Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Königsberg i. Pr.
(Direktor: Geheimrat Matthes.)

Ein Fall von akuter aleukämischer Lymphadenose.

Von Dr. G. Lepehne.

Fälle von chronischer oder subchronischer aleukämischer Lymphadenose, also lymphatischer Leukämie ohne leukämisches Blutbild, sind öfters beobachtet und beschrieben worden. Seltener sind jedoch die Krankheitsbilder der akuten aleukämischen Lymphadenose. In der Regel verlaufen diese akuten Erkrankungen, wie Naegeli¹⁾ zusammenfassend beschreibt und wie es auch aus der umfangreichen, zusammenstellenden Arbeit von Winter²⁾ hervorgeht, unter dem Bilde eines Morbus maculosus Werlhofii oder einer Angina ulcerosa oder einer Enteritis haemorrhagica. In unserem Falle trifft diese Regel nicht zu, da weder Hautblutungen oder andere klinisch erkennbare Blutungen vorhanden waren, noch eine Angina ulcerosa bestand. Wie aus der Winterschen Arbeit ersichtlich, fehlte auch in je einer Beobachtung von Lauber und Moritz jede hämorrhagische Diathese und ulzeröse Angina trotz akuten Verlaufs.

Unser Patient, den ich nur drei Tage zu beobachten Gelegenheit hatte, machte bei der ersten Untersuchung den Eindruck einer schweren perniziösen Anämie. Die sofort vorgenommene Blutuntersuchung ließ jedoch die Diagnose aleukämische Lymphadenose vermuten, da sich das Blutbild in charakteristischer Weise verändert (§. u.) erwies. Der zusammenfassenden Beschreibung möchte ich einen Auszug aus der Krankengeschichte vorausschicken

¹⁾ Leukämie und Pseudoleukämie, Wien u. Leipzig 1913.

²⁾ Beitrag zur Kenntnis der Lymphadenosis aleucaemica acuta. Inaug.-Diss. Freiburg 1913.

Vorgeschichte: 21. Dezember 1918. E. H., 21jähriger Arbeiter. Familienanamnese ohne Belang. Bis zum Eintritt ins Heer (Juli 1916) stets gesund. September 1916 in russische Gefangenschaft geraten. Januar bis März 1917 in Sibirien wegen Rheumatismus in Lazarettbehandlung. April 1918 nach Deutschland zurückgekehrt, Juni 1918 nach der Westfront gegangen. Auf dem Rückzuge November 1918 fieberhaft erkrankt und in Köln wegen „Grippe“ behandelt. Am 1. Dezember 1918 wurde Patient „gesund“ entlassen, erkrankte aber, in der Heimat (Ostpreußen) angelangt, von neuem mit Kopfschmerzen, Mattigkeit und auffallend reichlichem Erbrechen (ohne Blutbeimengungen). Am 13. Dezember 1918 Lazarettaufnahme. Hier wurde hochgradige Blutarmut festgestellt: Hämoglobin 13%, rote Blutkörperchen 450 000 (?), weiße Blutkörperchen 5000. Im gefärbten Präparat nichts Pathologisches. Patient wurde am 21. Dezember unserer Klinik überwiesen. Potus und Lues negiert. Abgang von Bandwurmgliedern nicht beobachtet.

Aufnahmebefund: Mittelkräftiger, 1,68 m großer Mann in schlechtem Ernährungszustande mit auffallend blaß-weißlicher Hautfarbe und von blasser Farbe der sichtbaren Schleimhäute. Kein Oedem, kein Exanthem. Im Nacken und beiderseits am Halse eine Anzahl bohngroßer bis kleinkirschgroßer, mäßig derber Drüsen. In beiden Achselhöhlen und in den Leistenbeugen kleine Pakete etwa kirschgroßer, mehr oder weniger derber, gut verschieblicher Drüsen. Brustkorb dehnt sich beiderseits mäßig gut aus. Lungengrenzen regelrecht, ziemlich gute Verschieblichkeit; keine Dämpfung, Bläsenatmen, nur links hinten unten kleinblasige, nicht klingende Rasselgeräusche. Kein Husten, kein Auswurf. Herzgrenzen nach rechts und links etwas verbreitert, Spitzenstoß im fünften Interkostalraum in der Mittellinie sichtbar und fühlbar, verbreitert, nicht hebend. Systolisches Geräusch an allen Ostien, keine Akzentuation der zweiten Töne an der Basis. Puls 104, regelmäßig, weich. Blutdruck 95 Riva-Rocci. Temperatur 37,9°. Magengegend druckempfindlich. Starkes Erbrechen. Das Erbrochene ist von rötlicher Farbe, mit wenigen, ziemlich gut verdauten Speiseresten. Kongo —, blaues Lackmus schwach +, Milchsäure —. Mikroskop: Epithelien, einige Bazillen. Keine roten Blutkörper. Leber nicht vergrößert. Urin: Menge 800 ccm, spezifisches Gewicht 1015, Reaktion sauer, Albumin —, Saccharin —, Urobilin Spur, Urobilinogen —, Indikan —. Reflexe: Kniesehnen +, Achillessehnen +. Pupillen ohne Befund. Blutbefund:

Hb. 17. (Sahl).	
Rote Blutkörperchen	755 000
Weißer Blutkörperchen	18 350
Polymorphkernige Leukozyten	10 %
Lymphozyten	88,5 %
Eos. Leukozyten	0,5 %
Mastzellen	0,5 %
Uebergangszellen	0,5 %
Geringe Poikilozytose und Anisozytose, keine Normoblasten, keine Megaloblasten, keine Megalozyten.*)	

*) Die am Blutabstrich angestellte Oxydasereaktion ergab an den lymphozytären Zellen ein vollständig negatives Resultat.

Stuhl: Ohne sichtbare Blutbeimengungen. Außer Trichozephalus keine Parasiteneier nachweisbar (Methode Telemann).

22. Dezember. Befinden schlecht; große Mattigkeit, dauernd starkes Erbrechen. Liquor kalii arsenicosi, Aqua destillata ana von 0,3 ansteigend intramuskulär. Digipuratum 0,1 dreimal täglich subkutan. 100 ccm Blut, mit Natriumzitrat versetzt, intramuskulär. Blutkultur keine pathologischen Keime! Blutbild:

Polymorphkernige Leukozyten	5 %
Lymphozyten	92 %
davon 11 % große Lymphozyten*)	
Eos. Leukozyten	1,5 %
Uebergangszellen	0,5 %
Myelozyten	0,5 %
Mononukleäre	0,5 %
keine sicheren pathologischen Lymphozytenformen. Außer mäßiger Poikilozytose keine abnormen Erythrozytenformen.	

*) Oxydasereaktion negativ.

23. Dezember. Befinden dauernd verschlechtert. Starke Dyspnoe. Bewußtseinsstörung. Tropfklystier, Näreinlauf, Morphium, Chloroformwasser. Dauerndes Erbrechen. Temperaturanstieg auf 39,7°. Abends 10,30 Uhr Exitus letalis.

Fassen wir unseren Befund zusammen, so haben wir einen elenden und auffallend blassen Patienten vor uns, der bisher — außer einem „Rheumatismus“ in sibirischer Gefangenschaft — nie ernstlich krank war und November 1918 an „Grippe“ erkrankte. Am 1. Dezember aus dem Lazarett entlassen, begab er sich am 13. Dezember erneut in Behandlung wegen Kopfschmerzen, Mattigkeit und reichlichem Erbrechen. Im Lazarett wurde nun bereits eine hochgradige Blutarmut mit 13% (?) Hämoglobin festgestellt. Die am 19. Dezember vorgenommene Zählung ergab die normale Anzahl von 5000 weißen Blutzellen im Kubikzentimeter; das Blutbild zeigte keine pathologischen Bestandteile. Unser Hauptbefund war neben der starken Anämie von 17% Hämoglobin und 755 000 roten Blutkörperchen eine eigenartige Verschiebung des weißen Blutbildes bei mäßiger Vermehrung der Gesamtleukozytenzahl auf 18350 Zellen. Bei der ersten Zählung fanden sich 88,5% Lymphozyten und nur 10% polymorphkernige Leukozyten, bei der zweiten Zählung

92% Lymphozyten, darunter 11% große Lymphozyten, und nur noch 5% polymorphkernige Leukozyten. Der Verdacht, daß es sich nicht um Lymphozyten, sondern um Myeloblasten handelte, konnte bei dem negativen Ausfall der Oxydasereaktion von der Hand gewiesen werden, wie auch die Struktur der Kerne nicht dem von Naegeli geschilderten Bilde der Myeloblasten entsprach. Weiter bestanden als Zeichen der Anämie geringe Poikilozytose und Anisozytose; Megaloblasten und Megalozyten waren nicht aufgetreten. Diese qualitative Aenderung des weißen Blutbildes zusammen mit den, wenn auch nicht besonders ausgeprägten, Drüsenanschwellungen am Nacken und Hals, in den Achselhöhlen und Schenkelbeugen ließ an die Diagnose einer generalisierten Lymphdrüsenkrankung denken. In Frage kam eine akute lymphatische Leukämie oder eine akute aleukämische Lymphadenose, bei der ja auch zumeist eine Verschiebung des weißen Blutbildes zugunsten der Lymphozyten stattfindet (Pinkus¹⁾). In Anbetracht der Anamnese und des noch am 19. Dezember erhobenen leukozytennormalen Blutbildes mußten wir den Fall wohl als Endstadium einer akuten aleukämischen Lymphadenose ansehen. Lymphatische Infiltrate der Haut, der Augenlider und des Rachens, die bei der aleukämischen Lymphadenose besonders häufig zu finden sein sollen, fehlten bei unserem Patienten. Von krankhaften Veränderungen an den übrigen Organen ist nur die Dilatation des Herzens und die Anazidität des reichlich Erbrochenen zu erwähnen. Die seit dem 16. Dezember bestehende mäßige Temperatursteigerung erreichte erst agonal höhere Werte.

Irgendwelche Blutungen in die Haut und Schleimhäute, an Magen, Darm oder Nieren konnten nicht festgestellt werden, ebensowenig eine ulzeröse Angina. Die Blutkultur ergab keinen Anhalt für Sepsis. Parasiteneier konnten im Stuhle auch mit der Methode von Telemann nicht nachgewiesen werden. Trotz alsbald vorgenommener intramuskulärer Blutinjektion und anderer therapeutischer Maßnahmen kam Patient nach drei Tagen unter dauerndem Erbrechen und Bewußtseinsstörung zum Exitus. Wenn wir die Mitte November 1918 überstandene „Grippe“ als den Beginn der Erkrankung ansehen, so betrug die gesamte Krankheitsdauer nur etwa anderthalb Monate, was die Bezeichnung „akut“ rechtfertigt. Weniger wahrscheinlich ist es mir, daß es sich damals um eine echte Grippe handelte, die eine Prädisposition für die akute Lymphadenose schuf. Das Kölner Krankenblatt stand mir leider nicht zur Verfügung. Die von mir vorgenommene Obduktion und mikroskopische Untersuchung bestätigte unsere Diagnose. Ich lasse ein kurzes Sektionsprotokoll folgen:

Allgemeine Totenstarre. Außerordentliche Hautblässe. Peritoneum frei. Pleurahöhlen ohne Besonderheiten. Lungen am Rande gebläht, ödematös, sonst ohne Besonderheiten. Bronchialdrüsen kirschgroß, sehr kohlehaltig. Ueber bohngroße Drüse vor dem Thymus sitzend. Im Herzbeutel vermehrte klare Flüssigkeit. Herz vergrößert: Dilatation der linken Kammer, der linken Vorkammer und rechten Vorkammer. Geringe Hypertrophie der linken Kammer (Wanddicke links = 2 cm, rechts 0,7 cm). Ausgedehnte Verfettung und trübe Schwellung der Herzmuskulatur (Tigerherz). Klappenapparat frei. Kleine Perikardblutungen. Halsorgane: mäßige Vergrößerung der Gaumenmandeln, sonst ohne Befund. Großes Netz: atrophisch. Milz vergrößert: 15 : 10 : 7 cm, fest und derb, glatt, blaßgraurote Pulpa, nicht abstreifbar. Keine Zeichnung von Lymphknoten zu erkennen. Nebennieren beiderseits ohne Besonderheiten. Nieren: beiderseits in gleicher Weise auffallend stark vergrößert. Links 15,5 : 10 : 5,5 cm. Die Kapsel ist gut abziehbar. Die Oberfläche ist glatt, von blaß-weißlicher Farbe, von sehr zahlreichen, linsengroßen und größeren, punkt- und streifenförmigen Blutungen durchzogen. Die Nieren sind schlaff und ziemlich weich. Auf dem Durchschnitt erweist sich die Rinde verbreitert, von weißgelblicher Farbe und trübe. Zeichnung gänzlich verwischt, zahlreiche rote Streifen und Fleckchen, von Blutungen herrührend. Glomeruli nirgends zu erkennen. Mark ebenfalls von weißlicher Farbe. Nierenbecken frei. Magen: kein besonderer Inhalt. Schleimhaut nicht atrophisch, sondern leicht granuliert und gewulstet, von schiefergrauer Farbe. Darm: keine Parasiten, Schleimhaut blaß, ohne Besonderheiten. Gallengang: gut durchgängig. Gallenblase: enthält viel dunkelbraune, nicht zähe Galle. Leber: regelrechte Größe, glatt, fest. Durchschnitt von auffallend brauner Farbe und deutlicher Zeichnung mit wenigen punktförmigen Blutungen. Pankreas: ohne Besonderheiten. Mesenterialdrüsen: etwas vergrößert, von blaßrötlicher Farbe ohne Einsprengungen. Blase: enthält viel gelben, klaren Urin, sonst ohne Besonderheiten. Prostata, Samenblasen, Rektum: frei. Hoden: ohne Besonderheiten. Neben der Aorta einige über bohngroße Lymphdrüsen. Brustbein: Knochenmark von roter Farbe. Die Oberschenkelknochen konnten aus äußeren Gründen nicht geöffnet werden.

Die Sektion hatte also folgendes Ergebnis: Milztumor mit verwischter Milzzeichnung, mäßige Lymphdrüsenhyperplasie. Wesentliche Vergrößerung beider Nieren bei auffallend blasser Farbe mit zahlreichen kleinen Blutungen an der Oberfläche

¹⁾ Nothnagels Spez. Pathol. u. Ther. 8 H. 1.

und im Parenchym. Total verwischte Zeichnung der verbreiterten, trüben Rinde (leukämische Nieren?). Rotes Knochenmark im Brustbein. Starke Herzmuskelverfettung und parenchymatöse Degeneration bei Dilatation des linken Herzens und der rechten Vorkammer und geringer Hypertrophie des linken Ventrikels mit Perikardblutungen. Vermehrte Herzbeutelflüssigkeit. Lungenödem. Chronischer Magenkatarrh.

Wir finden also von makroskopischen Befunden einmal solche, die für Lymphadenose sprechen, wie die Veränderungen an der Milz, den Lymphdrüsen, den Nieren, dem Brustbein. Daneben die Zeichen der schweren Anämie: die Herzverfettung und Herzmuskelschädigung mit Perikardblutungen und sekundärer Herzerweiterung und die Lebersiderose. Der auffallendste Befund waren die Nieren. Sie boten auf den ersten Blick fast das Bild einer „großen weißen Niere“, also das einer chronischen Nephritis dar. Es entsprach unser Befund der Beschreibung, die Naegeli in seiner Monographie (s. o.) von den Nieren bei der akuten Lymphämie entwirft. Er sagt wörtlich: „... in einzelnen Fällen ist die Wucherung eine diffuse, enorm hochgradige, sodaß das ganze Organ einer großen weißen nephritischen Niere entspricht, aber eine viel stärkere, wie betont indessen gleichmäßige Vergrößerung aufweist.“ Es ist vielleicht beachtenswert, daß diese auch mikroskopisch aufs weitgehendste veränderten Nieren (s. o.) klinisch keinerlei bezügliche Symptome hervorbrachten (Albumen —; Blutdruck 95 Riva-Rocci).

Die restlose Aufklärung des Falles erbrachte die histologische Untersuchung der Organe, indem sie uns die lymphozytären Infiltrationen in der Milz, den Lymphdrüsen, dem Knochenmark, der Leber und den Nieren zeigte. Ich lasse die Protokolle folgen:

Mesenteriale Lymphdrüsen: Drüsenbau verwischt, gleichmäßige Infiltration mit lymphozytären Zellen; kein Eisenpigment.

Brustbeinmarkausstriche: Massenhaft große Lymphozyten, mäßig viel kleine Lymphozyten, ganz vereinzelt ein polymorphkerniger Leukozyt, vereinzelte eosinophile Leukozyten und ganz vereinzelt Mastzellen. Spärliche rote Blutkörper, ziemlich zahlreiche freie Normoblastenkerne, ganz vereinzelt Normoblasten. Die Oxydasereaktion war an den lymphozytären Zellen negativ.

Milz: Der normale Bau der Milz ist nur noch an einzelnen Stellen angedeutet. Im übrigen findet sich eine ziemlich gleichmäßige Infiltration hauptsächlich aus mittelgroßen, rundkernigen, lymphozytären Zellen bestehend. Kein eisenhaltiges Pigment zu finden.

Leber: Zwischen den Leberläppchen sehr zahlreiche und teilweise recht umfangreiche Infiltrate aus Rundzellen mit rundem Kern, die fast durchweg Lymphozyten vorstellen. In den Kapillaren keine vermehrte Zahl von weißen Blutkörperchen erkennbar. In den Leberzellen der peripherischen Läppchenabschnitte sieht man ein feinkörniges, braunes Pigment, das parallel zur Lage der Gallenkapillaren angeordnet ist, die selbst nicht zu erkennen sind. Dieses Pigment gibt durchweg positive Berlinerblau-Reaktion (Hämosiderin). Die Sternzellen sind meist frei von Eisenpigment.

Nieren: Die Kanälchen und Glomeruli der Rinde sind durch ein überaus massiges, diffuses Infiltrat aus kleinen und mittelgroßen runden, lymphozytären Zellen auseinandergedrängt. Dadurch erscheint ihre Zahl in einem Gesichtsfelde ganz wesentlich herabgesetzt gegenüber dem Bilde einer normalen Niere. Auch die Blutkapillaren und kleineren Gefäße sind in dem Infiltrat fast erdrückt und nur schwer erkennbar. Eine Anzahl von Glomeruli ist von einem dichten Infiltratring umgeben und erscheint förmlich abgeschnürt und in Atrophie übergehend. Im übrigen aber zeigen die Glomeruli keine besonderen Veränderungen. Die Epithelien der gewundenen Kanälchen befinden sich im Stadium der beginnenden parenchymatösen Degeneration bei erhaltenen Kernen, zum Teil sind sie von feinsten Fettkörnchen durchsetzt. Zylinder sind nirgends erkennbar. Das Nierenmark ist frei von lymphämischen Infiltraten. — In den Blutkapillaren keine vermehrte Zahl von Leukozyten. Feinste fettige Infiltration der Kapillarendothelien, besonders deutlich auch an den Glomeruluskapillaren ausgeprägt. — Eisenhaltiges Pigment ist nirgends zu sehen. Die am Schnitt vorgenommene Oxydasereaktion ergab an den Zellen des diffusen Infiltrats kein positives Resultat.

Die mikroskopische Untersuchung hatte somit Bilder aufgedeckt, wie wir sie bei der Lymphämie, insbesondere ihren akuten Formen, zu sehen gewohnt sind. Wir sehen die gleichmäßige lymphozytäre Durchsetzung der Milz und der Lymphdrüsen, sehen die lymphozytären Infiltrate in der Leber, die lymphoide Umwandlung des Brustbeinmarks. Wiederum wies die Oxydasereaktion nach, daß es sich nicht um Myeloblasten, sondern um Lymphozyten handelte. Auch die diffuse Infiltration der Nieren ist bekannt. Ausführlich beschreibt Glinski¹⁾ einen derartigen Nierenbefund. Genau wie in unserem Falle schildert auch Glinski das Zurücktreten der Glomeruli und Tubuli contorti gegenüber dem leukämischen Infiltrat, das die Hauptmasse des Gewebes bildete. Bemerkenswert ist noch die fettige Infiltration einiger Kanälchenepithelien und der Kapillarendothelien in unserer Niere. Besondere Erwähnung

soll noch die Hämosiderose der Leber finden, die in ganz ähnlicher Weise wie bei der perniziösen Anämie und bei vielen Infiltrationskrankheiten usw. in eigenartiger Anordnung des Eisenpigments parallel zu den Gallenkapillaren angetroffen wurde. Daß diese Hämosiderose mit der durch Blutzerfall bedingten Anämie in Zusammenhang gebracht werden muß, steht außer Frage. Wie weit sie mit ikterischen Zuständen bzw. mit einer Hyperbilirubinämie oder wegen ihrer charakteristischen Lage zu den Gallenkapillaren mit einer Eisenausscheidung durch die Leber zusammenhängt, soll hier nicht erörtert werden, und ich möchte betreffs dieser Fragen auf meine bezüglichen Arbeiten hinweisen.¹⁾ In den übrigen Organen wurde Eisenpigment nicht gefunden; merkwürdigerweise auch nicht in der Milz.

Zusammenfassung. Wir haben also einen Fall von akut verlaufender aleukämischer Lymphadenose vor uns, der unter dem klinischen Bilde schwerster Anämie bei mäßiger Lymphdrüsenhyperplasie und klinisch fehlendem Milztumor verlief. Das Blutbild zeigte außer den Zeichen der Anämie die charakteristische Verschiebung der Prozentzahlen der weißen Blutkörper: völliges Ueberwiegen der Lymphozyten, durch negative Oxydasereaktion und Kernstruktur als solche gekennzeichnet, über die polymorphkernigen Leukozyten bei nur unwesentlicher (erst agonaler) Erhöhung der Gesamtleukozytenzahl. Exitus ohne hämorrhagische Diathese und ulzeröse Angina fünf Viertelmonate nach Beginn der Erkrankung. Bestätigung der klinischen Diagnose durch Autopsie und mikroskopischen Befund: lymphatische, oxydasenegative Infiltration der Drüsen, der vergrößerten Milz, des roten Knochenmarks, der siderotischen Leber und besonders der diffus befallenen, äußerst stark veränderten Nieren. Daneben die Zeichen der schweren Anämie (Tigerherz usw.). Nach der von Naegeli (s. o.) vorgenommenen Einteilung der aleukämischen Lymphadenosen in sechs Typen gehört unsere Beobachtung zum Typus I: „Generalisierte lymphatische Hyperplasien und so charakteristisch auch ohne Lokalisation in die Augenlider usw. ...“ Abweichend ist allerdings der akute Verlauf, der sonst zumeist durch den Typus des Morbus maculosus und der Angina ulcerosa gekennzeichnet ist.

¹⁾ Virch. Arch, 1913 171 S. 101.