown.

Zusammenfassung. Anhand von 10 autopsisch gewonnenen Hoden bei über 50jährigen und 8 Biopsien bei jüngeren Patienten mit Klinefelter-Syndrom (KS) wird das Verhalten der Samenkanälchen in Abhängigkeit zum Alter der Patienten überprüft. Auf Grund sowohl des morphologischen als auch des quantitativen Verhaltens machen die Samenkanälchen einen Auflösungsprozeß durch. Dieser ist an sich unspezifisch, kann er doch auch bei zahlreichen andern krankhaften Zuständen nachgewiesen werden. Er ist aber nur beim KS derart ausgeprägt, daß auf ganzen Hodenschnitten von älteren Patienten nur noch einige wenige Samenkanälchen gefunden werden. Das Verhalten der elastischen Fasern zeigt, daß dieser Auflösungsprozeß zur Zeit der Pubertät beginnt. Zunächst werden jene Tubuli betroffen, die keine puberale Reifung durchgemacht haben, in einem späteren Zeitpunkt aber auch die übrigen Kanälchen. Die Ursache des Auflösungsprozesses ist nicht bekannt.

Die pathologisch-anatomischen Befunde an den Hoden jüngerer Patienten mit Klinefelter-Syndrom sind recht gut bekannt. Hingegen sind bisher nur ausnahmsweise die histologischen Bilder der älteren, über 50jährigen Patienten beschrieben worden (Arduino und Glucksman, 1963; Burt et al., 1954; Lubs, 1962; Miller und McDonald, 1963; Overzier, 1963; Priest et al., 1966; Siebenmann, 1958, sowie Smith et al., 1967). Dabei handelt es sich fast ausschließlich um Mitteilungen von Einzelbeobachtungen. In allen diesen Arbeiten wird darauf hingewiesen, daß die Zahl der Samenkanälchen extrem vermindert ist, jene der Leydigzellen dagegen deutlich vermehrt. Um die Frage zu klären, ob zwischen diesen Veränderungen und dem Alter der Patienten irgend eine Beziehung bestehe, haben wir unsere sämtlichen Fälle mit sexchromatinpositivem Klinefelter-Syndrom (KS) nachkontrolliert. In der vorliegenden Arbeit beschränken wir uns auf die Untersuchungen an den Samenkanälchen.

Material und Methode

Im Pathologischen Institut des Kantonsspitals Winterthur ist die Diagnose eines sexchromatinpositiven KS bisher 18mal gestellt worden. Das Alter der Patienten liegt zwischen 15 und 74 Jahren (Tabelle). Unser besonderes Interesse gilt jenen 10 Fällen, die mehr als 50 Jahre alt sind. Von ihnen stehen für die Untersuchung ganze Hoden zur Verfügung, da es sich ausschließlich um Autopsiefälle handelt. Die übrigen 8 Fälle, von denen wir nur Biopsiematerial erhalten haben, dienen zu Vergleichszwecken.

Wie Pasi (1965) in einer früheren Arbeit beschrieben hat, handelt es sich bei allen Autopsiefällen um Zufallsbefunde, bei denen erst die Sektion die Diagnose eines sexchromatinpositiven KS ergeben hat. Chromosomenuntersuchungen oder Hormonbestimmungen fehlen.

Die autopsisch entnommenen Hoden wurden in einer 4%igen Formollösung, die Biopsien in Formol-Sublimat fixiert und in Paraffin eingebettet. Von den Blöcken wurden 4 μ dicke Schnitte angefertigt und mit Hämalaun-Eosin, Elastin-Weigert, PAS und nach van Gieson, Gomori, Feulgen sowie Heidenhain gefärbt.

Tabelle

Nr. des Falles	Alter (Jahre)	Hodengröße	Sex-Chromatinkörper in Leydigzellen (%)
BW 4013/65	15	olivengroß	15
BW 5154/63	18	?	48
BW 7539/63	24	hypoplastisch	35
BW 4318/62	27	?	54
BW 3077/62	28	?	52
BW 4310/60	34	?	50
BW 2617/65	36	2/1 cm	10
BW 3326/64	37	klein	vereinzelte
SW 212/64	53	haselnußgroß	37
SW 1035/64	53	haselnußgroß	20
SW 977/63	58	haselnußgroß	20
SW 916/62	64	extrem klein	30
SW 782/64	64	haselnußgroß	53
BW 8264/64	67	auffallend klein	44
SW 9/64	69	extrem klein	35
SW 400/64	69	mandelgroß	30
BW 5443/65	71	?	9
BW 8545/65	74	bohngengroß	17

Resultate

Makroskopisch sind die Hoden beider Seiten ausnahmslos stark verkleinert. Ihre Größe entspricht meist nur noch einer Haselnuß. Übereinstimmend findet Lubs (1962) in seinem Untersuchungsmaterial Hodenlängsdurchmesser, die kleiner als 2,5 cm sind. Die Schnittfläche ist charakteristischerweise immer grau-braun.

Mikroskopisch sind die Tubuli zu unregelmäßigen und locker gefügten, kleinen Gruppen zusammengelagert (Abb. 1), welche am ehesten noch in den kapselnahen Bezirken nachgewiesen werden können. Gegenüber dem typischen Hodenbild bei jüngeren Patienten mit KS ist die Zahl der Tubuli durchwegs stark vermindert. Die Reduktion der Samenkanälchen kann sogar derart weit fortgeschritten sein, daß diese in den Präparaten direkt gesucht werden

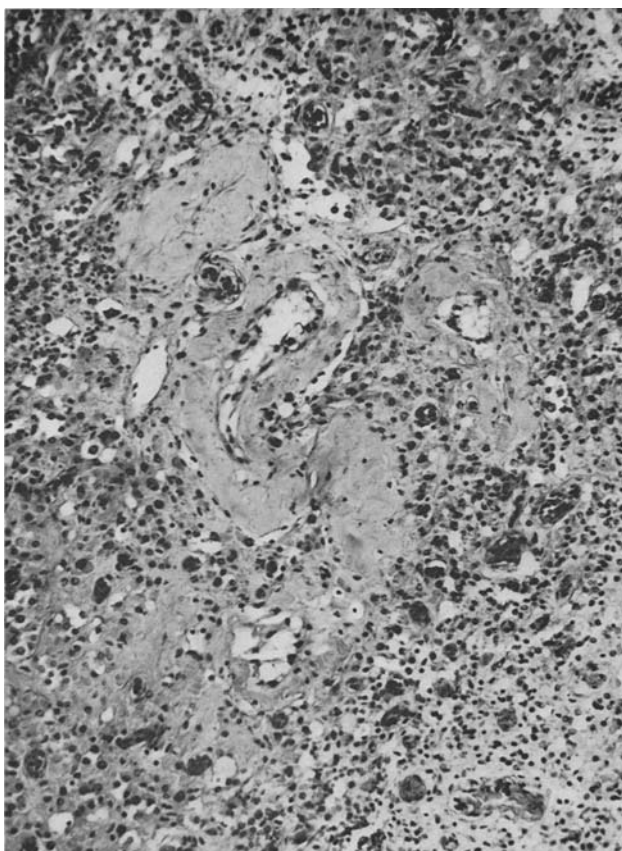


Abb. 1. 74jähriger Patient mit KS, BW 8545/65. Samenkanälchengruppe mit noch lichtungshaltigen und vernarbten Tubuli. (Paraffin, van Gieson, 60fach)

müssen, weil auf einem ganzen Hodenschnitt nur noch einige wenige Tubuli vorhanden sind.

Diese Reduktion wird durch quantitative Bestimmung in flächengleichen Bezirken eindrucklich bestätigt (Abb. 2). Normale Männer zeigen mit zunehmendem Alter eine Abnahme des Tubulusdurchmessers (s. bei Bürgi und Hedinger, 1959), sodaß es zu einer Vermehrung der Samenkanälchen pro gleicher Fläche kommt. So beträgt die Tubuluszahl beim geschlechtsreifen Mann 12 pro mm^2 , beim 80jährigen dagegen 20—23 pro mm^2 .

Beim KS liegt ein umgekehrtes Verhalten vor. Bis zum 40. Altersjahr sind in sich entsprechenden Flächen noch etwa gleich viele Samenkanälchen nachweisbar wie bei normalen Männern. Nach dem 50. Jahr dagegen findet man trotz durchwegs kleineren Durchmessern nur noch einige wenige Tubuli pro Maßfläche, nämlich 1—4 (Mittelwert 1,6 pro mm^2).

Die Samenkanälchen sind hochgradig alteriert und zeigen ein stark wechselndes Bild. Ihre äußere Begrenzung ist ganz unregelmäßig gestaltet und weist immer

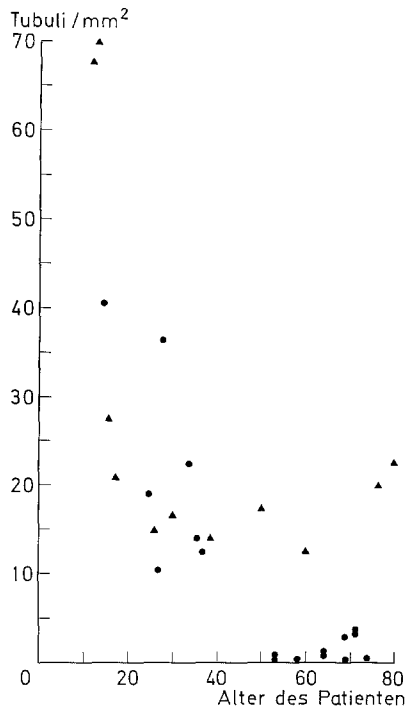


Abb. 2. Quantitative Bestimmungen der Samenkanälchen pro mm^2 bei normalen Männern (▲) und Patienten mit KS (•). Bis zu 40 Jahren einigermaßen gleichsinniges Verhalten, nach dem 50. Lebensjahr wesentliche Reduktion der Samenkanälchen beim KS

Faltungen auf. Sofern noch Gruppenbildungen erkennbar sind, zeigen darin die Kanälchen alle Stadien der Alteration bis zur Verödung.

Der größte Tubulusdurchmesser beträgt noch ca. 100μ , was dem größten von Siebenmann und Prader (1958) in praepuberalen KS-Hoden gefundenen Wert entspricht. Derartige große Tubuli stellen im vorliegenden Material aber eine Rarität dar. Sie enthalten gelegentlich noch Zellen, die sich nicht genau bestimmen lassen. Diese sind aufgedunsen, besitzen ein verwaschenes, helles Cytoplasma, enthalten pyknotische Zellkerne und bilden einen ein- bis zweireihigen, syncytialen Verband. Dieser sitzt einer nur noch bei diesen Samenkanälchen abschnittsweise mit Sicherheit nachweisbaren Basalmembran auf. Die Dicke der Tunica propria beträgt 25μ (Abb. 3a).

Die Mehrzahl der Kanälchen besteht nur noch aus Narben, die höchstens eine ganz schmale oder lediglich noch angedeutete und durchwegs leere Lichtung aufweisen. Die Wände sind nun stärker verdickt, erreichen Breiten von $25\text{--}50 \mu$ und sind immer sklerohyalinisiert (Abb. 3b). Wiederum selten sind kleine, meist länglich gezeichnete Schollen, welche auch als Kanälchenschatten bezeichnet werden. Ihre Durchmesser betragen $30\text{--}50 \mu$ (Abb. 3c). Als Regel läßt sich feststellen, daß bestimmten Kanälchendurchmessern immer gleiche histologische Bilder entsprechen.

Zahlreiche Untersucher, so vor allem Siebenmann und Prader (1958) sowie Hornstein (1960) betonten, daß die Kanälchennarben keine elastischen Fasern

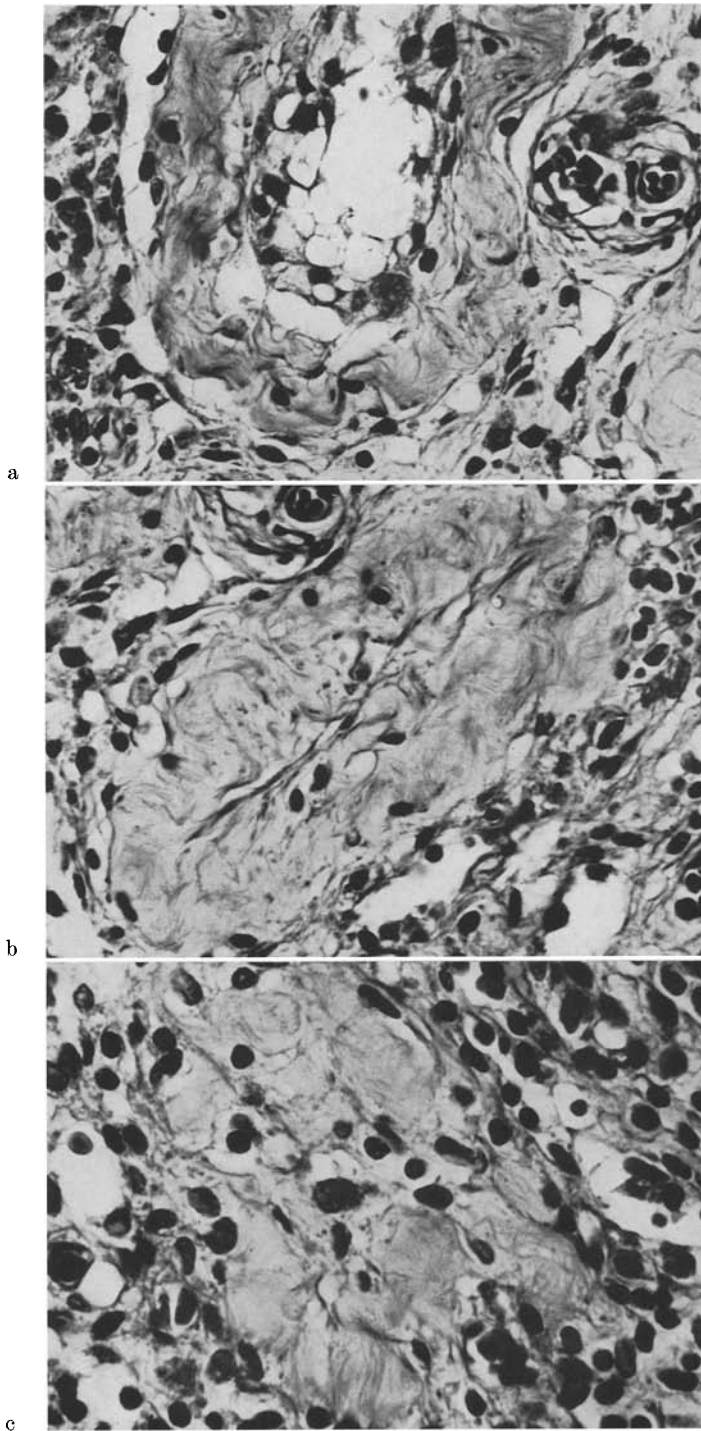


Abb. 3a—c. 74-jähriger Patient mit KS. BW 8545/65. a Weitesten Samenkanälchen mit Durchmessern um $100\ \mu$ und syncytialen Zellverbänden in den Lichtungen.- b Kanälchennarbe mit noch angedeuteter Lichtung.- c Amorphe, hyaline Scholle (Paraffin, van Gieson, 600fach)

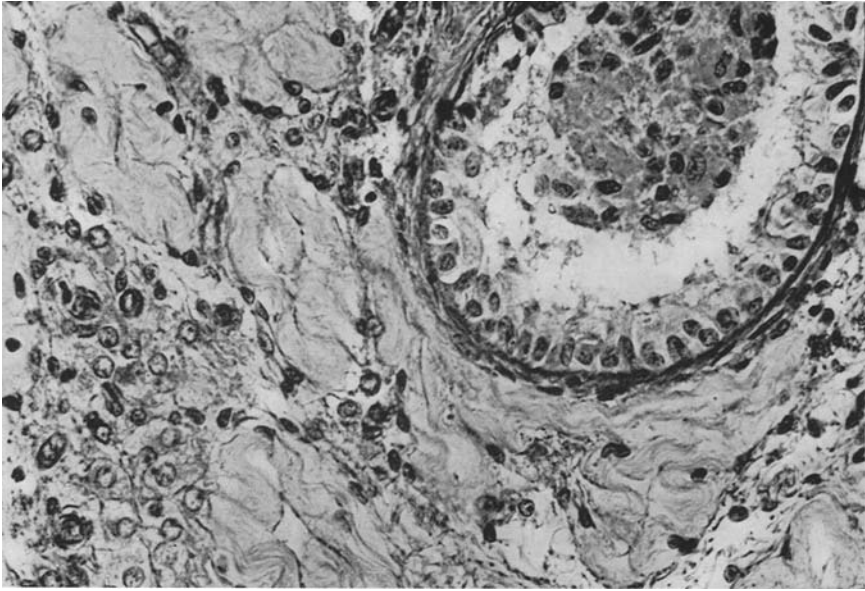


Abb. 4. 28jähriger Patient mit KS. BW 3077/62. Verhalten der elastischen Fasern bei jüngeren Patienten mit KS: lichtungshaltige Tubuli weisen spärliche elastische Fasern auf, vernarbte jedoch nie. (Paraffin, Elastin-Weigert, 375fach)

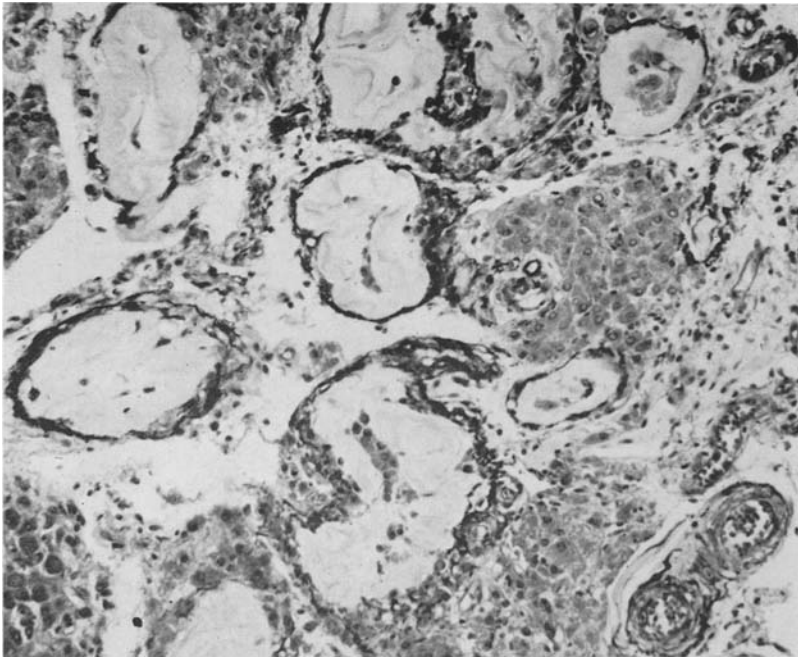


Abb. 5. 71jähriger Patient mit KS. BW 5443/65. Mit Ausnahme der hyalinen Schollen weisen alle Tubuli elastische Fasern auf. Diese sind in wechselndem Grade teils in der ganzen Kanälchencircumferenz teils sektorförmig ausgebildet. (Paraffin, Elastin-Weigert, 150fach)

aufweisen. Dies gilt aber nur für das histologische Hodenbild bei jüngeren Patienten mit KS (Abb. 4). Beim älteren Patienten mit KS dagegen können sowohl Kanälchen, die noch Zellen in ihren Lichtungen enthalten, als auch die weitgehend vernarbten Tubuli elastische Fasern aufweisen, wenn auch in unterschiedlichem Maße. Bei den größten Tubuli bilden die elastischen Fasern ein ganz zartes, gelegentlich die ganze Cirkumferenz einnehmendes Gerüstwerk. Bei den Kanälchennarben sind die elastischen Fasern teils vermehrt, teils aber nur noch sektorförmig nachweisbar und bilden dann plumpe, mehrheitlich schmale Bänder (Abb. 5). Vollständig fehlen die elastischen Fasern erst bei den amorphen, hyalinen Schollen, den Kanälchenschatten.

Diskussion

Die histologische Untersuchung deckt beim älteren Patienten mit KS einen weitgehenden Verlust der Samenkanälchen auf. Ihre Zahl beträgt pro mm² Schnittfläche durchschnittlich nur noch 1,6. Da es sich durchwegs um ausgesprochen atrophische Hoden handelt, muß die Gesamtzahl der Kanälchen hochgradig reduziert sein.

Morphologisch ist das Verhalten der elastischen Fasern von besonderer Bedeutung. Nach De la Balze et al. (1954) erscheinen sie in den Tubuluswänden normaler Hoden erst postpuberal. Sie bilden dabei ein zartes Geflecht mit kollagenen und reticulären Fasern. Beim jüngeren Patienten mit KS weisen nur die besser entwickelten Tubuli, also jene, welche einen Durchmesser um 100 μ erreicht haben und noch Zellen in ihren Lichtungen enthalten, gelegentlich spärliche elastische Fasern auf. Kanälchen, welche direkt vernarben, sind immer frei von elastischen Fasern.

Bei älteren Patienten mit KS können dagegen alle Tubuli, sowohl die am meisten entwickelten als auch die weitgehend vernarbten, noch elastische Fasern einschließen. Dies bedeutet, daß offenbar all diese Kanälchen eine gewisse puberale Reifung durchgemacht haben und dann in einem späteren Zeitpunkt in unterschiedlichem Grade vernarbt sind. Die einzigen Kanälchenreste, die konstant keine elastischen Fasern mehr erkennen lassen, sind die spärlichen hyalinen Schollen. Möglicherweise handelt es sich hier um Reste von Kanälchen, die keine puberale Reifung durchgemacht haben.

Auf Grund dieser morphologischen Befunde kann angenommen werden, daß beim KS die Samenkanälchen einen zur Zeit der Pubertät beginnenden Auflösungsprozeß durchmachen. Von diesem werden zunächst jene Tubuli betroffen, die keine puberale Reifung durchgemacht haben, in einem späteren Zeitpunkt aber auch die übrigen. Die Dynamik dieses Prozesses ist nicht bekannt. Nach dem quantitativen Verhalten der Samenkanälchen zu schließen, dürfte es sich aber im wesentlichen um einen biphasischen Verlauf handeln. Ein erster großer Auflösungsschub erfolgt zur Zeit der Pubertät, ein zweiter zwischen 40 und 50 Jahren.

Der Auflösungsprozeß der Samenkanälchen ist ausgeprägt und geht so weit, daß bei älteren Patienten auf einem ganzen Hodenschnitt meist nur noch einige wenige Samenkanälchen oder Gruppen von ihnen angetroffen werden.

Die Tatsache, daß Samenkanälchen aufgelöst werden, ist an sich nicht ungewöhnlich. Ein derartiger Auflösungsprozeß kann bei verschiedenen krankhaften

Zuständen beobachtet werden, nämlich bei Störungen der Blutzirkulation, nach Entzündungen, bei partiellem oder vollständigem Ausfall der Produktion von männlichen und vermehrter Bildung oder Zufuhr von weiblichen Sexualhormonen sowie nach Drucker et al. (1963) und Roos (1957) bei der Myotonia congenita Steinert. Die Tubulussklerose zeigt dabei das gleiche histologische Bild wie beim KS. Sie stellt also etwas Unspezifisches dar und ist lediglich Ausdruck irgend einer Schädigung.

Die Ursache des Auflösungsprozesses beim KS ist nicht bekannt. Sie dürfte komplexer Art sein, da der beim KS bekannte Mangel an Androgenen allein kaum zu einem derart stark alterierten Hodenbild führen kann.

Literatur

- Arduino, L. J., Glucksman, M. A.: Interstitial cell tumor of the testis associated with Klinefelter's syndrome. *J. Urol. (Baltimore)* **89**, 246—248 (1963).
- Balze, F. A. de la, Bur, G. E., Scarpa-Smith, F., Irazu, J.: Elastic fibers in the tunica propria of normal and pathologic human testes. *J. clin. Endocr.* **14**, 626—639 (1954).
- Bürgi, H., Hedinger, Chr.: Histologische Hodenveränderungen im hohen Alter. *Schweiz. med. Wschr.* **89**, 1236—1239 (1959).
- Burt, A. S., Reiner, L., Cohen, R. B., Sniffen, R. C.: Klinefelter's syndrome: Report of an autopsy, with particular reference to the histology and histochemistry of the endocrine glands. *J. clin. Endocr.* **14**, 719—728 (1954).
- Drucker, W. D., Blanc, W. D., Rowland, L. P., Grumbach, M. M., Christy, N. P.: The testis in myotonic muscular dystrophy: A clinical and pathologic study with a comparison with the Klinefelter syndrome. *J. clin. Endocr.* **23**, 59—75 (1963).
- Hornstein, O.: Das sogenannte Klinefelter-Syndrom. *Z. Haut- u. Geschl.-Kr.* **28**, 260—269 (1960).
- Lubs, H. A.: Testicular size in Klinefelter's syndrome in men over fifty. Report of a case with XXY/XY mosaicism. *New Engl. J. Med.* **267**, 326—331 (1962).
- Miller, H. C., McDonald, D. F.: Klinefelter's syndrome and benign prostatic hypertrophy. *J. Amer. med. Ass.* **186**, 215—218 (1963).
- Overzier, C.: Das sogenannte Klinefelter-Syndrom. *Internist (Berl.)* **4**, 1—6 (1963).
- Pasi, A.: Häufigkeit des echten Klinefelter-Syndroms bei Autopsien. *Schweiz. med. Wschr.* **95**, 1584—1589 (1965).
- Priest, J. H., Cooper, J. B., Priest, R. E.: Autopsy sex chromatin. The diagnosis of Klinefelter's syndrome. *Arch. Path.* **81**, 281—286 (1966).
- Roos, B.: Zur pathologischen Histologie der endokrinen Organe bei Dystrophia myotonica Steinert: Abgrenzung gegen das echte Klinefelter-Syndrom. *Schweiz. med. Wschr.* **87**, 672—676 (1957).
- Siebenmann, R.: Die Gonadendysgenesien: Klinefeltersyndrom, Turnersyndrom und echter Hermaphroditismus. *Virchows Arch. path. Anat.* **331**, 417—440 (1958).
- Prader, A.: Das echte Klinefelter-Syndrom vor der Pubertät. *Schweiz. med. Wschr.* **88**, 607—610 (1958).
- Siebenmann, R. E.: Gonadal histology and nuclear morphology in Klinefelter's syndrome. Symposium on nuclear sex, London, p. 116—122 (1958).
- Smith, B. D., Leeson, C. R., Bunge, R. G.: Microscopic appearance of the testis in Klinefelter's syndrome before and after Suppression of Gonadotrophin Production with testosterone. *Invest. Urol.* **5**, 58—72 (1967).

Dr. H. Sulser
Pathologisches Institut
Kantonsspital
CH-8400 Winterthur