

### 3. Kapitel

# Reaktive Veränderungen

- 3.1. Reservezellhyperplasie-Metaplasie des Plattenepithels
- 3.2. Verhornung
- 3.3. Regeneratepithel
- 3.4. Iatrogene Veränderungen

## Reservezellhyperplasie-Metaplasie des Plattenepithels

### 3.1.

#### Allgemeines

Unter Metaplasie versteht man den Ersatz eines differenzierten Gewebes durch ein anderes. Eine Plattenepithelmetaplasie der Zervix uteri bedeutet den Ersatz des endozervikalen Zylinderepithels durch Plattenepithel. Die intestinale Metaplasie und die Tubenschleimhautmetaplasie wurde bereits in Kapitel 2.2 besprochen.

Ausgangspunkt der Plattenepithelmetaplasie sind die Reservezellen. Östrogen kann einerseits zu verstärkter Muzinproduktion und zystischer Ausweitung von Drüsen, andererseits zu Reservezellhyperplasie und Metaplasie führen. Gestagen kann mikroglandulärer Hyperplasie bewirken. Ebenso kann eine chronische Entzündung oder mechanische Alteration Metaplasie verursachen. Das Plattenepithel ist widerstandsfähiger gegen mechanische Belastung als ein Zylinderepithel. Die Plattenepithelmetaplasie findet an der Transformationszone und im Bereich der Ektopie statt. Zytologisch kann man ein frühes unreifes und ein älteres reifes metaplastisches Plattenepithel unterscheiden. Dies ist jedoch nur deshalb wichtig um unreife metaplastische Zellen von Zellen einer schweren Dysplasie zu unterscheiden. Bei einer schweren Dysplasie ist jedoch die Kern-Plasma-Relation gestört und eine Hyperchromasie zu beobachten.

Nach vollständiger Ausreifung ist das metaplastische Plattenepithel identisch mit dem originären Plattenepithel und nur an den Ovula Nabothi (Martin Naboth, Anatom in Leipzig 1675–1721) erkennbar. Die Ovula Nabothi sind zystisch ausgeweitete Zervixdrüsen, deren Mündung durch metaplastisches Plattenepithel verschlossen wurde. Metaplastisches Epithel kann gelegentlich mit dysplastischen Veränderungen kombiniert sein.

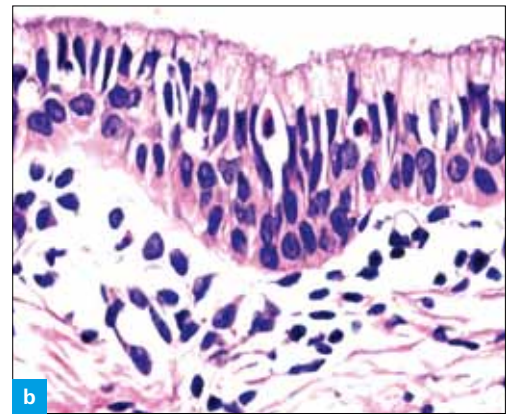
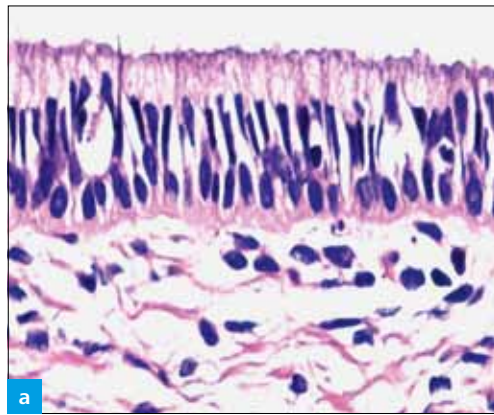
Zudem muss differentialdiagnostisch an Zellen einer schweren Dysplasie gedacht werden, hier ist jedoch die Kern-Plasma-Relation gestört und eine Hyperchromasie zu beobachten.

Wichtig ist die Diagnose des metaplastischen Plattenepithels für die Beurteilung der Repräsentativität in der gynäkologischen Zytologie (siehe auch Kapitel 12).

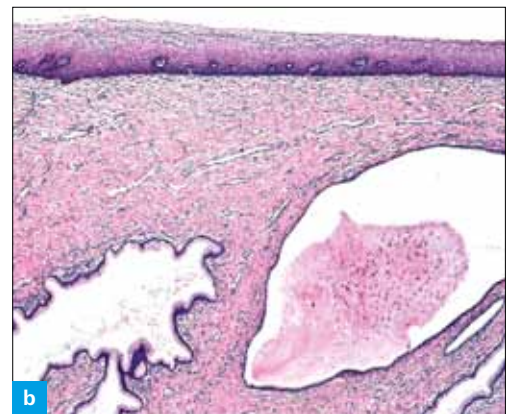
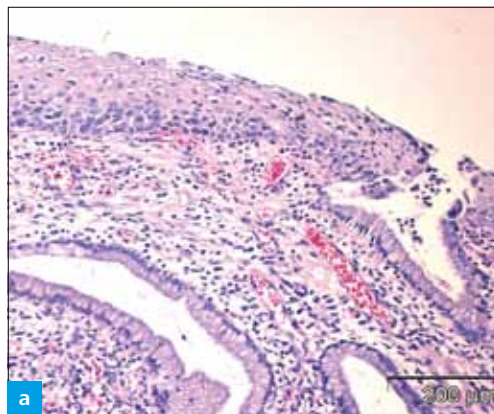
#### Kriterien der metaplastischen Plattenepithelzellen

Zellagerung	einzelnen oder in Schwärmen bzw. flächenhaft ausgebreiteten Verbänden (immer umschrieben, nie diffus im Präparat)
Zellform	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. rund oder oval, sofern die Zellen bereits abgeschilfert sind (wegen der geringsten Oberflächenspannung)</li> <li>2. polygonal mit mehrfachen Zytoplasmfortsätzen (Stachelzellen bzw. spider cells), sofern die Zellen direkt aus dem Epithel durch das Abstrichgerät herausgelöst wurden</li> <li>3. Spindelzellen von der Oberfläche, Tadpole-Zellen (Kaulquappenzellen), Vogelaugestrukturen (Zell-in-Zell-Phänomen) bei Verhornungstendenz</li> </ol>
Zellgröße	unreife Metaplasiezellen des Zytoplasmas gleich groß wie Parabasalzellen von 15–25 µm reife Metaplasiezellen wie Intermediärzellen bis 50 µm
Zytoplasma	unreife Metaplasie: dicht, homogen, basophil, gelegentlich mit Vakuolen reife Metaplasie: oft auch amphophil (Mischfärbung zwischen basophil und eosinophil) oder eosinophil, mit Endo- und Ektoplasma (das am Rand verdichtet wie eine Brotrinde imponiert) zipfelförmige Zytoplasmfortsätze bei vitalen Zellen gelegentlich Verhornungstendenz mit Orangeophilie
Kern	zentral, rund oder oval
Chromatin	feinkörnig
Nukleolen	selten, zart, am ehesten bei gleichzeitiger Entzündung

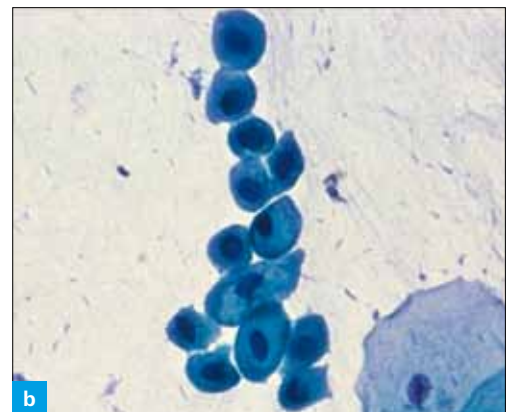
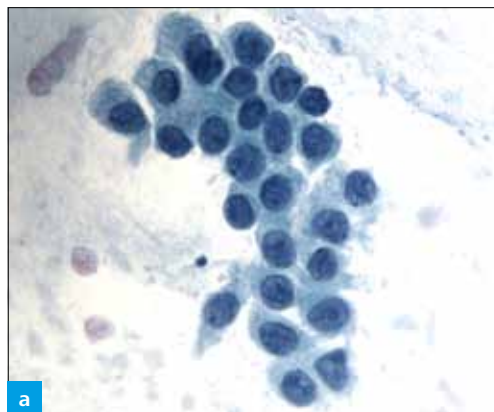
**Abb. 1:** (a) Histologisches Bild der Reservezellhyperplasie. Das Epithel ist zweireihig. (b) Histologisches Bild vom Übergang Reservezellhyperplasie in unreife Metaplasie. Das Epithel wird mehrreihig.



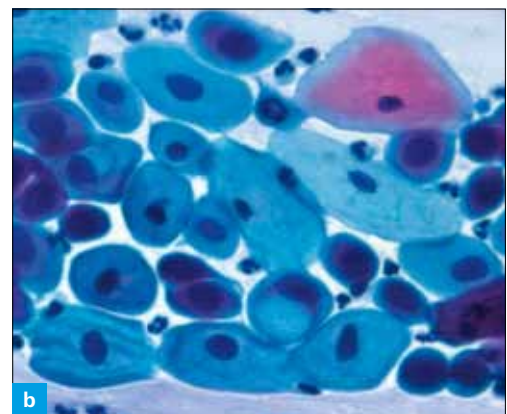
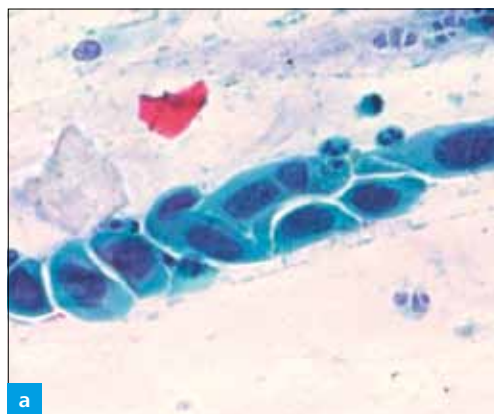
**Abb. 2:** (a) Unreifes metaplastisches Plattenepithel überhäutet die Mündung einer Zervixdrüse. An dieser Stelle besteht gleichzeitig ein akut entzündlicher Prozess. (b) Das metaplastische Plattenepithel ist zu unauffälligem glykogenhaltigen Plattenepithel ausgereift, aus den Drüsen wurden Ovula Nabothi.



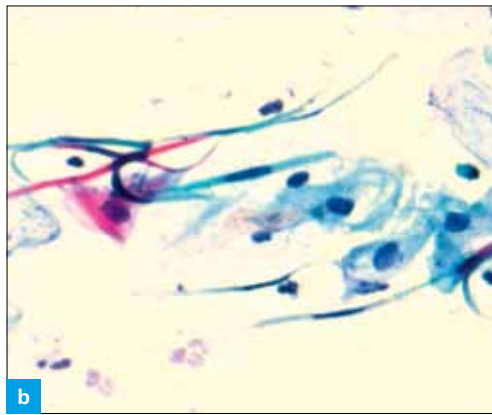
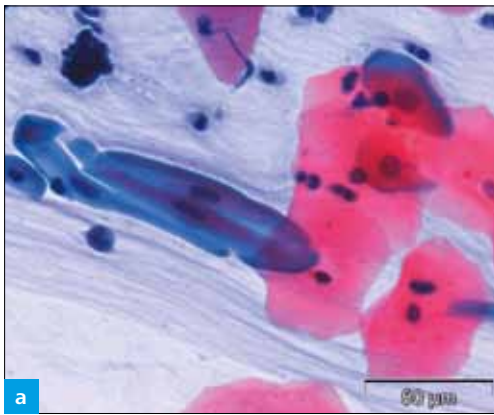
**Abb. 3:** (a) Reservezellen mit spärlichem Zytoplasma unterhalb einer Lage von hochprismatischen Zylinderzellen. Die Kerne der Reservezellen gleichen weitgehend den Kernen der Zylinderzellen. (b) Streifen mit Zellen einer unreifen Metaplasie, die Kerne sind rund-oval, das Zytoplasma dicht, zum Teil ist verdichtetes Ektoplasma erkennbar. Die Zellen sind in der Größe von Parabasalzellen.



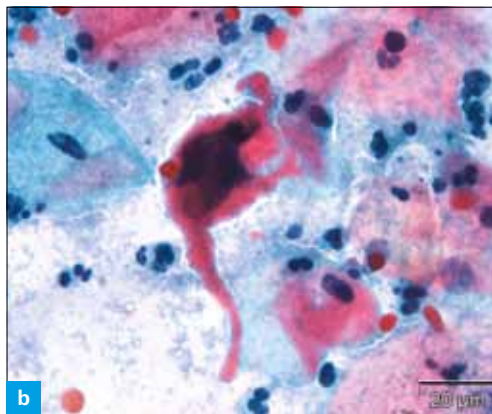
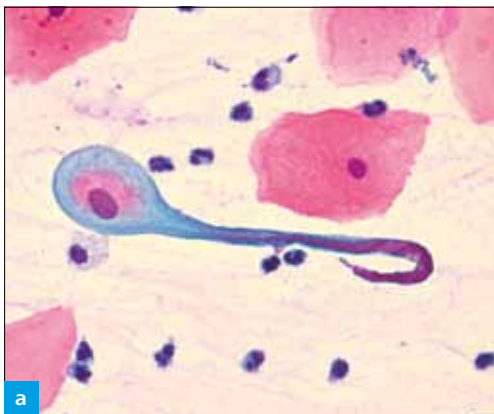
**Abb. 4:** (a) Differenzialdiagnose zur unreifen Metaplasie: Zellen einer schweren Dysplasie sind ebenfalls streifenförmig gelagert. Die Zellen haben auch in Form Ähnlichkeiten mit einer unreifen Metaplasie, die Kerne sind jedoch vergrößert, entrundet und hyperchromatisch. (b) Zellen einer zumeist reifen Metaplasie. Das Zytoplasma ist dicht, basophil-amphophil, vereinzelt sieht man intrazytoplasmatische Vakuolenbildung.



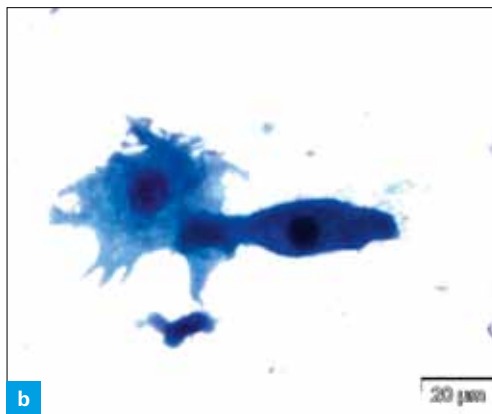
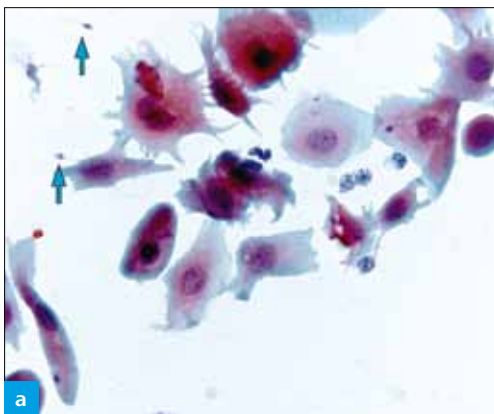




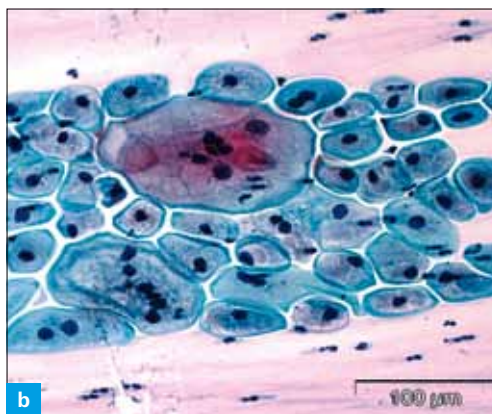
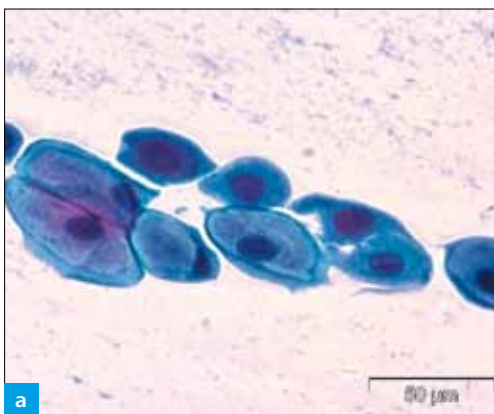
**Abb. 5:** (a) Plumpspindelige metaplastische Plattenepithelien. Das Zytoplasma ist amphophil. (b) Langspindelige basophile und eosinophile metaplastische Plattenepithelien von der Oberfläche eines metaplastischen Plattenepithels.



**Abb. 6:** (a) Metaplastische Tadpolezelle. Das Zytoplasma ist amphophil mit langem schwanzartigen Zytoplasmfortsatz, Endo- und Ektoplasma sind erkennbar. (b) Die dysplastische Tadpolezelle als Differenzialdiagnose zeigt neben dem geschwänzten Zytoplasma Mehrkernigkeit und dysplastische Kernveränderungen, wie Zusammenfließen der Kerne und Hyperchromasie.



**Abb. 7:** (a) Unreife metaplastische Plattenepithelien mit zahlreichen Zytoplasmfortsätzen (Stachelzellen bzw. spider cells bedeuten eine nicht vollständige Ausreifung). Die Kerne sind lytisch bzw. pyknotisch. Das Zytoplasma ist amphophil. Spermien im Hintergrund erkennbar (Pfeile). (b) Metaplastische Stachelzelle. Die metaplastischen Plattenepithelien, die bei der Abstrichabnahme direkt aus dem Epithelverband gerissen wurden, haben sich noch nicht abgerundet.



**Abb. 8:** (a) Zellen einer reifen Metaplasie. Das Endoplasma hat Bruchlinien, das Ektoplasma ist kompakt. (b) Metaplasie und dysplastische Kernveränderungen. Außer den typischen Veränderungen wie Ekto- und Endoplasma findet sich eine Makroplasmie, Zwei- und Vielkernigkeit, Ähnlichkeit mit Koilozyten, Kernvergrößerung und Hyperchromasie.

## Zusammenfassung

Die Plattenepithelmetaplasie findet man an der Transformationszone der Endozervix. Die Zellen einer unreifen Metaplasie reifen allmählich aus, werden größer und schließlich zur reifen Metaplasie. Gekennzeichnet sind sie durch Endo- und Ektoplasma sowie durch Basophilie oder Amphophilie. Im Ausstrich findet man metaplastische Zellen immer in Zellstrassen und nie diffus verteilt. Die Diagnose des metaplastischen Plattenepithels ist für die Repräsentativität des gynäkologischen Materials bedeutend. Die Unterscheidung von Zellen einer reifen und einer unreifen Metaplasie ist für die Diagnose nicht wichtig, jedoch notwendig, um die unreife Metaplasie von dysplastischen Veränderungen abzugrenzen.

## Take Home Message

Zellen einer Plattenepithelmetaplasie sind für die Beurteilung der Repräsentativität wichtig. Unreife metaplastische Zellen dürfen nicht mit Zellen einer hochgradigen Dysplasie verwechselt werden.

## Verhornung

## 3.2.

### Allgemeines

Im Gegensatz zum Vulvaepithel (siehe Kap. 9) ist das Plattenepithel von Portio und Vagina unverhornt. Finden sich im Ausstrich Hornschollen, so können sie als Verunreinigung von der Vulva stammen. Schon in normalen Superficial- und Intermediärzellen finden sich Keratohyalinkörnchen und intensive Blaufärbung des Zytoplasmas als Vorstufen einer Verhornung. Hormonelle Reize (Hyperöstrogenismus), Entzündungsprozesse oder mechanische Reize (bei Ringpessar, Descensus, Prolaps, oder Strahlentherapie) können zur Verhornung führen.

Eine Verhornung des Epithels der Portio oder Vagina ohne kernhaltige Zellen bezeichnen wir als Hyperkeratose. Eine Verhornung mit kernhaltigen verhornten Zellen ist eine Parakeratose. Die Orthokeratose die man als regelrechte Verhornung beschreibt, kommt nach strenger Definition nur in der Vulva und der Haut vor. Manche Autoren verwenden jedoch den Begriff Orthokeratose für eine „unauffällige“ Verhornung des Epithels der Portio und Vagina ohne kernhaltige Zellen.<sup>1,2</sup>

Kolposkopisch ist eine Verhornungsstörung als Leukoplakie (weißer Fleck) erkennbar. Man findet im Smear Hornschollen, Hornmassen, Hornperlen sowie verhornte Spindelzellen und Tadpolezellen. Zur Verhornung kommt es gelegentlich auch bei HPV Infekt, Dysplasie (CIN), Plattenepithelkarzinomen und Adenokarzinom mit plattenepithelialer Differenzierung (siehe Kap. 10), daher muss jeder Verhornungsprozess genauer betrachtet werden, ob er zu einer benignen oder malignen Läsion gehört.



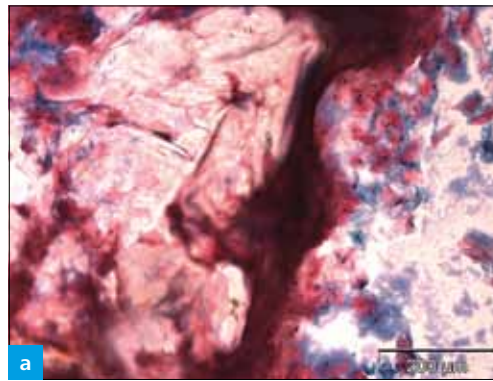
*Abb. 1: Kolposkopisches Bild einer Leukoplakie. Zwei Areale fallen wegen ihrer Hyperkeratose als weißes Areal auf.*

#### Kriterien der Verhornung

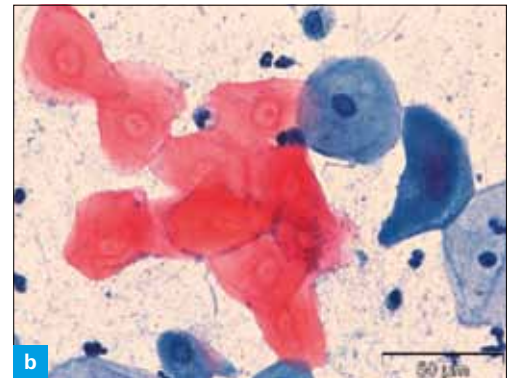
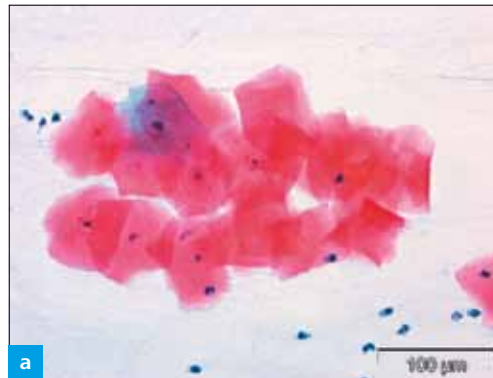
Zelllagerung	kompakte Hornmassen, einzelne Hornschollen, Einzelzellen
Zellform	polygonal, plump- oder langspindelig, Tadpoleformen, Vogelaugenstrukturen bzw. Hornperlen mit unterschiedlich stark fortgeschrittenem Verhornungsprozess (Zell-in-Zell-Phänomen)
Zytoplasma	orangeophil oder intensiv eosinophil, unterschiedlich reichlich Keratohyalinkörnchen, Vorstufen der Verhornung sind intensiv basophil.
Kern	als Kernschatten (bei Orthokeratose) pyknotisch (bei Parakeratose)
Dignität	ein Verhornungsprozess kann auch bei Strahlentherapie, HPV-Infekt, Dysplasien und invasiven Karzinomen stattfinden. Daher muss genau auf allfällige Kern- oder Zellatypien geachtet werden.



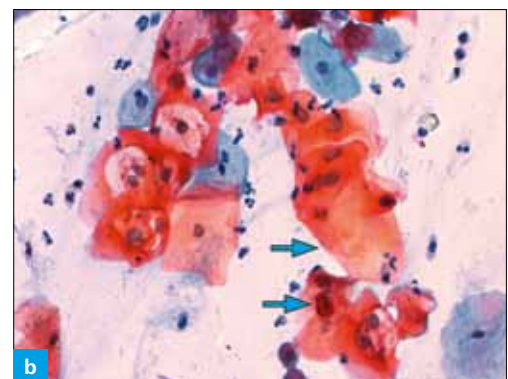
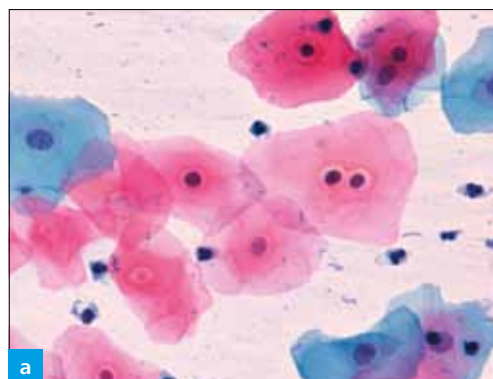
**Abb. 2:** (a) Dichte Hornmassen. Sie sind derartig dicht, dass sie fast keinen Farbstoff aufnehmen und nicht durchleuchtet werden können. (b) Hornschollen als Verunreinigung von einem Fingerabdruck oder als Vulvaepithelien. Verunreinigungen liegen zumeist in einer anderen Ebene als der restliche Ausstrich (erkennbar durch Fokussieren mit der Mikrometerschraube).



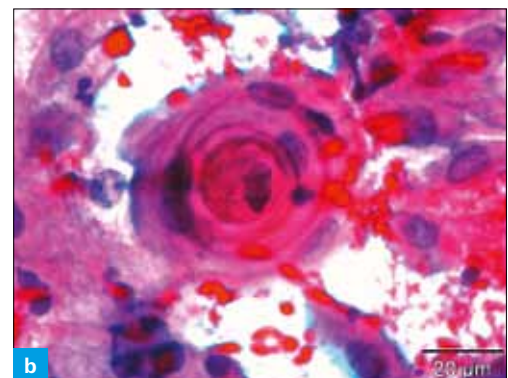
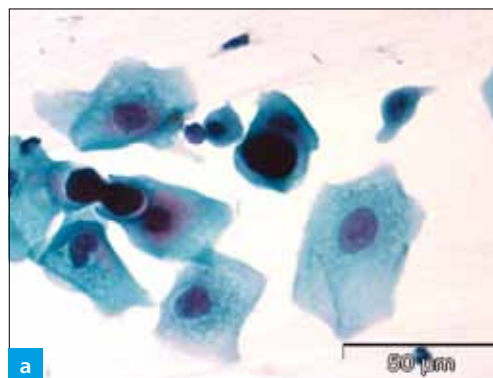
**Abb. 3:** (a) Superfizialzellen mit Keratohyalinkörnchen. Einige Superfizialzellen sind bereits vollständig verhornt und orangeophil. (b) Hyperkeratose (vollständige Verhornung). Die Zellen sind orangeophil, der Ort des Kerns ist immer als Schatten erkennbar. Daneben metaplastische Zellen.

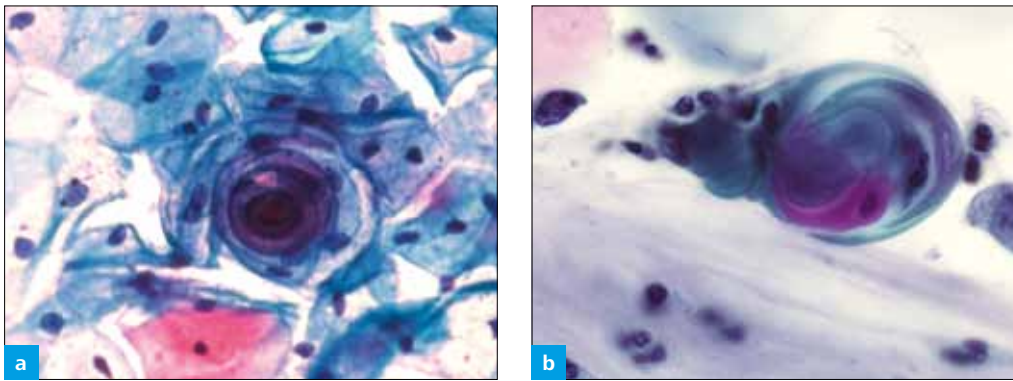


**Abb. 4:** (a) Hyperkeratose des Zervixepithels. Der Ort der ursprünglichen Kerne erscheint als heller Raum. Eine Zelle fällt auf durch Makroplasmie und Zweikernigkeit sowie Halobildung (regelmäßiger perinukleärer Hof), ein HPV-Infekt ist möglich. (b) Koilozyten mit Zellen einer verhornenden leichten Dysplasie (LSIL/CIN1) zeigen neben wie scharf ausgestanzt erscheinenden großen perinukleären Höfen geringgradig vergrößerte, entrundete und hyperchromatische Kerne. Man sieht Verhornung (Pfeil oben) und eine kleine verhornende Zelle mit dysplastischem Kern (Pfeil unten).

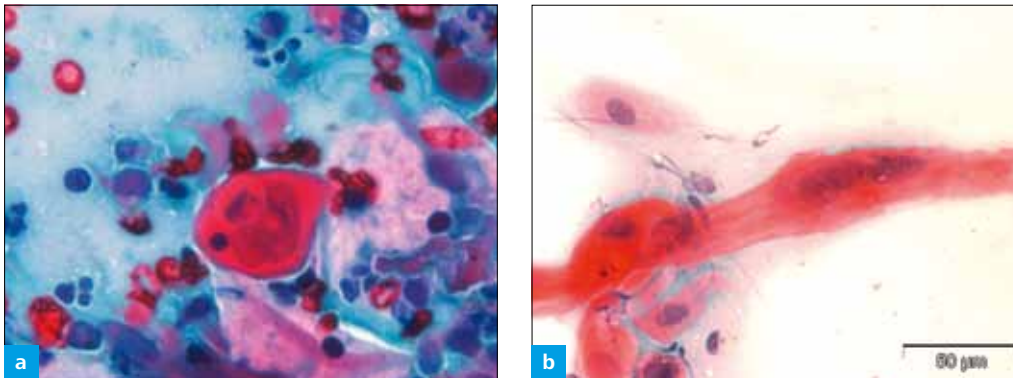


**Abb. 5:** (a) Kugelige bzw. sanduhrförmige Vogelaugenstrukturen. Die zentralen Zellen sind nicht eosinophil sondern als Vorstufe einer Verhornung noch intensiv basophil gefärbt. Die Vogelaugenstrukturen können mit einer Kernvergrößerung verwechselt werden. (b) Eosinophile Hornperle mit konzentrisch geschichtetem Zytoplasma (zwiebelschalenförmig).

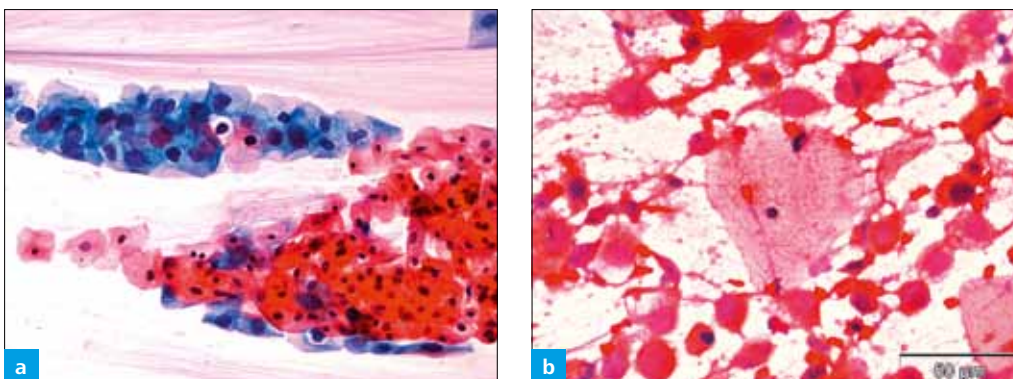




**Abb. 6:** (a) Parakeratose mit Bildung einer Hornperle (Vogelaugenstruktur). Um eine zentrale parakeratotisch verhornte Zelle sind weitere basophil gefärbte Zellen zwiebelschalenförmig angeordnet. In einzelnen Intermediärzellen sieht man Keratohyalinkörnchen. (b) Hornperle mit geschwänzter parakeratotisch verhornter Zelle (Tadepolezelle) und Zwiebelschalenstruktur.



**Abb. 7:** (a) Differenzialdiagnose: atypische zweischichtige Hornperle eines verhornenden Plattenepithelkarzinoms mit Anisokariose, Mehrkernigkeit und schmutzigem Hintergrund (Tumordiathese) mit verdämmernenden Zellen und Kernen. (b) Verhornungstendenz bei strahlenassoziierten Veränderungen. Auffällig ist die makroplasmatische mehrkernige Spindelzelle.



**Abb. 8:** (a) Differenzialdiagnose: Zellen einer mäßigen Dysplasie im oberen und unteren Teil des Bildes. Parakeratotische dysplastische Superfizialzellen mit orangophilem Zytoplasma sind in einem Streifen angeordnet. (b) Differenzialdiagnose: verhornendes Plattenepithelkarzinom mit polymorphen einzeln liegenden Tumorzellen, das Zytoplasma ist orangeophil, die Kerne sind deutlich anisochromatisch, der Hintergrund ist schmutzig.

## Zusammenfassung

Sofern verhornte Zellen nicht als Kontamination anzutreffen sind, ist eine Verhornung (Parakeratose) hormonbedingt, bei Entzündung, Descensus, Prolaps, Ringpessar oder nach Strahlentherapie zu finden. Die Verhornung beginnt mit den Vorstufen, den Keratohyalinkörnchen und dem intensiv basophil gefärbten Zytoplasma. Die intensiv eosinophile bzw. orangeophile Färbung des Zytoplasmas ist mit einer Verhornung des Epithels gleichzusetzen. Verhornende dysplastische Läsionen haben immer eindeutige Kernveränderungen. Verhornende Karzinome können Tumordiathese und schmutzigen Hintergrund aufweisen.

## Take Home Message

Verhornung sieht man zumeist als Hornschollen, größere Hornmassen oder Hornperlen, seltener als verhornte Spindel- oder Tadepolezellformen. Die Diagnose dys- und neoplastischer Prozesse mit Verhornung muss anhand eindeutiger Kernveränderungen erfolgen.

## Literatur

1. Wheeler PR, Burkitt HG, Stevens A, Lowe JS: (1991) Basic Histopathology. A Colour Atlas and Text. Churchill Livingstone, 2nd Ed 1991, 174–189 and 214–225.
2. Nauth HF: Gynäkologische Zytodiagnostik. Thieme 2002, 47–52 und 67.