

M. Bommer, M. Meissner, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Palliativmedizin und Infektionskrankheiten, Alb-Fils-Kliniken, Göppingen

27. Juli 2018

Differentialdiagnose der Splenomegalie

Die Milz ist das größte Organ des Immunsystems, das beim erwachsenen, gesunden Menschen zwischen 50 g und 250 g (Median 150 g) wiegt (1) und < 13 cm x 5 cm misst (2). Beim gesunden Menschen ist die Milz in der körperlichen Untersuchung nicht tastbar. Ihre Hauptaufgabe ist die Filtration des Blutes mit dem Ziel, Mikroorganismen, Eiweiße und zelluläre Blutbestandteile aus dem Blutstrom zu entfernen. Darüber hinaus werden sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunantwort in der Milz initiiert. Im Fetus (sowie unter bestimmten Bedingungen beim Erwachsenen) ist die Milz Ort der extramedullären Blutbildung (EMH). In der Praxis spricht man bei einer Milzgröße ab 13 cm von einer relevanten Splenomegalie. Mögliche Ursachen und die differentialdiagnostische Abklärung einer Splenomegalie werden in diesem Artikel erläutert.

Anatomisch unterscheidet man zwischen roter und weißer Pulpa (3): Die rote Pulpa besteht aus venösen Sinus, Bindegewebe und Fibroblasten, den sog. Pulpasträngen. An diese grenzen retikuloendotheliale Zellen, v.a. Makrophagen an. In den Sinus werden Erythrozyten aus dem Blutstrom gepoolt und „konditioniert“, d.h. weniger verformbare, häufig ältere Erythrozyten, sind nicht mehr in der Lage, in die venösen Sinus überzutreten und werden von den Makrophagen eliminiert. Die weiße Pulpa, in der viele Prozesse der humoralen und zellulären Immunität ablaufen, besteht aus zentral liegenden Arteriolen mit schichtweise gelagerten T- und B-Lymphozyten. Anatomisch bildet die Marginalzone den Abschluss der weißen Pulpa.

Physiologie und Pathophysiologie

Jede Vergrößerung der Milz über 10 cm wird als Splenomegalie bezeichnet, allerdings gilt zu berücksichtigen, dass die Milzgröße sehr stark vom Geschlecht und Körpergröße abhängt (4). In der Praxis wird eine Milzgröße ab 13 cm als relevante Splenomegalie erachtet.

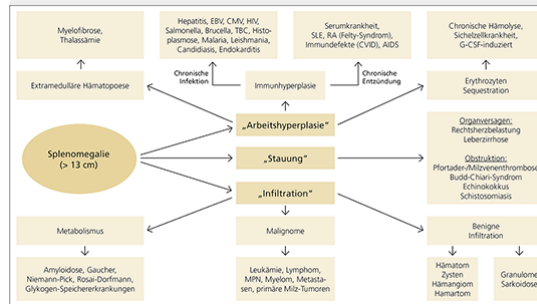
Physiologische Milzvergrößerungen

Akuter Blutverlust, die therapeutische Verringerung des Hämatokrits bezogen auf das Plasmavolumen (=Hämodilution) sowie Infektionen führen zu einer physiologischen Milzvergrößerung mit vollständiger Rückbildung nach Wegfall des Auslösers (1). Der Mechanismus einer Milzvergrößerung bei Schwangeren ist eng verknüpft mit einer gleichzeitigen Expansion des Blutvolumens (5).

Pathologische Milzvergrößerungen

Zur Entstehung einer pathologischen Milzvergrößerung sind 3 Mechanismen beschrieben: die „gesteigerte Arbeitsleistung“ (Arbeitshyperplasie), Infiltration und Stauung (Abb. 1) (1).

Abb. 1: Differentialdiagnose nach Ursachen einer Splenomegalie (mod. nach (1)).



Eine Arbeitshyperplasie tritt auf, wenn die normale Aktivität der Milz andauernd über normalem Niveau liegt. Beispiele hierfür sind hereditäre und erworbene Erkrankungen mit erhöhtem Anteil pathologischer Erythrozyten wie Membranopathien, Hämoglobinopathien (Tab. 1) oder chronische Autoimmunhämolyse. Durch das andauernde Anfallen großer Mengen pathologischer Erythrozyten häufen sich diese in den Sinusoiden der Milz mit konsekutiver Splenomegalie an. Akut ist dieser Mechanismus z.B. bei der Sichelzellerkrankung als Sequestrationskrise beschrieben. Durch die erhöhte Phagozytoseaktivität kommt es auch zur Hyperplasie des retikuloendothelialen Systems (RES). Infektionen wie Malaria, EBV und Typhus oder Autoimmunerkrankungen (Rheumatoide Arthritis (RA) – Felty-Syndrom, AIHA) führen zu einer folliculären Hyperplasie. Im Rahmen einer Sarkoidose und bei hämatologischen Neoplasien (Haarzellerkrankung, maligne Lymphome) kann eine granulomatöse Entzündung mit Expansion der weißen Pulpa auftreten.

Tab. 1: Hereditäre Anämien mit Splenomegalie. AD=autosomal-dominant, AR=autosomal-rezessiv, XR=X-chromosomal-rezessiv

	Erkrankung	Subtyp	Genetik	Erbgang
Hämoglobinopathie	Sichelzellerkrankung		HbS	AR
	Thalassämie		Hb	AR
Membranopathie	Sphärozytose	HS Typ 1	ANK1	AD/AR
		HS Typ 2	SPTB	AD
		HS Typ 3	SPTA1	AR
		HS Typ 4	SLC4A1	AD
		HS Typ 5	EPB42	AR
	Elliptozytose	HE Typ 1	EPB41	AD

HE Typ 2	SPTA1	AD		
HE Typ 3	SPTB	AD		
Pyropoikilozytose		EPB41	AR	
		SPTA1	AR	
		SPTB	AR	
Stomatozytose	Typ 1	PIEZO1	AD	
	Typ 2	KCNN4	AD	
	Typ 3	RHAG	AD	
Ovalozytose		SLC4A1	AD	
Enzymopathie	Glucose 6-Phosphatdehydrogenasemangel		G6PD	XR
	Pyruvatkinasemangel		PKUR	AR
	Enolase-Defizit		ENO1	AD
	Adenylate Kinase-Defizit		AK1	AR
	Glucosephosphatisomerase		GPI	AR
	UMPH1		NT5C3A	AR
	Gamma-Glutamylcysteinsynthetase		GCLC	AR
	Glutathion		GPX1, GSR, GSS	AR
	Hexokinase		HK1	AR
	Triosephosphatisomerase		TPI1	AR
Congenitale Dyserythropoetische Anämie (CDA)	CDA 1		CDAN1	AR
	CDA II		SEC23B	AR
	CDA II		SEC23B	AR
	CDA variant		GATA1	?

Eine Infiltration der Milz ist insbesondere bei Lymphomen und Leukämien (chronischer myeloischer Leukämie (CML), chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), selten akuter myeloischer Leukämie (AML)) sowie bei myeloproliferativen Neoplasien (Primäre Myelofibrose (PMF), Polycythaemia Vera (PV), Essentielle Thrombozythämie (ET)) relevant. Nicht hämatologische Erkrankungen metastasieren verhältnismäßig selten in die Milz und sind in aller Regel durch fokale Läsionen gekennzeichnet. Bei Speicherkrankheiten wie dem Morbus Gaucher führt die massive Anreicherung von Speichermaterial in Makrophagen zu einer Splenomegalie.

Sehr häufig ist die stauungsbedingte Milzvergrößerung bei Blockade des venösen Rückstroms der Milz mit nachfolgender Vergrößerung und Fibrose der roten Pulpa sowie die Akkumulation von Hämosiderin-beladenen Makrophagen. Ursachen hierfür können eine Milz-/Lebervenenenthrombosierung sowie eine Leberzirrhose und Herzinsuffizienz oder eine Schistosomiasis (syn. Bilharziose) sein, ausgelöst durch hepato lienale Schistosoma-Arten.

Eine EMH jenseits der Fetalzeit ist immer als pathologisch zu werten und in aller Regel ist die Milz hierbei involviert, da proliferierende Zellen die venösen Sinusoide verstopfen und so die Splenomegalie herbeiführen.

Typische Ursache für eine EMH ist die chronische Hämolyse z.B. infolge von Membrano- oder Hämoglobinopathien (Sphärozytose, Thalassämie, Sichelzellanämie) oder eine Myelofibrose sowie (seltener) die Knochenmarkkarzinose, bei der Metastasen (z.B. bei Prostata- oder Brustkrebs) das Knochenmark infiltrieren. Als vorübergehendes Phänomen wird EMH auch bei Stammzellspendern nach Anwendung von Wachstumsfaktoren (G-CSF) beobachtet (6).

Klinik

Symptomatisch wird die vergrößerte Milz durch Völlegefühl, abdominelle Schmerzen, Hustenreiz und reduzierte Belastbarkeit. Insbesondere bei Patienten mit PMF stellt dies ein Hauptsymptom dar, was die Lebensqualität der Patienten stark einschränken kann (7).

Klinisch auffällig wird der Patient möglicherweise auch primär durch die Symptome einer begleitenden Zytopenie z.B. infolge des Hypersplenismus oder einer mit der Grunderkrankung einhergehenden Knochenmarkinsuffizienz. Allgemeinsymptome wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust weisen möglicherweise auf eine maligne Erkrankung hin. Ebenso wie eine Lymphadenopathie, die aber auch Ausdruck einer autoimmunologischen oder infektiösen Genese der Splenomegalie sein kann. Anamnestische Risikofaktoren lassen evtl. auf eine ethyltoxische Hepatopathie schließen. Eine positive Familienanamnese für Hämoglobinopathien muss berücksichtigt werden. Selten wird eine Splenomegalie durch eine spontane Milzruptur diagnostiziert, eine schwere Komplikation, welche einen chirurgischen Notfall darstellt.

In Fällen einer asymptomatischen, isolierten Splenomegalie ist ein abwartend-kontrollierendes Verhalten (insbesondere bei jungen Patienten) vertretbar, insbesondere wenn ein reaktives Geschehen nach stattgehabtem Virusinfekt angenommen wird. Ein Befundwandel oder neue Beschwerden erfordern jedoch eine erneute Beurteilung, evtl. auch eine diagnostische Biopsie, falls die Veränderung anhaltend auf die Milz begrenzt bleibt. In diesem Kontext sollte aber berücksichtigt werden, dass eine Feinnadelbiopsie bei fokalen Läsionen aussagekräftiger ist als bei diffusen Veränderungen. Jedoch ist auch hier mit einem hohen Anteil falsch-negativer Befunde zu rechnen, insbesondere bei Lymphomerkkrankungen (8).

Diagnostik

Eine bei der körperlichen Untersuchung tastbare Milz ist in aller Regel bereits als vergrößert zu interpretieren. Standardmaßnahme zur Bestimmung der Milzgröße ist die Sonographie. Damit können neben der Größe auch fokale Läsionen und strukturelle Veränderungen erfasst werden. Mittels Doppler-Sonographie sind zudem Gefäßveränderungen wie Thrombosen, Umgehungskreisläufe oder Fehlbildungen diagnostizierbar. Alternative bildgebende Verfahren wie CT oder MRT können bei sehr adipösen Patienten notwendig werden. Die Bildgebung liefert zudem Hinweise über die Beteiligung anderer Organsysteme.

malignen Hämoblastosen weist eine rückläufige Milzgröße auf ein Therapieansprechen hin oder führt zu einer Verbesserung der Symptome. Bei der PMF kann durch den Einsatz von Ruxolitinib, einem JAK1/2-Inhibitor, eine bessere Reduktion der Milzgröße und der damit einhergehenden Beschwerden verglichen mit der Standardtherapie (z.B. Hydroxycarbamid) erzielt werden (11).

Die Splenektomie hat in der nicht-malignen Hämatologie ihren Stellenwert bei den Hämoglobinopathien wie der β -Thalassämia major, sollte es zu einem erhöhten Transfusionsbedarf kommen (> 200 - 220 ml/kg/Jahr) oder zu einem progredienten Hypersplenismus mit Zunahme von Zytopenie oder Schmerzen. Auch die Sichelzellanämie mit hämolytischer Krise und Milzsequestration sowie die schwere Sphärozytose können Indikationen zur Splenektomie darstellen. Wegen der erhöhten Rate an thromboembolischen Ereignissen nach Splenektomie bei Patienten mit Sphärozytose sollte die Indikation zur Splenektomie sehr zurückhaltend gestellt werden. Eine Autoimmunhämolyse oder Immunthrombozytopenie nach Versagen der immunsuppressiven Therapie können ebenfalls Indikationen zur Milzentfernung darstellen. Als Gold-Standard gilt die Multi-Trokar-Laparoskopie bei einer Milzgröße bis 15cm, während bei ausgedehnter Splenomegalie über 20 cm noch die Laparotomie zum Einsatz kommt (12).

Lokal-therapeutische Verfahren können auch in palliativer Situation bei malignen Hämoblastosen mit symptomatischer Splenomegalie zum Einsatz kommen. Als nicht-invasives Verfahren findet die Milzbestrahlung Anwendung, für welche eine komplette bis partielle Ansprechrates von 85-90% beschrieben ist (13).

Bei funktioneller und anatomischer Asplenie ist die dringende Einhaltung der Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) des Robert Koch-Instituts zu berücksichtigen zur Vermeidung eines OPSI (overwhelming post-splenectomy infection).

Zusammenfassung

Die Splenomegalie kann sowohl Zufallsdiagnose als auch Teil eines Symptomkomplexes sein. Essentiell ist die Einordnung des Befundes zusammen mit dem Auftreten anderer Veränderungen, insbesondere Beurteilung von Blutbild, Lymphknoten und Leber. Eine alleinige Milzbiopsie oder diagnostische Splenektomie besitzt in den wenigsten Fällen einen diagnostischen oder therapeutischen Stellenwert. Bei erfolgreicher Behandlung der Grunderkrankung ist die Splenomegalie bestenfalls reversibel oder zumindest größenkontrollierbar. Bei nicht-maligner hämatologischer Grunderkrankung kann sich im Verlauf die Indikation zur Splenektomie ergeben. In besonderen Fällen kann die Bestrahlung einer vergrößerten Milz zur Symptomkontrolle erwogen werden.

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Zum Artikel „**Differentialdiagnose der Splenomegalie**“ ist auch ein **CME-Test verfügbar** – **[hier kommen Sie direkt zur Teilnahme](#)**. (verfügbar bis zum 30.07.2019)

Lesen Sie dazu auch:

Aus Journal Onkologie 08/2017: „**Seltene Tumoren: M. Gaucher**“
unter www.med4u.org/13572

Aus Journal Onkologie 03/2018: „**Diagnostik und aktuelle Therapie
der Myelofibrose**“
unter www.med4u.org/13573

PD Dr. med. Martin Bommer



Klinik für Hämatologie, Onkologie,
Palliativmedizin und Infektionskrankheiten
Alb-Fils-Kliniken
Am Eichert 3
73035 Göppingen

Tel.: 07161/642890
Fax: 07161/641806
E-Mail: martin.bommer@af-k.de

ABSTRACT

M. Bommer, M. Meissner, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Palliativ-medicin und Infektionskrankheiten, Alb-Fils-Kliniken, Göppingen.

The spleen is the biggest immune organ, though not palpable in health. Splenomegaly – defined as a length dimension greater than 13 cm – has to be ranked with other symptoms and parameters in differential diagnosis. Splenomegaly usually is associated with increased workload (for instance due to hemolytic anemias as sickle cell anemia or spherocytosis, or lysosomal accumulation diseases like M. Gaucher) and extramedullary hematopoiesis. Infiltration (due to leukemias i.e.) and congestion (due to schistosomiasis or a heart condition) are other underlying pathological reasons for splenomegaly. This article gives an overview to differential diagnosis and diagnostic methods.

Keywords: *Splenomegaly, differential diagnosis, increased workload, extramedullary hematopoiesis, congestion, infiltration*