

Vergleichende licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an onkocytären Hypophysenadenomen*

W. Saeger

Pathologisches Institut der Universität Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Seifert)

Eingegangen am 21. Juli 1975

Comparative Light and Electron Microscopic Studies of Oncocytic Pituitary Adenomas

Summary. In a collection of 108 surgically removed, light and electron microscopically studied pituitary tumors, 19 adenomas (17.6%) could be found of which oncocytic tumor cells constituted more than 50%. These showed histologically, in conformity with the criteria of oncocytoma, a fairly broad cytoplasm with finely granular or, in part, finely vacuolar structures and distinct cell membranes. The nuclei were predominantly round and moderately rich in chromatin but also in part, pyknotic. In paraffin-embedded sections the tumors could not be distinguished with certainty from chromophobe or moderately granulated acidophil adenomas. In plastic-embedded sections they could be identified by the typical filmy and finely granular feature of the cytoplasm which was distinctly different from conglomerations of secretory granules. Ultrastructurally they were characterized by many densely packed mitochondria. These were, in part, hydropically swollen. Furthermore, 5 tumors exhibited increased hormone-synthesizing organelles, 2 of which induced an acromegaly.

Probably the oncocytic pituitary adenomas are secondarily transformed chromophobe or moderately chromophil tumors which must be regarded as independent, for the most part endocrinologically inactive pituitary tumors.

In addition to these purely or almost purely oncocytic tumors further 12 adenomas (11.1%) with oncocytic parts constituting between 10 and 50% of the tissue were in our collection. Of these, 5 were moderately or distinctly acidophil adenomas with clinical symptoms of acromegaly; 2 were, for the most part, mucoid cell adenomas with Nelson's syndrome.

Zusammenfassung. In einem Kollektiv von 108 operativ entfernten licht- und elektronenmikroskopisch untersuchten Hypophysentumoren fanden sich 19 Adenome (entsprechend 17,6%), die zu mehr als 50% aus onkocytären Tumorzellen aufgebaut waren. Diese zeigten histologisch entsprechend den Kriterien von Onkocyten relativ breite Cytoplasmasäume mit feingranulärer, teilweise auch feinvakuolärer Zeichnung und scharfen Zellgrenzen. Die Kerne waren überwiegend rund und chromatinarm, zum Teil aber auch pyknotisch. An Paraffinschnitten waren die Tumoren nicht sicher von chromophoben oder schwach granulierten acidophilen Adenomen zu unterscheiden. An Kunststoffschnitten konnten die Tumorzellen an ihrer typischen wolkigen feingranulären Cytoplasmastruktur identifiziert werden, die klar von Sekretgranulaanhäufungen zu differenzieren waren. Ultrastrukturell waren sie durch viele dichtgelagerte Mitochondrien gekennzeichnet, die zum Teil geschwollen waren. 5 Tumoren, von denen 2 zu einer Akromegalie geführt hatten, besaßen außerdem vermehrt Hormon-bildendes Organellsystem.

Die onkocytären Hypophysenadenome sind wahrscheinlich sekundär transformierte chromophobe oder schwach chromophile Tumoren, die als eigenständige, größtenteils endokrin inaktive hypophysäre Tumorart angesehen werden müssen.

* Mit Unterstützung durch den Sonderforschungsbereich Endokrinologie (SFB 34) der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Außer diesen rein oder fast rein onkocytären Adenomen waren in unserer Serie weitere 12 Tumoren (entsprechend 11,1%) mit onkocytären Anteilen zwischen 10 und 50% des Tumorgewebes enthalten. 5 von diesen waren als schwach oder deutlich acidophile Adenome mit einer Akromegalie einhergegangen. 2 stellten sich als vorwiegend mucoidzellige Adenome bei Nelson-Syndrom heraus.

Onkocyten sind nach der Beschreibung und der Definition von Hamperl (1931, 1933, 1937, 1962a, 1962b) epitheliale Zellen mit breiten, feingranulären oder feinvakuolären, schwach acidophilen Cytoplasmasäumen. Sie wurden in vielen Organen nachgewiesen und zunächst von Hamperl (1937) als eigenständiges Zellsystem angesehen.

In der Adeno- und zum Teil auch in der Neurohypophyse waren schon früher von Dayton (1920), Priesel (1922) und Löffler (1930) derartige Zellen beobachtet worden. Wie in anderen Organen wurden auch in beiden Teilen der Hypophyse Tumoren nachgewiesen, die aus Onkocyten aufgebaut waren und als Onkocytome (Hamperl, 1937; 1962a; 1962b) oder onkocytäre Adenome (Platzbecker, 1956) bezeichnet wurden.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten später, daß die lichtoptischen Charakteristika in der Ultrastruktur auf dichtgelagerten Mitochondrien beruhen (Tandler und Shipkey, 1964; Balogh und Roth, 1965; Hübner *et al.*, 1965; Selzman und Fechner, 1967; Tandler *et al.*, 1970; Feldman *et al.*, 1972; Kovacs und Horvath, 1973; Landolt und Oswald, 1973; Arnold *et al.*, 1974; Kovacs *et al.*, 1974; Sun *et al.*, 1975).

Auf Grund ultrastruktureller Untersuchungen stellte sich aber auch heraus (Landolt und Oswald, 1973), daß die als Onkocytome angesehenen Tumoren im Hypophysenhinterlappen nicht aus mitochondrienreichen Zellen aufgebaut sind, sondern lipoproteidreichen Granularzelltumoren entsprechen. Diese Tumoren (Luse und Kernohan, 1955) werden auch als Myoblastome (Burston *et al.*, 1962) oder in Kombination beider Begriffe als Granularzell-Myoblastome (Harland, 1956; Lima *et al.*, 1960; Doron *et al.*, 1965; Talerman und Dawson-Butterworth, 1966) bezeichnet. Elektronenmikroskopische Befunde (Fisher und Wechsler, 1962) an derartigen ubiquitär auftretenden Geschwülsten zeigten, daß sie nicht epithelialen Ursprungs sind, sondern sich von den Schwannschen Zellen ableiten.

Die lichtoptischen Befunde an den Onkocyten der normalen Adenohypophyse (Hamperl, 1937) konnten dagegen durch die Elektronenmikroskopie bestätigt werden (Kovacs *et al.*, 1974). Dabei stellte sich heraus, daß verschiedene Zelltypen des Hypophysenvorderlappens sich in Onkocyten transformieren können. Wahrscheinlich nimmt dabei gleichzeitig ihre endokrine Aktivität ab (Kovacs *et al.*, 1974).

Die Ultrastruktur der onkocytären Hypophysenadenome ist bislang nur in Einzelkasuistiken (Kovacs und Horvath, 1973; Landolt und Oswald, 1973; Kovacs *et al.*, 1974) und einer Vortragskurzfassung (Saeger, 1974) beschrieben. Ausführliche Publikationen über größere Fallzahlen dieser Hypophysentumoren liegen noch nicht vor. Zweck dieser Arbeit soll daher sein, die statistische Häufigkeit sowie die licht- und elektronenoptische Struktur der onkocytären Hypophysenadenome an Hand von 19 Fällen vergleichend darzustellen. Außerdem interessiert die Frage, ob diese Tumoren endokrin aktiv sein können.

Material und Methodik

Eine Serie von 108 operativ entfernten Hypophysenadenomen¹ wurde licht- und elektronenmikroskopisch untersucht. Zur histologischen Aufarbeitung wurde das Tumorgewebe in neutralem Formalin oder Hellyscher Lösung fixiert und in Paraffin eingebettet. Die Paraffinschnitte wurden mit Haematoxylin-Eosin, PAS, Gallocyanin und Perameisensäure-Alcianblau-PAS-Orange G (Adams und Swettenham, 1958) gefärbt. Ein kleines Tumorstück von jedem Fall wurde außerdem in Methacrylat eingebettet und mit Haematoxylin-Eosin und PAS gefärbt. Zur elektronenmikroskopischen Bearbeitung wurde Tumorgewebe unmittelbar nach der Extirpation in Glutaraldehyd/Cacodylatpuffer bei einem pH von 7,2 bis 7,4 fixiert. Anschließend wurde das Gewebe in s-Collidin gepuffertem Osmiumtetroxyd nachfixiert und in Epon 812 eingebettet. Von den Blöcken wurden Toluidinblau-gefärbte Semidünnschnitte hergestellt, mit denen das Gewebe lichtoptisch beurteilt wurde. Von repräsentativen Bereichen jedes Tumors wurden Ultradünnschnitte angefertigt, die mit Uranylacetat und Bleicitrat kontrastiert wurden. Mikroskopiert wurde mit dem Zeiss-Elektronenmikroskop EM 9a.

Zur vergleichenden Beurteilung der einzelnen Adenome wurden unausgewählte Bereiche zunächst mit einer Primärvergrößerung von 4000 photographiert. Die einheitliche Vergrößerung der Positive betrug 10000. Bei der Auswertung wurden die Durchmesserwerte der Mitochondrien und der Sekretgranula gemessen und die Zahl der Mitochondrien pro Bildeinheit bestimmt. Die onkocytären Tumorzellen wurden durch ihren Reichtum an Mitochondrien ermittelt. Schließlich wurde abgeschätzt, welchen prozentualen Anteil die onkocytären Tumorzellen vom gesamten Tumor einnehmen.

Nach Selektion der onkocytären Hypophysenadenome (1. Gruppe) und der Adenome mit onkocytären Anteilen (2. Gruppe) wurden beide Gruppen erneut elektronenmikroskopisch untersucht, wobei aber unterschiedliche Vergrößerungsstufen gewählt wurden.

Ergebnisse

19 der 108 Hypophysenadenome unseres elektronenmikroskopisch untersuchten Kollektivs (entsprechend 17,6 %) bestanden zu mehr als 50 % aus Onkocyten und wurden daher als onkocytäre Hypophysenadenome klassifiziert (Tabelle 1).

Weitere 12 Tumoren (entsprechend 11,1 %) dieser Serie besaßen elektronenmikroskopisch onkocytäre Anteile, die zwischen 10 % und 50 % des Tumorgewebes ausmachten (Tabelle 1).

Onkocytäre Adenome

Klinisch hatten von den 19 onkocytären Adenome 17 zu keiner endokrinen Überfunktion geführt. Nur 2 waren mit einer Akromegalie einhergegangen.

Histologisch (Abb. 1a) zeigten die meisten Adenome einen medullären Aufbau mit nur gering entwickeltem oder fehlendem perivasculären Stroma. Einige ließen pseudopapilläre Formationen erkennen, die durch kapillarferne Gewebsnekrosen entstanden waren. Die Tumorzellen waren überwiegend monomorph strukturiert. Die Zellkerne waren gleichmäßig rund geformt und besaßen wenig gespenkeltes Chromatin. Lediglich die beiden mit Akromegalie einhergehenden Tumoren ließen prominente Nucleolen erkennen. Die Cytoplasmasäume waren relativ breit und von einer überwiegend gestreckt verlaufenden Membran begrenzt. Intracytoplasmatisch fand sich größtenteils eine feingranuläre Zeichnung, ohne daß — mit Ausnahme von 3 Fällen — Sekretgranula zu identifizieren waren. In den Semidünns-

¹ Herrn Prof. Dr. med. R. Kautzky (Direktor der Neurochirurgischen Abteilung der Universität Hamburg) danken wir für das Tumormaterial und die klinischen Angaben.

Tabelle 1. Klinische und elektronenmikroskopische Aspekte der untersuchten Hypophysenadenome

Fallzahl	Ultrastruktureller Gehalt an		Klinische Symptomatik
	Sekretgranula	Ergastoplasma	
19 onkocytäre Adenome			
13	(+)	(+)	keine Überfunktion
1	+	(+)	keine Überfunktion
2	(+)	+	keine Überfunktion
1	+	+	keine Überfunktion
1	(+)	+	Akromegalie
1	+	+	Akromegalie
12 Adenome mit onkocytären Anteilen			
3	(+)	(+)	keine Überfunktion
2	+	+	keine Überfunktion
1	(+)	(+)	Akromegalie
3	(+)	+ (+)	Akromegalie
1	+	++	Akromegalie
2	+ (+)	+ (+)	Nelson-Syndrom

(+) = sehr wenig, + = etwas, + (+) = mittelgradig, ++ = reichlich.

schnitten (Abb. 1 b) trat die granuläre Zeichnung deutlicher hervor und war bei dieser Methode sicher von den etwas größeren und sich stärker anfärbenden Sekretgranula zu unterscheiden. In vielen Adenomen waren unterschiedlich große Areale mit einer feinvacuolären Umgestaltung des Cytoplasmas zu erkennen (Abb. 1 c). Die Kerne dieser Tumorzellen zeigten Pyknosen mit ausgeprägten Lappungen und Auflösungserscheinungen. Bei den erwähnten 3 Fällen waren neben dieser feingranulären cytoplasmatischen Grundstruktur auch Sekretgranula in größtenteils lockerer, nur vereinzelt dichterer Anordnung nachweisbar. Mehrkernige Tumorzellen und Mitosen fehlten weitgehend. Die Kapillaren bestanden aus einem erhaltenen Endothel und einer Basalmembran.

Elektronenmikroskopisch zeigte sich, daß das Cytoplasma etwas ausgedehnter als bei den chromophoben endokrin inaktiven Adenomen war. Die Zellmembranen verliefen größtenteils gestreckt und wiesen nur an den Zwickeln einzelne Mikrovilli auf (Abb. 2 und 3 b). Nur in einem Fall und den beiden mit Akromegalie einhergehenden Tumoren fanden sich geringe Schlängelungen der Zellmembranen und etwas vermehrte Mikrovilli. Bei diesen 3 Adenomen waren auch längere Zellausläufer mit einzelnen Umgreifungsfiguren zu beobachten (Abb. 5 a). Entsprechend den Identitätsmerkmalen der Onkocyten waren die onkocytären Tumorzellen durch ihr sehr stark entwickeltes *Chondriom* gekennzeichnet. Dieses bestand aus dichtgelagerten pleomorphen Mitochondrien von länglich-ovaler, runder, kommaförmiger oder hantelartiger Gestalt (Abb. 2, 3 a und b). Sie waren von einer regelrechten Doppelmembran begrenzt, wobei in typischer Weise die innere Membran zu unterschiedlich langen Cristae aufgeworfen war. Diese waren überwiegend lamellär konturiert und durchzogen zum Teil die Mitochondrien in ganzer Breite. Vereinzelt stellten sich die Cristae auch stummelförmig oder tubulär dar. Selten

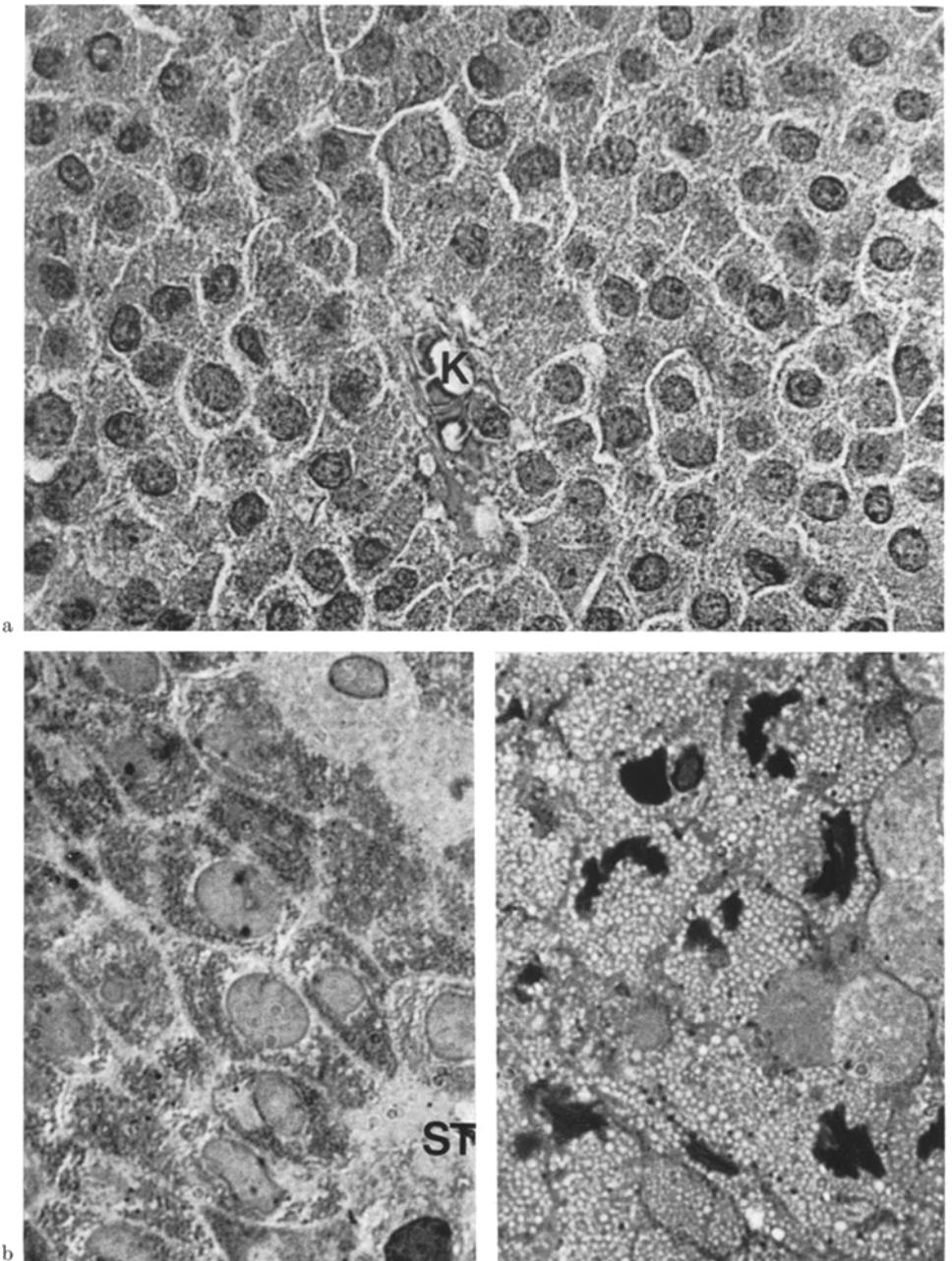


Abb. 1. (a) Onkocytäres Adenom: medullär angeordnete mittelgroße bis vergrößerte Tumorzellen mit scharfen gestreckt verlaufenden Zellmembranen und feingranulärer Cytoplasmazeichnung. Kapillare (K). Paraffinschnitt. Haematoxylin-Eosin-Färbung. Vergr. $760\times$. (b) Onkocytäres Adenom: mittelgroße Zellen mit wolkiger feingranulärer Cytoplasmazeichnung und chromatinarmen Zellkernen. Stellenweise etwas Stroma (ST). Eponsemidünnschnitt. Toluidinblau-Färbung. Vergr. $1210\times$. (c) Onkocytäres Adenom: Bezirk aus großen Zellen mit feinvakuolärer Cytoplasmazeichnung und chromatinreichen pyknotischen bzw. karyorhektisch veränderten Zellkernen. Eponsemidünnschnitt. Toluidinblau-Färbung. Vergr. $1250\times$.

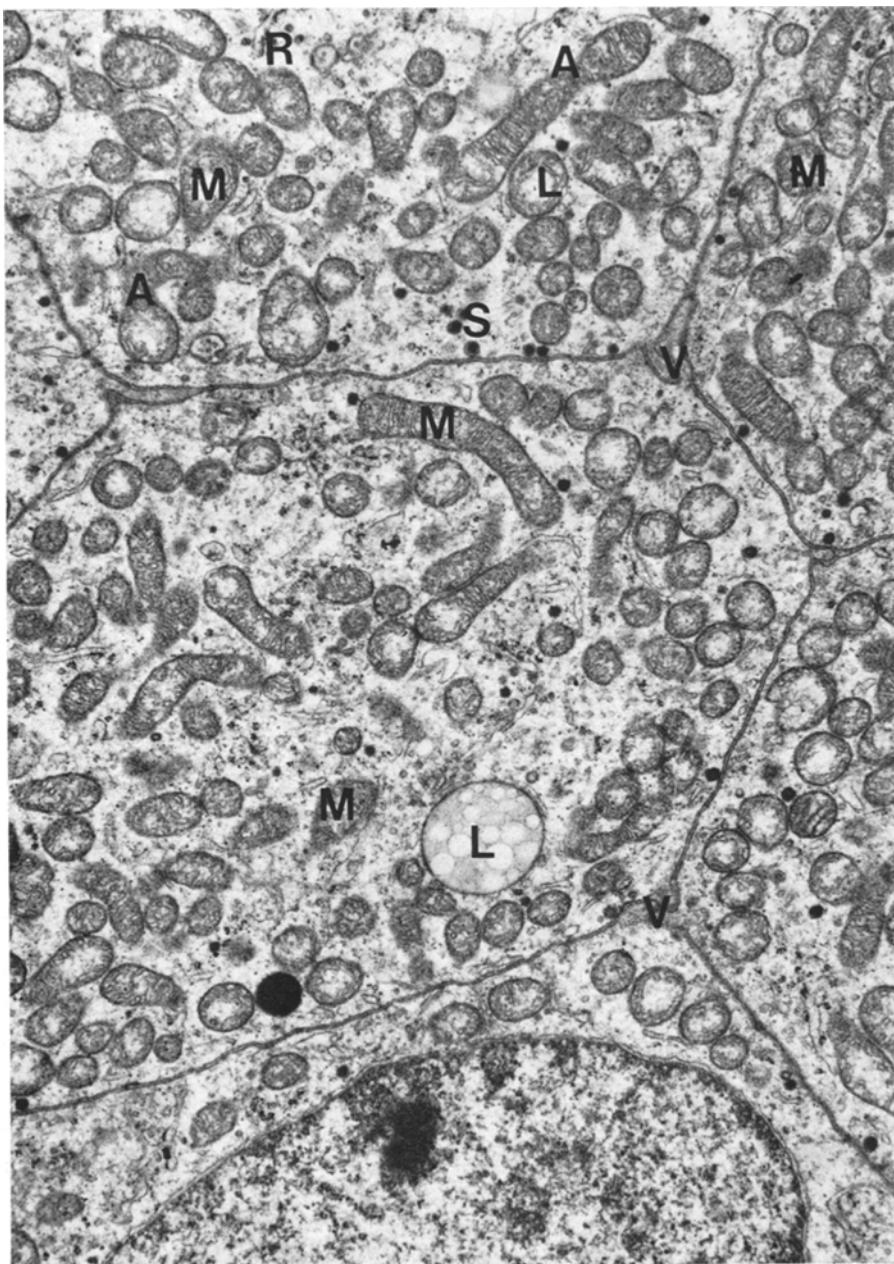


Abb. 2. Onkocytäres endokrin inaktives Adenom: nur geringe Schlängelung der Zellmembranen, an den Zwickeln wenige Mikrovilli (V), reichlich dichtgelagerte etwas pleomorphe Mitochondrien (M) mit Abschnürungsscheinungen (A), wenig Ergastoplasma (R), wenige kleine Sekretgranula (S), ein Lipid-Pigment-Komplex (L), euchromatinreicher Kern mit kleinem Nucleolus. Eponultradünnabschnitt. Uranylacetat-Bleicitrat. Vergr. 12500×

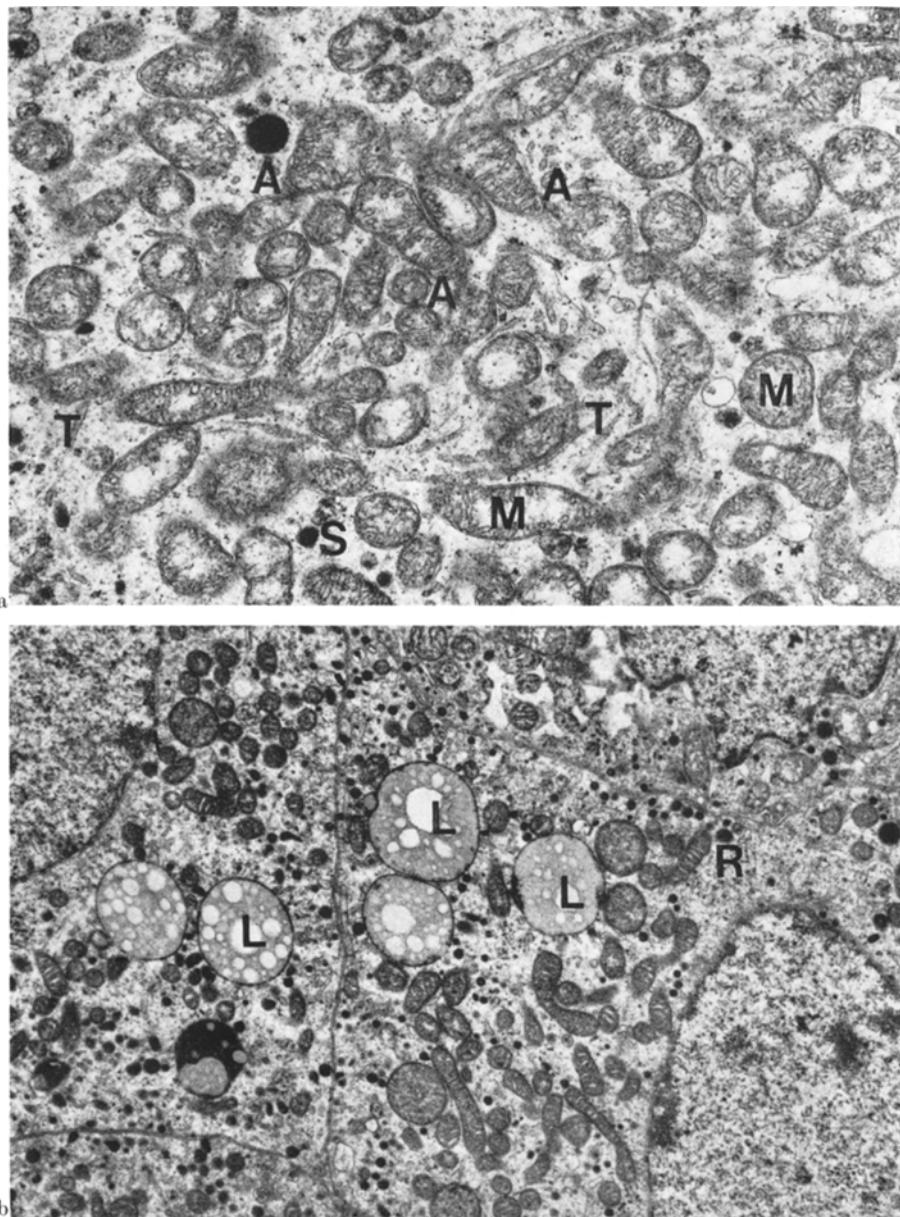


Abb. 3. (a) Onkocytäres endokrin inaktives Adenom: dichtgelagerte pleomorphe Mitochondrien (*M*) mit Teilungsphänomenen (*A*), wenige anisomorphe Sekretgranula (*S*), einzelne Mikrotubuli (*T*). Eponultradünnsschnitt. Uranylacetat-Bleicitrat. Vergr. 15000 \times . (b) Onkocytäres endokrin inaktives Adenom: viele pleomorphe Mitochondrien, reichlich vorwiegend kleine Sekretgranula, wenig Ergastoplasmata (*R*), viele große zum Teil sehr pigmentreiche lysosomale Komplexe (*L*). Eponultradünnsschnitt. Uranylacetat-Bleicitrat. Vergr. 9070 \times

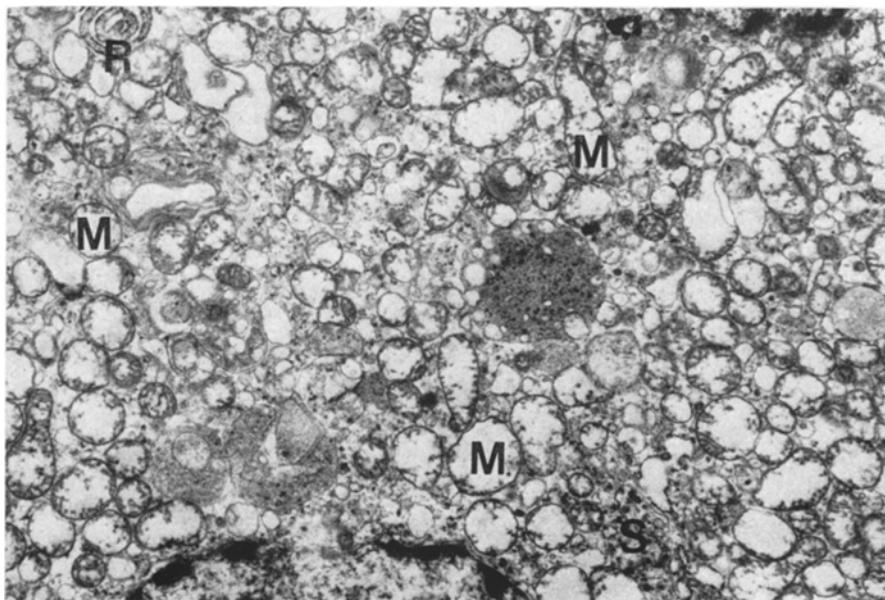


Abb. 4. Onkocytäres endokrin inaktives Adenom: dichtgelagerte geschwollene Mitochondrien (M) mit rarefizierten Cristae, wenige kleine Sekretgranula (S), wenig dilatiertes zum Teil wirbelartiges rauhes endoplasmatisches Retikulum (R) Eponultradünnenschmitt. Uranylacetat-Bleicitrat. Vergr. 8600×

kamen wirbelartige Membranverläufe vor. Matrixeinschlüsse fehlten. In vielen Zellen waren die Mitochondrien stark geschwollen (Abb. 4), wobei die Cristae auseinander gedrängt waren. Diese Mitochondrien erschienen daher heller, also weniger elektronendicht als die nicht hydropisch veränderten. Die Schwellungszustände der Mitochondrien gingen oft anderen nekrobiotischen Organellen- und Kernveränderungen voraus. Die Längsdurchmesserwerte auch der nicht geschwollenen Mitochondrien betrugen durchschnittlich etwa $2\text{ }\mu$, maximal $3,5\text{ }\mu$. Vereinzelt waren ausgeprägte Taillierungen zu verzeichnen (Abb. 2 und 3a), die teilweise bis zu Abschnürungen und dadurch zu Duplikationen zu führen schienen. Das *raue endoplasmatische Retikulum* war größtenteils nur gering entwickelt und lag in kurzen stummelförmigen Membranen mit geringem bis mittelgradigem Ribosomenbesatz vor (Abb. 2). In 5 Fällen, darunter die beiden Tumoren mit Akromegalie, war etwas mehr Ergastoplasma vorhanden (Abb. 5a) (Tabelle 1), was aber besonders auf die Zellen zutraf, die weniger Mitochondrien enthielten (Abb. 5b). Die Zahl der *freien Ribosomen* war in einzelnen Zellen einiger Tumoren etwas erhöht. Insgesamt aber waren sie nicht sehr zahlreich. Sie lagen größtenteils als Polysomen vor. Die *Golgifelder* stellten sich überwiegend nur in kleinen dichtgelagerten Cisternen dar. Bei 4 Fällen, die alle vermehrt Ergastoplasma besaßen, waren sie etwas reichlicher entwickelt (Abb. 5a und 5b) und mit zum Teil dilatierten Cisternen ausgestattet. Nur diese Tumoren ließen eine nennenswerte Zahl von *Prosekretgranula* erkennen. *Sekretgranula* waren generell nur spärlich vor-

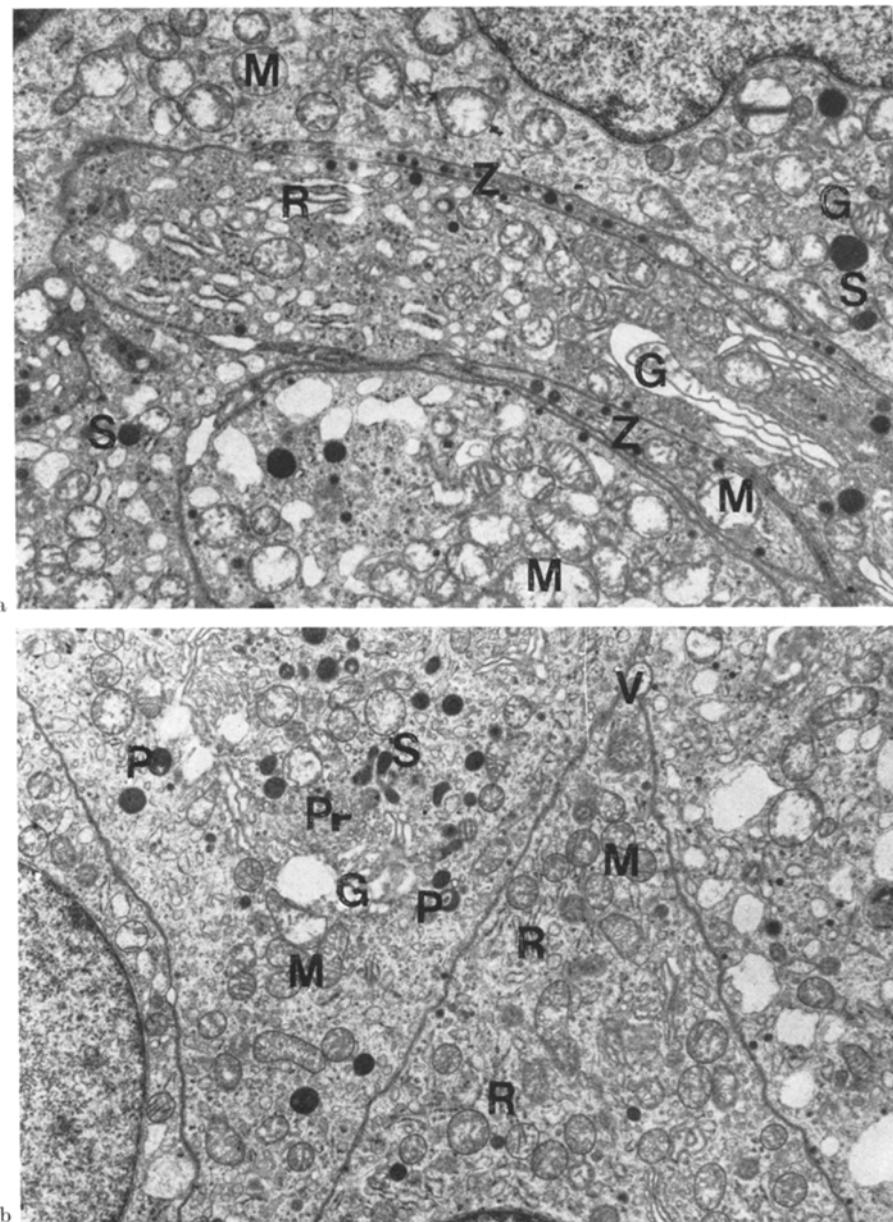


Abb. 5. (a) Onkocytäres Adenom bei Akromegalie: lange Hellausläufer (*Z*), dichtgelagerte zum Teil geschwollene Mitochondrien (*M*), große Golgifelder (*G*), dilatiertes Ergastoplasma (*R*), etwas reichlicher anisomorphe Sekretgranula (*S*). Eponultradünnschnitt. Uranylacetat-Bleicitrat. Vergr. 8440×. (b) Onkocytäres Adenom bei Akromegalie: nur angedeutet onkocytärer Bezirk mit deutlich geringerer Mitochondrienzahl (*M*), vermehrt rauhes endoplasmatisches Retikulum (*R*), große Golgifelder (*G*), zahlreiche Prosekretgranula (*Pr*), einige Sekretgranula (*S*), kleine Pigmentkomplexe (*P*), viele Ribosomen, einzelne Mikrovilli (*V*). Eponultradünnschnitt. Uranylacetat-Bleicitrat. Vergr. 9050×

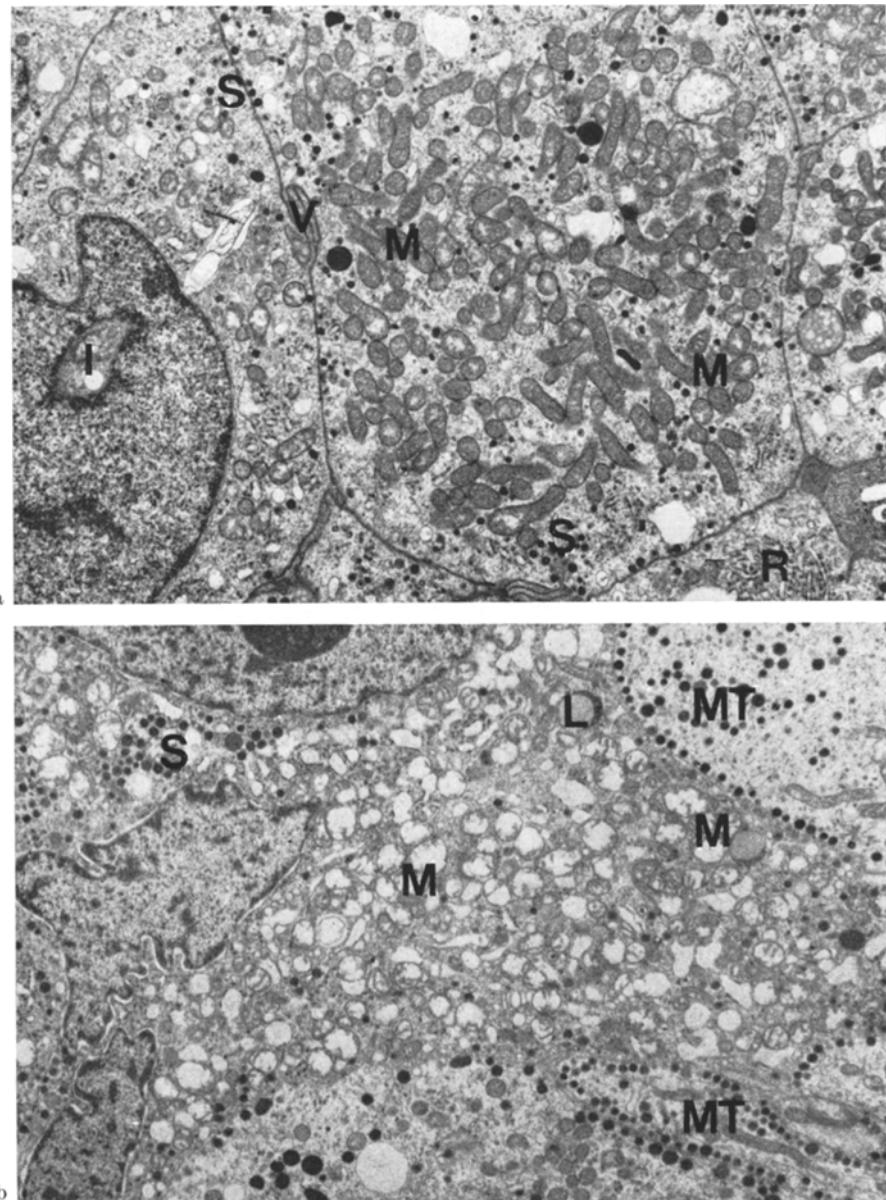


Abb. 6. (a) Onkocytärer Anteil in einem endokrin inaktiven chromophoben Adenom: zahlreiche dichtgelagerte Mitochondrien (*M*), stellenweise etwas Ergastoplasm (*R*), reichlich sehr kleine Sekretgranula (*S*), herdförmig Mikrovilli (*V*), eine Kerninvagination (*I*). Eponultradünnsschnitt. Uranylacetat-Bleicitrat. Vergr. 8250×. (b) Onkocytärer Anteil in einem ACTH-Zelladenom bei Nelson-Syndrom: viele geschwollene Mitochondrien (*M*), wenige Sekretgranula (*S*), kleine Lipid-Pigment-Komplexe (*L*), bizarre Kern mit erweitertem Kernmembranspalt. Angrenzend mucoide Tumorzellen (*MT*). Eponultradünnsschnitt. Uranylacetat-Bleicitrat. Vergr. 7650×

handen. Sie verteilten sich locker im gesamten Cytoplasma und waren vorwiegend zwischen 100 und 250 $\mu\mu$ im Durchmesser groß (Abb. 3 b). Einzelne erreichten Werte bis 500 $\mu\mu$. 3 Tumoren (Tabelle 1) enthielten reichlicher Granula, die herdförmig gehäuft vorkamen und sich betont entlang den Zellmembranen anordneten (Abb. 5 a). *Mikrotubuli* waren nur spärlich und ohne wesentliche herdförmige Häufungen nachweisbar (Abb. 3 a). *Cytofilamente* waren gleichfalls nur in geringem Maße zu erkennen. Lysosomale *Lipid-Pigment-Komplexe* fanden sich relativ zahlreich. Ihr Lipidgehalt war teils gering (Abb. 5 b) und teils erheblich (Abb. 3 b). Diese Lysosomen kamen besonders in granulareicheren Zellen vor (Abb. 3 b) und deuten auf eine intracytoplasmatische Granulolyse hin. Die *Kerne* waren weder im gesamten Kollektiv noch in den einzelnen Tumoren einheitlich strukturiert. Zu einem geringen Teil waren sie rund und chromatinarm (2 Fälle). Häufiger verlief die Kernmembran leicht geschlängelt (7 Fälle), und der Heterochromatingehalt war etwas deutlicher ausgeprägt. Mehr als die Hälfte der Tumoren (10 Fälle) besaß viele angedeutet gelappte heterochromatinreiche und zum Teil auch pyknotische Zellkerne. Invaginationen waren sehr selten. Die *Nucleolen* waren überwiegend klein, zu einem geringen Teil mittelgroß und nur in 3 Fällen deutlich vergrößert.

Von diesen onkocytären Tumorzellen fanden sich auch innerhalb eines Adenoms fließende Übergänge zu mitochondrienärmeren Zellen, so daß es im Einzelfall schwer zu entscheiden war, ob eine Zelle noch als Onkocyt angesehen werden kann oder ob es sich um eine chromophobe Zelle handelt.

Adenome mit onkocytären Anteilen

Klinisch hatten von den 12 Tumoren mit onkocytären Anteilen 5 zu einer Akromegalie geführt, 2 waren nach bilateraler Adrenalektomie wegen eines Cushing Syndroms aufgetreten (Nelson *et al.*, 1958) und 5 hatten keine endokrine Überfunktion verursacht (Tabelle 1).

Histologisch waren diese onkocytären Anteile in den Paraffinschnitten nur bei den chromophoben Adenomen mit einer gewissen Sicherheit zu identifizieren. Bei den chromophilen Tumoren schienen sie eher ungranulierten oder sehr schwach granulierten Tumorzellen zu entsprechen. Deutlicher zeichneten sie sich in den Semidünnschnitten des in Epon eingebetteten Gewebes ab, wo sie an ihrer typischen feinen Körnelung zu erkennen waren.

Elektronenmikroskopisch unterschieden sich die onkocytären Anteile nicht wesentlich von den rein onkocytären Adenomen (Abb. 6 a, b). Sie lagen verstreut oder in kleinen Komplexen vor. Ihr Gehalt an Sekretgranula und rauhem endoplasmatischem Retikulum ist aus der Tabelle 1 ersichtlich. Sekretgranula fanden sich bei sonst chromophilen Adenomen auch in den onkocytären Tumoranteilen etwas reichlicher (Abb. 6 b). Die Kerne zeigten vermehrt pyknotische Veränderungen mit scholliger Verdichtung des Chromatins und Erweiterung des Kernmembranspaltes (Abb. 6 b).

Auf die ultrastrukturellen Befunde der nicht onkocytären Adenomanteile kann in dieser Arbeit nicht eingegangen werden.

Diskussion

Onkocytäre Hypophysenadenome sind dadurch gekennzeichnet, daß sie zu mehr als 50% aus außerordentlich mitochondrienreichen Zellen bestehen. 17,6% der Hypophysenadenome unseres Kollektivs stellten sich bei dieser Definition auf Grund ultrastruktureller Untersuchungen als onkocytäre Adenome heraus. Dieser hohe Prozentsatz war, gemessen an den bisherigen Publikationen von 2 elektronenmikroskopisch gesicherten onkocytären Hypophysenadenomen (Kovacs und Horvath, 1973; Landolt und Oswald, 1973; Kovacs *et al.*, 1974), nicht zu erwarten gewesen. Die Ursache dafür ist wohl darin begründet, daß die lichtmikroskopische Diagnose von onkocytären Hypophysenadenomen an Paraffinschnitten schwierig ist und nur elektronenmikroskopische Untersuchungen einer nicht nach funktionell-endokrinen Gesichtspunkten ausgewählten größeren Serie von Hypophysenadenomen sichere Aussagen über die *statistische Häufigkeit* dieser Tumorart zulassen.

Etwas mehr Fälle von Hypophysenadenomen mit onkocytären Anteilen — nach unserer Definition ein Prozentsatz zwischen 10 und 50% — sind in der Literatur beschrieben. Kovacs *et al.* (1974) berichten von 5 unter 16 elektronenmikroskopisch untersuchten Hypophysenadenomen, Müller (1972) beschreibt lichtmikroskopisch ein Adenom mit onkocytären Anteilen. In unserer Serie besitzen 12 der 108 Adenome eine onkocytäre Komponente, was einer Häufigkeit von 11,1% entspricht.

Vergleiche zwischen der histologischen und der ultrastrukturellen Morphologie der onkocytären Hypophysenadenome zeigen, da die lichtmikroskopisch feingranuläre Cytoplasmazeichnung ultrastrukturell auf dichtgelagerten Mitochondrien beruht. Die stellenweise ausgebildete feinvacuoläre Cytoplasmastruktur kommt durch eine hydropische Schwellung der Mitochondrien zustande. Trotz dieser elektronenmikroskopisch eindeutigen und charakteristischen Befunde sind die onkocytären Hypophysenadenome lichtmikroskopisch an Paraffinschnitten größtenteils nicht sicher von schwach granulierten acidophilen Adenomen zu unterscheiden, worauf Hamperl bereits 1937 hinwies. Bei dieser schwierigen *Differentialdiagnose* (Tabelle 2) sprechen reichliche Zellnekrosen, deutliche Zellgrenzen, eine sehr feine Granulierung, reichlich Kernpyknosen und sehr kleine Nucleolen für ein onkocytäres Adenom. Die Abgrenzung von den chromophoben Adenomen wird dadurch erleichtert, daß diese schmalere strukturärmer Cytoplasmasäume ohne wesentliche granuläre Zeichnung erkennen lassen (Tabelle 2). Eindeutiger gelingt die Differentialdiagnose bei Anwendung der Kunststoffeinbettung mit der Semidiünnenschnittechnik. Diese bringen bei onkocytären Adenomen eine typische wolkige feingranuläre Cytoplasmazeichnung zur Darstellung, die sich sicher von den größeren und dunkler gefärbten Sekretgranula unterscheiden läßt. Auf diese differentialdiagnostische Möglichkeit haben auch Kovacs und Horvath (1973) sowie Landolt und Oswald (1973) hingewiesen. Bei der Unterscheidung von mucoidzelligen Adenomen treten keine Schwierigkeiten auf, da diese im Gegensatz zu den onkocytären Adenomen eine positive PAS-Reaktion ergeben. Eine absolute diagnostische Sicherheit ist aber erst durch die Elektronenmikroskopie zu erzielen, die bei onkocytären Adenomen ein stark entwickeltes, fast das gesamte Cytoplasma ausfüllendes Chondriom erkennen läßt.

Unsere ultrastrukturellen Befunde stimmen mit den kasuistisch mitgeteilten Ergebnissen anderer Autoren (Kovacs und Horvath, 1973; Landolt und Oswald, 1973; Kovacs *et al.*, 1974) größtenteils überein. Kovacs und Horvath (1973) berichten über ausgedehntere Golgfelder und unterscheiden zwischen hellen und

Tabelle 2. Differentialdiagnostische Kriterien zur Abgrenzung der onkocytären von anderen Hypophysenadenomen

	Hypophysenadenome		
	onkocytär	acidophil	chromophob
Zellnekrosen	reichlich	nur einzelne	reichlich
Zellgrenzen	deutlich	überwiegend undeutlich	deutlich
Cytoplasma- zeichnung (Paraffinschnitt)	sehr fein granulär	ausgeprägter granulär	nur vereinzelt granulär
Cytoplasma- zeichnung (Semidünn schnitt)	sehr fein granulär oder vacuolär	deutliche Sekretgranula	strukturarm
Cytoplasma- struktur (elektronen- mikroskopisch)	viele dichtgelagerte Mitochondrien	Sekretgranula	organellenarm
Kernpyknosen	reichlich	überwiegend wenig	mittelgradig
Nucleolen	überwiegend sehr klein	häufig groß	überwiegend sehr klein

dunkelen onkocytären Tumorzellen. Auch wir können eine unterschiedliche Dichte und Osmiophilie der Mitochondrien feststellen und dabei nachweisen, daß die Aufhellung des Cytoplasmas durch die hydropische Schwellung der Mitochondrien verursacht wird, die als Indiz einer beginnenden Nekrose (David, 1970) zu werten ist. Landolt und Oswald (1973) beschreiben große Nucleolen, welche wir nur bei 3 der 19 Adenome finden.

Vergleicht man die lichtoptische Struktur der onkocytären Hypophysenadenome mit den onkocytären Tumoren der Speicheldrüsen, der Schilddrüse und der Parathyreoida, so ergibt sich eine weitgehende Übereinstimmung in der Morphologie der Einzelzelle (Hamperl, 1931; 1933; 1937; 1962 a; 1962 b; Roth *et al.*, 1962). Die Elektronenmikroskopie läßt dagegen außer organspezifischen Besonderheiten deutliche Unterschiede am Chondriom zwischen onkocytären Hypophysenadenomen und onkocytären Speicheldrüsentumoren einschließlich der Adenolymphome erkennen. In letzteren finden sich wirbelartig ineinander gestapelte Mitochondrien (Hübner *et al.*, 1965; 1967/68) mit Einschlüssen von Ribosomen (Tandler und Shipkey, 1964; Tandler *et al.*, 1970) und Glykogen (Tandler und Shipkey, 1964; Tandler *et al.*, 1970; Sun *et al.*, 1975). Die oxyphilen (onkocytären) Epithelkörperchenadenome (Roth *et al.*, 1962; Selzman und Fechner, 1967; Heimann *et al.*, 1971; Altenähr, 1972; Arnold *et al.*, 1974) und die oxyphilen (onkocytären) Schilddrüsentumoren (Feldman *et al.*, 1972), die auch als Hürthle-Zell-Tumoren bezeichnet werden, zeigen ultrastrukturell an ihren Mitochondrien mit Ausnahme einer etwas dichten Lagerung der lamellären Cristae gleichartige Strukturen wie die onkocytären Hypophysenadenome. Somit ergibt sich, daß die Mitochondrien endokriner Polypeptidhormon-bildender Organe vergleichbare Reaktionsmuster aufweisen.

Zur Frage nach der funktionellen Aktivität onkocytärer Tumoren endokriner Organe war zunächst angenommen worden (Hamperl 1937; 1962 a), daß sie nicht zu einer hormonalen Überfunktion fähig sind. Ultrastrukturelle Untersuchungen an oxyphilen Epithelkörperchenadenomen konnten aber später den Nachweis

erbringen, daß auch diese Tumoren einen Hyperparathyreoidismus erzeugen können (Roth *et al.*, 1962; Selzman und Fechner, 1967; Heimann *et al.*, 1971; Altenähr, 1972; Arnold *et al.*, 1974) und auch viel hormonbildendes Organellsystem enthalten können (Arnold *et al.*, 1974). Die bisherigen elektronenmikroskopischen Befunde an onkocytären Hypophysenadenomen (Kovacs und Horvath, 1973; Landolt und Oswald, 1973; Kovacs *et al.*, 1974) bestätigten die ursprüngliche Annahme einer funktionellen Inaktivität. Nur ein lichtmikroskopisch untersuchter Fall eines onkocytären Adenoms bei Morbus Cushing (Platzbecker, 1956) deutet darauf hin, daß auch onkocytäre Hypophysenadenome endokrin aktiv sein können. Unsere Ergebnisse zeigen, daß die onkocytären Hypophysenadenome überwiegend (17 von 19 Fällen) nicht zu einem klinischen Überfunktionssyndrom geführt haben (Tabelle 1). 2 eindeutig onkocytäre Tumoren hatten eine Akromegalie verursacht. Beide Adenome enthalten vermehrt Ergastoplasma, das besonders in den wenigen mitochondrienarmen Zellen entwickelt ist. Einer dieser Fälle besitzt auch etwas reichlicher Sekretgranula. In 3 weiteren Adenomen, die keine klinisch nachweisbare endokrine Überfunktion induziert hatten, ist verhältnismäßig viel rauhes endoplasmatisches Retikulum vorhanden. Es erscheint also bewiesen, daß einzelne onkocytäre Hypophysenadenome endokrin aktiv sein können. Ob die Hormonproduktion überwiegend in den spärlichen nicht onkocytären Tumoranteilen stattfindet oder ob auch die onkocytären Bezirke Hormone bilden können, läßt sich nicht sicher entscheiden. Andere Verhältnisse liegen bei den 12 Hypophysenadenomen mit onkocytären Anteilen vor (Tabelle 1). Von diesen waren 7 mit einem Überfunktionssyndrom einhergegangen. Bei ihnen ist es möglich, daß nur die nicht onkocytäre Tumorkomponente die Hormone gebildet hat.

Die überwiegende funktionelle Inaktivität der onkocytären Adenome stützt die Ansicht von Hamperl (1937, 1962a, 1962b), daß Onkocyten degenerativ veränderte Zellen seien. So kommen keine oxyphilen (onkocytären) Zellen in der Parathyreoidea bei Kindern und Jugendlichen vor (Roth, 1962). Dafür sprechen auch Befunde an den Onkocyten der normalen Adenohypophyse (Paiz und Hennigar, 1970; Kovacs *et al.*, 1974), da sie zeigen, daß mit zunehmender onkocytärer Transformation das hormonbildende Organellsystem reduziert wird.

Dieses Phänomen leitet über zu der Frage, ob die onkocytären Adenome sich aus den Onkocyten der normalen Adenohypophyse entwickeln oder ob primär nicht onkocytäre Tumoren sich onkocytär transformieren. Hamperl (1962b) vertrat zunächst die Ansicht, daß die Onkocyten zur Proliferation fähig seien. Kovacs und Horvath (1973) fanden wie wir in Hypophysenadenomen Übergänge von nicht onkocytären in onkocytäre Tumorzellen. Wenn man außerdem annimmt, daß die Adenome durch die Proliferation eines speziellen und nicht mehrerer Zelltypen entstehen, so ergibt sich, daß erst die tumoröse Proliferation und dann die onkocytäre Umwandlung stattfinden muß. Die onkocytäre Transformation scheint auf einer abnormen Teilungsfähigkeit der Mitochondrien zu beruhen (Tandler *et al.*, 1970). Eine Vermehrung der Mitochondrien durch Querteilung wurde unter verschiedenen tierexperimentellen Versuchsbedingungen an zahlreichen Organen nachgewiesen (Literatur bei David, 1970). Welche Einflüsse eine onkocytäre Umwandlung der Adenomzellen veranlassen, ist ungeklärt.

Abschließend soll darauf eingegangen werden, ob es sinnvoll und berechtigt ist, die *onkocytären Hypophysenadenome* neben den acidophilen, mucoidzelligen und chromophoben Adenomen als *weiteren Tumortyp* in der Klassifikation der

Hypophysenadenome aufzufassen. Da es nicht gelingt, alle Hypophysenadenome bestimmten Ursprungszellen zuzuordnen (Saeger, 1975), erscheint die Einteilung in STH-Zell-, Prolactinzell-, ACTH-Zell- und TSH-Zelladenome und chromophobe Adenome, wie sie von Pelletier und Einstein (1971) sowie Dickmann (1973) vorgeschlagen wurde, nicht durchführbar, so daß auf die ursprüngliche Einteilung nicht vollständig verzichtet werden kann. Elektronenmikroskopische Untersuchungen und größtenteils die Semidünn schnitttechnik erlauben aber, wie wir gezeigt haben, die sichere Erkennung reiner oder fast reiner onkocytärer Adenome. Da diese keine Einzelfalle darstellen und in der Schilddrüse sowie in der Parathyreidea derartige Tumoren als eigenständige Typen anerkannt sind, sollten sie auch als weitere hypophysäre Tumorart akzeptiert werden. Eine besondere endokrine Funktion ist den onkocytären Hypophysenadenomen nicht zuzuschreiben.

Literatur

- Adams, C. W. M., Swettenham, K. V.: The histochemical identification of two types of basophil cell in the normal human adenohypophysis. *J. Path. Bact.* **75**, 95—103 (1958)
- Altenähr, E.: Ultrastructural pathology of parathyroid glands. *Curr. Top. Path.* **56**, 1—54 (1972)
- Arnold, B. M., Kovacs, K., Horvath, E., Murray, T. M., Higgins, H. P.: Functioning oxyphil cell adenoma of the parathyroid gland: evidence for parathyroid secretory activity of oxyphil cells. *J. clin. Endocr.* **38**, 458—462 (1974)
- Balogh, K., Roth, S. L.: Histochemical and electron microscopic studies of eosinophilic granular cells (oncocytodes) in tumors of the parotid gland. *Lab. Invest.* **14**, 310—320 (1965)
- Burston, J., John, R., Spencer, H.: "Myoblastoma" of the neurohypophysis. *J. Path. Bact.* **83**, 455—461 (1962)
- David, H.: Zellschädigung und Dysfunktion. In: *Protoplasmatologia*, Bd. X, 1, S. 1—621. Hrsg. von A. Alfert, H. Bauer, C. V. Harding, W. Sandritter, P. Sitte. Wien-New York: Springer 1970
- Dayton, Th.: Über die sogenannte Pars intermedia der menschlichen Hypophyse. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* **81**, 359—370 (1920)
- Dickmann, G. H.: Ultrastructural studies of pituitary tumors. *Proc. Sympos. 5. Internat. Congr. Neurol. Surg.*, p. 77—85, Toledo, 1973
- Doron, Y., Behar, A., Beller, A. J.: Granularcell myoblastoma of the neurohypophysis. *J. Neurosurg.* **22**, 95—99 (1965)
- Feldman, P. S., Horvath, E., Kovacs, K.: Ultrastructure of three Hürthle cell tumors of the thyroid. *Cancer (Philad.)* **30**, 1279—1285 (1972)
- Fisher, E. R., Wechsler, H.: Granular cell myoblastoma — a misnomer. Electron microscopic and histochemical evidence concerning its Schwann cell derivation and nature (granular cell schwannoma). *Cancer (Philad.)* **15**, 936—954 (1962)
- Hamperl, H.: Onkocyten und Geschwülste der Speicheldrüsen. *Virchows Arch. path. Anat.* **282**, 724—736 (1931)
- Hamperl, H.: Über besondere Zellen in alternden Mundspeicheldrüsen (Onkocyten) und ihre Beziehungen zu den Adenolymphomen und Adenomen. *Virchows Arch. path. Anat.* **291**, 704—705 (1933)
- Hamperl, H.: Über das Vorkommen von Onkocyten in verschiedenen Organen und ihren Geschwülsten: Mundspeicheldrüsen, Bauchspeekeldrüse, Epithelkörperchen, Hypophyse, Schilddrüse, Eileiter. *Virchows Arch. path. Anat.* **298**, 327—375 (1937)
- Hamperl, H.: Onkocyten und Onkocytome. *Virchows Arch. path. Anat.* **335**, 452—483 (1962a)
- Hamperl, H.: Benign and malignant oncocytoma. *Cancer (Philad.)* **15**, 1019—1027 (1962b)
- Harland, W. A.: Granular cell myoblastoma of the hypophyseal stalk. *Cancer (Philad.)* **6**, 1134—1138 (1956)
- Heimann, P., Hansson, G., Nilsson, O.: Primary hyperparathyroidism in a case of oxyphilic adenoma. *Acta path. microbiol. scand., Sect. A* **79**, 10—14 (1971)
- Hübner, G., Klein, H. J., Schümmelfelder, N.: Zur Ultrastruktur der Onkocytome. *Klin. Wschr.* **43**, 798—800 (1965)

- Hübner, G., Paulussen, F., Kleinsasser, O.: Zur Feinstruktur und Genese der Onkocyten. *Virchows Arch. path. Anat.* **343**, 34—50 (1967/68)
- Kovacs, K., Horvath, E.: Pituitary "chromophobe" adenoma composed of oncocytodes. *Arch. Path.* **95**, 235—239 (1973)
- Kovacs, K., Horvath, E., Bilbao, J. M.: Oncocytes in the anterior lobe of the human pituitary gland. A light and electron microscopic study. *Acta neuropath. (Berl.)* **27**, 43—54 (1974)
- Landolt, A. M., Oswald, U. W.: Histology and ultrastructure of an oncocytic adenoma of the human pituitary. *Cancer (Philad.)* **31**, 1099—1105 (1973)
- Lima, A., Antunes, I., Toma, F.: Pituiicytoma or granular-cell myoblastoma of the pituitary gland. *J. Neurosurg.* **17**, 778—782 (1960)
- Löffler, E.: Über ortsfremde Zellen und Geschwülste im Hinterlappen und im Stiel der Hypophyse. *Virchows Arch. path. Anat.* **274**, 326—349 (1930)
- Luse, S. A., Kernohan, J. W.: Granular-cell tumors of the stalk and posterior lobe of the pituitary gland. *Cancer (Philad.)* **8**, 616—622 (1955)
- Müller, W.: Intra- und infraselläres Hypophysenadenom. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **115**, 629—630 (1972)
- Nelson, D. H., Meakin, J. W., Dealy, J. W., Matson, D. D., Emerson, K.; Thorn, G. W.: ACTH-producing tumor of the pituitary gland. *New Engl. J. Med.* **259**, 161—164 (1958)
- Paiz, C., Hennigar, G. R.: Electron microscopy and histochemical correlation of human anterior pituitary cells. *Amer. J. Path.* **59**, 43—74 (1970)
- Pelletier, G., Einstein, A.: Classification and physiopathology of pituitary tumors. *Un. méd. Can.* **100**, 1779—1783 (1971)
- Platzbecker, P.: Beitrag zur Frage nach der Bedeutung morphologischer Befunde an Hypophyse und Nebennieren für das Syndrom „Morbus Cushing“. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **94**, 442—448 (1956)
- Priesel, A.: Über Gewebsmißbildungen in der Neurohypophyse und am Infundibulum der Menschen. *Virchows Arch. path. Anat.* **238**, 423—440 (1922)
- Roth, S. I.: Pathology of the parathyroids in hyperparathyroidism, discussion of recent advances in the anatomy and pathology of the parathyroid glands. *Arch. Path.* **73**, 495—510 (1962)
- Roth, S. I., Olen, E., Hansen, L. S.: The eosinophilic cells of the parathyroid (oxyphil cells), salivary (oncocytodes), and the thyroid (Hürthle cells) glands. *Lab. Invest.* **11**, 933—941 (1962)
- Saeger, W.: Elektronenoptische Untersuchungen zur Problematik der oncocytären Hypophysenadenome. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **58**, 544 (1974)
- Saeger, W.: Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Klassifikation von Hypophysenadenomen. *Z. Krebsforsch.* **84**, 105—128 (1975)
- Selzman, H. M., Fechner, R. E.: Oxyphil adenoma and primary hyperparathyroidism. Clinical and ultrastructural observations. *J. Amer. med. Ass.* **199**, 359—361 (1967)
- Sun, C. N., White, H. J., Thompson, B. W.: Oncocytoma (mitochondrioma) of the parotid gland. *Arch. Path.* **99**, 208—214 (1975)
- Talerman, A., Dawson-Butterworth, K.: Granular cell myoblastoma of the pituitary. *Post-grad. med. J.* **42**, 216—218 (1966)
- Tandler, B., Hutter, R. V. P., Erlandson, R. A.: Ultrastructure of oncocytoma of the parotid gland. *Lab. Invest.* **23**, 567—580 (1970)
- Tandler, B., Shipkey, F. H.: Ultrastructure of Whartin's tumor. I. Mitochondria. *J. Ultrastruct. Res.* **11**, 292—305 (1964)

Dr. med. Wolfgang Saeger
 Pathologisches Institut der Universität
 D-2000 Hamburg 20
 Martinistraße 52
 Bundesrepublik Deutschland