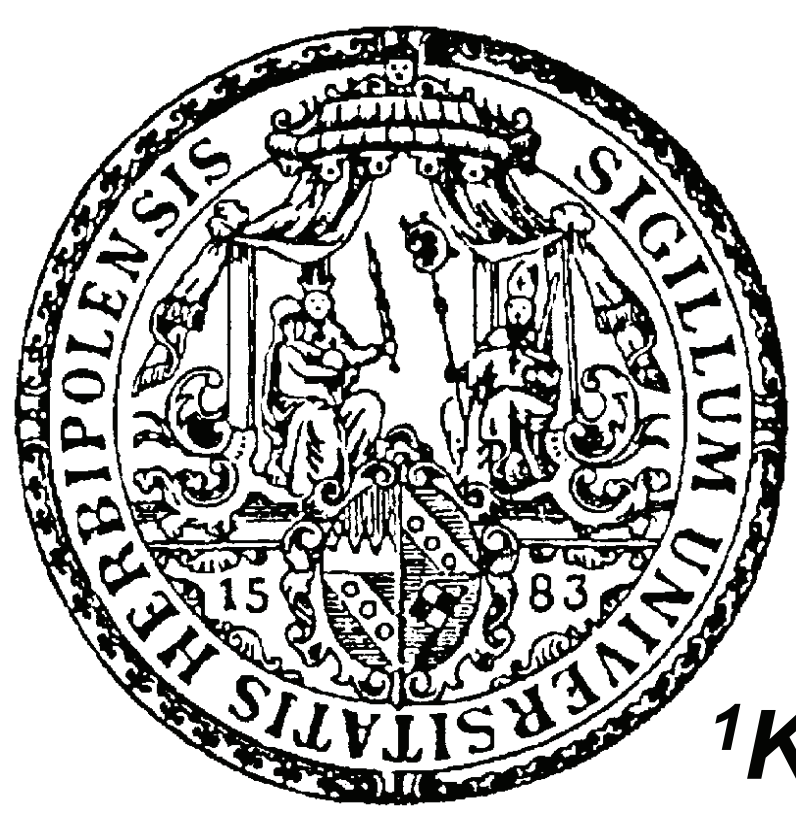




Expression von Cx43 in Granularzelltumoren der Haut, Zunge und Ösophagus

Hermann Kneitz¹, Verena Frings¹, Stefan Kircher², Matthias Goebeler¹

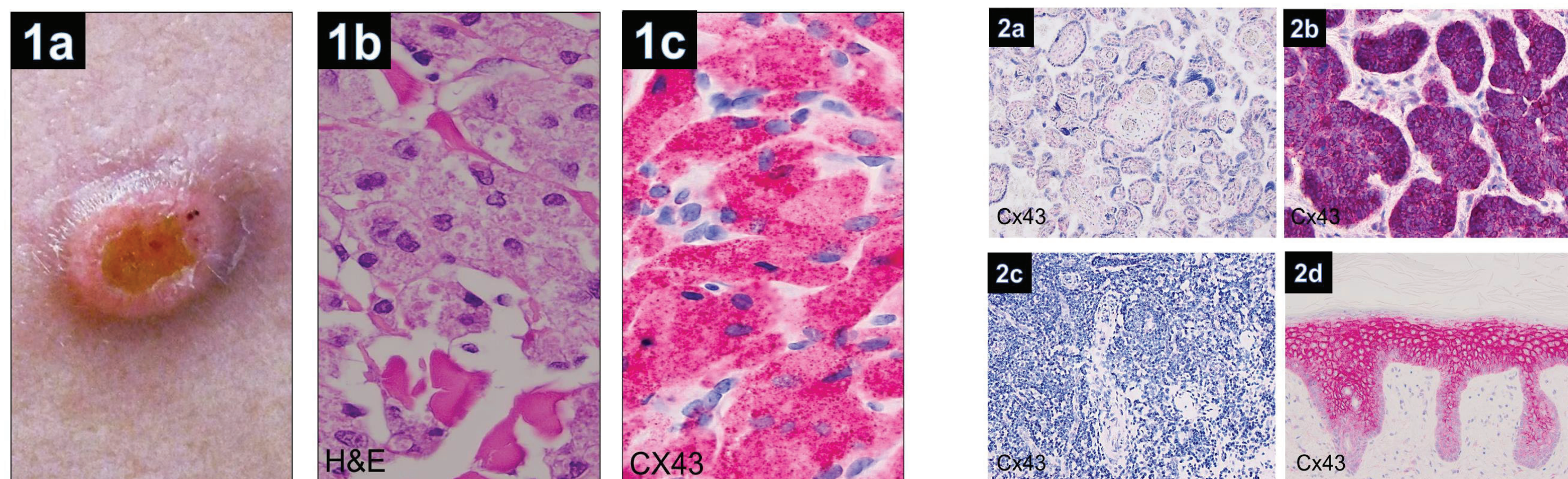
¹Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg
²Institut für Pathologie der Universität Würzburg



Einführung

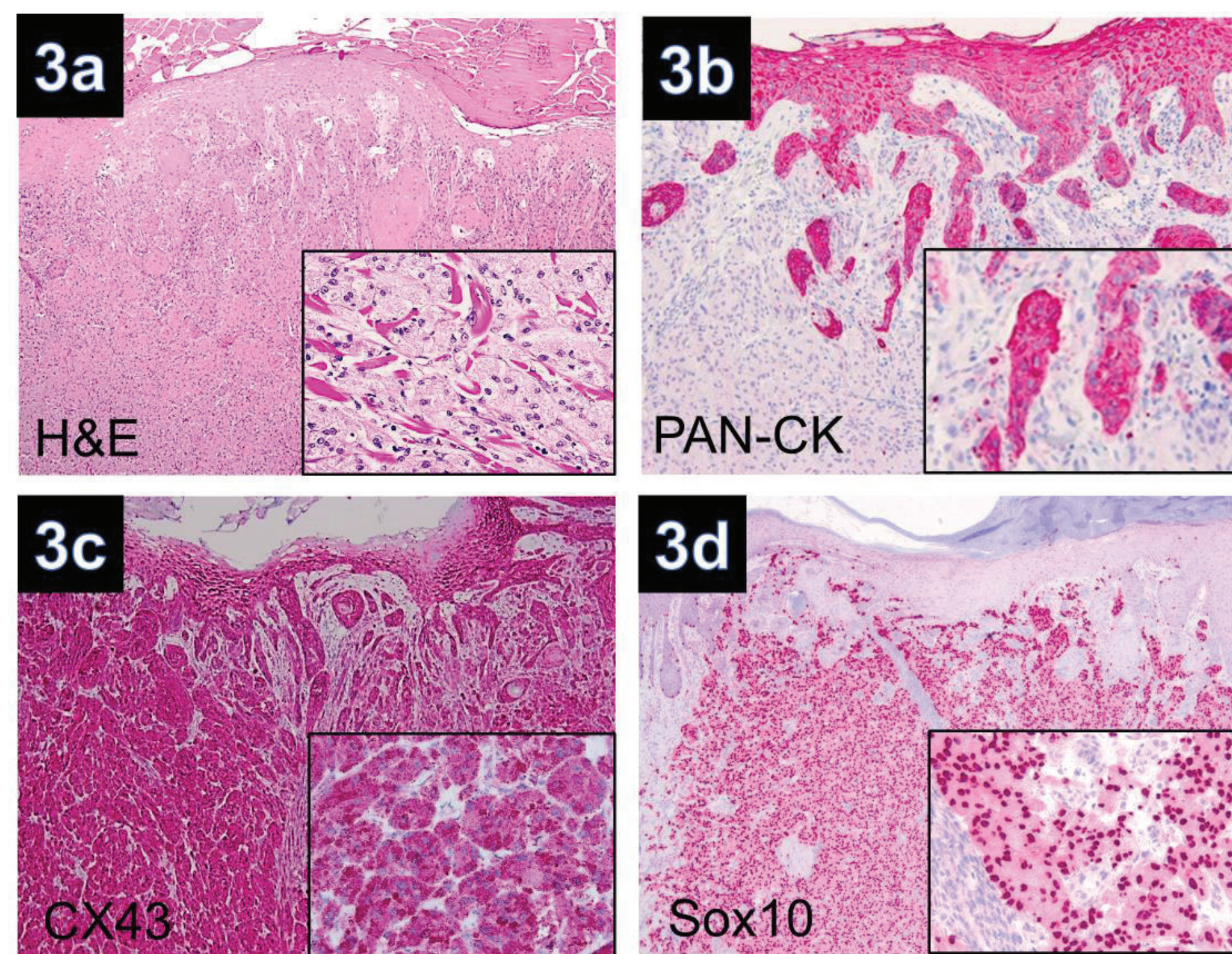
Granularzelltumore (GZT) sind seltene Neoplasmen, die erstmals 1926 von Abrikossoff beschrieben wurden (1). Sie gehen von Schwann-Zellen aus und treten sowohl in der Haut als auch in anderen Organen auf. In 30-45 % der Fälle entstehen GZT in der Haut. Die zweithäufigste Lokalisation ist die Mundhöhle, insbesondere die Zunge. Seltener treten GZT im Gastrointestinaltrakt auf, wobei die Speiseröhre die häufigste betroffene Region ist. Die Ätiopathogenese dieser Tumoren ist bislang unzureichend erforscht. **Connexine (Cxs)** sind Transmembranproteine, die Gap Junctions bilden. Diese spezialisierten Strukturen ermöglichen eine direkte interzelluläre Kommunikation zwischen benachbarten Zellen. Connexin 43 (Cx43) ist das am weitesten verbreitete Gap-Junction-Protein beim Menschen. Seine tumorbiologische Bedeutung wurde bereits in verschiedenen Tumorarten untersucht (2). Die Rolle von Cx43 in GZT der Haut, Mundhöhle und des Magen-Darm-Trakts ist jedoch noch unbekannt. Das **Ziel** dieser Studie war es, die Expression und Lokalisation von Cx43 als Marker für Gap Junctions in GZT der Haut, Zunge und Speiseröhre zu analysieren.

Material und Methoden

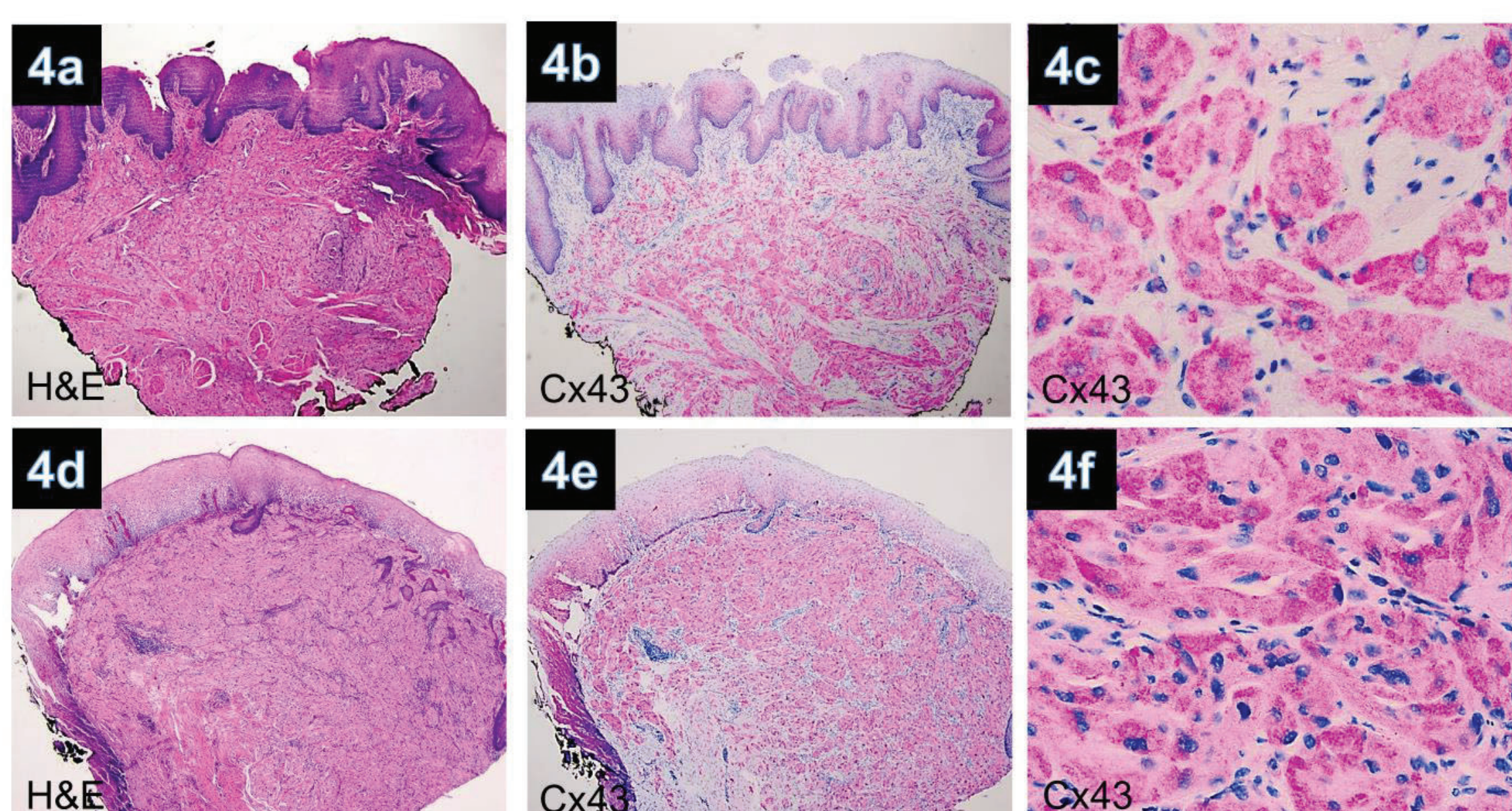


Bei allen Patienten wurde eine Tumorexzision durchgeführt. Eine Bildgebung war nur für den Fall GZT-12 verfügbar, der sich als solitärer Tumorknoten mit oberflächlicher Erosion präsentierte (Abb.1a). Histologisch zeigten sich in allen Fällen Infiltrate großer polygonaler Zellen mit reichlich eosinophilem, granulärem Zytoplasma (Abb.1b). Die Zellkerne waren rund und hyperchromatisch mit unauffälligen Nukleoli. Die immunhistochemische Expression wurde als positiv oder negativ bewertet und in schwach (+), moderat (++) oder stark (+++) unterteilt. In allen untersuchten Fällen zeigte sich eine unterschiedlich ausgeprägte zytoplasmatische Positivität für Cx43 (Abb.1c). Noduläre Basalzellkarzinome und reguläre Epidermis (Abb. 2b,2d) dienten als Positivkontrollen, Plazenta und Tonsillengewebe als Negativkontrollen für die Anti-Cx43-Färbung (Abb.2a,c).

Ergebnisse



In allen untersuchten GZT der Haut waren unscharf abgegrenzte Tumoren ohne Kapselbildung vorhanden (Abb.3a). In mehreren Fällen kutaner GZT wurde eine reaktive pseudoepitheliomatöse Hyperplasie festgestellt (Abb.3a,b), die von primären Plattenepithelkarzinomen der Haut unterschieden werden musste. Immunhistochemisch war in allen kutanen GZT (15/15) eine zytoplasmatische Positivität für Cx43 mit überwiegend starker Färbeintensität (Abb. 3c) nachweisbar. Außerdem waren alle GZT positiv für SOX10 (Abb. 3d), S100, CD68 und neuronenspezifische Enolase (NSE).

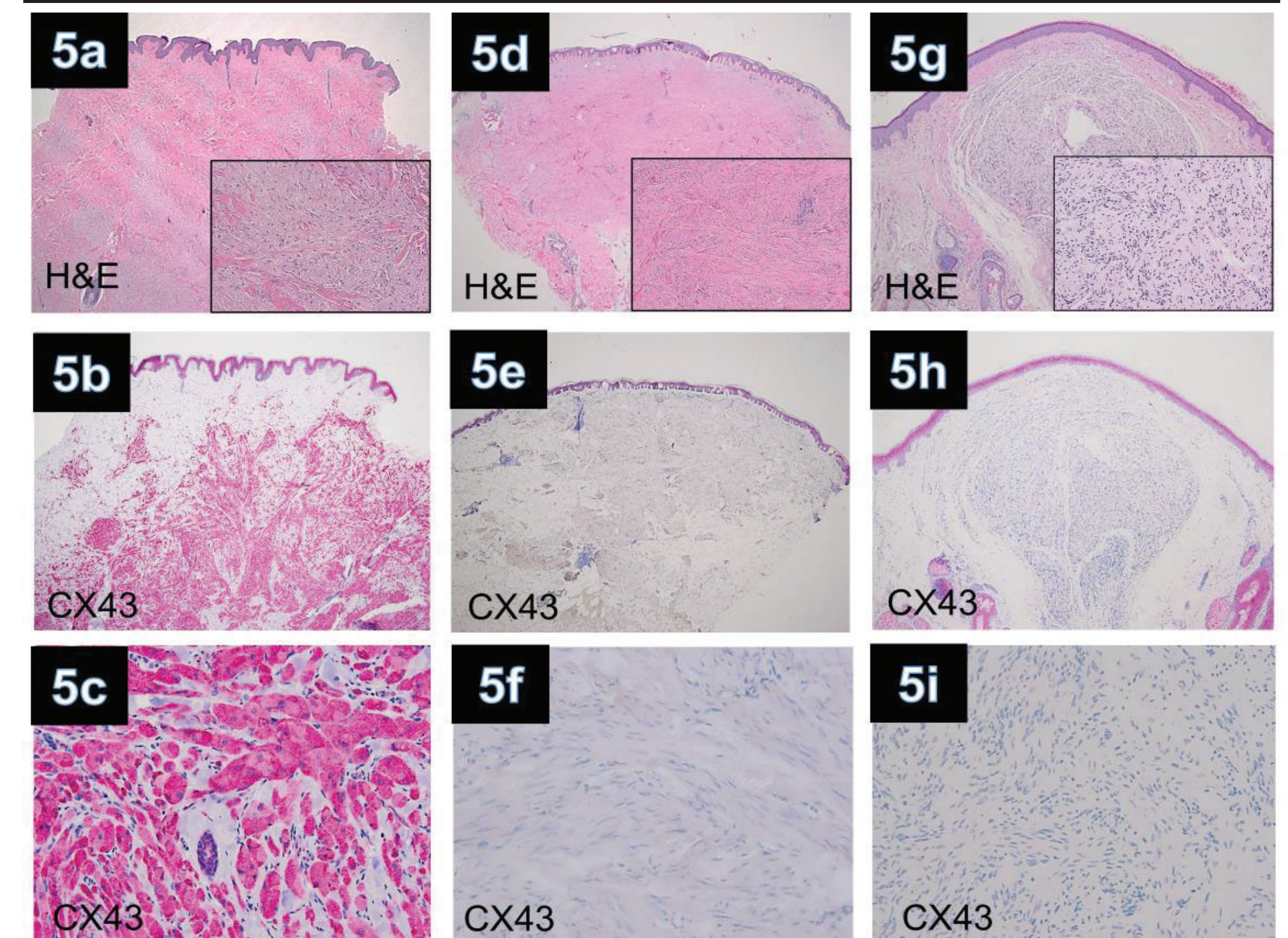


Auch GCT der Zunge (4/4) (Abb. 4a-c) und des Ösophagus (3/3) (Abb.4d-f) zeigten in allen Fällen eine zytoplasmatische Positivität für Cx43.

Die Ergebnisse der immunhistochemischen Färbung aller untersuchten GZT auf Cx43 sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Bei allen kutanen und auch bei allen Fällen der Zunge bzw. des Ösophagus konnte eine unterschiedlich starke Expression von Cx43 nachgewiesen werden. Die meisten Fälle von kutanen GZT (10/15) (66,6 %) zeigten eine starke zytoplasmatische Färbung (+++); in 5 von 15 Fällen (33,3 %) war die Färbeintensität mäßig (++).

Tabelle 1: Patientendaten und immunhistochemische Expression von CX43

Fallnummer	Alter	Geschlecht	Lokalisation	Pattern	Färbeintensität
GZT-1	4	M	Perianal	zytoplasmatisch	stark
GZT-2	39	W	Lippe	zytoplasmatisch	stark
GZT-3	23	M	Arm	zytoplasmatisch	stark
GZT-4	18	W	Stamm	zytoplasmatisch	mäßig
GZT-5	71	W	Oberschenkel	zytoplasmatisch	mäßig
GZT-6	49	W	Oberschenkel	zytoplasmatisch	stark
GZT-7	26	W	Brust	zytoplasmatisch	mäßig
GZT-8	8	W	Hand	zytoplasmatisch	stark
GZT-9	58	M	Nacken	zytoplasmatisch	stark
GZT-10	64	M	Nacken	zytoplasmatisch	mäßig
GZT-11	40	M	Rücken	zytoplasmatisch	stark
GZT-12	44	M	Rücken	zytoplasmatisch	stark
GZT-13	50	W	Brust	zytoplasmatisch	mäßig
GZT-14	42	W	Stamm	zytoplasmatisch	stark
GZT-15	71	M	Bein	zytoplasmatisch	stark
GZT-16	40	W	Zunge	zytoplasmatisch	mäßig
GZT-17	41	W	Zunge	zytoplasmatisch	stark
GZT-18	42	W	Zunge	zytoplasmatisch	mäßig
GZT-19	23	W	Zunge	zytoplasmatisch	mäßig
GZT-20	48	W	Ösophagus	zytoplasmatisch	mäßig
GZT-21	51	W	Ösophagus	zytoplasmatisch	stark
GZT-22	23	W	Ösophagus	zytoplasmatisch	mäßig



Andere differentialdiagnostisch zu erwägende Tumoren wurden zusätzlich untersucht und zeigten immunhistochemisch negative Ergebnisse in Bezug auf die Immunfärbung für Cx43, Leiomyome (0/3), Abb.5d-f, Neurofibrome (0/3), Abb.5g-h. Auch bei Xanthomen, Xanthogranulomen und Spitz-Nävi war keine Expression von Cx43 nachweisbar.

Diskussion

Cx43 bildet physiologischerweise Kanäle in der Zellmembran, was bei immunhistochemischer Färbung zu einem membranösen Signal führt. In GZT wurde jedoch ausschließlich eine zytoplasmatische Expression von Cx43 beobachtet. Dies könnte auf einen Defekt in der Gap-Junction-Assemblierung hindeuten, der zu einer erhöhten intrazellulären Retention von Cx43 führt. Eine vergleichbare Cx43-Retention wurde bereits in Magen-, Pankreas-, Brust- und Lungenkrebs sowie in Hauttumoren wie dem atypischen Fibroxanthom und kürzlich im Kaposi-Sarkom und Angiosarkom beschrieben (3,4). Diese Beobachtungen könnten auf eine wichtige funktionelle Rolle von Cx43 in der Tumorentwicklung hinweisen.

Zusammenfassung

Die ausgeprägte Expression von Cx43 in GZT, die in allen untersuchten Fällen nachweisbar war, deutet darauf hin, dass Cx43 eine bedeutende Rolle in der Entstehung dieser Tumoren spielen könnte. Unsere Ergebnisse könnten zu einem besseren Verständnis der Pathogenese von GZT beitragen. Weitere Studien sind erforderlich, um die molekularpathologische Funktion von Cx43 in der Entwicklung von GZT zu klären. Zudem wäre eine Erweiterung der Untersuchungen auf bösartige und nicht-neuronale GZT sinnvoll, da diese in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt wurden.

Literatur

- Abrikossoff A. Über Myome ausgehend von der quergestreiften willkürlichen Muskulatur (On myomas originating from cross-striated voluntary muscle) Virchows Arch. A Pathol. Anat. 1926;260:215–233.
- Zhou M., Zheng M., Zhou X., Tian S., Yang X., Ning Y., Li Y., Zhang S. The roles of connexins and gap junctions in the progression of cancer. Cell Commun. Signal. 2023;21:8.
- Fernandez-Flores, A.; Varela-Vazquez, A.; Mayan, M.D.; Fonseca, E. Expression of connexin 43 by atypical fibroxanthoma. J. Cutan. Pathol. 2021, 48, 247–254.
- Frings V.G., Goebeler M., Schilling B., Kneitz H. Aberrant cytoplasmic connexin43 expression as a helpful marker in vascular neoplasms. J. Cutan. Pathol. 2021;48:1335–1341.