

Die biliäre Xanthomatose bei Erwachsenen und Kindern.
(Die erworbene pericholangitische biliäre Cirrhose und die kongenitale acholangitische biliäre Cirrhose*.)

Von

H. EDWARD MACMAHON, M. D. Sc. D.

(Eingegangen am 19. August 1951.)

Es ist gerade 100 Jahre her, daß ADDISON und GULL¹ im Jahre 1851 zuerst die Aufmerksamkeit auf ein klinisches Bild lenkten, das durch eine vergrößerte Leber, chronische Gelbsucht und Xanthoma der Haut charakterisiert ist. Danach hat man über viele Fälle dieser Art berichtet und die ursprüngliche Trias der Symptome, die seitdem beträchtlich erweitert war, wurde als eine klinische Einheit anerkannt. Jahrelang hat man diesem besonderen Syndrom keinen zufriedenstellenden Namen gegeben, aber heute ist es unter folgenden Bezeichnungen bekannt: „Xanthomatose biliäre Cirrhose“^{2, 3}, „Biliäre Xanthomatose“⁴ und „Primäre biliäre Cirrhose“⁵. Die jetzige Form dieses Syndroms besteht aus einem Stauungskterus, die oft jahrelang anhält, Pruritus, einer vergrößerten Leber und Milz mit einer Xanthomatose der Haut — mit den beiden Varietäten der glatten und der tuberösen Form — und außerordentlich hohen totalen Cholesterol- und P-Lipoidwerten im Serum. Die meisten Fälle fanden sich bei Frauen zwischen 40 und 50 Jahren. Hinsichtlich der Entstehung dieser Krankheit bestehen sehr viele Vermutungen, aber die meisten Forscher glauben jetzt, wie vorher GULL und ADDISON, daß der primäre Sitz dieser Krankheit in der Leber zu suchen ist.

THANNHAUSER und MAGENDANTZ, die zuerst den Ausdruck „Xanthomatose biliäre Cirrhose“ angewandt haben, um dieses besondere klinische Syndrom zu kennzeichnen, nahmen an, daß es sich um eine primäre Störung im Fettstoffwechsel handelt, charakterisiert durch eine starke Hypercholesterinämie, die als Ursache der Krankheit anzusehen ist, und daß die Xanthomatose, wo sie auch immer auftreten mag, eine sekundäre Folge dieser primären Veränderung im Lipoidstoffwechsel ist. Als ein Teilsymptom der Xanthomatose stellten sie Veränderungen in der Leber und im Gallenwegssystem dar, die sie zu der „xanthomatösen biliären Cirrhose“ in Beziehung brachten. Anatomisch machten sie einen Unterschied zwischen dieser Erkrankung und der allgemeinen Form der obstruktiven biliären Cirrhose, wobei sie der ersteren als Charakteristicum die Anhäufung von Xanthomzellen und fibrösem Gewebe in den Wänden der Gallenwege ansprachen. Kurz, diese

* Herrn Professor RÖSSLE zum 75. Geburtstag gewidmet.

xanthomatösen Ablagerungen in der Leber wurden von ihnen wie die Xanthomatose in anderen Teilen des Körpers einfach als die lokale Manifestation einer erblichen Systemstörung angesehen, die sie als „essentielle Hypercholesterinämie“ bezeichneten. Nach ihrer Hypothese trennten sie die Patienten mit „essentieller Hypercholesterämie“, die sekundär xanthomatöse Ablagerungen im Gallenwegssystem der Leber entwickelten, die zur Vergrößerung dieses Organs und chronischer Gelbsucht führten, von den Fällen von „xanthomatöser biliärer Cirrhose“. Auf diese Art bekamen das klinische Syndrom und die fragliche Veränderung in der Leber den gleichen Namen: „Xanthomatose biliäre Cirrhose“. Es ist wichtig, die doppelte Bedeutung dieser ursprünglichen Bezeichnung hervorzuheben, weil sie viel Verwirrung verursacht hat. Für den Kliniker bedeutet diese Bezeichnung meist das klinische Syndrom, während es sich für den Pathologen dabei offensichtlich um eine besondere Form von Cirrhose handelt.

Zusammen mit Dr. THANNHAUSER hatte ich Gelegenheit, einige histologische Präparate der Leber bei einigen seiner Patienten zu studieren, die die klassischen Symptome dieses Syndroms aufwiesen, und später konnte ich die Leber bei einigen dieser Fälle auf dem Sektionstisch untersuchen. Im Falle der histologischen Präparate — jedes wurde im Laufe einer explorativen Laparotomie gewonnen — fand sich eine chronische proliferative entzündliche Reaktion im portalen Gebiet, wobei die ursprüngliche lobuläre Zeichnung erhalten blieb. Viele der interlobulären Gallengänge waren verschwunden und es fand sich eine auffallende Proliferation von Granulationsgewebe um die periportalen und verbindenden Gallengänge, die die Läppchen begrenzen. Die portalen Räume waren länger und breiter als gewöhnlich und dehnten sich zwischen den Läppchen entlang den Gefäßsepten aus. Diese kommunizierten miteinander und bildeten regelrechte Ringe perilobulären fibrösen Gewebes. Das entzündliche Granulationsgewebe dehnte sich entlang den vasculären Sinus von den portalen Gebieten bis zu den am meisten peripher gelegenen Läppchenzonen aus. Die marginalen Leberzellen waren zerstört, die Gallenkanälchen waren blockiert und viele Sinusoide waren obliteriert. Das Gesamtbild war das einer primären intrahepatischen Form der biliären Cirrhose, wodurch der Gallenabfluß vom Leberparenchym in die größeren Gallenwege unterbrochen wurde. In keinem der Schnitte wurde eine Anhäufung von Xanthomzellen gefunden.

Später, bei der Sektion, hatte sich das verhältnismäßig einfache histologische Bild sehr verändert. Makroskopisch war die Leber immer noch größer als normal, sie war gallig gefärbt und zeigte eine diffuse und feine Knotenzeichnung. Das histologische Bild war sowohl kompliziert als auch verwirrend. Die normale Läppchenzeichnung war ersetzt

durch eine unregelmäßige Läppchenzerstückelung und weiten kommunizierenden Streifen fibrösen Gewebes, das nicht nur in die Läppchen einschnitt, sondern sie zuweilen auch vollständig abschloß. Die großen Gallenwege waren kollabiert und leer und viele kleine interlobuläre Gallenwege waren nicht mehr zu erkennen. Daneben fanden sich regenerierte Leberzellen und Knoten regenerierten Leberparenchyms. Es bestand eine leichte Gallenstase in dem alten und in dem regenerierten Leberparenchym. In diesem Spätstadium kann eine zufriedenstellende Klassifizierung dieser Cirrhosenform sehr schwer fallen, und wenn man nicht ein früheres histologisches Präparat von der gleichen Leber gesehen hätte, würde seine Pathogenese ungewiß bleiben. Ebenso wenig wie bei den biotischen Präparaten waren auch bei diesen cirrhotischen Lebern Xanthomazellen zu finden.

Da sowohl bei der Probeexcision als auch in den Sektionsschnitten dieser Lebern keine Xanthomazellen zu finden waren, bestand kaum eine Berechtigung, die Bezeichnung „Xanthomatöse biliäre Cirrhose“ für diese besondere Erkrankung der Leber beizubehalten. In ihrem Frühstadium gehörte diese Veränderung offensichtlich zu den beginnenden biliären Cirrhosen, aber sie unterschied sich in sehr vielen wichtigen Faktoren von der obstruktiven und der cholangitischen Form. Die wesentliche Veränderung bestand in einer geringgradigen chronischen entzündlichen Reaktion in allen portalen Gebieten. Diese Reaktion konzentrierte sich auf die verbindenden und perilobulären Gallenwege am Rande der Leberläppchen. Auf Grund dieser Tatsache und um diese Leberveränderung von anderen Formen der biliären Cirrhose zu unterscheiden, hat man die einfache beschreibende Bezeichnung „Pericholangiolitische biläre Cirrhose“ vorgeschlagen. Bei dieser Erkrankung scheint die hervorstechendste Veränderung in dem Verschwinden vieler kleiner interlobulärer Gallenwege zu bestehen. Heute wird die Theorie sehr unterstützt, daß die Leberveränderungen bei diesem klinischen Syndrom primär sind und die Hypercholesterinämie und andere Laborbefunde sekundärer Art sind. Diese Interpretation bedeutet die vollkommene Umkehrung der Hypothese, wie sie ursprünglich von THANNHAUSER formuliert wurde.

Es erhebt sich damit die Frage, ob man die Bezeichnung „xanthomatöse biliäre Cirrhose“ für dieses klinische Syndrom beibehalten soll. Sicherlich ist dieser Name nicht falsch, solange jeder seine Grenzen kennt. Pericholangiolitische biläre Cirrhose ist keine zufriedenstellende Bezeichnung, um dieses ganze Syndrom zu kennzeichnen. Erstens, weil die Fälle, die diese Form der Cirrhose aufweisen, nicht immer dieses Syndrom zeigen, und zweitens, weil nicht nur eine Erkrankung der Leber dieses Syndrom hervorbringen kann. Daher wäre es besser eine Bezeichnung zu wählen — ohne Rücksicht auf die bestehende

Leberveränderung —, welche die wichtigeren klinischen Komponenten dieses Syndroms hervorhebt. Aus diesem Grunde wurde der Name „Biliäre Xanthomatose“ vorgeschlagen, weil in allen Fällen die Gelbsucht das erste hervorstechende klinische Symptom ist und die Xanthomatose das am meisten auffallende Kennzeichen bei diesem Syndrom bildet.

Die Bezeichnung „Biliäre Xanthomatose“ wurde nicht angewandt, um eine besondere Erkrankung der Leber zu kennzeichnen, sondern ist einfach ein klinisches Symptom. Wenn in irgendeinem Fall ein Leberpräparat pericholangitische biliäre Cirrhose zeigen sollte, dann sollte man mit Recht diesen besonderen Fall als peri-cholangiolitische biliäre Cirrhose bezeichnen, aber wenn ein Leberpräparat nur eine einfache Gallenstauungscirrhose oder abgeheilte infektiöse Hepatitis, eine Pigmentcirrhose oder gar eine kongenitale Dysplasie der intrahepatischen Gallenwege aufweist — über solche Fälle wurde bei Patienten berichtet — dann liegt es auf der Hand, daß die Bezeichnung peri-cholangiolitische biliäre Cirrhose zur Kennzeichnung dieses Syndroms irreführend und verwirrend wäre.

Neuerdings hat AHRENS die Bezeichnung „primäre biliäre Cirrhose“ vorgeschlagen, nicht nur um die Veränderungen in der Leber, die zu diesem Syndrom gehören, sondern auch um die klinischen und Laborbefunde zu kennzeichnen. Wenn die pathologischen Veränderungen der Leber bei diesem Syndrom immer die gleichen waren, dann mag diese Bezeichnung zu Recht bestehen, obgleich hiermit nicht der genaue Ursprung oder Sitz der Veränderung innerhalb der Leber gekennzeichnet wird.

Erst vor kurzem hatte ich in Zusammenarbeit mit Dr. AHRENS⁶, und Dr. THANNHAUSER⁷ Gelegenheit, die Lebern bei 5 Kindern zu studieren. Es waren 3 Mädchen und 2 Knaben zwischen 3 und 10 Jahren, die alle die klinischen Zeichen der biliären Xanthomatose aufwiesen. Dies ist desto bemerkenswerter, wenn man sich in Erinnerung ruft, daß fast alle Fälle dieser Erkrankungen, über die berichtet wurde, bei Frauen in mittleren Jahren auftraten. Bei allen diesen Kindern war die Gelbsucht innerhalb der ersten Tage ihres Lebens aufgetreten, die Xanthomata der Haut wurden Monate und Jahre danach bemerkt, und alle wiesen eine sichere Erhöhung der Serumlipide auf. Die histologische Untersuchung der 5 Lebern zeigte eine kongenitale Veränderung oder Fehlen der interlobulären Gallenwege. Eines der Kinder, ein Knabe, der jetzt 10 Jahre alt ist, wies eine sehr ausgeprägte biliäre Cirrhose auf. Weil die Cirrhose dieses Kindes mit einem kongenitalen Defekt des interlobulären Gallenwegssystems einherging, hat man sie „kongenitale acholangitische biliäre Cirrhose“ genannt. Der histologische Befund unterscheidet sich von dem der erworbenen Form der

pericholangiolitischen biliären Cirrhose und kann auch leicht von der unkomplizierten und relativ einfachen cholestatischen und cholangitischen Formen der biliären Cirrhose unterschieden werden.

Von besonderem Interesse ist, daß sowohl bei der „kongenitalen acholangitischen biliären Cirrhose“ als auch bei der erworbenen „pericholangiolitischen biliären Cirrhose“ ein sehr wichtiger, häufig auftretender Defekt besteht, und zwar eine starke Verminderung der interlobulären Gallenwege mit sekundärer Gallenstase.

Diese Fälle biliärer Xanthomatose bei Säuglingen und Kindern sind von besonderem Interesse, nicht nur, weil sie so selten sind, sondern auch weil sie die Bedeutung der Leber im Fettstoffwechsel hervorheben und vor allem die Wichtigkeit dieses Teils der Leber in der besonderen Reihe der Fettstoffwechselerkrankungen betonen.

Zusammenfassung.

Die Bezeichnung „biliäre Xanthomatose“ kennzeichnet ein klinisches Syndrom, über das zuerst vor 100 Jahren berichtet worden ist. Die klinischen Manifestationen bei Erwachsenen und Kindern wurden kurz beschrieben. Die primäre Veränderung liegt in der Leber. Beim Erwachsenen findet man im allgemeinen eine chronische entzündliche Reaktion im Bereich der terminalen Gallenwege. Diese wurde „pericholangiolitische biliäre Cirrhose“ genannt. Bei sehr jungen Kindern kann eine kongenitale Hypoplasie oder Atresie der interlobulären Gallenwege das gleiche klinische Syndrom produzieren und dieses kann sich im Laufe der Zeit zu einer „kongenitalen acholangitischen biliären Cirrhose“ entwickeln.

Literatur.

- ¹ ADDISON, T., and W. GULL: Guy's Hosp. Rep. **7**, 265 (1851). — ² THANNHAUSER, S. J., and H. MAGENDANTZ: Ann. Int. Med. **11**, 1662 (1938). — ³ MAC MAHON, H. EDWARD, and S. J. THANNHAUSER: Ann. Int. Med. **30**, 121 (1949). — ⁴ MACMAHON, H. EDWARD: Amer. J. Path. **24**, 527 (1948). — ⁵ AHRENS, E. H., M. A. PAYNE, H. G. KUNKEL, W. J. EISENMAYER and S. H. BLONDHEIM: Medicine **29**, 299 (1950). — ⁶ AHRENS, EDWARD H., RUTH HARRIS and H. EDWARD MAC MAHON: Pediatrics **8**, 628 (1951). — ⁷ MACMAHON, H. EDWARD, and S. J. THANNHAUSER: Congenital dysplasia of the interlobular bile ducts with extensive skin xanthomata. Congenital acholangic biliary cirrhosis (Biliary xanthomatosis). (In Druck.)

Prof. H. EDWARD MACMAHON, M. D. Sc. D., Tufts College Medical School, Boston (Mass.), USA.