

## 6. Zur Kenntnis des aleukämischen myeloblastischen Schädelchloroms.

Von Dr. Hans Hirschfeld.

(Mit 2 Textfiguren.)

Die eigenartige als Chlorom bezeichnete Krankheit, die in der Mehrzahl der beobachteten Fälle unter dem Bilde des sogenannten Schädelchloroms aufgetreten ist, wurde früher zu den malignen Tumoren gerechnet und von Virchow und anderen als Sarkom aufgefaßt. Erst seit den Untersuchungen Recklinghausens wissen wir, daß das Chlorom nur eine Abart der Leukämie ist, und auf Grund des eingehenden Studiums zahlreicher Fälle vertreten jetzt wohl alle Autoren die Anschauung, daß das Chlorom, von dem wir jetzt sowohl eine lymphatische, wie eine myeloische Abart kennen, eine Systemerkrankung des hämatopoëtischen Apparates ist und sich vor den übrigen Leukämien nur durch seine grüne Färbung, sein malignes Wachstum und die Neigung, vorzugsweise subperiostale Wucherungen, besonders an den platten Schädelknochen zu erzeugen, auszeichnet.

Die klassische Form des Schädelchloroms führt zu ganz eigentümlichen, bald ein- bald doppelseitigen Verunstaltungen am Kopfe. Entwickeln sich die Neubildungen am Periost der Orbita, so kommt es zu ein- oder doppelseitigem Exophthalmus, bei Lokalisation der Infiltrate am Periost des Schläfenbeins werden ein- oder doppelseitig die Schläfengegenden stark hervorgetrieben und führen zu einer Verbreiterung des Schädels. Am Oberkiefer entwickelte Chlorome wölben die Wangengegend stark hervor und können, wenn sie einseitig sind, die Nase verdrängen. Auch vom Periost der die Mundhöhle begrenzenden Knochen können chloromatöse Wucherungen ausgehen und zu schweren Funktionsstörungen, besonders bei der Nahrungsaufnahme und der Atmung, führen.

Gegenüber diesen Wucherungen am Schädel — periostale Neubildungen an anderen Knochen sind weit seltener, — treten die Affektionen der eigentlichen Blutbildungsorgane gewöhnlich zurück und Schwellungen der Milz und der Lymphknoten sind vielfach unerheblich, oder fehlen ganz, während man mikroskopisch wohl in der Mehrzahl der Fälle den gesamten hämatopoëtischen Apparat befallen findet. Uebergangsformen aller Art und Schattierungen zu dem gewöhnlichen klinischen Bilde der Leukämie kommen vor, und schließlich gibt es Fälle, die wie gewöhnliche Leukämien verlaufen und bei denen sich die chloromatöse Natur des Leidens erst bei der Sektion durch die Grünfärbung besonders des Knochenmarkes dokumentiert.

Nun hat es sich aber herausgestellt, daß es auch Fälle gibt, bei denen die Grünfärbung nur an einzelnen Abschnitten der befallenen Organe festgestellt ist, ja es sind auch einige Beobachtungen bekannt, wo trotz des typischen klinischen Bildes des Chloroms eine Grünfärbung überhaupt vermißt wurde. Infolgedessen ist man nicht mehr berechtigt, die Grünfärbung als das Wesentliche des ganzen Krankheitsprozesses anzusehen, sondern

betrachtet dieselbe nur noch als eine zwar häufige, aber akzidentelle Eigenschaft, während das Wesentliche des Krankheitsprozesses die periostale Lokalisation und das maligne Wachstum ist. Man hat auch vielfach mit einer *contradictio in adjecto* von ungefärbten Chloromen gesprochen.

Ein nach vielen Richtungen hin interessanter und bemerkenswerter Fall von sogenanntem ungefärbtem Schädelchlorom ist längere Zeit auf der Krankenabteilung unseres Institutes behandelt worden und konnte klinisch und pathologisch-anatomisch eingehend studiert werden.

D. R., 8 Jahre alt, stammt aus Russisch-Polen, Mädchen. Aufgenommen am 26. Mai 1915. Die Mutter starb vor mehreren Jahren an einer unbekannten Krankheit. Vater und Geschwister leben und sind gesund. Vor einem halben Jahre begann eine Schwellung der rechten Backe, später trat das rechte Auge immer mehr hervor und erblindete schließlich. In der letzten Zeit konnte das Auge überhaupt nicht mehr geöffnet werden. Während dieser Zeit ist das Kind sehr elend geworden und fühlt sich schwach.

Status: Für sein Alter außerordentlich kleines und schwächliches, sehr blasses und elendes Kind. Auf der behaarten Kopfhaut Favus. Die rechte Backe ist sehr stark hervorgewölbt, sodaß der rechte Mundwinkel weit nach unten gedrängt ist, und der ganze Mund infolgedessen schief steht. Die Nase ist weit nach links verdrängt. Das rechte Auge ist aus der Orbita herausgedrängt und imponiert als ein etwa apfelgroßer, von den stark gedehnten Lidern bedeckter Tumor. Die rechte Lidspalte ist etwa dreimal so groß wie die linke. Das untere Lid ist vollständig ektropioniert. Das Kind ist nicht imstande, das rechte Auge selbsttätig zu öffnen. Will man das Auge sehen, so muß man das obere Lid hochziehen. Es besteht ein ständiger horizontaler Nystagmus beider Augen. Nach Auskunft der Augenklinik der Charité besteht auf dem rechten, völlig erblindeten Auge eine Optikusatrophie. Der rechte Processus alveolaris steht tiefer als der linke. Im Innern der Mundhöhle ist die rechte Hälfte des harten Gaumens etwas vorgewölbt. Die Mundschleimhaut ist normal, die Tonsillen sind nicht vergrößert. Beiderseits am Halse bestehen leichte Drüsenschwellungen. Die übrigen Lymphknoten sind nicht vergrößert. Auf Grund des negativen Befundes der Perkussion und einer Röntgendurchleuchtung ist die Thymus nicht vergrößert. Dagegen überragt die Milz den linken Rippenbogen um drei Querfinger und ist ziemlich hart. Die inneren Organe weisen sonst keine Abweichungen von der Norm auf, der Urin enthält weder Eiweiß noch Zucker, kein Urobilin, keinen Bence-Jonesschen Eiweißkörper. Es wurde zunächst an ein Sarkom gedacht, bis die Milzschwellung im Verein mit dem starken Exophthalmus und den Drüsen am Halse an Chlorom denken ließ, ein Verdacht, der durch das Resultat der Blutuntersuchung bestätigt wurde.

Die Untersuchung des Blutes ergab nämlich: Hämoglobin 65 pCt., rote Blutkörperchen 3800000, weiße Blutkörperchen 4800. Von den Leukozyten waren 25 pCt. neutrophile polymorphkernige Elemente, kleine Lymphozyten 12 pCt., große Mononukleäre 5 pCt., große und mittelgroße Myeloblasten 58 pCt.

Bei diesem Blutbefund und der eigenartigen Lokalisation des Tumors mußte angenommen werden, daß es sich um ein Chlorom des Schädels handelte. Infolgedessen wurde eine Röntgenbestrahlung vorgenommen.

Das Aussehen des Kindes vor der Röntgenbehandlung zeigt Fig. 1: Am 18. Juni fand die erste Bestrahlung statt. Schon am 23. Juni war eine erhebliche Abschwellung der rechten Gesichtshälfte und des Auges zu konstatieren und die kleine Patientin war imstande das rechte Auge ein wenig zu öffnen. Am 29. Juni erfolgte die zweite Röntgenbestrahlung. Am 1. Juli konnte man zum ersten Male feststellen, daß die Ektropionierung des unteren Augenlides sich erheblich gebessert hat. Am gleichen Tage erfolgte die 3. und am 12 Juli die 4. Röntgenbestrahlung.

Figur 1.



Am 13. Juli ergab eine Zählung der Leukozyten 4600, der Hämoglobingehalt betrug 65 pCt., die Zahl der roten 3500000. Von den Leukozyten waren diesmal 67 pCt. Myeloblasten. Während dieser ganzen Zeit fühlte sich das Kind sehr wohl, hatte guten Appetit, war ständig außer Bett und die Temperatur war meist unter 37°. Nur einmal stieg dieselbe ohne äußere Veranlassung auf 38°. Die Schwellung der rechten Gesichtshälfte war inzwischen noch weiter zurückgegangen und das rechte Auge wurde ständig offen gehalten. Der rechte Mundwinkel stand nicht mehr so tief wie früher, die Verdrängung der Nase nach links war nicht mehr so ausgesprochen. Fig. 2 gibt ein Bild von dem Aussehen des Kindes in dieser Zeit. Die Milz und die Drüsen-schwellungen am Halse waren nicht mehr nachweisbar.

Am 12. August stieg die Temperatur des Kindes auf 38,8°, es fühlte sich schlecht, hustete und wurde ins Bett gebracht. Von dieser Zeit an trat, ohne daß sich die Schwellungen im Gesicht weiter veränderten, eine immer mehr zunehmende Verschlechterung des Allgemeinbefindens ein.

Am 13. August wurde beiderseits hinten unten Knisterrasseln und zum Teil bronchiales Atmen und Reiben gehört. Es wurde eine beginnende Pneumonie an-

genommen, das Kind bekam Prießnitzsche Umschläge um die Brust, Mixtura solvens und Wein.

Am 14. August war das bronchiale Atmen hinten und links deutlich und das Reiben stärker.

Am 18. August ergab eine Blutuntersuchung bei unverändertem Lungenbefund: Hb. 40 pCt., rote Blutkörperchen 2200000, weiße Blutkörperchen 5700. Dieselben bestanden fast nur aus Myeloblasten. Der Zustand der Lunge blieb im Laufe der folgenden Tage im wesentlichen der gleiche.

Figur 2.



Vom 26. 8. ab ließ auch die Herzkraft nach und die Pulsfrequenz war fast dauernd 150. Es wurde deshalb Digalen verabreicht.

Am 31. August hatte sich ein über den ganzen Körper verbreiteter, bräunlich-roter Ausschlag entwickelt, der zum Teil aus Quaddeln bestand.

Am 2. September wurden zum ersten Mal Oedeme der Beine und Benommenheit festgestellt.

Am 7. 9. ergab eine Blutuntersuchung: Hämoglobin 20 pCt, rote Blutkörperchen 1000200, Leukozyten 10020. Auch jetzt bestanden die Leukozyten nur aus Myeloblasten. Die Haut begann zu schuppen, nachdem die Rötung verschwunden war. Bald war der ganze Körper ödematös und am linken Oberschenkel konnten auch kleine Hautblutungen nachgewiesen werden. Der Lungenbefund und die Benommenheit blieben unverändert und am 11. September trat der Tod ein.

Obduktionsbefund (Pathologisches Institut):

Abgeheiltes Chlorom der rechten Orbita. Starkes Hautödem an den Extremitäten. Chlorom in der Orbita offenbar ausgehend vom Periost der Orbitalbasis. Einwachsen von schwieligem Bindegewebe in den rechten

Nervus opticus. Starke Periostitis ossificans am rechten Jochbogen. An der rechten Außenseite des Oberkieferknochens chronisches Empyem der rechten Oberkieferhöhle. Defekt zahlreicher Zähne. Fleckige Verfettung der Herzmuskulatur. Dilatation beider Herzventrikel, Pneumonie beider Unterlappen mit frischer und alter fibrinöser Pleuritis. Leichte Schwellung der mesenterialen Lymphdrüsen. Pigmentierung der Lymphknötchen im Darm. Leichte Schwellung der periportalen Lymphdrüsen. Große stark verfettete Leber. Normalgroße Milz mit deutlichen Lymphknötchen. Leukämisches Knochenmark. Großes derbes Pankreas, sehr kleine Thymus.

In der Sektionsdiagnose wird von einem abgeheilten Chlorom gesprochen, weil eigentliches Tumorgewebe makroskopisch kaum noch sichtbar war. Daß aber tatsächlich die früher vorhanden gewesene Geschwulstbildung myeloblastischer Natur war, beweist der durch die mikroskopische Untersuchung geführte Nachweis von spärlichen Myeloblastenherden und vereinzelt Myelozyten im unteren Augenlid und im Gewebe, welches der unteren Fläche der Orbitalhöhle aufgelagert war und offenbar vom Periost derselben seinen Ausgangspunkt genommen hatte. Die Hauptmasse der noch vorhandenen Geschwulstreste am Schädel bestand aber aus rein fibrösem Gewebe.

Was die Blutbildungsorgane betrifft, so ergab die Untersuchung des Knochenmarkes, daß dessen farblose Elemente etwa zur Hälfte aus Myelozyten und zur andern Hälfte aus Myeloblasten bestand. Eosinophil granulierten Elemente waren sehr selten. In der Milz, die zur Zeit des Todes nicht mehr vergrößert war, waren die Follikel von normaler Beschaffenheit. In der dazwischenliegenden Pulpa war myeloide Umwandlung nur stellenweise nachweisbar. Sehr deutlich war in den Lymphknoten, besonders denen des Mesenteriums beginnende myeloide Umwandlung nachzuweisen. Auffälligerweise waren hier neutrophile und eosinophile Myelozyten häufiger als Myeloblasten. Sehr geringfügig und nur aus Myeloblasten bestehend, war die myeloide Umwandlung in der Leber. In den übrigen Organen wurden keine leukämischen Veränderungen nachgewiesen.

Ich hatte während des Lebens wegen Kombination der eigenartigen Schwellungen am Schädel, die auf periostale Wucherungen in der Orbita und am Oberkiefer zurückzuführen waren und ihre Malignität besonders durch die Verdrängung des Auges nach außen mit schwerer Läsion des Optikus gezeigt hatten, mit dem myeloblastischen subleukämischen Blutbefund die Diagnose auf Chlorom gestellt und den Fall auch mit dieser Diagnose in der Berl. med. Ges. demonstriert. Wie nun die Sektion ergeben hat, waren die Tumoren nicht grün, so daß also hier kein eigentliches Chlorom, sondern die ungefärbte Form der periostalen tumorartig wuchernden Abart der Leukämie vorgelegen hat. Solche Fälle von sogenanntem ungefärbten Chlorom sind wiederholt in der Literatur beschrieben

worden und als ein Beweis dafür anzusehen, daß die Grünfärbung nicht zu den wesentlichen Eigenschaften dieser Erkrankung gehört. Mit Sicherheit kann man also die Diagnose Chlorom während des Lebens nur in den seltenen Fällen stellen, wo oberflächlich gelegene Wucherungen grün durchschimmern. Für unseren Fall ist allerdings auch mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die Tumoren ursprünglich grün ausgesehen, aber unter dem Einfluß der Bestrahlung ihre Farbe verloren hatten, weil ja die sie zusammensetzenden Zellen, sonst die Träger des grünen Farbstoffs, fast ganz verschwunden waren. Sprach doch der Obduzent von einem abgeheilten Chlorom der rechten Orbita.

Im allgemeinen gilt das Chlorom als eine für die Therapie aussichtslose Krankheit. In der Tat ist es auch unmöglich, wie bei allen leukämischen Prozessen, das Grundleiden dauernd zu beeinflussen. Unsere Beobachtung zeigt aber, daß man wenigstens an den lokalen Wucherungen mit Röntgenbestrahlung recht beachtenswerte Erfolge erzielen kann, und sollte zu weiteren Versuchen in ähnlichen Fällen anspornen. Hätte diese Behandlung bei unserer Patientin früher eingesetzt, so wäre es vielleicht nicht zu der in hohem Maße entstellenden Schwellung des Gesichtes, der Herausdrängung des Auges aus der Orbita und der Optikusatrophie gekommen. Die Verhältnisse lagen allerdings in unserem Falle dadurch wohl besonders günstig für die Röntgentherapie, daß der Verlauf des Leidens kein akuter, sondern ein sehr protrahierter und, wie die geringe Beteiligung der anderen Organe zeigt, in gewissem Grade benigner war. Bekanntlich hat die Mehrzahl der Chlorome einen akuten Verlauf, immerhin aber sind doch schon wiederholt Fälle beschrieben worden, die mehr subakut und zum Teil fast chronisch verliefen. So beschreibt Klein eine halbjährige, Bauer und Dürck eine dreivierteljährige, Dock und Huber einjährige und Schmidt eine 15 monatige Dauer. Diesen Beispielen aus der Literatur reiht sich unsere Beobachtung von etwa einjähriger Dauer an.

In den meisten Fällen findet man bei den Chloromen einen ausgesprochenen leukämischen Blutbefund, bald myeloischer, bald lymphatischer Natur. Nur ein von Reid beschriebener Fall verlief vollständig aleukämisch mit normaler Leukozytenformel. Den Uebergang zu den leukämischen Chloromen bieten dann die Fälle mit subleukämischem Blutbefund, denen auch der unsere angehört. Sehr zahlreich sind die Beobachtungen myeloblastischer Chlorome nicht.

Die Diagnose Myeloblastenchlorom mußte in unserem Falle zunächst auf Grund des Blutbefundes gestellt werden. Die Mehrzahl aller Leukozyten waren große und mittelgroße Myeloblasten mit der bekannten zarten Kernstruktur und meist zahlreichen Nukleolen. Allerdings gaben dieselben keine positive Oxydasereaktion, was aber häufiger an sicheren Myeloblasten beobachtet wird. Nicht nur die Kernstruktur war für Myeloblasten absolut

typisch, sondern auch die histologische Untersuchung der Milz und der Lymphknoten bewies, daß eine Follikelatrophie und eine Wucherung myeloischen Gewebes vorlag.

Viele Myeloblasten hatten tief eingebuchtete sogenannte Riederkerne. Das Protoplasma war in den meisten Zellen bei Giemsa-Färbung himmelblau, doch enthielt es in einzelnen Exemplaren ganz spärlich eine äußerst feine Azurkörnung. In manchen Zellen wurden ein oder mehrere Vakuolen im Protoplasma gesehen (Fetttröpfchen?). Sehr bemerkenswert war der Befund von eigenartigen Körnchen oder Stäbchen (je eines in jeder Zelle) von bisweilen beträchtlicher Länge und Dicke, die teils in Vakuolen liegen. Es handelt sich hier um die zuerst von Auer, später von Pappenheim und Hirschfeld, Mosse und anderen beschriebenen eigentümlichen Einschlüsse der großen Lymphozyten bzw. Myeloblasten bei akuten Leukämien, die hier zum ersten Mal bei einer Chloroaleukämie festgestellt worden sind. Ueber ihre Bedeutung ist nichts Sicheres bekannt. Gegen Ende des Lebens, als die Erscheinungen von Seiten der Lungen und Fieber einsetzten, traten auch vereinzelt Myelozyten auf. Zu gleicher Zeit entwickelte sich eine progressiv zunehmende Anämie, mikroskopisch gekennzeichnet durch das Auftreten von Poikilozyten, Megalozyten, basophil punktierten Erythrozyten und Normoblasten, die zum Teil Kernsprössungen zeigten.

Man hielt die Chlorome früher für echte Tumoren, weil sie am Schädel oder anderen Knochen zu geschwulstartigen Auftreibungen von oft beträchtlicher Größe führen, oft infiltrativ in benachbarte Organe hineinwachsen und die Mitbeteiligung des ganzen hämatopoëtischen Apparates früher nicht bekannt war. Erst allmählich lernte man durch eingehende Untersuchungen, daß die Chlorome Systemerkrankungen des ganzen hämatopoëtischen Apparates sind und nur dadurch sich klinisch ganz anders repräsentieren als gewöhnliche Leukämien, daß an bestimmten Prädilektionsstellen, besonders am Periost der platten Schädelknochen, die Wucherungen von Leukoblastengewebe eine ganz besondere Größe erreichen. Infolgedessen liegt es nahe anzunehmen, daß die Chloromentwicklung an den am stärksten befallenen Regionen begonnen hat und erst allmählich die übrigen erkrankten Partien des Körpers mitaffiziert worden sind.

Auch in unserem Falle war es nur auf mikroskopischem Wege möglich festzustellen, daß Knochenmark, Leber und Lymphknoten und in geringerem Grade die Milz Sitz leukämischer, speziell myeloblastischer Wucherungen waren. Man muß allerdings wohl annehmen, daß die leukämischen Veränderungen dieser Organe anfänglich viel entwickelter waren und ebenso wie die Tumoren am Schädel erst unter dem Einfluß der Röntgenbehandlung sich zurückgebildet haben. Im Uebrigen spricht aber der ganze Verlauf auch in unserem Falle dafür, daß zunächst das Periost des unteren Orbitalbodens und der Außenfläche des rechten Oberkiefers erkrankt waren und daß erst allmählich die übrigen Blutbildungsorgane mit ergriffen worden sind.