

Morphologie und Lokalisation der Hämatoxylinkörperchen bei Lupusnephritis

W. Schürch

Institut für Pathologische Anatomie der Universität Zürich
(Proff. Chr. Hedinger, J. R. Rüttner und G. Zbinden)

Eingegangen am 15. Februar 1973

Morphology and Localization of Hematoxylin-Stained Bodies in Lupus Nephritis

Summary. Hematoxylin-stained bodies are considered to be a morphological alteration specific to lupus nephritis. They were found in the glomeruli, the lumen and walls of capillaries, arterioles and small arteries, in the interstitium, and in the lumen and the epithelium of tubules in 5 cases of lupus nephritis. In the glomeruli the hematoxylin-stained bodies were frequently found in the lumen and in the thickened capillary loops (wire loops), but rarely within intracapillary hyalin thrombi. The occurrence of single free hematoxylin-stained bodies in the epithelium of tubules indicates that not only mesenchymal but also epithelial cells can undergo LE-transformation.

Zusammenfassung. Hämatoxylinkörperchen werden als spezifische morphologische Veränderung der Lupusnephritis betrachtet. Sie befanden sich bei 5 Fällen in den Glomeruli, im Lumen und in der Wand von Capillaren, Arteriolen und kleineren Arterien, im Interstitium und ebenfalls im Epithel von Tubuli und Sammelrohren. In den Glomeruli kamen die Hämatoxylinkörperchen in der freien Lichtung und in der Wand verdickter Capillarschlingen zur Darstellung. Ausnahmsweise fanden sie sich auch in intracapillären hyalinen Thromben. Das Vorkommen von einzelnen freien Hämatoxylinkörperchen im Epithel von Tubuli und Sammelrohren weist darauf hin, daß nicht nur mesenchymale, sondern auch epitheliale Zellen der LE-Transformation unterliegen können.

Die von Gross 1932 erstmals beschriebenen Hämatoxylinkörperchen (HE-Körperchen) werden heute von der Mehrzahl aller Autoren als einzige spezifische morphologische Veränderung des Lupus erythematodes disseminatus (LED) bzw. der Lupusnephritis (LN) betrachtet (Klemperer *et al.*, 1950; Gueft *et al.*, 1954; Smith, 1955; Teilum *et al.*, 1957; Pollack, 1959; Worthington *et al.*, 1959; Pirani *et al.*, 1961; Soffer *et al.*, 1961; Wilson *et al.*, 1963; Pollak *et al.*, 1969). Dabei handelt es sich in H & E-gefärbten Schnitten um amphophile, rot-violette Körperchen von der Größe eines Kernes oder auch etwas kleiner. Sie werden beim LED in verschiedensten Organen gefunden (Klemperer *et al.*, 1950; Pollack, 1959), einzeln, in kleinen Gruppen oder seltener auch in Form kleinerer und größerer Agglomerate. Heute scheint bewiesen, daß die HE-Körperchen mit den nucleären Einschlüssen bzw. dem extracellulären Material des LE-Zellphänomens identisch sind (Klemperer *et al.*, 1950; Godman *et al.*, 1957; Mellors *et al.*, 1957; Pollack, 1959).

In Abwesenheit von HE-Körperchen kann die LN ohne klinisches Korrelat nicht mit genügender Sicherheit diagnostiziert werden, da die glomerulären Veränderungen nicht von anderen menschlichen und experimentellen Glomerulo-

nephritiden unterschieden werden können (Feldman *et al.*, 1963; Hammer *et al.*, 1963; Comerford *et al.*, 1967).

In der Niere wurden HE-Körperchen bei der LN in den ersten Jahren nach ihrer Entdeckung fast regelmäßig gefunden (Klemperer *et al.*, 1941, 1950; Gueft *et al.*, 1954; Smith, 1955). Bei neueren Untersuchungen wurden sie dagegen eher selten oder überhaupt nicht nachgewiesen (Teilum *et al.*, 1957; Muehrke *et al.*, 1957; Worthington *et al.*, 1959; Crosnier *et al.*, 1960; Rothfield *et al.*, 1963; Comerford *et al.*, 1967; Habib, 1970). Diese Häufigkeitsabnahme der HE-Körperchen bei der LN veranlaßte uns, dieser spezifischen Zellveränderung erneut nachzugehen. Bei 5 Fällen von LN konnten wir HE-Körperchen darstellen. Diese wurden zuerst nur bei einem Fall beobachtet und konnten retrospektiv bei den übrigen 4 Fällen ebenfalls gefunden werden. Die HE-Körperchen fanden sich in den Glomeruli, im Lumen und in der Wand von Capillaren, Arteriolen und kleineren Arterien, im Interstitium sowie in den Tubulusepithelien und -lichtungen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Morphologie, Lokalisation und diagnostische Bedeutung der HE-Körperchen im Zusammenhang mit der LN erneut zu diskutieren.

Material und Methoden

Material. Die vorliegende Arbeit stützt sich auf 5 Fälle von LN (eine fokale Lupusnephritis und vier diffuse Lupusnephritiden); (Muehrke *et al.*, 1957). Für die Untersuchung standen uns 3 Nierenbiopsien (2 Nadelbiopsien und 1 chirurgische Biopsie) sowie 2 Autopsien zur Verfügung.

Methoden. 1. Von allen 5 Fällen wurde das Gewebe für die lichtmikroskopische Untersuchung während 2 Std (Nadelbiopsien) bzw. 6 Std (chirurgische Biopsie und Autopsien) in Duboscq-Brazil-Lösung fixiert. Es folgte anschließend eine Nachfixation während 24 Std in gepuffertem, neutralem, 4%igem Formol. Das so fixierte Gewebe wurde in Paraffin eingebettet. Von allen Blöcken wurden zahlreiche, etwa 4 μ dicke Schnitte angefertigt. Färbungen: Hämatoxylin-Eosin (H & E), Trichrom nach Goldner, Silbermethenamin, PAS, Feulgen, Kossa.

2. Von den 3 Biopsien erfolgte die Fixation für einen Teil des Gewebes ebenfalls in 2%igem Glutaraldehyd mit Osmiumnachfixation. Nach Einbettung in Epon wurden mit einem LKB-Ultratom mittels Diamantmesser 0,5–1 μ dicke Semidünnschnitte angefertigt, welche nach der Methode von Chang (1972), mit Hämatoxylin-Eosin (H & E) gefärbt wurden.

Ergebnisse

In allen 5 Fällen gelang es, in der Niere HE-Körperchen darzustellen. Diese fanden sich in den Glomeruli (Fall 1–5), im Lumen oder in der Wand von Capillaren, Arteriolen und kleineren Arterien (Fall 2–5), im Interstitium (Fall 4 und 5), in Tubuluslumina (Fall 2, 4 und 5) und schlußendlich ebenfalls im Epithel von Tubuli und Sammelrohren (Fall 4 und 5); (Tabelle 1).

I. Glomeruli

In den Glomeruli kommen die HE-Körperchen häufig in ausgesprochen proliferativen Herden vor oder auch in ihrer näheren Umgebung, wo man nicht selten einzelne Kerntrümmer erkennt (Abb. 1a und b). Dabei handelt es sich in H & E-gefärbten Schnitten um amphophile, violett-rote Körperchen. Ihre Farbe variiert in engen Grenzen, hängt bis zu einem gewissen Grad auch von der Stärke

Tabelle 1. Lokalisation der Hämatoxylinkörperchen bei 5 Fällen von Lupusnephritis

	Glome- ruli	Gefäße			Inter- stitium	Tubuli und Sammelrohre					
		Capil- laren	Arte- riolen	Inter- lobulär- arterien		prox. Tubuli		dist. Tubuli		Sammelrohre	
						Epi- thel	Lumen	Epi- thel	Lumen	Epi- thel	Lumen
Fall 1	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Fall 2	+	+	+	—	—	—	+	—	+	—	—
Fall 3	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
Fall 4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fall 5	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+
Total	5	4	4	1	2	2	3	2	3	2	2

und Differenzierung der H& E-Färbung ab und kann so verschiedene Violett-Töne umfassen. Meist sind sie etwas kleiner als Zellkerne, können in den Glomeruli jedoch auch Kerngröße erreichen. Gewöhnlich sind die HE-Körperchen rund oder auch oval bis spindelförmig, ohne erkennbare Membran, unscharf begrenzt und amorph oder lösen sich nicht selten auch schlierenartig in der Umgebung auf. Oft erkennt man sie auch als amphophile Flecken, ohne dichtes Zentrum. In der Mehrzahl der Fälle sind die HE-Körperchen homogen. Nur ganz selten erkennt man zentral oder auch peripher noch einzelne, kleinste Chromatinfragmente. Man findet sie in den Glomeruli einzeln, in kleinen Gruppen oder seltener auch in Form kleinerer und größerer Agglomeraten (Abb. 2 und 3). Letztere können ein oder mehrere Glomerulusläppchen einnehmen oder ausnahmsweise sogar den ganzen Glomerulus durchsetzen.

Die genaue Lokalisation der HE-Körperchen in den Glomeruli gelingt nicht immer eindeutig. Ist sie möglich, so erkennt man die Körperchen einzeln oder in kleinen Gruppen in der freien Lichtung einer Capillarschlinge und seltener ebenfalls in der Wand einer verdickten Capillarschlinge (wire loop) (Abb. 5). Die Lokalisation gelingt eindeutig besser in H& E-gefärbten Semidünnschnitten. In diesen, 0,5—1 μ dicken Schnitten erkennt man eindeutig kleine Gruppen von HE-Körperchen im Lumen von Capillarschlingen. Größere, gegen das Lumen hin polycyclisch begrenzte, möglicherweise subendotheliale Depots, zeigen oft eine eindeutige amphophile Fleckung. Das gleiche gilt ebenfalls für intracapilläre hyaline Thromben, welche ebenfalls nicht immer homogen eosinophil sind, sondern bei 2 Fällen (Fall 3 und 4) am Rande oder auch zentral eine amphophile Fleckung aufweisen.

In der Feulgen-Färbung sind die HE-Körperchen homogen rot. Größere Agglomerate, wie sie bei Fall 4 beobachtet werden (Abb. 3), zeigen in der H& E-Färbung morphologisch, färberisch und auch aufgrund ihrer Ausdehnung eine gewisse Ähnlichkeit mit Verkalkungen. Serienschnitte des gleichen Glomerulus zeigen jedoch, daß auch diese größeren Agglomerate noch schwach feulgenpositiv sind. Ältere HE-Körperchen verlieren ihre Feulgen-Positivität und werden PAS-positiv (Godman *et al.*, 1958), behalten jedoch oft noch eine fleckförmige, schwache Feulgen-Positivität.

Die Häufigkeit der HE-Körperchen enthaltenden Glomeruli ist wegen der ungleichen Anzahl der Glomeruli in den einzelnen Gewebsproben schwer be-

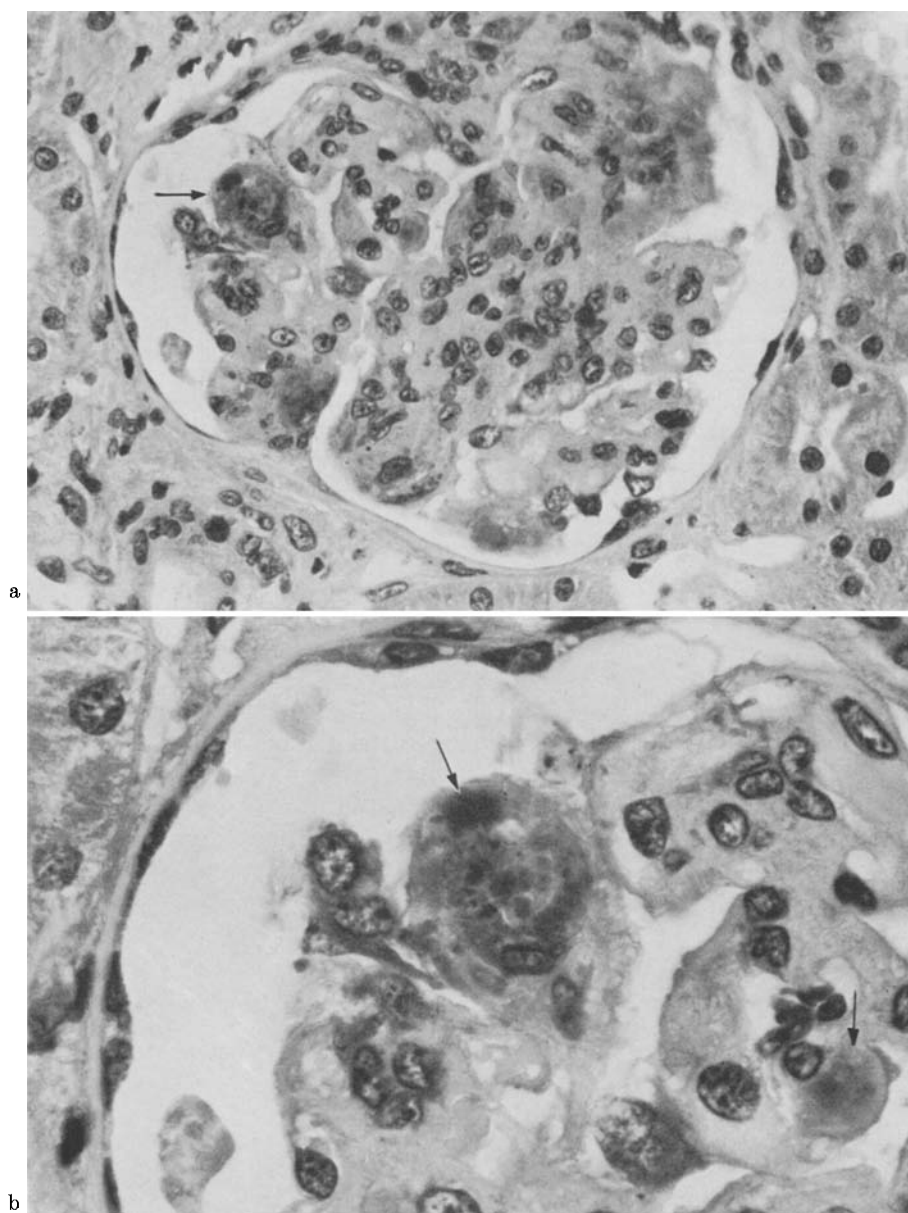
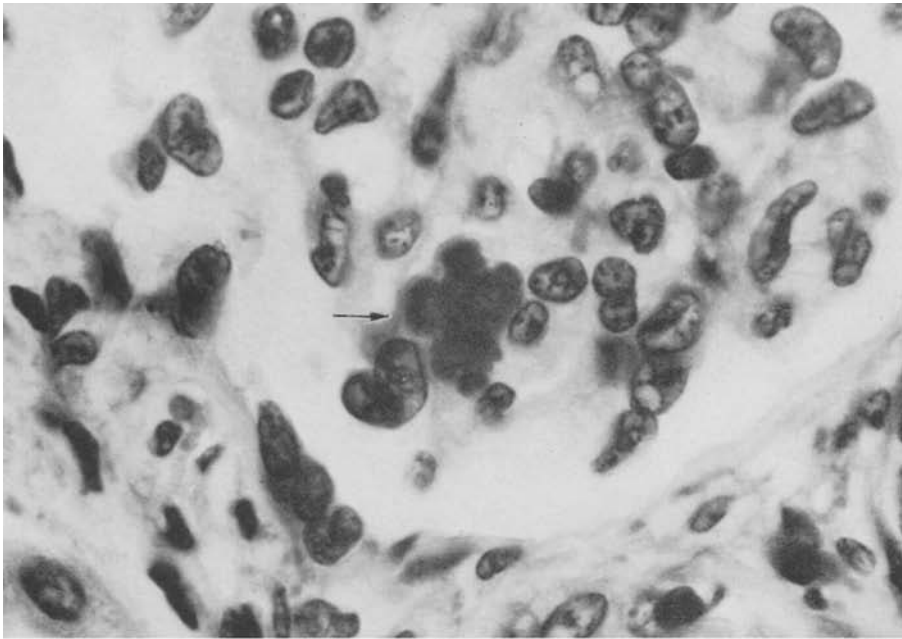
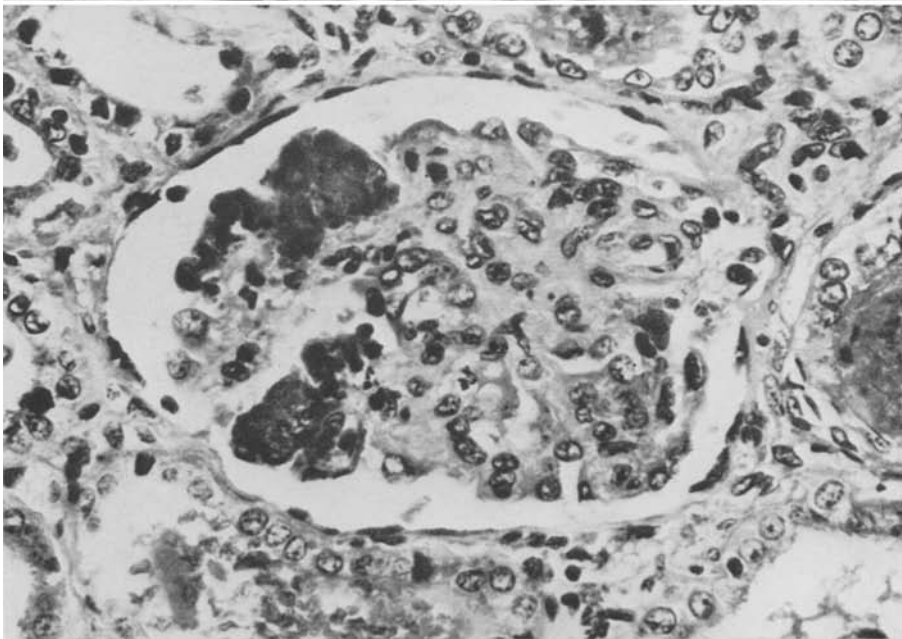


Abb. 1. a Diffuse Lupusnephritis (Fall 2, HZ 7707/70). Glomerulus mit scholligen HE-Körperchen in einem Segment (Pfeil). Hämatoxylin-Eosin. $400\times$. b Detail aus (a). Schollige HE-Körperchen in einem Glomerulussegment. Die HE-Körperchen befinden sich in der ursprünglichen Lichtung einer verdickten Capillarschlinge und zum Teil auch in der Wand selbst (Pfeil). Hämatoxylin-Eosin. $1000\times$



2



3

Abb. 2. Diffuse Lupusnephritis (Fall 4, SN 1051/72). Kleines Agglomerat von HE-Körperchen in der ursprünglichen Lichtung einer Capillarschlinge (Pfeil). Hämatoxilin-Eosin. 1000×

Abb. 3. Diffuse Lupusnephritis (Fall 4, SN 1051/72). Glomerulus mit 2 Läppchen, welche von kleineren und größeren HE-Körperchen-Agglomeraten durchsetzt sind. Hämatoxilin-Eosin. 400×

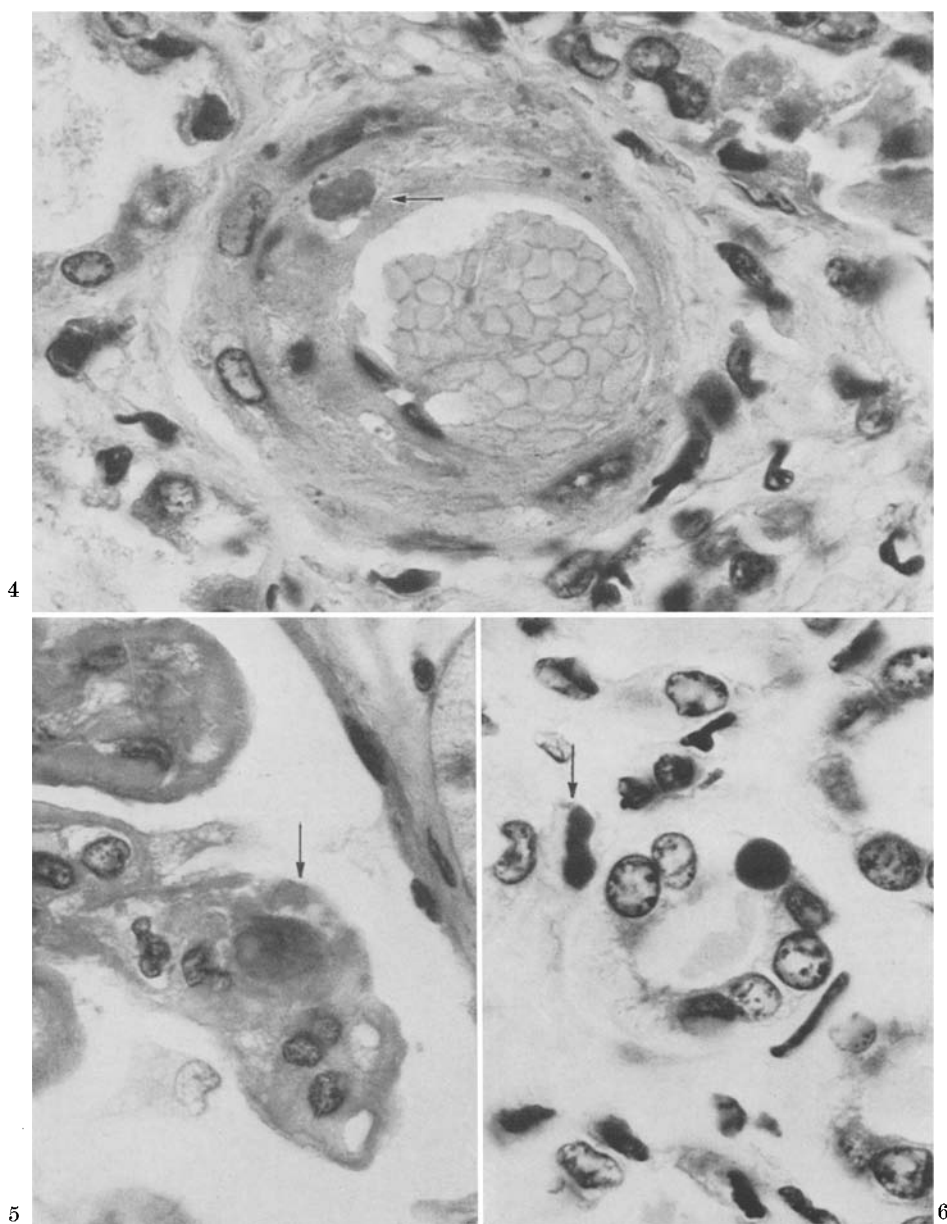


Abb. 4. Diffuse Lupusnephritis (Fall 3, HZ 26' 881/71). HE-Körperchen in der Wand einer Arteriole (Pfeil). Hämatoxylin-Eosin. 800×

Abb. 5. Diffuse Lupusnephritis (Fall 2, HE 7707/70). Ausschnitt aus einem Glomerulus mit ausgeprägt verdickten Capillarschlingen. Fraglicher intracapillärer, hyaliner Thrombus mit amphophiler Fleckung und scholligem HE-Körperchen möglicherweise in der verdickten Wand (Pfeil). Hämatoxylin-Eosin. 1000×

Abb. 6. Diffuse Lupusnephritis (Fall 4, SN 1051/72). Einzelnes, freies, spindelförmiges HE-Körperchen im Interstitium (Pfeil). Hämatoxylin-Eosin. 1000×

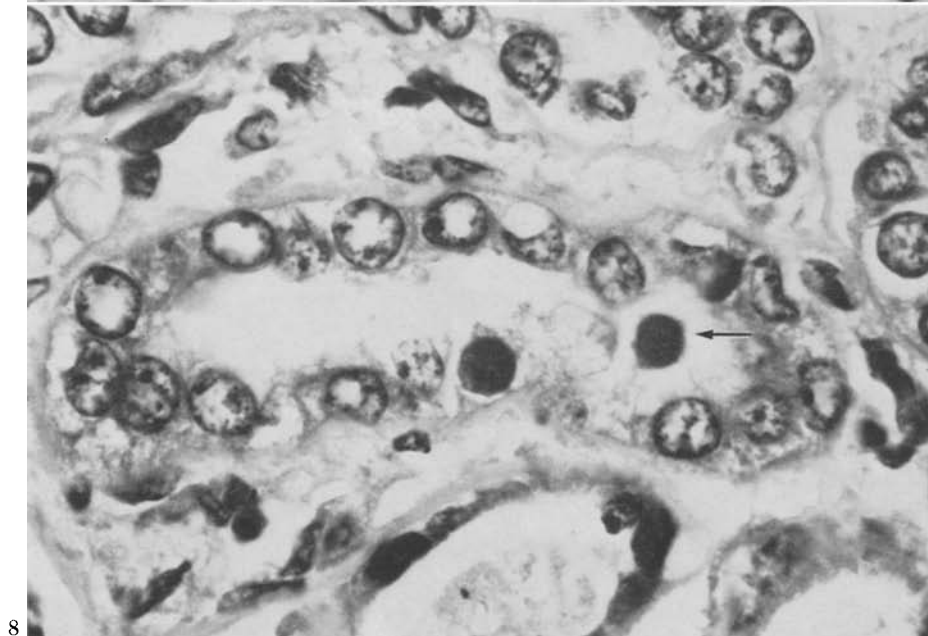
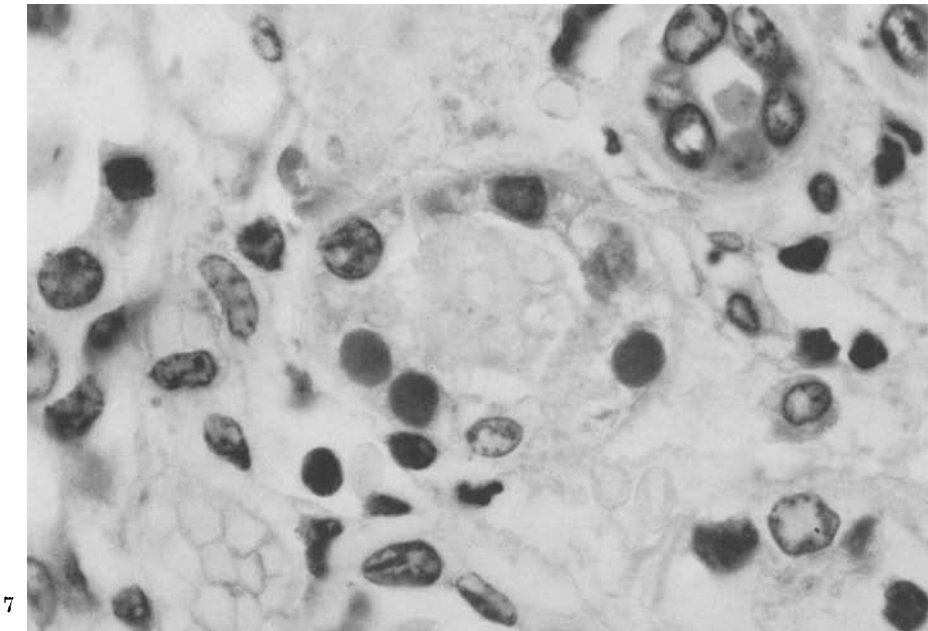


Abb. 7. Diffuse Lupusnephritis (Fall 4, SN 1051/72). Querschnitt durch ein Sammelrohr mit 3 HE-Körperchen im epithelialen Verband. Das Epithel ist an Kernen verarmt. Hämatoxilin-Eosin. 1000 \times

Abb. 8. Diffuse Lupusnephritis (Fall 4, SN 1051/72). Querschnitt durch ein Sammelrohr mit einem HE-Körperchen im epithelialen Verband. Das zweite HE-Körperchen hat sich aus dem epithelialen Verband gelöst und liegt in der freien Lichtung (Pfeil). Hämatoxilin-Eosin. 1000 \times

stimmbar (2 Nadelbiopsien mit ungefähr 10—15 Glomerula, 1 chirurgische Biopsie mit ungefähr 40 Glomeruli und 2 Autopsienieren mit mehr als 100 Glomeruli pro Schnittfläche). Sie liegt bei Fall 1 und 5 um 10% und beträgt bei Fall 2—4 ungefähr 40—50%.

II. Gefäße

In einzelnen Gefäßen (Capillaren, Arteriolen und kleineren Arterien vom Kaliber der Interlobulärarterien konnten wir die HE-Körperchen in 4 Fällen darstellen (Fall 2—5). Sie finden sich hier in der freien Lichtung oder auch in der Wand, meist in der Intima, sei es als einzelne amphophile, nackte Kerne oder auch in Form von kleinen Gruppen sowie kleineren und größeren Agglomeraten, ähnlich denjenigen in den Glomeruli (Abb. 4).

III. Interstitium

Bei 2 Fällen (Fall 4 und 5) gelang es uns auch im Interstitium einzelne HE-Körperchen darzustellen. Sie finden sich hier fast ausnahmsweise in Form nackter, oft etwas geschwollener, amphophiler, amorpher runder bis spindelförmiger Kerne (Abb. 6). Nur ganz selten erkennt man auch kleine Gruppen und Agglomerate. Größere Agglomerate kommen nicht zur Darstellung. In der Umgebung der einzelnen freien HE-Körperchen beobachtet man nicht selten auch Bindegewebszellen mit deutlich basophilem Cytoplasma und beginnender Auflösung der Chromatinstruktur.

IV. Tubulusepithel und Tubuluslumen

Bei 3 Fällen (Fall 2, 4 und 5) finden sich HE-Körperchen einzeln, in kleinen Gruppen und ganz selten auch in Form kleiner Agglomerate in der freien Tubuluslichtung. Dabei handelt es sich bei Fall 2 um Teile des proximalen und distalen Tubulus (chirurgische Biopsie) und bei Fall 4 und 5 zudem um Teile der Sammelrohre (Autopsienieren). Die HE-Körperchen treten hier in Form nackter, oft auch etwas geschwollener, amphophiler Kerne in Erscheinung. Diese Kerne sind amorph, eher durchsichtig als opak und ohne erkennbare Membran. Ganz selten erkennt man zentral oder auch peripher noch einzelne, kleinste Chromatinfragmente. Die so veränderten Kerne befinden sich bei Fall 4 und 5 ebenfalls im epithelialen Verband von Tubulusquer- und Längsschnitten sowie in Teilen der Sammelrohre oder, sich vom Epithel loslösend, auch in der freien Lichtung (Abb. 7 und 8). Im Epithel erkennt man sie im Verband neben absolut normal erscheinenden Tubulusepithelzellen mit intakten Kernen. Nur ganz selten finden sich im gleichen Tubulusquer- oder Längsschnitt vereinzelt pyknotische Kerne. Oft erscheint das Tubulusepithel zudem an Kernen verarmt, möglicherweise bedingt durch ins Lumen abgeschilferte, LE-transformierte Epithelzellen (Abb. 7).

Diskussion

1932 beschreibt Gross in valvulären Vegetationen der sog. „atypischen verrukösen Endokarditis Libman-Sacks“ Agglomerate von HE-Körperchen, welche er als pyknotische und karyorrhaktische Kernmassen betrachtet. Erst einige Jahre später wird diese Form der Endokarditis vom selben Autor mit dem

LED identifiziert. Dieselben Agglomerate beobachten Ginzler und Fox (1940), in nekrotischen Bezirken von Lymphknoten, ebenfalls bei einem Fall von LED, und finden beim gleichen Fall erstmals auch rot-violette, granuläre Degenerationen und Nekrosen von Endothelzellen in Glomeruluscapillarschlingen der Niere. Gleiche celluläre Veränderungen beschreiben Klemperer *et al.* (1941) in fokalen Schlingennekrosen bei 17 von 20 Fällen mit LN.

Die Bedeutung der HE-Körperchen, wie diese celluläre Veränderungen in der Folge nun genannt werden, bleibt völlig unklar bis zur Entdeckung des LE-Zellphänomens durch Hargraves *et al.* (1948). Wir verdanken Klemperer *et al.* (1950) die Feststellung, daß HE-Körperchen, phagocytiert von Leukocyten oder Histioocyten, gleiche morphologische, färberische und histochemische Eigenschaften aufweisen wie die LE-Zellen bzw. ihre nucleären Einschlüsse. Nach Pollack (1959) stellen beide Strukturen dasselbe Phänomen dar, das eine produziert in vivo, das andere in vitro. Er schlägt deshalb für die verschiedenen Phasen dieses Zellphänomens eine gemeinsame Nomenklatur vor. Nach ihm entsprechen LE-Körperchen (nackte, geschwollene, in der H & E-Färbung amphophile Leukocytenkerne) HE-Körperchen (nackte, geschwollene, in der H & E-Färbung amphophile mesenchymale Zellkerne).

Im folgenden werden wir Häufigkeit, Lokalisation, Morphologie, Pathogenese und Spezifität der HE-Körperchen im Zusammenhang mit der LN diskutieren.

I. Häufigkeit

Wie schon zu Beginn erwähnt, wurden HE-Körperchen in älteren Arbeiten bei der LN fast regelmäßig gefunden (Klemperer *et al.*, 1941, in 17 von 20 Fällen; 1950, in 27 von 34 Fällen; Gueft *et al.*, 1954, in 13 von 14 Fällen; Smith, 1955, in 8 von 12 Fällen). In jüngeren Arbeiten dagegen, wurden HE-Körperchen bei der LN mit abnehmender Häufigkeit dargestellt (Teilum *et al.*, 1957, in 6 von 15 Fällen; Muehrke *et al.*, 1957, in 7 von 33 Fällen; Worthington *et al.*, 1959, in 12 von 20 Fällen; Crosnier *et al.*, 1960, in 1 von 14 Fällen; Comerford *et al.*, 1967, in 2 von 13 Fällen). Es gibt auch Autoren, welche bei der LN noch nie HE-Körperchen gesehen haben (Rothfield *et al.*, 1963, in 0 von 32 Fällen; Habib, 1970, in 0 von 9 Fällen). Diese Häufigkeitsabnahme der HE-Körperchen mag zu einem Teil dadurch bedingt sein, daß ältere Arbeiten sich ausschließlich auf Autopsien stützen, während neuere Arbeiten mehr und mehr auf der Untersuchung von Nierenbiopsien basieren, womit die Chance, diese Körperchen zu finden, kleiner wird. Zum andern Teil spielt möglicherweise auch die Corticosteroid-Therapie eine Rolle (Pollak *et al.*, 1964; Grishman *et al.*, 1963). Sicher ist jedoch auch der Umstand von Bedeutung, daß HE-Körperchen oft nur sehr schwer zu erkennen sind, besonders wenn der Untersucher mit ihnen nicht vertraut ist. Oft können die HE-Körperchen nur nach langem, sorgfältigem Suchen bei stärkster Vergrößerung (Ölimmersion) dargestellt werden.

Bei allen 5 Fällen von LN fanden wir in der Niere HE-Körperchen. Diese wurden zuerst bei einem Fall beobachtet und konnten anschließend retrospektiv bei den übrigen 4 Fällen ebenfalls nachgewiesen werden. Wichtig für die Darstellung der HE-Körperchen scheint uns eine differenzierte H & E-Färbung (starke Hämatoxilin- und schwache Eosin-Färbung). Auf diese Weise verhindert man, daß HE-Körperchen, vom Eosin übertönt, nicht mehr erkennbar sind. In

einem Fall (Fall 2) gelang es uns, die HE-Körperchen erst nach Entfärbung und danach erneuter, differenzierter H & E-Färbung darzustellen (Abb. 5).

II. Lokalisation der Hämatoxylinkörperchen

In der Niere sind HE-Körperchen bei der LN im freien Lumen und in der Wand verdickter glomerulärer Capillarschlingen, seltener auch in der Wand peritubulärer Capillaren und interlobulärer Arterien, sowie im Interstitium beschrieben worden (Klemperer *et al.*, 1950; Gueft *et al.*, 1954; Worthington *et al.*, 1959). Pollack beobachtete 1959 ebenfalls HE-Körperchen in der freien Tubuluslichtung, einer desquamierten Epithelzelle anhaftend. Dasselbst findet derselbe Autor ebenfalls ein phagocytisiertes HE-Körperchen, identisch einer LE-Zelle bei in vitro-Präparaten.

Bei unseren 5 Fällen finden sich die HE-Körperchen in den Glomeruli, im Lumen und in der Wand verdickter Capillarschlingen (wire loops). Bei 2 Fällen (Fall 2 und 4) kommen ebenfalls amphophil gefleckte, verdickte Capillarschlingen zur Darstellung, dies besonders schön in H & E-gefärbten Semidünnschnitten. Wie Gueft *et al.* (1954) und Browne *et al.* (1963) zeigen konnten, sind diese amphophil gefleckten, verdickten Capillarschlingen oft feulgen-positiv und zeigen das charakteristische Ultraviolett-Absorptionsspektrum der DNS. Bei Fall 2 und 4 kommen ebenfalls amphophil gefleckte, intracapilläre hyaline Thromben zur Darstellung. Wie auch andere Autoren (Churg *et al.*, 1953; Crosnier *et al.*, 1960) hatten wir oft Mühe, festzustellen, ob die hyalinen Thromben in der freien Lichtung einer Capillare lagen oder Teil eines großen, ins Lumen vorragenden, möglicherweise subendothelialen Depots waren. Morphologisch und histochemisch (Berman *et al.*, 1950; Gueft *et al.*, 1954) gleichen die amphophil gefleckten hyalinen Thromben in einem gewissen Sinn kleinen Agglomeraten von HE-Körperchen. Es ist möglich, daß sie bei der LN aus HE-Körperchen entstehen können. Dafür spricht einerseits ihre ab und zu beobachtbare amphophile Fleckung und andererseits auch die Tatsache, daß sie HE-Körperchen enthalten können (Heptinstall, 1966).

Bei 4 Fällen finden wir HE-Körperchen, ähnlich wie in den Glomeruli ebenfalls in der Wand und in der freien Lichtung von peritubulären Capillaren, Arteriolen und kleineren Arterien vom Kaliber der Interlobulär-Arterien (Abb. 4) und bei zwei Fällen ebenfalls im Interstitium (Abb. 6). Das LE-Zellphänomen, d.h., die Bildung von HE-Körperchen wurde mit Sicherheit nur bei mesenchymalen Zellen beschrieben (Klemperer *et al.*, 1950; Gueft *et al.*, 1954; Worthington *et al.*, 1959; Pollack, 1959).

Unsere Beobachtung von einzelnen freien HE-Körperchen im Epithel von Tubuli und Sammelrohren weist darauf hin, daß nicht nur mesenchymale, sondern auch epitheliale Zellen der LE-Transformation unterliegen können. Leichter verständlich ist dies für die Tubulusepithelien, welche mesodermaler Herkunft sind. Die Epithelien der Sammelrohre jedoch stammen vom Entoderm ab.

Die Herkunft der HE-Körperchen in den Glomeruli und in den Gefäßen ist schwieriger zu bestimmen. Ein Teil scheint von polynucleären Leukocyten zu stammen (Klemperer *et al.*, 1950). Ob ortsständige Zellen der LE-Transformation unterliegen, ist nicht mit Sicherheit zu bestimmen, scheint jedoch zumindest für die Endothelzellen wahrscheinlich.

III. Morphologie

Die HE-Körperchen können in verschiedener Form in Erscheinung treten. Meist erkennt man sie als rundliche oder auch schollige, ovale bis spindelförmige Körperchen, welche in der H & E-Färbung rot-violett, also amphophil sind. Ihre Größe geht von denjenigen eines Kernes bis zu kleineren Fragmenten. Sie sind etwas unscharf begrenzt, ohne erkennbare Membran und lösen sich nicht selten auch schlierenartig in der Umgebung auf. Sie erscheinen homogen, amorph, eher durchsichtig als opak; nur selten erkennt man zentral oder auch peripher noch einzelne kleinste Chromatinfragmente. Man findet die HE-Körperchen einzeln, in kleinen Gruppen oder seltener auch in Form kleinerer und größerer Agglomerate (Abb. 2 und 3). Treten sie in größeren Agglomeraten auf, so entsprechen sie der von Gross 1932 im Endokard beschriebenen Form.

Als Initialstadium aller Formen der HE-Körperchen sind wahrscheinlich die oft etwas geschwollenen, nackten amphophilen, amorphen Kerne zu betrachten, wie sie besonders schön in Tubulusepithelien und Lichtungen sowie im Interstitium zur Darstellung kommen (Abb. 6—8). Diese nackten, amphophilen Kerne zerfallen dann wahrscheinlich in kleinere, rundliche, schollige bis spindelförmige Fragmente oder können kleinere Gruppen oder auch kleinere und größere Agglomerate bilden. Nicht selten erkennt man in größeren, fast homogenen Agglomeraten, noch einzelne nackte, amphophile Kerne.

IV. Pathogenese

Die HE-Körperchen sind wie die nucleären Einschlüsse der LE-Zellen feulgen-positiv, enthalten also DNS. Klemperer *et al.* (1950) vermuten als Ursache der Kernalteration, d.h. der Bildung von HE-Körperchen eine Depolymerisierung der DNS. Cytochemische Untersuchungen von Godman *et al.* (1957); Rifkind *et al.* (1957) und Godman *et al.* (1958) zeigten jedoch, daß nicht die Depolymerisierung der DNS für die Kernalteration verantwortlich ist. Diese Autoren postulieren die Anwesenheit eines Proteins, welches im Kern normalerweise nicht vorhanden, in letzteren eindringe und sich mit der DNS verbinde, indem es diese aus ihrer Bindung mit den Histonen verdränge. Diese Untersuchungen stützen sich auf die nucleären Einschlüsse der LE-Zellen, von denen man heute annimmt, daß sie mit den HE-Körperchen identisch sind. Bei diesem kernfremden Protein handelt es sich um gegen Kernmaterial (DNS, Histone, Nucleoproteine u.a.) gerichtete Antikörper, die sich mit letzterem verbinden und so zu einer Schwellung und Veränderung der färberischen Eigenschaften der Kerne führen (McDuffie *et al.*, 1969).

Im Gegensatz zu den nucleären Einschlüssen der LE-Zellen unterliegen die HE-Körperchen noch zusätzlichen Veränderungen, dies aufgrund ihres Verbleibens im Gewebe (Godman *et al.*, 1958). Während die in vitro produzierten LE-Zellen bzw. ihre nucleären Einschlüsse einen unveränderten DNS-Gehalt aufweisen, amphophil und PAS-negativ sind, zeigen die HE-Körperchen oft eine reduzierte Feulgen-Positivität und werden PAS-positiv (Godman *et al.*, 1958), wie wir dies bei größeren HE-Körperchen-Agglomeraten bei Fall 4 ebenfalls zeigen konnten. Mittels LE-Serum produziertes oextracelluläres Material (nackte, amphophile Kerne) kann mit fluorescein-markiertem anti-IgG und anti-IgM zu

einer homogenen Fluoreszenz gebracht werden (McDuffie *et al.*, 1969), was darauf hinweist, daß an ihrer Oberfläche Antikörper (Immunglobuline) fixiert sind. Nimmt man nun an, daß das extracelluläre Material den HE-Körperchen entspricht, so würde dies auch für diese Körperchen gelten.

Es ist interessant, die Frage aufzuwerfen, warum die HE-Körperchen, wenn sie den nucleären Einschlüssen der LE-Zellen entsprechen, im Gewebe nur ausnahmsweise phagocytiert werden. Wie Pollack (1959), so fanden auch wir bei Fall 4 in einer freien Tubuluslichtung ein phagocytiertes HE-Körperchen. Die Phagocytose von HE-Körperchen scheint aber im Gewebe sehr selten vorzukommen. McDuffie *et al.* (1969) zeigten, daß das Phagocytose-Phänomen, zumindest *in vitro* von der Antikörperkonzentration an der Kernoberfläche abhängig ist. Sind die anti-nucleären Antikörper in genügend hoher Konzentration vorhanden, so werden sie von Neutrophilen phagocytiert und bilden so typische LE-Zellen, ein Vorgang, der eine geringe Menge Komplement verbraucht. Sind jedoch die Antikörper in zu schwacher Konzentration vorhanden, so werden die nackten, geschwollenen, amphophilen Kerne nicht phagocytiert. Da HE-Körperchen im Gewebe verbleiben, ist möglicherweise ein Antikörpermangel an ihrer Oberfläche der Grund, warum sie von Neutrophilen oder Histiocyten nur ausnahmsweise phagocytiert werden.

V. Spezifität

1953 berichten Worken *et al.*, über einen Fall von allergischer Angiitis mit HE-Körperchen, einzeln, in kleineren und größeren Agglomeraten in Herz, Lungen, Milz, Lymphknoten und in der Schilddrüse, von dem sie annahmen, es handle sich nicht um einen LED. Unseres Wissens ist dies der einzige dokumentierte Fall mit HE-Körperchen außerhalb des LED. Der von Pollack (1940) beschriebene Fall mit HE-Körperchen bei einer Sklerodermie zeigte zudem anatomische Veränderungen eines LED.

Betrachtet man die verschiedenen Erscheinungsformen der HE-Körperchen (einzeln, in Gruppen, in kleineren und größeren Agglomeraten), so kommt ihnen nach Worthington *et al.* (1959), auch eine unterschiedliche diagnostische Bedeutung zu. Nach Klemperer *et al.* (1950) sind einzelne, freie HE-Körperchen für den LED spezifisch. Für Worthington *et al.* (1959) jedoch, wird die diagnostische Bedeutung der einzelnen freien HE-Körperchen dahin eingeschränkt, als diese eine gewisse Ähnlichkeit mit karyolytischen Kernen aufweisen. Sie folgern deshalb, daß die morphologischen Charakteristika der einzelnen HE-Körperchen nicht genügend typisch seien, um eine „Ein-Zell-Diagnose“ stellen zu können. Während Karyopyknose und Karyorrhesis aufgrund ihrer verschiedenartigen Morphologie eindeutig von freien HE-Körperchen unterschieden werden können, so stellt die Karyolyse nach Ansicht dieser Autoren ein gewisses Problem dar. In einem Stadium der Karyolyse kann die Zelle als homogene, blaurote, cytoplasmafreie Masse von der Größe eines Kernes in Erscheinung treten (Worthington *et al.*, 1959). Die von uns beobachteten freien HE-Körperchen im Interstitium, den Tubulusepithelien und -lichtungen sind von erhaltenen Zellen umgeben, welche intakte Kerne mit einer feinen Chromatinstruktur aufweisen. Sie liegen nicht in einer Nekrosezone, wie dies für karyolytische Kerne immer der Fall ist (Klemperer *et al.*, 1950; Worthington *et al.*, 1959). In der Umgebung ist auch

keine entzündliche Reaktion zu sehen. Somit erfüllen unsere freien HE-Körperchen die von den oben erwähnten beiden Autorengruppen aufgestellten Unterscheidungskriterien.

Betrachtet man alle Erscheinungsformen der HE-Körperchen, so sind diese, wenn sie sich beim selben Fall darstellen lassen, nur bei der LN beschrieben worden. Dies gilt besonders für unsere beiden Fälle mit freien HE-Körperchen, wo wir zugleich auch zahlreiche kleinere und größere Agglomerate darstellen konnten. Nach wie vor sind die HE-Körperchen bei der LN in diesem Sinn die einzige spezifische, morphologische Veränderung und es muß deshalb mit großer Sorgfalt nach ihnen gesucht werden: in den Glomerula, in Gefäßen, im Interstitium, in Tubulusepithelien und -lichtungen.

Literatur

- Berman, L., Axelrod, A. R., Goodman, H. L., McClaughry, R. I.: So-called "lupus erythematosus inclusion phenomenon" of bone marrow and blood. *Amer. J. clin. Path.* **20**, 403—418 (1950).
- Browne, J. T., Hutt, M. P., Reger, J. F., Smith, S. W.: Localisation of "fibrinoid" deposits in lupus nephritis: An electron microscopic demonstration of glomerular endothelial cell phagocytosis. *Arthr. and Rheum.* **6**, 599—614 (1963).
- Chang, S. C.: Hematoxylin-eosin staining of plastic-embedded sections. *Arch. Path.* **93**, 344—351 (1972).
- Churg, J., Grishman, E.: Phase microscope studies of renal glomeruli-glomerular deposits of hyaline substance. *Amer. J. Path.* **26**, 199—215 (1953).
- Comerford, F. R., Cohen, A. S.: The nephropathy of systemic lupus erythematosus: An assessment by light and electron microscopic criteria. *Medicine (Baltimore)* **48**, 425—474 (1967).
- Crosnier, J., Slama, R., de Montéra, H.: Les lupoérythématonéphrites. I. Etude clinique et anatomique de quatorze observations. *Presse méd.* **68**, 148—151 (1960).
- Feldman, J. D., Hammer, D. K., Dixon, F. J.: Experimental glomerulonephritis. III. Pathogenesis of glomerular ultrastructural lesions in nephrotoxic serum nephritis. *Lab. Invest.* **12**, 748—763 (1963).
- Ginzler, A. M., Fox, T. T.: Disseminated Lupus erythematosus: A cutaneous manifestation of a systemic disease (Libman-Sacks). *Arch. Int. Med.* **65**, 26—50 (1940).
- Godman, G. C., Deitch, A. D.: A cytochemical study of the L. E. bodies of systemic lupus erythematosus. I. Nucleic acids. *J. exp. Med.* **106**, 575—592 (1957).
- Godman, G. C., Deitch, A. D.: A cytochemical study of the L. E. bodies of systemic lupus erythematosus. II. Proteins. *J. exp. Med.* **106**, 593—606 (1957).
- Godman, G. C., Deitch, A. D., Klemperer, P.: The composition of the L. E. and hemotoxylin bodies of systemic lupus erythematosus. *Amer. J. Path.* **34**, 1—23 (1958).
- Grishman, E., Churg, J., Mautner, W., Suzuki, Y.: Pathology of lupus nephritis. *J. Mt Sinai Hosp.* **30**, 117—126 (1963).
- Gross, L.: The heart in atypical verrucous endocarditis (Libman-Sacks). Contribution to the medical sciences in honor of Emanuel Libman, vol. 2, p. 527—550. New York: International Press 1932.
- Gross, L.: The cardiac lesions in Libman-Sacks disease; with a consideration of its relationship to acute lupus erythematosus. *Amer. J. Path.* **16**, 375—408 (1940).
- Gueft, B., Laufer, A.: Further cytochemical studies in systemic lupus erythematosus. *Arch. Path.* **57**, 201—226 (1954).
- Habib, R.: Classification anatomique des néphropathies glomérulaires. *Pädiat. Fortbildungskurse*, 28, S. 3—47. Basel-New York-München: Karger 1970.
- Hammer, D. K., Dixon, F. J.: Experimental glomerulonephritis. II. Immunological events in the pathogenesis of nephrotoxic serum nephritis in the rat. *J. exp. Med.* **117**, 1019—1034 (1963).

- Hargraves, M. M., Richmond, H., Morton, R.: Presentation of two bone marrow elements, the "tart" cell, and the "LE" cell. *Proc. Mayo Clin.* **23**, 25—28 (1948).
- Heptinstall, H.: Pathology of the kidney, p. 550—554. Boston: Little Brown and Co. 1966.
- Klemperer, P., Pollack, A. D., Baehr, G.: Pathology of disseminated lupus erythematosus. *Arch. Path.* **32**, 569—631 (1941).
- Klemperer, P., Gueft, B., Lee, S., Leuchtenberger, C., Pollister, W. W.: Cytochemical changes of acute lupus erythematosus. *Arch. Path.* **49**, 503—516 (1950).
- McDuffie, F. C., Blondin, C., Golden, H. E.: Immunologic factors in lupus erythematosus cell formation. *Mayo Clin. Proc.* **44**, 620—629 (1969).
- Mellors, R. C., Ortega, L. G., Holman, H. R.: Role of gamma globulin in pathogenesis of renal lesions in systemic lupus erythematosus, and chronic membranous glomerulonephritis with an observation on the lupus erythematosus cell reaction. *J. exp. Med.* **106**, 191—202 (1957).
- Muehrke, R. C., Kark, R. M., Pirani, C. L., Pollak, V. E.: Lupus nephritis: A clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Medicine (Baltimore)* **36**, 1—145 (1957).
- Pirani, C. L., Pollak, V. E., Muehrke, C., Kark, R. M.: Lupus nephritis, Ciba Symposium, Renal Biopsy. Clinical and pathologic significance. Ed. by Wolstenholme, G. E. W. and Cameron, M. P., p. 218. Boston: Little Brown and Co. 1961.
- Pollack, A. D.: Visceral and vascular lesions in scleroderma. *Arch. Path.* **29**, 859—861 (1940).
- Pollack, A. D.: Some observations on the pathology of systemic lupus erythematosus. *J. Mt Sinai Hosp.* **26**, 224—240 (1959).
- Pollak, V. E., Pirani, C. L.: Renal histologic findings in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin. Proc.* **44**, 630—644 (1969).
- Pollak, V. E., Pirani, C. L., Schwartz, F. D.: The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J. Lab. clin. Med.* **63**, 537—550 (1964).
- Rifkind, R. A., Godman, G. C.: Phase contrast and interferometric microscopy of the L.E. phenomenon. *J. exp. Med.* **106**, 607—616 (1957).
- Rothfield, N. F., McCluskey, R. T., Baldwin, D. S.: Renal disease in systemic lupus erythematosus. *New. Engl. J. Med.* **269**, 537—544 (1963).
- Smith, J. F.: The kidney in lupus erythematosus. *J. Path. Bact.* **70**, 41—49 (1955).
- Soffer, L. J., Southern, A. C., Weiner, H. E., Wolf, R. L.: Renal manifestations of systemic lupus erythematosus: A clinical and pathologic study of 90 cases. *Ann. intern. Med.* **54**, 215—228 (1961).
- Teilum, G., Poulsen, H. E.: Disseminated lupus erythematosus. *Arch. Path.* **64**, 414—425 (1957).
- Wilson, R. M., Maher, J. F., Schreiner, G. E.: Lupus nephritis. *Arch. intern. Med.* **111**, 429—438 (1963).
- Worken, B., Pearson, R. D.: Hematoxylin bodies associated with allergic angitis in absence of lupus erythematosus. *Arch. Path.* **56**, 293—300 (1953).
- Worthington, J. W., Baggenstoss, A. H., Hargraves, M. M.: Significance of hematoxylin bodies in the necropsy diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Amer. J. Path.* **35**, 955—970 (1959).

Dr. Walter Schürch
 Institut für Pathologische Anatomie
 der Universität
 CH-8006 Zürich
 Schweiz