

(Aus dem Obuchs Institut zur Erforschung der Berufskrankheiten in Moskau.)

Lipoidzellige Hyperplasie bei Lymphogranulomatose.

Von

Helene Freifeld.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 28. Dezember 1929.)

Die in den letzten Jahren zu beobachtende starke Vermehrung der Fälle von Erkrankungen an Lymphogranulomatose brachte auch die Mannigfaltigkeit der Formen dieser ursächlich noch unklaren Krankheit zum Vorschein. Die Verschiedenheiten der Formen betreffen sowohl den klinischen Verlauf, als auch das pathologisch-anatomische Bild der Lymphogranulomatose.

Das eigenartig Charakteristische zweier Fälle von Lymphogranulomatose, welche ich Gelegenheit hatte im Leben zu beobachten, dann zu sezieren und pathologisch-histologisch zu untersuchen, ist meines Erachtens einer Veröffentlichung wert. Diese Fälle unterscheiden sich durch eine Reaktion des Organismus auf die lymphogranulomatöse Intoxikation, welche in der Wucherung der retikulären und endothelialen Zellen mit großen Lipoidmengen besteht.

Die Diagnose der Lymphogranulomatose steht im ersten Falle infolge der vorhandenen typischen granulomatösen Wucherungen außer Zweifel. Die Diagnose der Lymphogranulomatose im zweiten Falle kann bei der ersten Betrachtung desselben gewisse Zweifel erwecken¹; die eingehende Analyse dieses Falles ließ mich dagegen denselben eben zu dieser Krankheitsform reihen.

Fall 1. 50 jährige Patientin. In der Vorgeschichte keine infektiöse Kinderkrankheiten. Mit 20 Jahren Heirat, syphilitisch erkrankt, im Krankenhaus behandelt; hatte 7 Kinder, 5 davon in frühem Kindesalter gestorben. Vor 1½ Jahren Vergrößerung der Achsellymphknoten links, nach 3—4 Monaten auch der linken Halslymphknoten; gleichzeitig allmählich zunehmende allgemeine Schwäche, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl. Aufnahmebefund am 16. 2. 29: Bedeutende Vergrößerung der Hals- und Achsellymphknoten, links stärker. Lymphknoten fest, schmerzlos, schlecht beweglich, mit der Haut nicht verwachsen. Leistenknoten unbedeutend vergrößert. Klagen über dumpfe Schmerzen, die von Zeit zu Zeit

¹ Der Fall wurde am 30. 11. 29 in der Moskauer Pathologengesellschaft vorgezeigt und von den meisten Fachkollegen nicht als Lymphogranulomatose anerkannt, sondern als eine ohne Analogie dastehende Erkrankung betrachtet.

über dem ganzen Bauch auftreten. Milz stark vergrößert: obere Grenze im 8. Inter-costalraum, untere Grenze Nabelhöhe; Oberfläche höckerig. Leber ragt $1\frac{1}{2}$ Finger breit über den Rippenbogen heraus, fest. Herz vergrößert, systolisches und diastolisches Geräusch an der Spitze, Erweiterung der Aorta. Im Harn etwas Eiweiß, einzelne hyaline und gekörnte Zylinder, Diazoreaktion negativ. Wa.R. ++++. Blut: Hämoglobin zwischen 50—47%, Leukocytose bis 12 000, Lymphopenie bis 15%, stäbchenförmige Neutrophile bis 7%. Temperatur steigt manchmal bis zu 38° C.

Bald nach der Aufnahme Auftreten einer Schwellung des Halses, starke Rötung der Haut, Halslymphknoten links mit der Haut verwachsen, schmerzhaft; einer derselben öffnet sich, wobei viel Eiter entleert wird. Linke Hand stark angeschwollen. Allgemeinzustand täglich schlechter. Nach Röntgensitzung weitere Verschlimmerung. Starke Abmagerung. Am 30. 4. 29 Tod.

Auszug aus dem Obduktionsprotokoll: Starke Abmagerung, Blässe der Hautdecken. Große Pakete untereinander verwachsener, fester Halslymphknoten, an der Schnittfläche von homogenem Aussehen, grau, stellenweise mit festen fibrösen Schichten im Innern und an dem Rande. Stellenweise ausgedehnte gelbliche Nekroseherde mit goldgelben Abschnitten in dem umgebenden Bindegewebe; kleine, goldgelbe Herdchen auch in Lymphknoten ohne Nekrose verstreut. Gleichartiges faustgroßes Drüsenpaket auch in der linken Achsel. Übrige Achsel- und Lendenknoten leicht vergrößert. Im vorderen Mediastinum, an beiden Seiten des Aortenbogens, geschwulstförmige, graurote, weiche, an der Schnittfläche homogene, zerfließende Knoten. Gekröse- und Retroperitonealknoten stark vergrößert. Neben dem Pankreas ein kindskopfgroßes, auf der Schnittfläche der übrigen Lymphknoten gleiches Paket. Milz $25 \times 7 \times 5$ cm, von höckeriger Oberfläche, an der Schnittfläche fast ausschließlich aus verschiedenen großen Knoten vom Typus der veränderten Lymphknoten bestehend. Oberer Pol mit dem Zwerchfell verwachsen; bei der Ablösung der Verwachsung entleert sich aus dem zerfallenden Knoten eiterartige Flüssigkeit. Linke Niere atrophisch, mit erweitertem, Sand enthaltendem Nierenbecken. In der Leber ein kleiner Herd von weißlicher Farbe, im übrigen ohne besonderen Befund. Hypertrophie der linken Herzkammer; Intima der ansteigenden Aorta uneben, narbig.

Mikroskopisch sind die Veränderungen in den Lymph- und Milzknoten vollkommen gleichförmig; neben den typischen lymphogranulomatösen, an Sternbergschen Riesenzellen reichen Wucherungen, Knoten von homogenem gleichem Bau, welche aus kleineren Zellen mit runden und eingedrückten Kernen bestehen. Sowohl in den typischen, als auch in den Granulomen von atypischem Bau mehr oder weniger ausgedehnte Gebiete mit hellen, schaumigen Zellen, die meistens gruppenweise nebeneinander liegen — veränderte Zellen des Lymphknoten- bzw. des Milzreticulums (Abb. 1). Ebensolche Zellen umgeben neben Plasmazellen in Form von breiten Wällen die einzelnen Granulome. Die nekrotischen Gebiete ebenfalls von solchen Zellen umgeben, welche stellenweise polypenförmig, mit stark hypertrophierten Zellen in das nekrotische Gewebe eindringen (Abb. 2). Bei Färbung mit Sudan sind diese hellen Zellen mit orangefarbenen Körnchen gefüllt, welche nach *Smith-Dietrich* sich grau und violett färben. In den Gefrierschnitten färbt sich das Protoplasma der Zellen mit Hämatoxylin hellblau. Bei Vornahme der Eisenreaktion nach *Perls* erscheinen die Zellen zum Teil diffus hellblau, zum Teil sind sie mit Hämosiderinschollen gefüllt.

Fall 2. Patient 34 jähriger Telegraphist, aufgenommen im April 1929 mit Klagen über allgemeine Schwäche und Schwellung der Halslymphknoten. In der Vorgeschichte — während der letzten 3 Jahre häufig Angina, manchmal rasch vorübergehend, manchmal bis zu 2 Monaten sich hinziehend mit subfebriler Temperatur. Vor einem Jahre Appendektomie, nach welcher die bestandenen Schmerzen

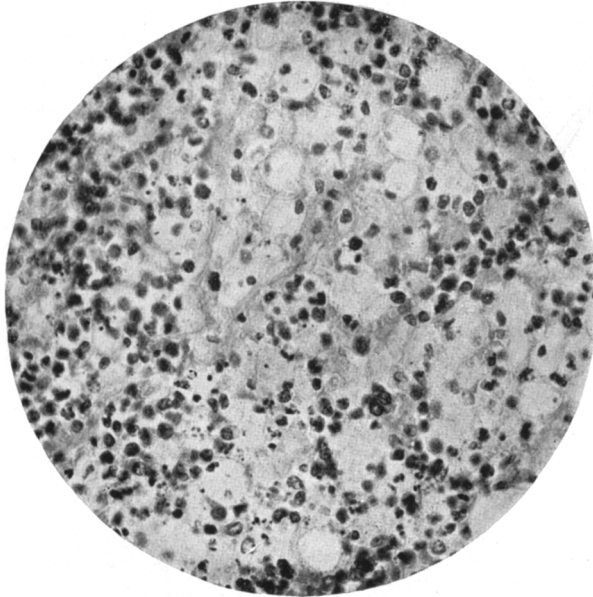


Abb. 1. Fall 1. Milz. Helle Zellen im granulomatösen Gewebe. Starke Vergrößerung.

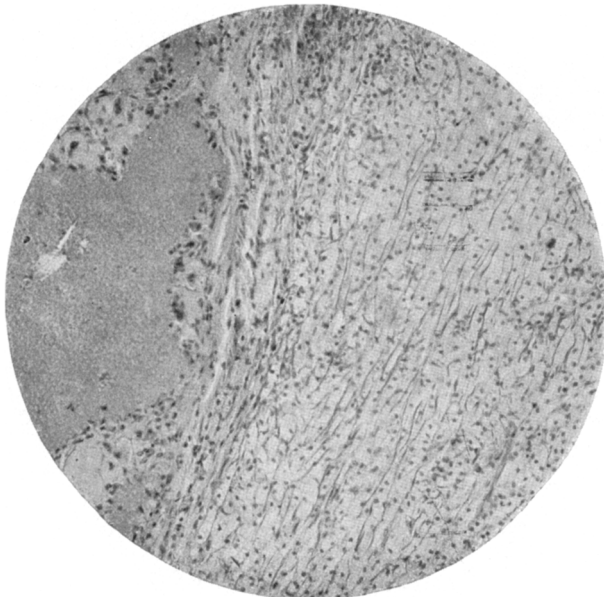


Abb. 2. Fall 1. Milz. Helle Zellen um einen nekrotischen Herd herum und in denselben eindringend. Schwache Vergrößerung.

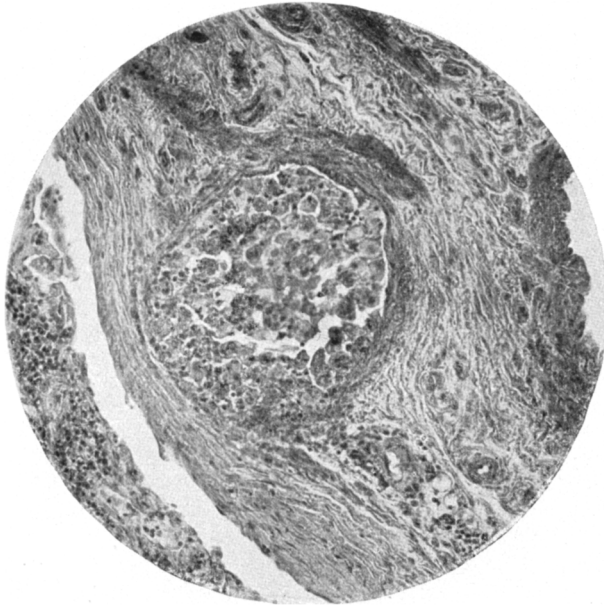


Abb. 3. Fall 2. Lymphknoten. Helle Zellen im Lumen eines Lymphgefäßes.
Starke Vergrößerung.

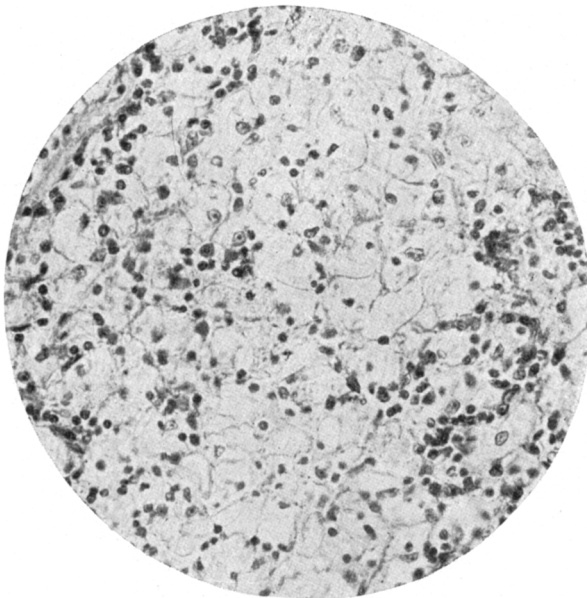


Abb. 4. Fall 2. Lymphknoten. Reticulum in helle Zellen umgewandelt. Starke Vergrößerung.

im Bauche vergingen, doch blieb die Temperatur ständig subfebril. Vor 2 Monaten allmählich zunehmende schmerzlose Schwellung der Halsdrüsen. Keine Rötung der Haut über den vergrößerten Knoten. *Aufnahmebefund*: Vorwiegend Vergrößerung der Unterkieferlymphknoten beiderseits, in Form schmerzloser, mit der Haut nicht verwachsener Pakete von der Größe $7 \times 4\frac{1}{2}$ und 5×4 cm. Mandeln ohne sichtbare Veränderungen. *Herz und Lungen* o. B. *Milz und Leber* waren nicht tastbar. *Blutbefund* während des Aufenthaltes in der Klinik ($3\frac{1}{2}$ Monate): Hämoglobin 48—59%, Leukocyten 11 000—13 000, Lymphopenie bis zu 12%, geringe stäbchenförmige Linksverschiebung der Neutrophilen, staubförmige Toxizität der

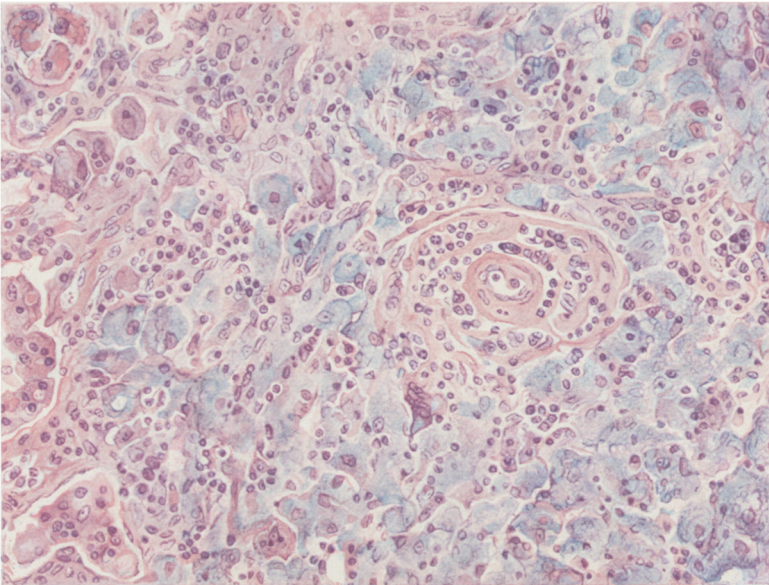


Abb. 5. Fall 2. Lymphknoten. Reticulum in große blaue Zellen umgewandelt. Hyperplasie der Sinusendothelien (links), Erythrophagie. Gefrierschnitt. Hämat.-Eosin. Schwache Vergrößerung.

Neutrophilen (bei Färbung mit Carbolfuchsin — Methyleneblau) ++, zeitweise geringe Mononucleose. Wa.R. negativ.

Im Harn anfangs nur Spuren von Eiweiß und einzelne Erythrocyten, in 2 Monaten starke Zunahme der Eiweißmenge bis zu 3%, im Bodensatz viel hyaline und gekörnte Zylinder und Leukocyten. Nierenerkrankung von Kopfschmerzen, Aufstoßen, Erbrechen, Durchfall begleitet. In den ersten 6 Wochen des Klinikaufenthaltes Abendtemperaturen von $37-38^{\circ}$ und höher, in den letzten 6 Wochen kaum über 37° . 1 Monat vor dem Tode Verkleinerung der Halsknoten bedeutend. Tod unter Erscheinungen der Urämie.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll: Starke Abmagerung, Blässe der Haut. In der Unterkiefergegend beiderseits je ein fester, pflaumengroßer Lymphknoten und einige kleine Knoten. Die Knoten auf der Schnittfläche braungelb mit verschieden großen, zum Teil goldgelben, zum Teil gelbgrauen, leicht durchscheinenden Einlagerungen; stellenweise weißlich, fibrös. Einige kleine Knoten des vorderen Mediastinums, der verdickte Herzbeutel, sowie die leicht vergrößerten retroperitonealen Lymphknoten und die am Pankreas gleichartig verändert. Leber etwas

vergrößert, Oberfläche bunt durchscheinende, gelbliche, haselnußgroße und kleinere Knoten, die stellenweise Einbuchtungen aufweisen. Auf der Schnittfläche die Knoten weißlich, fest, mit leicht eingefallenem Zentrum, stellenweise mit gelben und grauen Abschnitten. Große Amyloidnieren, ebenfalls mit einzelnen glänzenden goldgelben Knoten, auf der Schnittfläche mit grauen halbdurchsichtigen Abschnitten. Milz etwas vergrößert, ausgesprochene Sagomilz. Katarrhale Pneumonie und exsudative Pleuritis rechts.

Mikroskopisch zeigen die nicht verhärteten Lymphknoten eine starke Wucherung der Lymphsinusdeckzellen; ein großer Teil dieser Zellen mit oxyphilem Protoplasma enthalten Einschlüsse von weißen und roten Blutkörperchen. Die Deck-

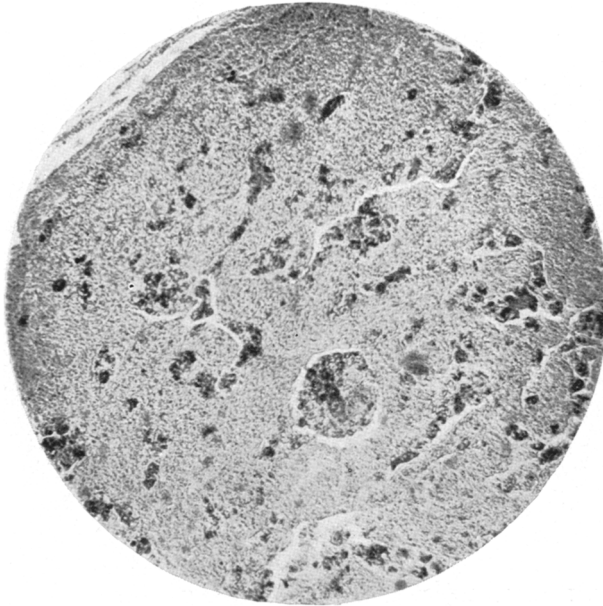


Abb. 6. Fall 2. Lymphknoten. Sinusendothelien bei *Smith-Dietrich*-Färbung mit schwarzen Körnchen gefüllt. Schwache Vergrößerung.

zellen anderer Sinus in große, helle, schaumige Zellen umgewandelt. Ihr Kern meist eiförmig mit Kernkörperchen, oder auch groß, gelappt. Einzelne Lymphgefäße erweitert, ihr Lumen ist stellenweise mit charakteristisch veränderten Endothelzellen gefüllt (Abb. 3). Der typische Lymphknotenbau fast vollkommen aufgehoben; von den Follikeln nur hier und da unbedeutende Reste — das ganze retikuläre Netz in große, helle Zellen umgewandelt (Abb. 4). An mit Hämatoxylin-eosin gefärbten Gefrierschnitten erhält man ein äußerst eigenartiges Bild von buntem Gewebe mit hellblauen Feldern, bestehend aus den erwähnten großen Zellen (Abb. 5); stellenweise werden sie von Abschnitten abgelöst, welche ebenfalls mit diesen, bedeutend weniger dicht liegenden und zwischen sich noch lymphatisches Gewebe erkennen lassenden Zellen besät sind. Hier und da kleine Nekroseherde mit eitrigem Infiltration ohne besondere Reaktion der Umgebung. Das Herdförmige der Schädigung kommt stellenweise in Form recht scharf begrenzter Hyperplasien der retikulären, oxyphilen und basophilen Zellen zum Ausdruck. Diese, ebenso wie die Sinusendothelien mit Sudan, stark orangerot gefärbt, während bei

Smith-Dietrich im Zelleib neben dunkelvioletten, viel dunkelgraue und schwarze Körnchen hervortreten (Phosphatide, Abb. 6). Bei Färbung auf Eisen nach *Perls* färbt sich ein Teil der Zellen diffus hellblau. Die kleinen, festen, weißlichen Lymphknoten mit stark hyalinem Gerüst mit kleinen Inseln erhalten gebliebener, heller Zellen, deren Leib vollkommen homogen oxyphil geworden ist. Die Gefäßwände dieser Knoten ausgesprochen amyloid, während in dem hyalinen Gerüst nur selten amyloide Gebiete zum Teil in Form von Kugeln anzutreffen sind. Kleine solche Amyloidkügelchen auch im nicht hyalinen Gewebe und im Leib von Deckzellen. In den *Nierenknoten* zahlreiche gleiche, charakteristische, helle Zellen, mit oxyphilem und basophilem Zelleib wie in den Lymphknoten. In einzelnen

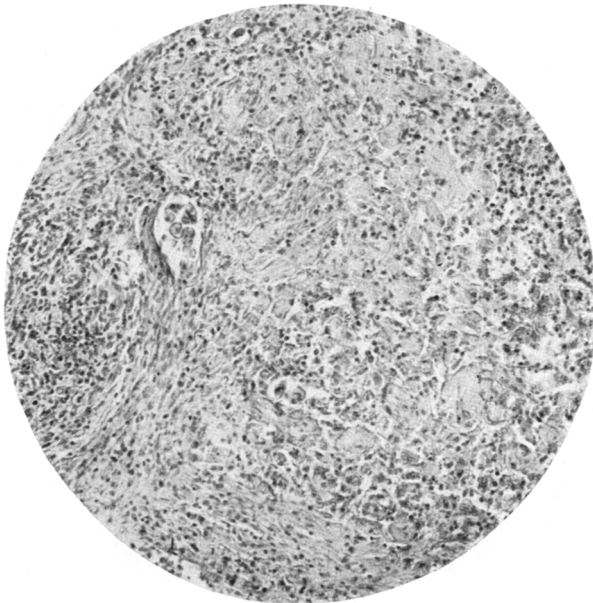


Abb. 7. Fall 2. Leber. Erweiterte Lymphgefäße mit hellen Zellen gefüllt im Granulationsgewebe der *Glissonschen* Kapsel. Schwache Vergrößerung.

Gebieten charakteristisch in Reihen angeordnet, als ob Lymphgänge ausgefüllt würden. Das Grundgewebe der Knoten besteht aus faserigem, von Lymphocyten und Plasmazellen durchsetztem Bindegewebe. Im übrigen das gewöhnliche Bild der Amyloidose von Glomerulis und anderen Blutgefäßen.

Die Leberknoten ebenfalls durch Anhäufungen von großen hellen Zellen, in dem wuchernden Bindegewebe der *Glissonschen* Kapsel mit lymphoid- und plasmazelliger Infiltration gekennzeichnet. Neben den hellen basophilen Zellen sind auch oxyphile Zellen, zum Teil Riesenzellen mit gelapptem Kern vorhanden. Lymphgefäße sind in den Leberknoten cystisch erweitert, ein Teil von ihnen mit hellen Zellen gefüllt (Abb. 7), in anderen sind polypartige Wucherungen mit großen Endothelzellen belegt, der bindegewebige Grundstock der Polype reich an Lymphoid- und Plasmazellen (Abb. 8). In den Leberläppchen stellenweise vergrößerte lipoidhaltige *Kupffersche* Zellen. Einzelne Knoten hyalinisiert, in ihnen wird der Leib der hellen Zellen ebenfalls homogen, oxyphil, stellenweise mit Amyloidablagerung; Gefäßwände amyloid. Am Rande der Knoten Atrophie der zusammengedrückten

Leberzellen. Im übrigen, außer mäßiger Fettinfiltration im Leberparenchym, keine Veränderungen.

In der *Milz* keine helle Zellen. Amyloidose der Lymphknötchen und Gefäße.

In den *Knochenmarkstückchen* weder Entzündungsherde, noch helle Zellen. Nebennieren lipoidreich.

Somit haben wir es im ersten Falle, innerhalb und um die lympho-granulomatösen Wucherungen herum, mit einer Hyperplasie der retikulären bzw. histiocytären Zellen zu tun. Es fragt sich nun, ob wir Erscheinungen einer örtlichen Xanthomatose vor uns haben, bedingt

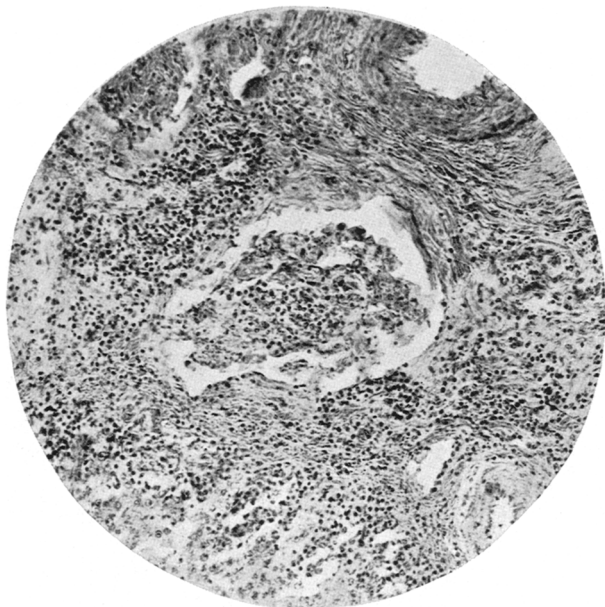


Abb. 8. Fall 2. Leber. Polypartige Wucherungen in den erweiterten Lymphgefäßen. Starke Vergrößerung.

durch Zerfall spezifischer Granulationen, oder ob sowohl die Granulationen, als auch die lipoidzelligen Wucherungen Reaktionen auf die Einwirkung ein und desselben unbekannten Giftes darstellen? Die Möglichkeit der örtlichen Xanthomatose in diesem Falle auszuschließen, ist äußerst schwer, da die lipoidzellige Hyperplasie überall mit den granulomatösen Wucherungen Hand in Hand geht, obwohl auch in diesem Falle, das Vorhandensein großer Haufen heller Zellen zwischen Granulationen ohne Zerfall es zweifelhaft erscheinen läßt, daß es sich nur um eine örtliche Xanthomatose handelt.

Der zweite Fall — ein 34 jähriger Mann, mit charakteristischen Veränderungen der Lymphknoten vom Typus der *Niemann-Pickschen* lipoidzelligen Hyperplasie. Knoten mit ebensolcher lipoidzelliger Hyperplasie wurden auch in der Leber und in den Nieren gefunden. Hier war neben

den lipoidzelligen Herden ein bedeutendes lymphoid-plasmazelliges entzündliches Infiltrat und Wucherung des Bindegewebes, sowie polypartige Wucherung der Intima der Lymphgefäße (selten auch der Intima der Venen) vorhanden. Amyloidose der Nieren, der Milz und der Lymphknoten.

Differentialdiagnose. Diese Erkrankung kann nicht zur *Niemann-Pickschen* Krankheit gerechnet werden — hiergegen spricht von histologischer Seite das Fehlen der entsprechenden Veränderungen in der Milz und im Knochenmark (soweit dies aus der verhältnismäßig nicht großen Anzahl der untersuchten Knochenmarkgebiete geschlossen werden kann), sowie auch die Knoten mit klar ausgesprochenem entzündlichem Charakter der Veränderungen. Von klinischer Seite spricht gegen eine *Niemann-Picksche* Krankheit sowohl das Alter des Kranken und der subakute fieberhafte Krankheitsverlauf, als auch die Verwicklung mit Amyloidose.

Was die Lymphogranulomatose betrifft (es kann sich nur um eine atypische Form derselben handeln), so finden wir in unserem Falle folgende der Lymphogranulomatose gemeinsame Züge: 1. Hypertrophie des Retikulargewebes und des Endothels der Lymphgefäße — Sinuskatarrh und Lymphogranulomatose nach *Lubarsch*; 2. polypartige Wucherungen der Intima der Lymphgefäße und selten der Venen — entsprechende Veränderungen sind an den Photographien bei *Coronini* bei Lymphogranulomatose zu sehen; 3. Bildung von Knoten mit lymphoider Infiltration und Wucherung des fibrösen Bindegewebes und 4. sekundäre Amyloidose. Abweichend von der typischen Lymphogranulomatose fanden wir in diesem Falle nirgends charakteristische Granulome mit *Sternbergschen* Zellen. Die lipoidzellige Hyperplasie, mit Zellen, die starke Farbreaktionen auf Lipoiden geben, welche unseren Fall charakterisiert, ist in dem uns bekannten Schrifttum über Lymphogranulomatose nicht erwähnt. Zellen vom Typus *Gaucher* in der Milz beschrieb bei Lymphogranulomatose *Zypkin*¹. Andererseits wurden im Falle von *Kritsch* und *Paschin*² bei *Gaucherscher* Splenomegalie Granulationen gefunden, welche mit den lymphogranulomatösen übereinstimmen. Der klinische Verlauf unseres Falles entspricht sehr gut dem Krankheitsbilde bei Lymphogranulomatose, sowie auch die Komplikation mit Amyloidose. Das morphologische Blutbild entsprach ebenfalls der Lymphogranulomatose. Mir ist keine andere Krankheitsform bekannt, welche zur Unterscheidung in Betracht kommen könnte.

Indem wir als Grunderkrankung im beschriebenen Falle die Lymphogranulomatose betrachten, nehmen wir an, daß die Herde von lipoidzelliger Hyperplasie infolge der Einwirkung eines unbekannten Giftes auf die verschiedenen Gewebe entstehen; mit anderen Worten, daß das Auftreten der Lipoiden in den Zellen eine Erscheinung von *örtlichem*

¹ *Zypkin*: Fol. haemat. (Lpz.) 32.

² *Kritsch, Pachine et Ischoumadow*: Extrait des Bull. Soc. Anat. 1925. Jan.

reaktivem Charakter ist. Infolge der veränderten physiologischen Durchlässigkeit dringen im Zelleib in großen Mengen Lipoidе, möglicherweise von abweichender Zusammensetzung, ein. Der entzündlich reaktive Charakter der Granulome mit der lipoidzelligen Hyperplasie unterscheidet, *dem Wesen des Prozesses* nach, unseren Fall von der *Niemann-Pickschen* lipoidzelligen Hyperplasie, wo als Grundlage der Erkrankungen eine Störung des allgemeinen Lipoidstoffwechsels betrachtet wird, und wo die Ablagerung der Lipoidе in den Zellen schon sekundär, durch Aufnahme der im Blute in Überschuß kreisenden Stoffe, erfolgt. In diesem Sinne müßte unseres Erachtens die *Niemann-Picksche* bzw. *Gauchersche* lipoidzellige Splenomegalie klinisch eingehender untersucht werden und dann wird, aller Wahrscheinlichkeit nach, eine Reihe von Fällen, die verschiedene Verfasser als Stoffwechselstörung betrachteten, zu den Erkrankungen von entzündlich-reaktivem Charakter gerechnet werden müssen.

Nachdem der vorliegende Aufsatz schon geschrieben war, bekam ich auf den Sektionstisch einen Fall von Lymphogranulomatose (40 jähriger Mann), der sowohl dem klinischen Verlaufe nach, als auch nach den pathologisch-anatomischen Befunden typisch war.

Bei der Sektion am 3. 12. 29 wurden große Pakete fester Lymphknoten am Halse, am Milz- und Leberhilus, sowie der retroperitonealen Lymphknoten gefunden. Große Porphyrmilz, eine große Anzahl kleiner Knötchen in der Leber, diffuse Verdickung der Schleimhaut des Colon descendens (mikroskopisch lymphogranulomatöse Wucherungen). Knötchen im roten Knochenmark des rechten Oberschenkels. Bronchiektasien in dem Unterlappen der rechten Lunge. Ascites. Ödem der Haut. Blutarmut. Makroskopisch enthielten fast alle Knoten in den Lymphdrüsen, sowie ein Teil der Knoten in der Milz, gelbe Abschnitte, welche mikroskopisch mit lipoidgefüllten Zellen des retikulären Gewebes und des wuchernden Sinusendothels, zwischen den typischen an *Sternbergschen* Riesenzellen reichen lymphogranulomatösen Wucherungen, darstellten. Bei Sudanfärbung färbten sich die Lipoidе stellenweise orangegelb, stellenweise leuchtend rot. Einzelne Lymphdrüsen bestanden ausschließlich aus Knoten lipoidzelliger Hyperplasie, vollkommen entsprechend den in unserem Falle 2 beschriebenen.

Die bemerkenswerte Besonderheit der Zellhyperplasie dieses Falles besteht darin, daß neben lipoidreichen Zellen Zellgruppen gefunden wurden, ohne Lipoid — Zellen vom Typus *Gaucher*. Nach *Smith-Dietrich* konnte überall die charakteristische Schwarzfärbung der Lipoidе gefunden werden. Die *Sternbergschen* Zellen enthielten stellenweise Lipoidе und mit *Smith-Dietrich* färbten sich einige derselben schwarz. Ungeachtet den großen Lipoidmengen in den Granulomen, erwiesen sich die Nebennieren fast lipoidfrei, nur in der inneren Rindenschicht fanden sich kleine lipoidenthaltende Zellgruppen. Während des Lebens enthielt das Blut 136 mg % Cholesterin (unterhalb der Norm).

Dieser Fall beweist augenscheinlich, daß 1. die lipoidzellige Hyperplasie zum Wesen der Lymphogranulomatose gehört, 2. der von uns beschriebene Fall 2, von lipoidzelliger Hyperplasie, zweifellos eine Lymphogranulomatose darstellt.
