

Erdheim-Chester-Erkrankung

Seltene Ursache eines spinozerebellären Syndroms

Giovanna Pedrazzini^a, Mathias Sturzenegger^a, Marie-Luise Mono^a, Yara Banz^b, Lara Chilver-Stainer^a

^a Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital, Bern

^b Institut für Pathologie, Universität Bern, Bern

Fallbeschreibungen

Patientin 1

Die 70-jährige Patientin wurde aufgrund starker, während einer Woche anhaltender Kopfschmerzen mit Übelkeit zur weiteren Abklärung auf unserer neurologischen Bettenstation hospitalisiert. Sie berichtete über seit sechs Monaten bestehende, in der Frequenz zunehmende Episoden von Dysarthrie, über eine progrediente Gangunsicherheit und eine Ungeschicklichkeit der Hände sowie rezidivierende Episoden von ungerichtetem Schwindel.

Aus der persönlichen Anamnese war ein ausgeprägtes vaskuläres Risikoprofil bei bekannter koronarer Kardiopathie mit Adipositas, positiver Familienanamnese und Status nach Nikotinabusus, eine Arthrose mit beidseitigen Knieschmerzen sowie seit etwa einem Jahr eine obstruktive Pneumopathie mit chronischem Husten und Anstrengungsdyspnoe bekannt. Seit einer Pneumonie im Vorjahr bestand eine B-Symptomatik mit Abgeschlagenheit und einem Gewichtsverlust von 20 kg in einem Jahr.

Bei der klinischen Untersuchung zeigte sich ein diskretes zerebelläres Syndrom mit fluktuierender Dysarthrie, leichter Dysmetrie im Finger-Finger-Versuch und leichter Gangunsicherheit.

Patient 2

Der 56-jährige Patient litt seit etwa zwei Jahren an Gleichgewichtsstörungen und undeutlicher Sprache sowie seit ca. vier bis fünf Jahren an einem chronischen Husten. Die Symptomatik war schleichend progredient. Fremdanamnestisch wurden eine progrediente kognitive Verschlechterung, Persönlichkeitsveränderungen sowie Koordinationsstörungen (Tanzen und Autofahren waren nicht mehr möglich) beschrieben. Der Patient gab auf Nachfrage eine Tagesmüdigkeit an. Die persönliche Anamnese war bis auf einen Status nach *Commotio cerebri* vor 30 Jahren bland, in der Familie waren keine neurologischen Erkrankungen bekannt.

Ein Jahr vor Vorstellung bei uns wurden extern neurologische Abklärungen durchgeführt, die nicht konklusiv

waren; als Zufallsbefund wurde in einem CT-Thorax ein Gewebepplus im Bereich der linken Nebenniere gefunden, welches als Tumor interpretiert wurde. Ein Biopsieversuch misslang.

Klinisch fanden sich in der ausführlichen neuropsychologischen Untersuchung leichte bis mittelschwere Gedächtnisstörungen, eine Verlangsamung und Beeinträchtigung in Teilaspekten der exekutiven Funktionen. Im somatischen Neurostatus war ein spinozerebelläres Syndrom zu objektivieren mit Okulomotorikstörungen (hypermetrische Sakkaden), einer Dysarthrie, Extremitäten- und Gangataxie, leichter Tetraspastik, Tetrahyperreflexie sowie positiven Pyramidenbahnzeichen.

Zusatzdiagnostik

Bei beiden Patienten zeigte sich im Routinelabor ein entzündliches Syndrom. Hinweise für eine infektiöse, vaskulitische oder paraneoplastische Ursache fanden sich nicht (Tab. 1).

Im MRI-Schädel kamen T2-hyperintense Läsionen infratentoriell im Kleinhirn, *Pedunculus cerebelli medius* (Abb. 1 und 2) – bei Patientin 1 mit Kontrastmittelanreicherung (Abb. 3) (inkl. Hypophysenstiel Abb. 4) – zur Darstellung.

Im CT-Thorax/Abdomen zeigten sich eine retroperitoneale Infiltration (Fibrose), diffus und perirenal bei Patientin 1 (Abb. 5), beginnend bei Patient 2 (Abb. 6) sowie interstitielle narbige Veränderungen pulmonal bei Patientin 1.

Aufgrund des charakteristischen neuroradiologischen Bildes mit Befall von Hirnstamm und Kleinhirn (insbesondere *Pedunculus cerebelli medius*) sowie des Hypophysenstiels (bei Patientin 1) bei gleichzeitigem bildgebendem Nachweis einer retroperitonealen Infiltration (Fibrose) wurde die Verdachtsdiagnose einer Erdheim-Chester-Erkrankung (ECD) gestellt.

Die Diagnose konnte bei beiden Patienten mittels einer Knochenszintigraphie (Abb. 7 und 8) erhärtet werden. Es zeigte sich der bei ECD typische Befund mit einer bilateralen symmetrischen vermehrten Anreicherung in den Diaphysen der langen Röhrenknochen, betont in den unteren Extremitäten (Femur und Tibia).

Die Bildgebung legte auch den Biopsieort nahe und so konnte bei beiden Patienten die Diagnose histologisch durch eine Knochenbiopsie gesichert werden (Abb. 9).

Therapie

Nach Bestätigung der Diagnose wurde die BRAFV600E-Mutation nur bei Patientin 1 gefunden, so dass bei ihr eine Therapie mit Vemurafenib begonnen werden konnte. Bei Patient 2 wurde eine IFN-alpha-Therapie eingeleitet.

Verlauf

Patientin 1 erlitt unter Vemurafenib ein Rezidiv mit Verschlechterung des Gangbildes und der Dysarthrie sowie bildgebend einer Zunahme der zerebralen Läsio-

nen. Sie wurde nach einem Steroidstoss mit klinischer Verbesserung auf Anakinra umgestellt. Im Verlauf konnte die Steroidtherapie aufgrund einer Verschlechterung der Symptomatik nicht unter 15 mg reduziert werden. Die Patientin war am Rollator mobil und brauchte Hilfe für den Haushalt.

Bei Patient 2 zeigte sich der Verlauf unter IFN-alpha über neun Monate stabil, bevor es zu einer Progredienz der Gangstörung und der Verhaltensauffälligkeiten kam.

Kommentar

Die ECD (Erdheim-Chester-Disease) ist eine seltene Nicht-Langerhans-Zell-Histiozytose. In der Literatur wurden seit der Erstbeschreibung 1930 etwa 500 Fälle

Tabelle 1: Zusatzuntersuchungen.

	Patientin 1	Patient 2
Routinelabor	Hämoglobin 99 g/l, Leukozyten 16 G/l, BSG 90 mm/h, CRP 40 mg/l	Hämoglobin 151 g/l, Leukozyten 9 G/l, BSG 51 mm/h, CRP 14 mg/l
HIV, HBV und HCV, HSV_{1/2}, Lues, FSME und Borrelien	Negativ	Negativ (FSME nicht bestimmt)
Vaskulitisscreening (ANA, ANCA, Anti-Cardiolipin-Antikörper)	Negativ	Negativ
Onkoneuronale Antikörper	Negativ	Negativ
Liquor	Unspezifische Schrankenstörung mit leichter intrathekaler IgG-Produktion	Schrankenstörung
Serum-Immunelektrophorese	Keine Klonalität	Keine Klonalität
Mammographie	Bland	–

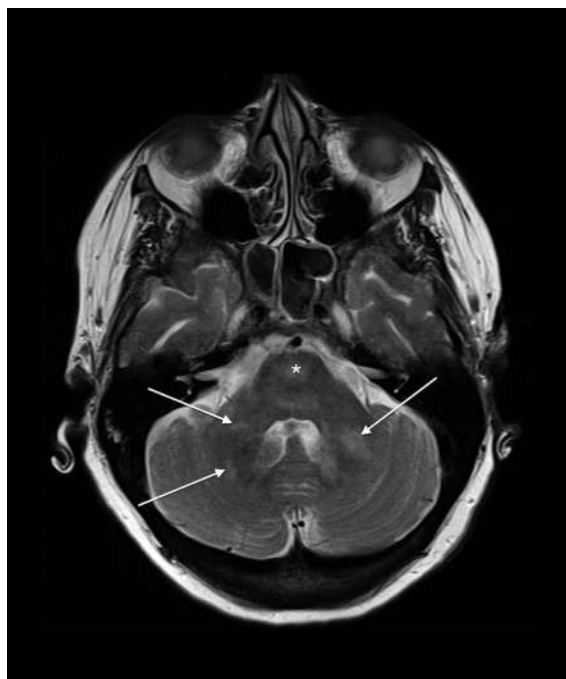


Abbildung 1: Patientin 1, kraniales MRI, axiale T2: flau hyperintense Läsionen in der Pons (*), Kleinhirnstiel (Pedunculus cerebelli medius) und Kleinhirn beidseits (Pfeile).



Abbildung 2: Patient 2, cMRI, T2: flau hyperintense Läsionen im Hirnstamm (*), Kleinhirnstiel (Pedunculus cerebelli medius) und Kleinhirn (Pfeile).

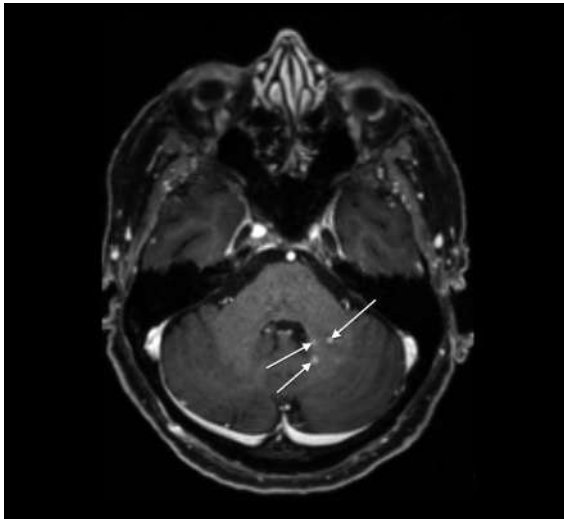


Abbildung 3: Patientin 1, kraniales MRI, axiale T1 mit Kontrastmittel: punktförmige Anreicherungen im Pedunculus cerebelli medius links (Pfeile).

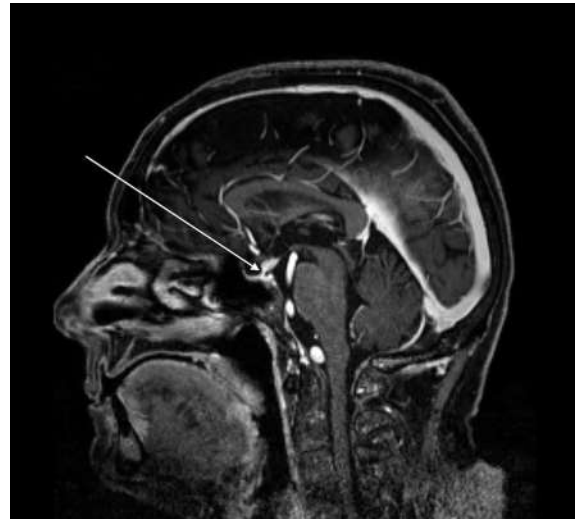


Abbildung 4: Patientin 1, cMRI, sagittal T1 mit Kontrastmittel: Anreicherung und Verdickung des Hypophysenstiels (Pfeil).

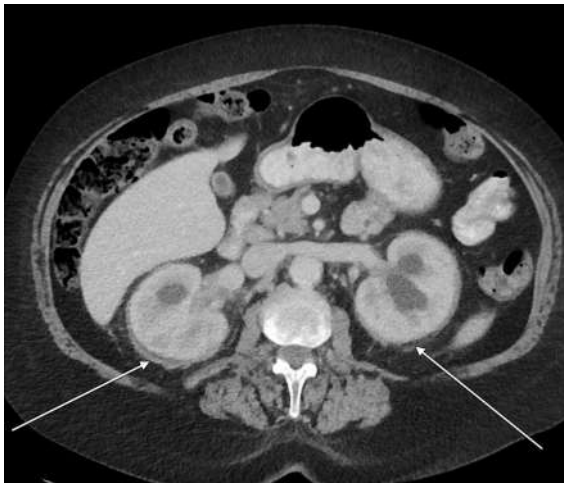


Abbildung 5: Patientin 1, CT-Abdomen: retroperitoneale Infiltration, auch perirenal mit sogenannt «hairy kidney» (Pfeile).



Abbildung 6: Patient 2, CT-Abdomen: Gewebeplus im Bereiche der linken Nebenniere (Pfeil).

beschrieben, wobei sich in den letzten Jahren die Berichte häufen, am ehesten, weil die Erkrankung besser bekannt ist und mit Hilfe der modernen Bildgebung eher erkannt wird. Die radiologischen Befunde sind dabei recht charakteristisch und oft bei noch a- oder oligosymptomatischen Patienten zu erheben: interstitielle Pneumopathie in der hochauflösenden Thorax-CT; retroperitoneale Infiltration mit Umwachsung der Niere («hairy kidney sign»); bilateral symmetrische diaphysäre Anreicherung in Femur und Tibia in der Knochenszintigraphie; meningealer, diencephaler und pontozerebellärer Befall in der zerebralen MRT.

- Die ECD ist eine echte Multisystemerkrankung, die durch Infiltration mit Histiozyten potentiell jedes Organ befallen kann (Tab. 2). Die Klinik ist sehr heterogen und hängt von den befallenen Organen ab. Klassisch ist der diaphysäre osteosklerotische

Knochenbefall, der koronare perikardiale oder parenchymatöse Herzbefall, die Infiltration des Retroperitoneums, des interstitiellen Lungengewebes und des ZNS sowie der Meningen.

- Die Diagnose kann nur durch die Biopsie in bildgebend befallenen Organen gestellt werden. Die Bildgebung zeigt die optimale Biopsiestelle. Das histologische Hauptmerkmal ist die Gewebeeinfiltration mit lipidbeladenen Histiozyten mit in der Immunhistochemie Expression von CD68 und CD163 bei Negativität für S100 und CD1a.

Die Pathogenese ist unklar. Eine Zellklonalität findet sich nicht in jedem Präparat. Bei einigen Patienten kann die onkogene Mutation BRAFV600E nachgewiesen werden, die zur Aktivierung des Proto-Onkogenes BRAF führt [2, 3]. Dies eröffnet spezielle therapeutische Optionen.

Tabelle 2: Klinische Manifestation der Erdheim-Chester-Erkrankung.

Organbefall	Symptome/Befunde
Allgemeinsymptome	Fatigue, Gewichtsverlust, Nachtschweiss
Knochen (Befall in >90%), Diaphysen langer Röhrenknochen (Femur, Tibia, Humerus), Wirbelsäule	Schmerzen (häufigstes Erstsymptom), Cave: in 50% asymptomatisch
Retroperitoneum (Befall in 68%)	Infiltration/Fibrose mit Nierenarterien- und Ureterenkompression → art. Hypertonie, Niereninsuffizienz
Herz, grosse Gefässe (Befall in ~75%)	Leitungsstörungen, Herzinsuffizienz, Perikardfibrose, Gefässfibrose ev. mit Ischämien, Klappenvitien
Lungen (Befall in 45%)	Interstitielle Lungenfibrose, Husten, Dyspnoe
Zentralnervensystem (Befall in 40–50%) (Kleinhirn, Hirnstamm, Hypothalamus, Rückenmark, Schädelkalotte, Orbita, Meningen)	Am häufigsten zerebelläres oder pyramidales Syndrom , aber auch Kopfschmerzen, psychiatrische Symptome, Epilepsie, Sehstörungen, Meningeom-ähnliche Tumoren Diabetes insipidus, Hypopituitarismus, Hyperprolaktinämie
Haut (27%, Befall seltener als bei den Langerhans-Zell-Histiozytosen)	Unspezifische Läsionen

Bei ca. 50% findet sich im Verlauf eine neurologische Manifestation. Bei parenchymatösem Befall ist der diencephale Befall inklusive Hypothalamus-Hypophysenstiel sowie der Befall von Hirnstamm (Pons) und Kleinhirn, wie bei unseren Patienten, recht charakteristisch. Entsprechend sind Diabetes insipidus und Ataxie die häufigsten klinischen Präsentationen. Weiter werden schwerpunktmässig auch die Meningen und die Orbitae befallen. Es werden auch intraaxiale raumfordernde Läsionen, Befall von Rückenmark und Wirbelsäule und eine Osteosklerose des Schädelknochens beschrieben [4].

Zerebrale Symptome als Erstmanifestation der ECD sind möglich (33%) [5], werden wahrscheinlich aber wegen schleichendem Beginn und milder Ausprägung oft nicht erkannt, wie auch die ECD generell vermutlich eine unterdiagnostizierte Erkrankung ist. Wird bei isoliertem neurologischem Bild der oft asymptomatische Multisystembefall nicht gezielt gesucht (Knochen: Szintigraphie; Retroperitoneum: CT; Lunge: CT), so kann die Ursache der Störung lange ungeklärt bleiben. Unsere Patienten zeigen, dass die der neurologischen Symptomatik vorangehenden extrazerebralen Manifestationen (Skelettschmerzen, chronischer



Abbildung 7: Patientin 1: Knochenszintigraphie mit Anreicherung (schwarz) proximale Tibia, distaler Femur und Humerus bds.

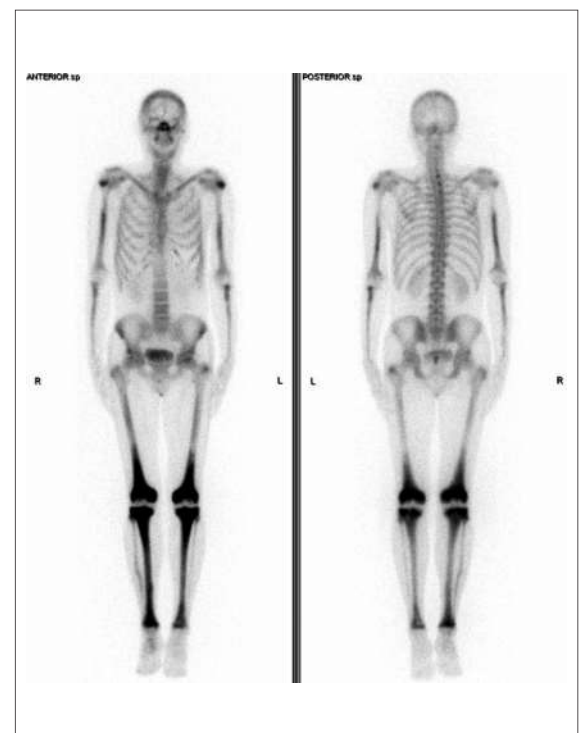


Abbildung 8: Patient 2: Knochenszintigraphie mit Anreicherung (schwarz) Tibia und Femur bds.

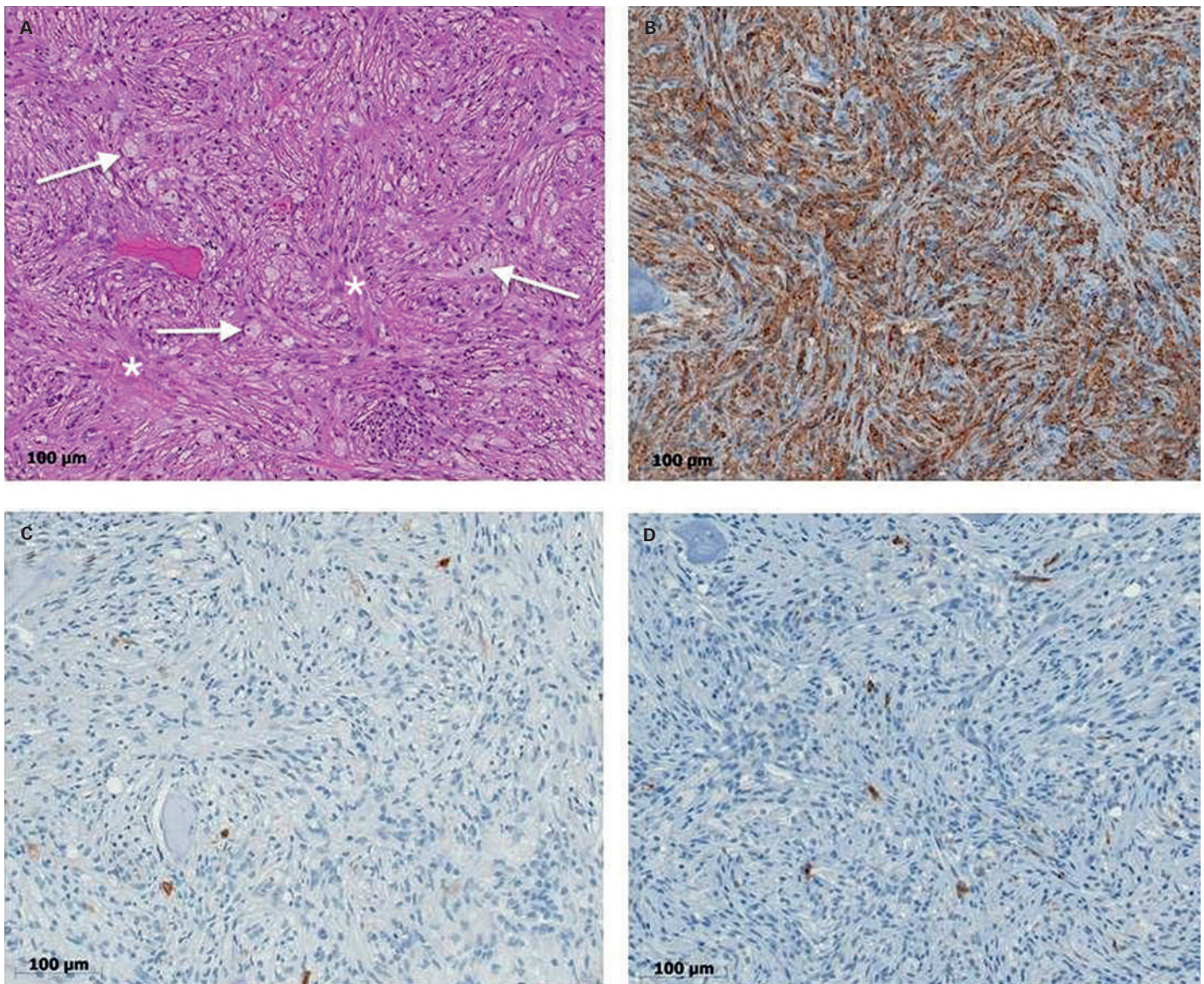


Abbildung 9: Knochenbiopsie mit Hämatoxylin- und Eosin-Färbung (A), immunhistochemische Färbung für CD68 (B), S100 (C) und CD11a (D). Nachweis einer Proliferation zytomorphologisch wenig auffälliger Makrophagen, teils auch mit schaumzelligem Aspekt (weisse Pfeile) mit diffuser Begleitfibrose (*) («streaming» der Zellen als [indirektes] Zeichen einer relevanten Fibrose im Hintergrund) und nahezu vollständiger Verdrängung des residenten hämatopoetischen Parenchyms. Die Makrophagen exprimieren regulär CD68 (B). Immunpositive Zellen zeigen eine Braunfärbung mit chromogenem Substrat. Kein Nachweis einer Expression von S100 (C) oder CD11a (D); einzelne nicht-läsionale Zellen im Hintergrund zeigen eine Immunreaktivität (braune Farbe) als positive interne Kontrolle, die läsionale Population ist negativ; in C bzw. D: Keine auffällige mitotische Aktivität. Keine Nekrosen.

Husten, Dyspnoe) ein Schlüssel zur Diagnose sein können.

Da sich die Prognose in den letzten Jahren dank besserer Therapiemöglichkeiten dramatisch verbessert hat, ist die frühe Diagnosestellung prognostisch sehr relevant [6].

Die Therapie ist zur Zeit empirisch und basiert auf kleineren Fallserien. Leitlinien existieren nicht. In mehreren Serien [6, 7] wurde eine günstige Wirkung von Interferon-alpha (IFN) auf das Überleben nachgewiesen, Steroide waren hingegen lediglich symptomatisch wirksam [6]. Es gibt diskrepante Berichte über die Wir-

kung von Imatinib und einige positive Fallberichte zu Anakinra, einem IL-1-Rezeptor-Antagonisten [8].

In einer kürzlichen Publikation zeigte sich bei Patienten mit der BRAFV600E-Mutation der Einsatz des BRAF-Kinase-Inhibitors Vemurafenib als wirksam [1]. Die Prognose ohne Therapie ist schlecht. Haroche et al. berechneten 2004 ein mittleres Überleben von 19,2 Monaten nach Diagnosestellung ohne Therapie [9]. Unter einer Therapie mit IFN-alpha zeigt sich ein 5-Jahres-Überleben von 65% [6].

Der Befall des ZNS erwies sich als ungünstiger prognostischer Faktor [3, 6].

Korrespondenz:
 Dr. med. Lara Chilver-Stainer
 Universitätsklinik für
 Neurologie
 Inselspital
 CH-3010 Bern
 lara.chilver-stainer[at]
 insel.ch

Fazit

Die neurologische Manifestation bei ECD mit einem spinocerebellären Syndrom ist nebst einem hypothalamischen Syndrom charakteristisch.

Extrazerebrale Manifestationen, auch milder Art (interstitielle Pneumopathie, Befall der langen Röhrenknochen, des Retroperitoneums sowie des Herzens), sind der Schlüssel zur Diagnose und sollten bei bereits geringem Verdacht gezielt mittels Bildgebung gesucht werden.

Die Prognose hat sich in den letzten Jahren dank besserer Therapiemöglichkeiten dramatisch verbessert, so dass eine frühe Diagnose relevant ist.

Schlussfolgerungen für die Praxis

- Bei der Erdheim-Chester-Erkrankung handelt es sich um eine seltene Histiozytose vom Nicht-Langerhans-Zell-Typ mit multiplem Organbefall.
- Kliniker müssen sich der heterogenen Präsentation bewusst sein und bei neurologischer Manifestation (v.a. spinale und zerebelläre Syndrome) in Kombination mit anderen Organsymptomen (Knochen: Schmerzen; Lunge: Dyspnoe; Retroperitoneum: Niereninsuffizienz) die Erdheim-Chester-Erkrankung in die Differentialdiagnose miteinbeziehen.
- Gesichert wird die Diagnose durch die typische histologische Präsentation mit einer ausgedehnten Infiltration durch teils schaumzellige Makrophagen (CD68 [+], S100 [±], CD1a [–]) mit begleitender Sklerose in der Biopsie.

Danksagung

Wir danken den Universitätskliniken für Diagnostische, Interventionelle und Pädiatrische Radiologie (Direktor Prof. Dr. Dr. J. T. Heverhagen), Neuroradiologie (Direktor Prof. Dr. med. J. Gralla) und Nuklearmedizin (Prof. Dr. med. Th. Krause) des Inselspitals für das Bildmaterial. Informierte Einwilligung von beiden Patienten vorhanden.

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Mazor RD, Manevich-Mazor M, Shoenfeld Y. Erdheim-Chester disease: a comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1):137.
- 2 Haroche J, et al. Erdheim-Chester disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39(2):299–311.
- 3 Drier A, et al. Cerebral, facial, and orbital involvement in Erdheim-Chester disease: CT and MR imaging findings. *Radiology.* 2010;255(2):586–94.
- 4 Lachenal F, et al. Neurological manifestations and neuroradiological presentation of Erdheim-Chester disease: report of 6 cases and systematic review of the literature. *J Neurol* 2006;253(10):1267–77.
- 5 Arnaud L, et al. CNS involvement and treatment with interferon-alpha are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood.* 2011;117(10):2778–82.
- 6 Hervier B, et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with long-term high-dose interferon-alpha. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41(6):907–13.
- 7 Adam Z, et al. [Interleukin-1 receptor blockade with anakinra provided cessation of fatigue, reduction in inflammation markers and regression of retroperitoneal fibrosis in a patient with Erdheim-Chester disease – case study and a review of literature]. *Vnitr Lek.* 2012;58(4):313–8.
- 8 Haroche J, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multi-systemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood.* 2013;121(9):1495–500.
- 9 Haroche J, et al. Cardiovascular involvement, an overlooked feature of Erdheim-Chester disease: report of 6 new cases and a literature review. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(6):371–92.