

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Masaryk-Universität in Brünn
[Vorstand: Prof. Dr. V. Neumann].)

Ein Beitrag zu den sogenannten Reticuloendotheliosen.

Von

Dr. V. Uher.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 19. Januar 1933.)

In der vorliegenden Abhandlung wird ein Fall systemartiger Hyperplasie der Retikuloendothelien auf Grund einer septischen Allgemeininfektion besprochen. Da sehr zahlreiche Beobachtungen dieser Art im deutschen Schrifttum der letzten Jahre beschrieben worden sind, so ist es nicht notwendig an dieser Stelle auf sämtliche Mitteilungen einzugehen. Bei dem heute noch ungeklärten Stand der RetikULOsefrage ist aber jede Mitteilung von Nutzen.

1 $\frac{3}{4}$ jähriges Mädchen, am 26. 7. 32 ins hiesige Kinderspital eingeliefert. (Herr Kollege Dr. *Großer* war so freundlich, mir die Krankengeschichte dieses Falles zu überlassen, wofür ihm an dieser Stelle mein wärmster Dank ausgesprochen sei.)

Vorgeschichte: Libuše S. Vor 4 Tagen an fieberhafter Angina akut erkrankt; seit gestern vereinzelte Hautblutungen und subikterische Färbung der Haut. Nach der Mitteilung der Eltern vor 14 Tagen Lungenentzündung durchgemacht. Familien- vorgeschichte negativ.

Befund: Normal entwickeltes Kind in gutem Ernährungszustand. Schwerer septischer Allgemeinzustand. Gelblich anämische Haut; am Stamm und Gliedmaßen mehrere kleine Blutungen. Sehr blasse Schleimhäute. Gaumenmandeln mit schmierig-blutigem Belag (keine Diphtheriebacillen nachweisbar). Auffallende Schwellung der Lymphknoten, besonders der Hals- und Unterkieferdrüsen. Milz- und Leber vergrößert. Lunge: Verstreute Herdentzündungen. Pirquet negativ. Harn: Eiweiß schwach positiv. Blutbild: 26. 7. 32: Erythrocyt. 3 200 000; Sahli korr. 80%; Leukocyten 11000, davon Monocyten 3%, Lymphocyten 22%, Stabk. 31%, Jugendl. 3%, Plasmazellen 1%, Neutrophile 40%, Aneosinophilie, Anisocytose, Polychromasie, sonst Rote ohne Befund. 47 000 Trombocyten. 28. 7. 32: Erythrocyt. 4 200 000; Sahli korr. 88%, 4% Normoblasten, Anisocytose, Polychromasie. Leukocyten 9700; davon 3% Myelocyten, 7% Jugendl., 25% Stabk., 21% Lymphocyten, 1% Plasmazellen, 2% Monocyten, 41% Neutrophile.

Krankheitsverlauf: Bei ständig hohen Temperaturen (39°) unter zunehmender Herzschwäche und starker Atemnot Tod am 8. 8. 32.

Klinische Diagnose. Angina necrotisans; Sepsis; Anaemia sec. Diathesis haemorrhagica; Leucaemia (Aleucaemia) ac.? Bronchopneumonia.

Auszug aus dem Leichenbefundbericht (Dr. I. Goldmann): In der Hautdecke zahlreiche punktförmige Blutungen. Haut blaß. Lymphknoten am Halse, in den

Peribronchial-Peritracheal-Mesenterial-Periaortalgegenden durchwegs auf Bohnengröße angewachsen, auf dem Durchschnitt hellgrau, von hellrot gefärbten Knötchen durchsetzt. Auf beiden Gaumenmandeln zahlreiche nekrotische Defekte. Beide Lungen, besonders Unterlappen, von zahllosen bronchopneumonischen Herden durchsetzt. In beiden Pleurahöhlen wie in der Bauchhöhle kleine Mengen von gelblich klarer Flüssigkeit. Herz erweitert, rechte Kammer besonders geräumig, enthält flüssiges Blut und bernsteingelbe Gerinsel. Herzklappen überall zart. Herzfleisch schlaff und mürbe, gelblich-rötlichbraun. Aorta ohne Befund. Milz etwa um die Hälfte vergrößert, Oberfläche glatt, Gewebe blutreich, weich, auf der Schnittfläche an vielen Stellen kleine, etwas derbere, leicht vortretende Knötchen.

Leber vergrößert, Oberfläche glatt, Gewebe grau-gelblich-braun, weich, Zeichnung verwischt. Nieren rotbraun, weich, sonst ohne größere Abweichungen. Harnblase stark gefüllt, sonst ohne Befund. Därme etwas gebläht, lymphatischer Apparat stark hervortretend. Im Oberschenkel rotes Knochenmark. In der rechten Leistengegend lineare Operationswunde.

Die kulturell-bakteriologische Untersuchung der Milz ergab Streptokokken als Erreger dieses unzweifelhaft septischen Prozesses.

Sektionsdiagnose: Anaemia universalis. Diathesis haemorrhagica. Haemorrhagiae punctiformes subpleurales, cutis, mucosae vesicae urinariae et intestini. Intumescencia lienis et hepatis. Hyperplasia lymphoglandularum colli, peribronchialium, peritrachealium, mesenterialium, periaortalium. Hyperplasia apparatus lymphatici intestini. Medulla ossium rubra. Tonsillitis necrotisans bilateralis. Bronchopneumonia dispersa pulmonis utriusque. Hydrothorax bilateralis et ascites. Degeneratio parenchymatosa organorum omnium. St. post incisionem regionis inguiniae dx.

Zur histologischen Untersuchung gelangten: Milz, Lymphknoten aus verschiedenen Abschnitten, Leber, Knochenmark, Niere, Gehirn, Myokard, Darm und Lungen.

Eine große Überraschung brachte aber der *mikroskopische Befund*.

Milz: Grober Bau, ziemlich verwischt. Von den Rindenknötchen nur geringe Reste vorhanden. Pulpazellen sehr stark vermindert, nur noch vereinzelt oder in kleinen Reihen und Häufchen. An ihrer Stelle hochgradige Wucherung von großen, hellen Zellen. Die Mehrzahl dieser Zellen besitzt große eiförmige, blasse Kerne mit zartem punkt- und netzförmig verteiltem Chromatin und einem großen, ziemlich locker gebauten Leib. Zellumrisse stellenweise unscharf. In den nicht sehr zahlreichen, stellenweise weiten Blutcapillaren leicht geschwollene Endothelien. Des weiteren hier eine Anzahl von polynukleären weißen und roten Blutzellen.

Die großen Zellen vorwiegend diffus im ganzen Gewebe verteilt, stellenweise aber knötchenförmig angeordnet. Das dadurch entstehende Bild stark an miliare Tuberkel erinnernd, ohne aber mit diesen irgend etwas anderes als die Form gemeinsam zu haben. In einigen dieser Knötchen eine zentrale Nekrose. Die Herde im allgemeinen deutlich abgegrenzt, liegen unregelmäßig, oft mehrere nebeneinander. In einigen dieser oben beschriebenen Zellen rote Blutkörperchen und Hämosiderin in Zellen. Auch oft Zellen mit zwei Kernen. Bei der *Mallory-Färbung* zeigt sich ein enger Zusammenhang der Reticulumfasern mit diesen großen Zellen. An manchen Stellen ziemlich ausgedehnte fleckig-zackige Durchblutung. In den nach *Gram* gefärbten Präparaten grampositive Diplokokken in den Nekrosen nachgewiesen.

In den Lymphknoten jenen in der Milz sehr ähnliche Veränderungen. Auch hier reichlich gewucherte Reticulumzellen. Hier und da auch knötchenförmige, stellenweise nekrotische Bildungen. In Blutgefäßen auch hier stellenweise abgestoßene, geschwollene Endothelien. (Auch hier grampositive Diplokokken. Abb. 1.)

Leber. Mittelstarke Verfettung der Leberzellen, vorwiegend am Rande der Läppchen. *Kupffersche* Zellen durchwegs vergrößert. Zwischenbindegewebe ist

größtenteils von Mononukleären und Leukocyten durchsetzt. Im Lumen der Capillaren zahlreiche Leukocyten. Große, teils rundkernige, teils eiförmige Zellen, welche in mancher Beziehung den hyperplastischen Reticulumzellen ähneln, auch spärlich vorhanden.

Knochenmark. Das Knochenmark vorwiegend zellig, Fettzellen kommen weniger vor. Neben Polynukleären und roten (teils kernhaltigen) Blutkörperchen hier die unreifen Formen reichlich vertreten, manche von ihnen mit noch umfangreichen, ungegliederten Kernen und nur zum Teil ausgebildeten Granulationen. Weiter (ziemlich reichliche) eiförmige Zellen mit großen, ovalen, blaß gefärbten Kernen (hyperplastische Reticulumzellen). Megakaryocyten in normaler Menge vorhanden.

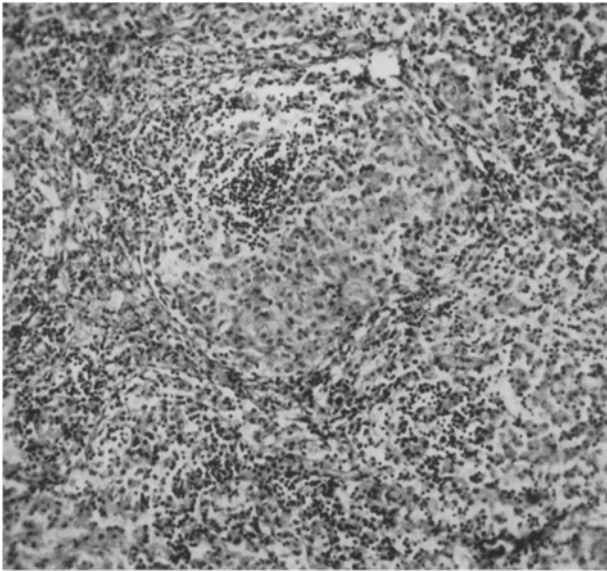


Abb. 1.

Nieren. Trübe Schwellung, Hyperplasie der Reticulumzellen des Zwischengewebes.

Gehirn. Blutüberfüllung, an einigen Stellen Blutungen. Schwellung und Vergrößerung der Endothelien.

Herzfleisch. Außer stellenweiser Fragmentation starke großzellige Wucherung in der adventitiellen Schicht der Gefäße, besonders sichtbar an den längsgetroffenen Gefäßen, welche sie zu breiten, zelligen Streifen werden läßt.

Darm. Lymphknötchen stark vergrößert, bestehen in der Hauptsache aus den großen, an vielen Stellen Knötchen bildenden Zellen, in denen die großen Zellen stellenweise zur Nekrose neigen. Schleimhautschicht über der Kuppe des Knötchens fehlt, hier dann ein kleines, flaches Geschwür. Stellenweise ausgesprochene adventitielle Wucherung. In den Gefäßlichtungen der befallenen Gebiete reichliche große Zellen; Gefäßendothelien geschwollen und vergrößert. In den Wucherungsherden der großen Reticulumzellen zahlreiche mehrkernige helle Zellen mit meist zwei, aber auch drei und mehreren Kernen. In Grampräparaten Gram + Kokken. (Abb. 2 mittlere, Abb. 3 stärkere Vergrößerung.)

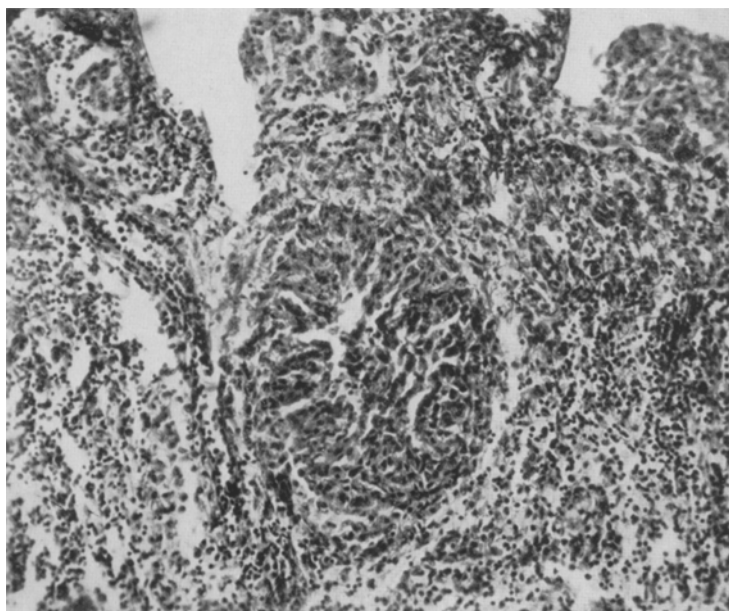


Abb. 2.

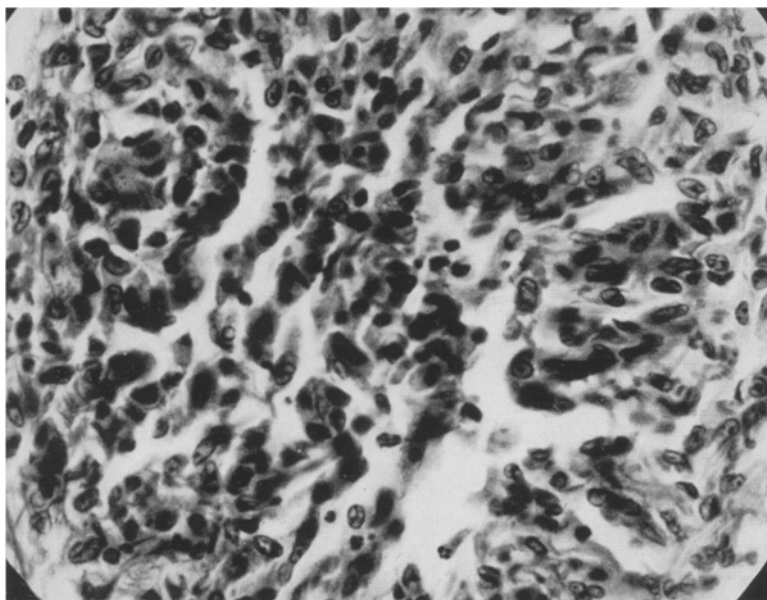


Abb. 3.

Lunge. An einigen Stellen die Alveolen schwer erkennbar. Bindegewebe in der Umgebung der mittelgroßen Bronchien und zum Teil auch der mittelgroßen Gefäße sehr stark vermehrt. In den Bläschen mehr oder weniger reichliche Zellen, unter ihnen nur spärliche polymorphkernige Leukocyten. Capillaren meist mit roten Blutkörperchen gefüllt. Nicht selten in den Alveolarwänden reichlich runde, ziemlich große Zellen mit großen Kernen, von denen sich nicht mit Sicherheit sagen läßt, ob sie in den Capillaren oder im Bindegewebe der Alveolarwände liegen. Stellenweise die Alveolarwände durch Einlagerung von großen Zellen stark verbreitert. Im Bindegewebe viele große, denen in den anderen Organen vollkommen gleichende Zellen. Die großen Zellen füllen auch in der Hauptsache die Alveolen. Elastische Fasern nicht besonders reichlich, aber ein Untergang nirgends erkennbar. Sonst nur (an anderen Stellen) Zeichen von Stauung, Ödem und eitrig-katarrhalischer Bronchopneumonie. In Grampräparaten kann man stellenweise Gram + Kokken feststellen.

Mikroskopische Zusammenfassung: Wenn wir den mikroskopischen Befund kurz zusammenfassen, so ergibt sich folgendes.

In Milz und Lymphknoten findet sich eine teils diffuse, teils herd- und knötchenförmige Wucherung großer Zellen. Die Zellen liegen in den Sekundärknötchen in den Pulpamaschen und in den Randsinus. Nur an einzelnen Stellen läßt sich aber auch eine Beteiligung der Sinusendothelzellen an der Wucherung erkennen. Man muß (nach Betrachtung von Präparaten, welche nach *Mallory* gefärbt waren) annehmen, daß die Zellen Abkömmlinge des Reticulums sind. Die Leber bietet das Bild der teilweisen Verfettung. Die weiten Capillaren haben gequollene Endothelzellen, ebenso sind die der Capillarwand anliegenden *Kupfferschen* Sternzellen geschwollen.

Auch in der Lunge und im Darm ist es zur Ansammlung der großen Zellen gekommen. Ohne allerdings dafür einen Beweis erbringen zu können, nehmen wir an, daß die Zellen im wesentlichen aus den Histio-cyten der Alveolarwände hervorgegangen sind. Im Knochenmark waren nur vereinzelte gewucherte Reticulumzellen nachweisbar.

Es ergibt sich also: Ein 1 $\frac{3}{4}$ jähriges Mädchen, das plötzlich unter den Anzeichen einer septischen Angina an hämorrhagischer Diathese erkrankte, stirbt nach 17tägiger, mit hohem Fieber einhergehender Erkrankung. Bei der Obduktion wurde erhebliche Vergrößerung der Milz und der Leber festgestellt, ferner Vergrößerung des lymphatischen Apparates und rotes Knochenmark. Außerdem bestand Blutarmut, hämorrhagische Diathese, leichte Gelbsucht, nekrotische Herdlungenentzündung. Die mikroskopische Untersuchung zeigte eine systemartige Wucherung und Vergrößerung der retikulären und endothelialen Zellen der blutbildenden Organe (der Leber) und der Lungen.

Es fragt sich nun, wie diese akut und septisch verlaufende, durch systemartige reticuloendotheliale Gewebsreaktion gekennzeichnete Erkrankung aufzufassen ist. Zunächst wäre die Frage, ob eine Tuberkulose vorliegt, zu erörtern. Es fehlt wie in der Lunge so auch in anderen Organen jedes Zeichen eines alten oder frischen Primärherdes. Wir haben auch nirgends in den charakteristischen knötchenförmigen

Zellwucherungen Tuberkelbacillen nachweisen können. Die *Pirquet*-Reaktion war bei der Aufnahme ins Spital negativ. In den Nekrosen der Milz, Lymphknoten, wie auch in den Infiltraten in der Leber und Lunge haben wir grampositive, stellenweise auch kettenförmig angeordnete Kokken gefunden.

Wir sehen also in unserem Falle eine durch septische Infektion hervorgerufene hyperplastische Reaktion (Wucherung) der Reticuloendothelien. Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß im Blute nur Merkmale einer septischen Reaktion vorhanden waren und keine monocytäre Reaktion, welche so häufig bei solchen Fällen gefunden worden ist. Die klinische Annahme einer leukämieartigen Systemerkrankung wurde durch den histologischen Befund nicht bestätigt.

Der Fall zeigt weitgehende Übereinstimmung mit den Beobachtungen von *Letterer*, *Krahn*, *Akiba*, *Bykowa*, *Hans-Ulrich Guizetti*, *Terplan* u. a.

Die sog. Reticuloendotheliosen sind eigentlich ein Sammelbegriff, der ihrer Ursache und ihrem Wesen nach ganz verschiedene Systemerkrankungen der Reticuloendothelien umfaßt.

Ein Teil dieser Reticuloendotheliosen ist eine septisch-infektiöse Reaktion des Organismus, gekennzeichnet durch Wucherung, Vergrößerung der Reticuloendothelien. Es besteht aber keine scharfe Grenze zwischen den Speicherungs- und den infektiösen Reticuloendotheliosen. Beide sind nur Reaktionen auf eine Schädlichkeit und Speicherung und beide unterscheiden sich in verschiedenen Punkten von *Aschoffs* Begriff des Reticuloendothelialen Systems im engeren Sinne, weil wir die Reticuloendotheliosen in erster Reihe als morphologische (eventuelle stromatische) Einheit auffassen.

Zusammenfassung.

Bei einem 1³/₄jährigen Kind, welches nach 17 Tagen unter septischen Erscheinungen starb, fand sich eine systematische reaktiv-septisch-hyperplastische Reaktion mit hochgradiger Wucherung der retikulären und endothelialen Elemente der Milz, Lymphknoten, Lunge und des Darmes mit nur kleiner Beteiligung der Leber und des Knochenmarkes. Als Ursache wird eine Streptokokkeninfektion angenommen. Die Erkrankung wird als eine auf infektiöser Grundlage entstandene reaktive Hyperplasie der Reticuloendothelien aufgefaßt.

Schrifttum.

Akiba, R.: Virchows Arch. **260**, H. 1, 262 (1926). — *Bykowa*, O.: Fol. haemat. (Lpz.) **48**, 408 (1932). — *Guizetti*, *Hans-Ulrich*: Virchows Arch. **282** (1931). — *Krahn*: Dtsch. Arch. klin. Med. **152** (1926). — *Henke-Lubarsch*: Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie, Bd. I/1—2. — *Letterer*: Frankf. Z. Path. **30**, 377 (1924). — *Terplan*: Verh. dtsch. path. Ges. **1930**, 25.