

Vaskuläre Tumoren der Milz

Vaskuläre Tumoren der Milz sind in der Praxis vor allem in der Differenzialdiagnose des lokalisierten Milztumors von Bedeutung. Sie sind nach den lymphoiden Proliferationen die zweithäufigste Ursache eines Milztumors, kommen aber wesentlich seltener vor als sekundäre vaskuläre Veränderungen bei systemischen Erkrankungen [1]. Da diese Neoplasien Differenzierungsstufen der verschiedenen Endothelien der Milz aufweisen können, kommen vielgestaltige Tumoren vor, die zelluläre Aspekte von Arterien, Venen, verschiedenen Sinusendothelzellen und Lymphgefäßen isoliert oder in Kombination zeigen können. Die Differenzialdiagnose gutartiger vaskulärer Milztumoren ist in **Tab. 1** dargestellt.

Hamartom der Milz (Splenom)

Splenome imponieren als Knoten in der Milz, die aus strukturell dysorganisierten

Elementen der roten Pulpa bestehen. Sie sind selten, treten aber gehäuft gemeinsam mit anderen Hamartomen bei tubulärer Sklerose auf [2]. Lediglich 15% der Fälle präsentieren sich klinisch mit Oberbauchsymptomatik, Hypersplenismus oder Milzruptur. Zumeist handelt es sich um inzidentelle Befunde. Hamartome können in jedem Alter vorkommen, etwa 1/6 der Fälle treten bei Kindern auf. Eine Geschlechtspräferenz besteht nicht.

Hamartome können bis 20 cm groß werden, die entsprechenden Milzen bis 2 kg wiegen. Hamartome sind scharf gegenüber dem komprimierten Milzparenchym abgegrenzt, aber nicht gekapselt. Die Schnittfläche ist dunkelrot und erhaben. Als regressive Veränderungen kommen Pseudozysten oder Fibrosezonen vor.

Histologisch wirken Hamartome wegen ihrer Ähnlichkeit mit der roten Pulpa [3] unschärfer gegenüber dem Restpar-

enchym abgegrenzt als Hämangiome [4]. Man erkennt klassischerweise unregelmäßig gewundene vaskuläre Kanälchen unterschiedlichen Kalibers, die mit den Sinus der angrenzenden roten Pulpa anastomosieren (**Abb. 1 a–c**). Diese Grundstruktur ist in der Versilberung gut erkennbar. Hier erkennt man auch den Verlust von Retikulinfasern und deren irreguläre Anordnung im Vergleich zu typischen Pulpasträngen. Perisinusoidale Makrophagen sind zahlreich. Trabekel und organisiertes lymphatisches Parenchym (Follikel oder follikuläre dendritische Zellen) fehlen [5]. Häufig findet man fokal Herde einer extramedullären Hämatoopoese.

Immunphänotypisch sind die Hamartome für CD34 meist nur fokal positiv, während CD8 diffus positiv ist, ein Immunphänotyp, der demjenigen normaler Milzsinus ähnelt. Unter differenzialdiagnostischen Aspekten ist bedeutsam, dass die morphologisch ähnlichen kapil-

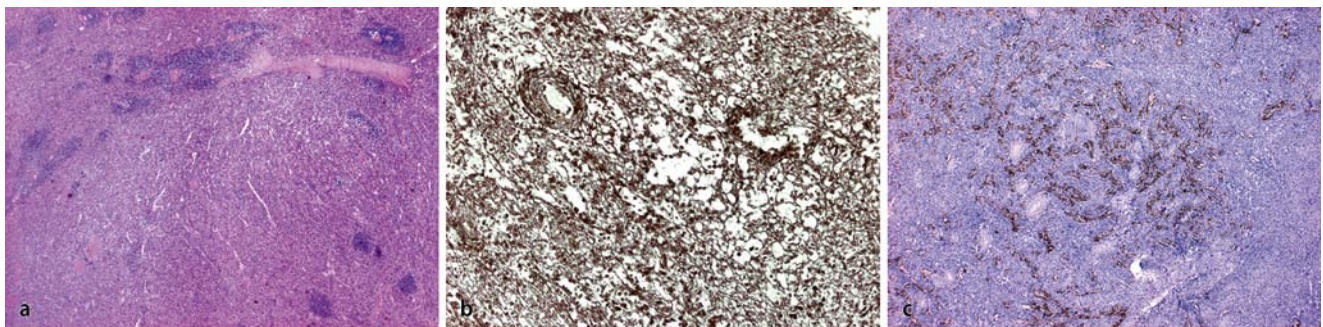


Abb. 1 ▲ Splenom. **a** Hamartomatöser Tumorknoten bestehend aus dysorganisierter roter Pulpa mit randlich komprimiertem normalen Milzparenchym. Lymphoides Gewebe ist nur ausnahmsweise und ohne die organisierte Struktur der weißen Pulpa zu sehen (HE-Färbung, Vergr. 2:1). **b** Unregelmäßig gewundene vaskuläre Kanälchen unterschiedlichen Kalibers, besonders gut erkennbar in der Versilberung (Gomori-Färbung, Vergr. 40:1). **c** Neben CD8⁺ Sinus kommen auch Gefäßendothelien in größerer Zahl vor (CD8-Färbung, Vergr. 2:1)

	Hamartom	Hämangiom	Sinuswandzellangiom
Morphologie	Unregelmäßig vaskuläre Kanälchen	Meist kavernös	Stromaführende Papillen Zellabschilferung
Phänotyp	CD34 ⁺ Kapillaren CD8 ⁺ Sinus CD21 ⁻ , CD68 ⁻	CD34 ⁺ CD8 ⁻ CD21 ⁻	CD31 ⁺ , CD34 ⁻ CD8 ⁻ CD21 ⁺ , CD68 ⁺
Weißer Pulpa	Fehlen normaler Pulpastränge und organisierten lymphatischen Parenchyms	Umschlossen	Umschlossen
Klinik	Inzidentell	Lange undetektiert	Zweitneoplasie?

	CD34	CD31	FLI-1	CD21	CD8	CD68	CD163
Flache Endothelien	+	+	+	-	-	-	-
Luminale Zellen	-	-	+	Einzelne	-	+	+

Diagnose	Wichtigste Kriterien
SANT	Nodulär-sklerosierende, kleinknotig und „leberzirrhoseartige“ Architektur eines solitären Knotens oder weniger, getrennt liegender Knoten ohne strukturierte weiße und rote Pulpa. Prominente, intranodale fibröse Septen. Sklerosezone an der Grenze zum Milzparenchym. Keine Atypien, minimale Proliferationsaktivität. Nachweis aller 3 Gefäßtypen der normalen Milz mit deutlichem Überwiegen von Kapillaren (CD31 ⁺ , CD34 ⁺) gegenüber Sinusstrukturen (CD8 ⁺ , CD31 ⁺ , CD34 ⁻). Zwischen den Gefäßen auch CD31 ⁻ - und Aktin ⁺ -Spindelzellen. Inflammatorisches Begleitinfiltrat (Lymphozyten, Plasmazellen, Eosinophile).
Splenom (Hamartom)	Knoten in der Milz, der histologisch von den Strukturen der roten Pulpa dominiert und nicht durch eine kapselartige Struktur vom Milzparenchym abgegrenzt wird („fließender Übergang“). Sklerosierende Veränderungen oder Septen sind höchstens minimal nachweisbar. Weiße Pulpa, speziell Lymphfollikel fehlen. Immunhistochemisch sind CD8 ⁺ -Sinuswandzellen prominent.
Hämangiom	Solitäre, selten auch multiple Knoten, noch seltener die Milz diffus durchsetzende Proliferate (Angiomatose). Meist kavernöse, seltener kapilläre Architektur. Keine Sklerosezonen oder prominente Septen. Kein kleinknotig, „leberzirrhoseartiges“ Bild. Immunhistochemisch CD31 ⁺ und CD34 ⁺ Endothelzellen, aber keine zum eigentlichen Tumor gehörenden CD8 ⁺ -Sinusstrukturen. Minimale Proliferationsaktivität. Im Falle der seltenen „infantilen“ Hämangiome („benigne Hämangioendotheliose“) typische Expression von GLUT1 ⁺ und teilweise „bedrohliche“ Proliferationsaktivität (Mitosen ⁺) im frühen Kindesalter.
Littoral-Zell-Angiom	Meist multifokal, tumorförmig. Anastomosierende ektatische oder pseudopapilläre Sinusstrukturen, die – paradoxerweise – von CD8 ⁻ , CD31 ⁺ , CD34 ⁺ , CD21 ⁺ und partiell CD68 ⁺ , Lysozym ⁺ plumpen „Sinuswandzellen“ ausgekleidet werden.
Angiosarkom	Hochmaligne Neoplasie mit endothelialer Differenzierung (CD31 ⁺ , CD34 ⁺ , teilweise D2–40 ⁺), deutlichen Atypien und hoher Proliferationsaktivität. Vaskuläre oder epitheloide Wachstumsmuster (letztere oft nur immunhistochemisch als „Endothelien“ erkennbar).
Milzinfarkte	Infarkte beinhalten Nekrosezonen oder Verkalkungen, die in der SANT nicht vorkommen.

lären Hämangiome organisiertes lymphatisches Parenchym enthalten.

Hämangiom

Hämangiome bilden die größte Gruppe benigner Milztumoren. Sie können in jedem Lebensalter, bevorzugt bei jüngeren

Erwachsenen, vorkommen. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Wegen ihres langsamen Wachstums bleiben sie lange unerkannt [4].

Klinisch fallen Hämangiome der Milz meist inzidentell bei der Abklärung anderer Erkrankungen auf [3, 6]. Komplikationen, wie Ruptur oder Blutung,

sind ebenso selten wie die Assoziation mit Hämangiomen anderer Organe. Eine gleichfalls seltene Komplikation stellt das Kasabach-Merritt-Syndrom dar, eine lebensbedrohliche Verbrauchskoagulopathie, die durch eine in den Gefäßkonvoluten ausgelöste disseminierte intravasale Gerinnung, Thrombozytopenie und mikroangiopathische Anämie charakterisiert ist.

Makroskopisch sind die Tumoren meist kleiner als 2 cm und selten multipel. Große Hämangiome können regressive Veränderungen aufweisen und einem Fibrom oder einem Milzinfarkt ähneln. Auch kommen Verkalkungen und Zysten vor. Zysten können aber auch durch Erweichung eines Infarktgebietes, durch eine (z. B. thrombotische) Isolation eines dilatierten Sinus vom Gefäßsystem oder zystische Degeneration des angrenzenden Milzparenchyms entstehen. Auf der Schnittfläche sind Hämangiome wabenartig und nicht gekapselt, sie gehen unmerklich in das normale Milzparenchym über. Kapilläre Hämangiome sind aufgrund der Sklerosierung grauweißlich, während kavernöse Hämangiome schwammartig sind. Wie Hamartome können auch Hämangiome Herde extramedullärer Blutbildung aufweisen.

Histologisch dominieren kavernöse Hämangiome (Abb. 2 a, b), während gemischte und kapilläre Formen selten sind. Sie sind meist in der roten Pulpa gelegen und umschließen häufig Lymphfollikel und gefäßführende Trabekel.

Immunhistochemisch sind die Endothelien typischerweise positiv für CD31 und CD34, sodass hier von einer venösen Differenzierung ausgegangen werden kann. Zusätzlich kann CD68 exprimiert sein. Differenzialdiagnostisch wesentlich ist die Negativität für CD8 und CD21.

Bei der seltenen diffusen Hämangiomatose der Milz [4, 7], die häufig mit einer Splenomegalie und einem Kasabach-Merritt-Syndrom assoziiert ist, wird das gesamte Milzparenchym von Gefäßen unterschiedlichen Kalibers durchsetzt. Bei einer diffusen Hämangiomatose ähnelt der Immunphänotyp wegen der fokalen Expression von CD8 [4, 7], nicht aber CD21, mehr dem von Sinuswandzellen.

Sinuswandzellangiom (Littoral-Zell-Angiom)

Littoral-Zell-Angiome wurden erstmals 1991 von Falk et al. [8] beschrieben. Morphologisch ähneln die Tumorzellen normalen Sinuswandzellen. Dieser Tumor ist eine für die Milz spezifische Neoplasie, die sich von den üblichen kavernösen und kapillären Hämangiomen unterscheidet [3].

Littoral-Zell-Angiome kommen in allen Altersgruppen ohne Geschlechtspräferenz vor. Der Gipfel der Erkrankungshäufigkeit liegt bei 40–65 Jahren. Meist verursachen sie eine Splenomegalie [8], manchmal mit Oberbauchsymptomatik, Hypersplenismus oder unklarem Fieber [3], das nach Splenektomie verschwinden kann. Es besteht eine Assoziation zu Karzinomen (besonders von Kolon, Pankreas, Niere, Lunge [9]), Sarkomen (gastrales Leiomyosarkom) und Non-Hodgkin-Lymphomen [4]. Daher ist eine klinisch-radiologische Abklärung im Hinblick auf eine Zweitneoplasie indiziert [10].

Makroskopisch kommen singuläre, oft aber auch multiple, größenvariable, zwischen 0,2 und 9 cm große Knoten vor, die schwammartig und blutgefüllt sind und die Milz fast komplett einnehmen können.

Histologisch ist das Sinuswandzellangiom scharf vom Parenchym abgegrenzt. Es umschließt Lymphfollikel und Trabekel, infiltriert diese Strukturen aber nicht. Das histologische Bild wird von schmalen, anastomosierenden vaskulären Kanälen mit variablem Durchmesser do-

miniert, die von einer einreihigen Endothelschicht ausgekleidet sind, welche häufig in stromaführende Papillen aufgefaltet ist (■ **Abb. 3 a, b**). Daneben sind dilatierete, teils blutgefüllte zystenartige vaskuläre Räume nachweisbar.

Zytologisch finden sich 2 Zelltypen [8]:

- Zellen, die von normalen Sinusendothelien morphologisch nicht zu unterscheiden sind, und
- voluminöse Endothelzellen mit breitem, hellem Zytoplasma und großen rundlichen, leicht gekerbten Kernen mit distinkten Nukleolen.

Die letztgenannten Zellen wölben sich stark in zystisch aufgeweitete Lumina vor und lösen sich einzeln oder in Gruppen ab. Diese Zellen haben starke histiozytäre Eigenschaften und können eine Hämophagozytose, Siderose oder schaumzellige Umwandlung zeigen. Häufig kommen auch eosinophile Globuli und Residualkörperchen nach Phagozytose vor [4].

Immunhistochemisch exprimieren Sinuswandzellangiome vaskuläre Marker (Faktor VIII, CD31) und histiozytäre Marker (KP-1, Lysozym, CD163; [3]). CD34 wird lediglich in der basalen Zellpopulation aus flachen Endothelien exprimiert, die von normalen Sinusendothelien nicht zu unterscheiden ist. Während CD8 fehlt [3, 10], kommt CD21 exklusiv in den luminalen Zellen von Sinuswandzellangiomen vor, sodass es gemeinsam mit CD68 zur Abgrenzung von anderen vaskulären Tumoren dienen kann [3]. Manchmal ex-

primieren diese Zellen auch S100-Protein. Das komplexe immunhistochemische Profil der Sinuswandzellangiome ist in ■ **Tab. 2** zusammengefasst.

Aufgrund des ungewöhnlichen Immunphänotyps der Tumorzellen (CD34⁻, CD21⁺, CD68⁺, CD8⁻) bereitet die Identifikation einer hierzu korrespondierenden Normalzelle bislang Schwierigkeiten [3]. Es könnte sich um eine transformierte Sinuswandzelle oder eine bisher nicht identifizierte andere Zelle handeln [4].

Differenzialdiagnostisch kommen aufgrund der papillären Proliferationen und der seltenen soliden Areale in erster Linie Angiosarkome in Betracht. Neben den differierenden morphologischen Eigenschaften zeigen Angiosarkome fast immer eine Expression von CD34, sind aber negativ für CD21. Die Differenzialdiagnose benignen vaskulärer Milztumoren ist in ■ **Tab. 1** zusammengefasst.

Lymphangiome

Lymphangiome können in der Milz von den trabekulären Lymphgefäßen ausgehen, sodass sie zumeist subkapsulär und peritrabekulär gelegen sind. Makroskopisch sind meist solitäre und multizystische, seltener auch solide Tumoren zu erkennen. Wenn diese multizystischen Tumoren groß sind, können sie mit einer disseminierten Lymphangiomatose anderer Organe [4] assoziiert sein.

Histologisch erkennt man dünnwandige zystische Strukturen mit meist flachem Endothel, die mit rosafarbener,

Hier steht eine Anzeige.

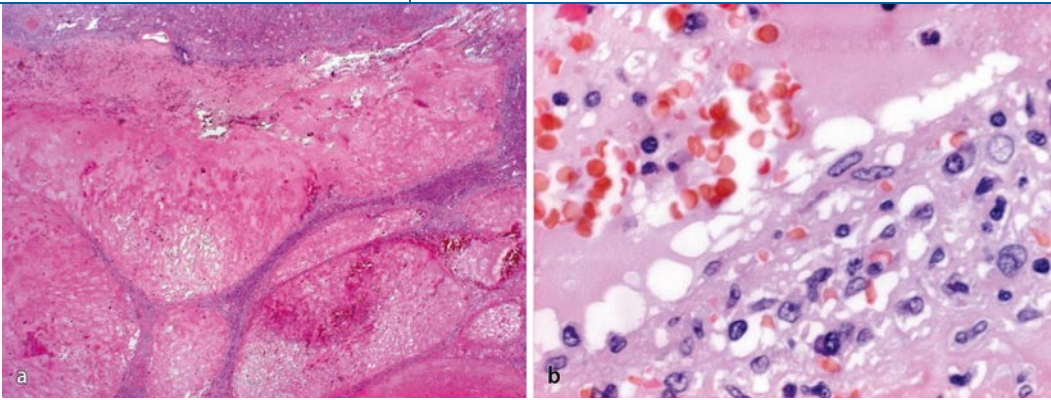


Abb. 2 ▲ Kavernöses Hämangiom. Aus kavernösen Gefäßen bestehender Tumor, der häufig thrombosiert ist. Die thrombosierten Gefäße enthalten keine endotheliale Auskleidung, in den kleineren Gefäßen flache Endothelien (a HE-Färbung, Vergr. 2:1; b HE-Färbung, Vergr. 40:1)

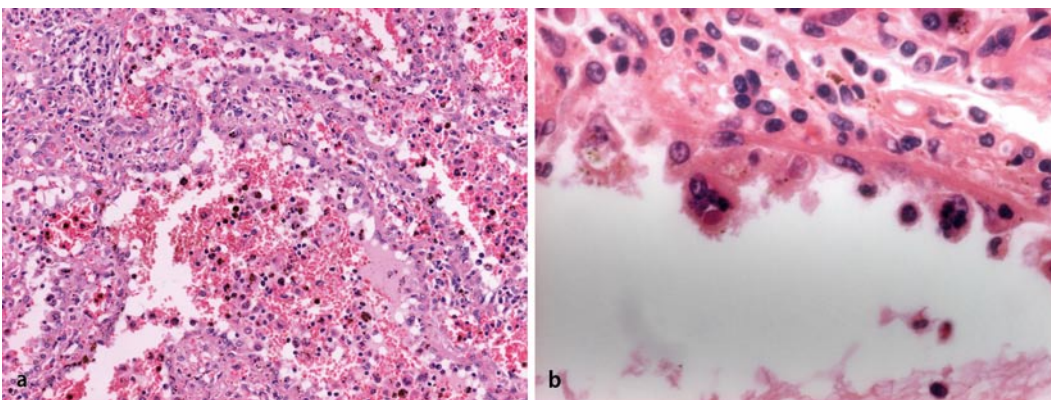


Abb. 3 ▲ Sinuswandzellangiom (Littoral-Zell-Angiom). a Verbreiterung der roten Milzpulpa, tumorbildende kavernöse Gefäßräume mit Auskleidung durch basal gelegene flache und luminal hochprismatische „saftige“ Endothelien (HE-Färbung, Vergr. 10:1). b Stromaführende Papillen mit flachen Endothelien und polygonalen, ins Lumen vorspringenden phagozytierenden Zellen, die in Gruppen abschilfern (HE-Färbung, Vergr. 40:1)

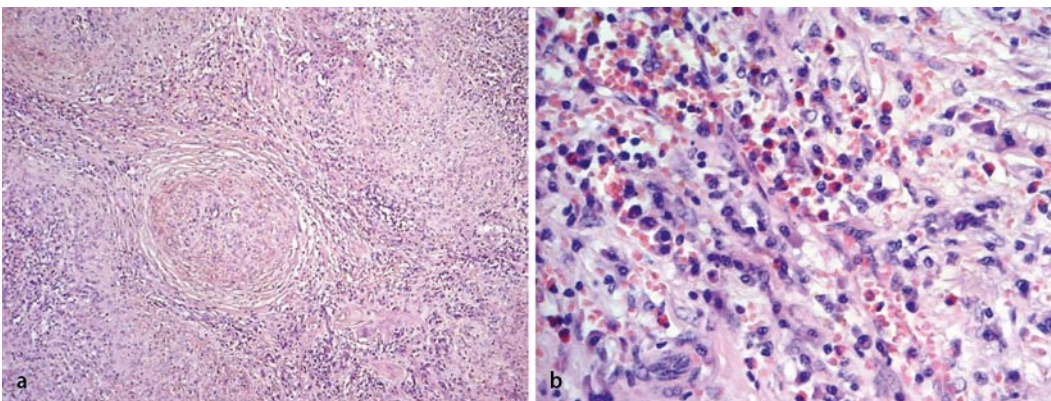


Abb. 4 ▲ Sklerosierende angiomatöse noduläre Transformation (SANT). a Scharf und polyzyklisch vom normalen Milzparenchym abgegrenzter Tumor, oft mit Hämosiderinablagerungen im Bereich der Grenzzone. Innerhalb der SANT keine nachweisbare weiße Pulpa und keine typische rote Pulpa, aber vereinzelt Sinusstrukturen (HE-Färbung, Vergr. 4:1). b Typische Sklerosebänder, die knotige Proliferate von Kapillaren umgeben und gegeneinander abgrenzen und ein „leberzirrhoseartiges“ Muster ergeben. Reichlich Plasmazellen und Eosinophile (HE-Färbung, Vergr. 40:1)

proteinreicher Flüssigkeit ohne nachweisbare Erythrozyten angefüllt sind [4]. Es kommen reichlich schaumzellige Makrophagen vor, selten ist das Endothel pa-

pillär aufgefaltet. Differenzialdiagnostisch ist hier an ein Angiosarkom zu denken.

Immunhistochemisch sind die häufigeren, Keratin-positiven, CD34-nega-

tiven mesothelialen Einschlusszysten einfach abzugrenzen [11].

Peliose

Bei der Peliose handelt es sich um eine polyätiologische Erkrankung verschiedener parenchymatöser Organe mit makroskopisch erkennbaren, multiplen, zystenartigen, von Blut angefüllten Hohlräumen („Blutseen“). Die Peliose der Milz stellt fast immer ein Begleitphänomen bei einer primär extrasplenischen Erkrankung, selten auch eine sporadische isolierte Läsion dar. Meistens ist die Peliose nicht auf die Milz beschränkt, sondern betrifft auch andere Organe, allen voran die Leber. Sie kann prinzipiell in fast jedem Organ auftreten [12]. Die wichtigste klinische Komplikation besteht in der oft lebensbedrohlichen Spontanruptur mit intraabdomineller Blutung [12].

Makroskopisch kann es sich um solitäre, multiple, disseminierte oder gruppierte rote, meist 0,1–1 cm große blutgefüllte Hohlräume im Milzparenchym handeln, die keine erkennbare Kapsel zeigen.

Histologisch sind Pelioseareale gut von der umgebenden Milz abgegrenzt. Sie sind auf die rote Pulpa und die perifollikulären Marginalzonen begrenzt. Die zystenartigen Hohlräume werden von Sinuswandzellen ausgekleidet oder lassen eine zelluläre Begrenzung (wie eine Pseudozyste) vermissen [12]. Daher sind immunhistologische Analysen meist nicht hilfreich.

Ätiologie und Pathogenese der Peliose sind weitgehend unbekannt. Sie wird als Begleitläsion bei konsumierenden Erkrankungen (Tuberkulose, Leberzirrhose), soliden und hämatopoetischen Malignomen, Aids, nach Transplantationen, bei Drogen- und schwerem Alkoholabusus und in Assoziation zur Einnahme von Ovulationshemmern oder anabolen Steroiden beobachtet. Auch kongenitale Gefäßmalformationen werden diskutiert [12]. Die Peliose ist meist ein Zufallsbefund bei Autopsien. Außerdem ist sie als diagnostisches Merkmal bei Infiltration der Milz durch eine Haarzelleukämie nachweisbar.

Differenzialdiagnostisch muss die Peliose der Milz gegen vaskuläre Tumoren abgegrenzt werden. Daneben müssen eingeblutete Zysten, Metastasen z. B. durch ein Chorionkarzinom und – vor allem bei

bildgebenden Untersuchungen – auch ein Milzarterienaneurysma bedacht werden.

Sklerosierende angiomatöse noduläre Transformation

Bei der sklerosierenden angiomatösen nodulären Transformation (SANT; so genanntes sklerosierendes Hämangiom) handelt es sich um eine vaskuläre, mit sklerosierender Stromareaktion einhergehende tumorartige Läsion der Milz [13], die früher als echte Neoplasie („multinoduläres Hämangiom“) aufgefasst wurde.

Makroskopisch handelte es sich um einzelne oder wenige, polyzyklisch begrenzte, feste bis derbe, rotbraune Herde in einem hellen Stroma innerhalb einer nur selten (25%) durch eine Splenomegalie gekennzeichneten Milz. Die Veränderung wurde von Martel et al. [13] bei 17 Frauen und 8 Männern beobachtet (Alter 22–74 Jahre). Meist handelte es sich um einen Zufallsbefund (50% „symptomloser Milztumor“), seltener bestanden Bauchschmerzen. Die Herde hatten eine Größe von 2–17 cm. Die Prognose nach Splenektomie war gut, Rezidive traten nicht auf.

Mikroskopisch ist ein multinodulärer, „zirrroseähnlicher“ Aufbau konsistent nachweisbar. Die Knoten werden von einer Kollagenfaserfibrose umgeben und bestehen aus dichten Ansammlungen von schlitzförmigen Gefäßspalten mit prominenten Endothelzellen, Erythrozyten und begleitenden, locker eingestreuten Spindelzellen (■ **Abb. 4 a, b**). Das zwischen den Knoten gelegene Stroma besteht aus variabel myxoidem bis dichtem Bindegewebe mit verstreut gelagerten, plumpen Myofibroblasten, zahlreichen Plasmazellen, Lymphozyten, Siderophagen und variabel auch (eosinophilen) Granulozyten. Es zeigen sich keine wesentlichen Kernatypien. Mitosen sind sehr selten, und Nekrosen kommen so gut wie nie vor.

Immunhistochemisch lassen sich in dem Prozess die 3 Gefäßtypen der normalen Milz in unterschiedlicher Relation darstellen:

- In den angiomatoiden Knoten CD34⁺/CD8⁻/CD31⁺-Kapillaren,
- als Sinus CD34⁻/CD8⁺/CD31⁺-Strukturen sowie
- CD34⁻/CD8⁻/CD31⁺ kleine Venen.

Pathologie 2008 · 29:129–135
DOI 10.1007/s00292-008-0971-9
© Springer Medizin Verlag 2008

M. Hartmann · A. Marx · E. Geißinger ·
H.K. Müller-Hermelink · T. Rüdiger
Vaskuläre Tumoren der Milz

Zusammenfassung

Vaskuläre Tumoren der Milz spiegeln die Vielfältigkeit der Endothelformen in der Milz wider. So gibt es neben Hämangiomen auch milzspezifische Sinuswandzellangiome, die oft paraneoplastisch auftreten können und daher differenzialdiagnostisch gegenüber Metastasen abzugrenzen sind. Als maligner Tumor ist in erster Linie das Angiosarkom der Milz zu nennen. Als relativ neu beschriebene Entität wird die sklerosierende angiomatöse noduläre Transformation (SANT) vorgestellt, die häufig als Zufallsbefund bei bildgebenden Untersuchungen gefunden wird.

Schlüsselwörter

Milz · Hämangiom · Sinuswandzellangiom · Angiosarkom · Sklerosierende angiomatöse noduläre Transformation (SANT)

Vascular proliferations of the spleen

Abstract

Vascular proliferations of the spleen reflect the variability of vascular structures occurring in the normal spleen. Besides haemangiomas, there is a spleen-specific vascular neoplasm, littoral cell angioma, that often occurs as a paraneoplastic lesion and thus may require the differential diagnostic delineation of metastases to the spleen in patients with known neoplasms. The most common malignant vascular tumours of the spleen are angiosarcomas. A recently described vascular lesion of unknown pathogenesis, sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT) of the spleen, usually is an incidental finding detected in the course of imaging studies.

Keywords

Spleen · Haemangioma · Littoral cell angioma · Angiosarcoma · Sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT)

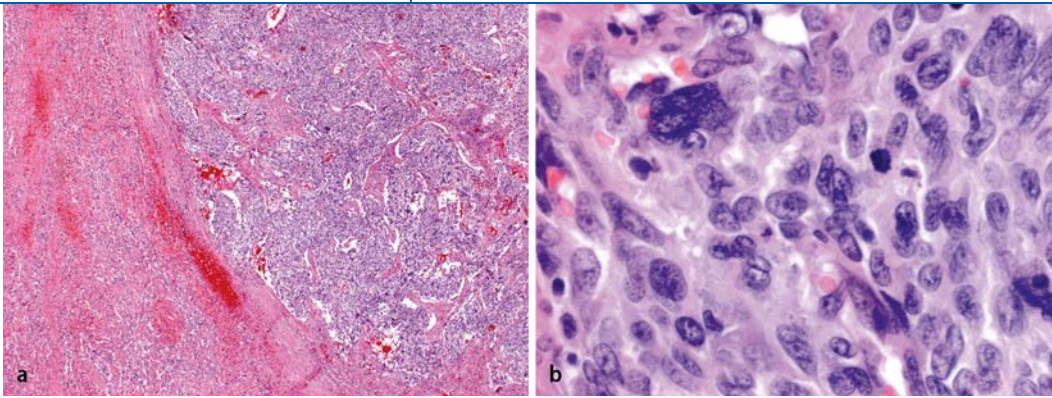


Abb. 5 ▲ Epithelioides Hämangiosarkom. **a** Teils gefäßbildender, teils knotig-solider Tumor (HE-Färbung, Vergr. 2:1). **b** Endothelien mit erhöhter Kern-Plasma-Relation und bizarren hyperchromatischen Kernen. Komplexe aus plump-ovalären, gelegentlich spindeligen Zellen, die Vakuolen und PAS-positive Einschlüsse aufweisen. Fokal Tumorriesenzellen (HE-Färbung, Vergr. 40:1)

Die Proliferationsaktivität ist minimal.

Ob es sich bei der SANT um eine Neoplasie oder z. B. um einen überschießenden, regenerativen Prozess in der Folge unterschiedlicher Läsionen (z. B. Infarkte) der Milz handelt, ist unklar. Genetische Untersuchungen gibt es zu dieser Frage bisher nicht.

Differenzialdiagnostisch muss die SANT besonders gegen benigne und maligne vaskuläre Neoplasien (Hämangiome, Littoral-Zell-Angiome, Hämangioendotheliome), gegen das splenische Hamartom und gegen ältere, in Organisation begriffene, Infarkte abgegrenzt werden (■ **Tab. 3**). Außerdem könnte wegen des tumorförmigen Wachstums, der nodulär-sklerosierenden Architektur und der Eosinophilen-reichen, polymorphen Entzündungskomponente die nodulär-sklerosierende Variante eines klassischen Hodgkin-Lymphoms erwogen werden (beweisende CD30-exprimierende Tumorzellen kommen aber in der SANT nicht vor). Den ebenfalls differenzialdiagnostisch zu erwägenden inflammatorischen Pseudotumoren und den (Alk1-exprimierenden) myoinflammatorischen Tumoren fehlt dagegen die kleinknotige Architektur. Eine bazilläre Angiomatose [14, 15] sollte ebenfalls ausgeschlossen sein.

Angiosarkom

Der häufigste maligne, nichtlymphoide Tumor der Milz ist das Angiosarkom [10, 16]. Betroffen sind zumeist ältere Patienten in der 6. Lebensdekade. Das Geschlechtsverhältnis ist gleich, allerdings sind betroffene Frauen älter als betrof-

fene Männer [10]. Im Gegensatz zu hepatischen Angiosarkomen besteht keine Assoziation zu einer Arsen-, Vinylchlorid- oder Thorotrast-Belastung. In größeren Serien [10, 17] war auch eine Strahlenbelastung nicht mit Angiosarkomen der Milz assoziiert.

Im Gegensatz zu gutartigen vaskulären Tumoren sind Angiosarkome zumeist symptomatisch. Sie fallen durch Bauchschmerzen, abdominelle Tumoren und Splenomegalie auf. Komplizierend können spontane Rupturen ein Hämoperitoneum verursachen. Angiosarkome sind häufig nicht auf die Milz begrenzt. Sie können als primär splenisch aufgefasst werden, wenn die Haupttumor masse in der Milz liegt [16]. Eine wirksame Therapie ist bisher nicht beschrieben. Die Prognose ist aufgrund der in mehr als 75% der Fälle nachweisbaren Metastasen schlecht [10, 16].

Makroskopisch sind in der großen, im Mittel 1 kg schweren Milz multiple, teils gut, teils schlecht umschriebene Knoten mit diffusem Wachstum, prominenter Blutung und Nekrosen zu finden.

Histologisch erkennt man bei kleiner Vergrößerung ein knotiges, bei hoher Vergrößerung klar invasives Wachstum. Angiosarkome können sehr variabel aussehen, sodass die Diagnose am HE-Schnitt schwierig sein kann [4]. In der Praxis sollte daher bei Verdacht auf ein Angiosarkom der Milz reichlich Material untersucht werden. Das vasoformative Muster mit schwamm- oder wabenartig anastomosierenden, spaltförmigen kapillären Kanälen ist typisch (■ **Abb. 5 a, b**). Papilläre Tumorzellproliferate können an

Littoral-Zell-Angiome erinnern. Daneben kommen auch blande, an kavernöse Hämangiome erinnernde, oder sinusoidale Areale vor. Spindelzellfaszikel und solides Wachstum werfen die Differenzialdiagnose gegenüber nichtvaskulären, malignen Tumoren (z. B. Karzinometastasen) auf. PAS-positive, intrazytoplasmatische oder extrazelluläre hyaline Globuli sind typisch.

Die Zellen haben ein vielgestaltiges Erscheinungsbild: Sie können spindelig, polygonal, epitheloid, rund oder mehrkernig sein. Mitosen sind häufig und Atypien oft ausgeprägt bis hin zu anaplastischen Tumorriesenzellen. Begleitende Histiozyten können eine Hämophagozytose und Siderose zeigen, selten ist auch eine extramedulläre Hämatopoese zu beobachten.

Immunhistochemisch sind Angiosarkome charakterisiert durch die Positivität für 2 oder mehr vaskuläre Marker (CD31, CD34, Faktor VIII, D2-40), wobei CD31 am sensitivsten ist [4]. CD68 und CD8 werden dagegen nur selten exprimiert [3, 10]. Für die Differenzialdiagnose der Angiosarkome ist wichtig, dass sie, wie auch in anderen Organen, Keratine exprimieren können [3]. Selten ist auch S100-Protein positiv.

Wenn histiozytäre Marker stark exprimiert sind, spricht man vom Sinuswandzellangiosarkom der Milz [18, 19]. Konzeptionell etwas schwierig ist allerdings, dass lediglich ein beschriebener Fall eines Littoral-Zell-Angiosarkoms [20] für CD21 positiv war. Die Prognose scheint besser als bei anderen Angiosarkomen zu sein [20].

Differenzialdiagnostisch kommt neben den Hämangiomen auch eine bazilläre Angiomatose in Betracht. Die bazilläre Angiomatose ist eine durch Infektion mit Bartonella-Spezies vor allem bei Immunsupprimierten (Aids!) hervorgerufene vaskuloproliferative Erkrankung vor allem der Haut, aber auch innerer Organe, einschließlich der Milz. Interstitiell ist amphophiles Material in den fleischigen Knoten zu finden, die auch viele neutrophile Granulozyten enthalten.

Hämangioendotheliom und Hämangioperizytom

Hierbei handelt es sich um 2 Entitäten, die extrem selten sind und deren Existenz kontrovers diskutiert wird. Die Diagnose sollte nur bei eindeutiger Morphologie gestellt werden. Der Begriff Hämangioendotheliom wird für zellreiche Neoplasien verwendet, die aggressiver und atypischer als Hämangiome erscheinen und die Kriterien zur Diagnose eines Angiosarkoms nicht erfüllen. Die atypischen epitheloiden Zellverbände sollten insbesondere keine oder höchstens abortiv entwickelte Gefäße bilden. Die klinische Verhaltensweise dieser Tumoren soll sehr variabel sein und blande bis aggressive Verläufe umfassen [4]. Hämangioperizytome der Milz scheinen trotz gleicher Morphologie wie im Weichgewebe spezifische genetische Alterationen aufzuweisen [21]. Über ihre Dignität sind keine statistisch signifikanten Aussagen möglich.

Fazit für die Praxis

Vaskuläre Tumoren der Milz sind keine ganz seltenen Neoplasien, die insbesondere bei der Differenzialdiagnose von Milztumoren zu bedenken sind. Insbesondere das Littoral-Zell-Angiom kann bei bekanntem Krebsleiden den klinischen Verdacht einer hämatogenen Metastasierung in die Milz aufwerfen. Die vaskulären Tumoren der Milz sind meist benigne. Neben den Hamartomen (Splénomomen) sowie Hämangiomen und Lymphangiomen der Milz muss vor allem das Littoral-Zell-Angiom abgegrenzt werden. Die Peliose und die SANT (sklerosierende angiomatöse noduläre Transformation) stellen Pseudotumoren dar,

die von malignen vaskulären Tumoren, in erster Linie dem Angiosarkom, unterschieden werden müssen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. T. Rüdiger
 Institut für Pathologie, Städtisches Klinikum
 Karlsruhe
 Moltkestraße 90, 76133 Karlsruhe
 thomas.ruediger@klinikum-karlsruhe.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Kraus MD, Fleming MD, Vonderheide RH (2001) The spleen as a diagnostic specimen: a review of 10 years' experience at two tertiary care institutions. *Cancer* 91: 2001–2009
2. Hayes TC, Britton HA, Mewborn EB et al. (1998) Symptomatic splenic hamartoma: case report and literature review. *Pediatrics* 101: E10
3. Arber DA, Strickler JG, Chen YY, Weiss LM (1997) Splenic vascular tumors: a histologic, immunophenotypic, and virologic study. *Am J Surg Pathol* 21: 827–835
4. Kutok JL, Fletcher CD (2003) Splenic vascular tumors. *Semin Diagn Pathol* 20: 128–139
5. Falk S, Stutte HJ (1989) Hamartomas of the spleen: a study of 20 biopsy cases. *Histopathology* 14: 603–612
6. Willcox TM, Speer RW, Schlinkert RT, Sarr MG (2000) Hemangioma of the spleen: presentation, diagnosis, and management. *J Gastrointest Surg* 4: 611–613
7. Ruck P, Horny HP, Xiao JC et al. (1994) Diffuse sinusoidal hemangiomas of the spleen. A case report with enzyme-histochemical, immunohistochemical, and electron-microscopic findings. *Pathol Res Pract* 190: 708–714
8. Falk S, Stutte HJ, Frizzera G (1991) Littoral cell angiomata. A novel splenic vascular lesion demonstrating histiocytic differentiation. *Am J Surg Pathol* 15: 1023–1033
9. Bisceglia M, Sichel JZ, Giangaspero F et al. (1998) Littoral cell angiomata of the spleen: an additional report of four cases with emphasis on the association with visceral organ cancers. *Tumori* 84: 595–599
10. Neuhauser TS, Derringer GA, Thompson LD et al. (2000) Splenic angiosarcoma: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 28 cases. *Mod Pathol* 13: 978–987
11. Arber DA, Strickler JG, Weiss LM (1997) Splenic mesothelial cysts mimicking lymphangiomas. *Am J Surg Pathol* 21: 334–338
12. Tsokos M, Erbersdobler A (2005) Pathology of peliosis. *Forensic Sci Int* 149: 25–33
13. Martel M, Cheuk W, Lombardi L et al. (2004) Sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT): report of 25 cases of a distinctive benign splenic lesion. *Am J Surg Pathol* 28: 1268–1279
14. Berger TG, Koehler JE (1993) Bacillary angiomatosis. *AIDS Clin Rev* 1993-94: 43–60
15. Robert C, Picard-Dahan C, Belaich S (1992) [Bacillary angiomatosis]. *Presse Med* 21: 1625–1630
16. Falk S, Krishnan J, Meis JM (1993) Primary angiosarcoma of the spleen. A clinicopathologic study of 40 cases. *Am J Surg Pathol* 17: 959–970
17. Sordillo EM, Sordillo PP, Hajdu SI (1995) Splenic angiosarcoma. *Am J Surg Pathol* 19: 119–120
18. Rosso R, Paulli M, Gianelli U et al. (1995) Littoral cell angiosarcoma of the spleen. Case report with immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Am J Surg Pathol* 19: 1203–1208
19. Takato H, Iwamoto H, Ikezu M et al. (1993) Splenic hemangiosarcoma with sinus endothelial differentiation. *Acta Pathol Jpn* 43: 702–708
20. Ben-lzhak O, Bejar J, Ben-Eliezer S, Vlodyavsky E (2001) Splenic littoral cell haemangioendothelioma: a new low-grade variant of malignant littoral cell tumour. *Histopathology* 39: 469–475
21. Hallen M, Parada LA, Gorunova L et al. (2002) Cytogenetic abnormalities in a hemangiopericytoma of the spleen. *Cancer Genet Cytogenet* 136: 62–65

Hier steht eine Anzeige.

