

## Hypervaskularisierte retroperitoneale Raumforderung bei einem Patienten mit Fieber und Leukozytose – CEUS bei einem entzündlichen malignen fibrösen Histiozytom

### Einleitung

Das entzündliche maligne fibröse Histiozytom (IMFH) ist der seltenste Subtyp der 5 histologischen Formen eines seltenen Weichteilsarkoms. IMFH sind zumeist retroperitoneal oder in den Bauchorganen bei älteren Patienten lokalisiert (Nascimento AF et al. J Surg Oncol 2008; 97: 330–339). Histologisch ist das IMFH durch ausgeprägte entzündliche Veränderungen, mit überwiegend neutrophiler und eosinophiler Infiltration charakterisiert, hinter denen sich große Zellen mit atypischen Merkmalen und nukleären Polymorphismen verbergen (Nascimento AF et al. J Surg Oncol 2008; 97: 330–339). Zum Diagnosezeitpunkt ist das IMFH in der Regel bereits eine voluminöse Raumforderung (Nascimento AF et al. J Surg Oncol 2008; 97: 330–339). Die Patienten stellen sich meist mit Fieber, unspezifischen Allgemeinsymptomen und entzündlicher Laborconstellation vor. Erhöhte Serum-C-reaktive Protein-(CRP) Werte und neutrophile Leukozytose sind sehr typisch (Melhem MF et al. Blood 1993; 82: 2038–2044). Eosinophile und leukämoide Reaktionen wurden seltener beschrieben. Die Krankheit verläuft typischerweise aggressiv. Weniger als 50 Fälle von IMFH sind bisher in der englischen Literatur beschrieben und es gibt kaum Daten zu charakteristischen Bildbefunden bei diesen Patienten. Der kontrastverstärkte Ultraschall (CEUS) ist nützlich zur Charakterisierung und Diagnose der häufigsten hepatischen Läsionen (Claudon M et al. Ultraschall in Med 2008; 29: 28–44), deutlich weniger ist über den US bei IMFH bekannt. Wir beschreiben zum ersten Mal frequenzbasierte Farbdoppler-Befunde, Spektraldoppler-Befunde und das CEUS-Muster eines retroperitoneal gelegenen IMFH.

### Fallbeschreibung

Ein 65 Jahre alter Mann wurde wegen seit einem Monat aufgetretenen intermittierendem Fieber bis zu 40°C stationär aufgenommen. Er klagte über einen Gewichtsverlust von 10 kg, Oberbauchschmerzen und Dysphagie. An Vorerkrankungen bestand ein leichter arterieller Hypertonus, der mit einem Beta-Blocker behandelt wurde. Die körperliche Untersuchung war unauffällig. Das Blutbild zeigte eine mäßige Leukozytose (24 x 10<sup>3</sup>/ml) mit deutlicher Eosinophilie (3,5 x 10<sup>3</sup>/ml, 13,3 % der Leukozyten). Zudem bestand eine milde normochrome Anämie (Hämoglobin 12 g/dl), erhöhte Entzündungsmarker (ESR 57 mm, CRP 10,4 g/dl, Ferritin 671 ng/ml), erhöhte ALT (87 U/l), erhöhte Prothrombinzeit (66 %), ein niedriges Plasmaprotein (5,4 g/dl) und eine Hypoalbuminämie (2,31 g/dl). Der Blutaussstrich ergab erhöhte alkalische Leukozytenphosphatasewerte wie bei reaktiver Leukozytose. Blut- und Urinkulturen waren, wie auch die Suche nach Para-

## Hypervascular Retroperitoneal Mass in a Patient with Fever and Leucocytosis – Contrast-Enhanced Ultrasonographic Findings in a Case of Inflammatory Malignant Fibrous Histiocytoma

### Introduction

The inflammatory malignant fibrous histiocytoma (IMFH) is the rarest and the least documented subtype among the 5 histological varieties of an uncommon soft-tissue sarcoma. IMFH most often occurs in the retroperitoneal space or abdominal organs of elderly patients (Nascimento AF et al. J Surg Oncol 2008; 97: 330–339). Histologically, IMFH is characterized by heavy inflammatory changes, predominantly neutrophilic and eosinophilic which hide large cells with prominent atypical features and nuclear pleomorphisms (Nascimento AF et al. J Surg Oncol 2008; 97: 330–339). When first diagnosed, IMFH is usually a bulky mass (Nascimento AF et al. J Surg Oncol 2008; 97: 330–339). Patients will usually present with fever, non-specific systemic symptoms and biochemical signs of inflammation. Elevated serum C-reactive protein (CRP) levels and neutrophilic leukocytosis are very common (Melhem MF et al. Blood 1993; 82: 2038–2044). Eosinophilia and leukemoid reactions have also been reported. The disease usually follows an aggressive course. Fewer than 50 cases of IMFH have been described in the English literature, and there is a paucity of data on imaging features. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is useful in the characterization and diagnosis of the most common hepatic lesions (Claudon M et al. Ultraschall in Med 2008; 29: 28–44) but far less is known about IMFH. We describe for the first time the frequency-encoded color Doppler, the spectral Doppler and the CEUS pattern of a retroperitoneal IMFH.

### Case Description

A 65 year-old man was admitted to the hospital for intermittent fever, up to 39–40°C, onset a month before. He also reported a 10 kg weight loss associated with upper abdominal discomfort and dysphagia. The patient was affected by mild arterial hypertension which was treated with a beta-blocker. Physical examination was normal. White blood cell count (WBC) showed moderate leucocytosis (24 x 10<sup>3</sup>/ml) with marked eosinophilia (3.5 x 10<sup>3</sup>/ml, 13.3 % of WBC). Moreover, mild normocytic normochromic anemia (hemoglobin 12 g/dl), elevated inflammatory markers (ESR 57 mm, CRP 10.4 g/dl, ferritin 671 ng/ml), increased ALT (87 U/l), altered prothrombin time (66%), low plasma proteins (5.4 g/dl) and hypoalbuminemia (2.31 g/dl) were present. Peripheral blood smear showed elevated leukocyte alkaline phosphatase consistent with reactive leucocytosis. Blood and urine cultures, as well as the search for parasites in stool samples and

siten im Stuhl, negativ, die Gesamt-IgE-Konzentration war normal. Virale Infektionen (HBV, HCV, HIV, EBV, CMV) konnten ausgeschlossen werden und auch Autoimmunmarker (ANA, anti-DNA, ENA, AMA, SMA, LKM) und Tumormarker (CEA, Ca 19-9, AFP, PSA, NSE, SCC Antigen, Chromogranin) waren nicht erhöht. Molekularbiologische Tests zum Screening auf eine hämatologische maligne Erkrankung (BCR-ABL, FIP1L1-PDGFA, TCR) waren negativ. Die Knochenmarkspunktion zeigte ein hyperzelluläres Mark (70–80%) mit einer normalen Reifung aller Zelllinien; daneben leicht vermehrt Eosinophilen und Plasmazellen.

Im abdominalen B-mode-Ultraschall konnte eine 9 cm große retroperitoneale Raumforderung in der rechten Fossa iliaca neben den rechtsseitigen Iliakalgefäßen und anterior zum Musculus psoas dargestellt werden. Diese schien verkapselt und zeigte eine inhomogene hypoechogene Binnenstruktur und eine polylobuläre Kontur (◉Abb. 1a). Der Frequenz-basierte Farbdoppler Ultraschall zeigte einen eindeutigen vaskulären Pol und eine kräftige intraläsionale Vaskularisierung, der Spektraldoppler einen niedrigen arteriellen Resistance-Index (◉Abb. 2).

CEUS, der mit einem Siemens Antares Gerät (Siemens SONOLINE, Deutschland) und einem Kontrastmittel der 2. Generation (SonoVue®, Bracco, Italien) durchgeführt wurde, zeigte ein frühes Enhancement der Raumforderung (Beginn 10–13 s post injectionem) mit eindeutig hypervaskulärem Verhalten in der arteriellen Phase und nachfolgendem Wash-out in der venösen Phase (◉Abb. 3). Die Raumforderung zeigte aufgrund nekrotischer Parenchymanteile ein inhomogenes Enhancement in der arteriellen Phase (◉Abb. 3a).

Das Ganzkörper CT bestätigte die Raumforderung, die als hypodense Läsion in der rechten Flanke/Fossa iliaca, seitlich der Iliakalgefäße mit komprimierendem Effekt auf den Musculus psoas, aber ohne Infiltration desselben abgebildet werden konnte. In der arteriellen Phase (◉Abb. 4) zeigte die Läsion als Hinweis auf ihre Malignität eine Hypervaskularisation.

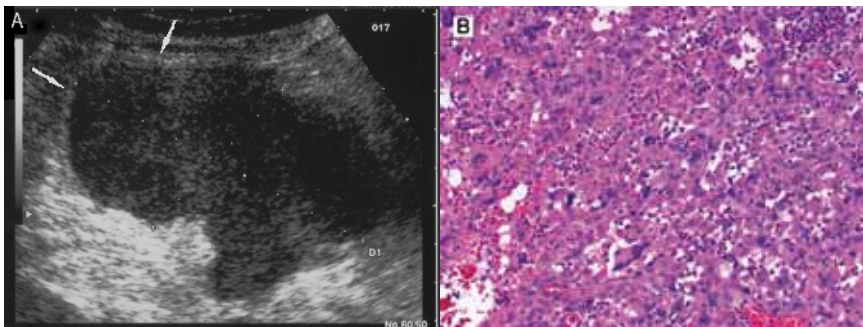
total IgE concentration, were all negative or in the normal range. Viral infections (HBV, HCV, HIV, EBV, CMV) were excluded and no increase in the markers of autoimmunity (ANA, anti-DNA, ENA, AMA, SMA, LKM) and cancer (CEA, Ca 19.9, AFP, PSA, NSE, SCC antigen, Chromogranin) were detected. Molecular biology studies performed to screen for hematological malignancy (BCR-ABL, FIP1L1-PDGFA, TCR) were negative. Bone marrow aspiration biopsy showed hypercellularity (70–80%) with balanced, normal maturation of cell lineages; mildly increased eosinophils and plasma cells.

Abdominal real-time B-mode scanning disclosed a 9 cm retroperitoneal mass in the right iliac fossa, next to the right iliac vessels, anterior to the psoas muscle, seemingly capsulated, with an inhomogeneous hypoechoic structure and polilobulated outlines (◉Fig. 1a). Frequency-encoded color Doppler US showed an evident vascular pole with a rich intralésional vascularization and at spectral Doppler US the arterial resistance index was low (◉Fig. 2).

CEUS, performed using a Siemens Antares™ Unit (Siemens SONOLINE, Germany) and a second generation contrast agent (SonoVue®, Bracco, Italy), showed early enhancement of the mass (starting at 10–13 sec. post injection) with evident hypervascular behavior in the arterial phase and subsequent wash-out in the venous phase (◉Fig. 3). The mass presented a dyshomogeneous enhancement during the arterial phase due to the presence of areas with necrotic parenchyma (◉Fig. 3a).

Total body CT scanning confirmed the presence of a hypodense mass in the right flank/iliac fossa, lateral to iliac vessels, which compressed the anterior profile of psoas muscle without infiltrating it. In the arterial phase (◉Fig. 4) the lesion was hypervascular suggesting its malignant nature.

Esophagogastroduodenoscopy showed massive esophageal candidosis and colonoscopy was negative.



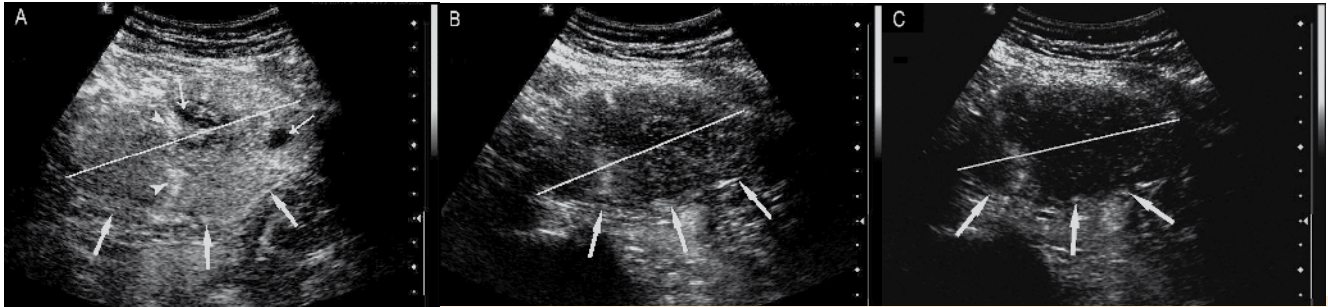
**Abb. 1** Entzündliches malignes fibröses Histiozytom: makroskopische (sonografische) und mikroskopische Darstellung. **a** Echtzeit-Darstellung, B-Mode. Die Abbildung zeigt eine klar abgegrenzte Raumforderung (9 x 4 cm) mit inhomogener hypoechogener Binnenstruktur. Die Läsion hatte polyzyklische Konturen und schien abgekapselt zu sein. **b** Histologische Darstellung (Hämatoxylin-Eosin Färbung, 20x). Übergänge von storiformen zu pleomorphen Anteilen mit überwiegend pleomorphem Muster, bizarren Zellen und vielen Riesenzellen mit multiplen hyperchromatischen irregulären Kernen. Ausgeprägte entzündliche Veränderungen mit Mischung aus akuten und chronischen Zelltypen. Die immunohistochemischen Analyseergebnisse waren: negativ für Zytokeratin, Desmin, S 100, CD 34, HMB-45 und fokal positiv für glattes Muskelzell-Aktin.

**Fig. 1** Macroscopic (ultrasonographic) and microscopic appearance of inflammatory malignant fibrous histiocytoma. Panel **a** Real-time US scanning, B-mode. The picture shows a large well-defined mass (9 x 4 cm) with inhomogeneous hypoechoic structure. The lesion had polycyclic contours and seemed to be capsulated (arrows). Panel **b** Histologic appearance (hematoxylin-eosin staining, 20 x). Transitions from storiform to pleomorphic areas with predominantly pleomorphic pattern, bizarre cells and a large number of giant cells with multiple hyperchromatic irregular nuclei. Major inflammatory changes with a mixture of acute and chronic cell types. The immunohistochemical results were: negative for cytokeratin, desmin, S 100, CD 34, HMB-45 and focally positive for smooth muscle actin.



**Abb. 2** Doppler-Befund. Oberer Bildanteil: Das frequenzbasierte Farbdoppler-Bild zeigte einen klaren vaskulären Hilus mit den Tumor versorgenden Gefäßästen. Unterer Bildanteil: Der Spektraldoppler intraläsioneller Gefäße zeigte arterielle Flussprofile mit einem niedrigen Resistance-Index (RI).

**Fig. 2** Doppler findings. Upper part of the figure: Frequency-encoded color Doppler imaging showed an evident vascular hilum with vessel branches feeding the mass. Lower part of the figure: Spectral Doppler US performed on intralésional vessels disclosed arterial signals with a low resistance index (RI).



**Abb. 3** Kontrastverstärkter Ultraschall (CEUS). Der Durchmesser der Raumforderung ist durch eine kontinuierliche Linie markiert. **a** Arterielle Phase nach 25 s. Hypervaskularität im Vergleich zum umgebenden Gewebe (dicke Pfeile). Darstellung gering kontrastierender Anteile als Hinweis auf Gewebnekrosen (dünne Pfeile). Größere arterielle Gefäße zeigen sich im mittleren Anteil der Läsion (Pfeilköpfe). **b** Venöse Phase nach 80 s. Teilweiser Wash-out mit nur noch geringer Kontrastierung im Vergleich zum umgebenden Gewebe (Pfeile). **c** Venöse Phase nach 120 s. Fast vollständiger Wash-out mit deutlicher Minderkontrastierung im Vergleich zum umgebenden Gewebe (Pfeile).

**Fig. 3** Contrast-enhanced US (CEUS). The diameter of the mass is marked by a continuous line. Panel **a** Arterial phase at 25 sec. Hypervascularity compared to surrounding tissues (thick arrows). Presence of hypoechoic areas suggesting tissue necrosis (thin arrows). Major arterial vessels are evident in the middle part of the lesion (arrow heads). Panel **b** Venous phase at 80 sec. Partial wash-out with hypoechoic areas compared to surrounding tissues (arrows). Panel **c** Venous phase at 120 sec. Almost complete wash-out with evident hypoechoic areas compared to surrounding tissue (arrows).

Die Ösophagogastroduodenoskopie ergab eine massive ösophageale Kandidose, die Koloskopie war unauffällig.

Die Raumforderung wurde mittels Laparotomie entfernt. Makroskopisch war die 12,5 cm messende Läsion weiß, multinodular und hatte hämorrhagische und nekrotische Anteile und war teilweise von einer dichten fibrösen Pseudokapsel umgeben. Die mikroskopische Diagnose war „undifferenziertes pleomorphes Sarkom mit prominenter entzündlicher Infiltration“, d.h. ein malignes Histiozytom vom inflammatorischen Subtyp (◉Abb. 1b).

Das Fieber, die systemische Leukozytose, die absolute Eosinophilie und die erhöhten CRP-Werte normalisierten sich postoperativ. Nach Chemo- und Radiotherapie ist der Patient aktuell rezidivfrei nach 6 Monaten Follow-up.

## Diskussion

Dieses ist die erste Beschreibung eines mittels Echtzeit-US, frequenzbasiertem Farbdoppler, Spektraldoppler, CEUS und CT untersuchtem retroperitonealen IMFH. In der Literaturdurchsicht fand sich nur ein weiterer Fallbericht zu einem MFH, inflammatorischer Subtyp, der anhand von frequenzbasiertem Farbdoppler und CEUS beschrieben wurde, wobei die Läsion aber in der Milz lokalisiert war. Hier war das CEUS-Muster hypovaskulär in allen Untersuchungsphasen.

Diagnostische Bildcharakteristika sind nur selten, und wenn, dann in kleineren Fallserien beschrieben worden (Ros PR et al. Am J Roentgenol 1984; 142: 753–759). Im Echtzeit-US stellen sich MFH zumeist als gut abgrenzbare Raumforderungen dar, die im Vergleich zum umliegenden Gewebe hypoechogen sind. Fälle mit sowohl hypoechogenen als auch hyperechogenen Anteilen als Ausdruck eines Nebeneinanders von Nekrosen und vitalem Gewebe wurden ebenso beschrieben. Teilweise finden sich intraläsionale Verkalkungen. Im CT zeigen MFH eine dem Skelettmuskel ähnliche Hounsfield Dichte. Hypodense Areale aufgrund von Nekrosen oder Einblutungen sind häufig. Angiografische bzw. kontrastverstärkte CT-Charakteristika von MFH sind variabel. Häufig sind die Tumoren stark vaskularisiert und haben einen frühen Wash-out (Ros PR et al. Am J Roentgenol 1984; 142: 753–759). Allerdings sind auch hypovaskuläre Tumoren beschrieben worden (Burgener FA et al. Radiology 1976; 121: 581–583), wobei diese vermutlich ausgedehnt nekrotisch und/oder hämorrhagisch

Die Patient underwent removal of the mass via laparotomic route. At gross appearance the mass, 12.5 cm in diameter, was white, multinodular with areas of hemorrhage and necrosis and partially surrounded by a dense fibrous pseudocapsule. The microscopic diagnosis was of “Undifferentiated pleomorphic sarcoma with prominent inflammatory infiltration” i. e. malignant fibrous histiocytoma, inflammatory subtype (◉Fig. 1b).

Fever, systemic leukocytosis, absolute eosinophilia and elevated CRP levels all regressed postoperatively. Submitted to chemo- and radiotherapy, the patient is recurrence-free after a 6-month follow-up.

## Discussion

This is the first description of a retroperitoneal IMFH assessed with real-time US, frequency-encoded color Doppler and spectral Doppler, CEUS and CT. A review of the literature disclosed only one other case of MFH, inflammatory subtype, described through frequency-encoded color Doppler and CEUS but the location was splenic. In that case CEUS pattern was hypovascular in all phases of study.

Diagnostic imaging features have only been described rarely and in small case series (Ros PR et al. Am J Roentgenol 1984; 142: 753–759). On real-time US scan, MFH has most often been reported as a well-defined mass with a hypoechoic texture compared to surrounding tissues. In some cases, it showed a mixed internal pattern due to the presence of hyperechoic and hypoechoic areas, respectively expression of cellularity and necrosis. Intralésional calcifications may be found. On CT, MFH usually present a Hounsfield density similar to that of skeletal muscle. Hypodense areas due to necrosis or haemorrhage are often associated. Angiographic/contrast enhanced-CT features of MFH were variable. Often, these tumors are hypervascular with an early wash-out (Ros PR et al. Am J Roentgenol 1984; 142: 753–759). However, hypovascularity has also been described (Burgener FA et al. Radiology 1976; 121: 581–583) and is probably related to predominant necrosis and haemorrhage. In our case, the retroperitoneal mass was a well defined lesion with hypoechoic features at abdominal real-time US scanning. On CEUS, clear hypervascularity with wash-out in the venous phase was shown and necrotic areas were also disclosed (◉Fig. 3). This vascular pattern resem-



**Abb. 4** Abdomen-CT, arterielle Phase. Die bilobuläre Läsion (Durchmesser durch kontinuierliche Linie angezeigt) liegt vor dem M. psoas (Pfeilkopf). Sie ist stark vaskularisiert und mindestens ein großes arterielles Gefäß ist in der Mitte der Läsion dargestellt (Pfeil).

**Fig. 4** Abdominal CT, arterial phase. The bilobated lesion (diameter shown by the continuous line), lies anterior to the psoas muscle (arrow head). It is hypervascular and at least one main arterial vessel is visible in the middle of the mass (arrow).

gisch sind. Im beschriebenen Fall handelte es sich um eine im abdominalen Echtzeit-US gut abgrenzbare, hypoechogene retroperitoneale Raumforderung. Im CEUS zeigte sich eine deutliche Hypervaskularisation mit Wash-out in der venösen Phase und Anteilen nekrotischen Gewebes (Abbildung 3). Dieses Gefäßmuster findet sich auch bei malignen hepatischen Läsionen (Claudon M et al. *Ultraschall in Med* 2008; 29: 28–44).

Zusammenfassend sollte eine stark vaskularisierte retroperitoneale Raumforderung bei Patienten mit systemischen Entzündungszeichen an die Möglichkeit eines IMFH denken lassen. Die Einbeziehung von MFH in die Differenzialdiagnosen noch vor chirurgischer Entfernung ist im klinischen Alltag von Relevanz. Hier kann die Beurteilung des CEUS-Musters einen wichtigen Beitrag in der Diagnostik liefern. Weitere Studien mit CEUS sind notwendig, um das hypervaskuläre Muster von retroperitonealen inflammatorischen MFH zu bestätigen und CEUS-Muster anderer MFH-Subtypen zu analysieren.

### Kernaussage

▼ Eine im CEUS stark vaskularisierte retroperitoneale Raumforderung mit systemischer Entzündungsreaktion sollte differenzialdiagnostisch an die Möglichkeit eines entzündlichen malignen fibrösen Histiocytems denken lassen.

bles malignant hepatic lesions (Claudon M et al. *Ultraschall in Med* 2008; 29: 28–44).

In conclusion, a hypervascular retroperitoneal lesion in a patient whose clinical picture is characterized by a systemic inflammatory response should alert to the possibility of IMFH. The inclusion of MFH in the differential diagnosis even before surgery is relevant in clinical practice. To this end, the evaluation of CEUS pattern may be useful. Therefore, further studies with CEUS are necessary to confirm the hypervascular pattern of retroperitoneal inflammatory MFH and to explore CEUS patterns of other MFH subtypes.

### Catch Words Phrase

▼ On CEUS, a hypervascular retroperitoneal lesion in a patient with systemic inflammatory response should alert to the possible diagnosis of an inflammatory malignant fibrous histiocytoma.

*S. Ballestri, L. Losi, M. Favali, C. Luppi, F. Lami, D. Macchioni, H. Bertani, A. Lonardo, P. Loria, Modena, Italy  
stefanoballestri@tiscali.it*