

## Hiluszellwucherungen im Ovar bei connatalem adrenogenitalem Syndrom

MICHAEL VÖLPEL

Abteilung für Kinderpathologie (Vorstand: Prof. Dr. A. Gropp) am Pathologischen Institut  
der Universität Bonn

Eingegangen am 17. September 1970

### Nodular Hilar Cell Proliferation of the Ovary in Connatal Adrenogenital Syndrome

*Summary.* The occurrence of nodular hilar cell proliferations of the ovary in adrenogenital syndrome (AGS), as observed in a newborn girl, should be interpreted as the female counterpart to occasional testicular Leydig cell hyperplasia described in AGS by Landing (1951) and Odunjo (1962). This observation favours the assumption of homology of ovarian hilar cells and testicular interstitial cells.—The mechanisms involved in the development of hilar cell hyperplasia may be a pituitary hypersecretion not only of corticotrophic but concomitantly also of gonadotrophic hormones. On the other hand, it is possible that the hyperplastic hilar cells adjust to the function of the cells of the adrenal cortex and their dependence on ACTH stimulation.

*Zusammenfassung.* Hiluszellwucherungen im Ovar bei angeborenem adrenogenitalem Syndrom (AGS) werden als Gegenstück zu dem Vorkommen von Leydigzellproliferationen des Hodens bei AGS angesehen, wie sie von Landing (1951) und Odunjo (1962) beschrieben worden sind. Eine eigene Beobachtung bei einem neugeborenen Mädchen bestätigt die Annahme einer Homologie von Hilus- und Zwischenzellen.

Unter den pathogenetischen Mechanismen kommt eine gemeinsam gesteigerte cortico- und gonadotrope Stimulation der adrenalen und ovariellen Zellwucherungen ebenso in Frage wie die Möglichkeit einer Angleichung der gewucherten Hiluszellen an die Funktion der Zellen der Nebennierenrinde und ihre Abhängigkeit von der ACTH-Stimulation.

Wucherungen von Derivaten des Gonadenstroma bei angeborenem adrenogenitalem Syndrom (AGS) sind nur selten beobachtet worden. Von Landing (1951), Schoen u. Mitarb. (1961) und Odunjo (1962) wurde über knotige Proliferationen von Leydigischen Zwischenzellen des Hodens berichtet. Es findet sich jedoch nur eine Mitteilung (Landing, 1954) über Hiluszellwucherungen bei AGS. Es dürfte daher berechtigt sein, einen Fall von AGS bei einem neugeborenen Mädchen mit knötchenförmigen Wucherungen von Hiluszellen der Ovarien sowie einer Luteinzelreaktion an einer Follikelzyste mitzuteilen. Es soll dabei die Frage der morphologischen Abgrenzung der Hiluszellen von ektopischem Nebennierenrinden- gewebe erörtert und der Versuch gemacht werden, auf dem Hintergrund der morphologischen und funktionellen Ähnlichkeit das gemeinsame pathogenetische Prinzip von Hilus- und Zwischenzellwucherungen der Gonaden beim AGS verständlich zu machen.

### Eigene Beobachtung

Weibliches Neugeborenes, erstes Kind einer 19jährigen Mutter mit schwerem jugendlichem Diabetes mellitus, Geburt etwa 6 Wochen vor dem errechneten Termin. Geburts希尔fliche Entwicklung aus erster unvollkommener Fußlage; Spontanatmung erst nach Pulmotorbeat-



Abb. 1. Schnittfläche der Nebenniere. Auffällig die Verbreiterung der Rinde sowie ihre gyrische Oberflächenbeschaffenheit

mung. Bei der Aufnahme in die Kinderabteilung des St. Elisabeth-Krankenhauses<sup>1</sup>, Neuwied/Rh., war das Neugeborene blaß marmoriert und schlaff. Es bestanden Schnappatmung und stark verlangsamte Herzaktion. Das Kind mußte fast ständig beatmet werden. Es verstarb am Tage nach der Geburt.

*Obduktionsbefund* (SK 75/69). Mädchen von 43 cm Körperlänge und 2250 g Körpergewicht mit den Zeichen der Unreife. Clitoris etwas vergrößert bei auffallend kurzen Labia minora. Beidseitige diffuse Hyperplasie der Nebennierenrinde mit gyrischer Oberflächenstruktur (Abb. 1); Gewicht der linken Nebenniere 7,2 g, der rechten 7,5 g; Gewichtsverhältnis Nieren:Nebennieren 1,2:1 (normaler Index nach Potter 3:1). Hypoplasie beider Ovarien.

Uterus duplex. Spaltung der Zungenspitze, Palato- und Staphyloschisis. Vierfingerfurche der linken Hand. Hochsitzender Ventrikelseptumdefekt des Herzens. Hypoplasie der Gallenblase. Kirschgroße Cyste am oberen Pol des linken Leberlappens. Petechiale subpleurale Blutungen. Ausgeprägte Atelektasen aller Lungenabschnitte.

*Mikroskopische Untersuchung*: Von der über 3 mm breiten Nebennierenrinde ist der Hauptteil, nämlich eine mittlere und innere Zone, nach der Art eines fetalen Cortex aufgebaut. Er besteht aus großen, stark eosinophil anfärbbaren Zellen mit locker strukturierten Zellkernen. Markwärts werden die Zellen auffallend polymorph. Bei der Gomorischen Reticulinfaserfärbung der Nebennierenrinde werden in organgemäßer Textur kleinere Gruppen und Stränge der Parenchymzellen von Fasern umspinnen. Im Hypophysenvorderlappen besteht bei einer Färbung nach Pearse eine deutliche Vermehrung der mucophilen, besonders jedoch der acidophilen Zellen (acidophile 40—50%, amphophile 10—20%, mucophile 30—40%). In den Ovarien erscheint die Zahl der Primärfollikel auffallend gering. Im rechten Ovar findet sich eine fast linsengroße Cyste mit breitem luteiniisiertem Thecazellsaum (Abb. 2). In der Hilusregion beider Ovarien sind zahlreiche

<sup>1</sup> Herrn Chefarzt Dr. med. Gellissen danke ich für die Überlassung klinischer Unterlagen.

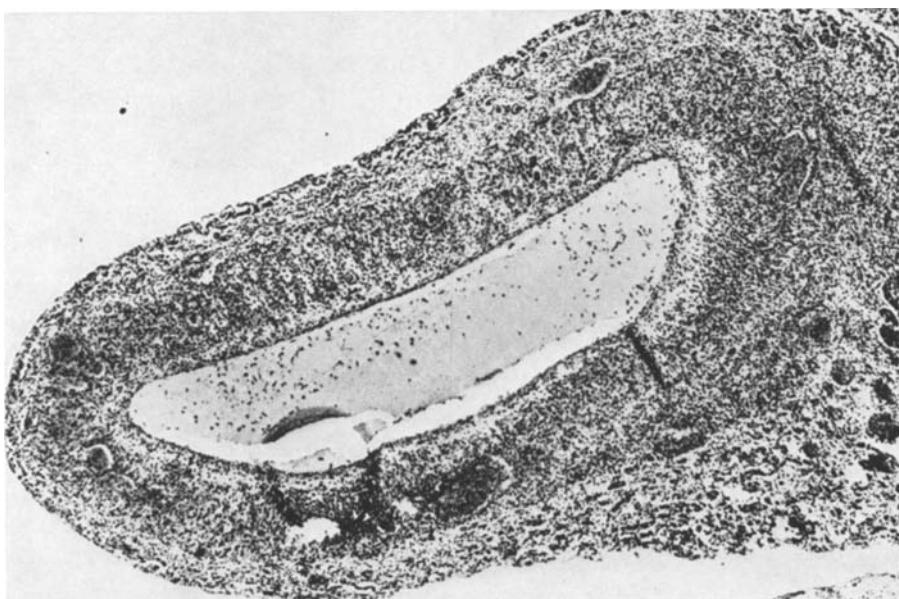


Abb. 2. Rechtes Ovar (Vergr. etwa 30fach). Follikelezyste mit breitem, in radiären Strängen angeordnetem luteinisiertem Thecazellsaum

knötchenförmige Anhäufungen großer epitheloider Zellen vorhanden (Abb. 3). Sie besitzen ein stark eosinophiles, teils wabiges, teils mehr scholliges Cytoplasma, einen bläschenförmigen Kern und 1—2 deutlich gezeichnete Nucleoli. Diese Zellkomplexe haben deutliche Beziehungen zu kleinen Gefäßen und markarmen Nervenfasern (Abb. 4). Bei der Gomorifärbung wird jede Zelle von einem feinen Faserwerk umspinnen.

#### Besprechung

Wenn die Natur der beobachteten Zellkomplexe im Ovar geklärt werden soll, so sind sie von ektopischem Nebennierenrindengewebe, das am Ovar ebenso wie im Nebenhoden gefunden wird, abzugrenzen. Sowohl eutopes wie heterotopes Nebennierenrindengewebe wird aus großen Zellen mit deutlich eosinophilem Cytoplasma und einem relativ chromatinreichen Kern mit meist einzelnen, etwas unscharf gezeichnetem Nucleolus gebildet. Feine Reticulinfasern umspinnen Gruppen und Stränge von Zellen, so daß ein epithelial gegliedertes Bild entsteht. Ektopische Nebennierenrindenknötchen sind deutlich gegen die Umgebung abgesetzt und von einer Kapsel umgeben (Odunjo, 1962). Dagegen weisen die Hiluszellen ein stark eosinrotes Cytoplasma und einen großen, bläschenförmigen Kern mit 1—3 großen, scharf gezeichneten Nucleoli auf. Reticulinfasern umspinnen fast jede einzelne Zelle. Nicht selten (Berger, 1922; Sternberg, 1949) findet man Reinkesche Kristalloide im Cytoplasma. Auffällig ist die Beziehung der Hiluszellen zu Nerven und Gefäßen; fast stets sind die Hiluszellen um markarme Nerven herum angeordnet oder liegen innerhalb von Nervenbündeln, häufig auch in unmittelbarer Nachbarschaft kleiner Blutgefäße. Hiluszellknötchen besitzen keine Kapsel

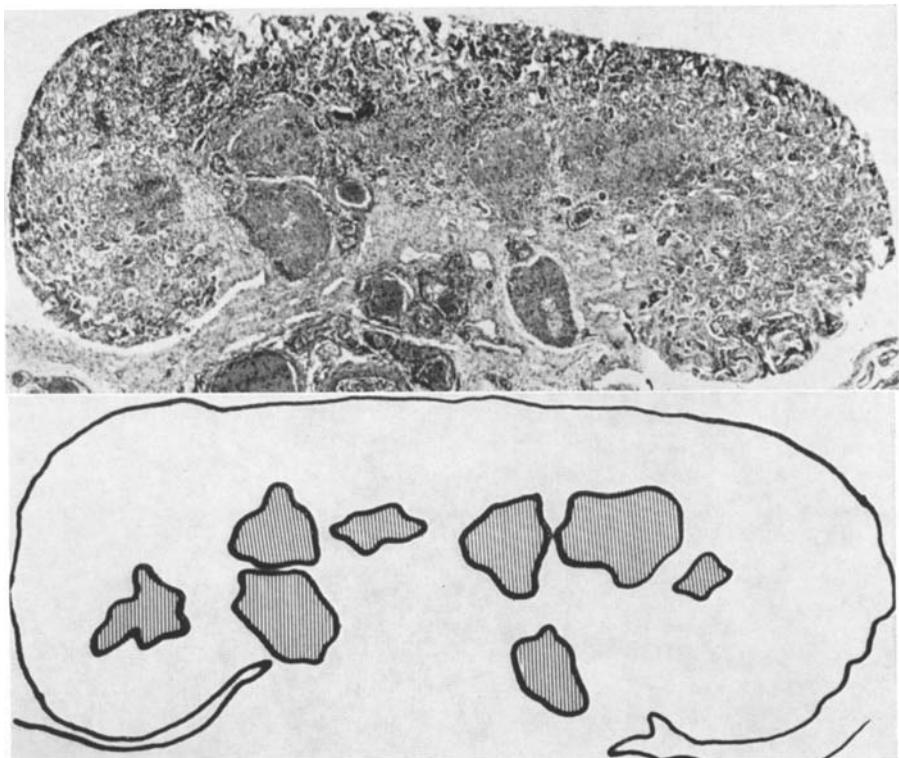


Abb. 3. Linkes Ovar (Vergr. etwa 30fach). Zahlreiche Hiluszellknötchen an der Grenze von Stroma und Hilus. Umrißzeichnung zur Verdeutlichung der Zellkomplexe

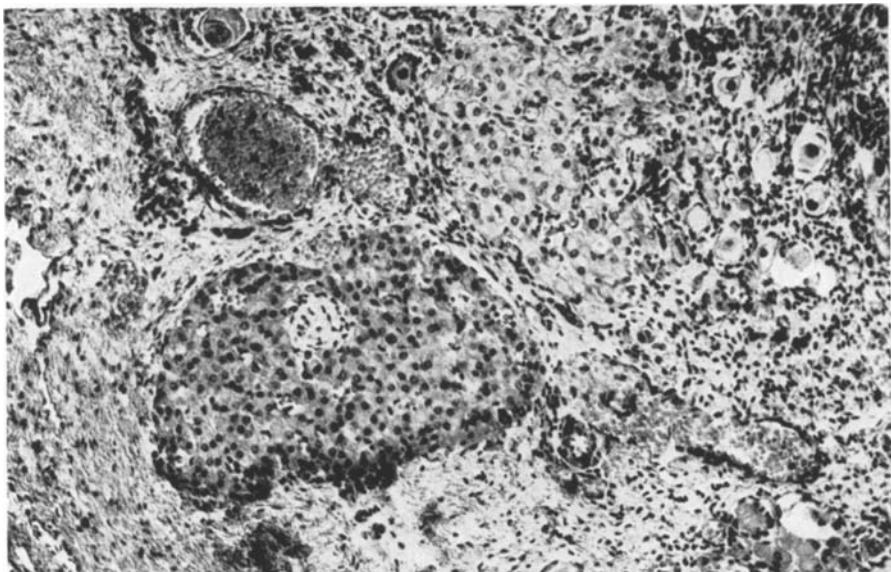


Abb. 4. Hiluszellknötchen (Vergr. etwa 100fach). Deutliche Affinität der Hiluszellen zu kleinen Nerven, Nervenfasern und Blutgefäßen

und sind oft unscharf gegen die Umgebung abgegrenzt. Die im vorliegenden Falle beobachteten Zellnester des Ovars erfüllen demnach auch bei Fehlen Reinkescher Kristalloide die Kriterien von Hiluszellen. Es fragt sich aber, welche Bedeutung Hiluszellwucherungen im Rahmen eines AGS zukommt.

Die ersten Beschreiber (Aschoff, 1903; Winiwarter, 1910; Schaeffer, 1912, u. a.) hielten die Hiluszellen nicht für konstante Zellen des Ovars. Neumann (1927) sah sie als „nicht ortsübliche Elemente“, sondern als frühembryonale Keimversprengungen von Sympathicuszellen an. Erstmals Schaeffer (1912), dann besonders Berger (1923) hoben die große Ähnlichkeit der Hiluszellen mit den Leydigischen Zwischenzellen des Hodens hervor. Berger nannte sie wegen ihrer engen Nervenbeziehung — nicht wegen ihrer Zugehörigkeit zum chromaffinen System — „sympathicotrop“, wobei er an eine neurokrine Funktion dachte. Zahlreiche Synonyma der Hiluszellen zeigen, wie unklar lange Zeit ihre systematische Stellung und ihre Funktion waren: sympathicotrope Zellen (Berger), interstitielle Zellen (Kohn), Hiluszellen (Neumann, Wieser), Leydigzellen des Ovars (Taliaferro). Die Beobachtung mehrerer Fälle von Hiluszelltumoren mit Virilisierung (Berger, 1942) stützte die Ansicht, daß Hiluszellen und Leydigzellen homolog seien, d. h. Androgene produzieren. Diese Annahme erfuhr durch Sternberg (1949), Dhom (1954) und Loubet u. Loubet (1961) eine weitere Bestätigung. Nach Dhom ist festzuhalten: a) die Morphologie der Hiluszellen gleicht weitgehend derjenigen der Leydigzellen; b) die Hiluszellen sind ein fester Bestandteil des Ovars; c) quantitativ unterliegen die Hiluszellen einem Biorhythmus: in der Fetal- und Neugeborenzeit findet man sie in geringer Zahl, die bis zur Pubertät noch weiter abnimmt; nach der Geschlechtsreife werden sie häufiger; sie sind im Klimakterium, in der Menopause und in der Schwangerschaft besonders zahlreich; d) nach histochemischen Ergebnissen werden in den Hiluszellen Steroidhormone produziert; e) manche Virilisierungssyndrome lassen sich auf Hiluszelltumoren zurückführen (Berger; Garneau u. Cabanne, 1968). Da sich in solchen Fällen nach Messung der Gradienten der Androgenkonzentration zwischen peripherem Venenblut und dem Gonadenvenenblut die Ovarien als Androgenquelle erwiesen, konnte in den Hiluszellwucherungen die Ursache der Virilisierung vermutet werden (Judd u. Mitarb., 1970).

Die Annahme einer Homologie der Hilus- und Leydigzellen, die im übrigen durch die gemeinsame embryogenetische Abkunft vom Gonadenstroma (Gropp u. Ohno, 1966) belegt wird, gestattet für das Problem der Abgrenzung der Hiluszellen von ektopischem Nebennierenrindengewebe sowie für die Frage nach der Pathogenese der Hiluszellwucherungen bei AGS die Befunde der etwas häufigeren und besseren bekannten Leydigzellwucherungen bei AGS vergleichend heranzuziehen. So berichteten Landing (1951) und Odunjo (1962) über geschwulstartige Zwischenzellwucherungen des Hodens bei Knaben mit AGS. Odunjo gelang es, deutliche morphologische Kriterien zwischen Leydig- und Nebennierenrindenzenellen herauszuarbeiten. Sie treffen auch im vorliegenden Falle für die Abgrenzung der Hiluszellen gegenüber versprengtem Nebennierenrindengewebe zu. Es handelt sich demgemäß bei den Hiluszellwucherungen am Ovar um ein Gegenstück zu den Leydigzelltumoren beim AGS. Erstmals findet sich darüber eine kurze Erwähnung bei Landing (1954).

Auch die pathogenetischen Überlegungen, die für das Auftreten von Leydigzelltumoren bei AGS angestellt wurden, lassen sich auf Fälle von AGS mit Hiluszellproliferationen übertragen.

Landing (1954) nahm den Befund einer Hiluszellproliferation als Beleg dafür, daß eine abnorme hypophysäre Sekretionsaktivität das eigentliche Grundphänomen des AGS darstelle. In der Tat wäre es nur folgerichtig, das gonadotrope LH (= ICSH) als Stimulus auch der Hiluszellen anzusehen. In diese Richtung deuten Befunde von Judd u. Mitarb. (1970), die mit Oestrogenen eine Gonadotropinsuppression und damit einen Abfall des Plasmatestosteronspiegels erzielten, während der Androgenpiegel nicht auf ACTH-Suppression oder -Stimulation reagierte. Sofern für die Hiluszellen eine Steuerung durch Gonadotropineinfluß angenom-

men werden kann, so wird es auch wahrscheinlich, daß ihre Proliferation durch hypophysäre Stimulation verursacht ist. Der gonadotropen LH-Stimulation entspricht im übrigen im vorliegenden Fall der Befund einer luteinisierten Follikelcyste im Ovar.

Im Hinblick auf die Möglichkeit einer normalen oder abartigen Funktion der Hiluszellen bei AGS ist eine Beobachtung von Schoen u. Mitarb. (1961) von Interesse; bei einem Knaben mit AGS und beidseitigen Hodentumoren fanden sich im Hodenvenenblut erhöhte Androgenkonzentrationen, jedoch nicht von Testosteron, sondern von seinen Vorstufen, besonders 17-OH-Progesteron. Dieser Metabolit wurde bis dahin als Nebennierenrinden-spezifisch angesehen. Es ist aber bekannt, daß normale Leydigzellen ebenfalls 17-OH-Progesteron und auch Pregnantriol synthetisieren können. Auch das beim AGS defekte Enzym 21-Hydroxylase, das ebenfalls bisher als Nebennierenrinden-spezifisch galt, wurde im Ratten- und Mäusehoden nachgewiesen. Schließlich fanden die Autoren noch ein weiteres Enzym, nämlich 11-Hydroxylase, in der Hodengeschwulst, von der angenommen werden darf, daß es sich um Zwischenzellwucherungen handelte, obwohl den Autoren eine sichere histologische Abklärung nicht möglich war.

Wenn es sich demnach vermuten läßt, daß sich die biosynthetische Aktivität auch der Leydigzellen unter verlängerter ACTH-Stimulation, wie beim AGS, der Aktivität abnormalen Nebennierenrindengewebes angleicht, so bietet diese Annahme nicht nur für die Beobachtungen von Zwischenzellwucherungen bei männlichem AGS (Landing, 1951; Odunjo, 1962) eine Möglichkeit des Verständnisses und der Erklärung; sie trifft auch für Hiluszellproliferationen des Ovars bei weiblichem AGS wie im Falle von Landing (1954) und dem hier beschriebenen Fall zu.

### Literatur

- Berger, L.: Sympathicotrope Zellen im Eierstock und ihre neurokrine Funktion. Virchows Arch. path. Anat. **267**, 433 (1928).
- Tumeur des cellules sympathicotropes de l'ovaire avec virilisation. Rev. canad. Biol. **1**, 539 (1942).
- Dhom, G.: Morphologische, quantitative und histochemische Studien zur Funktion der Hiluszellen des Ovars. Z. Geburtsh. **142**, 182 (1954, 1955).
- Garneau, R., Cabanne, F.: Dysembyome ovarien de type enteroide et bilio-hepatoide avec hyperplasie fonctionnelle des cellules sympathicotropes de Berger. Ann. Anat. path. **13**, 423 (1968).
- Gropp, A., Ohno, S.: The presence of a common embryonic blastema for ovarian and testicular parenchymal (follicular, interstitial and tubular) cells in cattle, Bos Taurus. Z. Zellforsch. **74**, 505 (1966).
- Judd, H. L., Scully, R. E., Atkins, L., Neer, R. M., Kliman, B.: Pure gonadal dysgenesis with progressive hirsutism. New Engl. J. Med. **282**, 881 (1970).
- Kohn, A.: Über „Leydigische Zwischenzellen“ im Hilus des menschlichen Eierstocks. Endokrinologie **1**, 3 (1928).
- Landing, B. H.: Hilar-cell proliferation in adrenogenital syndrome. J. clin. Endocr. **14**, 245 (1954).
- Landing, B. H., Gold, E.: The occurrence and significance of Leydig-cell proliferation in familial adrenal cortical hyperplasia. J. clin. Endocr. **11**, 1436 (1951).
- Loubet, R., Loubet, A.: Les cellules du hilus de l'ovaire et leurs rapports avec les autres éléments endocrine de la glande. Ann. Anat. path. **6**, 189 (1961).
- Neumann, H. O.: Fremdartige Zellen im Eierstock. Virchows Arch. path. Anat. **263**, 274 (1927).
- Die Hiluszellen des Ovarium. Zbl. Gynäk. **41**, 2625 (1928).
- Die Hiluszellen des Eierstocks — die „sympathicotropen Zellen“ Berger's. Virchows Arch. path. Anat. **273**, 511 (1929).
- Odunjo, F.: Knotige Zellwucherungen im und am Hoden bei Adrenogenitalem Syndrom. Virchows Arch. path. Anat. **336**, 137 (1962).

- Potter, E. L.: Pathology of the fetus and the newborn. Chicago: Year-Book Publishers 1953.  
Schaeffer: Zit. Neumann, H. O. (1927).
- Schoen, E. J., Raimondo, V., Dominguez, O. V.: Bilateral testicular tumors complicating adrenocortical hyperplasia. *J. clin. Endocr.* **21**, 518 (1961).
- Sternberg, W. H.: The morphology, androgenic function, hyperplasia and tumors of the human ovarian hilus cells. *Amer. J. Path.* **25**, 493 (1949).
- Taliaferro: Zit. Neumann, H. O. (1927).
- Wieser, C.: Über die Hiluszellen der Keimdrüsen, insbesondere im Vergleich mit den Leydig-schen Zwischenzellen. *Endokrinologie* **8**, 321 (1931).
- Winiwarter: Zit. Neumann, H. O. (1927).

M. Völpel  
Pathologisches Institut der Universität  
Abteilung für Kinderpathologie  
BRD-5300 Bonn 1, Postfach  
Deutschland