



Erkrankungen des Bindegewebes bei IgG4-assoziierten Autoimmunerkrankungen

Der Pathomechanismus IgG4-assoziiierter Bindegewebserkrankungen als allergisch getriggerte Autoimmunerkrankungen wurden in der vergangenen Dekade zunehmend aufgeklärt und in den klinischen Fokus gerückt [1]. Im Rahmen einer Konsensuskonferenz im Jahre 2011 wurden das bis dahin bekannte pathophysiologische Wissen zusammengetragen [2] und eine einheitliche Nomenklatur entwickelt [3]. Hierdurch wurden vormals unter anderen Bezeichnungen geführte Erkrankungsentitäten, insbesondere die multifokale Fibrosklerose, besser verstanden und anders zugeordnet sowie lang bekannte Entitäten, wie die Retroperitonealfibrose hinsichtlich ihrer Entstehung teils neu interpretiert [3].

Hintergrund

IgG4-Antikörper werden bei Langzeitexposition gegen mit der Nahrung aufgenommenen oder in der unmittelbaren Umgebung des Individuums präsenten Antigenen im Sinne einer allergischen Reaktion gebildet und führen zu einer Kreuzreaktion mit körpereigenen Proteinen. Lymphozyten und Plasmazellen wandern in das betroffene Bindegewebe ein und triggern die Freisetzung von Zytokinen (vermutlich Tumornekrosefaktor- α [TNF- α] sowie Interleukin[IL]-2 und 4) u. a. auch aus eosinophilen Granulozyten [4]. Diese Zytokine bewirken ihrerseits wiederum eine sogenannte storiforme Fibrose mit der Einwanderung von Fibroblasten und der Bildung von extrazellulärem Kollagen. Storiform bezeichnet eine als fischschwarm- oder bastmatenartig beschreibbare Konfiguration des

extrazellulären Kollagens und der darin angeordneten Fibrozyten [2]. Somit stellt die Erkrankung eine inflammatorische Fibrosierung des Gewebes dar [5].

Histologisch ist neben der Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen auch eine obliterierende Phlebitis nachweisbar. Das histologische Bild stimmt mit nur sehr geringen Abweichungen für alle Manifestationsorte im Bindegewebe überein. Die Erkrankung kann generell in allen Körperregionen auftreten, die Manifestation im Bindegewebe betrifft in absteigender Reihenfolge jedoch am häufigsten das Retroperitoneum, das Mesenterium, das Mediastinum, das orbitale Fettgewebe (und andere intraorbitale Strukturen), den Hals und sowie das periartikuläre Bindegewebe. Die zu diesen Lokalisationen korrespondierenden Erkrankungen sind die retroperitoneale Fibrose (Morbus Ormond), die sklerosierende Mesenteritis, die chronische (fibrosierende) Mediastinitis und der Pseudotumor orbitae. Per definitionem wird die Diagnose einer IgG4-assoziierten Erkrankung dann gestellt, wenn die Serumkonzentration von IgG4 > 135 mg/dL beträgt, die Vergrößerung eines Organs oder eine noduläre Läsion vorliegen und in der aus dieser Läsion oder dem vergrößerten Organ entnommenen Histologie typisch ist (Lymph-/Plasmazellinfiltrat, storiforme Fibrose und obliterierende Phlebitis) [6]. Die Bildgebung wird in dem meisten Fällen bereits früh im diagnostischen Algorithmus durchgeführt und kann bei IgG4-assoziierten Erkrankungen des Bindegewebes Hinweise über Ausmaß und

Komplikationen durch die Fibrosierung geben.

Da die Erkenntnisse hinsichtlich der pathophysiologischen Zusammenhänge der Entität noch recht jung sind und die Erkrankung erst in der vergangenen Dekade an Bekanntheit zugenommen hat, wurde sie vormals häufig fehl- oder unterdiagnostiziert [5]. Derzeit ist jedoch vielfach noch unklar, zu welchem Prozentsatz die fibroinflammatorischen Bindegewebserkrankungen schlussendlich IgG4-assoziiert sind und inwiefern andere Pathomechanismen zum tragen kommen.

Retroperitoneale Fibrosierung (Morbus Ormond)

Die retroperitoneale Fibrose ist seit der Erstbeschreibung durch den amerikanischen Urologen John Kelson Ormond im Jahre 1948 als Entität bekannt [7]. Generell kann die Erkrankung unabhängig von ihrer Ursache in eine frühe aktive (zelluläre) Phase, die durch eine inflammatorische Fibrosierung gekennzeichnet ist, und eine späte inaktive (azelluläre) Phase, in der zellarmes, kollagenreiches Bindegewebe vorliegt, unterteilt werden. Die Retroperitonealfibrose beginnt typischerweise unmittelbar periaortal in Höhe des Abgangs der Nierenarterien und kann sich nach kraniokaudal bis unterhalb der Aortenbifurkation und in seltenen Fällen bis in das kleine Becken hinein erstrecken. Die Aorta wird typischerweise nicht von der Wirbelsäule verdrängt. Dieses Zeichen kann bei der Differenzialdiagnose zum retroperitonealen Lymphombefall herangezogen werden. Unbehandelt breitet sich die Fibrose zuneh-

mend nach lateral aus und umschließt die V. cava inferior und die Ureteren. Die Fibrosierung kann sich bis in die Nierenhili und sogar bis innerhalb der Gerota-Faszie erstrecken. Engt die Fibrose die Nierenarterien ein, entwickeln die Patienten eine arterielle Hypertonie. Im Verlauf der Erkrankung werden bei den meisten Patienten mit Retroperitonealfibrose die Ureteren im mittleren Drittel zunächst eingengt und später vollständig komprimiert, sodass es unbehandelt zum Nierenstau mit konsekutivem Funktionsverlust der Nieren kommt.

Primäre und sekundäre Form

Es können sogenannte sekundäre Formen, die etwa ein Drittel aller Erkrankungen ausmachen und bei Aortenaneurysmata, Malignomen, Infektionen, postradiogen, posttraumatisch, nach chirurgischen Eingriffen oder als Folge einer Medikamenteneinnahme auftreten, von einer primären („idiopathischen“) Form unterschieden werden, die sich ohne eine begleitende Erkrankung aus der oben genannten Gruppe manifestiert [8]. Den auslösenden Erkrankungen für die sekundäre Form ist gemeinsam, dass sie eine desmoplastische Reaktion triggern. Dies geschieht über immunhumorale Prozesse, sodass die IgG4-assoziierte Form und die sekundäre Form mindestens die gleiche pathophysiologische Endstrecke und Histologie haben [9]. Derzeit ist noch nicht vollständig geklärt, ob auch die Auslöser schlussendlich für die verschiedenen Erkrankungsformen übereinstimmen [5]. Durch die oben beschriebenen diagnostischen Maßnahmen konnte bei vielen Patienten mit „idiopathischer“ retroperitonealer Fibrose aufgrund der IgG4-Erhöhung im Serum und der Histologie eine IgG4-assoziierte Erkrankung nachgewiesen werden [10], jedoch fehlt bislang noch die genaue Kenntnis, zu welchem Prozentsatz die primäre Form IgG4-assoziiert ist [11]. Andererseits ist jedoch bekannt, dass bei ca. 10 % der Patienten, bei denen eine IgG4-assoziierte Erkrankung jedweder Art diagnostiziert worden ist, eine Retroperitonealfibrose gefunden werden kann [12].

Hypothesen, die bislang hinsichtlich der Genese der sekundären Retroperitonealfibrose angenommen wurden, werden derzeit aufgrund der neuen Erkenntnisse hinsichtlich des Zusammenhangs mit IgG4 als Auslöser revidiert: so galt früher für die Retroperitonealfibrose bei Aortenaneurysma die Annahme, dass aus der Gefäßwand der Aorta freigesetztes Ceroid und Low-density-Lipoprotein die Retroperitonealfibrose auslösen [13]. Diese Hypothese wird nun zugunsten der Annahme, dass auch hier IgG4 die Erkrankung auslösen und das Aortenaneurysma lediglich für die Erkrankung prädisponiert, verlassen [13]. Dennoch ist nach der derzeitigen Evidenzlage anzunehmen, dass andere sekundäre Formen auch durch andere Zytokine und auslösende Faktoren getriggert werden: Die Retroperitonealfibrose bei Malignomen unterscheidet sich histologisch von allen anderen Formen durch zusätzliche in das fibrotische Gewebe eingestreute Zellnester des malignen Primarius [14]. Diese Erkrankungsform ist im Gegensatz zu allen anderen Formen mit einer sehr schlechten Prognose hinsichtlich der Überlebenszeit verbunden. Bei durch Tuberkulose als sekundäre Retroperitonealfibrose ausgelösten Erkrankungen können Granulome im fibrotischen Gewebe gefunden werden [15, 16].

Klinik

Die klinische Symptomatik ist zu Beginn der Erkrankung unspezifisch und kann durch Flankenschmerzen, subfebrile Temperaturen und Gewichtsverlust gekennzeichnet sein. Wenn die Nierenarterien einbezogen sind, kann eine Hypertonie auftreten. Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt es bei vielen Patienten aufgrund einer Stenose der Ureteren zu einer Beschwerdesymptomatik aus der hierdurch resultierenden Niereninsuffizienz. Eine Einengung der V. cava inferior kann zusätzlich zu Beinödemen führen.

Diagnostik

Sonographie

Die bildmorphologischen Veränderungen der Retroperitonealfibrose sind un-

abhängig von ihrer Genese gleichartig und durch eine Vielzahl von Studien sehr gut bekannt. Die *Sonographie* hat nur eine geringe Sensitivität hinsichtlich der initialen Diagnostik, da sie insbesondere bei Darmgasüberlagerung und bei Patienten mit Adipositas ungenau ist. Ist das Retroperitoneum gut einsehbar, kann das periaortal vermehrte Bindegewebe sowohl hyper- als auch hypoechogen zur Umgebung sein. Besteht bereits ein Nierenstau, ist dieser in der Sonographie mit hoher Sensitivität und Spezifität erkennbar, sodass die weitere Abklärung der Ursache des Harnstaus mit der CT oder MRT initiiert werden kann. Im Rahmen der Verlaufskontrolle unter Therapie kann der Ultraschall sehr gut eingesetzt werden, insbesondere wenn die Untersuchung standardisiert unter Anpassung der axialen Aufnahmen an die Prädiilektionsstellen unmittelbar unterhalb der Nierenarterien in mittlerer Höhe des infrarenalen Abschnitts der Aorta abdominalis und in Höhe der Aa. iliacae communes durchgeführt wird [17]. Die Ausdehnung der Bindegewebsmanschette kann exakt vermessen werden, sodass dadurch die Therapieansprache kontrolliert werden kann.

Urographie

Die *Ausscheidungsurographie* hat ihre Bedeutung für die Diagnostik der Retroperitonealfibrose zugunsten der Schnittbildtechniken CT und MRT vollständig verloren. Lediglich die retrograde Urographie wird im Rahmen der transurethralen Einlage von Doppel-J-Kathetern zur Harnableitung bei Nierenstau noch durchgeführt und zeigt die Medialisierung im mittleren Drittel der Ureteren (■ Abb. 1).

CT und MRT

Die CT des Abdomens nach intravenöser Kontrastmittelinjektion ist die am häufigsten eingesetzte Methode und kann das Ausmaß der Erkrankung und die Komplikationen gut darstellen. Dies gelingt gleichermaßen gut auch mit der MRT. Als erstes Zeichen einer Retroperitonealfibrose ist eine Weichteilmanschette um die Aorta abdominalis erkennbar (■ Abb. 1). Im aktiven Stadium zeigt sich eine starke Kontrastmittelauf-

nahme in allen Modalitäten. Wie bereits oben beschrieben, bleiben die dorsalen Anteile der Aortenwand ausgespart, so dass die Aorta nicht von der Wirbelsäule verdrängt wird. Dieses Merkmal kann zur Differenzialdiagnose gegenüber retroperitonealen Malignomen herangezogen werden.

Die MRT ohne Kontrastmittelgabe kann eine wichtige Alternativtechnik für Patienten mit bereits durch die Erkrankung herabgesetzter Nierenfunktion darstellen. In diesem Fall ist das Ausmaß der Erkrankung hinsichtlich der Größe des fibrotischen Areals darstellbar. Die Erkrankungsaktivität (zelluläre vs. azelluläre Phase) kann bei diesen Patienten durch die T2-Wichtung, die in der zellulären Phase aufgrund des begleitenden Ödems eine hohe Signalintensität zeigt (■ **Abb. 1d und e**), und ggf. durch den zusätzlichen Einsatz diffusionsgewichteter Sequenzen erfolgen [18]. Das Signal ist bei der azellulären Form in der T2-Wichtung herabgesetzt. Mit Fortschreiten der Fibrosierung werden benachbarte Strukturen in den Prozess einbezogen. Die Umscheidung der Ureteren mit konsekutiver Medialisierung im mittleren Drittel durch die Fibrosierung des Gewebes ist ein Schlüsselbefund, der für die Erkrankung charakteristisch ist. Bei fehlender Therapie können einer oder beide Ureteren durch die Einscheidung des sich konstringierenden Bindegewebes verschlossen werden, sodass eine Hydronephrose und ein Funktionsausfall der Nieren resultieren (■ **Abb. 2**). Dies ist die Hauptkomplikation der Retroperitonealfibrose und muss durch rechtzeitige Diagnose und Therapie vermieden werden. In unterschiedlichen Studien wird das Vorliegen einer Hydronephrose bei der retroperitonealen Fibrose mit einer Schwankungsbreite von 56–100 % angegeben [15]. Bei ca. 6 % der Patienten kommt es durch Einengung der V. cava inferior (VCI) zur tiefen Beinvenenthrombose [15].

Differenzialdiagnostisch muss v. a. an ein Lymphom, aber auch an andere Malignome wie ein Sarkom gedacht werden.

Radiologe 2016 · 56:1061–1068 DOI 10.1007/s00117-016-0183-x
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

G. A. Krombach

Erkrankungen des Bindegewebes bei IgG4-assoziierten Autoimmunerkrankungen

Zusammenfassung

IgG4-assoziierte Erkrankungen des Bindegewebes beruhen auf einer allergenvermittelten Autoimmunreaktion und können das Retroperitoneum, das Mesenterium, das Mediastinum sowie seltener andere Lokalisationen (Hals, Orbita und periartikuläres Bindegewebe) betreffen. Die inflammatorische Fibrosierung mit zunächst lymphozyten- und plasmazellreichem Infiltrat und zellarmer storiformer Fibrose im späteren Stadium kann durch die Stenosierung oder den

Verschluss von Gefäßen, Ureteren oder Darmschlingen schwere Komplikationen auslösen. Mithilfe von CT und MRT können die Differenzialdiagnose eingegrenzt, die Ausprägung dargestellt und Komplikationen aufgedeckt werden.

Schlüsselwörter

Bindegewebeerkrankungen · Fibrose · Retroperitonealfibrose · Sklerosierende Mesenteritis · Sklerosierende Mediastinitis

Diseases of connective tissue in IgG4-associated autoimmune diseases

Abstract

The IgG4-associated diseases of connective tissue are caused by allergen-mediated autoimmune processes. The retroperitoneum, mesentery and mediastinum as well as other less common localizations, such as the neck, orbit and periarticular connective tissue can be affected. Inflammatory fibrosis is initially dominated by a lymphocytic and plasma cell-rich infiltrate and later by cell-poor storiform fibrosis. Stenosis and occlusion of vessels, ureters and intestines can cause severe complications. Computed tomography

(CT) and magnetic resonance imaging (MRI) can be implemented in the diagnostic algorithm to narrow the differential diagnosis, delineate the distribution of fibrosis and reveal complications.

Keywords

IgG4 related diseases of connective tissue · IgG4-related fibrosis · Retroperitoneal fibrosis · Sclerosing mesenteritis · Sclerosing mediastinitis

Positronenemissionstomographie(PET)-CT

Die PET-CT zeigt die fibroinflammatorische Aktivität bei Retroperitonealfibrose und kann Herde an weiteren Lokalisationen aufdecken [19, 20]. Die Retroperitonealfibrose ist generell bei 15 % aller Patienten mit einer Fibrosierung in anderer Lokalisation verbunden. Da die aktive Retroperitonealfibrose wie auch Malignome Fluordesoxyglukose (FDG) anreichern, ist die exakte Diagnosestellung jedoch nicht möglich [9].

In seltenen Fällen tritt die Retroperitonealfibrose an ungewöhnlichen Lokalisationen im Retroperitoneum ohne die typische Manschettenbildung um die Aorta abdominalis auf. Diese Verteilungsmuster stellen eine diagnostische Herausforderung dar und können mitunter

nur durch eine Biopsie geklärt werden (■ **Abb. 3**).

Therapie

Die Therapie wird für alle Formen mit der oralen Gabe von Steroiden durchgeführt. Es werden zusätzlich oder als Steroidersatz zunehmend auch andere Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid, Tamoxifen, Azathioprin oder Colchizin eingesetzt [21]. Das Therapieansprechen ist für alle Formen, einschließlich der nicht IgG4-assoziierten Retroperitonealfibrosen mit Ausnahme der malignen Retroperitonealfibrose hoch.

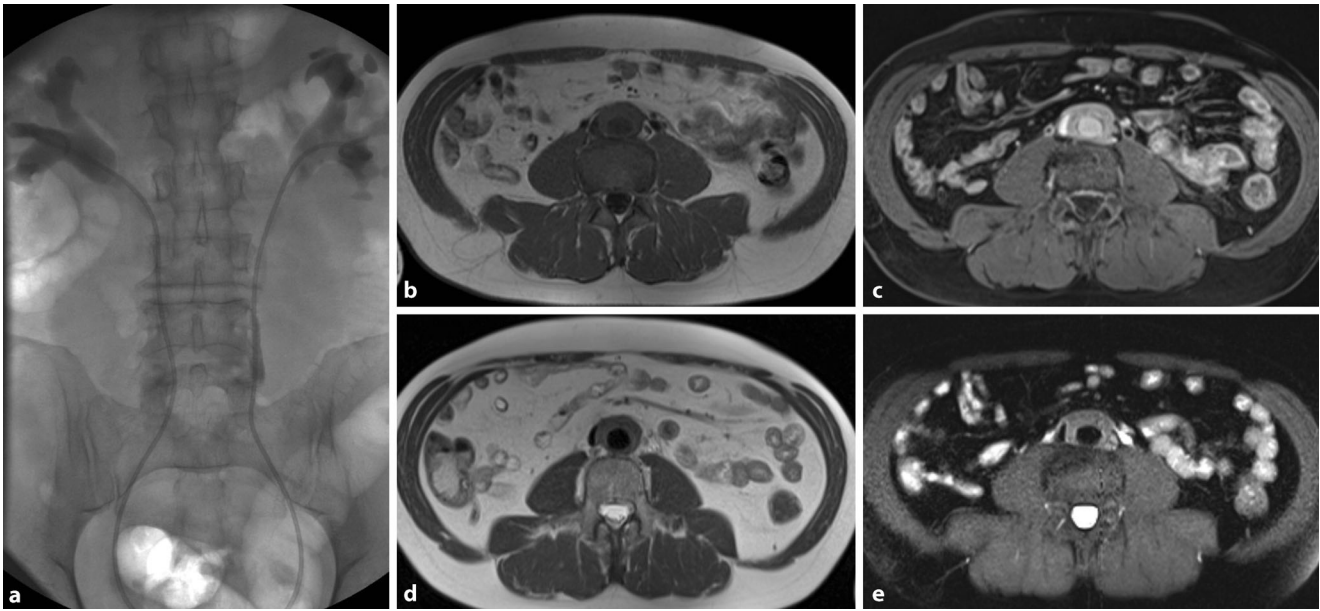


Abb. 1 ▲ Retroperitoneale Fibrose. **a** Medialisierung der Ureteren im mittleren Drittel. **b** Native T1-gewichtete Aufnahme; die Aorta ist von einer Weichgewebsmanschette umgeben, die V. cava inferior wird eingeengt. **c** Nach intravenöser Kontrastmittelinjektion reichert die Manschette um die Aorta deutlich Kontrastmittel als Zeichen der Aktivität der inflammatorischen Fibrose an. Korrespondierend ist die Signalintensität im Gewebe auf T2-gewichteten Aufnahmen mit und ohne Fettunterdrückung hoch (**d**, **e**)

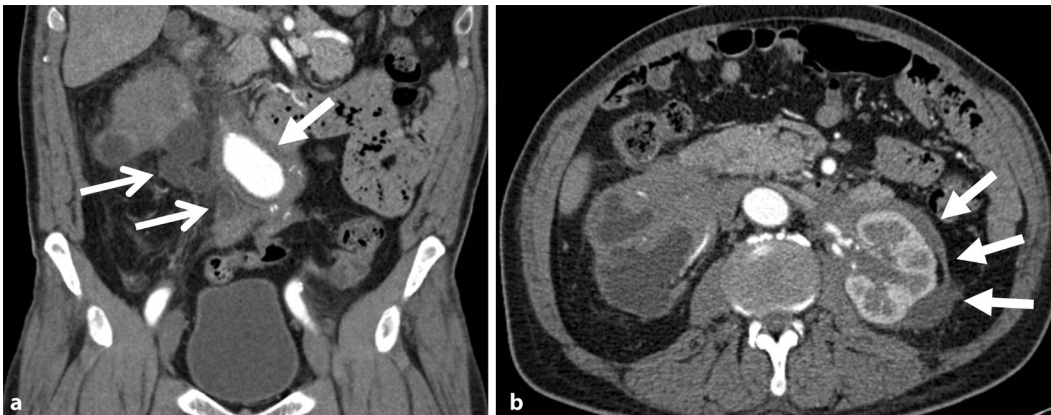


Abb. 2 ▲ **a** Ausgeprägte Retroperitonealfibrose mit Harnstau rechts bei einem Patienten mit Aortenaneurysma (geschlossener Pfeil in **a** Aortenaneurysma, offene Pfeile Aufstau des rechten Ureters). **b** Die Fibrose reicht bis innerhalb der Gerota-Faszie der linken Niere (Pfeile)

Sklerosierende Mesenteritis

Die sklerosierende Mesenteritis wurde 1924 erstmalig beschrieben [22]. Klinisch existieren für das Krankheitsbild die Synonyme Pannikulitis und mesenteriale Lipodystrophie. Es handelt sich ähnlich wie bei der retroperitonealen Fibrose um eine biphasische Erkrankung mit einer aktiven Phase, die durch eine hohe Zellularität und Ödem gekennzeichnet ist, und eine chronische Phase, bei der zellarmes Bindegewebe dominiert. Histopathologisch zeigt sich abweichend von der Retroperitonealfibrose neben der inflammatorischen Fibrosierung des Mesente-

riums ein unterschiedlicher Grad einer Fettgewebsnekrose [23–25]. Die Zuordnung zu IgG4-assoziierten Erkrankungen des Bindegewebes wurde erst vor wenigen Jahren im Zuge der oben beschriebenen neuen Erkenntnisse bzgl. der histopathologischen Veränderungen getroffen [26]. Auch bei dieser Entität ist noch nicht geklärt, zu welchem Prozentsatz die sklerosierende Mesenteritis IgG4-assoziiert ist [27]. Dies liegt zum einen an dem sehr seltenen Auftreten des Krankheitsbilds und zum anderen, wie auch bei den anderen IgG4-assoziierten Erkrankungen, an der gemeinsamen histopathologischen Endstrecke der IgG4-assoziiert-

ten Form und der sklerosierenden Mesenteritis anderer Genese. In den meisten Fällen ist die Fibrose von vergrößerten und in der Anzahl vermehrten mesenterialen Lymphknoten begleitet. Dies erschwert die Differenzialdiagnose zu Malignomen in manchen Fällen.

Diagnostik

CT und MRT werden zur Diagnose und für die Verlaufskontrolle eingesetzt. Anfangs ist sowohl mit der CT als auch der MRT eine schleierartige Verdichtung im mesenterialen Fettgewebe erkennbar, die bereits in diesem sehr frühen Stadium

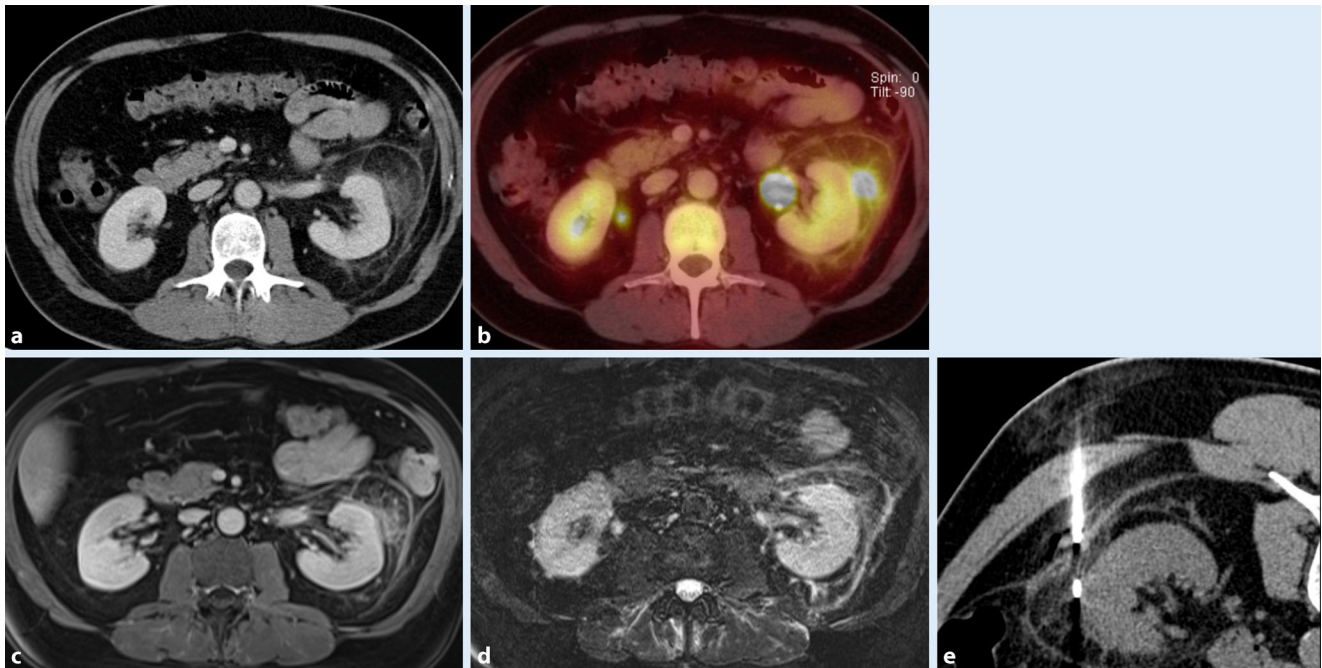


Abb. 3 ▲ Ungewöhnliche Lage einer retroperitonealen Fibrose nur innerhalb der linken Gerota-Faszie. **a, b** Die PET-CT zeigt eine Kontrastmittelanreicherung und eine starke FDG-Anreicherung. Die Gerota Faszie ist verdickt. **c** In der MRT deutliche KM-Anreicherung in der T1-Wichtung nach intravenöser Kontrastmittelanreicherung und **d** hohe Signalintensität in der T2-Wichtung. **e** Die Diagnose einer IgG4-assoziierten Bindegewebserkrankung konnte mithilfe einer Biopsie gestellt werden. PET Positronenemissionstomographie, FDG Fluorodesoxyglukose, KM Kontrastmittel

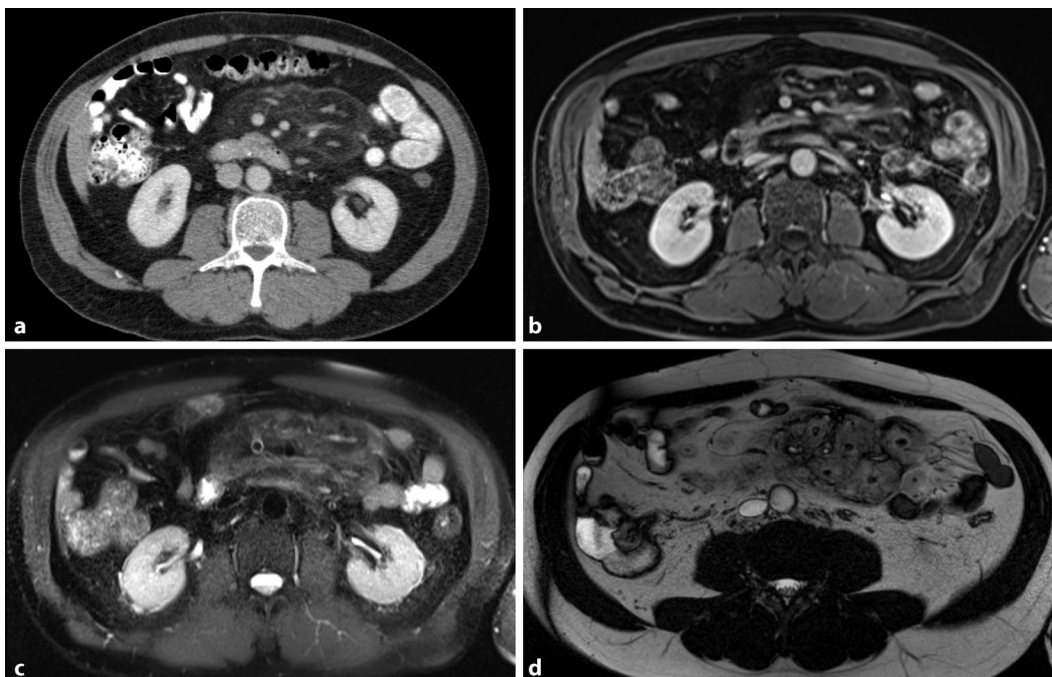


Abb. 4 ◀ Sklerosierende Mesenteritis. **a** CT, Dichteanhebung im Mesenterium, das von einer Pseudokapsel umgeben ist. Die Gefäße sind von nicht verändertem Fettgewebe umgeben (Halozeichen). **b** In der T1-gewichteten Aufnahme nach intravenöser Kontrastmittelinjektion zeigt sich eine Kontrastmittelanreicherung in den verdichteten Arealen als Zeichen der Aktivität. Diese Bereiche sind in der T2-Wichtung hyperintens (c). **d** T1/T2-Mischwichtung („true fast imaging with steady precession“, true-FISP), das Fettgewebe im jejunalen Stromgebiet ist signalangehoben

von einer zarten Pseudokapsel umgeben ist (Abb. 4). Das Fettgewebe in unmittelbarer Umgebung der Gefäße und Lymphknoten bleibt ausgespart, sodass diese von einem Saum unveränderten Fettgewebes umgeben bleiben (Halozei-

chen, Abb. 4). In der zweiten, zellarmen Phase der Erkrankung ist eine zunehmende Fibrosierung zu verzeichnen und das Gewebe verdichtet sich. In der MRT ist in der akuten Phase die Signalintensität auf T2-gewichteten Sequenzen mit

Fettunterdrückung zunächst gemischt bis hoch, und es zeigt sich auf T1-gewichteten fettunterdrückten Aufnahmen nach intravenöser Kontrastmittelgabe in der Frühphase eine deutliche Anreicherung. Die fortgeschrittene Fibrose (zell-

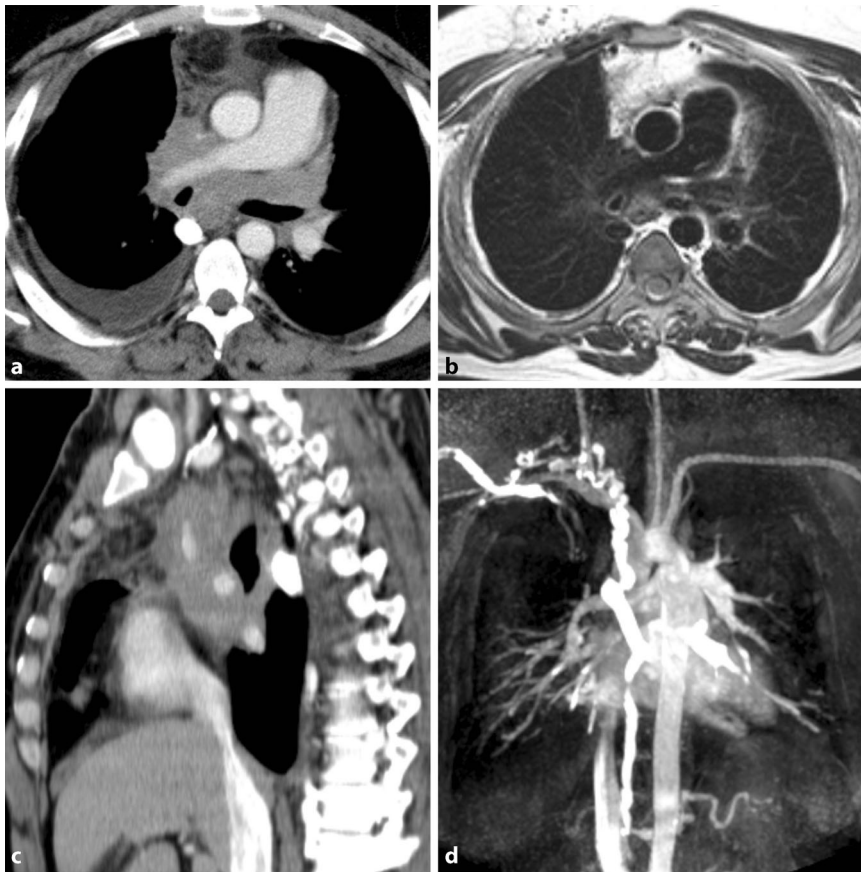


Abb. 5 ▲ Sklerosierende Mediastinitis. Die CT zeigt die Dichteanhebung im Mediastinum um die Pulmonalarterien (a, b). Die V. cava superior (VCS) ist verschlossen. c In der T2-gewichteten MRT-Aufnahme ist die Signalintensität des Gewebes als Ausdruck der langbestehenden sklerosierenden Mediastinitis mit zellarmer Fibrose und fehlendem Ödem niedrig. d Die MR-Angiographie zeigt den Verschluss der VCS mit Umgehungskreislauf über die V. azygos und den Verschluss des Truncus anterior der rechten Pulmonalarterie

arme, chronische Phase) ist durch ein hypointenses Signal in der T2-Wichtung und eine fehlende Kontrastmittelanreicherung gekennzeichnet. Es können aufgrund der Fettgewebsektrose im fortgeschrittenen Erkrankungsverlauf auch Verkalkungen in den fibrosierten Arealen auftreten. Häufig werden durch die Fibrose Gefäße im Mesenterium komprimiert oder verschlossen und es bilden sich insbesondere venöse Kollateralen aus. Bei Ischämie sind verdickte Darmwände erkennbar. Die Prädispositionsstelle ist der linke obere Quadrant, das Mesenterium des Jejunums. Kommt es zur Fixierung, Kompression oder Verschluss von Darmschlingen, resultiert ein subakuter oder akuter Ileus.

Häufig sind die Patienten asymptomatisch und die Diagnose wird als Zufallsbefund in der Bildgebung, die aus einer anderen Indikation durchgeführt wurde,

gestellt. Werden die Patienten symptomatisch, stehen abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Gewichtsverlust und subfebrile Temperaturen im Vordergrund. Die Erkrankung verläuft in den meisten Fällen selbstlimitierend, sodass eine Therapie nur bei symptomatischen Patienten durchgeführt werden sollte.

Genau wie bei der retroperitonealen Fibrose sind bei der nicht IgG4-assoziierten Form der fibrosierenden Mesenteritis Traumata, chirurgische Eingriffe, Infektionen, Malignome und zusätzlich chronisch entzündliche Darmerkrankungen als Auslöser bekannt. Ob die Erkrankungen lediglich eine gemeinsame pathophysiologische Endstrecke aufweist oder es sich letztlich doch um die gleiche Entität handelt, bleibt derzeit noch ungeklärt.

Eine wichtige Differenzialdiagnose stellt neben dem Lymphom das Mesenterialödem dar. Ein Mesenterialödem

kann bei Pankreatitis, Pfortaderverschluss, Thrombose der V. mesenterica superior oder Herzinsuffizienz auftreten.

Sklerosierende Mediastinitis

Die Histologie bei der sklerosierenden Mediastinitis stimmt mit der Histologie der anderen IgG-assoziierten Bindegeweberkrankungen überein [28, 29]. Als Auslöser der sklerosierenden Mediastinitis ist eine Exposition mit den Antigenen von Histoplasma [30]. Meist sind junge Patienten betroffen. Es werden eine fokale Form mit Kalzifikation und eine diffus das gesamte Mediastinum betreffende Form ohne Kalzifikationen unterschieden. Bei den meisten Patienten setzt die Symptomatik langsam ein und wird durch eine Kompression der großen Gefäße oder der Trachea bedingt. Am häufigsten ist die V. cava superior betroffen, sodass die Patienten mit einer oberen Einflusstauung auffallen. Die Einengung der Pulmonalarterien führt zur Perfusionsminderung der Lunge mit Reduktion des Gasaustauschs und Dyspnoe, die Einengung der Trachea zum Stridor. Die Mortalität der sklerosierenden Mediastinitis wird generell mit 30 % für alle Formen angegeben, und beruht in den meisten Fällen auf der Ausbildung eines Cor pulmonale und dem konsekutiven Rechtsherzversagen durch die Stenosierung der Pulmonalarterie [30]. Stenosierungen müssen radiologisch-interventionell oder chirurgisch therapiert werden, um die Mortalität herabzusetzen. Die Darstellung des Befundes kann mithilfe von CT oder MRT erfolgen (Abb. 5). Differenzialdiagnostisch müssen Lymphome, die jedoch in der Regel die Gefäße umwachsen ohne sie einzuengen und andere Raumforderungen wie das mediastinale Bronchialkarzinom oder Sarkome in die Differenzialdiagnose einbezogen werden.

Erkrankungen des Bindegewebes an seltenen Lokalisationen

Der Befall des orbitalen Bindegewebes ist als Pseudotumor orbitae bekannt. Meistens sind jedoch die Tränendrüsen und seltener das Bindegewebe be-

troffen. Weiterhin können neben dem intraorbitalen Fettgewebe auch die Augenmuskeln und das Perineuralgewebe betroffen sein, sodass der Pseudotumor orbitae eine Überlappung zwischen Bindegeweberkrankung und glandulärer Manifestation IgG4-assoziiierter Erkrankungen darstellt.

Bei einem Befall des collaren oder des periartikulären Bindegewebes resultiert aus der inflammatorischen Fibrosierung eine Bewegungseinschränkung. Die Bildgebung mithilfe der MRT ist für diese Regionen der CT hinsichtlich der Darstellung des Erkrankungsmaßes aufgrund des hohen intrinsischen Weichteilkontrasts überlegen.

Fazit für die Praxis

- IgG4-assoziierte Bindegeweberkrankungen wurden in der vergangenen Dekade zunehmend bekannt und sollten bei Patienten mit Retroperitonealfibrose, Mesenterialfibrose, sklerosierender Mediastinitis, Pseudotumor orbitae und periartikulärer Fibrose in die Differenzialdiagnose hinsichtlich anderer auslösender Faktoren einbezogen werden.
- CT und MRT können zur Darstellung des Ausmaßes und von Komplikationen herangezogen werden und spielen im diagnostischen Algorithmus eine wichtige Rolle.
- Malignome und insbesondere das Lymphom stellen wichtige Differenzialdiagnosen dar, können aufgrund der Bildmorphologie jedoch in vielen Fällen ausgeschlossen werden.
- Bei Gefäßstenosen und drohenden Verschlüssen können Methoden der interventionellen Radiologie zur Therapie eingesetzt werden (Dilatation und Stentung der mediastinalen Gefäße).

Korrespondenzadresse



Univ.-Prof. Dr. G. A. Krombach
Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie,
Justus-Liebig-Universität
Giessen
Klinikstrasse 33, 35392 Gies-
sen, Deutschland
gabriele.krombach@
uniklinikum-giessen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G.A. Krombach gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von der Autorin durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Referenzen

1. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D (2012) A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 22:1–14
2. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Kloppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del CC, Forcione DG, Hamilou DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH (2012) Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 25:1181–1192
3. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, Azumi A, Bloch DB, Brugge WR, Carruthers MN, Cheuk W, Cornell L, Castillo CF, Ferry JA, Forcione D, Kloppel G, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Masaki Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani D, Sato Y, Smyrk T, Stone JR, Takahira M, Umehara H, Webster G, Yamamoto M, Yi E, Yoshino T, Zamboni G, Zen Y, Chari S (2012) Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 64:3061–3067
4. Kleger A, Seufferlein T, Wagner M, Tannapfel A, Hoffmann TK, Mayerle J (2015) IgG4-related autoimmune diseases: Polymorphous presentation complicates diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 112:128–135
5. Vasaitis L (2016) IgG4-related disease: a relatively new concept for clinicians. *Eur J Intern Med* 27:1–9
6. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba

- T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H (2011) Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD). *Mod Rheumatol* 21(2):21–30
7. Ormond JK (1948) Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *J Urol* 59:1072–1079
8. Urban ML, Palmisano A, Nicastro M, Corradi D, Buzio C, Vaglio A (2015) Idiopathic and secondary forms of retroperitoneal fibrosis: a diagnostic approach. *Rev Med Interne* 36:15–21
9. Corradi D, Maestri R, Palmisano A, Bosio S, Greco P, Manenti L, Ferretti S, Cobelli R, Moroni G, Dei Tos AP, Buzio C, Vaglio A (2007) Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Kidney Int* 72:742–753
10. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, Shingare S, Sainani N, Hasserjian RP, Deshpande V (2013) Rethinking Ormond's disease: „idiopathic“ retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)* 92:82–91
11. Chiba K, Kamisawa T, Tabata T, Hara S, Kuruma S, Fujiwara T, Kuwata G, Egashira H, Koizumi K, Koizumi S, Fujiwara J, Arakawa T, Momma K, Setoguchi K, Shinohara M (2013) Clinical features of 10 patients with IgG4-related retroperitoneal fibrosis. *Intern Med* 52:1545–1551
12. Fujimori N, Ito T, Igarashi H, Oono T, Nakamura T, Niina Y, Hijoka M, Lee L, Uchida M, Takayanagi R (2013) Retroperitoneal fibrosis associated with immunoglobulin G4-related disease. *World J Gastroenterol* 19:35–41
13. Meier P, Vogt B, Blanc E (2007) Rethinking the triggering inflammatory processes of chronic periaortitis. *Nephron Exp Nephrol* 105:e17–e23
14. Amis ES Jr (1991) Retroperitoneal fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 157:321–329
15. Caiafa RO, Vinuesa AS, Izquierdo RS, Brufau BP, Ayuso Colella JR, Molina CN (2013) Retroperitoneal fibrosis: role of imaging in diagnosis and follow-up. *Radiographics* 33:535–552
16. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C (2006) Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 367:241–251
17. Kamper L, Brandt AS, Ekamp H, Hofer M, Roth S, Haage P, Piroth W (2014) The potential role of modern US in the follow-up of patients with retroperitoneal fibrosis. *Diagn Interv Radiol* 20:3–8
18. Kamper L, Haage P, Brandt AS, Piroth W, Abanador-Kamper N, Roth S, Ekamp H (2015) Diffusion-weighted MRI in the follow-up of chronic periaortitis. *Br J Radiol* 88:20150145
19. Moroni G, Castellani M, Balzani A, Dore R, Bonelli N, Longhi S, Martinelli I, Messa P, Gerundini P (2012) The value of (18)F-FDG PET/CT in the assessment of active idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39:1635–1642
20. Fofi C, Prosperi D, Pettorini L, Festuccia F, Pirisino R, Lanni V, Scopinaro F, Punzo G, Mene P (2016) Diagnosis and follow-up of idiopathic retroperitoneal fibrosis: role of 18F-FDG-PET/CT and biochemical parameters in patients with renal involvement. *Intern Emerg Med*. doi:10.1007/s11739-016-1426-6
21. Brandt AS, Kamper L, Kukuk S, Haage P, Roth S (2014) Tamoxifen monotherapy in the treatment of retroperitoneal fibrosis. *Urol Int* 93:320–325
22. Sulla JV (1924) Mesenterite e sclerosante. *Policlinico Prat* 31:575–581
23. Minato H, Shimizu J, Arano Y, Saito K, Masunaga T, Sakashita T, Nojima T (2012) IgG4-related sclerosing mesenteritis: a rare mesenteric disease of unknown etiology. *Pathol Int* 62:281–286

24. Nomura Y, Naito Y, Eriguchi N, Kume T, Itai N, Sonoda H, Hayashida S, Naito S, Naito H, Yasumoto M, Akiba J, Kinoshita H, Yano H, Kage M (2011) A case of IgG4-related sclerosing mesenteritis. *Pathol Res Pract* 207:518–521
25. Hasosah MY, Satti MB, Yousef YA, Alzahrani DM, Almutairi SA, Alsahafi AF, Sukkar GA, Alzaben AA (2014) IgG4-related sclerosing mesenteritis in a 7-year-old Saudi girl. *Saudi J Gastroenterol* 20:385–388
26. Carruthers MN, Stone JH, Khosroshahi A (2012) The latest on IgG4-RD: a rapidly emerging disease. *Curr Opin Rheumatol* 24:60–69
27. Avincsal MO, Otani K, Kanzawa M, Fujikura K, Jimbo N, Morinaga Y, Hirose T, Itoh T, Zen Y (2016) Sclerosing mesenteritis: a real manifestation or histological mimic of IgG4-related disease? *Pathol Int*. doi:10.1111/pin.12386
28. Gorospe L, Ayala-Carbonero AM, Fernandez-Mendez MA, Arrieta P, Munoz-Molina GM, Cabanero-Sanchez A, Manas-Baena E (2015) Idiopathic fibrosing mediastinitis: spectrum of imaging findings with emphasis on its association with IgG4-related disease. *Clin Imaging* 39:993–999
29. Peikert T, Shrestha B, Aubry MC, Colby TV, Ryu JH, Sekiguchi H, Smyrk TC, Specks U, Yi ES (2012) Histopathologic overlap between fibrosing mediastinitis and IgG4-related disease. *Int J Rheumatol*. doi:10.1155/2012/207056
30. Rossi SE, McAdams HP, Rosado-de-Christenson ML, Franks TJ, Galvin JR (2001) Fibrosing mediastinitis. *Radiographics* 21:737–757

InterPoD - Patienten ohne Diagnose

Interdisziplinäre Kompetenzeinheit zur Erkennung Seltener Chronischer Erkrankungen

Was ist das Ziel von InterPoD?

InterPoD bietet eine zentrale Anlaufstelle für Patienten mit bisher nicht diagnostizierten Erkrankungen. Ein Facharzt und Medizinstudenten in höheren Semestern sichten, prüfen und fassen hier die in der Regel umfangreichen Unterlagen und Befunde der Patienten ohne Diagnose zusammen und stellen die Krankengeschichte und Befunde anschließend einer interdisziplinären Fallkonferenz vor. Wenn sich in der abschließenden Bewertung der Verdacht auf eine Seltene Krankheit erhärtet, wird dem Patienten eine Vorstellung am Bonner Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZSEB), sofern hier die erforderliche Kompetenz vorhanden ist, empfohlen, oder es erfolgt die Weiterleitung an andere Zentren für Seltene Erkrankungen.

Das Projekt wird vom 1.1.2014 – 31.12.2016 durch die Robert Bosch Stiftung gefördert.

„InterPoD - Patienten ohne Diagnose: Interdisziplinäre Kompetenzeinheit zur Erkennung Seltener Chronischer Erkrankungen“ baut auf ein Pilotprojekt des Bonner Zentrums für Seltene Erkrankungen (ZSEB) auf.

Quelle: Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE)
<http://achse-online.de/>

Ziel des Projektes

Ziel des Projektes ist es, bei Patienten, bei denen trotz zahlreicher Arztkontakte und Untersuchungen keine diagnostische Einordnung möglich war, eine zutreffende Diagnose zu stellen. Patienten können hierfür auch in spezielle Forschungsprogramme zur Krankheitsaufklärung aufgenommen werden. Außerdem leistet das Projekt einen wichtigen Beitrag zur Ausbildung der Studierenden, deren Blick für schwierige Patientensituationen und das Erkennen Seltener Erkrankungen gestärkt wird. Ein weiteres Ziel der interdisziplinären Kompetenzeinheit besteht darin, anhand einiger Beispiele die durch Patienten ohne Diagnose verursachten Kosten im Gesundheitswesen retrospektiv und prospektiv zu erfassen.

Kontaktaufnahme

Die Kontaktaufnahme mit InterPoD erfolgt telefonisch, brieflich oder per email durch die Patienten selbst oder deren betreuenden Haus- bzw. Facharzt (<https://zseb.uni-bonn.de>).

Partner des Projektes sind die ACHSE, die in allen Schritten des Projektes die Patientenorientierung sicherstellt, sowie die Allgemeine Ortskrankenkasse (AOK) Rheinland/Hamburg als repräsentativer Vertreter der Kostenträger.