

G. Jundt^{1,2} · D. Baumhoer²¹ Knochentumor-Referenzzentrum am Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel, Schweiz² Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel, Schweiz

Familiäre Tumorerkrankungen im Knochen

Knochentumoren, die auf dem Boden familiärer genetischer Erkrankungen entstehen, sind sehr selten. Meist handelt es sich um Enchondrome, Osteochondrome, Osteosarkome oder Chondrosarkome. So werden z. B. konventionelle hoch maligne Osteosarkome beim Retinoblastomsyndrom [7], dem Rothmund-Thomson-Syndrom [20], dem Bloom-Syndrom [3], dem Werner-Syndrom [23] und dem Li-Fraumeni-Syndrom [19] beobachtet. Diese Osteosarkome unterscheiden sich zwar im Einzelfall bezüglich ihres histologischen Subtyps, des betroffenen Skelettabschnitts oder der Skelettregion nicht von sporadisch auftretenden Osteosarkomen, im Vergleich zu diesen fällt jedoch eine Häufung seltenerer Formen (teleangiektatische, fibroblastische, chondroblastische Osteo-

sarkome) und eine ungewöhnliche Lokalisation auf [15, 17].

Chondrosarkome können im Rahmen der so genannten Exostosenkrankheit/multiple hereditäre Exostosen [6] oder der Enchondromatose/M. Ollier und Maffucci-Syndrom [22] auftreten (■ Tab. 1). Obwohl die beiden letztgenannten Entitäten überwiegend sporadisch vorkommen, werden sie in diese Darstellung mit aufgenommen, da familiäre Fälle bekannt sind [27].

Retinoblastomsyndrom

Das Retinoblastomsyndrom geht mit der Entwicklung von intraokularen malignen Tumoren einher, die sich von primitiven Netzhautzellen ableiten, in 50% der Fälle familiär auftreten und eine autosomal-

dominante Vererbung zeigen. Die meisten dieser Patienten entwickeln bilaterale Augentumoren. Nichthereditäre Retinoblastome hingegen sind zu etwa zwei Dritteln unilateral.

Verantwortlich für die Tumorenstehung sind Mutationen des Retinoblastogens (*RB1*), das auf dem Chromosom 13q14.1 lokalisiert ist. Bei der hereditären Form liegen bereits Keimbahnmutationen eines Allels vor, zu der im weiteren Verlauf eine zusätzliche somatische Mutation des anderen Allels hinzukommt. Beide führen zu einer kompletten Inaktivierung des Retinoblastogens, das eine zentrale Rolle in der Regulation des Zellzyklus spielt [4]. Bei sporadisch auftretenden Retinoblastomen sind beide Mutationen des *RB1*-Gens erworben. Patienten mit *RB1*-Mutationen entwickeln häufig weitere maligne

Tab. 1 Familiäre Knochentumoren

OMIM-Nummer	Name	Gen	Chromosom	Vererbungsmodus	Tumortyp
180200	Retinoblastomsyndrom	<i>RB1</i>	13q14.1–q14.2	AD	Osteosarkome, Weichteiltumoren
151623	Li-Fraumeni-Syndrom „Li-Fraumeni-like-Syndrom“	<i>p53</i>	17p13.1	AD	Osteosarkome, verschiedene andere maligne Tumoren
268400	Rothmund-Thomson-Syndrom	<i>RECQL4</i>	8q24.3	AR	Osteosarkome, andere Tumoren
277700	Werner-Syndrom	<i>WRN</i>	8p12–p11.2	AR	Osteosarkome, andere Knochen- und Weichteilsarkome
210900	Bloom-Syndrom	<i>BLM</i>	15q26.1	AR	Osteosarkome, außerdem NHL, Leukämien, verschiedene Karzinome
133700	Multiple hereditäre Exostosen, Typ I	<i>EXT1</i>	8q24.11–q24.13	AD	Osteochondrome, sekundäre Chondrosarkome
133701	Multiple hereditäre Exostosen, Typ II	<i>EXT2</i>	11p12–p11	AD	Osteochondrome, sekundäre Chondrosarkome
166000	Enchondromatose, Maffucci-Syndrom	<i>PTHR1(?)</i>	–	Wenige familiäre Fälle	Enchondrome, (Maffucci: zusätzlich vaskuläre Läsionen), sekundäre Chondrosarkome, andere Tumoren

Nach: Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM) McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore/ MD) und National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda/MD), 2010/08/14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>. AD autosomal-dominant, AR autosomal-rezessiv, NHL Non-Hodgkin-Lymphom.

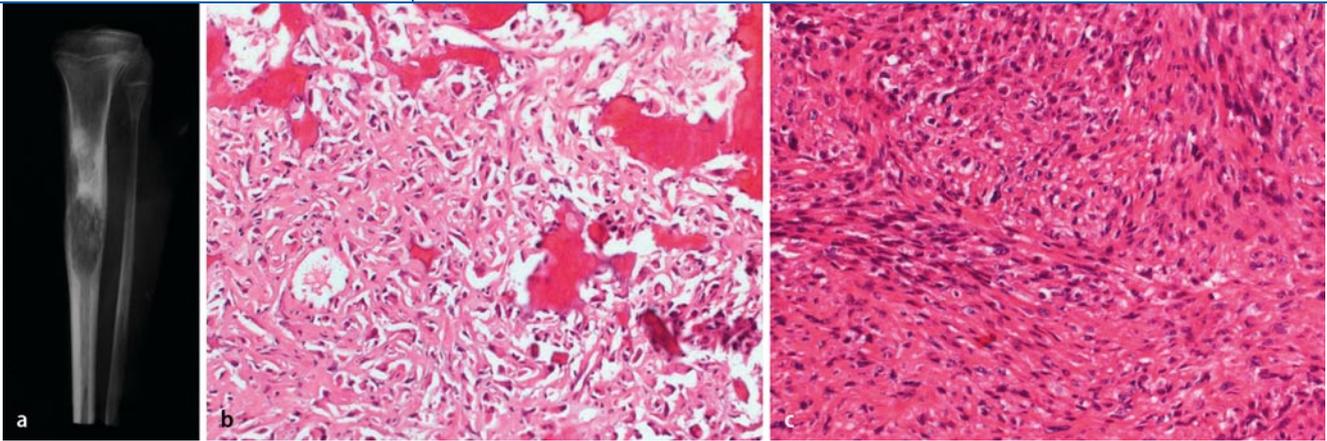


Abb. 1 ▲ Osteosarkom bei Rothmund-Thomson-Syndrom. **a** Präparatradiogramm. 13-jähriger Patient mit diaphysärem Osteosarkom der Tibia. Im oberen Anteil sind vorwiegend sklerotische, im unteren Anteil in Schaftmitte vorwiegend osteolytische Areale erkennbar. **b** Irreguläre, breite mineralisierte Matrixanteile (obere Präparathälfte) sowie gitterförmiges nichtmineralisiertes Tumorosteoid sichern die Diagnose eines Osteosarkoms. **c** Ausgedehnte Areale des Osteosarkoms zeigen eine fibroblastische Differenzierung ohne Osteoidbildung. Diese Bezirke stammen aus der in Schaftmitte gelegenen Osteolyse

Tumoren, wobei sich 50 Jahre nach der Erstdiagnose eine kumulative Zweittumorinzidenz von 51% ergibt [7]. Am häufigsten werden Osteosarkome und Weichteilsarkome, besonders Leiomyosarkome, gefunden, gefolgt von Karzinomen, Hirntumoren, Melanomen, Leukämien und anderen Tumoren (Literatur bei [21]). Diese Sekundärtumoren können in 5 Gruppen unterteilt werden [7]:

1. Tumoren, die sich im Bestrahlungsfeld entwickeln,
2. Tumoren, die außerhalb des Bestrahlungsfeldes entstehen,
3. Tumoren bei Patienten, die keine Radiotherapie erhalten haben,
4. Tumoren, bei denen nicht entschieden werden kann, ob es sich um Primärtumoren oder Metastasen handelt,
5. Tumoren bei Patienten, die aus einer Retinoblastomfamilie stammen, selbst aber kein Retinoblastom aufweisen.

RB1-Alterationen, die zu einer verminderten Expression des Genprodukts führen, prädisponieren nach tierexperimentellen Befunden offenbar außerdem zur Entwicklung strahleninduzierter Osteosarkome, unabhängig vom Vorliegen eines Retinoblastoms ([33]; M. Rosemann, persönliche Mitteilung). So konnten Chauveinc et al. bei Retinoblastompatienten ein um etwa 12 Monate vorverlegtes Auftreten von Osteosarkomen im Bestrahlungsfeld im Gegensatz zum Auftreten von Os-

teosarkomen außerhalb des Bestrahlungsfeldes oder bei nichtbestrahlten Retinoblastompatienten beobachten [8].

Histologie, Lokalisation und Therapie sekundärer, Retinoblastom-assoziiierter Osteosarkome sind die gleichen wie bei sporadischen konventionellen, primär auftretenden Osteosarkomen [1, 24].

RecQ-Helicasen-assoziierte Syndrome

Das *Rothmund-Thomson-Syndrom*, das *Bloom-Syndrom* und das *Werner-Syndrom* werden durch Genmutationen hervorgerufen, die die Familie der so genannten RecQ-Helicasen betreffen. Dabei handelt es sich um eine hoch konservierte Familie von Proteinen, die zur genetischen Stabilität beitragen und somit einer neoplastischen Transformation entgegenwirken. Benannt wurden sie nach dem Produkt des *recQ*-Gens in *Escherichia coli*. Menschliche Zellen enthalten 5 dieser RecQ-Helicasen, wobei mindestens 3 von ihnen als Tumorsuppressor wirken [9]. Zu ihnen gehören das *RECQL4*-, das auch als *RECQ4* bezeichnet wird, das *BLM*- und das *WRN*-Gen. Keimbahnmutationen führen zu den genannten Syndromen, die mit einer erhöhten Krebsentwicklung einhergehen [14].

Rothmund-Thomson-Syndrom

Das Rothmund-Thomson-Syndrom (RTS) ist eine seltene autosomal-rezes-

sive Erkrankung, die Männer doppelt so häufig wie Frauen betrifft. Es wird bereits im ersten Lebensjahr beobachtet und ist charakterisiert durch eine sonnenabhängige Poikilodermie, eine kurze Statur, ossäre Auffälligkeiten und andere Veränderungen. In etwa 30% der Fälle entwickeln sich konventionelle Osteosarkome, die charakteristischerweise bereits sehr früh (Durchschnittsalter 11 Jahre) und an ungewöhnlichen Orten (z. B. diaphysär – **Abb. 1**) auftreten [20, 35]. Auch multifokale Osteosarkome sind bei dieser Erkrankung beobachtet worden.

Ursächlich scheint eine Mutation des *RECQL4*-Gens auf Chromosom 8q24.3 zu sein, das für eine DNA-Helicase kodiert, die doppelsträngige DNA in einzelsträngige DNA aufspaltet. Wang et al. konnten zeigen, dass Mutationen, die mit einem Bruch einhergehen, zu einem Funktionsverlust des Gens führen und in RTS-Patienten mit einem hohen Risiko einer Osteosarkomentwicklung vergesellschaftet sind [34].

Bloom-Syndrom

Das Bloom-Syndrom, das 1954 von Bloom erstmals als kongenitales, dem Lupus erythematoses ähnliches teleangiektatisches Erythem beschrieben wurde [3], gehört ebenfalls zu den RecQ-Helicase-assoziierten Tumorsyndromen. Es geht mit Kleinwuchs einher und ist mit einem erhöhten Risiko behaftet, maligne Tumoren, darunter Osteosarkome, zu entwickeln. Betrof-

fen ist ein Gen einer DNA-Helicase, *BLM*, das auf Chromosom 15q26.1 lokalisiert ist. Die Erkrankung ist extrem selten, bisher wurden etwa 230 Fälle publiziert [9].

Werner-Syndrom

Anfang des letzten Jahrhunderts (1904) beschrieb Werner in seiner Dissertation („Über Katarakt in Verbindung mit Sklerodermie“) eine seltene autosomal-rezessive Erkrankung, die mit einer vorzeitigen Alterung, einer Entwicklung von Katarakten, subkutanen Kalzifikationen, frühzeitiger Arteriosklerose, einem Diabetes mellitus, einer vorzeitigen Gesichtsalterung und einem hohen Risiko einer Tumorentwicklung (besonders Weichteilsarkome, Osteosarkome, Melanome und Schilddrüsenkarzinome; oft Mehrfachtumoren) einhergeht, wobei das Verhältnis von Karzinomen zu Sarkomen 1:1, und nicht wie in der übrigen Bevölkerung 10:1 beträgt [25, 36]. Die Erkrankung kommt hauptsächlich in Japan vor. Das *WRN*-Gen konnte auf Chromosom 8p12-p11 identifiziert werden. Das *WRN*-Protein gehört ebenfalls in die Gruppe der RecQ-Proteine, wobei es sowohl als DNA-Helicase als auch als Exonuclease aktiv ist. Besonders Alterationen der Helicasefunktionen können zu chromosomaler Instabilität und konsekutiver Krebsentwicklung führen [14]. Bisher sind über 50 verschiedene Mutationen des *WRN*-Gens beschrieben worden [25].

Patienten mit Werner-Syndrom, die ein Osteosarkom entwickeln, sind in der Regel älter (um die 40 Jahre). Meist sind die distalen Skelettabschnitte vor allem der unteren Extremität (Knöchelregion, Fuß, Patella) betroffen. Alle histologischen Subtypen können vertreten sein [17].

Li-Fraumeni-Syndrom

Das Li-Fraumeni-Syndrom (LFS) wurde 1988 erstmals als autosomal-dominant vererbte Erkrankung beschrieben, die durch die Entwicklung multipler Primärtumoren bereits im jungen Erwachsenenalter charakterisiert ist [19]. Vornehmlich entwickeln sich Weichteilsarkome, Osteosarkome, prämenopausale Mammakarzinome und Hirntumoren, außerdem Leukämien und Nebennierenrindenkar-

Zusammenfassung · Abstract

Pathologe 2010 · 31:471–476 DOI 10.1007/s00292-010-1364-4
© Springer-Verlag 2010

G. Jundt · D. Baumhoer

Familiäre Tumorerkrankungen im Knochen

Zusammenfassung

Familiäre Erkrankungen, die zur Bildung von Knochentumoren führen, sind selten. Sie entwickeln sich im Zusammenhang mit genetischen Alterationen, die den Zellzyklus (Retinoblastomsyndrom/*RB1*, Li-Fraumeni-Syndrom/*p53*), wachstumssteuernde Transkriptionskaskaden (Enchondromatose/*PTHR1*, multiple hereditäre Exostosen/*EXT1*, *EXT2*) oder den Erhalt der DNA-Stabilität (Rothmund-Thomson-/*RECQL4*, Werner-/*WRN* und Bloom-Syndrom/*BLM*) betreffen. So entstehen entweder multiple gutartige Tumoren, die sekundär maligne transformieren (Enchondromatosen: Enchondrome; multiple hereditäre Exostosen: Osteochondrome), oder maligne Tumoren, meist Osteosarkome

als Primär- (Li-Fraumeni-, Rothmund-Thomson-, Werner- und Bloom-Syndrom) oder Sekundärmanifestation (Retinoblastomsyndrom). Einige dieser Läsionen sind außerdem mit einem erhöhten allgemeinen Tumorrisiko behaftet. Gegenüber sporadisch auftretenden gleichartigen Tumoren bestehen oft Unterschiede in zeitlicher Manifestation, Lokalisation und Histologie, die für die Erkennung des zugrunde liegenden Syndroms hilfreich sein können.

Schlüsselwörter

Retinoblastomsyndrom · Li-Fraumeni-Syndrom · Rothmund-Thomson-Syndrom · Werner-Syndrom · Bloom-Syndrom

Hereditary bone tumors

Abstract

Familial diseases leading to bone tumor formation are rare. They are mainly caused by genetic alterations of cell cycle constituent genes, such as retinoblastoma syndrome (*RB1*) and Li-Fraumeni syndrome (*p53*), of genes involved in growth-regulating transcriptional cascades, such as enchondromatosis (*PTHR1*) and multiple hereditary exostoses (*EXT1*, *EXT2*) or of genes maintaining chromosomal stability, such as Rothmund-Thomson (*RECQL4*), Werner (*WRN*) and Bloom syndromes (*BLM*). This leads to multiple benign bone tumors, which may undergo secondary malignant transformation (enchondromatosis: enchondromas, multiple hereditary exostoses: osteochondromas) or bone sarcomas, mainly osteosarcomas, such

as primary (Li-Fraumeni, Rothmund-Thomson, Werner and Bloom syndromes) or secondary manifestations (retinoblastoma syndrome) of the underlying disease. Some of these lesions also carry an increased risk for developing additional malignant diseases. In contrast to sporadically occurring similar tumors, differences in manifestation in time, topography or histology may be present which can aid in the correct recognition of the underlying syndrome.

Keywords

Retinoblastoma syndrome · Li-Fraumeni syndrome · Rothmund-Thomson syndrome · Werner syndrome · Bloom syndrome

zinome. Diese Tumoren treten vor dem 45. Lebensjahr auf und betreffen Patienten, deren erst- oder zweitgradige Verwandte ebenfalls eine Krebserkrankung vor dem 45. Lebensjahr oder ein Sarkom zu irgendeinem Lebensalter entwickelt haben.

Nach der Definition von Li und Fraumeni wird von einem klassischen LFS gesprochen, wenn

- bei einem Patienten ein Sarkom vor dem 45. Lebensjahr auftritt,
- ein Verwandter ersten Grades ebenfalls eine Krebserkrankung vor dem 45. Lebensjahr entwickelt hat und
- ein weiterer Verwandter ersten oder zweiten Grades an einem Krebsleiden vor dem 45. Lebensjahr oder einem Sarkom zu irgendeinem Lebensalter erkrankt war [19].

Davon unterschieden wird das so genannte „Li-Fraumeni-like-Syndrom“ (LFL). Unter diese Definition fallen

- alle Patienten mit einer Krebserkrankung im Kindesalter oder einem Sarkom, Hirntumor oder Nebennierenrindenzarzinom vor dem 45. Lebensjahr,
- deren erst- oder zweitgradige Verwandte einen typischen LFS-Tumor (Sarkom, Mammakarzinom, Hirntumor, Leukämie, Nebennierenrindenzarzinom) zu irgendeinem Lebensalter entwickelt haben und
- bei denen zusätzlich ein weiterer erst- oder zweitgradiger Verwandter in gleicher Linie an einem Krebsleiden vor dem 60. Lebensjahr erkrankt ist [2].

Diese Kriterien sind mittlerweile durch einzelne Arbeitsgruppen weiter modifiziert und ergänzt worden (Literatur bei [13, 32]).

In etwa 70% der Fälle lassen sich Keimbahnmutationen des *p53*-Gens nachweisen, das auf dem Chromosom 17p13.1 lokalisiert ist [26, 32]. Ji und Hemminki konnten in einer epidemiologischen Studie aus Schweden außerdem zeigen, dass das Risiko einer Osteosarkomentwicklung bei Patienten vor dem 25. Lebensjahr, deren Mütter an einem Mammakarzinom oder Melanom erkrankt waren, 1,7- bzw. 2,9-fach höher war als zu erwarten [18].

Möglicherweise liegt bei diesen Patienten eine Assoziation mit einer anderen Form des LFS oder LFL vor. Die Osteosarkome unterscheiden sich hinsichtlich Lokalisation und Altersverteilung nicht wesentlich von den bekannten sporadischen Formen. Eine ungewöhnliche Histologie (teleangiektatisch, riesenzellreich, fibroblastisch) scheint jedoch häufiger zu sein und sollte zur Erhebung der Familienanamnese veranlassen [15].

Enchondromatose

Die Enchondromatose ist durch die Entwicklung zahlreicher Enchondrome gekennzeichnet, die gewöhnlich die Metaphysen und Diaphysen der Röhrenknochen betreffen [22]. Es bestehen zahlreiche Subgruppen, die aufgrund klinischer Besonderheiten unterschieden werden. Falls die Skelettbeteiligung ausgeprägt ist, besonders wenn der Befall vorwiegend einseitig ist (wie von Ollier 1899 primär beschrieben), wird die Bezeichnung *M. Ollier* verwendet.

Die Erkrankung tritt überwiegend sporadisch auf, seltene familiäre Fälle sind jedoch publiziert (Literatur bei [27]). Molekulargenetisch scheint eine Mutation des Parathyreoidhormonrezeptor-1-Gens (*PTHR1*) konstitutiv für die Erkrankung zu sein [16]. Andere Untersucher konnten diese Befunde jedoch nicht bestätigen [29]. Neuerdings wurden zusätzliche, bisher nicht bekannte Mutationen des *PTHR1*-Gens gefunden, die ebenfalls zu einer Beeinträchtigung der *PTHR1*-Funktion und der von diesem Rezeptor gesteuerten Signalkaskade führen [11].

Beim *Maffucci-Syndrom* handelt es sich um eine Kombination von Gefäßfehlbildungen (venöse Malformationen oder Spindelzellhämangiome) und Enchondromen, die erstmals von Maffucci 1881 beschrieben worden ist (zitiert nach [10]). Die Gefäßläsionen entwickeln sich an der Haut, im subkutanen Fettgewebe („kavernöse Hämangiome“), aber auch viszeral, und können unilateral oder bilateral, lokalisiert oder multifokal auftreten. Die Knorpeltumoren treten in der Regel einseitig auf.

Sowohl bei der Enchondromatose als auch beim Maffucci-Syndrom sind Femur, Tibia und Ilium häufig befallen, da-

neben die Phalangen, Metacarpalia und Metatarsalia. Das kraniofaziale Skelett, die Wirbelsäule, die Hand- und Fußwurzelknochen sind nur selten betroffen.

Klinisch werden die Patienten durch knotige Schwellungen auffällig, die besonders an den Fingern sichtbar sind. Außerdem treten Längenwachstumsstörungen auf, die schon bei kleinen Kindern zu einem Hinken führen können. Schmerzen werden nicht angegeben, außer bei pathologischen Frakturen. Die Erkrankung kann mit der Pubertät zum Stillstand kommen, gelegentlich jedoch auch fortschreiten.

Histologisch findet sich intramedullär, gelegentlich auch subperiostal, knotig aufgebautes, sehr zellreiches (auch in den langen Röhrenknochen!) hyalines Knorpelgewebe, jedoch keine myxoide Umwandlung der Matrix. Die Kerne können vergrößert und irregulär gestaltet sein.

Hauptkomplikation ist die Entwicklung von Chondrosarkomen, wobei offenbar für jedes Enchondrom die gleiche Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung besteht, sodass das Gesamtrisiko wohl eher mit der Anzahl der Enchondrome zusammenhängt. Das Risiko einer Chondrosarkomentwicklung scheint aber beim Maffucci-Syndrom deutlich höher zu sein [22]. Meist entstehen niedrig maligne Chondrosarkome, die bei adäquater Therapie eine relative gute Prognose bezogen auf den einzelnen Tumor haben, die sich nicht von der der sporadischen Formen unterscheidet und von Tumorgröße, Lokalisation und Malignitätsgrad abhängig ist [22, 30]. Die Tendenz zur malignen Entartung besteht auch in den kleinen Röhrenknochen (■ **Abb. 2**), in denen bei sporadischen Formen sehr selten maligne Transformationen beobachtet werden [31].

Bei beiden Erkrankungen sind außerdem Angiosarkome, Hirntumoren und hepatobiliäre Neoplasien beschrieben worden, die häufig für die Lebenserwartung der Patienten bedeutsamer sind (Literatur bei [28]).

Multiple hereditäre Exostosen

Multiple hereditäre Exostosen repräsentieren eine familiäre Erkrankung (*Exostosenkrankheit* bzw. *familiäre Osteochondro-*

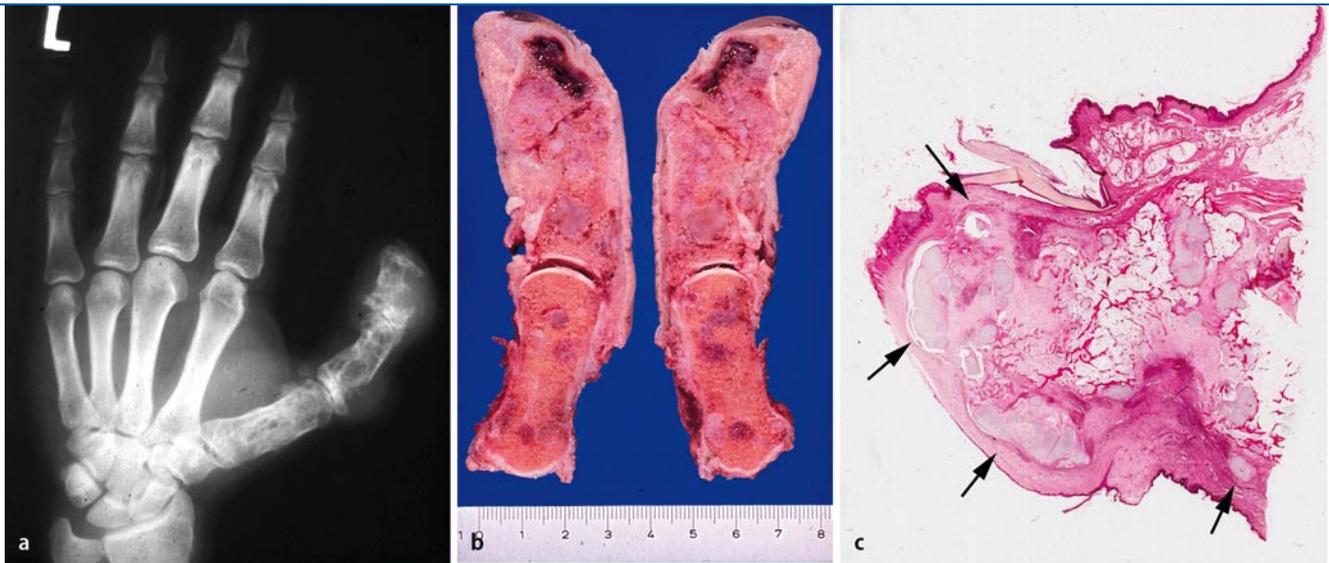


Abb. 2 ▲ Enchondromatose mit Übergang in sekundäres Chondrosarkom. 29-jähriger Patient, bei dem vor 13 Jahren erstmals eine Enchondromatose diagnostiziert wurde, die sich klinisch mit Schmerzen und Druckgefühl bemerkbar gemacht hatte. **a** Wiedervorstellung wegen erneuter Größenzunahme und Schmerzen. **b** Amputat des Daumens. Die knotige Konfiguration der Knorpeltumoren ist makroskopisch im Metakarpale, der Grund- und Endphalanx gut zu erkennen. Bereits makroskopisch sind Infiltrationen der Weichteile sichtbar (z. B. Grenze Grundphalanx/Endphalanx). **c** Der Tumor hat die Kortikalis der Endphalanx durchbrochen (*Pfeile*) und breitet sich ins Weichgewebe aus

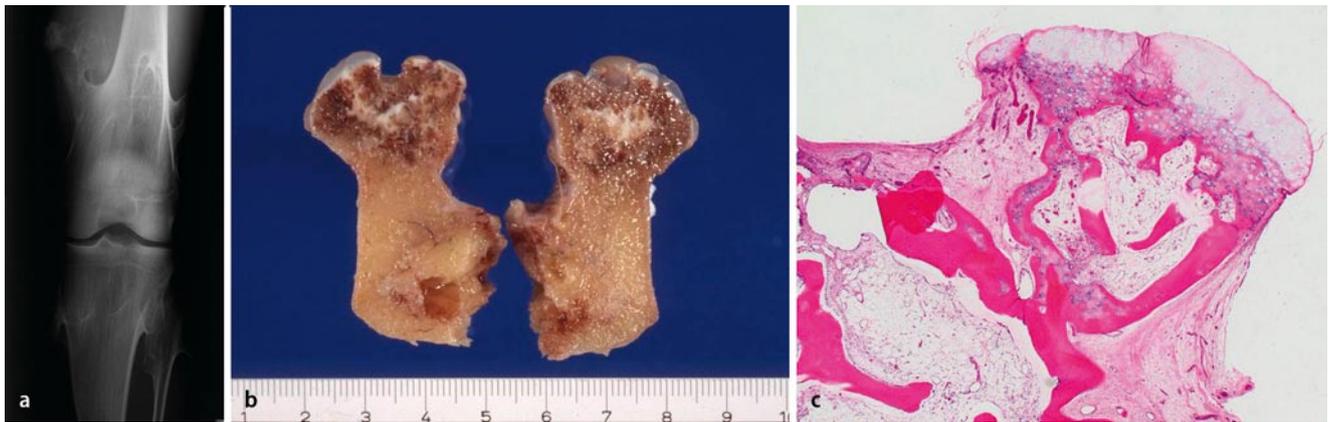


Abb. 3 ▲ Multiple hereditäre Exostosen bei einem 20-jährigen Patienten mit bekannter familiärer Exostosenkrankheit. **a** Wegen störender Irritation Abtragung des am distalen Femur befindlichen medial gelegenen Osteochondroms (*oben links*). **b** Auf der Sägeschnittfläche ist der kontinuierliche Übergang des Osteochondromstils in den Markraum gut erkennbar. Die Knorpelkappe ist sehr schmal und offenbar durch Traumatisierungen alteriert. **c**. Das Osteochondrom zeigt eine schmale, die Wachstumsfugenorganisation imitierende Knorpelkappe, die im linken Anteil offenbar traumatisiert wurde. Hier ist der Knorpel durch eine gefäßreiche, narbenähnliche Fibrosezone ersetzt

matose), die autosomal-dominant vererbt wird und eine niedrigere Penetranz bei Frauen aufweist. Männer sind in einem Verhältnis von 1,5:1 häufiger als Frauen betroffen. Die Inzidenz liegt bei 1:50.000. Etwa 15% aller Patienten mit Osteochondromen zeigen multiple Tumoren. In der Regel wird die Erkrankung schon im Kleinkindesalter manifest [6].

Die Diagnose wird meist radiologisch gestellt und erfordert den Nachweis von mindestens 2 juxtaepiphysär gelegenen Osteochondromen an den langen Röhren-

knochen [5]. Die Knieregion, Hüfte, Knöchel und Schulter sind am häufigsten betroffen, wobei Wachstumsstörungen besonders an den Unterarmen und Beinen beobachtet werden können (■ **Abb. 3**). Da die Läsionen häufig im Bereich der metaphysären Wachstumszone lokalisiert sind, kann eine asymmetrische Wachstumsretardierung resultieren. Viele Patienten klagen über Schmerzen.

Meist manifestieren sich die Läsionen als so genannte sessile Osteochondrome, d. h. sie sitzen halbkugelig dem Knochen

auf und bilden relativ selten einen schlanken Stiel. Eine maligne Transformation in Richtung Chondrosarkom kann vorkommen und ist sicher bei Patienten mit Osteochondromatose häufiger als bei Patienten mit solitären Osteochondromen, selbst wenn man das statistische Risiko für die einzelne Läsion betrachtet.

Sehr selten treten Osteosarkome oder Fibrosarkome auf, dann jedoch nicht im Bereich der Knorpelkappe, sondern an der Basis bzw. am Übergang zum Markraum. Genaue Zahlen liegen nicht vor. Die An-

gaben in der Literatur schwanken zwischen 5–25%, die jedoch in spezialisierten Zentren erhoben wurden. Studien betroffener Familien weisen eindeutig auf einen niedrigeren Prozentsatz (0,5–5%) mit sarkomatöser Transformation hin. Die Entwicklung peripherer (epiexostotischer) Chondrosarkome wird in der Regel von einer Größenzunahme des Tumors (nach der Pubertät) und einer Zunahme der Schmerzintensität begleitet. Eine Verbreiterung der Knorpelkappe über 1,5 cm kann radiologisch (T₂-gewichtete MRT-Sequenzen) ein Hinweis sein.

Die Erkrankung ist auf Mutationen im *EXT1*- und *EXT2*-Gen zurückzuführen, die auf Chromosom 8q24.1 und Chromosom 11p11–p12 lokalisiert sind. Da durch moderne, sensitivere Methoden die Zahl der Fälle deutlich zurückgegangen ist, bei denen weder eine *EXT1*- noch eine *EXT2*-Mutation gefunden werden konnte, ist die früher postulierte Existenz eines „*EXT3*-Gens“ sehr unwahrscheinlich geworden.

Die von diesen Genen kodierten Glykoproteine spielen eine Rolle bei der Biosynthese der Knorpelmatrix (Heparansulfatproteoglycanbiosynthese). Alteriertes Heparansulfat scheint im Knorpelgewebe die Diffusion von „Indian Hedgehog“ (Ihh) zu seinem Rezeptor PTCH zu beeinträchtigen und damit die negative Wachstumsregulation von proliferierenden Chondrozyten durch Ihh in der Knorpelkappe eines Osteochondroms aufzuheben [5].

Ein besonderes Risiko für eine Sarkomentwicklung scheint für Patienten mit einer Mutation des *EXT1*-Gens zu bestehen. Entsprechende genetische Untersuchungen sollten deshalb durchgeführt werden [12].

Fazit für die Praxis

Auch wenn syndromassoziierte Knochentumoren sehr selten sind, sollte der Pathologe bei der Diagnose eines Knochentumors den Verdacht auf das Vorliegen eines hereditären bzw. kongenitalen Knochentumors äußern, wenn

- der Patient ein für die Läsion ungewöhnliches Alter aufweist,
- der Tumor eine ungewöhnliche Lokalisation besitzt und/oder
- der Tumor eine ungewöhnliche Histologie zeigt.

Der Kliniker kann dann unter Berücksichtigung der Familienanamnese weitere Untersuchungen und evtl. eine genetische Beratung veranlassen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. G. Jundt

Knochentumor-Referenzzentrum am Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel
Schönbeinstr. 40, 4031 Basel
Schweiz
gernot.jundt@unibas.ch

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

Literatur

1. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Heise U et al (1999) Combined modality treatment for osteosarcoma occurring as a second malignant disease. *J Clin Oncol* 17:1164–1174
2. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ et al (1994) Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res* 54:1298–1304
3. Bloom D (1954) Congenital telangiectatic erythema resembling lupus erythematosus in dwarfs; probably a syndrome entity. *AMA Am J Dis Child* 88:754–758
4. Bornfeld N, Schüller A, Bölöni R et al (2006) Retinoblastom. *Ophthalmologie* 103:59–78
5. Bovee J (2008) Multiple osteochondromas. *Orphanet J Rare Dis* 3:3
6. Bovee J, Hogendoorn P (2002) Multiple osteochondromas. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (eds) WHO: Pathology and genetics of tumours of the soft tissue and bone. IARC, Lyon, Sp360–362
7. Cavenee W, Bögl O, Hadjililianou T et al (2002) Retinoblastoma syndrome. In: Fletcher C, Unni K, Mertens F (eds) Tumours of soft tissue and bone. IARC, Lyon, p 363–364
8. Chauveinc L, Mosseri V, Quintana E et al (2001) Osteosarcoma following retinoblastoma: age at onset and latency period. *Ophthalmic Genet* 22:77–88
9. Chu WK, Hickson ID (2009) RecQ helicases: multifunctional genome caretakers. *Nat Rev Cancer* 9:644–654
10. Ciranni R (2006) A forgotten Italian pathologist: Angelo Maffucci (1845–1903) and his scientific thought. *Virchows Archiv* 449:495–497
11. Couvineau A, Wouters V, Bertrand G et al (2008) PTHR1 mutations associated with Ollier disease result in receptor loss of function. *Hum Mol Genet* 17:2766–2775
12. Francannet C, Cohen-Tanugi A, Le Merrer M et al (2001) Genotype-phenotype correlation in hereditary multiple exostoses. *J Med Genet* 38:430–434
13. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH et al (2009) Beyond Li Fraumeni syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol* 27:1250–1256
14. Harrigan JA, Bohr VA (2003) Human diseases deficient in RecQ helicases. *Biochimie* 85:1185–1193
15. Hauben EJ, Arends J, Vandenbroucke JP et al (2003) Multiple primary malignancies in osteosarcoma patients. Incidence and predictive value of osteosarcoma subtype for cancer syndromes related with osteosarcoma. *Eur J Hum Genet* 11:611–618

16. Hopyan S, Gokgoz N, Poon R et al (2002) A mutant PTH/PTHrP type I receptor in enchondromatosis. *Nat Genet* 30:306–310
17. Ishikawa Y, Miller RW, Machinami R et al (2000) Atypical osteosarcomas in Werner syndrome (adult progeria). *Cancer Sci* 91:1345–1349
18. Ji J, Hemminki K (2006) Familial risk for histology-specific bone cancers: an updated study in Sweden. *Eur J Cancer* 42:2343–2349
19. Li FP, Fraumeni JF, Mulvihill JJ et al (1988) A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 48:5358–5362
20. Lindor N (2002) Rothmund-Thomson syndrome In: Fletcher C, Unni K, Mertens F (eds) Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press, Lyon, p 365
21. Maccarthy A, Bayne AM, Draper GJ et al (2009) Non-ocular tumours following retinoblastoma in Great Britain 1951 to 2004. *Br J Ophthalmol* 93:1159–1162
22. Mertens F, Unni KK (2002) Enchondromatosis: Ollier disease and Maffucci syndrome. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (eds) WHO: Pathology and genetics of tumours of the soft tissue and bone. IARC, Lyon, p 356–357
23. Monnat RJJ (2002) Werner syndrome. In: Fletcher C, Unni K, Mertens F (eds) Tumours of soft tissue and bone. IARC, Lyon, p 366–367
24. Moppett J, Oakhill A, Duncan AW (2001) Second malignancies in children: the usual suspects? *Eur J Radiol* 38:235–248
25. Muftuoglu M, Oshima J, Von Kobbe C et al (2008) The clinical characteristics of Werner syndrome: molecular and biochemical diagnosis. *Hum Genet* 124:369–377
26. Olivier M, Goldgar DE, Sodha N et al (2003) Li-Fraumeni and related syndromes. *Cancer Res* 63:6643–6650
27. Pansuriya TC, Kroon HM, Bovee JVMG (2010) Enchondromatosis: insights on the different subtypes. *Int J Clin Exp Pathol* 3:557–569
28. Ranger A, Szymczak A (2009) Do intracranial neoplasms differ in Ollier disease and maffucci syndrome? An in-depth analysis of the literature. *Neurosurgery* 65:1106–1115
29. Rozeman LB, Sangiorgi L, Briaire-De Bruijn IH et al (2004) Enchondromatosis (Ollier disease, Maffucci syndrome) is not caused by the PTHR1 mutation p.R150C. *Hum Mutat* 24:466–473
30. Schwartz H, Zimmerman N, Simon M et al (1987) The malignant potential of enchondromatosis. *J Bone Joint Surg Am* 69:269–274
31. Silve C, Juppner H (2006) Ollier disease. *Orphanet J Rare Dis* 1:37
32. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S et al (2009) 2009 Version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol* 27:e108–e109
33. Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD Jr et al (1987) Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 317:588–593
34. Wang L, Gannavarapu A, Kozinetz C et al (2003) Association between osteosarcoma and deleterious mutations in the RECQL4 gene in Rothmund-Thomson syndrome. *J Natl Cancer Inst* 95:669–674
35. Wang LL, Levy ML, Lewis RA et al (2001) Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients. *Am J Med Genet* 102:11–17
36. Werner O (1904) Über Katarakt in Verbindung mit Sklerodermie. Inauguraldissertation. Königliche Augenklinik der Königl. Christian-Albrechts-Universität Kiel