

(Aus dem Laboratorium der Poliklinik „Ronzoni“ in Mailand.)

## Primäres, diffuses Hämangioendotheliom der Milz.

Von

Dr. med. Noël Orlandi.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. April 1928.)

*Krankengeschichte:* 44jährige Hausfrau, verheiratet. Familienvorgeschichte o. B. Heiratete vor 20 Jahren jetzt noch lebenden und gesunden Mann. 5 normale Geburten. Alle 5 Kinder leben, gesund. Keine Malaria. Wohnete nicht in Malaria-gegenden. Kein Bauchtrauma. Seit einem Jahre Gefühl von Schwere im Epigastrium, Müdigkeit und manchmal vorübergehende Ödeme der unteren Gliedmaßen. Ärztliche Diagnose: Nephritis. Im September 1927 zum erstenmal das Vorhandensein eines „Tumors“ im Hypochondrium festgestellt, der außer des Gefühles von Schwere keine besonderen Störungen verursachte.

*Aufnahmefbefund* (9. XI. 1927): Normal gebaute blonde Frau, sehr wenig herabgesetzter Ernährungszustand. Leichtes Prämalleolarödem. Keine Lymphknotenschwellung. Temperatur 36,5°. Puls 90. Atmung 14. Blutdruck (maximal) 150 mm Hg (Riva-Rocci). Brustorgane o. B. Bauchorgane: Schlaffe Bauchdecken. Leber am Rippenbogen. In der Gegend des linken Hypochondriums eine derbe, glatte Masse, verschieblich mit den Atembewegungen. Im oberen Pol erreicht die 10. Rippe die Achsellinie, der mediane Rand erreicht die Xiphio-Umbilicallinie, der untere Pol dringt bis 2 Querfinger unterhalb der transversalen Umbilicallinie vor, die Ränder sind abgerundet, die Oberfläche glatt, an der Innenseite ist der charakteristische Einschnitt der Margo crematus fühlbar. Betastung nicht schmerhaft. Keine freie Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Die Röntgenuntersuchung ergibt als wahrscheinlichem Sitz der Neubildung die Milz. Nierenuntersuchung (Ureterenkatheterismus) o. B. Harnbefund: 800—1000 ccm. Spezifisches Gewicht 1020. Eiweiß 1%<sub>00</sub> (Esbach). Zucker negativ. Urobilin negativ. Harnstoff = 14%<sub>00</sub>. Chloride = 4%<sub>00</sub>. Mikroskopisch: Hyaline Zylinder. Spärliche Nierenzellen. Zylindroide. Zahlreiche Leukocyten und Epithelien. *Blutbild:* 4200000 rote, 10000 weiße. Hämoglobin 70%. Färbeindex 0,8. 48% kleine Lymphocyten, 5% große, Übergangsform 2%, Türkische Zellen 1%. *Klinische Diagnose:* Milztumor. Entmilzung am 29. XI. 1927. Milz frei von Verwachsungen. Tod 3 Stunden nach dem Eingriff.

*Obduktion:* 12 Stunden nach dem Tode. *Anatomisch-pathologische Diagnose:* Status post operationem: Splenektomie. Bedeutende endoperitoneale Hämorrhagie. Erweiterung der Herzhöhle. Schwere parenchymatische Myokarddegeneration. Diffuse chronische Nephritis. Allgemeine akute Anämie. Histologische Untersuchung: Schilddrüse o. B. Nieren: Chronische diffuse Nephritis. Myokard: Chronische entzündliche und frische degenerative Veränderungen. Leber: Blustauung, leichte Rundzellenanreicherung. Kupfersche Zellen o. B. 2 Lymphknoten aus der Bauchhöhle: geringe Hyperplasie der Keimzentren. Weder Metastasen noch Anzeichen einer Hyperplasie des reticulo-endothelialen Apparates. Milz 800 g, 15 × 10 × 8 cm. Form rundlich, Oberfläche glatt. Kapsel verdickt, weißlich,

undurchsichtig. Keine besonderen Gefäßveränderungen am Hilus. Keine Lymphknoten in der Umgebung des Operationsstumpfes. Schnittfläche vollständig verändert in ein geflecktes, fast porphyrartiges Gewebe (Abb. 1). Man bemerkt rötliche Streifen sowie Flecken von derselben Farbe auf grauweißlichem Untergrund, die verschiedene Formen und Größe sowie unscharfe Ränder besitzen. Mitte der größeren hämorragischen Zonen ist grau-gelblich, deutlich nekrotisch. Die Konsistenz, mit Ausnahme der hämorragischen Gebiete, ist erhöht.

*Histologischer Befund:* Es wurden zahlreiche Stücke aus den verschiedensten Gegenden untersucht. Nur an den Rändern noch vereinzelt Überbleibsel von Lymphknötchen und Trabekeln erkennbar. Das vorherrschende Gewebe hat einen an den venösen Sinus der Milz erinnernden Bau.

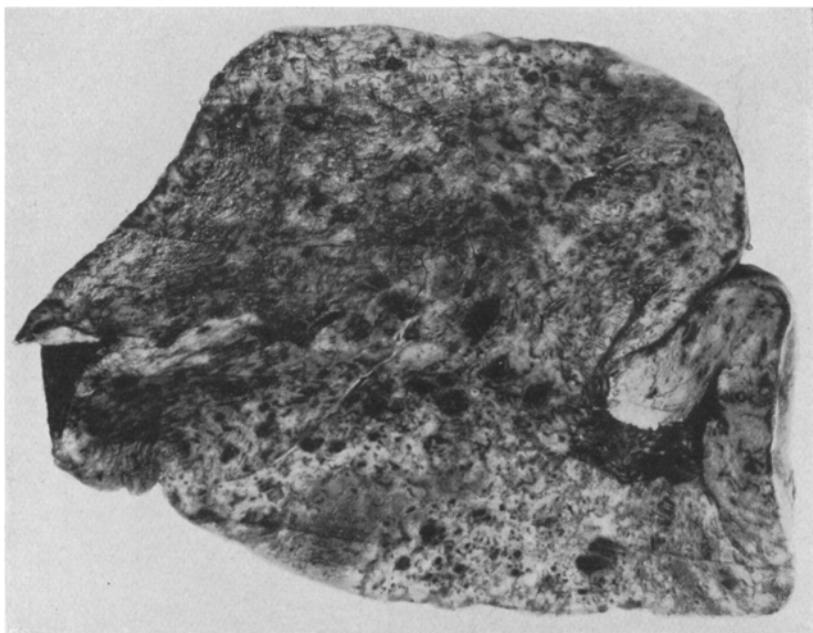


Abb. 1.

Bei schwacher Vergrößerung bietet das Gewächs das Aussehen eines kavernösen Hämangioms, da die Struktur des Gewebes hauptsächlich aus einem Gefäßnetz, einem Geflecht von verschiedener Größe und Form, besteht.

Die Hohlräume, mitunter lang, eng, fast rißähnlich, sind von einer einzigen Endothelschicht ausgekleidet, und zwar von langgestreckten, spindelförmigen Zellen mit ellipsoidischen, oft stark gegen das Sinuslumen vorspringender Kerne. Zelle ist fein granuliert, acidophil, Kern hell mit feinem, chromatischem Geflecht.

Lichtung der Spalträume fast stets leer, wodurch hauptsächlich die helle Farbe des Gewächses erklärt wird. In manchen Stellen jedoch enthält es rote Blutkörperchen, selten Lymphocyten, Splenocyten, manchmal Eosinophile.

Die genannten Hohlräume sind von einem Gerüst von Fibrillen begrenzt, feiner zentralwärts, kräftiger peripheriewärts.

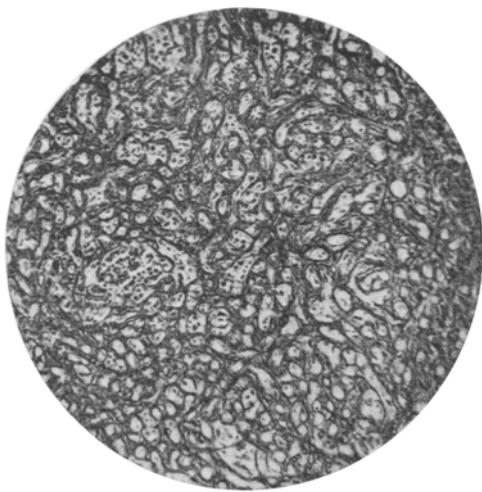


Abb. 2.

Mit der Bielschowskischen Methode wird dieses Reticulum argentophiler Fasern sichtbar, die in ihrem Bau und ihrer Lage dem normalen Aussehen der Gitterfasern der Milzpulpa entsprechen (Abb. 2).

Das Hauptmerkmal dieses Gewächses besteht jedoch in einer *endothelialen Wucherung*, die sich in zweifacher Weise zeigt: einmal durch eine zottige Wucherung des Gefäßendothels, sodann durch Verdichtung der Endothelien bis zur Bildung von epithelähnlichen Anhäufungen (Abb. 3, 4 und 5).

Im 1. Falle bilden sich an den Wandungen der Gefäßräume Erhebungen, die sich allmählich

dem Lumen zuwendend, echte Papillen werden, die aus einem Gerüst von Gitterfasern bestehen und von einer Schicht Endothelzellen ausgekleidet werden.

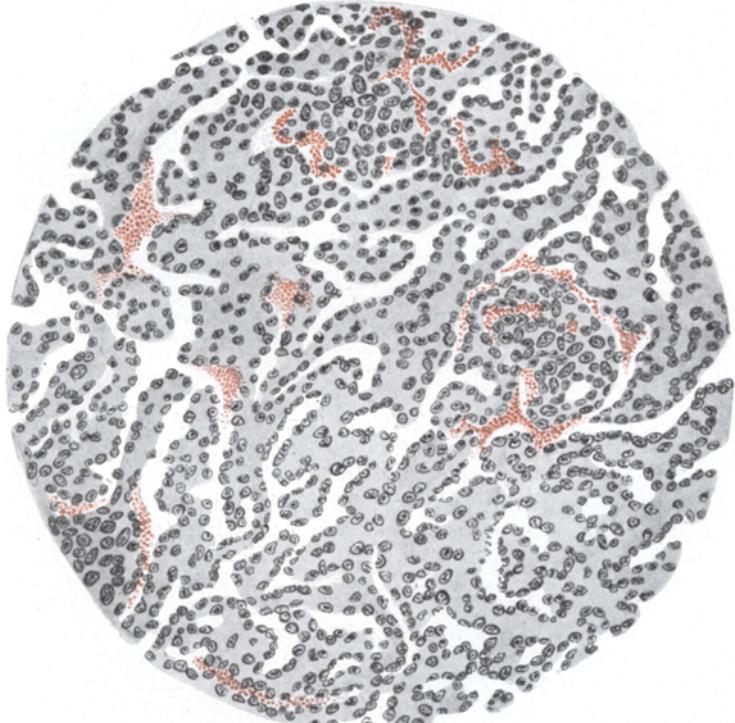


Abb. 3.

Im 2. Falle erscheint die Wucherung sofort viel deutlicher: die Zellen werden größer, rundlich, vieleckig, mit einem runden, blasenförmigen Kern und verdichten sich zu epithelähnlichen Anhäufungen.

Unter diesen Zellen sah ich manchmal Mitosen sowie zahlreiche mit Hämosiderinpigment beladene Zellen, dagegen nie Riesenzellen.

In diesem Gebiete ist eine reichlichere Blutansammlung vorhanden, so daß sich wahre Bluttächen bilden, welche als dunkelrote Flecken auf der Photographie des Gewächses gut sichtbar sind.

In den größeren hämorrhagischen Zonen ist das Zentrum vollständig nekrotisch.

Die Reticulumzellen nehmen nicht an der neoplastischen Wucherung teil. Sie heben sich gut ab mit ihrem chromatinreichen Kern; mitunter sind sie deutlich vermehrt, ohne jedoch ein sarkomatöses Aussehen zu erreichen.

Auch die perivasalen Adventitialzellen nahmen in keiner Weise an der Gewächsbildung teil.

An der Peripherie in der Nähe der bedeutend verdickten Kapsel, sind Zonen von Bindegewebe vorhanden, manchmal fibro-skeletisch hyalin, zellarm, manchmal im Gegenteil reich an Spindelzellen und dadurch an ein Sarkom erinnernd. Das ganze ist trotzdem nicht als sarkomatös zu erklären, da im ganzen doch recht ausgeprägte Ausreifung des Gewebes vorhanden ist. In diesem Gebiete ist das Angiomgewebe spärlich, gleichsam als wäre es von der Bindegewebesverdichtung, die die Oberhand hat, verdrängt.

In dem mit Weigertscher Methode gefärbten Präparaten sieht man keine elastischen Fasern im Gewächs, sondern nur in den Bälkchen der Schichten unterhalb der Kapsel.

Was das normale Milzgewebe anbetrifft, so fand ich, obwohl ich zahlreiche Präparate in vielen Stellen des Gewächses vorgenommen habe, Lymphknötchen nur spärlich, und zwar nur in einigen Zonen unterhalb der Kapsel, welche kleine,

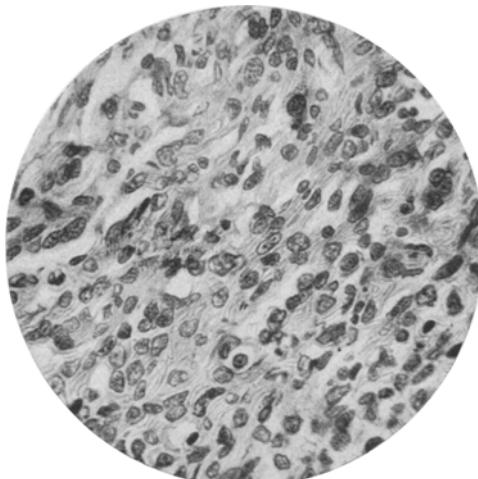


Abb. 4.

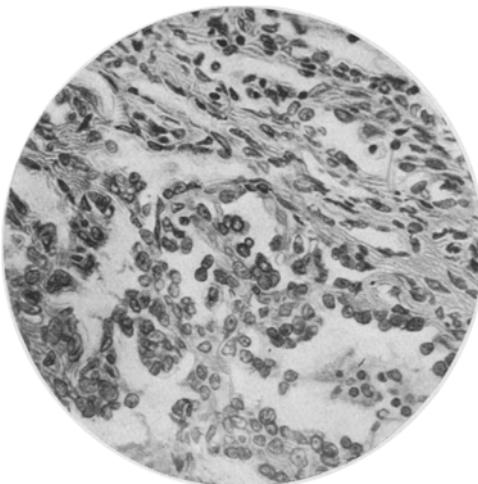


Abb. 5.

unregelmäßig begrenzte Anhäufungen von Lymphocyten darstellen, umgeben von oben erwähntem, fibro-sklerotischem Bindegewebe.

Nirgends konnte ich myelo-hämopoetische Herde feststellen.

Die histologische Untersuchung der Milzarterie und -vene weist keine besondere Veränderung auf, ausgenommen eine Verdickung der Tunica media und der Adventitia.

Die größeren Gefäße in den spärlichen Trabekeln unterhalb der Kapsel scheinen ebenfalls unversehrt, und sind von einem Ring fibro-sklerotischen Bindegewebes, welches dieselben vom neoplastischen Parenchym scheidet, umgeben.

*Es handelt sich mithin um eine im ganzen Organ diffuse Neubildung, im Zusammenhang mit dem Gefäßsystem der roten Pulpa, nebst Wucherung der endothelialen Auskleidung.*

Das Wachstum vollzog sich sicherlich langsam seit länger als 1 Jahr. Patientin verspürte die ersten Störungen wahrscheinlich erst, als das Gewächs bereits eine gewisse Größe erreicht hatte.

Der histologischen Beschreibung sowie den Abbildungen gemäß ist es ausgeschlossen, daß es sich in diesem Falle um eine einfache Endothelhyperplasie oder um eine einfache Hamartiebildung des Capillarsystems oder um eine hyperplastische Erkrankung des reticulo-hystiocytären Systems (Typus *Gaucher*) handelt.

Es ist ein echtes Gewächs. Welcher Art? Zunächst würde man „Angiom“ sagen. Jedoch handelt es sich nicht um eine einfache Gefäßwucherung, um eine einfache Gefäßneubildung. Es handelt sich um ein Gewächs, welches, wenn auch von Blutgefäßen entstanden und imstande ist, die Eigentümlichkeiten der Elemente, von denen es abstammt, reifen zu lassen, doch eine Wucherung der Endothelien mit Übergangsformen zwischen seinen eigenen Zellen und den Endothelien aufweist, es handelt sich um ein Gewächs, dessen Elemente das Bestreben haben, Auskleidungen der Gefäßräume zu bilden, sowie die Neigung, zottige Wucherungen oder mehrere Schichten mit zentripetaler endothelialer Wucherung zu gestalten. Diese sind die Merkmale des Endothelioms. (*Barbacci, Borst, Borrmann, Lubarsch, Lunghetti, Ravenna*) Es sind mehrere derartige, von Blutgefäßen in verschiedenen Organen entstehenden Gewächse (Leber, Knochen, Schilddrüse, Nieren, Nebennieren, Haut, Hoden) mit verschiedenen Merkmalen, unter verschiedenen Benennungen in der Literatur beschrieben: Hämangioendothelioma intravascularare (*Barbacci, Borrmann*). Capillarendotheliom (*Borrmann*). Endothelioma vascularare (*Ackermann*). Endothelioma intravascularare (*Aman, Maurer*). Angioepitheliom (*Marchand*). Andere, mit vorwiegend sarkomatösem Charakter, sind als *intravasculäres Hämangiosarcoma* (*Bizzozero, Hippel*). Endothelioma angiosarcomatodes (*Ravenna*). Intravasculäres hämangioendotheliales Sarkom (*Martinotti*) beschrieben.

In seiner neuesten Monographie über die pathologische Anatomie der Milz verzeichnet *Lubarsch* keine echten Endotheliome dieses Organes.

Unter den primären Sarkomen der Milz unterscheidet er eine Kategorie von endothelialen und angioplastischen Sarkomen.

Ausgangspunkt dieser Gewächse wäre das Blutgefäßgewebe der Pulpa, insbesondere die Sinusendothelien und das adventitielle, perivaskuläre Gewebe. Nach *Lubarsch* würden in diese Gruppe sicherlich

nur 6 Fälle hineingehören: *Lubarsch-Theile*, *Lubarsch*, *Jores*, *Risel*, *Pick*, *Le Fort*.

Der Fall von *Lubarsch-Theile* als „sarkomatöses Angiom“ veröffentlicht, betrifft einen 56jährigen Mann. Die Milz wog 2500 g. Histologisch bot die Milz in einigen Teilen das Aussehen eines Angioms, in anderen das eines Spindelzellsarkoms, Metastasen in der Leber, Magen und Lungen. Im Falle von *Risel* „endothiales Sarkom“ handelt es sich um einen 52jährigen Mann. Die Milz wog 2391 g, maß  $21 \times 22 \times 10$  cm, ihre Konsistenz war erhöht, kompakt, dunkel-rötlich gefärbt, mit gelblichen und gelblich-weißlichen Knoten bedeckt. Das Gewächs erstreckte sich über das ganze Organ und war durch Wucherung der roten Pulpa hervorgegangen oder genauer durch Wucherung der Sinusendothelien. Es waren an Spindelzellen reiche Zonen vorhanden, die nach *Risel* vom Bindegewebe abstammen sollen, in anderen Zonen dagegen bot die lebhaftere Wucherung des Endothels das Aussehen von epithelialähnlichen Bildungen. Es waren Lebermetastasen vorhanden. Das von *Jores* erläuterte Gewächs „Sarkomatöses Angiom“ gehörte einer 45jährigen Frau an. Das Gewächs wog 3600 g, maß  $31 \times 15 \times 16$  cm. Es hatte eine kavernöse Beschaffenheit und spindelzellensarkomähnliche Zonen. Es waren ebenfalls Lebermetastasen vorhanden. Der Fall von *Le Fort* „Milzendotheliom“ betrifft einen 56 Jahre alten Mann. Die Milz wog 4800 g, enthielt zum größten Teil Hohlräume, der andere Teil bestand aus soliden Knoten. Die Cystenwandungen waren von angiomatösem Charakter, die anderen bestanden aus einer Endothelwucherung, mit sarkomatösem Aussehen. In der nicht veröffentlichten Beobachtung von *Pick* (von *Lubarsch* berichtet) handelt es sich um eine 38jährige Frau. Die Milz wog 2600 g und war makroskopisch meinem Falle sehr ähnlich. Bei der histologischen Untersuchung zeigte sie einen schwammigen Bau mit von Endothelien ausgekleideten Hohlräumen in einigen Zonen, andere dagegen waren von spindeligen und polymorphen Elementen, echten sarkomatösen Knoten überwuchert.

Zu diesen Fällen möchte ich noch zwei weitere hinzufügen, die, meiner Meinung nach, zum gleichen Typus gehören: die Fälle von *Langhans* und von *Pasinetti*.

Das von *Langhans* untersuchte Gewächs „pulsierende kavernöse Geschwulst mit Lebermetastasen“ betrifft einen 30jährigen Mann. Die Milz maß  $23 \times 15 \times 10,5$  cm. Vom normalen Milzparenchym war nur wenig in der Peripherie übriggeblieben. Bei der histologischen Untersuchung zeigte sich der Bau eines kavernösen Gewächses und eine Wucherung der Sinusendothelien. Die Hohlräume sind weiter als die normalen und enthalten viele den Endothelien ähnliche Zellen von polyedrischer anstatt länglicher Form. Die endothiale Wucherung in ihrer lebhaften Entwicklung rief einen Spaltungsprozeß der Pulpa hervor und bildete somit echte Blutlachen. Es waren Lebermetastasen vorhanden. Bei der Beobachtung von *Pasinetti* handelt es sich um einen 27jährigen Mann. Die Milz maß  $25 \times 11 \times 9$  cm. Die Schnittfläche erscheint gräulich, an manchen Stellen, grau-gelblich, glatt, kompakt, von erhöhter Konsistenz, mit einer zentralen erweichten Zone. Die neoplastischen Zellen wuchern in das Lumen des Milzsinus hinein und stammen von der Endothelauskleidung der Wandungen. Es waren noch die Malpighischen Knötkchen erkennbar. Metastasen in der Leber, Lungen, Lymphknoten, Muskeln der Bauchwandung.

Falls wir uns auf von Endothelien des Sinus der Milzpulpa abstammende Gewächse beschränken wollen, so würden nur diese Fälle in diese Kategorie hineingehören.

Es sind noch Fälle mit gleichlautender Benennung veröffentlicht, aus der histologischen Beschreibung jedoch ergibt sich ihr verschiedener Ursprung oder ihre verschiedene Natur.

So ist z. B. der von *Böckelmann* mitgeteilte Fall, ein Angiosarkom, wahrscheinlich aus dem Bindegewebe der Kapsel entstanden, der Fall von *Temoïn* und *Bennel* ist sicherlich ein Peritheliom, ebenso der Fall von *Cerkasow*.

Das von *Grabowski* als „*Angioma sarcomatodes systematisatum*“ bezeichnete Gewächs stellt eine Gewächsbildung des reticulo-endothelialen Apparates dar.

Ich glaube, daß mein Fall, obschon er zu dieser Kategorie von Gewächsen gehört und den Fällen von *Langhans* und *Risel* ähnlich ist, dennoch eine besondere Stellung beanspruchen kann.

Es handelt sich um ein echtes *Hämangioendotheliom der Milz*, weil es einen typischen angiomatösen Bau nebst Endothelwucherung besitzt.

Mein Fall unterscheidet sich hauptsächlich von allen anderen dadurch, daß ein sarkomatöses Kennzeichen fehlt. Die Gefäßwucherung erreicht ihren Endzweck, d. h. reifes vasculäres Gewebe zu bilden und nicht angiosarkomatöse Komplexe.

Wenn auch manche Zonen eine Verdichtung der Bestandteile aufweisen, so erreichen sie doch nie einen atypischen Bau und Lage, und es fehlt jener Zellpolymorphismus, den man in vielen Fällen von Sarkendotheliomen bemerkt, und der, nach *Lubarsch*, ein Merkmal von überstürztem Wachstum ist.

Ein anderer charakteristischer Unterschied zwischen diesem Gewächs und den anderen ist seine Gutartigkeit, da Metastasen sicherlich fehlten, wie es die histologische Untersuchung der Leber und der Lymphknoten beweist. Die geringe Neigung, Metastasen zu bilden, ist eine Eigentümlichkeit der echten Endotheliome (*Borst*), und tatsächlich beruhen die in allen anderen Fällen beschriebenen Metastasen auf Beteiligung sarkomatöser Natur.

Was den Einfluß äußerer Umstände auf die Entstehung dieses Gewächses anbelangt, so finden wir in der Krankengeschichte keine positiven Anhaltspunkte. Bei ähnlichen Gewächsen der Leber legen alle Untersucher, die sie beschrieben haben, Wert auf Traumen oder vorher bestandene cirrhotische Veränderungen.

Aus der Krankengeschichte meiner Patientin geht kein Trauma hervor, auch keine infektiöse Erkrankung, kein Herzfehler, die Kreislaufstörungen in der Milzpulpa hätten hervorrufen können.

Wenn man auch bei Milz (wie bei Leber: *Fischer*) an eine multizentrische Entstehung eines Gewächses von beschriebenen Typus denken kann oder an embryonale Anlagefehler der roten Pulpa, so kann man das eben nur annehmen, nicht beweisen.

Das Gemeinsame der makro- und mikroskopischen Tatsachen ruft in diesem Falle den Eindruck hervor, als ob das gesamte Sinussystem Ausgangspunkt des Gewächses wäre und als ob dasselbe durch neoplastische Umwandlung der gesamten Blutgefäße der Milzpulpa entstanden sei.

---

### Literaturverzeichnis.

- Barbacci*, I tumori. Ediz. Vallardi 1915. — *Böckelmann*, Über ein Angiom der Milz. Inaug.-Diss. Greifswald 1906. — *Borrman*, Zum Wachstum und zur Nomenklatur der Blutgefäßgeschwülste. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **157**, 297. 1899. — *Borst*, Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden: Verlag Bergmann. — *Cerkasow*, Primäres Peritheliom der Milz. Ref. *Zentralbl. f. pathol. Anat.* 1907, Nr. 4, S. 153. — *Fischer*, Über ein primäres Angicendotheliom der Leber. *Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* **12**. 1913. — *Foot Chandler*, On the endothelium of the venous sinuses of the humen spleen. *Anat. record* **36**, Nr. 1, S. 91. 1927. — *Crabowski*, Angioma sarcomatodes systematicatum. *Arb. a. d. pathol. Inst. d. poln. Univ.* **2**, 53. 1927. — *Jores*, Ein Fall von sarkomatösem Angiom der Milz und Leber. *Zentralbl. f. pathol. Anat.* **19**, Nr. 16, S. 662. 1908. — *Langhans*, Pulsierende kavernöse Geschwulst der Milz mit metastasierenden Knoten in der Leber. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **75**, 273. 1879. — *Le Fort*, Splenectomy pour endotheliome de la rate. *Bull. et mém. de la soc. de chir. de Paris* 1903, S. 1176. — *Lubarsch*, Milz. Henke-Lubarsch, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. I. Bd., II. Teil. Verlag Springer 1927. S. 710. — *Lunghetti*, Tumori in generale. Unione Tip. Ed. Torinese 1923. — *Pasinetti*, Endothelioma primitivo della milza. *Riv. veneta di scienze med.* **37**, H. 2, S. 113. 1902. — *Pick*, zit. nach Lubarsch. — *Ravenna*, Sui cosidetti tumori endoteliali. *Arch. per le scienze med.* **29**, Nr. 6, S. 124. 1905. — *Risel*, Über die großzellige Splenomegalie und über das endotheliale Sarkom der Milz. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* **46**, 241. 1909. — *Sobotta*, Anatomie der Milz. Jena: Verlag G. Fischer 1914. — *Temoin e Bonnel*, Sarcome endothérial primitif de la rate. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris* 1913, Nr. 1, S. 55. — *Theile*, Über Angiome und sarkomatöses Angiom der Milz. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **178**, H. 2, S. 296. 1904.
-