

Chronische NASDCl-negative Eosinophilen-Leukämie mit Herzinfarkten

W. Ullmann

Medizinische Universitäts-Poliklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. med. H. Franke)

W.-D. Heine

Pathologisches Institut der Universität Würzburg (Direktor: Prof. Dr. med. H.-W. Altmann)

Eingegangen am 12. August 1972

Chronic NASDCl-Negative Eosinophilic Leukemia with Cardiac Infarction

Summary. Clinical and morphological findings in a case of chronic eosinophilic leukemia in a 52-year-old woman are reported. The criteria for the diagnosis of this relatively rare disease were fulfilled. These were: constant leukocytosis with more than 50% eosinophils, leukemic infiltrations in nearly all organs and a fatal course.

The peculiarities of the case were: 1. Marked tumorous lesions in the small intestine, which necessitated surgical intervention two months before death. 2. Obturation of coronary arteries by sludged leukemic cells leading to myocardial infarction. 3. A negative result in the leukemic cells subjected to the naphthol-ASD-chloracetate-esterase (NASDCl)-reaction. The question of extramedullary proliferation of leukemic cells is discussed.

The congo red method (Highman, 1946) has been found particularly suitable for the demonstration of eosinophil granules.

Zusammenfassung. Aufgrund klinischer und autoptischer Befunde wird über einen Fall von chronischer NASDCl-negativer Eosinophilen-Leukämie berichtet. Der Intestinal- und Mesenterialbereich war von den eosinophilen Infiltraten bevorzugt befallen. Besonders auffällig war eine Infarzierung des Myokard infolge Gefäßobturation durch Leukämiezellen.

Die extramedulläre neoplastische Proliferation eosinophiler Zellen wird anhand histologischer Befunde demonstriert und erörtert. Daneben wird eine vikariierende normale Blutbildung in Lymphknoten beschrieben.

Für die Darstellung der Eosinophilen erwies sich die Färbung mit Kongorot als besonders geeignet.

Die Eosinophilen-Leukämie (EL), über die während der letzten Jahre mehrere neue Mitteilungen erschienen sind, ist heute als selbständiges Krankheitsbild gesichert (Gross, 1955; Hauswaldt, 1967; Lakos, 1963). Für die Abgrenzung und Diagnose dieser seltenen Leukämieform werden folgende Kriterien gefordert:

1. eine konstante starke Erhöhung der Leukocytenzahl mit mehr als 50% Eosinophilen, wobei diese in der Regel eine spärliche und unregelmäßige Granulierung zeigen,

2. ein generalisierter Organbefall,

3. ein kontinuierlicher und letztlich zum Tode führender Krankheitsverlauf und

4. der sichere Ausschluß aller anderen Krankheitszustände, die mit einer erheblichen Eosinophilie einhergehen können.

Hieraus ergibt sich, daß eine sichere und endgültige Diagnose ohne Obduktion und eingehende histologische Untersuchung aller Organe kaum möglich ist. Von

den zahlreichen Veröffentlichungen älteren Datums — eine übersichtliche Zusammenstellung derselben findet sich bei Dittrich (1952) — lassen sich unter diesem Gesichtspunkt nur relativ wenige zu einer Diskussion über die EL heranziehen. Nachfolgend sei ein von uns beobachteter Fall von chronischer EL mitgeteilt, der aufgrund einiger dabei erhobener Befunde besonders interessant erscheint.

Kasuistik

Eine 52jährige Patientin zeigte seit mehreren Jahren eine beschleunigte BSG und Eosinophilie (bei Klinikaufnahme 70% von 28000 Leukocyten/mm³). Während des letzten halben Jahres Gewichtsabnahme, kindskopfgroßer Tumor im linken Unterbauch, der 2 Monate vor dem Tode operativ entfernt wurde. Histologisch: dichte Infiltration aller Darmwandschichten mit ausschließlich reifen oder hypersegmentierten eosinophilen Leukocyten, Schleimhautstruktur weitgehend aufgehoben, knotige Herde unter der Darmserosa und im Mesenterium, stellenweise zentrale Nekrosen.

Weiterer Verlauf: noch während der Operation Beginn einer Endoxanbehandlung, Absinken der Leukocytenzahl auf 9800, Verschwinden der Eosinophilen im peripheren Blut. 7 Wochen nach der Operation rascher Wiederanstieg der Leukocytenzahl auf 180000 und der Eosinophilen bis auf 88%. Palpatorisch erschienen Leber und Milz deutlich vergrößert. Aufgrund des Sternalpunktates Diagnose einer EL. EKG: Verdacht auf leukämische Infiltrate. Röntgenologisch: Infiltrationsherde in der Lunge. Nach zunehmender Kachexie in den letzten Tagen Fieberanstieg auf Werte um 39° C, Exitus unter den Zeichen eines Herz-Kreislaufversagens.

Obduktion (ohne Kopfhöhle) 27 Std nach dem Tode: 147 cm langer, 42 kg schwerer Leichnam, Lymphknotenschwellung weder bei äußerer noch bei innerer Besichtigung festzustellen. Reizlose Narbenverhältnisse nach unterer medianer Laparotomie und Dünndarmresektion. Zahlreiche haselnuß- bis pflaumengroße glatte, derbelastische Infiltrate im Bereich der Mesenterien, unter der Serosa des Dünn- und Dickdarmes sowie unter dem parietalen Peritoneum des Bauchraumes und im kleinen Becken. Oberfläche und Schnittfläche der Knoten grauweiß bis graugrünlich, glatt und fest, im Zentrum breiig erweichte Bezirke. Großes und kleines Netz durch gleichartige Veränderungen zu starren, derben, plattenartigen Gebilden umgewandelt.

Histologisch zeigen alle Infiltrate ein ganz gleichartiges Bild: dichte Ansammlungen von eosinophilen Leukocyten, teils überalterten Formen mit 3—4 Kernsegmenten, zum geringeren Teil Zellen mit typisch doppelsegmentiertem Kern. Die Granula sind spärlich und unregelmäßig in der Zelle verteilt, so daß bei HE-Färbung Bezirke blaßbläulichen Cytoplasmas sichtbar werden. Eine auffallend gute Darstellung der Granula gelingt mit der Kongorotfärbung. Disseminiert finden sich zahlreiche stabkernige und jugendliche Zellen. Eosinophile Myelocyten sind teils vereinzelt anzutreffen, teils liegen sie in dichten Gruppen zu 15—20 Exemplaren. In mehreren Präparaten sind viele dieser Zellen in Mitose. Naphthol-ASD-Chloracetat-Esterase-Reaktion (NASDCl) in sämtlichen Tumorzellen negativ. Im Zentrum der Herde sind stellenweise größere oder kleinere Nekrosezonen ausgebildet. Sehr zahlreich finden sich Charcot-Leydenschc Kristalle, und zwar ganz überwiegend zwischen den noch intakten Zellen, nur selten auch innerhalb der Nekrosen. Sie zeigen folgendes Färbeverhalten: HE — rötlich, Pearse — kräftig orange, Masson — kräftig rot, Kongorot — blaßviolett, Giemsa — kräftig blau, NASDCl — negativ (Abb. 1).

Das makroskopisch graurote Knochenmark, dessen Grundstruktur weitgehend normal erhalten bleibt, wird beherrscht von dicht angeordneten eosinophilen Leukocyten und ihren Vorstufen (Abb. 3 c). Hypersegmentierte Zellen finden sich nur in geringer Anzahl. Hier und da sieht man kleine Herde der neutrophilen Granulopoese, die der Erythropoese und eingestreute Megakaryocyten sind häufig anzutreffen. Charcot-Leydenschc Kristalle fehlen in allen Knochenmarkspräparaten.

Leber (1950 g) hellrotbraun, glatt, stumpfrandig, ohne charakteristische Zeichnung an der Schnittfläche. Histologisch finden sich lockere, vorwiegend perivaskuläre Infiltrate von Eosinophilen in fast allen Periportalfeldern sowie zahlreiche kleine lockere intrasinusoidale Infiltrate.

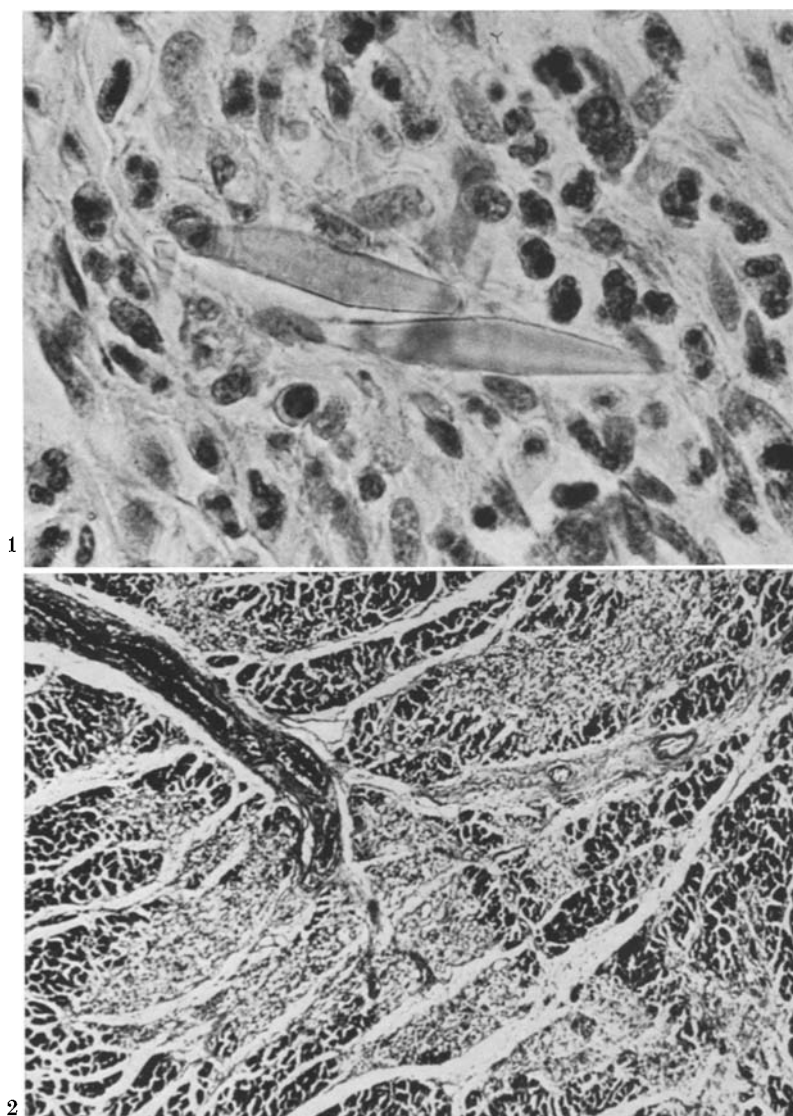


Abb. 1. Eosinophilen-Leukämie: Charcot-Leydensche Kristalle in einem Organfiltrat (Ovar).
Vergrößerung: 960 \times

Abb. 2. Eosinophilen-Leukämie: Myokardinfarkt. Die verschlossene kleine Coronararterie
ist links oben im Bild zu sehen. Vergrößerung: 375 \times

Die Milz (70 g), weich, dunkelrotbraun, zeigt histologisch eine diffuse Durchsetzung der roten und weißen Pulpa mit Eosinophilen, auch einige dichtere Infiltrate mit Charcot-Leydenschen Kristallen und zentraler Nekrosezone, kapselnah mehrere bis linsengroße anämische Infarkte.

Die Lymphknoten sind in allen Regionen makroskopisch unauffällig. Histologisch enthalten ihre erweiterten Rand- und Marksinus reichlich Leukocyten, vorwiegend reife, daneben

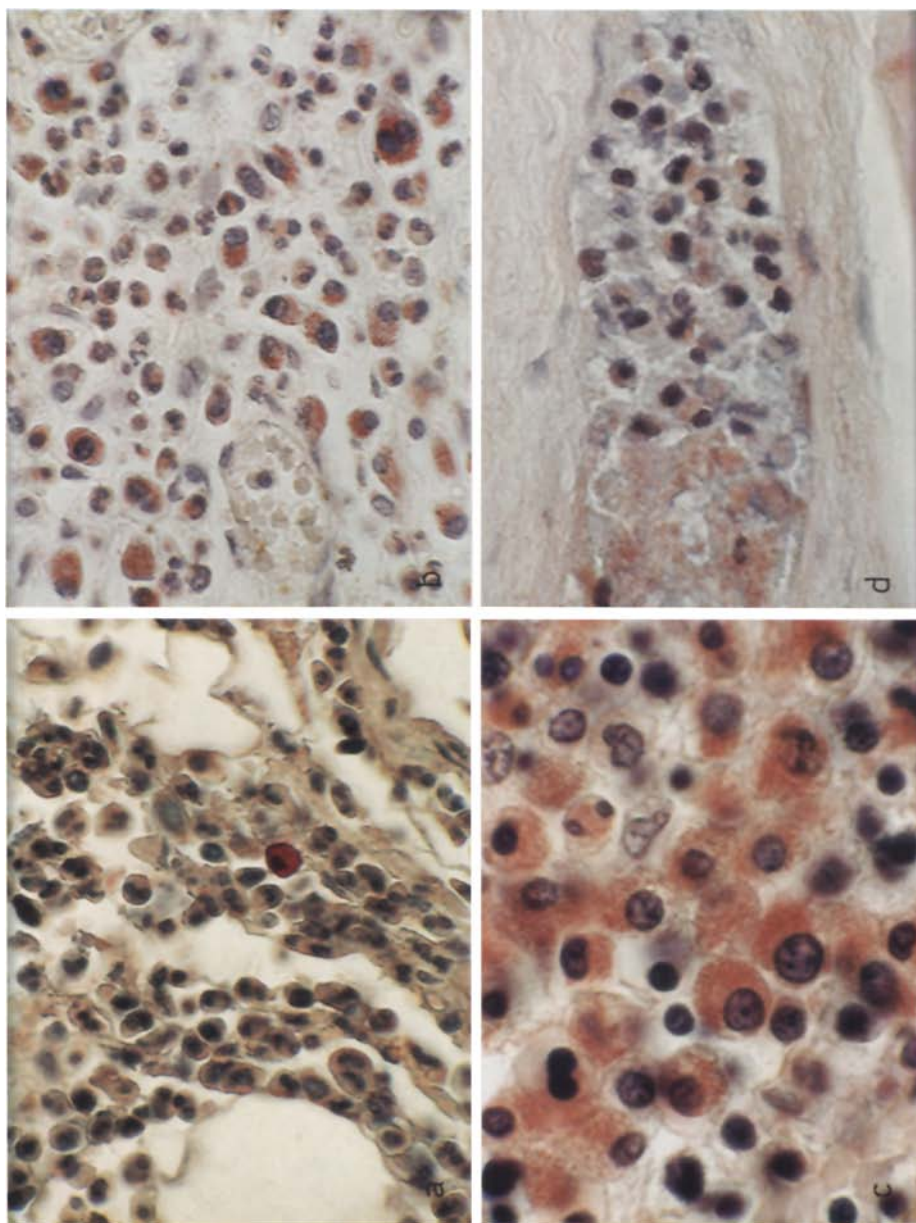


Abb. 3 a—d. Eosinophilen-Leukämie: a Netzinfiltrat. Negative NASCIT-Reaktion der Eosinophilen — positive Reaktion der in Bildmitte sichtbaren Mastzelle. Vergrößerung: 615 \times . b Netzinfiltrat mit Eosinophilen verschiedener Reifestadien (Färbung: Kongorot). Vergrößerung: 615 \times . c Sternalmark mit eosinophilen Myelocyten (Kongorot). Vergrößerung: 1200 \times . d Verschuß einer kleinen Coronararterie durch dicht gepackte und zerfallende Eosinophile (Kongorot). Vergrößerung: 480 \times

auch stabkernige und jugendliche Formen sowie vereinzelte Myelocyten. Alle genannten Zellen zeigen eine deutlich positive NASDCI-Reaktion.

Am Herzen (370 g) fällt im Spitzenbereich des insgesamt schlaffen und dilatierten linken Ventrikels ein lockerer thrombotischer Wandbelag auf. Das darunterliegende Myokard und die Papillarmuskeln sind an der Schnittfläche lehmgelb gefleckt, alle Coronarien zart und weit. Histologisch zeigt sich eine ausgedehnte frische Infarzierung (Abb. 2) mit herdförmiger totaler Nekrose des Parenchyms, des Bindegewebes und der Wandung kleiner Coronararterien infolge Obturation durch zahlreiche dicht gepackte und zerfallende Eosinophile. Zwischen den untergehenden Herzmuskelfasern kleine eosinophile Infiltrate, nur sehr wenige Charcot-Leydensche Kristalle. Der Herzbeutel ist durch relativ junges, sonst unauffälliges Bindegewebe vollständig obliteriert.

Die Lungen, beiderseits stumpf lösbar mit der parietalen Pleura verwachsen, weisen zahlreiche graugelbe brüchige Infiltrate von eosinophilen und neutrophilen segmentkernigen Leukocyten auf. Es finden sich zahlreiche große Bakterienrasen, daneben eine eitrige Bronchitis und Bronchiolitis sowie ein deutliches Lungenödem, auch in den nicht infiltrierten Bezirken.

Die Nieren (zusammen 290 g) sind glatt und blaßrotbraun mit verbreiteter blasser Rinde an der Schnittfläche. Histologisch finden sich zahlreiche, meist frische miliare Infarkte. Im übrigen zeigen die Tubuli typische Veränderungen einer oligämischen Schädigung.

Diskussion

Die eingangs angeführten Kriterien der EL sind im vorliegenden Fall erfüllt. Im peripheren Blut wurden 28000 bis 180000 Leukos/mm³ gezählt, davon waren 70–88% Eosinophile. Sie zeigten eine spärliche und unregelmäßige Granulation, ihr histochemisches Verhalten war dagegen kaum verändert. Neben einer Infiltration des Knochenmarks lag ein generalisierter Organbefall vor, wobei eine Bevorzugung des Intestinal- und Mesenterialbereiches auffiel. Eine Bronchopneumonie führte letztlich zum tödlichen Versagen des linken Herzens, das durch die Grundkrankheit schwer vorgeschädigt war. Mögliche andersartige Ursachen der Eosinophilie konnten durch die Obduktion ausgeschlossen werden.

Die Erkrankung verlief chronisch. Nach kurzer Remission unter Endoxan kam es schließlich zu einer deutlichen Aktivierung des Krankheitsprozesses, die sich im peripheren Blut und besonders im histologischen Befund manifestierte: während das Darmresektionspräparat eine Infiltration mit ausschließlich reifen und hypersegmentierten Eosinophilen zeigte, bot das zwei Monate später aus dem gleichen Bereich gewonnene Sektionsmaterial ein völlig anderes Bild mit einem hohen Anteil unreifer und proliferierender Zellen der eosinophilen Reihe. Die NASDCI-Reaktion war jedoch auch jetzt stets negativ (Abb. 3a und b). Ein terminaler Blastenschub lag nicht vor. Er wird zwar bei der EL häufig beobachtet, aber nicht grundsätzlich als Endstadium postuliert (Gross, 1955; Hauswaldt, 1967).

Von besonderem Interesse war stets die Frage nach der Herkunft der eosinophilen Infiltratzellen im extramedullären Bereich. Dittrich (1952) vertrat die Auffassung, daß ihre Bildung nur im Knochenmark und eine Metaplasie in embryonal blutbildenden Organen nur bei terminaler Myeloblastose stattfindet. In den von ihm zitierten Mitteilungen, auf deren Ergebnissen diese Auffassung beruht, ist selbst in akut verlaufenden Fällen (Bang, Reye) eine Organinfiltration mit ausschließlich reifen Eosinophilen beschrieben. Heute nimmt man an, daß die Infiltratzellen zum großen Teil an Ort und Stelle entstehen (Gross, 1955). Hierfür sprechen auch unsere Befunde: In den Infiltraten von Darm, Mesenterien,

Netz und Ovarien sahen wir immer wieder dichte Gruppen von 15—20 Myelocyten, die aufgrund ihrer Morphologie eindeutig der eosinophilen Reihe zugeordnet werden konnten. Ihre Anzahl und dichte Anordnung machen eine zufällige Aggregation unwahrscheinlich, außerdem war stellenweise eine lebhaft Mitosentätigkeit zu sehen. Eine ortsständige Proliferation in den Infiltraten darf somit als gesichert gelten. Sie beschränkte sich auf die oben genannten, in ihrem Befall auffällig im Vordergrund stehenden Regionen und ist demnach definitionsgemäß neoplastischer Natur. Eine metaplastische extramedulläre Zellproliferation in embryonal blutbildenden Organen war nicht nachzuweisen, dagegen fand sich dort eine vikariierende normale Blutbildung mit NASDCI-positiv reagierenden Leukocyten. Die in anderen Fällen oft sehr eindrucksvoll veränderte Milz trat ganz in den Hintergrund, sie erschien trotz histologisch nachweisbarer Infiltrate makroskopisch unauffällig. Der klinisch getastete Milztumor war durch das ausgedehnte Netzinfiltrat vorgetäuscht worden.

Ein außergewöhnlicher Befund ist der Verschluß kleiner Coronararterien durch dicht gepackte und zerfallende Eosinophile (Abb. 3d) mit nachfolgender Infarzierung der subendokardialen Muskelschicht im Herzspitzenbereich und Nekrosen in den Papillarmuskeln des linken Ventrikels. Schon Harrison (1930) hat ähnliche Veränderungen beschrieben. Neuerdings konnten Liesiewicz und Okulski (1970) eine thromboplastische Aktivität von leukämischen Eosinophilen experimentell nachweisen. Gross *et al.* (1955) sahen die Entstehung von Niereninfarkten durch denselben pathogenetischen Mechanismus. Dagegen waren in unserem Fall die miliaren Niereninfarkte und mehrere kleine anämische Milzinfarkte höchstwahrscheinlich embolisch bedingt, ausgehend von den lockeren thrombotischen Wandauflagerungen der infarzierten Myokardbezirke.

Das morphologische und histochemische Verhalten der Eosinophilen selbst ist sehr ausführlich und eingehend von Ackerman (1964) untersucht worden (vgl. Leder, 1971). Ergänzend sei erwähnt, daß wir hier wie in anderen Fällen eine besonders gute Anfärbbarkeit der eosinophilen Granula mit Kongorot (Methode nach Highman, 1946) finden konnten. Die NASDCI-Reaktion, die nach Leder (1970/71) und Löffler (1969) sowie nach unseren eigenen Erfahrungen in leukämischen Eosinophilen meist positiv ausfällt, war in unserem Fall an den leukämischen Zellen stets negativ. Somit lag offenbar eine besonders reifzellige und hochdifferenzierte Leukämie vor.

Das Auftreten von Charcot-Leydenschen Kristallen ist bei der EL ein ebenso häufiges wie unbefriedigend erklärtes Phänomen. Auch wir sahen diese Gebilde reichlich, sie zeigten das typische Färbeverhalten. Auffälligerweise fehlten sie in sämtlichen Knochenmarkspräparaten, während sie sich in den extramedullären leukämischen Infiltraten in großer Menge fanden. Hierbei ist zu beachten, daß die Grundstruktur des Knochenmarks kaum verändert war und die hier gebildeten Eosinophilen offenbar weitgehend ungehindert in die capilläre Strombahn übertreten konnten. Dagegen war eine Abwanderung der Zellen aus den Organinfiltraten infolge ungeordneter Struktur und mangelnder Vascularisation kaum möglich, diese Bedingungen führten auch zur Bildung der zentralen Nekrosen. Charcot-Leydensche Kristalle fanden sich fast nie in Nekrosezonen, sondern stets zwischen noch erhaltenen Eosinophilen. Diese Befunde sprechen — unter einem rein morphologischen Gesichtspunkt — für die Annahme, daß die Kristalle

nicht einfach ein Zerfallsprodukt darstellen, sondern daß ihr Auftreten von einer aus dem Stoffwechsel der Eosinophilen anfallenden Substanz abhängen könnte.

Literatur

- Ackerman, G. A.: Eosinophilic leukemia. A morphologic and histochemical study. *Blood* **24**, 372—388 (1964).
- Bang, J.: Eosinofil leukemi. Zit. bei Dittrich.
- Boussier, J.: Eosinophilie et leucémie. *Sang* **28**, 553—580 (1957).
- Dittrich, H.: Zur Frage der eosinophilen Leukämie (zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der Leukosen). *Acta haemat. (Basel)* **7**, 230—256 (1952).
- Evans, T. S., Nesbit, R. R.: Eosinophilic leucemia. Report of a case with autopsy confirmation; review of the literature. *Blood* **4**, 603—613 (1949).
- Gross, R., Gedigk, P.: Die eosinophilen Leukozyten. In: Braunsteiner's Physiologie und Pathologie der weißen Blutzellen. GTV Stuttgart 1955.
- Gross, R., Hellweg, G., Lambers, K.: Zur Frage der eosinophilen Leukämie. *Z. Kinderheilk.* **77**, 208—226 (1955).
- Harrison, F. F.: Eosinophilia with splenomegaly. *Amer. J. med. Sci.* **179**, 208—214 (1930).
- Hauswaldt, Ch., Raju, S., Bianchi, L., Hunstein, W.: Kasuistischer Beitrag zum Krankheitsbild der akuten Eosinophilen-Leukämie. *Acta haemat. (Basel)* **37**, 143—149 (1967).
- Highman, B.: Improved methods for demonstrating amyloid in paraffin sections. *Arch. Path.* **41**, 559—562 (1946).
- Lakos, A., Szabo, M., Monus, Z., Toszegi, A.: Der Fall von eosinophiler Leukose. *Folia haemat., N. F.* **7**, 141—147 (1963).
- Leder, L.-D.: Diagnostic experiences with the naphtol AS-D chloro acetate esterase reaction. *Blut* **21**, 1—8 (1970).
- Leder, L.-D., Pape, B.: Cytological and cytochemical investigations on the origin of human eosinophilic granulocytes. *Beitr. Path.* **143**, 241—248 (1971).
- Löffler, H.: Zytochemische Klassifizierung der akuten Leukosen. In: Chemo- und Immunotherapie der Leukosen und maligner Lymphome. Hrgb. A. Stacher. Wien: Bohlmann 1969.
- Liesiewicz, J., Okulski, J.: Thromboplastic activity of leucemic eosinophils. *Haematologia* **4**, 2 S. 213 (1970).
- Reye, D.: A case of acute eosinophilic leukemia. Zit. bei Dittrich.
- Schaefer, H. E., Hübner, G., Fischer, R.: Alterungs- und Abbauvorgänge eosinophiler Leukozyten im Gewebe. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **53**, 489—495 (1969).

Dr. W. Ullmann
Medizinische Poliklinik der Universität
D-8700 Würzburg, Klinikstr. 8
Bundesrepublik Deutschland

Dr. W.-D. Heine
Pathologisches Institut der Universität
D-8700 Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2
Bundesrepublik Deutschland