

Familiäre Milz- und Lebervergrößerung mit Anämie und gutartigem Verlauf.

Von Prof. Dr. A. Plehn in Berlin.

In Heft 1 des 187. Bandes von Virchows Archiv — 1906 — berichtet Friedrich Schlagenhauer „Ueber meist familiär vorkommende histologisch charakteristische Splenomegalien (Typus Gaucher)“ und bespricht die bis dahin publizierten Beobachtungen eingehend, besonders vom Gesichtspunkte des Histologen aus. Ich darf deshalb bezüglich der Literatur auf diese Arbeit Schlagenhauers verweisen.

In der zehnten Tagung der Pathologischen Gesellschaft in demselben Jahre trug Schlagenhauer über den gleichen Gegenstand vor und demonstrierte seine darauf bezüglichen Präparate.

Es handelt sich nach ihm im wesentlichen um eine Affektion, wahrscheinlich des ganzen lymphatischen, bezüglich hämatopoëtischen Systems, welche sich besonders in beträchtlicher Vergrößerung der Milz und der Leber ohne Ascites äußert, aber auch die Lymphdrüsen teilweise mit betrifft. Wo das Knochenmark histologisch untersucht wurde, zeigte es dieselbe charakteristische Veränderung wie die genannten Organe, nämlich eine Wucherung großer, einen oder mehrere relativ kleine Kerne führender Zellen mit reichlichem, zuweilen wabenförmig differenziertem Plasma ohne Pigment. Die Zellen werden von den Einen als epitheloide, von den Andern als endotheliale betrachtet, während Schlagenhauer selbst den Prozeß, wie gesagt, als einen hyperplastischen ansieht und mit „Pseudoleukämie“ — [d. h. also in meinem Sinne wohl mit latenter Leukämie resp. Aleukämie?¹⁾] — in Analogie bringt. Dabei gesteht er aber der mehrfach bei den Erkrankten, wenn auch in atypischen Formen gefundenen Tuberkulose

eine mögliche Bedeutung als letzter Ursache der Gewebsirritation zu.

Klinisch ist hervorzuheben: Das familiäre Auftreten; von den sechs bisher mitgeteilten Beobachtungen betrafen nur zwei singuläre Fälle; dreimal handelte es sich um die Erkrankung von je zwei, einmal um je vier Geschwister. Der Verlauf betrug Jahre und Jahrzehnte, und der Tod war anscheinend nur einmal direkt durch die Krankheit selbst bedingt.

Milz- und meist Leberschwellung beherrschten auch das klinische Bild, und einige Lymphdrüsen fanden sich zuweilen schon intra vitam mehr oder weniger vergrößert. Ascites fehlte regelmäßig. Es bestand nur einmal schwere Anämie mit relativer Vermehrung der weißen Blutkörperchen bis 1:56 (Fall von Picoùs und Raymond). Im übrigen fehlte Anämie zeitweilig ganz, zeitweilig war sie geringgradig. Mehrfach findet sich diesbezüglich nichts erwähnt. Ueber den genaueren histologischen Blutbefund sind (wenigstens in der mir im Original zugänglichen Literatur) keine Angaben gemacht.

Die Farbe der Hautdecke wird meistens als pigmentiert: bleifarben, bronzefarben, gelbbraun bezeichnet, was Schlagenhauer mit der sonstigen Pigmentierung, z. B. der Muskelfasern in Uterus und Milz, sowie den Gefäßendothelien der letzteren in Parallele stellt. Einmal war die Haut leicht ikterisch. Mehrfach wird Neigung zu Schleimhautblutungen angegeben.

Besondere Beschwerden hatten die Kranken während Reihen von Jahren durch ihren Zustand offenbar nicht; wiederholt ist derselbe intra vitam nur zufällig entdeckt worden.

Ich glaube, daß die folgenden eigenen Beobachtungen hierher gehören:

Fall 1. E. X., 16 Jahre, sucht am 15. Juli 1907 mit ihrer Mutter die Sprechstunde auf. Zartes, wohlgebildetes, in seiner Entwicklung aber sehr zurückgebliebenes Mädchen. Macht geistig und körperlich den Eindruck eines 11–12jährigen Kindes; dabei sehr lebhaft und intelligent; lernt gut in der Schule.

Schwerer Ikterus; Haut dunkelzitronengelb; Konjunktiven dunkelgelb; Lippen lassen die gewöhnliche Rotfärbung vermissen und erscheinen blaß-gelblichgrau. Kind ist immer sehr blaß gewesen; über die Beschaffenheit des Stuhls kann keine Auskunft erteilt werden; kolikartige Schmerzen haben niemals bestanden, doch wird über ein Gefühl von Spannung und Fülle im Leibe geklagt.

Die Untersuchung ergibt dann weiter: Zunge belegt; Puls nicht verlangsamt; Temperatur normal; zurzeit kein Hautjucken; doch gibt die Mutter an, daß früher oft heftiges Jucken aufgetreten und dann große gelbe Quaddeln auf der Haut entstanden seien. Die Leber ist deutlich vergrößert, die Lebergegend sehr druckempfindlich, die Gallenblase selbst aber nicht deutlich fühlbar.

In der linken Mittelbauchgegend befindet sich ein großer, unregelmäßig höckeriger Tumor, welcher der Milz zu entsprechen scheint. Die Lymphdrüsen sind nicht vergrößert.

Die Untersuchung des Blutes ergibt: Hb: Fleischl 20 %, Sahli 40 %. Im Trockenpräparat, gefärbt nach Romanowsky (eigene Modifikation): Starke Anisozytose und Anisochromose; sehr viel Mastzellen, wenig Blutplättchen; kernhaltige rote. Harn eiweißfrei.

Unter Bettruhe, Abführen mit Rizinusöl und regelmäßigen täglichen Darmeingebungen sowie Prießnitzumschlägen über den Leib und blander Diät färbte sich der Stuhl in wenigen Tagen, und der Ikterus war am 24. Juli 1909 fast ganz verschwunden, sodaß die schwere Anämie deutlich hervortrat.

Der Leib war weich geworden und gestattete bessere Palpation. Diese zeigte, daß die Leber immer noch, wenn auch weniger, vergrößert ist. Die Milz dagegen reicht als harter Tumor bis fast zur Symphyse herab und überragt die Linea alba noch handbreit nach rechts. Um die Taille zeigt dieser Milztumor eine deutliche Schnürfurche. Dabei subjektives Wohlbefinden. Ordination: Arsen und Eisen, das gut vertragen wird.

1. August 1907. Patientin sieht bedeutend wohler aus, obgleich sie vor wenigen Tagen wieder an „Verdauungsstörungen“ gelitten hat und an Uebelkeit, Erbrechen, Schmerzen in der rechten Seite; doch ging das rasch vorüber; kein Ikterus.

Leber: In der Mamillarlinie: Oberer Rand der fünften Rippe überragt nach unten kaum den Rippenbogen. Bei tiefer Palpation erscheint die Gallenblasengegend stark druckempfindlich und der Kopf der Gallenblase vielleicht momentweise fühlbar. Hb: 50 % (nach Sahli).

Ordination: Arsen und Eisen fortsetzen; Karlsbader Salz; später aufs Land nach Oberschlesien.

¹⁾ Vgl. Verhandlungen des Vereins für innere Medizin, Berlin 1906, sowie Hämatologische Gesellschaft, Folia hämatologica, 1909.

Der intelligente und gebildete Vater macht dann weiter noch folgende Angaben: Im Alter von drei Jahren habe das Kind fünf Monate lang an kolossal aufgetriebenem Leibe infolge von Wassersucht gelitten. Die Beine sollen dabei aber dünn und der Harn eiweißfrei geblieben sein. Vorher hatte einer unserer ersten Kliniker das Mädchen an Fieber und Herzbeutelentzündung behandelt. Im Alter von sieben Jahren wieder Leibwassersucht; wieder ohne daß die Beine beteiligt waren und der Harn Eiweiß enthielt.

Eine „dicke Milz“ habe das Kind seit frühester Jugend gehabt und seitdem auch an kurzen Fieberanfällen mit Schüttelfrost und Temperaturerhebungen bis über 39 gelitten; immer sei es sehr blaß gewesen.

Mai 1908. Zustand ziemlich unverändert; geht im ganzen gut.

März 1909. Das nunmehr 18jährige, auffallend hübsche, gut proportionierte, grazile Mädchen macht in seinem Wesen und körperlichen Entwicklungszustand den Eindruck einer 14jährigen. Sie hat nach Absolvierung der Töchterschule den letzten Winter Tanzstunde genommen, auch auf Familienfesten ohne Schaden die ganze Nacht getanzt und sich ausgezeichnet dabei amüsiert.

Jetzt bringt die Mutter sie, weil sie „wieder gelb“ ist. Blasser, durchsichtiger Teint, deutlicher Ikterus geringen Grades. Hb. 45%. Leber: deutlich vergrößert; Milz: überragt den Rippenbogen $1\frac{1}{2}$ handbreit (hat sich also ganz außerordentlich zurückgebildet!). — Ordination: Karlsbader, Diät, Arsen. — Mitte Juni 1909 noch blasser, durchsichtiger Teint, aber völliges Wohlbefinden. Eine Untersuchung fand nicht statt.

Fall 2. 22. Juli 1907. Herr X., 61 Jahre, Geschäftsmann, Vater des Mädchens, gibt an, daß sein Vater Arzt in Thüringen gewesen sei. Dieser habe ihm erzählt, daß er (der Sohn) mit einer sehr großen Leber geboren wurde und daß er dann als Kind und in jungen Jahren immer „gelb“ gewesen sei. Den Krieg 1870–71 hat Herr X. ohne Beschwerden als Kombattant mitgemacht, Malaria oder „kaltes Fieber“ habe er niemals gehabt. Einige Jahre nach dem Kriege sei von dem damaligen Assistenten eines Berliner Krankenhauses (jetzt einer unserer ersten Chirurgen) eine „große Leber“ und eine „ungeheuer große Milz“ bei ihm gefunden und die Diagnose „Pseudoleukämie“ gestellt worden. Herr X. sei immer etwas blaß, aber seit der Kindheit niemals krank und auch niemals wieder „gelb“ gewesen. Der Harn habe niemals Eiweiß oder sonstige krankhafte Beimengungen enthalten, sei aber immer auffallend dunkelrot gewesen.

Status: Ziemlich blasser, etwas magerer, aber sonst gesund aussehender Mann, dessen Aeußeres seinem Alter entspricht. Bauchdecken schlaff; Lebertrand vorn bei der Inspiration eben fühlbar, hart, etwas druckempfindlich; Milz überragt den Rippenbogen gut $1\frac{1}{2}$ handbreit, Konsistenz derb, Rand abgerundet. Herr X. gibt an, niemals spezifisch infiziert gewesen zu sein; seine Frau hat nie abortiert. Mitte Juni 1909 befand er sich unverändert wohl.

Fall 3. Herr X., ein 26 Jahre alter Bankbeamter, Sohn des vorigen und rechter Bruder des Mädchens. Nach Angabe seiner Eltern seit der Kindheit immer blaß; seit der Kindheit auch Milz- und Leberschwellung, aber nie ernstlich krank gewesen; Schule glatt durchgemacht.

Januar 1908. Schlanker, gut mittelgroßer, blasser Mann, der, wie seine Schwester, 4–5 Jahre jünger aussieht, als er ist. Geringe Leber-, stärkere Milzvergrößerung.

6. März 1908. Herr X. gibt an, vor 14 Tagen „Influenza“ durchgemacht und dabei quittengelb gewesen zu sein; auch habe er sich sehr matt und elend gefühlt, Schmerzen im Kreuz und mehrere Tage lang Fieber über 38° gehabt, er könne sich davon garnicht erholen.

Status: Patient sieht sehr anämisch, aber nicht mehr ikterisch aus. Leber reicht in der Mamillarlinie vom unteren Rand der fünften Rippe bis einquerfingerbreit unter den Rippenbogen, Rand bei der Inspiration deutlich palpabel, weich. Milzrand: vier querfingerbreit unterhalb des Rippenbogens fühlbar, macht beim Gehen, das Herrn X. sehr erschöpft, lebhaft Schmerzen. Harn: eiweißfrei, enthält reichlich Urobilin. Hb. 48%. Mikroskopisch (gefärbt nach Romanowsky, eigene Modifikation): Anisozytose, Anisochromose, viele Megalozyten, meist schwach gefärbt; Megaloblasten nicht ganz sicher, viele kleine Hämoglobinkugeln; basophile Punktierung; äußerst spärliche Blutplättchen; anscheinend relative Leukozytose (nicht ausgezählt), viele große mononukleäre, ungranulierte; viel Netzzellen und freie Kerne. Ordination: Ruhe zu Hause in frischer Luft; Diät; leichte hydriatische Behandlung; Arsen. Wie 14 Tage später berichtet wurde, besserte sich der Zustand bei diesem Regime so rasch, daß Herr X. seine Tätigkeit bei der Bank bereits ohne Beschwerden wieder aufnehmen konnte. Er befand sich dann wohl bis zum 15. Juni 1909, wo nach Extraktion einiger Zahnwurzeln angeblich eine lebhaft Blutung auftrat, die sich mit Eisenchloridwatte etc. zu Hause nicht stillen ließ. Patient wurde deshalb am folgenden Tage in meine Krankenabteilung ge-

bracht. Hier stand die nur noch mäßige Blutung nach Kompression mit Gelatinetampons. Patient erscheint kaum anämisch. Die Untersuchung ergab: Geringe Blässe der Haut; Leber nicht nachweisbar vergrößert; Milz überragt den Rippenbogen fast handbreit; Hb. 65%; mikroskopisches Bild (gefärbt nach Giemsa) durchaus normal.

Eine ältere Schwester der vorigen ist sehr zart, soll die Organveränderungen der Geschwister aber nicht haben. Sie leidet zeitweilig an psychotischen Zuständen, anscheinend auf hysterischer Grundlage. Eine andere, ebenfalls ältere Schwester, ist desgleichen äußerst nervös.

Trotz mancher Abweichungen und Besonderheiten haben meine Fälle mit dem von Schlagenhauer selbst mitgeteilten und den von ihm aus der Literatur zusammengestellten die wichtigsten klinischen Züge gemeinsam: Vor allem 1) die Familiarität, wobei ganz besonders hervorgehoben zu werden verdient, daß meine Beobachtung bis jetzt die einzige ist, wo die Organveränderung bei den Gliedern zweier Generationen vorkam; 2) die überraschende Gutartigkeit des Verlaufs: Der Familienvater hat die Organveränderungen angeblich mit auf die Welt gebracht, jedenfalls seit frühester Kindheit besessen; hat damit als Mann die Strapazen eines Feldzuges ohne Schaden ertragen und befindet sich jetzt als 63jähriger Mann, trotz Fortdauer der Milzschwellung und Anämie, so gut wie irgendein Altersgenosse, wenn er auch zugibt, daß er mit Rücksicht auf seinen Zustand stets besonders solide gelebt habe.

Wenn man seinen Bericht von der „ungeheuren Größe“ seiner Milz in den siebziger Jahren wörtlich nehmen darf, so hat seit dieser Zeit der Umfang des Organs sogar ganz wesentlich abgenommen.

Unzweifelhaft hat letzteres bei der Tochter stattgefunden. Bei ihr habe ich mich im März 1907 und im Mai 1908 persönlich von den enormen Dimensionen ihrer Milz überzeugen können, welche damals den Leib des zarten Mädchens ausdehnte und ihr das Aussehen einer Gravida verlieh, während sie jetzt trotz der immer noch schweren Anämie ohne Beschwerden Bälle mitmacht.

Daß die paar Arsenkuren diesen außerordentlichen Rückgang bedingt haben sollten, ist mir nicht sehr wahrscheinlich, wenn sie auch zweifellos einen günstigen Einfluß ausübten. Eher möchte ich glauben, daß die Rückbildung spontan mit der Pubertätsentwicklung erfolgt ist. Wie? und weshalb? Das ist freilich schwer zu sagen. 3) Es findet sich in den bisher publizierten Fällen nicht regelmäßig die bei meinen drei Klienten beobachtete Anämie, welche bei den beiden Geschwistern das Bild beherrscht und auch zeitweise in dem histologischen Blutbilde ihren Ausdruck findet.

Andererseits ist bei meinen Klienten nichts zu erfahren von 4) Blutungsneigung und 5) Hautpigmentierung, wie sie in den meisten bisher mitgeteilten Fällen ähnlicher Art sich angegeben findet. Die Blutung bei dem Sohn nach der Zahnextraktion kann nur unbedeutend gewesen sein. Das Mädchen menstruiert schwach.

Dagegen trat bei den beiden Geschwistern zeitweilig zum Teil schwerer Ikterus auf; der Vater hatte in seiner Kindheit dauernd daran gelitten. Ohne über das Wesen dieses Ikterus des Vaters urteilen zu wollen, da nur dessen eigene Mitteilungen davon Kenntnis geben, möchte ich den temporären Ikterus bei den beiden Kindern nicht mit dem Grundleiden in direkte Verbindung bringen, sondern für einen sogenannten katarrhischen halten, besonders weil er sich durch Abführen und ein paar diätetische Maßnahmen so leicht beseitigen ließ. Daß die damit verbundene Gallenstauung vorübergehend gesteigerte Beschwerden seitens der geschwellenen Leber zur Folge hatte, ist trotzdem erklärlich.

Bei dem Mädchen scheint in der Kindheit wiederholt Ascites aufgetreten zu sein.

Alles in allem genommen, spricht gerade der Blutbefund in meinen Fällen für die Schlagenhauersche Auffassung dieser Erkrankungsgruppe als einer Affektion des „gesamten hämatopoëtischen Systems“ auf der Grundlage angeborener — bei meinen beiden jüngeren Patienten würde man sagen können ererbter Disposition.

Mit einer der bisher bekannten Formen von (latenter) Leukämie und „Pseudoleukämie“ scheint mir das Leiden trotzdem

keineswegs identisch zu sein, und zwar klinisch — abgesehen von der Familiarität — wegen des in allen bisher beobachteten Fällen ungemein langwierigen, bezüglich gutartigen Verlaufs, und histologisch wegen der Beschaffenheit der gewucherten Zellen, die sich mit ihren kleinen, oft mehrfachen und selbst vielfachen Kernen in einem umfangreichen, blassen Plasmaleib doch sehr wesentlich von allem unterscheiden, was meines Wissens seither bei Leukämie und Pseudoleukämie beschrieben worden ist. Der histologische Befund bei meinen Klienten steht freilich noch aus.

Praktisch lehren diese Beobachtungen, daß man in Fällen wie den vorliegenden mit einer ungünstigen Prognose nicht zu rasch bei der Hand sein darf und namentlich an deren letzte Konsequenz — die Milzexstirpation — nicht herantreten soll, ohne eine genaue Familienanamnese erhoben und womöglich auch die Geschwister untersucht zu haben.

Ich hatte bei dem Mädchen nach der Anamnese und wiederholter gründlicher Untersuchung zuerst Banti diagnostiziert und Aufnahme in die Klinik vorgeschlagen, um nach Umbers Vorgang die Stoffwechselbilanz festzustellen und davon die Operation abhängig zu machen; als ich dann von dem gutartigen Verlauf bei Vater und Bruder Kenntnis erhielt, änderte sich natürlich die Indikationsstellung.
