

Arthroskopie 2022 · 35:189–193
<https://doi.org/10.1007/s00142-022-00528-4>
 Angenommen: 7. Februar 2022
 Online publiziert: 8. März 2022
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

Redaktion

P. Lobenhoffer, Hannover
 J. Kriegsmann, Trier
 W. Hackl, Innsbruck



Synoviale Veränderungen bei Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises und Differenzialdiagnosen

Mark Kriegsmann¹ · Jörg Kriegsmann^{2,3,4}

¹ Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

² Zytologie und Molekulare Diagnostik Trier, MVZ für Histologie, Trier, Deutschland

³ Proteopath GmbH, Trier, Deutschland

⁴ Fakultät Medizin/Zahnmedizin, Danube Private University (DPU), Krems-Stein, Österreich

In diesem Beitrag

- Riesenzelltumor der Sehnenscheide und pigmentierte villonoduläre Synovialitis
- Amyloidose
- Entzündliche Veränderungen der Tunica synovialis
- Bakterielle Entzündungen
- Reaktive Arthritis
- Lyme-Arthritis
- Psoriasisarthritis
- Rheumatoide Arthritis

Zusammenfassung

Die Untersuchung synovialer Veränderungen kann zur Diagnose von Gelenkerkrankungen und von systemischen Erkrankungen beitragen. Die Domäne der histopathologischen Diagnostik stellt die Abgrenzung tumoröser von entzündlichen Läsionen dar. Daneben können Kristallarthropathien und bestimmte Stoffwechselerkrankungen sicher diagnostiziert werden. Unter dem histologischen Bild einer granulomatösen Synovialitis können neben einer mykobakteriellen Infektion Sarkoidosen und Fremdkörperreaktionen sowie selten genetische Erkrankungen beobachtet werden. Amyloidosen können auch in der Tunica synovialis subtypisiert werden. Molekulare Methoden erlauben die schnelle und sichere Diagnostik septischer Arthritiden und eine Keimtypisierung. Mittels dieser Methoden können auch reaktive Arthritiden klassifiziert werden, da auch hier häufig DNA oder RNA bestimmter Keime in Gewebe oder Gelenkflüssigkeit nachgewiesen werden kann. Die Diagnose der rheumatoiden Arthritis basiert auf den American College of Rheumatology(ACR)-Kriterien. Molekulare Methoden, wie die Mikro-RNA-Technologie oder proteomische Methoden können die Diagnose unterstützen.

Schlüsselwörter

Tunica synovialis · Synovialmembran · Rheumatische Erkrankungen · Molekularpathologie · Keimtypisierung

In der Diagnostik rheumatischer Erkrankungen spielen klinische und laborchemische Untersuchungen eine entscheidende Rolle. Histopathologische, histochemische, immunhistologische und molekulare Methoden in der Synovialflüssigkeit/Tunica synovialis können zur Diagnose von Gelenkerkrankungen beitragen oder primär die Diagnose ermöglichen. Dabei kommt es darauf an, zunächst entzündliche von nichtentzündlichen Erkrankungen zu differenzieren.

Die Domäne der histopathologischen Untersuchungen stellt die Diagnostik von Tu-

moren und tumorähnlichen Läsionen dar, die durchaus unter dem klinischen Bild einer *Arthritis* imponieren können.

Benigne Tumoren umfassen Lipom, Fibrom, Hämangiom, Chondrom, Riesenzelltumor, solitärer fibröser Tumor und Myxom. Myofibroblastische Tumoren und der solitäre fibröse Tumor können sowohl benigne, unbestimmter Dignität oder maligne sein. Maligne Tumoren sind u.a. synoviales Sarkom, Chondrosarkom, Klarzellsarkom, maligner Riesenzelltumor der Sehnenscheide und Infiltrate maligner Systemerkrankungen sowie Metastasen maligner Tumoren.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Riesenzelltumor der Sehnenscheide und pigmentierte villonoduläre Synovialitis

Da Riesenzelltumoren der Sehnenscheide bei inkompletter Entfernung in 30 % und die pigmentierte villonoduläre Synovialitis in 60 % der Fälle rezidivieren und diese Läsionen nicht selten auftreten, ist deren exakte Diagnose von besonderer Bedeutung.

Tumorähnliche Läsionen stellen die synoviale Chondromatose, Lipomatose, Ganglien, tumoröse Kalzinose und Arthropathien (Amyloidose/Kristallarthropathien) dar.

Amyloidose

Amyloidosen sind durch abnorm gefaltete Proteine charakterisiert, die amyloide Fibrillen bilden, die sich in verschiedenen Geweben und Organen ansammeln und mitunter zu Organfehlfunktionen, Organversagen und Tod führen können. Heute ist es nicht nur erforderlich, diese Krankheitsbilder zu erkennen und eine Amyloidose zu diagnostizieren, sondern auch eine Subtypisierung vorzunehmen. Häufige Amyloidosen stellen dabei AL-Amyloidosen (Leichtkettenamyloidosen) bei Plasmozytomen und B-Zell-Lymphomen, AA-Amyloidosen bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen, Transthyretin-Amyloidose (ATTR) und dialyseassoziierte Amyloidosen dar, die jeweils ein unterschiedliches therapeutisches Vorgehen erfordern [1, 2].

Entzündliche Veränderungen der Tunica synovialis

Bei den entzündlichen Veränderungen der Tunica synovialis kann morphologisch zunächst zwischen granulomatösen Entzündungen, nichtgranulomatösen Entzündungen und kristallinduzierten Veränderungen (mit sekundärer Entzündung) unterschieden werden. Daneben sind Arthropathien zu erwähnen (Amyloidose s. oben, Stoffwechselerkrankungen).

Histopathologisch kann die Diagnose einer granulomatösen Synovialitis bereits am Hämatoxylin/Eosin-gefärbten Schnittpräparat gestellt werden. Diese Diagnose beinhaltet verschiedene Entitäten, wie

die tuberkulöse Synovialitis, die Sarkoidose, granulomatöse Reaktionen im Rahmen von Pilzinfektionen, aber auch Fremdkörpergranulome.

Im Rahmen der Stufendiagnostik können hier histochemische Reaktionen, wie die Ziehl-Nelsen-Reaktion zum Nachweis säurefester Stäbchen (Mykobakterien), die PAS („periodic acid Schiff“)- und Grocott-Reaktion zur Diagnose von Pilzinfektionen und die Gramreaktion zur Diagnose bakterieller Ursachen beitragen.

» Moderne molekulare Diagnostik erlaubt einen sicheren Nachweis mykobakterieller Infektionen im Gewebe

Die moderne molekulare Diagnostik ist geeignet, mykobakterielle Infektionen im Gewebe sicher nachzuweisen. Der DNA-Solierung folgt eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR), deren Produkt entweder durch Sequenzierung oder durch Strip- und Chip-Techniken detektiert werden kann. Bei Letzteren wird ein kompletter Nukleinsäurestrang auf einen Chip oder Strip aufgebracht und das PCR-Produkt hybridisiert und detektiert.

Die definitive Einordnung erfolgt heute mittels PCR und nachfolgender Hybridisierung auf Chips, alternativ ist eine Sequenzierung möglich. Daneben kann auch eine molekularbiologische Resistenzbestimmung durch Chip-Hybridisierung erreicht werden.

Granulomatöse Entzündungen durch Pilze können ebenfalls granulomatöse Entzündungen der Tunica synovialis verursachen [3] und mittels PCR diagnostiziert werden. Die korrekte und rasche Identifikation von Pilzinfektionen ist wichtig, da diese v. a. bei immunkompromittierten Patienten auftreten. Im Rahmen einer Sarkoidose, die durch eine granulomatöse Entzündung charakterisiert ist, kann ebenfalls eine Gelenkbeteiligung beobachtet werden [4]. Ein Beispiel für eine granulomatöse Synovitis ist in **Abb. 1** dargestellt.

Fremdkörperreaktionen treten am häufigsten nach Injektion verschiedener Medikamente, nach direkter Gelenkverletzung durch Traumata oder nach Gelenkoperationen einschließlich Gelenkersatztherapie auf. Eine seltene granulomatöse Entzündung

im Rahmen einer Fremdkörperreaktion stellt die Seeigelstachelsynovialitis dar [5].

Sehr selten und im Kindesalter zu diagnostizieren sind Erkrankungen wie die chronische granulomatöse Entzündung, die einen vererbten Defekt der Phagozytenfunktion durch einen Defekt der Nicotinamidadeninucleotidphosphat(NADPH)-Oxidase darstellt [6]. Ein zweites Beispiel für eine seltene erbliche Erkrankung ist das Blau-Syndrom, welches autosomal-dominant vererbt wird und sich in der frühen Kindheit mit Dermatitis, Uveitis und Arthritis manifestiert [7].

Kristallinduzierte Synovialitiden sind eine Arthritis urica oder eine Kalziumpyrophosphat-Arthropathie. Diese können oft schon histologisch unter Anwendung polarisationsoptischer Doppelbrechung sicher diagnostiziert werden.

Bakterielle Entzündungen

Die akute *septische* Arthritis bezeichnet eine rasch auftretende Entzündungsreaktion im Gelenkraum und der ihn begrenzenden Synovialmembran. Diese kann u. a. durch Mikroorganismen (Bakterien und Pilze) oder deren Bestandteile, aber auch durch Kristalle verursacht werden. Die eitrige Arthritis muss schnell erkannt werden und erfordert stets eine interdisziplinäre Zusammenarbeit. Die Verzögerung der Diagnose und Therapie führt meist zur Destruktion und somit Funktionseinschränkung des Gelenks [8, 9].

Eine Keimeinordnung septischer Arthritiden kann durch PCR der Tunica synovialis oder der Synovialflüssigkeit erfolgen [10]. Eine derartige Untersuchung ist auch am formalinfixierten paraffineingebetteten Material möglich [11].

Reaktive Arthritis

Bezüglich einer umfassenden Diskussion über den Begriff der reaktiven Arthritis im Kontext der sich ändernden Krankheitsterminologie, Definition und Klassifikation wird auf einen Review-Artikel von Zeidler und Hudson 2021 verwiesen [12].

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) in Assoziation mit dem Arthritis and Rheumatism Research Council klassifizierte das

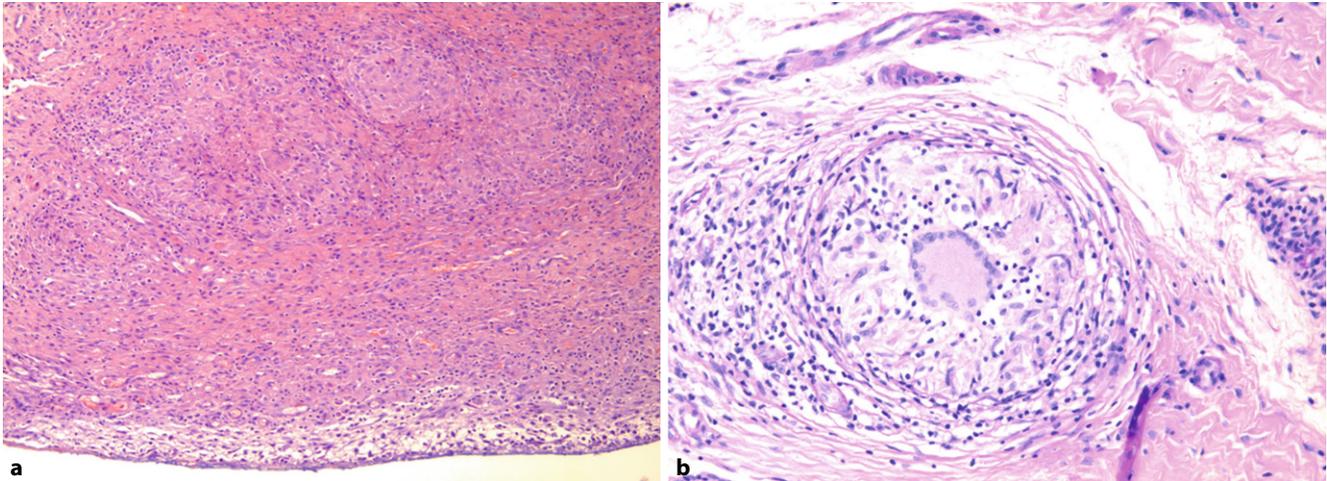


Abb. 1 ▲ **a** Übersicht eines HE-gefärbten histologischen Schnittpräparats mit mehreren epitheloidzelligen Granulomen. **b** Vergrößertes Bild eines epitheloidzelligen Granuloms mit zentraler mehrkerniger Riesenzelle, ohne Nekrosen. Ein schütteres lymphozytäres Begleitinfiltrat ist ebenfalls erkennbar

Verhältnis zwischen Gelenken und Infektionen in folgende Gruppen [12, 13]:

- *Gruppe I*: septische oder infektiöse Arthritis mit verursachendem Organismus im Gelenk sekundär nach einer Infektion in einem anderen Areal des Körpers,
- *Gruppe II*: postinfektiöse Arthritis mit bakteriellem Antigen, im Gelenk nachgewiesen,
- *Gruppe III*: reaktive Arthritis (ReA) mit Infektion ursprünglich im urogenitalen oder gastrointestinalen System, die zu einer entzündlichen Gelenkerkrankung führen; jedoch werden die Mikroben gewöhnlich nicht im Gelenk nachgewiesen,
- *Gruppe IV*: Arthritis, getriggert von Mikroben, wobei weder der Organismus, seine Produkte noch spezifische Antigene im Gelenk nachgewiesen werden können.

Ursprünglich wurde der Terminus ReA eingeführt, um eine akute Arthritis zu beschreiben, die durch eine bakterielle Entzündung getriggert wird, meist gastrointestinal oder urogenital, bei der das verursachende Agens nicht aus synovialen Gewebe oder Synovialflüssigkeit kultiviert werden kann [14]. Später wurde vorgeschlagen, die ReA in HLA-B27-assoziierte und nichtassoziierte Formen einzuteilen [15]. In der Folgezeit wurde evident, dass Patienten mit typischer reaktiver Arthritis mikrobielle Antigene, bakterielle DNA und

RNA und sogar metabolisch aktive Mikroben in der Synovialflüssigkeit oder in der Tunika synovialis aufweisen [16, 17]. Zeidler und Hudson (2021) diskutieren, dass eine Überlappung zwischen den Termini der reaktiven und postinfektiösen Arthritis besteht. Sie postulieren 2 Typen von reaktiver Arthritis: „infection reactive arthritis“, charakterisiert durch intraartikuläre nichtkultivierbare Bakterien wie Chlamydien und „infection triggered reactive arthritis“, bei der Bakterien einer Infektion anderer Körperregionen in die Gelenke gelangen und hier eine immunvermittelte Arthritis auslösen [12]. Nachfolgend werden folgende Kategorien beschrieben:

- „well established“: primäre ursächliche Agentien der reaktiven Arthritis;
- seltene infektiöse Agentien, die für die reaktive Arthritis ursächlich sind:
 - urogenitale Infektionen,
 - gastrointestinale Infektionen,
 - respiratorische Infektionen,
 - andere Infektionen, einschließlich Haut und Weichgewebe;
- neue infektiöse Agentien, die an der Verursachung einer reaktiven Arthritis beteiligt sind.

Bei den gut etablierten ursächlichen Agentien sind gastrointestinale Infektionen (Yersinien, Salmonellen, Campylobacter und Shigellen) sowie urogenitale Infektionen zu nennen, wobei 36 % der ReA durch Chlamydien und 26 % durch enterische Infektionen verursacht werden [18].

ReA verursacht durch *Chlamydia pneumoniae* ist seltener als Arthritis verursacht durch *C. trachomatis* [19]. In einer indischen Studie wurde *C. trachomatis* in Urinproben bei 36 % der Patienten mit reaktiver Arthritis nachgewiesen [20]. Bemerkenswert ist, dass in der Synovialflüssigkeit die Detektionsrate abhängig von der Extraktionsmethode ist [21]. Wichtig für die Praxis ist, dass die Detektion von Infektionen mit *Tropheryma whippelii*, *Borrelia burgdorferi*, *Neisseria gonorrhoea* und einigen Protozoen spezifische therapeutische Interventionen ermöglichen und erfordern.

In einer Studie mit Patienten mit nicht erklärten rheumatischen Schmerzen (Suez Canal University Hospital) zeigte die Untersuchung von Stuhlproben, dass folgende Parasitosen vorlagen: Kryptosporidien (48 %), *Cyclospora cayatanensis* (32 %), *Giardia lamblia* (24 %), *Blastocystis hominis* (20 %) und *Entamoeba histolytica* (8 %; [12]). Medikamentenassoziiert kann eine ReA durch Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-Instillation bei Harnblasentumoren auftreten [22].

Auch virale Infektionen können eine reaktive Arthritis triggern. Mit Auftreten des severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) wurden auch akute Arthritiden beschrieben [23].

Lyme-Arthritis

Nach der Manifestation eines Erythema migrans werden bei unbehandelten Pati-

enten eine Polyarthralgie neben kardialen und/oder neurologischen Symptomen beobachtet. Später können diese Patienten eine Lyme-Arthritis entwickeln, die sich als Mono- oder Oligoarthritis manifestiert und typischerweise das Kniegelenk einbezieht. Neben serologischen Untersuchungen kann die PCR aus Synovialflüssigkeit oder der Tunica synovialis die Diagnose bestätigen [24].

Psoriasisarthritis

Das histologische und immunhistologische Bild der Psoriasisarthritis ähnelt mehr dem einer Spondylarthropathie als dem einer rheumatoiden Arthritis [25]. Immer wieder wird das typische Gefäßmuster dieser synovialen Erkrankung beschrieben [26].

Rheumatoide Arthritis

Die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis (RA) basiert aktuell auf klinischen Kriterien und Laborparametern (American College of Rheumatology[ACR]-Kriterien 2010). Das histologische Muster ist, je nach vorgangener Therapie, sehr heterogen [27]. Die Diagnose einer RA kann histologisch vermutet werden, wenn eine High-grade-Synovitis vorliegt [28].

Zur Absicherung dieser Interpretation kann das Mikro-RNA-Muster herangezogen werden [29]. Bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen wurden Mikro-RNA (miRNA) detektiert, die in Regulationsmechanismen eingreifen, die aber auch diagnostische und therapeutische Optionen beinhalten. Ein Muster der miRNA miR-146a, miR-155 und miR-223 kann zur Abgrenzung der RA von anderen Synovialitiden beitragen. Eine Veränderung der Expression der miRNA miR-146a wurde bei unterschiedlichen rheumatischen und Autoimmunerkrankungen beschrieben.

In der histopathologischen, histochemischen und modernen immunhistologischen Diagnostik werden Proteine detektiert. Dies setzt jedoch die Kenntnis pathogenetisch oder diagnostisch wichtiger Epitope voraus. Als neue proteomische Methode steht für die Gewebediagnostik seit kurzer Zeit die Massenspektrometrie zur Verfügung. Neben dem Nachweis von Masse/Ladungsverhältnissen ermög-

lichen massenspektrometrische Verfahren mittels „matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight imaging“ (MALDI-TOF-Imaging) auch die Zuordnung von Masse/Ladungsverhältnissen und Proteinen/Peptiden oder auch Lipiden zu morphologischen Strukturen. In ersten Publikationen wurde diese Technik an Gewebsblöcken unterschiedlicher Patienten (Tissue-Microarray) als Hochdurchsatzmethode und zur Beschreibung der Synovialitis von Patienten mit Arthrose und Arthritis angewendet. Proteomische Methoden mit 3-D-Gel-Elektrophorese und Proteindentifizierung durch MALDI-TOF/TOF werden das Verständnis der Ätiopathogenese rheumatologischer Krankheitsbilder in Zukunft noch verbessern [30].

Eine seltene Komplikation rheumatischer Erkrankungen stellen bakterielle und mykotische Infektionen dar. Insbesondere im Rahmen immunsuppressiver Therapien wird eine steigende Anzahl von Infektionen beobachtet. Da Gelenkinfektionen innerhalb kürzester Zeit zur Gelenkdestruktion und funktionellen Einschränkungen führen, ist eine schnelle und zielgerichtete antibiotische Therapie unbedingt erforderlich. Molekulare Testsysteme, die mittels Multiplex-PCR die relevanten bakteriellen und mykotischen Infektionen erfassen und die auch Aussagen bezüglich den wichtigsten Resistenzen treffen, sind verfügbar. Der Vorteil dieser Systeme besteht darin, dass auch Infektionen bei bereits antibiotisch vorbehandelten Patienten detektiert werden können.

Neben Methoden, die auf der Detektion von DNA- und RNA-Molekülen beruhen, gewinnen proteomische Technologien eine immer größere Bedeutung. Die Proteinexpression im Gewebe spiegelt den funktionellen Zustand von Zellen oder Geweben viel besser wider als genetische Informationen, da zahlreiche Prozesse genetische Informationen (posttranslational) modifizieren. Epigenetische Phänomene sind in den letzten Jahren in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt.

Fazit für die Praxis

- Eine komplexe Untersuchung synovialer Gewebeproben erlaubt die definitive diagnostische Einordnung neoplastischer und nichtneoplastischer Erkrankungen.

- Die Ursache entzündlicher Synovitiden kann in vielen Fällen identifiziert oder das differenzialdiagnostische Spektrum zumindest eingegrenzt werden.
- Insbesondere bei den infektiösen Synovitiden spielt die molekularpathologische Analyse eine wichtige Rolle zur schnellen und präzisen Keimbestimmung und Resistenztestung.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dr. phil. Jörg Kriegsmann
Fakultät Medizin/Zahnmedizin, Danube Private University (DPU)
Steiner Landstr. 124, 3500 Krems-Stein, Österreich
kriegsmann@patho-trier.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Kriegsmann und J. Kriegsmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Diaz-Perez JA, Conway SA, Zuo Y, Nielsen GP, Selig M, Rosenberg AE (2021) Amyloid arthropathy: a review. *Adv Anat Pathol* 28(6):415–425
2. Pessler F, Ogdie AR, Mayer CT, Kretzschmar WW, Dai L, Elsaman AM et al (2014) Amyloid arthropathy associated with multiple myeloma: polyarthritides without synovial infiltration of CD20+ or CD38+ cells. *Amyloid* 21(1):28–34
3. Li Y, Berianu F, Brumble L, Calamia KT (2021) Synovitis due to histoplasma capsulatum: a case series and literature review. *Rheumatol Int*. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04912-5>
4. Seve P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S et al (2021) Sarcoidosis: a clinical overview from symptoms to diagnosis. *Cells* 10(4):766. <https://doi.org/10.3390/cells10040766>
5. Al-Kathiri L, Al-Najjar T, Sulaiman I (2019) Sea urchin granuloma of the hands: a case report. *Oman Med J* 34(4):350–353
6. Anjani G, Vignesh P, Joshi V, Shandilya JK, Bhattarai D, Sharma J et al (2020) Recent advances in chronic granulomatous disease. *Genes Dis* 7(1):84–92
7. Brown W, Bonar SF, McGuigan L, Soper J, Boyle R (2020) Blau syndrome: a rare cause of exuberant granulomatous synovitis of the knee. *Skelet Radiol* 49(7):1161–1166
8. Habusta SF, Mabrouk A, Gregush RE (2021) Septic hip joint. *StatPearls, Treasure Island (FL)*
9. Samonis G, Koutserimpas C, Vrioni G, Kampos Martinez E, Kouloumentas P, Alpantaki K et al (2021) Fungal septic knee arthritis caused by aspergillus fumigatus following anterior cruciate ligament reconstruction. *Diagnostics (Basel)* 11(11):1975

10. Villani MC, Hamilton EC, Klosterman MM, Jo C, Kang LH, Copley LAB (2021) Primary septic arthritis among children 6 to 48 months of age: implications for PCR acquisition and empiric antimicrobial selection. *J Pediatr Orthop* 41(3):190–196
11. Levy PY, Fenollar F (2012) The role of molecular diagnostics in implant-associated bone and joint infection. *Clin Microbiol Infect* 18(12):1168–1175
12. Zeidler H, Hudson AP (2021) Reactive arthritis update: spotlight on new and rare infectious agents implicated as pathogens. *Curr Rheumatol Rep* 23(7):53
13. Mathew AJ, Ravindran V (2014) Infections and arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 28(6):935–959
14. Ahvonen P, Sievers K, Aho K (1969) Arthritis associated with yersinia enterocolitica infection. *Acta Rheumatol Scand* 15(3):232–253
15. Toivanen P, Toivanen A (1999) Two forms of reactive arthritis? *Ann Rheum Dis* 58(12):737–741
16. Kuipers JG, Kohler L, Zeidler H (1999) Reactive or infectious arthritis. *Ann Rheum Dis* 58(11):661–664
17. Carter JD, Hudson AP (2009) Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. *Rheum Dis Clin North Am* 35(1):21–44
18. Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR (2004) HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations. *Clin Microbiol Rev* 17(2):348–369
19. Carter JD, Inman RD (2011) Chlamydia-induced reactive arthritis: hidden in plain sight? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 25(3):359–374
20. Sharma M, Sharma S, Sharma A, Sharma K (2020) Chlamydia trachomatis associated reactive arthritis: a urinary PCR based study. *Indian Dermatol Online J* 11(1):21–24
21. Freise J, Bernau I, Meier S, Zeidler H, Kuipers JG (2009) Detection of chlamydia trachomatis-DNA in synovial fluid: evaluation of the sensitivity of different DNA extraction methods and amplification systems. *Arthritis Res Ther* 11(6):R175
22. Abdelghani BK, Faza'a A, Souabni L, Zakraoui L (2014) Reactive arthritis induced by intravesical BCG therapy for bladder cancer. *BMJ Case Rep* 2014:bcr2013202741
23. Wendling D, Verhoeven F, Chouk M, Prati C (2021) Can SARS-CoV-2 trigger reactive arthritis? *Joint Bone Spine* 88(1):105086
24. Miller JB, Aucott JN (2021) Stages of Lyme arthritis. *J Clin Rheumatol* 27(8):e540–e6
25. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, Vandooren B, Foell D, Roth J et al (2005) Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 7(3):R569–80
26. Celis R, Cuervo A, Ramirez J, Canete JD (2019) Psoriatic synovitis: singularity and potential clinical implications. *Front Med (Lausanne)* 6:14
27. Ouboussad L, Burska AN, Melville A, Buch MH (2019) Synovial tissue heterogeneity in rheumatoid arthritis and changes with biologic and targeted synthetic therapies to inform stratified therapy. *Front Med (Lausanne)* 6:45
28. Krenn V, Perino G, Ruther W, Krenn VT, Huber M, Hügler T et al (2017) Fifteen years of the histopathological synovitis score: review and further developments of a diagnostic score. *Z Rheumatol* 76(6):539–546
29. Kriegsmann M, Randau TM, Gravius S, Lisenko K, Altmann C, Arens N et al (2016) Expression of miR-146a, miR-155, and miR-223 in formalin-fixed paraffin-embedded synovial tissues of patients

Synovial alterations in rheumatic diseases and differential diagnoses

The investigation of alterations to synovial tissue can contribute to the diagnosis of joint and systemic diseases. The domain of histological diagnostics is important to differentiate tumorous and inflammatory conditions. Moreover, crystal arthropathies and certain metabolic diseases can be identified. The histological picture of granulomatous synovitis can be caused by a mycobacterial infection, sarcoidosis and foreign body reactions as well as rare genetic diseases. Furthermore, subtyping of amyloidosis is possible in the tunica synovialis. Molecular methods enable reliable and rapid diagnostics of septic arthritis and a subtyping of microorganisms. Additionally, reactive arthritis can also be classified by the identification of DNA or RNA of microorganisms in joint tissue or fluid. The diagnosis of rheumatoid arthritis is based on the American College of Rheumatology (ACR) criteria. Molecular methods, such as micro-RNA technology or proteomics methods can assist in the diagnosis of rheumatoid arthritis.

Keywords

Tunica synovialis · Synovial membrane · Rheumatic diseases · Molecular pathology · Microorganism subtyping

- with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Virchows Arch* 469(1):93–100
30. Kriegsmann M, Seeley EH, Schwarting A, Kriegsmann J, Otto M, Thabe H et al (2012) MALDI MS imaging as a powerful tool for investigating synovial tissue. *Scand J Rheumatol* 41(4):305–309