

Einleitung

Wie bei anderen seltenen Erkrankungen auch, lohnt es sich, eine Abhandlung über die pulmonale Langerhans-Zell-Histiocytosis (LCH) mit einem kurzen Rückblick auf die Historie zu beginnen, da sich in den letzten 60 Jahren nicht viele Autoren mit dem Krankheitsbild beschäftigt haben und dementsprechend nur langsam Fortschritte in klinischer als auch in pathophysiologischer Hinsicht gemacht wurden. 1940 beschrieben Lichtenstein und Jaffe erstmals eine destruierende Knochenläsion als „eosinophiles Granulom“ [19]. Ein Jahr später postulierte erstmals Farber, dass die drei klinischen Entitäten Morbus Hand-Schüller-Christian, die Abt-Letterer-Siwe-Erkrankung und das eosinophile Knochengranulom auf einen gemeinsamen Krankheitsprozess zurückzuführen sein könnten, der in Ausmaß, Stadium und Lokalisation variiere [9]. 1953 fasste Lichtenstein die Erkrankungen unter dem Begriff Histiocytosis X zusammen. Gemeinsames Kennzeichen waren pathologisch-anatomische Muster, neben überschneidenden klinischen Symptomen und Befunden [18]. In den letzten Jahren hat sich zunehmend die Bezeichnung Langerhans-Zell-Histiocytosis durchgesetzt, nachdem die zentrale Rolle der Langerhans-Zelle in der Pathogenese erkannt worden war [31].

Die rasch progressive, disseminierte Form (Abt-Letterer-Siwe-Erkrankung) tritt hauptsächlich bei kleinen Kindern auf, kann allerdings selten auch ältere betreffen. Der M. Hand-Schüller-Christian als eine chronische disseminierte Form der LCH tritt überwiegend im Jugendalter auf, während die primäre pulmonale Histiocytosis X oder auch das eosinophile Granulom der Lunge dann eine Erkrankung des Erwachsenenalters darstellt.

Schon bei dieser ersten Schilderung der Zusammenhänge stellt sich angesichts der Vielgestaltigkeit des Syndromkomplexes Unbehagen ein, allein schon deswegen, weil ganz offensichtlich bei der Erkrankung im Erwachsenenalter ein inzwischen erkannter exogener Faktor (Rauchen) notwendige Voraussetzung zu sein scheint, während für die disseminierten Erkrankungen im Kindesalter oder auch die Knochengranulome des Jugendlichen bislang kein solcher Faktor zu finden war.

Vom begrifflichen Umfang her sollte eine Lungenerkrankung nur dann als pulmonale LCH beschrieben werden, wenn es sich um eine disseminierte Lungenerkrankung handelt. Das wesentlich seltener auftretende isolierte pulmonale eosinophile Granulom sollte besser auch als solches beschrieben werden, da es nicht notwendigerweise mit einer Disseminierung einhergeht, wie später noch auszuführen sein wird. Die klinische Beschreibung des Krankheitsbildes der pulmonalen LCH wurde in der Vergangenheit im Wesentlichen in drei großen Serien beschrieben. 1978 legte eine Arbeitsgruppe um Françoise Basset einen Bericht über 87 Patienten vor [2], 1981 Paul J. Friedmann eine Serie von 100 Patienten [12] und im deutschsprachigen Raum Karl Ludwig Radenbach und Kollegen mit 37 sehr detailreich dokumentierten Fällen aus der Lungenklinik Heckeshorn in Berlin [24], eine später noch einmal englischsprachig und erweitert publizierte Sammlung [25]. Im Jahr 2002 publizierten Vassallo u. Mitarb. eine retrospektiv sehr gut aufbereitete Serie von 102 Fällen der Mayo Clinic [32]. Von der 1994 gestarteten Studie der wissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) gibt es noch keine publizierten Berichte, jedoch werden in diese Abhandlung immer wieder bereits gewonnene Erkenntnisse aus den derzeit gut 60 Fällen einfließen, da der Autor dieses Kapitels die Studie koordinierend betreut. Sehr

Serienherausgeber: D. Kirsten, U. Costabel

Institutsangaben

¹Pneumologische Abt. II, Lungenklinik Heckeshorn, Berlin

Korrespondenzadresse

Dr. N. Schönfeld · Pneumologische Abt. II · Lungenklinik Heckeshorn · Zum Heckeshorn 33 · 14109 Berlin
E-mail: schoenfeld.berlin@t-online.de

Bibliografie

Pneumologie 2003; 57: 159–165 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

empfehlenswerte Übersichten sind v. a. die von Marcy und Reynolds von 1985 [21] und Vasallo u. Mitarb. aus dem Jahr 2000 [31].

Epidemiologie

Die wahre Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung ist unbekannt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass ein hohes Risiko besteht, die Diagnose zu verfehlen, wenn man die seltene Erkrankung nicht kennt und weiterhin nicht über ausreichende radiologische und biotische Methoden sowie einen erfahrenen Radiologen und Pathologen verfügt. Radenbach zählte im Zeitraum von 1969 bis 1975 15 pulmonale LCH-Patienten auf 274 Sarkoidosen mit histologischer Bestätigung epitheloidzelliger Granulome [24]. Somit kam er auf eine Inzidenz von 1 : 18 im Verhältnis zur Sarkoidose für das Einzugsgebiet der Lungenklinik Heckeshorn. Ähnliche Angaben wurden von Djuric für die ehemalige DDR bzw. Jugoslawien gemacht [7]. Für Japan schätzten Watanabe u. Mitarb. auf der Grundlage einer Fragebogenaktion im Jahr 1996 die Prävalenz auf 0,27/100 000 Einwohner für Männer und 0,07/100 000 für Frauen [33]. Angaben über die Histiozytose-Erkrankungen bei Kindern sind für die pulmonale Verlaufsform nicht aussagekräftig. Angesichts der Tatsache, dass die pulmonale LCH auch ohne Symptome oder nur mit gering ausgeprägter Klinik verlaufen kann, ist die Fallfindung selbstverständlich auch von der Durchführung von Röntgenreihenuntersuchungen bzw. gruppenbezogenem Screening abhängig. Der aus den angegebenen Daten errechnete Wert einer Inzidenz von also etwa 0,5 pro 100 000 Einwohner hierzulande bleibt spekulativ.

Ätiologie

Während in den beschriebenen großen klinischen Serien jeweils nur über einen hohen Raucheranteil berichtet wurde, konnte die prospektive Studie der WATL zeigen, dass jeder eingeschlossene Patient eine Vorgeschichte von Tabakrauchen aufwies. Mit dieser bisher vielleicht spektakulärsten Aussage der WATL-Studie kann mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass für die primär pulmonale LCH des Erwachsenen das Rauchen eine notwendige Voraussetzung darstellt. Andere Umwelteinflüsse oder Dispositionen sind bislang nicht beschrieben worden, ebenso keine regionalen Häufungen. Eine ausführliche Befragung der LCH-Patienten in der WATL-Studie zu ihren Lebensgewohnheiten und -umständen konnte bislang noch nicht ausgewertet werden. Der Eindruck einer Häufung besteht aber zunächst nicht. Es sei hier nochmals darauf hingewiesen, dass bei den anderen Erkrankungsformen, die mit LCH einhergehen, keine äußeren Ursachen identifiziert werden konnten. Zur genetischen Prädisposition ist wohl allein aus der Serie von Friedman zu schlussfolgern, dass die Erkrankungen praktisch nur bei Patienten mit weißer Hautfarbe auftreten [12]. Ein einziger Bericht beschreibt das Auftreten der Erkrankung bei Vater und Sohn [15], insofern ist grundsätzlich von einem sporadischen Auftreten auszugehen.

Pathophysiologie und pathologisch-anatomische Befunde

Die folgenden pathophysiologischen Betrachtungen sind, soweit nicht anders zitiert, bei Vassallo u. Mitarb. mit ausführlicher Bibliographie zusammengefasst worden [31].

Im Zentrum des Geschehens steht die so genannte Langerhans-Zelle, eine differenzierte Zelle aus der Monozyten-Makrophagen-Reihe, sie wurde früher als Histiocytosis-X-Zelle bezeichnet. In der HE-Färbung zeigt sich eine relativ blasse Anfärbung des Zytoplasmas, ein großer und eingebuchteter Kern mit deutlichen, teils gedoppelten Nukleoli. Ultrastrukturell zeigen sich die klassischen interlaminaeren zytoplasmatischen Einschlüsse oder Birbeck-Granula (X-Bodies). Langerhans-Zellen finden sich normalerweise in der Dermis, im retikuloendothelialen System, der Lunge und der Pleura. Sie leiten sich vermutlich von den dendritischen Zellen ab, die man ebenso in der menschlichen Lunge findet. Lichtmikroskopisch sind sich dendritische Zellen und Langerhans-Zellen sehr ähnlich, die elektronenoptisch erkennbaren Birbeck-Granula finden sich allerdings nur in Langerhans-Zellen. Unklar ist, ob unter normalen Umständen alle Zellen der dendritischen Zelllinie im Atemwegsepithel Langerhans-Zellen sind; Birbeck-Granula sind wohl in der Mehrheit dieser Zellen vorhanden, jedoch nur in geringer Zahl. Dendritische Zellen rekrutieren sich mutmaßlich aus dem Knochenmark und gelangen über den Blutstrom in andere Gewebe. Ihre natürliche Funktion liegt in der Antigenpräsentation bzw. Lymphozytenstimulation. Sowohl dendritische als auch Langerhans-Zellen exprimieren stark Oberflächenantigene des MHC Klasse 1 und 2. Sie lassen sich charakterisieren durch CD1-Moleküle, wobei dendritische Zellen im Parenchym CD1c-Moleküle, intraepitheliale Langerhans-Zellen jedoch CD1a-Moleküle exprimieren. Bei einer LCH tragen die Langerhans-Zellen wahrscheinlich beide Oberflächenmoleküle.

Pathophysiologisch mag das erste Ereignis in der Entwicklung einer pulmonalen LCH eine durch Zigarettenrauch induzierte Rekrutierung und Aktivierung von Langerhans-Zellen in der Lunge sein, wofür eine Reihe von Mechanismen infrage kommen. Zigarettenrauch lässt neuroendokrine Zellen des Atemtraktes Bombesin-ähnliche Peptide freisetzen, die Alveolarmakrophagen aktivieren können. Andere Antigene wie z. B. das Tabak-Glykoprotein können Alveolarmakrophagen zur Produktion von Zytokinen wie TNF- α oder GM-CSF anregen, die wiederum die Rekrutierung und Aktivierung von Langerhans-Zellen bewirken können. Zigarettenrauch kann auch direkt die Langerhans-Zellen zur Sekretion von Zytokinen anregen, die dann wiederum die lokale Ansammlung von Entzündungszellen mit Ausbildung von Granulomen stimulieren. Die Aufnahme von Antigenen aus dem Zigarettenrauch durch Alveolarmakrophagen oder Langerhans-Zellen kann ebenso die lokale Ansammlung von T-Lymphozyten mit den nachfolgenden Stufen der Entzündung verursachen. Das Tabakglykoprotein kann zu einer reduzierten Interleukin-2-Sekretion durch Lymphozyten führen, was wiederum zur lokalen Proliferation von Langerhans-Zellen führen könnte. Aktivierte T-Lymphozyten können wiederum B-Lymphozyten stimulieren, mit folglich Sekretion von Antikörpern und Bildung von Immunkomplexen als ein weiterer Faktor im Entzündungsgeschehen. Die Aktivierung von Fibroblasten bzw. Induktion einer Fibrose kann durch die lokale Synthese von TGF- β und TNF- α durch Alveolarmakrophagen hervorgerufen sein.

Bei einigen Formen der LCH wurde eine klonale Proliferation nachgewiesen, dies gilt aber nicht für die klassische auf die Lunge begrenzte Form der Erkrankung, bei der eine ursächlich polyklonale Proliferation der Langerhans-Zellen erwiesen scheint [4,34]. Es passt auch nicht zur Klinik der oft selbst limitierenden pulmonalen Verlaufsform, während Verläufe im Kindesalter bzw. das lokale Geschehen eines eosinophilen Granuloms in extrapulmonalen Organen durchaus vom biologischen Verhalten her an ein malignes Geschehen erinnern können.

Beschreibt man das histologische Bild der Histiocytosis X, so ist zunächst einmal grundlegend festzustellen, dass es sich nicht um eine interstitielle Erkrankung handelt, da der zum Teil destruiert verlaufende Entzündungsprozess alle Strukturen des Lungengewebes betrifft. Korrekterweise ist die pulmonale Histiocytosis X damit nur den diffusen Lungenkrankheiten zuzuordnen. Fibrosierungsprozesse, wie sie in einem Bild enden können, das dann nicht mehr unterscheidbar ist von einer idiopathischen pulmonalen Fibrose, sind ein Sekundärphänomen und charakterisieren nicht das eigentliche pathophysiologische Geschehen der Erkrankung.

Morphologisch lassen sich drei verschiedene Phasen (Entwicklungsstadien) der LCH unterscheiden [14,23]. Die erste Phase (Proliferationsstadium) besteht aus einem lockeren interstitiellen und intraalveolären Infiltrat proliferierender Langerhans-Zellen, das in Verbindung mit eosinophilen Granulozyten zur einer Dissoziation der präexistenten Faserstruktur führt. Von dieser Initialphase gibt es einen fließenden Übergang zu einer zweiten Phase (granulomatöses Stadium), bei der dichte herdförmige Histiocytenkomplexe dominieren. Diese zerstören teilweise zapfenförmig die Wand kleinerer Bronchien und Lungengefäße. Die Herde werden meistens von einem wallartigen Infiltrat eosinophiler Granulozyten sowie von einem aktivierten Bindegewebe umgeben. In der dritten Phase (Narbenstadium) hat sich kollagenreiches Narbengewebe mit Fibrozyten, eingeschlossenen pigmentierten Makrophagen, Lipophagen und Mastzellen gebildet. Gelegentlich zeigt sich, meist im Randgebiet solcher Areale, ein lymphofollikuläres Aggregat. Eine diffuse infiltrative Beteiligung neutrophiler Granulozyten, von Lymphozyten oder Plasmazellen fehlt in allen Stadien.

Die Langerhans-Zellen lassen sich immunhistochemisch nicht nur mit Antikörpern gegen das CD1a-Molekül anfärben, sondern auch gegen das S-100-Protein [10,26]. Die Expression des S-100-Proteins ist aber nicht spezifisch für Langerhans-Zellen. Die Zuordnung des variablen und sehr gemischten Zellbilds in einem Granulom oder einer granulomähnlichen Formation setzt – das muss noch einmal betont werden – Erfahrung in der Diagnose dieser Erkrankung voraus.

Es finden sich auch andere histologische Begleitphänomene, die zum Teil mit dem regelhaften Nikotinkonsum der Patienten zusammenhängen dürften, wie z.B. eine respiratorische Bronchiolitis, das Vorhandensein pigmentierter Makrophagen in den Alveolen – nicht zu verwechseln mit einer desquamativen interstitiellen Pneumonie – oder emphysematöse Veränderungen [29] (Abb. 1).

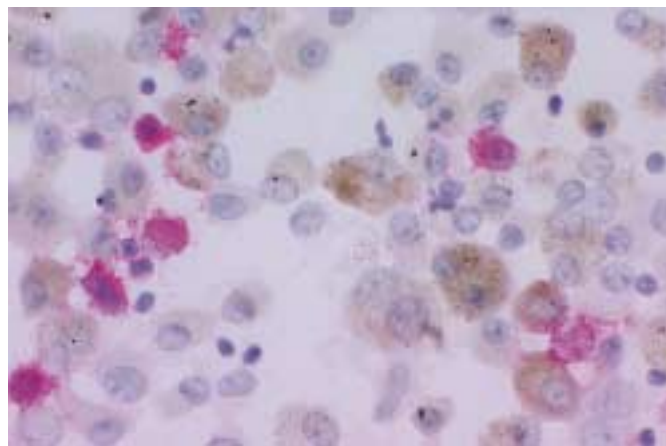


Abb. 1 Selektive immunhistochemische Anfärbung von Langerhans-Zellen mit CD1a. (Der Autor dankt Frau Prof. Dr. A. Fisseler-Eckhoff, Wiesbaden, für die freundliche Überlassung des Bildes.)

Klinisches Erscheinungsbild

Die pulmonale Form der Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten, hat jedoch den eindeutigen Höhepunkt ihrer Inzidenz in der 4. Lebensdekade. Die wenigen publizierten Serien [2,12,25,32] wiesen entweder ein leichtes Überwiegen des männlichen oder weiblichen Geschlechts auf. Im Krankengut unserer Klinik war das Geschlechterverhältnis ausgeglichen. Die Patienten gelangen auf verschiedenen Wegen zur Diagnose: Der größte Teil wird über klinische Symptome (respiratorisch und allgemein) auffällig, weitere über Zufallsentdeckungen im Rahmen von Röntgenthoraxuntersuchungen, wenige darüber hinaus im Rahmen eines Spontanpneumothorax. Im Falle vorhandener Beschwerden stehen an erster Stelle bronchopulmonale Symptome wie unproduktiver Husten (bis zu 70%) und Dyspnoe (bis zu 90%), seltener tritt Thoraxschmerz auf, der aber nicht immer mit einem Pneumothorax assoziiert sein muss (10–20%). Müdigkeit und Gewichtsverlust sind bei etwa einem Drittel der Patienten vorhanden, erhöhte Temperaturen bzw. Fieber treten bei bis zu 15% der Patienten auf. In der Regel ist die Dauer der Beschwerden nicht länger als ein Jahr, ausgenommen Erkrankungen, bei denen eine LCH im Spätstadium anzunehmen ist.

Besondere Umstände sind das Auftreten eines Spontanpneumothorax, das in bis zu 25% der Patienten berichtet wurde, jedoch lässt sich diese hohe Zahl am Berliner Krankengut als auch an den Patienten, die in die WATL-Studie eingeschlossen wurden, nicht nachvollziehen. In der Heckeshorner Serie traten nur bei 2 von 42 Patienten Pneumothoraces im Verlauf auf. Auch in einer der bislang größten Serien lag die Pneumothoraxhäufigkeit nur bei 12% [32]. Eine weitere typische Komplikation sind Hämoptysen, die in bis zu 13% der Patienten verzeichnet wurden. Als Ursache kommt hierbei neben der pulmonalen LCH selbst auch eine Aspergillusbesiedelung von Hohlräumen, die im Rahmen der LCH entstanden sind, infrage, weiterhin natürlich auch ein Bronchialkarzinom, insofern ja alle Patienten Raucher sind.

Auch bei führender pulmonaler Erkrankung kommen in bis zu 20% der Fälle zystische Knochenläsionen vor (eosinophile Granulome), die zu lokalisierten Schmerzen im Skelett bzw. patho-

logischen Frakturen führen können [13]. Die Skelettbeteiligung kann übrigens einer disseminierten pulmonalen Erkrankung vorausgehen, die Läsionen sind meistens in flachen Knochen lokalisiert wie z. B. der Schädelkalotte wie in drei von vier Fällen der Berliner Serie. Es kommen aber auch Läsionen in Wirbelkörpern, Rippen, Femur und Becken vor, während die distalen Knochen nur sehr selten befallen sind. Weitere Symptome in diesem Zusammenhang sind ein Exophthalmus bei Befall der Orbita, ein Diabetes insipidus bei Infiltration der Schädelbasis oder ein Befall des Mastoids, der sich wie eine Otitis media äußert. Zahnlockerungen können auf eine Infiltration von Mandibula oder Maxilla hinweisen. Auch akute Querschnittssyndrome wurden beschrieben, jedoch – wie auch die vorgenannten Lokalisationen – im Rahmen eines führenden Knochenbefalls der Erkrankung (lokalisiertes eosinophiles Granulom des Knochens oder als multifokale Verlaufsform im Sinne des Hand-Schüller-Christian-Syndroms).

Aus der eigenen Erfahrung sei noch angemerkt, dass ein Knochenszintigramm kein gutes Verfahren ist, um einen unter Umständen multilokulären Knochenbefall aufzudecken, da die Läsionen nicht regelhaft eine Anreicherung zeigen und eine Aussparung durch die Zystenbildung in verschiedenen Abschnitten des Skeletts in der Szintigraphie nicht erkannt werden kann. Gezielte Röntgenaufnahmen aufgrund klinischer Verdachtsmomente sind die Methode der Wahl, um Knochenlokalisationen aufzudecken, wobei differenzialdiagnostisch Metastasen, Zysten anderer Art, Sarkome und eine Osteomyelitis abzugrenzen sind.

Eine immer wieder geäußerte Assoziation zwischen der pulmonalen Histiocytosis X und dem Auftreten maligner Tumoren dürfte zumindest teilweise auf das regelhaft vorhandene Tabakrauchen zurückzuführen sein [28]. Es handelt sich wohlgerne nicht nur um Bronchialkarzinome (geschätzt 5% der Patienten), beschrieben wurden auch Lymphome, Karzinoide, ein mediastinales Ganglioneurom und im eigenen Krankengut ein Osteosarkom. Diese Assoziation bedarf nicht unbedingt einer regelhaften Tumorsuche, jedoch sollte – ebenso wie bei den anderen weniger häufigen Begleitphänomenen wie Knochenläsionen oder Diabetes insipidus – eine entsprechende klinische Aufmerksamkeit bestehen.

Selbstverständlich kann es im Spätstadium der Erkrankung mit schwerwiegenden fibrotischen Veränderungen der Lunge zu Sekundärfolgen wie dauerhafter respiratorischer Insuffizienz, pulmonaler Hypertonie oder Cor pulmonale mit oder ohne Dekompensation kommen.

Röntgenbefund

Genauso wie das pathologisch-anatomische Bild ist auch der Röntgenbefund der Erkrankung ganz entscheidend vom Stadium abhängig [17,24]. Im Spätstadium der Erkrankung ist die Differenzialdiagnose vor allem zur idiopathischen Lungenfibrose, gelegentlich auch zum Emphysem, sowohl im konventionellen Röntgenbild als auch im CT schwierig. Wie in den großen retrospektiven Serien als auch in der WATL-Serie dominiert bei der ersten Präsentation das frühe Stadium der Erkrankung, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß des Befalls der Lungen.

Beide Lungen sind in der Regel symmetrisch befallen, mit einem Schwerpunkt der Beherdung auf den Mittelfeldern, fast ebenso stark erscheinen die Oberfelder befallen, etwas geringer hingegen die Unterfelder mit der typischen Aussparung der kostophrenischen Winkel (Abb. 2a). Gelegentlich scheinen auch die supraklavikulären Lungenabschnitte schwächer betroffen zu sein, was von Radenbach mit einer bevorzugten Beteiligung der posterioren und anterioren Oberlappensegmente sowie der Unterlappenspitze mit Granulomen in Verbindung brachte. Die Herde können sowohl in lockerer als auch großer Dichte auftreten und umfassen in Typ, Größe und Form alle Kategorien der ILO-Klassifikation, die Radenbach zur Beschreibung der Röntgenthoraxbefunde heranzog. Die kleinste Kategorie beschreibt hier Herde bis nur 1,5 mm Durchmesser, die größten bis zu 10 mm Durchmesser. In der Größe darüber hinausgehende Herde sind sehr selten. Große Konglomeratherde eines eosinophilen Granuloms der Lunge treten offenbar nicht zusammen mit der disseminierten Verlaufsform auf, jedoch haben wir in unserem Krankengut einen Patienten gesehen, der zunächst mit einem solchen Konglomeratherd unter Tumorverdacht thorakotomiert wurde mit entsprechender Herdentfernung, dann aber ein halbes Jahr später das typische Bild einer disseminierten pulmona-

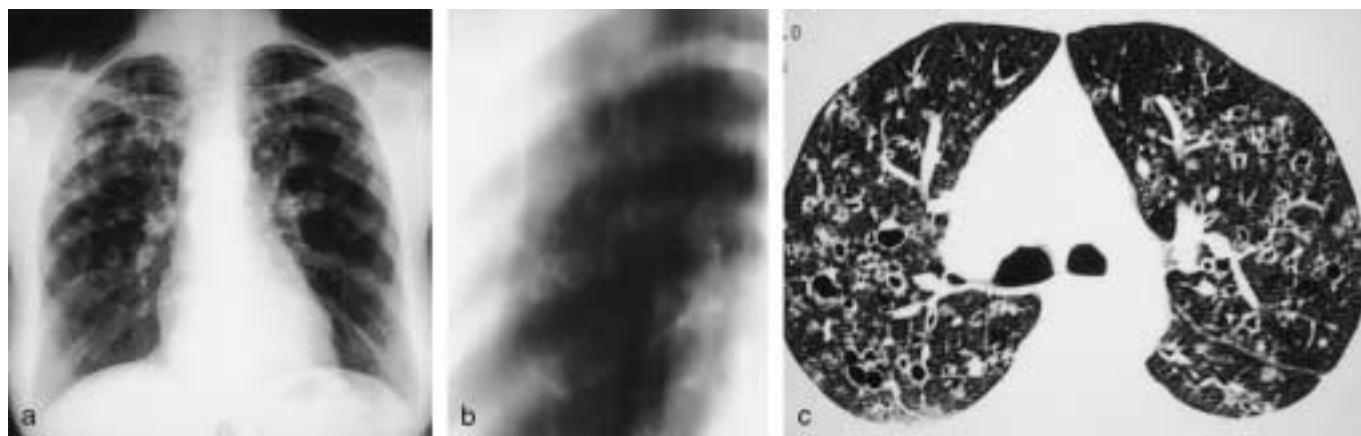


Abb. 2 a–c Röntgenologische Befunde bei pulmonaler LCH. Während die Thoraxübersicht lediglich ober- und mittelfeldbetonte diffuse Veränderungen aufweist (a), zeigen sowohl konventionelle Schichtaufnahmen (b) als auch die Computertomographie (c) sehr häufig die charakteristischen Zysten („Schrotschussmuster“).

len Erkrankung entwickelte. Vom Erscheinungsbild her sind die Herde im frischen Stadium eher rundlich und unscharf begrenzt, je weiter die Erkrankung fortschreitet, kommen retikuläre Veränderungen hinzu und Einschmelzungen, die sich röntgenologisch dann als die von Radenbach so bezeichneten Ringfiguren darstellen (Abb. 2b). Diese Ringschatten sind relativ deutlich bewandete und allseitig scharf begrenzte zystische Strukturen, die diffus und zufällig in der Lunge verteilt auftreten („Schrotschussmuster“). Entsprechend den beschriebenen Läsionen kann ihr Durchmesser bis zu 2 cm betragen, ihre Wanddicke bis etwa 2,5 mm. In der Thoraxübersicht sind sie gelegentlich zu erahnen, im CT (siehe unten) bilden sie das Substrat für ein pathognomonisches Muster.

Neben den genannten Herdläsionen trifft man durchaus häufig auch Bezirke mit einer milchglasartigen Eintrübung an, die auf eine begleitende Alveolitis zurückzuführen sind. Das Phänomen ist aber so unspezifisch und unregelmäßig, dass es differenzialdiagnostisch keinerlei Bedeutung hat. Lymphknotenvergrößerungen sind sehr selten anzutreffen, was die differenzialdiagnostische Abgrenzung von einer Sarkoidose oder auch Silikose vornehmen lässt. Das typische Bild der Fibrose mit strangartigen fibrotischen Veränderungen, kettenförmig angeordneten und dann vorwiegend subpleural lokalisierten Zysten mit dünner Bewandung bzw. dem Bild der Honigwabennebene sind die unspezifischen Merkmale des Spätstadiums.

In den 90er Jahren hat sich die Dünnschicht-Computertomographie (high resolution CT, HRCT) in der Diagnostik der pulmonalen LCH ganz in den Vordergrund geschoben [3, 22]. Man erkennt auch hier die diffus und irregulär verteilten granulomatösen Läsionen, die durchweg rundlich erscheinen und die beschriebenen Einschmelzungen aufweisen können. Die Einschmelzungen können konfluieren und damit noch größere, unregelmäßig begrenzte Höhlen bilden, in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung (Abb. 2c). Aus rein radiologischer Sicht ist eine differenzialdiagnostische Abgrenzung gegen Lymphangiomyomatose (LAM), Bronchiektasen oder andere Lungenerkrankungen mit zystischen Strukturen (Metastasen, Mykosen, ungewöhnliche Verlaufsformen einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie u. a.) erforderlich. Bei der LAM sind die Zysten dünnwandiger, runder und gleichmäßiger verteilt, während sie bei der LCH oft unregelmäßig, ovalär oder gelappt erscheinen. Immerhin erscheint es möglich, dass der Kliniker auf dem Boden hinreichender Erfahrung die pulmonale LCH auf dem Boden eines typischen CTs sicher diagnostizieren kann, wenn das Mischbild aus granulomatösen Herden mit und ohne Einschmelzung nebeneinander vorliegt. Im Zusammenhang mit dem klinischen Bild mag es hierbei sogar gerechtfertigt sein, auf eine bioptische Sicherung zu verzichten.

Funktionsdiagnostik

Im Gegensatz zu anderen diffusen Lungenerkrankungen findet man bei nahezu allen Patienten mit pulmonaler LCH, das heißt in allen Stadien, pathologisch veränderte Lungenfunktionsbefunde, auch wenn die Klinik dies nicht immer erwarten lassen würde [5, 20]. Am häufigsten gestört sind die Parameter des Gastransfers, wobei unter den zur Verfügung stehenden Methoden

die Bestimmung des CO-Gastransfers mit rund 80% Sensitivität offenbar die größte Empfindlichkeit besitzt. In zwei Drittel der Patienten ist auch der Gastransfer unter Belastung pathologisch, das heißt es findet sich ein pathologischer Abfall des PaO₂ unter Belastung bzw. ein Anstieg der alveolokapillären Sauerstoffdifferenz. Eine Restriktion hingegen zeigen die wenigsten Patienten. Wirklich charakteristisch aber – auch in Abgrenzung gegenüber anderen diffusen Lungenerkrankungen – ist für die pulmonale LCH, dass mindestens zwei Drittel der Patienten eine Atemwegsobstruktion aufweisen, bemerkbar entweder an einer manifesten Obstruktion mit erhöhtem Residualvolumen oder im frühen Stadium eine Herabsetzung der Flusswerte im Sinne einer „small airways’ disease“. Im Spätstadium kann die Atemwegsobstruktion mit Überblähung dann ganz im Vordergrund für die Morbidität des Patienten stehen, unabhängig von einer sich dann auch entwickelnden Restriktion. Man sollte den diagnostischen Hinweis, den ein bestimmtes Lungenfunktionsmuster auf eine pulmonale LCH geben kann, nicht überbewerten. Es erscheint mir jedoch aus der Erfahrung wichtig darauf hinzuweisen, dass bei einer diffusen Lungenerkrankung, deren Zuordnung nach dem röntgenologischen Befund nicht ohne weiteres möglich ist, in jedem Fall an eine pulmonale LCH gedacht werden muss, wenn eine Obstruktion auch nur der kleinen Atemwege bemerkt wird. Dieser Hinweis ist insofern bedeutsam, als neben der konventionellen Röntgendiagnostik die Funktionsdiagnostik ja an früherer Stelle eines Algorithmus zur Klärung einer diffusen Lungenerkrankung steht und sich die diagnostischen Wege – insbesondere die bioptischen – durchaus früh in Abhängigkeit von einer Verdachtsdiagnose verzweigen.

Funktionelle Verlaufsuntersuchungen scheinen zu belegen, dass trotz der ganz häufig erkennbaren spontanen Rückbildung der Erkrankung im Röntgenbild Funktionsdefekte, insbesondere Störungen des Gastransfers und vor allem des CO-Gastransfers, zurückbleiben [20]. Dies wurde bereits in früheren Serien gezeigt, in denen die Patienten noch weithin einer systemischen Steroidtherapie schon bei Diagnosestellung zugeleitet wurden. Der gleiche Eindruck lässt sich aus den noch nicht veröffentlichten Daten der WATL-Studie ableiten. Klinisch können solche Funktionsdefekte durchaus unbemerkt bleiben. Allerdings weisen ungefähr die Hälfte der Patienten eine unspezifische bronchiale Hyperreaktivität auf, so dass bei Exposition gegen Atemwegsreize der verschiedensten Art situativ Beschwerden auftreten können [11].

Entwickelt sich ein Spätstadium der Erkrankung, so ist mit allen Folgeerscheinungen einer chronischen Lungenerkrankung, die mit erheblichen Funktionsstörungen einhergeht, zu rechnen, das heißt der Entwicklung einer sekundären pulmonalen Hypertonie und eines Cor pulmonale mit den entsprechenden Folgen für die Prognose des Patienten [6, 32].

Bioptische Diagnostik

Bedauerlicherweise ist der Wert konventioneller bioptischer Verfahren in der Hand des Pneumologen bei der pulmonalen LCH sehr begrenzt [25]. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung liegen über die immunzytologische Diagnostik aus der bronchoalveolären Lavage nur wenige publizierte Patientendaten vor [1, 27]. Sie legen nahe, dass eine LCH vermutet werden kann,

wenn sich mehr als 4% CD1+-positive Zellen in der BAL befinden. Die optimistische Schlussfolgerung von Auerswald u. Mitarb. [1] aus ihren Daten, dass mit diesem cut-off eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 100% erreicht werden kann, ist durch andere Autoren relativiert worden [27]. Wahrscheinlich beträgt die Sensitivität nicht mehr als 50%, was möglicherweise auch abhängig vom gewählten Verfahren ist, das zur immunzytologischen Charakterisierung der BAL-Zellen gewählt wird. Letztendlich muss auch der Gesamteindruck der BAL in die Bewertung eines solchen Befundes einbezogen werden, das heißt das Vorhandensein von neutrophilen oder eosinophilen Granulozyten bzw. einer nicht wesentlich erhöhten Lymphozytenfraktion. Es sollte ganz klar herausgestellt werden, dass für den Fall der Berücksichtigung von BAL-Ergebnissen überhaupt nur dann eine verlässliche Aussage zu erwarten ist, wenn die Untersuchung in einem Labor mit entsprechender Erfahrung bei der Seltenheit des Krankheitsbildes geschieht und wenn der Versand der Materialien dorthin mit hinreichend konservierenden Medien geschieht, die dann auch eine valide Aussage zulassen.

Die bronchoskopische Gewinnung von Material zur Histologie ist bei der pulmonalen LCH unergiebig [25]. Wahrscheinlich liegt es an der diskontinuierlichen und herdförmig verteilten Erkrankung (s. o., „Schrotschussmuster“), dass man allenfalls zufällig ein charakteristisches Granulom biopsiert. Eine Alveolitis, eine Fibrosierung von Alveolarsepten oder auch eine gewisse Eosinophilie sind keine pathognomonischen Veränderungen für die Histiocytosis, auch wenn man solche Veränderungen in den kleinen, das heißt 2–3 mm großen Proben einer peripheren transbronchialen Lungenbiopsie häufig berichtet bekommt. Ob mit einer erhöhten Pneumothoraxrate bei der Durchführung einer peripheren Biopsie gerechnet werden muss, ist unklar. Bei unklarer Differenzialdiagnose einer diffusen Lungenerkrankung wird man bei den entsprechenden funktionellen Voraussetzungen nichtsdestoweniger auf eine solche Art der Probenentnahme aus grundsätzlichen Erwägungen nicht verzichten.

Die diagnostische Methode der Wahl ist heutzutage die videothorakoskopische, das heißt chirurgisch-thorakoskopische Entnahme einer oder mehrerer Lungenkeile, bevorzugt aus den oben erwähnten Segmenten mit dem häufigsten Befall (Segmente 2,3 und 6 [24]). Die in den 90er Jahren verbreitete Methode verwendet ein Instrumentarium, das das Risiko einer Parenchymfistel nach Biopsie minimiert. Nur der Form halber sei darauf hingewiesen, dass dagegen die internistische Thorakoskopie in Lokalanästhesie nach Untersuchungen aus den 80er Jahren wie die Bronchoskopie zu insgesamt unbefriedigenden Ergebnissen geführt hat, mit einer Ausbeute von nur etwa einem Drittel der Fälle [25]. Die Methode wird ohnehin zur Diagnostik diffuser Lungenerkrankungen heutzutage nur noch herangezogen, wenn die weiterentwickelten chirurgischen Verfahren nicht zur Verfügung stehen.

Therapie und Prognose

Für die Erkrankung liegen keine prospektiv randomisierten Daten zur Therapie vor. In den eingangs beschriebenen großen Serien wurden zwar auch Therapiedaten mitgeteilt. Diese müssen jedoch im Lichte der Erkenntnisse aus der WATL-Studie infrage ge-

stellt werden, weil es in dieser bislang einzigen prospektiven Prüfung bei mindestens zwei Drittel der Patienten zu einem spontanen Regress der Erkrankung nach Diagnosestellung durch offene Lungenbiopsie gekommen ist. Radenbach unternahm den bisher exaktesten Versuch, den therapeutischen Einfluss von Steroiden zu untersuchen, indem er Verlaufsdaten vor Diagnosestellung heranzog und mittels intraindividuellem Vergleich die Wirkung von systemisch verabreichten Prednison/Prednisolon prüfte [24]. In der letzten Zusammenstellung der retrospektiven Heckeshorner Fällen zeigten 12/14 Patienten, bei denen vor Diagnosestellung ein Progress der Erkrankung dokumentiert war, unter Steroiden eine Rückbildung. Trotz des genannten Vorbehalts offenbar häufiger spontaner Remission muss man aus der persönlichen Erfahrung mit einer Steroidtherapie hinzufügen, dass die Besserung innerhalb von Tagen einsetzt und daher an einer Wirkung der Steroidtherapie kaum zu zweifeln ist. Über die Dauer der Steroidtherapie und den Langzeiteffekt gibt es keine verbindlichen Meinungen. Für das WATL-Protokoll wurde in Anlehnung an die Sarkoidose-Therapiestudie der 80er Jahre ein sechsmonatiges Schema vorgeschlagen, beginnend mit 40 mg Prednisolon pro Tag, dann jeweils monatsweise um 10 mg reduzierend mit einer Gesamtdauer von sechs Monaten (40–30–20–15–10–10 mg). Es könnte sich bei der LCH ähnlich wie bei der Sarkoidose verhalten, dass die Langzeitprognose trotz anfänglicher Förderung einer Rückbildung durch Steroide letztendlich doch nicht beeinflusst wird, aber dies ist Spekulation.

Die Übertragung von Ergebnissen einer zytostatischen Behandlung bei Kindern mit disseminierter Erkrankung und, wie oben beschrieben, wesentlich aggressiverem Verlauf erscheint vollkommen unzulässig. Es gibt nur wenige aus der Literatur mitgeteilten Daten, die die Effizienz von Zytostatika beim Erwachsenen mit pulmonaler Verlaufsform der LCH im Falle eines Progress unter Steroidtherapie beschreiben. Verwendet wurden Etoposid, Cyclophosphamid, Vinblastin und andere [16,30]. Empfohlen werden kann ihr Einsatz aufgrund der sporadischen Datenlage nicht.

Die Aufforderung zum dauerhaften Nikotinverzicht versteht sich von selbst, schon allein um die pathophysiologisch eindeutige Kette des Zigarettenrauchens als Stimulus zu unterbrechen. Dass eine solche Intervention allerdings der Schlüssel zur Rückbildung der Erkrankung ist, kann insofern leider nicht konstatiert werden, als sich im Krankengut der WATL-Studie bzw. in der vom Autor selbst betreuten Patientengruppe einzelne Personen befinden, die definitiv einen Regress trotz fortgesetzten Nikotinkonsums zeigten.

Weiterhin sei auf die Möglichkeit der Lungentransplantation hingewiesen, die sich für Patienten mit fortschreitender Erkrankung bzw. der Ausprägung des Vollbilds der Lungenfibrose anbietet, insofern der Altersgipfel der Erkrankung hier bereits in der vierten Lebensdekade liegt. Über einen solchen Therapie-schritt kann selbstverständlich nur individuell entschieden werden. Der in der Literatur berichtete Umstand, dass es nach der Transplantation zu einem Befall des Implantats kam [8], soll hiervon nicht abhalten, da im Zweifelsfall die Möglichkeit einer hochdosierten immunsuppressiven Intervention zur Verfügung steht und man eine solche Konstellation ohnehin als äußersten

Ausnahmefall auffassen muss. Nur der Form halber sei auf Supportivmaßnahmen hingewiesen wie Pneumothoraxbehandlung oder medikamentöse Therapie eines Diabetes insipidus, bei denen aber kein Unterschied zur Behandlung von Krankheitsentscheidungen auf anderer Grundlage besteht.

Die Prognose der Erkrankung muss insgesamt als gut eingeschätzt werden, allerdings haben Vassallo u. Mitarb. anhand der erwähnten Serie von 102 Patienten der Mayo Clinic, die dort zwischen 1976 und 1998 behandelt wurden, eine gegenüber der Allgemeinbevölkerung herabgesetzte Lebenserwartung errechnet [32]. Die Autoren haben allerdings selbst darauf aufmerksam gemacht, dass 15 Fälle mit einer wahrscheinlichen, aber aus Gründen zu geringer Morbidität nicht lungenbiopsisch gesicherten LCH unberücksichtigt blieben und dass gerade diese Patienten mit einer minimalen Ausprägung der Erkrankung eine mutmaßlich bessere Prognose haben dürften. Es überrascht nicht, dass eine schlechtere Lungenfunktion – gleich welcher Parameter herangezogen wird – mit einem kürzeren Überleben assoziiert war, was auch von Delobbe u. Mitarb. [6] zuvor mitgeteilt worden war. Die Häufigkeit von Malignomen bei den nachbeobachteten Patienten war jedoch bemerkenswert, wobei es sich nicht nur um Bronchialkarzinome (n = 5), sondern auffälligerweise auch hämatologische Neoplasmen (n = 6) sowie andere (n = 5) handelte, was dem Kliniker zur Aufmerksamkeit in dieser Richtung Anlass geben sollte.

Literatur

- 1 Auerswald U, Barth J, Magnussen H. Value of CD-1-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. *Lung* 1991; 169: 305–309
- 2 Basset F, Corrin B, Spencer H et al. Pulmonary Histiocytosis X. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 811–820
- 3 Brauner MW, Grenier P, Tijani K et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: evolution of lesions with high-resolution CT. *Radiology* 1999; 204: 497–502
- 4 Cheryl LW, Busque L, Griffith BB et al. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) – a clonal proliferative disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 154–160
- 5 Crausman RS, Jennings CA, Tuder RM et al. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 426–435
- 6 Delobbe A, Durieu J, Duhamel A et al. Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). *Eur Respir J* 1996; 9: 2002–2006
- 7 Djuric B, Goldman S, Budisavljevic M et al. Analysis of different appearance of histiocytosis X in Yugoslavia and GDR. *Bull Europ Physiopathol Resp* 1981; 17: 72
- 8 Etienne B, Bertocchi M, Gamondes JP et al. Relapsing pulmonary Langerhans cell histiocytosis after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 288–291
- 9 Farber S. The nature of „solitary or eosinophilic granuloma“. *Am J Pathol* 1941; 17: 625
- 10 Flint A, Lloyd RV, Colby TV et al. Pulmonary histiocytosis X: immunoperoxidase staining with for HLA-DR antigen and S100 protein. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 930–933
- 11 Frank W, Loddenkemper R. Unspezifische bronchiale Hyperreaktivität bei pulmonaler Histiocytosis X. *Prax Klin Pneumol* 1985; 39: 886–887
- 12 Friedman P, Liebow AA, Sokoloff J. Eosinophilic granuloma of the lung. Clinical aspects of primary pulmonary histiocytosis in the adult. *Medicine* 1981; 60: 385–396
- 13 Görg C, Görg K, Havemann K. Histiocytosis X. *Dtsch Med Wschr* 1985; 110: 1902–1906
- 14 Harms D, Müller K-M. Histopathologische Aspekte der Langerhans-Zell-Histiocytose. *Pathologe* 2001; 22: 175–183
- 15 Hirsch MS, Hong CK. Familial pulmonary histiocytosis-X. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 831–835
- 16 Huhn D, König G, Weig J et al. Therapy in pulmonary histiocytosis X. *Haematol Blood Transfus* 1980; 27: 231–237
- 17 Lacronique J, Roth C, Battesti J-P et al. Chest radiological features of pulmonary histiocytosis X: a report based on 50 adult cases. *Thorax* 1982; 37: 104–109
- 18 Lichtenstein L. Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone, "Letterer-Siwe disease" and "Hand-Schüller-Christian disease" as related manifestations of a single nosological entity. *Arch Pathol* 1953; 63: 113
- 19 Lichtenstein L, Jaffe HL. Eosinophilic granuloma of bone: with report of a case. *Am J Pathol* 1940; 16: 595
- 20 Loddenkemper R, Brandt H-J, Buchbender W et al. Lungenfunktionsmuster bei der Histiocytosis X. *Prax Klin Pneumol* 1983; 37: 584–587
- 21 Marcy TW, Reynolds HY. Pulmonary histiocytosis X. *Lung* 1985; 163: 129–150
- 22 Moore ADA, Goodwin JD, Müller NL et al. Pulmonary histiocytosis X: comparison of radiographic and CT findings. *Radiology* 1989; 172: 249–254
- 23 Preussler H, Thalmann U. Aspekte zur Morphologie der pulmonalen Histiocytosis X. *Prax Klin Pneumol* 1983; 37: 580–583
- 24 Radenbach KL, Buchbender W, Loddenkemper R et al. Untersuchungen zur Klinik und Therapie der pulmonalen Histiocytosis X anhand von 37 Fällen 1969–1982. *Prax Klin Pneumol* 1983; 37: 535–545
- 25 Schönfeld N, Frank W, Wenig S et al. Clinical and radiological features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. *Respiration* 1993; 60: 38–44
- 26 Tazi A, Bonay M, Grandsaigne M et al. Surface phenotype of Langerhans cells and lymphocytes in granulomatous lesions from patients with pulmonary histiocytosis X. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1531–1536
- 27 Teschler H, Wang YM, Konietzko N et al. Bronchoalveoläre Lavage: Stellenwert in der Diagnostik seltener Lungenerkrankungen. *Atemw.-Lungenkrkh.* 1989; 15: 625–630
- 28 Tomaszefski JF, Khiyami A, Kleinerman J. Neoplasms associated with pulmonary eosinophilic granuloma. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 499–500
- 29 Travis WD, Borok Z, Houm JH et al. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X): a clinicopathologic study of 48 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 971–986
- 30 Tsele E, Thomas DM, Chu AC. Treatment of adult Langerhans cell histiocytosis with etoposide. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 61–64
- 31 Vassallo R, Ryu JH, Colby TV et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1969–1978
- 32 Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002; 346: 484–490
- 33 Watanabe R, Tatsumi K, Hashimoto S et al. The Respiratory Failure Research Group of Japan: Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X. *Intern Med* 2001; 40: 998–1003
- 34 Yousem SA, Colby TV, Chen YY et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: molecular analysis of clonality. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 630–636

Bereits publizierte Beiträge zu dieser Serie:

- 1 Pulmonale Lymphangioliomyomatose. *Pneumologie* 2002; 56: 309–315
- 2 Alveolarproteinose. *Pneumologie* 2002; 56: 448–456
- 3 Idiopathische eosinophile Pneumonien. *Pneumologie* 2002; 56: 621–630
- 4 BOOP. *Pneumologie* 2002; 56: 798–806