

Sonderabdruck aus

Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin

69. Kongreß 1963

Verlag von J. F. Bergmann in München

XXVII

Aus der Hämatologischen Abteilung
(Leiter: Privatdozent Dr. H. GERHARTZ)
der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. H. Frhr. v. KRESS)

Vergleichende cytologische und histologische
Knochenmarkuntersuchungen bei Hämoblastosen

Von
K. E. HAMPEL und H. GERHARTZ (Berlin)

Mit 1 Textabbildung

Die Vielfältigkeit von Beziehungen zwischen den hämopoetischen und reticulohistiocytären Systemen des Knochenmarks hat zu zahlreichen Deutungsversuchen geführt. Unterstellt man die Richtigkeit der Parallelität von Reticulumzellsystem und argyrophilem Fasernetz (8), so bleibt doch bei Hämoblastosen in vielen Fällen die Frage offen, ob eine gleichzeitige reticuläre Proliferation als Wucherung hypothetischer,

pluripotenter Stammzellen (17), als eine dem retothelialen System parallel gehende Systematisierung (8), als eine primäre Reticulose mit sekundär hämopoetischer Differenzierung (7), oder — wie beispielsweise bei der Lymphadenose — als organoide Nachahmung des lymphoreticulären Gewebes (1, 9) bzw. Symbiose (21) oder als eine überhaupt exogen bedingte Begleitfibrose (4, 14, 16, 27) anzusehen ist.

Es lag uns daran zu klären, ob und inwieweit durch vergleichende cytologische und histologische Knochenmarkuntersuchungen qualitative und quantitative Aussagen über den Reticulinfasergehalt bei Hämoblastosen möglich sind und durch eine histologische Bearbeitung zusätzliche Informationen erhalten werden können.

Dabei erschienen uns Markbröckelausstriche zur quantitativen Beurteilung des Reticulinfasernetzes (5) ungeeignet, da die histomorphologische Topographie zerstört und das reticuläre Maschenwerk sehr ungleichmäßig meist auf dichte Stellen verteilt wird. Bei gleichmäßiger Schnittdicke lassen lediglich histologische Knochenmarkpräparate quantitative Aussagen zu (18).

Wir haben daraufhin bei 16 Hämoblastosepatienten, die in der folgenden Tabelle zusammengefaßt sind, Knochenstanzen nach der Methode von BARTELHEIMER (2) aus dem Beckenkamm entnommen, elektrolytisch entkalkt und die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin, Azan und nach GÖMÖRI (10) gefärbt. Wie aus der Tabelle hervorgeht, waren fast alle Patienten cytostatisch vorbehandelt.

Den bisherigen Mitteilungen über Reticulinfaservermehrungen bei chronischen Lymphadenosen durch FRESEN (9), HASHIMOTO (12), PAPAGEORGIOU u. Mitarb. (19), PRIBILLA u. Mitarb. (20), sowie VIDEBAEK u. Mitarb. (25) möchten wir zunächst zwei Beobachtungen bei subchronischer Lymphadenose anfügen.

Beim ersten Patienten (1) mit einer mäßigen Leukocytose von 25000 war im Blut wie auch im Knochenmark ein hoher Gehalt an polymorphen Prolymphocyten und Lymphoblasten auffällig, verbunden mit einer mäßigen Mastocytose. Ergab die Sternalpunktion nur wenig Material, so deckte die Markhistologie eine dichte Rundzellwucherung mit weitgehender Verdrängung der Hämopoese sowie eine ausgeprägte Vermehrung und Vergrößerung der argyrophilen Gitterfasern auf. Autoptisch wurden leukämische Infiltrate in Milz, Leber, Nieren und Darm gesichert¹. Der zweite Patient (2) wies bei erheblicher leukämischer Ausschwemmung bis zu 150000 Zellen ebenfalls vorwiegend polymorphe Prolymphocyten und Lymphoblasten, teilweise mit positiver PAS-Reaktion auf. Bei fortgeschrittener lymphatischer Metaplasie verstarb er im Lymphoblastenschub. Auch hier waren die versilberbaren Fasern im Knochenmark deutlich vermehrt und vergrößert.

Bei einer aleukämischen Lymphadenose (3) und einer chronisch-leukämischen (4) sahen wir ebenfalls eine deutliche, bei zwei anderen Patienten (5, 8) nur eine leichte Faservermehrung, während bei zwei

¹ Sektionsprotokoll aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr. W. MASSHOFF).

weiteren Patienten mit chronischer Lymphadenose keine Veränderungen des argyrophilen Fasernetzes gegenüber der Norm erkennbar waren.

Über Reticulinfaservermehrungen bei Myelosen wurde von WILDHACK (26) berichtet.

Vereinzelt wurden Übergänge zum Retothelsarkom (23, 26) beobachtet. Reaktive Faservermehrungen bei myeloischer Leukämie sah MASSHOFF (16) nach Urethan- und BERGSTRÖM (4) nach P³²-Behandlung.

Tabelle. *Kasuistik*

	Alter	Diagnose	Krankheitsdauer	cytostatische Vorbehandlung	Fasergehalt des Knochenmarks
1	61	subchronische Lymphadenose	3 Monate	22,5 mg TEM 16 mg TEM	deutlich vermehrt
2	74	subchronische Lymphadenose	5 Monate	1,57 mg MP	deutlich vermehrt
3	59	aleukämische Lymphadenose	2 Jahre	0,952 g MP 49,5 mg TEM	vermehrt vermehrt
4	55	chronische Lymphadenose	4 Jahre	Thio-TEPA 165 mg	leicht vermehrt
5	60	chronische Lymphadenose	11 Jahre	TEM 513 mg	
6	73	chronische Lymphadenose	4 Jahre	etwa 1,1 g MP	normal
7	76	chronische Lymphadenose	2 Jahre	Endoxan 2 g TEM 3 mg	normal
8	64	chronische Lymphadenose	9 Jahre	TEM 21 mg	leicht vermehrt
9	55	chron. Myelose atroph. Lebercirrhose	8 Jahre	Dimethylmyleran 62 mg Myleran 2,38 g	deutlich vermehrt fleckförmig
10	55	chron. Myelose	1 Jahr	Azetepa 1,2 g Myleran 292 mg Myleran 236 mg	normal
11	56	chron. Myelose	1 1/4 Jahre	Myleran 236 mg	normal
12	75	subakute Myelose	2 Monate	—	normal
13	74	chron. Myelose Myeloblastenschub	4 Jahre	TEM 274 mg Azetepa 32 g Myleran 150 mg Vincristin 7,8 mg	mäßig vermehrt
14	66	Paramyeloblastenleukose	4 Monate	Vincristin 11,5 mg Purinethol 1,4 g	normal jedoch vergrößert
15	66	M. Waldenström	5 Jahre	Endoxan 54,75 g MP 3,19 g	deutlich vermehrt
16	65	lymphoide Reticulose (UZ: ∅ Paraproteinämie)	2 Jahre	Endoxan 17,6 g MP 1,454 g	gering vermehrt

MP = Methylprednisolon

Ähnliche Veränderungen sahen wir bei einer Patientin (9) mit chronischer Myelose, die zugleich seit 4 Jahren an einer atrophischen Lebercirrhose litt. Einer massiven grauen Hyperplasie vorwiegend myelocytären Typs mit zahlreichen Riesenzellen und mehrfacher Leukocytenausschwemmung von über 100000 entsprach der histologische

Knochenmarkbefund. Bei Versilberung wurde eine deutliche Markfibrose (Abb. 1a) wechselnden Ausmaßes, stellenweise eine endostale Reticulinfaservermehrung nachgewiesen.

Zwei andere Kranke mit chronischer (10, 11) und eine Kranke mit subakuter Myelose (12) ließen hingegen einen normalen Reticulinfasergehalt im Knochenmark erkennen.

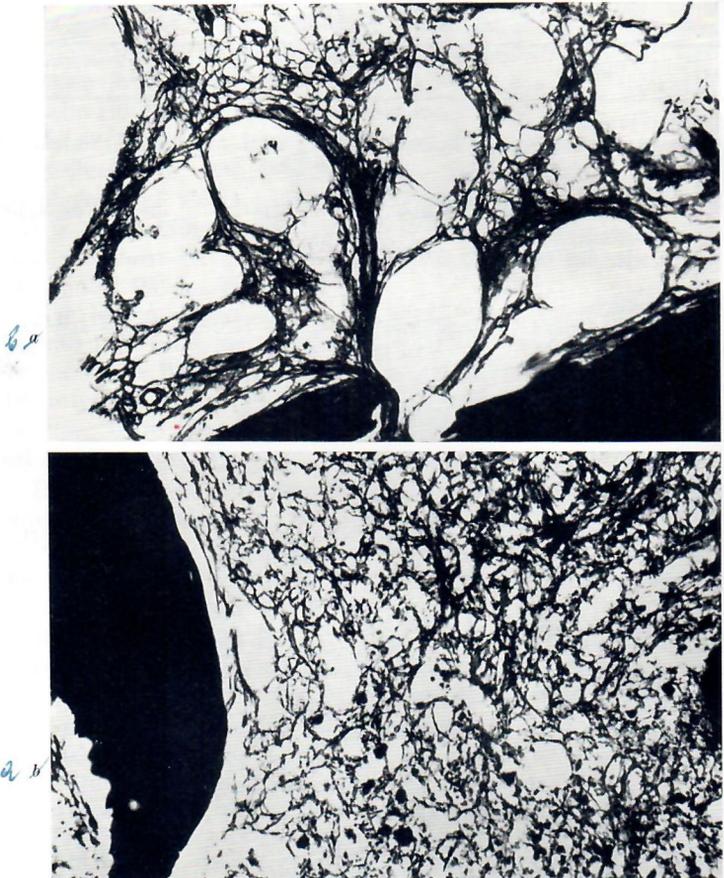


Abb. 1a und b. *a* Myelofibrose bei chron. Myelose und atrophischer Lebereirrhose (128 \times);
b Reticulinfaservermehrung bei Morbus Waldenström (160 \times)

Ein weiterer Patient mit einer chronischen myeloischen Leukämie ließ dagegen im Stadium des finalen Myeloblastenschubs mit fast vollständigem Myeloblastenmark eine Vermehrung und Vergrößerung der argyrophilen Fasern erkennen. Zugleich bestand eine Verdickung und Auftreibung der Bälkchen mit deutlicher Verbreiterung der Osteoidsäume wie bei beginnender Osteosklerose.

Bei einer Paramyeloblastenleukämie (14) fand sich keine eindeutige Faservermehrung, jedoch hatten wir den Eindruck, daß die Fettzellen

von einem vergrößerten Netzwerk von Gitterfasern eingerahmt waren. Bei einem Patienten (15) mit Makroglobulinämie Waldenström fanden wir im Knochenmark neben einer Wucherung von kleinen lymphoiden Reticulumzellen (23) mit plasmacellulärer Differenzierungstendenz und deutlicher Mastocytose eine ausgeprägte strangförmige Faservermehrung (6, 11, 13, 24) (Abb. 1b), die einerseits vergrößerte Faserzüge und andererseits ein außerordentlich dichtes und feinmaschiges Gitterfasergestüttaufwies. Hingegen konnten wir bei einer Patientin mit lymphoide paraproteinämischer Reticulose (16) lediglich eine geringe, zum Teil feinmaschige Faservermehrung nachweisen.

Wie unsere Untersuchungen ergeben, bleibt im Knochenmark auch bei fortgeschrittener Verdrängung der Hämopoese durch leukämische bzw. reticuläre Proliferation das argyrophile Fasernetz erhalten. Gelegentlich kann es zu reaktiven reticulären Wucherungen bis zur Myelofibrose kommen. Angesichts der Vielfalt der Noxen (22, 23), die zu Retothelreaktionen des Knochenmarks führen, sind Reticulinfaser vermehrungen bei Hämoblastosen nur wenig diagnostische Bedeutung zuzumessen.

Literatur

1. APITZ, K.: Über eine leukämische Lymphoretikulose. Virchows Arch. path. Anat. **304**, 65 (1939).
2. BARTELHEIMER, H., u. J. M. SCHMITT-ROHDE: Die Biopsie des Knochens als differentialdiagnostische klinische Methode. Klin. Wschr. **35**, 429 (1957).
3. BENECKE, E.: Über leukämische Myeloretikulose mit Übergang in Retothelsarkom. Virchows Arch. path. Anat. **306**, 491 (1940).
4. BERGSTROM, I.: Zit. nach ROHR (23).
5. BOROVICZÉNY, K. G. v.: Versilberung der Gitterfasern in hämatologischen Präparaten. I. Befunde bei Plasmocytomen, Makroglobulinämien und Purpura hyperglobulinaemica. Acta haemat. (Basel) **21**, 65 (1959).
6. BRÜCHER, H.: Untersuchung der Morphologie der Makroglobulinämie Waldenström. Dtsch. Arch. klin. Med. **203**, 414 (1956).
7. BRÜCHER, H.: Zur Abgrenzung der Retikulosen von den Leukosen bzw. Hämoblastosen. Dtsch. Arch. klin. Med. **203**, 152 (1956).
8. FRESEN, O.: Die Beziehungen der Hämoblastosen zum retothelialen System. Acta haemat. (Basel) **7**, 172 (1952).
9. FRESEN, O.: Die retotheliale Hämoblastosen. Virchows Arch. path. Anat. **323**, 312 (1953).
10. GÖMÖRI, G.: Silver impregnation of reticulum in paraffin sections. Amer. J. Path. **13**, 993 (1937).
11. HAAS, W., H. HOFMANN und W. TEICHMANN: Zur Nosologie der Makroglobulinämie Waldenström. Z. klin. Med. **154**, 252 (1956).
12. HASHIMOTO, M.: Pathology of bone marrow. Acta haemat. (Basel) **27**, 193 (1962).
13. LENNERT, K.: Die pathologische Anatomie der Makroglobulinämie Waldenström. Frankf. Z. Path. **66**, 201 (1955).
14. LETTERER, E.: Pathologisch-anatomische Beobachtungen an urethanbehandelten Erkrankungen. Klin. Wschr. **26**, 385 (1948).
15. LUBARSCH, O.: Handb. spez. patholog. Anat. Hist. I/2/647, Berlin: Springer 1927.
16. MASSHOFF, W., u. W. HEINZEL: Das pathologisch-anatomische Bild der urethanbehandelten chronischen Myelose. Dtsch. med. Wschr. **75**, 1722 (1950).
17. MAXIMOW, A.: Über die Entwicklung der Blut- und Bindegewebszellen beim Säugetierembryo. Folia haemat. (Lpz.) **4**, 611 (1906).
18. PAPA-GEORGIU, A., u. J. M. SCHMITT-ROHDE: Vergleichende Untersuchungen von Sternalmarkausstrichen mit der Knochen-Mark-Biopsie beim diffusen Plasmocytom. Dtsch. Arch. klin. Med. **206**, 574 (1960).
19. PAPA-GEORGIU, A., u. J. M. SCHMITT-ROHDE: Knochenbiopsische Untersuchungen bei Lymphadenosen. Dtsch. Arch. klin. Med. **207**, 394 (1961).
20. PRIBILLA, W., u. H. F. OETTGEN: Die Knochenbiopsie als diagnostische Methode bei generalisierten Markerkrankungen. Folia haemat. (Frankfurt) N.F. **2**, 377 (1958).
21. RÖSSLE, R.: Das Retothelsarkom der Lymphdrüsen. Seine Formen und Verwandtschaften. Beitr. path. Anat. **103**, 385 (1939).
22. ROHR, K.: Reaktive Retikulosen des Knochenmarks. Acta haemat.

(Basel) 7, 321 (1952). — 23. ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark. Stuttgart: Thieme 1960. — 24. UNDRITZ, E.: Der Knochenmarkbefund bei der Makroglobulinämie Waldenström. Schweiz. med. Wschr. 87, 1431 (1957). — 25. VIDEBAEK, A., und H. POULSEN: Myelofibrosis complicated by lymphogenous leukaemia. Acta haemat. (Basel) 17, 250 (1957). — 26. WILDHACK, R.: Chronische Myelose und Retikulosarkom. Acta haemat. (Basel) 17, 223 (1957). — 27. ZBINDEN, G., u. A. STUDER: Beurteilung der unspezifisch-toxischen Wirkungen von Arzneimitteln aus dem Knochenmark der Ratte. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 226, 180 (1955).

Dr. K. E. HAMPEL, 1 Berlin 49,
Hämatologische Abteilung der I. Medizinischen Klinik der FU