

(Aus dem Institut für Pathologische Anatomie der Universität Poznań [Polen].
[Direktor: Prof. Dr. L. Skubiszewski].)

Beitrag zur Frage der Lymphogranulomatose.

Von

Dr. K. Stojalowski,

Oberarzt am Institut.

(Eingegangen am 28. Februar 1938.)

Die Symptomatologie der Lymphogranulomatose ist äußerst reichhaltig, so daß die klinische Diagnose dieser Erkrankung erschwert oder auch in vielen Fällen unmöglich ist. Die Entscheidung für oder gegen Lymphogranulomatose muß deshalb der Histopathologie überlassen werden, deren Bedeutung auch für die Tumorendiagnose weiterhin unbestritten bleibt. Es gibt aber auch Grenzen für die Verwertbarkeit des histologischen Bildes bei der Lymphogranulomatose, mit denen man rechnen muß. Es sind dies die Frühfälle mit unspezifischem Sinuskatarrh und sog. „atypische“ Fälle, in denen das Urteil schwer zu fällen ist, die meines Erachtens jedoch einer öfteren Probeexzision bedürfen und sich dann in einem Teil der Fälle als typische Lymphogranulombildung entpuppen.

Das typische anatomisch-pathologische Bild der Erkrankung mit großen Paketen verschmolzener Lymphknoten des Halses, dann das stufenweise absteigende Befallensein der Lymphknoten des Brustkorbes und der Bauchhöhle mit der charakteristischen Porphyrmilz macht dem Prosektor keine Schwierigkeiten.

Sehr oft weicht jedoch das anatomische Bild der Lymphogranulomatose von dieser Erscheinungsform ab und die Folgen des atypischen Sitzes der Lymphogranulomaseknötchen sind dann natürlich sehr verschiedenartig und können sogar bedeutende diagnostische Schwierigkeiten am Sektionstisch bereiten, was dann vielfach die falsche Diagnose des Klinikers entschuldigt.

Unter anderen mahnt auch *Fränkel* zu größter Vorsicht bei atypisch verlaufenden Sektionsfällen und weist auf die alleinige Beweiskraft des histologischen Bildes hin.

In Virchows Arch. 300 unterzog *H. Stephani* alle Sektionsfälle des Pathologischen Institutes in der Berliner Charité aus den Jahren 1929 bis 1936 einer genauen Analyse. In seiner interessanten Arbeit finde ich vor allem ungewöhnliche Fälle von Lymphogranulomatose der Lungen mit Kavernen, sowie Fälle von Knochenlymphogranulomatose mit Druckerscheinungen im Rückenmark.

Da ich über einige Sektionsfälle von Lymphogranulomatose verfüge, über deren Bild *Stephani* in seinem Material von 70 Fällen nicht berichtet, finde ich es angebracht, einen kurzen Bericht über diese Fälle zu erstatten:

1. Fall. 11jähriges Mädchen (Sektionsprotokoll Nr. 137/33). Die Krankheit hatte einen schleichenden Anfang mit Schwächegefühl, Bauchschmerzen, Harn- drang und leicht ansteigendem Fieber. Familienanamnese o. B.

Bei Einlieferung ins Krankenhaus schwerer Allgemeinzustand, hohes Fieber und Pulsfrequenz um 136 p/M. Während des 50tägigen Aufenthaltes im Kranken- hause bleibt die Pulsbeschleunigung bestehen (120—160 p/M.), um *sub finem vitae* auf 100 abzufallen. Die Fieberkurve ist recht unregelmäßig, die Temperatur bewegt sich zwischen 38—39° mit vorübergehendem Absinken bis zur Norm. Wa. und Kahn-Reaktion negativ. Pirquet negativ. Typhusbacillen negativ. Blutbefund: E. 2400000. Hb. 25%. L. 4600. Bas. 0. Eos. 0. Stabkern. 5%. Polymorphkern. 12%. Segmentierte Leuk. 57%. Monocyten 2%, Lymphocyten 24%. Das Blut- bild bessert sich vorübergehend nach Bluttransfusionen auf Hb. 34%. E. 2800000, dabei fallen jedoch die Lymphocytenwerte bis auf 12%. Lungen: o. B. Herz: Linke Grenze reicht eine Fingerbreite nach links von der Mamillarlinie. Systolisches Geräusch und Verstärkung des II. Tones über der Mitralklappe. Milz: Sehr groß, ragt auf eine Breite von 3 Fingern unter dem Rippenbogen vor. Leber: Vergrößert sich zusehends. Lymphdrüsen der Unterkiefergegend mäßig vergrößert. Während des Aufenthaltes im Krankenhaus Gelbfärbung der sonst blassen Haut. Klinische Diagnose: Endokarditis. Insufficiencia mitralis. Decompensatio cordis. Ascites. Pleuritis exsudativa ambilateralis. Oedemata. Anaemia secundaria. Oedema pulmonum.

Sektionsbefund: Lymphogranulomatosis disseminata; Lymphogranulomatosis glandularum lymphaticarum mesenterii, portae hepatis, omenti minoris, glandu- larum lymphaticarum retroperitonealium, peritrachealium, infrabronchialium. Lymphogranulomatosis lienis et hepatis et corporis vertebrae dorsalis III. Icterus gravis. Anaemia secundaria gravis.

Der Grund der falschen klinischen Diagnose ist leicht verständlich: Die Ver- größerung der Unterkieferlymphknoten konnte ihren Grund in cariösen Zähnen haben. Das funktionelle systolische (anämische) Geräusch über der Mitralklappe wurde als organisches gedeutet, eine septische Fieberkurve, mit Gelbfärbung der Haut und großer Milz bei einem 11jährigen Mädchen verführt sehr leicht zur falschen Diagnose Sepsis lenta, wenn man bedenkt, daß bakterielle Blutkulturen nicht immer gelingen.

Es ist bemerkenswert, daß das Blutbild keine Eosinophilie oder Lymphocytose ergab und daß die Größe der Lymphdrüsenpakete sich kranialwärts verminderte.

2. Fall. Lehrer, 43 Jahre alt. Aufgenommen in die chirurgische Abteilung wegen großer Bauchschmerzen mit Meteorismus, ab und zu Erbrechen. Dieser Zustand dauert seit 4 Monaten und verrät die Tendenz zur Verschlimmerung. Klinischer Befund: Tumor der linken Hüftengegend, ausgehend wahrscheinlich aus dem S. Romanum. Lymphdrüsen der Leistengegend mäßig vergrößert, hart, deutlich fühlbar. Der Chirurg (Priv.-Doz. Dr. Nowakowski) entfernt den Tumor, der seinen Sitz nicht im S. Romanum, sondern in der Dünndarmwand hat. Der zwei- faustgroße Tumor war mit benachbarten Dünndarmschlingen innig verwachsen und gab Stenoseerscheinungen. Bei der Operation wurde 160 cm Dünndarm rese- ziert. Nach 4 Wochen Entlassung in bedeutend besserem Zustande.

Blutbild bei der Aufnahme in das Krankenhaus: Hb. 76%. E. 4340000. L. 8100. Embr. 2%. Polym. 7%. Segm. 56%. Eos. 1%. Bas. 0% (=66%). Mon. 7%. Lymph. 27%.

Das Darmtumorkonglomerat wurde zur histologischen Untersuchung mit dem Verdacht auf Polyserositis bzw. Tuberculosis eingesandt.

Alle histologischen Schnitte aus verschiedenen Teilen des Tumors wiesen pro- duktiv entzündliche Vorgänge mit sehr zahlreichen Eosinophilen im Granulations- gewebe auf. Dieses Bild war ich versucht als Lymphogranulomatose anzusprechen.

nahm aber von dieser Diagnose Abstand, da ich keine *Sternbergschen* Riesenzellen vorfand und stellte deshalb einen entzündlichen Tumor mit infiltrativem Wachstum fest (Untersuchungsprot. Nr. 1864/31).

2 Jahre später erhielt ich eine Probeexcision aus der Tonsille desselben Patienten zur histologischen Begutachtung. Dieser Ausschnitt wurde mir aus der Laryngologischen Universitätsklinik (Prof. Dr. *Laskiewicz*) mit dem Verdacht Lues III zugesandt. In den histologischen Schnitten fand ich nunmehr typische *Sternbergsche* Riesenzellen in einem Granulationsgewebe, wie ich es in den vorigen Präparaten vorgefunden hatte. Jetzt sah ich meinen früheren Verdacht auf Lymphogranulomatose bestätigt (Untersuchungsprot. Nr. 2813/33). Leider ist mir das weitere Schicksal des Kranken nicht bekannt.

Der kranialwärts aufsteigende Charakter der Erkrankung in diesem Falle unterliegt wohl keinem Zweifel. Es handelte sich wahrscheinlich um eine anfangs isolierte Darmlymphogranulomatose. Dieser Fall spricht auch für meine Annahme, daß durch öfter vorgenommene Probeexcisionen atypische Lymphogranulomatosefälle ihre Aufklärung finden können.

3. Fall. 45jähriger Universitätsprofessor wurde im Jahre 1936 mit der Diagnose Bauchtyphus in die Abteilung für Infektionskrankheiten eingeliefert.

Vorgeschichte. 1920 Fleckfieber, 1921 Blattern, in den letzten Jahren Magengeschwür.

2 Wochen vor Spitalaufnahme Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Schwächegefühl, später Übelkeit. Nach 12tägigem Aufenthalt im Krankenhaus Exitus mit der klinischen Diagnose: Bauchtyphus und Lungenentzündung.

Die Begründung dieser Diagnose findet sich in der Krankengeschichte und der Fieberkarte. Fieberkurve weist höchstens eingradige Remissionen zwischen 37,8 bis 39,0° C auf. Diazoreaktion positiv. Blutbild: Leukopenie mit Lymphocytose. 31. 8. 36: Hb. 66%. E. 3440000. L. 2800. Unreife 5%. Stabkern. 29%. Segm. 24%. Bas. 1%. Eos. 2%. Lymph. 38%. Mon. 1%. 5. 9. 36: Hb. 63%. E. 4140000. L. 1250. Unreife 4%. Stabk. 17%. Segm. 43%. Bas. 0%. Eos. 0%. Lymph. 32%. Mon. 4%. 8. 9. 36: Unreife 3%. Stabk. 23%. Segm. 37%. Bas. 0%. Eos. 0%. Lymph. 34%. Mon. 3%.

Serologische Reaktion negativ (*Gruber-Widal*, *Weil-Felix*, *Baug*, *Kahn*). Lungenbefund: Schalldämpfung hinten über beiden Unterlappen. Dasselbst fein- und mittelblasige Rasselgeräusche hörbar. Herz: Linke Grenze 1 Finger breit innerhalb der linken Mamillarlinie. Herztöne rein. Puls regelmäßig. Bauchwand: Gespannt, Klopfschall tympanisch. Leber: unterer vorderer Rand steht 2 Finger breit unter dem Rippenbogen vor und ist glatt und auf Druck schmerzlos. Milz: Schmerzlos, glatt, steht 3 Finger breit unter dem Rippenbogen vor.

Der Allgemeinzustand des Patienten ist vom Aufnahmetag an sehr schwer und verschlimmert sich von Tag zu Tag, Tod am 13. Tage.

Eine nach 20 Stunden von mir ausgeführte Sektion (Prot.-Nr. 306/36) ergab die pathologisch-anatomische Diagnose:

Lymphogranulomatosis disseminata. Lymphogranulomatosis glandularum lymphaticarum retroperitonealium et periaortalium cavi abdominis. Splenomegalia lymphogranulomatosa. Lymphogranulomatosis miliaris disseminata hepatis. Lymphogranulomatosis lobi inferioris et medii pulmonis dextri. Cicatrix postulcerosa mucosae ventriculi regionis anguli curvaturae minoris. Adenoma colloides lobi dextri glandulae thyroideae.

Milzgewicht 1420,0 g. Größe 20—14—6 cm. Lebergewicht 2300,0 g. Größe 20—27—9,0 cm.

Es war naheliegend, anzunehmen, daß das Magengeschwür, dessen allmähliche Heilung gastroskopisch beobachtet worden war (Dr. *Tuszeński*), auf lymphogranulomatöser Basis entstanden war und, daß der fast latente Verlauf im Endstadium einen akuten typhoiden Charakter angenommen hatte. Gegen diese Annahme spricht jedoch die Heilungstendenz des Geschwüres und die histologische Untersuchung der Narbe.

Die Lymphogranulomatose verläuft viel seltener akut als chronisch, ein perakuter Ablauf der Erkrankung mit typhoiden Erscheinungen und letalem Ausgang in 4 Wochen, von den ersten Symptomen ab gerechnet, ist jedoch meines Erachtens höchst bemerkenswert.

4. Fall. 24-jähriger Arbeiter. Aufnahme in die II. Universitätsklinik für innere Krankheiten (Prof. Dr. *Jeziński*) mit seltsamer Vorgeschichte: Im Kindesalter 5mal Lungenentzündung. In letzter Zeit 2mal Varicenuptur, deren zweite ein Schwächliches Krankenlager auf einer chirurgischen Abteilung zur Folge hatte; nachher stellte sich jedoch Fieber und Mattigkeitsgefühl ein und dieser Zustand erforderte eine längere klinische Untersuchung. Während des 50tägigen Klinikaufenthaltes wechselten fieberhafte (bis 39° C) und fieberfreie Tage ab.

Blutbefund. Hb. 50%. E. 2260000. L. 2000. Bas. 2%. Eos. 0%. Promyel. 1%. Myel. 3%. Junge L. 4%. Stäb. 16%. Segm. 30%. Lymph. 24%. Lymphoblasten 17%. Mon. 3%. Riedersche Formen. Anisocytose. Poikilocytose. Die Leukocytenzahl fällt während weiterer 2 Wochen auf 800 und erreicht später Werte zwischen 1600—2000.

Einige Tage vor dem letalen Ausgange: Hb. 19%. E. 1220000. L. 950.

Klinischer Befund bei Spitalaufnahme: Haut: Gelbfärbung der Haut und Oedema im Unterhautgewebe. Rachen und Tonsillen o. B. Halslymphknoten kaum fühlbar, schmerzlos und unter der Haut beweglich. Lungen: o. B. Herz: Grenze reicht rechts 2 Finger breit über den rechten Sternalrand, linke Grenze in der Parasternallinie. Töne rein und regelmäßig. Bauch: aufgetrieben. Bauchdecken gespannt. Leber: Groß, hart und schmerzlos, unterer Rand 3 Finger breit unter dem Rippenbogen tastbar. Milz: Groß, schmerzlos, deutlich fühlbar, anfangs 2 Finger breit unter dem Rippenbogen hervorstehend, später reicht der untere Milzrand bis in die Nabelgegend.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung kam es zu einer Gangrän des Präputiums. Klinische Diagnose auf Grund des histologischen Befundes einer Halslymphdrüse, des klinischen Bildes und des Blutbefundes: Lymphogranulomatosis. Panmyelophthisis. Anaemia secundaria gravis. Gangraena praeputii. Myocarditis acuta.

Da ich die Sektion dieses Falles (Sektionsprot. Nr. 385/36) ohne klinische Angaben ausgeführt habe, konnte ich mich am Sektionstisch für eine sichere Diagnose nicht entschließen und ließ die Frage zwischen Lymphogranulomatose und lymphatischer Leukämie bis zur mikroskopischen Sicherung der Diagnose offen.

Dieses vorsichtige Vorgehen war insofern begründet als einerseits winzige Nekroseherde der überaus großen Milz (Gewicht: 1250,0 g, Größe: 24 × 11 × 7 cm) und eine mäßige Schwellung der Lymphdrüsen für Lymphogranulomatose sprachen, andererseits jedoch sprachen die Nekrose der Tonsillen sowie die Hautgangrän eher für Agranulocytose, wobei wieder ein Cor tigrinum, leichte Hämosiderose der Leber, die fast

blutlose Leiche mit charakteristischer Gelbfärbung und Ödemen an eine *Biermersche* Anämie denken ließ.

Der histologische Befund klärte die Sachlage vollends auf: Es handelte sich in diesem Falle um eine Kombination dreier Krankheitsbilder: Nämlich der Lymphogranulomatose mit typischen mikroskopischen Befunden in den Lymphdrüsen, der Milz, der Leber und im Knochenmark. Die Knochenmarksherde erklären die weiteren Symptome restlos: Es handelt sich im vorliegenden Falle um eine Panmyelophthise mit weitgehender Zerstörung des leukopoetischen Apparates mit Agranulocytose (Tonsillen und Hautgangrän) und einer ebensolehen Zerstörung des erythropoetischen Apparates, was zu weitgehender Anämie führte.

Die anatomisch-pathologische Diagnose lautete also: Lymphogranulomatosis glandularum lymphaticarum cervicalium et mediastinalium et retroperitonealium et mesenterialium. Lymphogranulomatosis lienis. Splenomegalia lymphogranulomatosa. Lymphogranulomatosis hepatis. Lymphogranulomatosis medullae ossium. Panmyelophthisis: Erythrotoxicosis gravis. Anaemia aplastica. Haemosiderosis hepatis. Subicterus. Cor vacuum et tigrinum. Leucotoxiosis gravis. Agranulocytosis. Tonsillitis gangraenescens agranulocytica. Gangraena praeputii penis.

Focus tuberculosus cicatricosus subpleuralis lobi inferioris pulmonis sinistri. Focus tuberculosus caseosus capsulatus glandulae lymphaticae hili pulmonis sinistri etc.

Es bleibt wohl eine Streitfrage, ob es sich in diesem Falle um eine sekundäre oder eine aplastische Anämie handelt. Aplastisch ist die Anämie insoweit, als es hier zu einer völligen Lahmlegung des Knochenmarks mit Aplasie der roten Blutkörperchen kam (und sekundär als die Ursache der Anämie keinem Zweifel unterliegt). Wie jede Einteilung in der Biologie und Pathologie künstlich und den Naturwissenschaften wesensfremd ist und eigentlich nur pädagogischen Wert hat, kann man auch diesen Fall von Anämie als Grenzfall betrachten, der mit einem Teil seiner Eigenschaften in die eine und mit dem anderen Teil in die zweite Gruppe paßt. Er scheint mir auch insoweit von Interesse, da er ebenso zum Problem der Agranulocytoseentstehung beiträgt. Diese Erkrankung besitzt wohl keine einheitliche Ätiologie, kann jedoch zweifellos durch Knochenmarks-Lymphogranulomatose hervorgerufen werden.

Zusammenfassung.

Es werden 4 Lymphogranulomatosefälle beschrieben, die einen Beitrag stellen zur reichhaltigen Symptomatologie dieser Erkrankung. Aus einem Teil der Fälle gehen die klinisch-diagnostischen Schwierigkeiten hervor, die vor allen Dingen durch atypische Lokalisation der Lymphogranulomatose, sodann auch durch den klinischen Verlauf bedingt sind. Der sonst subchronische bis chronische Verlauf ist durchaus keine Regel, denn es gibt Fälle, die perakut mit typhoiden Symptomen verlaufend in 4 Wochen tödlich enden können.

Aus der Beschreibung vorstehender Fälle ergibt sich, daß der etappenweise aufsteigende Charakter der Granulome in den Lymphdrüsenpaketen gar nicht selten ist, was den Gedanken nahelegt, daß ein Teil der Lymphogranulomatosefälle ihr Initialstadium in der Bauchhöhle durchmacht. Eine Tatsache, die durch das Vorkommen solitärer Darmlymphogranulomatose bewiesen ist (*Nowicki*).

Histogenetisch dürfte bei der Lymphogranulomatose wohl ein verschieden langes unspezifisches Stadium bestehen und eine Dreiteilung der Stadien könnte sehr wohl die verwirrende Benennung „atypische Lymphogranulomatose“ verdrängen. Ich würde als Initialstadium den unspezifischen Sinuskatarrh, als 2. Stadium das lymphogranulomatose-ähnliche Bild ohne *Sternbergsche* Riesenzellen, also den Übergang ins spezifische Stadium, und als Endzustand das typische Lymphogranulom betrachten. Wie Fall 2 zeigt, führt eine öftere Probeexcision zu sicheren Schlüssen.

Die Knochenmarklymphogranulomatose sowie auch lymphogranulomatöse Veränderungen der Knochen (*Uehlinger, Stephani*) sind nicht selten. Aus äußeren Gründen ist sie während der Sektion schwer feststellbar. Sie kann jedoch zu weitgehender Zerstörung des Knochenmarks führen, und dadurch eine totale Lahmlegung des erythropoetischen (weitgehende Anämie) und des leukopoetischen (Agranulocytose) Apparates herbeiführen.

Schrifttum.

- Fränkel, E.*: Lymphomatosis granulomatosa. *Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie* Bd. 1, S. 349. Berlin: Julius Springer 1926. — *Nowicki, W.*: *Virchows Arch.* 279, 148 (1931). — *Stephani, H.*: *Virchows Arch.* 300, 495 (1937). — *Uehlinger, E.*: *Virchows Arch.* 288, 36 (1933).
-