

## Chronische pseudomaligne Immunproliferation (Canale-Smith-Syndrom)

K. Kellerer und I. Mutz

Universitäts-Kinderklinik Graz (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. E. Zweymüller)

Eingegangen am 8. Oktober 1975

### Chronic Pseudomalignant Immune proliferation (Canale-Smith Syndrome)

*Abstract.* A case of chronic lymphadenopathy and splenomegaly existing over a period of 11 years, with a variety of acquired deficiencies of immunity and autoimmune phenomena, is described. It is almost identical with the 5 children reported in 1967 by Canale and Smith as a new benign syndrome "chronic lymphadenopathy simulating malignant lymphoma". The relationship to similar disorders with lymphadenopathy and immunological abnormalities is discussed.

*Key words:* Chronic lymphadenopathy — Splenomegaly — Immune deficiency — Auto-immune phenomena.

*Zusammenfassung.* Von Canale u. Smith wurde 1967 an Hand von 5 kindlichen Fällen eine benigne lymphoproliferative Erkrankung — einhergehend mit chronischer Lymphadenopathie, Splenomegalie, variablen erworbenen Immunveränderungen und Autoimmunphänomenen — beschrieben. Befunde und 11jährige Verlaufsbeobachtung eines ähnlichen Falles werden dargestellt und die Beziehungen zu verwandten, pseudomalignen und malignen Lymphadenopathien diskutiert.

Canale u. Smith [1] beschrieben 1967 erstmals an Hand von 5 Fällen (Tabelle 2) ein neues Krankheitsbild bei Kindern, das durch folgende Hauptmerkmale charakterisiert ist:

Erkrankungsbeginn im Säuglings- und Kleinkindesalter,  
generalisierte Lymphknotenschwellung,  
Hepatosplenomegalie,  
Immunglobulinveränderungen,  
Autoimmunphänomene,  
kein Fieber,  
chronischer Verlauf,  
zellreiches Knochenmark mit gelegentlichem Auftreten von Blasten,  
variable Lymphknotenhistologie,  
Ansprechen auf Immunosuppressiva.

Über ähnliche Krankheitsfälle bei Kindern ist seit dieser Erstpublikation in der Literatur nicht mehr berichtet worden. Ein wahrscheinlich verwandtes Krankheitsbild bei älteren Erwachsenen haben an Hand von 5 Patienten Westerhausen u. Öhlert (1972) beschrieben [21]. Gerade weil das Krankheitsbild so außerordentlich selten ist und Pathogenese und Einordnung noch unklar sind, erscheint der Bericht eines eigenen, nunmehr über 11 Jahre beobachteten Falles angezeigt.

### Kasuistik

G., Georg, KG-Nr. 82.695. Erstaufnahme im Januar 1963, nachdem schon seit 2 Jahren Lymphdrüsenvergrößerungen in der Axillargegend, Müdigkeit, Durstgefühl und Schweißausbrüche bei geringster Anstrengung bestanden.

Der 8jährige Knabe körperlich und geistig altersgemäß entwickelt, afebril, mit kleinkirschgroßen Lymphknoten axillär, im Nacken und inguinal. Die Knoten derb, hart, indolent, nicht verbacken, gegenüber der Haut und Unterlage gut verschieblich. Milz 5 cm unter dem Rippenbogen, Leber palpatorisch nicht vergrößert. Sabin-Feldman-Test, Hanganatziu-Deicher mit Rinderblutzell-Lysetest und Tuberkulinproben negativ. Bei der Lymphknotenbiopsie Reticulumzellproliferationen mit Zellruhe und Mitosereichtum, dazwischen konglomerierende Epitheloidzellknötchen. Das histologische Bild am ehesten einem Schaumann-Boeckschen Sarkoid entsprechend. Im Blutbild leichte hypochrome Anämie, 3300 Leukocyten/mm<sup>3</sup>, Eosinophile 3%, Segmentkernige 36%, Lymphocyten 61%, Thrombocyten 150000/mm<sup>3</sup>, Reticulocyten 5<sup>0</sup>/<sub>100</sub>, Blutungszeit, Gerinnungszeit, Prothrombinzeit und Erythrocytenresistenz im Normbereich. BSG 30/60 mm. Im Elektropherogramm Gammaglobulinerhöhung von 20%. Unter Corticosteroiden, Penicillin und kleinfraktionierter Röntgenbestrahlung der Milz weitestgehende Rückbildung des Milztumors, Besserung des Allgemeinzustandes.

Im August 1964 Wiederaufnahme, die Milz 4 cm unter dem Rippenbogen palpabel, bis kirschgroße Lymphknoten inguinal und axillär. Im Blutbild diesmal bei normaler Erythrocyten- und Leucocytenzahl relative Lymphocytose von 70%, Thrombocyten 60000/mm<sup>3</sup>. Rückbildung der Splenomegalie und Besserung des Allgemeinzustandes unter Corticosteroiden und ACTH-Therapie. Im Verlauf der folgenden 1½ Jahre unter einer Steroid-Erhaltungstherapie von anfangs 10 mg, dann 5 mg Dacortilen® pro die weitgehend beschwerdefrei, die Thrombocyten zwischen 100000 und 200000/mm<sup>3</sup> schwankend.

Im April 1966 neuerliche Aufnahme wegen Gewichtsabnahme von über 5 kg, Splenomegalie von 6 cm und generalisierter Lymphknotenvergrößerung, gleichzeitig hämolytische Anämie mit 2,9 Mill. Erythrocyten/mm<sup>3</sup>, Ikterus mit Serumbilirubin von 5 mg/100 ml, Reticulocytose und positivem Coombs-Test. Bei einer zweiten Lymphknotenexcision histologisch das Bild einer chronisch-hyperplastischen Lymphadenopathie mit erheblicher Reticulumzellproliferation. Wir werteten das Krankheitsbild als Verdacht auf Lymphogranulomatose, behandelten mit hohen Steroiddosen und Cyclophosphamid i.v. (100 mg pro die durch 20 Tage). Unter dieser Therapie bildeten sich, unterstützt durch kleinfraktionierte Röntgenbestrahlung der Milz (70 rad) und Bluttransfusionen, die Lymphknotenvergrößerung und Splenomegalie zurück, Zeichen der Hämolyse nicht mehr nachweisbar.

Während der nächsten 2 Jahre unter einer Intervalltherapie von anfangs 50 mg, dann 25 mg Cyclophosphamid täglich intermittierende Zunahme des Milztumors, der sich unter Röntgenbestrahlungen (mit einer Gesamtdosis von 250 rad) immer wieder zurückbildete. Im Blutbild Leukopenie von 2000 bis 3000/mm<sup>3</sup> mit relativer Lymphopenie. Thrombocyten um 40000/mm<sup>3</sup>, Knochenmark unauffällig.

Im Oktober 1968 neuerliche Aufnahme, die Milz diesmal bis in Nabelhöhe reichend, derb, die Leber 1 cm unter dem Rippenbogen. Behandlungsversuch mit Vinblastin (7,5 mg in wöchentlichen Abständen), rasche Besserung des Allgemeinzustandes, Rückbildung des Milztumors und Gewichtszunahme von 6 kg.

Unter Vinblastin in 14tägigen Abständen die Milz im November 1969 wiederum bis in Nabelhöhe reichend, Röntgenbestrahlungen (insgesamt 390 rad) führten diesmal nur zu unwesentlicher Verkleinerung. Da bei einer neuerlichen Lymphknotenexcision histologisch wiederum nur Sinuszellproliferationen, Vermehrung der lymphoiden Elemente und Reticulumzellen nachweisbar waren, entschlossen wir uns — auch in Anbetracht der zunehmenden splenopathischen Markhemmung — zur Milzexstirpation. Dieselbe wurde im August 1970 ohne Komplikationen durchgeführt, das Organ wog 1100 g und war makroskopisch bis auf einen etwa nußgroßen, blau-roten Knoten in der Pulpa uncharakteristisch.

Histologisch fand sich sowohl in der roten Pulpa wie in den Marksträngen eine hochgradige Plasmazellvermehrung, die zu einer Verbreiterung der Markstränge und mäßiger Einengung der Sinus geführt hat. Neben typischen Plasmazellen kommen auch kleinere Formen mit lymphoidem Habitus vor. Die Milzfollikel sind klein und enthalten keine Keimzentren, ver-

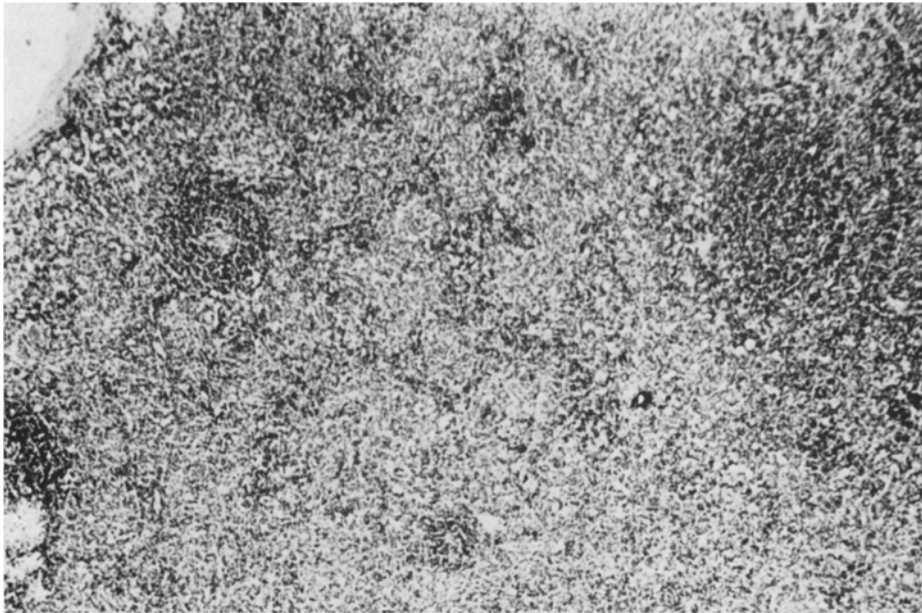


Abb. 1. Lymphknoten  $2 \times 2 \times 2$  cm, 4fache Vergrößerung; verwaschene Struktur, erkennbar 2 kleine Sekundärfollikel mit Keimzentren. Infiltration der Rand- und Intermediärsinus durch Lymphocyten

einzelte größere Milzfollikel bestehen vorwiegend aus Lymphocyten. Um die Follikelarterien besteht häufig eine ausgeprägte Fibrose.

Ein gleichzeitig excidiertes Lymphknoten zeigte bei erhaltener Struktur die Follikel mit kleinen bis mittelgroßen Keimzentren, die neben Germinocyten und Germinoblasten zum Teil reichlich Plasmazellen enthalten (Abb. 1). Die Keimzentren liegen in einem Rindengewebe, das reich ist an Lymphocyten, die mit großen basophilen Stammzellen untermischt sind, und werden von einem schmalen bis mäßig breiten Lymphocytenwall umgeben. Daneben Anhäufungen von mittelgroßen mäßig basophilen Zellen, die den von Keunig als „Marginal-Zone-Zells“ beschriebenen Zellen entsprechen. Die Sinus mittelweit mit ziemlich starker Lymphocytenansammlung, wobei die Lymphocyten zum Teil von den Sinusmakrophagen phagocytiert werden. Im Markbereich hochgradige, in der Rinde geringere Plasmazellvermehrung (Abb. 2). Auffallend der Nachweis von PAS-positiven Tropfen und größeren, rundlichen bis ovalen Klumpen, die frei im Gewebe liegen und gelegentlich von Reticulumzellen phagocytiert sind. Hierbei könnte es sich am ehesten um Immunglobuline handeln.

Im Tupfpräparat fällt die starke Hämophagie von Makrophagen auf, wobei vor allem massenhaft Lymphocyten und vereinzelt auch Mastzellen phagocytiert sind (Abb. 3). Bei der PAS-Reaktion findet man auffallend reichlich PAS-positive Lymphocyten. Die übrigen Enzymreaktionen im wesentlichen unauffällig. Die Immunglobulinbestimmung des Lymphknotens ergibt ein normales IgM, IgG und IgA sind um das 10fache erniedrigt. Im Serum liegt IgM im Normbereich, IgA ist um das 3fache erhöht, IgG liegt etwas oberhalb der Norm.

Elektronenoptisch lassen sich die im Schnitt- und Tupfpräparat beschriebenen Zellen wiederfinden. Unter den Lymphocyten ist der Gehalt an polysomenhaltigen Lymphocyten auffallend hoch. Die als Marginal-Zone-Zells beschriebenen Zellen lassen sich auch elektronenmikroskopisch wiederfinden und enthalten mäßig reichlich rauhes endoplasmatisches Reticulum. Der Plasmazellreichtum läßt sich auch elektronenoptisch bestätigen, wobei die Plasmazellen relativ häufig erweiterte Ergastoplasmasäcke mit Protein als Inhalt aufweisen.

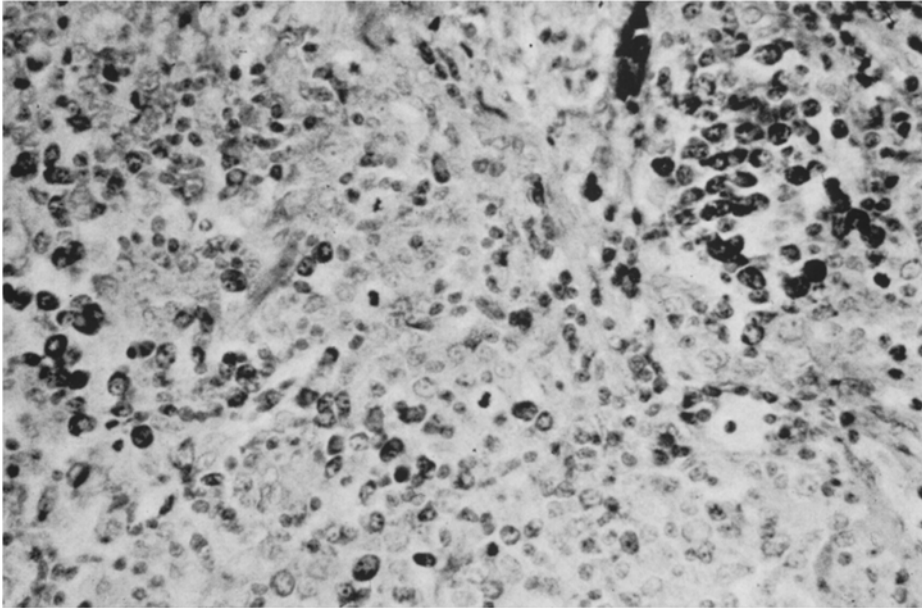


Abb. 2. Lymphknotenrinde und Mark bestehend aus wechselnd großen Lymphocyten, basophilen Stammzellen und reichlich Plasmazellen (225fache Vergrößerung)

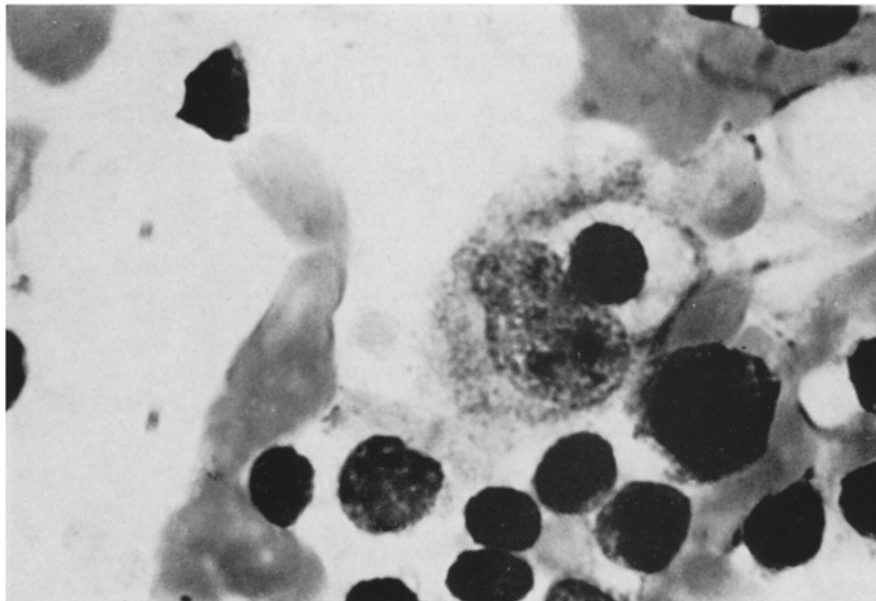


Abb. 3. Hämophagocytose: phagozytierter Lymphocyt (ca. 1500fache Vergrößerung)

Tabelle 1. Immunologische Situation bei Patienten mit Canale-Smith-Syndrom

---

<i>Immunologie</i>		
BG: A <sub>β</sub> Rh pos.		
β-Titer in NaCl 1:2 (Normalwert in Alb. 1:4, 1:10 bis 1:320)		
Keine β-Hämolsine		
Karyogramm 46,XY		
HL-A 2, HL-A 9, HL-A 8, HL-A <sub>W27</sub> <sup>13</sup>		
Coombs-Test:		
Direkt positiv (1:4 — 1:128)		
Indirekt positiv (bei 4 und 37°)		
Thrombocyten-Antikörper: positiv		
Immunglobulinreceptoren an der Zelloberfläche nachweisbar.		
PHA-Stimulierung:		
58,5% in Transformation (Normwert 50—80%)		
1% in Teilung		
Mantoux: 1,0 negativ		
DNCB: ++		
IgG	1430 mg%	Normalwerte: 1248 ± 221
IgM	156 mg%	96 ± 31
IgA	510 mg%	168 ± 54

---

Zusammenfassend besteht eine starke Immunglobulinbildung, die mit einer Lymphphagie gekoppelt ist. Ein malignes Lymphom ist mit Sicherheit auszuschließen. Histologisch ist das Bild mit dem von Canale u. Smith beschriebenem isomorph<sup>1</sup>.

Im Dezember 1971 neuerliche stationäre Aufnahme wegen hartnäckiger Epistaxis. Im Blutbild bei einer Leukocytose von 13000/mm<sup>3</sup>, 13% atypischen lymphomonocytoiden Zellen ausgeprägte Thrombocytopenie von 4600/mm<sup>3</sup>, Thrombocytenantikörper nachweisbar. Das Knochenmark unauffällig, Immunglobulinveränderungen s. Tabelle 1. Unter symptomatischer Therapie binnen 3 Wochen Normalisierung der Thrombocytenwerte, Sistieren der Blutungen.

1972 bei Thrombocytopenie von 2000/mm<sup>3</sup> wieder kleinfleckige Hautblutungen, Zahnfleischblutungen und Epistaxis. Sistieren der Blutungsneigung nach Gabe von Thrombocytenkonzentraten; unter Corticosteroidtherapie (1,8 mg/kg/Tag) nach 3 Tagen krisenhafter Thrombocytenanstieg, im Verlauf auch nach Absetzen der Corticosteroide normale Thrombocytenwerte.

Im weiteren Verlauf ohne jede Therapie bei unveränderten Immunglobulinveränderungen wechselnde Lymphknotenvergrößerungen axillär, inguinal und nuchal. Der Patient bei laufenden Kontrollen — letztmalig im März 1975 — in gutem Allgemeinzustand, bis auf die leichte Lymphknotenschwellung ohne wesentliche pathologische Befunde.

### Diskussion

Das Krankheitsbild des Canale-Smith-Syndroms wurde von den Erstbeschreibern aus der Gruppe der malignen Lymphome abgetrennt und ist nun nach Lennert [9] gemeinsam mit der Lymphadenopathie nach Hydantoinbehandlung, nach

<sup>1</sup> Herrn Prof. Dr. K. Lennert, Vorstand des Lymphknotenregisters bei der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, sind wir für die histologische Befundung und den entscheidenden diagnostischen Hinweis zu besonderem Dank verpflichtet.

Tabelle 2. Übersicht der bisher mitgeteilten Patienten mit Canale-Smith-Syndrom

	Canale u. Smith					Eigener Fall
Alter (bei Krankheitsbeginn)	1½ J.	2 J.	3 Mo.	3 Mo.	1½ Mo.	5 J.
Derzeitiges Alter	verstorben <sup>a</sup>	14 J.	22 J.	22 J.	15 J.	21 J.
Lymphknotenschwellung	++	+++	+++	+++	+++	+++
Leber Zentimeter unter Rippenbogen	4,5	3	10	6	7,5	5
Milz	12	3	14	kleines Becken	9	16
Splenektomie	+	—	4 J.	1¼ J.	—	15 J.
Fieber	—	—	—	—	—	—
Hypergamma-globulinämie	—	—	+	+	+	+
Coombs-Test	+	+	+	+	—	+
Autoimmunphänomene	hämolyt. Anämie	hämolyt. Anämie, Thrombocytopenie	hämolyt. Anämie, Thrombocytopenie	hämolyt. Anämie	—	hämolyt. Anämie, Thrombocytopenie, Neutropenie
Lymphknotenbiopsien	2	2	3	5	2	4
Histologische Interpretation	reaktive Hyperplasie	atypische Hyperplasie	Lymphosarkom, chron. Lymphadenitis	myeloische Leukämie, Lymphosarkom, Histiocytose, chron. Hyperplasie	Lymphosarkom, Reticuloendotheliose	Boecksche Sarkoidose, Mb. Hodgkin, Lymphosarkom, neoplastische Reticulose

<sup>a</sup> Todesursache: Pneumokokkensepsis 8 Monate nach Milzexstirpation.

Pockenschutz- und nach BCG-Impfung sowie der Lymphadenitis mit exzessiver hämophagocytischer Sinushistiocytose der Gruppe der Pseudolymphome zuzuordnen. Bei 3 der bisher beschriebenen 5 Fälle wurde anfänglich auch bei wiederholten Biopsien die Fehldiagnose eines malignen Lymphoms gestellt. Auch unser eigener Fall wurde 5 Jahre als Verdacht auf Morbus Hodgkin geführt und deshalb zeitweise mit cytostatischen Medikamenten behandelt. Die Abgrenzung gegen das maligne Lymphom, Typ Hodgkin, ist sicher besonders schwierig, weil den Sternbergschen Riesenzellen ähnliche Elemente im histologischen Präparat gefunden werden (Abb. 4). Derartige Zellen sind aber für den Morbus Hodgkin nicht beweisend, da sie auch bei der infektiösen Mononucleose, bei lymphoreticulären und anderen neoplastischen Prozessen vorkommen [17]. Zusätzlich sind ähnliche hämatologische und blutchemische Veränderungen — wie Leukopenie mit relativer Lymphocytose und erhöhte Serumkupferwerte — nachweisbar [19].

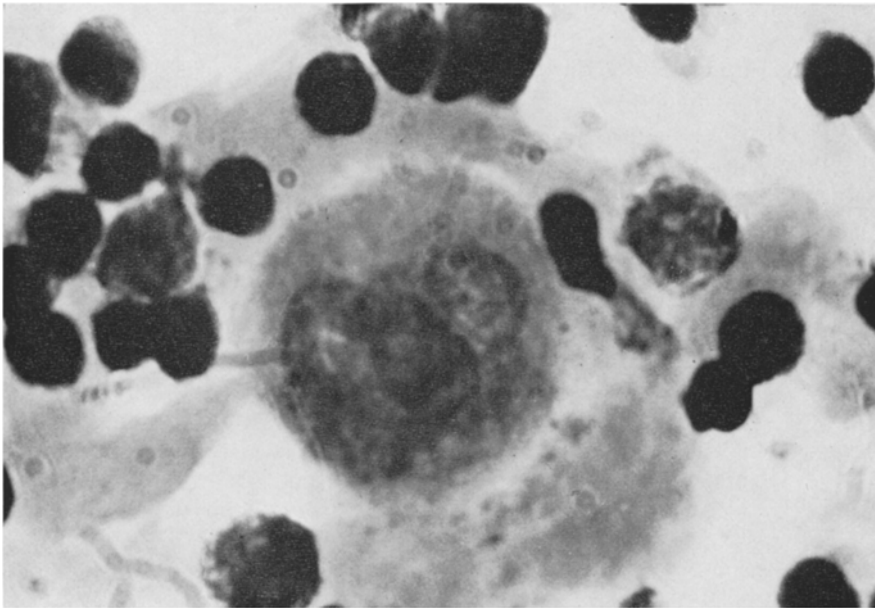


Abb. 4. „Sternbergsche Riesenzelle“ bei Patienten mit Canale-Smith-Syndrom (ca. 1500fache Vergrößerung)

Gegen einen Morbus Hodgkin sprechen der langjährige benigne Verlauf auch ohne Therapie und die später relativ typischen Immunglobulinveränderungen.

Differentialdiagnostisch abgegrenzt werden muß die Sinushistiocytose mit massiver Lymphadenopathie (SHML). Eine Analyse von 34 Fällen [14] zeigte als Gemeinsamkeit eine oft hochgradige, schmerzlose cervicale Lymphknotenschwellung und Hypergammaglobulinämie. Als Unterschied läßt sich das Fehlen der beim Canale-Smith-Syndrom hochgradigen Hepatosplenomegalie, der Autoimmunphänomene und das generelle Fieber herausarbeiten. Befallen werden sehr oft Negerkinder, der Verlauf ist chronisch, durch verschiedenste Therapieversuche (Antibiotica, Steroide, Cytostatica) nicht beeinflussbar, heilt jedoch (nach Jahren) in den meisten Fällen aus. Die beiden beschriebenen Todesfälle können der Erkrankung nur indirekt angelastet werden. So verstarb ein Patient an einer generalisierten Amyloidose, einer Erkrankung, bei der durch den chronischen Verlauf der SHML, der Plasmazellvermehrung und der erhöhten Immunglobulinproduktion die Grundlagen der pathologisch-anatomischen Veränderungen gelegt werden. Auch der zweite Todesfall, eine nekrotisierende Pseudomonas-Bronchopneumonie, steht durch die Einengung der Trachea durch Lymphknotenpakete und das Immundefizienzsyndrom als Resultat der langdauernden Chemotherapie im Zusammenhang mit der Grundkrankheit. Histologisch zeigt die SHML perikapsuläre Fibrose, Erweiterung der Sinus. Intrasinusal liegen Histiocyten und zahlreiche Plasmazellen. Konstant werden Lymphocyten, seltener Erythrocyten und vereinzelt Plasmazellen im Cytoplasma der Sinushistiocyten vorgefunden. Ein Befund, der allerdings auch bei unserem Patienten zu erheben war (Abb. 3).

Ein chronisch immunproliferativer Prozeß mit Splenomegalie und gelegentlicher Lymphknotenvergrößerung wurde bei 5 Patienten beobachtet [21]. Histologisch zeigten sich lymphoreticuloplasmacelluläre Infiltrate, zum Teil in Granulomanordnung, in den vergrößerten Organen und im Knochenmark. Cytologisch fand sich im Sternalmark eine fleckförmige Vermehrung von lymphatischen Zellen und gelegentlich auch von Plasmazellen. Besonders auffällig waren vielfältige protein- und immunpathologische Veränderungen wie Paraproteinämien, Kryoglobulinämien, atypische Antikörper, initiale Gammaglobulinvermehrung und im weiteren Verlauf auch Verminderung einzelner Immunglobuline. Ein ähnliches Krankheitsbild wurde von Flandrin [6] und eine klinisch nicht, aber histologisch wahrscheinlich unterschiedliche Lymphadenopathie von Lukes [11] beschrieben. Diese immunoblastische Lymphadenopathie ist histologisch dem Morbus Hodgkin ähnlich und weist wie die beiden ersten Krankheitsbilder eine Lymphknotenschwellung, oft Hepatosplenomegalie, immer Hyperglobulinämie und oft hämolytische Anämie auf. Bei der Mehrzahl der Fälle führt sie jedoch (nach einer mittleren Überlebenszeit von 15 Monaten) zum Tod, wobei einzelne Fälle (3 von 32) auch histologisch den Übergang in ein Sarkom zeigten. Genauso schwierig ist die Abgrenzung gegenüber reaktiven Lymphknotenhyperplasien, wie sie bei vielen viralen und bakteriellen Infektionskrankheiten vorkommen. Klinische und histologische Verwechslungsmöglichkeiten bietet vor allem die erworbene Toxoplasmose [12].

Unter Berücksichtigung der angeführten diagnostischen Schwierigkeiten begründet sich die Diagnose des Canale-Smith-Syndroms auf die klinischen Zeichen der Lymphadenopathie mit langjährigem, gutartigem Verlauf, relativ charakteristischen Immunglobulinveränderungen und die bisher noch nicht ausführlich genug beschriebenen histologischen Veränderungen. Über die Ätiologie dieses interessanten Krankheitsbildes ist in Anbetracht der geringen Fallzahl bisher nichts bekannt. Als eine Hypothese wird schon in der Originalarbeit von Canale u. Smith die Arbeit von Zuelzer zitiert, in der über Fälle von chronischer Lymphadenopathie mit intermittierender hämolytischer Anämie berichtet wird, bei denen zum Zeitpunkt der Hämolysen Cytomegalieviren in Lymphocyten nachweisbar waren [22, 23]. Weder die Erstbeschreiber noch wir konnten bei den Erkrankten einen Anhaltspunkt für eine Cytomegalievirusinfektion finden. Auch bei dem Bericht eines Falles von SHML und erhöhtem Epstein-Barr-Virusantikörpertiter [10] scheint es sich nur um ein zufälliges und nicht ursächliches Zusammentreffen zu handeln. Dies um so mehr, als 21 (62%) der untersuchten Familienmitglieder EBV-Antikörpertiter über 1:160 aufwiesen. Eine Titerhöhe, die sonst nur bei 10 bis 15% einer vergleichbaren Population zu beobachten ist. Die Beobachtung von Templeton [18], der in Uganda bei seinen 4 Patienten mit SHML jeweils erhöhte EBV-Antikörpertiter nachweisen konnte, können auch nicht als ursächlich gewertet werden; kommen doch Titererhöhungen auch bei infektiöser Mononucleose, nasopharyngealen Carcinomen, Sarkoidose, Morbus Hodgkin und systemisierten Lupus erythematoses zur Beobachtung [5]. Vieles dagegen spricht dafür, daß es sich ähnlich wie beim Antikörpermangelsyndrom vom adulten Typ um eine primäre Fehlfunktion des Immunsystems handelt, die zu einer sekundären reaktiven Lymphadenopathie führt. Die quantitative Vermehrung der Immunglobuline könnte ihre Ursache in einer qualitativen Un-



zulänglichkeit dieser Eiweißkörper haben. Dies um so mehr, als es bei einem Patienten mit chronischer Antigenstimulation — verursacht durch jahrelange Verabreichung von Leberextrakten per os und parenteral — zu einer lymphoproliferativen Erkrankung mit Lymphknotenhyperplasie, Hepatosplenomegalie und gemischter Kryoglobulinämie (IgG 5900 mg%, IgA 1480 mg% und IgM 5640 mg%) gekommen war [15]. Bei immunologischen neoplastischen Erkrankungen kommen ähnliche Autoimmunphänomene vor [8], und extrem lange Antigenstimulierung des lymphatischen Systems scheint sogar zum Übergang einer immunologischen zu einer neoplastischen Erkrankung zu führen [7, 16].

Der Immunstatus der bisher publizierten Patienten ergab bei 3 von 5 eine deutliche bis massive Erhöhung der Gammaglobuline und bei beiden getesteten Patienten eine verzögerte Reaktion auf die Sensibilisierung mit DNCB. Bei unserem Patienten bestand eine über Jahre nachweisbare Erhöhung der Gammaglobulinfraktion von 20 bis 35%. Bei der quantitativen Immunglobulinbestimmung war die IgA-Fraktion auf das Dreifache der Norm bei praktisch normalen IgM- und IgG-Werten erhöht. Ein Paraprotein konnte nie gefunden werden. Die Blutgruppenantikörpertiter lagen unter dem Normwert; die Testung der cellulären Immunität mit DNCB ergab ein normales Resultat. Ebenso war die Lymphocytenstimulierung mit Phytohämagglutinin (mit 58,5% Blastentransformation) normal.

Immunglobulinreceptoren an der Oberfläche der Lymphocyten konnten nachgewiesen werden<sup>2</sup>. Subklassen der Immunglobuline wurden allerdings nicht untersucht. Elektronenmikroskopisch war der hohe Gehalt an polysomenhaltigen Lymphocyten auffallend. Dies kann im Sinne einer gesteigerten Antikörperbildung interpretiert werden, da diese Zellen als antikörperbildungsfähig angesehen werden. Die Immunglobulinbestimmung dieser Lymphknoten ergab ein normales IgM und IgA, das IgG auf ein Zehntel der Norm erniedrigt. Schwer erklärbar ist die Tatsache, daß bei der immunchemischen Analyse des Lymphknotens keine Immunglobulinvermehrung gefunden wurde. Dies kann viele Gründe haben; unter anderem den, daß das zur chemischen Untersuchung gelangte Gewebe aus der Umgebung des Lymphknotens stammte oder überwiegend Kapselanteile enthielt. Eine weitere Probeexcision haben wir dem Kind bisher nicht zugemutet.

Autoimmunphänomene sind eines der charakteristischsten Symptome des Canale-Smith-Syndroms. 4 von 5 Patienten machten eine Coombs-positive hämolytische Anämie durch. Auch bei unserem Patienten bestand eine hämolytische Anämie mit positivem Coombs-Test (Titer 1:4 bis 1:128 schwankend). Der Befund einer autoimmunhämolytischen Anämie bringt jedoch keine diagnostische Erleichterung, weil diese auch bei malignen Lymphomen (Typ Hodgkin und Nicht-Hodgkin) vorkommen [8]. Eine Thrombocytopenie beschreiben Canale u. Smith bei ihren Patienten 2 Jahre nach der Splenektomie. Die Milzexstirpation war auch bei unserem Patienten von einer thrombocytopenischen Purpura mit Nachweis von Thrombocytenantikörpern gefolgt. Auffallend bei diesem Phänomen ist die Tatsache, daß Autoimmunphänomene wie hämolytische Anämie und thrombocytopenische Purpura sonst besonders beim selektiven IgA-Mangel beschrieben

<sup>2</sup> Für die PHA-Stimulierung sind wir Herrn Prof. Dr. W. Rosenkranz, Vorstand des Institutes für medizinische Biologie, und für die Bestimmung der Immunglobulinreceptoren Herrn Doz. Dr. G. Tilz, Medizinische Universitätsklinik Graz (Vorstand: Prof. Dr. S. Sailer), zu Dank verpflichtet.

sind [13, 20]. Bei unserem Patienten war das IgA auf das Dreifache der Norm erhöht: Eine isolierte Erhöhung der IgA-Fraktion findet man sonst bei der anaphylaktoiden Purpura und bei dem ebenfalls mit Thrombocytopenie vergesellschafteten Wiskott-Aldrich-Syndrom, welches auch den niederen Hämagglutinititer und fallweise eine ausgeprägte Lymphadenopathie mit dem Canale-Smith-Syndrom gemeinsam hat. Die geschlechtsgebundene, hereditäre Thrombocytopenie mit niederm Hämagglutinititer und fallweiser IgA-Erhöhung (3 von 7 Patienten) weist keine Lymphknotenvergrößerung auf [3]. Eine isolierte Mitteilung in der Literatur charakterisiert treffend die Übergangsmöglichkeiten und Schwierigkeiten in der Klassifikation derartiger ähnlicher Krankheitsbilder: 16jährige Verlaufsbeobachtung eines Patienten mit thrombocytopenischer Purpura, Hautausschlägen, rekurrierenden eitrigen Infektionen vor und nach frühzeitiger Splenektomie, Hypogammaglobulinämie, niedere Isoagglutinititer, generalisierte, nur anfangs schmerzhaft Lymphadenopathie mit Übergang in generalisiertes Reticulumzellsarkom als Todesursache im 21. Lebensjahr (Rademacher's disease [4]).

Über die Natur der Erkrankung und die Prognose derselben ist durch die Diagnose Canale-Smith-Syndrom nichts ausgesagt. Es liegt sicher ein hyperimmunitatorischer Zustand vor, und der sehr hohe Gehalt an Mitosen im Biopsiematerial spricht für eine besondere Aktivität des Prozesses. In Anbetracht des langjährigen und gutartigen Verlaufes erscheint ein malignes Lymphom ausgeschlossen.

Hinsichtlich der Therapie glauben wir in Anbetracht der bisher geringen Erfahrungen und des auch ohne Therapie günstigen Verlaufes von einer generellen cytostatischen Therapie bei diesen Kindern abraten zu müssen. Dies steht im Gegensatz der Empfehlungen von Westerhausen u. Mitarb., die bei ihren erwachsenen, meist älteren Patienten mit chronisch-pluripotentiell, immunproliferativen Syndrom über langanhaltende Besserung nach nur kurzzeitiger Verabreichung von Vincristin, Cyclophosphamid und Prednison berichten [21]. Canale konnte eine durch Thrombocytantikörper verursachte Thrombocytopenie bei einer jetzt 22jährigen Patientin mit Azathioprin durch 2½ Jahre gut unter Kontrolle halten und mit Corticosteroiden und/oder Azothioprin die durch Antikörper gegen Erythrocyten, Thrombocyt und auch Neutrophile verursachten Komplikationen bei 3 weiteren neuen Patienten zumindest bessern [2]. Bei unserem Kind haben wir bei einem Schub von thrombocytopenischer Purpura nach kurzzeitiger Corticoidtherapie einen krisenhaften Thrombocytanstieg verzeichnen können, wobei auch nach vorsichtigem Absetzen der Steroidtherapie die Thrombocytopenie vorläufig nicht wieder aufgetreten ist.

Obwohl die Ätiologie dieser anscheinend benignen lymphoproliferativen Erkrankung noch nicht aufgeklärt ist, sollten die bisher beobachteten Fälle zur Erstellung klinischer und pathologischer Kriterien herangezogen werden. Denn nur die exakte Diagnose kann die Verwechslung mit verschiedenen malignen lymphoproliferativen Erkrankungen vermeiden und dem kindlichen Patienten die gerade in dieser Altersgruppe besonders folgenschweren Risiken einer cytostatischen Behandlung ersparen.

## Literatur

1. Canale, V. C., Smith, C. H.: Chronic lymphadenopathy simulating malignant lymphoma. *J. Pediat.* **70**, 891—899 (1967)
2. Canale, V. C.: Persönliche Mitteilung (1975)
3. Canales, M. L., Mauer, A. M.: Sex-linked hereditary thrombozytopenia as a variant of Wiskott-Aldrich syndrome. *New Engl. J. Med.* **277**, 899—901 (1967)
4. Clinicopathologic conference: Rademacher's disease. Diminished immunity of an unusual form complicated by lymphadenopathy. *Amer. J. Med.* **32**, 80—95 (1962)
5. Evans, A. S.: The spectrum of infections with Epstein-Barr virus. A hypothesis. *J. infect. Dis.* **124**, 330—337 (1971)
6. Flandrin, G., Daniel, M. T., El Yafi, G., *et al.*: Sarcomatoses ganglionnaires diffuses à différenciation plasmocytaire avec anémie hémolytique auto-immune. *Actual Hematol.* **6**, 25—41 (1972)
7. Gatti, R. A., Good, R. A.: Occurrence of malignancy in immune deficiency diseases. *Cancer* **28**, 89—98 (1971)
8. Jones, S. E.: Autoimmune disorders and malignant lymphoma. *Cancer* **31**, 1092—1098 (1973)
9. Lennert, K., Mohri, N.: Zur Pathologie der Leukaemien und malignen Lymphome im Kindesalter. In: Aktuelle Probleme der Kinderpathologie (Hrsg. G. Seifert). Stuttgart: Fischer 1972
10. Lober, M., Rawlings, W., Newell, G. R., Reed, R. J.: Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. Report of a case associated with elevated EBV antibody titers. *Cancer* **32**, 421—425 (1973)
11. Lukes, R. J., Tindle, B. H.: Immunoblastic lymphadenopathy. A hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease. *New Engl. J. Med.* **292**, 1—8 (1975)
12. Mutz, I., Zangger, J., Falk, W.: Zur Differentialdiagnose maligner Lymphome im Kindesalter: gleichzeitiges Vorkommen von Morbus Hodgkin und Toxoplasmose. *Wien. klin. Wschr.* **81**, 917—920 (1969)
13. Radl, J., Masopust, J., Houstek, J., Hrodek, O.: Paraproteinaemia and unusual dysgamma-globulinaemia in a case of Wiskott-Aldrich syndrome. *Arch. Dis. Childh.* **42**, 608—614 (1967)
14. Rosai, J., Dorfman, R. F.: Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a pseudo-lymphomatous benign disorder. *Cancer* **30**, 1174—1188 (1972)
15. Schultz, D. R., Adel, A. Y.: Immunoblastic lymphadenopathy with mixed cryoglobulinemia. *New Engl. J. Med.* **292**, 8—12 (1975)
16. Schwartz, R. S., Beldotti, L.: Malignant lymphoma following allogenic disease: transition from an immunological to a neoplastic disorder. *Science* **149**, 1511—1514 (1965)
17. Strum, S. B., Park, J. K., Rappaport, H.: The observation of cells resembling Sternberg-Reed cells in conditions other than Hodgkin's disease. *Cancer* **26**, 176—190 (1970)
18. Templeton, A. C.: Zit. bei J. Rosai u. R. F. Dorfman. *Cancer* **30**, 1174—1188 (1972)
19. Tessmer, C. F., Hrgovcic, M., Wilbur, J.: Serum copper in Hodgkin's disease in children. *Cancer* **31**, 303—315 (1973)
20. Weiden, P. L., Blaese, R. M.: Hereditary thrombozytopenia: Relation to Wiskott-Aldrich syndrome with special reference to splenectomy. *J. Pediat.* **80**, 226—234 (1972)
21. Westerhausen, M., Oehlert, W.: Chronisches pluripotentiell immunproliferatives Syndrom. *Dtsch. med. Wschr.* **97**, 1407—1413 (1972)
22. Zuelzer, W., Stuhlberg, C., Page, R., Teruyu, J., Brough, A. J.: Etiology and pathogenesis of acquired hemolytic anemia. *Transfusion* **6**, 438—442 (1966)
23. Zuelzer, W., Mastroangelo, R., Stuhlberg, C., Poulik, M. D., Page, R., Thompson, R. I.: Autoimmune hemolytic anemia: Natural history and viral immunologic interactions in childhood. *Amer. J. Med.* **49**, 80—93 (1970)

Dr. K. Kellerer  
Dr. I. Mutz  
Universitäts-Kinderklinik  
Auenbruggerplatz 30  
A-8036 Graz, Österreich