

# Retroperitoneale Fibrose als Erstmanifestation einer Langerhans-Zellhistiozytose

Daniel Ackermann<sup>a</sup>, Mathias Gugger<sup>b</sup>, Stefan Farese<sup>a</sup>, Oliver Gautschi<sup>c</sup>

Inselspital Bern


<sup>a</sup>Klinik und Poliklinik für Nephrologie und Hypertonie, <sup>b</sup>Institut für Pathologie, <sup>c</sup>Klinik und Poliklinik für Medizinische Onkologie


## Fallbeschreibung

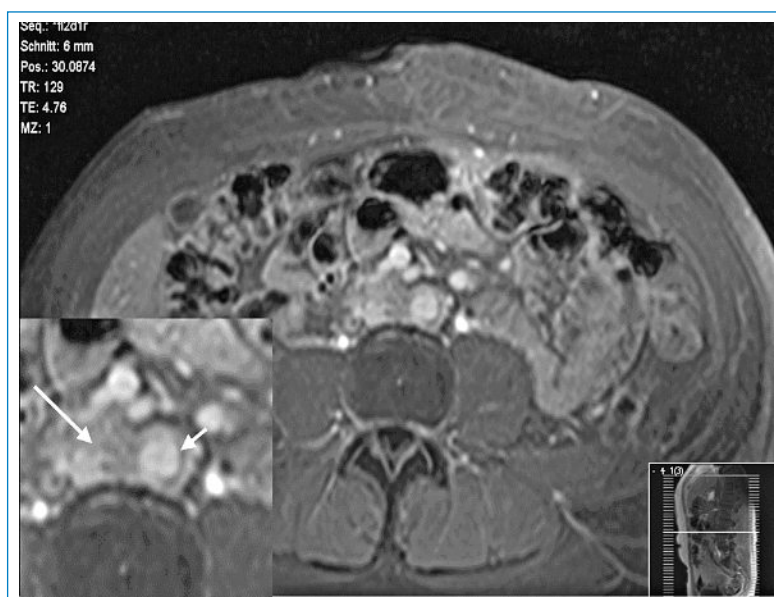
Die Zuweisung eines 43-jährigen Mannes erfolgte wegen einer neu aufgetretenen Niereninsuffizienz. Zehn Jahre früher war ein gemischtes Aortenvitium diagnostiziert worden. Anamnestisch bemerkte er eine vor drei Wochen neu aufgetretene Müdigkeit, einen Gewichtsverlust von ungefähr 3 kg sowie verstärkten Durst. Er klagte ausserdem über krampfartige Schmerzen im Bereich der rechten Flanke. Der Patient war afebril, normokard, jedoch hyperten (Blutdruck 160/100 mm Hg). Auskultatorisch fand sich ein 4/6-Systolikum (ohne Diastolikum) mit punctum maximum über der Aortenklappe und Ausstrahlung in die Karotiden, ein Strömungsgeräusch im Bereich des rechten Unterbauches sowie peripheres Atemgeräusch über allen Lungenfeldern. Die Nierenlogen waren indolent.

In der hämatologischen Untersuchung fand sich eine normochrome, normozytäre Anämie. Die blutchemischen Untersuchungen ergaben eine Serumkreatininkonzentration von 459  $\mu\text{mol/l}$  (Vorwert 111  $\mu\text{mol/l}$  vor fünf Jahren) sowie eine Cholestase (alkalische Phosphatase 270 U/l,  $\gamma$ -Glutamyltransferase 196 U/l). Die Transaminasen sowie die BilirubinKonzentration waren normal. Die Blutsenkungsreaktion (BSR) betrug 35 mm/Stunde und das CRP war 35 mg/l. Sonographisch konnte eine bilaterale Nieren-

stauung nachgewiesen werden. In der CT-Untersuchung fanden sich keine Hinweise für eine bilaterale Urolithiasis. In der MRI-Untersuchung, die wegen der Gefahr einer nephrogenen systemischen Fibrose ohne Kontrastmittel durchgeführt wurde, bestand der Verdacht auf eine retroperitoneale Fibrose.

Da die Diagnose einer retroperitonealen Fibrose sehr wahrscheinlich, und die Nierenfunktion stark eingeschränkt waren, wurde eine Therapie mit Glukokortikoiden eingeleitet. Um einer allfälligen Uratnephropathie – bedingt durch einen raschen Zellerfall bei differentialdiagnostisch möglichem Lymphom – vorzubeugen, wurde vor Therapiebeginn der Xanthinoxidaseinhibitor Allopurinol verabreicht. Darunter waren die Kreatininwerte rasch regredient, so dass sechs Tage nach Eintritt eine erneute MRI-Untersuchung mit intravenösem Kontrastmittel durchgeführt werden konnte. Diese zeigte dann das typische Bild einer retroperitonealen Fibrose mit Stauung beider Ureteren (Abb. 1 und 2 ) . Durch das Kinking des rechten Ureters (wahrscheinlich bedingt durch eine nichtdarstellbare Unterpolarterie) war die Stauung rechts ausgeprägter.

Jedoch ungewöhnlich und untypisch für eine idiopathische Form der retroperitonealen Fibrose war die intrahepatische Cholestase. Die Sonographie der Leber war unauffällig. Deswegen wurde eine Leberbiopsie durchgeführt. Diese zeigte einen Befall der Gallengänge im Rahmen einer Langerhans-Zellhistiozytose (englisch Langerhans-cell-histiocytosis [LCH], Abb. 3 und 4 ) . Dem Patienten wurde neben weiteren Abklärungen eine Chemotherapie mit Prednison, Vinblastin und 6-Mercaptopurin vorgeschlagen (s.u.), was er ablehnte, allerdings war er mit der Fortsetzung der alleinigen Glukokortikoidtherapie einverstanden. Drei Monate nach Spitalentlassung bei der Kontrolle beim Hausarzt ging es dem Patienten gut. Das Serumkreatinin betrug 126  $\mu\text{mol/l}$ , die Leberwerte waren bis auf eine leicht erhöhte  $\gamma$ -Glutamyltransferase (83 U/l) normal. Die BSR betrug 26 mm/Stunde und das CRP 12 mg/l.



**Abbildung 1**

MR-Untersuchung des Retroperitoneums. Das kleine Bild zeigt die normal grosse Aorta mit der verdickten Aortenwand (kurzer Pfeil). Periaortal ist eine Weichteilmass sichtbar (langer Pfeil).

## Kommentar

Die retroperitoneale Fibrose oder «Morbus Ormond» ist charakterisiert durch das Vorhandensein von entzündlichem Gewebe im Bereich der abdominalen Aorta und der Iliakalarterien [1]. Die Krankheit gehört zusammen mit dem inflammatorischen retroperitonealen Aortenaneurysma und der periaortischen retroperitonealen Fibrose zur Gruppe der chronischen Periaortiden. Die beiden letzteren weisen eine Erweiterung der

Bauchaorta auf. Die retroperitoneale Fibrose kann als Nebenwirkung von Medikamenten (z.B. Methysergid [Deseril®]), im Rahmen einer Grunderkrankung (z.B. eines Lymphoms oder einer Tuberkulose) oder idiopathisch auftreten. Sekundäre Formen sind aber selten.

Die Diagnose der retroperitonealen Fibrose wird radiologisch gestellt. Das Vorkommen einer Weichteilmasse, welche die abdominale Aorta und die Iliakalarterien sowie möglicherweise die angrenzenden Strukturen wie Ureter und Vena cava inferior umgibt, deutet auf eine retroperitoneale Fibrose hin. CT oder MRI können für die Bildgebung verwendet werden. Eine histologische Un-



**Abbildung 2**  
Urographische Phase des MRIs. Die mediale Deviation und Stauung der beiden Ureteren weist auf eine extrinsische Kompression hin (weisse Pfeile). Das kleine Bild zeigt das Kinking des rechten Ureters von der Seite.

tersuchung des retroperitonealen Gewebes für die Diagnosestellung erübrigt sich meistens, ausser bei Hinweisen für eine zugrundeliegende maligne Erkrankung oder Infektion oder bei atypischer Lokalisation der Weichteilmasse (d.h. wenn sie ins Becken reicht oder sich um das Pankreas ausbreitet).

Es ist bekannt, dass im Rahmen einer Histiozytose eine Infiltration des Retroperitoneum auftreten kann. Dies wurde vor allem bei Patienten mit einer Erdheim-Chester-Krankheit (s.u.) beschrieben [2]. Die Assoziation mit einer LCH wurde hingegen bis jetzt nur einmal dokumentiert [3].

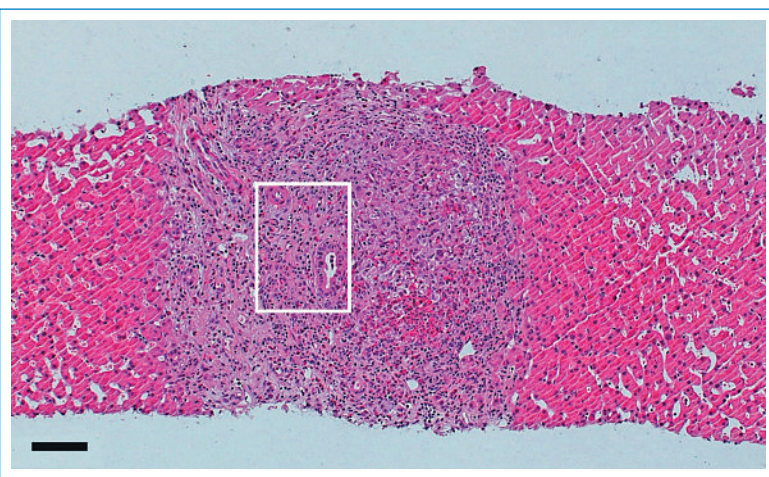
Die LCH des Erwachsenen ist mit einer Inzidenz von 0,2/100 000 pro Jahr eine Rarität [4]. Das mittlere Alter bei Diagnose der adulten LCH beträgt 35 Jahre, und die Diagnose basiert auf der typischen Histologie mit Proliferation von CD1a-positiven dendritischen Zellen. Andere Formen der Histiozytose (mit einer CD1a-negativen Färbung der Histiocyten) sind die Erdheim-Chester-Krankheit und die Rosai-Dorfman-Krankheit.

Die LCH wird von vielen Experten als maligne Erkrankung betrachtet, da sie sich invasiv und metastasierend verhalten kann. Diese Ansicht wird auch von Studien gestützt, die zeigten, dass die Langerhanszellen bei vielen LCH-Patienten monoklonal sind [5]. Die isolierte pulmonale LCH dagegen ist häufig polyklonal und mit Rauchen assoziiert.

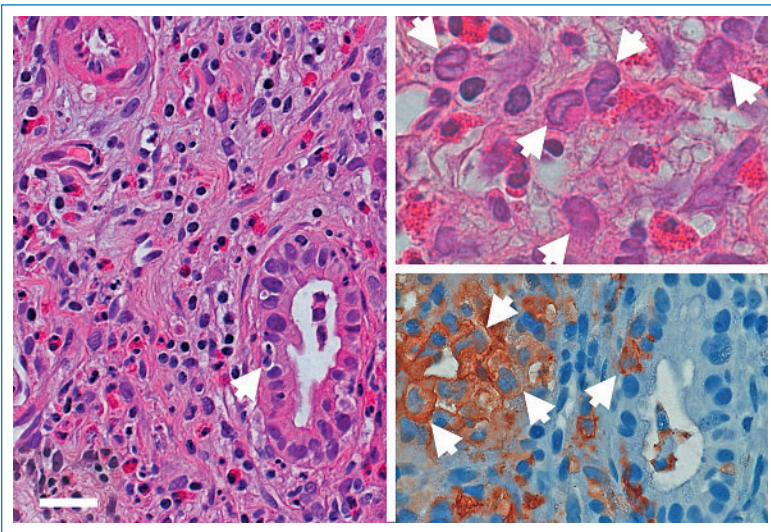
Grundsätzlich unterscheidet man bei der LCH zwischen Einzelsystem- und Multisystembefall. Beim Erwachsenen werden in absteigender Häufigkeit Lungen, Knochen, Haut, Hypophyse, Leber, Milz, Schilddrüse und andere Organe befallen. Es ist sinnvoll, bei der Erstdiagnose neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung ein Staging zu veranlassen, d.h. Labor (mit Leber- und Schilddrüsenwerten), eine Bildgebung des Skeletts (Skelettszintigraphie mit einem gezielten konventionellen Röntgen von anreichernden Stellen), der Hypophyse (Schädel-MRI), der Lungen (Thorax-CT), der Leber und der Milz (Ultraschall oder CT).

Der Multisystembefall, insbesondere die Beteiligung von Lungen, Leber, Milz oder Knochenmark, ist prognostisch ungünstig. Ein weiterer prognostischer Faktor ist das Ansprechen auf die Therapie, welche wiederum von der Lokalisation und Ausbreitung der Erkrankung abhängt [4]. Bei Erwachsenen mit solitär pulmonalem Befall wird ein Rauchstopp empfohlen, ergänzt durch eine Glukokortikoidtherapie. Bei solitärem Knochenbefall kommen eine chirurgische Curettage und/oder eine Radiotherapie zur Anwendung. Bei lokalisiertem Hautbefall kann eine Exzision oder eine Therapie mit Isotretinoin oder PUVA erfolgen. Bei isoliertem Befall der Hypophyse erfolgt eine Radiotherapie und bei Diabetes insipidus eine ADH-Substitution mit Desmopressin. Bei isoliertem, peripherem Lymphknotenbefall ist eine radikale chirurgische Exzision anzustreben. Bei Multisystembefall ist eine primäre Chemotherapie indiziert. Bei der adulten LCH besteht die Standard-Chemotherapie derzeit aus einer Kombination von Prednison, Vinblastin und 6-Mercaptopurin gemäss Studienprotokoll LCH-A1 der Histiocyte Society ([www.histio.org](http://www.histio.org)).

An der Klinik für Medizinische Onkologie am Inselspital Bern wurden zwischen 1996 und 2007 insgesamt zwölf



**Abbildung 3**  
Leberbiopsie: Knotenförmiges gut begrenztes Infiltrat im Portalfeld (Gallengang rechts gegen unten und Portalarterie links oben im Inset) mit Ausbreitung ins unauffällig strukturierte hepatozelluläre Parenchym (H & E; Balken: 100 µm).



**Abbildung 4**

Links: Knotenförmiges Infiltrat (Inset aus Abbildung 3) mit mononukleären Zellen und eosinophilen Granulozyten in einem vermehrten kollagenfaserigen Stroma. Die Infiltratzellen liegen auch intraepithelial im Gallengang (Pfeil) (H & E, Balken: 25 µm). Rechts oben: Mononukleäre Zellen (Pfeile), meist mit Charakteristika von Langerhans-Zellen mit pleomorphen Zellkernen, prominenten Kernmembran-Einfaltungen sowie eosinophilem Zytoplasma. Dazwischen sind häufig eosinophile Granulozyten sichtbar (H & E). Rechts unten: immunhistochemische Färbung für CD1a. Diese färbt die Langerhans-Zellen an (Pfeile). Die intraepithelialen Langerhans-Zellen im Gallengang sind ein Hinweis für die pathogenetische Bedeutung dieser Zellen für die Gallengangsschädigung und die Cholestase.

#### Literatur

- 1 Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet*. 2006; 367(9506):241–51.
- 2 Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D, Wechsler J, Brun B, Remy M et al. Erdheim-Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(3):157–69.
- 3 Belart C. A case of Hand-Schuller-Christian disease with particular involvement of the retroperitoneum and the appearance of Ormond's disease. *Schweiz Med Wochenschr*. 1972; 102(31):1091–5.
- 4 Stocksclaeder M, Sucker C. Adult Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Haematol*. 2006;76(5):363–8.
- 5 Willman CL, Busque L, Griffith BB, Favara BE, McClain KL, Duncan MH et al. Langerhans'-cell histiocytosis (histiocytosis X) a clonal proliferative disease. *N Engl J Med*. 1994;331(3): 154–60.

Patienten mit adulter LCH betreut. Die Hälfte davon waren Frauen, und das mittlere Alter bei Diagnose betrug 32 Jahre. Zehn davon hatten einen Einzelsystembefall. Die Patienten mit einem isolierten Befall des Schädelknochens wurden chirurgisch behandelt und sind seither ohne Rezidiv. Zwei der Patienten hatten einen isolierten Befall der Hypophyse (bei einem dieser Patienten entwickelte sich ein Diabetes insipidus, welcher mit Desmopressin behandelt werden konnte). Bei einem Patienten mit einem ausgedehnten, nichtresezierbaren Befall der Thoraxwand wurde mit dem LCH-A1-Protokoll eine anhaltende Remission erzielt. Zwei Patientinnen hatten einen Multisystembefall. Bei einer Patientin führte die Erkrankung trotz etoposidhaltiger Chemotherapie innerhalb eines Jahres zum Tod, die andere Patientin wurde mit Cladribine bis heute (sechs Jahre nach Diagnose) in eine anhaltende Remission gebracht.

Die Behandlung der LCH kann eine grosse Herausforderung darstellen. Wie die Geschichte des vorliegenden Patienten mit Ausbreitung der Erkrankung retroperitoneal und in die Leber zeigt, ist es sinnvoll, diese Patienten in einem interdisziplinären Team zu betreuen.

#### Korrespondenz:

Dr. med. Daniel Ackermann  
Klinik und Poliklinik für  
Nephrologie und Hypertonie  
Inselspital  
CH-3010 Bern  
[daniel.ackermann@insel.ch](mailto:daniel.ackermann@insel.ch)