

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Lund
[Direktor: Prof. Dr. E. Sjövall].)

Gleichzeitiges Vorkommen eines Retikelzellsarkoms und einer lymphatischen Leukämie.

Von
Privatdozent Dr. C. G. Ahlström.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 5. Juni 1937.)

Das Vorkommen eines Zusammenhanges zwischen Leukämien und Geschwulstbildungen im hämatopoetischen System ist eine seit langem wohlbekannte Tatsache. *Sternberg* hat mit dem Begriff der Leuko-sarkomatose versucht, das anatomisch und klinisch Eigenartige bei diesen Fällen auszudrücken, die nach ihm eine Zwischenstellung zwischen Leukämie und echter Geschwulst einnehmen. Die experimentelle Leukämieforschung hat eindeutig die Möglichkeit eines Überganges zwischen den leukämischen Proliferationen und Neubildungen von echter Geschwulstnatur ergeben. Und daß auch beim Menschen die Konstellation lymphatische Leukämie und Lymphosarkom bzw. myeloische Leukämie und Myelosarkom eine häufigere Erscheinung ist, als man früher annahm, geht klar aus der kürzlich veröffentlichten, umfassenden Arbeit von *Apitz* über die Leukämien als Neubildungen hervor.

Die gleichen fließenden Übergänge zwischen Leukämie und Geschwulst, die bei den lymphatischen und den myeloischen Leukämien zu beobachten sind, lassen sich bisweilen auch zwischen den leukämischen und den geschwulstartigen Proliferationen im retikuloendothelialen System feststellen. So beschreibt *Roulet* (1932, Fall 6) ein Retothel-sarkom in den Bauchlymphknoten mit allen Übergängen von einer leichten Hyperplasie bis zu einer geschwulstartigen Proliferation der Retikelzellen. Sowohl in den Lymphdrüsen als in der Milz lagen in diesem Fall verschiedene Stadien von der einfachen Retikuloze bis zum neoplastischen Wachstum vor, und der Fall stellt hierdurch ein Bindeglied zwischen den systematisierten und den geschwulstartigen Formen der Retikuloze dar. Einen ähnlichen Fall haben *Cracium* und *Ursu* beschrieben (Fall 3). Zu derselben Gruppe gehört auch *Beneckes* Fall von Retikulosarkomatose bei einem 4jährigen Kinde und möglicherweise auch einer der Fälle *Parks'* (Fall 1). *Schabad* und *Wolkoff* haben eine Systemhyperplasie im retikulären Gewebe mit einer geschwulst-artigen Ausbreitung und unter anderem Bildung doppelseitiger metastatischer Ovarialtumoren beschrieben. Die gleiche geschwulstartige Beteiligung der Eierstöcke lag in *Gittins* und *Hawskleys* Fall von generali-

sierter Retikulose mit Monocytenleukämie vor. Einen Fall von Retikulosarkom im Humerus mit gleichzeitiger systematischer Retikulose hat *Ungar* beschrieben und *Lasowsky* deutet seinen Fall als ein primäres, systemumfassendes Retikuloendothelsarkom in den Lymphknoten der Leber, den Tonsillen, der Milz und dem Knochenmark.

Bei ihrer Einteilung der Retikulosen nehmen auch *Oberling* und *Guérin* unter den assoziierten Formen die Konstellation Retikulose und Retikelzellsarkom auf; die systematisierte Retikulose hat sich hier mit einer abgegrenzten, geschwulstartigen Proliferation der Retikuloendothelien vereinigt. Andererseits nehmen sie als eine andere Gruppe von assoziierten Retikulosen Fälle auf, bei denen sich eine systematische Retikulose mit Blutveränderungen vom Typus der myeloischen oder lymphatischen Leukämie verbunden hat. Hier kommen somit neben der diffusen Proliferation der Retikuloendothelien auch ihre hämatopoetischen Eigenschaften zum Ausdruck. Diese Zustände werden verständlich, wenn man mit *Hellman* und anderen die Störung bei den Leukämien nicht nur in dem normalerweise blutkörperchenbildenden Parenchym sucht, sondern auch im retikuloendothelialen System, und die Leukämien wenigstens teilweise als Ausdruck einer extremen Steigerung der blutbildenden Fähigkeit der undifferenzierten, omnipotenten Retikuloendothelien auffaßt. Daß hierbei nicht nur mehr oder weniger reife Blutzellen, sondern auch die Mutterzellen bisweilen eine Proliferation aufweisen können, ist ganz natürlich. *Rössle* hat einen Fall von lymphatischer Leukämie ohne Systemerkrankungen der Lymphknoten beschrieben, bei dem die lymphatische Umwandlung der Haut sich nicht nur aus Lymphocyten, sondern auch aus Retikelzellen mit Gitterfaserbildung aufbaute. Und nach *Stasney* und *Downey*, die Gelegenheit hatten, einen Fall von lymphatischer Leukämie durch wiederholte biopsische Untersuchungen zu verfolgen, treten die frühesten Veränderungen der Lymphknoten in Form einer diffusen Proliferation der Retikelzellen hervor; erst später traten in ihrem Fall die lymphocytären Elemente in den Vordergrund.

Aus Obigem geht hervor, daß eine Verbindung zwischen der systematisierten Retikulose und einerseits dem lokalisierten oder generalisierten Retikelzellsarkom, sowie andererseits den lymphatischen und myeloischen Leukämien besteht, sowie auch, daß eine Retikulose und Lymphadenose gleichzeitig oder sukzessiv an derselben Stelle auftreten können. Der Fall, der hier beschrieben werden soll, beleuchtet eine weitere Konstellation, die angesichts des Gesagten verständlich wird, nämlich die Zusammenstellung eines lokalen Retikelzellsarkoms mit distinkten Metastasen und einer lymphatischen Leukämie mit leukämischen Veränderungen der Lymphknoten, der Leber, der Milz und des Knochenmarkes. Die Unruhe innerhalb des hämatopoetischen Systems ist hier einmal in Form einer lymphatischen Leukämie zum Ausdruck

gekommen, zum anderen hat sie eine klare blastomatöse, maligne Proliferation der Retikelzellen innerhalb eines abgegrenzten Gebietes verursacht.

75jähriger ehemaliger Landwirt. Familienanamnese ohne Interesse. Seit 1 Jahr Müdigkeit, Pat. konnte keinerlei Arbeit ausführen. Er hat etwa 10 kg abgenommen. In der letzten Zeit ein paarmal vorübergehende Ohnmachtsanfälle. In den letzten 14 Tagen vor der Aufnahme ins Krankenhaus anhaltende starke Schmerzen in der linken Seite des Kopfes und gleichzeitig eitrige Sekretion aus dem linken Nasenloch. Aufnahme am 14. I. 37 in die Ohrenklinik zu Lund (Chefarzt: Dr. med. G. Dohlman) (Nr. 105/37). Bei der Aufnahme zeigte Pat. große Drüsenpakete in beiden Leisten, in den Achselhöhlen und supraclaviculär an der linken Halsseite; die Pakete setzten sich aus frei verschiebbaren Knoten von recht fester, elastischer Konsistenz zusammen. Die Milz war deutlich palpabel. Schlechter Allgemeinzustand, Pat. ist mager, gebrechlich und blaß. Er zeigte eine mäßige

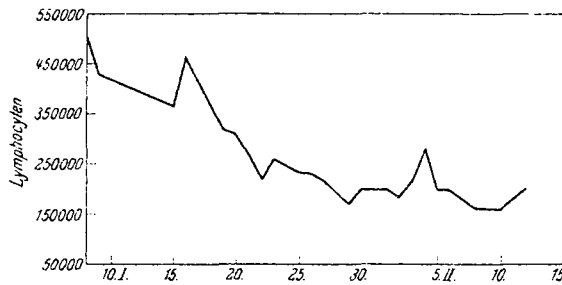


Abb. 1. Zahl der Lymphocyten während des Krankenhausaufenthaltes.

Anämie mit einem Hb-Wert von 61% und einer Anzahl roter Blutkörperchen von 4,3 Mill. Die Zahl der weißen Blutkörperchen betrug 428 000, davon waren 97,5% Lymphocyten, 2,5 Neutrophile, 0 Eosinophile, 0 Basophile, 0 Monocyten. Das Sternalpunktat zeigte kleine Lymphocyten 95,5%, Myelocyten 2%, Metamyelocyten 0,5%, stäbchenförmige Leukocyten 2%, segmentierte Leukocyten 0. Nach einer Reihe von Röntgenbehandlungen war das leukämische Blutbild weniger ausgesprochen als vorher und die Anzahl der Weißen sank allmählich auf etwa 200 000 mit 96—98% kleinen Lymphocyten (s. die beigegefügte Kurve).

Außer diesem typischen Bilde einer lymphatischen Leukämie zeigte Pat. in der linken Nasenhöhle eine große, leicht zertfallende und blutende Geschwulst mit feinknotiger Oberfläche, die klinisch am ehesten als ein leukämisches Infiltrat gedeutet wurde. Die Probeexcision zeigte indessen das Bild eines *Retikelzellsarkoms* (s. unten). Für das Vorhandensein einer malignen Neubildung sprach auch die Röntgenuntersuchung der Nase und ihrer Nebenhöhlen, bei der ein mit Destruktion des Knochens einhergehender Prozeß in der linken Nasenhöhle und der linken Kieferhöhle festgestellt wurde. Bei der Röntgenuntersuchung des Skeletes beobachtete man außerdem zahlreiche Geschwulstmetastasen von osteoklastischem Typus in den Diaphysen der langen Röhrenknochen, im linken Schlüsselbein und Schulterblatt; am ausgesprochensten waren die Veränderungen im oberen Umfang des linken Humerusschaftes, wo sie etwa 10 cm unterhalb des Collum chirurgicum den Knochen fast völlig durchsetzten.

Trotz des Zurückgehens des leukämischen Blutbildes verschlechterte sich das Befinden des Pat. während des Krankenhausaufenthaltes allmählich und Pat. starb nach 4wöchigem Aufenthalt in der Klinik unter dem Bilde einer fortschreitenden Kachexie.

Sektion Nr. 78/37. Sektionsdiagnose: Lymphatische Leukämie: Systematische Anschwellung sämtlicher Lymphknotengruppen, mäßige leukämische Milzvergrößerung, leukämische Zellinfiltrate in der Leber, leukämische Umwandlung des Knochenmarkes. Retikelzellsarkom in der linken Nasenhöhle, Empyem in der linken Kieferhöhle und im linken Sinus sphenoidalis, putride Bronchitis und multiple eitrige Bronchopneumonien. Multiple Geschwulstmetastasen in den langen Röhrenknochen, den Rippen, der Wirbelsäule und der Schädeldecke; Fraktur des linken Humerus infolge von Geschwulstdurchsetzung des Humerusschaftes.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll: Große Lymphknotenpakete in den Leisten, den Schuiterhöhlen und längs der linken Halsseite; die Lymphknoten im Retroperitonealraum und längs der Beckengefäße sind bis zur Größe von Mandarinen vergrößert; mäßige Anschwellung der Mesenteriallymphknoten und der Knoten im Mediastinum. Überall zeigen die Knoten eine blaßgraue Farbe, ziemlich feste Konsistenz und eine homogene, feuchtglänzende Schnittfläche ohne Nekrosen



Abb. 2. Der Humerusschaft ist von zahlreichen osteoklastischen Geschwulstmetastasen durchsetzt. Spontanfraktur.

und ohne Blutungen. Die Leber (1950 g) zeigt vereinzelte weiße Streifen und in der Schnittfläche die Andeutung einer netzförmigen Zeichnung. Die Milz (600 g) hat eine schlaaffe Konsistenz und eine homogene, rotgraue Schnittfläche. Keine Vergrößerung des lymphatischen Apparates im Verdauungskanal. — In der linken Nasenhöhle ein rundlicher, etwa hühnereigroßer Tumor. Die Oberfläche desselben hat einen schmierigen Belag, die Konsistenz ist ziemlich fest, die Schnittfläche ist graurot, feucht, markig. Der Tumor ist breit an den Wänden der Nasenhöhle fixiert, wächst infiltrierend in diese hinein und setzt sich nach hinten hin fort, den oberen Teil des Epipharynx ausfüllend. — In der Schädeldecke mehrere runde, kleine Defekte, mit graurottem, weichem Geschwulstgewebe ausgefüllt, das auch in das periostale Bindegewebe infiltriert. Die Rippen zeigen sowohl in den Knochen- als Knorpelteilen mehrere runde oder spindelförmige Auftreibungen, die an mehreren Stellen völlig die Knochensubstanz ersetzen; sie bauen sich aus einem grauweißen, ziemlich markigen Geschwulstgewebe auf. Fraktur des linken Humerusschaftes gleich unterhalb des Collum chirurgicum (Abb. 1); die Knochensubstanz ist hier in einer graurotten, teilweise durchbluteten Geschwulstmasse aufgegangen, die sich teils in die Markhöhle hinein, teils in die umgebenden Weichteile hinaus fortsetzt. In der Wirbelsäule, sowohl in den Wirbelkörpern als in den Proc. spinosi, vereinzelte kleinere Geschwulstmetastasen. Der rechte Oberschenkelknochen zeigt in der Corticalis mehrere rundliche Knochendestruktionen, mit graurottem Geschwulstgewebe ausgefüllt, das an mehreren Stellen in die umgebende Muskulatur infiltriert. Im Knochenmark mehrere rundliche oder unregelmäßige Geschwulstmetastasen vom gleichen Aussehen, ein Teil derselben ist in einer gelbweißen Nekrose aufgegangen. Das Knochenmark ist in der Diaphyse ein gewöhnliches Fettmark, im übrigen hat es zwischen den Geschwulstmetastasen eine graurote Farbe.

Mikroskopische Untersuchung. Die mediastinalen und retroperitonealen Lymphknoten sowie die Knoten in den Schulterhöhlen und den Leisten zeigen alle dasselbe Bild. Die normale Lymphknotenstruktur ist völlig aufgehoben und durch einen gleichförmigen Teppich von dichtliegenden, kleinen Lymphocyten mit einem äußerst schmalen Protoplasmasaum und einem runden, chromatinreichen Kern ersetzt. Die Sekundärknötchen und Lymphsinus sind völlig verschwunden. Die Knoten sind von einer dünnen Bindegewebskapsel umgeben, und in dieser sieht man hier und dort eine bündelförmige lymphocytäre Einlagerung. Äußerst dünn

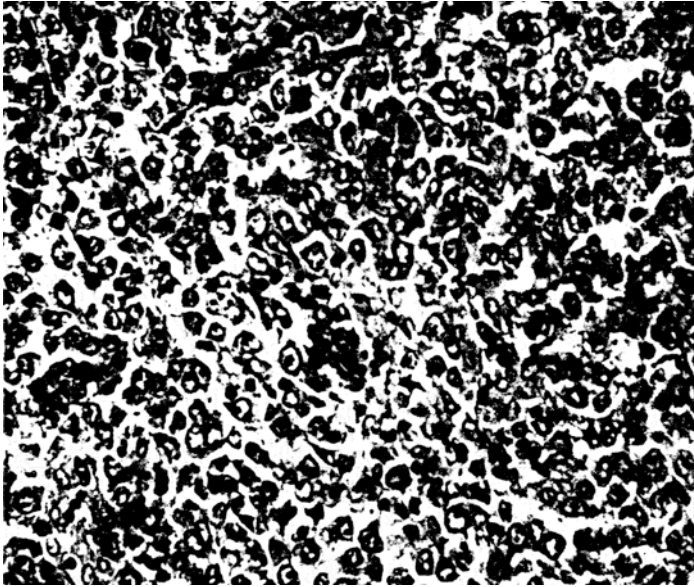


Abb. 3. Das Retikelzellsarkom im Nasopharynx ist aus mittelgroßen, protoplasmareichen Zellen mit blasigen, ziemlich chromatinarmen Kernen aufgebaut. Die Zellen hängen durch plasmatische Fortsätze zusammen. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 450fach.

zwischen den dichtliegenden Lymphocyten verstreut sieht man einzelne Retikelzellen mit ovalem Kern und feinverteiltem Chromatin. Bei Silberinprägnierung tritt in den Knoten ein recht feinmaschiges Netzwerk von argentophilen Fibrillen hervor.

Leber. Reichliche lymphocytäre Infiltration im periportalcn Bindegewebe, die oft die Gefäße und Gallengänge wie dicke Mäntel umgibt. Die Infiltrate bauen sich größtenteils aus kleinen Lymphocyten auf, mit spärlicher Beimischung größerer lymphocytärer Elemente. Auch in den Lebercapillaren findet man an vielen Stellen eine reichliche Anhäufung kleiner Lymphocyten. Keine Anschwellung der Kupfer-schen Sternzellen. Das Leberparenchym bietet ein normales Bild.

Milz. In der roten Pulpa eine dichte Ansammlung kleiner chromatinreicher Lymphocyten mit fast nacktem Kern. Die Pulpa hebt sich durch diese dichte Zelleinlagerung von dem helleren und lockereren *Malphigischen* Apparat ab und umgibt diesen wie dunkle Borten. Die Lymphfollikel bauen sich im Gegensatz hierzu aus hellen, großen Zellen mit ovalem oder etwas ungleichmäßigem Kern und mit einem verzweigten Protoplasma auf, wodurch die Zellen in syncytialem Zusammenhang miteinander stehen. Ihrem Typus nach stimmen sie völlig mit den

Retikelzellen in den Reaktionszentren der Lymphknoten überein. In das Maschenwerk dieser Zellen eingelagert sind verstreute, spärliche Lymphocyten von demselben Typus wie in der roten Pulpa sowie vereinzelte Leukocyten. Die Grenze zwischen der hellen, großzelligen weißen Pulpa und der dicht mit Lymphocyten infiltrierten roten Pulpa ist in der Regel scharf und deutlich (Abb. 6). Hier liegt somit eine lymphatische Herdbildung in der roten Pulpa vor, während die weiße hauptsächlich eine Proliferation der Retikelzellen aufweist.

Knochenmark. Im Vordergrund steht hier eine Überschwemmung des Gewebes

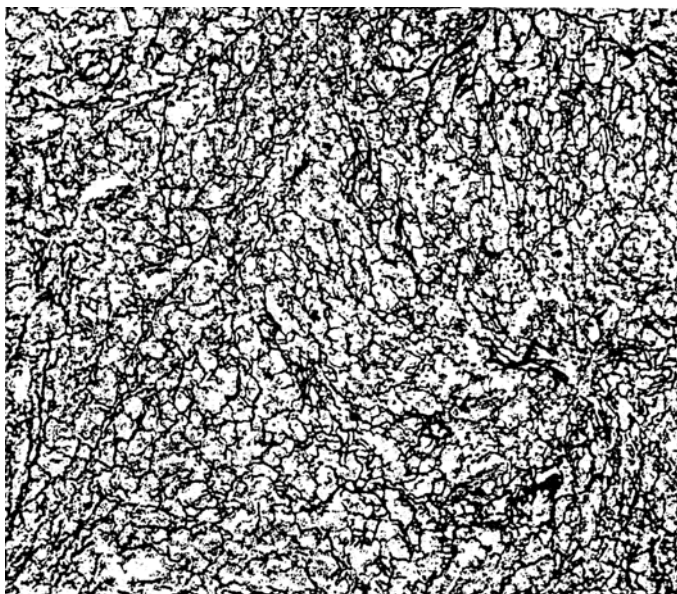


Abb. 4. Im Geschwulstgewebe tritt bei Silberimprägnierung ein graziles Netz von argentophilen Fibrillen hervor. Imprägnierung nach Pap. Vergr. 120fach.

durch kleine Lymphocyten, die an mehreren Stellen einen gleichmäßig zusammenhängenden Zellteppich bilden. Hier und dort sieht man indessen Inseln von erhaltenem myeloischem oder erythroblastischem Parenchym mit zahlreichen Megakaryocyten.

Nasentumor (Abb. 2 und 3). Derselbe baut sich aus großen Zellen mit ovalem oder unregelmäßig buckligem Kern und einem reichlich verzweigten Protoplasma auf. Der Zellkern hat eine distinkte Membran, das Chromatin ist fein verteilt; fast regelmäßig sieht man einen, bisweilen zwei distinkte Kernkörper. Die Zellen liegen ziemlich locker und stehen durch dünne Propoplasmavorsprünge in syncytialer Verbindung miteinander. Sie zeigen eine etwas wechselnde Größe. Sehr zahlreiche Mitosen. Schon bei Färbung nach *van Gieson* sieht man zwischen den Geschwulstzellen dünne Bindegewebsfibrillen. Erst bei Silberimprägnierung oder bei Färbung nach *Mallory* tritt indessen in der Geschwulst ein dichtes, feines Netzwerk argentophiler Fibrillen hervor, die sich den Zellen anschmiegen, eng mit diesen verbunden sind und häufig jede einzelne Zelle umgeben. Oft macht sich eine deutliche Tendenz der Geschwulstzellen bemerkbar, sich voneinander zu isolieren und zu freien Zellen umgewandelt zu werden, wobei der Kern eine

rundere Form annimmt. Besonders ist dies in dem sich in den Nasopharynx erstreckenden Teil der Geschwulst der Fall. Die Oberfläche des Tumors ist eitrig nekrotisch. Sie enthält vereinzelte grobe Bindegewebsbündel mit Gefäßen und in diesen sieht man eine reichliche Anhäufung der kleinen lymphocytären Elemente des Blutes. Auch in dem Tumorgewebe finden sich hier und dort verstreute Ansammlungen von Lymphocyten.

Halslymphknoten. Verschiedene derselben bieten ein eigenartiges Bild. In einem und demselben Knoten kann man hier nämlich teils das Bild einer lymphatischen Leukämie und teils eine Metastase des Retikelzellsarkoms sehen, Abb. 4

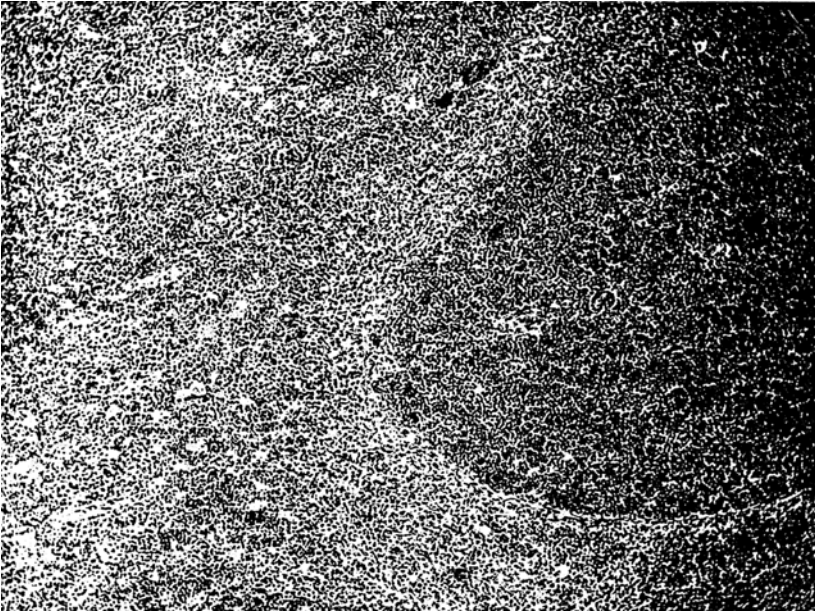


Abb. 5. Halslymphknoten. Rechts sieht man die leukämische Umwandlung des Lymphknotens mit einer dichten Ansammlung von Lymphocyten, links die Proliferation der Retikulanzellen. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 80fach.

zeigt einen Halslymphknoten, in dessen einem Drittel man eine gleichmäßige, dichte Ansammlung kleiner Lymphocyten sieht, die völlig mit dem Bilde einer typischen lymphatischen Leukämie übereinstimmt, wie es die anderen Lymphknoten zeigen. Der übrige Teil des Knoten wird von einer großzelligen Proliferation von denselben Zellen wie in der Nasopharynxgeschwulst eingenommen. Die Zellen liegen auch hier recht dicht, jedoch ergeben ihre großen, chromatinarmen Kerne einen hellen Eindruck und bewirken einen deutlichen Kontrast zu der chromatinreichen leukämischen Proliferation. Die Grenze zwischen den beiden Knotenkomponenten ist scharf; hier und dort sieht man in der Retikelzellproliferation abgegrenzte Inseln von Lymphocyten, Übergänge zwischen den beiden Zellformen sind jedoch nicht vorhanden.

Die Metastasen des Knochensystems. In sämtlichen sieht man eine Proliferation derselben großen, hellen Zellen wie im Nasopharynx und in den Halslymphknoten. Es sind zahlreiche Mitosen vorhanden, und die Zellen zeigen eine rücksichtslose Aggressivität und destruieren das blutbildende Parenchym oder infiltrieren in dieses

ein. Bisweilen kann das Bild auf Grund der Vermischung mit normalen Knochenmarkselementen schwierig zu analysieren sein. An den Stellen wiederum, wo die Geschwulst den Knochen zerstört hat und infiltrierend in die umgebenden Weichteile wächst, tritt der einheitliche Aufbau des Tumors aus großen hellen Zellen in retikulärem Verbande schön in Erscheinung (Abb. 5). Dieselbe Ausformung von retikulären Fibrillen, die in dem Nasopharynx tumor zu beobachten war, läßt sich auch in den Metastasen des Knochensystems feststellen.

Der Fall betrifft einen 76jährigen Mann, der während des letzten Lebensjahres Symptome teils einer lymphatischen Leukämie, teils

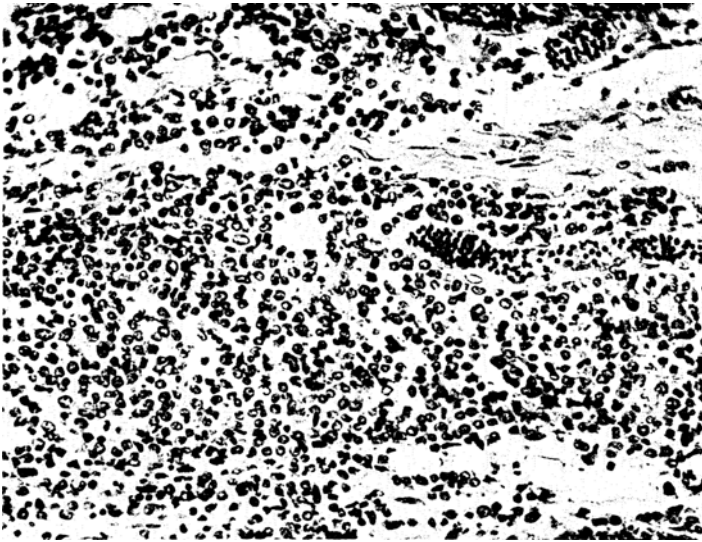


Abb. 6. Durchwachsen der Weichteile in der Umgebung einer Geschwulstmetastase der Femurcompacta. Der Unterschied zwischen den Tumorzellen und den Lymphocyten in Gefäßen tritt deutlich hervor. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 200fach.

einer malignen Geschwulst in der Nasenhöhle mit destruierenden Metastasen im Knochensystem (Abb. 1) bekommt. Die Geschwulst zeigte histologisch den Charakter eines reifen Retikelsarkoms von typischer Struktur mit Ausbildung eines Netzwerkes feiner argentophiler Fibrillen (Abb. 2 und 3). Dasselbe Bild trat in den Metastasen im Knochensystem und in den Metastasen in den leukämisch umgewandelten Halslymphknoten in Erscheinung (Abb. 4 und 5). Für die lymphatische Leukämie typische Veränderungen wurden in dem übrigen Lymphknotensystem, in der Leber, im Knochenmark und in der Milz beobachtet. Das letztgenannte Organ zeigte außerdem eine Retikuloze mit Anschwellung und Proliferation der Retikelszellen in der weißen Pulpa (Abb. 6). Der klinische Verlauf gibt keinen bestimmten Aufschluß darüber, welches Übel sich zuerst geltend gemacht hat; man dürfte

den Eindruck haben können, daß die Leukämie der Geschwulst ein wenig vorangegangen ist.

Das Retikelzellsarkom baute sich aus recht großen Zellen mit dem typischen runden bis ovalen oder etwas unregelmäßigen, chromatinarmen Kern und einem recht reichlichen Protoplasma auf, und durch schmale protoplasmatischen Fortsätzen standen die Zellen in syncytialem Zusammenhang miteinander. Deutlich ließ sich bei dem Tumor auch eine

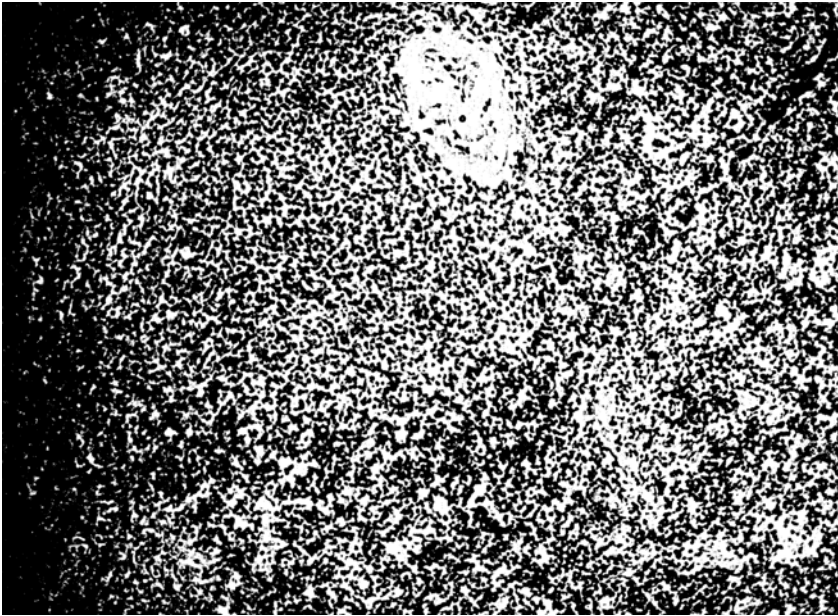


Abb. 7. Milz. Diffuse lymphatische Infiltration innerhalb der roten Pulpa. Die Follikel sind aus großen, hellen Retikulumzellen aufgebaut. Giemsa. Vergr. 140fach.

Tendenz erkennen, freie, isolierte Zellen zu bilden. Bei Silberimprägnierung trat zwischen den Geschwulstzellen ein reichliches, feinmaschiges Netzwerk von argentophilen Fibrillen hervor. Sowohl in der Primär- geschwulst als in den Metastasen bestand ein klarer Unterschied zwischen den Geschwulstzellen und den lymphatischen Elementen, Übergangs- formen zwischen denselben lagen nicht vor. Der Tumor läßt sich als ein reifes Retikelzellsarkom nach *Roulet* klassifizieren, als ein fibrillen- differenzierender Typus nach *Ahlström*, und dürfte nach der detaillierteren Klassifizierung *Oliveiras* als eine fibrocellulär differenzierte Form auf- zufassen sein.

Daß bisweilen ein maligner Tumor und eine Leukämie zufällig gleich- zeitig bei einem und demselben Individuum auftreten können, ohne

daß dies auf eine Verwandtschaft zwischen den beiden Krankheiten hinzudeuten braucht, ist an und für sich natürlich, und derartige Fälle sind auch in der Literatur bekannt (*Heim, Brückner, Schreiner und Wehr*). Gegen die Annahme, daß in dem hier geschilderten Falle ein zufälliges Zusammentreffen zweier voneinander unabhängiger Krankheiten vorläge, spricht indessen folgendes:

1. Der einleitend erwähnte histogenetische Zusammenhang zwischen den beiden Krankheiten. Beide sind der Ausdruck einer Störung des hämatopoetischen Systems; die Retikuloendothelien, die Mutterzellen der Retikelzellsarkome, können bisweilen auch bei lymphatischer Leukämie eine Proliferation zeigen. Und zu den Potenzen der Retikuloendothelien gehört die Bildung von Lymphocyten; dies kommt auch in gewissen Formen von Retikelzellsarkomen zum Ausdruck, bei denen sich eine Ausdifferenzierung von Lymphocyten in der Geschwulst feststellen läßt; solche Fälle sind unter anderem von *Oberling, Cracium* und *Ursu* und von *Oliveira* beschrieben worden.

2. Ein Bindeglied zwischen den beiden Krankheiten ist in der Milz festzustellen. Hier weicht das histologische Bild nämlich insofern von dem für die lymphatische Leukämie typischen ab, als die lymphatischen Elemente fast ausschließlich in der roten Pulpa gesammelt sind, während der *Malphigische* Apparat eine annähernd reine Proliferation der Retikelzellen zeigt. Diese örtliche Retikulose in der Milz kann auf eine proliferative Unruhe im Retikelzellsystem hinweisen, die in dem lymphatischen Gewebe der Nasenhöhle zur Ausbildung einer blastomatösen Neubildung geführt hat, und die sich hier in der Milz auf eine Retikulose beschränkt.

3. In der Literatur sind einige Fälle beschrieben, in denen sich ein Retikelzellsarkom auf die eine oder andere Weise mit einer Leukämie von meist lymphatischem, bisweilen myeloischem Typus verbunden hat. Hierher gehört ein von *Richter* (1928) beschriebener Fall:

46jähriger Mann mit multiplen Lymphknotenvergrößerungen, vergrößerter Leber und Milz sowie mit einem Blutbild, das mit dem einer lymphatischen Leukämie übereinstimmt. Der Tod trat nach 2jähriger Krankheit ein. Bei der Sektion beobachtete man außer einer lymphatischen Leukämie multiple, abgegrenzte, geschwulstähnliche Knoten in Milz und Leber. Histologisch bauten sich diese aus recht großen Zellen mit reichlichem Protoplasma und rundlichem oder etwas unregelmäßigem Kern und distinktem Kernkörper auf. Die Zellen lagen recht locker und bildeten keine retikuläre Zwischensubstanz aus. Die Leber und Milz boten im übrigen das Bild einer lymphatischen Leukämie. Die Lymphknoten zeigten teils eine leukämische Umwandlung mit Anhäufung kleiner Lymphocyten, teils war eine diffuse oder dichtere Proliferation derselben großen Zellen zu sehen, welche die abgegrenzten Geschwulstknoten in der Leber und der Milz aufbauten. Nur selten zeigte ein Lymphknoten einen rein leukämischen oder einen rein blastomatösen Typus. Lymphatische Umwandlung des Knochenmarks. Die großen Zellen, die in ihrem Aussehen mit Retikelzellen übereinstimmten, unterschieden sich scharf von den lymphatischen Elementen, und einen Übergang zwischen

denselben gab es nicht. Der Fall wird als ein mit einer *lymphatischen Leukämie* assoziiertes *Retikelzellsarkom* gedeutet.

Eine ähnliche Konstellation weisen zwei von *Roulet* veröffentlichte Fälle auf.

36jähriges Mann (Fall 9, 1930) mit Blutveränderungen vom Typus einer *myeloischen Leukämie* und einer primär auftretenden Geschwulst in den Axillarlymphknoten mit Metastasen am Halse. Die Geschwulst bestand aus *retikuloendothelialen Zellen* teils in syncytialer Anordnung, teils freiliegend und mit Ausbildung eines fibrillären Maschenwerkes; zahlreiche ein- oder mehrkernige Riesenzellen. Keine Sektion.

52jähriger Mann (Fall 8, 1932), bei dem 4 Jahre vor dem Tode eine *lymphatische Leukämie* mit Lymphknoten- und Milzvergrößerung festgestellt wurde. Nach Röntgenbestrahlung wurde das Blutbild normal. Die Sektion zeigte ein *Retothelsarkom* im Mediastinum, das aus retikulär angeordneten Zellen aufgebaut war, mit Ausformung eines feinmaschigen Retikelnetzwerkes. Die gleiche celluläre Zusammensetzung zeigten die übrigen vergrößerten Lymphknoten. Metastasen in der Wirbelsäule, den Nebennieren und dem Herzen. Der Fall zeigt nach *Roulet*, daß es bei krankhaften Wachstumsvorgängen des lymphoiden Gewebes zu Rückschlägen zu weniger ausgebildeten Zellformen kommen kann.

Loesch hat einen Fall von systematischer retikuloendothelialer Hyperplasie mit tumorähnlichen Bildungen in einem Falle von chronischer lymphatischer Leukämie beschrieben.

47jähriger Mann, der mehrere Jahre lang eine intensive antiluische Behandlung durchgemacht hatte (As., Hg., Bi., Malaria), zeigte 1 Jahr nach der letzten Behandlung geschwollene Lymphknoten in der Schulterhöhle und bald darauf eine allgemeine Lymphknotenvergrößerung, Vergrößerung der Leber und der Milz sowie ein Blutbild mit 670 000 Lymphocyten. Die Sektion zeigte makroskopisch neben Veränderungen einer lymphatischen Leukämie weißliche Knoten in der Milz und Leber. Histologisch trat in der Milz, der Leber und dem Knochenmark eine kleinzellige, lymphatische Proliferation von für die lymphatische Leukämie typischem Charakter hervor; außerdem sah man eine diffuse Wucherung von Retikuloendothelzellen, die sich in der Milz und Leber außerdem zu knotenartigen Bildungen sammelten. Die Lymphknoten waren entweder nur lymphatisch-leukämisch oder waren durchsetzt von Wucherungen der Reticulumzellen bis zur fast vollständigen Verdrängung der lymphatischen Zellen. Nirgends wurde ein Übergang der einen Zellform in die andere festgestellt.

Zu dieser Gruppe läßt sich vielleicht auch *Ungars* Fall von subleukämischer lymphocytärer Retikuloendotheliose mit einem Retikulosarkom im Humerus und multiplen Skeletmetastasen rechnen.

48jährige Frau mit Splenomegalie und einer relativen Lymphocytose im Blut. Bei der Sektion wurden ein Sarkom im linken Humerus mit Spontanfraktur, zahlreiche Skeletmetastasen und eine Metastase in der Gallenblase festgestellt, sowie ferner Vergrößerung der Leber, der Milz und einzelner Lymphknoten. Histologisch zeigten das Humerussarkom und die Geschwulstmetastasen den Charakter eines Retikuloendothelsarkoms. In der Leber, der Milz und dem Knochenmark sah man eine ausgedehnte Hyperplasie des retikuloendothelialen Apparates mit Ausdifferenzierung von Elementen in der Größe von Lymphocyten bis zu der von Myeloblasten. Die Zahl der weißen Blutkörperchen war nicht erhöht, doch bestanden 60% aus Lymphocyten. Der Fall wird als eine systemartige Hyperplasie des retikuloendothelialen Systems gedeutet, die im Blutbilde zu einer echten Lymphocytose und im Knochensystem zu einem neoplastischen Prozeß führte.

Die oben referierten Fälle stimmen mit meinem Fall insofern überein, als in sämtlichen die Konstellation Retikelzellsarkom und leukämische Blutveränderungen vorhanden ist. Die Abweichungen betreffen hauptsächlich die Ausdehnung der retikulären Proliferation. In dem Fall von *Richter* war diese so diffus, daß *Oberling* und *Guérin* in ihrer Zusammenstellung den Fall als eine mit einer lymphatischen Leukämie assoziierte Retikuloose deuten, und auch in *Loesch's* Fall wies die retikuloendotheliale Proliferation in der Hauptsache einen systematischen Charakter auf; doch sah man in beiden Fällen außer einer diffusen Wucherung der Retikuloendothelien auch umschriebene, geschwulstähnliche Herdbildungen in der Leber und Milz, die ausschließlich aus Retikuloendothelzellen aufgebaut waren. Die Tendenz zur Geschwulstumwandlung, welche diese beiden Fälle doch aufwiesen, tritt in dem Fall *Ungars* deutlich zutage, wo sich außer einer systematischen Hyperplasie des retikuloendothelialen Apparates auch ein lokalisiertes Retikuloendothelsarkom mit distinkten Metastasen entwickelt hatte; gleichzeitig sah man eine Ausbildung von Blutzellen in den Retikuloendothelien der Leber und der Milz. In dem einen referierten Fall von *Roulet* (Fall 8) waren die leukämischen Veränderungen bei der Sektion völlig zurückgegangen und durch eine blastomatöse Neubildung von Retikuloendothelnatur ersetzt; hier folgten die leukämischen und die blastomatösen Manifestationen zeitlich aufeinander. Die genannten Fälle bilden eine laufende Reihe — Leukämie mit einer geschwulstähnlichen Retikuloose, Leukämie mit Retikuloose und eindeutigen Retikelzellsarkom, Leukämie und Retikelzellsarkom als zwei zeitlich relativ isolierte Erscheinungen — und diesen Fällen schließt sich nun mein Fall an, bei dem gleichzeitig eine Leukämie und ein begrenztes Retikelzellsarkom auftraten, und bei dem nur in der Milz die Andeutung einer Retikuloose festzustellen war. Hinsichtlich der Ausdehnung derselben bestehen zwischen den verschiedenen beschriebenen Fällen nur quantitative, keine qualitativen Unterschiede, und sicherlich kann man auch die Konstellation Retikelzellsarkom und Leukämie ohne das verbindende Glied beobachten, das in meinem Fall die Milzretikuloose darstellt.

Zweifellos sind Fälle wie die beschriebenen nur extreme Ausnahmen. Sie besitzen indessen ein Interesse, das sich über ihre Eigenschaft als Raritäten hinaus erstreckt. Und zwar beleuchten sie einen prinzipiell wichtigen Zusammenhang, nämlich einerseits den Zusammenhang zwischen dem retikuloendothelialen System und den Leukämien, andererseits die Verbindung zwischen Geschwulstbildungen und Leukämien. Sie veranschaulichen das wechselnde Ausdifferenzierungsvermögen der omnipotenten Retikuloendothelien, das gleichzeitig zur Entstehung einer blastomatösen Neubildung und zu einer Leukämie geführt hat. In der Diskussion über die Natur der Leukämien können sie die Verwandtschaft zwischen den leukämischen und den blastomatösen Proliferationen

unterstreichen, die also nicht nur in der Ausbildung eines Lympho- oder Myelosarkoms zum Ausdruck kommen, sondern auch in einer aus den retikuloendothelialen Stammzellen aufgebauten Geschwulstbildung hervortreten kann.

Literaturverzeichnis.

Ahlström: Acta path. scand. (Københ.) **10**, 241 (1933). — *Apitz*: Virchows Arch. **299**, 1 (1937). — *Brückner*: Arch. Gynäk. **157**, 616 (1934). — *Craciun et Ursu*: Bull. Assoc. franç. Étude Canc. **22**, 711 (1933). — *Gillins and Hawksley*: J. of Path. **36**, 115 (1933). — *Heim*: Zbl. Gynäk. **1933**. — *Hellman*: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **164** (1935). — *Lasowsky*: Virchows Arch. **288**, 631 (1933). — *Loesch*: Frankf. Z. Path. **44**, 351 (1933). — *Oberling et Guérin*: Sang **8**, 892 (1934). — *Oliveira*: Virchows Arch. **298**, 464 (1936). — *Parks*: Beitr. path. Anat. **91**, 245 (1934). — *Richter*: Amer. J. Path. **4**, 285 (1928). — *Rössle*: Virchows Arch. **275**, 310 (1929). — *Roulet*: Virchows Arch. **277**, 15 (1930); **286**, 702 (1932). — *Schabad u. Wolkoff*: Beitr. path. Anat. **90**, 285 (1932). — *Schreiner and Wehr*: Amer. J. Canc. **21**, 368 (1934). — *Stasney and Downey*: Amer. J. Path. **11**, 113 (1935). — *Sternberg*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie (*Henke-Lubarsch*), Bd. 1. — *Ungar*: Beitr. path. Anat. **91**, 59 (1933).
