

Beitrag zur Kenntnis der juvenilen monartikulären rheumatoiden Arthritis

W. Klein, K. A. Rosenbauer, L. Rupprecht, J. Krämer und F. Huth

Pathologisches Institut der Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. H. Meessen)

Abteilung für Histologie und Embryologie der Universität Düsseldorf

(Vorstand: Prof. Dr. K. A. Rosenbauer)

Kinderklinik der Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. G. A. von Harnack)
und Orthopädische Klinik der Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. K. Idelberger)

Eingegangen am 12. August 1972

Juvenile Monarticular Rheumatoid Arthritis

Summary. In 2 girls, aged 2 and 11 years, a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis was suggested by clinical and serological examinations. Joint symptoms including effusion were limited to one joint in each case. Recurrence of joint effusion necessitated synovectomy in both children.

Comparative light, transmission and scanning electron microscopic studies performed on the complete synovectomy specimens confirmed the diagnosis of rheumatoid arthritis. In these cases of monarticular rheumatoid arthritis the hallmarks were: Hyperplasia of the synovial lining, cell polymorphism with occasional giant cells, an absolute increase of intercellular matrix, predominance of B-cells rich in ergastoplasm, focal perivascular leucocytic infiltrates and homogeneous precipitations of fibrin on the synovial surface.

Zusammenfassung. Bei zwei Mädchen im Alter von 2 und 11 Jahren wurde eine monartikuläre Arthritis beobachtet, die wegen ihres protrahierten Verlaufes und einiger serologischer Hinweise die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis nahelegte. Die Gelenkbeschwerden bis zur Ergußbildung blieben bei beiden Kindern auf ein Gelenk beschränkt. Chronisch-rezidivierende Ergüsse machten eine Synovektomie notwendig.

Vergleichende licht-, transmissions- und rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen des gesamten Synovektomiematerials bestätigten die klinische Verdachtsdiagnose einer rheumatoiden Arthritis. Morphologisch ist bei monartikulärer Manifestation die rheumatoide Synovitis gekennzeichnet durch: Eine ausgeprägte Hyperplasie der gelenkauskleidenden Zellen, eine Polymorphie dieser Zellen bis zur Ausbildung von Riesenzellen, eine absolute Vermehrung der interzellulären Grundsubstanz, ein Überwiegen der ergastoplasmareichen B-Zellen und herdförmige leukocytenreiche perivasale Zellinfiltrate sowie gleichmäßige Präcipitationen von Fibrin an der Oberfläche der Synovialmembran.

Methodik

Das stufenweise entnommene Synovektomiematerial wurde noch im Operationssaal in Glutaraldehyd (3%ig, in 0,1 M Phosphatpuffer, pH: 7,2) in etwa 1 mm breite Streifen und Würfel geschnitten. Nach der Glutaraldehyd-Fixierung wurde das Material in Phosphatpufferlösung gewaschen und in 1%igem gepuffertem Osmium-tetroxyd über eine weitere Stunde fixiert. Nach Entwässern wurde das Material in Araldit eingebettet. Die Dünnschnitte wurden mit Bleihydroxyd und Uranylacetat nachkontrastiert. Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen der Schnittpräparate wurden mit dem RCA-EMU-Elektronenmikroskop angefertigt.

Für die rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden flache, fixierte (s. o.) Synovialstücke nach einer von Rosenbauer und Schlösser (1972) erarbeiteten Modifikation des von Schmelzer (1933) referierten Semper-Verfahrens aufgearbeitet. Nach aufsteigender

Alkoholreihe kamen die Präparate für jeweils 90 min in Carbol-Xylol (1:1), in Xylol-Terpentinöl (2:1) und schließlich in gereinigtes Terpentinöl. Die bei 40° C getrockneten Präparate wurden in einen JEOL-Vakuumbedämpfer JEE 4B mit Gold schräg beschichtet. Die Proben wurden mit dem Rasterelektronenmikroskop JSM-U3 (JEOL), das zusätzlich mit einem SMU 3-AID zur Gamma-, J-, S-Kontrolle, einem 4-stufigen Bildverstärker und einer elektronischen Entzerrungseinrichtung ausgestattet war, untersucht.

Für die lichtmikroskopischen Untersuchungen wurden zahlreiche Streifen der Synovialmembran in Formalin fixiert. Von Paraffinschnitten wurden folgende Färbungen angefertigt: Hämatoxylin-Eosin, Eisenhämatoxylin-Pikrofuchsin nach van Gieson, kombiniert mit Resorcin, die Goldnersche Modifikation der Massonschen Trichromfärbung und die Berliner Blau-Reaktion.

Eine langdauernde Monarthritis bei Kindern sollte den Verdacht auf eine juvenile rheumatoide Arthritis nahelegen. Symptome wie Schwellung, Bewegungsschmerz, Überwärmung und Ergüsse sowie Bewegungseinschränkungen können im Verlauf der Erkrankung wechseln. Knie- und Sprunggelenke sind bevorzugt befallen. Unter den juvenilen rheumatoiden Arthritiden machen mono- und oligoartikuläre Manifestationsformen etwa 30—40% aus (Bywaters und Ansell, 1965; Cassidy *et al.*, 1967; Calabro, 1970). Serologische Untersuchungen (sog. Rheumatests) können ebenso wie cytologische Untersuchungen des Gelenkpunkts die Diagnose einer juvenilen rheumatoiden Arthritis stützen.

Die histologische Sicherung der klinischen Diagnose rheumatoide Arthritis ist bei den juvenilen Formen bisher nur vereinzelt gelungen. Die licht- und elektronenmikroskopischen Charakteristika der rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen wurden unter anderem von Hirohata und Kobayashi (1964), Barland *et al.* (1964), Restifo *et al.* (1965), Norton und Ziff (1966), Wyllie *et al.* (1966), Grimley (1967), Ghiadally und Roy (1967), Cooper (1968), Fassbender (1970) sowie Huth *et al.* (1972), Aufdermaur (1972), Bierther und Streit (1972) herausgearbeitet. Über die juvenilen Manifestationsformen rheumatoider Synovialveränderungen liegen noch keine eingehenderen elektronenmikroskopischen Untersuchungen vor.

Zwei Fälle mit charakteristischem klinischem Verlauf monartikulärer juveniler rheumatoider Arthritiden und Indikation zur Synovektomie gaben Gelegenheit zu vergleichender licht- und elektronenmikroskopischer Untersuchung einschließlich rasterelektronenmikroskopischer Darstellung in einem Fall.

Klinische Befunde

Ein 22 Monate altes Mädchen erkrankte an einer Schwellung des rechten Kniegelenkes, ohne daß primär Hinweise auf eine allgemeine Erkrankung vorlagen. Im Verlaufe der stationären Beobachtung wurden vorübergehend subfebrile Temperaturen und eine Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit auf 25/46 mm n. W. festgestellt. Wegen des über 6 Monate rezidivierenden Ergusses wurde eine subtotale Synovektomie des rechten Kniegelenkes durchgeführt. Seitdem besteht kein Erguß mehr.

Ein 8jähriges Mädchen erkrankte mit einer Schwellung in der Gegend des rechten Sprunggelenkes. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war mit 20/30 mm n. W. deutlich beschleunigt, außerdem bestand eine Leukocytose von 11400. In den folgenden 4 Monaten stieg die Blutsenkungsgeschwindigkeit bis auf 60/115 mm n. W. an. Eine 3 Monate nach der ersten Schwellung durchgeführte Probeexcision aus dem Sprunggelenk ergab eine mäßige chronische unspezifische Synovitis. Nach 4 Monaten bildete sich ein Kniegelenkerguß aus. Das Gamma-globulin war mit 1,65 g-% erhöht; die Rheumafaktoren waren negativ, lediglich der Anti-streptolysintiter war mäßig erhöht. In einem Kniegelenkpunktat fanden sich reichlich Granulozyten. Stärkere Rezidive der Ergußbildung im rechten Kniegelenk und Unverträglichkeitserscheinungen gegenüber Medikamenten wie Salicylaten machten eine Synovektomie notwendig.

Makroskopische Befunde. Nach Eröffnen der Gelenke entleerten sich bis zu 35 ml eines flockigen, im übrigen gold-gelben Ergusses. Die Gelenkinnenhaut war

intensiv gerötet und geschwollen. Stellenweise war eine vermehrte Gefäßinjektion zu erkennen. Die Zotten der oberen und unteren Recessus waren polypös geschwollen. Die Grenze zwischen der gefäßreichen Synovialmembran und den knorpeligen Gelenkflächen war unscharf.

Rasterelektronenmikroskopische Befunde. Die zellreiche Synovialmembran bildet plumpe Falten (Abb. 1). Im Übersichtsbild wird auch eine Polymorphie der gelenkauskleidenden Zellschicht an der Oberfläche deutlich (Abb. 1). Bei stärkeren Vergrößerungen der Oberfläche sind neben den Synovialzellfortsätzen auch einzelne Erythrocyten und Leukozyten zu erkennen. Die auskleidenden Synovialzellen besitzen unterschiedlich lange, zum Teil wurmartig gewundene Zellfortsätze, die manchmal tentakelartig in das Gelenklumen hineinreichen (Abb. 2). An anderen Stellen bilden die Synovialzellen plumpere Zellausläufer, so daß warzige Vorwölbungen der einzelnen Zellen gegen das Gelenklumen resultieren. Hin und wieder ist die gelenkauskleidende Zellschicht auch von unterschiedlich breiten Fibrinfetzen bedeckt. Dazwischen liegen Erythrocyten und Leukozyten (Abb. 2 und 3). Bei der rasterelektronenmikroskopischen Kontrolle der synovialen Oberfläche

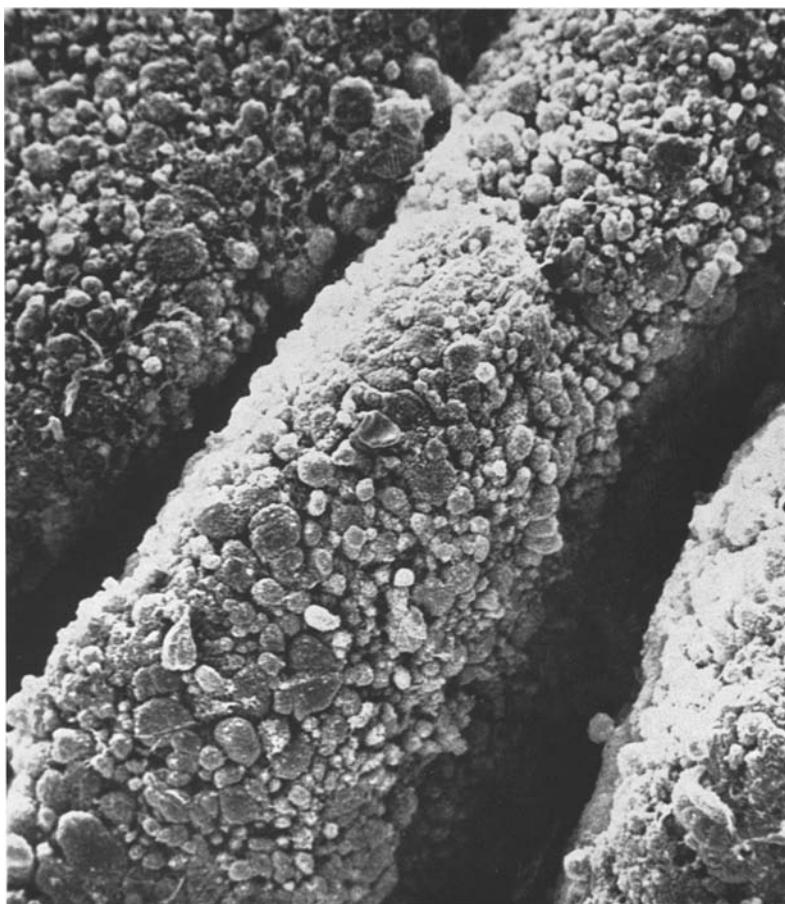


Abb. 1. Synovialfalten mit polymorphem Zellbesatz. 875× (verkleinert auf $\frac{4}{5}$)

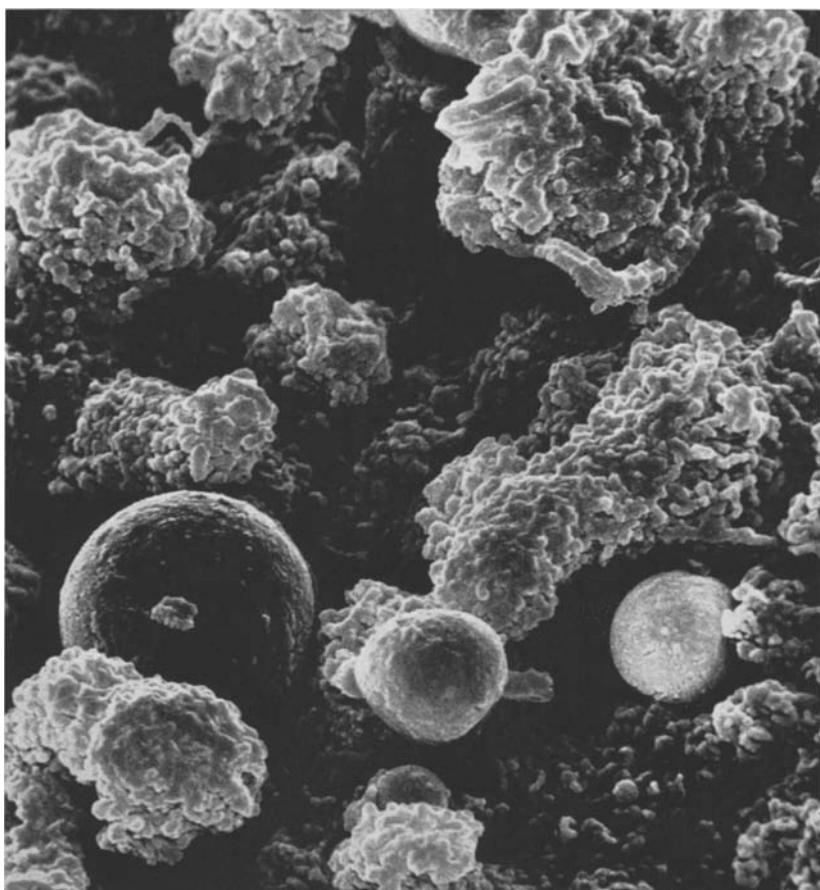


Abb. 2. Aufsicht auf die Synovialisoberfläche: Neben drei rundlichen Leukocyten mehrere Synovialzellen mit unterschiedlich breiten Zellfortsätzen. $5250\times$ (verkleinert auf $\frac{4}{5}$)

werden vor allem die klaffenden Intercellularräume zwischen den gelenkauskleidenden Synovialzellen deutlich (Abb. 2).

Lichtmikroskopische Befunde. Schnitte durch die Gelenkkapsel zeigen eine ödematöse und zellreiche Synovialmembran. Die eigentliche gelenkauskleidende Zellschicht umfaßt stellenweise mehr als 20 Zellreihen (Abb. 4). Innerhalb dieser zelldichten auskleidenden Schicht können polymorphe Synovialzellen von einzelnen schüttenden Infiltraten aus Lymphocyten und histiocytären Elementen differenziert werden. In der subsynovialen Bindegewebsschicht sind einzelne Gefäße von rundzelligen und polymorphkernig-leukocytären Infiltraten umgeben. Nekrosen der Synovialmembran finden sich nicht. Nur vereinzelt kommt an der Oberfläche ein schmaler Fibrinbelag vor.

Elektronenmikroskopische Befunde an Schnittpräparaten. Senkrechte Schnitte durch die Synovialmembran zeigen vor allem in Übersichtspräparaten die Polymorphie der Synovialzellen und ihrer Fortsätze (Abb. 5). Zwischen den Synovialzellen liegt in den oberflächlichen Schichten teils blasses homogenes, teils fein-

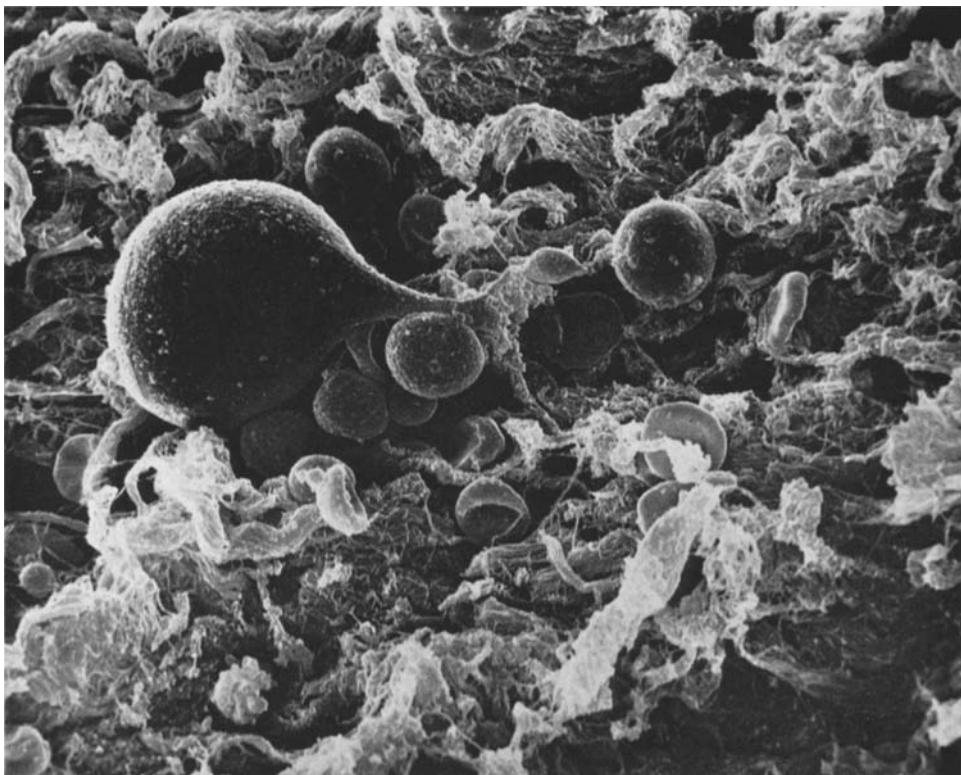


Abb. 3. Aufsicht auf die Synovialmembran mit Fibrinbelag, der von Erythrocyten und Leukocyten durchmischt ist. Daneben eine plump vorgewölbte synoviale Riesenzelle. $1750\times$ (verkleinert auf $4/5$)

fibrilläres Material; in den tiefen Schichten sind die Synovialzellen von reifen kollagenen Fibrillen umsponten. Entlang der Zellgrenzen der Synovialzellen ist immer wieder eine dichte mikrovesiculäre Auflockerung ihres Cytoplasmas zu erkennen (Abb. 5). Unter den Synovialzellen überwiegen die sog. B-Zellen mit ausgeprägtem Ergastoplasma (Abb. 5). Es kommen jedoch auch Zellgruppen mit vermehrten lysosomalen Zellorganellen entsprechend sog. A-Zellen vor (Abb. 6). Die Vielfalt der Synovialzellfortsätze von langen Filopodien bis zu plumperen Ausläufern wird auch in den elektronenmikroskopischen Schnittpräparaten deutlich (Abb. 5–7). Unter den Synovialzellen kommen vielgestaltige Riesenzellen vor (Abb. 7). An der Oberfläche der Synovialmembran sind neben Leukozyten und Fibrin auch vereinzelt abgescherte, abgerundete und manchmal verdämmmernde Synovialzellen zu erkennen (Abb. 6). Zwischen den oberflächlichen Synovialzellen bestehen weite Lücken mit offenem Übergang des Gelenkumens bis zu der weitgehend amorphen oberflächlichen Intercellularsubstanz. Im Stratum capillare lassen sich auch elektronenmikroskopisch dichte perivasale, vorwiegend leukocytäre Infiltrate darstellen. In diesen perivasalen Infiltratzellen werden polymorphe phagosomale Einschlüsse beobachtet.

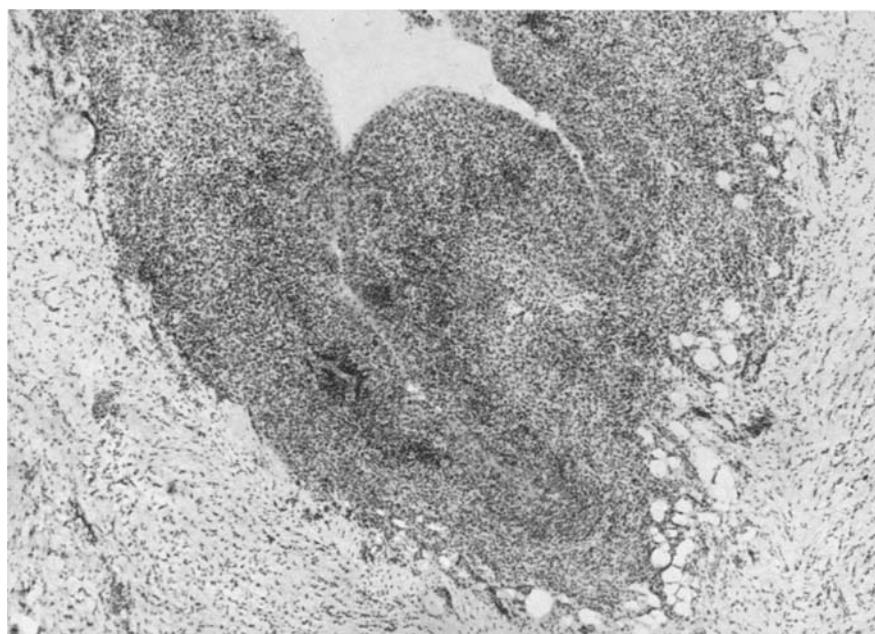


Abb. 4. Falte der Gelenkkapsel mit hochgradiger Hyperplasie der Synovialmembran. HE, 50×

Erörterung der Befunde

Die klinische Verdachtsdiagnose einer juvenilen monartikulären rheumatoïden Arthritis gründete sich in beiden Fällen auf chronischen Gelenksschwellungen und Ergüssen, subfebrilen Temperaturen, Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit und Erhöhung der Gamma-Globulin-Fraktion im Serum. Die Rezidivneigung der monartikulären Ergüsse und in einem Fall eine Unverträglichkeit von Medikamenten wie Salicylaten machten eine Synovektomie notwendig. Damit stand in beiden Fällen genügend Material zu einer vergleichenden raster-elektronenmikroskopischen, lichtmikroskopischen und transmissionselektronen-mikroskopischen Untersuchung zur Verfügung.

In Bestätigung früherer Befunde bei chronischer rheumatoïder Arthritis von Erwachsenen fand sich auch bei den beiden vorgestellten Fällen juveniler monartikulärer Arthritis eine Hyperplasie und Polymorphie der gelenkauskleidenden Zellschicht (Ghiadially und Roy, 1969; Huth u. Mitarb., 1972). Die Verbreiterung der gelenkauskleidenden Synovialzellschicht ging in ihrer Zelldichte weit über die Hyperplasie bei rheumatoïder Arthritis Erwachsener hinaus. Auch die Polymorphie der Zellen bis zur Ausbildung polygonaler Riesenzellen überwog im Vergleich zur Erwachsenen-Arthritis. Sklerosierende Veränderungen, wie sie besonders bei chronischem Verlauf der rheumatoïden Arthritis Erwachsener immer wieder vorkommen, konnten bei den beiden vorgestellten Fällen nur in geringem Maße beobachtet werden. Während fibrinoide Nekrosen der Synovialzellschicht fehlten, konnten an der Oberfläche vereinzelt netzige Fibrinausfällungen und umschriebene Blutungen in das Gelenklumen belegt werden.

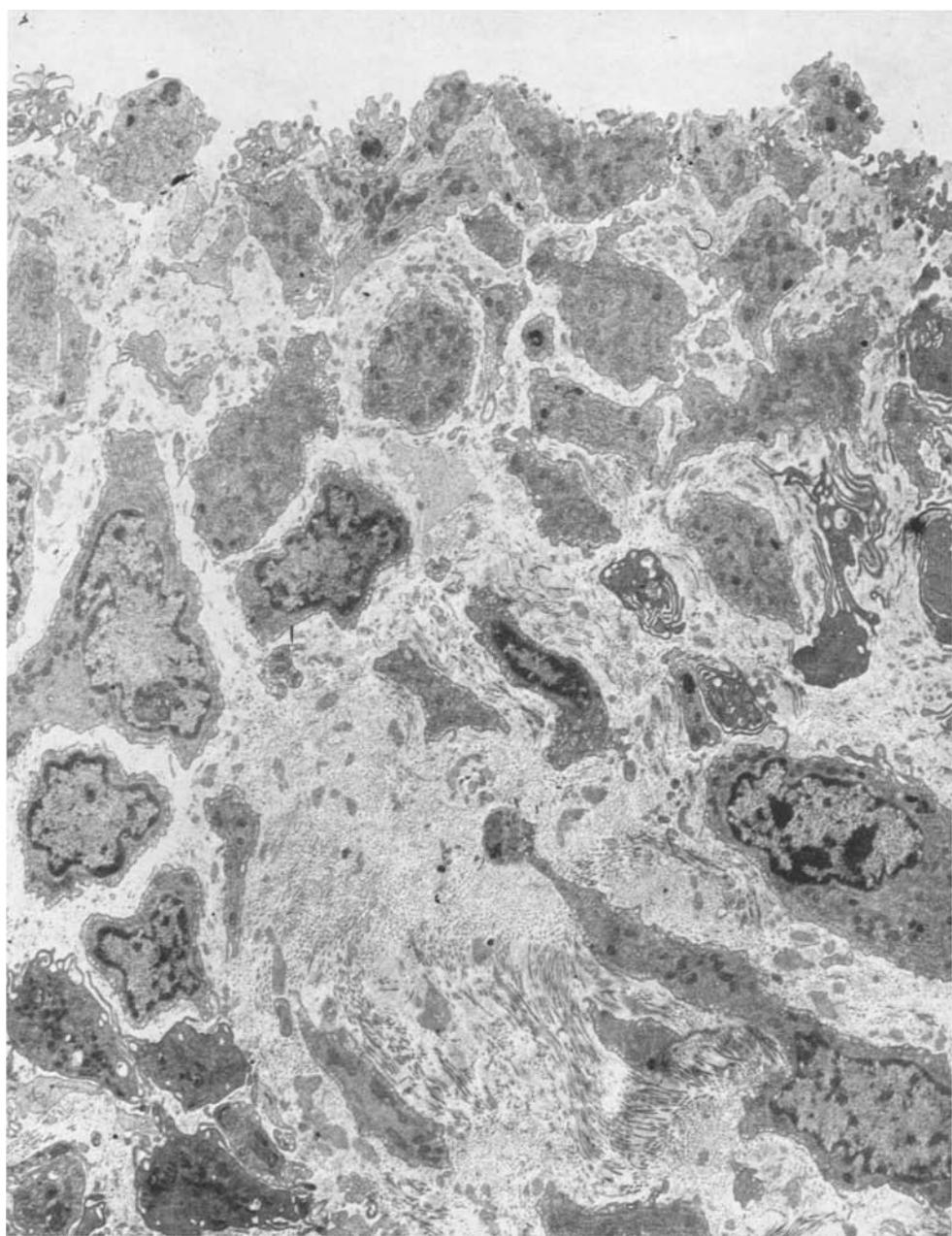


Abb. 5. Querschnitt der hyperplastischen Synovialmembran. Intensive Mikrovesikulation entlang der Zellmembranen. $3500\times$ (verkleinert auf $\frac{4}{5}$)

Ein Vergleich der bei monartikulärer juveniler Arthritis zu beobachtenden Veränderungen der Synovialmembran mit anderen Synovitiden macht deutlich, daß die Hyperplasie und Polymorphie bei der überschießenden Proliferation von Synovialzellen als Hinweis auf eine rheumatoide juvenile Synovitis gewertet

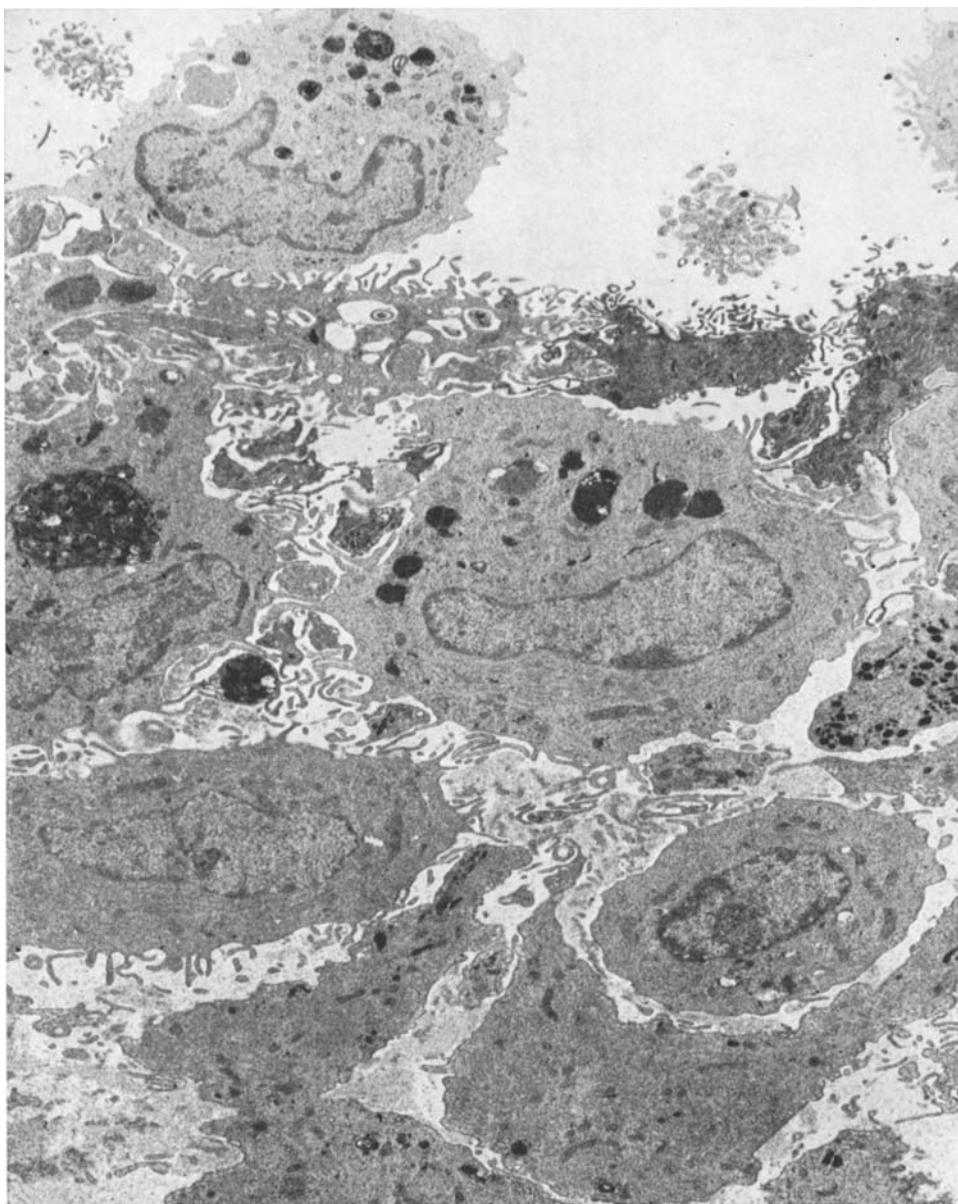


Abb. 6. Teilweise abgerundete Synovialzellen mit unterschiedlich großen Phagosomen.
5000× (verkleinert auf $\frac{19}{20}$)

werden können, andere Synovitiden führen in der Regel zu einem gleichförmigeren Zell- und Gewebsbild. Die relativ spärlichen Veränderungen am biotischen Material, die Wysocki und Brinkhaus (1972) mitgeteilt haben, können zum Teil dadurch erklärt werden, daß die zellige Reaktion und die Breite der Synovialmembran innerhalb eines Gelenkes je nach Lokalisation stark wechseln. Während also aus biotischen Untersuchungen kleinerer Probeexcisionsstücke manchmal

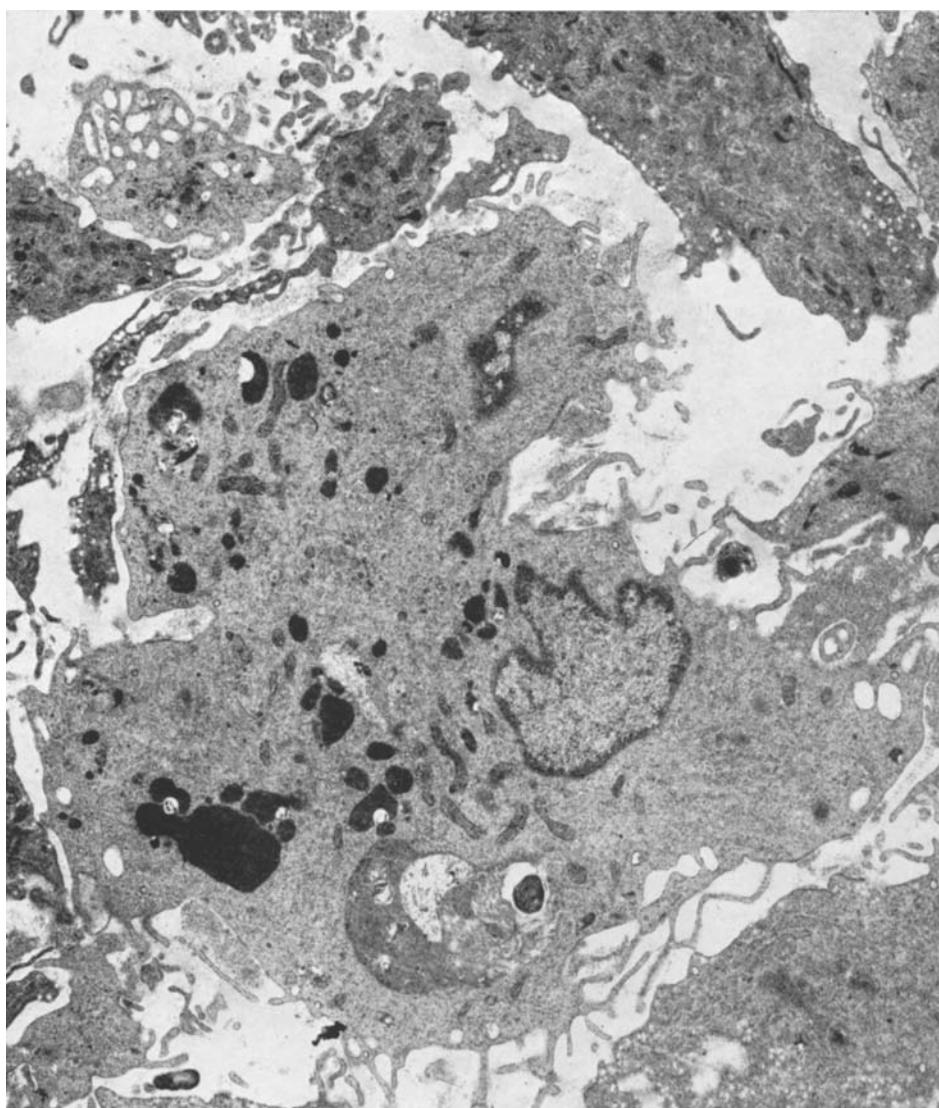


Abb. 7. Ausschnitt besonders polymorpher superfizieller Synovialzellen mit zentraler Riesenzellbildung. $10000\times$ (verkleinert auf $19/_{20}$)

keine eindeutigen diagnostischen Schlüsse gezogen werden können, erlaubt die Untersuchung des gesamten Synovektomie-Materials bei indizierter Synovektomie eine wesentliche Bestätigung der klinisch oft so schwierigen Verdachtsdiagnose einer monartikulären juvenilen rheumatoiden Arthritis. Die rasterelektronenmikroskopische Untersuchung der synovialen Oberfläche macht bei Kenntnis der licht- und elektronenmikroskopischen Schnittbilder die Hyperplasie und Polymorphie der Synovialmembran bei juveniler rheumatoider Synovitis besonders augenfällig, sie kann daher zur Sicherung der morphologischen Diagnose beitragen.

Literatur

- Aufdermaur, M.: Die Synovialis bei der progredient chronischen Polyarthritis. Histologische Kriterien und ihre Beziehung zur Rheumaserologie. *Dtsch. med. Wschr.* **97**, 448—453 (1972).
- Barland, P., Novikoff, A. B., Hamerman, D.: Electron microscopy of the human synovial membrane. *J. Cell Biol.* **14**, 207—320 (1962).
- Bierter, M., Streit, W.: Die Synovialis bei chronischer Polyarthritis. Elektronenmikroskopische Befunde und ihre Deutung. *Dtsch. med. Wschr.* **97**, 453—456 (1971).
- Brewer, E. J.: Juvenile rheumatoid arthritis. In: *Major problems in clinical pediatrics*. Philadelphia: Saunders 1970.
- Bywaters, E. G. L., Ansell, B. M.: Monarticular arthritis in children. *Ann. rheum. Dis.* **24**, 116—122 (1965).
- Calabro, J. J.: Management of juvenile rheumatoid arthritis. *J. Pediat.* **77**, 355—365 (1970).
- Cassidy, J. T., Brody, G. L., Martel, W.: Monarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J. Pediat.* **70**, 867—875 (1967).
- Cooper, N. S.: Pathology of rheumatoid arthritis. *Med. Clin. N. Amer.* **52**, 607—621 (1968).
- Fassbender, H. G.: Spezifische und unspezifische Strukturen entzündlich rheumatischer Erkrankungen. *Med. Klin.* **49**, 2152—2157 (1970).
- Fassbender, H. G.: Morphologische Kriterien für die Beurteilung und Klassifikation von Synovialgewebe. *Therapiewoche* **20**, 720—724 (1970).
- Fassbender, H. G.: Die primär nekrotisierende Form der primär chronischen Polyarthritis. *Therapiewoche* **20**, 3191—3194 (1970).
- Ghadially, F. N., Roy, S.: Ultrastructure of synovial membrane in rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* **26**, 426—443 (1967).
- Grimley, P. M.: Rheumatoid arthritis: Ultrastructure of the synovium. *Ann. Int. Med.* **66**, 623—624 (1967).
- Gryfe, A., Gardner, D. L., Woodward, D. H.: Scanning electron microscopy of normal and inflamed synovial tissue of a rheumatoid patient. *Lancet* **1969**, 156—157.
- Hirohata, K.: Studies on ultra thin sections of synovial tissue with the phase contrast microscope and the electron microscope. *Kobe J. med. Sci.* **4**, 241—257 (1958).
- Hirohata, K., Kobayashi, J.: Fine structures of the synovial tissues in rheumatoid arthritis. *Kobe J. med. Sci.* **10**, 195—203 (1964).
- Huth, F., Soren, A., Klein, W.: Structure of synovial membrane in rheumatoid arthritis. *Current Topics in Pathology* **56**, 55—78 (1972).
- Klein, W., Huth, F., Soren, A.: Elektronenmikroskopische Befunde an der Synovialmembran bei chronischer rheumatischer Arthritis. *Zbl. Path.* **115**, 227—228 (1972).
- Norton, L. W., Ziff, M.: Electron microscopic observations on the rheumatoid synovial membrane. *Arthr. and Rheum.* **9**, 589—610 (1966).
- Restifo, R. A., Lussiez, A. J., Rawson, A. J., Rockey, H. J., Hollander, I. J.: Studies on the pathogenesis of rheumatoid joint inflammation. III. The experimental production of arthritis by the intraarticular injection of purified S-gamma globulin. *Ann. intern. Med.* **62**, 281—285 (1965).
- Rosenbauer, K. A., Schlösse, H. W.: Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen am Ovar. *Anat. Anz.* (im Druck).
- Schmelzer, W.: Herstellung von Trockenpräparaten aus Schleimhäuten usw. zur Betrachtung ihrer Oberflächengestaltung im auffallenden Licht mittels binocular Mikroskop. *Z. wiss. Mikr.* **50**, 335—339 (1933).
- Wyllie, Y. C., Haust, M. D.: The fine structure of synovial lining cells in rheumatoid arthritis. *Lab. Invest.* **15**, 519—520 (1966).
- Wysocki, P., Brinkhaus, K. M., Hill, C.: Scanning electron microscopy of synovial membranes. *Arch. Path.* **93**, 172—177 (1972).

Prof. Dr. F. Huth
 Pathologisches Institut der Universität
 D-4000 Düsseldorf
 Moorenstr. 5
 Bundesrepublik Deutschland