

Statt metastasiertes Mammakarzinom

Pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose

Kathrin Vollmer^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Alexander Cornelius^b; Silvia Picco-Rey^c, dipl. Ärztin; Prof. Dr. med. Mario Bargetzi^a

Kantonsspital Aarau

^a Klinik für Onkologie, Hämatologie und Transfusionsmedizin; ^b Institut für Radiologie; ^c Klinik für Pathologie



Hintergrund

Bei Verdacht auf ein metastasiertes Mammakarzinom haben wir bei der bioptischen Sicherung eine seltene Ätiologie pulmonaler Noduli festgestellt. Was häufig ist, ist häufig. Dieser Grundsatz bleibt bestehen. Pulmonale Noduli bei Mammakarzinom sind in erster Linie verdächtig auf eine Metastasierung desselben. Bei jedoch bestehenden Risikofaktoren für ein Zweitkarzinom (in diesem Fall ein langjähriger Nikotinabusus) wie auch ungewöhnlicher Präsentation (frühes Tumorstadium des Mammakarzinoms bei Diagnosestellung, langes Intervall von Diagnosestellung zur eventuellen Metastasierung) sollte eine bioptische Sicherung der pulmonalen Herde angestrebt werden.

Fallbericht

Anamnese

Die 62-jährige Patientin wurde uns vom Hausarzt zugewiesen bei Verdacht auf Metastasierung eines Mammakarzinoms, das im Frühstadium (Primarius unter 1 cm, keine befallenen Lymphknoten) vor 20 Jahren kurativ operiert und nachbestrahlt wurde. Aktuell wurde aufgrund von Rückenschmerzen eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Lendenwirbelsäule angefertigt,

die den Verdacht einer ossären Metastasierung ergab. Anamnestisch klagt die Patientin über bereits lange vorbestehende Rückenschmerzen, ansonsten sei sie beschwerdefrei. In der Systemanamnese berichtet die Patientin über einen fortgesetzten langjährigen Nikotinabusus (47 packyears).

Status und Befunde

Klinisch präsentierte sich eine Patientin in gutem Allgemeinzustand ohne Besonderheiten, insbesondere finden sich keine Zeichen eines Lokalrezidives in der Brust oder auch axillär.

Zum weiteren Staging erfolgte eine Computertomographie (CT) Thorax-Abdomen, hierbei liessen sich degenerative Veränderungen des gesamten Skelettes darstellen, jedoch keine Metastasen-suspekten Befunde. Es zeigten sich jedoch multiple, zentral eingeschmolzene pulmonale Noduli in sämtlichen Lungenlappen bis maximal 7 mm Durchmesser (Abb. 1).

Zur Diagnosesicherung wurde mit der Patientin eine pulmonale Wedgerezektion eines Herdes beschlossen, da eine bronchoskopische oder CT-gesteuerte Biopsie aufgrund der Lage und Grösse der Befunde nicht möglich war. Histologisch fanden sich vier Herde einer knotigen pulmonalen Langerhans-Zell-Histiozytose ohne Hinweise für ein Mammakarzinom (Abb. 2).



Kathrin Vollmer



Abbildung 1: Computertomographie des Thorax mit diffusen unscharfen pulmonalen Noduli, vorwiegend mit zentraler Einschmelzung in allen Lungenlappen (A: Sagittalschnitt, B: Axialschnitt, C: Ausschnitt aus B).

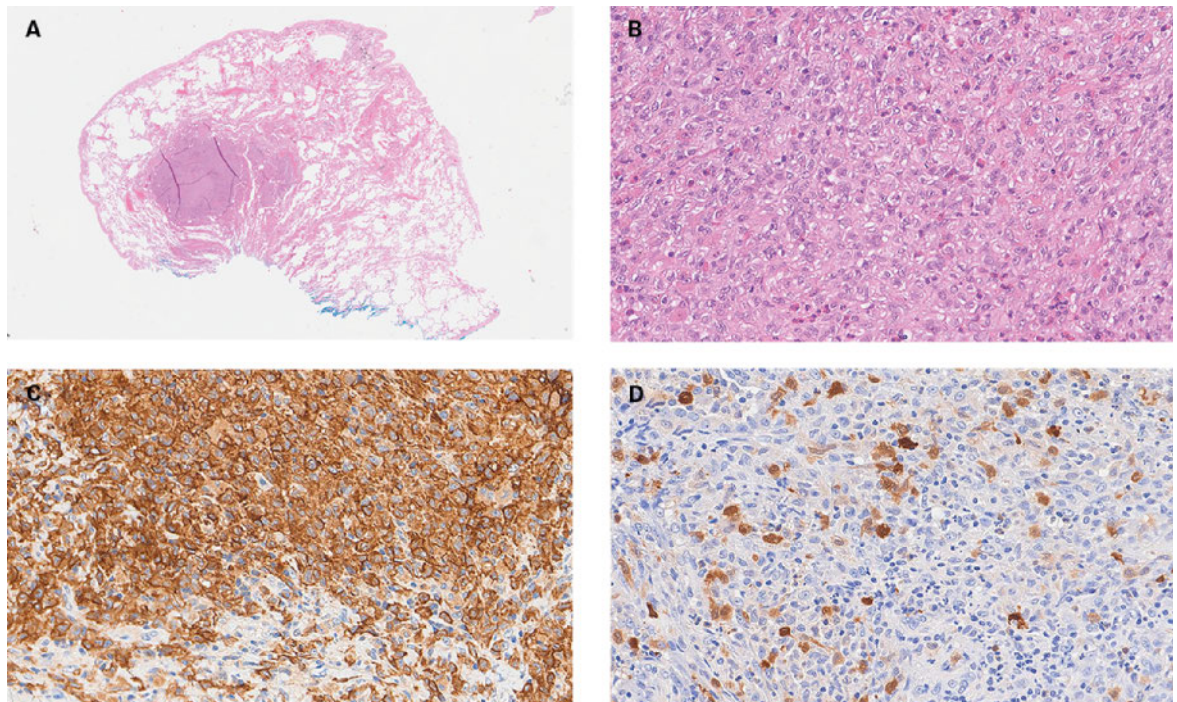


Abbildung 2: Mikroskopie der durchgeführten pulmonalen Wedgerezektion. **A)** Umschriebener Nodulus im alveolären Lungengewebe in der Präparatübersicht (HE-Färbung). **B)** In der 400-fachen Vergrößerung zahlreiche Langerhans-Zellen mit dazwischen reichlich eingestreuten eosinophilen Granulozyten und wenigen Lymphozyten. Die Langerhans-Zellen weisen längliche, teils schuhsohlenförmige Zellkerne auf, die Kernmembran enthält stellenweise eine prominente Kerbe, das Zytoplasma ist blass eosinophil, die Zellgrenzen sind unscharf. Immunhistochemisch sind die Langerhans-Zellen kräftig positiv für CD1a (**C**) und exprimieren partiell S100 (**D**).

Diskussion

Epidemiologie

Bei der Langerhans-Zell-Histiozytose handelt es sich um eine seltene Erkrankung. Es wird zwischen dem Befall eines Organs, zu dem die pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose gehört, und einem systemischem Befall unterschieden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung liegen kaum epidemiologische Daten vor. Histologische Untersuchungen sowie Register von interstitiellen Lungenerkrankungen zeigen Prävalenzen um 5%. In einer japanischen Untersuchung wird über eine geschätzte Prävalenz von 0,07–0,27/100 000 berichtet [1]. Die Prävalenz dürfte jedoch, bei bis zu 20% asymptomatischen Patienten sowie spontanen Remissionen bei bis zu 50% der Patienten, generell eher unterschätzt werden. Die pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose tritt fast ausschliesslich bei Rauchern auf. Die Peak-Inzidenz liegt bei 20–40 Jahren mit späterem Auftreten bei Frauen. Während sich früher eine männliche Prädominanz zeigte, liegt nun ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis vor, wahrscheinlich im Rahmen der veränderten Rauchgewohnheiten.

Ätiologie

Die Assoziation der pulmonalen Langerhans-Zell-Histiozytose mit Tabakrauch, der oft indolente Verlauf wie auch das initial häufig peribronchiale Verteilungsmuster als Zeichen eines ursächlichen inhalativen Antigens sind Hinweise für ein reaktives Krankheitsbild [2, 3]. Untersuchungen bei der systemischen Langerhans-Zell-Histiozytose wiesen eine Klonalität nach. In genetischen Untersuchungen zeigte sich bei allen Patienten eine Aktivierung des RAF-MEK-ERK-Pathway. Die häufigste Mutation ist BRAF V600E mit Nachweis bei bis zu 87% der Patienten mit Langerhans-Zell-Histiozytose [4]. Bei der pulmonalen Langerhans-Zell-Histiozytose waren die Untersuchungen auf Klonalität jedoch uneinheitlich [2, 3]. Neuere Untersuchungen konnten aber mittels Allel spezifischer PCR ebenfalls den Nachweis einer BRAF-V600E-Mutation bei 84% der untersuchten Fälle von pulmonaler Langerhans-Zell-Histiozytose erbringen, was die Hypothese einer neoplastischen Erkrankung stärkt [5].

Klinik

Die häufigsten Symptome einer pulmonalen Langerhans-Zell-Histiozytose bestehen in trockenem Husten,

Anstrengungsdyspnoe und Thoraxschmerzen. Es können auch Allgemeinsymptome wie Fatigue, Gewichtsverlust, Nachtschweiss und Fieber beobachtet werden. Hämoptysis ist selten, bei deren Auftreten müssen speziell in dem vorliegenden Patientenkollektiv mit Nikotinabusus Neoplasien ausgeschlossen werden. Bei bis zu 20%, vor allem bei jungen Männern, besteht die Erstmanifestation in einem Spontanpneumothorax. Bis zu 20% der Fälle sind asymptomatisch, diese werden häufig im Rahmen eines Routine-Thoraxröntgen erstmals erfasst [1, 2]

Verlauf

Der Verlauf ist sehr heterogen und schwer voraussehbar. In bis zu 50% der Fälle kann ein günstiger Verlauf mit oft spontaner kompletter Remission in bis zur Hälfte beobachtet werden. 30–40% zeigen einen chronischen Verlauf. In einer europäischen Beobachtungsstudie benötigen innerhalb von sechs Jahren bis 27% der Patienten eine Lungentransplantation oder verstarben an der Krankheit. Insgesamt ergab sich hieraus ein mittleres Überleben von rund 13 Jahren. Eine Nordamerikanische Studie fand ähnliche Resultate [2, 3]. Ausserdem zeigt sich ein disproportional hoher Anteil von pulmonaler Hypertonie im Vergleich zu anderen interstitiellen Lungenerkrankungen. Dies ist in der vor allem im Spätverlauf auftretenden Vaskulopathie mit Intimafibrose, Mediahypertrophie und luminalen Obliteration begründet [2].

Diagnostik

Das Röntgenbild zeigt meist ein retikulo-noduläres Bild. Bei fortgeschrittenen Fällen lassen sich Zysten abgrenzen. Das konventionelle Röntgenthorax ist zur Diagnostik einer pulmonalen Langerhans-Zell-Histiozytose jedoch wenig sensitiv und kann lediglich fortgeschrittene Fälle erfassen. In der CT zeigt sich typischerweise eine Kombination von Mikronoduli mit und ohne zentrale Einschmelzungen sowie dick- oder dünnwandigen Zysten. Diese sind typischerweise zentrilobulär lokalisiert. Im Frühstadium finden sich vor allem solide Noduli, die im weiteren Verlauf einschmelzen und sich schliesslich in zystische Läsionen umwandeln.

Die Differentialdiagnose von pulmonalen Noduli ist breit und umfasst neben malignen auch rheumatologische oder infektiologische Erkrankungen. Pathognomonisch für die pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose ist die Kombination von bilateralen Mikronoduli und Zysten bei starken Rauchern (Tab. 1).

Bei Nachweis von typischen Veränderungen in der CT ist eine Lungenbiopsie bei asymptomatischen Patienten ohne Therapiebedarf nicht zwingend erforderlich, jedoch empfohlen [1]. Aufgrund des mikronodulären Mus-

Tabelle 1: Differentialdiagnose pulmonale Noduli.

Maligne	Metastase, primäre Lungenkarzinome, Lymphome
Infektiös	Tuberkulose, Nokardiose, Aspergillose, Varizellen, septische Embolien, Abszesse, Kryptokokkose, Histoplasmose, atypische Mykobakterien
Inflammatorisch	Sarkoidose, Morbus Wegener, rheumatoide Arthritis, Amyloidose
Andere	Pneumokoniose, allergische Alveolitis, AV Missbildungen

ters ist hierbei meist eine videothorakoskopische Biopsie erforderlich.

Bei Erwachsenen liegt meistens ein isolierter Lungenbefall vor, trotzdem sollte eine systemische Erkrankungsform auch wegen der sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen ausgeschlossen werden. Die häufigsten anderen Organmanifestationen sind in Knochen (20%), Hypophyse (5%) und auch Haut zu finden [3].

Histologisch ist eine granulomatöse neoplastische Proliferation von Langerhans-Zellen im Bereich von distalen Bronchiolen zu finden, welche diese destruieren. Immunhistochemisch zeigt sich eine Positivität für das Oberflächenantigen CD1a oder eine Anfärbbarkeit mit dem Antikörper gegen das Lectin Langerin. Elektronenmikroskopisch lassen sich die für Langerhans-Zellen pathognomonischen Birbeck Granula nachweisen [3].

Therapie

Im Rahmen der Seltenheit der pulmonalen Langerhans-Zell-Histiozytose gibt es keine randomisierten kontrollierten Studien zur Behandlung. Die vorhandenen Therapieempfehlungen stützen sich auf Fallserien (Tab. 2) und kleine retrospektive Studien.

Basierend auf epidemiologischen Daten sollte dringend zum Rauchstopp geraten werden auch zur Verhinderung von pulmonalen Neoplasien. Bei Persistenz und nodulären Verlaufsformen kann auch bei lediglich empirischer Evidenz eine Steroidtherapie erwogen werden. Bei Steroid-refraktären Verläufen wird eine Therapie mit dem Purinanalogen Cladribin empfohlen. Eine randomisierte Bestätigungsstudie ist aktuell noch laufend. Zudem konnte in einer japanischen Arbeit eine komplette Remission einer kutanen Langerhans-Zell-Histiozytose mit Interferon gezeigt werden. Zugrundeliegend wird eine Reifung der Langerhans-Zelle durch das Interferon postuliert [6]. Im Rahmen der BRAF-Mutationen bei über 80% der Patienten ist sicherlich auch der Einsatz eines BRAF-Inhibitors zu prüfen. Bei Patienten mit systemischer Langerhans-Zell-

Tabelle 2: Auflistung der publizierten Fallserien ab 2010.

	Patienten	Symptomatik/Befunde	Behandlung	Outcome
Aydogdu et al. [7] 2013	11 Patienten (19–51 J), 81,8% Raucher, 100% symptomatisch	Dyspnoe (81,8%), trockener Husten (72%), Thoraxschmerzen (27%), Fatigue (27%), Gewichtsverlust (18%), Pneumothorax (18%), Fieber (9%), Haemoptysis (9%), Diabetes insipidus(9%)	Rauchstopp 82%, Methylprednisolon 27%	91% mit verbesserter Symptomatik, 9% Rezidiv mit Pneumothorax
Elia et al. [8] 2015	40 Patienten (16–75 J), 100% Raucher (52% gestoppt)	Anstrengungsdyspnoe (37%), Husten (32%), Pneumothorax (17%), Diabetes insipidus (5%), Knochenläsionen (5%), Hämoptysis (2,5%)	Rauchstopp 62%, Prednisolon 27%, Vinblastin und Prednison 10%, 6-mercaptopurin 12%	unbekannt
Li et al. [9] 2016	14 Patienten (21–72 J), 85% Raucher	Husten (64%), Anstrengungsdyspnoe (50%), Auswurf (7%), Thoraxschmerzen (14%)	Rauchstopp (86%), supportiv (50%)	Bessere Symptomatik nach Rauchstopp (28%), Pleurodese bei rez. Pneumothorax (14%), verstorben an Lungenversagen (21%)
Ling et al. [10] 2010	11 Patienten (34–73 J), 100% Raucher	Husten, Anstrengungsdyspnoe	unbekannt	unbekannt
Schönfeld et al. [11] 2012	77 Patienten, 65% Raucher, 33% Ex-Raucher, 2% Nichtraucher	Husten (78%), Dyspnoe (56%), Thoraxschmerzen (33%), Gewichtsverlust (27%), Fatigue (27%) Knochenläsionen (10%), Pneumothorax (6%), Hämoptysis (4%), asymptomatisch (13%)	Rauchstopp 31%, Kortison 27%	Lungenfunktionstest (LUFU) Rauchstopp (74% Regress, 13% stabil, 25% Progress), Persistierender Nikotinabusus (58% Regress, 25% stabil, 25% Progress), 3 Todesfälle (1 Osteosarkom, 2 unklar)
Tazi et al. [12] 2015	58 Patienten, 96% Raucher, 4% Ex-Raucher	unbekannt	Rauchstopp (22%)	Pneumothorax (3%), 40% Progress (Lungenfunktionstest [LUFU])
Wei et al. [13] 2014	7 Patienten (20–63 J), 86% Raucher	Anstrengungsdyspnoe (100%), Husten mit Auswurf (57%), Thoraxschmerzen (71%)	Thoraxdrainage (29%), Pleurodese (29%), Rauchstopp (29%), Steroide (14%)	Pneumothorax (14%), besser (Symptomatik, Röntgen)(29%), stabil (29%), 3 Todesfälle (Lungenversagen)

Korrespondenz:
Kathrin Vollmer, dipl. Ärztin
Kantonsspital Aarau
Tellstrasse
CH-5001 Aarau
kathrin.vollmer[at]ksa.ch

Histiozytose konnte auch bereits ein Ansprechen mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib erreicht werden [4]. Bei der pulmonalen Langerhans-Zell-Histiozytose liegt aktuell noch keine diesbezügliche Evidenz vor. Da eine bekannte Nebenwirkung der BRAF-Inhibitoren in der Entwicklung von vor allem kutanen Zweittumoren

liegt, sollte der Einsatz sorgfältig erwogen werden. Generell sollte aufgrund des oft günstigen Verlaufs mit spontanen Remissionen die Toxizität jeglicher Therapie stets kritisch gegen den zu erwartenden Nutzen abgewogen werden [1, 3].

Follow-up

Zur frühen Erkennung von funktionellen Einschränkungen sind halbjährliche Kontrollen mit Durchführung eines Thoraxröntgen und einer Lungenfunktion empfohlen. Bei Verschlechterung der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DCLO) sollte die Möglichkeit einer pulmonalen Hypertonie in Betracht gezogen und entsprechende Diagnostik in die Wege geleitet werden [1].

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Das Wichtigste für die Praxis

- Auch bei Malignomen in der Vorgeschichte sollte bei Entwicklung von Metastasen-verdächtigen Läsionen stets eine biopsische Sicherung angestrebt werden, insbesondere bei ungewöhnlichen Verläufen wie in diesem Fall.
- Bei jungen Rauchern mit Mikronoduli in beiden Lungenflügeln sollte besonders bei gleichzeitig vorliegenden Zysten an die Möglichkeit einer pulmonalen Langerhans-Zell-Histiozytose gedacht werden.
- Aufgrund des meist indolenten Verlaufes und oft a- oder oligosymptomatischen Patienten ist ein initial abwartendes Verhalten durchaus gerechtfertigt. Regelmässige Kontrollen sind jedoch erforderlich.