

Das Castleman-Lymphom*

W. Albrich, K. O. Schmid, G. Friehs, W. Köle und H. L. Seewann

Institut für Pathologische Anatomie (Vorst.: Prof. Dr. M. Ratzenhofer) und I. Chirurgische Klinik (Vorst.: Prof. Dr. J. Kraft-Kinz) der Universität Graz, II. Chirurgische Abteilung (Vorst.: Prof. Dr. W. Köle) und III. Medizinische Abteilung (Vorst.: Prof. Dr. K. Wagner) des Landeskrankenhauses Graz

Eingegangen am 12. Juni 1972

The Castleman-Lymphoma

Summary. Three cases of Castleman-lymphoma (m. 14a, f. 17a and 18a) are presented. Two intrathoracic lymphomas, accidentally discovered during routine X-ray examination, did not cause any discomfort to the patients, whereas one patient with a cervical lymphoma suffered from attacks of fever and general prostration. Histologically there were follicular hyperplasia, extensive vascularisation with swelling of the endothelium and hyalinosis within the germinal centers with concentrically arranged cells like young Hassall bodies of the thymus. Although the etiology remains unknown, we prefer to think of this lesion as a hamartoma-like vascular-proliferation within a lymphnode. The significance of this benign disease lies in its differential diagnosis from malignant lymphatic tumors.

Zusammenfassung. Es werden 3 Fälle von Castleman-Lymphom (männl. 14a, weibl. 17a, weibl. 18a) beschrieben. Zwei zufällig bei Röntgenreihenuntersuchungen entdeckte intrathorakal gelegene Lymphome verursachten keinerlei Beschwerden. Die Patientin mit einem cervicalen Lymphom litt an Fieberschüben und Abgeschlagenheit. Histologisch besteht neben der Follikelhyperplasie eine starke Vascularisation mit Endothelschwellung und Hyalinose in den Keimzentren, unter Bildung zwiebelschalenartiger Wucherungen, ähnlich jungen Hassallschen Körperchen des Thymus. Auch wenn die Ätiologie ungeklärt ist, denken wir an eine hamartomartige Gefäßproliferation in einem Lymphknoten. Die Bedeutung des gutartigen Krankheitsbildes liegt in der Differentialdiagnose zu malignen Lymphknotentumoren.

1954 beschrieb Castleman erstmals die „localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma“. Diese vorwiegend mediastinal gelegenen Neubildungen galten bis dahin als dystope Thymustumoren. Castleman berichtete noch über weitere 13 Fälle von mediastinaler Lymphknotenhyperplasie, die er bei Vergleich mit Thymomen von diesen abgrenzen konnte. In der Folge veröffentlichten vor allem amerikanische, japanische und wenige europäische Autoren mehr als 70 derartige Fälle von Lymphknotenhyperplasien. Über 3 eigene Fälle soll berichtet werden.

Fallberichte

Fall I. 5387/71, R. W., ♂, 14a. Bei dem beschwerdefreien, 14jährigen Patienten wird anlässlich einer Röntgenuntersuchung eine Verschattung rechts parahilar festgestellt. Ein klinischer Verdacht auf Toxoplasmose und Echinokokken wird serologisch nicht bestätigt. Bei der Operation zur Abklärung findet sich ein kirschgroßer Tumor, hilusnahe im Obermittellappenspalt der rechten Lunge.

* Herrn Prof. Dr. M. Ratzenhofer in Verehrung zum 60. Geburtstag.

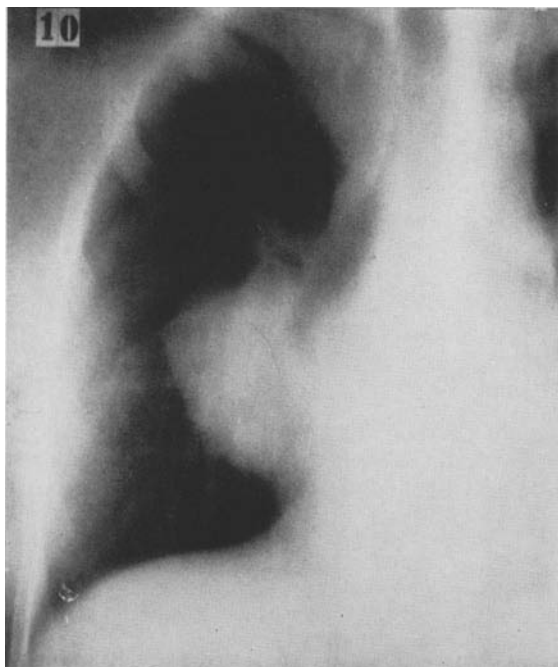


Abb. 1. Fall 2. Dem unteren rechten Hiluspol sitzt eine apfelgroße, scharf begrenzte, weichteildichte Verschattung auf

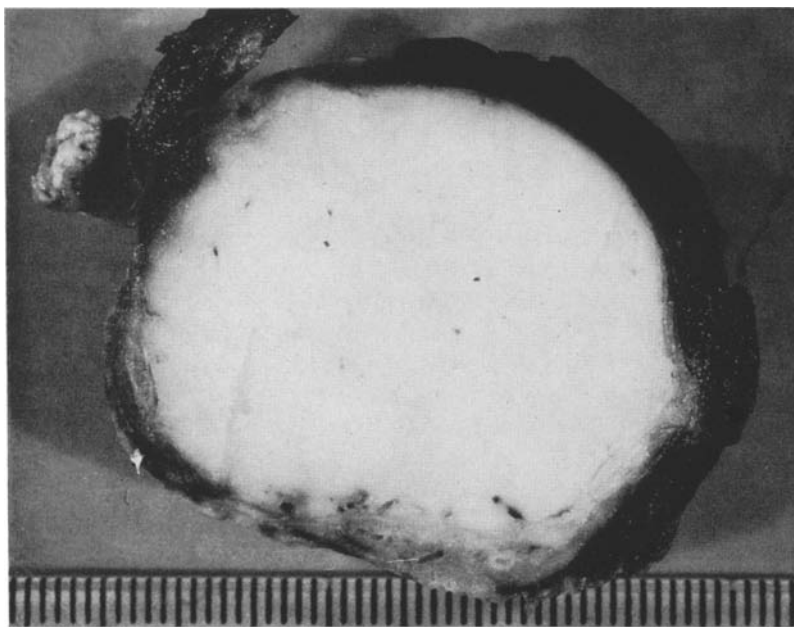


Abb. 2. Fall 2. Mandarinengroßes Lymphom mit einformig grauweißer Schnittfläche. Im unteren Bildabschnitt die gefäßführende, fibröse Kapsel verdickt, am Rand Reste des mit-entfernten rechten Lungenmittellappens

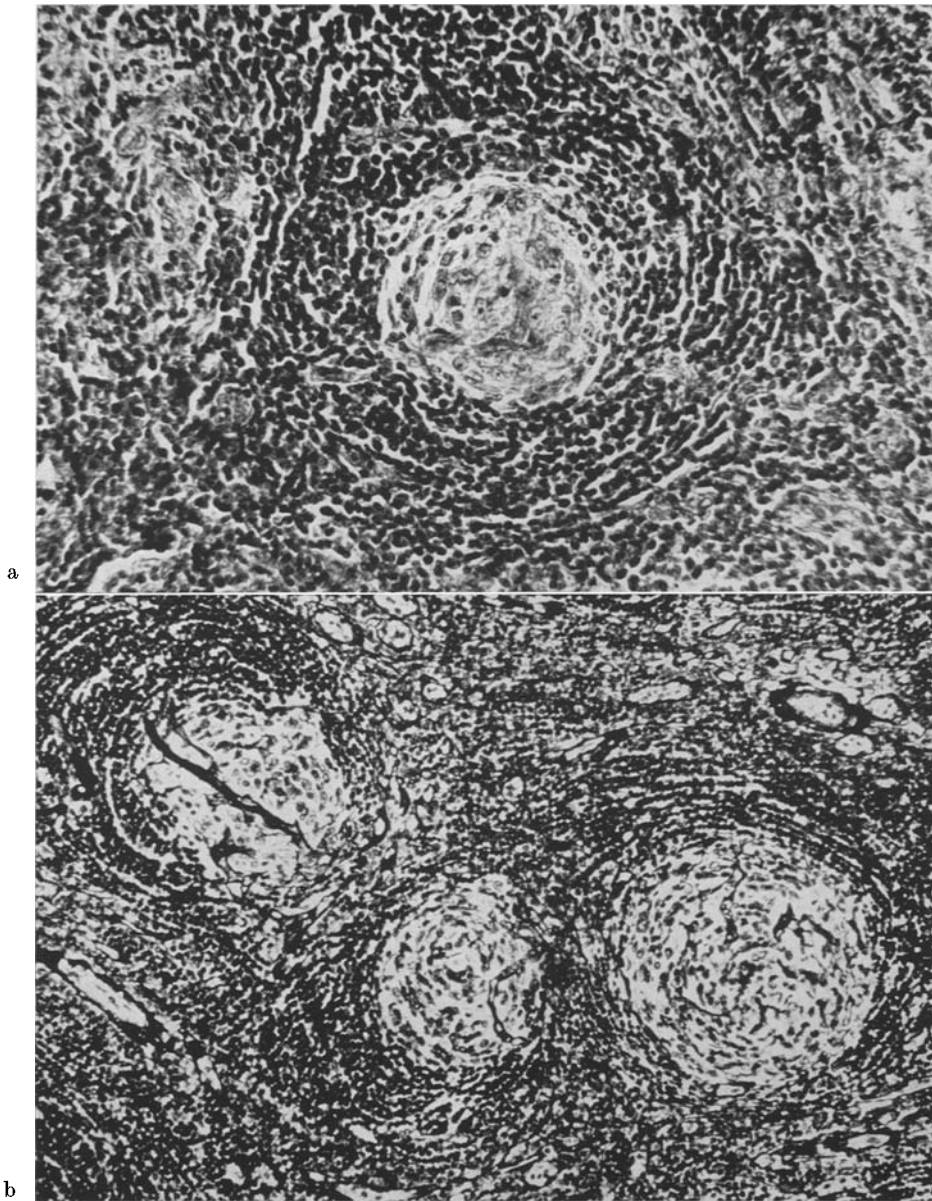


Abb. 3. a Fall 2. Ein Lymphfollikel mit konzentrisch geschichteten Lymphocyten und geringer streifenförmiger Hyalinose des Keimzentrums. Das interfollikuläre Stroma reich an Blutcapillaren. PAS, 264fach. b Fall 1. Das interfollikuläre Blutcapillarnetz setzt sich in die Lymphfollikel fort. Gomori, 168fach

Fall II. 8210/71, L.Chr., ♀, 17a. Bei der beschwerdefreien, 17jährigen Patientin wird anlässlich einer Röntgenreihenuntersuchung im Bereich des rechten Lungenhilus eine apfelgroße Verschattung entdeckt. Bei der Operation findet sich ein mandarinengroßer Tumor im Hilusgebiet der rechten Lunge, der mit dem Mittellappen entfernt wird.

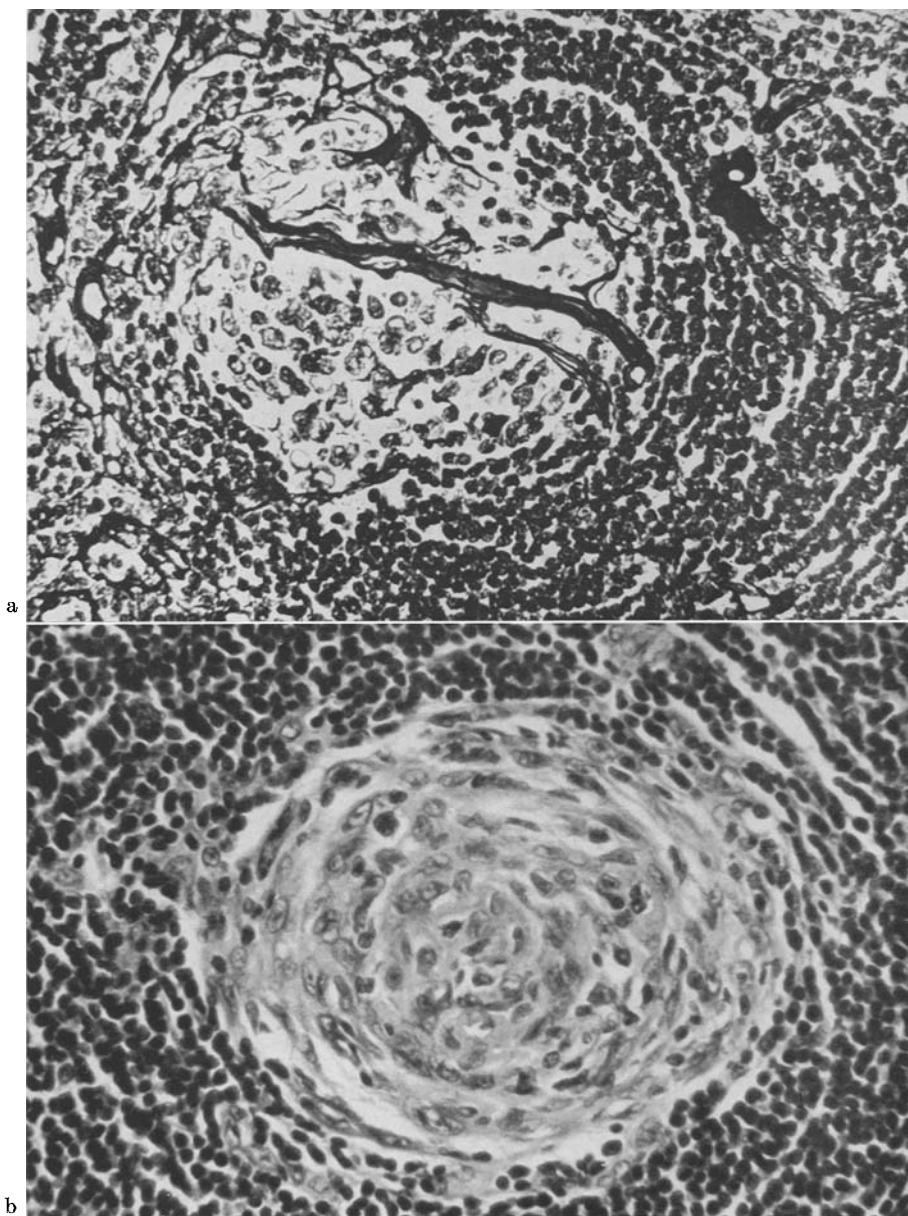


Abb. 4. a Fall 1. Keimzentrum mit deutlicher hirschgeweihartiger Verzweigung der Capillaren. Gomori, 336fach. b Keimzentrum mit zwiebelschalenartig konzentrisch geschichteten Reticulum- und geschwollenen Endothelzellen, Ähnlichkeit mit jungen Hassallschen Körperchen. v. Gieson, 420fach

Fall III. 17694/71, R. U., ♀, 18a. Die 18jährige Patientin bemerkte angeblich schon seit Jahren wiederholt Schwellungen an der rechten Halsseite. 4 Wochen vor der Entfernung trat neuerlich ein nußgroßer Knoten an der rechten Halsseite auf. Sie litt außerdem an Müdigkeit, Mattigkeit, Schwindel und Fieberschüben bis 39° C. Die klinischen Befunde

ergeben keine weiteren Anhaltspunkte für die Verdachtsdiagnose Lymphogranulom. Während des stationären Aufenthaltes ist die Patientin subjektiv und objektiv beschwerdefrei.

Die entfernten Lymphknoten sind kirsch- bis mandarinengroß, gut abgekapselt, oberflächlich stellenweise angedeutet feinknotig gebaut, ihre Schnittfläche einförmig graurötlich bis feingranuliert.

In allen Fällen sind die histologischen Veränderungen gleich: die normale Lymphknotenstruktur ist verwischt, Rand- und Marksinus fehlen. Wegen der diffusen Vermehrung der Lymphfollikel mit und ohne Keimzentren ist eine Unterscheidung von Rinde und Mark nicht mehr möglich. Daneben finden sich im interfollikulären Stroma eine starke Vermehrung dickwandiger, weiter Blutgefäße und ein dichtes Blutcapillarnetz, das sich in die Keimzentren fortsetzt (Abb. 3a und b). Die Capillaren verzweigen sich auch im Keimzentrum sehr lebhaft (Abb. 4a). Die Keimzentren enthalten daneben konzentrisch geschichtete, epithelartig geschwollene Endothelzellen und Reticulumzellen (Abb. 4b). Stellenweise besteht eine streifen- oder herdförmige Hyalinose (Abb. 3a), die manchmal fast das gesamte Keimzentrum betrifft und so jungen Hassallschen Körperchen ähnelt.

Diskussion

Bei unseren 3 Fällen finden sich die Ergebnisse des uns zugänglichen Schrifttums hinsichtlich *Geschlechts- und Altersverteilung* sowie bevorzugte *Lokalisationen*, bestätigt. Siehe auch die Tabellen 1—3: die ersten Lebensjahrzehnte sind bevorzugt: 52 der 70 Patienten sind jünger als 40 Jahre alt. Mit 41:29 besteht ein angedeutetes Überwiegen weiblicher Patienten. Zwei Drittel (45) aller betroffenen Lymphknoten liegen intrathorakal. Das restliche Drittel (23) verteilt sich auf die übrigen Körperregionen: Retroperitoneum, Halsregion, Nacken, Thoraxwand, Axilla, M. deltoideus, M. biceps brachii, Mundboden und Schlüsselbeingrube (nach Möbius u. Schütze, Lietz u. Wanger, Blomquist, Tung u. McCormack und die 3 eigenen Fälle). Die meisten Lymphknotentumoren werden bei Röntgenuntersuchungen zufällig entdeckt, da die Patienten, wie auch bei unseren Fällen 1 und 2, völlig beschwerdefrei sind. Falls Beschwerden auftreten, sind sie allein durch Sitz und Größe bedingt (unser Fall 3).

Bei intrathorakalem Sitz treten bisweilen retrosternale Schmerzen und Husten auf. Ein Patient mit einem retroperitonealen Lymphom litt bis zur Entfernung des Tumors unter Nierenkoliken (Pietra). Lüthi, Sordat u. Bütler berichten über ein 16jähriges Mädchen, das durch Entfernung eines mesenterialen Lymphoms von einer bis dahin therapieresistenten Eisenmangelanämie geheilt wurde. Ob es sich bei dieser „plasmacellulären, hyalinisierenden Lymphknotenhyperplasie“ um die Kombination eines Castleman-Lymphoms mit einer immunopathologischen Störung handelt oder nur um eine zufällige Koinzidenz ist ungewiß. Auch Lee u. Mitarb. beschreiben einen ähnlichen Fall eines 8jährigen Patienten mit Anämie und retardiertem Wachstum. Nach Entfernung eines mediastinalen Tumors verschwinden diese Symptome (zit. nach Tung u. McCormack). In unseren 3 Fällen ergeben die klinischen Untersuchungen, wie für das Castleman-Lymphom typisch, weder Aufschluß noch Hinweis auf die Art der Erkrankung. Die Diagnose stützt sich allein auf den pathologisch-histologischen Befund. Das Castleman-Lymphom ist eine gutartige Veränderung: Metastasen werden nie

beobachtet. Selbst nach unvollständiger Resektion tritt kein Rezidiv auf (Harrison u. Bernatz). In einem Fall wurde ein mediastinal gelegenes Lymphom 16 Jahre lang röntgenologisch beobachtet (Chipman u. Dolan, zit. nach Harrison u. Bernatz). Lattes u. Pachter berichten über präoperative Beobachtungszeiten von 18 und 19 Jahren. Bei einem Patienten ist der Tumor $5\frac{1}{2}$ Jahre nach dessen Entdeckung bei der Operation fast unverändert groß. Eine Kontrolle nach 12 weiteren Jahren, also nach insgesamt $17\frac{1}{2}$ Jahren, ergibt kein Rezidiv (Harrison u. Bernatz). Von unseren 3 eigenen Fällen fehlen naturgemäß längere Kontrollzeiten.

Wie auch in unseren Fällen sind die Lymphknoten der Literaturfälle gut abgekapselt, meist zwischen kirsch- und mandarinengroß. Die größten Lymphome sind 16:9:5,5 cm (Inada u. Hamazaki, zit. nach Möbius u. Schütze) und 14:12:10 cm (Harrison u. Bernatz), sie wiegen 390 g bzw. 380 g. Die Schnittfläche ist zu meist grauweiß bis graurot, glatt oder fein gekörnt. Streifenförmige Verkalkungen (Lietz u. Wanger; Pietra, Harrison u. Bernatz) und herdförmige Verknöcherungen werden beobachtet. Histologisch bestimmen *zwei charakteristische Veränderungen* das Bild.

1. Eine ausgeprägte *Hyperplasie von Lymphfollikeln* mit und ohne Keimzentren. Die Keimzentren enthalten konzentrisch geschichtete Reticulumzellen und z.T. nahezu epithelartige geschwollene Endothelzellen, was auch zur Bezeichnung Zwiebelschalenlymphom führte. Wir halten jedoch das 2. Hauptmerkmal für wesentlicher, nämlich die sehr *auffällige Vermehrung der Blutcapillaren*. Diese bilden ein dichtes Netz im Stroma, das sich stellenweise gut erkennbar in die Keimzentren fortsetzt.

Die in der Literatur häufig vermerkten Infiltrate von Plasmazellen und Eosinophilen können wir in keinem unserer 3 Fälle sehen. Diese und andere Infiltrate sind offenbar rein reaktiver Natur. Lennert sah einen Fall mit Lymphoblastennestern, Lietz u. Wanger einen mit Infiltraten von Plasmazellen, Eosinophilen und Mastzellen. Die nur selten gesehenen Verkalkungen und Verknöcherungen fehlen in unseren Fällen.

Die große Zahl verschiedener Synonyme läßt die unklare Ätiologie erahnen. Die meisten Bezeichnungen sind nicht viel mehr als eine morphologische Kurzbeschreibung:

- Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma (Castleman).
- Angiofollicular lymph-node hyperplasia (Harrison u. Bernatz).
- Hyalinisierende und plasmazelluläre Lymphknotenhyperplasie (Pietra).
- Zwiebelschalenlymphom (Schumann).
- Benign lymphoid masses of probable hamartomatous nature (Lattes u. Pachter).
- Angiomatous lymphoid hamartoma (Tung u. McCormack).

Tabelle 1. Geschlechtsverteilung von 70 Fällen. In Anlehnung an Möbius u. Schütze, ergänzt durch Fälle von Lietz u. Wanger, Blomquist, Tung und McCormack und 3 eigene

70	
41	29
♀	♂

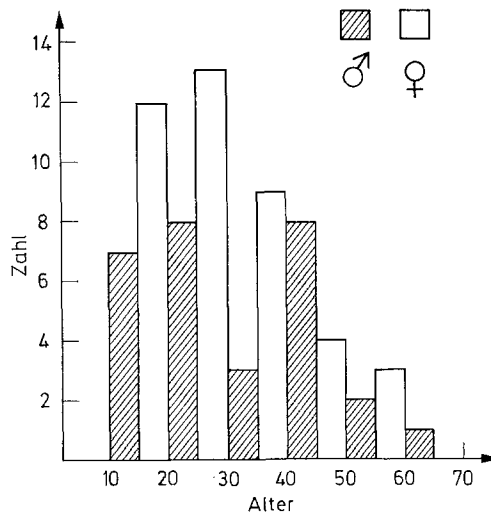
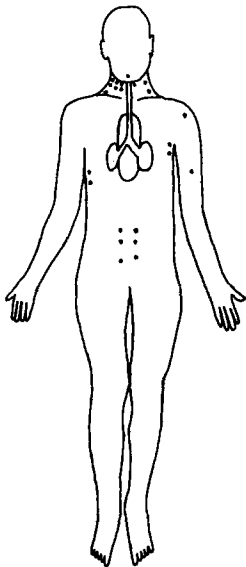


Tabelle 2. Altersverteilung von 70 Fällen. In Anlehnung an Möbius u. Schütze ergänzt durch Fälle von Lietz u. Wanger, Blomquist, Tung u. McCormack und 3 eigene

Tabelle 3. Lokalisation von 68 Fällen. In Anlehnung an Möbius u. Schütze, Lietz u. Wanger, Tung u. McCormack und 3 eigene



Lokalisation

Intrathoracal:

Vorderes Mediastinum	19	} 31	} 45
Hinteres Mediastinum	12		
Lungenhilus	14		

Extrathoracal:

Cervical	7	} 23
Nuchal	2	
Retroperitoneal	6	
Thoraxwand	2	
Deltoideus	1	
Supraclaviculär	1	
Axillär	2	
Biceps	1	
Mundboden	1	

Für eine entzündliche Genese sprechen die gelegentlich gefundenen Infiltrate von Plasmazellen und Eosinophilen und der ausgeprägte Gefäßreichtum (Lennert, Lietz u. Wanger, Pietra, Schumann u.a.). Pietra denkt an eine unspezifische chronische, entzündliche Reaktion auf verschiedenste Erreger und Antigene. Bakteriologische Untersuchungen erfolgten bisher nicht. Für die Tumornatur des

Castleman-Lymphoms sprechen das Fehlen klinischer Zeichen einer Entzündung, eingeschlossen Laborbefunde und der isolierte Befall der Lymphknoten.

Wir halten mit Tung u. McCormack; Lattes u. Pachter das Castleman-Lymphom aus folgenden Gründen für ein Hamartom.

1. Die Bevorzugung der ersten Lebensjahrzehnte.
2. Häufige Lokalisation im Mediastinum, das ja häufig Sitz von Mißbildungen ist, und an Stellen, wo wir normalerweise keine Lymphknoten finden: M. deltoideus und M. biceps brachii.
3. Der Gefäßreichtum und die Art der Hyalinisierung finden sich auch in Hamartomen anderer Regionen.

Wir denken an eine hamartomartige Gefäßproliferation in einem Lymphknoten, der daneben auch entzündlichen Veränderungen seines Einflußgebietes unterliegt, was die Infiltrate von Plasmazellen und Eosinophilen erklärte. Eine verlässliche Entscheidung zugunsten einer der drei aufgezeigten Möglichkeiten ist derzeit noch nicht möglich. Vielleicht führen weitere, z.B. bakteriologische Untersuchungen zu einer endgültigen Abklärung.

Wenn auch die Natur des Castleman-Lymphoms noch ungeklärt ist, so kommt der Veränderung doch eine sehr wesentliche Bedeutung in der Differentialdiagnose gegenüber malignen Lymphknotenerkrankungen zu. Der Kliniker sollte bei unklaren Lymphknotenschwellungen und Mediastinaltumoren das Castleman-Lymphom in seine differenzialdiagnostischen Überlegungen einbeziehen. Die Abklärung obliegt, wegen der mangelnden klinischen Symptome und Befunde, dem patho-histologischen Befunder.

Anmerkung während der Korrektur. Beobachtung eines weiteren Castleman-Lymphoms (4. Fall der eigenen Untersuchungsserie), retroperitoneal, kinderfaustgroß, in der Gegend der re. Adnexe, nahe der Beckenwand, klinisch als Ovarialtumor imponierend. Zufallsbefund anlässlich gynäkologischer Untersuchung der 23jähr. Patientin wegen Dysmenorrhoe. Erscheint ausführlich andernorts.

Literatur

- Blomquist: Hyperplastic mediastinal lymphnodes resembling thymoma. Zit. Möbius. Acta chir. scand. **126**, 66 (1963).
- Castleman, B.: Case records of the Massachusetts General Hospital Weekly clinicopathological exercises—case 40011. New Engl. J. Med. **250**, 26—30 (1954).
- Castleman, B.: Tumors of the thymus gland; Atlas of tumor pathology, sect. V., fasc. 19, p. 68—75. Washington: Armed Forces Institute of Pathology 1955.
- Castleman, B., Iverson, L., Menendez, V. P.: Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma. Cancer (Philad.) **9**, 822—830 (1956).
- Chipman, C. D., Dolan, F. G.: Localized lymph node hyperplasia in the mediastinum, zit. Harrison. Canad. med. Ass. J. **84**, 900—903 (1961).
- Harrison, E. G., Jr., Bernatz, Ph. E.: Angiofollicular mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma. Arch. Path. **75**, 284—292 (1963).
- Inada, K., Hamazaki, M.: Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma, zit. Möbius. Ann. Surg. **147**, 409—413 (1958).
- Lattes, R., Pachter, M. R.: Benign lymphoid masses of probable hamartomatous nature. Cancer (Philad.) **15**, 197—214 (1962).
- Lee, S. L., Rosner, F., Rivero, J., Feldman, F., Hurwitz, A.: Refractory anemia with abnormal iron metabolism—its remission after resection of hyperplastic mediastinal lymph-nodes, zit. Tung. New Engl. J. Med. **272**, 761—766 (1965).
- Lennert, K.: Pathologie der Halslymphknoten. Gutartige Geschwülste der Lymphknoten. Arch. Ohr., Nas.-Kehlk.-Heilk. **182**, 63 (1963).

- Lietz, H., Wanger, F.: Über das benigne Lymphom. Angiofollikuläre Lymphknotenhyperplasie. Dtsch. med. Wschr. **24**, 1191—1194 (1968).
- Lüthi, H., Sordat, B., Bütler, R.: Über eine besondere Form tumorförmiger plasmazellulärer Lymphknotenhyperplasie mit schwerer Häm siderose, sideropenischer allgemeiner Anämie und humoralen Veränderungen. Schweiz. med. Wschr. **96**, 1288 (1966).
- Möbius, G., Schütze, E.: Zur Klinik und Pathologie des lokalisierten benignen Lymphoms. Chirurg **38**, 1—3 (1967).
- Pietra, G.: Hyalinisierende, plasmazelluläre Lymphknotenhyperplasie. Schweiz. med. Wschr. **94**, 1755—1757 (1964).
- Schumann, H.-J.: Zur Kenntnis der angiofollikulären Lymphknotenhyperplasie (Zwiebelschalenlymphom). Zbl. allg. Path. path. Anat. **109**, 67—71 (1966).
- Tung, K. S. K., McCormack, L. J.: Angiomatous lymphoid Hamartoma. Cancer (Philad.) **20**, 525—536 (1967).
- Veneziale, C. M., Sheridan, L. A., Payne, W. S., Harrison, E. G., Jr.: Angiofollicular lymph-node hyperplasia of the mediastinum. J. thorac. cardiovasc. Surg. **47**, 111—121 (1964).

Dr. W. Albrich
Prof. Dr. K. O. Schmid
Pathologisches Institut
der Universität
Auenbruggerplatz 25
A-8036 Graz
Österreich