

Ueber die Aleukaemische Retikulose* (Letterer-Siwe'sche Krankheit)

Von

Erich Letterer

Pathologisches Institut der Universität Tuebingen

(Received for publication, May 11, 1961)

Bei meinen Besuchen im Ausland hat man nicht selten auf meine Autorenschaft der Letterer-Siwe'schen Krankheit Bezug genommen und den Wunsch geäußert, vom Autor selbst etwas zum Stand der Problematik dieser Krankheit zu hören. Ich darf sagen, dass ich selbst erstaunt war über die weltweite Diskussion, welche das von mir¹⁾ zuerst als aleukaemische Retikulose beschriebene Krankheitsbild in den Arbeiten der klinischen und pathologisch-anatomischen Forscher gefunden hat. Erst kürzlich hat Rewald²⁾ in Mar del Plata (Argentinien) eine ausgedehnte historische Studie und zusammenfassende Darstellung der gesamten Materie geschrieben und bezeichnet, einem Vorschlag englischer Autoren folgend, die Krankheit als Letterer-Christian'sche Erkrankung. Ich muss sagen, dass ich es vom Standpunkt historischer Gerechtigkeit richtiger finden würde, von Hand-Letterer-Krankheit zu sprechen, denn Hand³⁾ war es doch, wiewohl er ihr eigentliches Wesen nicht richtig erkannte, der 1893 eine von ihm für Tuberkulose gehaltene xanthose Retikulose als erster beschrieb, welcher dann später Schueller⁴⁾ 1916 die Beobachtung zerstörender Knochenprozesse hinzufügte, während Christian⁵⁾ 1919 die Trias von Knochenzerstörung, Exophthalmus und Diabetes insipidus bei dieser Krankheit fand. Daher sprach man dann von Hand-Schueller-Christian'scher Krankheit. Da man heute die von mir beschriebene Retikulose als ein Vorstadium der Hand-Schueller-Christian'schen Krankheit ansieht, so schien der Name Letterer-Christian'sche Krankheit berechtigt. Angelsächsische, insbesondere amerikanische, Autoren sprechen, der Morphologie des mikroskopischen Bildes entgegenkommend, von non lipid und von lipid reticulosis.

Als ich, ein damals noch junger Assistent des Würzburger Pathologischen Institutes, im Oktober des Jahres 1923, also vor 38 Jahren, die Obduktion eines sechs Monate alten Kindes vornahm, dessen Leiche mit der Diagnose "Otitis media purulenta, Abszess am Hinterkopf, Sepsis, Purpura, Bronchopneumonie" dem Institute übergeben worden war, ahnte ich nicht, damit ein Krankheitsbild vor mir zu haben, welches bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht beschrieben worden

* Vortrag gehalten am 24. April in der Tohoku Medizinischen Gesellschaft.

war. Aber die histologische Untersuchung liess ein klar charakterisierbares Bild erkennen. Die Vergroesserung der Milz und der Lymphknoten war durch eine teils diffuse, teils herdförmige Proliferation grosser, protoplasmareicher Zellen hervorgerufen, welche nach Kernbeschaffenheit, Zytoplasma und dessen Beziehungen zu dem retikulären Fasernetz als hyperplasierte und proliferierte Retikulumzellen angesprochen werden mussten. Mit der Ausdehnung der Retikulumzellen hielt der Schwund der Pulpazellen der Milz einerseits, der Lymphozyten in den Lymphknoten andererseits Schritt. In der Leber nahmen die Kupfferschen Sternzellen, die wir ja heute zu den Retikulumzellen rechnen, an der Vergroesserung und Vermehrung ebenfalls teil. Sie erschienen nicht selten mehrkernig, entweder der Wand noch anhaftend oder noch frei in der Lichtung liegend. In den Bildern meines Originalfalles erkennt man makroskopisch die Purpura mit dem papuloesen Exanthem, mikroskopisch die monohistiozytäre Proliferation im Papillarkörper, die Rarefizierung der Epidermis mit Hyperkeratose. In der Milz diffuse Retikulozytose und Knoetchenbildungen aus Retikulumzellen im Follikelzentrum. In der Lunge interstitielle Infiltration durch Histiozyten und Rundzellen. Somit handelte es sich um eine systematisierte Retikulozytose, und wenn man die Retikulumzellen als eine der Quellen betrachtet, von denen sich die Monozyten des Blutes herleiten, so war der Name aleukaemische Retikulozytose gerechtfertigt. Nach 10 Jahren beschrieb Siwe⁶⁾ aus Schweden einen ganz gleichen Fall vom klinischen Gesichtspunkt. Es ist mir nun immer als eine besondere Auffaelligkeit erschienen, dass wir in Deutschland Faelle von Retikulozytose Letterer so gut wie nicht zu Gesicht bekamen, dagegen sind die Faelle von Hand-Schueller-Christian'scher Krankheit nicht so selten. Ich selbst habe bis vor kurzem nie mehr Gelegenheit gehabt, einen gleichartigen Fall von Retikulozytose zu obduzieren, und auch die Faelle aus Deutschland, die mir zum Teil zur Begutachtung vorgelegt worden sind, sind ebenfalls gering an Zahl. Erst gegen Ende des Jahres 1960 und zu Anfang 1961 ergab sich der merkwürdige Zufall, dass bei uns in Tübingen in kurzem zeitlichen Abstand zwei Faelle von Kindern mit der Diagnose "Letterer-Siwe-Krankheit" zur Obduktion kamen.

In auffallendem Gegensatz hierzu konnten artgleiche Faelle einer aleukaemischen Letterer-Siwe-Retikulozytose in nicht deutschen Ländern, insbesondere in Amerika, relativ häufig beobachtet werden. Nach den Angaben der Literatur werden es etwa 60 Faelle sein.

Abt und Denenholtz⁷⁾ haben 1936 mit der Beschreibung von 25 Faellen vorgeschlagen, die von mir aleukaemische Retikulozytose genannte Krankheit mit dem Namen Letterer-Siwe'sche Krankheit zu belegen.

Es wuerde wahrscheinlich ueber die Letterer-Siwe'sche Krankheit gar nichts soviel gesprochen worden sein, wenn nicht ihre Problematik sich in einer ueberraschenden Weise ausgeweitet haette. Diese hat zwei verschiedene Seiten: eine aetiologische und eine morphogenetische. Über die Aetiologie der Letterer-

Siwe-Krankheit koennen wir heute nur sehr wenig sagen. In meiner ersten Veroeffentlichung habe ich die Vermutung ausgesprochen, dass es sich um die Folge eines chronischen Infektes handeln koennte. Diese Ansicht haben viele spaetere Autoren auf Grund eigener Beobachtung zugestimmt. Oberling und Roussy⁸⁾ haben eine Virusgenese fuer wahrscheinlich gehalten. Ich komme auf die Frage der Aetiologie nochmals zurueck.

Eine grosse Bedeutung kommt auch der morphogenetischen Problematik zu. Denn, wie Sie wissen, betrachtet eine nicht geringe Zahl von Autoren die aleukaemische Retikulose, die Hand'sche Erkrankung und das eosinophile Granulom als verschiedene Erscheinungsbilder ein und derselben Krankheit. Der erste, welcher auf Grund einer eigentuemlichen morphogenetischen Gleichheit der Hauterscheinungen bei Retikulose einerseits und bei Hand'scher Krankheit andererseits diese Ansicht vertrat, war mein jetziger Tuebinger Fakultaetskollege Gottron⁹⁾ im Jahre 1931. Im Laufe der Jahre sind die Stimmen, welche die drei Krankheitsbilder Retikulose, Hand'sche Krankheit und eosinophiles Granulom als eine nosologische Einheit betrachten wollen, immer zahlreicher geworden. Trotzdem kann man auch heute noch drei Meinungen unterscheiden: eine unitarische, eine dualistische und eine trialistische, welche besagen, dass entweder alle drei Krankheiten zur gleichen Einheit gehoeren oder die Retikulose und die Hand'sche Krankheit grundsatzlich dasselbe bedeuten und schliesslich das eosinophile Granulom auch zu dieser Krankheitseinheit gehoert.

Ich kann mir vorstellen, dass Sie von dem Autor der Letterer-Siwe-Krankheit selbst gerne hoeren wuerden, wie er ueber diese Frage denkt. Ich bekenne, dass ich anfaenglich gegenueber der unitarischen Anschauung im Interesse einer reinlichen Trennung pathologisch-anatomisch erfassbarer Krankheitsmerkmale sehr zurueckhaltend war. Die morphologische Gleichheit ist a priori kein Beweis fuer gleiche Entstehungsgeschichte, denn Isomorphie ist nicht immer gleich Isogenie. Zu dieser Ansicht hat mich auch die Beobachtung gefuehrt, dass das klinische Letterer-Siwe-Syndrom nicht in jedem Fall dem gleichen anatomischen Befund entspricht. Vor einigen Jahren habe ich ein Kind obduziert, welches laengere Zeit mit dem klinischen Letterer-Siwe-Syndrom erkrankt war und dessen Autopsie keine aleukaemische Retikulose, sondern eine aleukaemische Retikulohistioleukoblastose ergab. Dieser Fall hatte histologisch gleiche Hauterscheinungen wie die Retikulose und die Hand'sche Krankheit. Und sogar in der Milz waren retikulozytaere Knoetchen wie bei der Retikulose Letterer und der Granulomatose Hand zu sehen. Niemand wird aber behaupten wollen, dass dieser Fall nun auch zu der grossen Krankheitseinheit gehoert. Es ist vielmehr eine Krankheit fuer sich und zwar eine Blastomatose und zeigt, dass sowohl die einfach proliferierende hyperplastische, wie die blastomatoese Retikulose der Haut zu Purpura, zu Epithelnekrosen und Ulzerationen fuehren kann und dass die Lokalisation dieser Purpura am Gesamtkoerper fuer die Letterer-Siwe-

Krankheit, die Hand'sche Krankheit und die Retikulohistioblastose dieselbe ist. Das heisst also, die klinische Morphologie kann trotz verschiedener Krankheiten die gleiche sein. Auf Grund vergleichender Studien bin aber auch ich heute der Ansicht, dass mindestens die Retikulose und die Hand'sche Krankheit in eine Krankheitseinheit zusammengehören. Nach meinem Dafürhalten ist die Letterer-Siwe-Krankheit als aleukaemische Retikulose "ohne groben Knochenbefall" (Feyrter)¹⁰⁾ als die früheste und infantile Form dieser Erkrankung aufzufassen, während die Hand'sche Krankheit in einem späteren Lebensalter, aber noch immer in der Kindheit, auftritt, und die von Henschen¹¹⁾ in einer Monographie beschriebenen ossären Xanthomatosen Erwachsener das adulte Stadium vorstellen. Dabei ist die Entwicklung von Granulationsgewebe und die verfettende Transformation der Retikulumzellen, welche beide bei der reinen aleukaemischen Retikulose genau so fehlen wie alle Knochenbeteiligungen, nicht allein vom Lebensalter der Kranken und auch nicht allein von der Dauer der Krankheit selbst abhängig, sondern es scheint, dass auch die Stärke der wirkenden Krankheitsursache eine wichtige Rolle für das schliessliche Erscheinungsbild spielt. Je länger die Krankheit dauert und je jünger der Patient bei ihrem Beginn war, desto mehr entwickelt sie sich von der anfänglichen hyperplastisch-proliferierenden Retikulozytose ohne allen Knochenbefall, aber mit Hauterscheinungen zur granulierenden und verfettenden osteoklastischen Lipoidgranulomatose und von da zur granulierenden Xanthose des Skelettes ohne alle Hauterscheinungen. Ich muss es unentschieden lassen, ob diese Spätfälle auch schon in der Jugend entstanden sind und bis ins Erwachsenenalter latent bleiben, oder ob die Krankheit lebensaltersgebundene Manifestationsformen hat. Beides halte ich für möglich.

Das eosinophile Granulom hat man schon vor den soeben beschriebenen Krankheitssymptomen oder auch erst nach deren Ausbruch beobachtet. Seine Einordnung in zeitlicher und morphischer Hinsicht bleibt nach wie vor schwierig.

Die Lipoidverfettung der proliferierten Zellen und granulierenden Gewebe ist nun a priori kein der Lipoidgranulomatose allein und spezifisch zukommendes Merkmal. Denn es gibt auch Lymphogranulomatosen, die mit der gleichen Lipoidverfettung einhergehen können und nur mit einer subtilen Analyse voneinander zu unterscheiden sind. Ferner können Retikulumzellknötchen, wie sie bei der aleukaemischen Retikulose und bei der Hand'schen Krankheit auftreten, auch zu den allerersten und noch nicht charakteristischen Reaktionsformen des lymphoretikulären Gewebes überhaupt gehören und sind somit anfänglich völlig uncharakteristisch als Wesensmerkmal einer bestimmten Krankheit dieser Gewebe. Als anfängliche Veränderungen können sie einer Tuberkulose, einem Lymphogranulom, einer Retikulohistioblastose oder einer aleukaemischen Retikulose angehören. Ich habe auf diese Verhältnisse früher schon mit einem Hinweis auf unspezifische Frühstadien der Lympho-

granulomatose aufmerksam gemacht.

Die beiden Faelle, die wir kuerzlich in Tuebingen beobachtet habe, muessen wegen ihres im ersten Fall angedeuteten, aber doch vorhandenen, und im zweiten Fall sehr starken Knochenbefalles schon als Letterer-Christian-Syndrom angesprochen werden und sind daher beide ueber die aleukaemische Retikulose schon hinaus. Indessen zeigen beide eine starke Beteiligung der Haut und des gesamten lymphoretikulaeren Gewebes.

Das erste Kind, ein Maedchen, war bei seinem Tode $9\frac{1}{2}$ Monate, hatte eine sehr starke papuloese Hautretikulose, nur einen kleinen Knochenherd im Schaedel, aber eine auffaellige Retikulose in den Organen, die mit miliargrossen Herden in der Leber deutlich granuliert und sich destruktiv gegenueber dem Lebergewebe verhielt. In der Lunge war nicht wie sonst die Retikulose interstitiell entwickelt, sondern in vielen unregelmassigen Einzelherden eine retikulozytaere, intraalveolaere, also pneumonische Infiltration entstanden. Das zweite Kind ist nur $2\frac{1}{2}$ Monate alt geworden und hatte schon bei Geburt ein Exanthem. Bei der Obduktion ausgedehnte destruktive Knochenherde von goldgelber Farbe und weicher Konsistenz allenthalben im Skelett, besonders in den Roehrenknochen, einer Beckenschaufel, den Wirbelkoerpern, der Schaedelkalotte und der Schaedelbasis. Splenomegalie mit herdformig angeordneten tuberkuliden nekrotisierenden Knoetchen, starke Lymphknotenvergroesserung mit Retikulose und Haemorrhagien. In diesem Fall tritt also die Knochenzerstoerung schon mit Beginn der Krankheit auf, aber das neugebildete Zellgewebe traegt kaum den Charakter des Granulierens und damit des Christian-Syndroms, sondern zeigt eine ueberschiessend proliferierende, den Knochen destruierende Retikulose, wobei trotz des jugendlichen Alter das Skelett schon stark beteiligt ist. Obwohl wegen der vorangeschrittenen Zeit nach dem Tode mit wenig Hoffnung auf Erfolg haben wir versucht, die Retikulumzellen in Milz und Lymphknoten elektronenoptisch darzustellen. Das Ergebnis zeigt eine schon stark vorgeschrittene Autolyse an Kern und Mitochondrien, aber im Zytoplasma eigentuemliche granuliert Koerper von 300 m Durchmesser. Mit allem Vorbehalt stellen wir nur deren Existenz fest, ohne heute schon sagen zu koennen, ob sie native oder Kunstprodukte sind.

Es zeigt sich also, dass fliessende Uedergaenge von retikulozytaer-hyperplastischen zu granulierenden Stadien vorhanden sein koennen und die Granulomatose entweder das Merkmal der laengerdauernden Krankheit oder dasjenige seiner Manifestation in erst spaeterem Lebensalter ist. Ich moechte sagen: je staerker die Noxe und je juenger der Patient ist, desto staerker ist die zellige Proliferation; je schwaecher die Noxe und je aelter der Kranke, desto granulierender ist der ganze Prozess. Dadurch aber kommen ganz verschiedenartige Erscheinungsbilder zustande.

Dies zeigt schliesslich noch ein dritter Fall eines Erwachsenen mit Xantho-

granulomatose des Skeletts und des Fettgewebes, den wir kuerzlich obduzierten und der meines Erachtens auch in diese Krankheitsgruppe gehoert. Er war 41 Jahre alt. Seine Krankheit wurde fuer ein Lymphogranulom oder ein Retothelsarkom gehalten. Er hat eine alte, zum Stillstand gekommene Tuberkulose, eine interstitielle Nephritis mit Schrumpfniere und starb an Lungenoedem bei Fettdegeneration des Herzens. Die Obduktion ergab eine generalisierte granulierende Xanthomatose mit verschiedenen Herden im Skelett, im Fettgewebe und im Pankreas. Hier tritt die Retikulose ganz zurueck zugunsten einer granulierenden Xanthomatose, die sich ausser im Knochen auch im Fettgewebequallenthalben ausdehnt. Letzteres kommt auch schon in jungen Jahren vor, und Henschen hat gleichartige Fettgewebsherde einmal bei einem nur drei Jahre alten Kind mit Christian-Syndrom gesehen.

Ich moechte nun abschliessend noch einiges zur Aetiologie sagen. Die morphogenetische Symptomatik, die in einer genuegend grossen Zahl von Faellen gut analysiert ist, wird uns im Hinblick auf die Aetiologie nicht mehr viel weiterfuehren. Eine mikrobische Ursache scheint mir trotz des Vorhandenseins gelegentlicher Staphylokokkeninfekte kaum die ausloesende Ursache, sondern nur Begleiterscheinung zu sein. Aus Vergleichen mit anderen Erkrankungsbildern moechte ich vielmehr der Meinung von Oberling und Roussy beipflichten, die fuer die aleukaemische Retikulose eine Virusaetiologie annehmen. Wir haben mit Geweben aus der Milz auch geprueft, ob sich an Gewebekulturen ein zytopathogener Effekt erzielen laesst (Prof. Schaefer, Max-Planck-Institut fuer Virologie, Tuebingen), jedoch mit negativem Erfolg. Auch hier war die uns gegebene Entnahmezeit des Materials nach dem Tode zu lang. Wenn es sich aetiologisch um ein Virus handelt, so ist es m.E. moeglich, dass ein Infekt lange Zeit latent bleiben kann und dass andererseits das Lebensalter fuer den Infektverlauf eine Rolle spielt. Ich habe bestimmte Vorstellungen darueber, auf die ich jetzt in extenso hier nicht eingehen kann. Da wir aber heute ganz andere Moeglichkeiten haben, die Virusaetiologie einer Krankheit zu studieren, so waere es mein Wunsch, dass alle Forscher dieselben im Hinblick auf die aleukaemische Retikulose ausnuetzen wuerden, indem man mit bioptisch gewonnenem Material aus Haut und Knochenmark die noch ungeloeoste Frage der Aetiologie der Retikulose und der Granulomatose vom Typ Letterer-Christian sowohl elektronenoptisch wie virologisch zu klaeren versucht. Wollen wir hoffen, dass man bald zu einem Erfolg kommt.

Schrifttum

- 1) Letterer, E., Frankf. Z. Path., 1924, 30, 377.
- 2) Rewald, E., Erg. inn. Med., 1960, 13, 143.
- 3) Hand, A., Arch. Pediatr., 1893, 10, 673.
- 4) Schüller, A., Fortschr. Röntgenstr., 1915-16, 23, 12.
- 5) Christian, H. A., Defects in Membranous Bones, Exophthalmus and Diabetes

- Insipidus, in Contributions to Medical and Biological Research Dedicated to Sir William Osler, New York, Paul B. Hoeber, Insc., 1919, 1, 390. Med. Clin. North America, 1920, 3, 849.
- 6) Siwe, S. A., Z. Kinderhk., 1933, 55, 212.
 - 7) Abt, A. and Denenholz, E., Amer. J. Dis. Childr., 1936, 51, 499.
 - 8) Oberling, C. und Roussy. G., Wien. med. Wschr., 1934, 84, 407.
 - 9) Gottron, H. A. und Schönfeld, W., Dermatologie und Venerologie IV, 501, Georg. Thieme, Stuttgart, 1960.
 - 10) Feyrter, F., Virchows Arch., 1955, 327, 643.
 - 11) Henschen, F., Acta paediatr, 1931, 12, Suppl. 6, 7 : 12.
-