

Erdheim–Chester-betegség: a histiocytosis ritka formája

Németh István, Bogáts Gábor, Kaiser László, Tiszlavicz László

BEVEZETÉS – Az Erdheim–Chester-betegség a nem Langerhans-sejtes histiocytosis csoportba sorolható; ritka, több szervrendszert érintő megbetegedés. A diagnózis a CD1a-negatív histiocytaproliferáció kórszövettani kimutatásán alapul.

ESETISMERTETÉS – A histiocytosis az 57 éves férfi betegnél exophthalmussal kezdődött; mintegy két évvel a szemtünetek megjelenése után progrediáló pericardialis infiltrációt és effúziót, ezáltal a szívkompresszió révén kiváltott funkcionális zavart okozott. Műtéti feltárás és pericardialis fenesztráció során vett minta szövettani vizsgálata derített fényt az Erdheim–Chester-betegségről. A kórismétől számított egy éven belül multiszisztémás érintettség alakult ki és a beteg meghalt. A boncolás a csöves csontok, az orbitaüreg, a koponyaüreg, a retroperitoneum és a mediastinum kiterjedt xanthogranulomatous beszűrődését mutatta.

KÖVETKEZTETÉSEK – A kórisme klinikai és patológiai szempontból is nehéz, mert a tünetek nem specifikusak, időben megoszlóak, a szövettani diagnózis pedig gyakran csupán leíró jellegű. A betegség prognózisa a célzott kezelés hiánya, továbbá az előrehaladott stádium miatt rossz.

ERDHEIM–CHESTER DISEASE: A RARE FORM OF HISTIOCYTOSIS

INTRODUCTION – Erdheim–Chester disease is a rare non-Langerhans cell histiocytosis with multisystem involvement. The histological hallmark of the disease is CD1a negative histiocyte proliferation.

CASE REPORT – Histiocytosis presented in a 57-year-old Caucasian man with exophthalmus, which was after two years followed by progressive pericardial infiltration and effusion leading to cardiac compression and consequent functional disturbance. It was the histological analysis of a surgical sample removed during pericardial fenestration that revealed Erdheim–Chester disease. The patient died from multisystem involvement one year after the initial diagnosis. Postmortem examination showed long bone, orbital cavity and cranial cavity involvement as well as extensive retroperitoneal and mediastinal xanthogranulomatous infiltration.

CONCLUSIONS – The clinical diagnosis of Erdheim–Chester disease is difficult because the symptoms are insidious and non-specific. The histological report is often only descriptive. The prognosis of the disease is poor due to the lack of targeted therapy and to the advanced stage at diagnosis.

Erdheim–Chester-betegség, histiocytosis

Erdheim–Chester disease, histiocytosis

dr. Németh István (levelező szerző/correspondent), dr. Kaiser László, dr. Tiszlavicz László:
Szegei Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet/
University of Szeged, Faculty of Medicine, Department of Pathology;
H-6720 Szeged, Kossuth L. sgt. 40.

dr. Bogáts Gábor: Szegei Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Szívsebészeti Önálló Osztály/University of Szeged, Faculty of Medicine,
Department of Cardiac Surgery; Szeged

Érkezett: 2007. március 1. Elfogadva: 2007. április 17.

Az Erdheim–Chester-betegség ritka, esetenként halálos histiocytosis, névadói 1930-ban közölték (1). A betegség spektruma széles: a gócos csontlaesiótól a többszervi érintettségig terjedhet, gyakran retroperitonealis, mediastinalis és koponyaüregi érintettséggel. A szerveket destruáló góccok olyan histiocytákból épülnek fel, amelyek különböznek a csontban hasonló laesiókat okozó Langerhans-sejtektől, ezért az Erdheim–Chester-betegség a nem Langerhans-sejtes histiocytosisok közé sorolandó.

Esetünk jól tükrözi az Erdheim–Chester-betegség széles klinikai megjelenési spektrumát, diagnózisának és terápiájának nehézségeit.

Esetismertetés

Klinikai történet

Az 57 éves férfi beteg kórtörténetében szemtünetek, így retrobulbaris szövetszaporulat következtében kialakult jobb oldali exophthalmus miatti feltárás szerepelt; a szövettani biopsziás mintavétel feldolgozásakor idiopathiás inflammatoricus pseudotumort vélelmeztek. A csontvelő-biopszia során leukaemia vagy lymphoma lehetőségét kizárták. Sztteroidkezelést követően a retrobulbaris laesio kiújult. A szemtünetek megjelenése után két évvel mellkasi diszkomfortérzés, dyspnoe és általános gyengeség miatti kórházi felvétele során enyhe szisztémás dekompenzáció fizikális jeleit és pericardialis folyadékgyülemet észleltek. Utóbbi azonban nem okozott tamponádot, így konzervatív terápiát kezdtek. A pericardialis folyadékgyülemből citológiai vizsgálatot végeztek. A kenetekben vegyes lobsejtartalom látszott, granulocytákkal, lymphocytákkal, macrophagokkal; aktivált mesothelsejteket is kimutattak. Gastrooesophagealis reflux betegség tünete

miatt savgátló kezelést állítottak be. Két hónappal később fokozódó szisztémás dekompenzációja nagymérvű jobbszívfél-terhelésre utalt, amelyet jelentős mennyiségű (lebocsátás után 600 ml) pericardialis savós folyadékgyülem okozott. Cerebrovascularis inzultusra utaló fizikális jeleket is észleltek. Az ekkor készült képalkotó vizsgálatok (1. ábra) a jobb szívfelet és a bal kamra elülső falát páncélszerűen bevonó szövetszaporulatot azonosítottak, emiatt feltárás, pericardialis fenestráció és szövettani mintavétel történt. A kórszövettani vizsgálat során pericardialis xanthogranulomatosis igazolódott, mesothelioma lehetőségét kizárták. A pericardialis szövetszaporulat és a retrobulbaris minta retrospektív összevetésekor a szöveti kép hasonlónak bizonyult, és Erdheim–Chester-betegség kórisméjét eredményezte. A közben készült képalkotó vizsgálatok során a koponyaalapon, a sternumban, a bordákban, a tibia epiphysiseiben, a femur metaphysiseiben, valamint a humerusban és a radiusban is az orbitaüregekben észleltekhöz hasonló morfológiájú radiológiai góccok látszottak. A retrobulbaris infiltrációt irradiálták, amely ez után enyhe visszahúzódot mutatott, majd stagnált. A betegnél fokozatosan romló, a diasztolés telítődés gátlásából adódó szívelégtelenség alakult ki, amely a kompresszió miatt jött létre. Emiatt a beteg a definitív diagnózistól számított egy éven belül multisztémás érintettséggel elhalálozott.

Kórszövettani leletek

A kórszövettani vizsgálatra érkezett pericardiumfragmentumokban xanthogranulomatosis gyulladása mutatkozott. A fibrosus alapállományban a histiocytaproliferáció mellett vegyes lobsejtes beszűrődés látszott. A sejtproliferáció habos plazmájú macrophagokat bőségesen tartalmazott (2. a) ábra). Eosinophilia nem volt jelen. Az immunhisztokémiai vizsgálatok során a histiocyták CD68 (2. b) ábra), a kapillarisok CD34 és VIII. faktor-asszociált antigén, egyes macrophagok S100 savóval mutattak pozitivitást. A Langerhans-sejt-specifikus marker, a CD1a negatívnak bizonyult (2. c) ábra). A CD117 (c-kit) antitest mastocytosist és stromalis proliferációt nem igazolt. A látott kép lényegében egyezett az előzetesen vizsgált retrobulbaris szövetszaporulatban észleltekkkel, és Erdheim–Chester-betegségre pathognomicusnak bizonyult. A histiocyták nem Langerhans-sejtes eredetének megerősítésére elektronmikroszkópos vizsgálatot végeztünk, ennek során a histiocytákban Langerhans-sejtre specifikus Birbeck-granulomok nem mutatkoztak.

Körboncolási vizsgálat

A külvizsgálat során szembetűnő volt a jobb oldali exophthalmus. A koponya feltárásakor a nagyagysarlón, a hypophysis és a bal oldali arteria vertebralis környékén 10–15 mm-es kénsárga szövetszaporulatok látszottak, amely az orbitaüregek feltárása során egyező

1. ÁBRA

Erdheim–Chester-betegség mellkas-röntgenfelvétele. A szívárnyék és a mediastinum jelentősen kiszélesedett, pericardialis folyadékgyülem igazolódott



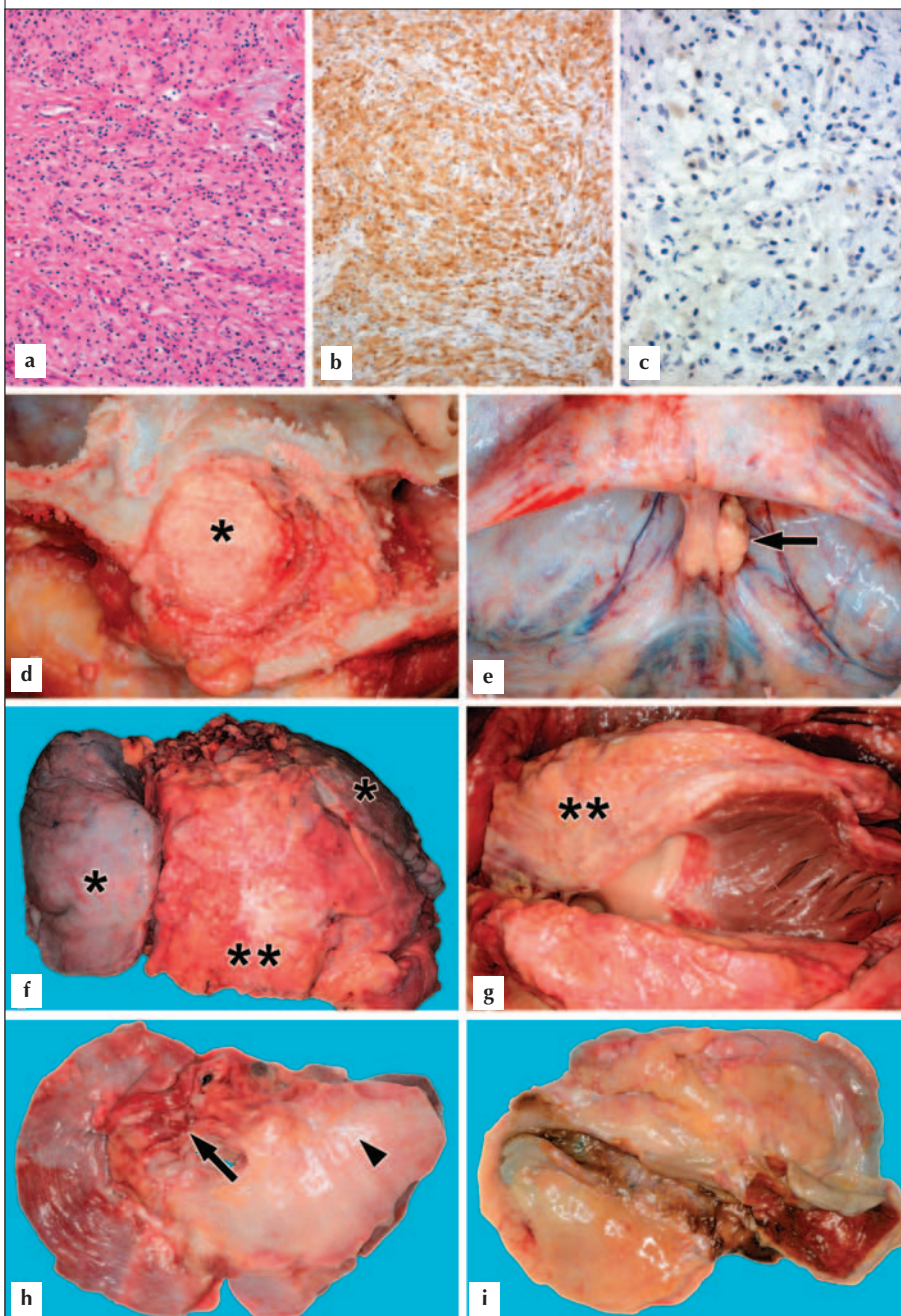
konzisztenciát mutattak a retrobulbaris térben talált masszával (2. d)-e) ábra). Hasonló szövetszaporulat mutatkozott a femurban és a tibiában is. A belszervi boncolás során tömött, szürkésfehér szövetszaporulat szűrte be kiterjedten a retroperitoneumot és a mesenteriumot, amelybe ágyazottan helyezkedtek el a nagyerek, a vesék, az ureterek, a mellékvesék, a hasnyálmirigy, a lép hilusa és a belek is (2. i) ábra). A szövetszaporulat leterjedt a kismedencei szervekre és a herékre. Proximalisan a rekeszt fixálva, az aortát és a nyelőcsövet körbefogva a mediastinumba terjedt, és összefüggést mutatott a pericardiumot páncélszerűen körbefogó szürkésfehér szövetmasszával, amelyet egészen az aortatív proximális ágainak eredéséig követni tudunk (2. f)–h) ábra). A szövettani vizsgálat az előzetes kórszövettani leleteknek megfelelően Erdheim–Chester-betegséget igazolt. Az alsó tüdőlebenyekben bronchopneumonia, továbbá a szisztémás pangás és a kifejezett agyvizenyő érdemelt még említést.

Megbeszélés

Az Erdheim–Chester-betegség ritka macrophag kórkép; leggyakrabban a csontokban jelentkezik, ezért régen polyostoticus sclerotisáló histiocytosissnak hívták. Emellett azonban – mint jelen esetben is – többszervi érintettséget is okozhat. Előfordul a retroperitoneum súlyos fibrosisával járó, húgyúti obstrukciót okozó kép (2), emellett vezető tünet lehet a kétoldali szemüregi szövetszaporulat (3) vagy a xanthogranulomatous hypophysitis kiváltotta diabetes insipidus (4). Leírtak már pulmonalis interstitialis tüdőbetegség (5) vagy masszív csontvelői necrosis (6), esetleg haemophagocytosis (7) képében jelentkező formát is. Ha a histiocytosis a mediastinumban jelentkezik, restriktív cardiomyopathiára emlékeztető klinikai kép észlelhető, pangásos szívelégtelenséggel, valamint gastrointestinalis reflux betegség tüneteivel (8). A cerebrális érintettség cerebrovascularis megbetegedést utánozhat. A klinikai diagnózis megfelelő képalakító vizsgálatok és az entitás ismerete nélkül igen nehéz, mivel az említett tünetek gyakran a betegség korai szakaszában izoláltan jelentkeznek, s csak előrehala-

2. ÁBRA

A pericardium, a retrobulbaris szövet, valamint a hasüregben talált szövetszaporulat szövettani vizsgálata. a) Vegyes sejtpopulációt tartalmazó, xanthogranulomatous sejtprolifерáció [hematoxilin-eozin (200-szoros nagyítás)], b) CD68-pozitív histiocytákkal (barna színreakció), IH (200-szoros nagyítás), c) CD1a-negatív histiocytákkal (nincs barna színreakció), IH 400-szoros nagyítás); d) xanthogranulomatous orbitalaesio (*), e) a pachymeninixen hasonlító góccok (↑); f) súlyos mediastinalis Erdheim–Chester-betegség (tüdő: *, pericardium: **); g) a szívet páncélszerűen körbefogó szövetszaporulat (**); h) a rekeszt (▲), a nyelőcsövet (↑) és a nagyereket körbefogó xanthogranulomatous szövetszaporulat; i) a mesenteriumot beszűrő xanthogranulomatous szövetszaporulat



dott stádiumban, többszervi érintettség esetén gondolkunk rá. A szövettani kép többnyire pathognomicus, ennek ellenére gyakran csak leíró kórisme születik: „inflammatoricus pseudotumor” vagy „xanthogranulomatous gyulladás”. Differenciáldiagnosztikailag két kórkép jöhet szóba. A retroperitonealis Erdheim–

Chester-betegség elkülönítendő az Ormond-kórtól, amely a húgyúti obstrukciót okozó retroperitonealis fibromatosis csoportba sorolandó. Utóbbi esetében kórjelző a kórszövettani vizsgálattal kimutatható vimentinpozitív, örvényes szerkezetű, orsósejtes fibroblastos proliferáció. A másik entitás a Langerhans-sejtes histiocytosis, amely inkább fiatalabbak körében fordul elő, férfi dominanciával; emellett előfordulhat más hematológiai megbetegedéssel való társulása és spontán regressziója is. Szövettanilag a Langerhans-sejtes histiocytosisra jellegzetesek a CD1a/S100 pozitív sejtek és az eosinophil granulocyták. Ezek a klinikai és morfológiai tulajdonságok nem jellemzők az Erdheim–Chester-betegségre, amely a Langerhans-sejtes histiocytosisnál rosszabb prognózisú. Differenciáldiagnosztikai problémát okozhatnak még a malignus lágyrész-tumrok, valamint további, histiocytaszaporulattal járó kórképek: a Weber–Christian-kór, a Rosai–Dorfman-betegség; míg az előbbi leginkább a subcutan zsírszövetben jelentkező panniculitis, addig az utóbbi főleg a nyirokcsomó sinusait érintő, de szisztémásan is előforduló histiocytosis.

Az Erdheim–Chester-betegség terápiája problematikus. A fent vázolt okok miatt késik a definitív kórisme: a beteg legtöbbször progrediáló többszervi érintettség tüneteivel jelentkezik, amikor már csak tüneti terápia végezhető. Másrésztől nincsen olyan, széles körben el-

fogadott kezelési módunk, amely a progrediáló histiocytosisra szignifikánsan hatékonyan bizonyulna. A terápia elsősorban szteroid- és interferon α -kezelésre, kemoterápiára, valamint irradiációra épül. A szteroidkezelést önállóan vagy kombinációban elsősorban exophthalmus esetén, csont- és retroperitonealis érintettségnél alkalmazzák (9). Az irradiáció a csontfájdalmat enyhíti (10). Emellett születtek közlemények, amelyben az interferon α -, valamint a monocytágtató cladribinkezelés hatásosságát mutatták szisztémás érintettség (11), a szteroid-cyclophosphamid, valamint a vinblastin-mycophenolat mofetil kezelés hatásosságát pedig tüdő- és ízületi manifesztáció esetében (10, 12). Mindenesetre a korai diagnózis alapvető jelentőségű lenne, mert esélyt adna az időben végzett terápiára.

Esetünk az Erdheim–Chester-betegség többszervi érintettséget okozó, fatális formáját mutatta be. A definitív kórisme az első (szem)tünetek megjelenése után csak mintegy két évvel, a histiocytosis okozta, a diasztolés telítődés gátlásából eredő szívelégtelenség kivizsgálásakor született meg. A beteg a kórisme felállítását követően egy évvel a betegség progressziója miatt halt meg. Ezen ritka histiocytosis raritása miatt a diagnózis gyakran késik, emellett a szűk terápiás lehetőségek az esetek nagy részében nem gátolják meg a betegség progresszióját, nagy kihívást jelentve a betegeknek és orvosainak.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket fejezzük ki Iványi Béla egyetemi tanárnak hasznos észrevételeiért, valamint Dezső Mihálynak és Koblencz Lászlónak a képdokumentáció elkészítéséért.

IRODALOM

1. Chester W. Über lipidgranulomatose. *Virchows Arch Pathol Anat* 1930;279:561-602.
2. Andre M, Delevaux I, Frasinette B, Ponnouille J, Chostes Chalret N, Wechsler B, et al. Two enlarged kidneys: a manifestation of Erdheim-Chester disease. *Am J Nephrol* 2001;21:315-7.
3. Alper MG, Zimmerman LE, Piana FG. Orbital manifestation of Erdheim-Chester disease. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983;81:64-85.
4. Khamseh ME, Mollanai S, Hashemi F, Rezaizadeh A, Azizi F. Erdheim-Chester syndrome, presenting as hypogonadotropic hypogonadism and diabetes insipidus. *J Endocrinol Invest* 2002;8:727-9.
5. Rush WL, Andriko JA, Galateau-Salle F, Brambilla E, Brambilla C, Zianybey I, et al. Pulmonary pathology of Erdheim-Chester disease. *Mod Pathol* 2000;7:747-54.
6. Kim NR, Ko YH, Choe YH, Lee HG, Huh B, Ahn GH. Erdheim-Chester disease with extensive bone marrow necrosis: a case report and literature review. *Int J Surg Pathol* 2001;9:73-9.
7. Nagarjun RR, Uysal N, Presberg K, Shidham V, Tomaszewski JF. Fulminant multisystem non-Langerhans cell histiocytic proliferation with hemophagocytosis. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:39-43.
8. Bogats G, Piros G, Tiszlavicz L, Ivanyi B, Sasi V, Simon J, et al. Erdheim-Chester's disease of the heart: A diagnostic conundrum and collision with the same mass in the orbit. *The Heart Surgery Forum* 2006;9:549-54.
9. Bellin M, Cacoub P, Wechsler J, Quillard J, Dion E, Wechsler B, et al. Erdheim-Chester disease associated with renal involvement and thrombocytopenia. *Eur J Radiol* 1993;3:266-9.
10. Bourke SC, Nicholson AG, Gibson GJ. Erdheim-Chester disease: pulmonary infiltration responding to cyclophosphamide and prednisolone. *Thorax* 2003;58:1004-5.
11. Myra C, Sloper L, Tighe PJ, McIntosh RS, Stevens SE, Gregson RHS, et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with cladribine: a rational approach. *British J Ophthalmol* 2004;88:844-7.
12. Jendro MC, Zeidler H, Rosenthal H, Haller H, Schwarz A. Improvement of Erdheim-Chester disease in two patients by sequential treatment with vinblastine and mycophenolate mofetil. *Clin Rheumatol* 2004;23:52-6.