

Multimodale Bildgebung bei der Langerhans-Zell-Histiozytose

Bei den Histiozytosen handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungen mit klonaler Proliferation und Akkumulation von Zellen des Monozyten-/Makrophagensystems. Die häufigste Form ist die Langerhans-Zell-Histiozytose (LCH), früher unter dem Begriff Histiozytose X geführt [Stull MA et al. Radiographics 1992; 12: 801–823].

Die LCH wird nach Anzahl der Läsionen und der beteiligten Organe in 3 Gruppen eingeteilt: die unifokale (lokalisierte) Form mit einer einzelnen oder wenigen Knochenläsionen und möglicher Lungenbeteiligung (ca. 70% der Fälle), die multifokale Einsystem-Erkrankung mit Befall multipler Knochen und des retikuloendothelialen Systems (z. B. Leber, Milz, Haut und Lymphknoten) sowie häufiger Mitbeteiligung der Hypophysen und dem dadurch bedingtem Auftreten eines Diabetes insipidus (ca. 20% der Fälle), und die multifokale Multisystem-Form (fulminante Verlaufsform) mit disseminiertem Befall des retikuloendothelialen System, sowie Ausbildung einer Anämie und Thrombozytopenie (ca. 10% der Fälle).

Epidemiologie

Bei der LCH handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit dem Auftreten vor allem bei Kindern (geschätzte Jahresinzidenz bei den unter 14-Jährigen: 4,6 Fälle pro Millionen) und der häufigsten Erstdiagnose in einem Alter zwischen 0 und 3 Jahren [Guyot-Goubin A et al. Pediatr Blood Cancer 2008; 51: 71–75]. Bei Erwachsenen wird die Erkrankung deutlich seltener beobachtet mit einer Jahresinzidenz, die etwa 1/3 der Inzidenz bei Kindern entspricht.

Ätiologie

Die Ätiologie der Erkrankung ist noch nicht abschließend geklärt und es konnte noch nicht zweifelsfrei bestimmt werden, ob es sich bei der Erkrankung um eine Neoplasie oder eine Fehlfunktion des Immunsystems handelt [Morimoto A et al.

Pediatr Int. 2014; 56: 451–461]. So sprechen die fehlende Immortalität der Zellen und das Vorkommen von Spontanheilungen eher für eine reaktive Ursache. Auf der anderen Seite handelt es sich bei den nachgewiesenen Zellen um monoklonale Zellverbände und es werden häufiger chromosomale Veränderungen nachgewiesen, was wiederum für das Vorliegen einer neoplastischen Erkrankung spricht.

Diagnostik

Um die Diagnose LCH sicher zu stellen, ist eine Biopsie mit anschließender histopathologischer bzw. immunhistochemischer Untersuchung notwendig [Morimoto A et al. Pediatr Int. 2014; 56: 451–461]. Histopathologisch zeigen sich dabei neben vermehrten, aber regulären Entzündungszellen eine Infiltration von abnormalen Langerhans-Zellen, welche sich charakteristischerweise in der Immun-

läsionen bis hin zu fulminanten Verläufen eines Multisystembefalls [Windebank K, Nanduri V. Arch Dis Child. 2009; 94: 904–908]. Im Prinzip kann jedes Organ befallen sein, am häufigsten kommt es aber zu einer Mitbeteiligung des Skeletts (ca. 80% der Fälle), der Haut (30% der Fälle) oder des ZNS (20% der Fälle).

Therapie

Wenn die Diagnose LCH gestellt wurde, hängt die Therapie von der Ausbreitung (hier wird unterschieden zwischen einer Einzelsystem- und einer Multisystemerkrankung) und der Schwere der Erkrankung ab [Haupt R et al. Pediatr Blood Cancer 2013; 60: 175–184]. Die Schwere der Erkrankung wird bestimmt durch die Mitbeteiligung von sogenannten Risikoorganen. Hierunter zählen u. a. ein Befall des blutbildenden Systems, der Leber, der Milz oder des ZNS.

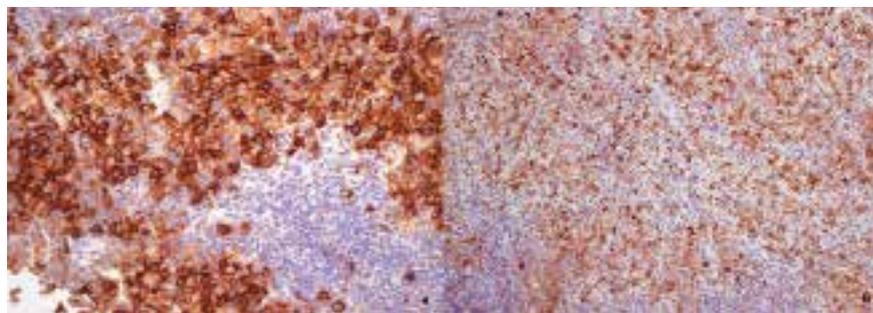


Abb. 1 a Kräftige perimembranöse Expression von CD1a (x100) in knöcherner Läsion. **b** Zytoplasmatische Expression von Langerin (x40) in knöcherner Läsion.

histochemie mit CD1a und/oder CD 207 (Langerin) anfärben lassen (► **Abb. 1**). Dabei hat die Färbung mittels Langerin den früher charakteristischen Nachweis von sogenannten Birbeck-Granula (Tennisschläger-förmige Zytoplasmaformationen mit zum Teil pentalaminärem Aufbau im Bereich des Stiels) im Elektronenmikroskop abgelöst.

Klinik

Die klinischen Symptome einer LCH variieren deutlich und reichen von asymptomatischen, selbstlimitierenden Knochen-

Man unterscheidet folgende Therapieansätze: konservative Therapie, lokale Therapien (Kürettage, lokale chirurgische Entfernung, lokale Kortikosteroidinjektion oder Radiotherapie) und systemische Therapien (Chemotherapie, Kortikosteroide oder Stammzelltransplantation).

Bildgebung

Knochenbefall

Der Knochen ist in ungefähr 80% der Fälle mitbeteiligt und damit der häufigste Manifestationsort der LCH [Guyot-Goubin A et al. Pediatr Blood Cancer 2008; 51: 71–

75]. Wenn auch jeder Knochen betroffen sein kann, sind am häufigsten die platten Knochen befallen. Bei Kindern v.a. die Schädelknochen, gefolgt von der Wirbelsäule, den Extremitäten, des Beckens und der Rippen. Bei Erwachsenen kommt es am häufigsten zu einem Befall der Kieferknochen.

Die vorherrschende Bildmodalität bei der LCH ist weiterhin die konventionelle Röntgenaufnahme. So wird bei Patienten mit einer gesicherten LCH eine konventionelle Diagnostik des kompletten Skelettsystems durchgeführt. Diese Vorgehensweise ist trotz der eingeschränkten Sensitivität (lytische Läsionen werden in der konventionellen Aufnahme erst sichtbar, wenn 30–50% der Knochensubstanz verloren ist) immer noch der Goldstandard in der Diagnostik und im Staging der LCH [Khung S et al. *Insights Imaging*. 2013; 4: 569–579]. Wenn eine Läsion detektiert wurde, wird normalerweise ein CT und/oder ein MRT zur genaueren lokalen Ausbreitung und möglicher Biopsieplanung eingesetzt.

In der konventionellen Aufnahme zeigen sich einzelne oder multiple osteolytische Läsionen, wobei sich diese sowohl glatt als auch irregulär begrenzt darstellen können. Die knöcherne Beteiligung ähnelt dabei einem Multiplen Myelom bei Erwachsenen. Bei der LCH kann allerdings teilweise einer Periostreaktion beobachtet werden. Während der Abheilungsphase zeigen die Läsionen typischerweise eine randliche Mehrsklerosierung und teilweise kommt es sogar zu einem kompletten Verschwinden. Die Darstellung der Läsionen im CT und MRT ist unspezifisch, wobei häufig ein Knochenödem nachgewiesen werden kann.

An den Schädelknochen zeigen sich im konventionellen Bild sogenannte lytische „punched-out“ Läsionen aufgrund der asymmetrischen Destruktion des kortikalen Knochens (Tabula). Im MRT stellen sich die Weichteilkomponenten hyperintens in T2-gewichteten Bildern und isointens in T1-gewichteten Bildern dar. Zusätzlich zeigt sich ein deutliches Enhancement nach Gadoliniumgabe (◉ **Abb. 2**). Im Gegensatz zu den ossären Läsionen an anderen Stellen des Körpers, zeigen die Destruktionen im Bereich der Schädelkalotte keine Periostreaktion.

Im Bereich der Wirbelsäule wird am häufigsten ein Befall der Wirbelkörper, insbesondere der BWS beobachtet. Im CT zeigen sich singuläre oder multiple lytische Läsionen. Im MRT stellen sich die Weichteilkomponenten in T1 hypointens, in T2 hyperintens dar (◉ **Abb. 3 c, d**). Im Verlauf kann es zu einem kompletten Einbruch des befallenen Wirbelkörpers kommen, was als Plattwirbel (lat. *Vertebra plana*) in Erscheinung tritt und mit starken Schmerzen und neurologischen Ausfällen einhergehen kann (◉ **Abb. 3 a**). Wenn auch andere Erkrankungen zu der Ausbildung eines solchen Plattwirbels führen können (z. B. Leukämie, Ewing Sarkom oder eine aneurysmatische Knochenzyste), ist die häufigste Ursache im Kindesalter die LCH [Codd PJ et al. *J Neurosurg*. 2006; 105: 490–495].

Bei einer Beteiligung der Beckenknochen kommt es zu lytischen Aufhellungszonen im konventionellen Bild. Im MRT zeigen die Weichteilraumforderungen dabei ein deutliches Enhancement nach Gadoliniumgabe (◉ **Abb. 4**).

Ein Befall der langen Röhrenknochen wird bei Kindern häufiger beobachtet als bei Erwachsenen. Am häufigsten ist dabei ein

Befall der Dia- oder Metaphyse von Humerus, Femur oder Tibia. Eine Beteiligung der Epiphyse wird sehr selten beobachtet und sollte an andere Differenzialdiagnosen (z. B. Chondroblastom) denken lassen [Hindman BW et al. *Skeletal Radiol*. 1998; 27: 177–181]. Im MRT stellen sich diese Läsionen signalanhoben in T2-gewichteten Bildern und signalabgeschwächt in T1-gewichteten Bildern dar mit intra- und extramedullären Anteilen (◉ **Abb. 5** bzw. **6**). Seltener ist ein Befall der Unterarmknochen. Hierbei können in der konventionellen Aufnahme permeative osteolytische Läsionen beobachtet werden (◉ **Abb. 7**).

Insbesondere bei Erwachsenen wird ein Befall der Mandibula beobachtet. Bei schweren Fällen kann es dabei zu einer Zerstörung des Kieferkamms kommen, was zu der radiologischen Erscheinung des sogenannten „schwebenden Zahns“ (engl. *floating teeth*) führen und sich klinisch in Zahnfleischbluten und Gesichtsschwellungen äußern kann (◉ **Abb. 8**).

ZNS-Befall

Bei etwa 16% der Fälle wird ein ZNS-Befall nachgewiesen, wobei die Gefahr einer Mitbeteiligung steigt, falls die Knochen des Gesichtsschädels oder der vorderen bzw. mittleren Schädelgrube beteiligt sind [Berry DH, Becton DL. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1987; 1: 23–34].

Die häufigste Lokalisation einer ZNS-Beteiligung ist dabei der Befall der Hypophyse und/oder des angrenzenden Hypothalamus, was sich meist durch einen Diabetes insipidus aufgrund einer verminderten ADH (antidiuretisches Hormon)-Ausschüttung zeigt. Im MRT zeigt sich die Hypophysenmitbeteiligung durch eine Verdickung des Hypophysenstils und ein Signalabfall von dem physiologischerweise

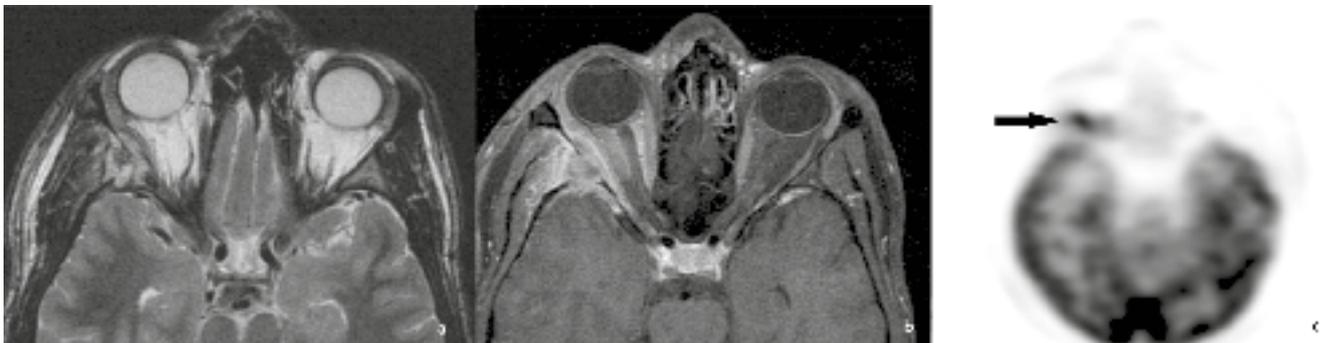


Abb. 2 Eine axiale T2-Spin-Echo-Sequenz der Orbitaregion zeigt eine weichteildichte Raumforderung in der Ala magna sphenoidale rechts mit Destruktion der lateralen Orbitawand (a). In der korrespondierenden axialen fettgesättigten T1-post-Gadolinium-Sequenz erkennt man das Wachstum in die Fossa infratemporalis rechts, nach intraorbitär mit Verdrängung des M. rectus lateralis sowie eine beginnende Infiltration der Fossa cranii media (b). Ein zeitnah erfolgtes FDG-PET/CT zeigt eine fokale Mehrspeicherung (Pfeil) im Bereich der histologisch gesicherten LCH der rechten Orbita (c).

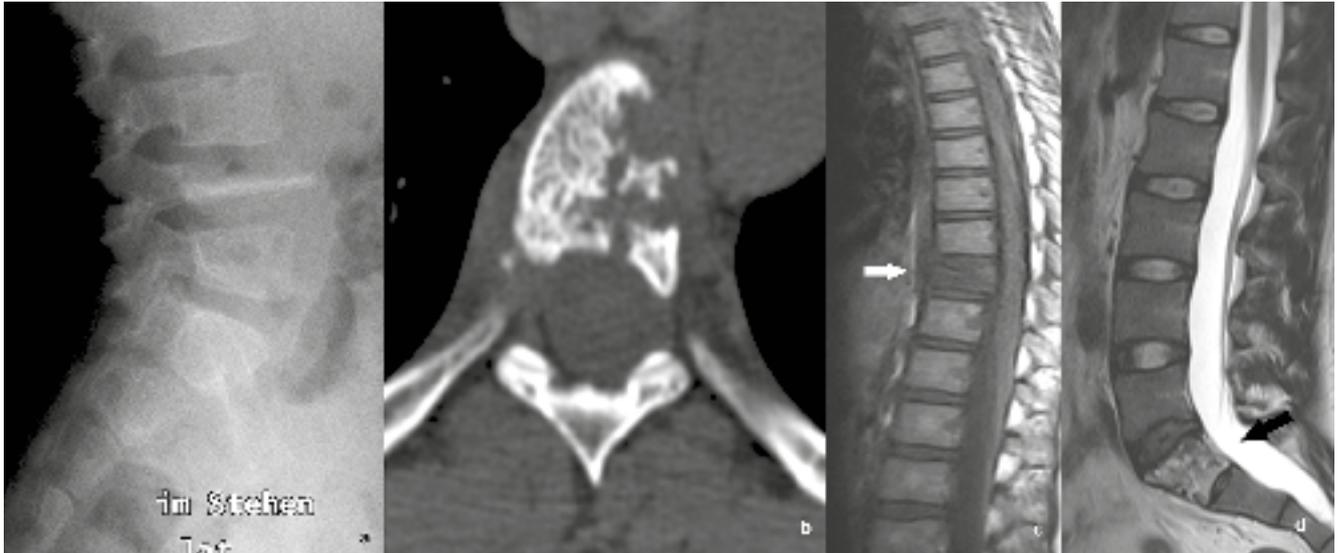


Abb. 3 Unterschiedliche Patienten mit gesicherter Diagnose einer LCH. Darstellung eines Plattwirbels von LWK 4 bei Z. n. Sinterung i.R. einer LCH in einer seitlichen LWS-Aufnahme von einem Kind (a). Axiales CT einer BWS mit landkartenartiger ossärer Destruktion eines Brustwirbelkörpers (b). In der sagittalen BWS-MRT desselben Patienten zeigt sich in einer T1-gewichteten Sequenz ein hypointenses Signal (c, Pfeil). Bei einem anderen Patienten mit gesicherter LCH zeigt sich in der sagittalen T2-gewichteten Sequenz der LWS ein heterogenes vorwiegend hyperintenses Signal (Pfeil, d).

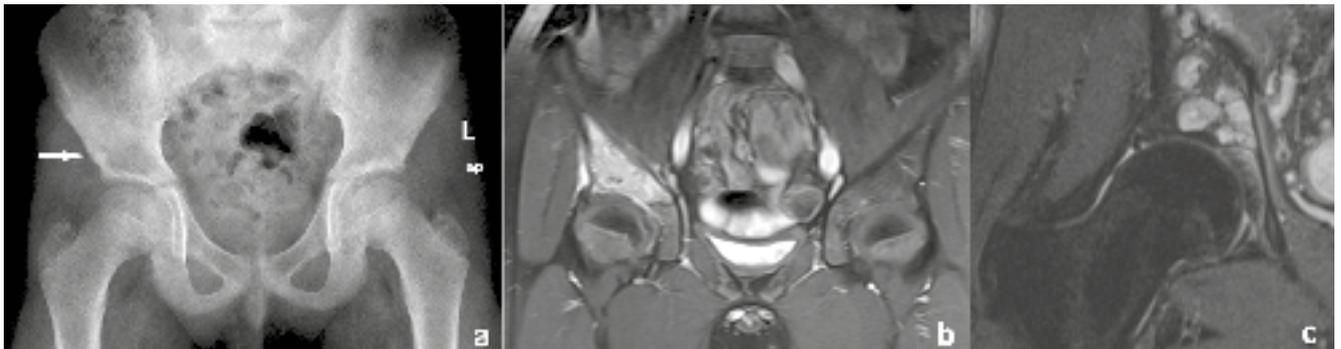


Abb. 4 Beckenübersichtsaufnahme eines Kindes mit gesicherter LCH: Es zeigt sich eine Aufhellungszone oberhalb der Fossa acetabuli rechts mit unscharfer Berandung (a, Pfeil). In der koronaren fettgesättigten T1-post-Gadolinium-MRT-Sequenz desselben Patienten zeigt sich eine deutliche KM-Aufnahme im Bereich des Os ilium rechts entlang der Linea iliopectinea sowie eine leichte Mitreaktion des angrenzenden Periosts (b). Bei einem anderen Patienten mit gesicherter LCH erkennt man in der koronaren T1-fettgesättigten post-Gadolinium-MRT-Sequenz mit Darstellung des rechten Hüftgelenks oberhalb des Acetabulums multiple, deutlich Kontrastmittel aufnehmende knotige Knochenläsionen (c).

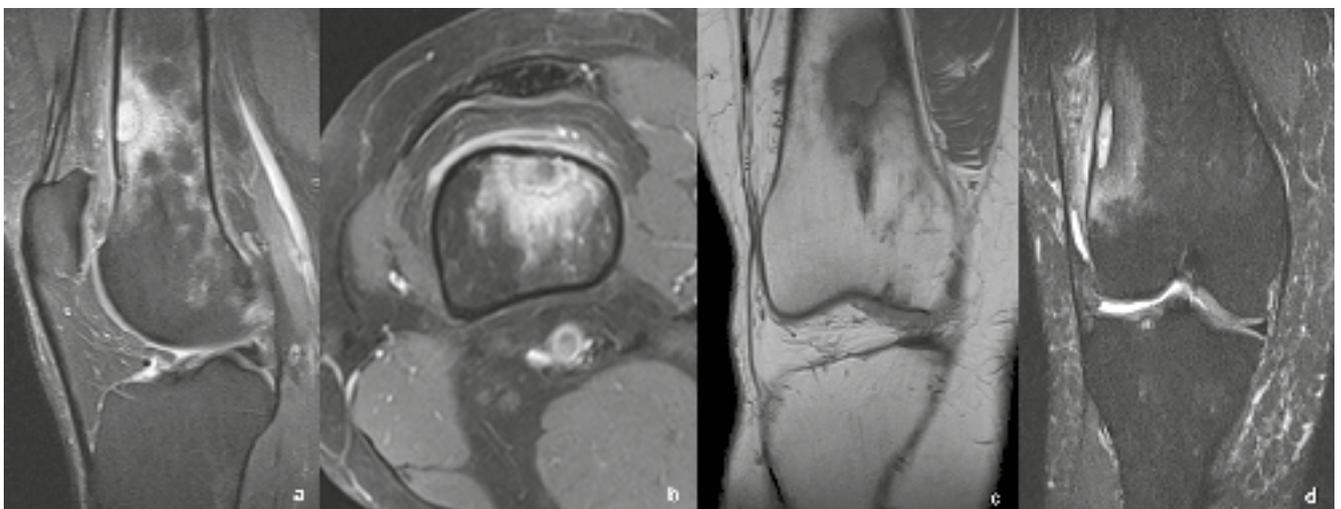


Abb. 5 Axiale und sagittale fettgesättigte T1-post-Gadolinium-MRT-Aufnahmen des distalen Femurs rechts bei einem Patienten mit gesicherter LCH (a, b): man findet ventral subkortikal metadiaphysär eine ca. 2 cm große, umschriebene Läsion mit deutlichem Enhancement und perifokaler Hyperämie. Die korrespondierende T1-gewichtete Spin-Echo-Sequenz zeigt eine spiralförmige Läsion mit unscharfer Berandung (c). Bei einem anderen Patienten mit LCH zeigt sich ein ähnlicher Befall des distalen Femurs rechts mit einer subkortikalen hyperintensiven Läsion und breitem angrenzenden Ödem in einer koronaren STIR-Sequenz (d). Die Differenzierung gegenüber einem Abszess ist nur in Zusammenschau mit Klinik und Labor möglich.

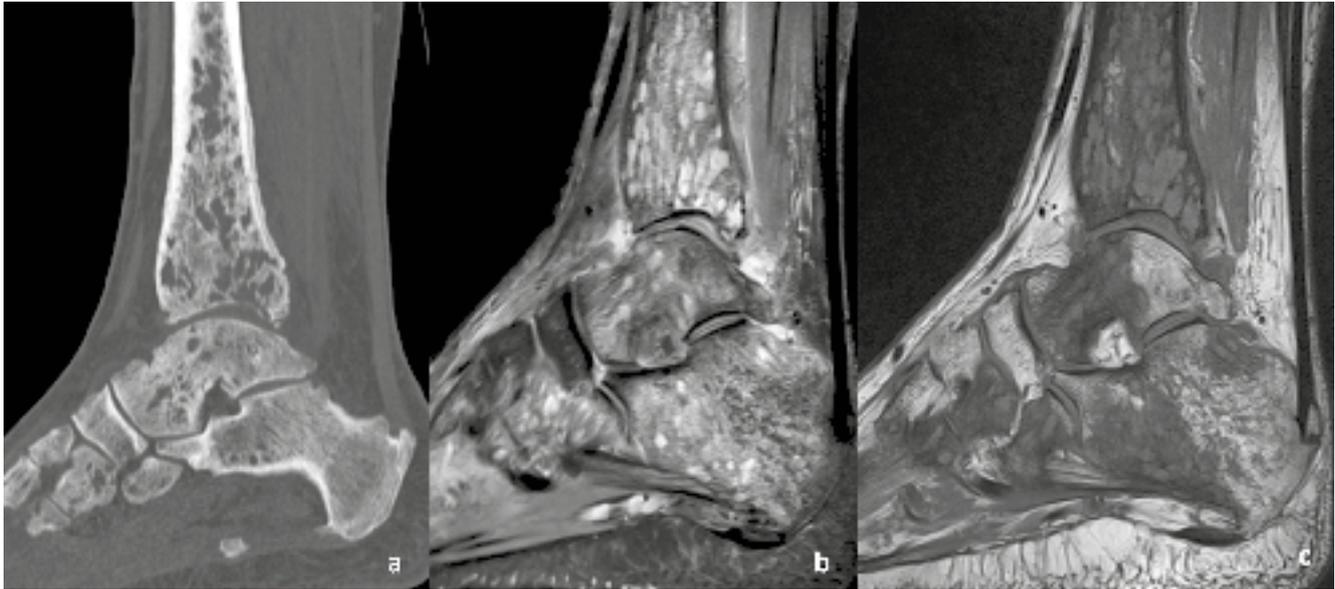


Abb. 6 Patienten mit histologisch gesicherter LCH: In der sagittalen CT zeigen sich ausgedehnte Destruktionen der distalen Tibia und der Fußwurzelknochen (a). In den zugehörigen PD und T1-gewichteten nativen MRT-Bildern zeigen sich multiple Destruktionen des spongiosen Knochens mit Befall aller abgebildeten Knochen (b, c).



Abb. 7 Röntgenaufnahme eines Ellenbogengelenks mit permeativer Destruktion des proximalen Radius bei einem Kind mit gesicherter LCH.

Hochintensitätssignal der Neurohypophyse in T1-gewichteten Bildern (◉ **Abb. 9**).

Wenn die Hypophyse auch den häufigsten Ort eines ZNS-Befalls darstellt, so kann prinzipiell jede Struktur im ZNS beteiligt sein. Je nachdem welche Bereiche befallen sind, kommt es zu den unterschiedlichsten klinischen Erscheinungen. So zeigen Patienten mit Degeneration im Kleinhirn und den Basalganglien eine Ataxie und kognitive Einschränkungen.

Leber- und Milzbefall

Ein Leberbefall tritt bei ca. 15% der Patienten mit LCH auf und zeigt sich durch eine Hepatomegalie, fokale zystische oder verdichtete Leberläsionen und/oder eine Leberfunktionsstörung (◉ **Abb. 10 b-d**). Eine mögliche Komplikation stellt eine

sklerosierende Cholangitis dar, welche im äußersten Fall zu einer Lebertransplantation führen kann.

Ein Milzbefall wird geringfügig seltener beobachtet als ein Leberbefall und zeigt sich durch eine Splenomegalie mit inhomogener Parenchymstruktur (◉ **Abb. 10 a, d**). Eine mögliche Komplikation ist dabei eine sekundäre Zytopenie aufgrund eines sich entwickelnden Hypersplenismus.

Lungenbefall

Die Häufigkeit eines Lungenbefalls wird auf ca. 10% geschätzt, wobei es wesentlich häufiger bei Erwachsenen auftritt und fast immer mit Rauchen assoziiert ist [Tazi A et al. Thorax. 2000; 55: 405–416]. Die klinischen Zeichen einer Lungenbeteiligung sind sehr unspezifisch und Patienten haben die unterschiedlichsten Symptome, wie Husten, Dyspnoe, Pleuraergüsse und wiederkehrende Pneumothoraxe. Im CT zeigen sich zu Beginn zentrilobuläre kleinste Noduli mit überwiegend bilateral symmetrischem Befall des Ober- und Mittellappens bei Aussparung der Zwerchfellrippenwinkel. Bei einem Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu zunehmenden Ausbildung von zystischen Strukturen, welche typischerweise in der Größe kleiner als 1 cm zur Darstellung kommen (◉ **Abb. 11**).

Weiterer Organbefall

Bei ca. 20% der Patienten kommt es zu einem Befall von Lymphknoten, hierbei sind am häufigsten die zervikalen, axillären



Abb. 8 Axiale CT-Schicht auf Höhe der Mandibula (a) sowie konventionelle Panoramaaufnahme (b) eines Erwachsenen mit gesicherter LCH. Im CT zeigt sich eine ossäre Destruktion der Mandibula links paramedian ventral mit partieller Sequestrierung von destruiertem Knochen (Pfeil). Der Knochendefekt lässt sich auch in der konventionellen Aufnahme erkennen mit Nachweis von mehreren sogenannten „floating teeth“.

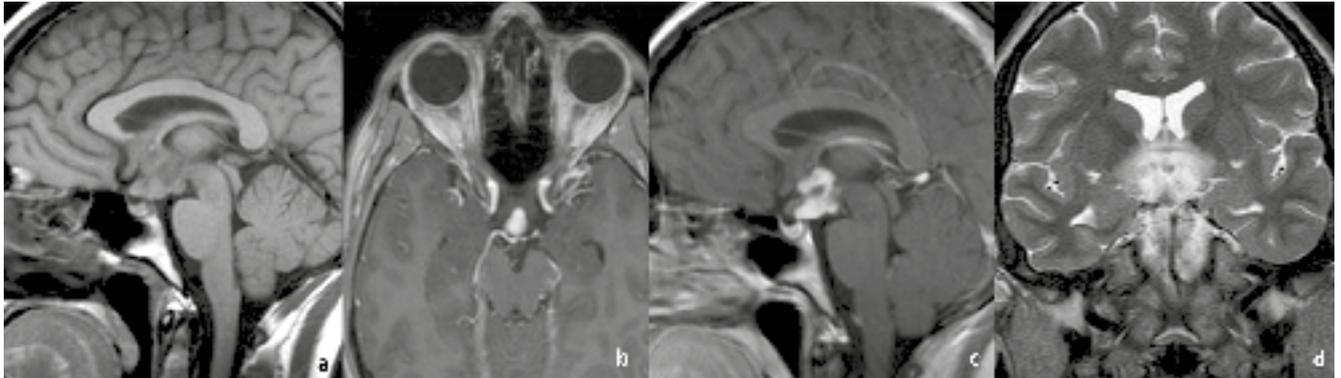


Abb. 9 MRT-Bilder eines Patienten mit gesicherter LCH: Darstellung der Hypophyse in sagittaler T1-Spin-Echo-Sequenz (a), in axialer fettgesättigter T1-post-Gadolinium-Sequenz (b), in sagittaler T1-post-Gadolinium-Sequenz (c) sowie in koronarer T2-Sequenz. Es zeigt sich ein ausgedehnter Befall des Hypothalamus und des Infundibulums mit kräftiger Kontrastmittelaufnahme und beginnender diffuser ödematöser Veränderung des Mes- und Diencephalons.

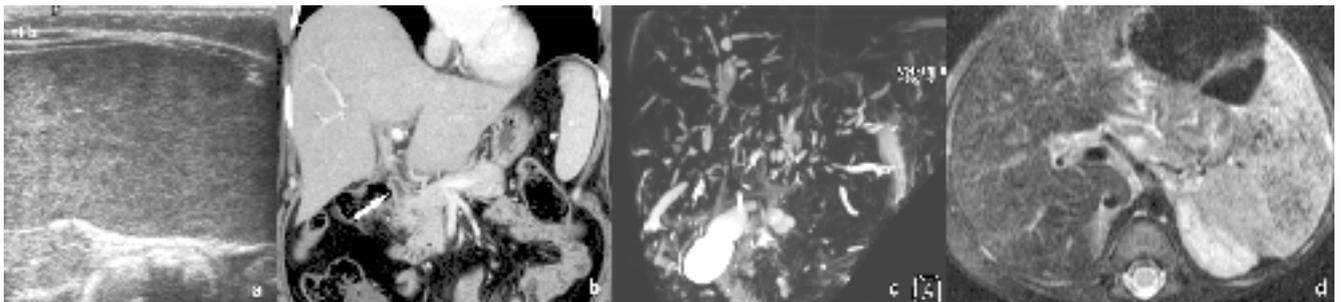


Abb. 10 Längsschnitt B-Bild-Sonografie mit feinfleckiger Strukturstörung des Milzparenchyms bei nachgewiesenem disseminiertem Milzbefall im Rahmen einer LCH (a). Bei einem anderen Patienten mit LCH zeigt sich in der koronaren CT eine langstreckige Wandverdickung der extrahepatischen Gallengänge (Pfeil) sowie in der kurz danach durchgeführten MRCP eine Beteiligung der intrahepatischen Gallengänge mit Zeichen einer sklerosierenden Cholangitis (b, c). In der axialen T2-MRT-Sequenz der Leber (anderer Patient mit gesicherter LCH) zeigt sich ein Leberbefall mit einer stark heterogenen Signalintensität sowie eine inhomogene Struktur des Milzparenchyms bei zusätzlich bestehendem Milzbefall (d).

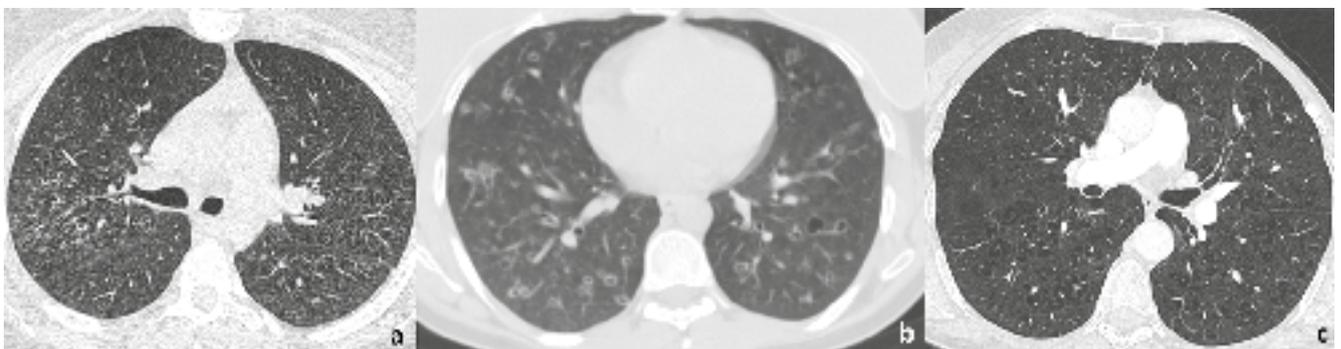


Abb. 11 Die Abbildungen zeigen axiale CT-Aufnahmen der Lunge bei 3 unterschiedlichen Patienten mit gesicherter LCH. Es zeigt sich ein gemischtes Befallsmuster mit teils zystischen, teils nodulären intrapulmonalen Läsionen (a-c).



Abb. 12 Die erste Abbildung zeigt eine Sonografie der Halspartie mit Darstellung von multiplen, bis zu 3 cm großen Lymphknoten mit leicht echoarmen Randsaum (a). In der Farbduplex-Sonografie bei demselben Patienten zeigen die Lymphknoten eine nur moderate periphere Vaskularisation ohne Nachweis eines intranodulären Blutflusses (b). Im zervikalen CECT zeigen sich im axialen Bild multiple konfluierende, randlich KM-aufnehmende Lymphknotenpakete auf Höhe Level 3–5 (c). Bei einem anderen Patienten mit gesicherter LCH kommen in der fettgesättigten T2-MRT-Aufnahme vorwiegend hypointense, vergrößerte rechtsseitige Lymphknoten mit leichter hyperintenser Umgebungsreaktion zur Darstellung (d). e zeigt eine axiale Schicht eines FDG-PET/CT mit FDG mehrspeichernden Lymphknoten paraaortal (Pfeil) bei gesicherter LCH.

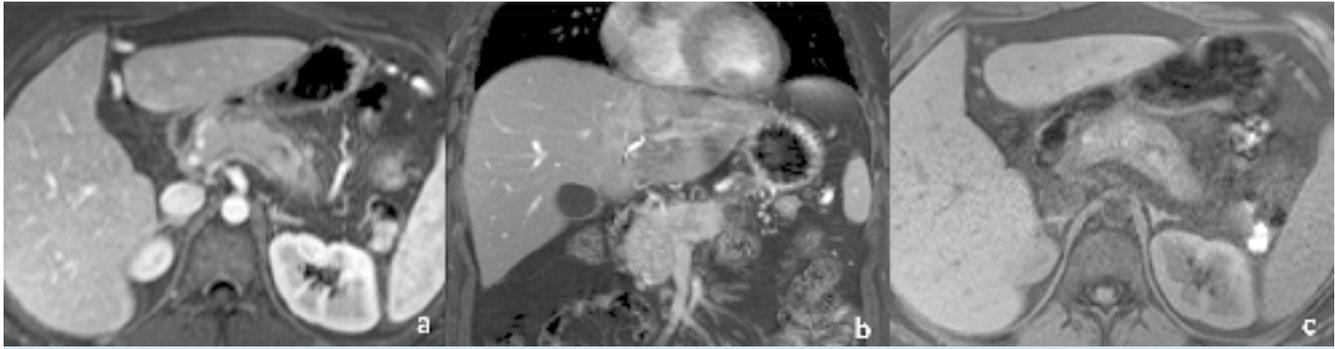


Abb. 13 Bei einem Patienten mit gesicherter LCH erkennt man in der axialen und koronaren T1-fettgesättigten post Gadolinium MRT-Sequenz eine diffuse Pankreasparenchymaufreibung mit aufgehobener Organlobulierung und leichtem Randsaum, ein Befund ähnlich zu dem einer Autoimmunhepatitis (a, b). In der koronaren T1-Spin-Echo-Sequenz zeigt sich ein erniedrigtes Signal des Pankreasparenchyms (c).

und inguinalen Lymphknoten betroffen (Abb. 12). Kommt es zum Befall des Knochenmarks, was häufiger bei einer disseminierten LCH beobachtet werden kann, ist die Ausbildung einer Panzytopenie möglich und die Prognose der Erkrankung verschlechtert sich deutlich.

Ein seltener Manifestationsort stellt das Pankreas dar. In der Bildgebung zeigt sich ein Befall durch eine diffuse Auftreibung des Parenchyms mit Signalabfall in der T1-MRT-Sequenz, ähnlich dem Bild einer

Autoimmunpankreatitis (Abb. 13). Weitere selten beobachtete Manifestationsorte stellen der Gastrointestinaltrakt, der Thymus, die Schilddrüse oder die Nieren dar.

Zusammenfassung

Bei der LCH handelt es sich um eine noch nicht endgültig verstandene, seltene Krankheitsentität mit einem Vorkommen überwiegend bei Kindern. Die Erkrankung kann in Prinzip jedes Organ befallen,

am häufigsten kommt es allerdings zum Befall der Knochen, der Haut und der Hypophyse. Eine sichere Diagnose kann nur mittels Biopsie und histopathologischer bzw. immunhistochemischer Aufarbeitung gestellt werden. Die Bildgebung spielt die entscheidende Rolle in der Ausbreitungs-/Verlaufsdiagnostik und hat damit einen großen Einfluss in der Therapieentscheidung bei der LCH.

S. Schneeweiß, H. Bösmüller,
S.D. Ioanoviciu, M. Horger; Tübingen