

(Aus der Pathologischen Anstalt der Universität Basel.)

Lymphatische Leukämien ohne Systemerkrankung der Lymphknoten.

Von
R. Rößle.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. Juli 1929.)

Es ist bekannt, daß lymphatische Leukämien in ihren Anfangsstadien durchaus noch nicht die systemartige Beteiligung aller Lymphdrüsengruppen aufweisen, wie die weiter fortgeschrittenen Fälle es in der Mehrzahl tun; gewisse Teile des „lymphoiden Apparates“ bleiben recht häufig dauernd verschont. Solange wir noch nichts über die Ursachen dieser Blutkrankheit wissen, ist dieses wechselvolle Verhalten vieldeutig. Ganz unverständlich und doch wohl von einer gewissen grundsätzlichen Bedeutung für die Auffassung vom Wesen der Leukämien sind aber diejenigen Fälle, wo die typischen Brutstätten der betreffenden Blutkörperchen bei den Leukämien dauernd unbeteiligt oder wenigstens im Hintergrund des pathologischen Gesamtbildes der Fälle bleiben. Es können dann nur Gewebe für die Neubildung der Leukocyten und Lymphocyten und ihre Einfuhr ins Blut in Betracht kommen, welche sonst — d. h. in typischen Fällen — vom Prozeß der pathologischen Leukopoese sekundär oder gar nicht ergriffen werden.

Für die lymphatischen Leukämien bestehen hierfür von vornherein insofern mehr Möglichkeiten, als die Lymphocytopoese im Körper viel verbreiteter bleibt als die Leukocytopoese. Die extramedulläre Blutbildung von myeloischen Elementen erscheint uns als etwas Krankhaftes, mit einer gewissen ubiquitären Entstehung der Lymphocyten hingegen müssen wir heute rechnen, sofern wir nicht an dem wohl fast allgemein aufgegebenen Standpunkt festhalten, daß die Keimzentren der lymphoiden Gewebe der alleinige Entstehungsort der Blutlymphocyten sind.

Bisher sind nur sehr wenige solcher Fälle von ausgesprochen chronischer lymphatischer Leukämie ohne Hyperplasie der Lymphknoten mit Sektionsbefunden beschrieben worden. Die beiden folgenden Be-

obachtungen stellen in einzelnen Punkten einzigartige Vorkommnisse dar, so daß sich ihre ausführliche Mitteilung wohl rechtfertigt.

Im ersten Fall handelt es sich um eine nach dem Blutbilde klassische lymphatische Leukämie, bei der anstatt der Lymphknoten nur die Milz und das Knochenmark, letzteres aber wenig, im entsprechenden Sinne erkrankt waren; die Milz stand mit ihrer totalen lymphoiden Umwandlung so im Vordergrund, daß man fast versucht wäre, mit *Virchow* von einer *lienalen Leukämie* zu sprechen.

Der andere Fall ist als eine Lymphadenosis cutis zu bezeichnen und verlief unter dem Bilde einer schweren allgemeinen Erythrodermie. Die Fälle sind von mir auf der 12. Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie in Basel demonstriert worden (kurzer Bericht in der Schweiz. med. Wschr. 1928, Nr 43).

1. Fall.

Der Krankengeschichte der 85jährigen Kranken, für deren Überlassung ich Herrn Kollegen Prof. R. Stähelin danke, entnehme ich folgende Angaben:

Die Familiengeschichte ist belanglos. Die eigene Vorgeschichte mit Ausnahme einer überstandenen Gürtelrose ebenfalls.

Die jetzige Krankheit begann 4 Monate vor dem Eintritt ins Krankenhaus mit Müdigkeit und Schmerzen in allen Gliedern, ein Geschwür an der Nase besteht seit 2 Jahren, neuerdings auch ein solches an der Wange. Das erstere wurde mit Radiumbestrahlung behandelt.

Seit 8 Tagen traten blutunterlaufene Hautstellen, ohne daß Verletzungen vorliegen, auf. Diese Blutungen und der Kräfteverfall veranlaßten die Kranke, sich aufnehmen zu lassen. Der Krankenhausaufenthalt dauerte 3 Wochen. Leber und Milz waren nicht vergrößert, die Reflexe boten nichts Besonderes. Es besteht beginnende senile Verblödung. Eine 14 Tage vor dem Tode ausgeführte Blutuntersuchung ergab folgendes:

Hämoglobin	60/95
Rote	3 600 000
Index	0,88 %
<i>Leukocyten</i>	97 500
<i>Leukocyten</i>	95 400 (2. Zählung.)
Segmentkernige	25,0 %
Stabkernige	1,0 %
Eosinophile	0,5 %
Basophile	0,5 %
<i>Lymphocyten</i>	70,0 %
Plasmazellen	0,75 %
Monocyten	2,25 %
Wenig Plättchen.	

Der Tod erfolgte unter zunehmender Schwäche.

Die 11 Stunden nach dem Tode vorgenommene Leichenöffnung (S. N. 292/28) ergab folgendes:

Abgekürztes Protokoll: Leiche einer kleinen (157 cm), 42 kg wiegenden alten Frau in Totenstarre. An mehreren Stellen der Haut, besonders an den Beinen sind fleckige, dunkelrote bis violette Unterhautblutungen. Keine wassersüchtigen Anschwellungen. Die Körperhöhlen sind frei von Ergüssen, die Lage ihrer Eingeweide

regelrecht. Das Herz ist beträchtlich vergrößert (362 g), sehr schlaff, es enthält Blut und Leichengerinnsel von gewöhnlichem Aussehen. Die Klappen und die großen Schlagadern sind unverändert, die Kranzgefäße etwas steif. Lungen blaßrot, in den Randteilen unelastisch gebläht, nirgends sind Verdichtungen. In den Bronchien ist dünner Eiter. Nur der linke Unterlappen ist schlaff und luftleer. Die Lymphknoten der Lungenwurzeln sind klein und stark verrußt. Zungenfollikel und Gaumenmandeln sind klein. Die neben der Luftröhre gelegenen Lymphknoten sind nur wenig vergrößert, desgleichen der Lymphknoten der Luftröhrengabelung. Die Milz ist in geringem Grade vergrößert (220 g), ihre Kapsel verdickt, das Gewebe gleichmäßig rot, schlaff, aber nicht erweicht, die Schnittfläche läßt keine Lymphkörper erkennen. Die Pulpa ist etwas abstreifbar, dunkelrot. Die Leber ist klein (1020 g), hat zarte Kapsel, die Schnittfläche zeigt bei brauner Farbe deutliche Lappchenzeichnung. Der Blutgehalt ist gering. Nieren klein, fein gehöckert, mit einzelnen gröberen Vertiefungen der Oberfläche. Schnittfläche mit verschmälelter Rinde bei deutlicher Zeichnung. Beckeneingeweide o. B. Magen eng, mit glatter, etwas grauer Schleimhaut. Auch der Dickdarm etwas schwärzlich-bräunlich pigmentiert. Weder hier noch im Dünndarm sind die lymphoiden Apparate sichtbar. Die Lymphknoten neben der Aorta sind klein, desgleichen die Leistenlymphknoten und diejenigen des Gekröses, ferner die des Halses und der Achselhöhlen. Das Knochenmark im Schafte des Oberschenkelknochens ist braunrot. Das Ergebnis der Schädelsektion belanglos, abgesehen von der Dura, die an ihrer Innenfläche über dem rechten Großhirn gelblichweiße Verdickungen durch festhaftende rötliche, ablösbare Auflagerungen zeigt. Die Diploe des Schädeldaches ist reichlich.

Sektionsdiagnose: *Lymphatische Leukämie ohne Hyperplasie der Lymphdrüsen*, geringe graue Hyperplasie des Knochenmarks und geringe Hyperplasie der Milz. Atrophie der lymphoiden Apparate des Darmes und des übrigen Körpers. Agonale schlaffe Pneumonie im linken Unterlappen. Braune Entartung des früher hypertrophischen Herzens. Arteriosklerotische Schrumpfnieren. Chronisches Lungenemphysem. Chronische verruköse Endokarditis der Mitralis. Hämorrhagische Diathese mit Blutungen der Haut, des Lungenfelles und des Mediastinums. Leichte Kyphose der Brustwirbelsäule. Verwachsungen der Lungen. Cancroid der linken Wange. Narbe von geheiltem Cancroid der Nase. Hyperostose und Osteoporose des Schädels. Kropfknoten.

Chronische Pachymeningitis fibrinosa über der rechten Großhirnhälfte. Hydrocephalus internus. Chronischer Magenkatarrh. Polypen des Uterus. Kleincystische Entartung beider Eierstöcke. Cysten der Nieren. Mäßige Abmagerung.

Mikroskopische Untersuchungen.

Lymphknoten:

1. Epigastrischer Lymphknoten: Bietet ein merkwürdig widersprechendes Bild von Atrophie und Hypertrophie, letztere allerdings nur mikroskopisch in dem Sinne, daß das spärlich vorhandene lymphoide Gewebe reich an Lymphocyten ist. Sie sind einformig in bezug auf Größe und Kernbeschaffenheit. Andere Elemente fehlen, das feine Gerüst ist ziemlich überdeckt. Atrophie liegt insofern vor, als der Lymphknoten sehr klein, die Kapsel dick, der Hilus stark fettdurchwachsen und die Trabekel sehr deutlich sind. Die Kapsel ist schwach durchsetzt von Lymphocyten. Im freien periglandulären Fettgewebe und um dessen Gefäße keine Lymphocytenansammlungen.

2. Paraaortaler Lymphknoten: In größeren Übersichtsschnitten aus dem Fett um die Bauchorta sind keine Lymphknoten auffindbar. In der Adventitia der Arteria mesenterica inferior sind mittelstarke Lymphocytenansammlungen und hämosiderotische Ablagerungen.

3. Zwei inguinale Lymphknoten: Klein, mit dicker Kapsel, stellenweise mit nacktem Balkengerüst und teilweiser Fettdurchwachsung. Das vorhandene lymphoide Gewebe wiederum sehr dichtzellig, die Randsinus in einem Knoten eng bzw. zusammengedrückt und ohne abnorme Zellformen. In beiden Lymphknoten starke hyaline Degeneration und beträchtliche Hämosiderose. Im 2. Knoten sind die Sinus offen, enthalten wenig Erythrocyten und Lymphocyten, dagegen spindelförmige, ausgespannte und runde einkernige Elemente. Die Kapsel ist nicht zellig infiltriert.

4. Halslymphknoten: Befund wie bei den vorigen, jedoch undeutliche Begrenzung durch die Kapsel. Es findet sich ein Übergang des Lymphknotens in Fettgewebe mit kleinen lymphoiden Inseln, offenbar außerhalb der ursprünglichen Begrenzung des Knotens. An einer Stelle ist die noch vorhandene Kapsel durch Lymphocyteninfiltrate etwas auseinandergesprengt. Innerhalb des lymphoiden Parenchyms ist das feinere Reticulum ganz überdeckt.

5. Lymphknoten der Bifurkation der Trachea: Leichte Vergrößerung, die Kapsel dünn, im Innern mäßige Anthrakose, daneben rußfreies, ziemlich üppiges, dicht mit Lymphocyten gefülltes lymphoides Gewebe. Die Sinus sind schwach mit abgeschilften Sinusepithelien gefüllt (Sinuskatarrh wegen der Lungenentzündung). Wie in allen vorigen Lymphknoten auch hier völliger Mangel an Keimzentren.

Milz: Das ganze Gewebe vollkommen lymphoid umgewandelt; außer den spärlichen Trabekeln und Arterien findet sich kein Wegweiser durch das Gewebe, Pulpa und Sinus nicht auffindbar. Der ganze Zellbestand besteht einförmig aus kleinen Lymphocyten ohne Beimengung anderer Zellformen, insbesondere fehlen auch Lymphoblasten und Knochenmarkselemente, vor allem vermißt man auch das rote Blut. Die Kapsel der Milz ist ziemlich stark verdickt. Hier, wie in den Trabekeln, erhebliche Hämosiderose.

Leber: Regelrechter Aufbau mit starker grobtropfiger, peripherer Läppchenverfettung. Die Glissonsche Kapsel ist vollkommen frei von Zellinfiltraten, fällt sogar durch ihre besondere Zellarmut auf. In den Capillaren zwischen den Leberzellbalken zahlreiche Lymphocyten, davon eine Anzahl mit schwach eosinophilem, schmalen Protoplasma, außerdem nur rote Blutkörperchen und vereinzelte Erythroblasten. Nirgends Blutbildungsherde. Keine Hämosiderose.

Knochenmark (Femur): Überwiegend Fettmark mit größeren und kleineren lymphoiden Anhäufungen, letztere besonders an den Knotenpunkten des Fettgewebes. Die Zellansammlungen meist fast ganz aus typischen Lymphocyten zusammengesetzt, nur an wenigen Stellen findet man, meist getrennt von dem lymphoiden Gewebe, kleine Bezirke gewöhnlichen Knochenmarks mit regelrechter Zusammensetzung. Ziemlich starke Hämosiderose des Reticulums, auch in den reinen Fettmarkanteilen. Vermehrungsvorgänge an den lymphoiden Zellen nicht auffindbar.

Lunge: Herdförmige eitrige und desquamative Entzündung. Die Zellansammlungen in den Alveolen an den meisten Stellen rein leukocytär oder gemischt leukocytär und katarrhalisch-desquamativ. Starke eitrige Bronchitis. Auch hier im Inhalt keine Lymphocyten, letztere nur in Alveolen aus Schnitten des Oberlappens mit frischen entzündlichen Blutungen bei Ödem.

Dickdarm: Schleimhaut o. B. Die Lymphknötchen und die zellige Zusammensetzung des Interstitiums zwischen den Schleimhautdrüsen wie sonst. In einem 2. Stück finden sich über die Solitärfollikel hinaus etwas reichlichere lymphocytäre Infiltrate ohne lymphoiden Gewebbau.

Niere: Starke hyaline Umwandlung des Bindegewebes im Mark, starke Arteriosklerose der Rinde mit diffuser Sklerose ihres Zwischengewebes. Ver-

einzelte Verödungen von Glomeruli. Die Harnkanälchen durch postmortale Veränderungen stark verändert. Die größeren Arterienverzweigungen zeigen ziemlich erhebliche Arteriosklerose. Am Rande der arteriosklerotischen Narben leichte kleinzellige Infiltrationen, sonst keinerlei solche in Mark und Rinde, desgleichen nicht im Hilusgewebe.

Haut: Geringfügige, oft unmittelbar unter dem Epidermisepithel gelegene Lymphocytenanhäufungen, außerdem mäßige kleinzellige Infiltrationen um die feinen Cutisgefäße. Die Epidermis ist dünn, atrophisch, die Cutis etwas gequollen. Keine positive Eisenreaktion.

Ein kurzer Rückblick auf den eben beschriebenen Fall ergibt also eine im Blutbild typische, in der Dauer unbestimmte, immerhin höchst wahrscheinlich *chronische lymphatische Leukämie* bei einer Greisin von 85 Jahren *ohne Lymphdrüenschwellungen, mit geringer Schwellung, aber vollkommener lymphoider Metaplasie der Milz und mäßiger solcher des Knochenmarks*. Im Gegensatz zu vereinzelt Lymphknoten, welche, wie diejenigen der Luftröhrengabelung, eine geringfügige Schwellung auf die Größe normaler Lymphknoten im Kindesalter aufwiesen, war die Mehrzahl derselben makroskopisch und mikroskopisch ausgesprochen atrophisch, die offenen lymphoiden Organe des Rachenringes und des Darmes in besonderem Maße. Der gewisse Zellreichtum ihrer Reste fällt dagegen kaum ins Gewicht; *als Brutstätte der pathologischen Lymphopoese kommen in erster Linie die Milz und das Knochenmark in Betracht*. Bemerkenswert ist der Befund einer verhältnismäßig starken lymphocytären Infiltration der Dura. Von *Sternberg* (im Handbuch der speziellen Pathologie von *Lubarsch* und *Henke* Bd. II, 1926) und von *Hirschfeld* (im Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe von *Schittenhelm* Bd. I, 1925) werden derartige Fälle ohne literarische Hinweise kurz erwähnt und als sehr selten bezeichnet. *Hirschfeld* vermißt auch in den Fällen, wo ein Teil der lymphatischen Organe an der Krankheit unbeteiligt ist (bereits der weniger seltene Fall, vgl. *E. Holzer* u. a.) mikroskopische Untersuchungen über das Verhalten der letzteren und bezeichnet sie als wünschenswert, um die Histogenese der leukämischen Veränderungen des lymphadenoiden Gewebes genauer zu erforschen. Inwieweit sie dazu wirklich geeignet sind, soll am Schlusse dieser Arbeit erörtert werden. Zwei Mitteilungen über möglicherweise ähnliche Beobachtungen (*Pappenheim* 1900, *Blumer* und *Cordinier* 1903) waren mir leider im Original nicht zugänglich.

2. Fall.

Der 2. Fall, eine bei ihrem Tode 61 jährige Arbeiterin, hat eine lange Krankengeschichte, deren Angaben ich Herrn Kollegen Prof. *Lutz* verdanke¹.

Seit 1920 ist sie wiederholt auf der Dermatologischen Klinik Basel behandelt

¹ Ausführliche Krankengeschichte nach *E. Lutz*. Schweiz. med. Wschr. 1928, Nr 45.

worden. Seit 1900, seit dem 35. Lebensjahre, bestand ein 10 Jahre lang im Winter rezidivierender Ausschlag am linken Bein. Ursprünglich als *Mycosis fungoides* bzw. prämykotische Erythrodermie angesehen, zeigte sie mit der Zeit eine unter den Augen der Ärzte sich immer deutlicher entwickelnde lymphatische Leukämie. Die Geschichte der Familie und ihre eigene ergibt nichts Bemerkenswerthes. 1920 begann ein juckender Ausschlag an beiden Beinen, begleitet von Drüsenschwellungen in der Achsel und in der Leiste. Eine vereiterte Drüse wurde ausgeschnitten. Erst 1924 wurde die Haut krebsrot, rissig und verdickte sich an beiden Handflächen und Fußsohlen. Am Kieferwinkel, längs der Kopfnicker und in den Oberschlüsselbeingruben waren zahlreiche bis bohngroße Lymphknoten zu fühlen, desgleichen in den Achselhöhlen und in der Leistengegend. Die Milz war damals noch nicht vergrößert. Die Haut schuppte, war trocken und scharlachartig gerötet. Kein Nässen, keine Bläschen. Am 5. XI. 1924 betrug die Zahl der weißen Blutkörperchen 12500, darunter große und kleine Lymphocyten 58,66 %, Eosinophile 2 %, Mononucleäre 4,3 %. Die WaR. war negativ. Probeexcisionen vom November 1924 ergaben an einer Lymphdrüse geringe Zeichen chronischer Entzündung und in der Haut ausgedehnte Lymphocyteninfiltrationen. Vereinzelt auch Riesenzellen. Keine Eosinophilen. Juckreiz und starkes Schwitzen plagten die Kranke dauernd. Im November 1925 betrug die Zahl der weißen Blutkörperchen 158800, darunter 91,66 % Lymphocyten, Neutrophile 8 %, Mononucleäre 1 %. Nach vorübergehender Entlassung trat Patientin bald wieder in die Klinik ein. Die Haut zeigte das gleiche Bild der generalisierenden schuppenden Erythrodermie. Es wurde eine Röntgenbestrahlung der Milz vorgenommen, welche die Zahl der weißen Blutkörperchen auf 81300 (76 % Lymphocyten) herunderdrückte. Sie hob sich aber bald wieder auf 116950 (90 % Lymphocyten). Unter zunehmender Hinfälligkeit starb die Kranke im Februar 1927.

Sektionsprotokoll (S.-Nr. 134/27, 61 jähriges Weib), abgekürzt:

Mittelgroße (159 cm) Frau von schlankem Körperwuchs, stark abgemagert (39,1 kg). Am ganzen Körper ist die Haut schwer verändert: Im Bereich des Gesichtes dünn, ganz glatt, glänzend, gespannt, die Unterlider der Augen sind nach außen gedreht. Wimpern fehlen ganz. Die Haare des Kopfes fehlen. Hier sind reichlich Borken, die sich in größeren Schuppen abnehmen lassen, darunter näßt das Gewebe. Am Hinterkopf ist die Schuppung noch stärker. Auch die Haut des Halses ist dünn und schuppt. An der Brust ist sie stark dunkelrot gefleckt, die Flecken sind bald punktförmig, bald flächenhaft und unregelmäßig gerandet, immer ziemlich scharf begrenzt; sie fließen zu größeren zusammen. Die von Flecken freien Teile sind bräunlichgrau. Am Bauch finden sich vielfach Borken wie an der Kopfhaut. In den Flanken sind blutende Stellen, besonders stark ist die Schuppung der Rückenhaut. Die Brustdrüsen sind klein, die linke Brustwarze eingezogen. Die Schamhaare fehlen. Über dem Schambein eine quer verlaufende alte Operationsnarbe. Die Scham klafft, der Scheideneingang ist eng. Am Damm eine Narbe. Die Haut der Beine ist bräunlich und rot, mit Schuppen besetzt, ebenso die der Arme. Die Nägel sind krallenartig, überragen die Fingerkuppen und sind äußerst dick.

Die Eingeweide in richtiger Lage. Die Gebärmutter fehlt. Die Leber ist groß, ihre Oberfläche zeigt zahlreiche graue, eingezogene kleine Herde. Die Milz ist nicht vergrößert und nicht verwachsen. Von den Körperhöhlen zeigt nur der linke Brustfellraum einen Erguß, er ist blutig-trüb. Das Blut im Herzen ist für die Betrachtung mit bloßem Auge unverändert. Herzmuskel, Herzklappen und große Schlagadern ohne Veränderungen. Der Befund an den Lungen belanglos. Zungenrund zeigt nichts Besonderes. Die Gaumenmandeln sind knapp mittelgroß, etwas narbig und kryptenreich. Die Lymphknoten der Luftröhrengabelung

sind feucht, schiefrig, vergrößert, auf der Schnittfläche von grauen Zügen durchzogen, die epibronchialen und paratrachealen ebenso; die Hiluslymphknoten der Lunge schwarz, feucht. Obere Halslymphknoten nicht vergrößert. Die Milz ist von mittlerer Größe (112 g), schlaff, die Kapsel etwas runzelig, auf der Schnittfläche quillt die Pulpa ein wenig und ist etwas abstreifbar, die Farbe ist gleichmäßig graurot, der feinere Bau verdeckt. Die Leber ist groß und entsprechend schwer (1920 g), auf der Schnittfläche bräunlich, etwas feucht. Irgendwelche Einlagerungen zwischen die gewöhnliche Zeichnung sind mit bloßem Auge nicht sichtbar. Der Befund am Magen, Zwölffingerdarm, den Gallenwegen, Nieren und Nebennieren sowie den unteren Harn- und übrigen Beckenorganen belanglos, desgleichen am Pankreas, den großen Bauchgefäßen und am Magendarm. Die Gekröselymphknoten sind nicht vergrößert, eher klein und derb, die Leistenlymphknoten sind vergrößert, auf der Schnittfläche nicht besonders feucht. Die para-aortalen Lymphdrüsen nicht vergrößert. Die Achsellymphknoten wie diejenigen der Leiste auf der linken Seite bilden ein größeres Lymphdrüsenpaket, sind aber nicht miteinander verschmolzen. Die einzelnen Lymphknoten sind höchstens gut bohngroß, haben eine weiße, wenig gespannte Kapsel, auf den Schnittflächen quillt das Gewebe nicht, sondern sinkt im Gegenteil etwas ein, ist bräunlich und glatt oder leicht graurot. Das Knochenmark (Femurdiaphyse) ist stark dunkelrot und weich.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Chronische lymphatische Leukämie. Erythrodermie: Hochgradige Atrophie der Gesichtshaut, narbige Schrumpfung derselben mit Ectropium der Unterlider; ausgedehnte Schuppung und flächenhafte punktförmige Durchblutung der Haut fast des ganzen Körpers mit Atrophie. Onychogryphosis. Geringe Schwellung der inguinalen und axillaren Lymphknoten, fehlende solche der übrigen Lymphknoten. Rote Hyperplasie des Knochenmarks.

Croupöse Pneumonie des rechten Oberlappens im Stadium der grauroten Hepatisation. Bronchopneumonische Herde im rechten Unterlappen. Konfluierte herdförmige Pneumonie im linken Unterlappen mit serofibrinöser Pleuritis und leichter Kompression des Lappens. Kompensatorische Blähung des linken Oberlappens. Leichte Trübung des Myokards. Trübung und Schwellung der Leber. Frische geringgradige Schwellung und Erweichung der Milz (112 g). Leichte Trübung und Stauung der Nieren. Vollkommene Entfettung der Nebennieren. Narbe des Uterus von früherer Amputation des Corpusteiles. Obliteration und chronische Entzündung des Wurmfortsatzes. Hypertrophie der Pylorusmuskulatur.

Mikroskopische Untersuchungen.

1. *Leistenlymphknoten:* Im ganzen etwas vergrößert, mit deutlichem Aufbau des Gewebes aus Kapsel, Trabekel, Sinus, Gefäßen und lymphatischem Gewebe. Die Sinus sind leer, das lymphoide Gewebe dünn besetzt, durchaus nicht überfüllt. Auffällig zahlreiche freie rote Blutkörperchen überall verteilt. Keine Phagocytose und nur geringe Hämosiderose. Die Kapsel ist nicht infiltriert, verhältnismäßig dick, das periglanduläre Fettgewebe frei von Lymphocyteninfiltraten. Im Inneren sind nur in unmittelbarer Umgebung der Capillaren, deren Endothelien zahlreich und groß scheinen, die Lymphocyten dichter gehäuft.

2. *Achsellymphknoten:* Die Hyperplasie ist etwas deutlicher als in den vorigen, aber auch hier ist die Struktur auffällig durchsichtig, ohne daß das Reticulum irgendwie verdickt wäre. Die Kapsel ist verhältnismäßig breit und nirgends von Infiltraten durchsetzt. Im Inneren etwas Plasmazellen zugemischt, sehr wenig Lymphoblasten, die Keimzentren fehlen wie in den Leistenlymphknoten. Auch hier ist der Gefäßbaum im Inneren des Lymphknotens auffällig deutlich, der Inhalt der Blutgefäße enthält wenige Lymphocyten.

3. *Milz*: Der allgemeine Aufbau regelrecht, eher zu deutlich durch die scharfe Unterscheidbarkeit von Pulpa und Lymphfollikeln. Die letzteren sind mäßig groß und ziemlich gut begrenzt. Die Pulpa enthält nur wenig Lymphocyten. Die Sinus sind sehr deutlich, gut begrenzt, mit hohen, blassen Endothelien. Sowohl in der Pulpa wie in den Follikeln sind Blutungen. Das Gerüst der letzteren zeigt hyaline Schollen. Nirgends sind abnorme Zellformen.

4. *Knochenmark*: Es besteht aus Fettmark mit reichlichen myeloischen Herden. Diese sind regulär zusammengesetzt, mit recht zahlreichen Myeloblasten und Myelocyten, wenig Riesenzellen. Erst nach längerem Suchen finden sich Häufchen von Lymphocyten, nicht in follikelartiger Anordnung. In den sehr weiten Blutgefäßen sind auffällig wenig Lymphocyten.

5. *Leber*: Regelrechte Struktur, keine stärkeren lymphatischen Infiltrate der Glissonschen Kapsel, nur geringe Lymphocytenansammlung in deren Ausläufern. Um Gallengänge und Pfortaderäste gar keine solchen. Im Capillarblut der Leberläppchen sind die Lymphocyten deutlich vermehrt.

6. *Thymus*: Im ganzen atrophisch, mit kleinen Parenchymbezirken, die sich mit lymphoiden Zellhäufchen in das Fettgewebe verlieren. Die Hassalschen Körperchen in gewöhnlicher Menge, vielfach verkalkt, vereinzelt cystisch.

7. *Tonsillen*: Schmales bzw. flaches Organ, im ganzen atrophisch, im einzelnen unverändert, ohne abnorme Zellformen und nach außen hin scharf begrenzt.

8. *Lunge*: In einem ersten Stück bietet sie das gewöhnliche Bild einer croupösen Pneumonie im Stadium der grauen und der gelben Hepatisation, wobei dem Alveolarinhalt nur verschwindend wenig lymphocytäre Zellen beigemischt sind. Leukocyten in gewöhnlicher Weise angesammelt. In einem 2. Stück, welches lufthaltige Alveolen aufweist, ist eine mäßige Vermehrung von Lymphocyten in den Capillaren und größeren Blutgefäßen, sonst keine leukämischen Infiltrationen.

9. Die mikroskopische Untersuchung der endokrinen Drüsen (Schilddrüse, Eierstock, Epithelkörperchen, Hypophysis, Epiphysis, Nebenniere, Pankreas) zeigt nichts Besonderes.

10. Die Mamma bietet das Bild ausgesprochener Fibromatose. Die *Niere* zeigte nichts Besonderes, das Hilusgewebe war frei von leukämischen Infiltraten.

11. *Haut*: Von der Haut wurden aus den verschiedensten Körperstellen Stücke der mikroskopischen Untersuchung unterworfen. Für alle gilt, daß die obersten Lagen der Cutis in zusammenhängender, nicht tumorartiger Weise von dichten Lymphocyteninfiltrationen besetzt waren (Abb. 1). Stellenweise fanden sich an eben denselben Stellen Blutungen ohne erkennbaren Grund; die Blutgefäße zeigten keine Veränderungen ihrer Wände. Die Capillaren waren weit, scharf gezeichnet und hatten oft üppige Endothelien. Die Epidermis war überall stark verdünnt, häufig mit Schuppen besetzt, die Mittellage besonders dürtig, das Stratum germinativum manchmal etwas akanthotisch verstärkt. Im allgemeinen bestanden die bis an die Epidermis anstoßenden Infiltrate so gut wie ausschließlich aus kleinen Lymphocyten, Plasmazellen waren wenige, abnorme Zellarten gar nicht beigemischt. Keimzentren fehlten. In den Capillaren sehr reichliche Lymphocyten. Die tieferen Teile der Cutis waren frei von Infiltraten, abgesehen von meist geringen perivaskulären Ansammlungen um die Blutgefäße, vor allem in der Nachbarschaft der Schweißdrüsen. Schon bei Hämatoxylin-Eosinfärbung fielen in den Lymphocytenlagern netzartige Stränge von endothelartigen Zellen auf, bei anderen Färbungen, wie der Massonschen Trichromfärbung, konnte man ein richtiges Syncytium erkennen, das einen deutlichen Zusammenhang mit der Adventitia der Capillaren aufwies. Bei Anwendung der Gitterfaserdarstellung nach Bielschowsky-Maresch trat immer ein in flachen Maschen oder mehr alveolär angeordnetes Fibrillennetz zutage, das sich sehr deutlich von der übrigen Cutis mit ihren braunen

kollagenen Fasern abhob. In den Maschen der so gegitterten Räume lagen die Lymphocyten frei. Die Zellen dieses Netzes enthielten oft Pigment, die Eisenreaktionen verliefen zum Teil stark positiv, besonders in der Umgebung der lymphoiden Neubildung. Angewissenen Stellen, wie in der Kopfhaut, waren die Infiltrate mehr fleckig, fanden sich hyaline Verquellungen von Bindegewebsfasern, leichtes Ödem unter der Epidermis, die behaarten Stellen zeigten keine Haare mehr. Die Oxydasereaktion war überall negativ.

Dieser zweite Fall ist wiederum bemerkenswert durch *das fast völlige Zurücktreten der Lymphknoten im Krankheitsbilde einer schweren chronischen lymphatischen Leukämie*, die sich unter den Augen der behandelnden Ärzte entwickelte; im Jahre 1924 zählte die Klinik 12 500

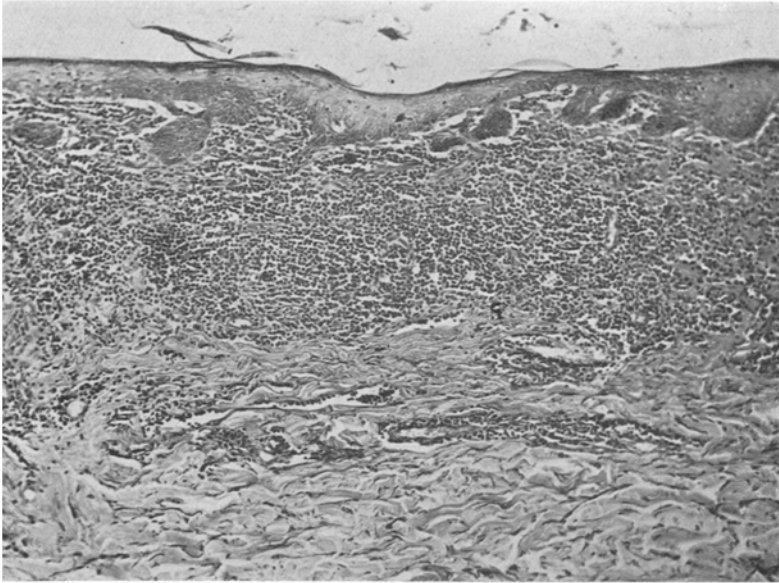


Abb. 1. Lymphadenia cutis als Ausgangspunkt chronischer lymphatischer Leukämie.

weiße Blutkörperchen, darunter 34% Neutrophile und 58% Lymphocyten, im Jahre 1925 158811 Weiße (davon 8% Leukocyten und 91% Lymphocyten), wiederum ein Jahr später 91000 Weiße, darunter 86% Lymphocyten. *Da in diesem Falle weder die Milz noch das Knochenmark wesentliche lymphoide Metaplasie zeigten, von den Lymphknoten nur die der linken Achselhöhle einigermaßen vergrößert erschienen, die Haut aber an allen untersuchten Stellen in ein lymphoides Gewebe geradezu verwandelt erschien, so erscheint eben sie im vorliegenden Fall als die Bildungsstätte der ungeheuren Mengen an Lymphocyten.*

Sehen wir zunächst einmal von den besonderen dermatologischen Seiten des Falles ab und behandeln die Frage, welche Beweise dafür

vorliegen, daß hier *die Haut die Quelle der lymphatischen Leukämie* gewesen ist, so ist der Beweis erstens in der eben betonten, fast ausschließlichen Lymphadenose der Haut bei Fehlen anderer Quellgebiete und zweitens in der organoiden lymphatischen Metaplasie der oberen Cutis, d. h. darin zu sehen, daß es sich nicht um einfache Infiltration derselben gehandelt hat. Freilich der Beweis der dortigen Lymphocytenneubildung als solcher ist nicht zu erbringen; die stark mit Lymphocyten gefüllten Lymphgefäße und Venen der Haut sind bei dem allgemeinen krankhaften Lymphocytenreichtum der Säfte nicht beweisend; daß „Keimzentren“ fehlen, spricht jedenfalls, wie schon beim ersten Fall erwähnt, nicht gegen die örtliche Neubildung in der Haut. Man könnte auf den Einwand kommen, ob denn überhaupt eine Leukämie vorlag und das pathologische Blutbild nicht einfach dadurch bedingt gewesen sein könnte, daß bei Entnahme der Blutproben das abgezapfte Blut aus den angestochenen, an Lymphocyten überreichen Cutislagern ausfloß; dem ist entgegenzuhalten, daß auch die inneren Organe, zwar nicht gleichmäßig, aber doch über jeden Zweifel erhaben, lymphämisches Blut aufwiesen, ferner daß, wie Herr Kollege *Lutz* hervorhob, das Blut aus der nicht veränderten Fingerbeere entnommen wurde und daß sein Lymphocytengehalt nach Bestrahlung bedeutend absank.

So wenig die normale Lymphocytopoese in den lymphadenoiden Geweben sichtbar und überhaupt unmittelbar erfaßbar ist, so wenig ist, mangels des Nachweises der Zellteilungsvorgänge die pathologische Zellneubildung in Fällen wie dem unsrigen und überhaupt bei lymphatischer Leukämie zu demonstrieren. Der Beweis der Herkunft der letzteren aus der Haut gründet sich eben lediglich auf der Umwandlung ihrer Cutis in ein lymphoides *Organ*. Zu einem solchen gehört aber das regelrecht *zusammengesetzte* Parenchym, aufgebaut aus Reticulum und Lymphocyten; mithin kommt es, da über die ungeheuren örtlichen Lymphocytenmengen weiter kein Wort zu verlieren ist, auf die Darstellung des spezifischen Gerüsts an. Wie aus der obigen Beschreibung und den nebenstehenden Abbildungen hervorgehen dürfte, kann nach dem Ausfalle der Faserfärbungen, besonders der Gitterfaserfärbung an dem Vorhandensein eines den normalen Lymphknoten entsprechenden Gerüsts kein Zweifel bestehen (Abb. 2 u. 3). So wenig wir über die chemischen Leistungen der Lymphocyten und des lymphadenoiden Gewebes wissen, so sicher dürfen wir doch annehmen, daß es einen Unterschied macht, ob wir eine einfache „kleinzellige Infiltration“ oder einen lymphadenoiden Gewebsaufbau vor uns haben; vor allem werden wir bei Vorhandensein des letzteren eher an die Möglichkeit einer Lymphocytopoese denken. Der Nachweis des Gitterfasergerüsts und des zu ihm gehörigen Retikuloendothels ist deshalb für die Auffassung der vikariierenden lymphocytopoetischen Tätigkeit der Haut in Fällen von lymphatischer

Leukämie ohne oder mit nur geringer ortszuständiger Hyperplasie des präexistenten lymphadenoiden Gewebes von Wichtigkeit.

Bevor wir auf den lymphadenoiden Aufbau der Haut in unseren und ähnlich gelagerten Fällen weiter eingehen, sei kurz auf die verschiedenen Möglichkeiten der Beteiligung der Haut an Blutkrankheiten (Hämatodermien nach *Cailliau*) eingegangen. Für alle ihre Formen gilt, daß wir nicht erklären können, warum im einzelnen Fall ausnahmsweise auch die Haut Teil des veränderten hyperplastischen hämopoetischen Apparates wird; bedeutsam aber ist, daß es auch bei aleukämischen und pseudoleukämischen Erkrankungen geschieht, ja daß auch die Lympho-

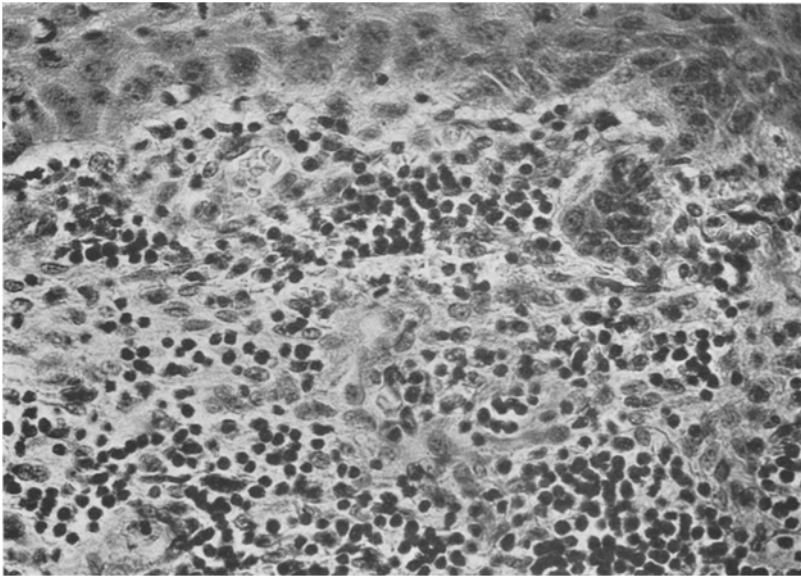


Abb. 2. Lymphadenia cutis. Zeigt die Zusammensetzung der lymphadenoiden Neubildung der Haut aus Reticuloendothel und Lymphocyten. Oben Basalschicht der Epidermis.

granulomatose ihre cutane Varietät besitzt. In diesem Zusammenhang ist natürlich auch des Lupus als einer ausnahmsweisen Verschiebung der Tuberkulose in die Haut zu gedenken. Nicht einig ist man über das Wesen der Mykosis fungoides und ihre Beziehungen zu den Lymphodermien. Auch unser Fall ist von der Klinik als eine prämykotische Erythrodermie mit lymphatischer Leukämie aufgefaßt worden (vgl. *Lutz*, Schweiz. med. Wschr. 1928, Bericht über die 12. Jahresversammlung der Schweiz. Ges. für Dermat. und Venerologie Nr. 45), bis das veränderte Blutbild sich immer mehr in den Vordergrund drängte und bis die mikroskopische Untersuchung den reinen lymphadenoiden und nicht granulomatösen Charakter der Cutisveränderung deutlich

machte. Im Gegensatz zu den anderen genannten Krankheiten und im besonderen zur Lymphogranulomatose hätten wir bei der Mykosis fungoides eine mesenchymale Neubildung, welche die Haut bevorzugt und in Ausnahmefällen auch in den Eingeweiden auftritt. Die Erythrodermie, welche eine Anzahl dieser Hauterkrankungen begleiten kann, wird von der Mehrzahl der Dermatologen nicht als selbständige Erkrankung aufgefaßt, sondern kann sozusagen als eine „façon de vivre“ der Haut unter den gegebenen Grundkrankheiten (Leukämie, Mykosis fungoides, Lymphogranulom) gelten. Dabei stimme ich auf Grund eigens zu meinem Falle vorgenommenen Vergleichsuntersuchungen denjenigen unbedingt zu, welche wie es zuerst *Pinkus*, *Paltauf*, später *Kyrle*, *Jadassohn*, *Naegeli* u. a. getan haben, die Mycosis fungoides von den Lymphodermien streng trennen. Auch *Liechti*, welcher Gelegenheit hatte, Fälle von tumorartiger Beteiligung der inneren Organe bei Mycosis fungoides zu untersuchen, betont, daß die dabei vorhandenen Hautinfiltrate weder in bezug auf die Zusammensetzung, noch in bezug auf die Lokalisation Ähnlichkeit mit denen der lymphatischen Leukämie haben. *Schaumann* teilt die Erythrodermien ein in tuberkulöse, lymphogranulomatöse, lepröse, prämykotische und leukämische. Nur ausnahmsweise betreffen die letzteren, jugendliche Personen, *Rosenthal* bemerkt, daß es keinen Fall von Erythrodermia lymphaeica gäbe, wo eine exfoliative Erythrodermie zu einer klinisch festgestellten lymphatischen Leukämie hinzugesetreten sei, vielmehr sei die Regel, daß die Leukämie sich zur Hauterkrankung hinzugeselle. Dies trifft auch für unseren Fall zu, besagt aber nichts über die Beziehung der Hauterkrankung zur Veränderung des Blutbildes, ein Punkt, auf den wir deshalb zurückkommen müssen.

Die Hauterkrankungen, welche man bei den Blutkrankheiten vorfindet, pflegt man in unspezifische und spezifische Formen zu scheiden (*Arndt* u. a.). Mit den ersteren (*Audrys* „Leukämide“) wollen wir uns nicht beschäftigen; unter den letzteren — nach *Arndt* die weitaus kleinere Gruppe — versteht man Veränderungen der Haut, deren histologischer Charakter der Natur der zugrundeliegenden Erkrankung der blutbildenden Organe entspricht, die Haut wird dabei gewissermaßen selbst zu einem Teil der Systemerkrankung, indem ihr mesenchymales Keimgewebe sich entweder nach der Seite des myeloischen oder nach der Seite des lymphoiden Gewebes entwickelt. Dementsprechend kennen wir Beteiligungen der Haut sowohl bei den Erkrankungen des leukopoetischen als des lymphopoetischen Apparates und zwar bei deren beiden Hauptkategorien, den leukämischen wie den aleukämischen. Die letzteren sind uns im vorliegenden Zusammenhange nur wegen der besonderen Frage der autochthonen Entstehung der Hautveränderungen wichtig; bei den aleukämischen Erkrankungen ist es nämlich an sich

schon viel wahrscheinlicher, daß die Haut nicht als „Metastase“ anzusehen ist, sondern selbständig miterkrankt. Zwischen jenen beiden Hauptkategorien stehen aber die gerade bei den Fällen mit Hautbeteiligung nicht seltenen Übergangsformen, die subleukämischen Erkrankungsarten.

Was die *Formen der Hautveränderungen bei den leukämischen und aleukämischen Erkrankungen* anbelangt, so kann man drei, freilich nicht ganz streng getrennte Vorkommnisse unterscheiden: die diffusen Infiltrate¹, die mehr oder weniger dicht gelagerten Knötchenformen (miliare Lymphadenia cutis, vgl. v. Werther, Rodler-Zyppin, bei Bernhardt knötchenartige neben diffusen Veränderungen) und das tumorartige Auftreten in einzelnen größeren Knoten (Bisiadecki, Riehl, Linser, Nanta, Schubert, Hirschfeld, Tryb, Barth, Brunsgaard, Rolleston und Fox, Fimmen, Bosselini, Hitschmann, Jacobaeus, Nobl, Grosliqk, Schnitter, Zurhelle, G. Herxheimer).

Dies sind die allgemeinen Umrissse über das in bezug auf die Kasuistik sehr bunte Gebiet der hierhergehörigen Vorkommnisse. Es würde zu weit führen, die in der Literatur zerstreuten und seit Nantas Arbeit (1912) nicht mehr gesammelten Beobachtungen genauer anzuführen². Ich begnüge mich mit einem kurzen Hinweis.

Fälle von spezifischen Veränderungen der Haut bei leukämischer Myelose: Brunsgaard (Sektion: typische myeloische Leukämie), Rolleston und Fox (zit. nach Nanta), Zurhelle, Buschke-Hirschfeld, Schultze, Schnitter, Herxheimer (Myeloblastenleukämie mit geschwulstartigen Wucherungen in der Haut), Arzt (chronische myeloische Leukämie mit tumorartigen Hautveränderungen).

Diffuse „universelle“ Beteiligung der Haut (entsprechend der Lymphadenia cutis) ist bisher nach Arndt noch nicht beobachtet worden, also gibt es nur die Myelosis (leucaemica bzw. aleucaemica) cutis circumscripta.

Fälle von spezifischen Veränderungen der Haut bei aleukämischer Myelose: Chloromylösarkomatose (Sternberg, Hitschmann); Chloromylom (Jakobaeus, Fabian, Stevens). Vielleicht gehört auch der weiter unten erwähnte Fall von Gans (Mitbeteiligung der Haut an einer Polycythämie in Form myelocytärer Infiltrate) hierher.

Fälle von spezifischer Beteiligung der Haut bei leukämischer Lymphadenose: Riehl, Linser, Pinkus, Arndt, Schnitter, Rodler-Zyppin; großzellige lymphatische Leukämie: Bernhardt, Ketron und Gay, Tryb (keine Sektion); C. Kreibisch (keine histologische Untersuchung, keine Sektion); C. Dencker (47jähriges Weib, sarkomartige Beteiligung der Mammae); Werther (40jähriger Mann, keine Sektion); Barth (67jähriges Weib, 94% Lymphocyten, Hautinfiltrate von großen Lymphocyten, keine Sektion); Kren (kurzes Referat); Zumbusch, Arzt (2 Fälle, keine Sektion).

Fälle von spezifischer Beteiligung der Haut bei aleukämischer Lymphadenose:

¹ Erythrodermien mit und ohne solche sahen: bei myeloischer Leukämie Burckhardt; bei lymphatischer Leukämie Riehl, Nicolau, Singer, Arndt, Bernhardt, Werther, Nobl, Arzt, Zumbusch u. a.; bei akuter Leukämie Rodler-Zyppin, Aguiñeet, Ribadeau-Dumas; bei multipler Myelomatose Spiethoff.

² Die jüngste kritische Übersicht über das Gebiet von F. Cailliau bringt keine Nachweise über das Schrifttum.

Arndt (mehrere Fälle); *Wassermann* (60jähriges Weib); *P. Linser* (54jähriger Mann, keine Sektion); *Martenstein* (55jähriger Mann, keine Sektion); *G. Nobl* (66jähriger Mann, keine Sektion, 39jähriger Mann, keine Sektion, 42jähriges Weib, keine Sektion); *Rosenthal* (53jähriges Weib, keine Sektion); *Groszligk* (38jähriger Mann, keine Sektion); *Buschke-Hirschfeld* (22jähriges Weib, keine Sektion); *Hirschfeld* (55jähriger Mann).

Eine gesonderte kurze Erwähnung verdient die eigentümliche Beobachtung von *O. Gans* über „spezifische“ Hautveränderungen bei Erythrämie (*Polycythaemia hypertonica Gaisböck*): handtellergroße rote Hautflecken der linken Brustseite mit Ansammlungen myeloischer Zellen (positive Oxydasereaktion) aber ohne Erythro-poese, also in gewissem Sinne nicht „spezifisch“.

Aus dieser Aufzählung, welche keinen Anspruch auf Vollständigkeit macht, sondern nur künftigen kritischen Berichterstattungen die Arbeit erleichtern soll, geht hervor, daß *die Haut weitaus am häufigsten bei der leukämischen Lymphadenose in spezifischer Weise miterkrankt*. Unser eigentliches Ziel ist nun aber die Schilderung jener eigenartigen Sondergruppe dieser Fälle, in der, wie in unserem 2. Falle, die Haut das hauptsächlich leukämisch erkrankte Organ ist. Man erinnere sich, daß in unserem Fall die Lymphdrüsen so gut wie nicht beteiligt waren, die Milz und das Knochenmark ebenso. Ein so ausgeprägter Fall von *Leucaemia cutis* ist meines Wissens bisher noch nicht beschrieben worden. *Pinkus* hat aus dem klinischen Verlauf und dem pathologisch-anatomischen Bild ähnlich gelagerter Fälle zuerst die Vermutung ausgesprochen, daß es eine primäre lymphatische Erkrankung der Haut gäbe, und daß die Haut die Produktionsstätte des leukämischen Blutes sei; *Zumbusch* hat dem auf Grund einer eigenen Beobachtung zugestimmt und geäußert, man könne in der erythrodermieartigen Hautleukämie die typische Form, die eigentliche *Leucaemia cutis* erblicken.

In *Zumbuschs* dem meinigen sehr ähnlichen Falle handelte es sich um einen 70jährigen Mann mit Lymphdrüsenanschwellungen, einer geringen Vermehrung der weißen Blutkörperchen im Blute (21000, davon 66% kleine und 6,2% große Lymphocyten) und Erythrodermie (Jucken, Schuppung, Haarausfall, Rötung usw.). Die Sektion bot gewissermaßen ein abgeschwächtes Bild einer lymphatischen Leukämie an den Lymphknoten, der Milz (16:10:5½ cm) und der Leber. Histologisch aber war die Milz kaum verändert, das Knochenmark reines Fettmark und das Gewebe der Lymphdrüsen zellarm bei sehr erweiterten Gefäßen und sonstigen „leichten Reizerscheinungen“. Am stärksten war jedenfalls die lymphatische Umwandlung der Haut.

Auch *Hirschfeld* sind Fälle bekannt, wo die Haut als primär erkrankt angesehen werden durfte, hingegen meint er (1911), daß ausschließliche Erkrankung derselben bis zu seinen Beobachtungen nicht bekannt waren.

In einem ersten, von *Hirschfeld* mit *Buschke* veröffentlichten Falle fanden sich bei einem 22jährigen Weibe am ganzen Körper Hauttumoren; der Blutbefund war zuerst normal, dann lymphämisch. Das Leiden dürfte monatelang auf die Haut beschränkt gewesen sein; die Hautwucherungen machten den Eindruck lokaler Bösartigkeit. Bei der Sektion fanden sich allerdings auch in den

verschiedenen Blutorganen Vermehrungen der großen lymphocytären Zellen. *Buschke* und *Hirschfeld* nannten diesen Fall eine Leukosarkomatose.

In einem 2. Falle (65jähriger Mann) fehlt die Sektion. Wir dürfen ihn füglich nur kurz erwähnen: Sublymphämisches Blutbild (11000—31000 weiße Blutkörperchen, darunter 65—70% Lymphocyten); Lymphdrüenschwellungen nur am Unterkieferwinkel; *Hirschfeld* will ihn daher als eine auf die Haut beschränkte Lymphadenose ansehen.

Wichtig hingegen ist als Vergleichsfall zu dem unsrigen *Hirschfelds* 3. Beobachtung: eine auf die Haut beschränkt gebliebene umschriebene aleukämische Lymphadenose; 66jähriger Maler, seit 10 Jahren mit kommenden und wieder verschwindenden Hauttumoren behaftet. Histologisch sind die Infiltrate aus Lymphocyten zusammengesetzt mit spärlichen Eosinophilen, Mast- und Plasmazellen. Die Sektion ergab Schwellung der retroperitonealen Lymphknoten, eine Stauungsmilz mit vergrößerten Lymphkörpern, Schwellung der Achseldrüsen und rotes Knochenmark. Aber mikroskopisch erwiesen sich sowohl die Milz als diese Lymphknoten, desgleichen Leber, Knochenmark und Niere als frei von leukämischen Veränderungen.

Dieses ist der Fall aus dem bisherigen Schrifttum, der mit dem unsrigen die größte Ähnlichkeit hat. Er unterscheidet sich von diesem aber dadurch, daß die Hautinfiltrate umschrieben, das Blutbild nicht leukämisch war, während wir in unserem Fall eine diffuse Hauterkrankung mit dem klinischen Bilde einer Erythrodermie vor uns hatten und das Blutbild das einer ausgesprochenen lymphatischen Leukämie war.

Es zeigen diese Fälle von neuem, daß leukämische Erkrankungen keine „Systemerkrankungen“ zu sein brauchen; dieser Schluß erscheint mir näherliegend als die Meinung, welche *Rosenthal* zu stützen versuchte, einen Unterschied zwischen solchen Fällen und echter Leukämie aufzustellen. Die leukämische Natur derselben dürfte wohl erst dann mit Grund angefochten werden können, wenn wir zur Diagnose der Krankheit noch andere Hilfsmittel als das Blutbild zur Verfügung hätten. Hat doch ein so erfahrener Hämatologe wie *Naegeli* das Vorkommen von echten Myeloblastenleukämien bei Fettmark zugegeben und sogar eine andere, unserer Beobachtungsreihe analoge Möglichkeit anerkannt, nämlich die etwaige Abhängigkeit des myelämischen Blutbildes von Myeloblastenbildung außerhalb des Knochenmarks trotz dessen myelocytärer Zusammensetzung. So können auch wir mit größter Wahrscheinlichkeit annehmen, daß in unserem 2. Falle die Haut die hauptsächlichste Produktionsstätte der vermehrten Blutlymphocyten war. In unserem ersten Fall hingegen könnten wir mit Fug und Recht von einer „lienalen Form der leukämischen Lymphadenose“ sprechen; denn hier fand sich statt einer Systemerkrankung fast nur ein Organ, nämlich die Milz, im Sinne einer lymphatischen Leukämie erkrankt.

Für die Milz bedarf es dabei keines Beweises ihrer Fähigkeit, Lymphocyten zu bilden, wohl aber müssen wir die Behauptung, daß in unserem 2. Falle die Haut der Ausgangspunkt der lymphatischen Leukämie gewesen ist, noch näher durch histologische Gründe stützen. Der sprin-

gende Punkt liegt, wie schon erwähnt, in dem Nachweis, daß nicht einfache leukämische Infiltrate, sondern *lymphadenoide Metaplasien der Cutis* vorliegen. Aus der obigen Schilderung ging hervor, daß es zu einer Neubildung eines retikulären Gerüsts von der Art des echten Gitterfasersystems der Lymphknoten in den subepidermoidalen Lagen des Papillarkörpers gekommen ist. In vielen Fällen sind die leukämischen Infiltrate nach den Schilderungen der früheren Beobachter so beschaffen gewesen, daß sie die obersten Lagen des Coriums freiließen; in meinem Fall war dies nicht so und es ist mir dieser Befund insofern eher verständlich als in der Grenzschicht zwischen Epidermis und Cutis sich schon normal ein Fasersystem in schmalster Lage befindet, das sich bei den Versilberungsmethoden von *Bielschowsky-Maresch* schwärzt¹. Ich kann daher den Angaben derjenigen nicht ganz zustimmen, welche für die normale Haut jegliches Vorkommen von Gitterfasern leugnen; hingegen habe ich mich an Vergleichspräparaten überzeugt, daß man praktisch ihr Vorkommen unter gesunden Verhältnissen leugnen kann, indem jenes Faserwerk in der subepithelialen Schicht sich nicht vergleichen läßt mit dem Reticulum, das sich bei der Lymphadenia cutis und ähnlich noch in einer Anzahl chronischer Entzündungen und bei Neubildungen der Haut entwickelt, wie *Zurhelle*, *Bizzozero*, *Way* und *Klövekorn* es beschrieben haben (letztere führen auch noch *Senin* an, dessen Arbeit mir nicht zugänglich war). Für die Mycosis fungoides, so deutlich sie sich auch sonst von der Lymphadenia cutis histologisch unterscheiden läßt und für die lymphknötchenähnlichen Bildungen, wie sie in Naevi vorkommen, läßt sich wie für die Lymphadenia cutis selbst deutlich der organartige Charakter der Neubildung erweisen (Abb. 3). Die Gitterfasern sind an sich nicht von Bedeutung, vielmehr zeigen sie nur im Zusammenhang mit der Bildung eines „retikuloendothelialen“ Zellnetzes (wenn diese Tautologie erlaubt ist) die wahre Natur der Veränderung an. *Aschoff* würde sie nach seiner für die lymphadenoiden Gewebsformationen vorgeschlagenen Nomenklatur als lymphoid bezeichnen und sie streng von lymphatischer Neubildung trennen, weil keimzentrenbildende Follikel fehlen. Gerade Beobachtungen wie die vorliegende, daß im ganzen lymphadenoiden System des Körpers bei lymphatisch-leukämischem Blutbild Keimzentren und zwar vor allem auch in den vermutlichen Stätten der Lymphocytenüberproduktion fehlen, sprechen im Sinne *Aschoffs*, daß diese beiden geweblichen Erscheinungen des lymphadenoiden Gewebes — *Aschoff* nennt sie lymphatisch (mit Keimzentren) und lymphoid (ohne solche) — voneinander zu unterscheiden sind, zeigen aber wiederum neben manchen anderen Hinweisen (vgl. *Hellmann*, *Heiberg* u. a.), daß zur Neubildung der

¹ Nur *Homma* erwähnt dieses und außerdem Gitterfasern um die Schweißdrüsentubuli und in der Wand der kleinen Arterien.

Lymphocyten Keimzentren (also „lymphatisches Gewebe“) nicht notwendig sind. Dieser Unterschied ist bedeutsam gegenüber dem anderen Vorkommnis, daß bei chronischen Entzündungen lymphatisches Gewebe mit Keimzentren gebildet wird (vgl. *Christeller, Nishikawa* u. a.).

Ohne einen sicheren Beweis antreten zu können, zumal ich nur Leichenmaterial untersucht habe, möchte ich annehmen, daß im wesentlichen in meinem zweiten Falle nur zwei Quellen für die Unzahl von Blutlymphocyten vorhanden waren: die Reticulumzellen des Gitterfasergerüsts der Cutis und die Lymphocyten selbst. Was die letzteren anbelangt, so ist ausdrücklich — im Gegensatz zu manchen anderen

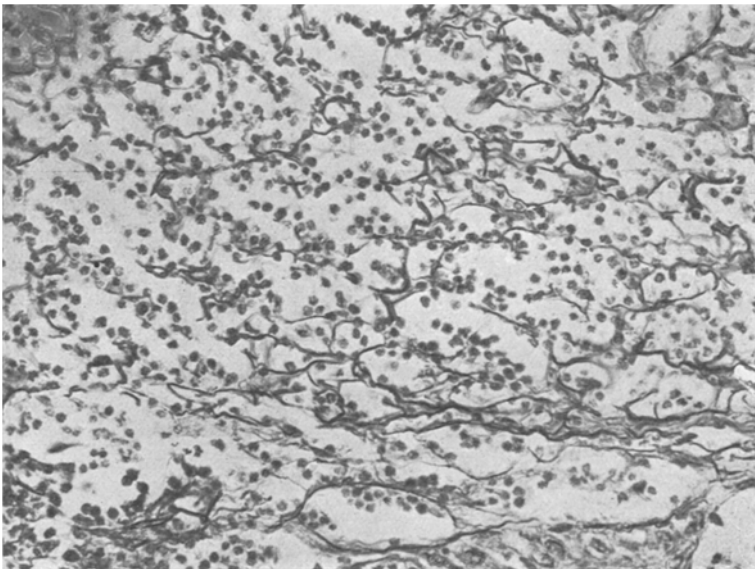


Abb. 3. Gitterfaserbildung der Haut bei Lymphadenia cutis.

Beobachtungen bei Lymphadenia cutis leucaemia — hervorzuheben, daß Lymphoblasten so gut wie ganz vermißt wurden; allerdings wurde auch an den Lymphocyten selbst keinerlei Art von Teilungsvorgängen beobachtet.

Die Mehrzahl der bisherigen Untersuchungen berichtet nichts über den Modus der Vermehrung der Lymphocyten bei Lymphadenosis cutis; daß *R. Rodler-Zyppin* zahlreiche Mitosen sowohl in den riesig vergrößerten Lymphdrüsen als in den „Metastasen“ des leukämischen Prozesses, also auch in der Haut gesehen hat, kann angesichts der Tatsache, daß dieser Fall eine akute großzellige lymphatische Leukämie mit generalisierter Hauterkrankung war, nicht wundernehmen. Geklärt ist jedenfalls die Entstehung der kleinen Lymphocyten bei der Lymphadenia cutis leucaemica und aleucaemica auch von denjenigen

nicht, welche deren autochthone Entstehung in der Haut annehmen. *Werther* leitet sie aus Amitosen ab und bemerkt, daß in seinem Sonderfall (chronische lymphatische Leukämie mit generalisierter *miliärer* Lymphadenia cutis) sich viele neugebildete Capillaren in den Knötchen befanden mit oft gewucherten und geschwollenen Endothelien; die Lymphocyten, zum Teil kleine, zum Teil große hatten vielfach polymorphgestaltete Kerne; dabei war das Blutbild hier ein höchstens subleukämisches. Nach *Tryb* beginnt die örtliche Neubildung der spezifisch leukämischen Hyperplasie in der Haut mit scheinbar einfachen perivaskulären kleinzelligen Infiltraten, in Wirklichkeit handele es sich um eine direkte Umbildung der ganzen Gefäßstruktur zu Streifen von eigenartigen Elementen unter Verschwinden des Unterschiedes zwischen Peri- und Endothelien; unter Bildung polymorpher und schließlich nackter Kerne finden Teilungen und endlich Zerfall statt. Bei dieser Beschreibung *Trybs* muß wiederum berücksichtigt werden, daß er einen mit tumorartigen Neubildungen (von ihm „Nucleome“ genannt) verbundenen Fall von Leukämie der Haut vor sich hatte. Die Schwierigkeit wird für die Frage der Herkunft der örtlichen leukämischen Elemente nicht verringert durch die — zwar nicht in unserem Falle, wohl aber sonst in vielen Fällen beobachtete — Zumengung andersartiger Elemente neben den Lymphocyten (z. B. bei *Riehl* vieler Eosinophiler, bei *Linser* von Mastzellen, bei *Bernhardt* von Mastzellen und Eosinophilen, bei *Pinkus* von Mastzellen, weniger von Plasmazellen, bei *Ketron* und *Gay* von zahlreichen Plasmazellen, bei *Arndt* außer von Lymphoblasten auch von Mastzellen, Eosinophilen und von Riesenzellen.)

Während sich dem Nachweis der Lymphocytenneubildung und der Bedingungen ihres Überganges ins Blut, d. h. der Erklärung, warum in einem Fall eine leukämische, im anderen eine aleukämische Sonderform der Lymphadenosis cutis vorliegt, die größten Schwierigkeiten entgegensetzen, sind diese hinsichtlich der Entstehungsmöglichkeiten derselben in der Haut wenigstens grundsätzlich als überwunden anzusehen, nachdem heute feststeht, daß wohl an allen Mesenchym besitzenden Körperorten, vor allem in Gefäßnähe, embryonale Reserven, gewissermaßen mesenchymale Indifferenzonen vorkommen. Derselbe Vorgang, welcher nach den Beschreibungen *Ritters*, *E. Petris*, *Christellers* und *Nishikawas* zu Neubildung lymphoiden, ja unter Umständen sogar lymphatischen Gewebes (im Sinne *Aschoffs*) führt, bringt in der Haut unter der Wirkung des unbekannten ätiologischen Agens der lymphatischen Leukämie oder der entsprechenden aleukämischen Lymphadenose in der Haut lymphoide Neubildung hervor. Nach der Lehre *Maximows*, welche heute durch die Ergebnisse der Explantation stark gestützt ist, sind dann die undifferenzierten Mesenchymzellen als die Stammzellen von reticuloendothelialen Elementen und diese als die Stammzellen der Lymphocyten zu betrachten; ob deren Abkunft immer über den Lymphoblasten geht oder inwieweit Lymphocyten sich aus solchen wieder bilden, dürfte noch nicht ausgemacht sein. Fälle wie der unsrige, wo wir nebeneinander nur das Reticuloendothel und die unzähligen kleinen Lymphocyten finden, sprechen nicht für die Notwendigkeit der regelmäßigen Zwischenschaltung der Generation von Lymphoblasten.

Schrifttum.

- Arzt, Leukämische Lymphadenosen. Zbl. Hautkrkh. **23**, 37 (1927). — *Aschoff, L.*, Die lymphatischen Organe. Beilage z. Med. Klin. **1926**, H. 1. — *Barth*, Leukämische Lymphadenose der Haut. Dermat. Wschr. **1921**, Nr 9, 187. — *Bernhardt, Rob.*, Über die Leukämie der Haut. Arch. f. Dermat. **120**, 17 (1914). — *Bizzozero*, Sulle fibre a reticolo nelle sifilide, nelle tubercolosi nella lebbra della pelle. Giorn. ital. Dermat. **66**, 554 (1925). — *Brunsgaard, E.*, Über Hauteruptionen bei der myeloiden Leukämie und der malignen Granulomatose. Arch. f. Dermat. Orig. **106** (1911). — *Christeller, E.*, Eigenartige Lokalisation der aleukämischen Lymphomatose. Therapia (Bratislava) **10** (1923). Ref. Klin. Wschr. **1922**, 1198 — Über lokale lymphatische Gewebsreaktionen im Nierengebiet. Dtsch.-russ. Med. Z. **1927**, Nr 3. — *Dencker, Chr.*, Case of extensic leukemic infiltration of the mammary glands and skin. J. amer. med. Assoc. **1911**, 11. Febr. — *Gans, Oskar*, Über spezifische Hautveränderungen bei Erythrämie. Virchows Arch. **263**, 565 (1927). — *Groszlik, A.*, Ein eigenartiger Fall von Lymphadenosis cutis. Dermat. Wschr. **1924**, Nr 45. — *Herxheimer, G.*, Über Myeloblastenleukämie mit geschwulstartigen Wucherungen besonders in der Haut. Virchows Arch. **254**, 613 (1925). — *Hirschfeld, H.*, 1. Über isolierte aleukämische Lymphadenose der Haut. Z. Krebsforsch. **11** (1911) — 2. Leukämie und verwandte Zustände. Schittenhelms Handbuch der Krankheiten des Blutes usw. **1**. Berlin: J. Springer 1925. — *Holzer, E.*, A rare case of lymphatic leucaemia. J. amer. med. Assoc. **58**, Nr 21, 1582 (1912). — *Homma, H.*, Über Gitterfasern in normaler menschlicher Haut. Wien. klin. Wschr. **1922**, Nr 7. — *Ketron and Gay*, Universal lymphatic leukaemia of the skin. Bull. Hopkins Hosp. **1923**, Nr 394. — *Kreibisch, C.*, Hautveränderungen in einem Falle von lymphatischer Leukämie. Arch. f. Dermat. Orig. **122** (1918). — *Kren*, Lymphatische Leukämie mit papulösen, serpiginös fortschreitenden Infiltrationen. Ref. Klin. Wschr. **1922**, 1629. — *Kyrle, J.*, Vorlesungen über Histobiologie der menschlichen Haut. Berlin-Wien: Springer 1927. — *Liechti, E.*, Über Tumoren innerer Organe bei Mycosis fungoides. Arch. f. Dermat. **154** (1928). — *Linser, Pauls*, Beitrag zur Frage der Hautveränderungen bei Pseudoleukämie. Arch. f. Dermat. **80** (1906). — *Martenstein*, Lymphatische Pseudoleukämie der Haut. Ref. Berl. klin. Wschr. **1921**, 581. — *Maximow, Al.*, Bindegewebe und blutbildende Gewebe. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen von W. v. Möllendorf **2**. Berlin: Springer 1927. — *Nanta, A.*, Etude des lymphodermies et des myelodermies. Ann. de Dermat. **1912**, Nr 11, 572, 639 u. 694. — *Nishikawa, K.*, Über die lymphatische Gewebsreaktion in den Wandschichten des Wurmfortsatzes und seiner Umgebung in bezug auf funktionelle Zustände und auf chronisch entzündliche Vorgänge. Virchows Arch. **265** (1927). — *Nobl, G.*, Zur Morphologie lymphatischer Hautveränderungen. Wien. klin. Wschr. **1916**, Nr 45, 14—17. — *Paltauf*, Lymphatische Erkrankungen und Neubildungen der Haut. Handbuch für Hautkrankheiten von Mracek **4** (2), 625 (1909). — *Pappenheim*, Über Lymphämie ohne Lymphdrüsenanschwellung. Z. f. klin. Päd. **39**, 171 (1900). — *Pinkus*, Über die Hautveränderungen bei lymphatischer Leukämie und Pseudoleukämie. Arch. f. Dermat. Orig. **50** (1899). — *Riehl*, Über Leucaemia cutis. Verh. d. 2. Internat. Dermat.-Kongr. 1892. — *Rodler-Zyppkin, R.*, Über einen Fall von akuter großzelliger lymphatischer Leukämie mit generalisierter Hauterkrankung. Virchows Arch. **197**, 135 (1909). — *Rosenthal, S.*, Beitrag zur Kenntnis der exfoliativen generalisierten Erythrodermien. Arch. f. Dermat. **154** (1928). — *Schnitter*, Über leukämische und pseudoleukämische Hautveränderung. Inaug.-Diss. Freiburg 1906. — *Schubert*, Leukämische Tumoren der Haut. Ref. Klin. Wschr. **1922**, Nr 6, 300. — *Senin*, Über die Gitterfasern bei einigen Hautkrankheiten. Russk. Vestn. Dermat. **3**, Nr 7, 574. — *Sternberg, C.*, Blutkrankheiten. In Henke-Lubarschs

Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie **1** (I). — *Strassberg*, Universelle Erythrodermie bei lymphatischer Leukämie. Ref. Klin. Wschr. **1922**, 1438. — *Tryb, Anton*, Über Leukämie der Haut. Dermat. Wschr. **1916**, Nr 13, 289 — Leukämie der Haut und Mycosis fungoides. Ref. Fol. haemat. (Lpz.) **21**, 109. — *Way, St. C.*, und *G. Klövekorn*, Hautkrankheiten und Gitterfasern. Dermat. Z. **48**, 139 (1926). — *Wassermann*, Lymphämie und Hauterkrankung. Dermat. Z. **1** (1894). — *Werther*, Ein Fall von chronischer lymphatischer Leukämie mit generalisierter miliarer Lymphadenia cutis. Dermat. Z. **1914**, Nr 7. — *Zumbusch*, Erythraemia leucaemica. Arch. f. Dermat. **124**, 57 (1917) — Über einen Fall von Leukämie der Haut. Ärztl. Ver. München. Ref. Münch. med. Wschr. **1914**, Nr 26.
