

Eine 34-jährige Patientin mit chronischer Dyspnoe und Verdickung der interlobulären Septen in der Lunge

Manuel L. Ribeiro Neto^a Andrea Arrossi^b Ashish Maskey^c Ruchi Yadav^d Gustavo A. Heresi^a

^aRespiratory Institute, ^bPathology Institute,

^cImaging Institute, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH, and

^dPulmonary Division, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA

Schlüsselwörter

Interstitielle Lungenerkrankung · Erdheim-Chester-Erkrankung · Histiozytose

In unserer Notaufnahme stellte sich eine 34-jährige Frau mit ausgeprägter Dyspnoe selbst im Ruhezustand vor, die von einer Orthopnoe, einem Ödem der unteren Extremitäten und einer Gewichtszunahme begleitet war. Ein Jahr zuvor hatte sie die Dyspnoe erstmalig unter Belastung bemerkt. Kurz vor ihrer Vorstellung, im Dezember 2009, war ihr die Zufuhr von Sauerstoff über eine Nasenonde verschrieben worden.

Ihre Krankengeschichte war komplex, mit folgenden signifikanten Auffälligkeiten: 1) rezidivierende Pankreatitis; 2) minimale Funktion der linken Niere infolge einer chronischen perirenaln Entzündung unklarer Ätiologie; 3) Stauungspapille mit Beeinträchtigung des Sehvermögens, die im Juli 2008 eine bilaterale Dekompression der Sehnervenscheide erforderlich machte, sowie 4) autoimmunhämolytische Anämie nach Erythrozytentransfusion. Bei der Vorstellung betrug der Blutdruck der Patientin 152/84 mm Hg, die Herzfrequenz 60 bpm, die Atemfrequenz 28 Atemzüge/min und die Sauerstoffsättigung 80% bei 4 l/min Sauerstoff über die Nasenonde. Sie war adipös und hatte ein Xanthelasma am Unterlid des rechten Auges. Eine Untersuchung auf Halsvenenstauung konnten wir nicht durchführen. Sie wies bei der Lungenuntersuchung bilateral basilare Rasselgeräusche auf, bei der Herzuntersuchung waren Frequenz und Rhythmus regelmäßig ohne Herzgeräusche oder Galopp, der Bauch war nicht berührungsempfindlich und ohne Organomegalie. An den Extremitäten waren bilateral 2+ eindrückbare Ödeme ohne Trommelschlegelbildung festzustellen.

Das große Blutbild ergab eine Leukozytenzahl von 13 000/mm³ und eine Thrombozytenzahl von 599 000/mm³. Der Hämoglobinwert war unauffällig. Relevante Werte im kleinen Stoffwechselprofil waren: Kreatinin 1,36 mg/dl (Baseline 1,3) und Bicarbonat 35 mg/dl. Die Urinanalyse war unauffällig. Die arterielle Blutgasanalyse (in der Notaufnahme, mit 50%-Venturi-Maske) ergab: pH 7,33; pCO₂ 65; pO₂ 74 und Oxyhämoglobin 92%.

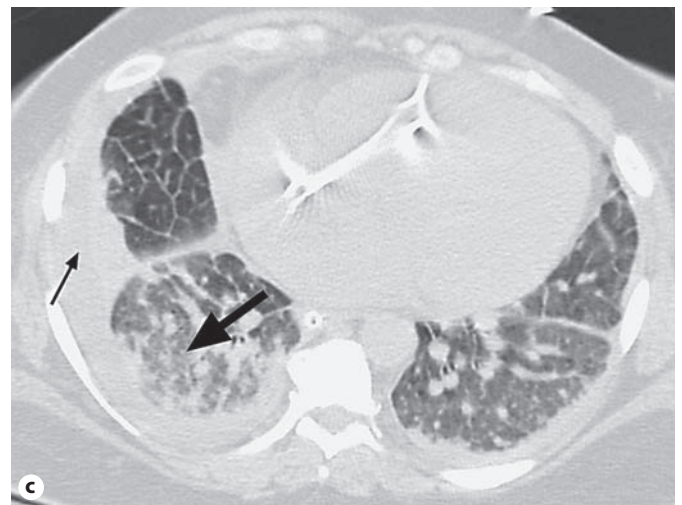
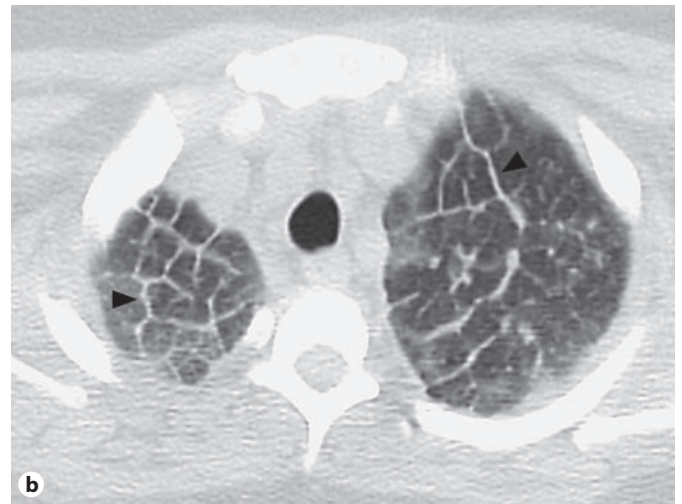
Die Thorax-Röntgen- und die Thorax-CT-Aufnahmen zum Zeitpunkt der Aufnahme sind in Abbildung 1 wiedergegeben. Die zweidimensionale Echokardiographie ergab eine unauffällige systolische Funktion und Größe des linken Ventrikels und eine leichte diastolische Dysfunktion, aber keine signifikanten Auffälligkeiten der Herzklappen. Nachfolgende Röntgenaufnahmen der unteren Extremitäten (Abb. 2) zeigten eine signifikante Osteosklerose der Tibia und Fibula unter Aussparung der Epiphysen und geringerer Beteiligung des Femurs.

Die Patientin wurde im Februar 2010 intubations- und beatmungspflichtig in die Intensivstation aufgenommen. Trotz aggressiven Vorgehens gegen die Volumenüberlastung vom 3. bis zum 16. Februar 2010 blieben die Anomalien des Lungenparenchyms bestehen. Ein Lungenarterienkatheter zeigte einen mittleren pulmonalen Druck von 36 mm Hg, einen pulmonalarteriellen Verschlussdruck von 15 mm Hg und eine normale Auswurfleistung. Anschließend wurde eine chirurgische Lungenbiopsie vorgenommen.

Wie lautet Ihre Diagnose?



Abb. 1. a Thoraxröntgenbild mit vergrößerter Herzsilhouette, mittelgradigem rechtsseitigem und kleinem linksseitigem Pleuraerguss und diffusem retikulärem interstitiellem Prozess. **b, c** Thorax-CT-Scan mit diffuser glatter interlobulärer Septumverdickung (Pfeilspitzen), fleckigen Regionen mit Milchglas-trübung (dicker Pfeil), kleinem Pleuraerguss rechts und fissuraler Verdickung (dünner Pfeil).



Diagnose: Erdheim-Chester-Krankheit

Klinischer Verlauf

Die chirurgische Lungenbiopsie war vereinbar mit der Erdheim-Chester-Krankheit (ECD) (Abb. 3). Die Patientin wurde am 20. Februar 2010 auf hochdosierte Kortikosteroide gesetzt, zum 22. Februar von der mechanischen Beatmung entwöhnt und im März aus dem Krankenhaus entlassen.

Eine Nephrektomie der linken Niere wurde einige Monate später im Januar 2011 vorgenommen; hier zeigte sich eine ausgedehnte xanthogranulomatöse histiozytäre Infiltration mit Fibrose, die ebenfalls dem Bild der ECD entsprach.

Nach mehreren Episoden von Atemversagen verstarb die Patientin am 14. Februar 2011, ein Jahr nach der Diagnosestellung.

Diskussion

ECD ist eine seltene Nicht-Langerhans-Zell-Histiozytose unbekannter Ätiologie, die durch histiozytäre Infiltration verschiedener Gewebe gekennzeichnet ist (z.B. Haut, retro-orbitales Gewebe, Perikard, Lunge, Retroperitoneum, Nieren, Knochen und zentrales Nervensystem). Die bei ECD in den Geweben vorliegenden Histiozyten gehören zur Gruppe der Gewebestio-

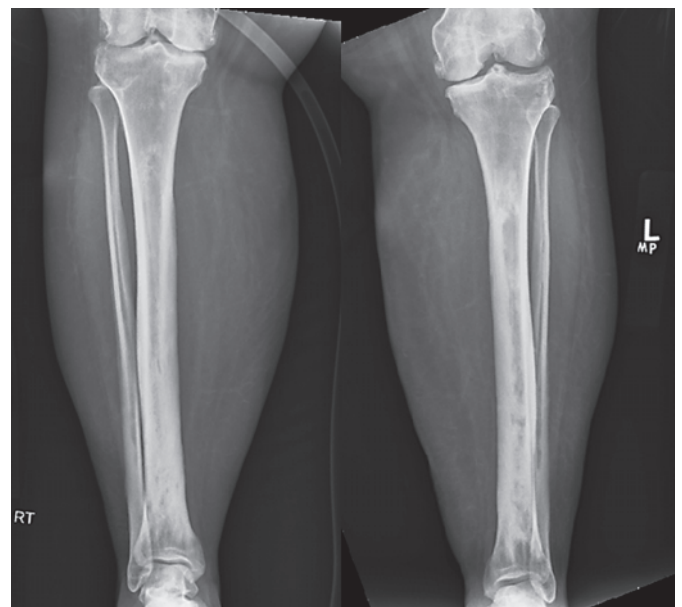


Abb. 2. Röntgenaufnahme der unteren Extremitäten mit metadiaphysealer Osteosklerose beider Tibiaknochen.

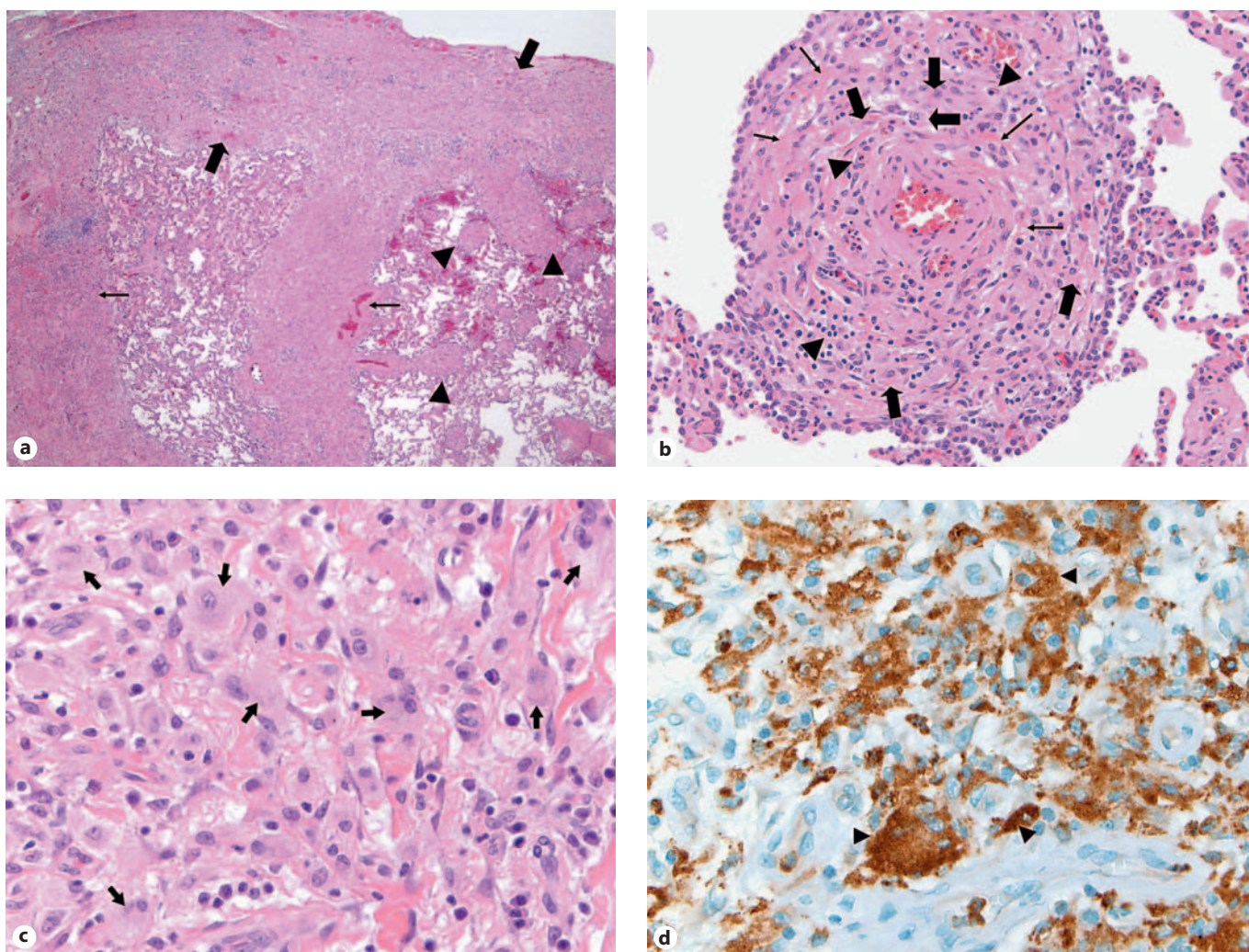


Abb. 3. **a** Scan-Ansicht der Lunge mit Verdickung der Pleura (dicke Pfeile), interlobulären Septen (dünne Pfeile) und perivaskulären Räumen (Pfeilspitzen). Vergrößerung $\times 2$. **b** Ansicht in mittlerer Vergrößerung eines perivaskulären Raums mit Infiltration von Histiocyten (dicke Pfeile), begleitet von gemischten Entzündungszellen, Lymphozyten, Plasmazellen und Eosinophilen (Pfeilspitzen) sowie Kollagenfasern (dünne Pfeile). Vergrößerung $\times 20$. **c** Stark vergrößerte Ansicht mit Histiocyten mit eosinophilem bis schaumigem Zytoplasma (dicke Pfeile). Vergrößerung $\times 40$. **d** Histiocyten mit Immunreaktion auf CD68 (Pfeilspitzen). Vergrößerung $\times 40$.

zyten (interstitielle dendritische Zellen und Makrophagen), die Antigene für T-Zellen präsentieren und sich aus Monozyten-Vorläuferzellen entwickeln. Diese Histiocyten sind positiv für CD14, CD68 und CD163 und negativ für CD1a, S100 und Langerin. Die Ätiologie der ECD ist ungeklärt, aktuelle Daten belegen jedoch, dass ECD-Läsionen ein breites Spektrum von Zytokinen exprimieren, die möglicherweise die Rekrutierung und Aktivierung der Histiocyten orchestrieren [1, 2].

In ihrer Analyse von 59 Patienten mit ECD liefern Veyssier-Belot et al. [3] eine gute Beschreibung der klinischen Merkmale dieser Form der Histiozytose. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug 55 Jahre, und es bestand eine leichte männliche Prädominanz (55% Männer vs. 45% Frauen). Das häufigste Symptom waren Knochenschmerzen (47% der Patienten), meist in den unteren Extremitäten. Die nächsthäufigsten Symptome waren Diabetes insipidus, Beteiligung von Retroperitoneum und Nieren (28%) sowie Exophthalmus (27%), der bei 7 Patienten bereits viele Jahre vor der Diagnose auftrat. Weitere weniger häufige

Befunde waren Fieber, Gewichtsverlust, Xanthome, Perikarderguss, Hepatosplenomegalie und Ataxie.

Die Prävalenz einer pulmonalen Beteiligung wird in der Literatur uneinheitlich angegeben [1, 4–6]. In einer Fallserie wurde bei 53% der Patienten eine Lungenbeteiligung festgestellt [6]. Die häufigsten parenchymalen Befunde waren Verdickung der interlobulären Septen (32%), zentrilobuläre Knötchen (21%), Milchglastrübungen (12%), Verdickung der interlobären Fissuren (12%), Konsolidierungen (9%) und dünnwandige Zysten (6%). Pleurale Befunde waren Verdickung (24%) und Ergüsse (21%). Histologisch wird die Lunge in den subpleuralen, paraseptalen und perivaskulären Bereichen von zahlreichen Histiocyten infiltriert (Abb. 3) – einer lymphatischen Verteilung entsprechend, wie sie auch in der chirurgischen Lungenbiopsie der hier beschriebenen Patientin zu sehen war. Die Histiocyten enthalten schaumiges bis klares Zytoplasma und sind mit Fibrose in variablem Ausmaß assoziiert.

Eine ECD zu diagnostizieren kann problematisch sein, da bisher keine diagnostischen Kriterien aufgestellt wurden. Veyssier-Belot

et al. [3] empfehlen, die folgenden Aspekte zu beachten: 1) mit ECD vereinbare klinische Symptome und Zeichen, 2) typische Befunde in Knochen-Röntgen-Aufnahmen, die durch eine symmetrische Osteosklerose der langen Röhrenknochen unter Ausparung der platten Knochen und des Extremitätenskeletts geprägt ist, und 3) mit ECD vereinbare pathologische Befunde [1]. Systemische Kortikosteroide, Cyclosporin, Interferon-alpha, Chemotherapie, Strahlentherapie und chirurgische Eingriffe sind

zur Behandlung der ECD angewandt worden, laut der Literatur [1, 7, 8] mit unterschiedlichem Erfolg. Es besteht auch Ungewissheit hinsichtlich des natürlichen Verlaufs und der Prognose der Krankheit. Eine erste Analyse von Fallberichten deutete auf eine 3-Jahres-Mortalitätsrate von 57% hin [3]; eine neuere Fallserie von konsekutiven Patienten hingegen ergibt eine 13-Jahres-Mortalitätsrate von 26% [6]. Ob die Lungenbeteiligung einen prognostischen Faktor darstellt, ist ungeklärt [1, 6, 9].

Referenzen

- 1 Shamburek RD, Brewer B Jr, Gochuico BR: Erdheim-Chester disease: a rare multisystem histiocytic disorder associated with interstitial lung disease. *Am J Med Sci* 2001;321:66–75.
- 2 Mills JA, Gonzalez G, Jaffe R: Case 25–2008: a 43-year-old man with fatigue and lesions in the pituitary and cerebellum. *N Engl J Med* 2008;359:736–747.
- 3 Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D, Wechsler J, Brun B, Remy M, Wallaert B, Petit H, Grimaldi A, Wechsler B, Godeau P: Erdheim-Chester disease: clinical and radiologic characteristics of 59 cases. *Medicine* 1996;75:157–169.
- 4 Yamaguchi M, Shiota T, Kobashi Y: Erdheim-Chester disease presenting with pneumothorax. *Respiration* 2011;82:552–556.
- 5 Wittenberg KH, Swensen SJ, Myers JL: Pulmonary involvement with Erdheim-Chester disease: radiographic and CT findings. *AJR* 2000;174:1327–1331.
- 6 Arnaud L, Pierre I, Beigelman-Aubry C, Capron F, Brun AL, Rigolet A, Girerd X, Weber N, Piette JC, Grenier PA, Amoura J, Haroche J: Pulmonary involvement in Erdheim-Chester disease. A single-center study of thirty-four patients and a review of the literature. *Arthritis Rheum* 2010;62:3504–3512.
- 7 Braiteh F, Boxrud C, Esmali C, Kurzrock R: Successful treatment of Erdheim-Chester disease, a non-Langerhans-cell histiocytosis, with interferon-alpha. *Blood* 2005;106:2992–2994.
- 8 Haroche J, Amoura Z, Trad SG, Wechsler B, Cluzel P, Grenier PA, Piette JC: Variability in the efficacy of interferon-alpha in Erdheim-Chester disease by patient and site of involvement: result in eight patients. *Arthritis Rheum* 2006;54:3330–3336.
- 9 Protopapadakis C, Antoniou KM, Nicholson AG, Voloudaki A, Tzanakis N, Karantanas A, Siafakas NM: Erdheim-Chester disease: pulmonary presentation in a case with advanced systemic involvement. *Respiration* 2009;77:337–340.