

Anisotrope Substanzen in Lymphknoten bei Sarkoidose

Noboru Mohri

Lymphknotenregister bei der Deutschen Gesellschaft für Pathologie
im Pathologischen Institut der Universität Kiel (Direktor: Prof. Dr. med. K. Lennert)

Eingegangen am 6. Oktober 1973

Anisotropic Substances in the Lymph Nodes in Sarcoidosis

Summary. A polarizing microscope was used to study anisotropic substances in the lymph nodes in cases of sarcoidosis, proliferative tuberculosis with prominent epithelioid cells, and silicoanthracosis. Three different anisotropic structures were found:

- 1) crystals of various sizes located in Schaumann bodies, thereby in Langhans' giant cells,
- 2) oval or spindle-shaped structures up to $3:7\ \mu\text{m}$ across located in epithelioid cells, and
- 3) needle-shaped structures located in reticulum cells (macrophages) or in hyalinized fibroses.

The first two anisotropic substances were soluble in HCl and probably corresponded to CaCO_3 , which was found in epithelioid cell granulomas in cases of sarcoidosis and tuberculosis. In contrast, the third, needle-shaped structures were not soluble in HCl. They were found only in anthracotic or silicoanthracotic areas of the lymph nodes.

Einleitung

Ätiologie und Pathogenese der Sarkoidose sind bis heute unklar. Die Definition der Sarkoidose stützt sich auf charakteristische klinikopathologische Befunde. Die histologische Untersuchung allein genügt nicht, um die Diagnose Sarkoidose zu stellen, vielmehr sind klinische und bakteriologisch-immunologische Daten für die Diagnose unerlässlich (Israel, 1961).

Wir haben zufällig in einem nicht verkästen epitheloidzelligen Granulationsgewebe der Haut zwei verschiedene, bei Polarisation doppeltbrechende Gebilde gesehen. Das eine war oval bzw. spindelig, etwas grünlich-gelb im Polarisationslicht, das andere war nadelförmig, etwas bräunlich-gelb bei Polarisation. Wir stellten uns die Frage, ob das eine oder andere Gebilde für die differentialdiagnostisch möglichen Granulome — Sarkoidose, Tuberkulose, silikotisches Granulom — spezifisch und somit diagnostisch auswertbar ist. Daher untersuchten wir vergleichsweise sichere Fälle von Sarkoidose, Tuberkulose und Silikose im Lymphknoten auf das Vorkommen der genannten doppeltbrechenden Gebilde.

Material und Methoden

Wir untersuchten Lymphknotenschnitte von 50 Fällen mit Sarkoidose, die meist vom Mediastinum bzw. Lungenhilus stammten, von 50 Fällen mit epitheloidzelliger, nicht wesentlich verkäsender Tuberkulose und von 10 Fällen mit Silikoanthrakose aus dem Untersuchungs-gut des Lymphknotenregisters. Bei der Tuberkulose wurden die Lymphknoten des Mediastinums bewußt weggelassen. Außerdem wurden drei Fälle von käsiger Lymphknotentuberkulose mit positivem Tuberkelbakteriennachweis vergleichsweise untersucht.

Außer der routinemäßigen Untersuchung wurden HE-Präparate und z.T. auch Giemsa-Präparate mit dem Polarisationsfilter (Zeiss) untersucht. Ferner wurde in zahlreichen Sarkoidose- und Tuberkulose-Präparaten geprüft, ob sich die doppeltbrechenden Substanzen in 5%

HCl (10 min) lösen. Außerdem wurden die Ziehl-Neelsen-Färbung und PAS-Reaktion durchgeführt.

Ergebnisse

In den Lymphknoten bei Sarkoidose wurden drei verschiedene doppelbrechende Substanzen nachgewiesen. Die *erste* doppelbrechende Substanz (Abb. 1) liegt im Bereich von Schaumann-Körpern, d.h. in Langhans-Riesenzellen. Sie ist verschieden groß — sie mißt im allgemeinen mehr als $3:4\ \mu$ —, sie ist zumeist unregelmäßig geformt, gelegentlich auch oval und leuchtet stark gelb bis grünlich-gelb im Polarisationslicht auf. In Salzsäure lösen sich die kristallinen Substanzen vollkommen auf. Wir fanden sie in 11 Fällen von Sarkoidose (22%), in 12 Fällen von Tuberkulose (24%), jedoch in keinem Fall von Silikoanthrakose.

Die *zweite* Substanz (Abb. 2) ist oval bzw. spindelig, etwas schwächer doppelbrechend und meist kleiner als die erste, sowie ebenfalls schwach gelb bis grünlich-gelb im Polarisationslicht. Sie zeigt mäßig variable Größe ($0,8:2$ bis $3:7\ \mu$) und hat im Polarisationslicht meist in der Mitte einen isotropen, dunklen „Kern“. Wir fanden diese Substanz ausschließlich innerhalb der epitheloidzelligen Granulome, zumeist im Cytoplasma der Epitheloidzellen selbst, dagegen nicht in Riesenzellen. Mit der erstbeschriebenen doppelbrechenden Substanz besteht eine gewisse morphologische Ähnlichkeit. Die Lösbarkeit in HCl war vollkommen. Die Substanz war nicht säurefest und PAS-negativ. Im Giemsa-Präparat war die Zahl der doppelbrechenden Gebilde manchmal höher als in den zugehörigen HE-Präparaten. Die zweite doppelbrechende Substanz konnten wir in 14 Fällen von Sarkoidose (28%), in 11 Fällen von Tuberkulose (22%), jedoch in keinem Fall von Silikoanthrakose nachweisen. Sie wurde auch in verkäster Tuberkulose mit positivem Bakterienbefund festgestellt.

Tabelle 1. Eigenschaften der drei verschiedenen doppelbrechenden Substanzen

	Größe	Form	Lokalisation	Lösbarkeit in HCl
I.	verschieden, über $3:4\ \mu$	unregelmäßig — oval	in Schaumannkörpern von Riesenzellen	+
II.	$0,8:2$ bis $3:7\ \mu$	oval-spindelig, evtl. mit dunklem isotropen „Kern“	in epitheloidzelligem Granulom	+
III.	$2-9\ \mu$	nadelförmig	in anthrakotischem Gewebe	0

Tabelle 2. Vorkommen der drei doppelbrechenden Substanzen

	Sarkoidose	Tuberkulose	Silikoanthrakose
I.	22 %	24 %	0
II.	28 %	22 %	0
III.	68 %	4 %	100 %

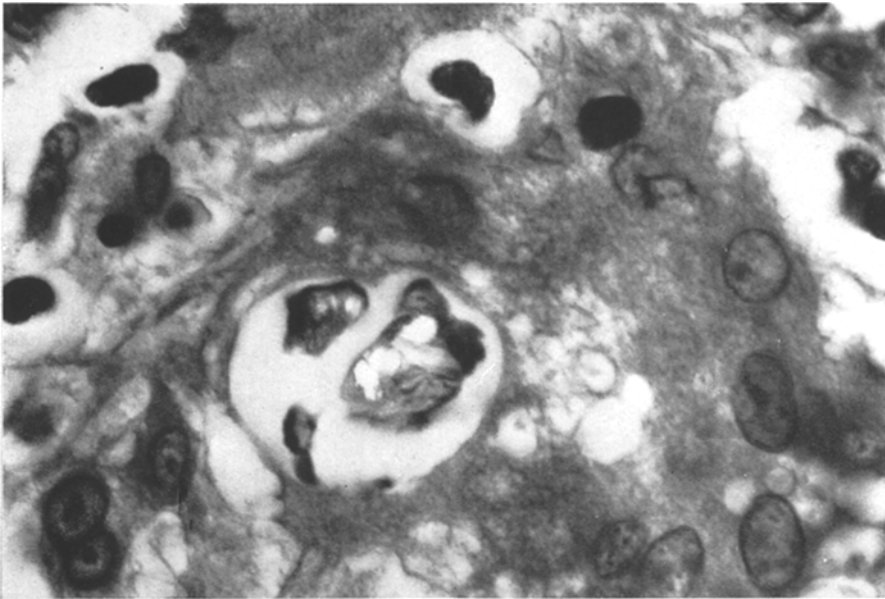


Abb. 1. Mit Schaumann-Körper kombinierte doppeltbrechende Substanz in Langhansscher Riesenzelle bei Sarkoidose. HE, Halb-Polarisation. 1400 \times

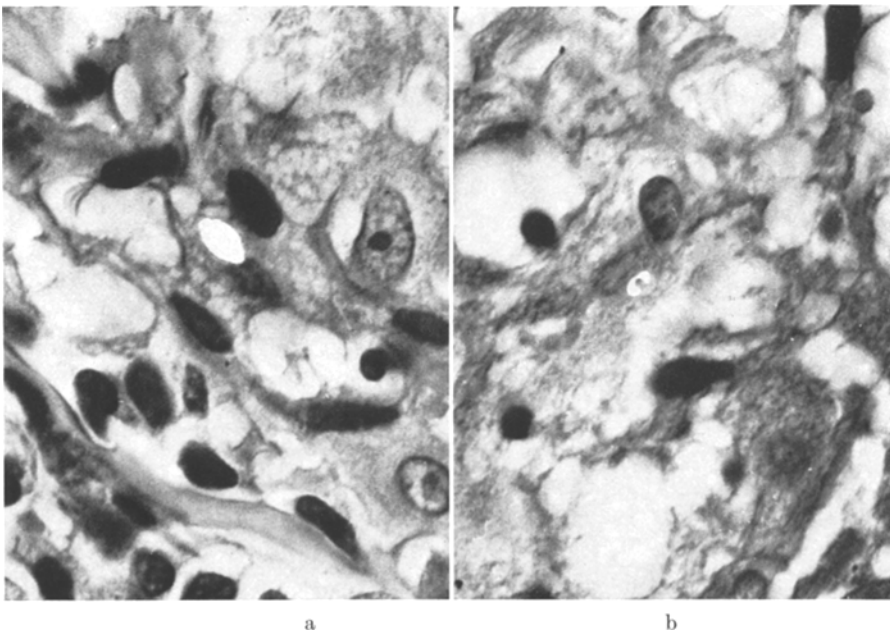


Abb. 2. a Ovale doppeltbrechendes Körperchen in einem epitheloidzelligen Granulom bei Sarkoidose. b Ovale doppeltbrechendes Körperchen mit kernähnlicher isotroper Zone in der Mitte. HE, Halb-Polarisation. 1400 \times

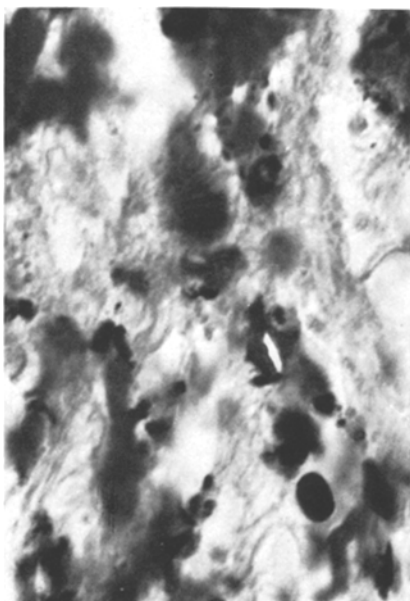


Abb. 3. Nadel-förmiges doppeltbrechendes Gebilde in der Umgebung eines epitheloidzelligen Granuloms bei Sarkoidose. Anthrakotisches schwarzes Pigment ist gleichzeitig nachweisbar. HE, Halb-Polarisation. 1400 \times

Die *dritte* doppeltbrechende Substanz (Abb. 3) ist unregelmäßig nadel-förmig (etwa 2—9 μ lang), etwas bräunlich-gelb im Polarisationslicht. Eine Lösbarkeit in Salzsäure bestand nicht. Die nadel-förmigen Gebilde liegen meist in Reticulumzellen bzw. Makrophagen von anthrakotischem lymphatischem Gewebe, das zwischen epitheloidzelligem Granulationsgewebe ausgespart ist, oder in hyalinisierten und anthrakotischen Teilen der Lymphknoten. Wir fanden diese doppeltbrechende Substanz bei 34 Fällen von Sarkoidose (68%), sowie bei 2 Fällen von Tuberkulose (4%). Diese beiden Lymphknoten stammten aus der supraclaviculären Region. Die nadel-förmige anisotrope Substanz hat die gleichen morphologischen Eigenschaften wie die in allen Fällen von Silikoanthrakose nachgewiesenen Gebilde.

Der Charakter der drei doppeltbrechenden Substanzen und die Häufigkeit ihres Vorkommens sind in Tabelle 1 und 2 zusammenfassend dargestellt.

Diskussion

Außer den wohlbekannten Einschlüssen — Schaumann-Körper mit doppeltbrechenden kristallinen Substanzen und Asteroid-Körper —, wurden in den Lymphknoten bei Sarkoidose einige weitere corpusculäre Elemente beschrieben.

Aplas (1961) sowie Holtz und Kalkoff (1962) haben kugelig-ovale bzw. tropfenförmige, nicht-säurefeste Zelleinschlüsse bei Sarkoidose beschrieben. Aplas sah den Einschluß als ätiologisches Agens an, dagegen betrachteten ihn Holtz und Kalkoff als Lipoidpigment bzw. seine noch farblose Vorstufe, die dem Ceroid nahesteht. Kürzlich haben Carter *et al.* (1969) berichtet, daß ein spindelförmiges, säurefestes

und in niedrigem pH (3—3.5) stark PAS-positives Körperchen für Sarkoidose spezifisch und diagnostisch wertvoll sei, und über diese Substanz haben Azar *et al.* (1973) in einer Beziehung zur causalen Pathogenese der Sarkoidose diskutiert. Außerdem hat Hamazaki (1938) im Sinus des Lymphknotens ohne besondere Beziehung zur Sarkoidose säurefeste Spindelkörperchen beschrieben und als endogenes Produkt, das bei Stoffwechselstörung der Nucleoproteine, bei manchmal gleichzeitig bestehender Lipoidstoffwechselstörung, aus dem Zellkern entstehen und mit Lipofuscin zu einer Kategorie gehören soll, angesehen. Danach haben auch Menne (1952) und Boyd und Valentine (1970) ähnliche spindelförmige Körperchen in dem Lymphknoten beschrieben. Eine Beurteilung des Wesens dieser verschiedenen Substanzen ist schwer, jedoch könnte man es für möglich halten, daß die verschiedenen Substanzen einander ähnlich und möglicherweise verwandt sind, obwohl ihre Eigenschaften nicht ganz übereinstimmen. Demgegenüber waren die doppeltbrechenden ovalen Körperchen, die von uns geschildert wurden, farblos, nicht säurefest, nicht fluoreszierend, PAS-negativ und in HCl löslich. Darum nehmen wir an, daß es sich hierbei um eine nicht-organische Substanz handelt. Williams (1960) sowie Williams und Williams (1968) haben festgestellt, daß die mit Schaumannkörpern kombinierte doppeltbrechende Substanz Calciumcarbonat darstellt. Nach ihrer Ansicht sollen Schaumann-Körper durch sekundäre Umhüllung des Calcium enthaltenden Eiweißes rings um primär nicht-organische, stark doppeltbrechende intracelluläre Kristalle — Calciumcarbonat — als Nidus entstehen und beide aus dem Endprodukt der aktivierten Lysosomen endogen entstanden sein. Die von uns beschriebene erste doppeltbrechende Substanz entspricht dem hier als Nidus der Schaumann-Körper beschriebenen Calciumcarbonat. Wir glauben, daß auch die ovalen Körperchen, unsere zweite doppeltbrechende Substanz zu dem von Williams beschriebenen Prozeß eine Beziehung hat, obwohl weitere histochemische Untersuchungen hierfür unentbehrlich sind.

Die dritte anisotrope nadelförmige Substanz stellt wohl Silikate dar. Diese kommen in anthrakotischen Lungen und Lymphknoten in verschiedener Menge auch ohne nennenswerte silikotische Knoten vor (Giese, 1932/3; Woodruff und Moerke, 1940; Lennert, 1961). Daraus können wir den Schluß ziehen, daß die nadelförmigen Gebilde in den Lymphknoten bei Sarkoidose und Tuberkulose nicht in direkter Beziehung zu den epitheloidzelligen Granulomen, sondern zu der zufällig kombinierten Anthrakose oder Silikoanthrakose des Lymphknotens stehen. Damit stimmt überein, daß wir nur in wenigen Fällen von Tuberkulose die nadel-förmige doppeltbrechende Substanz wie auch anthrakotisches Pigment nachweisen konnten, wenn wir Lymphknoten des Mediastinums nicht berücksichtigt.

Literatur

- Aplas, V.: Zelleinschlüsse beim Morbus Besnier-Boeck-Schaumann. *Klin. Wschr.* **39**, 53–55 (1961)
- Azar, H. A., Moscovic, E. A., AbuNassar, S. G., McDougal, J. S.: Some aspect of sarcoidosis. *Curr. Top. Path.* **57**, 49–80 (1973)
- Boyd, J. F., Valentine, J. C.: Unidentified yellow bodies in human lymph-nodes. *J. Path.* **102**, 58–60 (1970)
- Carter, C. J., Gross, M. A., Johnson, F. B.: The selective staining of curious bodies in lymph nodes of patients as a means for diagnosis of sarcoid. *Stain Technol.* **44**, 1–4 (1969)

- Giese, W.: Die schwierige Induration der Lungenlymphknoten. *Beitr. path. Anat.* **90**, 555–622 (1932/3)
- Hamazaki, Y.: Über ein neues, säurefeste Substanz führendes Spindelkörperchen der menschlichen Lymphdrüsen. *Virchows Arch. path. Anat.* **301**, 490–522 (1938)
- Holtz, K. H., Kalkoff, K. W.: Intracytoplasmatische Einschlüsse von Lipoidpigment bei Sarkoidose. *Klin. Wschr.* **40**, 337–342 (1962)
- Israel, J. L. (Chairman): Proceeding of the international conference on sarcoidosis. Report of the medical group. *Amer. Rev. resp. Dis.* **84** (No 5, Part 2), 171–173 (1961)
- Lennert, K.: Lymphknoten. Diagnostik in Schnitt und Ausstrich. Bandteil A: Cytologie und Lymphadenitis. In: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie* (Henke, Lubarsch, Roessle and Uehlinger), Bd. I/3 A. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961
- Menne, W. R.: Über bisher wenig beachtete Spindelkörperchen in menschlichen Lymphknoten. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **89**, 433–438 (1952)
- Williams, W. J.: The nature and origin of Schaumann bodies. *J. Path. Bact.* **79**, 193–201 (1960)
- Williams, W. J., Williams, D. J.: The properties and development of conchoidal bodies in sarcoid and sarcoid-like granulomas. *J. Path. Bact.* **96**, 491–496 (1968)
- Woodruff, C. E., Moerke, G. A.: A study of the black pigment found in the human lung. *Amer. J. Path.* **16**, 652–653 (1940)

Dr. N. Mohri
Pathologisches Institut
der Universität
D-2300 Kiel, Hospitalstr. 42
Bundesrepublik Deutschland