

Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Universität Debrecen, Ungarn
(Direktor: Prof. P. ENDES)

Pathologie der Riesenzellenhepatitis von Neugeborenen und Säuglingen

Von

B. CZENKÁR

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 25. Juni 1958)

Die ätiologische Grundlage des im Neugeborenen- und Säuglingsalter vorkommenden Ikterus ist ungeklärt. Während der vergangenen 3 Jahre beobachteten wir 3 Fälle.

Sezierte Fälle

1. N. L. (Nr. 384—1955), männliche, 1450 g wiegende, durch Kaiserschnitt entbundene Frühgeburt. Am 4. Tag Gelbsucht, die allmählich stärker wurde.

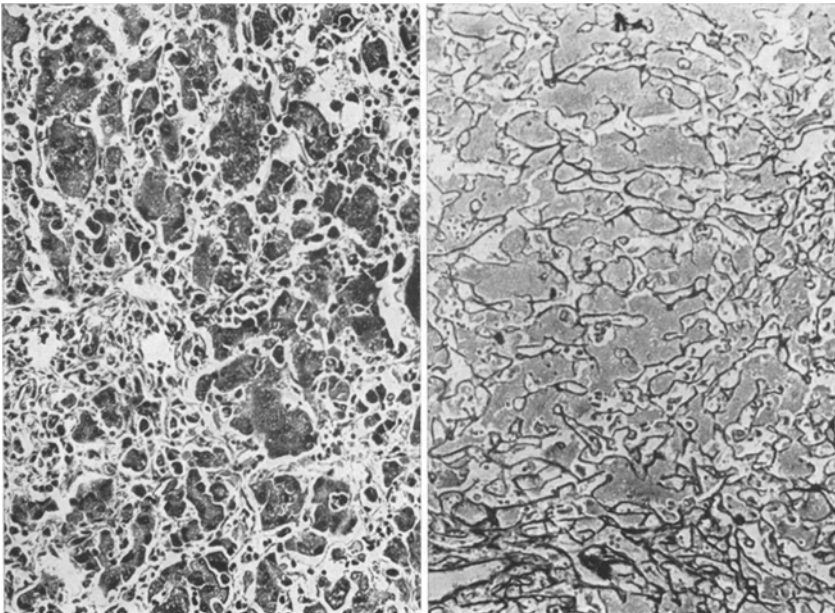


Abb. 1

Abb. 2

Abb. 1. Auflösung der Läppchenstruktur der Leber. Hochgradige inter- und intralobuläre Fibrose. Die hohe Zahl der Riesenzellen ist schon bei dieser Vergrößerung auffällig. ENDES' Trichromfärbung 115 × (Fall 1)

Abb. 2. Die Riesenzellen sind von unregelmäßig verlaufenden Gitterfasern umschlossen. GÖMÖRS Silberimprägnation. 115 × (Fall 1)

Wa.R.: negativ. Blutgruppe: AB, Rh-positiv. Im Urin normale Ubg.-Reaktion Bilirubin ++++. Direkte Diazoreaktion verzögert, Tod im Alter von 2 Monaten unter den Zeichen der zunehmenden Leberinsuffizienz.

Sektion. Die Leber 55 g schwer, bräunlichgrün, von glatter Oberfläche, derbzäher Konsistenz. Auf der Schnittfläche eine ausgesprochene Bindegewebsvermehrung und pseudolobulärem Aufbau. In der Gallenblase wenig Galle, die sich auf mäßigen Druck durch die intakten, offenen extrahepatischen Gallenwege entleerte. Kein Kernikterus.

Histologisch. Läppchenstruktur, undeutlich hochgradige inter- und intralobuläre Fibrose. Periportale Granulationsherde (Abb. 1). An Stelle der Leberzellbalken

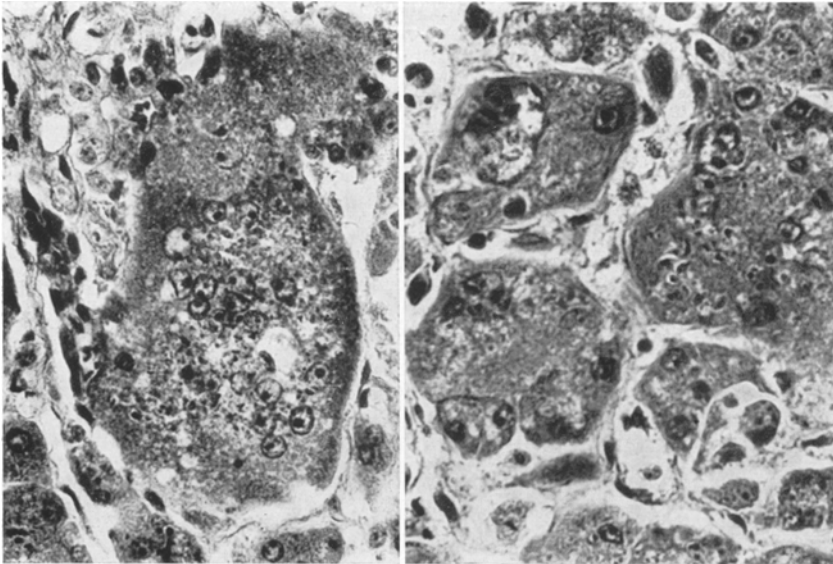


Abb. 3

Abb. 4

Abb. 3. Riesenzelle aus Fall 1. Zahlreiche Kerne, zumeist 1 Nucleolus, manchmal mehrere. MALLORYS phosphorwolframsaures Hämatoxylin. 450 \times

Abb. 4. Drei Parenchymriesenzellen mit 10—20 Kernen von lockerer Chromatinstruktur. MALLORYS phosphorwolframsaures Hämatoxylin. 414 \times (Fall 1)

fanden sich Parenchymriesenzellen von unregelmäßiger Gestalt, verschieden groß, mit Gallenschollen im Cytoplasma. Zahl der Kerne 3—40, mit lockerer Chromatinstruktur, 1—2 Nucleolen, wie bei den intakten Leberzellen (Abb. 3). Zellteilungen oder akute Leberzellschädigungen fehlen. Sinusoide in der Umgebung der größeren Riesenzellen komprimiert, im übrigen ausgeweitet. Im periportal Bindegewebe leere Gallengänge von verschiedenem Durchmesser. In den Kupfferschen Zellen und in den intercellulären, stellenweise erweiterten Gallencapillaren Gallenschollen. Keine intrahepatische Hämopoese. Die Riesenzellen waren zum Teil von kollagenisierten Gitterfasern umfaßt (Abb. 2 und 4). Eisenreaktion negativ.

Der Säugling war das 8. Kind einer Wa.R.-negativen Mutter. Drei Kinder leben, und sind gesund. Einen Monat nach der Geburt der besprochenen Fehlgeburt starb die Mutter infolge einer kardial dekompensierten malignen Hypertonie. Sie wurde nicht sezirt. Bei der Mutter wurde keine Blutgruppen- bzw. Rh-

Bestimmung vorgenommen, Rh-Inkompatibilität kann aber auf Grund der Familienanamnese ausgeschlossen werden.

2. F. J. (Nr. 200—1956), frühgeborener Junge von 2000 g Gewicht. Wa.R.: negativ. Einige Tage nach der Geburt Gelbsucht, im Urin wechselnde Bilirubinmengen. Im Alter von 7 Wochen Leberfunktionsproben negativ, die direkte Diazoreaktion positiv. Blutgruppe: AB, rh-negativ. Im Alter von einem Monat hatte er noch 3,2 Mill. rote und 8600 weiße Blutkörperchen mit 55 % Lymphocyten und 36 % Segmentkernigen. Im Alter von 2½ Monaten Tod an einer interkurrenten Pneumonie.

Sektion. Leber glatt, schlaff, zäh, auf der Schnittfläche homogen, ölgrün. In der Gallenblase wenig Galle. Gallenwege frei. Kein Kernikterus. Im *mikroskopischen* Bilde die durch Bindegewebsvermehrung bedingte Zerstörung der Läppchenstruktur weniger ausgeprägt als im vorigen Fall, ansonsten Bild ähnlich.

Die Mutter war Wa.R.-negativ, Rh-positiv, Blutgruppe A; der Vater Wa.R.-negativ, Rh-positiv, Blutgruppe AB. (Beide Eltern waren Rh-positiv, das Kind jedoch Rh-negativ.) Die Mutter hatte 3 Schwangerschaften durchgemacht. Die erste endete im 7. Monat, das Kind war nicht gelbsüchtig, starb nach 12 Tagen angeblich wegen unzulänglicher Ernährung. Die zweite Schwangerschaft betraf den besprochenen Jungen. Zum drittenmal wurde sie am 24. 9. 57 von einem reifen gesunden Jungen entbunden.

3. M. B. (Nr. 275—1957), frühgeborener Junge von 1550 g Gewicht, im Alter von 2 Wochen aufgenommen: Haut ikterisch, im Urin die Ubg.-Reaktion normal, Bilirubin positiv (+). Blutgruppe 0, Rh-Faktor nicht bestimmt. Coli III-Infektion, die trotz jeder Behandlung nach einem Gewichtssturz im Alter von 1 Monat tödlich endete.

Sektion. 60 g schwere kleinhöckerige Leber von zäher Konsistenz und grünlich-brauner Schnittfläche, mit Bindegewebsvermehrung und pseudolobulärer Struktur. Extrahepatische Gallenwege frei. Der *histologische* Aufbau der Leber wie in den zwei ersten Fällen, Fibrose jedoch mehr ausgeprägt, die Zahl der Riesenzellen geringer.

Die Eltern waren Rh-positiv, Wa.R.-negativ. Blutgruppe des Vaters 0, die der Mutter A. Der Säugling war das 6. Kind der Mutter. Drei Kinder starben angeblich an Pneumonie, zwei leben, sie sind gesund.

Besprechung

Im histologischen Bilde aller 3 Fälle traten die *Parenchymriesenzellen* hervor. Im allgemeinen werden sie als regenerative Erscheinungen betrachtet, die durch Endomitosen entstehen sollen. BEAMS und KING führen die Entstehung von mehrkernigen Leberzellen bei Ratten auf das Fehlen einer Teilung des Plasma zurück. CRAIG führt sie auf Cytoplasmaverschmelzung von Leberzellen zurück. GÁL hält sie für regressive Erscheinungen. KLEMPERER u. Mitarb., LUCKÉ und MALLORY wie auch MALLORY betrachten dagegen die mehrkernigen Leberzellen als Zeichen einer Regeneration. Mehrere Verfasser sind der Ansicht, daß in der Entstehung der Riesenzellen die unvollständige Reaktionsbereitschaft des jungen Lebergewebes eine Rolle spiele, in deren Folge die unreife Leber auf verschiedene Einwirkungen mit einer ähnlichen Reaktion anspräche. Außer den eingangs erwähnten Krankheitsbildern

wurden diese Gebilde — wie es ROULET erwähnt — bei der Cirrhose junger afrikanischer Neger vorgefunden, nicht aber im Carcinom, das sich später auf dem Boden einer solchen Cirrhose entwickelte.

Bei *Erwachsenen* vorkommende Parenchymriesenzellen werden im Schrifttum kaum erwähnt. ROWEN und MALLORY erwähnen einen primären Riesenzellen-Leberkrebs bei einem 57jährigen Mann. LIBER teilt einen Fall mit, bei dem nach der PAS-Behandlung der Tuberkulose eine Riesenzellenhepatitis auftrat und weist auf die Möglichkeit hin, daß die PAS eine ätiologische Rolle gespielt haben dürfte. ASHWORTH und REID haben in nicht-cirrhotischen Lebern fallweise eine syncytiumartige Gliederung der Leberzellen vorgefunden.

SMETANA und JOHNSON behaupten nun, daß die intercellulären Gallencapillaren bei Riesenzellenhepatitis der Säuglinge nicht zur Entwicklung gekommen seien; ihr Fehlen sei für die Verhinderung des Gallenabflusses verantwortlich. Diese Ansicht ist aber kaum haltbar, denn die Gallenblase enthielt in unseren Fällen Galle und wir fanden, ähnlich wie auch andere Verfasser, Gallencapillaren. Mehr spricht für die Annahme, daß die Riesenzellen nicht imstande sind die Galle weiterzubefördern. PEACE lehnt die Annahme von SMETANA und JOHNSON wegen der Möglichkeit der Heilung ab. Dennoch ist eine intralobuläre Leitungsstörung wahrscheinlich vorhanden, wofür die in den Gallencapillaren beobachteten Gallenschollen sprechen. Der Gallenstauung mag auch die Obstruktionswirkung des vermehrten Bindegewebes zugrunde liegen.

Mehrere Verfasser berichten über das *familiäre Vorkommen der Riesenzellenhepatitis*. In diesen Fällen ließ sich eine Rh- oder eine klassische Blutgruppeninkompatibilität, oder aber eine chronische Hepatitis bei Mutter und Geschwistern nachweisen. BELLIN und BAILIT, FORGÁCS u. Mitarb., KRAININ und LAPAN, ferner NEEFE halten ein Eindringen des Virus der Hepatitis durch die Placenta für möglich. SCOTT u. Mitarb. wie auch STOKES meinen, daß die Entstehung der Riesenzellenhepatitis im diaplacentaren Wege durch Virus der homologen Serumhepatitis verursacht wäre. DIBLE, ferner DIBLE u. Mitarb. betrachten sie als Folge einer unbekannten intrauterinen hepatotoxischen Infektion. Die Rh-Negativität schließt die Inkompatibilität nicht aus, da solche Schädigungen — gemäß EHRlich und RATNER wie auch REIFFENSTUHL — auch unter der Einwirkung der klassischen Blutgruppen entstehen können. Überdies kann auch die Rolle bislang unbekannter Blutfaktoren nicht ausgeschlossen werden. ADAMS u. Mitarb. weisen im Falle einer familiären ja sogar einer sporadischen juvenilen Cirrhose auf die Einwirkung genetischer Faktoren.

HARRIS u. Mitarb., KETTLER, ferner LIGHTWOOD und BODIAN nehmen Stellung für eine Polyätiologie bei der Entstehung der Riesenzellenhepatitis, d. h. für eine Isoimmunisation, eine angeworbene hämolytische Anämie, Serumhepatitis und noch auch unbekannte Faktoren.

In unserem 2. und 3. Fall wurden bei den Müttern serologische Untersuchungen zum Nachweis der Blutgruppenantikörper ausgeführt¹. Antikörper gegen die klassischen Blutgruppen wurden nicht erhöht gefunden. Ebensovienig enthielt das Blut der Mütter Agglutinine, die auf die Rh-negativen oder -positiven Blutkörperchen in Kälte (+ 5° C), oder Wärme (+ 37° C) wirkten. Sonach konnte in beiden Fällen sowohl die Rh- als auch die ABO-Inkompatibilität mit voller Sicherheit ausgeschlossen werden. In Fall 1 wurde die Inkompatibilität auf Grund der Familienanamnese mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen.

In keinem unserer Fälle wurde ein Hinweis auf *Hepatitis* — während oder vor der Schwangerschaft — in der Vorgeschichte der Mutter erwähnt. Die serologischen Syphilisreaktionen waren negativ, wodurch die ätiologische Rolle der Syphilis mit Sicherheit, die der Virushepatitis mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte.

Das Problem hat auch eine große *praktische Bedeutung*. Da durch die Riesenzellenhepatitis eine konnatale Gallenwegsatriesie vorgetäuscht wird, versucht man oft, den Zustand durch Operation zu heilen, die Operation ist aber zwecklos und schädlich. Von 41 einschlägigen Fällen von GELLIS u. Mitarb. befinden sich 29 wohl, 4 leiden an einer Cirrhose; von den 8 gestorbenen wurden 7 operiert! Treten also bei einer Frühgeburt die klinischen Zeichen einer Gallenwegsatriesie auf, ist die eine konservative Behandlung erfordernde Riesenzellenhepatitis unbedingt differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehen.

Zusammenfassung

Drei Säuglingsfälle von Riesenzellenhepatitis werden mitgeteilt. Die Riesenzellenhepatitis ist ein histologischer Begriff, dem verschiedene Ursachen zugrunde liegen. Ätiologisch konnte in unseren Beobachtungen die Rh- und die klassische Blutgruppen-Unverträglichkeit, ferner die Syphilis mit voller Sicherheit, die Virushepatitis mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Summary

Three cases of giant-cell hepatitis in newborn children have been observed. An incompatibility of blood groups (ABO), -factors (Rh) and syphilis could be excluded with certainty; a viral etiology was very improbable.

Literatur

ADAMS, F. H., R. C. ANDERSON and L. F. RICHDOFF: Four siblings with hepatic disease leading to cirrhosis. Amer. J. Dis. Child. 84, 168 (1952). — ASHWORTH, C. T., and H. C. REID: Intralobular regeneration of liver cells in man.

¹ Diese Untersuchungen wurden im Laboratorium der Frauenklinik unserer Universität von Dr. L. LAMPÉ vollzogen. Wir danken ihm auch hier für seine Arbeit.

Amer. J. Path. **23**, 269 (1947). — BEAMS, H. W., and R. L. KING: The origin of binucleate and large mononucleate cells in the liver of the rat. *Anat. Rec.* **83**, 281 (1942). — BELLIN, L. B., and I. W. BAILIT: Congenital cirrhosis of the liver associated with infectious hepatitis of pregnancy. *J. Pediat.* **40**, 60 (1952). Zit. R. B. SCOTT et al. — CRAIG, J. M., and B. H. LANDING: Form of hepatitis in neonatal period simulating biliary atresia. *Arch. Path. (Chicago)* **54**, 321 (1952). — DIBLE, J. H.: Foetal and neonatal hepatitis and its sequelae. *Schweiz. Z. Path.* **16**, 389 (1953). — DIBLE, J. H., W. E. HUNT, V. W. PUGH, L. STEINGOLD and I. H. F. WOOD: Foetal and neonatal hepatitis and its sequelae. *J. Path. Bact.* **67**, 195 (1954). — EHRLICH, J. C., and I. M. RATNER: Congenital cirrhosis of the liver with Kernicterus. *Amer. J. Path.* **31**, 1013 (1955). — FORGÁCS, J., L. KOVACS and L. JEGESI: Adatok a terhességgel szövődött hepatitis epidemica magzati vonatkozásaihoz. *Orv. Hetil.* **95**, 346 (1954). — GÁL, GY: Beiträge zur Pathologie der Hepatitis im Säuglingsalter. *Acta morph. hung.* **7**, 423 (1957). — GELLIS, S. S., J. M. CRAIG and D. Y. HSIA: Prolonged obstructive jaundice in infancy. *Amer. J. Dis. Child.* **88**, 285 (1954). — HARRIS, R. C., D. H. ANDERSEN and R. L. DAY: Obstructive jaundice in infants with normal biliary tree. *Pediatrics* **13**, 293 (1954). — KETTLER, L. H.: In E. KAUFMANN, *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie* Bd. II/3. Berlin: W. de Gruyter & Co. 1958. — KLEMPERER, P., J. A. KILLIAN and CH. G. HEYD: The pathology of «Icterus catarrhalis». *Arch. Path. (Chicago)* **2**, 631 (1926). — KRAININ, P., and B. LAPAN: Neonatal hepatitis in siblings. *Amer. med. Ass.* **160**, 937 (1956). — LIBER, A. F., and B. BARSHAY: Polykaryotic hepatitis in a patient treated with paraaminosalicylic acid. *Arch. Path. (Chicago)* **58**, 153 (1954). — LIGHTWOOD, L., and M. BODIAN: Biliary obstruction associated with Icterus gravis neonatorum. *Arch. Dis. Childh.* **21**, 209 (1946). — LUCKÉ, B., and T. MALLORY: The fulminant form of epidemic hepatitis. *Amer. J. Path.* **22**, 867 (1946). — MALLORY, T. B.: The pathology of epidemic hepatitis. *J. Amer. med. Ass.* **134**, 655 (1947). — NEEFE, J. R.: Viral-Hepatitis. Problems and progress to 1954. *Amer. J. Med.* **16**, 710 (1954). — PEACE, R.: Fatal hepatitis and cirrhosis in infancy. *Arch. Path. (Chicago)* **61**, 107 (1956). — REIFFENSTUHL, G.: Infantile Lebercirrhose und AB0-Inkompatibilität. *Schweiz. Z. Path.* **16**, 197 (1953). — RÖSSLE, R.: Zit. nach R. PEACE. — ROULET, F.: Zit. DIBLE. — ROWEN, H. S., and F. B. MALLORY: A multinucleated liver cell carcinoma. *Amer. J. Path.* **1**, 677 (1925). — SCOTT, R. B., W. WILKINS and A. KESSLER: Viral hepatitis in early infancy. *Pediatrics* **13**, 447 (1954). — SMETANA, H. F., and F. B. JOHNSON: Neonatal jaundice with giant cell transformation of the hepatic parenchyma. *Amer. J. Path.* **31**, 747 (1955). — STOKES, W.: Zit. nach R. B. SCOTT, W. WILKINS u. A. KESSLER.

Dr. B. CZENKÁR, Eger (Ungarn), Szvorényi u. 16