

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Cluj [Klausenburg], Rumänien.
Direktor: Prof. Dr. *Titu Vasiliu*.)

Durch ein Hypophysenadenom hervorgerufene multiple Knochenmetastasen.

Von
Titu Vasiliu.

Mit 5 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 23. September 1929.*)

Hypophysengeschwülste sind ziemlich häufig; *Erdheim* z. B. fand bei 100 untersuchten Hypophysen 10 Adenome. Die Hypophysenadenome sind häufig kleine Knötchen, welche die äußere Form des Organs nicht verändern; nur in einigen Fällen wachsen diese Geschwülste, wobei sie die Sehnervenkreuzung zerstören, die Gehirnsubstanz zusammenpressen, die Knochen der Sella turcica durchdringen und in das Gehirn und den 3. Ventrikel eindringen. Auch kennt man Fälle dieser Gewächse mit Metastasenbildung. So z. B. folgende: In einem Fall von Akromegalie mit Hypophysengeschwulst fand *Cagnetto* kleine Metastasen längs des Rückenmarkes, unter der Pia mater bis zur Cauda equina; *Budde* beschreibt Metastasen in den Gehirnhäuten und im Verlauf des Sinus cavernosus sowie zahlreiche Metastasen in der Lunge und den Pleuren bei einem Hypophysengewächs; ferner *Fahrs* Fall.

Der Unterschied zwischen Adenomen und Hyperplasien, verschiedenen chromophoben und chromophilen Zellen ist oft schwer feststellbar. Von einzelnen Untersuchern (*Erdheim*, *Kraus*) werden Adenome beschrieben, welche von allen Zellarten ausgehen: eosinophilen, basophilen, Haupt- und Übergangszellen (*Kraus*). — *Erdheim* schlägt für solche Formen, wo schwer festgestellt werden kann, ob es sich um ein echtes Adenom oder nur um eine Hyperplasie handelt, die Benennung „adenomatöse Hyperplasie“ vor. Die Beurteilung der Bösartigkeit des Adenoms ist noch schwieriger. Der infiltrative Charakter ist ein wichtiges Bösartigkeitszeichen, welches vor allen anderen zu beachten ist. Dort, wo wir in der Umgebung der Geschwulst eine Durchdringung vorfinden, können wir sicher den bösartigen Charakter behaupten, obzwar auch dieses auf einer verfehlten Deutung beruhen kann: es kann sich um ein passives Eindringen hyperplastischer

Teile in das beschädigte Gewebe rund um den Tumor, einfach durch Kompression, nicht aber durch innerlich bedingte Bösartigkeits- und Aggressivitätsfaktoren des Adenoms, handeln.

Oft ist die Struktur der bösartigen Adenome an der Peripherie anders als im Zentrum (*Erdheim*): der alveoläre Bau geht in einen trabeculären über. Viel schwieriger ist die Feststellung des Bösartigkeitscharakters der basophilen Adenome, weil selbst in der normalen Hypophyse diese Zellen den Anschein einer Infiltration des Hinterlappens des Organs erwecken (*Kraus*). Da bis zu einem gewissen Grade eine Übereinstimmung zwischen den wenigen histologischen Bösartigkeitscharakteren und dem bösartigen Verlauf der Hypophysengewächse nicht besteht, wurden diese Geschwülste maligne Adenome, nicht aber Carcinome, benannt. Ihre Deutung als bösartige Geschwülste drängt sich auf.

Was die Metastasenbildung bei dieser Art von Hypophysengewächsen anbelangt, gibt es sehr wenige veröffentlichte Fälle. Man kennt nur vier. In 2 Fällen waren die Metastasen von lokalem Charakter auf das Nervensystem beschränkt, in Gehirn, Rückenmark und Häuten, durch unmittelbares Übergreifen hervorgerufen (*Cagnetto* und *Erdheim*). In den 2 anderen Fällen (*Budde* und *Fahr*) wurden Metastasen auch in anderen entfernten Organen festgestellt, und zwar in Lungen und Lymphknoten.

In unserem Falle handelt es sich um ein Hypophysengewächs, welches bei Lebzeiten nicht beachtet worden ist, und selbst am Sektions-tisch makroskopisch nicht erkannt wurde, da die Drüse nicht besonders groß war.

27jähriger Mann, starke Schmerzen des Kopfes und der unteren Gliedmaßen. Beginn der Schmerzen 6 Monate vor der Spitalsaufnahme (Innere Klinik, Prof. Dr. I. Hatiegan, Cluj). Danach bemerkte Patient kleine haselnußgroße Geschwülste unter der Schädelhaut und am Brustbein. Der Kranke ist mager, geradezu kachektisch, blaß. Untersuchungsbefund: Je ein harter Gewächsknoten auf dem Überaugenbogen, einen in der rechten Schlafengegend, einen auf der Mitte der 7. Rippe. Blutbefund: 2500000 rote Blutkörperchen pro Kubikmillimeter; 8000 Leukocyten; Hämoglobin 50%, Färbeindex 1. Wa.R. negativ; Bence-Jones-Reaktion negativ. Zunehmende Abmagerung und Kachexie. Tod 40 Tage nach Eintritt in die Klinik. Diagnose: Multiple Myelome (Kahler-Krankheit); es fehlte jedwede diagnostizierbare Geschwulst des Magens oder anderer epithelialer Organe.

Bei der am 8. XI. 1919 vorgenommenen Sektion (*Titu Vasiliu*) wurde festgestellt eine Geschwulst auf der Vorderseite des Brustbeines von Nußgröße, unbeweglich und am Knochen anhaftend; auf der 7. Rippe eine Geschwulst derselben Art; ebenso in der Schlafengegend. Bei Eröffnung der Schädelhöhle findet man entsprechend den äußeren Geschwülsten eine die Knochenwand durchdringende und besonders die Tabula interna durchsetzende Gewebsmasse; die die harte Hirnhaut in eine sich auf eine Weite von 7 cm erstreckende und die Gehirnsubstanz erreichende Geschwulstmasse verwandelt. In der Hinterhauptsgegend eine andere Geschwulst des Schädelknochens; Gehirnsubstanz den Geschwülsten der Hirnhaut

anhaftend und von ihnen durchdrungen. *Hypophyse* nicht vergrößert. In der Brustbeinregion eine weiße Geschwulstmasse, vom Aussehen des Fischfleisches, wie die Schädelgeschwülste. Sie durchdringt flächenhaft das Brustbein und setzt sich in eine mediastinale Gewächsmasse im Ausmaß einer großen Orange fort. Diese dringt in die Supraclavicularhöhle ein und haftet der Lunge an. Auf dem Durchschnitt ist die Geschwulst weiß, mit gelben nekrotischen Teilen. Im hinteren Mediastinum Geschwulstmasse von gleichem Aussehen. Im Mark der Röhrenknochen kleine, gut umgrenzte, und teils weißlich, teils röthlichbraun gefärbte Geschwulstknötchen.

Die *histologische* Untersuchung ergab damals kein präzises Ergebnis. Die Gewächse bestanden aus großen runden Zellalveolen (Abb. 1 u. 2), welche nahe aneinanderstanden und der Interzellulärsubstanz bar waren. Das Aussehen war epitheloid, mit gut färbbarem, stark eosinophilem Protoplasma. Diese Zellen wurden am Anfang irrtümlich für Nester junger myeloider Zellen gehalten.

Die anatomisch-pathologische Diagnose schwankte (1920) zwischen einem großzelligen Rundzellensarkom und — später — einem Knochenendotheliom (Ewingsche Geschwulst). Bedeutend später (1928), als wir auf diesen Fall zurückkamen, dessen mikroskopische Präparate wir von Zeit zu Zeit durchsahen, fanden wir, daß die Schnitte durch die Hypophyse eine bedeutende Störung ihrer Architektonik aufwiesen (Abb. 3): eine vage alveolare Struktur; eosinophile Zellen bauten

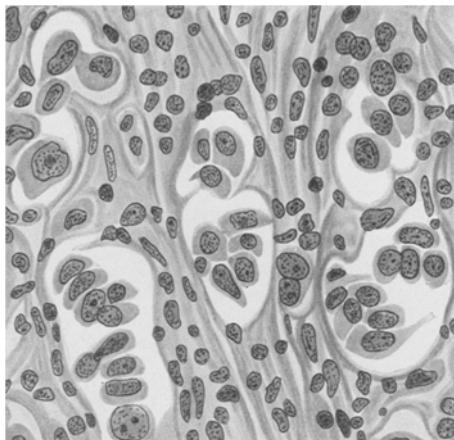


Abb. 1. Mediastinaltumor, „Zeiß“-App. 90 × 0,6 große Rundzellen mit reichlichem, stark mit Eosin gefärbtem Protoplasma (Hämatoxylin-Eosin).

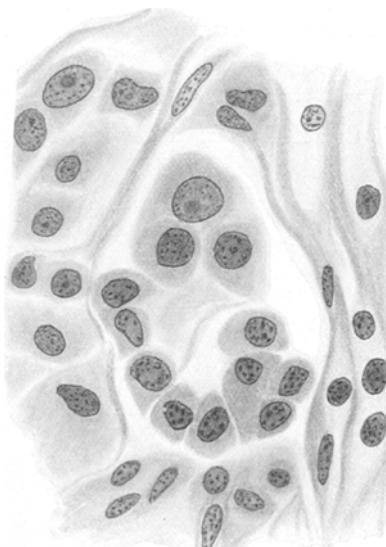


Abb. 2. Teile aus den Geschwulstknötchen des Knochenmarkes (Oberschenkel). Obj. Leitz $\frac{1}{12}$, Binokul. 12×. Die Zeichnung ist ein wenig bearbeitet. Dieselben großen Zellen wie in Abb. 1.

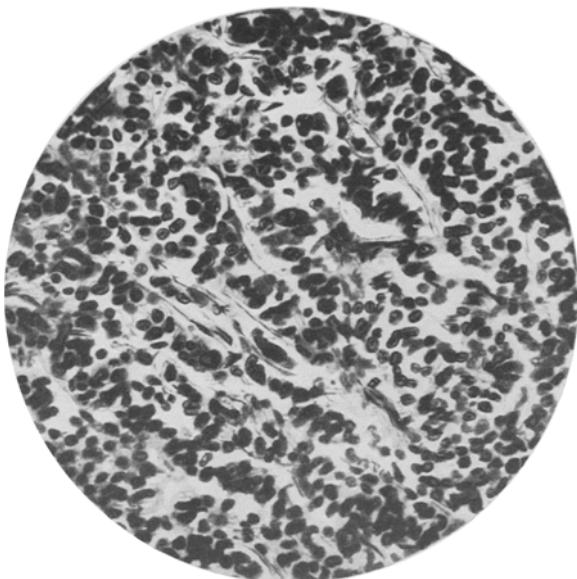


Abb. 3. Hypophyse. Mikrophotographie, Phot.-App. Reichert. Obj. Zeiß 40×. Da die Schnitte zu dick waren, wurden keine besseren Bilder erzielt.

die Hypophyse auf. Die Ähnlichkeit dieser Zellen aus der Hypophyse mit den Zellsträngen der Gewächsmassen ließ mich erkennen, daß die

großen Zellen der Knochengeschwülste mit ihrem runden Aussehen modifizierte Zellen von bestimmt hypophysärer eosinophiler Natur waren. Die vollkommene Ähnlichkeit aller Geschwülste sowie das ziemlich charakteristische Aussehen der Hypophysenzellen, einige eosinophil, andere chromophob, überzeugten uns, daß es sich um Metastasen handelt, welche von einer Geschwulst der drüsigen Hypophyse ausgehen. Die von den erwähnten Forschern untersuchten zwei Fälle, zeigen die Seltenheit dieser Metastasen. Der Um-

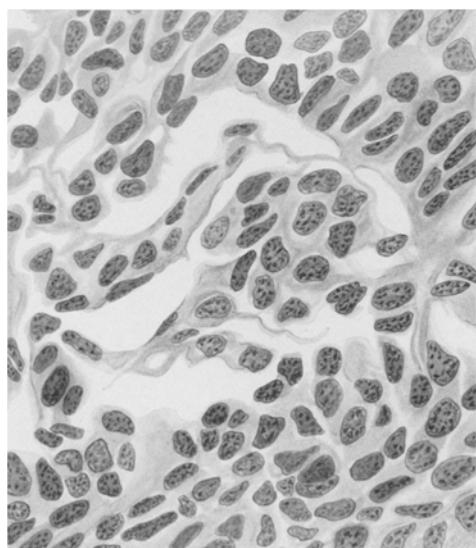


Abb. 4. Schnitte durch die Geschwulst des Schädelknochens, Obj. Zeiß 90×. Ok. Reichert 12.

stand, daß die Hypophyse keine Volumvergrößerung und keine Erscheinungen einer Geschwulstdurchsetzung aufwies, würde darauf hinweisen, daß es sich um eine gutartige Form handelt. Es ist jedoch bekannt, daß zwischen Größe des Ursprungsgewächses und der Größe der Tochtergeschwülste kein gerades Verhältnis besteht. Das Vorhandensein eosinophiler Zellen in der Hypophyse zeigt, daß es sich eben um ein Adenom und nicht um ein echtes Carcinom handelt; vielleicht sogar um weniger als ein Adenom: um eine Hyperplasie.

Dasselbe geschieht bei dem sog. bösartigen Schilddrüsenadenom, welches gleichfalls große Metastasen gibt, tödlich durch seine eigene

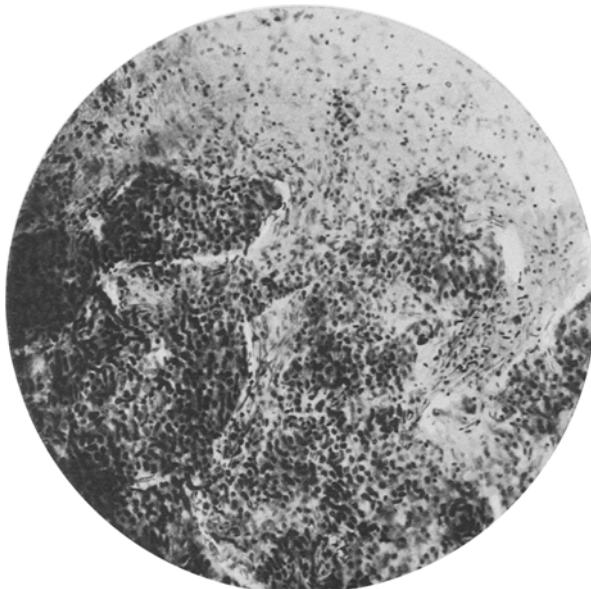


Abb. 5. Sternum-Mediastinumgewächs. Mikrophot. Phot.-App. Reichert. Obj. 40×.

Wirkung, nicht durch die sich ergebenden Komplikationen (z. B. Knochenbrüche durch Knochenmetastasen).

Die Fälle *Budde* und *Fahr* wiesen bedeutende Ähnlichkeiten untereinander auf sowohl klinisch als auch histologisch. *Buddes* Fall ist folgender:

31jährige Frau, 3 Jahre vorher an einer linken, für ein tuberkulöses Lymphom angesehenen und histologisch nicht untersuchten Geschwulst operiert. Kurze Zeit danach Entwicklung eines schmerzlosen, durch seine Größe (faustgroß) lästigen Knotens. 2 Jahre nach der 1. Operation Entfernung des Gewächses, das histologisch sich als Pflasterepithelkrebs erweist. Nach der 2. Operation treten Ophthalmoplegien, Schlafsucht auf und man bemerkt Haarausfall, Schwäche und rasches Altern. Nach 5 Monaten Tod. Sektion: Hypophysengeschwulst, rund, von 2 cm

Durchmesser, innerhalb der Sella; sie komprimiert sowohl die Sehnervenkreuzung als auch die übrigen Gebilde der Gegend. Mikroskopisch große polygonale Zellen mit bläschenförmigen Kernen, reichlichem Protoplasma, jedoch ohne Kresolfuchsinfärbbare Granulationen. Geschwulstknötchen in Brücke und verlängertem Mark. Disseminierte Knötchen auf den Pleuren (viscerale, costale und diaphragmatische Pl.) und im Parenchym beider Lungen.

Fahrs Fall begann gleichfalls als eine Neubildung der Halsgegend bei einem 38jährigen Mann.

3 Monate vor Eintritt in das Spital Kopfschmerzen und Doppelsehen. Schwelung der rechtsseitigen Lymphknoten und Vergrößerung der rechten Gaummandel, eine Paralysie des Oculomot. commun. und Stauungspapillen. Probeausschnitt aus dem Rachenlymphknoten: Pflasterepithelkrebs. Der Kranke ist somnolent und hat eine starke Nasensekretion. Tod 3 Monate nach Eintritt in das Krankenhaus. *Sektion*: Rechte Tonsille in eine Gewächsmasse verwandelt; anliegende Halslymphknoten gleichfalls geschwulsthaftig; beim Abstreichen tritt Saft aus. Kleinere Geschwulstmassen längs der Halsgefäße bis zur Hirnbasis. Innere Halsschlagader ist in eine bis zum Türkensattel sich erstreckende knollige Geschwulst eingewickelt. Hypophyse vollkommen von der Geschwulst umhüllt. Mikroskopisch alle 3 Formen der Hypophysenzellen: Neben Pflasterzellen zweierlei Form, nämlich plattere Zellen, welche weniger typisch als Pflasterzellen erscheinen, eine 2. Form von vollkommen typischem Aussehen. Viele große riesenzellenähnliche Gebilde. Die Metastasen sind von platten Zellen gebildet.

Unser Fall unterscheidet sich zum Teil, teils weist er Ähnlichkeiten mit den beiden angeführten Fällen auf: Bei uns sind die Metastasen verbreiteter und erfolgten sicherlich auf dem Blutwege. Der klinische Verlauf ist bemerkenswert, da sie am Krankenbett für multiple primäre Knochenmarkgewächse (Kahlersche Krankheit) gehalten wurden. So- gar die histologische Untersuchung klärte den Fall nicht völlig auf, da die großen, protoplasmareichen, eosinophilen Zellen als Blutzellen ge- deutet wurden. Unglücklicherweise wurden keine speziellen Färbungen vorgenommen, da Umstände, unabhängig von unserem Willen, uns damals wenig günstige Arbeitsgelegenheit gaben.

Das epitheloide Aussehen der Metastasen ließ uns später an ein sog. Knochenendotheliom (Ewingsche Geschwulst) denken, welches viel Ähnlichkeit mit diesem Rundzellengewächs aufweist.

Budde zieht bei der Erörterung seines Falles die Möglichkeit der Metastase eines anderweitigen Krebses in Betracht; doch verwirft er sie in Anbetracht der Durchsetzung des Türkensattels, welche er für charakteristisch für ein Hypophysengewächs hält. Das Fehlen von Granulationen in den Geschwulstzellen wurde auch in anderen Fällen von Hypophysenadenom bemerkt.

In unserem Fall fanden sich in den Geschwulstzellen bei einfacher Hämatoxylin-Eosinfärbung nicht ausgeprägte eosinophile (Abb. 2) Granulationen, dagegen ist das Protoplasma sehr reichhaltig und stark eosinophil. Die Acidophilie ist charakteristisch, aber die Granula sicherlich noch nicht vollkommen entwickelt.

Was die Auffassung über Bildung von Metastasen im allgemeinen und den Vorgang der Krebsbildung anbetrifft, ist hier nicht der Ort, in weitläufige Erörterungen einzugehen. Metastasen von Hypophysengeschwülsten sind selten und es ist insbesondere schwer verständlich, warum ein Gewächs ohne ausgesprochenen atypischen Charakter in anderen Organen, sogar in entfernten, große Metastasen bildet. Die Feststellung zweier Tatsachen ist besonders wichtig: die Anwesenheit gewisser Zellen mit fremdem Charakter für das Organ, in welchem sie vorkommen (in unserem Falle Knochen); zweitens: der Übergang dieser Kolonien an Ort und Stelle in Krebs. Hier kann von „*versprengten Keimen*“ im Sinne *Cohnheims* nicht die Rede sein; ist das unbekannte „Virus“ oder „Ens“ des Krebses mit der wandernden Zelle mitgekommen oder hat es sich hier durch Stoffwechselbedingungen in der Heterotopielage entwickelt? Wanderung normaler Zellen ist bekannt. Man hat bei Graviden Deciduazellen in den Lungen gefunden; ebenso verhält es sich bei adenomatösen Gewächsen der Schilddrüse. Daher müssen wir annehmen, daß wir es mit einer Kolonienbildung zu tun haben, die erst nachträglich in Krebs übergegangen ist.

Schlußfolgerung. Unser Fall hat, außer seiner Seltenheit, auch die Bedeutung, zu zeigen, daß es nötig ist, in Fällen, wo am Sektionstisch der Ausgangspunkt von Geschwulstmetastasen in den gewöhnlichen Metastasen gebenden Organen von epithelialer Struktur, wie Magen, Uterus, Milchdrüsen usw., nicht gefunden werden kann, auch die Hypophyse mikroskopisch zu untersuchen; diese kann, ohne ein klinisch oder durch Sektion diagnostizierbares Ursprungsgewächs aufzuweisen, als Ausgangspunkt der Metastasen durch mikroskopische Untersuchung festgestellt werden.