

Zur Pathologie der Xanthofibrogranulomatose

Definition, Lokalisation, Morphologie, Pathogenese

H. Kastendieck und H. Hüsselmann

Abteilung für Pathologie (Chefarzt: Dr. H. Hüsselmann), Allgemeines Krankenhaus Harburg

Xanthofibrogranulomatosis

Classification, Localization, Morphology, Pathogenesis

Summary. Two cases are described of an extensive sclerosing lesion involving the retroperitoneum, mesentery, mediastinum and epicardium which is referred as Xanthofibrogranulomatosis. The term was chosen on histological criteria: granulomatous infiltration of chronic inflammatory cells without necrosis, proliferation of spindle-shaped, lipid-laden histiocytes, aggregation of xanthomatous cells and increased production of reticulin and collagenous fibers. Furthermore the name suggests that the lesion tends to be generalized although it does not represent a true neoplasm. In nearly all cases the changes are localized in the retroperitoneal adipose tissue extending to the renal hilus and enveloping the aorta and kidneys; other organs such as adrenals and pancreas are also often surrounded. The frequent cardiac manifestations (14 of 22 cases) with sclerosis of the epicardial fat especially in the right atrioventricular region are conspicuous. Moreover involvement of organs may be found, e.g. the lungs or the posterior lobe of the pituitary gland in our cases. Generally the spread of the process shows a striking relation to large blood vessels. However, the distribution lacks uniformity. The characteristic localization and histology allows the distinction of Xanthofibrogranulomatosis from other well known disorders such as Ormond's, retroperitoneal fibrosis, panniculitis (Weber-Christian disease) and histiocytosis X (Hand-Schüller-Christian). The etiology and pathogenesis of Xanthofibrogranulomatosis are uncertain. Perhaps an autoimmune mechanism involving the fat cell membrane may play a part in the genesis of this chronic inflammatory sclerosing process. As long as no rational specific therapy exists, we must interpret the xanthofibrogranulomatous lesion as a slowly but irreversibly progressing disease which is clinically comparable with a malignant tumor.

Sonderdruckanforderungen an: Priv.-Doz. Dr. Hartwig Kastendieck, Abteilung Pathologie AK Harburg, Eißendorfer Pferdeweg 52, D-2100 Hamburg 90, Bundesrepublik Deutschland

Key words: Xanthofibrogranulomatous lesion – Inflammatory pseudotumor – Sclerosing lesion of adipose tissue – Retroperitoneal granuloma – Fibroxanthomatous pseudosarcoma.

Einleitung

Bestimmte Erkrankungen des visceralen Fettgewebes haben bisher keine klare nosologische Zuordnung und Definition erfahren. Hierzu zählt eine im Retroperitoneum lokalisierte tumorförmige Veränderung mit Neigung zur Progression und Generalisation, die Dietrich (1913) als „Fibroxanthosarkom mit eigenartiger Ausbreitung“ bezeichnete. Nach der Einführung des „Retroperitonealen Xanthogranuloms“ durch Oberling (1935) galten die Bemühungen der exakten Klassifikation dieses Prozesses (Haferkamp, 1959; Haferkamp und Martinez-Tello, 1964; Kössling, 1968), um eine Abgrenzung von bereits definierten Krankheitsbildern wie der Ormondschen retroperitonealen Fibrose, der Panniculitis Weber-Christian und der Histiocytosis X (Hand-Schüller-Christian) zu erreichen. Die Autoren prägten den Begriff „Retroperitoneales Granulom“ (Haferkamp, 1959) bzw. „Xanthofibrogranulom“ (Haferkamp und Martinez-Tello, 1964; Kössling, 1968). Es handelt sich dabei um lokalisierte proliferative Läsionen des Retroperitonealraumes, aber auch anderer Regionen wie z.B. des Mediastinums, der Lunge oder der Leberwurzel (Melicow, 1953; Goldner und Volk, 1955; Waltenberg, 1962). In einzelnen Fällen präsentiert sich der Prozeß in weit „metastasierter“ oder generalisierter Form (Rosas-Urbe et al., 1970; Hou-Jensen et al., 1973; Martin et al., 1975). Die Bezeichnungen für diese offenbar fortgeschrittenen Krankheitsstadien sind sehr unterschiedlich bzw. vieldeutig (Tabelle 1) und spiegeln die Unsicherheit in der Einschätzung der Veränderungen wider.

In der vorliegenden Arbeit werden zwei eigene Beobachtungen generalisierter xanthofibrogranulomatöser Läsionen dargestellt und mit bisher mitgeteilten Fällen verglichen.

Eigene Beobachtungen

Fall 1

72j. Mann; seit längerer Zeit Abgeschlagenheit, Leistungsminderung, Müdigkeit, Schwäche, Schwindelanfälle und Belastungsdyspnoe. Neigung zu durchfallartigem Stuhlgang.

Klinische Befunde. Blutdruck 170/80 mm Hg. BSG 53/90 mm/h. Geringe Eisenmangelanämie. Gesamteiweiß 6,1 g%. In der Serumelektrophorese relative Globulinvermehrung, insbesondere der γ -Globulinfraktion (Albumin: 46,5%; α_1 -: 5,4%; α_2 -: 12,2%; β -: 8,5%; γ -: 27,2%). Harnsäure mit 11,8 mg% stark, Harnstoff mit 29 mg% und Kreatinin mit 1,48 mg% im Serum gering erhöht. Gesamtlipide, Triglyceride, Cholesterin und Cholinesterase im Normbereich.

Bei röntgenologisch nachgewiesenen Verdichtungen in beiden Lungenunterfeldern und der Sero-logie Auffassung des Krankheitsbildes als Pneumonie sowie Lebercirrhose und Hyperurikämie. Antibiotikatherapie ohne Erfolg; Todeseintritt im terminalen Nierenversagen.

Pathologisch-anatomische Befunde (Sektion Nr. 252/77). Bild eines generalisierten tumorartigen Prozesses ohne erkennbaren „Primärtumor“. Diskontinuierlicher Befall des paraaortalen Fettgewebes im Mediastinum und oberen Retroperito-

Tabelle 1. Bezeichnungen für „lokalisierte“ und „generalisierte“ xanthofibrogranulomatöse Prozesse^a

Lipodystrophie	Shafiroff und Kau (1966) [12]
Liposklerose	Blanc (1948)
Mesenteriale Panniculitis	Handelsman und Shelley (1965), Ogden et al. (1965)
Weber-Christian-Erkrankung mit visceraler Beteiligung	Arnold und Bainborough (1963) [10]
Systemische Weber-Christian-Erkrankung	Milner und Mitchison (1965)
Systemische noduläre Panniculitis	Steinberg (1953) [5]
Chronische Mediastinitis	Tubbs (1946)
Rheumatische Periaortitis	Barnard (1929)
Sklerosierende Retroperitonitis und Mediastinitis	Hawk und Hazard (1959)
Mediastinale und retroperitoneale Fibrose	Cameron u. Mitarb. (1961), Morgan et al. (1966) [11], Salmon (1968), Mackenzie (1970)
Retroperitoneale und periarterielle Fibrose	Russo und Esterly (1967) [13]
Periaortale und periarterielle Fibrose	Reed und Stinley (1959) [8]
Multifokale Fibrosklerose	Comings et al. (1967)
Proliferierende histiocytäre Läsion	Hou-Jensen et al. (1973) [16]
Histiocytosis X	Goldner und Volk (1955) [6], Hou-Jensen et al. (1973) [16]
Noduläre Pseudoxanthomatose	Schäfer (1969)
Xanthomatose	Melicow (1953) [4]
Normcholesterinämische Xanthomatose	Goldner und Volk (1955) [6]
Granulomatöse Xanthomatose	Jghenti (1931)
Lipoidgranulomatose	Chester (1931) [3]
Xanthofibrogranulomatose	Martin et al. (1975) [18], Kastendieck und Hüsselmann (1978) [20a, b]
Retroperitoneales Granulom	Haferkamp (1959) [7a, b]
Lipogranulom	Weeks et al. (1964)
Retroperitoneales Xanthogranulom	Oberling (1953), Melicow (1953) [4], Waller et al. (1957), Kahn (1973) [17], Arvis et al. (1975)
Retroperitoneales Xanthofibrogranulom	Kell und Schumann (1973)
Xanthofibrogranulom	Haferkamp und Martinez-Tello (1964), Kössling (1968) [14]
Fibroxanthogranulom	Laumonier und Chaumette (1974)
Entzündliches fibröses Histiocytom	Kyriakos und Kempson (1976) [19]
Generalisiertes vernarbendes Granulom	Waltenberg (1962) [9]
Multiple Myxo-cholesto-lipomata	Proescher und Merridith (1909)
Metastasierendes retroperitoneales Fibroxanthom	Rosas-Urbe et al. (1970) [15]
Xanthosarkom	Kahn (1973) [17]
Fibroxanthosarkom	Dietrich (1913) [1], Nöthen (1920) [2]

^a Zahlen in eckigen Klammern geben die Autoren der in Tabelle 2 analysierten Kasuistiken an

neum mit Umwandlung des Fettgewebes zu einer unscharf begrenzten blassen, teils fleckig-gelblichen, sehr derben Platte. Im Bereich der Aorta desc. Ausdehnung der Läsion über eine Länge von 10 cm und einer Stärke von bis 2 cm, dabei keine Lumeneinengung oder Wandinfiltration der großen Gefäße (Abb. 1 b, d). Fortsetzung der Veränderungen in das Hilusfettgewebe beider Nieren (Abb. 1 c) sowie indurative Verbreiterung der Nierenfettkapseln; trotz der Um-



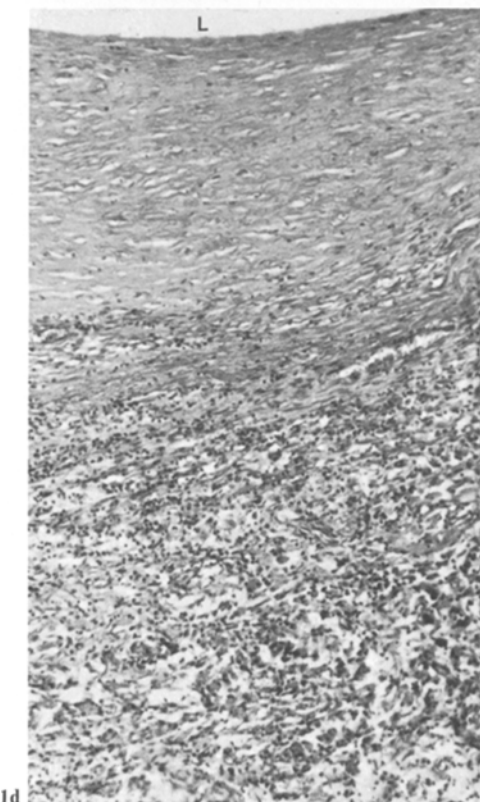
a



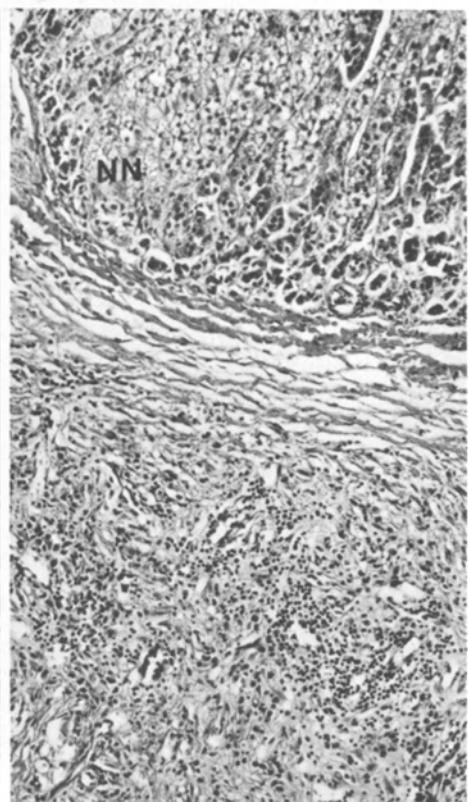
b



c



1d



1e



Abb. 2. Diffuser Fibrosierungsprozeß im mesenterialen Fettgewebe mit partieller Einscheidung des Duodenums (*D*); kleine Inseln erhaltenen Fettgewebes (*F*) sowie geschwollene jedoch nichtinfiltrierte Lymphknoten (*Lk*) (S 902/77, 52 j.w.)

mantelung keine Deformierung oder Verkleinerung der Nieren. Gleichartige Umhüllung der Milz und Nebennieren. Identische Umwandlung des epicardialen Fettgewebe über dem re. Herzen mit Ausbildung eines derben, bis 1,7 cm starken, die re. Coronararterie bis zum Ostium umgebenden, schwielennähnlichen Infiltrats; fokal Ausbreitung des Prozesses bis zum Endocard (Abb. 6a). Intrakraniell auf einer Länge von 1,5 cm Einhüllung der A. basilaris sowie Ummauerung der Hypophyse ohne Destruktion der Sella. In beiden Lungen miliare, sehr dicht stehende, auf der Schnittfläche prominente grau-weiße, derbe Knötchen (Abb. 4a). Zunahme der nodulären Infiltrate zur Peripherie hin, stärkste Ausprägung der Veränderungen in beiden Lungenunterlappen; außerdem kleine cystenartige Parenchymalterationen und Fibrosierung der Pleura.

Die *mikroskopischen* Untersuchungen zeigen in allen betroffenen Regionen einen entzündlich-fibrosierenden Prozeß (Abb. 1 d, e, 3 b, 6, 9). Die Alterationen des Fettgewebes gehen mit einem weitreichenden Fettzellschwund bis auf wenige kleine Zellinseln einher. Dabei findet sich ein oft granulomatöses Entzündungsinfiltrat aus vielen Plasmazellen, Lymphocyten und einigen Granulocyten (Abb. 7a). Einen wesentlichen Bestandteil bilden weiterhin Histiocyten und cytoplasmareiche, feinvakuolisierte Schaumzellen (Abb. 6a, 7c). Die abschnittsweise in fascikulärer Gruppierung angeordneten Histiocyten besitzen ein z.T. breites, z.T. spindelförmiges Cytoplasma und sind wie die Xanthomzellen mit Fett belad-

Abb. 1a–e. Typische Manifestation der Xanthofibrogranulomatose: **a** Diffuser tumorförmiger Sklerosierungsprozeß im retroperitonealen paraaortalen Fettgewebe (*X*) mit Fortsetzung in den Nierenhilus; keine Ummauerung des Ureters (*U*); *Ao* Aorta (S 902/77, 52 j.w.). **b** Partielle Umscheidung der Aorta mit fleckiger Infiltration der Adventitia (→); keine Gefäßeinengung (S 252/77, 72 j.m.). **c** Gleichartige Umwandlung des Nierenbeckenfettgewebes; Nierenbeckenschleimhaut und Parenchym unverändert (S 252/77, 72 j.m.). **d** Perivaskuläre Lokalisation des entzündlich-fibrösen Prozesses, kein Übergreifen auf die Media. *L* Gefäßlichtung; H.E., Vergr. 100×. **e** Ausbreitung im paraadrenalen Gewebe, dabei vollständiger Schwund des originären Fettgewebes; keine Infiltration der Nebenniere (*NN*); Goldner, Vergr. 100×

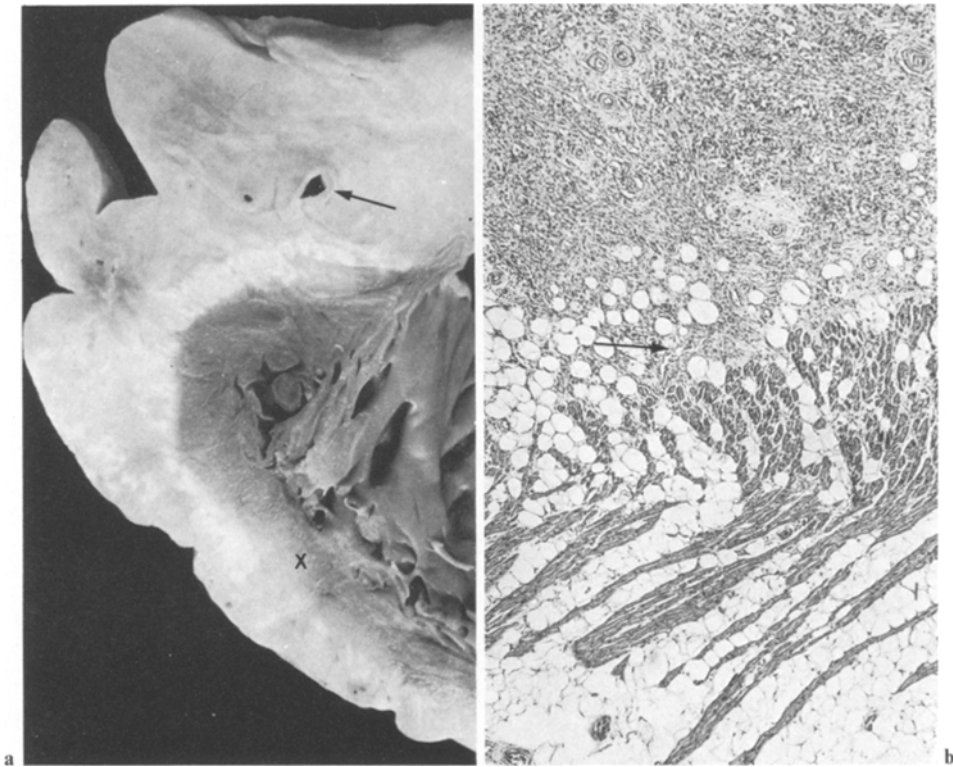


Abb. 3a und b. Cardiale Manifestation der Xanthofibrogranulomatose: **a** Feinfleckige und diffuse blasse Infiltration des epicardialen Fettgewebes mit Einhüllung der rechten Herzkranzarterie (→) und fokal unscharfer Abgrenzung vom Myocard (X) (S 902/77, 52 j.w.). **b** Gefäßreicher entzündlicher Fibrosierungsvorgang im Epicard mit Transformation des Fettgewebes; herdförmig Übergreifen der Veränderungen auf das stark lipomatös alterierte Myocard (→); H.E., Vergr. 40 ×

den (Abb. 8). An noch erhaltenen Fettzellen zeigen sich Auflösungserscheinungen, indem die Zellmembran unscharf konturiert ist und sich offenbar abräumende histiocytäre Zellelemente anlagern (Abb. 7b). Außer einer capillären Vaskularisation sieht man eine Bindegewebsentwicklung aus ungeordneten Kollagen- und Reticulinfasern, die dort besonders stark ausgeprägt ist, wo entzündliche Infiltrate spärlich sind (Abb. 9). Gewebnekrosen sind nicht zu erkennen.

Der gesamte Prozeß zeigt eine auffallende Zuordnung zu großen Gefäßen mit Befall des adventitiellen Gewebes; Media und Intima erscheinen intakt (Abb. 1 d). Auch Nieren, Nebennieren, Pankreas und Milz sind in gleicher Weise von der sklerosierenden Läsion umgeben, ohne daß eine sichere Parenchyminvasion vorliegt. Genauso ist das epicardiale Fettgewebe im Bereich des re. Herzens transformiert, zudem finden sich die Veränderungen abschnittsweise im angrenzenden Myocard und erstrecken sich bis zum Endocard. Die Untersuchung der Hypophyse ergibt eine Parenchyminfiltration, wobei die Neurohypophyse offenbar weitgehend durch Bindegewebe ersetzt ist.

Auch in den Lungen liegt ein granulomatös-entzündlicher Prozeß vor, der sich im Interstitium abspielt und mit Fibrosierung einhergeht (Abb. 4b, c).

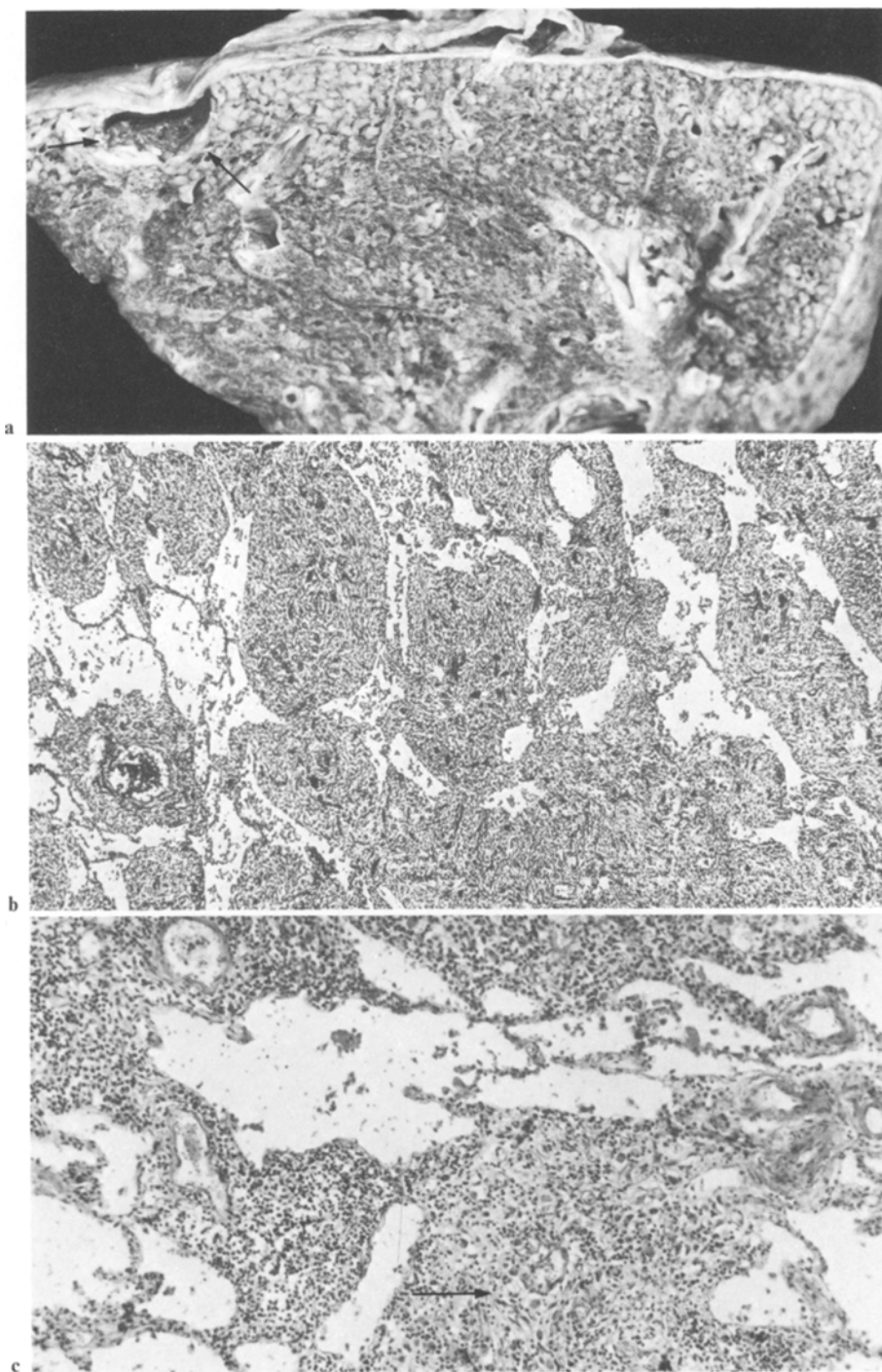


Abb. 4a-c. Befall der Lunge im Rahmen der Xanthofibrogranulomatose (S 252/77, 72j.m.): **a** Multiple kleine granulomartige Herde mit Massierung in der Lungenperipherie. Subpleurale Cystenbildung (\rightarrow), Pleura verdickt. **b** Starke Verbreiterung, entzündliche Infiltration und Fibrosierung des Interstitiums; z.T. noch granulomatös-herdförmiger Charakter der Läsion; alveoläre Grundstruktur weitgehend aufgehoben; H.E., Vergr. 40 \times . **c** Unterschiedlich dichte, vornehmlich rundzellige Entzündungsinfiltration im Interstitium, fokal einsetzende Fibrosierung (\rightarrow); H.E. Vergr. 100 \times

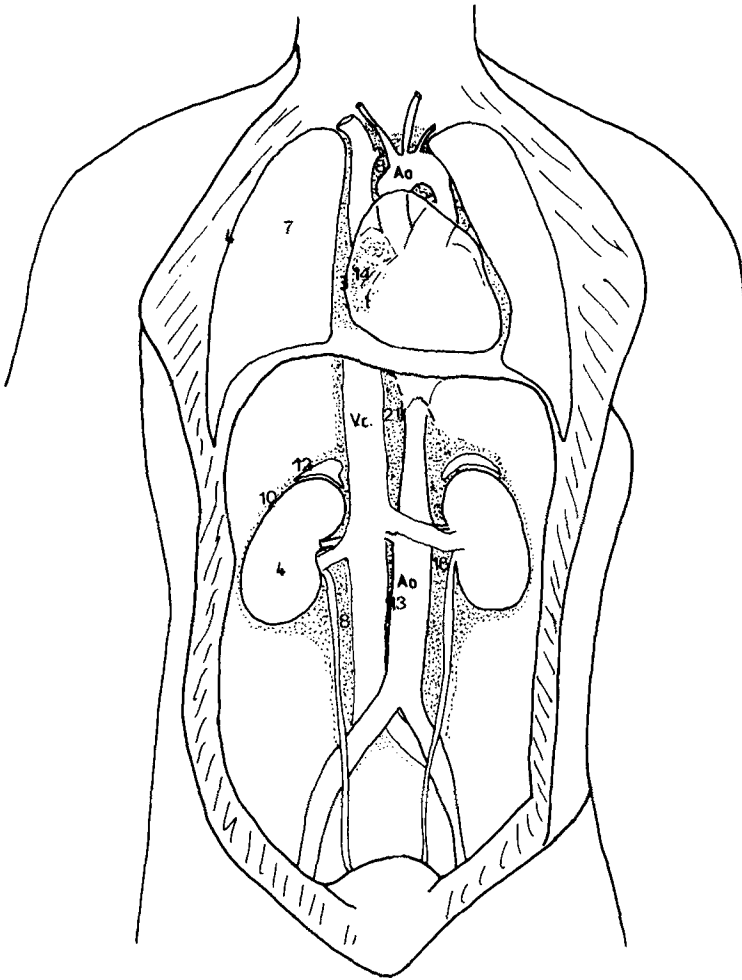


Abb. 5. Xanthofibrogranulomatose: Schematische Darstellung der typischen Lokalisationsorte und Angabe der Manifestationshäufigkeit (vgl. Tabelle 2)

Das Infiltrat besteht auch hier aus Lymphocyten, Plasmazellen, einzelnen eosinophilen Granulocyten und großen Histiocyten, hin und wieder mehrkernig. Gelegentlich ist in ihnen Fett abgelagert. Mit der cellulären Infiltration geht eine starke capilläre Gefäßproliferation einher. Mit zunehmender Bindegewebsentwicklung kommt es zum Verlust der alveolären Grundstruktur und zur Ausbildung kleincystischer Hohlräume.

Fall 2

52j. Frau; etwa 1 Monat vor dem Tode angeblich fieberhafter grippaler Darminfekt, danach anhaltende Appetitlosigkeit, Übelkeit und Gewichtsverlust.

Klinische Befunde. Tumorverdächtiger Tastbefund im Abdomen. Blutdruck 150/90 mm Hg. BSG 57/93 mm/h. Gesamteiweiß 6,8%. Serumelektrophorese: bei Hypalbuminämie (44,5%) Erhö-

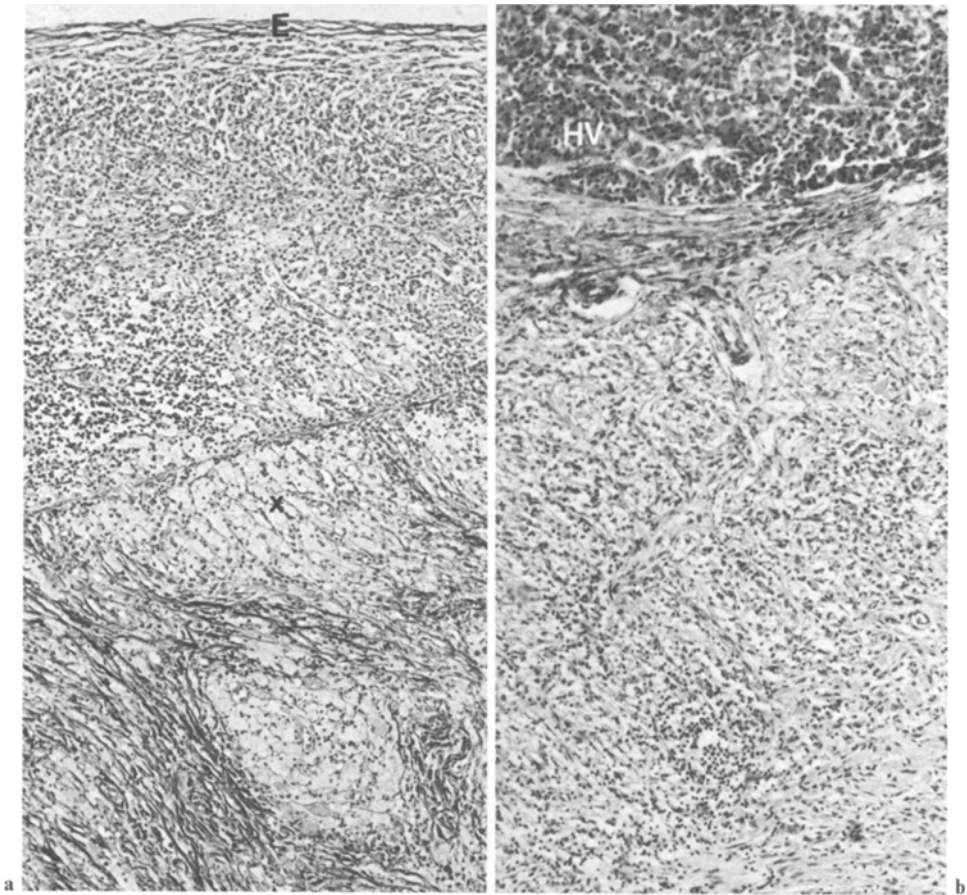


Abb. 6a und b. Xanthofibrogranulomatöse Organinfiltration: **a** Herz: Entzündungsinfiltrate, Schaumzellnester (X) und streifige Fibrosierung im Myocard mit Ausdehnung bis zum Endocard (E); v. Gieson, Vergr. 100 \times . **b** Hypophyse: Lockeres, rundzelliges Infiltrat sowie leichte Faservermehrung im Hypophysenhinterlappen mit Distorsion der Neurofibrillenbündel; HV Hypophysenvorderlappen; v. Gieson, Vergr. 100 \times

hung sämtlicher Globulinfraktionen (α_1 : 7,5%, α_2 : 13,9%, β : 11,8%, γ : 22,1%). Geringe Leukocytose (9000) mit relativer Lymphocytose.

Prob laparotomie wegen Verdachts auf das Vorliegen eines retroperitonealen Sarkoms; 1 Tag später Tod infolge massiver Lungenembolie.

Pathologisch-anatomische Befunde (Sektion Nr. 902/77). Tumorförmige diffuse Verdickung und Induration des retroperitonealen und mesenterialen Fettgewebes; dabei Ummauerung, aber keine Kompression der Aorta abdominalis und V. cava inf. (Abb. 1a); Fortsetzung des Prozesses in das Fettgewebe beider Nierenbecken mit leichter Stenose des Nierenbeckenausgangs, jedoch keine periureterale Ausdehnung. Gleichartige Veränderungen paraadrenal und peripankreatisch. Starke Verbreiterung und Konsistenzvermehrung der Mesenterialwurzel und des Dünndarmmesenteriums mit Einmauerung des Duodenums, größter

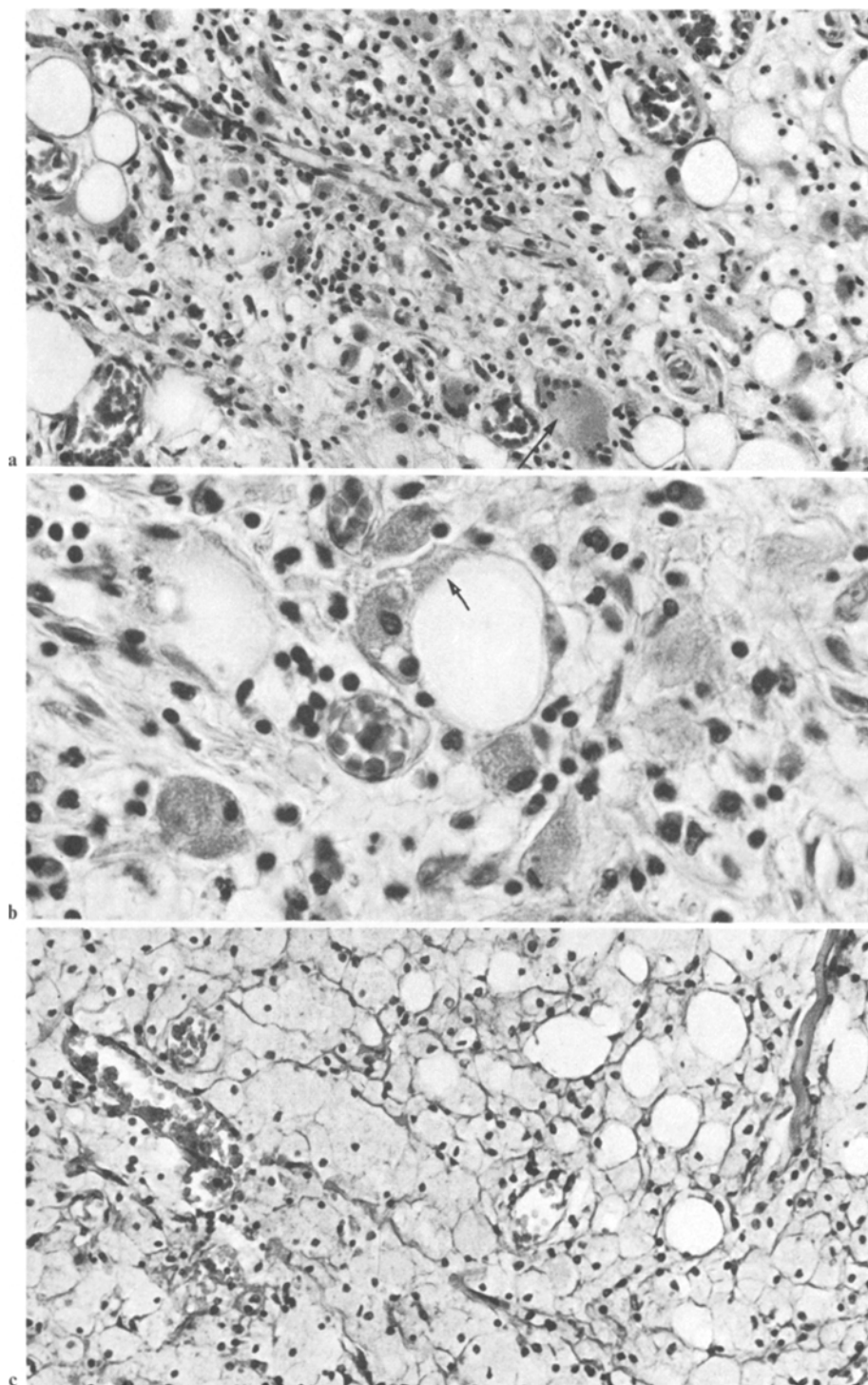


Abb. 7 a – c. Histologische und cytologische Kriterien der Xanthofibrogranulomatose: **a** Vornehmlich lymphoplasmazelluläres Entzündungsinfiltrat, weiterhin große, cytoplasmareiche histiocytäre Zellformen und Riesenzellbildung (→); starke Vaskularisation. Wenige erhaltene Fettzellen. H.E., Vergr. 250 ×. **b** Neben einzelnen Granulocyten, Lymphocyten und Plasmazellen große Zellen mit breitem, dunklerem Cytoplasma und exzentrischer Kernposition; Anlagerung dieser histiocytären Zellen an eine Fettzelle mit partieller Auflösung der Zellmembran (→); H.E., Vergr. 630 ×. **c** Dichte Aggregation von Xanthomzellen mit feinvakuolärem Cytoplasma und pyknotischen Zellkernen; H.E., Vergr. 250 ×.

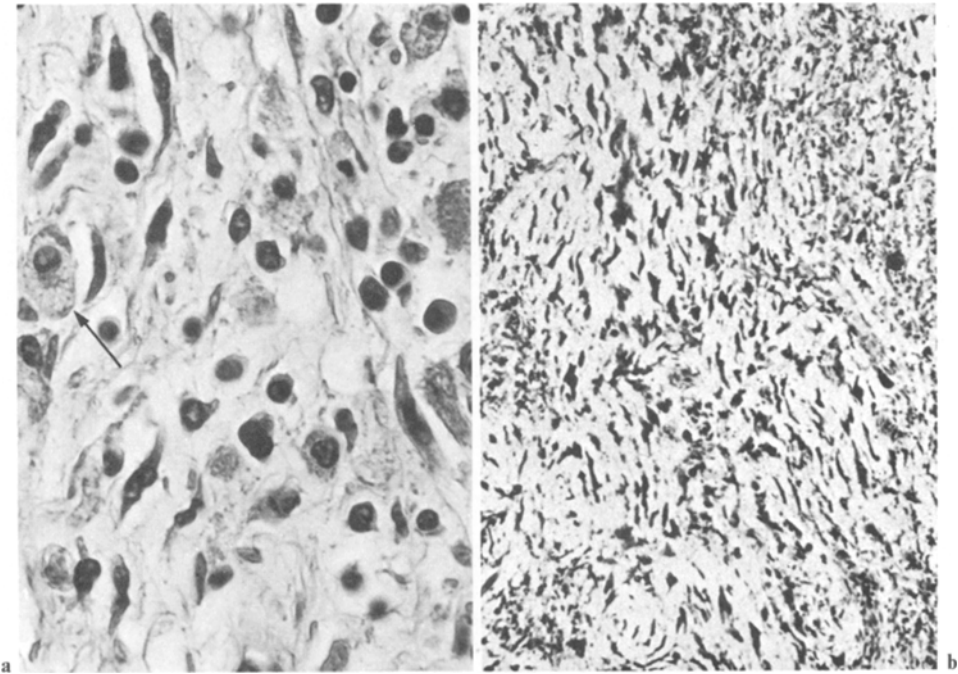


Abb. 8a und b. Histiocytenproliferation im Rahmen der Xanthofibrogranulomatose: **a** Cytoplasmareiche, vacuolisierte Zellen mit breiterem, ovalem Zelleib (→) neben spindelförmigen Histiocyten; H.E., Vergr. 630 ×. **b** Fascikuläre Anordnung der proliferierten Histiocyten, Anfüllung des spindelförmigen Cytoplasmas mit Lipid; Fettfärbung (Scharlachrot), Vergr. 250 ×

Durchmesser der schwielentartigen Läsion 13 cm, Stärke bis 3,5 cm (Abb. 2). Identische grau-weiße, fleckige Induration des epicardialen Fettgewebes ventral über dem re. Vorhof und der angrenzenden Kammerregion, Durchmesser bis 9 cm, mit Umscheidung der re. Herzkranzarterie (Abb. 3a). Im Mediastinum direkt neben dem Truncus brachiocephalicus eine 3,5 cm durchmessende knotige Infiltration. Außerdem kleine, flache, grau-weiße Infiltrate im Omentum majus, auf der Darmserosa und dem parietalen Peritoneum.

Mikroskopisch zeigen alle betroffenen Regionen einen einheitlichen Prozeß, der als teils granulomatöse und wechselnd stark fibrosierende Entzündung imponiert. Das Infiltrat besteht insbesondere aus Plasmazellen und Lymphocyten sowie unterschiedlich konfigurierten, z.T. cytoplasmareichen Histiocyten; der spindelförmige oder breite, aufgehellte Zelleib enthält reichlich Fetttropfen. Vereinzelt sind voluminöse xanthomatöse Zellen nachweisbar, weiterhin wenige eosino- und neutrophile Granulocyten, Mastzellen sowie Russel-Körperchen. Nekrosen finden sich nicht, dagegen ist das originäre Fettgewebe weitgehend geschwunden bzw. durch kollagenes und retikuläres Bindegewebe ersetzt (Abb. 9). Dabei liegen abschnittsweise größere, zellarme, narbenähnliche Bindegewebszüge vor. Die großen Gefäße und Organe werden von dem diffusen Sklerosierungsprozeß umhüllt, jedoch nicht infiltriert (Abb. 1 e). Lediglich im

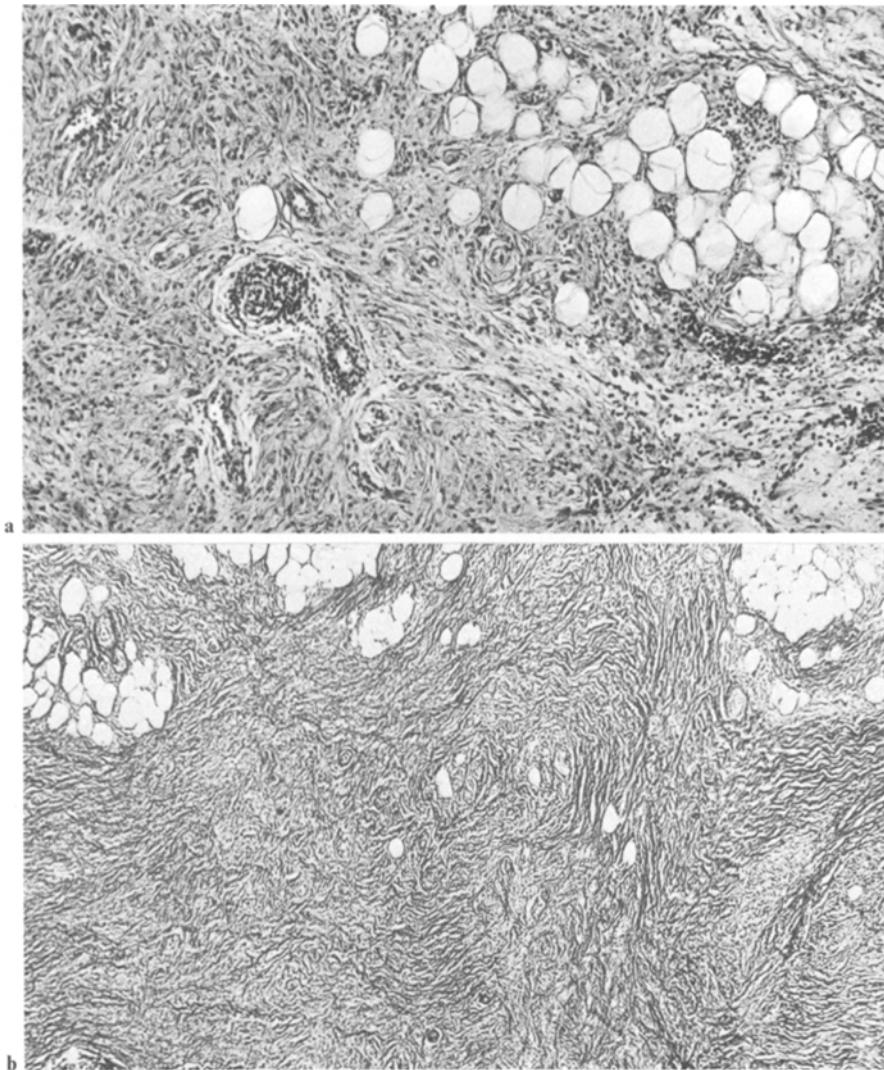


Abb. 9a und b. Sklerosierung im Rahmen der Xanthofibrogranulomatose: **a** Vermehrte Entwicklung angedeutet geflechtartigen Bindegewebes; herdförmig kleine restliche Entzündungsinfiltrate sowie intakte Fettzellgruppen; H.E., Vergr. 100 \times . **b** Starke narbenähnliche Umwandlung des Fettgewebes mit Ausbildung zell- und gefäßarmen kollagenen Bindegewebes; v. Gieson, Vergr. 40 \times

Bereich des Duodenums greift die Läsion vom Mesenterium auf äußere Anteile der Muscularis propria über und drängt die atrophischen Muskelbündel auseinander. Dies gilt auch für das Herz, indem das stark lipomatös transformierte Myocard stellenweise in die Veränderungen einbezogen ist (Abb. 3b). Die histologische Untersuchung der Hypophyse ergibt überraschenderweise eine gleichartige Infiltration der Kapsel und der Neurohypophyse (Abb. 6b).

Gesamtbeurteilung der beiden Fälle

Die morphologischen Befunde zeigen das Vorliegen eines generalisierten pseudotumorösen Prozesses auf, der sich vornehmlich im retroperitonealen, mediastinalen und epicardialen Fettgewebe abspielt, darüber hinaus sich jedoch in unterschiedlicher Weise an anderen Stellen manifestiert. Dabei handelt es sich um ein granulomatös-inflammatorisches und sklerosierendes Geschehen, das in Verbindung mit den histiocytären Lipidablagerungen und den Schaumzellherden als Xanthofibrogranulomatose bezeichnet wird. Lymphknoten, Milz und Knochenmark sind frei von Infiltraten.

Diskussion

Trotz gewisser Unterschiede in der Ausbreitung und der Histomorphologie sind die beiden dargestellten Fälle durchaus miteinander vergleichbar und gehören zu dem seltenen, klinisch und pathologisch unklaren Krankheitsbild der „Xanthofibrogranulomatose“ (Martin et al., 1975). Die nomenklatorische Vielfalt (s. Tabelle 1) ist Ausdruck der Unsicherheit in der Zuordnung dieses Prozesses, der in seinem Verlauf und im pathomorphologischen Aspekt offenbar keiner Gesetzmäßigkeit unterliegt. Hinzu kommt eine im Einzelfall schwierige Abgrenzung von ungewöhnlichen Verlaufsformen der retroperitonealen Fibrose Ormond (Cameron et al., 1961; Morgan et al., 1966; Comings et al., 1967; Harbrecht, 1967; Salmon, 1968; Mackenzie, 1970; Lit. s. Dölle, 1972; Mende et al., 1974), der Panniculitis Weber-Christian (Steinberg, 1953; Arnold und Bainborough, 1963; Milner und Mitchison, 1965; Ogden et al., 1965; Shafiroff und Kau, 1966) oder der Histiocytosis X (Chester, 1931; Chiari, 1931; Jghenti, 1931; Oberling, 1935; Goldner und Volk, 1955; Hou-Jensen et al., 1973; Volmer, 1975).

Alter, Geschlecht, Klinik

Aus den Übersichtsarbeiten über die lokalisierten retroperitonealen Prozesse (Haferkamp, 1959; Haferkamp und Martinez-Tello, 1964; Kahn, 1973) einerseits und der Zusammenstellung generalisierter Erkrankungsverläufe (Tabelle 2, Abb. 5) andererseits ist eine Altersdisposition erkennbar: Bevorzugt betroffen ist das mittlere Lebensalter, der Altersdurchschnitt beträgt etwa 50 Jahre; der jüngste mitgeteilte Fall betraf eine 29jährige Frau (Dietrich, 1913), der älteste Patient war 72 Jahre alt (Arnold und Bainborough, 1963; Fall 1).

Eine eindeutige Geschlechtsdisposition scheint es trotz leichten Überwiegens des männlichen Geschlechts (3:2) nicht zu geben (Haferkamp und Martinez-Tello, 1964). Ob adipöse Menschen — wie in unseren Fällen — häufiger erkranken, geht aus der Literatur nicht hervor.

Das klinische Erscheinungsbild der Xanthofibrogranulomatose ist uncharakteristisch und besteht in allgemeiner Schwäche, Mattigkeit, Leistungsminderung, Appetitlosigkeit, gelegentlichem Erbrechen und Gewichtsverlust (Nöthen, 1920; Steinberg, 1953; Goldner und Volk, 1955; Haferkamp, 1959; Shafiroff und Kau, 1966; Russo und Esterly, 1967; Rosas-Urbe et al., 1970). Weiterhin wird auf unbestimmte Bauchschmerzen hingewiesen (Dietrich, 1913; Steinberg, 1953; Haferkamp, 1959; Reed und Stinley, 1959; Waltenberg, 1962; Shafiroff und Kau, 1966; Comings et al., 1967). Über Neigung zu Durchfällen, wie sie in unseren Beobachtungen angegeben wurde, wird lediglich

in einem Fall berichtet (Salmon, 1968). Im übrigen ist die Symptomatik von der Manifestation des Prozesses bestimmt, so z.B. Schmerzen hinter dem Auge oder Exophthalmus bei Befall des Retrobulbärtraumes (Dietrich, 1913; Comings et al., 1967), Hustenreiz und Atemnot bei Lokalisation in Mediastinum und Lungen (Reed und Stinley, 1959; Waltenberg, 1962; Haferkamp und Martinez-Tello, 1964; Comings et al., 1967).

Hauptbefunde scheinen bei den klinischen und laborchemischen Untersuchungen eine mäßige bis starke Beschleunigung der BSG (Haferkamp, 1959; Waltenberg, 1962; Haferkamp und Martinez-Tello, 1964; Comings et al., 1967; Kahn, 1973; Kell und Schumann, 1973) und bei zumeist normalem Gesamteiweiß in der Elektrophorese eine relative Hyperglobulinämie mit Vermehrung insbesondere der γ -Globuline zu sein (Haferkamp, 1959; Comings et al., 1967; Kössling, 1968). In der Immunelektrophorese wurde ein Anstieg der IgA-Fraktion bemerkt (Martin et al., 1975). Eine Anämie geringeren Grades wird mehrfach angegeben (Steinberg, 1953; Haferkamp, 1959; Waltenberg, 1962; Haferkamp und Martinez-Tello, 1964; Russo und Esterly, 1967).

Symptomatik und klinische Untersuchungsergebnisse der Xanthofibrogranulomatose sind in vielen Einzelheiten vergleichbar mit der Klinik der retroperitonealen Fibrose Ormond (Lit. s. Harbrecht, 1967 und Dölle, 1972); die sich im Verlauf dieser Erkrankung sich in bis zu 50% der Fälle entwickelnde renale Komplikation mit Urämie (Lit. s. Dölle, 1972) ist für eine xanthofibrogranulomatöse Läsion jedoch uncharakteristisch. Insgesamt sind die Befunde unspezifisch, sie können aber auch als Hinweis für das Vorliegen eines chronisch-entzündlichen Prozesses, einer Autoimmunerkrankung oder einiger lymphatischer Systemerkrankungen gewertet werden.

Pathologisch-anatomische Befunde

1. Lokalisation, Ausbreitung. Grundsätzlich kommen die Läsionen xanthofibrogranulomatöser Art lokalisiert (Oberling, 1935; Melicow, 1953; Haferkamp, 1959; Haferkamp und Martinez-Tello, 1964; Weeks et al., 1964; Kössling, 1968; Schäfer, 1969; Kahn, 1973; Kell und Schumann, 1973; Arvis et al., 1975) und generalisiert (Dietrich, 1913; Nöthen, 1920; Chester, 1931; Melicow, 1953; Steinberg, 1953; Goldner und Volk, 1955; Haferkamp, 1969; Waltenberg, 1962; Arnold und Bainborough, 1963; Handelsman und Shelley, 1965; Milner und Mitchison, 1965; Ogden et al., 1965; Shafiroff und Kau, 1966; Rosas-Uribe et al., 1970; Hou-Jensen et al., 1973; Kahn, 1973; Martin et al., 1975) vor, wobei die Abgrenzung im Einzelfall schwierig sein kann. Nach unserer Ansicht könnte es sich bei diesen Subtypen um verschiedene Zustandsbilder bzw. Ausprägungsgrade eines einheitlichen Prozesses handeln. Die generalisierten Krankheitsformen zeigen hinsichtlich der topographischen Verteilung ein recht kennzeichnendes Muster auf (Tabelle 2, Abb. 5): Bis auf eine Ausnahme ist in allen Fällen der Retroperitonealraum betroffen, wobei die paraaortale Region etwa in Höhe der Nierenarterien im Vordergrund steht. Kontinuierlich setzt sich die Veränderung oft in die Radix mesenterii und insbesondere in das Nierenbekenfettgewebe fort. Die Nierenfettkapsel und die periadrenale Zone ist ebenfalls häufig mit einbezogen. Im Gegensatz zur idiopathischen retroperitonealen Fibrose (Ormond, 1948; Lit. s. Harbrecht, 1967, und Dölle, 1972) ist eine Umscheidung der Ureteren nicht unbedingt typisch, obwohl die periureterale Manifestation mit Obstruktion des Ureters und ihren Folgen beschrieben ist (Haferkamp, 1959; Reed und Stinley, 1959; Morgan et al., 1966; Shafiroff und Kau, 1966; Russo und Esterly, 1967; Hou-Jensen et al., 1973; Martin et al., 1975). Außer im Retroperitoneum findet sich die Xanthofibrogranulomatose oft im mediastinalen Fettgewebe in der Umgebung der Aorta und Vena cava superior. Charakteristisch scheint weiterhin eine Beteiligung des Herzens zu sein: In 14 der 22 aufgeführten Beobachtungen waren entsprechende Veränderungen des epicardial-

Tabelle 2. Manifestationshäufigkeit „generalisierter“ xanthofibrogranulomatöser Prozesse

Ort	Anzahl	Autor ^a
<i>Fettgewebe</i>		
Epicard	14	[1, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 18, 20a, b]
Mediastinum	8	[7a, 9, 10, 11, 15, 16, 20a, b]
Mesenterium	10	[5, 6, 7b, 10, 12, 14, 15, 17, 19, 20b]
Retroperitoneum	21	[1, 2, 4, 5, 6, 7a, b, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20a, b]
Nierenhilus	16	[1, 2, 3, 5, 6, 7a, b, 10, 12, 14, 15, 16, 18, 19, 20a, b]
Nierenkapsel	10	[2, 4, 5, 7a, b, 12, 14, 15, 18, 20a]
Periureteral	8	[7b, 8, 11, 12, 13, 15, 16, 18]
Periadrenal	12	[1, 2, 5, 7a, b, 10, 12, 15, 16, 18, 20a, b]
Peripankreatisch	7	[1, 12, 13, 15, 17, 20a, b]
Paraaortal	15	[1, 4, 6, 7a, b, 8, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 19, 20a, b]
Paracaval	6	[1, 9, 10, 14, 15, 20b]
Subcutis	3	[3, 5, 10]
Orbita	1	[1]
<i>Seröse Häute</i>		
Pleura	4	[2, 3, 9, 16]
Pericard	3	[4, 11, 15]
Peritoneum	4	[1, 4, 16, 20b]
Hirnhäute	4	[1, 6, 10, 18]
<i>Organe</i>		
Herz (Myo-Endocard)	7	[1, 3, 15, 16, 18, 20a, b]
Lunge	7	[1, 2, 3, 10, 15, 16, 20a]
Leber	8	[1, 2, 3, 4, 5, 10, 16, 17]
Niere	4	[1, 4, 6, 16]
Milz	3	[2, 5, 6]
Hypophyse	5	[1, 4, 16, 20a, b]
Lymphknoten	3	[2, 5, 6]
Knochen	3	[4, 5, 6]

^a Verzeichnis der Autoren s. Tabelle 1 (Zahl in eckigen Klammern)

len Fettgewebes festzustellen, hauptsächlich der Vorhof-Kammerregion des rechten Herzens mit Umscheidung der Coronararterie. Inwieweit eine Lipomatosis cordis eine dortige Manifestation begünstigt, ist unbekannt. Durch die topographische Zuordnung zum Gefäßband der Aorta ergibt sich eine gewisse Gesetzmäßigkeit in der Ausbreitung des xanthofibrogranulomatösen Prozesses. Dies gilt jedoch nicht unbedingt für die Organmanifestationen wie Lunge, Leber oder Hypophyse sowie für das vereinzelt beschriebene Auftreten im Peritoneum, in den Hirnhäuten und der Orbita (s. Tabelle 2). Allerdings wurde die Beteiligung einiger Organe wie z.B. Hypophyse und Leber erst bei der mikroskopischen Untersuchung nachgewiesen, da speziell nach einer Systemerkrankung im Sinne einer Histiocytosis X gefahndet wurde. Ein Befall von Knochenmark, Milz und Lymphknoten ist im Rahmen der Xanthofibrogranulomatose jedoch eher ungewöhnlich. Mit Defekten einhergehende xanthomatöse Knocheninfiltrate wurden lediglich von Melicow (1953) sowie Goldner und Volk (1955) mitgeteilt; wir konnten bei unseren Fällen weder röntgenologisch noch morphologisch Skeletveränderungen beobachten.

2. *Makroskopie.* Der makroskopische Aspekt einer xanthofibrogranulomatösen Läsion wird bestimmt durch eine plattenartige, gelegentlich auch knotige Umgestaltung des visceralen Fettgewebes, die mit erheblicher Konsistenzvermehrung einhergeht (Dietrich, 1913; Goldner und Volk, 1955; Haferkamp, 1959; Waltenberg, 1962; Shafiroff und Kau, 1966; Martin et al., 1975). Dabei zeigt die Schnittfläche eine grau-weiße Farbe mit fleckig blaß-gelblichen Zonen (Steinberg, 1953; Rosas-Urbe et al., 1970). Lokalisierte Prozesse können kapselartig begrenzt sein (Oberling, 1935; Kyriakos und Kempson, 1976), bei den diffusen oder generalisierten Formen ist eine scharfe Demarkierung von dem intakten Fettgewebe nicht möglich. Charakteristisch ist die Beziehung zu Gefäßen und Organen: diese werden eingehüllt, ohne daß eine Kompression oder Formveränderung zu erkennen ist (Haferkamp, 1959; Reed und Stinley, 1959; Shafiroff und Kau, 1966; Rosas-Urbe et al., 1970; Hou-Jensen et al., 1973). Sieht man von den granulomatösen Lungenherden einmal ab, sind knotige Organinfiltrate für dieses Krankheitsbild nicht typisch.

3. *Mikroskopie.* Das histologische Bild ist durch die verschiedenen, namengebenden Komponenten gekennzeichnet, die — jede für sich genommen — auf eine Verwandtschaft zur Ormondschen, Weber-Christianschen bzw. Hand-Schüller-Christianschen Erkrankung hindeuten (Steinberg, 1953; Handelsman und Shelley, 1965; Ogden et al., 1965; Shafiroff und Kau, 1966; Harbrecht, 1967; Doerr et al., 1971; Dölle, 1972). Der granulomatöse Charakter ergibt sich aus einer oft herdförmig betonten entzündlichen Zellaggregation in nekrosefreien Zonen (Chester, 1931; Oberling, 1935; Haferkamp, 1959; Haferkamp und Martinez-Tello, 1964; Kössling, 1968; Hou-Jensen et al., 1973; Martin et al., 1975; Kyriakos und Kempson, 1976). Das Entzündungsinfiltrat setzt sich aus Lymphocyten, auffallend vielen, großen Plasmazellen mit gelegentlich Russel-Körperchen, einzelnen neutro- und eosinophilen Leukocyten sowie zahlreichen histiocytären Zellen zusammen; vereinzelt kommen mehrkernige Riesenzellen vor. Die Besonderheit stellen die Histiocyten dar (Oberling, 1935; Steinberg, 1953; Goldner und Volk, 1955; Haferkamp, 1959; Waltenberg, 1962; Milner und Mitchison, 1965; Ogden et al., 1965; Shafiroff und Kau, 1966; Rosas-Urbe et al., 1970; Hou-Jensen et al., 1973; Martin et al., 1975; Kyriakos und Kempson, 1976): sie liegen teilweise in fascikulärer Gruppierung vor und enthalten in ihrem sehr unterschiedlich geformten, teils spindeligen, teils voluminösen, aufgetriebenen Cytoplasma reichlich Fetttropfen; weiterhin finden sich in wechselndem Maße Schaumzellaggregate. Bei den Fettsubstanzen, die polarisationsoptisch doppelbrechend sind (Dietrich, 1913; Chester, 1931; Haferkamp, 1959; Haferkamp und Martinez-Tello, 1964), handelt es sich um ein Gemisch aus Neutralfetten und Cholesterinestern (Dietrich, 1913; Chester, 1931; Oberling, 1935; Melicow, 1953; Goldner und Volk, 1955; Haferkamp, 1959; Arnold und Bainborough, 1963), dabei soll der Cholesterinanteil nach quantitativer Analyse 27,06% ausmachen (Dietrich, 1913).

Zwischen den granulomatösen Infiltraten, die oft mit einer starken capillären Vaskularisation verbunden sind (Haferkamp, 1959; Russo und Esterly, 1967; Kössling, 1968; Hou-Jensen et al., 1973), und den lipidspeichernden Histiocyten

Tabelle 3. Differentialdiagnose
der Xanthofibrogranulomatose

Panniculitis Weber-Christian
Idiopathische Fibromatose
Retroperitoneale Fibrose Ormond
Histiocytosis X (Hand-Schüller-Christian)
Juveniles Xanthogranulom
Fibröses Histiocytom
Fibro-xanthosarkom (malignes fibröses Histiocytom)
Liposarkom
Lymphogranulomatose Hodgkin

liegen kleine Restgruppen originären, intakten Fettgewebes. Das morphologische Bild läßt an einen Abbau der reifen Fettzellen durch das „entzündliche“ Infiltrat denken, ohne daß Fettgewebsnekrosen wie bei einer Pankreatitis vorliegen. Mit dem Schwund des ursprünglichen Fettgewebes korreliert ein Rückgang des zellulären Infiltrats und gleichzeitig eine zunehmende Entwicklung retikulärer und kollagener Bindegewebsfasern (Goldner und Volk, 1955; Haferkamp, 1959; Shafiroff und Kau, 1966; Kössling, 1968). Aus der Fibrosierung resultiert der Eindruck eines Sklerosierungsprozesses, der abschnittsweise durchaus an eine retroperitoneale Fibrose erinnert (Reed und Stinley, 1959; Cameron et al., 1961; Morgan et al., 1966; Comings et al., 1967; Harbrecht, 1967; Dölle, 1972).

Der Aufbau der Organherde ist mit den Alterationen des Fettgewebes prinzipiell identisch, die quantitative Verteilung der einzelnen Komponenten ist jedoch im Einzelfall variabel. In Übereinstimmung mit dem makroskopischen Befund macht der xanthofibrogranulomatöse Prozeß in der Regel an den Organgrenzen halt. Ausnahmen hiervon mit Invasion z.B. des Nieren- und Lebergewebes zu- meist entlang der Gefäße (Chester, 1931; Steinberg, 1953; Arnold und Bainborough, 1963; Rosas-Urbe et al., 1970; Hou-Jensen et al., 1973) oder äußerer Mediaabschnitte der Aorta (Kössling, 1968) werden beschrieben. Auch ein Übergreifen des Infiltrats auf muskuläre Organe, verbunden mit zunehmendem Schwund der Muskulatur, wie wir es am Herzen beobachteten, kommt vor. Auffallend ist schließlich die auch von anderen Autoren aufgezeigte Umhüllung der Hypophyse mit Infiltration des Hinterlappens (Dietrich, 1913; Melicow, 1953; Hou-Jensen, 1973), wobei sich in unseren Fällen kein Hinweis für einen Diabetes insipidus ergab.

Eine Knochenmarksinfiltration durch Lymphocyten und lipidspeichernde Histiocyten sowie eine Markfibrose wird lediglich von Steinberg (1953) im Rahmen eines als systemische Panniculitis bezeichneten xanthofibrogranulomatösen Prozesses dargestellt, ohne daß Knochenumbauvorgänge zu erkennen waren.

Die Zusammenfassung der histologischen Parameter zeigt ein heteromorphes Baumuster der Läsion auf, die Haferkamp (1959) zutreffend als stark vernarben- den und verfettenden granulomatösen Prozeß beschrieben hat, und die von verschiedenen entzündlichen, pseudotumorösen sowie neoplastischen Veränderungen differentialdiagnostisch abzugrenzen ist (Tabelle 3).

Ätiologie, Pathogenese

Die Verursachung eines xanthofibrogranulomatösen Prozesses ist bis heute unklar. Die Vorstellungen reichen von Infektion (Haferkamp, 1959; Haferkamp und Martinez-Tello, 1964; Morgan et al., 1966; Shafiroff und Kau, 1966; Salmon, 1968; Hou-Jensen et al., 1973), Reaktion auf ein unbelebtes schädigendes Agens (Chester, 1931; Melicow, 1953), über Vaskulitis (Barnard, 1929), Autoimmunprozeß (Steinberg, 1953; Milner und Mitchison, 1965; Morgan et al., 1966), Stoffwechselläsion (Oberling, 1935; Haferkamp und Martinez-Tello, 1964; Comings et al., 1967) bis zum primär tumorösen Geschehen (Dietrich, 1913; Nöthen, 1920; Kahn, 1973; Laumonier und Chomette, 1974; Kyriakos und Kempson, 1976). Kössling (1968) hat die in der Literatur angeführten ätiologischen und pathogenetischen Faktoren zusammengestellt und in eine idiopathische und symptomatische Gruppe gegliedert. Neue Befunde, die die Aspekte zur Ätiopathogenese erweitert haben, sind seither nur von Hou-Jensen et al. (1973) mitgeteilt worden: auf Grund der elektronenmikroskopischen Untersuchungen an den histiocytären Elementen mit Nachweis von Granula, die mit denen der Langerhans-Zellen der Haut vergleichbar sein sollen, kommen die Autoren trotz des Fehlens eindeutiger viraler Partikel zu dem Schluß, daß eine zumindest passager abgelaufene Virusinfektion bei der Entstehung der Krankheit eine Rolle spielen könnte.

Andere Überlegungen gehen dahin, ob der Erkrankung eine Arzneimittelreaktion zugrunde liegt (Steinberg, 1953) wie bei der durch Methysergid ausgelösten retroperitonealen Fibrose (Lit. s. Dölle, 1972). Von Shafiroff und Kau (1966) wurde der Gedanke geäußert, daß in den Retroperitonealraum ausfließendes Pankreassekret der auflösende Faktor sein könnte. Ein primärer Enzymdefekt im Tryptophanstoffwechsel mit resultierender Fibrosierung ähnlich wie beim Carcinoidsyndrom (Comings et al., 1967) ist eine zwar interessante, aber durch keinerlei Befunde gestützte These.

Auch hinsichtlich der formalen Pathogenese existieren lediglich Denkmodelle: das erste stammt von Chester (1931), der eine primäre Schädigung durch ein Lipoid annimmt, das Anlaß zu einer abakteriellen Entzündung mit Entwicklung einer spezifischen chronischen Granulationsgeschwulst gibt und in einen bindegewebigen Ausheilungszustand ausmündet. Kössling (1968) interpretiert den Ablauf ähnlich: Am Anfang steht danach ein mononukläres Infiltrat, es kommt zur Vaskularisation, einer Destruktion der normalen Gewebsstruktur, zu einer Reaktion mit Riesenzellen und Phagocytose sowie schließlich zur Faserbildung. Daß die Fibrosierung den Endzustand in diesem stadienhaften Entwicklungsgang darstellt, wird auch von anderen vermutet (Goldner und Volk, 1955; Waltenberg, 1962; Handman und Shelley, 1965; Ogden et al., 1965; Hou-Jensen et al., 1973), wobei die Zuordnung des Prozesses jedoch unterschiedlich ist (s. unten und Tabelle).

Die von Wuketich (1963) angeführten 12 Beobachtungen einer Lipogranulomatose des Epicards können für die Aufklärung der Fettgewebsalterationen nicht herangezogen werden, da sie bei bestehender Pankreatitis pathogenetisch anders zu werden sind. Für die Entstehung der Lungeninfiltrate gibt es keine ausreichende Erklärung. Milner und Mitchison (1965) führen die von ihnen

beschriebenen Lungenveränderungen im Rahmen einer generalisierten Weber-Christianschen Erkrankung auf eine pulmonale Fettembolie zurück, die sich von Gefäßthromben in dem primär geschädigten, entzündlich reaktiv infiltrierten Fettgewebe herleiten soll. Derartige Gefäßveränderungen haben wir jedoch nicht gesehen.

Unterschiedliche Auffassungen gibt es über die Entstehung und Bedeutung der Fett-tragenden Histiocyten. Haferkamp (1959) bzw. Haferkamp und Martinez-Tello (1964) interpretieren den Vorgang als degenerative Verfettung des zellulären Infiltrats. Die Mehrzahl der Untersucher neigt dazu, daß es sich um eine Phagocytose von Lipoiden handelt (Dietrich, 1913; Steinberg, 1953; Goldner und Volk, 1955; Arnold und Bainborough, 1963; Kössling, 1968; Kempson und Kyriakos, 1972; Martin et al., 1975). Schließlich wird auch die Ansicht einer primären Xanthomzellproliferation im Rahmen einer Histiocytosis X vertreten (Oberling, 1935; Hou-Jensen et al., 1973; Volmer, 1975). Die Xanthom- oder Schaumzelle mit benignem Aspekt (Rosas-Urbe et al., 1970), auch Pseudoxanthomzelle genannt (Doerr et al., 1971), ist nach Melicow (1953) eine reticuloendotheliale Zelle mit Lipidphagocytose. Da zudem der Histiocyt nach Kulturstudien als fakultativer Fibroblast (Ozzello et al., 1963) gilt, und durch elektronenmikroskopische Untersuchungen (Fu et al., 1975) auf eine cytogenetische Verwandtschaft zwischen Histiocyt, Fibroblast und Xanthomzelle hingewiesen wird, möchten wir in Verbindung mit den lichtoptischen Befunden den gesamten Vorgang als eine Transformation des Fettgewebes deuten: Danach würde nach einer ätiologisch bisher ungeklärten Membrandestruktion der originären Fettzellen eine „Umlagerung“ der Lipide in Histiocyten stattfinden und nach intracellulärem Abbau der Fettsubstanzen eine fibroblastische Zelleistung mit Entwicklung von Bindegewebe einsetzen. Möglicherweise spielt dabei das Enzym Glycerokinase eine Rolle, deren Aktivität in histologisch vergleichbaren lipophagen Granulomen der Subcutis erhöht ist (Doerr et al., 1971). Ein ähnlicher pathogenetischer Ablauf wird von Steinberg (1953) für die noduläre Panniculitis diskutiert, indem nach möglicherweise initialer chemischer Transformation des Fetts ein Ag-Ak-Mechanismus im Fettgewebe stattfindet, so daß das Fettgewebe als „Schockorgan“ zu interpretieren ist.

Der im zellulären Infiltrat auffallend hohe Plasmazellanteil deutet in Zusammenhang mit den elektrophoretischen Daten auf einen humoralen Immunprozeß hin, wobei die Antigen-Antikörperreaktion vielleicht am Plasmalemm der Fettzelle abläuft. Diese modellhafte Vorstellung zur Ätiopathogenese der Xanthofibrogranulomatose bleibt jedoch hypothetisch.

Warum sich die Veränderungen bevorzugt im Verlauf der Aorta manifestieren, läßt sich ebenfalls nur spekulativ beantworten. Eine Beziehung zur sog. Takayasu-Arteriitis, wie dies im Falle der retroperitonealen Fibrose von Hardmeier und Hedinger (1964) für möglich erachtet wird, halten wir für wenig wahrscheinlich, weil die zu dieser Krankheit gehörende Symptomatik in keinem Fall beobachtet wurde und das morphologische Substrat abweicht. Dagegen könnten neueste elektronenmikroskopische Befunde über die Passagewege und den Stofftransport durch die Aortenwand (Lit. s. Hammersen, 1978) eventuell hilfreich sein für die Erklärung des postulierten Autoimmunmechanismus gerade im paraaortalen Fettgewebe.

Klassifikation, Prognose

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß nach dem pathomorphologischen Aspekt gewisse Beziehungen zwischen der Xanthofibrogranulomatose einerseits und der Histiocytosis X (Typ Hand-Schüller-Christian) (Oberling, 1935; Goldner und Volk, 1955; Hou-Jensen et al., 1973; Volmer, 1975), bestimmten Formen der Panniculitis Weber-Christian (Steinberg, 1953; Arnold und Bainborough, 1963; Handelsman und Shelley, 1965; Milner und Mitchison, 1965; Ogden et al., 1965; Shafiroff und Kau, 1966) sowie der retroperitonealen Fibrose Ormond (Cameron et al., 1961; Harbrecht, 1967; Dölle, 1972; Mende et al., 1974) andererseits bestehen. Wenn auch die Abgrenzung im Einzelfall schwierig sein kann, sollte man grundsätzlich um eine Trennung der von ihren Erstbeschreibern klar definierten Krankheitsbilder bemüht sein. Schon aus terminologischen Gründen ist es problematisch, xanthofibrogranulomatöse Läsionen des Epicards oder des Mediastinums, Formen der Weber-Christianschen Erkrankung wie die sog. mesenteriale Panniculitis (Handelsman und Shelley, 1965; Ogden et al., 1965) sowie außerdem die sklerosierende Thyreoiditis Riedel, die sklerosierende Cholangitis und den sog. Pseudotumor der Orbita unter den Oberbegriff Retroperitoneale Fibrose einzuordnen (Dölle, 1972). Auch der Versuch, alle „fibrosklerotischen“ Prozesse zusammenzufassen, indem sie als differente Manifestation einer einheitlichen fibroblastischen Proliferation zu verstehen sind (Comings et al., 1967), wozu u.a. das Keloid und der M. Dupuytren gehören, erscheint nicht unbedingt gerechtfertigt.

Die von der retroperitonealen Fibrose abweichende Histologie mit der kennzeichnenden, mit Lipidspeicherung einhergehenden histiocytären Proliferation ist in Verbindung mit der topographischen Verteilung und dem Ablauf das Hauptargument für eine nosologische Eigenständigkeit der Xanthofibrogranulomatose. Aufgrund der morphologisch engen Verwandtschaft sollten besondere Manifestations- bzw. Verlaufsformen der Panniculitis Weber-Christian (Steinberg, 1953; Arnold und Bainborough, 1963; Weeks et al., 1964; Handelsman und Shelley, 1965; Ogden et al., 1965; Shafiroff und Kau, 1966) der Xanthofibrogranulomatose zugeordnet werden, da bei diesen Fällen die für die Panniculitis febrilis non-suppurativa (Weber, 1925) typischen subcutanen Knoten das Gesamtbild und den Verlauf nicht bestimmen.

Prinzipiell dreht es sich bei allen Klassifikationsversuchen um die Frage, ob es sich bei der xanthofibrogranulomatösen Läsion um ein entzündliches oder tumoröses Geschehen handelt. Bis heute ist dies nicht entschieden. Haferkamp (1959) betont, daß weder eine Entzündung noch ein Tumor vorliegt und nennt den Prozeß eine Xanthomatose bzw. Granulomatose. Der tumoröse Charakter wurde schon vom Erstbeschreiber einer derartigen Veränderung herausgestellt (Dietrich, 1913), der den Vorgang als autonome Neubildung mit Neigung zum infiltrativen Eindringen in Organe deutete. Laumonier und Chomette (1974) sowie Kyriakos und Kempson (1976) interpretieren die Alterationen als echte, aggressive und metastasierende Geschwulst mit tödlichem Ausgang. Andere Autoren sind in der Beurteilung zurückhaltender, indem sie den Ausdruck „tumorähnlicher“ Prozeß einführen (Hou-Jensen et al., 1973; Kahn, 1973). Die Neigung zu Rezidiven und die Möglichkeit einer Generalisation erkannte Oberling (1935) dem von ihm definierten Xanthogranulom zu.

Aufgrund des histomorphologischen Bildes neigt man eher dazu, die xanthofibrogranulomatösen Veränderungen als entzündlichen Vorgang mit Ersatz des Fettgewebes durch Bindegewebe anzusehen. Gegen die Einstufung als autonomen, metastatischen Wachstumsprozeß sprechen folgende Punkte: 1. Eine sichere Massenzunahme, erkennbar an einer Veränderung oder Kompression von Organen durch expansives Wachstum, liegt auch bei ausgedehnten Läsionen kaum vor. 2. In der Regel fehlt ein invasiv-destruierendes, also aggressives Proliferationsverhalten. Die gelegentlich zu beobachtende Infiltration einzelner Organabschnitte kommt auch im Rahmen einer Entzündung durch Übergreifen von außen vor. 3. Eine metastatische Ausbreitung nach den Gesetzen der allgemeinen Pathologie gibt es nicht, eine neoplastische Gefäßinvasion und Lymphknotenmetastasen sind nicht nachzuweisen. Im Gegenteil, es ist geradezu kennzeichnend, daß die in den betroffenen Regionen lokalisierten Lymphknoten von dem Prozeß ausgespart bleiben.

Dennoch muß man in der prognostischen Wertung der Xanthofibrogranulomatose zurückhaltend sein und sie klinisch als offenbar langsam, aber unaufhaltsam progredienten Erkrankungsprozeß bewerten, dem der Patient letztlich wie im Falle eines malignen Tumors erliegt.

Vielleicht ergeben tierexperimentelle Studien und subtile immunologische Analysen neue Erkenntnisse über Ätiologie und Pathogenese, die dann eine kausale Therapie ermöglichen könnten.

Literatur

- Arnold, H.A., Bainborough, A.R.: Weber-Christian disease with visceral involvement. Case report and review of the literature. *Canad. med. Ass. J.* **89**, 1138–1142 (1963)
- Arvis, G., Boissigsson, Ph. de, Schrameck, E.: Les xanthogranulomes rétro-péritonéaux. A propos de quatre observations. *J. Urol. Nephrol.* **81**, 550–557 (1975)
- Barnard, W.G.: Diffuse and nodular fibrosis of adventitia of aorta (rheumatic periaortitis). *J. Path. Bact.* **32**, 95–98 (1929)
- Blanc, W.: Liposclérose métabolique. *Arch. Sci. (Genève)* **153**, 528 (1948)
- Cameron, D.G., Ing, M.B.St., Boyle, M.B., Mathews, W.H.: Idiopathic mediastinal and retroperitoneal fibrosis. *Canad. med. Ass. J.* **85**, 227–232 (1961)
- Chester, W.: Über Lipoidgranulomatose. *Virchows Arch.* **279**, 561–602 (1931)
- Chiari, H.: Die generalisierte Xanthomatose vom Typus Schüller-Christians, *Erg. Path.* **24**, 396 (1931)
- Comings, D.E., Stubki, K.B., van Eyes, J., Motulski, A.G.: Familial multifocal fibrosclerosis. *Ann. Intern. Med.* **66**, 884–892 (1967)
- Dietrich, A.: Über ein Fibroxanthosarkom mit eigenartiger Ausbreitung und über eine Vena cava sup. sinistra bei dem gleichen Fall. *Virchows Arch.* **212**, 119–139 (1913)
- Doerr, H.W., Krone, W., Schwandt, P.: Enzymaktivitäten in Retikuloseknoten: Nachweis von Glycerokinase-Aktivität. *Klin. Wschr.* **49**, 108–110 (1971)
- Dölle, W.: Die retroperitoneale Fibrose (Ormond'sche Krankheit). *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk., N.F.* **32**, 1–30 (1972)
- Fu, Y.-S., Gabbiani, G., Kaye, G.I., Lattes, R.: Malignant soft tissue tumors of probable histiocytic origin (malignant fibrous histiocytomas): general considerations and electron microscopic and tissue culture studies. *Cancer* **35**, 176–198 (1975)
- Goldner, M.G., Volk, B.W.: Fulminant normocholesteremic xanthomatosis (Histiocytosis X). *Arch. Intern. Med.* **95**, 689–698 (1955)
- Haferkamp, O.: Das retroperitoneale Granulom. *Virchows Arch. Path. Anat.* **332**, 264–282 (1959)
- Haferkamp, O., Martinez-Tello, F.: Das Xanthofibrogranulom. *Frankf. Z. Path.* **73**, 382–400 (1964)

- Hammersen, F.: Zum Feinbau der Passagewege für den transintimalen Einstrom von Plasmabestandteilen. *Med. Welt* **29**, 392–398 (1978)
- Handelsman, J.C., Shelley, W.M.: Mesenteric panniculitis. *Arch. Surg.* **91**, 842–850 (1965)
- Harbrecht, P.J.: Variants of retroperitoneal fibrosis. *Ann. Surg.* **165**, 388–401 (1967)
- Hardmeier, Th., Hedinger, Chr.: Beziehungen zwischen der retroperitonealen Fibrose und der sogenannten Takayasu'schen Arteriitis. *Schwz. med. Wschr.* **94**, 1669–1676 (1964)
- Hawk, W.A., Hazard, J.B.: Sclerosing retroperitonitis and sclerosing mediastinitis. *Am. J. clin. Path.* **32**, 321–334 (1959)
- Hou-Jensen, K., Rawlinson, D.G., Hendrickson, M.: Proliferating histiocytic lesion (Histiocytosis X?). Association of an extensive mediastinal and retroperitoneal sclerosing lesion with Gagel's granuloma of the posterior lobe of pituitary. *Cancer* **32**, 809–821 (1973)
- Jghenti, W.K.: Zur Frage der allgemeinen granulomatösen Xanthomatose. *Virchows Arch.* **282**, 585–612 (1931)
- Kahn, L.B.: Retroperitoneal xanthogranuloma and xanthosarcoma (malignant fibrous xanthoma). *Cancer* **31**, 411–422 (1973)
- Kell, H.-H., Schumann, H.-J.: Einen Nierentumor imitierendes retroperitoneales Xanthofibrogranulom. *Zbl. Chr.* **98**, 968–971 (1973)
- Kempson, R.L., Kyriakos, M.: Fibroxanthosarcoma of the soft tissues — A type of malignant fibrous histiocytoma. *Cancer* **29**, 961–976 (1972)
- Kössling, F.K.: Tumorbildende Form des Xanthofibrogranuloms. *Beitr. Path. Anat.* **138**, 163–176 (1968)
- Kyriakos, M., Kempson, R.L.: Inflammation fibrous histiocytoma. An aggressive and lethal lesion. *Cancer* **37**, 1584–1606 (1976)
- Laumonier, R., Chomette, G.: Histologie der seltenen Geschwülste beim Menschen. Beziehungen zur allgemeinen Pathologie der Geschwülste. In: *Handbuch der Allgemeinen Pathologie* (E. Grundmann, Hrsg.), Bd. VI,5, S. 579–637. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1974
- Mackenzie, D.H.: Idiopathic mediastinal and retroperitoneal fibrosis. In: *The differential diagnosis of fibroblastic disorders*. Chap. 8, pp. 57–63. Oxford and Edinburgh: Blackwell Sci. Publ. 1970
- Martin, U., Cremer, H., Klein, D., Kutzner, M.: Xanthofibrogranulomatose, Pongsgliom, multiple Nävuszellnävus und Albinismus. *Münch. Med. Wschr.* **117**, 903–906 (1975)
- Melicow, M.M.: Primary tumors of the retroperitoneum. *J. Int. Coll. Surg.* **19**, 401–449 (1953)
- Mende, S., Völkel, L., Rothauwe, I.: Idiopathic retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease) with unusual extension involving the brain. *Beitr. Path. Anat.* **153**, 80–90 (1974)
- Milner, R.D.G., Mitchison, M.J.: Systemic Weber-Christian disease. *J. clin. Path.* **18**, 150–156 (1965)
- Morgan, A.D., Loughridge, C.W., Calne, R.Y.: Combined mediastinal and retroperitoneal fibrosis. *Lancet* **1**, 67–70 (1966)
- Nöthen: Ein Fall von Fibroxanthosarkom. *Frankf. Z. Path.* **23**, 471 (1920)
- Oberling, C.: Retroperitoneal xanthogranuloma. *Am. J. Cancer* **23**, 477–489 (1935)
- Ogden, W.W., Bradburn, D.M., Rives, J.D.: Mesenteric panniculitis: review of 27 cases. *Ann. Surg.* **161**, 864–873 (1965)
- Ormond, J.K.: Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *J. Urol.* **59**, 1072–1079 (1948)
- Ozzello, L., Stout, A.P., Murray, M.R.: Cultural characteristics of malignant histiocytomas and fibrous xanthoma. *Cancer* **16**, 331–344 (1963)
- Proescher, F., Merridith, E.W.: Multiple myxo-cholesto-lipomata. *Surgery* **9**, 578 (1909)
- Reed, W.G., Stinley, R.W.: Massive periaortic and periarterial fibrosis. *New Engl. J. Med.* **261**, 320–323 (1959)
- Rosas-Urbe, A., Ring, A.M., Rappaport, H.: Metastasizing retroperitoneal fibroxanthoma (malignant fibroxanthoma). *Cancer* **26**, 827–831 (1970)
- Russo, R.V., Esterly, J.R.: Retroperitoneal and periarterial fibrosis. *Arch. Path.* **83**, 396–398 (1967)
- Salmon, H.W.: Combined mediastinal and retroperitoneal fibrosis. *Thorax* **23**, 158–164 (1968)
- Schäfer, H.E.: Die noduläre Pseudoxanthomatose des Mesenteriums. *Zbl. allg. Path. Anat.* **112**, 201 (1969)
- Shaffiroff, B.G.P., Kau, Q.Y.: Lipodystrophy of adipose areolar tissue in the retroperitoneal space. *Surgery* **59**, 696–702 (1966)

- Steinberg, B.: Systemic nodular panniculitis. *Am. J. Path.* **29**, 1059–1081 (1953)
- Tubbs, O.S.: Superior vena caval obstruction due to chronic mediastinitis. *Thorax* **1**, 247–256 (1946)
- Volmer, J.: Histiocytosis X of lungs and kidneys. *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.* **369**, 81–85 (1975)
- Waller, J.I., Hellwig, C.A., Barbosa, E.: Retroperitoneal xanthogranuloma associated with visceral eosinophilic granuloma. *Cancer* **10**, 388–392 (1957)
- Waltenberg, A.A.: Über ein generalisiertes stark vernarbendes Granulom. *Zbl. allg. Path. Anat.* **104**, 213 (1962)
- Weber, F.P.: A case of relapsing non-suppurative nodular panniculitis, showing phagocytosis of subcutaneous fat-cells by macrophages. *Brit. J. Dermat.* **37**, 301–311 (1925)
- Weeks, L.E., Block, M.A., Hathaway, J.C., Rinaldo, J.A.: Lipogranuloma of mesentery producing abdominal mass. *Arch. Surg.* **86**, 615–620 (1964)
- Wuketich, S.: Lipogranulomatose des Epicards. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **47**, 227–230 (1963)

Eingegangen am 27. Juni 1978