

Aus dem Pathologischen und Bakteriologischen Institut Hannover
(Leitender Arzt: Prof. Dr. med. M. NORDMANN)

Leberveränderungen bei Morbus Brill-Symmers*

Von

ROLAND BÄSSLER

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 27. Mai 1959)

I. Einleitung

In den letzten Jahren hat der Morbus Brill-Symmers (MBS) in seinen wesentlichen Erscheinungsbildern eine weitgehende Aufklärung und Abgrenzung erfahren. Ergänzend soll eine gesonderte Darstellung der Leberveränderungen vorgelegt werden. Dafür standen 4 obduzierte Fälle zur Verfügung. Der erste, ausführlicher dargestellte Fall erlaubt durch zwei während des Krankheitsverlaufes vorgenommene Probeexcisionen aus Leber und Lymphknoten Einblicke in die gestaltlichen Vorgänge über fast 2 Jahre. Bei den übrigen vergleichsweise aufgeführten Beobachtungen handelt es sich einmal um eine sekundäre ungewöhnliche Gerüstsklerose der Lymphknoten (Fall 2) und um zwei sarkomatöse Verlaufsformen eines MBS.

Zur Symptomatologie und klinischen Beurteilung der Leberveränderungen

In den großen klinischen Übersichten [HEILMEYER und BEGEMANN, BILGER (1, 2), FIESCHI] wird der Befall der Leber durch einen MBS nur von BILGER für möglich gehalten, während FIESCHI noch 1939 schreibt: „Die Leber ist niemals befallen“. — Bei 325 Fällen des Schrifttums wurde in 56 Beobachtungen (17,2%) eine Beteiligung der Leber erwähnt. Dabei handelt es sich in der Regel um das Symptom der „Hepatomegalie“, dessen Bedeutung vielfältig ist, zumal nur in 11 Fällen autoptische oder bioptische Untersuchungen vorgenommen worden sind. Zu dieser kleinen Zahl gehören die unten aufgeführten Fälle von follikelartigen retothelialen Knotenbildungen in der Leber, ferner 5 Fälle von Lympho- bzw. Retothelsarkom mit feinknotigen (RÜTTNER) oder grobknotigen (HOLLE und STORCK) Metastasen im Lebergewebe. Eine größere Zahl (11 Fälle) von Sarkomen bei MBS ist durch Probeexcisionen, nicht aber durch Obduktionen verifiziert worden.

II. Kasuistik des Morbus Brill-Symmers der Leber

Schrifttum

1. TERPLAN (1929): 61jährige Frau, generalisierte Lymphknotenschwellung. Krankheitsdauer 10½ Monate. — Sektionsbefund: Vergrößerung fast aller äußeren und inneren Lymphknoten, große Milzschwellung mit zahlreichen grauen Follikeln. — *Leber*: makroskopisch *atrophisch*, gering gestaut; mikroskopisch im intraacinösen Gewebe sowie in den schmälere portobiliären Septen spärliche Lymphocytenherde, sowie knötchenförmige Proliferationen retikulärer großer Zellen. „*Cirrhatische Vermehrung des portobiliären Bindegewebes*“. Keine auffällige Wucherung von Gallengängen.

2. SYMMERS (1942): 58jährige Frau, Lymphknoten-Probeexcision: MBS. — Sektionsbefund: Generalisierte Lymphknotenschwellung mit Infiltraten in den inneren Organen. — *Leber*: durch tumorartige Infiltrate von bis 1 cm Durchmesser stark vergrößert. Mikroskopisch: dichte Ansammlung von Lymphocyten, keine Reaktionszentren.

* Auszugsweise vorgetragen zur Tagung der Nord- und Westdeutschen Pathologen am 18. und 19. Oktober 1958 in Kassel.

3. COHEN und BERGSTROM (1946): 63jähriger Mann, allgemeine Lymphknotenschwellung, Milztumor. Sektionsbefund: MBS der Lymphknoten, der Milz und der inneren Organe. — *Leber*: glatte Oberfläche und auf den Anschnitten weiße Stippchen von 1—2 mm Durchmesser. Mikroskopisch: Lymphoretikuläre Herde in perivasaler und periportal Anordnung. Keine auffällige Bindegewebsvermehrung.

4. WELLS (1954): 65jährige Frau. Lymphknoten-Probeexcision: MBS. Bei einer Lap. wurden kleine weißliche Herde in der Leber festgestellt, die sich im Probeexcisionsschnitt als großfollikuläres Lymphoblastom erwiesen. 3 Jahre später generalisiertes Lymphosarkom.

5. WISSMER et al. (1955): 56jährige Frau mit MBS des Rectums, der Leber und der Milz. — *Leber*: Laparoskopisch nicht vergrößert, feine weiße Flecken unter der Kapsel. Probeexcision: Infiltration der Leber durch Lymphocyten und Bildung vielkerniger Knötchen.

6. FRESSEN (1956): 53jähriger Mann. Sektionsbefund: MBS der Lymphknoten im Oberbauch, in Knochenmark, Milz und *Leber*. Hier mikroskopisch in den periportal Feldern retotheliale Zellknötchen. — 61jährige Frau. Anschwellung der Lymphknoten, der Milz und der Leber; Biopsie-Präparat der *Leber*: aus Sternzellen hervorgegangene retotheliale Zellherde. Keine Sektion.

Eigene Untersuchungen

Fall 1. K.-M.¹ 57jähriger landwirtschaftlicher Arbeiter bis 1950 immer gesund, keine Gelbsucht. Februar 1954 Lymphknoten am Kiefernwinkel, submandibular, cervical, axillär erbs- bis bohngroß, gut abgrenzbar, verschieblich und nicht druckempfindlich. In den Leistenbeugen kleinkirschgroße Lymphknoten. — Während der klinischen Beobachtung Vergrößerung der Leber, die schließlich 3 Querfinger unter dem Rippenbogen stand. Zugleich wurde eine geringgradig verstärkte Venenzeichnung der vorderen Bauchwand bemerkt. Die Probeexcision eines Leistenlymphknotens links am 16. 2. 54 (Nr. 1534/54) ergibt: MBS. — Lues-Reaktionen negativ. Keine cytostatische oder Röntgentherapie.

Ende Mai 1954 Schmerzen im Oberbauch. Lymphknoten gleichgroß. Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen. Juni 1955: Nach beschwerdefreiem Intervall Druckgefühl und Schmerzen im Oberbauch, bei der Untersuchung wird eine walzenförmige Geschwulst vermutet. *Lymphknoten* bis auf Haselnußgröße angeschwollen und vermehrt, z. T. rosenkranzartig angeordnet. Milz bei tiefer Inspiration tastbar. — Erythro 4,32 Mill., Hb 85%. Leuko 5000, Lympho 31%. — Urobilinogen, Urobilin negativ. Diastase im Urin 8 WE, im Blutserum 4 WE. Takata 40 mg-%, Thymol-R. +, Formol-Gel-R. +, Serumbilirubin 0,32 mg-%, Galaktoseprobe +. — Wegen des palpatorisch nicht zu klärenden Oberbauchtumors Prope-lap.: An Stelle des Tumors findet sich eine vergrößerte und sehr derbe Leber, welche den Magen teilweise überlagert hat und schwer zu luxieren ist. Die *Leber* hat eine unregelmäßige, graurote, etwas gekörnte Oberfläche. Diese Veränderungen werden als beginnende Lebercirrhose gedeutet. — Probeexcision (Nr. 5464/55).

Histologische Untersuchung. Das keilförmige formalinfixierte Probeexsectionspräparat aus der Leber zeigt eine etwas verdickte Leberkapsel und ein im beginnenden Umbau stehendes Lebergewebe. Die Glissonschen Scheiden sind etwas verbreitert und in großer Zahl von großen, gleichsam organoid anmutenden runden „Follikeln“ aus gleichmäßig gestalteten, überwiegend lymphoiden Reticulumzellen durchsetzt (Abb. I). Diese haben die Gefäße und Gallengänge völlig umschlossen und im angrenzenden Gewebe der Leberläppchen zu Kompressionserscheinungen mit Leberzelluntergang geführt. Die Leberzellen sind teilweise etwas angeschwollen, das Plasma feinwabig gezeichnet und an mehreren Stellen fetthaltig. Einzelne Zellen sind mehrkernig. Keine Pigmentablagerung. Von den vergrößerten Glissonschen Feldern gehen bindegewebige schmale Septen aus, die an einigen Stellen die Neigung zur Abschnürung von Pseudolobuli erkennen lassen. Auch zwischen den Leberzellbalken sind die Kupfferschen Sternzellen geschwollen, z. T. mehrkernig, proliferiert und bilden kleine lockere Zellgruppen und vereinzelt umschriebene dichte Infiltrate, in deren Umgebung das Gitterfasergestüt verdichtet und stellenweise kollagenisiert ist. Diagnose: MBS der Leber und beginnende Lebercirrhose.

Chemische Untersuchungen im Juli 1955: Takata 80 mg-%, Thymol-R. +, Formolgel R. +. August 1955 wegen zunehmendem Ikterus und Oberbauchschmerzen klinische Ein-

¹ Für die freundliche Überlassung des Krankenblattes sei Herrn Chefarzt Dr. NAGEL, Kreiskrankenhaus Walsrode, vielmals gedankt.

weisung. Lymphknoten auf Kirschgröße angeschwollen. Probeexcision eines axillären Lymphknotens (6. 9. 55): Die Veränderungen zeigen im Vergleich zu dem Befund Nr. 1534/54 eine stärkere Neigung zur Follikelkonfluenz. — Klinisch weiter Meteorismus, Ascites (insgesamt 11,5 l). Leber nicht tastbar. — Elektrophorese: Alb. 42,5%, Glob. 57,5% ($\alpha = 4,7$, $\beta = 10,4$ %, $\gamma = 13,6$ %). Mit zunehmender Vergrößerung der peripheren Lymphknoten zeigen die Größenverhältnisse der Leber eine progrediente Verkleinerung. — Auszug aus dem *Sektionsprotokoll* (Nr. A 45/55): Mandeln am Zungengrund und Gaumen stark vergrößert, markiger Schnittflächen. Die cervicalen und thorakalen Lymphknoten vergrößert, aber nirgends verwachsen.

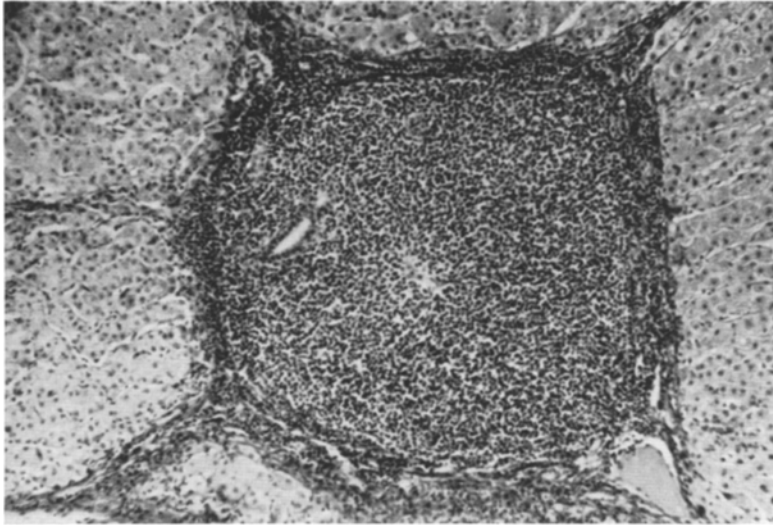


Abb. 1. MBS der Leber: Großes follikelartiges retotheliales Zellknötchen in einem Glissonschen Feld mit Einschluß eines Gallenganges. Geringe Umbaureaktion im angrenzenden Parenchym und Ektasie eines Pfortaderastes. Probeexcisionspräparat. Form. HE, Vergr. 88 \times

Die axillären und inguinalen Lymphknoten sind stark vergrößert, bilden Pakete und zeigen eine unregelmäßige Fleckung auf der Schnittfläche. Die paraaortalen Lymphknoten sind nicht so stark angeschwollen, weisen aber sonst dieselben Veränderungen auf. — *Milz* 18 \times 13 \times 4 cm, Kapsel verdickt, gespannt, die Schnittfläche zeigt massenhaft etwas vergrößerte Lymphknötchen. Das Gewebe ist fest, kaum abstreichbar.

Die *Leber* ist erheblich verkleinert, ihre Oberfläche unregelmäßig, feinhöckrig. Die Kapsel ist verdickt, der untere Leberrand scharf. Auf Schnitten runde Lebergewebsinseln, welche von einem weißlichen Bindegewebe umhüllt werden, in dem man herdförmig kleine helle Inseln feststellen kann.

Histologische Untersuchungen. Lymphknoten: Die cervicalen, axillären, thorakalen, paraaortalen und inguinalen Lymphknoten zeigen das Bild eines MBS und stellenweise miteinander verschmelzende Follikel. *Milz:* Die Malpighischen Körperchen sind geringgradig vergrößert und sehr zell dicht. Das retikuläre Grundgerüst ist vergrößert und in mehreren Follikeln geringgradig kollagenisiert. Um dieselben sowie um die Lymphscheiden hat sich ein dichtes Faserwerk aus Silberfibrillen und kollagenen Fasern entwickelt, welches die stark vermehrten und erweiterten Sinus umschließt. Besonders weit sind die Sinus unter der Milzkapsel und in den follikelarmen Zonen, sehr eng werden die Bluträume in den komprimierten perifollikulären Abschnitten. *Knochenmark* (Femur): Zwischen Fettgewebe etwa im Verhältnis 1:1 zellreiches blutbildendes Knochenmark. In jedem Gesichtsfeld bei Lupenvergrößerung ein aus lymphoiden Reticulumzellen bestehendes Knötchen, welches sich scharf vom Knochenmark abgrenzen läßt und in seinem Zentrum von Gitterfasern fast völlig frei ist. *Tonsilla lingualis und palatina beiderseits:* MBS mit an Schattenzellen reichen Follikeln. Im Silberbild intrafollikulär feine Fibrillen. *Leber:* Im Vergleich zum Probeexcisionspräparat zeigt die Leber das

Bild einer fortgeschrittenen Cirrhose (Abb. 2). Die Kapsel ist stark verdickt, wellig und unter derselben findet sich ein zellreiches Narbengewebe, welches das gesamte Parenchym in Form unregelmäßig ausgebildeter Bindegewebscheiden durchsetzt, Pseudolobuli abgeschnürt und breite bindegewebige Felder entwickelt hat. In diesem bindegewebigen Netzwerk sind die ursprünglichen Glissonschen Scheiden aufgegangen und zumeist nur noch an den aus dem Probeexcisionspräparat bekannten retothelialen Zellknötchen erkennbar. Diese follikelartigen Gebilde sind durch den Narbenzug des neu entwickelten Bindegewebes z. T. zu ovalen Zellnestern verzogen oder komprimiert worden. Zahlreiche andere Zellknötchen haben ihre scharfe Begrenzung verloren und sind durch eingesproßtes Bindegewebe mehr oder weniger stark aufgelöst worden, so daß lediglich unregelmäßige Anhäufungen von lymphoiden retothelialen Zellen und Lymphocyten auf ihr ursprüngliches Vorhandensein hinweisen.

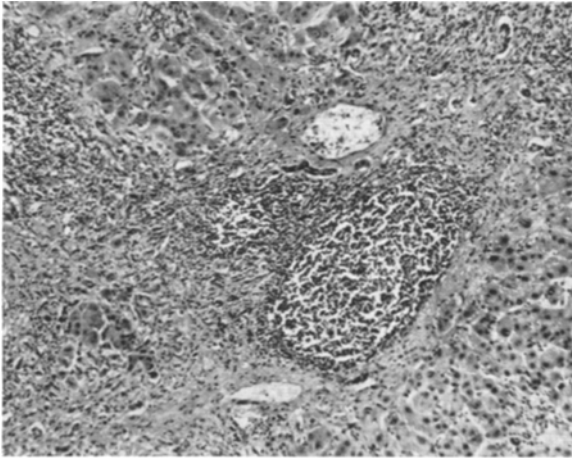


Abb. 2. Fortgeschrittene Lebercirrhose. Teilweise sind die follikelartigen Zellknötchen in Auflösung begriffen. Sektionspräparat. Form. HE, Vergr. 25 ×

Der Zellbestand der noch erhaltenen follikulären Zellnester entspricht dem Probeexcisionspräparat. Die umschlossenen Gallengänge zeigen eine oft stark ausgebildete Verbreiterung der Basalmembran und eine perikanalikuläre z. T. hyaline Fibrose. Auch die Adventitia kleiner Arterien und Venenäste ist verdickt. An mehreren Stellen werden breite Silberfibrillen in den Zellknötchen beobachtet, welche von der Peripherie derselben vorragen. Eine fibroplastische Eigenschaft der retothelialen Zellen ist auch jetzt nicht abzulesen. Die Peripherie der follikelartigen Zellknötchen wird überwiegend von einem lockeren, gefäß- und gallengangsreichen Bindegewebe ge-

bildet, deren Lymphocytengehalt wohl unterschiedlich ist, aber nicht als stark bezeichnet werden kann. Wie Abb. 2 zeigt, befindet sich zwischen der Knötchenperipherie und dem Parenchym ein bindegewebiges, zumeist konzentrisch verlaufendes Band mit den genannten geweblichen Eigentümlichkeiten und den noch erwähnenswerten wenig differenzierten Gallengangssprossen sowie stark erweiterten Pfortaderästen. Je breiter dieses zunächst aufgelockerte perifollikuläre Narbengewebe wird, desto reifer und älter werden die geweblichen Bestandteile. So ergeben sich dann in breiten bindegewebigen Feldern die bekannten Strukturmerkmale des Narbengewebes von Schrumpflebern. Im Parenchym finden sich weite Sinus, welche mit Blutzellen und eiweißreicher Flüssigkeit erfüllt sind. Die Gitterhäutchen haben sich stellenweise von ihrer Unterlage abgelöst und die Disseschen Räume freigegeben. Die hier angeordneten Reticulumzellen sind angeschwollen und vermehrt, so daß sich an einzelnen Stellen Zellanhäufungen gebildet haben. Die Silberfibrillengitter sind vergrößert, z. T. kollagenisiert und leiten als dichter werdende Netze in die Umbauzonen über, woselbst man kleine Nekrobiosen und Zellnekrosen im Parenchym erkennen kann. Die Leberzellen sind im allgemeinen sehr groß, z. T. mehrkernig und stark acidophil. Das Cytoplasma ist fein- und grobwabig, enthält wenig Fett, reichlich Glykogen und ist frei von Pigmenten.

Die übrigen Organe zeigten mikroskopisch keinen hier erwähnenswerten Befund.

Pathologisch-anatomische Diagnose (gekürzt): Morbus-Brill-Symmers der cervicalen, axillären, tracheobronchialen, bronchopulmonalen, inguinalen und geringgradig der para-aortalen Lymphknoten. MBS der Tonsillae lingualis und palatinae, der Milz und der Leber. Ungleichmäßige, überwiegend kleinknotige Lebercirrhose. Fibrose der Leberkapsel. Ektasie der V. portae und ihrer Äste. Kleine Varicen im unteren Drittel des Oesophagus. Sinushyperplasie der Milz. Geringer Ascites. Leichter Ikterus der Haut und Schleimhäute. Zahlreiche Kratzeffekte an den unteren Extremitäten. Alte kleine Ulcusnarben an der Vorderwand des

Antrum ventriculi und im Duodenum. Ulcus callosum ventriculi mit frisch arrodiierten Arterien am Ulcusgrund. Zustand nach massiver Blutung. Blutaspiration in beiden Lungenunterlappen. Allgemeine Anämie. Geringe regeneratorsche Markhyperplasie des Knochenmarkes im rechten Femur-Zustand nach Laparotomie.

Die folgenden Fälle werden zu Vergleichszwecken aufgeführt und nur auszugsweise wiedergegeben.

Fall 2 (S.-Nr. 827/57). 59jährige Frau, vergrößerte Lymphknoten an der linken Halsseite und in beiden Axillae. Probeexcision: MBS.-Cholelithiasis. Tod an eitriger Peritonitis. — Obduktionsdiagnose: MBS mit Auflösung der follikulären Struktur. Sehr starke regressive Veränderungen (Reticulofibrose und Hyalinose) besonders der paraaortalen Lymphknoten. *Histologische Untersuchung der Leber:* In den etwas verbreiterten Glissonschen Feldern liegen reichlich Lymphocyten. Das retikuläre Fasergerüst ist weitgehend kollagenisiert und von den periportalten Feldern strahlen feine bindegewebige Septen aus. Die Leberzellen sind geschwollen, vacuolisiert und verfettet, an einigen Stellen finden sich Nekrobiosen und Nekrosen. Die Kupfferschen Sternzellen zeigen Schwellungsformen, sie sind nicht vermehrt. Retikuläre Zellproliferationen sind nirgends zu beobachten.

Fall 3¹ (S.-Nr. 702/57). 47jährige Frau. Zunehmende generalisierte Lymphknotenschwellung. Probeexcision: MBS.-Pathologisch-anatomische Diagnose: Sarkomatös entarteter MBS mit multipler Metastasierung. *Histologische Untersuchung der Leber:* Neben Knoten eines fibrillenbildenden polymorphen Retothelsarkoms finden sich auf den Schnitten durch die hilusnahen Abschnitte kleine isolierte polymorphe Sarkomnesten sowie eine Schwellung und Proliferation von Sternzellen mit herdförmigen kleinen retikulären Infiltraten. In den peripheren Lebergebeten ist nur eine ungleichmäßige geringe Reaktion an den Sternzellen festzustellen. Die Gitterfasern sind stellenweise kollagenisiert und die Leberzellen vacuolisiert sowie feintropfig verfettet. Geschlossene retikuläre Zellverbände oder umschriebene Zellknötchen finden sich nicht.

Fall 4¹ (S.-Nr. 1460/57). 50jähriger Mann. Wegen Lymphknotenschwellung am Hals 1956 Probeexcision. Diagnose: MBS.-Pathologisch-anatomische Diagnose: Generalisierte neoplastische Reticulose der cervicalen, thorakalen und abdominalen Lymphknoten und der Milz. *Histologische Untersuchung der Leber:* Zeichen chronischer Blutstauung mit zentraler Stauungsatrophie. In den Sinus aller Abschnitte geschwollene und proliferierte Sternzellen; diese haben unterschiedliche Größe und zeigen z. T. einen großen hellen oder acidophilen Zelleib, umsäumen die Sinus oder bilden kleine lockere oder dichte Infiltrate (vgl. Abb. 3). In deren Bereich ist das Gitterfaserwerk etwas dichter als im umgebenden Gewebe. An einigen Stellen ist eine beginnende Kollagenisierung der Silberfibrillen zu vermerken. Tumormetastasen in knotiger Form finden sich nicht.

III. Gewebliche Reaktionsformen der Leber bei Morbus Brill-Symmers

Unspezifische Veränderungen. Die morphologische Beurteilung der Leber bei MBS ist im allgemeinen dadurch erschwert, daß die zur Obduktion gelangenden Fälle bei histologisch verifiziertem MBS bereits den Umschlag in ein retotheliales bzw. polymorphzelliges Sarkom [v. ALBERTINI und RÜTTNER, COHEN und BERGSTROM, BRÜCK, FRESSEN (2), KELLER und STAEMMLER, RÜTTNER, SYMMERS (4, 5), TISCHENDORF und HECKNER (1), UHLMANN, WERNER], in ein Lymphosarkom (BAEHR, KLEMPERER und ROSENTHAL, HOLLE und STORCK, MEYER, MARTINI und WENDEROTH, ROBB-SMITH, WELLS u. a.) oder zumindest Übergangsformen erkennen lassen, die das Strukturbild der Leber prägen. Dabei liegen in der Regel Veränderungen vor, die für den MBS gänzlich uncharakteristisch sind und lediglich retotheliale Begleiterscheinungen der Leber (Abb. 3) oder Metastasen von

¹ Herrn Dr. med. habil. W. JANSSEN, Pathologisches Institut der Universität Leipzig, danke ich vielfach für die freundliche Überlassung der Angaben der Sektions-Protokolle sowie der Präparate des 3. und 4. Falles.

Retothel- oder Lymphosarkomen darstellen. Bei den in diese Kategorie gehörenden, vergleichsweise aufgeführten eigenen Fällen sind die Reaktionen am RES der Leber diskret und lassen besonders in der 2. Beobachtung, bei der eine starke hyaline Gerüstsclerose mehrerer Lymphknotengruppen eine stark regressive Tendenz des MBS anzuzeigen scheint, nicht einmal den Verdacht auf eine Erkrankung des RES bzw. des lymphatischen Systems zu. Schwellungen, Proliferationen der Kupfferschen Sternzellen und Bildung kleiner, aufgelockerter Infiltrate treten in der 3. Beobachtung hervor, wo sich fließende Übergänge zu den Sarkomnestern des in die Leber eingebrochenen Tumors darstellen. Treten hier

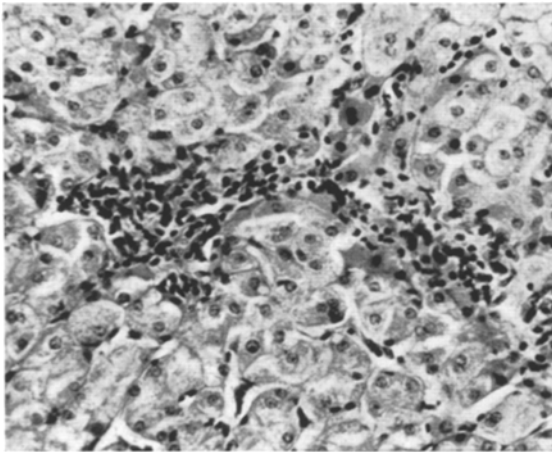


Abb. 3. Diffuse und herdförmige Proliferation retothelialer Zellen der Lebersinus bei MBS. Starke Schwellung und Mehrkernigkeit einzelner ortsständiger Kupfferscher Sternzellen. Form. HE, Vergr. 220 ×

noch knötchenförmige Proliferationen zutage, so zeigt der 4. Fall das Bild einer diffusen Wucherung der Sternzellen mit engen Beziehungen zum Gitterfasernetz [FRESEN (1)], welches im Gebiet der Zellherde aufgefasert und verdichtet ist und eine beginnende Kollagenisierung erkennen läßt (vgl. Abb. 3). Wir fassen diese Veränderungen daher auch als Teilbild der aus einem MBS hervorgegangenen generalisierten neoplastischen Reticulose auf.

Spezifische Veränderungen.

Das morphologische Substrat des MBS der Leber besteht

wie im lymphatischen Gewebe aus follikelartigen Knötchen retothelialer dicht gelagerter Zellen, welche überwiegend im periportalten Bindegewebe anzutreffen sind und einen gleichmäßigen organoiden Aufbau erkennen lassen (Abb. 1 und 4). Neben diesen in den Glissonschen Feldern systematisch angeordneten und verteilten „Makrofollikeln“ ist als seltenere fließende Übergangsform auf kleinere zumeist ovale infiltratartige retotheliale Zellknötchen innerhalb der Leberläppchen hinzuweisen. Der Zellbestand jener *follikulären Knötchen* ist weitgehend uniform und wird von etwas polymorphen, chromatinreichen Reticulumzellen mittlerer Größe gebildet, welche bis in die Randbezirke fast völlig gleichmäßig verteilt liegen und lediglich in den Übergangszonen zum Lebergewebe verdichtet sind und lymphoiden Charakter angenommen haben. Lymphocytare, den Follikeln des lymphatischen Gewebes entsprechende wallartige Infiltrate waren in den Randzonen der retothelialen Knötchen nirgends festzustellen, so daß auf eine „lymphoblastomatöse“ Eigenschaft nicht geschlossen werden kann. Nur in solchen verbreiterten Glissonschen Feldern, die mehrere „Makrofollikel“ enthielten, zeigte das Bindegewebe einen diffusen gleichmäßigen Lymphocytengehalt, der nach KETTLER (1) in keinem Verhältnis zum Verhalten des lymphatischen Gewebes des gesamten Körpers stehen soll. Auch beim MBS der Leber

fanden sich keine geordneten Beziehungen dieser Lymphocyten zu den „Makrofollikeln“ in den Glissonschen Scheiden. Im Inneren jeder follikulären Knötchen konnte man häufig einen angeschnittenen Gallengang mit verbreiterter Basalmembran erkennen (Abb. 1 und 4), während Arterien und Venen sehr selten, jedoch Capillaren häufiger gesehen wurden. Mitosen waren nicht zu beobachten, ein Sachverhalt, der auf amitotische Teilungen der Reticulumzellen [FRESEN (1, 2)] hinweist und geweblich eine gewisse Ruhe bekundet, die sich im Krankheitsverlauf ausdrückt. Das Gitterfasergerüst der Zellknötchen ist außerordentlich spärlich und fibrillenbildende Eigenschaften der Reticulumzellen (HENKEL) waren nicht

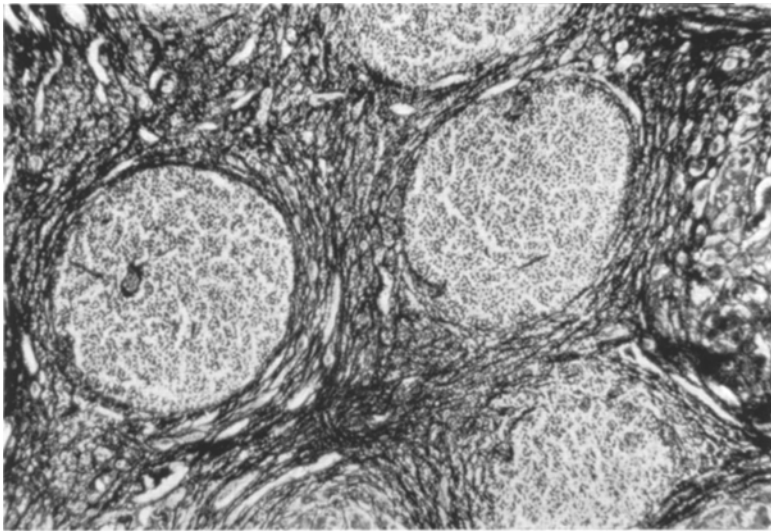


Abb. 4. Verbreitertes Glissonsches Feld mit mehreren retothelialen Zellknötchen. Dichte Verfassung des interfollikulären Bindegewebes sowie des angrenzenden Parenchyms zu beiden Seiten. Probeexcisionspräparat. Form. Gomori, Vergr. 88 ×

abzulesen (Abb. 4). Um so dichter und verfilzter sind die Silberfasern in der scharf begrenzten Knötchenperipherie und im umgebenden Bindegewebe, wohin die präexistenten Fasern infolge des Expansionsdruckes der „Makrofollikel“ gedrängt worden sind. Daher erscheinen in den Glissonschen Feldern wirbelartige Verdichtungen und Verflechtungen der bindegewebigen Fibrillen, wo sich die ausbreitenden Kräfte mehrerer beieinander liegender Follikel überschneiden (Abb. 4) und dort, wo der Gewebswiderstand durch unterschiedliche physikalische Eigenschaften seiner organischen Bestandteile eine Änderung erfährt. Dies geschieht in der Grenzschicht zwischen periportalem Bindegewebe und Parenchym in der aus Leberzellen bestehenden sog. Lamina limitans (ELIAS). Diese ist infolge der Expansion einer zunehmenden Druckatrophie ausgesetzt und fällt infolge der reticulumzelligen Durchsetzung unmittelbar angrenzender Follikel (Abb. 1) einer Auflockerung und Kontinuitätstrennung anheim [PRINZ (1, 2)], welche zu Ab- und Umbauvorgängen im Lebergewebe führt (s. u.). So wird erklärlich, daß die Follikel auch in diesen Gebieten von Gitterfasernetzen umspunnen werden, welche sich als schmale Septen oder Netze mit dem Reticulum der Sinus verbinden und bereits im Probeexcisionspräparat eine Neigung zur Kollagenisierung und

angedeuteter Bildung von Pseudolobuli erkennen lassen (Abb. 1). Diese mit einer Atrophie der Leber verbundenen Vorgänge sind zuerst von TERPLAN (1929) als „cirrhotisch-veränderte Abschnitte“ beschrieben worden.

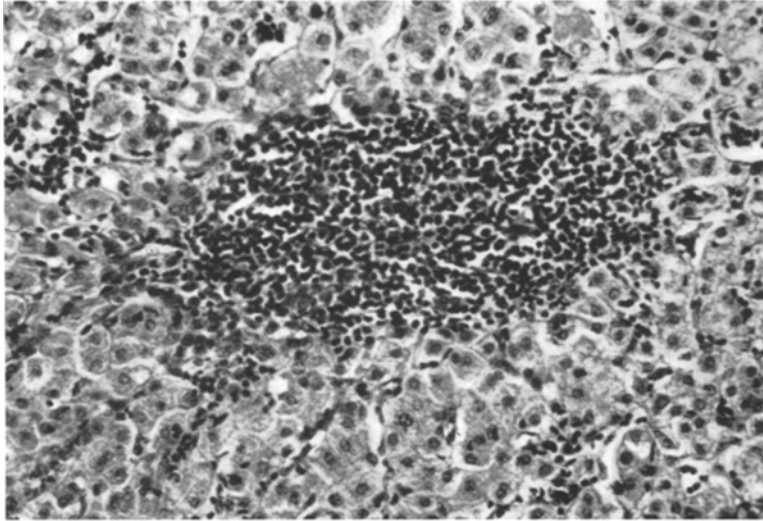


Abb. 5



Abb. 6

Abb. 5 u. 6. Intralobuläres retotheliales Zellknötchen mit Ausbildung eines dichten peripheren Silberfibrillenkorbes und beginnende Verfaserung des angrenzenden Parenchyms. Form. HE und Gomori, Vergr. 220 × Probeexcisionspräparat

Neben diesen gewissermaßen in „Reinkultur“ erscheinenden Zellknötchen des MBS der Leber soll ferner auf die kleineren *intralobulären Infiltrate* hingewiesen werden (Abb. 5), welche, wie die beschriebenen, den gleichen cellulären Aufbau zeigen und hinsichtlich des Gitterfasergerüsts (Abb. 6) und der Umgebungsreaktionen sich nur graduell von jenen periportalenen Zellknötchen unterscheiden. Auch hier wird das Parenchym in den Randabschnitten atrophisch und zeigt zu-

gunsten eines sich ausbildenden Silberfibrillenkorbes mit Kollagenisierungstendenz beginnende Umbaureaktionen an.

Für die nosologische Beurteilung ergeben sich weder aus dem Alter noch aus der Geschlechtsverteilung und der Krankheitsdauer Merkmale, aus denen eine Leberbeteiligung bei MBS geschlossen werden könnte. Lediglich Verlaufsform und Lebergröße sind auch für klinische Gesichtspunkte in der Lage, Hinweise auf eine Miterkrankung der Leber durch einen MBS zu geben.

Sekundäre Leberveränderungen. Bei MBS der Leber ist nur von TERPLAN über sekundäre cirrhotische Umbauvorgänge einer atrophischen Leber berichtet worden, und mit unserer Beobachtung (Fall 1) wird erstmals die Entwicklung einer vollständigen Cirrhose bei einem MBS der Leber mitgeteilt. Für die Genese dieser Cirrhose bleibt die Frage eines *zufälligen Zusammentreffens* des MBS der Leber und einer Lebercirrhose, einer *gegenseitigen Bedingtheit* oder eines *ursächlichen Zusammenhanges* beider Erkrankungen zu erörtern.

Nach dem klinischen Verlauf sowie nach den Untersuchungsergebnissen der Probeexcisionen aus der Leber im Vergleich zu den Sektionspräparaten wäre die Annahme einer vor Beginn des MBS bestehenden Lebercirrhose nicht begründbar, womit sich auch ein zufälliges Zusammentreffen beider Erkrankungen logischerweise ausschließt. Für die Diskussion eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen MBS und Lebercirrhose sollen als erstes die formalgenetischen Faktoren aufgezeigt werden: Ganz im Vordergrund steht die *primäre Volumenvermehrung* und die *progrediente Größenzunahme der Glissonschen Felder* durch die Bildung organoider retothelialer Zellknötchen, welche offenbar einen erheblichen Gewebedruck auf das Nachbargewebe ausüben. Zunehmende Expansion des periportalten Bindegewebes, Aufbruch der Läppchenrandleisten (HÖRSTEBROCK) mit regressiven Zellveränderungen und Nekrobiosen sind die Folgeerscheinungen. Des weiteren dürften Kompression, Verlegung und Abknickung der periportalten Blut- und Lymphgefäße zu chronischen Stauungen im intrahepatischen Kreislauf führen (Abb. 1). — Werden bei dem Fall von TERPLAN (1, 2) wie auch im eigenen Fall Leberumbau und Gesamtdauer der Erkrankung in Beziehung gesetzt, so kann die eigene Beobachtung als die graduelle Fortentwicklung des Terplanschen Falles betrachtet werden. Der MBS der Leber stellt offenbar den wesentlichen Faktor für die Entstehung des Leberumbaus dar, der, einmal eingeleitet, als selbständig gewordener Prozeß bis zum Zustand der atrophischen Cirrhose fortschreitet.

Zur Pathogenese und Formdeutung. Das typische Strukturmerkmal des MBS, das follikelartige retotheliale Zellknötchen, bildet sich in einzelnen Fällen der Erkrankung auch in der Leber und vermag diese in unterschiedlicher Dichte, Knötchenform und -größe zu durchsetzen. Die morphologisch ausgeprägtesten Herde mit dem weitestgehenden Umbau des die Zellknötchen umgebenden Gewebes finden sich in den Glissonschen Feldern, während die intralobulären Zellinfiltrate geringere mesenchymale Begleitreaktionen ausgelöst haben und an zahlreichen Stellen fließende Übergänge zu den diffusen Proliferationen der Sternzellen zutage treten lassen. In diesen Gewebsabschnitten geht das spezifische Substrat des MBS der Leber in dem unspezifischen Bild einer Leberreticulose in überwiegend herdförmiger Ausgestaltung unter. Wie die Untersuchungen der

Lymphknoten und das Studium der Gefäßverhältnisse in der Milz bei MBS ergeben haben [FRESEN (1)], stellen die retothelialen Zellherde knötchenförmige Proliferationen dar, welche sich von den Follikeln des lymphatischen Gewebes morphologisch, topisch, funktionell und im Hinblick auf ihre prospektiven Entwicklungsmöglichkeiten prinzipiell unterscheiden. Aus diesem Grunde hat man auch von „Pseudofollikeln“ (BÜNGELER und ROTTER) gesprochen. Die weitgehend isomorphen Zellknötchen bei MBS (LENNERT und ELSCHNER) leitet FRESEN von den pluripotenten Begleitzellen der ortsständigen Gefäße ab und findet darin eine Erklärung des ubiquitären Auftretens des MBS auch außerhalb des lymphoretikulären Gewebes, in dem „auxiliary lymphoid system“ SYMMERS (3). So steht einer Identifikation der Zellknötchen in den Glissonschen Feldern der Leber mit den entsprechenden Reaktionen in Lymphknoten und Milz weder in formaler noch genetischer Hinsicht etwas im Wege, und überdies stellt der hier geführte Nachweis von intrafollikulären Capillaren eine weitere Stütze dieser von FRESEN (2) geäußerten Auffassung dar. Die Eigenart des MBS erlaubt gerade in der Leber durch das Fehlen einer ortsständigen lymphoretikulären Matrix die geweblichen Äußerungen besonders eindrucksvoll zu verfolgen.

Für das Einzelknötchen ist der Begriff des Reticuloms, von FRESEN (2) des follikulären Reticuloms und von GALL und MALLORY des „nodal reticulum“ geprägt worden. Im Hinblick auf das Fehlen lymphoblastischer Phänomene, auf den Systemcharakter des MBS, seine Neigung zur Generalisation und seine prognostisch malignen Entwicklungsformen wäre es sinnvoll, diesen Kriterien auch in der Bezeichnung der Erkrankung Rechnung zu tragen. Es erschiene daher berechtigt, die Formulierung FRESENs dahingehend zu erweitern und den MBS als follikelartige *Reticulomatose* zu definieren. Für den Sprachgebrauch wird es sich jedoch empfehlen, weiter von einem „Morbus Brill-Symmers“ zu sprechen, um eine Vielzahl, z. T. unzutreffender Termini [etwa 20 verschiedene Synonyme (vgl. MARTINI und WENDEROTH)] zu vermeiden.

Zusammenfassung

Für die Untersuchungen der Leberveränderungen bei Morbus Brill-Symmers standen 4 obduzierte Fälle der Erkrankung zur Verfügung: Fall 1: Typischer MBS mit starkem Leberbefall und sekundärer Lebercirrhose, Fall 2: MBS mit starker regressiver Gerüstsklerose der Lymphknoten, Fall 3 und 4: Retothelsarkome aus MBS. Ferner wurden dem Schrifttum von 325 Fällen 56 Beobachtungen (17,2%) entnommen, in denen eine Leberbeteiligung erwähnt worden ist.

In der Beurteilung sind zu unterscheiden: Die häufigeren *unspezifischen Veränderungen* in Form von Schwellungen, Proliferationen der Sternzellen und Bildung kleiner retothelialer intralobulärer Infiltrate und die seltenen *spezifischen Veränderungen*, der MBS der Leber. — Aus der Literatur wurden 7 einschlägige Beobachtungen zusammengestellt und ein eigener Fall hinzugefügt. Dabei handelt es sich um dichte retotheliale Zellknötchen im periportalten Bindegewebe. Bei starker Generalisation des MBS, bei bevorzugtem Befall des Verdauungstraktes und bei chronischen Formen kann ein MBS der Leber erwartet werden. Erstmals wird die Entwicklung einer atrophischen Lebercirrhose bei einem MBS mitgeteilt.

Summary

Four cases of *Giant follicular lymphoma* [Morbus Brill-Symmers (MBS)] were studied in regards to the liver changes. Case 1: Typical MBS with severe liver involvement and secondary cirrhosis. Case 2: MBS with extensive regressive sclerosis of the lymph nodes. Cases 3 and 4: Reticulum cell sarcoma arising from MBS. In addition, from the 325 cases of MBS collected in the literature 56 cases (17.2%) were reviewed, in which reference was made to liver involvement.

In the evaluation of the liver changes the following are to be differentiated: — the more frequent *non-specific changes* in the form of swelling or proliferation of the von Kupffer cells, and the formation of small intra-lobular reticulum cell infiltrates, — and the rare *specific changes* of MBS of the liver.

One personal case and seven pertinent reports from the literature were grouped together. In these there were dense nodules of reticulum cells in the periportal connective tissues. In more extensive spread of MBS, with predominate involvement of the digestive tract and in the chronic forms, lesions can be expected in the liver.

Literatur

ALBERTINI, A. v., u. J. RÜTTNER: Über das Wesen des großfollikulären Lymphoblastoms. Dtsch. med. Wschr. **75**, 27 (1950). — BAEHR, G., P. KLEMPERER and N. N. ROSENTHAL: Follicular Lymphoblastoma. Amer. J. Path. **7**, 558 (1931). — BILGER, R.: (1) Über eine noch wenig bekannte Erkrankung des lymphatischen Systems. Klin. Wschr. **27**, 707 (1949). — (2) Das großfollikuläre Lymphoblastom. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **5**, 642 (1954). — BRÜCK, E.: Fall av Symmers sjukdom. Acta dermat. venerol. (Stockh.) **25**, 411 (1942). — BÜNGELER, W., u. W. ROTTER: Blut und blutbildende Organe. In Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie von KAUFMANN, hrsg. von STAEMMLER. Berlin 1955. — COHEN, S., und V. BERGSTROM: Giant Follicular Lymphoblastoma. Amer. J. clin. Path. **16**, 22 (1946). — Giant Follicular Lymphadenopathy. N. Y. St. J. Med. **49**, 273 (1949). — ELIAS, H.: Revision der Struktur der Säugerleber. Anat. Anz. **96**, 454 (1947/48). — FIESCHI, A.: Die follikulär-hyperplastische Lymphopathie. Klin. Wschr. **18**, 1498 (1939). — FRIESEN, O.: (1) Die Pathomorphologie des Retothelialen Systems. Verh. dtsch. Ges. Path. **37**, 26 (1953). — (2) Über Örtlichkeit und Wertigkeit des Morbus Brill-Symmers. Zbl. allg. Path. path. Anat. **95**, 284 (1956). — GALL, E. A., and T. B. MALLORY: Malignant Lymphoma. Amer. J. Path. **18**, 381 (1942). — HEILMEYER, L., u. H. BEGEMANN: Blut und Blutkrankheiten. Im Handbuch der inneren Medizin, 4. Aufl., Bd. II. Berlin 1951. — HENKEL, H.: Zur Kenntnis der Brill-Symmersschen Erkrankung. Zbl. allg. Path. path. Anat. **89**, 402 (1952/53). — HÖRSTEBROCK, R.: Gemeinsame Prinzipien in der formalen Genese verschiedener Formen von Lebercirrhose. Verh. dtsch. Ges. Path. **39**, 264 (1956). — HOLLE, G., u. F. W. STORCK: Morphologische Befunde bei sarkomatöser Umwandlung der großfollikulären Lymphadenopathie. Zbl. allg. Path. path. Anat. **89**, 408 (1952/53). — KELLER, PH., u. M. STAEMMLER: Erythrodermie und Brill-Symmerssche Krankheit. Hautarzt **3**, 101 (1952). — KETTLER, L.: (1) Die Rundzellenanhäufung im periportal Gewebe der Leber. Virchows Arch. path. Anat. **291**, 706 (1933). — (2) Die Leber. In Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie von KAUFMANN, hrsg. von STAEMMLER. Berlin 1958. — LENNERT, K., u. H. ELSCHNER: Zur Kenntnis der lipomelanotischen Reticulocytose. Frankfurt. Z. Path. **65**, 559 (1954). — MARTINI, G. A., u. H. WENDE-ROTH: Zur Klinik und Pathologie des follikulären Lymphoblastoms (Brill-Symmers). Z. klin. Med. **147**, 235 (1950). — MEYER, O. O.: Follicular Lymphoblastoma. Blood **3**, 921 (1948). — PRINZ, F.: (1) Besondere Befunde bei Leukämien. Zbl. allg. Path. path. Anat. **87**, 111 (1951). — (2) Über Abbauvorgänge in der Leber bei Leukämie. Virchows Arch. path. Anat. **320**, 86 (1951). — ROBB-SMITH, A. T. H.: Reticulosis and Reticulosarkoma. A histological classification. J. Path. Bact. **47**, 457 (1938). — RÜTTNER, J.: Großfollikuläres Lymphoblastom mit

Ausgang in Reticulosarkom. Schweiz. Z. Path. 8, 92 (1955). — SYMMERS, D.: (1) Follicular Lymphadenopathy with Splenomegaly. Arch. Path. (Chicago) 3, 816 (1927). — (2) Giant, Follicular Lymphadenopathy with or without Splenomegaly. Arch. Path. (Chicago) 26, 603 (1938). — (3) Clinical Significance of the Pathologic Changes in Giant Follicular Lymphadenopathy. Arch. Path. (Chicago) 34, 385 (1942). — (4) Lymphoid Diseases. Arch. Path. (Chicago) 45, 73 (1948). — (5) Splenomegaly. Arch. Path. (Chicago) 45, 385 (1948). — TERPLAN, K.: (1) Über eine eigenartige granulomähnliche Systemerkrankung. Verh. dtsh. Ges. Path. 24, 65 (1929). — TERPLAN, K., u. M. MITTELBACH: (2) Beiträge zur Lymphogranulomatose. Virchows Arch. path. Anat. 271, 759 (1929). — TISCHENDORF, W., u. F. HECKNER: (1) Zur Cytologie und Klinik der großfollikulären Lymphadenopathie. Brill-Symmerssche Krankheit. Neue med. Welt 29 (1950). — (2) Zur Zytodiagnostik der Brill-Symmersschen großfollikulären Lymphadenopathie. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 56, 218 (1950). — UHLMANN, E. M.: The significance of giant follicular lymphadenopathy. Radiology 50, 147 (1948). — WELLS, P. O.: Giant follicular lymphoma. U.S. armed Forces med. J. 5, 725 (1954). — WERNER, K.: Das großfollikuläre Lymphoblastom. Strahlentherapie 89, 217 (1952). — WISSMER, B., H. DUBOIS-FERRIERE, E. NAZ and P. WETTSTEIN: Maladie de Brill-Symmers. A localisation splenohepatorectale. Arch. Mal. Appar. dig. 44, 273 (1955).

Dr. R. BÄSSLER, Pathologisches Institut der Universität
Mainz, Langenbeckstr. 1