

Schwerpunkt: Pathologie der Milz

Pathologie 2008 · 29:148–157
 DOI 10.1007/s00292-007-0948-0
 Online publiziert: 12. Oktober 2007
 © Springer Medizin Verlag 2007

A. Tzankov¹ · H. Adams¹ · W. Sterlacci²

¹ Institut für Pathologie, Universitätsspital, Basel, Schweiz


² Institut für pathologische Anatomie, Medizinische Universität, Innsbruck, Österreich

Milzruptur

Klinisch-pathologische Zusammenhänge und Diagnostik

Grundlagen

Definition

Milzrupturen werden durch das Vorhandensein pathologisch ( **Abb. 1 a–j**) oder radiologisch nachgewiesener Kapselrisse oder parenchymatöser, sub-, peri- oder extrakapsulärer Hämatome definiert.

Begriffe

Man unterscheidet traumatische von atraumatischen Rupturen gesunder oder vorerkrankter Milzen [6]. Somit ergeben sich mindestens 3 Milzrupturkategorien:

- traumatische Milzrupturen (gesunder Milzen),
- pathologische Milzrupturen (vorerkrankter Milzen, traumatisch oder atraumatisch),

- spontane Milzrupturen (atraumatische Rupturen gesunder Milzen).

Die Kategorie der *spontanen Milzrupturen* wird kontrovers diskutiert [6], denn meist handelt es sich um pathologische Rupturen bei subtilen Veränderungen, um iatrogene Rupturen, Medikamentennebenwirkungen, klinisch oder makroskopisch nichterfasste zweizeitige Rupturen (s. unten) oder Fälle, bei welchen die Anamnese im Hinblick auf ein Trauma (u. a. Husten) nicht sorgfältig genug erhoben wurde [29]. Die Kriterien für die Diagnose einer *spontanen Milzruptur* werden wie folgt angegeben:

1. keine anamnestischen Hinweise auf vorangehende Traumen oder ungewöhnliche Belastungen,
2. keine laborklinischen, makroskopischen oder histologischen Hinweise auf das Vorliegen einer Milz-


erkrankung oder Milzmitbeteiligung im Rahmen systemischer Prozesse, welche dafür bekannt sind, Milzrupturen zu begünstigen,

3. keine Milzkapselverwachsungen oder Vernarbungen,
4. normale Gerinnungsparameter und Thrombozytenzahl.

Unter Anwendung dieser Kriterien vermindert sich die Zahl spontaner Milzrupturen auf ein Minimum. Interessant in dieser Hinsicht sind unsere Beobachtungen an einer Serie von 254 Milzrupturen, bei welchen in etwa 5% der Fälle unerwartete histologische Befunde erhoben werden konnten [27].

Eine *zweizeitige Milzruptur* entsteht nach zunächst nicht intraabdominell blutender Verletzung, welche zu einem subkapsulären Hämatom führt. Nach einem symptomlosen Intervall von Stunden bis Tagen kommt es zu einer sekundären Kapselruptur mit Blutung in die Bauchhöhle und akuter Symptomatik. Es lassen sich *makroskopisch* alte, organisierte subkapsuläre Hämatome oder resorptive Pseudozysten nebst der frischen Einblutung darstellen.

Grading und Therapie

Die Milzverletzungen werden nach dem „Organ Injury Scaling Committee“ der „American Association for the Surgery of Trauma“ eingeteilt ( **Tab. 1**; [20]). Diese Einteilung hat nur bedingt eine Bedeutung für den Pathologen, spielt aber eine wichtige Rolle bei der Wahl der Therapiestrategie. So werden heutzutage >60% der

Tab. 1 Gradeinteilung splenischer Verletzungen

Grad	Läsion	Beschreibung
I	Hämatom	Subkapsulär: <10% der Oberfläche
	Riss	Penetration des Parenchyms <1 cm
II	Hämatom	Subkapsulär: 10–50% der Oberfläche Intraparenchymatös: <5 cm
	Riss	Penetration des Parenchyms 1–3 cm, ohne Beteiligung trabekulärer Gefäße
III	Hämatom	Subkapsulär: >50% der Oberfläche Intraparenchymatös: >5 cm Rupturiertes subkapsuläres oder intraparenchymatöses Hämatom
	Riss	Penetration des Parenchyms >3 cm oder Beteiligung trabekulärer Gefäße
IV	Riss	Risse mit Gefäßbeteiligung und Durchblutungsstörung von >25% der Milz
V	Riss	Trümmermilz oder Läsion hilärer Gefäße mit Durchblutungsstörung der Milz

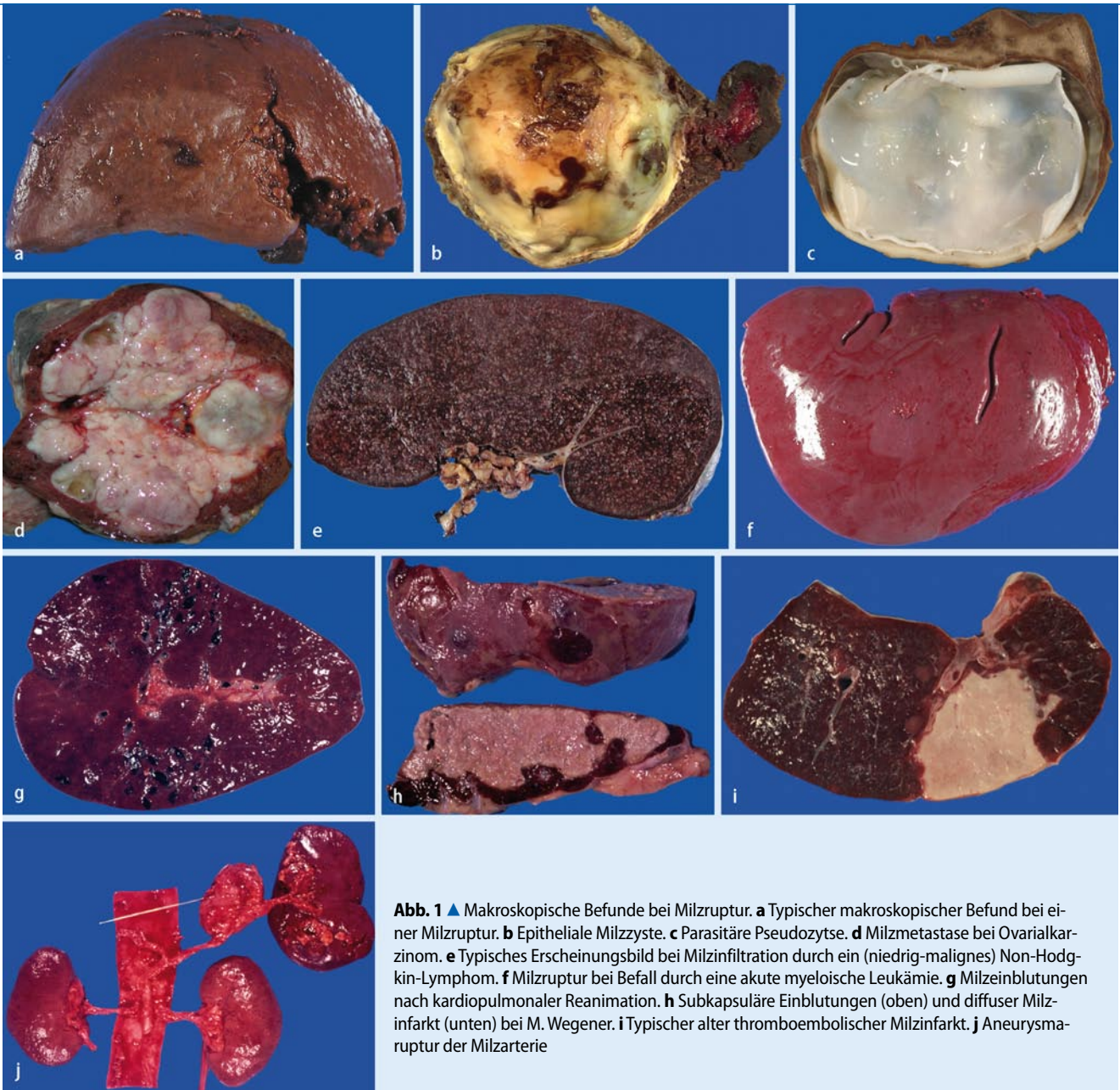


Abb. 1 ▲ Makroskopische Befunde bei Milzruptur. **a** Typischer makroskopischer Befund bei einer Milzruptur. **b** Epitheliale Milzzyste. **c** Parasitäre Pseudozyste. **d** Milzmetastase bei Ovarialkarzinom. **e** Typisches Erscheinungsbild bei Milzinfiltration durch ein (niedrig-malignes) Non-Hodgkin-Lymphom. **f** Milzruptur bei Befall durch eine akute myeloische Leukämie. **g** Milzeinblutungen nach kardiopulmonaler Reanimation. **h** Subkapsuläre Einblutungen (oben) und diffuser Milzinfarkt (unten) bei M. Wegener. **i** Typischer alter thromboembolischer Milzinfarkt. **j** Aneurysma-ruptur der Milzarterie

verletzten Milzen, insbesondere bei jungen, hämodynamisch stabilen Patienten, sowie >80% der Rupturen ≤Grad II konservativ oder organerhaltend (Splenorraphie ± Omentoplastie, partielle Splenektomie) behandelt [11]. Hingegen profitieren Patienten mit traumatischen Rupturen >Grad III, mit Rupturen während oder kurz nach der Schwangerschaft sowie solche mit pathologischen Rupturen von einer Splenektomie [1, 2, 9, 12, 15].

Pathophysiologie

Die pathophysiologischen Mechanismen einer Milzruptur werden in **Tab. 2** zusammengefasst.

Spezifische klinisch-pathologische Korrelate

Parainfektöse Milzrupturen

Beinahe jede infektiöse Spezies wurde in Zusammenhang mit Milzrupturen gebracht (**Tab. 3**; [6]). Dabei dürften Malaria und die infektiöse Mononukle-

ose, obwohl in der Literatur unterrepräsentiert, die weltweit wichtigsten Risikorerkrankungen für Milzrupturen darstellen. Etwa 0,1–0,2% der an Mononukleose Erkrankten entwickeln eine Milzruptur, welche somit die häufigste Todesursache bei dieser Erkrankung in der westlichen Welt darstellt [7]. Solche Rupturen ereignen sich am häufigsten zwischen dem 20. und 40. Tag nach Einsetzen der Symptome, meist bei männlichen Patienten mit Splenomegalie. Als pathogenetisch wichtig wird die Infiltration trabekulärer Gefäße, bedingt durch die expandierenden Lymphozyten und die damit vergesell-

Tab. 2 Mechanismen der Milzruptur	
Mechanismus	Zugrunde liegende Erkrankung oder Prozess
Kapselruptur/ Kapselauf- lösung	Expansion extramedullärer Blutbildung Expansion zystischer Läsionen Kapselinfiltration durch Entzündungszellen Kapselinfiltration durch Malignome Trauma (inklusive iatrogene Traumen)
Vaskuläre Verände- rungen	Amyloidose Bestrahlung Hämatologische Neoplasien Malaria Mononukleose Sarkoidose Septikopyämie Vaskulitiden
Verände- rungen der Hämostase	Antikoagulation Gerinnungsfaktormangel Hämatologische Neoplasien Parainfektios Thrombolyse
Zug am Milz- halteapparat	Chirurgische Eingriffe Elektrokonvulsionstherapie Husten Kolonoskopie Lithotripsie Tonisch-klonische Anfälle

schafteten lokalen Ischämien, betrachtet. Die histologischen Schlüssel (■ Abb. 2 a) zur Diagnostik sind in ■ Tab. 3 aufgelistet. Malaria-assoziierte Milzrupturen ereignen sich typischerweise im Rahmen akuter Infektionen (5–30 Tage nach Beginn der Erkrankung) durch *Plasmodium vivax*. Einen besonderen Risikofaktor stellt die fehlende Immunität dar. Die mikroangiopathischen Veränderungen durch die Malaria dürften eine entscheidende Rolle bei der Milzruptur spielen [10].

Granulomatöse Prozesse

In unserer Serie von 254 Milzrupturen finden sich 4 granulomatöse Prozesse, 3 davon zuvor klinisch stumme Sarkoidosen [27]. Daher ist es verwunderlich, wie selten granulomatöse Prozesse, insbesondere Sarkoidosen, in der Literatur mit Milzrupturen berichtet werden [23]. Eine MEDLINE-Suche ergab insgesamt 6 Fälle. Mit Rücksicht auf unsere Erfahrung glauben wir, dass es sich dabei um ein Stichprobenartefakt mit Unterschätzung der

Häufigkeit sarkoidaler Läsionen in rupturierten Milzen handeln muss. Im Einklang damit steht, dass 40–80% autopsierter Sarkoidosepatienten eine Milzmitbeteiligung aufweisen [5].

Im Allgemeinen führen Sarkoidosen zu minimaler Splenomegalie mit oft radiologisch sowie *makroskopisch* homogenem Schnittbild. Nur 10% der Fälle weisen einen nodulären Charakter auf. *Histologisch* sind die typischen sarkoidalen Granulome in der weißen Pulpa assoziiert mit arteriellen Gefäßen aufzufinden (■ Abb. 2 b). Wie anderswo, ist auch hier die Sarkoidose eine Ausschlussdiagnose. In Betracht gezogen werden müssen paraneoplastische sarkoidale Reaktionen, insbesondere im Rahmen von Lymphomerkkrankungen [3, 21]. Die kausalen Zusammenhänge zwischen granulomatösen Prozessen und Milzrupturen sind unklar. Ein interessanter Aspekt ist die mögliche Störung der Milzperfusion durch die gefäßassoziierten Granulome. Tatsächlich weisen Patienten mit Sarkoidose oft Infarktareale und zusätzliche intraparenchymatöse Blutungen auf [23, 27].

Peliosen

Über rupturierte Milzpeliosen wurde bisher in 9 Fällen berichtet [16]. Dabei werden Peliosen der Milz in 1% der Autopsiefälle gefunden. Diese relative Häufigkeit dürfte in Zusammenhang mit ihrer Assoziation mit Alkoholismus und Steroideinnahme (Androgene, Kontrazeptiva, Kortikosteroide) stehen.

Makroskopisch handelt es sich um kleine, blutgefüllte zystische Läsionen. *Mikroskopisch* sind ovaläre dilatierte Sinus in der perifollikulären Zone der roten Pulpa zu sehen. Diese perifollikuläre Lokalisation stellt ein hilfreiches differenzialdiagnostisches Kriterium zu dilatierten Milzsinusoiden bei Stauung dar, welche inmitten der roten Pulpa zu sehen sind [21].

Hamartome

Rupturierte Hamartome wurden bisher in 5 Fällen berichtet [25]. In unserer Serie von 254 Milzrupturen findet sich ein 0,2 cm großes Hamartom nebst dem Parenchymriss [27]. *Makroskopisch* handelt es sich um meist solitäre, rundliche,

wohlschriebene Knoten mit einem Durchmesser von 0,2–20 cm, die dunkler als das umliegende Milzparenchym imponieren. Die Patienten haben oft eine moderate Splenomegalie und zu 15% unspezifische Symptome wie abdominelles Schweregefühl, Fieber, Zytopenie, Müdigkeit [13].

Mikroskopisch sind die Hamartome, obwohl nicht abgekapselt, gut vom Milzparenchym durch das Fehlen von weißer Pulpa und Trabekeln abgrenzbar (■ Abb. 2 c). Sie bestehen aus kleinen sinusoidalen Gefäßen, ausgekleidet von CD8⁺, CD31⁺, CD34⁻-Endothelien, welche von Makrophagen umgeben sind [13].

Splenische Zysten und zystische Tumoren

Eine MEDLINE-Suche nach Zysten und Pseudozysten in Verbindung mit Milzrupturen ergab 17 Fallberichte. Die zystischen Milzläsionen können allgemein in echte Zysten und posttraumatische/postinflammatorische (resorptive) sowie parasitäre (*Echinococcus*sp.) Pseudozysten unterteilt werden.

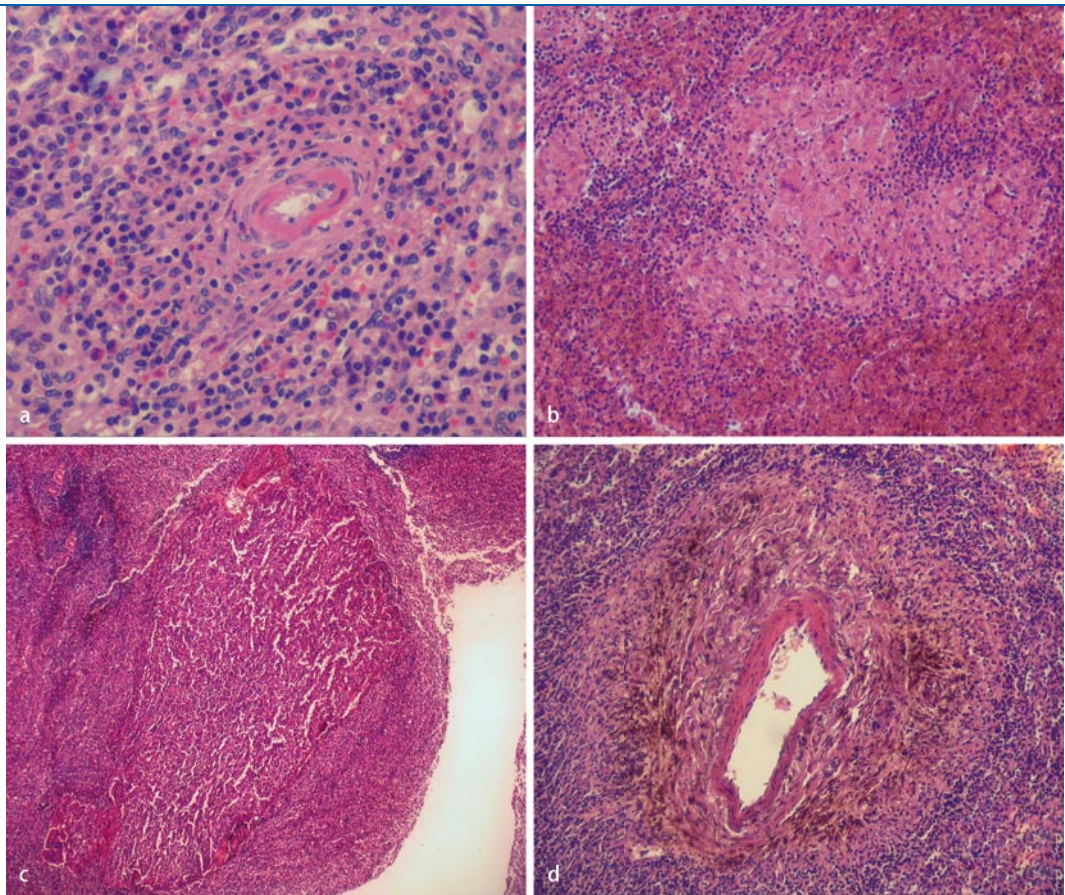
Makroskopisch imponieren die echten Milzzysten meist als subkapsuläre solitäre (Mesothelzysten, Epidermoidzysten) oder multizystische (Lymphangiome) Läsionen mit glatter Auskleidung und faltiger Innenfläche (■ Abb. 1 b). Ihre Wand ist selten breiter als 10 mm.

Entscheidend für die histogenetische Zuordnung ist der *histologische* Aufbau. Die meisten Milzzysten sind ausgekleidet von flachem Lymphgefäßendothel (D2-40⁺, CD31⁺, CD34^{+/-}) und sind somit Lymphangiomen zuzuordnen. Lymphangiome wurden noch nicht in Zusammenhang mit Milzrupturen gebracht. In unserer Serie von 254 Milzrupturen findet sich lediglich ein Lymphangiom [27]. Weiter können die epithelialen Milzzysten sowohl von Mesothel (CK5/6⁺, D2-40⁺, Caldesmon⁺, Calretinin⁺) als auch Plattenepithel ausgekleidet sein. Diese Zysten werden oft als dysontogenetisch angesehen, obwohl bei ihrer Entstehung auch posttraumatische Mesothelinschlüsse eine Rolle spielen dürften [4]. Ultrastrukturuntersuchungen verweisen auf die Entstehung der Epidermoidzysten aus mesothe-

Abb. 2 ▶ Histologische Befunde bei Milzruptur.

a, „Bunte“ lymphoide Hyperplasie bei infektiöser Mononukleose. Zu bemerken ist das Vorhandensein sämtlicher lymphoide Entwicklungsstufen von Immunoblasten bis Plasmazellen sowie der helle, durch die Infiltration großer, zytoplasmahaltiger, aktivierter Lymphozyten bedingte Charakter des Präparats (HE-Färbung, Vergr. 1:200).

b Granulomatöse Splenitis bei Sarkoidose. Auffällig ist die deutliche interstitielle Einblutung (*unterer Teil*; HE-Färbung, 1:100). **c** Kleines splenisches Hamartom neben einem Parenchymriss. Zu bemerken ist das Fehlen von weißer Pulpa und trabekulärer Strukturen im Hamartom (HE-Färbung, Vergr. 1:12,5). **d** Konzentrische narbige Gefäßveränderungen bei einem Patienten mit Sharp-Syndrom (HE-Färbung, Vergr. 1:50)



lialen Zysten über den Mechanismus der Plattenepithelmetaplasie [4]. Unsere Milzrupturserie beinhaltet 2 epitheliale Zysten. Bei den parasitären Pseudozysten wurden ausschließlich *Echinococcus*-Läsionen mit Milzrupturen in Verbindung gebracht (▶ **Abb. 1 c**). Bezüglich des Aufbaus dieser Pseudozysten verweisen wir auf die Fachliteratur [21].

Milzrupturen durch neoplastische Infiltrationen

Vaskuläre Tumoren der Milz

Obwohl Hämangiome den häufigsten benignen Milztumor darstellen, werden sie selten bei Milzrupturen berichtet [14]. *Makroskopisch* handelt es sich um solitäre, wohlumschriebene, nichtabgekapselte, blutgefüllte schwammige Läsionen, durchzogen von fibrösen Septen. Die symptomatischen Läsionen messen oft >5 cm. *Mikroskopisch* handelt es sich meistens um kavernöse Hämangiome, aufgebaut aus dilatierten blutgefüllten Hohlräumen, getrennt von fibrösem Gewebe oder roter Pulpa und ausgekleidet durch flaches, atypiefreies Endothel.

Die Endothelien sind immunohistochemisch CD31⁺, CD34⁺, CD8⁻ und CD21⁻, was in der Differenzialdiagnose zu Milzhamartomen (CD8⁺, CD21⁻, CD34^{+/-}) und Littoralzellangiomen (CD8⁻, CD21⁺, CD34⁻/Basalzellen⁺) hilfreich sein kann. Nur ein einziger Milzrupturfall bei diffuser Angiomatose wurde bisher berichtet. Littoralzellangiome wurden in diesem Zusammenhang nicht beobachtet.

Primäre splenische Angiosarkome sind seltene hochaggressive Tumoren. Das Durchschnittsalter weiblicher Patienten liegt bei 68 Jahren, das der männlichen bei 53 [14]. Etwa 25% der Betroffenen erleiden eine Milzruptur, welche allerdings nicht mit der Prognose zu korrelieren scheint. *Makroskopisch* sind die rupturierten Milzen mit einem Durchschnittsgewicht von etwa 2000 g massiv vergrößert und durchsetzt von multinodulären hämorrhagischen Tumormassen mit einem Durchmesser von 1–18 cm (durchschnittlich 9 cm). Interessanterweise scheint die Tumorgroße ebenfalls nicht mit der Prognose zu korrelieren [14]. *Mikroskopisch* sind die Angiosarkome gekennzeichnet durch eine extreme Hete-

rogenität. Sie wachsen infiltrativ und weisen fast immer eine vasoformative Komponente mit Ausbildung spalten- oder kapillarartiger Hohlräume mit manchmal kleinpapillären intraluminalen Proliferaten auf. Solide sarkomatöse Anteile werden oft beobachtet. Die auskleidenden Endothelien zeigen zytologische Atypien sowie oft Hämophagozytose. Immunohistochemisch exprimieren diese CD31, CD34 und/oder Faktor VIII, manchmal auch CD68 und Lysozym [14].

Metastatische solide Neoplasien

Die Milz wird selten von metastasierenden Tumoren aufgesucht. Dies kann sowohl auf mechanische Hindernisse (Fehlen afferenter lymphatischer Wege, scharfer Abzweigungswinkel der A. lienalis), aber auch auf komplexe molekularbiologische Mechanismen (distinktes Chemokinmilieu, lokales Immunsystem) zurückzuführen sein. Autoptischen Studien zufolge ist die Häufigkeit splenischer Metastasen aber vergleichbar mit der Häufigkeit hämatogener Metastasen in anderen Organen [15].

Tab. 3 Infektiöse Spezies, welche häufig in Zusammenhang mit Milzrupturen berichtet wurden

Spezies	Schlüssel zur Diagnose
Bakterien	
<i>Bartonella henselae</i>	Retikulär-abszedierende Reaktion mit palisadenartigen Mikrogranulomen, Keimnachweis
<i>Borrelia recurrentis</i>	
<i>Brucella sp.</i>	Ringartige Granulome, nekrotisierende Mikrogranulome
<i>Campylobacter jejuni</i>	
<i>Coxiella burnetii</i>	Ringartige Granulome
<i>Francisella tularensis</i>	Intrafollikuläre Nekrosen, nekrotisierende Mikrogranulome
<i>Mycobacterium avium intracellulare</i>	Schaumzellansammlungen, Spindelzellpseudotumoren, Keimnachweis
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Verkäsende Granulome, Keimnachweis
<i>Salmonella sp.</i>	Makrophagenvermehrung in der roten Pulpa, Erythrophagozytose
<i>Rickettsia typhi</i>	
Viren	
Zytomegalovirus	Bunte lympho-plasmozytoide Hyperplasie der weißen Pulpa, Eulenaugenzellen, ringartige Granulome
Epstein-Barr-Virus	Bunte lympho-plasmozytoide Hyperplasie der weißen Pulpa mit zahlreichen Immunoblasten und subendothelialer Lymphozytose in den Trabekelvenen ± Mikrothrombosen
Hepatitis-A- und -B-Virus	
Mumpsvirus	
Rubivirus	
Varicella-Zoster-Virus	
Pilze	
<i>Aspergillus sp.</i>	Nekrotisierende thrombotische Vasculitis, Keimnachweis
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Nekrosen, epitheloidzellige Granulome mit Riesenzellen mit zytoplasmatischen „Keimvakuolen“, Keimnachweis
Parasiten	
<i>Plasmodium sp.</i>	Hyperämie, Hemozoin-/Malariapigmentablagerung, Endothelhypertrophie und mononukleäre Desquamation in den Sinus, Erythrophagozytose, Thrombosen, Infarkte, Keimnachweis
<i>Leishmania sp.</i>	Makrophagenvermehrung mit Donovan-Einschlusskörpern in der roten Pulpa, Atrophie der weißen Pulpa
<i>Echinococcus sp.</i>	Typischer Pseudozystenwandaufbau und Keimnachweis

Die relative Verteilung verschiedener Tumorentitäten spiegelt weitgehend die Tumorverteilung in der entsprechenden Population, mit Ausnahme des Chori-onkarzinoms und des Pankreaskarzinoms, welche überproportional häufig in die Milz metastasieren. In der größten bislang publizierten Autopsiestudie an 12.399 Fällen wird die Milzmetastaseninzidenz mit 0,6% angegeben, in anderen mit 0,3–7,3% [15, 26]. Die relative Häufigkeit von Milzrupturen bei Metastasen liegt, der gleichen Studie zufolge, bei 2,2%. Eine MEDLINE-Analyse ergab 26 Fälle mit klarer Prädominanz der Chorionkarzinome, gefolgt von Melanomen und

Lungenkarzinomen. In 10 Fällen stellte die Milzruptur das erste Tumorsymptom dar. In unserer Serie von 254 Milzrupturen gibt es ein metastasiertes bronchogenes Plattenepithelkarzinom, welches mit der Milzruptur symptomatisch wurde [27].

Die allgemeine *makroskopische* Präsentation splenischer Metastasen ist die eines oder mehrerer, im Durchschnitt etwa 1,5 cm (0,3–15 cm) großer Knoten (Abb. 1 d). Beachtenswert ist, dass 33% der splenischen Metastasen nur histologisch nachweisbar sind [21].

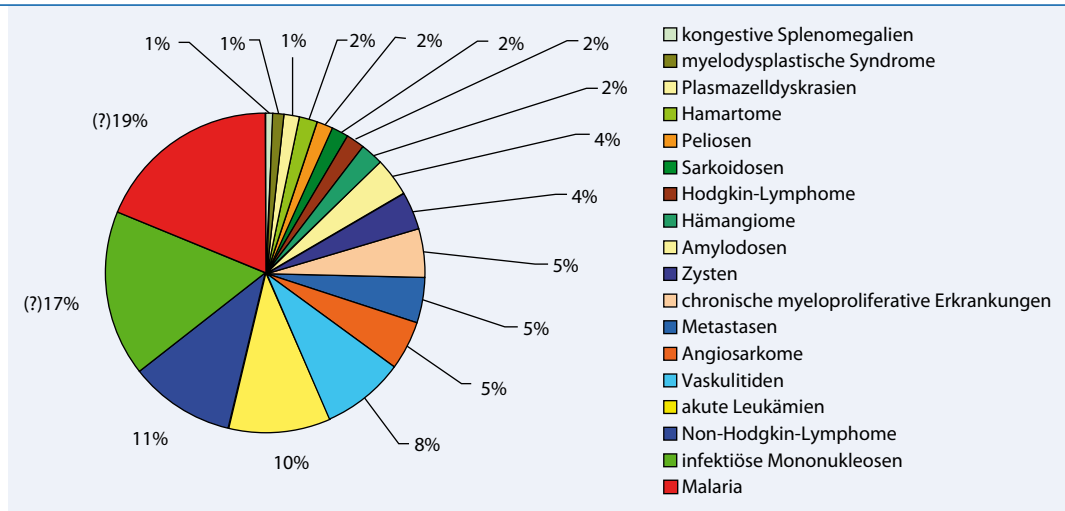
Hämatologische Neoplasien

Die Milz wird häufig durch systemische hämatologische Neoplasien befallen. Dadurch bedingte Milzrupturen sind hingegen selten [1, 6, 9]. Ihre Häufigkeit bei pädiatrischen Patienten mit hämatologischen Neoplasien liegt bei 0,2% [1]. Eine Inzidenzanalyse bei Erwachsenen wurde bislang noch nicht durchgeführt.

Bei klinisch-pathologischen Analysen von über 1300 Non-Hodgkin-Lymphomen [19] und über 60 chronischen myeloproliferativen Erkrankungen [28] ist uns je eine Milzruptur bekannt geworden (0,15%). Kumulative Daten aus der MEDLINE und aus den größten systemischen Analysen [1, 9] ergaben 58 Milzrupturfälle bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen, wobei hier mit einer relativen Häufigkeit von >10% das Mantelzelllymphom, insbesondere die blastoide Variante, sowie die Haarzellleukämie mit >15% hervorzuheben sind. 55 Rupturen waren mit akuten Leukämien assoziiert mit fast äquivalenten Anteilen akuter lymphatischer (ALL) und akuter myeloischer Leukämien. Überproportional häufig wurden Promyelozytenleukämien und T-ALL in Zusammenhang mit Milzrupturen gebracht. 25 Milzrupturen waren mit chronischen myeloproliferativen Syndromen, insbesondere mit chronischer myeloischer Leukämie, 10 mit Hodgkin-Lymphomen, 8 mit Plasmazellerkrankungen, 6 mit myelodysplastischen Syndromen und 2 mit malignen Histiozytosen assoziiert.

Im Allgemeinen spielen die Destruktion des Milzparenchyms oder der Kapsel durch das neoplastische Infiltrat und die Durchblutungsstörungen mit assoziierten Infarkten sowie paraneoplastische oder therapieinduzierte Koagulopathien eine entscheidende Rolle für die Organrupturen. Besondere Risikofaktoren in dieser Hinsicht stellen Splenomegalien >200 g (Abb. 1 e, f), Alter >20 Jahre, männliches Geschlecht, rezenter Chemotherapiebeginn (Ausschüttung lytischer Enzyme beim Zellerfall), Thrombopenie und Pilzinfektionen dar [1, 9]. Wie bereits erwähnt, haben Patienten mit Mantelzelllymphomen, Promyelozytenleukämien und T-ALL wahrscheinlich ebenfalls ein erhöhtes Milzrupturrisiko. Die Mortalität pathologischer Milzrupturen bei häma-

Abb. 3 ▶ Zu erwartende relative Häufigkeit verschiedener Ursachen pathologischer Milzrupturen. Kumulative Daten aus der Literatur mit Extrapolierung der möglichen Inzidenz pathologischer Milzrupturen bei an Malaria und Mononukleose Erkrankten



tologischen Neoplasien ist, insbesondere bei konservativ behandelten Patienten, mit etwa 40% verhältnismäßig hoch. Für die makroskopische Präsentation sowie die histologische Diagnose und Differenzialdiagnose wird auf die restlichen Artikel dieses Themenheftes verwiesen.

Paraneoplasien

Nach eigenen Beobachtungen ereignen sich <1% der Milzrupturen bei Patienten, welche unmittelbar vorher eine Strahlentherapie wegen metastasierenden Tumorleidens erhalten hatten [27]. Die Möglichkeit einer vaskulär bedingten Milzruptur (s. unten) im Rahmen einer paraneoplastischen Thrombophlebitis migrans sollte auch nicht unerwähnt bleiben.

Rheumatoide Erkrankungen, Kollagenosen, Vaskulitiden und Milzinfarkte

Milzrupturen werden als Begleiterscheinungen systemischer rheumatoider Erkrankungen und Kollagenosen, welche mit einer Vaskulitis einhergehen [rheumatoide Arthritis (RA), systemischer Lupus erythematosus (SLE), Panarteriitis nodosa, M. Wegener und Churg-Strauss-Syndrom] beschrieben [18, 21]. Eine MEDLINE-Analyse ergab >45 solcher dokumentierter Fälle. In unserer Serie sahen wir eine Milzruptur bei einem Patienten mit Sharp-Syndrom [27].

Makroskopisch ist die Milz bei Kollagenosen und rheumatoiden Erkrankungen moderat bis signifikant vergrößert mit oft multiplen, unterschiedlich alten Infarkten (Abb. 1 h). *Mikroskopisch* zei-

gen sich insbesondere bei RA und SLE folliculäre Hyperplasien sowie auch Plasmazytose der roten Pulpa. Befunde wie konzentrische periarterioläre Fibrose („onion-skin lesions“) der Pilselarterien bei SLE, segmentale transmurale nekrotisierende Arteriolitis mit fibrinoide Nekrose bei Panarteriitis nodosa, leukozytoklastische Vaskulitis bei mikroskopischer Polyangiitis und granulomatös-nekrotisierende Vaskulitis, begleitet von geographischen Nekrosen bei M. Wegener, können Wegweiser für die richtige diagnostische Zuordnung sein (Abb. 2 d).

Insbesondere die vorangehenden Milzinfarkte dürften eine der wichtigsten Milzrupturursachen bei Vaskulitiden darstellen. Infarkte sind wahrscheinlich auch die häufigsten Ursachen pathologischer Milzrupturen bei Malaria, infektiöser Mononukleose, M. embolicus, Sep-

Hier steht eine Anzeige.

Tab. 4 Differenzialdiagnostisch wegweisende makroskopische und mikroskopische Befunde

Befund	Differenzialdiagnostische Überlegungen
Makroskopisch	
Alte(s) subkapsuläre(s) Hämatom(e)	Gefäßerkrankung Hämostasestörungen Zweizeitige Ruptur
Intraparenchymatöse Blutung(en)	Granulomatöse Erkrankungen Vaskulitiden
Infarkt(e)	
Solitär	Embolisch
Konfluierend	Septisch
Fleckenmilz	Vaskulitisch
Narbe	Alter Infarkt Vorangehende Ruptur
Rötlich-bräunliche zystische Läsion(en)	Gefäßtumoren Hamartome Peliosen
Splenomegalie (>200 g)	
Diffus	Amyloidose (Schinkenmilz) Autoimmunerkrankungen Granulomatöse Erkrankungen Hämatologische Neoplasien Kongestiv Parainfektios
Mit identifizierbarer Masse	Gefäßtumoren Granulomatöse Erkrankungen Hämatologische Neoplasien Infarkte Metastasen
Zahlreiche knotige Läsionen	Amyloidose (Sagomilz) Granulomatöse Erkrankungen Non-Hodgkin-Lymphome
Zyste(n)	Echte Zysten Epidermoid Lymphangiome Mesothelial Pseudozysten Parasitär Resorptiv
Mikroskopisch	
Ablagerungen in Gefäßen	Amyloidosen Hyalinosen
Blutseen	Einblutungen Gefäßtumoren Peliosen
Extramedulläre Hämatopoiese	Applikation hämatopoetischer Wachstumsfaktoren Chronische myeloproliferative Erkrankungen Gesteigerter peripherer Umsatz Metastatische Erkrankung im Knochenmark Osteopetrose
Fehlen der weißen Pulpa und Trabekelstrukturen	Hamartome
Follikuläre Hyperplasie	Autoimmunerkrankungen Kinder Viruserkrankungen
Granulome	Infektios Paraneoplastisch Sarkoidose Unspezifisch
Lymphozytose der roten Pulpa	Non-Hodgkin-Lymphome Viruserkrankungen
Schaumzellen/Zeroidpigmentmakrophagen	Atypische Mykobakteriose Idiopathische thrombozytopenische Purpura
Vaskulitis	Autoimmunerkrankungen Aktinisch, Septisch

tikopyämie und urämischer Koagulopathie [17, 21]. Das *makroskopische* Erscheinungsbild der Infarkte lässt manchmal auf die zugrunde liegende Erkrankung schließen (■ **Abb. 1 i**). So sind embolische Infarkte pyramidenartig und scharf begrenzt, die Septikopyämie wird oft von multiplen kleinen Infarkten mit dem Bild der Fleckenmilz begleitet, Infarkte in neoplastisch infiltrierte Milzen sind oft diffus, bei Vaskulitiden multipel und konfluierend [21].

Amyloidosen

Etwa 15% der Amyloidosepatienten entwickeln eine Splenomegalie [24]. Eine MEDLINE-Suche ergab 21 dokumentierte Amyloidose-assoziierte Milzrupturfälle. Bemerkenswert ist, dass ausschließlich AL-Amyloidosen, welche in den meisten Fällen mit klonalen Plasmazellerkrankungen einhergehen, Milzrupturen zeigen. Die meisten dieser Patienten hatten eine Splenomegalie, 3 erhielten kurz zuvor eine Stammzelltransplantation und 2 weitere wiesen ein erworbenes Faktor-X-Defizit auf. Letzteres kommt Literaturberichten zufolge bei etwa 9% der AL-Amyloidose-Patienten vor.

Makroskopisch handelt es sich um vergrößerte Milzen. *Mikroskopisch* sind 2 Formen der Amyloidablagerung in der Milz bekannt:

- noduläre Ablagerung in der weißen Pulpa, entsprechend einer Sagomilz,
- diffuse Ablagerung in Sinuswänden und um retikuläre Strukturen der roten Pulpa, entsprechend einer Schinkenmilz.

Das Amyloid stellt sich als homogene eosinrote azelluläre Substanz (Proteine) dar, die PAS⁺ ist und in der Kongorotfärbung, im polarisierten Licht eine charakteristische apfelgrüne Farbe aufweist. Es sind über 25 verschiedene Proteine bekannt, welche Amyloid bilden können. Histo- und immunhistochemisch sind speziell die AL-Amyloidablagerungen resistent gegen KMnO₄-Vorbehandlung (sie bleiben im Gegensatz zu AA-Amyloid Kongorot-positiv) und positiv für κ- oder, meistens λ-Leichtketten.

Kongestive Splenomegalie

Milzrupturen bei kongestiver Splenomegalie wurden bisher selten berichtet [25]. In unserer eigenen Serie waren aber 1,5% der Rupturen mit einer durch Leberzirrhose bedingten portalen Hypertonie assoziiert [27]. Zur Pathologie der kongestiven Splenomegalie wird auf die andere Beiträge dieses Themenheftes verwiesen.

Milzrupturen in besonderen klinischen Situationen

Schwangerschaft

Siehe Erläuterungen zu „Aneurysmarupturen der splenischen Arterie“.

Neugeborenenalter

Milzrupturen sind seltene Komplikationen der fötalen Erythroblastose, intrauteriner Transfusionen oder angeborener Gerinnungsdefekte wie Hämophilie, Afibrinogenämie oder Faktor-XIII-Mangel [31]. Als pathogenetisch wichtige Faktoren werden die extramedulläre Hämatopoese in der Milz, die zu Kapseldehnung führen kann, die verminderte Gerinnungsfaktorsynthese in der Leber der Föten mit Erythroblastose sowie die entscheidende Rolle von Fibrinogen und stabilisiertem Fibrin für die Vorbeugung des Fortschreitens minimaler traumatischer Milzläsionen angesehen.

Idiopathische thrombozytopenische Purpura

Milzrupturen wurden bisher 2-mal in Zusammenhang mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura gebracht [32]. Solche Milzen sind *makroskopisch* minimal vergrößert. *Mikroskopisch* sind überdurchschnittlich häufig folliculäre Hyperplasien, Plasmozytose der Marginalzonen, vermehrte Thrombozytenphagozytose in der roten Pulpa und PAS⁺ Zeroidmakrophagen zu sehen.

Hämoglobinosen

Milzrupturen wurden isoliert bei Thalassemie und Sichelzellanämie berichtet, aber noch nie bei Sphärozytose.

Pathologe 2008 · 29:148–157 DOI 10.1007/s00292-007-0948-0
© Springer Medizin Verlag 2007

A. Tzankov · H. Adams · W. Sterlacci

Milzruptur. Klinisch-pathologische Zusammenhänge und Diagnostik

Zusammenfassung

Obwohl selten, stellen Milzrupturen die häufigste Splenektomieindikation dar. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (traumatische Rupturen) lässt sich eine klare Kausalität mit Gewalteinwirkung feststellen, bei einem anderen Teil (pathologische Rupturen) liegt eine Vorerkrankung der Milz vor, bei einem kleinen Teil der Patienten (spontane Rupturen) lässt sich kein Zusammenhang mit Traumen oder anderen Grunderkrankungen eruieren. Bei etwa 10% der rupturierten Milzen ist mit Iatrogenie im weitestem Sinne (inklusive Medikamentennebenwirkungen) sowie mit relevanten pathologischen Befun-

den (die Hälfte davon unerwartet) zu rechnen. Kenntnisse der Pathophysiologie, die Erhebung einfacher makroskopischer Befunde wie Größen- und Gewichtsangaben und Angaben sichtbarer Läsionen sowie die sorgfältige histologische Analyse mit gezielter Suche nach wegweisenden Veränderungen, ggf. unter Anwendung histo- und immunhistochemischer Zusatzuntersuchungen am gut vorbereiteten Material, sind die Schlüssel zur adäquaten Diagnostik.

Schlüsselwörter

Milz · Milzruptur · Pathologische Milzruptur · Splenektomie

Rupture of the spleen. Clinicopathological correlations and diagnostic procedures

Abstract

Though rare, splenic rupture is the most common indication for splenectomy. In the vast majority of cases ruptures are clearly related to trauma (traumatic ruptures); in other cases there is a pre-existing disease affecting the spleen (pathologic ruptures); and in a minority of patients no obvious reason can be identified (spontaneous ruptures). In approximately 10% of cases an iatrogenic cause, in the broadest sense (including side effects of drugs), and relevant histological findings (approximately half of which will be unexpected) can be anticipated. Knowledge of

pathophysiological aspects of splenic rupture and assessment of simple macroscopic findings such as splenic dimensions and weight, and information on macroscopically visible lesions are of key diagnostic importance, as is accurate microscopic examination with targeted histological pattern analysis, supplemented as appropriate by histo- and immunohistochemical studies on adequately prepared material.

Keywords

Spleen · Splenic rupture · Pathologic splenic rupture · Splenectomy

Milzrupturen als Medikamentennebenwirkungen

Thrombolyse und Antikoagulation

Milzrupturen wurden über 20-mal in Zusammenhang sowohl mit thrombolytischer [“tissue plasminogen activator“ (tPA), Streptokinase] als auch antikoagulativer Therapie (Kumarine, Heparin, Ticlopidin, den Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten Abciximab) berichtet [2, 30]. Mit 50% ist die Mortalität bei thrombolysierten Patienten relativ hoch. Die deutliche Fibrinogendepletion unter tPA und Streptokinase wird als Hauptrisiko angesehen (s. Neugeborenenalter). Dafür, dass der Ruptur eine minimale traumatische Milzläsion oft vorausgegangen ist, spricht auch der überdurchschnittlich häufige *makroskopische* Befund subkapsulärer Milzhämatome.

Applikation hämatopoietischer Wachstumsfaktoren

Milzrupturen wurden in insgesamt 9 dokumentierten Fällen sowohl mit der Gabe von G-CSF als auch von GM-CSF im Rahmen peripherer Stammzellmobilisationen in Verbindung gebracht [22]. Interessanterweise können leukämiekranke Empfänger wie auch gesunde Spender betroffen sein. Die Wachstumsfaktorinduzierte Splenomegalie sowie auch die exzessive Flüssigkeitszufuhr im Rahmen von Apheresen werden als pathogenetisch wichtige Momente angesehen. Die Splenomegalie unter G-CSF wird durch die Stimulation *extramedullärer Hämatopoiese* und Veränderungen der Adhäsionsmoleküle splenischer Kapillaren erklärt.

Iatrogene Milzrupturen

Über Milzrupturen nach Koloskopie wurde insgesamt 30-mal berichtet [33]. In unserer Serie von 254 Milzrupturen haben wir 2 vorangehende Koloskopien zu vermerken [27]. Als Risikofaktoren werden gleichzeitige oder frühere Polypenabtragungen, Antikoagulation, Splenomegalie, Verwachsungen, begleitende chronisch-entzündliche Darmerkrankungen sowie die Anwendung spezifischer Koloskopietechniken unter Zug oder mit Ausübung von Druck im Bereich der linken Kolonflexur angesehen. Man nimmt

an, dass sich stumpfe Milztraumen beim Versuch mit dem Kolonoskop über die splenische Kolonflexur hindurchzukommen, ereignen können. Ebenso sind Zug- und Scherkräfte am Lig. splenocolicum oder an präexistenten Verwachsungen mögliche Ursachen eines Milzrisses.

Berichten zufolge werden Milzrupturen auch mit Elektrokonvulsionstherapie, Hämodialyse, Kaiserschnittgeburt, kardiopulmonaler Reanimation (■ **Abb. 1 g**), Lithotripsie, Schrittmacherimplantation und transösophagealer Echokardiographie in Zusammenhang gebracht [6, 30].

Aneurysmarupturen der splenischen Arterie

Aneurysmen der splenischen Arterie sind die dritthäufigste Lokalisation infradiaphragmaler Aneurysmen nach dem infrarenalen Aortenaneurysma und Iliakalaneurysma [12]. Topographisch befinden sich die meisten Aneurysmen der splenischen Arterie im distalen Drittel, nahe an den Verzweigungen (■ **Abb. 1 j**). Sie sind oft sakkulär aufgebaut und treten häufiger bei Frauen (etwa 90 Falldokumentationen), insbesondere bei Multiparen mittleren Alters (Durchschnittsalter 32 Jahre) und bei Patienten mit portaler Hypertonie, insbesondere bei Patienten mit α_1 -Antitrypsinmangel (11 Fälle) und primären cholestatischen Lebererkrankungen (4 Fälle) auf [8, 12]. Weitere Risikofaktoren stellen angeborene Bindegewebserkrankungen, vorangehende Traumen, arterielle fibromuskuläre Dysplasien, segmentale mediolytische Arterio-pathie, Vaskulitiden und lokale Entzündungen (Pankreatitis) dar.

Rund 50% der Aneurysmarupturen treten in der Schwangerschaft, 70% davon im letzten Trimenon, auf [12]. Spekuliert wird über die mögliche Rolle von Relaxin, Gestagenen, Veränderungen der Verhältnisse der Bauchorgane (Kompression der Aorta durch den Uterus) und der Schwangerschaftshypervolämie für die Entstehung dieser Rupturen. Ein Viertel der Aneurysmarupturen verlaufen nach dem Mechanismus der zweizeitigen Ruptur mit primärer Einblutung in die Bursa omentalis und späterer (meist innerhalb 48 h) Einblutung in die freie Bauchhöhle.

Mit 70 und 90% ist die maternale und fötale Mortalität extrem hoch.

Makroskopie, Aufarbeitung und Befundinterpretation

Die adäquate makroskopische Aufarbeitung der Milz ist entscheidend für das weitere diagnostische Prozedere. Es empfiehlt sich das Auflamellieren des meist nur von außen anfixierten Organs in 5–8 mm dicken Scheiben und 24-Stunden-Nachfixierung im gepuffertem 4%-Formalin mit einem Milzgewebe: Formalinverhältnis von 1:10. Das hiläre Fettgewebe sollte sorgfältig auflamelliert und auf Lymphknoten abgesucht werden. Das Einbetten dieser Lymphknoten kann sehr hilfreich sein, z. B. bei der Typisierung splenischer Lymphome. Die A. lienalis sollte aufgesucht und bei fehlender Milzruptur, aber präseniter peritonealer Blutung zur Gänze eingebettet werden und in Serienschnitten untersucht werden. Zu achten ist auf die Beschaffenheit der Milzkapsel (Narben, Züge) und auf fokale Prozesse auf der Schnittfläche wie z. B. miliare Knoten, Infarkte, Zysten und ältere z. B. subkapsuläre Hämatome.

Beim Fehlen makroskopisch identifizierbarer Läsionen sollte mindestens ein Block aus dem Bereich der Ruptur und ein weiterer aus der unauffälligen Milz angefertigt werden. Nebst konventioneller Hämatoxylin-Eosin-Färbung ist die Anfertigung PAS- und Chlorazetatesterasegefärbter Schnitte zu empfehlen. Die PAS-Reaktion klärt die Erythrozyten auf und unterstreicht die Basalmembranen der Sinusoide und Kapillaren, sodass man deren Mikroarchitektur besser beurteilen kann. In der Chlorazetatesterasefärbung wird die extramedulläre Hämatopoiese verdeutlicht. ■ **Tab. 4** gibt einen Überblick über häufige makroskopische und mikroskopische Veränderungen und deren Differenzialdiagnosen.

Fazit für die Praxis

Milzrupturen sind mit etwa 0,1% des pathologischen Einsendeguts verhältnismäßig selten. In etwa 10% der Fälle sind diese Rupturen pathologisch oder iatrogen bedingt (inklusive Medikamentennebenwirkungen), wobei

in etwa der Hälfte davon mit unerwarteten relevanten pathologischen Befunden zu rechnen ist. Die Zusammensetzung zugrunde liegender Erkrankungen bei pathologischen Milzrupturen, gemäß Literaturangaben und eigenen Beobachtungen, ist in **Abb. 3** dargestellt. Abgesehen von infektiösen Ursachen stellen neoplastische und vaskuläre Erkrankungen der Milz die häufigsten Ursachen pathologischer Rupturen dar. Kenntnisse der Pathophysiologie, die Berücksichtigung einfacher makroskopischer Befunde wie Größen- und Gewichtsangaben und sichtbarer Läsionen sowie die sorgfältige histologische Analyse mit gezielter Suche nach wegweisenden Veränderungen, ggf. unter Anwendung histo- und immunhistochemischer Zusatzuntersuchungen am adäquat vorbereiteten Material, sollte die richtige Interpretation ermöglichen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. A. Tzankov



Institut für Pathologie,
Universitätsspital
Schönbeinstraße 40, 4031 Basel
Schweiz
atzankov@uhbs.ch

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

Literatur

- Athale UH, Kaste SC, Bodner SM, Ribeiro RC (2000) Splenic rupture in children with hematologic malignancies. *Cancer* 88: 480–490
- Blankenship JC, Indeck M (1993) Spontaneous splenic rupture complicating anticoagulant or thrombolytic therapy. *Am J Med* 94: 433–437
- Brunner A, Kantner J, Tzankov A (2005) Granulomatous reactions cause symptoms or clinically imitate treatment resistance in small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukaemia more frequently than in other non-Hodgkin lymphomas. *J Clin Pathol* 58: 815–819
- Burrig KF (1988) Epithelial (true) splenic cysts. Pathogenesis of the mesothelial and so-called epidermoid cyst of the spleen. *Am J Surg Pathol* 12: 275–281
- Costabel U (2001) Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J* 18: 565–685
- Debnath D, Valerio D (2002) Atraumatic rupture of the spleen in adults. *J R Coll Surg Edinb* 47: 437–445
- Foreman BH, Mackler L, Malloy ED (2005) Clinical inquiries. Can we prevent splenic rupture for patients with infectious mononucleosis? *J Fam Pract* 54: 547–548
- Gaglio PJ, Regenstein F, Slakey D et al. (2000) Alpha-1 antitrypsin deficiency and splenic artery aneurysm rupture: an association? *Am J Gastroenterol* 95: 1531–1534
- Giagounidis AA, Burk M, Meckenstock G et al. (1996) Pathologic rupture of the spleen in hematologic malignancies: two additional cases. *Ann Hematol* 73: 297–302
- Gockel HR, Heidemann J, Lorenz D, Gockel I (2006) Spontaneous splenic rupture, in tertian malaria. *Infection* 34: 43–45
- Harbrecht BG (2005) Is anything new in adult blunt splenic trauma? *Am J Surg* 190: 273–278
- Holdsworth RJ, Gunn A (1992) Ruptured splenic artery aneurysm in pregnancy. A review. *Br J Obstet Gynaecol* 99: 595–597
- Krishnan J, Frizzera G (2003) Two splenic lesions in need of clarification: hamartoma and inflammatory pseudotumor. *Semin Diagn Pathol* 20: 94–104
- Kutok JL, Fletcher CD (2003) Splenic vascular tumors. *Semin Diagn Pathol* 20: 128–139
- Lam KY, Tang V (2000) Metastatic tumors to the spleen: a 25-year clinicopathologic study. *Arch Pathol Lab Med* 124: 526–530
- Lashbrook DJ, James RW, Phillips AJ et al. (2006) Splenic peliosis with spontaneous splenic rupture: report of two cases. *BMC Surgery* 6: 9 (DOI 10.1186/1471-2482-6-9)
- Mahesh B, Muwanga CL (2004) Splenic infarct: a rare cause of spontaneous rupture leading to massive haemoperitoneum. *ANZ J Surg* 74: 1030–1032
- McCain M, Quinet R, Davis W et al. (2002) Splenic rupture as the presenting manifestation of vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 31: 311–316
- Mitterlechner T, Fiegl M, Muhlback M et al. (2006) Epidemiology of non-Hodgkin lymphoma in Tyrol/Austria from 1991 to 2000. *J Clin Pathol* 59: 48–55
- More EE, Cogbill TH, Jurkovich GJ et al. (1995) Organ injury scaling: spleen and liver (1994 revision). *J Trauma* 38: 323–324
- Neiman RS, Orazi A (1999) *Disorders of the Spleen*. 2nd edn. W.B. Saunders Company, Philadelphia
- Nuamah NM, Goker H, Kilic YA et al. (2006) Spontaneous splenic rupture in a healthy allogeneic donor of peripheral-blood stem cell following the administration of granulocyte colony-stimulating factor (g-csf). A case report and review of the literature. *Haematologica (Suppl 5)* 91: 9–11
- Nusair S, Kramer MR, Berkman N (2003) Pleural effusion with splenic rupture as manifestations of recurrence of sarcoidosis following prolonged remission. *Respiration* 70: 114–117
- Oran B, Wright DG, Seldin DC et al. (2003) Spontaneous rupture of the spleen in AL amyloidosis. *Am J Hematol* 74: 131–135
- Seyama Y, Tanaka N, Suzuki Y et al. (2006) Spontaneous rupture of splenic hamartoma in a patient with hepatitis C virus-related cirrhosis and portal hypertension: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 12: 2133–2135
- Smith WM, Lucas JG, Frankel WL (2004) Splenic rupture: a rare presentation of pancreatic carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 128: 1146–1150
- Sterlacci W, Heiss S, Augustin F, Tzankov A (2006) Splenic rupture, beyond and behind – a histological, morphometric and follow-up study on 254 cases. *Pathobiology* 73: 280–287
- Strasser-Weippl K, Steurer M, Kees M et al. (2006) Age and hemoglobin level emerge as most important clinical prognostic parameters in patients with osteomyelofibrosis: introduction of a simplified prognostic score. *Leuk Lymphoma* 47: 441–450
- Toubia NT, Tawk MM, Potts RM, Kinasewitz GT (2005) Cough and spontaneous rupture of a normal spleen. *Chest* 128: 1884–1886
- Weiss SJ, Smith T, Laurin E, Wisner DH (2000) Spontaneous splenic rupture due to subcutaneous heparin therapy. *J Emerg Med* 18: 421–426
- Whitcar PW, Depcik-Smith ND, Strauss RA, Moise KJ (2001) Fetal splenic rupture following transfusion. *Obstet Gynecol* 97: 824–825
- Winslet MC, Webberley MJ, Melikian V, Donovan IA (1993) Spontaneous rupture of the spleen in association with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Postgrad Med J* 69: 744–746
- Zenooz NA, Win T (2006) Splenic rupture after diagnostic colonoscopy: a case report. *Emerg Radiol* 12: 272–273