

Aus der Klinik für Innere Medizin (Vorstand: Prof. Dr. H. Braunsteiner), der Klinik für Radiologie (Vorstand: Prof. Dr. E. Pirker), der Klinik für Dermatologie und Venerologie (Vorstand: Prof. Dr. K. Wolff), der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde (Vorstand: Prof. Dr. H. Spöndlin) und dem Institut für pathologische Anatomie (Vorstand: Prof. Dr. A. Propst) der Universität Innsbruck

Lymphomatoide Granulomatose mit primärem Befall der Skelettmuskulatur

Von F. Schmalz, G. Weiser, H. Hüttenberger, N. Czarnecki, G. Netolitzky, F. Skrabal, H. Gasser und H. Braunsteiner

Schlüsselwörter: Lymphomatoide Granulomatose – Muskulatur – granulomatöse Angiitiden.

Key-words: Lymphomatoid granulomatosis – muscles – granulomatous angiitis.

Zusammenfassung

Die Autoren berichten über eine Patientin (34 Jahre alt), die an einer lymphomatoiden Granulomatose erkrankt war. Die granulomatösen Herde waren während der ersten Krankheitsphase ausschließlich auf die Muskulatur der oberen Extremität beschränkt. Hohes Fieber, progressive Entwicklung neuer Herde und späterer Befall von Rachen, Larynx und Lunge charakterisieren den Verlauf. Die therapeutischen Maßnahmen (Cortison, Chemotherapie, Bestrahlung, Plasmapherese) waren ohne relevanten Erfolg. An Hand der erhobenen Laborbefunde und der Literatur werden die Pathogenese und die Differentialdiagnose dieses besonderen Krankheitsbildes diskutiert.

Summary

The authors report on a woman (34 years old) which was affected by lymphomatoid granulomatosis. During the first periods of the disease the granulomatous

lesions were confined to the muscles of the upper extremities. High fever, progressive development of new muscular lesions and later of lesions in the pharynx, larynx, and the lungs characterized the clinical course. Therapeutic approaches included glucocorticoids, chemotherapy, irradiation, plasmapheresis, but induced no relevant beneficial effect. Based on laboratory and experimental data as well as on data from the literature the authors discuss the pathogenesis and differential diagnosis of this disorder.

Mit dem Namen lymphomatoide Granulomatosen charakterisierten im Jahre 1972 Liebow et al. (4) ein sehr seltenes Krankheitsbild, das auf Grund seines histologischen Substrates, seines infausten klinischen Verlaufes und wahrscheinlich auch auf Grund seiner Pathophysiologie als eigenständiges Krankheitsbild anzusehen ist. Histologisch handelt es sich um lymphoproliferative, granulomatöse Infiltrate mit ausgedehnten Nekrosen des befallenen Gewebes und auffälligen angiodestruktiven Prozessen. Die histologischen Beschreiber stimmen darin überein, daß es sich, im Gegensatz zur Wegenerschen Granulomatose um sekundäre angiitische Veränderungen handelt. Das häufigste befallene Organ ist die Lunge, in zweiter Linie der obere Respirationstrakt. Weitere häufig befallene Organe sind Niere, Leber, Hirn, Milz, weniger häufig

Haut und periphere Nerven, gelegentlich Lymphknoten, Nebenniere, Herz, Pankreas, selten ist der Gastrointestinaltrakt oder die Prostata befallen. Die Prognose ist im größten Teil der Fälle schlecht, wenn auch hier die Ansichten verschiedener Autoren deutlich divergieren. Differentialdiagnostisch ist dieses Krankheitsbild von der *Wegenerschen* Granulomatose, insbesondere in seiner limitierten Form, sowie von der benignen lymphozytären Angiitis und Granulomatose der Lunge abzugrenzen (1, 2).

Wir möchten über eine 34 Jahre alte Patientin berichten, bei der eine ungewöhnliche Manifestation der lymphomatoiden Granulomatose vorlag und möchten bei der Besprechung dieses Falles auf diagnostische, klinische und therapeutische Probleme, die mit diesem Krankheitsbild verbunden sein, eingehen.

Es handelte sich um eine 34 Jahre alte Frau mit völlig unauffälliger Anamnese. Als Frühsymptome traten bereits Ende 1977 zunehmender Gewichtsverlust und Fieber bis 40°C auf, für das keine ausreichende Erklärung gefunden werden konnte. Anfang März 1978 trat ein rasch wachsender Tumor im Bereich der hinteren Achselfalte auf, der chirurgisch exzidiert und histologisch untersucht wurde. Die Patientin kam dann zur weiteren Betreuung an die Medizinische Universitätsklinik Innsbruck. Bei der Aufnahme fand sich ein durchaus altersgemäßer Status mit einer frischen Operationsnarbe im Bereich der linken hinteren Axillarfurche. Kein lokales Rezidiv. Die *Laboruntersuchungen* ergaben bis auf ein grenzwertiges Gamma-Globulin von 21,5% geringgradig erhöhte Transaminasen und LDH sowie einen leicht erhöhten Index der alkalischen Leukozytenphosphatase, eine Komplementbindungsreaktion für Zytomegalie von 1:160. Alle übrigen Laborbefunde, auf die wir wegen ihrer Fülle nicht direkt eingehen möchten, waren normal. Die Laparoskopie ergab den Verdacht auf eine subakute Hepatitis; die histologische Untersuchung des Leberpunktionszylinders ergab eine Aktivierung der *Kupfferschen* Sternzellen und eine leichte Proliferation der Ductuli hepatici.

Im Verlauf der nächsten Wochen und Monate kam es unter rezidivierenden Fieberschüben bis maximal 41°C zu neuerlichen Tumorbildungen, und zwar im Bereich der M. pectoralis major links, im Bereich des M. trapezius links, dann am rechten M. masseter, im weiteren Verlauf traten dann noch mehrere Herde im Bereich der oberen Extremitäten beiderseits auf. Im Juni und Juli 1979 wurde eine Infiltration des Epipharynx festgestellt, später auch des Larynx. Der Prozeß im Epipharynx griff auf die Siebbeinzellen rechts, auf die rechte Kieferhöhle über, und es kam zu einer Einwucherung in die rechte Orbita mit einer Protrusio bulbi. Knapp 2 Monate vor dem Tode

wurde radiologisch erstmals ein Befall an der Lunge verifiziert. Der Vollständigkeit halber dürfen wir erwähnen, daß bei der Aufnahme der Patientin sowohl die Nasennebenhöhlen wie der Epipharynx, Larynx und Lunge völlig frei von jedweden Infiltrationen gefunden worden waren.

Die histologischen Untersuchungen mehrfacher Biopsien sowohl aus den Muskelherden wie aus den Herden im Epipharynx und Larynx ergaben das identische histologische Substrat mit ausgedehnten rundzelligen Infiltrationen, flächenhaften Nekrosen und angiodestruktiven Prozessen. Die Infiltrate bestanden aus kleinen Lymphozyten, einigen Plasmazellen, histiozytären Zellen und großen, atypischen mononukleären Zellen, die von manchen Autoren mit Retikulumzellen in Verbindung gebracht werden. Im Hinblick auf die von *Katzenstein* et al. hervor gehobene Tatsache, daß ein hoher Prozentsatz an diesen atypischen mononukleären Zellen mit einer schlechten Prognose verbunden ist, möchten wir erwähnen, daß bei unserer Patientin tatsächlich die Infiltrate relativ viele dieser größeren Zellelemente enthielten (3). Der Vollständigkeit halber ist darauf hinzuweisen, daß immunhistologische Untersuchungen der Exzisate keinen Hinweis für die Ablagerung von Immunkomplexen oder Komplement im Bereich der Infiltrate ergaben, insbesondere auch nicht im Bereich der angiitischen Prozesse.

Weiters sei auch noch erwähnt, daß C3 einmal gering erniedrigt, zwei weitere Male im Normbereich festgestellt wurde. IgE war ebenfalls im Normbereich. Die Hauttestung gegenüber Tuberkulin und Veridase ergab eine Anergie der Patientin, eine Verminderung der schaferythrozytenbindenden lymphatischen Zellen auf 10% wurde ebenfalls festgestellt, jedoch war die Stimulation dieser Zellen gegenüber Phytohämagglutinin und Pockweed-Mitogen im normalen Bereich.

Der Befall der Nebenhöhlen und des Larynx erforderte eine 2mal wöchentliche HNO-fachärztliche Betreuung der Patientin. Das Vorhandensein von Infiltraten im Bereich der rechten Orbita und im Bereich des medialen rechten Augenwinkels konnte computertomographisch bestätigt werden. In der Lunge kam es zu hilusnahen Infiltraten, die sich sehr rasch ausdehnten und die auch den Tod der Patientin herbeiführten. Präterminal hustete die Patientin nekrotische Massen bis zu Erbsgröße aus und wurde auf Wunsch der Angehörigen in moribundem Zustand nach Hause transferiert, sie verstarb jedoch auf dem Transport. Eine Obduktion konnte nicht durchgeführt werden. Zu erwähnen ist noch, daß zahlreiche Muskelherde die darüberliegende Haut miterfaßten und exulzerierten.

Neben den beschriebenen pathologischen Veränderungen, die alle dasselbe histologische Substrat aufwiesen,

traten während des 8monatigen Klinikaufenthaltes der Patientin auch zahlreiche Symptome auf, die nicht direkt mit den Infiltraten der lymphomatoïden Granulomatose in Zusammenhang gebracht werden konnten. Etwa 2 Monate nach der stationären Aufnahme konnte erstmals elektromyographisch ein Hinweis für eine Neuropathie bei im übrigen noch unauffälligem organoneurologischem Befund festgestellt werden. Vorübergehend kam es zu einer Tachykardie, zu supraventrikulärer und ventrikulärer Extrasystolie und Vorhofflimmern. Durch die nicht durchgeführte Obduktion konntelich, da diese Symptome durch Cortisonmedikation zu beherrschen waren. Außer einer passageren, sehr leichten, wahrscheinlich febrilen Proteinurie und der bereits erwähnten reaktiven Hepatitis und einer leichten Splenomegalie ergaben sich keine weiteren pathologischen Befunde.

Wir sind bisher nicht auf die durchgeführte Therapie sentlichen als unwirksam erwiesen. Das bereits vor dem Auftreten der Tumoren vorhandene Fieber konnte kaum beeinflusst werden und erreichte Werte bis 41°C. Der erste Therapieversuch mit 6-Methylprednisolon in Dosierung zwischen 40 und 80 mg/die brachte nur sehr vorübergehend eine Verminderung des Fiebers mit sich und eine leichte Besserung des Allgemeinzustandes. Im Hinblick auf die rasch aufeinanderfolgenden weiteren Infiltratbildungen sahen wir uns zu einer Eskalation unserer therapeutischen Maßnahmen gezwungen. Azathioprin, im Verlauf von 3 Wochen 200 mg/die, später Cyclophosphamid, brachten keinen positiven Effekt, weder im Hinblick auf das Fieber noch auf die Infiltratgröße; wir stellten lediglich eine ungewöhnliche Empfindlichkeit der Hämatopoese fest. Ein Versuch von 2maliger Gabe hochdosierten Oncovins war ebenso ergebnislos. Wir versuchten deshalb eine kombinierte Polychemotherapie nach dem MOPP-Schema, das wir in voller Dosierung durchführten, mußten jedoch nach dem ersten Stoß die Therapie wegen einer massiven Leukopenie von 0,4 G/l abbrechen. Das Exulzerieren zahlreicher Muskelherde stellte vor große pflegerische Probleme, insbesondere von seiten der Schwestern. Die Pflege erfolgte unter konsiliarischer Betreuung durch die Universitäts-Hautklinik und die Plastisch-chirurgische Universitätsklinik. Als Cortison und Chemotherapeutika keinen gewünschten Erfolg erzielten, wurde eine Ganzkörperbestrahlung in Betracht gezogen, wegen des rasch progredienten Verlaufes, insbesondere im Hinblick auf die rasch zunehmende Protrusio bulbi, wurde jedoch eine Lokalbestrahlung mit Elektronen bzw. eine Telekobaltbestrahlung eingeleitet. Zahlreiche Herde wurden mit bis zu 4000 rd bestrahlt, einzelne erhielten nur 1600 rd maximale Herddosis. Unter der Bestrahlung konnten wir eine geringe Zurückbildung der Tumorgöße

erzielen. Nach 10 bis 14 Tagen hatten die bestrahlten Tumoren jedoch wieder ihre ursprüngliche Größe erreicht. Die Plasmaphorese war ebenfalls ohne klinischen Erfolg.

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß bei der Patientin eine lymphomatoïde Granulomatose vorlag. Neben der Seltenheit des Krankheitsbildes veranlaßten uns folgende Gesichtspunkte, diesen Fall vorzustellen: Bisher wurde unter den etwa 150 in der Weltliteratur mitgeteilten Fällen kein Fall mit einem primären Befall der quergestreiften Muskulatur mitgeteilt. Auffällig ist die Häufung der Herde im Bereich der Muskulatur des Schultergürtels. Der Verlauf war bei unserer Patientin äußerst infaust. In der Literatur wurde mitgeteilt, daß etwa 70% der Patienten durchschnittlich binnen 8 bis 10 Monaten verstarben. Andere Autoren, vielleicht mit einer exakteren Selektion des Patientengutes und persönlicher Überwachung des Patienten, geben wesentlich schlechtere Prognosen an. Auch bei unserer Patientin war der Befall des oberen Respirationstraktes bzw. der Lunge die unmittelbare Todesursache (3, 5). Wichtig erscheint uns das völlig therapieresistente Verhalten der Infiltrate gegenüber den meisten ergriffenen Maßnahmen. Unbefriedigend kurze oder ungenügende Erfolge konnten nur mit der lokalen Strahlentherapie und eventuell mit Methylprednisolon erzielt werden. Uns fiel eine besondere Empfindlichkeit der myeloischen Hämatopoese gegenüber Zytostatika auf. Die bei der Aufnahme normale Lymphozytenzahl im peripheren Blut sank natürlich im Rahmen der durchgeführten Therapie ab. Nach Absetzen der Polychemotherapie erfolgte jedoch eine weitere progressive Reduktion der Lymphozyten des peripheren Blutes, die unserer Meinung nach unabhängig von der früher durchgeführten immunosuppressiven Therapie war. Präterminal wies die Patientin nur noch 75 lymphatische Zellen pro mm³ Blut auf. Dieser Befund steht unserer Ansicht nach mit der Pathogenese des Krankheitsbildes in Zusammenhang, da die reduzierte Zahl der T-Zellen im peripheren Blut, die Anergie bei der Hauttestung sowie die in der Literatur mitgeteilte gehäufte Kombination der lymphomatoïden Granulomatose mit immunologischen Erkrankungen sehr für eine Störung im Bereich des lymphatischen Systems, und zwar wahrscheinlich im Bereich der T-Zellen, sprechen. Die Tatsache, daß es bei 12% der beobachteten Patienten mit lymphomatoïder Granulomatose zur Ausbildung von malignen Lymphomen kam, unterstützt diese Ansicht. (3).

Literatur

- (1) Fauci, A. S., Wolff, S. M.: Wegener's Granulomatosis: Studies in Eighteen Patients and a Review of the Literature. *Medicine* 52, 535 (1973).

- (2) Israel, L. H., Patchefsky, A. S., Saldana, M. J.: Wegener's Granulomatosis, Lymphoid Granulomatosis, and Benign Lymphocytic Angiitis and Granulomatosis of Lung. *Ann. Intern. Med.* 87, 691 (1977).
- (3) Katzenstein, L. A., Carrington, C. B., Lieblow, A. A.: Lymphomatoid Granulomatosis. *Cancer* 43, 360 (1979).
- (4) Liebow, A. A., Carrington, C. R. B., Friedman, P. J.: Lymphomatoid granulomatosis. *Hum. Pathol.* 3, 457 (1972).
- (5) Schjølseth, S. A., Blom, G. P.: Lymphomatoid Granulomatosis of the Lung, Liver and Spleen. *Scand. J. Haematol.* 21, 104 (1978).

Anschrift für die Verfasser: Doz. Dr. F. Schmalzl, Universitätsklinik für Innere Medizin, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck, Österreich.