

Blutbild- und Knochenmarkveränderungen bei Tuberkulose*)

von H.-G. BORCHERS, P. C. SCRIBA und A. KOLLMANNBERGER

Zusammenfassung: Unter Berücksichtigung der einschlägigen Literatur wird über sechs Fälle von Blutbild- und Knochenmarkveränderungen bei Tuberkulose berichtet. Es handelt sich einmal um einen Patienten, der jahrelang unter der Diagnose chronische myeloische Leukämie behandelt worden war und eine Myelofibrose mit leukämoider Reaktion bei Milztuberkulose hatte. In vier Fällen wurde das Bild einer Panmyelopathie mit Reifungsstörung und hyperplastischem Knochenmark sowie peripherer Panzytopenie bei verkäsender Lymphknoten- oder Organtuberkulose, zum Teil mit terminaler miliarer Aussaat beobachtet. Zwei dieser Patienten wiesen zeitweise eine leukämioide Reaktion auf, die differentialdiagnostisch einmal an eine chronische und einmal an eine akute myeloische Leukämie denken ließen. Bei einem dieser Patienten bestand neben der Markhemmung eine reversible splenogene hämolytische Anämie bei Miliartuberkulose der Milz. — Ferner beobachteten wir einen Patienten mit gleichzeitiger Reticulose und Milz- und Lymphknotentuberkulose. Bedeutung der Differentialdiagnose, Pathogenese und Therapie dieser hämatologischen Erkrankungen bei Tuberkulose werden diskutiert.

Das Problem der pathogenetischen Zusammenhänge zwischen Tuberkulose und Blutkrankheiten ist häufig diskutiert, doch niemals befriedigend geklärt worden. In zahlreichen Berichten über entsprechende Krankheitsfälle findet sich häufig die Feststellung, daß die Blutkrankheit völlig das klinische Bild beherrschte und die Tuberkulose erst bei der Autopsie entdeckt wurde. Andererseits besteht nach Durchsicht der Literatur kein Zweifel darüber, daß es durch rechtzeitige und energische Behandlung der Tuberkulose in vielen Fällen gelingt, auch die Blutkrankheit nachhaltig zu beeinflussen. Die Fortschritte auf dem Gebiet der Tuberkulose-Behandlung haben nun sicherlich zu einem Rückgang der Häufigkeit tuberkulöser Prozesse als Ursachen oder Komplikationen schwerer Knochenmarkschäden geführt (*Braunsteiner* [1] 1964). Daraus folgt, daß eine chronische Organtuberkulose im Hintergrund schwerer Blutbild- und Knochenmarkveränderungen heute noch leichter übersehen wer-

Summary: On changes in the blood count and bone marrow in tuberculosis. Under consideration of pertinent literature, the author reports on six cases with tuberculosis concomitant with changes in the blood count and bone marrow. One patient involved had been treated for years for chronic myeloic leukemia, while he in fact had a splenic tuberculosis concomitant with a myelofibrosis with a leukemoid reaction. The aspect of a panmyelopathy with maturation disorders and a hyperplastic bone marrow, as well as peripheral pancytopenia was observed in four cases of caseating tuberculosis of the lymph nodes or organotuberculosis, partly with terminal miliary dissemination. Two of these patients showed occasional leukemoid reactions, which, differential-diagnostically pointed in one case to a chronic and in another to an acute myeloic leukemia. In addition to the marrow depression, one patient showed a miliary tuberculosis of the spleen concomitant with a reversible splenogenic hemolytic anemia. — Furthermore the authors observed a patient with tuberculosis of the spleen and of the lymph nodes, concomitant with reticulosis. The significance of differential diagnosis, pathogenesis, and therapy of these hematological diseases in tuberculosis is discussed.

den kann als dies schon früher der Fall war. Die Beobachtung von sechs einschlägigen Fällen — fünf davon in den letzten beiden Jahren — scheint uns trotz der umfangreichen Literatur über das Thema eine erneute Diskussion der angeschnittenen Probleme zu rechtfertigen.

Kasuistik

1. Fall

W. W., geboren am 25. 9. 1897, Rentner:

Anamnese: 1944 trockene Pleuritis. Zeitw. Sanatoriumsbehandlung wegen Lungentbc bis 1955. 1950 Feststellung einer chronischen myeloischen Leukämie, damals kurzfristig mit Arsen(?) behandelt. 1955 bis 1959 arbeitsfähig. Jan. 1959 Schwäche, Ermüdbarkeit. Krankenhausbehandlung wegen „chronischer myeloischer Leukämie von ungewöhnlich gutartiger Verlaufsform“ mit Fowlerscher Lösung. Gleichzeitig Isonicotinsäurehydrazid-Behandlung wegen doppelseitiger zirrhö. kavernöser Spitzentbc. Sept. 1960 ambulante fachinternist. Untersuchung: Verdachtsdiagnose „Osteomyelosklerose“. Sommer 1960 dumpfe Schmerzen im re. oder li. Oberbauch, unabhängig von Nahrungsaufnahme. Einweisung unter dem Verdacht auf chron. Appendi-

*) Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. Dr. med. h. c. Dr. rer. nat. h. c. Max Bürger zum 80. Geburtstag gewidmet.

zitis in die Chirurg. und von dort in die Med. Univ.-Klinik.

Aufnahmebefund (8.10.1960): Beiderseits tiefstehende Lungengrenzen, über beiden Lungen hyperson. Klopf-schall, feuchte Rasselger. über beiden Lungenoberfeldern. Röntgenolog. produktiv zirrhot. Oberlappentbc., re. mit Schrumpfung des Oberlappens und massiver Pleuraverschwartung sowie multiplen größeren Aufhellungsfiguren, li. infraklavikulär ältere produkt. Einlagerungen. BKS 24/53, Elektrophorese: Albumine: 47,0, Globuline: Alpha-1: 5,0, Alpha-2: 12,0, Beta: 13,0, Gamma: 23,0 Rel.-%. Unterer Milzpol 2 Quf. unterhalb des li. Rippenbogens tastbar, Konsistenz derb. Blutbild: Hgb. 13g%, Ery. 4,12 Mill., Leuko. 12 100, Diff. 2% Myelobl. 1,5% Promyelozyten, 6,0% Myelozyten, 4,0% Jugendl., 15,0% Stabk., 56,5% Segmentk., 1,5% Eos., 4,5% Basophile, 9% Lympho. und 10% Mono.; 1 Erythroblast auf 100 Leuko. Sternalpunktion: hochgradig zellarmes Knochenmark, bis auf einige retikuläre Elemente praktisch dem Blutbefund entsprechend. Alkal. Leukozytenphosphatase-Index 49. Röntgenolog. Vergrößerung des Milzschattens, in Projektion darauf mehrere linsengr. rundl. Kalkschatten, Lymphknotenverkalkungen im Bereich des Abdomens. **Diagnose:** Milztbc. mit Myelofibrose und leukämoider Reakt. Milzextirpation wurde wegen Geringfügigkeit der Anämie im Rahmen des gut komp. Osteomyelosklerose-Syndroms zurückgestellt.

Epikrise: Myelofibrose mit leukämoider Reaktion bei Milztbc. 10 Jahre unter der Diagnose einer myeloischen Leukämie gelaufen.

2. Fall

H. N., geb. 18. 5. 1904, Rentner:

Einzelheiten der klin. Beobachtung und patholog. anatom. Befund vgl. (49).

Epikrise: Schwere Panmyelopathie mit zunächst leukämoidem Blutbild, bei der bis zum Tode eine schwere Reifungsstörung mit hyperplast. Knochenmark (Abb. 1, 2)* und peripherer Panzytopenie das Bild beherrscht. Wenn auch neben der chron. Leberparenchym-schädigung und der sich allmählich entwickelnden Transfusions-siderose präfinal eine Tbc. vermutet wurde, so war doch der patholog.-anatom. Befund einer ausgedehnten Lymphknoten-tbc. mit älterer Streuung und terminaler miliarer Aussaat (Abb. 3) überraschend.

3. Fall

E. W., geb. 11. 6. 1936, Maler (Rentner):

Anamnese: Juni 1960 Pleuritis exsudativa, spätere Pleuritis sicca. Dez. 1961 Urogenitaltbc., linkss. Semikastration. März 1962 rechts. Nephrektomie wegen kavernöser Nierentbc. Tuberkulostatika-Behandlung. Zu dieser Zeit erstmals Milztumor, Leukopenie und normochrome Anämie festgestellt. Sanatoriumsbehandlung Nov. 1962 bis Feb. 1963, dabei Anämie, Leukopenie und Erhöhung des Serumbilirubins.

Stat. Beobachtung ab Febr. 1963: derber Milztumor, mäßige Vergrößerung der Leber, Thrombophlebitis des li. Beines. Gesamtbilirubin 2,9 mg%, direktes Bilirubin 0,9 mg%. Prothrombin-Index 62%, SGOT 72 E. pro ml, SGPT 117 E. pro ml. Bromthalein-Retention 9,9%. Elektrophorese: Albumine: 51, Globuline: Alpha-1: 5,

Alpha-2: 10, Beta: 14, Gamma: 20 Rel.-%. — Hgb. 8,4 g%, Ery. 2,48 Mill., Retikulozytenzahl zwischen 10 und 18‰, Hämatokrit 26%. Osmot. Resistenz normal. Coombs-Test negativ. Verkürzung der Ery.-Lebensdauer (⁵¹Cr) auf eine Halbwertszeit von 13 Tagen. Überraschenderweise kein wesentlich vermehrter Abbau der Ery. in der Milz. Serum-Eisen 97 Gamma-%. — Leuko. 1800. Diff. 11% Stabk., 48% Segmentk., 1% Eos., 1% Basophile, 16% Mono., 23% Lympho. Thrombozyten 176 000. Sternalpunktat: hochgradige Rarefizierung der Myelopoese, Reifungshemmung in allen Strängen. — Unter der Verdachtsdiagnose einer Milztbc. mit Hypersplenismus (hämolyt. Anämie und Panmyelopathie mit Tendenz zur Panmyelophthase) wurde eine Milzextirpation durchgeführt. Histolog. Befund: Miliartbc. vom chron.-rezidiv. Typ mit frischer Aussaat epitheloidzelliger Tuberkel. Postoperativ Leukozytenanstieg bis auf 49 000, Hgb. 14 g%, 4,0 Mill. Ery., keine Hyperbilirubinämie. Entlassung. — Nov. 1963 Thrombophlebitis des re. Beines (nicht stationär). Apr. 1964 zweite stat. Aufnahme wegen Thrombose der V. cava inf. mit ausgeprägtem Umgehungskreislauf und erneuter Verschlechterung des Blutbildes. Leber vergrößert, von vermehrter Konsistenz. Lippenzyanose. Röntgenol. Betonung der Ausflußbahn des re. Ventrikels, chron. Cor pulmonale. Normochrome Anämie, Hgb. 8,0 g% und 2,66 Mill. Ery. Retikulozyten 6‰. Jolly-Körperchen, vereinz. Erythrobl. im Ausstrich. Serum-Eisen 70 γ%. Gesamt-Bilirubin 1,0 mg%. Erythrozytenlebensdauer (⁵¹Cr) mit einer Halbwertszeit von 26 Tagen normal. Coombs-Test \emptyset , Leuko 3500—4000. Diff.: 3% Stabk., 34% Segmentk., 16% Mono., 46% Lympho., 1% Basophile, 0% Eos. ALP-Index 12. Thrombozyten 107 000. Sternalpunktion: geringe Rest-Myelopoese (wie bei Panmyelophthase). **Verlauf:** Klin. kein sicherer Anhalt für eine akt. Organ-Tbc oder Wirbelsäulen-Tbc. Dennoch neben Bluttransfusionen tuberkulostat. Behandlung. — Phlebograph. Thrombose der V. cava. Rezid. Lungenembolien, Rechtsinsuff. des Herzens. Tod am 30. 5. 1964 unter akutem Rechtsversagen.

Patholog.-anatom. Befund (Patholog. Inst. Univ. München, Direktor Prof. Dr. W. Büngeler, Sekt.-Nr. 429/64*): Chron. Organtbc: Verkäsende Wirbelsäulen-Tbc mit Destruktion der Bandscheibe zwischen 10. und 11. BWK und der angrenzenden Wirbelkörperflächen mit Senkungsabszeß in Höhe des 1. LKW. Etwa kirschgr. verkäster Tuberkuloseherd in der Prostata. Hyalin verarbte miliare Lymphknoten- und Lebertbc (Megakaryozytose der Lymphknoten). Eine etwa stecknadelkopfg. Verkäsung im Femurmark. — Panmyelopathie: Diffuses, rotes Mark im Sternum, Wirbelsäule und Femur mit starker Hyperplasie aller drei Blutbildungsreihen. — Ferner massive rezidierte Lungenembolien bei ausgedehnten Venenthrombosen (Thrombose der V. cava). Todesursache: Rechtsherzversagen bei Cor pulmonale.

Epikrise: Auf dem Boden einer chron. Tbc, bei der zunächst die Urogenital-Tbc im Vordergrund stand, entwickelte sich ein Hypersplenie-Syndrom mit Panzytopenie und splenogener hämolyt. Anämie. Nach Milzextirpation fast völlige Normalisierung der Blutzellwerte. Die Milz bot histolog. das Bild einer Miliar-Tbc.

* Die Autoren danken Herrn Prof. Dr. W. Büngeler für die freundliche Genehmigung der auszugsw. Veröffentlichung der Sektionsprotokolle.

*) Abb. 1—6 befinden sich auf S. 2308.

Nach einem Jahr Rezidiv der Panmyelopathie bei ausgedehnter, verkäsender akt. Organ-Tbc und Hyperplasie aller myeloischen Systeme.

4. Fall

A. B., geb. 14. 6. 1905, Hilfsarbeiter:

Anamnese: Dez. 1963 Ermüdbarkeit, Antriebslosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme (7 $\frac{1}{2}$ kg). Druck und Völlegefühl im Oberbauch nach den Mahlzeiten. Jan. 1964 subfebrile bis febrile Temp., Nachtschweiß. Stat. Aufnahme: Milztumor, Vergrößerung und derbe Konsistenz der Leber. Fieber bis 39° C. Anämie, Hgb. 10,3 g⁰%, 2,9 Mill. Ery. Retikulozyten 10%. Thrombozyten 80 000. Leuko 6100. Diff.: 1% Myelobl., 4% Promyelozyten, 2% Jugendl., 17% Stabk., 21% Segmentk., 32% Lympho., 21% Mono., 2% Basophile, 0% Eos., Tox. Granulation der Neutrophilen. BKS 20/22. Elektrophorese: Albumine: 44,5, Globuline: Alpha-1: 6,5, Alpha-2: 12,5, Beta: 13,5, Gamma: 23,0 Rel.-%. — *Verlauf:* Auftreten einer Leukopenie von 2000 bis 3000 bei weiterbestehender patholog. Linksverschiebung. Sputum und Blut bakteriolog. negativ. Sternalpunktion: Maximale Hyperplasie des myeloischen Gewebes mit prakt. vollständigem Schwund der Fettzellen (Abb. 4). Auswertung des Sternalmarkes: 1,5% Proerythrobl., 5,5% basophile Erythrobl., 11,5% polychrome Erythrobl., 13,75% oxyphile Erythrobl., 26,0% Myelobl., 16,5% Promyelozyten, 16,25% Myelozyten, 4,75% Jugendl., 4,25% Stabk., 1,0% Segmentk., 2,25% Eos., 0,75% Basophile, 4,25% Lympho., 0,5% Mono., 0,25% Plasmazellen, 2,25% Retikulumzellen, spärlich Megakaryozyten. — Wegen der erheblichen Vermehrung der Myeloblasten und der Promyelozyten wurde eine unreifzellige Myelose angenommen und eine Puri-Nethol-Behandlung eingeleitet. Wegen zunehmender Panzytopenie Beendigung der Puri-Nethol-Behandlung und Beginn einer Kortikosteroid-Therapie. Temp. zwischen 38 und 39,5° C, trotz antibiot. Behandlung. Neben Anämie, Thrombopenie und Leukopenie mit patholog. Linksverschiebung zunehmend Normoblasten im Blutbild. ALP-Index 107. Auf Grund früherer Beobachtungen wurde trotz negativer Untersuchungsbefunde schließlich eine Milztbc mit Panmyelopathie angenommen. Die Milzextirpation war vorgesehen, ließ sich wegen der Thrombopenie von 15 600 jedoch nicht durchführen. Anfang Mai 1964 wiederholt heftigste Schmerzen im Bereich des Milztumors (Milzinfarkte?). Am 14. 5. 1964 starb der Pat. unter zunehmender Benommenheit an einem subduralen Hämatom.

Patholog.-anatom. Befund (Patholog. Inst. der Univ. München, Sekt.-Nr. 391/64): Chron. Organ-tbc: Generalisierte Schwellung bes. der paratrachealen, zervikalen, parapankreat. und inguinalen Lymphknoten auf Taubeneigröße mit kleinen käsigen Nekrosen. Milztumor von 1880 g Gewicht mit teils miliärer, teils konfluierender verkäsender Tbc. Alte Kalkknoten in der Leber, geringe ältere Miliar-Tbc der Lungen. — Panmyelopathie: Hyperplast., grau-rotes Knochenmark im gesamten Femurschaft, in allen Wirbelkörpern und im Sternum. Kräftige Blutbildungsherde in der Leber, in den Lymphknoten, kleinste Erythropoeseherde in der Milz. Hämorrhag. Diathese. Subdurales Hämatom. Blutung in den Magen-Darm-Trakt bei multiplen Schleimhauterosionen im gesamten Magen- und Duodenalbereich.

Epikrise: Leukämoide Reaktion, die zunächst auf Grund des Knochenmarkbefundes zur Annahme einer beginnenden akuten myeloischen Leukose führte. Kurze Zeit später entwickelte sich das Vollbild einer schweren Panmyelopathie mit Panzytopenie. Exitus letalis unter dem Bild einer schweren hämorrhag. Diathese. Obgleich an das Vorliegen einer Milz- und Lymphknoten-tbc gedacht worden war, klärte erst der autopt. Nachweis einer chron. Organ-tbc mit frischem Schub die Pathogenese der schweren Bluterkrankung.

5. Fall

S. J., geb. am 27. 12. 1902, Hilfsarbeiter:

Anamnese: Apr. 1965 Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Fieber. Husten mit weißlich-schaumigem Sputum. Gewichtsabnahme (8 kg). Anfang Juli 1965 Lebervergrößerung von 3 Quf., gerade tastbarer Milztumor. Subfebrile bis febrile Temp. Blutbild (auswärtiges Krankenhaus): Hgb. 60%, Leuko zwischen 400 und 1100 (absolute Granulozyten 148—407). — Stat. Aufnahme am 24. 7.: Temp. 39 bis 40,5° C. Soorbefall der Mundhöhle und des Rachens. Bronchit. Geräusche über beiden Lungen. Leber handbreit unter dem Rippenbogen, Milz gerade tastbar. Hirsekorng., weißl., etwas erhabener Herd re. temporal von der Papille. BKS 100/130. Hgb. 14,5 g⁰%, Ery. 4,10 Mill. HbE 35 gamma-gamma. Leuko 1000. Diff.: 1% Promyelozyten, 1% Myelozyten, 1% Jugendl., 8% Stabk., 14% Segmentk., 63% Lympho., 9% Plasmazellen, 3% Mono. Tox. Granulation. Thrombopen. Purpura. Sternalpunktion: Starke Retikulumzellprolif., so daß diff. an eine Retikuloze gedacht werden mußte. Ziehl-Neelsenpräparat des Sputums: Keine säurefesten Stäbchen, Sputumkultur: Grünwachsende Streptokokken, Soorpilze, säurefeste Stäbchen pos. Röntgenolog. verbreitertes Mediastinum, vergr. hiläre Lymphknoten, teilweise mit Kalkeinlagerungen. Zwei Tage nach der stat. Aufnahme starb der Pat. unter Kreislaufversagen. Leber- und Milzpunktion (1 Stunde post mortem): Schwerste, weitgehend areaktive, frische und ältere Miliartbc in Leber und Milz mit massivem Nachweis von Tuberkelbakterien. Erhebl. periportale Fibrose der Leber. — Bei der Sektion (Patholog. Inst., Univ. München, Sekt.-Nr. 573/65) fand sich eine Organ-tbc der paratrachealen und hilären Lymphknoten. Der Tod erfolgte an generalisierter Aussaat im Sinne einer „Typhobazilliose Landouzy“. Ferner bestand das Bild einer kleinzelligen lymphoidzelligen und plasmazellulären Retikuloze in Lymphknoten, Leber, Wirbel- und Sternalmark.

Epikrise: Milz- und Lymphknotentbc, terminale miliäre Aussaat, gleichzeitig bestehende Retikuloze mit Leukopenie und Thrombozytopenie. Über die kausale Beziehung der beiden Krankheitsbilder kann hier keine sichere Aussage gemacht werden.

Diskussion

Panmyelopathien im Gefolge von Organ- und Miliartuberkulosen wurden in früheren Jahren häufig beobachtet und beschrieben. Eine verkäsende Tuberkulose des lymphatischen Systems mit Knochenmarkschädigung wurde von *Leitner* (2) als besonderes Krankheitsbild beschrieben. Unter 107 Myelopathien fand *Hausmann* (3) in 11,2% der

Fälle eine Tuberkulose als Grundkrankheit; *Klima und Rieder* (4) berichteten über 30 Patienten, die unter der Diagnose verschiedener Blutkrankheiten überwiesen worden waren und sich später, zum Teil erst autoptisch, als hepatolienale bzw. Lymphknoten-Tuberkulosen herausstellten. Von zahlreichen Autoren wird auf die Seltenheit intravitale Diagnosestellung hingewiesen (4, 5, 6). *Rotter und Büngeler* (7) betonen, daß bei infektiös toxisch bedingten Myelopathien, wie insbesondere bei der generalisierten Tuberkulose, alle zum Formenkreis der myeloischen Insuffizienz gehörenden Krankheitsbilder vorkommen, auch solche mit extraosärer myeloider Metaplasie, mit schwersten leukämoiden Reaktionen, akuten Leukämoiden und Polyzythämien.

Bei Fall 1 (W. W.) wurde 10 Jahre vor Klinikaufnahme eine **chronische myeloische Leukämie** diagnostiziert, die wegen ihrer „ungewöhnlichen Gutartigkeit“ nicht zytostatisch behandelt wurde. An erster Stelle der Infektionskrankheiten, die zu einer leukämoiden Reaktion führen, steht zweifellos die Tuberkulose. Es handelt sich meistens um eine Miliartuberkulose, um eine diffuse, käsige Lymphknoten- und Milztuberkulose oder um schwere hämatogene Streuungen. Das leukozytäre Blutbild ähnelt zum Teil (Fall 4, A. B.) dem einer akuten Myeloblasten-Leukämie (4—6, 8—15). Fieber, schwere Anämien und Splenomegalien lassen diese Fehldiagnose sehr plausibel erscheinen (6, 16). Zellzahlen zwischen 100 000 und 150 000 mit annähernd 50% Myeloblasten wurden mitgeteilt. Daneben wurden auch lymphozytäre (17, 18), monozytäre (19), aber vor allem neutrophile leukämioide Reaktionen (vgl. Abb. 4) beschrieben (12, 20—25). Auch ein eosinophiles (26), ein basophiles Leukämoid (27) und das Bild der Megakaryozyten-Leukämie (4, 12, 28) wurden im Zusammenhang mit schweren Tuberkulosen beobachtet. Schließlich wurde über das Zusammentreffen einer Retikulose (vgl. Fall 5) mit Milz- und Lymphknotentuberkulose berichtet (5).

Bei diesen schweren Störungen der Blutbildung nimmt es nicht wunder, daß die Tuberkulose vor allem der Milz, unter den ätiologischen Faktoren des **Osteomyelosklerose-Syndroms** zu finden ist (4, 29—42, 45). *Klima u. Mitarb.* fanden unter 50 Fällen von Osteomyelosklerose zwölfmal eine tuberkulöse Genese (35). Wie beim Osteomyelosklerose-Syndrom häufig zu beobachten, kann auch bei tuberkulöser Ätiologie die extramedulläre Myelopoese das Bild einer Polyzythämie imitieren (4, 43, 44). Eine besondere Rolle beim Zustandekommen der ungewöhnlichen Knochenmarkreaktionen spielt die tuberkulöse Splenomegalie. Eine sogenannte primäre Tuberkulose der Milz ist ein seltenes Ereignis und muß abgegrenzt werden von der üblichen Milztuberkulose im Verlauf der generalisierten Tbc

(43, 44, 46). Ungefähr hundert Fälle wurden bisher veröffentlicht (47). Häufig wurde die Tuberkulose nur nach der Milzexstirpation entdeckt, die wegen Verdacht auf „Morbus Banti“ durchgeführt wurde. In den meisten Fällen von tuberkulöser Splenomegalie werden jedoch entsprechende spezifische Veränderungen auch an anderen Organen gefunden (41). Der röntgenologische Nachweis von Verkalkungen in der Milz (bei unseren Fällen 1, W. W., und 6, E. G.) kann für die Diagnose nützlich sein (48).

Die Splenomegalie mit ihren schweren Auswirkungen auf das Knochenmark kann im Rahmen der tuberkulösen Aussaat überhaupt zum krankheitsdominanten Faktor werden. Wir sehen dann das Bild der **hypersplen** und der **dyssplen Markhemmung** (18). In einem Fall ist das Knochenmark hyperplastisch und zeigt deutliche Zeichen der Reifungshemmung (vgl. Abb. 1, 2, 4) in allen drei Zellsträngen der Myelopoese (49—51, vgl. unsere Fälle 2—4, H. N., E. W., A. B.), im anderen Fall schwindet der Zellgehalt des Knochenmarkes mehr und mehr, man erhält keine Markbröckel mehr bei der Punktion und das aspirierte Mark nähert sich in seinem Zellgehalt dem des peripheren Blutes (vgl. Fall 1, W. W.). Derartige **Panmyelophthisen** bzw. Markhypoplasien (vgl. Fall 5, S. J.) werden besonders häufig bei Miliartuberkulose beobachtet (13, 30, 52—54, 54a), wobei das Knochenmark oft Miliartuberkel enthält (55, 56, eigene Beobachtung s. Abb. 3). In manchen Fällen beherrscht eine thrombozytopenische Purpura, isoliert oder im Rahmen einer Panzytopenie (4, 50, 51, 72), das hämatologische Krankheitsbild im Gefolge einer Milz- oder Lymphknoten-Tuberkulose (Fall 2, H. N., und 4, A. B.).

Pathogenese

Die Bedeutung einer *allergischen Reaktionslage* für das Zustandekommen der schweren Knochenmark- und Blutveränderungen im Rahmen einer Tuberkulose wurde schon früh betont (4). Es liegen zu dieser Frage auch einige experimentelle Ergebnisse vor. Bei der großen Gruppe der Überempfindlichkeitszustände vom Spättyp bzw. Tuberkulintyp zeigt sich wie bei den allgemeinen Antigen-Antikörper-Reaktionen und bei den anaphylaktischen Reaktionen eine Mitbeteiligung der Leukozyten bei immunologischen Phänomenen (57). So führt eine Inkubation von Leukozyten tuberkulöser Meerschweinchen (58) oder auch von Leukozyten von Menschen, die an Tuberkulose leiden (59), mit Tuberkulin zu einem deutlichen Absinken der Zellzahl von Granulozyten und Lymphozyten. Die Anwesenheit von Komplement ist für das Auftreten der Leukozytolyse jedoch notwendig. Dieser Tuberkulin-Effekt auf Leukozyten wurde als zytotoxische Wirkung bezeichnet und bei mehrfachen Nachprü-

fungen bestätigt. Im Kapillarröhrchen zeigt Tuberkulin eine hemmende Wirkung auf die Wanderfähigkeit von Leukozyten tuberkulöser Patienten (60). Der zytotoxische Effekt des Tuberkuloproteins erstreckt sich über die Leukozyten des peripheren Blutes hinaus auch auf Knochenmarkzellen, Milzzellen, Exsudatzellen und Lymphknotenzellen (61). Da auch normale Zellen in Gegenwart des Plasmas einer tuberkulin-überempfindlichen Person und von Tuberkulin Lyse zeigten, nahm *Waksman* an, daß die Leukozytolyse nur als weiteres Beispiel der Folge einer Antigen-Antikörper-Reaktion an Zelloberflächen aufgefaßt werden könnte. Als Träger der Überempfindlichkeit vom Spättyp dürften, wie heute allgemein angenommen wird, vor allem die Lymphozyten in Frage kommen. Es ist daher sicher kein Zufall, daß die klinisch beobachteten Panzytopenien und hämatologischen Krankheitsbilder gekoppelt sind an einen bevorzugten tuberkulösen Befall der immunologisch kompetenten Gewebe, der Milz und der Lymphknoten.

Duesberg und Gramlich (62) sehen den Ursprung hypersplenischer Zustände ganz allgemein in der *Entstehung autoaggressiver Substanzen* als Folge von reaktiven Abläufen, die das immunologisch kompetente System in den pathologischen Prozeß einbeziehen. Die nach Ansicht dieser Autoren vom krankhaft veränderten lymphoplasmozytären Gewebe in die Blutbahn abgegebenen fehlerhaften Varianten des Gamma-Globulin-Komponenten-Systems, die weder die Substratspezifität normaler Immun-Globuline noch die für echte Antikörper geforderten Eigenschaften besitzen, werden von diesen Autoren unter dem Sammelbegriff „*Paraglobuline*“ zusammengefaßt. Den für diese abartigen Globuline oft gebrauchten Terminus „*Autoantikörper*“ lehnen *Duesberg und Gramlich* als unzutreffend ab. Dennoch kommen den Paraglobulinen nach Ansicht der Autoren autoaggressive Eigenschaften zu, wobei für das fatale Kontakt ereignis sowohl die vielseitige Bindungsfähigkeit zellulärer Oberflächen als auch die Affinität dieser Gamma-Globulin-Komponenten zu biologischen Strukturen verantwortlich zu machen seien. *Duesberg und Gramlich* betonen, daß dieses Syndrom der Bildung funktioneller Autoaggressine (Paraglobuline) in einer krankhaft veränderten Milz bzw. einem Lymphknotensystem vor allem durch eine mangelhafte und protrahierte Infektabwehr bei Tuberkulose, Lues und anderen Infektionen, daneben auch bei hyperergischen Gewebsreaktionen und bei System-Erkrankungen des retikulohistiozytären Gewebes in Gang gesetzt werden kann. Die Autoaggression richtet sich dabei in erster Linie gegen die Blutzellen in der Peripherie, die durch den Kontakt mit den Paraglobulinen einer

vorzeitigen Sequestration anheimfallen. Die Hyperplasie des Knochenmarks ist dann entweder der Ausdruck einer kompensatorischen Mehrproduktion von Zellen oder Zeichen einer Schädigung auch des Knochenmarks, die die Ausschleusung der intakten reifen Zellen aus dem Mark verhindert (46). Durchbricht die Autoaggressivität der Paraglobuline die Schranke der Sinuswände, dann fallen ihr auch die Zellen des Knochenmarks zum Opfer und es resultiert eine Panmyelophthise.

Schwerer zu erklären ist das Auftreten einer leukämoiden Reaktion mit der für sie charakteristischen extramedullären Blutzellbildung. Einen experimentellen Beitrag hierzu erbrachten *Feldmann und Stasney* (63). Sie beobachteten bei elf mit Tuberkelbakterien infizierten Kaninchen nach Injektion von Tuberkulin eine zum Teil enorme Erhöhung der Leukozytenzahlen, vor allem der Granulozyten mit Linksverschiebung und mit Auftreten unreifer myeloischer Zellen im peripheren Blut sowie eine Knochenmarkhyperplasie, also das Bild einer leukämoiden Reaktion. Bei nicht tuberkulösen Kaninchen hatte die Tuberkulin-Injektion keinen derartigen Effekt. Wir haben also im Bereich der Überempfindlichkeitszustände vom Tuberkulintyp offensichtlich zu unterscheiden zwischen dem autoaggressiven Syndrom des Hypersplenismus einerseits und dem leukämoiden Reizsyndrom des blutbildenden Apparates andererseits.

In diesem Zusammenhang ist noch auf die im Schrifttum häufig angeschnittene Frage einzugehen, ob die verschiedenen hämatologischen Krankheitsbilder, die alle durch eine erhebliche Abwehrschwäche ausgezeichnet sind, *wirklich Folgen einer Tuberkulose und nicht die Primärkrankheit* darstellen, auf deren Boden sich die Tuberkulose ausbreitet (4, 13, 21). Vor allem von *Cornelius und Frings* wurde die Ansicht vertreten, daß der tuberkulöse Infekt als Realisationsfaktor zur Manifestation einer latenten Blutkrankheit führe und daß eine Disposition zur Knochenmarkinsuffizienz die Voraussetzung einerseits der chronischen Tuberkulose, andererseits der Blutkrankheit sei. Wenn auch der Möglichkeit einer tuberkulösen Infektion auf dem Boden einer Leukose oder einer Knochenmarkinsuffizienz verschiedener Genese zweifellos große Bedeutung zukommt (4, 33, 64, 65, 70), so bietet die Literatur doch genügend Fälle, bei denen eine Tuberkulose vor Entstehung der Blutkrankheit nachgewiesen worden war (z. B. Fall 3, *E. W.*) oder bei welchen eine tuberkulostatische Behandlung neben der Tuberkulose auch die Blutkrankheit günstig beeinflusste bzw. zur Remission brachte (18). Im Einzelfall wird es jedoch immer schwierig bleiben, zu entscheiden, ob die Tuberkulose oder die Blutkrankung das führende Element im Krankheitsgeschehen darstellt.

Ein weiteres Problem ist die Frage nach einer eventuellen *Schädigung* des blutbildenden Gewebes bzw. der Blutzellen selbst *durch die Chemotherapie der Tuberkulose*. Lawonn (25), der das Hämomyelogramm auf seine Auswertbarkeit in der Tuberkulose-Klinik untersuchte, fand bei hundert Patienten in 5 Fällen leukämoide Mark- und Blutbilder, aber keine Schäden des Blut-Markorgans bei Chemo- und antibiotischer Therapie. Lediglich nach INH-Behandlung konnte er eine Mark-Eosinophilie nachweisen. Nach einer Untersuchung des Council on Pharmacology and Chemistry (71) an 1574 Fällen konnten nach Streptomycin nur in 5 Fällen mäßige Leukopenien und in 3 Fällen Agranulozytosen festgestellt werden. Auch von anderen Autoren wurden nur vereinzelt Fälle von Agranulozytose beobachtet (Lit. bei 25). Eine kausale Bedeutung für das Zustandekommen einer schweren Veränderung des Blut-Knochenmark-Systems im Sinne der beschriebenen Krankheitsbilder kommt danach den therapeutischen Maßnahmen im allgemeinen nicht zu.

6. Fall

Auch wir sahen in einem Fall einer chron. Lymphknoten- und Lungentuberkulose bei einer damals 63j. Frau (E. G., geb. 11. 10. 1897) unter der Chemotherapie das Bild einer Panzytopenie bei hyperplast., reifungsgehemmtem Knochenmark entstehen und bezogen die Mark- und Blutveränderungen auf die Therapie, da gleichzeitig flüchtige Hautveränderungen beobachtet wurden. Im Verlauf der sehr wechselvollen und schweren Tbc mit Pleuraempyem, tuberkulöser Meningitis, Organ-tbc und einer frischen pulmonalen Streuung konnten auch Verkalkungen im Bereich der Milz und und des Milzhilus nachgewiesen werden. Trotz des Verdachtes auf toxisch-allergische Nebenwirkungen der Chemotherapeutika mußte die Behandlung mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln fortgesetzt werden. Nach 4^{1/2}j. Therapie kam der tuberkulöse Prozeß zum Stillstand. Gleichzeitig damit normalisierte sich das Blutbild, nur eine mäßige Anämie blieb bestehen, die jedoch immer seltener zur Durchführung von Bluttransfusionen zwingt.

Therapie

Bei der Therapie schwerer Knochenmarkschäden bei verkäsender oder Miliartuberkulose kann selbstverständlich nur von einer intensiven Behandlung der Tuberkulose ein Erfolg erwartet werden. Remissionen der Bluterkrankung unter tuberkulostatischer Behandlung sahen Horster und Wunder (66), Klima und Rieder (4) und auch wir in unserem Fall 6. Daneben wurden aber auch Heilungen der Tuberkulose ohne Remissionen der Bluterkrankung beobachtet (4). Wesentlich häufiger werden Remissionen oder sogar Heilungen der Blutkrankheit nach Splenektomie beschrieben (3, 4, 46—48, 51, 52, 67—69). In einigen Fällen wurde eine erste Remission der Knochenmarkerkrankung unter der tuber-

kulostatischen Therapie beobachtet, der eine zweite länger dauernde Remission nach der Splenektomie nachfolgte. In den meisten Fällen ist jedoch auch der Erfolg der Splenektomie zeitlich begrenzt (3, 68). Auch nach erfolgloser tuberkulostatischer Therapie konnte durch die Splenektomie ein Rückgang der Blutveränderungen erzielt werden (41).

Aus diesen Beobachtungen ist zu folgern, daß auch im Verdachtsfall der tuberkulösen Genese eines der beschriebenen Krankheitsbilder eine tuberkulostatische Therapie und bei einem Hypersplenie-Syndrom — auch bei negativem Behandlungsergebnis — die Splenektomie angeschlossen werden sollte.

Differentialdiagnose

Die Schwierigkeiten bei der Aufklärung eines tuberkulösen Prozesses als Ursache einer Bluterkrankung machen es verständlich, daß verdächtige Symptome und Befunde größte Beachtung verdienen. Oft ist über diese Verdachtsmomente hinaus eine weitere Abklärung nicht möglich, die spärlichen Anhaltspunkte müssen zur Entscheidung über die Therapie ausreichen. Dies bringt natürlich die erhöhte Gefahr eines diagnostischen Irrtums mit sich. Ein an unserer Klinik beobachteter Fall mag eine dieser Irrtumsmöglichkeiten veranschaulichen.

7. Fall

W. G., geboren am 31. 1. 1934, Schriftsetzer: In der Verwandtschaft des Pat. trat gehäuft Tuberkulose auf. Der Pat. brachte die letzten 8^{1/2} Jahre in einer Strafanstalt zu. In den letzten 2—3 Jahren gelegentlich stärkere Nüchternschmerzen, bes. im li. Oberbauch, dabei erbrach Pat. öfters schleimige Massen. Anfang Febr. 1965 häufig Nasenbluten, daneben subfebrile bis febrile Temp., Pat. war zeitweise delirant, gleichzeitig appetitlos; Nachtschweiß traten auf. Wegen des unstillbaren Nasenblutens wurde der Pat. schließlich in unsere Klinik überwiesen.

Aufnahmebefund: Hochgradig kachekt. Pat., starke Blässe der Haut, zahlr. Hämatome über dem ganzen Körper, starkes Nasenbluten. Subikterus. Hgb. 6,2 g%, Ery. 1,7 Mill., Leuko 2800, patholog. Linksverschiebung mit Erythrobl. im peripheren Blut. Thrombozyten 35 000. Starke Vermehrung der Alpha-Globuline, mäßige Erhöhung der Gamma-Globulin-Fraktion. BKS 56/110. Das Röntgenbild der Lungen ergab eine miliare Aussaat mit vermehrter feinstreifiger Zeichnung, am Augenhintergrund beidseits kleine, weißliche und erhabene Herde, umgeben von Blutungen. Das Sternalpunktat zeigte eine hochgradige Rarefizierung des Parenchyms. Wir nahmen auf Grund dieser Befunde zunächst ein Osteomyelosklerosesyndrom bei Miliartbc an und leiteten eine tuberkulostat. Therapie ein. Der schwerstkranke Pat. konnte erst einige Tage später weiter untersucht werden. Dabei fanden sich im Becken umschriebene osteolyt. Herde. Die eingehende Durchmusterung der Knochenmarkpräparate zeigte vereinzelt kleine Ansammlungen markfremder Zellen, die als

Tumorzellen gedeutet werden konnten (Abb. 5a und 5b). 11 Tage nach der Aufnahme starb Pat. unter zunehmender Benommenheit und schließlich Bewußtlosigkeit mit Meningismus. Die Sektion (Patholog.-Anatom. Inst., Univ., Sekt.-Nr. 128/65) wies ein Magenkarzinom mit ausgedehnter, teils miliarer Metastasierung und Karzinose des gesamten Skelettes nach, das Ursache der schweren Panmyelopathie mit thrombozytopenischer Purpura war.

Schrifttum: 1. Braunsteiner, H.: Monatskurse ärztl. Fortbildung (1964) 175. — 2. Leitner, S. J.: Acta tuberc. scand. 14 (1940) 277. — 3. Hausmann, K.: Med. Klin. 54 (1959) 513. — 4. Klima, R. u. Rieder, H.: Wien. med. Wschr. 105 (1955) 779. — 5. Jordanowa, E.: Folia haemat. 80 (1963) 316. — 6. Lehnartz, H.: Beitr. Klin. Tuberk. 79 (1932) 501. — 7. Rotter, W. u. Büngeler, W.: in Lehrbuch der speziellen patholog. Anatomie, herausg. Kauffmann-Stemmler, Bd. I, Berlin 1955. — 8. Hughes, J. T., Johnstone, R. M., Scott, A. C. u. Stewart, P. D.: J. clin. Path. 12 (1959) 307. — 9. Wiechmann, E.: Med. Klin. 18 (1922) 1086. — 10. Arneth, G.: Dtsch. med. Wschr. 68 (1942) 34. — 11. Staffurth, J. S. u. Spencer, H.: Blood 5 (1950) 1161. — 12. Leubner, H. u. Inama, K.: Z. klin. Med. 147 (1951) 456. — 13. Siegmund, H.: Dtsch. med. Wschr. 73 (1948) 33. — 14. Engelbart, K. u. Kanther, R.: Münch. med. Wschr. 102 (1960) 1062. — 15. Leibowitz, S.: Arch. Path. 25 (1938) 365. — 16. Custer, R. P. u. Crocker, W. J.: Folia haemat. 46 (1932) 359. — 17. Gardner, F. H. u. Mettier, S. R.: Blood 4 (1949) 767. — 18. Hittmair, A.: in Handbuch der ges. Hämatologie, Bd. 4, Urban u. Schwarzenberg, München - Berlin 1963. — 19. Gibson, A.: J. Path. Bacter. 58 (1946) 469. — 20. Hiltz, S. V. u. Shaw, C. C.: New. Engl. J. Med. 249 (1953) 434. — 21. Cornelius, H. V. u. Frings, J.: Beitr. Klin. Tuberk. 105 (1951) 372. — 22. Friend, J. u. Thackray, A. C.: Brit. med. J. I (1952) 574. — 23. Aubertin, E. et al.: Toulouse méd. 65 (1964) 81. — 24. Oswald, N. C.: Brit. med. J. II (1963) 1489. — 25. Lawonn, H.: Z. Tuberk. 105 (1954) 158. — 26. Conti, F. u. Pona, G.: Rif. med. 65 (1951) 1054. — 27. Hittmair, A.: Schweiz. med. Wschr. 90 (1960) 938. — 28. Storti, E. u. Mauri, C.: in Handbuch der ges. Hämatologie, Bd. 4, Urban u. Schwarzenberg, München - Berlin 1963. — 29. Rohr, K.: Das menschliche Knochenmark. G. Thieme, Stuttgart 1960. — 30. Fountain, J. R.: Brit. med. J. II (1954) 76. — 31. Crail, H. W., Alt, H. L. u. Nadler, W. N.: Blood 3 (1948) 1426. — 32. Tsévrénis, H., Thuilliez, A. C. u. Panas, G.: Sang 22 (1951) 78. — 33. Antalóczy, Z. u. Rév, L.: Folia haemat. 75 (1958) 341. — 34. Haschen, R. J.: Z. ges. inn. Med.

6 (1951) 305. — 35. Klima, R., Beyreder, J. u. Rieder, H.: Wien. med. Wschr. 108 (1958) 424. — 36. Popa, G., Niculescu, M., Popovici, M., Rozin, A. u. Mihail, E.: Med. interna (Buc.) 16 (1964) 109. — 37. Pola, V.: Folia haemat. 77 (1960) 26. — 38. Bousser, J. u. Savoie, J. C.: Sang 22 (1951) 613. — 39. Marchal, M. G.: V. Kongr. Europ. Ges. Hämatol., Freiburg 1955, Herausgeb. H. Begemann, S. 568, Springer-Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1956. — 40. Pantlen, H.: Klin. Wschr. 30 (1952) 732. — 41. Hickling, R. A.: Quart. J. Med. 31 (1938) 263. — 42. Hartmann, G. R., Klima, H., Czitober, H. u. Rieder, H.: Wien. Zschr. inn. Med. 40 (1959) 437. — 43. Hofmann, H.: Beitr. Klin. Tuberk. 119 (1959) 446. — 44. Gelin, G.: Sang 25 (1954) 172. — 45. Haschen, R. J.: Schweiz. med. Wschr. 84 (1954) 967. — 46. Engelbreth-Holm, J.: Amer. J. Med. Sci. 195 (1938) 32. — 47. Chapman, A. Z., Reeder, P. S. u. Baker, L. A.: Ann. Int. Med. 41 (1954) 1225. — 48. Cremer, J. u. Schleiblinger, W.: in Handbuch der ges. Hämatologie, Bd. 5, Urban u. Schwarzenberg, München - Berlin 1964. — 49. Borchers, H. G.: Münch. med. Wschr. 106 (1964) 1125. — 50. Benhamon, E., Bourgeon, R., Laffargue, J. u. Ferrand, B.: Presse méd. 62 (1954) 968. — 51. Streicher, H. J.: Chirurgie der Milz, Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1961. — 52. Cooper, W.: Ann. Int. Med. 50 (1959) 1497. — 53. Evans, A., De Luca, B. u. Waters, C.: Amer. J. Med. 37 (1952) 1044. — 54. Kernohan, R. J.: Brit. med. J. II (1950) 399. — 54a. Horster, J. A.: Arch. inn. Med. 1 (1949) 145. — 55. Schleicher, E. M.: Amer. Rev. Tuberc. 53 (1946) 115. — 56. Emery, J. L. u. Gibbs, N. M.: Brit. med. J. II (1954) 842. — 57. Steffen, C.: in Handbuch der ges. Hämatologie, Bd. 4, Urban u. Schwarzenberg, München - Berlin 1963. — 58. Favour, C.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. (N.Y.) 65 (1947) 269. — 59. Miller, J., Vaughan, L. A., Favour, C.: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 71 (1949) 592. — 60. O'Neill, E. u. Favour, C.: Amer. Rev. Tuberc. 72 (1955) 577. — 61. Waksman, B.: Progr. Allergy, Bd. 5, zit. nach 57. — 62. Duesberg, R. u. Gramlich, F.: Dtsch. med. Wschr. 89 (1964) 153. — 63. Feldman, W. H. u. Stasney, J.: Amer. J. med. Sci. 193 (1937) 28. — 64. Parkes-Weber, F. u. Schlüter, A.: Lancet II (1936) 1459. — 65. Radenbach, K. L. u. Wolff, R.: Folia haemat. 4 (1960) 266 (N. F.). — 66. Horster, J. A. u. Wunder, M.: Dtsch. Arch. klin. Med. 203 (1956) 480. — 67. Henschen, C.: Schweiz. med. Wschr. 75 (1945) 737. — 68. Jacobsen, L. V., Moore, C. V. u. Crosby, W. H.: Blood 10 (1955) 753. — 69. Gelin, G., Mirallès, R. u. Malavand, A.: Acta med. patav. 16 (1956) 192. — 70. Gottsegen, G. u. Radnai, B.: Acta morph. Acad. Sci. hung. 4 (1954) zit. nach 18. — 71. Council. on Pharma and Chem.: J. Amer. med. Ass. 138 (1948) 584. — 72. Levy, M. et al.: Canad. med. Ass. J. 90 (1964) 373.

Anschr. d. Verfasser: Priv.-Doz. Dr. med. H. G. Borchers, Dr. med. P. C. Scriba und Dr. med. A. Kollmannsberger, II. Med. Univ.-Klinik, 8 München 15, Ziemssenstraße 1.

DK 616.155 : 616 - 002.5