

Seltene Lungenerkrankungen

J. Freihorst, K. Paul, M. Griese

- 31.1 Interstitielle Lungenerkrankungen – 648**
- 31.2 Exogen-allergische Alveolitis und eosinophile Lungenerkrankungen – 653**
 - 31.2.1 Exogen-allergische Alveolitis – 653
 - 31.2.2 Eosinophile Lungenerkrankungen – 655
- 31.3 Alveolarproteinosen und andere Erkrankungen durch Störungen des Surfactant-Systems – 656**
- 31.4 Lungenhämosiderose – 661**
- 31.5 Pulmonale alveoläre Mikrolithiasis – 664**
- 31.6 Sarkoidose – 664**
- 31.7 Rheumatische Erkrankungen mit Lungenbeteiligung – 667**
 - 31.7.1 Grundlagen – 667
 - 31.7.2 Erkrankungen – 667
- 31.8 Langerhans-Zell-Histiozytose – 669**
- 31.9 Hämangiome und andere Neubildungen des Thorax – 670**
 - 31.9.1 Hämangiome – 670
 - 31.9.2 Neubildungen des Thorax – 671
- 31.10 Lipoidpneumonien – 672**
- 31.11 Allergische bronchopulmonale Aspergillose – 673**
- 31.12 Bronchiolitis obliterans – 675**
- 31.13 Bronchitis fibroplastica – 677**
- 31.14 Medikamentennebenwirkungen – 677**
- 31.15 Papillomatose – 678**
 - Literatur – 678**

31.1 Interstitielle Lungenerkrankungen

J. Freihorst

■ Definition und Klassifikation

Die interstitiellen Lungenerkrankungen (ILE) des Kindesalters sind eine heterogene Gruppe seltener, chronischer Lungenerkrankungen, die charakterisiert sind durch entzündliche und fibrotische Veränderungen im Bereich der Alveolen und der angrenzenden distalen Atemwege. Die betroffenen Kinder fallen typischerweise durch eine Tachy- und Dyspnoe, Hypoxämie und knisternde Rasselgeräusche auf; radiologisch finden sich diffuse Infiltrate, die Lungenfunktion zeigt ein überwiegend restriktives Bild.

Die in der Erwachsenenmedizin herausgearbeitete und zuletzt 2002 als internationaler Konsensus veröffentlichte Klassifikation der so genannten Idiopathischen interstitiellen Pneumonien, die eine Einteilung überwiegend nach histologischen Kriterien vorsieht, bildet das umfangreiche Spektrum inzwischen bekannter ILE bei Kindern nur unzureichend ab und ist somit für das Kindesalter nur eingeschränkt verwendbar. Hier sind in den letzten Jahren einerseits eine Reihe distinkter, z.T. genetisch determinierter Entitäten beschrieben worden, die spezifisch für das Kindesalter sind und sich in vielen Aspekten von den bei Erwachsenen beschriebenen Formen unterscheiden und für die das Akronym ChILD (Children's Interstitial Lung Disease) geprägt wurde. Andererseits gibt es Hinweise dafür, dass einige ILE mit Manifestation im Erwachsenenalter ihren Ursprung im frühen Kindesalter haben können. Zu beachten ist auch, dass die Erkrankungen in den ersten Lebensjahren im Kontext einer noch nicht abgeschlossenen Lungenentwicklung verlaufen.

Eine international akzeptierte, einheitliche Klassifikation der pädiatrischen ILE liegt bislang nur in Ansätzen vor. Favorisiert wird eine Einteilung, die sich an der klinischen Präsentation und am Lebensalter orientiert und die, abweichend von der ursprünglichen Definition, neben entzündlich-fibrotischen Veränderungen auch Störungen der Lungenentwicklung und des Lungenwachstums einschließt. Fasst man diese Erkrankungen mit der eingangs beschriebenen klinischen und radiologischen Präsentation unter dem neuen Begriff »Diffuse Lungenerkrankungen (DLE)« zusammen, kommen neben den ILE im engeren Sinn weitere Entitäten wie Surfactant-Störungen, Infektionen, immunologisch bedingte Erkrankungen und Systemerkrankungen mit Lungenbeteiligung hinzu. Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind schließlich Erkrankungen, die klinisch und radiologisch wie eine diffuse Lungenerkrankung imponieren, aber z.B. kardialen Ursprungs sind.

Nach dem derzeitigen Stand der Diskussion könnte eine Einteilung der DLE/ILE im Kindesalter wie folgt aussehen (■ Tab. 31.1).

Die wichtigsten der in ■ Tab. 31.1 aufgeführten Erkrankungen werden in den folgenden Kapiteln näher beschrieben oder wurden bereits an anderer Stelle adressiert (► Verweise). Für detaillierte Beschreibungen der übrigen Entitäten muss auf die im Literaturverzeichnis aufgeführten Übersichtsarbeiten verwiesen werden.

Es sollte angestrebt werden, bei jedem Kind mit Verdacht auf eine ILE durch systematisches Vorgehen zu einer definitiven Diagnose zu kommen. Angesichts der Seltenheit dieser Erkrankungen ist dabei die Zusammenarbeit mit einem pädiatrisch-pneumologischen Zentrum mit entsprechender Erfahrung unbedingt anzuraten.

Mit Unterstützung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) wurde ein Register für seltene Lungenerkrankungen angelegt, über das Patienten mit ILE gemeldet werden können; über die Homepage <www.kinderlungenregister.de> kann Expertenrat eingeholt werden.

■ Epidemiologie

In der Literatur finden sich nur wenige Angaben zu Prävalenz und Inzidenz der ILE im Kindesalter. Eine Erhebung in Großbritannien und Irland (1995–1998) kam zu einer Prävalenzschätzung von 3,6/1 Mio., eine 2005/2006 in Deutschland durchgeführte Erhebung gab eine Inzidenz von 1,32/1 Mio. an, wobei gut ein Drittel der Fälle das Säuglingsalter betreffen.

■ Pathogenese

Das lange Zeit favorisierte Konzept einer chronischen Entzündungsreaktion als allein entscheidende Ursache von fibrotischen Veränderungen in der Lunge ist in letzter Zeit zunehmend infrage gestellt worden, auch angesichts der oft enttäuschenden Wirksamkeit anti-inflammatorischer Therapieansätze und der Beobachtung, dass ausgeprägte fibrotische Umbauvorgänge auch bei eher milden Entzündungsreaktionen auftreten können. Dies hat, im Kontext mit experimentellen Beobachtungen, zu neuen pathogenetischen Konzepten geführt, bei denen die alveolären Epithelzellen (AECs) eine Schlüsselrolle einnehmen (■ Abb. 31.1).

Kommt es zu einer akuten Schädigung des Alveolarepithels durch eine Noxe (mikrobieller Erreger, Antigen, Schadstoff), so setzt unter dem Einfluss vielfältiger Mediatorsubstanzen ein komplexer koordinierter Reparaturprozess ein, bei dem sich zunächst unter Thrombinbildung eine provisorische extrazelluläre Matrix (ECM) bildet und das Alveolarepithel mithilfe von proliferierenden Typ-II-Alveolarepithelzellen (AEC2) »ausgebessert« wird. Die AEC2 nehmen dann durch einen Transdifferenzierungsprozess AEC1-Eigenschaften an, überschüssiges Zellmaterial wird schließlich durch dosierte Apoptose entfernt, sodass in der Regel eine Wiederherstellung der normalen anatomischen Verhältnisse resultiert.

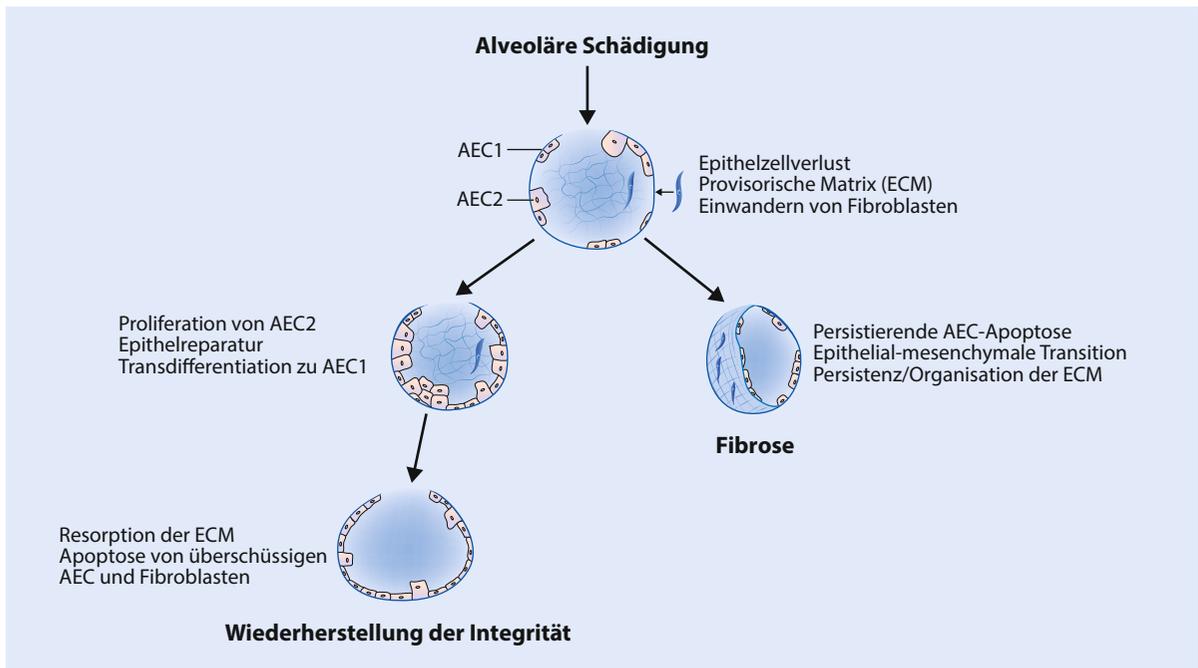
Unter bestimmten, nicht in allen Details geklärten Umständen, die sowohl von der Art der Noxe als auch von genetischen Faktoren des betroffenen Individuums abhängen, kommt es jedoch zu einem aberrant verlaufenden Reparaturvorgang, auch als »Remodeling« bezeichnet. Dabei nimmt ein Teil der AECs im Rahmen eines epithelial-mesenchymalen Transitionsprozesses zunehmend mesenchymale Eigenschaften an. Diese mesenchymalen Zellen interagieren mit den verbliebenen AECs, es kommt unter dem Einfluss von TGF- β und anderen Mediatoren zur Persistenz und Verfestigung der extrazellulären Matrix aus Kollagen, Fibrin und anderen

Tab. 31.1 Einteilung der DLE/ILE im Kindesalter

Krankheitsgruppe	Krankheit
1. DLE/ILE mit vorwiegender Manifestation vom Neugeborenenalter bis zum 2. Lebensjahr (nach Deutsch et al. 2007)	
Diffuse Entwicklungs- und Wachstumsstörungen	Azinäre Dysplasien (► Kap. 24.1) Kongenitale alveoläre Dysplasien (► Kap. 24.1) Alveoläre kapilläre Dysplasie (► Kap. 25.1) Lungenhypoplasie (► Kap. 24.1) Chronische neonatale Lungenerkrankung (CLD) (► Kap. 23.3) DLE bei Chromosomenanomalien und angeborenen Herzerkrankungen
Spezifische Entitäten unbekannter Ätiologie	Pulmonale interstitielle Glykogenose (PIG) Neuroendokrine Zellhyperplasie des Säuglingsalters (NEHI)
Surfactant-Störungen	SP-B-Mutationen SP-C-Mutationen ABCA3-Mutationen GM-CSF-Mutationen
Weitere genetisch determinierte ILE mit neonataler Manifestation	NKX2.1-Mutationen (thyroidaler Transkriptionsfaktor) FOXF1-Deletionen/Mutationen
2. DLE/ILE mit Manifestation in allen Altersgruppen	
Idiopathische Interstitielle Pneumonien	Nicht spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP) Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP) Akute interstitielle Pneumonie (AIP) Kryptogene organisierende Pneumonie (COP) Lymphozytäre interstitielle Pneumonie (LIP) Gewöhnliche interstitielle Pneumonie (UIP)
Weitere primäre Lungenerkrankungen unbekannter Ätiologie	Bronchiolitis obliterans ohne nachweisbare Ursache (► Abschn. 31.12) Eosinophile Lungenerkrankungen (► Abschn. 31.2) Alveoläre Hämorrhagie-Syndrome (► Abschn. 31.4) Alveolarproteinosen ohne bekannte genetische Ätiologie (► Abschn. 31.3) Lungengefäßerkrankungen (► Kap. 25.1) Lymphgefäßerkrankungen (► Kap. 25.1) Pulmonale Mikrolithiasis (► Abschn. 31.5)
ILE bekannter Ätiologie	Exogen allergische Alveolitis (► Abschn. 31.2) Postinfektiöse Bronchiolitis obliterans (► Abschn. 31.12) Aspirationssyndrome Medikamenteninduzierte Lungenerkrankungen (► Abschn. 31.14) ILE nach Inhalation toxischer Substanzen (► Kap. 45.5)
Systemerkrankungen mit Lungenbeteiligung	Rheumatische und andere Erkrankungen mit Autoimmunpathogenese (► Abschn. 31.7) Sarkoidose (► Abschn. 31.6) Langerhans-Zell-Histiozytose (► Abschn. 31.8) Speichererkrankungen Maligne Erkrankungen
ILE bei Immundefizienz	Opportunistische Infektionen (meist eher akut, ► Kap. 26.5) ILE nach Organ- oder Stammzelltransplantation (► Kap. 32)
(Momentan) nicht klassifizierbare ILE	

Komponenten. Diese Zusammenhänge konnten kürzlich detailliert erstmals für eine Infektion mit RSV auf dem genetischen Hintergrund von Mutationen im ABCA3-Transporter gezeigt werden. Zusätzlich werden unter dem Einfluss angiogener Faktoren neue Blutgefäße gebildet, es resultiert eine weitgehend irreversible Fibrose.

Insbesondere in den ersten Lebensjahren muss die Pathogenese der ILE immer vor dem Hintergrund einer noch nicht abgeschlossenen Lungenentwicklung betrachtet werden: bei den beschriebenen Reparaturvorgängen werden z.T. Signalwege benutzt, die auch bei der Lungenentwicklung eine Rolle spielen.



■ **Abb. 31.1** Normale und aberrante Reparatur nach alveolärer Schädigung. (AEC: alveoläre Epithelzellen, ECM: extrazelluläre Matrix)

■ Klinische Symptome

Interstitielle Lungenerkrankungen im Kindesalter beginnen meist schleichend und werden deshalb oft erst spät erkannt. Bei Säuglingen können initial lediglich eine Trinkschwäche und Gedeihstörung imponieren, bestimmte Formen (Surfactant-Anomalien, PIG) können jedoch bereits unmittelbar nach der Geburt als nicht erwartete respiratorische Insuffizienz eines reif geborenen Kindes manifest werden. Ältere Kinder klagen häufig über eine verminderte Belastbarkeit bei körperlicher Anstrengung (Leistungsknick). In der Mehrzahl der Fälle fällt ein eher trockener Husten auf, fast alle Kinder haben eine Tachy- und Dyspnoe, die mit interkostalen Einziehungen, bei Säuglingen auch Nasenflügeln einhergeht. Eine Zyanose besteht anfangs nur unter Belastung, später auch in Ruhe. Bei der klinischen Untersuchung fallen neben den Dyspnoezeichen, z.T. auch feinblasige »knisternde« Rasselgeräusche im Inspirium auf, gelegentlich ist auch Giemen auskultierbar. Ein flacher Thorax, Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger zeigen ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung an.

Eine komplette körperliche Untersuchung, die auch Veränderungen im Rahmen der o.g. Systemerkrankungen erfasst, ist obligat.

■ Diagnostik

Die Familienanamnese sollte Fragen nach Lungenerkrankungen, Immundefekten und unklaren frühen Todesfällen beinhalten. Die Eigenanamnese sollte neben pulmonalen Symptomen auch Hinweise auf Systemerkrankungen mit Beteiligung von Haut, Gelenken, Augen und Nieren sowie gestörtes Trink-

verhalten und mögliche Aspirationen erfassen. Eine sorgfältige Umgebungsanamnese (organische Stäube, Schadstoffe, Medikamente) ist insbesondere bei älteren Kindern wichtig.

Aufgrund der Seltenheit und der oft unspezifischen Präsentation ist ein hoher Aufmerksamkeitsgrad erforderlich, um Kinder mit einer möglichen ILE zu identifizieren und die nötigen Schritte einzuleiten. Dabei ist ein systematisches Vorgehen essenziell (► Übersicht; DLE: diffuse Lungenerkrankungen), es sollte vermieden werden, eine Therapie (z.B. mit Kortikosteroiden) ohne adäquate Diagnostik zu beginnen. Dringend anzuraten ist die frühzeitige Kontaktaufnahme mit einem pädiatrisch-pneumologischen Zentrum bzw. dem Kinderlungenregister (s. oben).

In der Praxis bewährt hat sich ein abgestuftes Vorgehen (wie unten beschrieben), das entsprechend der klinischen Präsentation individuell variiert werden kann.

Diagnostisches Vorgehen bei DLE/ILE

1. Initiale Diagnostik:

- Sauerstoffsättigung und Blutgasanalyse (Ruhe/Belastung)
- Lungenfunktionsdiagnostik (wenn möglich)
- Röntgen-Thoraxaufnahme
- EKG, Echokardiografie
- Infektiologische Diagnostik
- Immunologische Basisdiagnostik
- Präzipitierende Antikörper



- Auto-Antikörper
 - Ausschluss wichtiger Differenzialdiagnosen: Schweißtest, Zilienfunktion, pH-Metrie
2. Ergibt sich keine spezifische Diagnose, aber der Verdacht besteht fort → Erweiterte Diagnostik:
 - HR-CT
 - Bronchoskopie mit BAL
 - ggf. erweiterte kardiologische Diagnostik
 - ggf. erweiterte immunologische Diagnostik
 - ggf. Röntgen-Breischluck/Ösophagografie
 - Molekulargenetische Diagnostik (vor allem Säuglinge)
 3. Bei weiter unklarer Diagnose → Lungenbiopsie

■ ■ Bildgebung

Ein normales Thorax-Röntgenbild schließt aufgrund der mäßigen Sensitivität eine ILE nicht aus. Im positiven Fall sind diffuse, milchglasartige Verschattungen (ground-glass opacities), retikuläre Zeichnungsvermehrungen und/oder zystische Veränderungen typisch. Das Röntgenbild erlaubt jedoch keine Zuordnung zu einer bestimmten Entität und ist auch für die Verlaufsbeurteilung kaum geeignet.

Goldstandard für die Bildgebung ist die hochauflösende Computertomografie (HR-CT, ► Kap. 13.2), die als häufigsten Befund die typischen Milchglasverdichtungen ergibt, jedoch auch noduläre, retikuläre, zystische und wabenartige Strukturen zeigen kann. Art und Verteilung der CT-Veränderungen können gewisse Hinweise auf distinkte Erkrankungen geben (► Tab. 31.2), jedoch sind diese nur in Ausnahmefällen spezifisch bzw. pathognomonisch, z.B. für die Alveolarproteinosen, für die Bronchiolitis obliterans oder für die fortgeschrittene Langerhans-Zell-Histiozytose. Jenseits der initialen Diagnostik hat die HR-CT ihren Stellenwert in der Biopsieplanung und kann für die Verlaufskontrolle hilfreich sein. Zu beachten ist allerdings die vergleichsweise hohe Strahlenbelastung, die Anwendung kindgerechter, strahlensparender Algorithmen ist obligat.

Die Magnetresonanztomografie konnte in den letzten Jahren bezüglich der Lungendiagnostik enorme Fortschritte verzeichnen, kann jedoch die HR-CT bei den kindlichen ILE momentan noch nicht ersetzen.

■ ■ Lungenfunktionsdiagnostik und Blutgase

Bei kooperativen Kindern (in der Regel etwa ab dem 5.–6. Lebensjahr) lassen sich Lungenfunktionsuntersuchungen durchführen, die meist die typischen auf eine restriktive Ventilationsstörung hinweisenden Veränderungen zeigen. Bei einigen Unterformen, insbesondere bei der Bronchiolitis obliterans, stehen eher obstruktive Ventilationsstörungen im Vordergrund. Hier muss bei oftmals verminderter Vitalkapazität eine Pseudorestriktion (mit normaler oder nur wenig eingeschränkter TLC) von einer echten Restriktion abgegrenzt werden. Während im Kleinkindesalter verlässliche Messungen kaum möglich sind, lassen sich bei Säuglingen restriktive und oftmals auch obstruktive Veränderungen

■ **Tab. 31.2** HR-CT-Befunde und mögliche Assoziation mit distinkten ILE (nach Kaltenborn et al. 2012)

Prominenter HR-CT-Befund	Mögliche Assoziation
Retikuläres Muster (verdickte interlobuläre Septen)	Lymphangiektasie Häm siderose
Milchglasverdichtung	Interstitielle Pneumonien
Konsolidierung	COP Aspiration
Noduläre Verdichtungen	Sarkoidose EAA
Zysten	Langerhans-Zell-Histiozytose DIP LIP
Zysten und noduläre Verdichtungen	Langerhans-Zell-Histiozytose LIP
Mosaik-Perfusion	Bronchiolitis obliterans
»Crazy paving«	Alveolarproteinosen

nachweisen. Ergänzend zur Spirometrie und Bodyplethysmografie kommen Messungen der Lungendehnbarkeit (Compliance) und der CO-Diffusionskapazität (DLCO) zum Einsatz, die entsprechend erniedrigte Werte zeigen (cave: erhöhte Werte für DLCO bei alveolären Blutungen!). Lungenfunktionsuntersuchungen haben sich, wenn sie denn durchführbar sind, als wichtige nichtinvasive Methode für das Verlaufsmonitoring erwiesen.

Bestimmungen der Sauerstoffsättigung und Blutgasanalysen gehören zum initialen Workup. Bei normaler Ruhesättigung sollte, wenn möglich, eine Belastungsuntersuchung angeschlossen werden. Eine Hypoxämie in Ruhe findet sich oft erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium, noch später kommt es zur respiratorischen Globalinsuffizienz mit Hyperkapnie.

■ ■ Bronchoskopie, bronchoalveoläre Lavage

Bei allen Kindern mit Verdacht auf ILE sollte eine flexible Bronchoskopie mit bronchoalveoläre Lavage (BAL) erwogen werden. Dabei sollten die einschlägigen Empfehlungen zur Durchführung unbedingt beachtet werden (► Kap. 12.4). Insbesondere sollte die BAL nicht vor, sondern im Anschluss an eine im gleichen Zeitraum geplante Bildgebung (HR-CT) durchgeführt werden, da in der Lunge verbliebene Spülflüssigkeit das Bild verfälschen kann. Dabei bietet sich häufig an, beide Untersuchungen im Rahmen einer einzigen Analgosedierung/Narkose durchzuführen.

Die Bronchoskopie dient zum Ausschluss von Atemwegsanomalien, die BAL dient insbesondere zum Ausschluss bzw. Nachweis von Infektionen (Kultur, Antigennachweise, PCR); darüber hinaus liefern zytologische Untersuchungen, spezielle Färbungen (PAS, Sudan, Häm siderin, CD1a) und Surfactant-Analysen weitere Informationen. Eine definitive Diagno-

■ **Tab. 31.3** Richtungsweisende BAL-Befunde

BAL-Befund	(Verdachts-)Diagnose
Milchig-trübes Aussehen PAS-positive Makrophagen Abnorme Surfactant-Proteine	Alveolarproteinosen Surfactant-Anomalien
Blutig tingierte Flüssigkeit Hämosiderinpositive Makrophagen	Lungenhämosiderose
CD1a-positive Zellen (> 5%)	Langerhans-Zell-Histiozytose
Lipidbeladene Makrophagen (Sudanfärbung)	Aspirationssyndrome Speichererkrankungen
CD4 ⁺ -Lymphozytose	Sarkoidose
CD8 ⁺ -Lymphozytose	EAA
Eosinophilie	Eosinophile Lungenerkrankungen

se lässt sich aus der BAL meist nicht ableiten, in speziellen Situationen ergeben sich jedoch durchaus richtungsweisende Befunde (■ Tab. 31.3).

Insgesamt ist die BAL in höchstens 20% der Fälle diagnostisch, auch für die Beurteilung von Krankheitsaktivität und Verlauf ist der Stellenwert gering.

Weitere Analysen der BAL-Flüssigkeit, z.B. Bestimmungen von Zytokinen und anderen Mediators-substanzen, sind momentan Gegenstand wissenschaftlicher Fragestellungen.

■ ■ Lungenbiopsie

Wenn die oben beschriebenen Methoden keine definitive oder hinreichend sichere Diagnosestellung erlauben, steht die Lungenbiopsie mit histologischer Aufarbeitung an letzter Stelle des diagnostischen Vorgehens. Bevorzugtes Verfahren ist heute die minimal-invasive thorakoskopische Biopsie (VATS), die in der Regel mit vertretbarem Risiko ausreichend große Gewebeproben liefert. Alternativ kann eine offene Lungenbiopsie, möglichst über eine »Mini-Thorakotomie« durchgeführt werden. Transbronchiale Biopsien im Rahmen einer Bronchoskopie werden überwiegend nur noch im Rahmen der Diagnostik nach Lungentransplantation durchgeführt.

Die Wahl einer geeigneten Entnahmestelle wird am besten anhand vorliegender HR-CT-Bilder getroffen. Dabei ist zu beachten, dass die Stellen mit den visuell eindrucksvollsten Veränderungen Regionen mit ausgebrannter Erkrankung entsprechen können und somit nur bedingt geeignet sind, während z.B. Milchglasverdichtungen meist auf einen aktiven Prozess hinweisen. Bei homogener Verteilung der Läsionen wird eine Entnahme aus dem Mittellappen oder, bei Säuglingen, aus einem Unterlappen bevorzugt. Die Entnahme multipler Proben hat sich im Kindesalter aus nachvollziehbaren Gründen noch nicht als Standard etabliert; die Entnahme aus 2 verschiedenen Lappen wird empfohlen.

Von essenzieller Bedeutung ist die korrekte Behandlung und Aufarbeitung der Proben; sie sollte immer in enger Abstimmung mit einem entsprechend erfahrenen Zentrum bzw. mit dem Kinderlungenregister (s. oben) erfolgen. Neben der üblichen Formalinfixierung sollte obligat jeweils ein Teil der Proben tiefgefroren und für die Elektronenmikroskopie präpariert werden. Durch Beurteilung des Verteilungsmusters, der Entzündungsaktivität, der Art und Verteilung infiltrierender Zellen und des Fibrosierungsgrades lässt sich in vielen Fällen eine Zuordnung zu einer der histopathologisch definierten Untergruppen der ILE treffen. Zu beachten ist jedoch, dass sich hinter einzelnen histopathologisch definierten Entitäten durchaus ätiologisch unterschiedliche Erkrankungen verbergen können.

■ ■ Ergänzende Untersuchungen

Bei allen Kindern mit DLE/ILE sollte eine Echokardiografie zum Ausschluss kardialer Ursachen und zur Beurteilung der Druckverhältnisse im Lungenkreislauf durchgeführt werden, in Einzelfällen ergibt sich die Indikation zu einer invasiven kardiologischen Diagnostik. Eine immunologische Basisdiagnostik mit Bestimmung der Serum-Immunglobuline und eines Differenzialblutbildes, ggf. erweitert um IgG-Subklassen, Impfantikörper und Lymphozyten-Subtypisierung und -funktion kann in speziellen Fällen wichtig sein.

Zur zielgerichteten initialen Diagnostik gehören je nach individueller Fragestellung auch eine infektiologische Diagnostik (Serologie, Antigennachweis, PCR) hinsichtlich CMV, HIV, EBV und respiratorischer Viren sowie die Bestimmung präzipitierender Antikörper gegen organische Substanzen (IgG gegen Vogelantigene, Schimmelpilzantigene). Weitere Untersuchungen, wie die Bestimmung von Autoantikörpern (ANA, ANCA, Anti-Basalmembran-AK), Schweißtest, Tuberkulintest und pH-Metrie, komplettieren die Diagnostik hinsichtlich differenzialdiagnostischer Überlegungen.

Bei Säuglingen mit DLE/ILE sollte die Möglichkeit zur molekulargenetischen Diagnostik insbesondere hinsichtlich der bekannten Surfactant-Anomalien genutzt werden.

■ Differenzialdiagnosen

Die Differenzialdiagnose der ILE ist breit gefächert, daher ist in vielen Fällen ein breit angelegtes, jedoch fokussiertes diagnostisches Vorgehen, wie oben beschrieben, notwendig. Abzugrenzen von den ILE im engeren Sinn sind zunächst Entwicklungs- und Wachstumsstörungen der Lunge, die sich in Klinik und Bildgebung oft kaum unterscheiden lassen und die zusammen mit den ILE unter dem Begriff »Diffuse Lungenerkrankungen (DLE)« zusammengefasst werden.

Besonders wichtig ist die Erfassung infektiöser Erkrankungen, insbesondere opportunistischer Infektionen bei angeborenen oder erworbenen Immundefekten (Beispiel: Pneumocystis jirovecii-Pneumonie). Erkrankungen, die mit chronischer Aspiration einhergehen (GÖR, tracheo-ösophageale Fisteln, Schluckstörungen) sollten ebenso erkannt oder ausgeschlossen werden wie kardiale Anomalien mit Lungenödem oder Gefäßanomalien (z.B. Pulmonalvenen-Oklusionserkrankung).

■ Therapie

Aufgrund der Vielfalt der verschiedenen Unterformen der ILE und der Seltenheit der meisten Entitäten gibt es bis dato keine systematischen Therapiestudien. Aussagen zum Heilungsverlauf sind innerhalb der Erkrankungskategorien bei manchen Erkrankungen gut, anderen aber nur schwer möglich. So haben die EAA unter Allergenkarrenz und die neuroendokrine Zellhyperplasie eine gute Prognose.

Auch bei Kindern mit ILE spielen wie bei Erwachsenen anti-entzündliche Therapiestrategien eine Hauptrolle, wobei Kortikosteroide die am häufigsten angewandten Medikamente sind. Bevorzugt wird von den meisten Zentren, insbesondere bei signifikanter klinischer Beeinträchtigung, eine intravenöse Methylprednisolon-Pulstherapie mit Pulsen von 10–30 mg/kg/Tag an drei aufeinanderfolgenden Tagen in zunächst 4-wöchigen Intervallen. Häufig wird die Pulstherapie kombiniert mit einer oralen Therapie mit Hydroxychloroquin (6–10 mg/kg/Tag), dem neben einem steroidsparenden Effekt auch eine gewisse antifibrotische Wirkung zugeschrieben wird. Mit diesem Regime sind die steroidbedingten Nebenwirkungen geringer als bei einer kontinuierlichen Steroidtherapie; die bei Chloroquin gefürchtete Retinopathie tritt bei Hydroxychloroquin viel seltener auf. Ein Therapieeffekt lässt sich frühestens nach 3 Zyklen beurteilen, wobei O₂-Bedarf, Belastbarkeit, Dyspnoe, Atemfrequenz (bevorzugt im Schlaf) und, wenn möglich, Lungenfunktionsdiagnostik und ggf. Bildgebung (hierzu gibt es allerdings keine Daten) zur Beurteilung herangezogen werden. Bei Ansprechen auf die Therapie wird diese gewöhnlich fortgeführt, bis sich ein stabiler Zustand eingestellt hat. Ob die Therapie dann beendet oder durch Strecken der Intervalle »ausgeschlichen« wird, muss individuell entschieden werden.

Bei Nichtansprechen kann der Einsatz weiterer anti-entzündlicher und immunsuppressiver Medikamente erwogen werden; in Einzelfällen wurden Therapieerfolge mit Azathioprin, Cyclophosphamid, Methotrexat, Cyclosporin, Anti-TNF-Medikamenten und Immunglobulinen berichtet. Makrolide mit ihren immunmodulatorischen Eigenschaften bieten möglicherweise weitere Optionen für die Behandlung der ILE, ebenso wie antifibrotische Therapieansätze, z.B. mit Pirfenidon.

Bei fehlendem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie und fortschreitendem Verlauf bleibt eine Lungentransplantation die letzte Option (► Kap. 32).

Alle diese Therapieoptionen sollten im Rahmen des Kinderlungenregisters im Langzeitverlauf systematisch hinsichtlich ihrer Effektivität beurteilt werden.

Da es sich bei den ILE um chronische Erkrankungen handelt, kommt den supportiven Maßnahmen eine hohe Bedeutung zu. Die bei Kindern häufig bestehenden Gedeihstörungen müssen durch diätetische Maßnahmen, ggf. auch mit Anlage einer PEG-Sonde, behandelt werden. Interkurrente Infektionen sollten konsequent behandelt werden, der Impfstatus sollte regelmäßig überprüft und ggf. ergänzt werden, inkl. einer jährlichen Influenza-Impfung. Schädigende Umweltfaktoren müssen unbedingt vermieden werden, insbesondere eine Tabakrauchexposition. Bei chronischer Hypoxämie sollte die Indikation zur Sauerstoffsupplementation

großzügig gestellt werden, um der Entwicklung eines Cor pulmonale entgegenzuwirken. Bei persistierender Erhöhung des pulmonal-arteriellen Drucks müssen ggf. drucksenkende Medikamente eingesetzt werden (► Kap. 25.2). Nicht zuletzt ist auch eine adäquate psychosoziale Begleitung der Patienten und ihrer Familien obligat.

■ Prognose

Aufgrund der Vielfalt und Seltenheit der Einzelerkrankungen lässt sich der individuelle Verlauf für einen einzelnen Patienten kaum vorhersagen, zumal auch Histologie und Bildgebung nur schlecht mit dem Outcome korrelieren. Bei 40–60% der Patienten kommt es zu einem zumindest partiellen Ansprechen auf die medikamentöse Therapie, was als günstiges prognostisches Zeichen gewertet werden kann. Die Letalität der ILE im Kindesalter wird in der Literatur im Durchschnitt mit 10–20% angegeben, für das Säuglingsalter zum Teil über 60% in Abhängigkeit von der Entität.

31.2 Exogen-allergische Alveolitis und eosinophile Lungenerkrankungen

K. Paul

31.2.1 Exogen-allergische Alveolitis

■ Definition

Die exogen-allergische Alveolitis (EAA) gilt als eine immunologisch vermittelte Entzündungsreaktion des Lungenparenchyms als Antwort auf eine Vielzahl inhalierter Antigene. In der pädiatrischen Literatur der 60er Jahre des vorigen Jahrhunderts waren die Kinder über einen längeren Zeitraum gegenüber Tauben exponiert gewesen und wurden wegen chronischen Hustens, fortschreitender Dyspnoe, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Gewichtsverlust und akuten Symptomen wie Fieber und Thoraxschmerzen auffällig. Bis dahin war die EAA vorwiegend als Erkrankung Erwachsener mit einer arbeitsplatzbezogenen Exposition gegenüber schimmeligem Heu als »Farmerlunge« bekannt.

■ Epidemiologie

Die Inzidenz der EAA bei Kindern ist nicht bekannt. Vorhandene Informationen stammen aus Falldarstellungen und kleinen Serien von Patienten. Neben Schulkindern sind auch schon jüngere Kinder betroffen. Die Prävalenz der Farmer- und Taubenzüchterlunge, deren Epidemiologie untersucht wurde, beträgt in allen Altersklassen schätzungsweise weniger als 200 Fälle pro 100000 Einwohner.

■ Ätiologie

Die Liste der Antigene, von denen bekannt ist, dass sie eine EAA hervorrufen, ist sehr lang, wobei der Name der Erkrankung die Berufsgruppe oder das Hobby des Patienten widerspiegelt (z.B. Farmerlunge oder Vogelzüchterlunge).

Die Antigene werden in 5 Kategorien unterteilt: Bakterien, Schimmelpilze, Mykobakterien, Proteine und chemische

Produkte. In pädiatrischen Fallberichten werden die meisten Fälle als Reaktion auf Proteine oder herabfallenden Kot von Vögeln beschrieben. Die Exposition dauerte Wochen bis Jahre, wobei der Ort der Exposition oft im Haus selbst oder in einem nahe gelegenen Taubenschlag war. Häufig ist das Antigen allerdings nicht bekannt.

Die immunologische Pathogenese der EAA ist komplex und nicht vollständig verstanden. Insbesondere ist nicht klar, warum manche Individuen eine EAA entwickeln und andere nicht, warum bei einigen die akute und bei anderen die mehr chronische Form entsteht, warum suszeptible Individuen keine EAA gegen verschiedene Antigene entwickeln, oder wodurch (abgesehen von der Exposition) die Prognose bestimmt wird. Untersuchungen weisen darauf hin, dass sowohl eine immunkomplexvermittelte Typ-III- und eine T-Zell-vermittelte Typ-IV-Reaktion notwendig sind. Es gibt keinen Hinweis für eine Rolle der Typ-I-Sofortreaktion oder der zytotoxischen Typ-II-Reaktion in der Pathogenese der EAA. Dies wird unterstrichen durch die Tatsache, dass atopische Individuen keine häufigere Neigung zur exogen-allergischen Alveolitis als nicht atopische Individuen haben.

■ Klinische Symptome

Die unterschiedliche klinische Manifestation in Abhängigkeit von der Dauer und Intensität der Exposition führt zur Unterteilung der exogen-allergischen Alveolitis in eine akute, subakute und chronische Verlaufsform. Bei der Auskultation fallen bei den meisten Patienten feinblasige bis mittelblasige Rasselgeräusche (»Velcro rales« oder Sklerophonie) und darüber hinaus gelegentlich Giemen auf. In der Regel besteht eine Tachypnoe und Hypoxämie. Mögliche Komplikationen chronischer Fälle schließen Trommelschlägelfinger, Hämoptysen, Pneumothoraces sowie eine pulmonale Hypertonie ein.

■ Diagnostik

Radiologisch weisen die meisten Kinder bereits eine auffällige Thoraxübersichtsaufnahme auf. Typisch sind über beide Lungen verteilte retikulonoduläre Veränderungen oder eine interstitielle Zeichnungsvermehrung. Eine Verwechslung mit einer atypischen Pneumonie ist möglich. Sensitiver und spezifischer in der Diagnostik diffuser parenchymatöser Lungenerkrankung sind die HR-CT oder Dünnschicht-CT. Beschrieben wurden eine milchglasartige Trübung, eine fein-retikuläre Zeichnungsvermehrung mit Knötchen, »air-trapping«, und vor allem bei fortgeschrittenen Erkrankungen ein Honigwabemuster und Bronchiektasen.

Lungenfunktionsanalytisch wegweisend sind eine ausschließlich restriktive Einschränkung und eine reduzierte Diffusionskapazität (DLCO). Das Bild erinnert an die Lungenfunktion bei einer Pneumonie und ist klassisch für eine parenchymatöse Lungenerkrankung. Nicht ohne Grund wurde oder wird auch der Name Hypersensitivitätspneumonitis gebraucht. In Fallserien der EAA fanden sich restriktive Lungenfunktionseinschränkungen und Einschränkungen der DLCO bei mehr als 75% der Patienten, der Rest hatte gemischt restriktive und obstruktive Veränderungen und nahezu 15% der Patienten hatten ein rein obstruktives Lungenfunktionsmuster. Ein

Viertel der Patienten weist ein »air-trapping« auf. Bei einigen Kindern mit exogen-allergischer Alveolitis wurde eine reversible pulmonal-arterielle Hypertension nachgewiesen.

■ Differenzialdiagnose und Evaluation

Die Stellung der Diagnose EAA kann schwierig sein, da eine Reihe der Zeichen und Symptome ähnlich jenen infektiöser und anderer respiratorischer Krankheiten ist. Der Verdacht auf eine EAA sollte zunächst immer dann bestehen, wenn ein Kind fulminante respiratorische Symptome mit Hypoxämie und einer restriktiven Lungenfunktion aufweist und die Beschwerden sich im Krankenhaus (unter Karenz) mit und ohne Therapie rasch zurückbilden, um anschließend zu Hause rasch erneut aufzutreten. Eine EAA kann sich hinter allen länger bestehenden respiratorischen Symptomen unklarer Ätiologie verbergen.

Es gibt keinen definitiven diagnostischen Test. Unter den verschiedenen vorgeschlagenen diagnostischen Kriterien eignen sich folgende für die Abschätzung:

- Anamnese und körperliche Untersuchung sowie die Lungenfunktion weisen auf eine interstitielle Lungenerkrankung hin.
- Die Radiologie ist passend zu einer EAA.
- Es gibt eine Exposition gegenüber einem bekannten Antigen.
- Es gibt Antikörper gegen das vermutete Antigen.
- Ein Therapieversagen von Antibiotika und Bronchodilatoren.
- Wiederauftreten der Symptome nach Karenz und Re-Exposition.
- In der BAL-Flüssigkeit finden sich Lymphozytose (>30%) und eine niedrige CD4/CD8-Ratio
- Nichtverkäsende Granulome im Biopstat

Differenzialdiagnostisch müssen bei verlängertem Krankheitsverlauf, Gewichtsverlust und Fieber Tuberkulose, HIV-Infektion und maligne Erkrankungen ausgeschlossen werden. Eine allergische bronchopulmonale Aspergillose tritt nahezu ausschließlich bei Patienten mit Asthma oder Zystischer Fibrose (Mukoviszidose) auf und ist immer mit allergenspezifischem Immunglobulin E auf *Aspergillus* verbunden.

Bei der physikalischen Untersuchung sollte speziell nach Gewichtsverlust, Tachypnoe, Hypoxämie, den oben aufgeführten Rasselgeräuschen und Trommelschlägelfingern gesucht werden.

Differenzialblutbild und Immunglobuline sind nicht spezifisch. Positive präzipitierende Antikörper erhärten bei einer Exposition den Verdacht und unterstützen die Diagnose, können aber auch nur von vorhandener Exposition herühren und sind daher nicht beweisend.

Bei Kindern mit starkem Verdacht auf eine EAA ist es nicht in jedem Fall erforderlich, eine Bronchoskopie und Lungenbiopsie durchzuführen. Die bronchoalveoläre Lavage von Patienten mit EAA zeigt eine Lymphozytose. Das zelluläre Profil hängt möglicherweise vom zeitlichen Zusammenhang mit der Exposition gegenüber dem Antigen ab, wobei CD8-Zellen vor allem bei kürzlich zurückliegender Exposition do-

minieren. Es muss betont werden, dass sich die Lymphozyten-subpopulationen in der BAL-Flüssigkeit von Kindern von denen Erwachsener unterscheiden und der Quotient CD4/CD8 niedriger ist. Es ist daher nicht statthaft, Ergebnisse aus der Erwachsenenliteratur auf Kinder zu übertragen. Die histologischen Befunde von Lungenbiopsien bei Kindern passen zu den charakteristischen Befunden einer bronchiolozentrischen interstitiellen Entzündung, die sich hauptsächlich aus Lymphozyten zusammensetzt.

Pathognomonisch wegweisend können Granulome sein. Transbronchiale Biopate besitzen oft nicht die ausreichende Größe, um diese mit ausreichender Sicherheit auszuschließen. Provokationstests gehören nicht zur Standarddiagnostik, da unklar ist, wie schnell die Reaktion auftritt, und in der Regel kein standardisiertes Antigen vorliegt. Hingegen kann bei manchen Patienten die absichtliche Exposition gegenüber Umweltantigenen bei der Diagnose helfen, genauso wie eine Karenzperiode gegenüber dem vermuteten Trigger oder der häuslichen Umgebung diagnostisch weiter helfen kann.

Die Standardbehandlung besteht darin, das vermutete Antigen aus dem Umfeld des Patienten oder den Patienten zumindest vorübergehend für einen längeren Zeitraum aus dem Standardumfeld zu entfernen.

■ Therapie

Kortikosteroide sollten bei Symptomen von erheblicher Stärke oder Dauer benutzt werden. Es gibt nur wenige Studien, welche die Effektivität systemischer Kortikosteroide überprüft haben. Die verfügbaren Daten zeigen, dass Kortikosteroide die Erholung von der akuten EAA verstärken, aber keinen Effekt auf die Langzeitprognose haben. Es gibt keine kontrollierten klinischen Studien zur Frage der optimalen Dosis und Dauer der Behandlung. Eine komplette Heilung wurde sowohl nach einer Entfernung des Antigens allein als auch mit der Entfernung des Antigens und Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden beschrieben. Die übliche Dosis beträgt 1–2 mg/kg Prednisolon für 2 Wochen; die Weiterführung hängt vom Erfolg ab. Auch der Einsatz einer Kortikosteroid-Pulstherapie stattdessen oder in Verbindung mit der kontinuierlichen systemischen Therapie wurde wiederholt beschrieben.

Die Indikation zur Therapie und die Entscheidung über die Weiterführung der Therapie und der Dosis wird neben der Anamnese und der Klinik von objektiven Parametern wie der Lungenfunktion und dem Sauerstoffpartialdruck bzw. der Sauerstoffsättigung unter Belastung (standardisierte Fahrradbelastung, Sechs-Minuten-Gehtest) abhängig gemacht. Der Verlauf hängt letztendlich von der Karenz ab. Studien haben eine Verbesserung nach Karenz gezeigt, aber auch eine Verschlechterung wenn die Exposition anhält. Die Prognose erstreckt sich von kompletter Heilung bis hin zur Lungenfibrose.

31.2.2 Eosinophile Lungenerkrankungen

Der Begriff eosinophile Lungenerkrankungen beschreibt ein heterogenes, breites Spektrum unterschiedlicher pulmonaler entzündlicher Affektionen. Die akute oder chronische eosino-

phile Pneumonie ist eine Ausschlussdiagnose. Die Inzidenz in der pädiatrischen Altersgruppe ist unklar. Allen eosinophilen Lungenerkrankungen ist gemeinsam, dass eine abnorm hohe Zahl von Eosinophilen in Kombination mit Lungenveränderungen gefunden wird, d.h. entweder

- Erhöhte Eosinophilenzahlen in der BAL-Flüssigkeit
- Gewebseosinophilie in einem Lungenbiopate
- Periphere Bluteosinophilie (>0,4 Eos/nl) mit radiologisch oder klinisch identifizierten pulmonalen Auffälligkeiten

Nicht bei allen eosinophilen Lungenerkrankungen muss eine Bluteosinophilie vorhanden sein. Röntgen-Thorax-Untersuchungen sind gelegentlich nicht wegweisend. In der Regel bietet die CT größere diagnostische Genauigkeit. Im Folgenden werden einige bekannte Ursachen eosinophiler Lungenerkrankungen dargestellt. Die Therapie aller Erkrankungen richtet sich nach der zugrunde liegenden Störung (Absetzen der Medikamente, anti-infektiöse Therapie oder Wurmbehandlung) oder sie erfolgt im Rahmen der Behandlung der zugrunde liegenden systemischen Erkrankung.

Medikamenten- und toxininduzierte eosinophile Lungenerkrankungen

Die Zahl der potentiell auslösenden Medikamente ist groß. Am häufigsten findet man eosinophile Reaktionen bei folgenden Medikamenten:

- Nichtsteroidale anti-inflammatorische Medikamente
- Antimikrobielle Medikamente
- Phenytoin
- Tryptophan

Zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit der Auslösung einer eosinophilen Lungenerkrankung durch ein bestimmtes Medikament kann das Internetportal Pneumotox.com genutzt werden.

Wurm- und Pilzkrankungen

Als Form der eosinophilen Pneumonie bei Wurmerkrankungen ist das Löffler-Syndrom bekannt. Auslöser der pulmonalen Eosinophilie bei parasitären Erkrankungen sind u.a. Infektionen mit *Ascaris lumbricoides*, die Trichinosis oder Filariosen.

Schweres Asthma

Beim schweren Asthma bronchiale findet man nicht nur häufig eine schwere desquamative eosinophile Bronchitis mit hohen Eosinophilenzahlen in der BAL-Flüssigkeit und im Schleimhautbiopate, sondern es sind auch bei Biopsien des Lungenparenchyms vermehrt Eosinophile nachgewiesen worden. In manchen Studien wurde die periphere Eosinophilie als diagnostisches Kriterium für ein Asthma bronchiale bei rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden im Vorschulalter gewertet.

Churg-Strauss-Syndrom

Das Churg-Strauss-Syndrom ist eine schwer verlaufende systematische Vaskulitis, bei der die Lungenbeteiligung nicht selten führend ist.

Idiopathisches hypereosinophiles Syndrom

Hier ist die Lungenbeteiligung Teil einer systemischen eosinophilen Reaktion.

Allergische bronchopulmonale Aspergillose

Die allergische bronchopulmonale Aspergillose ist eine an ein schweres Asthma bronchiale erinnernde Komplikation der Zystischen Fibrose (► Kap. 28).

Eosinophile Pneumonien

Die akute und chronische eosinophile Pneumonie stellen Ausschlussdiagnosen (unabhängig von den oben genannten Erkrankungen) dar und sind in der Regel immunsuppressiv zu behandeln. Histologisch sind sie durch die Infiltration von Eosinophilen ins Lungengparenchym charakterisiert.

Akute eosinophile Pneumonie

Die idiopathische akute eosinophile Pneumonie (AEP) ist durch plötzliches Fieber, Hypoxämie, Dyspnoe und Husten charakterisiert. Sie stellt eine Ausschlussdiagnose bei akuten fieberhaften Erkrankungen mit hypoxischem Lungenversagen und diffusen pulmonalen Infiltraten in der Bildgebung dar. Wegweisend sind eine Eosinophilie über 25% in der BAL-Flüssigkeit oder eosinophile Infiltrate in der Lungenbiopsie ohne Verursachung durch eine andere bekannte Ursache wie Medikamente, Infektionen oder Asthma. Das Auftreten wurde bei Kindern ab dem Schulalter beschrieben. Im Verlauf kann die AEP schnell zu einem Lungenversagen führen. Parallel zur intensiv-medizinischen Therapie (meist einschließlich Antibiotika) ist eine Bronchoskopie mit BAL zu empfehlen. Im Allgemeinen wird eine Therapie mit Kortikosteroiden durchgeführt, das Ansprechen ist oft sehr gut. Dosis und Therapiedauer hängen vom Grad der respiratorischen Einschränkung und vom Ansprechen ab.

Chronische eosinophile Pneumonie

Die chronische eosinophile Pneumonie (CEP) im Kindesalter ist noch seltener als die AEP. Das diagnostische Vorgehen ähnelt dem der AEP und es sollte dabei ein systemisches eosinophiles Syndrom ausgeschlossen werden.

Therapeutisch sind in der Regel Kortikosteroide erforderlich, wobei für die Dosis und Therapiedauer ähnliche Kriterien wie für die AEP gelten.

31.3 Alveolarproteinosen und andere Erkrankungen durch Störungen des Surfactant-Systems

M. Griese

■ Definition

Pulmonale Alveolarproteinosen sind eine Gruppe von seltenen Erkrankungen, die durch die Ansammlung von PAS-positivem, granulärem, eosinophilem Material in den distalen Lufträumen gekennzeichnet sind. Es handelt sich primär um eine pathohistologische Diagnose, die durch eine Vielzahl von

Ursachen hervorgerufen werden kann. Es können verschiedene Entitäten abgegrenzt werden, und zwar in Abhängigkeit von folgenden Merkmalen (► Übersicht):

- (A) Die Lungenarchitektur ist normal erhalten oder
- (B) Die zugrunde liegende Struktur ist gekennzeichnet durch eine Hyperplasie von Typ-2-Pneumozyten, mesenchymale Verdickungen und vermehrte Anlagerung von Fibrillen.

Einteilung der Alveolarproteinosen

A Pulmonale Alveolarproteinosen mit normaler Lungenarchitektur:

- GMCSF-Rezeptor- α -Defizienzen
- GMCSF-Autoantikörper
- Sekundär durch hämatologische Malignome, Immundefizienz-Erkrankungen, Exposition zu Stäuben (Indium, Silizium, Aluminium, etc.)
- Weitere

B Erkrankungen des Surfactant-Systems mit sekundärer Störung der Lungenarchitektur, die auch Zeichen der Alveolarproteinose aufweisen können:

- Surfactant-Protein-B-Defizienz
- Surfactant-Protein-C-Defizienz
- ABCA3-Defizienz
- TTF1-Defizienz
- Niemann-Pick Typ C2
- Lysinurische Proteinintoleranz (SLC7A7-Mutation)
- Weitere

Initial wurde 1958 die heute als Autoimmun-Alveolarproteinose bezeichnete Entität beschrieben, die durch GMCSF-Autoantikörper verursacht wird und mit einer normalen Lungenarchitektur einhergeht. Diese und histomorphologisch gleich aussehende Erkrankungen (wie GMCSF-Rezeptor α - oder β -Defizienzen) werden klassischer Weise als Alveolarproteinosen im engeren Sinne bezeichnet. Die anderen Störungen können zwar PAS-positives, granuläres, eosinophiles Material in den distalen Lufträumen ansammeln, die weiteren Veränderungen der Lungenarchitektur sind aber pathogenetisch relevanter und werden, wenn keine primär namensgebende molekular-genetische Ursache identifiziert wird, zur Krankheitsbezeichnung verwendet.

Wichtig ist: Der Begriff »angeborene Alveolarproteinose« um Neugeborene mit Surfactant-Dysfunktion zu beschreiben, sollte am besten vermieden werden. Er vermischt unscharf Kennzeichen der beiden vorgenannten Gruppen.

■ Epidemiologie und Pathogenese

Die Surfactant-Homöostase ist das Resultat eines streng regulierten Gleichgewichts zwischen Sekretion von Surfactant aus alveolären Typ-2-Pneumozyten, intra-alveolärem Metabolismus und Beseitigung von Surfactant aus dem Alveolarraum, weitgehend durch Alveolarmakrophagen. Kommt es durch Störungen zu einem veränderten Fließgleichgewicht, so verschiebt sich die intra-alveoläre Poolgröße an Surfactant und es

kommt zu einer mikroskopisch sichtbaren und später auch klinisch symptomatisch werdenden Anhäufung von Surfactant im Alveolarraum.

Ein entscheidender Regulator der Wiederaufnahme von Surfactant in die Alveolarmakrophagen ist das Zytokin GMCSF. So wurden erstmals Alveolarproteinosen bei Mäusen mit GMCSF-Gen-knockout gefunden; diese Situation ist beim Menschen bisher nicht nachgewiesen. Hier finden sich allerdings Defekte im GMCSF-Rezeptor; solche in der Alpha-Kette führen zum charakteristischen Krankheitsbild, einzelne Fälle mit Defekten in der β -Kette wurden vor allem bei Erwachsenen beschrieben. Entscheidend zum Verständnis der Pathogenese hat auch die häufigste Form der Alveolarproteinose, die Erwachsenenform mit Autoantikörpern gegen GMCSF beigetragen. Hier zeigt sich, dass neutralisierende Antikörper die funktionell verfügbare GMCSF-Menge reduzieren und so die Klärrate von Surfactant aus dem Alveolarraum verlangsamen und es zu einer Anhäufung von Surfactant-Material kommt.

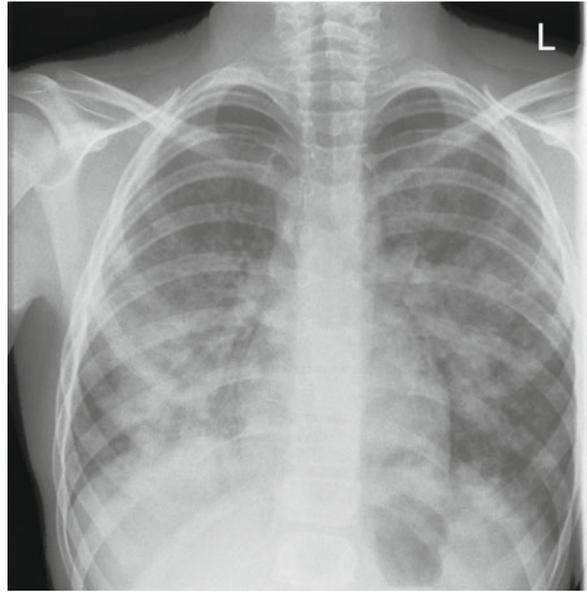
Die Pathogenese der sekundären Formen stellt man sich ähnlich vor. Im Rahmen von hämatologischen Erkrankungen, die ebenfalls die mononukleären Elemente betreffen, aus denen die Alveolarmakrophagen abstammen, kommt es zu einer manchmal vorübergehenden Schädigung der Klärung von Surfactant aus dem Alveolarraum. Fast ausschließlich bei Erwachsenen sind sekundäre Alveolarproteinosen, die durch starke Exposition zu Silizium-, Aluminium-, Indium- und Zementstaub, sowie Titandioxid und Zellulosefasern hervorgerufen werden. Es kommt hierbei zu einer Störung der Alveolarmakrophagen mit konsekutiver Anhäufung von Surfactant im Alveolarraum. Analog können opportunistische Infektionen z.B. mit *Pneumocystis jirovecii* ebenfalls über eine Störung der Alveolarmakrophagen zu einer Proteinose führen.

Die häufigste Form der Alveolarproteinose ist die Autoimmunalalveolarproteinose des Erwachsenen. Sie macht ca. 90% aller Formen aus, die anderen o.g. Entitäten sind extrem selten und treten sowohl familiär (GMCSF-Rezeptor- α -Kettendefekte) als auch sporadisch auf.

■ Einteilung und klinisches Bild

■ ■ A – Pulmonale Alveolarproteinosen mit normaler Lungenarchitektur

Pathophysiologisch verantwortlich ist die Anhäufung von Surfactant im Alveolarraum. Initial kommt es daher bei starker körperlicher Anstrengung, später auch bei geringerer Belastung oder in Ruhe zu einer Störung des Gasaustauschs. Primär steht eine Störung der Oxygenierung im Vordergrund, der CO_2 -Transport ist lange Zeit erhalten. Somit ist der klinische Verlauf schleichend, oftmals über Wochen, Monate oder z.T. Jahre. Nicht selten kommt es im Rahmen von schweren Atemwegsinfekten zu einer Realisierung der Gasaustauschstörung, die sich dann im Nachhinein als bereits klinisch etwas länger bestehend herauskristallisiert. Die Kinder haben manchmal anstrengungsindizierten Husten, später kommt es zu Husten, der auch produktiv sein und bei schwerem Krankheitsbild auch zum Abhusten alveolären Surfactant-Materials führen kann. Es kommt zu einer Gedeihstörung, Gewichts-



■ **Abb. 31.2** Alveoläre Zeichnungsvermehrung bei einem 12-jährigen Mädchen mit Alveolarproteinose. Hier nicht symmetrisch, da linksseitig kurz zuvor eine Lungenlavage durchgeführt wurde

stillstand, manchmal Gewichtsabnahme bei älteren Kindern und Erwachsenen.

Bei der körperlichen Untersuchung finden sich z.T. Trommelschlägelfinger, Einziehungen, Tachypnoe, auskultatorisch oft ein leises Atemgeräusch, kaum Rasselgeräusche.

Das Röntgenbild zeigt bilaterale alveoläre Zeichnungsvermehrungen (■ Abb. 31.2). Diese sind oftmals symmetrisch, mit perihilärer Betonung der Infiltrate, sodass oftmals das Zeichen der Fledermausflügel (bat-wing) sichtbar wird. Im CT findet sich initial irregulär fleckig verteilt, später konfluierend das typische Zeichen des Kopfsteinpflasters (crazy paving pattern).

Werden Lungenfunktionstests durchgeführt, findet man ausgeprägte restriktive Veränderungen.

■ ■ B – Erkrankungen des Surfactant-Systems mit sekundärer Störung der Lungenarchitektur, die auch Zeichen der Alveolarproteinose aufweisen können

Eine charakteristische Manifestation von Kindern mit Mutationen im SFTPB-, SFTPC- oder ABCA3-Gen ist diejenige des idiopathischen Atemnotsyndroms oder des idiopathischen pulmonalen Hypertonus bei reifen Neugeborenen. Ohne Erklärung durch Infektionen, Herzfehler, Gefäßanomalien oder sonstige Fehlbildungen kommt es zu einem chronischen Atemnotsyndrom und die Neugeborenen müssen häufig intubiert und beatmet werden. Oft ist der Verlauf progredient, mit nur transientem Ansprechen auf systemische Steroide, Senker des pulmonalen-arteriellen Drucks oder auf Surfactant-Gaben. Der weitere Verlauf ist oftmals rapide progredient, z.T. chronisch oder nur langsam progredient in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Mutation.

■ **Tab. 31.4** Diagnose-Algorithmus zur Differenzierung von Erkrankungen mit histomorphologisch nachweisbarer Alveolarproteinose

Alter bei Beginn der Symptome	Klinisches Bild	Histomorphologie	Molekulare Ursache
Neugeborenes	RDS/PPHT, EMI	Hyperplasie von Typ 2-Pneumozyten, mesenchymale Verdickungen und vermehrte Anlagerung von Fibrillen, hyaline Membranen, auffällige oder fehlende Lamellenkörperchen	SP-B, ABCA3, SP-C
	Weitere Fehlbildungen an anderen Organen		FoxF1, STRA6
	Hypothyreose, abnormaler Muskeltonus und Bewegungen		TTF1
Säugling	CHILD-Syndrom	Chronische Pneumonitis des Säuglings (CPI), nichtspezifische interstitielle Pneumonitis (NSIP), desquamative interstitielle Pneumonitis (DIP), auffällige oder fehlende Lamellenkörperchen	ABCA3, SP-C, SP-B
	PAP Pathologie	PAS-positives, granuläres, eosinophiles Material im Alveolarraum, erhaltenes alveoläres Grundgerüst	CSFR2A, SLC7A7
Kind, Jugendlicher, Erwachsener	Pulmonale Fibrose	Nichtspezifische interstitielle Pneumonitis (NSIP), »usual interstitial pneumonitis« (UIP; = IPF)	TERT, TERC, SFTPA2

Eine alternative Manifestation, die auch als CHILD-Syndrom (children's interstitial lung diseases) bezeichnet wird, tritt bei weniger schwergradig zugrunde liegenden Mutationen auf und ist charakterisiert durch einen schleichenden Beginn mit Dyspnoe, trockenem Husten, oftmals feinblasigen Rasselgeräuschen und einer Gedeihstörung im Sinne einer chronischen respiratorischen partiellen und später globalen Insuffizienz.

■ Diagnostik

Aufgrund der beschriebenen klinischen Manifestation, insbesondere bei positiver Familienanamnese oder Hinweisen auf Konsanguinität ist eine gezielte genetische Diagnostik am ehesten Ziel führend (■ Tab. 31.4). Ist durch eine nichtinvasive Analytik inklusive genetischer Untersuchungen keine definitive Diagnosestellung möglich, ist eine histologische Diagnosesicherung erforderlich. Diese erfolgt durch eine offene oder thorakoskopische Lungenbiopsie. Entscheidend sind hier der Nachweis von PAS-positivem Material und eine eindeutige Einordnung der begleitenden pulmonalen Architektur. Die Beurteilung der Lungenbiopsie sollte durch einen erfahrenen Kinderlungenpathologen erfolgen, um möglichst weitgehende Hinweise für eine richtige Kategorisierung zu erhalten (www.kinderlungenregister.de).

Wichtige Hinweise für das Vorliegen einer Alveolarproteinose im diagnostischen Procedere sind:

- Erhöhung der LDH und des CEA oder des KL6 im Serum; Nachweis des typischen Bildes der Alveolarproteinose mit Debris, ovalären Körperchen, Schaummakrophagen und PAS-positivem extrazellulärem Surfactant-Material in der Lavage-Flüssigkeit.
- Im Serum Nachweis von GMCSF-Autoantikörpern oder erhöhten GMCSF-Werten.

Die LDH eignet sich für eine Verlaufsbeobachtung, insbesondere in der Initialphase nach Diagnosestellung; später liegen die Werte meist im Normalbereich.

- **Differenzialdiagnose (spezifische Krankheitsbilder), Therapie und Verlauf**
- **A – Pulmonale Alveolarproteinosen mit normaler Lungenarchitektur**

GMCSF-Rezeptor- α -Mutationen In der Literatur sind bisher ca. 10 Kinder mit molekular definierten Mutationen in der α -Kette des GMCSF-Rezeptors beschrieben. Das Manifestationsalter lag zwischen 2,5 und 11 Jahren, die Kinder waren bei Diagnosestellung entweder asymptomatisch (Geschwisterfälle) oder hatten Sauerstoffbedarf und eine Belastungsdyspnoe. In allen Fällen war die Computertomografie des Thorax auffällig und die BAL in den meisten Fällen hinweisend. Autoantikörper gegen GMCSF lassen sich bei dieser Form nicht nachweisen.

Therapeutisch kommt die Ganzlungenlavage als primäre und in erfahrenen Händen nachweislich wirksame Therapieoption zum Einsatz. Zur praktischen Durchführung ist ein wohlgeschultes Team aus pädiatrischen Pneumologen, Intensivmedizinerinnen und Anästhesisten erforderlich. Insbesondere bei jungen Kindern, die noch nicht mit einem Doppellumentubus intubiert werden können, kommen für die Lavage verschiedene Strategien zum Einsatz, z.B. die Verwendung eines Pulmonalis-Ballonkatheters. Die beiden Lungen werden sequenziell mit 10–30 ml/kg Körpergewicht gespült. Die Spülung dauert ca. 4–6 h. Die angewärmte Kochsalzlösung fördert häufig eine milchig-weiße Flüssigkeit zutage, die im weiteren Verlauf aufklart, sodass dann in einer zweiten Narkose oder bei gutem klinischem Zustand in der gleichen

Sitzung die andere Seite der Lunge analog gespült werden kann. Auf eine exakte Bilanz zwischen eingespülter und wieder gewonnener Kochsalzmenge ist zu achten, da es leicht zu Hyperchloridämien oder Hypokaliämien kommen kann (Video-Demonstrationen in Griese u. Nicolai 2013).

Die Injektion oder Inhalation von GMCSF ist bei diesen Formen der Alveolarproteinose wirkungslos und daher nicht sinnvoll.

Häufig müssen die Kinder über viele Monate und Jahre regelmäßig lavagiert werden, um einen guten Gasaustausch und eine normale Entwicklung zu gewährleisten. Dies erfordert einen hohen logistischen, finanziellen und auch emotionalen Aufwand von den Behandlern und den betroffenen Familien. Unter konsistenten und supportiven Bedingungen in spezialisierten Zentren ist die Prognose wahrscheinlich gut.

Autoimmun-pulmonale Alveolarproteinose Diese häufigste Form der Alveolarproteinose (GMCSF-Rezeptor-Autoantikörper positiv, so genannte idiopathische Alveolarproteinose des Erwachsenen) tritt vor allem bei jungen und älteren Erwachsenen auf und ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von GMCSF-Autoantikörpern im Serum. Diese Autoantikörper sind pathogenetisch für die Erkrankung verantwortlich. Sie neutralisieren endogen vorhandenen GMCSF und führen so zu einer verminderten Klärung von Surfactant aus dem Alveolarraum durch die Alveolarmakrophagen.

Therapeutisch seit vielen Jahren bewährt ist die Ganzlungenlavage, die ähnlich wie für die oben beschriebene kongenitale Alveolarproteinose durch GMCSF-Rezeptor- α -Defekt durchgeführt wird. Die Frequenz der Durchführung variiert individuell; manchmal sind nur eine oder zwei Lavagen notwendig, insgesamt ist die Lavagefrequenz deutlich niedriger als bei den meisten kongenitalen Formen.

Alternativen bestehen in einer Elimination der Autoantikörper durch folgende Verfahren:

- Plasmapherese
- Konkurrenz durch Inhalation oder Injektion von GMCSF
- Rituximab-Therapie und Elimination von antikörperproduzierenden B-Zellen

Alle genannten Verfahren sind mit Vor- und Nachteilen behaftet und sollten vor allem im Rahmen systematischer Studien durchgeführt werden, da mit Ausnahme der Therapie mittels Ganzlungenlavage die Langzeiteffekte nicht bekannt sind.

Alveolarproteinose bei myelodysplastischem Syndrom (MDS), akuten myeloischen Leukämien, selten bei akuten lymphatischen Leukämien, Lymphomen oder Myelomen Bei diesen Erkrankungen lassen sich in der alveolären Lavage neben dem typischen Bild der Alveolarproteinose öfter auch assoziierte opportunistische Infektionen nachweisen. Hierzu gehören vor allem Infektionen mit Nokardien, Pneumocystis, Acinetobacter, Aspergillus, Cladosporium oder Mykobakterien. Die Prognose scheint nicht so gut zu sein wie bei der idiopathischen Form. Insbesondere bei Nachweis von GMCSF-Autoantikörpern, oftmals in niedriger Konzentration,

sind Therapien mit GMCSF zur Inhalation (250 μ g GMCSF in 2 ml Kochsalz 2-mal pro Tag für eine Woche alle 2 Wochen, ggf. Dosissteigerung) möglich. Die Notwendigkeit einer Ganzlungenlavage bzw. einer Intensivierung der hämato-onkologischen Therapie oder des Einsatzes der anderen oben genannten Verfahren muss im einzelnen Fall abgewogen werden.

Alveolarproteinosen durch Inhalation von toxischen Partikeln Mineralpartikel (Silizium, Talk, Zement, Kaolin), Metallpartikel (Aluminium, Indium, Titan) oder organische Materialien, wie Zellulose, können bei massiver Inhalation eine akute Alveolarproteinose auslösen. Diese Ereignisse sind im Kindesalter extrem selten; interessanterweise sind bei der mit Indium assoziierten Form Autoantikörper gegen GMCSF nachgewiesen worden. Daher sollten bei allen Alveolarproteinosen diese Autoantikörper regelmäßig im Serum gesucht werden.

■ ■ B – Erkrankungen des Surfactant-Systems mit sekundärer Störung der Lungenarchitektur, die auch Zeichen der Alveolarproteinose aufweisen können

SP-B-Defizienz Basierend auf den klassischen Studien von Noguee et al. wurde vor etwa 20 Jahren als Ursache für das tödliche neonatale Atemnotsyndrom beim reifen Neugeborenen eine Mutation im Surfactant Protein B beschrieben. Diese Erkrankung war im Nebenbefund durch eine Alveolarproteinose charakterisiert; daher hat sich der Begriff kongenitale Alveolarproteinose hartnäckig in der Literatur gehalten. Obwohl einerseits ein alveoläres Füllungssyndrom mit Anhäufung von PAS-positivem Material in den Alveolen vorliegt, ist andererseits jedoch das Interstitium prominent durch Verbreiterung und zelluläre Infiltration sowie Ablagerung von Fibroblastenprodukten gekennzeichnet. Ein ähnliches Bild findet sich bei einer Reihe weiterer genetischer Erkrankungen des Surfactant-Stoffwechsels, zu denen die SP-C-Defizienz, Störungen des ABCA3-Transporters und die TTF-1-Defizienz gehören.

Die SP-B-Defizienz ist sehr selten und betrifft etwa 1 von 1 Mio. lebend geborenen Kindern. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt und beruht auf der Weitergabe vorhandener Mutationen, neu aufgetretene Mutationen sind bisher nicht beschrieben. Die häufigste Mutation ist die Insertion von zwei Aminosäuren (121ins2). Alle Mutationen führen zu einem kompletten, in seltenen Fällen partiellem Fehlen von Surfactant-Protein B.

Die klinische Symptomatik besteht in einem Atemnotsyndrom beim reifen Neugeborenen, die Diagnostik in der Sequenzierung von SFTPB. Therapeutische Optionen gibt es zurzeit noch nicht, im Tiermodell ist experimentell eine Therapie mit inhalierter mRNA erfolgreich. Bei Nachweis der klassischen Mutation ist die Behandlung palliativ.

Mutationen im Gen für Surfactant Protein C Diese autosomal-dominant vererbte Erkrankung ist wesentlich häufiger als die SP-B-Defizienz und präsentiert sich in zwei Formen, seltener als charakteristisches Atemnotsyndrom des reifen

Neugeborenen, häufiger als langsam chronisch progrediente Manifestation der respiratorischen Insuffizienz (CHILD-Syndrom).

Die Diagnose wird durch eine genetische Untersuchung gestellt, hinweisend sind der klinische Verlauf und die in der Bildgebung nachweisbaren charakteristischen interstitiellen Veränderungen. Diese sind in der Frühphase ähnlich jenen der Alveolarproteinosen mit alveolärem Füllungsmuster, später entwickelt sich zunehmend das Bild einer interstitiellen feinen Zeichnungsvermehrung mit betonten triangulären subpleuralen oder interlobären Septen und die Ausbildung von multiplen subpleuralen, interstitiellen Bullae.

Histologisch findet sich das Bild einer Alveolarproteinose in Zusammenschau mit den anderen typischen Mustern chronischer interstitieller Erkrankungen des Erwachsenen im Sinne von nichtspezifischen interstitiellen Pneumonitiden, desquamativen interstitiellen Pneumonitiden und lymphozytären Infiltrationen. Hier ist es unbedingt notwendig, einen erfahrenen Kinderpathologen mit in die Beurteilung einzubinden, da sonst Hinweise auf die richtige Diagnose verpasst werden können.

Bisher liegen keine kontrollierten Untersuchungen zur Therapie vor; eine Reihe von anti-inflammatorischen Therapien sind mit wechselndem Erfolg versucht worden.

ABCA3-Transporterdefekt ABCA3 ist ein Lipidtransporter, der für die Biogenese der Lamellenkörperchen für Typ-2-Pneumozyten von entscheidender Bedeutung ist. Bisher sind mehr als 150 verschiedene rezessiv vererbte Mutationen im ABCA3-Gen nachgewiesen worden. Die Heterozygotenfrequenz in der Bevölkerung ist recht hoch, es handelt sich um eine der am häufigsten nachweisbaren genetischen Veränderungen bei interstitiellen Lungenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter.

Abhängig von der Mutation erfolgt die Präsentation im Spektrum zwischen typischem neonatalem Atemnotsyndrom und dem Bild einer chronischen interstitiellen Lungenerkrankung (CHILD-Syndrom) im Säuglings- und Kindesalter. Ferner gibt es atypische Präsentationen durch einen persistierenden pulmonalen Hypertonus ohne oder mit nur minimalen parenchymatösen Infiltraten, die Präsentation im Sinne einer NSIP oder UIP, oder unter dem Bild einer Lipoidpneumonitis.

Der Verlauf der verschiedenen Formen ist nur sehr schwer vorhersehbar. Wirksame therapeutische Interventionen lassen sich nur empirisch ermitteln und sollten systematisch evaluiert sowie prospektiv erfasst werden. Neben verschiedenen Formen der systemischen Steroidtherapie kommen Hydroxychloroquin oder Azithromycin zum Einsatz.

Brain-thyroid-lung-Syndrom (TTF1) Das auch Thyroid-Transcription-Factor-1-Defizienz-Syndrom oder NKX2-1 genannte Krankheitsbild wird durch eine Haploinsuffizienz des Transkriptionsfaktors TTF1 verursacht. Dieser Faktor reguliert die Expression verschiedener Proteine, u. a. von SP-B, SP-C und ABCA3 in der Lunge, weiteren Proteinen in der Schilddrüse und in den Stammganglien. Daher kommt es zur Ausbildung einer Trias aus einer angeborenen Hypothyreose,

neurologischen Syndromen (Hypotonie, die sich nach der Säuglingszeit zu einer gutartigen hereditären Chorea entwickelt) und den Zeichen und Symptomen der chronischen respiratorischen Insuffizienz. Die pulmonale Erkrankung umfasst wieder das Spektrum vom neonatalen Atemnotsyndrom bis zur typischen Manifestation der chronischen interstitiellen Lungenerkrankung (ChILD-Syndrom); ferner finden sich gehäuft rezidivierende bronchopulmonale Infekte während der Kindheit.

Ursächlich sind Mutationen, die in heterozygoter Form vorliegen und zu ausgeprägten Störungen des pulmonalen Surfactant-Stoffwechsels führen können. Diese können sich phänotypisch sowohl als SP-C-Defizienz oder Überexpression zeigen sowie histologisch eine verminderte oder vermehrte Surfactant-Akkumulation (Alveolarproteinose) aufweisen. Darüber hinaus finden sich eine Hyperplasie der Typ-2-Pneumozyten und eine Akkumulation der Alveolarmakrophagen im Sinne einer Alveolitis.

Zur Therapie der Lungenerkrankung liegen bisher kaum Erfahrungen vor.

Niemann-Pick Typ C2-Erkrankung Niemann-Pick-Erkrankungen sind eine Gruppe von familiären neuroviszeralen Lipidspeichererkrankungen. Typ A und Typ B sind verursacht durch Mutationen in der lysosomalen sauren Sphingomyelinase, Niemann-Pick Typ C1 durch Mutationen im NPC1-Gen. Mutationen im NPC2-Gen führen zu Niemann-Pick Typ C2, welcher sich häufig als Atemnotsyndrom in der frühen Kindheit manifestiert. Das mittlere Sterbealter durch respiratorische Insuffizienz beträgt 8 Monate. Ursächlich für das Atemnotsyndrom ist eine Anhäufung von PAS-positivem Lipidmaterial, welches im Gegensatz zum normalen Surfactant auch hoch angereichert an Ceramiden und Glucosylceramid sowie Surfactant-Protein A ist. Das Interstitium ist verbreitert und das Bild durch eine progressive Fibrose und Lipoidpneumonie gekennzeichnet. Therapeutisch sind Ganzlungenlavagen bisher nicht erfolgreich gewesen, jedoch häufig zu einem sehr späten Zeitpunkt versucht worden.

Lysinurische Proteinintoleranz Die lysinurische Proteinintoleranz ist eine autosomal-rezessive Erkrankung durch eine Mutation im SLC7A7, einem Transporter für kationische Aminosäuren in der Membran der Epithelzellen von Magen-Darm-Trakt und Niere. Die meisten Formen sind bisher in Finnland, Italien und Japan beschrieben worden. Während vor allem die renale und gastrointestinale Symptomatik mit Pankreasinsuffizienz im Vordergrund stehen, kommt es variabel und kaum vorhersehbar zu einer interstitiellen Lungenerkrankung bis zur respiratorischen Insuffizienz. Häufig liegt dann auch eine Alveolarproteinose vor, die wahrscheinlich verursacht wird durch eine verminderte Expression von SLC7A7 durch GMCSF. Therapeutisch sind Ganzlungenlavagen, inhalatives GMCSF oder aber auch eine Lungentransplantation möglich, es kann jedoch auch nach der Transplantation zu Rezidiven in der transplantierten Lunge kommen.

31.4 Lungenhämosiderose

M. Griese

■ Bedeutung

Nicht alle Patienten mit lokalisierter oder diffuser Lungenblutung (pulmonale Hämorrhagie) zeigen Blutspucken (Hämoptyse). Eine akute oder chronische Anämie entwickelt sich in Abhängigkeit vom Ausmaß des Blutverlusts. Alveoläre Infiltrate können je nach Untersuchungszeitpunkt nachgewiesen werden oder nicht. Daher sollte das Auftreten auch einzelner Symptome an die Möglichkeit der Differenzialdiagnose der pulmonalen Hämorrhagie-Syndrome denken lassen.

■ Epidemiologie

Alle in der ► Übersicht Differenzialdiagnose gelisteten Diagnosen sind für sich allein genommen sehr selten. Die idiopathische pulmonale Hämosiderose (IPH) kann diagnostiziert werden, wenn bei diffuser alveolärer Hämorrhagie alle bekannten Blutungsursachen ausgeschlossen sind. Die IPH ist eine charakteristische Manifestation im Kindesalter und repräsentiert die größte Gruppe von diffusen alveolären Hämorrhagien.

Differenzialdiagnose Lungenblutungen – lokalisierte Blutungen

- Infektionen:
 - Bakterielle Lungenabszesse
 - Bronchiektasen (bei CF, PCD, Immundefekt, u.a.)
 - Tuberkulose
 - Pilze (Aspergillome)
- Kardiovaskuläre Ursachen:
 - Angeborene Herzfehler
 - MAPCA
 - Arteriovenöse Malformationen
 - Linksherzversagen, u.U. Rechtsherzversagen
- Lungenembolie
- Retinierter chronischer Fremdkörper
- Neoplasien:
 - Bronchuskarzinoid
 - Primäre und sekundäre Tumoren u.a.
- Kongenitale Malformationen:
 - Bronchogene Zyste
 - Sequester
 - Scimitar-Syndrom, u.a.
- Morbus Osler mit diffusen oder lokalisierten Teleangiektasien
- Hämato-onkologische Erkrankungen mit Thrombozytopenie oder Gerinnungsstörungen
- Durch Patienten oder Eltern vorgetäuschte Blutung (Münchhausen)

■ Histologie und Pathogenese

Eine Lungenbiopsie ist zur Diagnosestellung selten notwendig. Dennoch haben Biopsien entscheidend zum Verständnis

dieser Erkrankungsgruppe beigetragen. Es lassen sich vier histologische Muster unterscheiden:

- Blande pulmonale Hämorrhagie
- Pulmonale Kapillaritis
- Diffuse alveoläre Schädigung (diffuse alveolar damage, DAD)
- Weitere Histologien durch andere zugrunde liegende Ursachen

■ ■ Blande pulmonale Hämorrhagie

Alveolarräume sind mit roten Blutzellen vollgepackt, die Alveolarwände und das Interstitium erscheinen unauffällig, mit Ausnahme einer Hyperplasie der Typ 2-Zellen. Initial ist das Interstitium nicht entzündlich, ödematös oder nekrotisch verändert, nach wiederholten Episoden tritt eine interstitielle Fibrose hinzu. Dieses Muster findet sich typischerweise bei der IPH, aber auch beim systemischen Lupus erythematoses oder beim Goodpasture-Syndrom (► Übersicht). Elektronenmikroskopische Untersuchungen haben für die IPH gezeigt, dass die alveolokapilläre Membran abnormal und diskontinuierlich verändert ist.

■ ■ Pulmonale Kapillaritis

Die neutrophile, manchmal nekrotisierende alveoläre Kapillaritis entspricht dem Befund der blanden pulmonalen Hämorrhagie mit zusätzlicher Verbreiterung des Interstitiums mit Ödem, fibrinoider Nekrose, infiltrierenden neutrophilen Granulozyten, die fragmentiert (Leukozytoklasis) und pyknotisch im Interstitium und im Alveolarraum kumulieren. Wie die ► Übersicht DD Lungenblutungen – diffuse Blutungen zeigt (modifiziert nach Lara et al. 2011), sind die meisten Fälle der pulmonalen Kapillaritis mit systemischen Vaskulitiden oder Kollagen- oder anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert.

■ ■ Diffuse alveoläre Schädigung

Die diffuse alveoläre Schädigung (diffuse alveolar damage, DAD) zeigt in der akuten exsudativen Phase ein intra-alveoläres und septales Ödem, Mikrothromben und hyaline Membranbildung. In der fibroproliferativen Phase kommt es zu interstitiellen und intraluminalen Fibroblastenproliferationen im Sinne einer organisierenden Pneumonie. Dieses Krankheitsbild wird am häufigsten nach Knochenmarktransplantationen, Gabe zytotoxischer Medikamente, schweren viralen Infektionen und im Rahmen kollagener vaskulärer Erkrankungen beobachtet.

■ ■ Weitere Histologien durch andere zugrunde liegende Ursachen

Die typischen Veränderungen von pulmonaler venookklusiver Erkrankung (PVOD), kapillärer Hämangiomatose und anderen Erkrankungen können nur bioptisch nachgewiesen werden.

Differenzialdiagnose Lungenblutungen – diffuse Blutungen: Einteilung nach der zugrunde liegenden Histologie

Blande pulmonale Hämorrhagie:

- Idiopathische pulmonale Häm siderose (IPH):
 - Ausschlussdiagnose
- Zöliakie
- Goodpasture-Syndrom
- Gerinnungsstörungen:
 - z.B. thrombotische thrombozytopenische Purpura, idiopathisch thrombozytopenische Purpura, hämolytisch urämisches Syndrom, Antikoagulation
- Medikamente:
 - Isocyanat, Penicillamin, Amiodaron, Nitrofurantoin
- Mitralkstenose
- Subakute bakterielle Endokarditis
- Polyglanduläre Autoimmunerkrankung
- Multiples Myelom
- Unterdruckinduzierte pulmonale Hämorrhagie
- Anstrengungsinduzierte pulmonale Hämorrhagie

Pulmonale Kapillaritis*:

- Wegener Granulomatose
- Mikroskopische Polyangiitis
- Isolierte pulmonale Kapillaritis (ANCA-positiv, ANCA-negativ)
- Systemischer Lupus erythematoses*
- Rheumatoide Arthritis
- Mixed connective tissue-Erkrankung
- Sklerodermie
- Polymyositis
- Primäres Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom
- Churg-Strauss-Syndrom (Eosinophile Kapillaritis)
- Schoenleich-Henoch-Purpura
- Behcet-Syndrom
- IgA-Nephropathie
- Goodpasture-Syndrom*
- Idiopathische Glomerulonephritis
- Akute Lungentransplantatabstoßung
- Medikamente
 - Diphenylhydantoin, Propylthiouracil, Retinoidsäure
- Autologe Knochenmarktransplantation
- Myasthenia gravis
- Kryoglobulinämie
- Hypokomplementämische urtikarielle Vaskulitis
- Colitis ulcerosa

Diffuse alveoläre Schädigung (DAD)*:

- Knochenmarktransplantation:
 - Idiopathisches Pneumonie-Syndrom
- Crack/Kokain-Inhalation
- Zytotoxische Medikamente
- Systemischer Lupus Erythematoses*
- Strahlentherapie der Lunge

- ARDS
- Akute interstitielle Pneumonitis
- Akute Exazerbation einer interstitiellen Lungenerkrankung
- Organisierende Pneumonie

Weitere Histologien:

- Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD)
- Pulmonale kapilläre Hämangiomatose
- Pulmonalvenostenose
- Mitralkstenose
- Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
- Epitheloides Hämangioepitheliom
- Angiosarkom
- Chorionkarzinom Syndrom
- Lymphangioliomyomatose

*: mehrere Histologien möglich

■ Klinische Symptome

Besonders Kleinkinder und jüngere Kinder fallen durch eine manchmal ausgeprägte, manchmal moderate, meist hypochrome Anämie (Eisenmangelanämie) auf. Hämato-onkologische Abklärungen bleiben oftmals ohne Ergebnis.

Rezidivierende Hämoptysen sind im Säuglings- und Kindesalter sehr selten. Gleichzeitig kommt es zu Husten und Dyspnoe und manchmal respiratorischer Globalinsuffizienz. Akut kann eine normochrome Anämie vorliegen, in der chronischen Phase haben die Kinder oftmals keinen auffälligen Auskultationsbefund, eher eine Hypoxämie, eine Belastungseinschränkung, Blässe, und sie weisen typischerweise eine Gedeihstörung auf, manchmal auch Trommelschlegelfinger.

■ Diagnostik

Alveoläre Infiltrate finden sich bei der akuten Form meist beidseits, diffus, die Unterlappen bevorzugend (■ Abb. 31.3). Manchmal sind diese Veränderungen jedoch nur im HR-CT sichtbar und erscheinen dann als Mattglastrübung oder Mosaikmuster. Im chronischen Verlauf kann es zu fibrotischen interstitiellen Zeichnungsvermehrungen kommen.

Lungenfunktionsuntersuchungen bei Kindern über 4–5 Jahre zeigen typischerweise eine Restriktion, die Diffusionskapazität im akuten Stadium ist normal oder eher erhöht, im chronischen Stadium erniedrigt.

Im Lauf-Belastungstest tritt sehr häufig eine deutlich erniedrigte Sauerstoffsättigung bei geringer Belastung auf, die ansonsten unentdeckt bleibt; das CO₂ in der Blutgasanalyse ist lange Zeit normal.

Der Nachweis von Speichermakrophagen in der Eisenfärbung ist unspezifisch und kommt bei allen der in den o.g. ► Übersichten aufgeführten Diagnosen vor; positive Befunde können häufig über Wochen oder Monate persistieren. Diagnostisch entscheidend ist auch das makroskopische Aussehen der BAL-Flüssigkeit, die mit zunehmender Spülmenge, also mit Erreichen des alveolären Bereichs, zunehmend blutiger wird.

31.4 · Lungenhämosiderose

Je nach anamnestischen Hinweisen für die in den o.g. ▶ Übersichten aufgezählten Erkrankungen ist eine stufenweise Untersuchung mit Bestimmung von Immunglobulinen (IgG, IgM, IgA, IgE), C1q, CH50, c-ANCA, p-ANCA, ANA, Doppelstrang-DNA, BKS, Antibasalmembran-AK, Gliadin- oder Endomysium-AK angezeigt.

■ ■ Weitere differenzialdiagnostische Abklärung

Hier sind als Untersuchungen EKG, Echokardiografie und Pulmonalis-Angiografie zu nennen.

■ Differenzialdiagnostische pädiatrische Besonderheiten

Heiner-Syndrom: Manche Kinder profitieren von einer kuhmilchfreien Diät. Daher sollte bei einem chronisch verlaufenden idiopathischen pulmonalen Hämorrhagie-Syndrom (IPH), auch unabhängig vom Nachweis entsprechender IgE- oder IgG-AK gegen Kuhmilch, unter strikt definierten, standardisierten Beobachtungsbedingungen der Einfluss einer zeitlich limitierten kuhmilchfreien Diät evaluiert werden.

Umweltschimmelpilze, allen voran *Stachybotrys*-Spezies sind bei Säuglingen und Kleinkindern wiederholt für eine IPH verantwortlich gemacht worden. Diese Zusammenhänge konnten bei strengerer Betrachtung nicht bestätigt werden. Dennoch wird aufgrund der Rarität der Einzelfälle empfohlen, eine genaue Expositionsanamnese zu erheben und ggf. Eliminationsmaßnahmen einzuleiten.

IPH und Zöliakie: Es sollte nach Gliadin-AK gesucht und bei positivem Nachweis eine entsprechende endoskopische Abklärung und ggf. Einleitung einer (lebenslang notwendigen!) Diät erfolgen.

■ Therapie

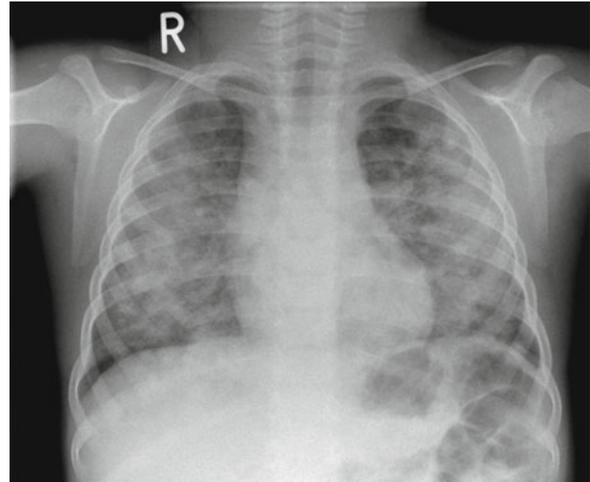
■ ■ Akute alveoläre Hämorrhagie

Bei sich dramatisch präsentierendem Krankheitsbild sollte nach Sicherung der Vitalfunktionen und raschem Ausschluss lokalisierter Ursachen zügig eine anti-inflammatorische Therapie mit Glukokortikoiden begonnen werden (10 mg/kg KG pro Tag über 3 Tage). Besteht weiterhin eine lebensbedrohliche Situation, muss unter Hinzuziehung von erfahrenen Behandlern eine Therapie mit Cyclophosphamid, ggf. eine Plasmapherese und intensivmedizinische Therapie eingeleitet werden.

Da der Patient mit diffuser alveolärer Hämorrhagie nicht an seinem Blutverlust stirbt, sondern an einer Verlegung der Atemwege erstickt, sind die Atemwege frei zu halten, (ggf. mittels starrer Bronchoskopie Entfernung von Blutresten und Spülung mit kalter isotoner Kochsalzlösung); unter Umständen ist der kurzzeitige Einsatz einer ECMO-Therapie erforderlich. Inwieweit in lebensbedrohlicher Lage Faktor VII und andere gerinnungsaktive Produkte zum Einsatz kommen, muss in Rücksprache mit Spezialisten für Blutgerinnung entschieden werden.

Weniger schwere Episoden werden durch Prednisolon 1 mg/kg KG/Tag und langsamer Reduktion über Wochen und Monate behandelt.

Ein Großteil der Patienten wird auf diese akuten Interventionen gut ansprechen, jedoch ist mit Rückfällen zu rechnen.



■ **Abb. 31.3** Diffuse alveoläre beidseitige Infiltrate bei einem 4-jährigen Knaben mit idiopathischer pulmonaler Hämorrhagie

Diese können durch Verlauf des Hämoglobins und der Retikulozyten sowie serielle Röntgen-Thoraxaufnahmen überwacht und eingeschätzt werden.

■ ■ Langzeittherapie

Bei der IPH sind in der Langzeitbetreuung oftmals Gaben von Kortikosteroiden oder anderen (steroidsparenden) Immunsuppressiva notwendig, um eine normale Entwicklung des Kindes mit geringer Morbidität und Mortalität zu erreichen. Hier kommen dann Hydroxychloroquin, Azathioprin oder MTX zum Einsatz. Initial führen wir bei immunsuppressiver Therapie eine *Pneumocystis*-Prophylaxe durch.

Wichtig ist, den Impfstatus einschließlich Grippeimpfung komplett zu haben; manchmal ist eine Expositionsprophylaxe durch die Gabe von Immunglobulinen oder das Anraten eines verminderten Besuchs von Kindergarten oder Spielgruppen notwendig, da es im Rahmen von Infekten häufig zu Exazerbationen der IPH kommen kann.

Für den Langzeitverlauf ist eine sorgfältige Untersuchung hinsichtlich der Lungenfunktion auch unter Belastungsbedingungen und in Bezug auf chronische Umbauvorgänge zu empfehlen (Bildgebung), um persistierende Lungengerüstveränderungen zu vermeiden.

Kuhmilchfreie Diät kann nach sorgfältiger, am besten verblindeter Diagnosesicherung für einen definierten Zeitraum empfohlen werden, gliadinfreie Diät nach Diagnosesicherung einer Zöliakie.

■ Prognose

Unbehandelt hat die IPH eine hohe Mortalität. Die auf empirischer Basis eingeführte, oben beschriebene Behandlung hat zu einer Reduktion von Mortalität und Morbidität dieser Erkrankung geführt. Wie groß der Anteil einer sich allgemein verbessernden medizinischen Versorgung und der einer prolongierten Immunsuppression ist, lässt sich nicht eindeutig festlegen. Da auch heute noch Kinder und Jugendliche in

Deutschland an dieser Erkrankung versterben, ist eine genaue Nachverfolgung und Aufarbeitung aller Einzelfälle, am besten gemeinsam mit erfahrenen pneumologischen Zentren von großer Bedeutung.

31.5 Pulmonale alveoläre Mikrolithiasis

M. Griese

■ Ätiopathogenese

Die Pulmonale alveoläre Mikrolithiasis (PAM) wird durch Mutationen des in Typ-2-Pneumozyten exprimierten natriumabhängigen Phosphattransporters SLC34A2 verursacht. Fällt dieser aus, kommt es im Alveolarraum zu Anhäufungen von Phosphat, das durch die Reaktion mit Kalzium zur Bildung von Mikrolithen führt. Die Erkrankung ist sehr selten, etwa ein Drittel der Fälle sind familiär.

■ Klinische Symptome

Die meisten Fälle von PAM werden bei Patienten im Alter zwischen 30 und 50 Jahren diagnostiziert, wenn erstmals klinische Symptome auftreten; es sind jedoch auch Patienten in der Neugeborenenperiode oder der Kindheit zufällig mittels Röntgen-Thoraxaufnahmen diagnostiziert worden, die dann über 20 oder 30 Jahre asymptomatisch geblieben sind.

Bilaterale diffuse mikro- bis makronoduläre Kalzifikationen, meist in den unteren zwei Dritteln der Lungen, sind diagnostisch hinweisend.

Symptome können initial fehlen, bei Anstrengung kann Dyspnoe auftreten, später vermehrt Husten, manchmal auch mit Abhusten von Mikrolithen. Mit der Zeit bildet sich eine intra-alveoläre, durch die Mikrolithen induzierte fibroproliferative Antwort aus, welche letztlich in einer interstitiellen Fibrose endet. Auskultatorisch hört man dann feinblasige, ohrnahe Rasselgeräusche, die Patienten haben Uhrglasnägel oder Trommelschlegelfinger und eine Rechtsherzhypertrophie mit Cor pulmonale.

■ Diagnostik

Im CT lassen sich kalzifizierte hyperdense Mikroknötchen nachweisen, manchmal als Sandsturm beschrieben. In der BAL gelingt der Nachweis von Mikrolithen. Die transbronchiale oder offene Lungenbiopsie zeigt Mikrolithen intra-alveolär und z.T. auch im Interstitium mit begleitender Entzündungsreaktion.

Die ^{99m}Tc-Aufnahme der Lunge ergibt positiv erhöhte Ergebnisse. Metastatische Kalzifikationen lassen sich dadurch jedoch nicht unterscheiden, daher ist die Untersuchung wenig hilfreich.

Die Lungenfunktion ist lange unauffällig, später entwickeln sich Restriktion und verminderter Gasaustausch. Der systemische Kalziumstoffwechsel ist normal.

Die Diagnose wird durch Sequenzierung des SLC34A2-Gens gesichert.

■ Differenzialdiagnose

Diffuse pulmonale Ossifikation durch Mitralstenose nach ARDS, Amyloidose oder chronische linksventrikuläre Dysfunktion.

■ Therapie

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung bestehen Erfahrungen nur aus Kasuistiken oder kleinen Serien; ineffektiv waren Kortikosteroide, Ganzlungenlavagen und eine Biphosphonat-Therapie. Prospektive systematische Untersuchungen dieser und weiterer Therapieoptionen sollten dringend im Rahmen eines Netzwerks zur Behandlung und Verlaufskontrolle seltener Lungenerkrankungen erfolgen. Die Lungentransplantation scheint aktuell die bestmögliche Behandlungsoption darzustellen.

31.6 Sarkoidose

M. Griese

■ Definition

Die Sarkoidose ist eine chronische, inflammatorische Multiorganerkrankung unbekannter Ätiologie. Mononukleäre Phagozyten und Lymphozyten infiltrieren das Gewebe, lassen nicht-verkäsende Granulome entstehen und betreffen vor allem Auge, bei jüngeren Kindern Haut und Gelenke, bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen Lunge und Lymphknoten.

■ Epidemiologie und Pathogenese

Das aktuelle Konzept zur Pathogenese der Sarkoidose geht von der Exposition eines genetisch empfänglichen Wirts gegenüber spezifischen Umweltagenzien aus. Die exogenen Faktoren triggern eine TH1-Typ zelluläre Immunantwort mit Granulombildung. Eine Vielzahl von Agenzien ist favorisiert worden, darunter Mykobakterien, Propionibakterien und viele weitere Erreger sowie nichtinfektiöse Substanzen wie Pinienpollen, Kalk, Zirkonium, Beryllium und andere Metalle. An genetischen Faktoren sind vor allem starke HLA-Assoziation nachgewiesen (DRB1, DQB1), darüber hinaus in kleineren Studien Assoziationen zu Polymorphismen des ACE-Gens und des Tumornekrosefaktor- α - und - β -Gens.

Inzidenz und Prävalenz der Sarkoidose sind abhängig vom Alter (höchste Prävalenz bei jungen Erwachsenen), Ethnizität (Menschen mit schwarzer Hautfarbe etwa 10-fach bevorzugt), geografischer Lokalisation (Zunahme der Häufigkeit mit der Entfernung vom Äquator). Für das Kindesalter liegen die besten Zahlen aus Dänemark vor, da hier seit 1979 ein nationales Register geführt wird.

■ Pathologie

Der histologische Nachweis von nichtverkäsenden Granulomen ist für die Diagnosestellung entscheidend. Diese Granulome unterscheiden sich jedoch nicht von denen anderer granulobildender Erkrankungen wie Infektionen (Mykobakterien, Yersinien, Treponemen, Toxoplasmen, EBV u.v.a.), chronisch granulomatöser Erkrankung (CGD), Histiozytose X, Immundefekt, exogen allergischer Alveolitis, Vas-

kulitiden (Wegener, Churg-Strauss, Lupus erythematodes, bronchozentrische Granulomatose) und Neoplasmen.

Der TH1-dominierte Immunstatus äußert sich in der BAL-Flüssigkeit durch vermehrte CD4-positive Zellen und aktivierte Makrophagen; die aus den Zellen freigesetzten Zytokine wie IL-2, IL-6, IL-12, Interferon- γ und TNF- α sind ebenfalls erhöht.

■ Klinische Symptome

Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Bauchschmerzen und Fieber gehören zu den häufigen und wichtigen Symptomen der Sarkoidose. Nicht-spezifische konstitutionelle Symptome finden sich bei ungefähr 30% der Patienten.

Granulomatöse Läsionen können in jedem Gewebe oder Organ auftreten. Da Symptome vor allem durch lokale Gewebsinfiltration oder Verdrängung entstehen, entwickeln sie sich häufig schleichend und sind meist mild ausgeprägt.

■ ■ Altersabhängigkeit während des Kindesalters

Kinder unter 5 Jahren haben hauptsächlich eine Beteiligung der Augen, der Haut und der Gelenke. Ältere Kinder haben eine Beteiligung der Augen, der Lunge und der Lymphknoten. Generell sind bei Kindern bei genauer Suche meist 5 oder mehr Organsysteme betroffen oder unterschiedliche Manifestationsorte der Erkrankung nachweisbar. Dies ist die Basis für eine umfassende Untersuchung, wenn die Diagnose Sarkoidose vermutet oder gestellt wird.

Blau-Syndrom Das Blau-Syndrom ist eine seltene autosomal-dominante granulomatöse Erkrankung des Säuglings- und Kleinkindesalters, die gekennzeichnet ist durch eine Uveitis, eine Arthritis und einen Hautausschlag. Ursächlich finden sich häufig Missense-Mutationen im CARD15/NOD2-Gen, welches selbst nicht mit Sarkoidose assoziiert ist. Diese Erkrankung wird auch als familiäre juvenile systemische Granulomatose bezeichnet und von der Sarkoidose im Kindesalter differenziert.

■ ■ Atemtrakt

Lunge Pulmonale Symptome sind in der Regel mild und bestehen in trockenem, chronischem Husten und Dyspnoe bei Belastung. Oftmals sind die Patienten auch asymptomatisch. Das Röntgenbild zeigt im Stadium 0 einen Normalbefund, im Stadium 1 eine bilaterale hiläre Lymphknotenschwellung, im Stadium 2 eine bilaterale hiläre Lymphknotenschwellung mit intrapulmonalen Infiltraten, im Stadium 3 parenchymatöse Infiltrate ohne hiläre Lymphknotenschwellung und im Stadium 4 eine Lungenfibrose. In der oben erwähnten dänischen Studie an 48 Kindern befanden sich 10% im Stadium 0, 71% im Stadium 1, 8% im Stadium 2, nur 1 Patient im Stadium 3, und niemand im Stadium 4.

Die Lungenfunktionsuntersuchung zeigt meist keine Veränderungen, ist jedoch vor allem für die Verlaufskontrolle geeignet, da Änderungen der Vitalkapazität und der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) auftreten können.

In der BAL-Flüssigkeit kann sich eine lymphozytäre Inflammationsreaktion mit erhöhter CD4/CD8-Ratio finden,

manchmal der Nachweis von vermehrten neutrophilen Granulozyten. Letzteres ist mit einem schlechteren Outcome assoziiert. Die Lymphozytose ist nicht mit der Aktivität der Erkrankung, einem Ansprechen auf Behandlung oder der Prognose assoziiert und bronchoalveoläre Lavagen sollten daher nicht wiederholt durchgeführt werden.

Oberer Atemtrakt Oft wird eine Beteiligung der oberen Atemwege übersehen; eine verstopfte Nase ist das häufigste Symptom. Weitere Symptome können blutiges, schleimiges oder eitriges Nasensekret, Gesichtsschmerzen, Stridor, Anosmie, und manchmal eine Perforation des Nasenseptums oder des weichen Gaumens sein.

Da Adenoide als lymphatisches Organ die typischen granulomatösen Merkmale aufweisen, kann durch deren histologische Untersuchung leicht die Diagnose gestellt werden, wenn entsprechende Hinweise an den Pathologen gegeben werden.

■ ■ Weitere Organsysteme

Augen Eine Beteiligung der Augen ist bei 30% der Kinder nachweisbar und häufig das führende Symptom. Nachzuweisen sind eine chronische granulomatöse Uveitis, eine akute Iritis oder konjunktivale Granulome (Spaltlampenuntersuchung!).

Eine Infiltration der Tränendrüse alleine oder in Kombination mit der Speicheldrüse führt zum Mikulicz-Syndrom. Das Heerfordt-Syndrom wird als Febris-uveo-parotidea bezeichnet und involviert ebenfalls die Tränendrüse.

Lymphknoten Neben einer Beteiligung der mediastinalen Lymphknoten, die in der Röntgen-Thoraxaufnahme auffällt, sind bei Kindern periphere Lymphknoten in etwa 40% beteiligt. Die Lymphknoten sind nicht verbacken und schmerzfrei sowie für die Diagnosestellung gut erreichbar.

Haut Papeln, Plaques, Knoten, Erytheme, Ulzerationen, Pusteln, Ichtyosis, Kalzifikation und Erythema nodosum gehören zu den vielfältigen Manifestationsformen. Insbesondere alte Narben sollten angesehen werden, da es häufiger zu Reaktionen in diesen Bereichen kommt. Einfache Diagnosestellung gelingt durch Biopsie.

Neurosarkoidose Krampfanfälle sind mit etwa 40% die häufigste Manifestation der an sich seltenen Neurosarkoidose. 21% der Patienten haben eine hypothalamische Dysfunktion (cave: DD Langzeittherapie mit Steroiden), aber auch Meningitis, Hirnnervenlähmungen, periphere Neuropathien und Myopathien sowie in mehr als der Hälfte der Fälle multiple neurologische Manifestationen können vorkommen. MRT-Untersuchungen belegen das Ausmaß und meist die Manifestationsvielfalt. Schwierig ist die Abgrenzung von Depression oder psychiatrischen Symptomen, insbesondere in Anbetracht der häufig sehr dominanten Allgemeinsymptome durch die Erkrankung.

Herz Reizleitungsstörungen und Blockbilder, Arrhythmien und dilatative Kardiomyopathien sind Manifestationen der Herzbeteiligung, die etwa 5% der Patienten betrifft. Neben

EKG und Echokardiografie spielt die MRT-Untersuchung diagnostisch eine zunehmend größer werdende Rolle.

Muskulatur und Skelett Eine chronische Arthropathie oder eine akute Polyarthrit sind bei 5–10% der pädiatrischen Patienten nachweisbar. Während lytische Knochenläsionen selten sind, fand sich insbesondere bei mehr als 50% der erwachsenen Patienten mit unbehandelter Sarkoidose eine signifikante Osteoporose. Inwieweit hier ursächlich ein erhöhter 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D3-Wert durch vermehrten Knochenstoffwechsel zur reduzierten Knochendichte beiträgt, ist noch offen.

Kalziumstoffwechsel Eine Hyperkalziurie weisen etwa ein Drittel der Patienten (etwa 10% der Erwachsenen) mit Sarkoidose auf. Eine pathologische 24 h-Urin-Kalziumausscheidung und erhöhte Serumwerte hängen von der Vitamin D-Erhöhung (Calcitriol, möglicherweise in den Granulomen gebildet) ab und führen zu Papillenverkalkungen der Nieren, Nephrokalzinose oder Urolithiasis.

Gastrointestinaltrakt, Leber, Milz Das Auftreten von Granulomen in diesen Organen kann histologisch gesichert werden, ist jedoch häufig differenzialdiagnostisch sehr schwierig abzugrenzen von Zöliakie, Morbus Crohn und vielen weiteren granulomatösen Enterokolitiden.

■ Diagnostik

Folgendes ist zu beachten:

- An die Möglichkeit des Vorliegens einer Sarkoidose ist zu denken.
- Histologischer Nachweis einer granulomatösen Erkrankung sollte erfolgen.
- Im Krankheitszustand ist eine angemessene Evaluation aller Organsysteme hinsichtlich einer Mitbeteiligung wichtig (► Übersicht)
- Laboruntersuchungen: Unspezifisch sind Entzündungszeichen (BKS, Leukopenie oder Leukozytose, Eosinophilie, Hypoproteinämie), Hyperkalziämie, Erhöhung von Leberwerten. Etwas spezifischer sind, vor allem für die Verlaufsbeobachtung, die Serumwerte für Angiotensin-converting-enzyme (ACE) sowie die Werte für Calcitriol

War ein positiver Tuberkulintest bekannt, so wird er bei Sarkoidose negativ (Tuberkulinanergie). Der Kveim-Test, die Injektion eines Sarkoid-Gewebehomogenats intrakutan, ist komplett verlassen worden.

Untersuchungen bei Verdacht auf Sarkoidose

- Thorax-Röntgenaufnahme, Lungenfunktionsdiagnostik (FEV₁, FVC, DLCO)
- Blutbild, BKS, Leberwerte, Nierenwerte, Albumin, Kalzium, Phosphat, CRP, 24 h-Kalziumausscheidung (mit Kreatininclearance und Proteinausscheidung)
- ACE
- EKG

■ Therapie

■ Klare Behandlungsindikation

Hier sind Kinder mit Augenbeteiligung, ZNS-Beteiligung, Herzbeteiligung, schwerer symptomatischer Beteiligung anderer Organe (Lunge, Gelenke) zu nennen.

■ Unsichere Behandlungsindikation

Große Unsicherheit und Kontroverse bestehen bezüglich der Behandlung, insbesondere mit Kortikosteroiden, der pulmonalen Sarkoidose. Ursächlich ist hier, dass:

- häufig keine pulmonalen Symptome trotz erheblicher radiologischer Veränderungen vorliegen,
- der Spontanverlauf unbekannt ist (manchmal regressiv bzw. stabil),
- oftmals Langzeittherapien notwendig sein können, die mit erheblicher medikamenteninduzierter Toxizität einhergehen können.

Entscheidend sind also das Festlegen eines spezifischen Therapieziels, das Benennen der Medikation und der Behandlungsdauer dafür sowie die Absprache mit dem Patienten und dessen Familie, um diese Behandlung zu realisieren.

Kortikosteroide sind die am weitesten verbreiteten und empirisch wirksamsten Medikamente. In der Vergangenheit wurden häufig lange Zeit hohe Dosen angewandt; hier hat ein Umdenken stattgefunden. Sollte aufgrund der o.g. Indikatoren eine längerfristige Therapie notwendig werden, soll frühzeitig auf andere steroidsparende, anti-inflammatorische Substanzen umgestiegen werden.

Wichtig zu wissen ist, dass für die unterschiedlichen Manifestationsorte unterschiedliche Therapieoptionen vorhanden sind. Diese können hier nicht alle aufgeführt, sondern nur exemplarisch genannt werden. Eine Diskussion aller Fälle von kindlicher Sarkoidose mit spezialisierten Experten sollte ebenso eine Selbstverständlichkeit sein, wie das Einbringen aller Fälle in die nationalen Kinderlungenregister, z. B.: (www.kinderlungenregister.de).

■ Pulmonale Infiltrationen

Pulmonal symptomatische Patienten mit einer Vitalkapazität von >80%, also im Normalbereich, können zunächst für 1 Jahr hinsichtlich des natürlichen Verlaufs mit sorgfältiger klinischer, radiologischer und mittels Lungenfunktion analytischer Verlaufsbeobachtung verfolgt werden. Falls keine Besserung eintritt oder gar eine pulmonale Symptomatik neu auftritt, sollten orale Kortikosteroide angeboten werden. Insgesamt sind die verwendeten Dosen sehr niedrig und können initial im Bereich von 0,5, später 0,2 oder 0,1 mg/kg KG liegen. Die Behandlung wird über 1 (bis 1,5) Jahre durchgeführt. Im niedrigen Dosierungsbereich und nach Remission von Rezidiven durch die genannte Induktionstherapie können Steroide auch 2-tägig verwendet werden. Topische Steroide haben vor allem eine Bedeutung für die bronchiale Sarkoidose, eine Sonderform der Lungenbeteiligung, die oft recht schwierig zu behandeln ist. Als steroidsparende Medikamente kommen Methotrexat, Hydroxychloroquin, Azathioprin, Cyclosporin A u.a. zum Einsatz.

■ ■ Augenbeteiligung

Meist ist hier die topische Behandlung mit Kortikosteroiden indiziert.

■ ■ Hautinfiltration

Kortikosteroide oder MTX bzw. Hydroxychloroquin werden in erster Linie angewandt.

■ ■ Herzbeteiligung

Systemische Steroide sind in jedem Fall gerechtfertigt; intraventrikuläre Schrittmacher bei Block oder Defibrillatoren bei Arrhythmien sollten frühzeitig indiziert werden.

■ ■ Hyperkalziämie

Die initiale Behandlung ist diätetisch. Bei Auftreten renaler Symptome wie Kelchkalzifikation ist eine Kortikosteroidtherapie in niedriger Dosis angezeigt.

■ ■ Neurosarkoidose

Eine intravenöse Hochdosis-Kortikosteroidtherapie, gefolgt von oralen Steroiden ist oftmals erforderlich. Der Einsatz steroidsparender Medikamente ist frühzeitig zu berücksichtigen.

An weiteren Medikationen stehen Pentoxifyllin (TNF- α -Blocker), Infliximab und Thalidomid, welches insbesondere bei der kutanen Sarkoidose effektiv ist, zur Verfügung und sollten in Rücksprache mit erfahrenen Behandlern eingesetzt werden. Die Lungentransplantation stellt eine Therapieoption bei pulmonaler Fibrose im Endstadium dar. Rezidive in der transplantierten Lunge sind möglich, insgesamt scheint das Risiko für pulmonale Komplikationen nach Transplantation leicht erhöht zu sein. Organersatztherapie für Sarkoidose mit progressiver Kardiomyopathie, Nieren- oder Leberversagen wurde bei Erwachsenen durchgeführt. Auch unter der Immunsuppression, wie sie für die Organtransplantation erforderlich ist, kann es zu Rezidiven der Sarkoidose im transplantierten Organ kommen (Therapie dann mit höher dosierten Kortikosteroiden).

■ ■ Prognose

Der Langzeitverlauf ist in vielen Fällen nicht gut vorhersehbar; außer der dänischen Kohorte liegen keine länger beobachteten Kinderkohorten vor; daher ist es wichtig, alle Fälle im Kinderlungenregister zu führen. Oft sind jahrelange Medikamentengaben erforderlich, daher ist ihr Einsatz immer wieder zu prüfen und ggf. Zeiten ohne Medikation mit solchen zu wechseln, in denen aktiv behandelt werden muss.

Prädiktoren für einen ungünstigen Verlauf einer Sarkoidose im Kindesalter sind:

- Säuglinge und Kleinkinder gegenüber älteren Kindern
- Patienten mit schwarzer gegenüber Patienten mit weißer Hautfarbe
- Viele Organbeteiligungen gegenüber wenigen beteiligten Organen
- Vorhandensein von ZNS-Symptomatik
- Vorhandensein von kardialer Symptomatik
- Nachweis von neutrophilen Granulozyten in der Lavage
- Hyperkalziämie

31.7 Rheumatische Erkrankungen mit Lungenbeteiligung

J. Freihorst

31.7.1 Grundlagen

Eine klinisch relevante Lungenbeteiligung ist bei den Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises im Kindesalter eher selten, kann jedoch Morbidität und Mortalität erheblich beeinflussen. Verlässliche Daten zu Inzidenz und Prävalenz liegen kaum vor, die meisten Berichte beschränken sich auf Einzelfalldarstellungen oder kleinere Fallserien. Eine Lungenbeteiligung sollte frühzeitig erfasst werden, um in enger Kooperation zwischen Kinderpneumologen, Rheumatologen und ggf. anderen Fachdisziplinen eine adäquate Diagnostik (■ Abb. 31.4) und Therapie einzuleiten. Es hat sich bewährt, bei allen Kindern mit rheumatischen Erkrankungen sorgfältig auf das Auftreten pulmonaler Symptome zu achten und regelmäßig Lungenfunktionsuntersuchungen durchzuführen. Die verschiedenen Subtypen der rheumatischen Erkrankungen im Kindesalter sind mit bestimmten Mustern der Lungenbeteiligung assoziiert, mit allerdings häufigen Überschneidungen zwischen den einzelnen Entitäten (■ Tab. 31.5). Zu bedenken ist auch, dass die bei vielen rheumatischen Erkrankungen auftretende Muskelschwäche zu restriktiven Lungenfunktionsveränderungen führen kann.

Die in der Literatur häufig beschriebene Pneumonitis unter Methotrexattherapie wird in ihrer Bedeutung eher überschätzt.

31.7.2 Erkrankungen

Juvenile idiopathische Arthritis

Abgesehen von einer Pleuritis bei der systemischen Form ist bei der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) eine Lungenbeteiligung sehr selten. Beschrieben sind in Assoziation mit der JIA u.a. Lipoidpneumonien, Bronchiolitis obliterans, Lungenhämosiderosen und lymphozytäre interstitielle Pneumonitiden (LIP).

Bei der systemischen JIA kann es im Rahmen eines Makrophagenaktivierungssyndroms zu einem akuten Lungenversagen mit dem Bild eines ARDS kommen.

Systemischer Lupus erythematodes

Eine Pleuritis wird bei bis zu einem Drittel der Kinder mit Systemischem Lupus erythematodes (SLE) bei der initialen klinischen Präsentation gesehen, bildet sich aber in der Regel unter einer im Rahmen der Grunderkrankung eingeleiteten immunsuppressiven Therapie rasch zurück. Selten kann eine akute Pneumonitis oder auch eine diffuse alveoläre Blutung im Rahmen der Primärmanifestation auftreten. Ebenso selten können sich chronische interstitielle Lungenerkrankungen im Krankheitsverlauf manifestieren. Bei Erwachsenen konnte eine starke Assoziation einer SLE-Pneumonitis mit dem Nachweis von SSA(RO)-Antikörpern

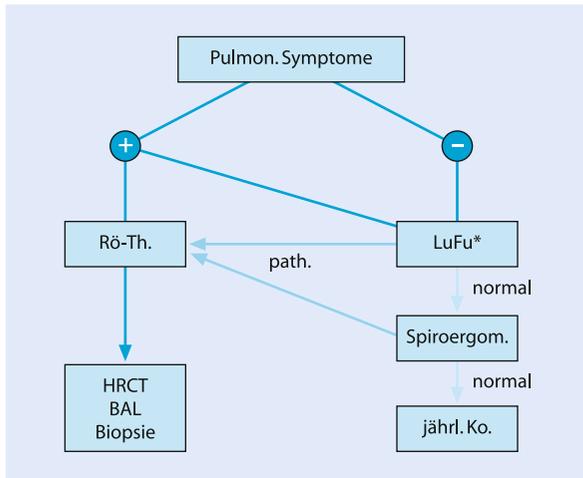


Abb. 31.4 Diagnostisches Vorgehen zur Erfassung einer Lungenbeteiligung bei rheumatischen Erkrankungen. * Spirometrie, Pletysmografie, DCLO, O₂-Sättigung unter Belastung

gezeigt werden, Daten für das Kindesalter liegen hierfür nicht vor.

Eine Besonderheit beim SLE ist das so genannte »shrinking lung syndrome« (SLS), das sich als restriktive Lungenfunktionseinschränkung mit normaler Darstellung des Lungenparenchyms in der Bildgebung manifestiert und seine Ursache in einer Zwerchfeldysfunktion hat. Das SLS spricht in der Regel gut auf Kortikosteroide an. Bei allen mit SLE assoziierten Lungenproblemen muss immer auch an (opportunistische) Infektionen gedacht werden, eine sorgfältige infektiologische Abklärung ist in diesen Fällen obligat.

Juvenile Dermatomyositis

Während bei der Dermatomyositis des Erwachsenenalters eine klinisch bedeutsame Lungenbeteiligung bei mehr als der Hälfte der Patienten auftritt, ist dies im Kindesalter sehr selten. Häufig ist jedoch auch bei der juvenilen Dermatomyositis (JDM) eine aufgrund der Myopathie auftretende respiratorische Insuffizienz bis hin zur Beatmungspflichtigkeit. Interstitielle Lungenerkrankungen können, wenn sie auftreten, rasch progredient und therapieresistent und in Einzelfällen letal verlaufen. Bei fehlendem Ansprechen auf Kortikosteroide sind Cyclosporin, intravenöse Immunglobuline, Cyclophosphamid oder Rituximab mit wechselndem Erfolg versucht worden.

Bei Erwachsenen ist eine Assoziation von interstitiellen Lungenerkrankungen mit Anti-Jo1-Antikörpern beschrieben.

Progressive systemische Sklerose

Die systemische Sklerose ist eine im Kindesalter sehr seltene Erkrankung, jedoch ist bei der Progressiven systemischen Sklerose (PSS) eine pulmonale Beteiligung die häufigste Todesursache. Die Lungenerkrankung verläuft dabei oft schleichend und manifestiert sich in etwa der Hälfte der betroffenen Kinder als interstitielle Lungenerkrankung mit Übergang in eine Lungenfibrose, etwas seltener als pulmonalarterielle Hypertension (PHT). Auch ohne initial ausgeprägte klinische Symptomatik sind die Lungenveränderungen in der HR-CT relativ früh als diffuse Milchglastrübungen mit peripherer Verteilung, später dann mit zusätzlichen retikulären Veränderungen sichtbar. Therapeutisch kann versucht werden, den Krankheitsverlauf durch eine immunsuppressive Therapie mit Cyclophosphamid oder Mycophenolatmofetil aufzuhalten. Eine Stammzelltransplantation oder Lungentransplantation als letzte Option ist beschrieben.

Tab. 31.5 Typische pulmonale Manifestationen bei rheumatischen Erkrankungen im Kindesalter (modifiziert nach Dell et al. 2012)

Pulmonale Manifestation	JIA	SLE	JDM	PSS	MCTD	NGV
ILD	+	+	+	+++	++	-
Akute Pneumonitis	+	++	+	-	-	-
Pleuritis	++	+++	-	+	++	+
Schwäche der Atemmuskulatur	+	+	+++	+	+	-
Granulomatöse Läsionen	-	-	-	-	-	+++
Atemwegsläsionen	-	-	-	-	-	+++
PHT	-	+	+	++	++	-
Vaskulitis, alveoläre Hämorrhagien	+	+	-	+	+	++

JIA: Juvenile idiopathische Arthritis
 SLE: Systemischer Lupus erythematoses
 JDM: Juvenile Dermatomyositis
 PPS: Progressive systemische Sklerose
 MCTD: Mixed connective tissue disease
 NGV: Nekrotisierende granulomatöse Vaskulitis

Mixed connective tissue disease

Während bei Erwachsenen mit Mixed connective tissue disease (MCTD) eine Lungenbeteiligung häufig ist und erheblich zu Morbidität und Mortalität beiträgt, verläuft die Lungenerkrankung bei Kindern mit MCTD meist milder und hat eine bessere Prognose. Im Vordergrund stehen interstitielle Lungenerkrankungen, auch eine PHT oder Pleuritis können auftreten.

Nekrotisierende granulomatöse Vaskulitis

Die Nekrotisierende granulomatöse Vaskulitis (NGV, früher Wegener-Granulomatose) beinhaltet neben der obligaten Nierenbeteiligung (Glomerulonephritis) fast immer eine nekrotisierende granulomatöse Vaskulitis im Bereich der oberen und unteren Atemwege und darüber hinaus auch Veränderungen im Lungenparenchym. Aufgrund der anatomischen Verhältnisse wirken sich die Veränderungen im Bereich der Atemwege funktionell stärker aus als bei Erwachsenen, gefürchtet sind besonders subglottische Stenosen. Im Lungenparenchym zeigen sich typischerweise multiple noduläre Veränderungen, z.T. auch zystische Läsionen, die granulomatösen Entzündungsherden und Parenchymnekrosen entsprechen. Therapeutisch wird neben Kortikosteroiden in der Regel zusätzlich Cyclophosphamid eingesetzt. Die Atemwegsstenosen zwingen im Einzelfall zur chirurgischen Intervention.

31.8 Langerhans-Zell-Histiozytose

J. Freihorst

■ Definition und Pathogenese

Die Langerhans-Zell-Histiozytose (LCH) ist eine seltene Systemerkrankung unbekannter Ätiologie, die zur Gruppe der histiomonozytären Erkrankungen gehört. Sie ist gekennzeichnet durch eine klonale Proliferation so genannter Langerhans-Zellen, die durch Expression der Glykoproteine CD1a und Langerin an der Zelloberfläche charakterisiert sind. Langerhans-Zellen werden im Knochenmark gebildet und gehören zu den dendritischen Zellen mit Antigen-präsentierenden Eigenschaften. Trotz ihres klonalen Charakters wird die LCH nicht obligat als maligne Erkrankung betrachtet, pathogenetisch liegt wahrscheinlich ein Kommunikationsdefekt zwischen T-Zellen und Langerhans-Zellen zugrunde. Synonyme für die Langerhans-Zell-Histiozytose sind: Histiozytose X, Morbus Hand-Schüller-Christian, Abt-Letterer-Siwe-Erkrankung, eosinophiles Granulom.

Die Inzidenz im Kindesalter liegt bei 0,1–1,0/100000 mit einem Altersgipfel in den ersten 3 Lebensjahren und leichter Jungenwendigkeit.

Die LCH kann in einer monosystemischen Form mit Befall eines Organsystems auftreten (Knochen, Haut, Lymphknoten, Lunge, ZNS), wobei jeweils ein unilokulärer oder multilokulärer Befall unterschieden werden kann. Eine multisystemische LCH liegt vor, wenn zwei oder mehr Organsysteme befallen sind. Hämatopoetisches System, Leber, Lunge und Milz werden als so genannte Risikoorgane bezeichnet.

Häufigste Lokalisation der Veränderungen sind im Kindesalter die Knochen (80%) und die Haut (60%). Ein Befall des hypothalamisch-hypophysären Systems mit einem Diabetes insipidus kann der Manifestation an anderen Organen um Jahre vorausgehen.

Eine Lungenbeteiligung tritt im Kindesalter meist im Rahmen einer multisystemischen LCH auf (bei ca. 25%). Die isolierte pulmonale LCH ist hingegen im Kindesalter extrem selten (<1%), im Erwachsenenalter ist sie stark mit dem Rauchen assoziiert – >90% der Betroffenen sind Raucher.

■ Klinische Symptome

Die klinische Symptomatik richtet sich nach der Organmanifestation. Bei Befall der Knochen treten lokale Schwellungen, Schmerzen und Bewegungseinschränkungen auf, an der Haut können sich noduläre Infiltrationen und ekzematöse Läsionen finden. Darüber hinaus können Allgemeinsymptome wie Fieber, Gewichtsverlust und Unwohlsein in verschiedener Ausprägung auftreten.

Eine Lungenbeteiligung kann lange asymptomatisch bleiben oder sich uncharakteristisch durch Husten, (Belastungs-) Dyspnoe, selten auch Hämoptysen äußern. Ein Spontanpneumothorax als erste Krankheitsmanifestation fällt durch plötzlich einsetzende Thoraxschmerzen und einen entsprechenden Perkussions- und Auskultationsbefund auf.

■ Diagnostik

Generell muss die Langerhans-Zell-Histiozytose durch Biopsien aus den betroffenen Regionen histologisch gesichert werden. Zum Untersuchungsprogramm gehört eine umfassende radiologische Evaluation (Röntgen, ggf. Szintigrafie, MRT) sowie eine umfangreiche Labor- und zytologische sowie histologische Diagnostik (Blutbild, Leberfunktionsuntersuchung, Gerinnungsstatus, Durstversuch, Knochenmarkspunktion, ggf. weitere Organbiopsien). Diese Untersuchungen sowie auch die Therapie sollten in Kooperation mit einem pädiatrisch-onkologischen Zentrum durchgeführt werden.

Bei einem isolierten oder im Vordergrund stehenden Lungenbefall kann ggf. auf eine Biopsie verzichtet werden, wenn sich in der BAL-Flüssigkeit ein erhöhter Anteil CD1a-positiver Zellen nachweisen lässt (Cut-off-Wert 5% mit hoher Spezifität, aber niedriger Sensitivität).

Das Thorax-Röntgenbild zeigt bei der pulmonalen LCH im Frühstadium kleinere noduläre und interstitielle Infiltrate, mit fortschreitender Erkrankung bilden sich die typischen zystischen Läsionen aus. Diese Veränderungen lassen sich naturgemäß in der HR-CT wesentlich sensitiver erfassen (Abb. 31.5).

Bei einer Lungenbeteiligung gehört, soweit durchführbar, natürlich auch eine Lungenfunktionsdiagnostik zum Untersuchungsprogramm, diese zeigt meist eine restriktive Funktionseinschränkung, häufig zusätzlich auch obstruktive Veränderungen. Die DLCO ist meist vermindert. Bei fortgeschrittener Erkrankung kommt es auch zu Veränderungen des pulmonalen Gefäßbetts mit Entwicklung einer pulmonalen Hypertension.

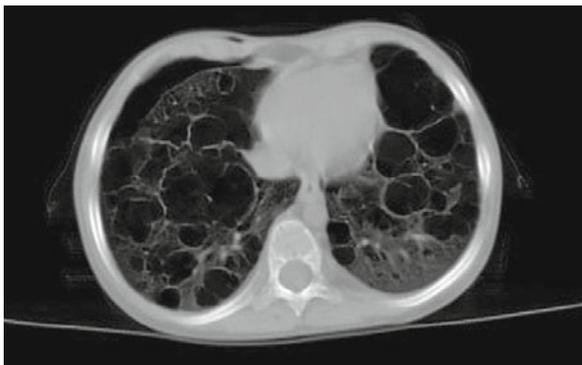


Abb. 31.5 HR-CT eines 4-jährigen Mädchens bei Langerhans-Zell-Histiozytose. Neben den ausgeprägten zystischen Veränderungen des Lungenparenchyms findet sich ein rechtsseitiger Pneumothorax. (Mit frdl. Genehmigung von Prof. H.-J. Brahms, Universitätsklinikum Ulm)

■ Therapie

Bei unilokalen Manifestationen der LCH kann in ausgewählten Fällen durch chirurgische oder auch strahlentherapeutische Maßnahmen eine Heilung erzielt werden, z.T. kommt es unter abwartendem Beobachten auch zu Spontanheilungen. Bei ausgedehnter Manifestation, Multisystembefall und Befall von Risikoorganen wird in der Regel eine Kombinationsbehandlung mit Kortikosteroiden und Zytostatika (insbesondere Vinblastin) eingesetzt. Diese sollte grundsätzlich in Zusammenarbeit mit einem hämatologisch-onkologischen Zentrum und im Rahmen multizentrischer Therapiestudien erfolgen.

Bei Lungenbeteiligung stellen rezidivierende Pneumothoraces häufig ein gravierendes Problem dar, mit der Notwendigkeit der wiederholten Anlage von Thoraxdrainagen. Hier müssen frühzeitig thorakoskopisch erfahrene Kinderchirurgen hinzugezogen werden, um im Einzelfall durch gezielte Pleurodesen den Zustand der Patienten zu stabilisieren.

Bei therapierefraktären Fällen ist die Lungentransplantation eine Ultima Ratio, die jedoch aufgrund der häufig notwendigen chirurgischen Vorbehandlungen kompliziert ist; darüber hinaus kann die Grunderkrankung im transplantierten Organ wieder auftreten. Da aus dem Erwachsenenalter eine starke Assoziation der LCH mit dem Rauchen bekannt ist, muss bei Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten auf ein striktes Rauchverbot geachtet werden.

■ Prognose

Während die Prognose bei lokalisierter LCH in der Regel sehr gut ist, muss bei der multisystemischen LCH insbesondere bei Beteiligung von Leber, Milz und Knochenmark mit einer hohen Letalität gerechnet werden. Nach neueren Daten scheint eine Lungenbeteiligung nicht per se mit einer schlechten Prognose einherzugehen. Wenn keine Beteiligung der Risikoorgane Leber, Milz und/oder Knochenmark vorliegt, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate mit oder ohne Lungenbeteiligung ca. 95%, bei Befall der genannten Organe hingegen verschlechtert sich die Überlebensrate auf 73% (ohne Lungenbeteiligung) bzw. 65% (mit Lungenbeteiligung).

31.9 Hämangiome und andere Neubildungen des Thorax

M. Griese

31.9.1 Hämangiome

■ Ätiologie und Pathogenese

Hämangiome können in allen Gewebestrukturen des Thorax auftreten. Sie können zum Teil sehr ausgedehnt und äußerlich sichtbar sein oder nur intrathorakal vorliegen.

Pathogenetisch ursächlich ist eine vermehrte Expression von vaskulogenetischen Faktoren während des ersten Lebensjahrs auf dem Endothel der Hämangiomzellen. Hierzu gehören Vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), CD34, und der Rezeptor VEGFR1. Der Rezeptor VEGFR1 ist auf Hämangiomendothelzellen in Relation zu VEGFR2 deutlich vermindert exprimiert.

Infantile Hämangiome sind die häufigsten Tumoren des Säuglings, sie haben eine Wachstumsphase im ersten Lebensjahr, gefolgt von einer Involutionsphase. Etwa 4–5% aller kaukasischen Säuglinge und Kleinkinder weisen Hämangiome auf. Eine autosomal-dominante familiäre Häufung ist beschrieben. Mädchen sind etwa 3-mal so häufig betroffen wie Jungen, ebenso häufiger Frühgeborene und Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht.

Das Kasabach-Merritt-Syndrom beschreibt die Folgen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie mit Thrombozytopenie und Vaskulopathie im Rahmen ausgedehnter kaverner Hämangiome.

Das PHACE-Syndrom ist nicht selten und charakterisiert durch große segmentale Hämangiome, meist am Kopf, zusammen mit Abnormalitäten der hinteren Schädelgrube wie Dandy-Walker-Variationen (Posterior fossa, =P), Hämangiome im Gesicht (=H), Abnormalitäten der Arterien (=A), Herzanomalien (Cardiac, =C, meist Aortenisthmusstenose (=auch A)), Augen (Eye, =E) oder endokrine Abnormalitäten.

Die Kenntnis dieses PHACE-Syndroms ist wichtig, da z.B. bei der Anwendung von β -Blockern die assoziierten vaskulären Abnormalitäten zu schweren Nebenwirkungen (Infarkte im Hirn, Auge, u.a.) führen können.

Hämangiome sind für den Kinderpneumologen von Relevanz, da sie in den Atemwegen auftreten können, auch ohne Nachweis kutaner Hämangiome. Ferner ist das Risiko von Atemwegshämangiomen höher bei Vorliegen segmentaler Hämangiome, insbesondere wenn diese im Bereich des Halses, des Unterkiefers, der Lippe, des Nackens, der Wange und im Ohrbereich vorliegen.

■ Klinische Symptome

Bei allen Kindern mit Hals- und Gesichtshämangiomen, die Heiserkeit oder Stridor entwickeln, besteht der hochgradige Verdacht auf ein Atemwegshämangiom. Das charakteristische Alter liegt zwischen 4 und 12 Monaten. Bei hochgradiger Stenose treten Atemnot, Zyanose und respiratorische Insuffizi-

enz hinzu. Im Rahmen von Ohren- und Atemwegsinfekten kann es zu einer akuten, manchmal lebensbedrohlichen Verschlechterung der Symptomatik kommen.

■ Diagnostik

Die Diagnose erfolgt endoskopisch bzw. mittels MRT-Untersuchungen zur Bestimmung des submukösen Ausdehnungsgrades.

■ Therapie

Die Therapie der Wahl ist orales Propranolol (2–2,5 mg/kg/Tag). Wohl durch verminderte Expression der o.g. Wachstumsfaktoren und Einleitung von Apoptose kommt es zu einer in randomisierten Untersuchungen nachgewiesenen, deutlich rascheren Involution der Hämangiome im Vergleich zu Placebo, aber auch im Vergleich zu einer systemischen Kortisontherapie. Insbesondere bei letzterer sind die Nebenwirkungen deutlich häufiger, was auch mit der Therapiedauer von Monaten zusammen hängt.

Besonders zu beachten ist, dass eine Kontraindikation für Propranolol bei Herz- oder neurovaskulärer Beteiligung im Sinne des PHACE-Syndroms besteht, daher ist unbedingt eine diesbezügliche Abklärung vorzunehmen.

Propranolol kann auch jenseits des Säuglingsalters wirksam sein. Zu erwartende Nebenwirkungen sind erniedrigter Blutdruck, Bradykardie und Hypoglykämie. Darüber hinaus wurden Obstipation und unruhiger Schlaf berichtet. Um das Risiko der Hypoglykämie zu minimieren, wird empfohlen, die Therapie kurzzeitig bei verminderter Nahrungsaufnahme, z.B. im Rahmen von Infekten, bei Kindern unter einem Jahr zu sistieren. Hypoglykämien werden auch häufiger bei vorausgehender längerfristiger systemischer Steroidtherapie zu erwarten sein.

Bei kritischer Atemwegstenose sind auch durch erfahrene Operateure laserchirurgische Resektionen möglich. Nur CO₂-Laser oder Laser mit vergleichbar niedriger Eindringtiefe bei symptomatischen Hämangiomen verwenden. Durch dieses Verfahren kann die oftmals notwendige Tracheotomie umgangen werden. Zu beachten ist: bei unsachgemäßer Anwendung kann es zu schwersten Larynxschäden kommen.

31.9.2 Neubildungen des Thorax

■ Epidemiologie

Sowohl primäre Tumoren der Lunge als auch Metastasen sind bei Kindern insgesamt recht selten. Dennoch ist es für den pädiatrischen Pneumologen, Kinderarzt und Allgemeinarzt wichtig zu wissen, wie sich diese Tumore präsentieren, wenn auch die definitive Versorgung durch Kinderonkologen koordiniert wird. Beachtenswert sind die vielfältigen Möglichkeiten von Neubildungen im Thoraxbereich (► Übersicht).

Gliederung und Beispiele für Neubildungen des Thorax

Primäre pulmonale Tumoren:

■ Benigne Tumoren:

- Plasmazellgranulom (= inflammatorischer Pseudotumor, Fibroxanthom, Histiozytom): Macht 20% aller primären Lungentumore bei Kindern aus. Rezidive nach Resektion können vorkommen
- Hamartome: Präsentation im Säuglingsalter, im CT typischerweise Popcorn-Kalzifikationen.
- Papillome der Trachea
- Hämangiome der Trachea
- Leiomyome
- Myoblastome

■ Maligne Tumoren:

- Bronchialkarzinoid
- Zylindrom
- Mukoepidermoid-Tumor
- Bronchogenes Karzinom: kann aus einer CCAM Typ I entstehen (CCAM: kongenitale zystisch adenomatoide Malformation)
- Pleuropulmonales Blastom: kann aus einer CCAM Typ IV entstehen
- Fibröse Sarkome
- Leiomyosarkome
- Synoviale Sarkome

Primäre mediastinale Tumoren:

■ Vorderes Mediastinum:

- Benignes zystisches Teratom
- Kavernöse Hämangiome
- Solide Teratome
- Maligne Teratome
- Benigne Hyperplasie des Thymus
- Maligne Tumore des Thymus (extrem selten)
- Hodgkin-Lymphom
- Non-Hodgkin-Lymphom
- Weitere Keimzelltumoren (Seminom, Embryonales Karzinom, Chorionkarzinom, Dottersacktumoren und gemischte Typen)
- Angiosarkome

■ Hinteres Mediastinum:

- Neuroblastom
- Ganglioneurom, Ganglioneuroblastom
- Phäochromozytom
- Lymphangiome (zystische Hygrome)

Thoraxwandtumoren:

■ Benigne Tumoren:

- Lipome, Fibrome, Neurofibrome, Hämangiome, Hamartome, Chondrome, Lipoblastome, Lymphangiome

■ Maligne Tumoren:

- Sarkome, Plasmozytom, maligne kleine Rundzelltumoren, Ewing-Sarkome, Langerhans-Zell-Histiozytose, Osteosarkome, Chondromyosarkome, Chondrosarkome, Fibrosarkome

■ Klinische Symptome

Wichtig ist: Oftmals ist die klinische Symptomatik subtil; diese gilt es richtig einzuordnen und an eine Neubildung im Thorax zu denken.

Für die Symptomatik gilt:

- Zufallsbefund bei Untersuchung wegen eines anderen Problems, pränatale Diagnostik im Rahmen des fetalen Ultraschalls.
- Chronischer Husten und chronisches Giemen, nicht vollständiges Ansprechen auf eine Asthma-Therapie. Fixierte obstruktive Lungenfunktion (Atemwegstumoren).
- Rezidivierender oder persistierender Husten, Dyspnoe, Stridor sowie Infektionen durch Verlegung der Atemwege, kein Ansprechen auf Bronchodilatoren oder Antibiotika.
- Umschriebene Thoraxschmerzen (pleurale Infiltration), Hämoptyse.
- Heiserkeit, Änderung des Stimmcharakters durch einseitige Stimmbandparese z.B. durch Kompression des N. recurrens.
- Obere Einflusstauung durch V. cava superior-Obstruktion bei mediastinalen Tumoren.
- Horner-Syndrom, Paraplegie, Lähmungen durch neurogene Tumoren im hinteren Mediastinum.
- Schluckstörungen bei Affektionen der Speiseröhre.
- B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Gedeihstörung (Lymphome).
- »Karzinoidsyndrom« als Ausdruck exzessiver Sekretion vasoaktiver Peptide bei Karzinoidtumoren; im Kindesalter extrem selten berichtet.

■ ■ Vorgeschichte

Zustand nach onkologischer Vorerkrankung, Knochenmarktransplantation, anderen Organtransplantationen erhöht das Risiko. Kongenitale zystische adenomatoide Malformationen haben ein nicht quantifizierbares Entartungsrisiko.

■ Diagnostik

Wichtige Untersuchungen umfassen:

- Blutausstrich und Tumormarker (α -1-Fetoprotein [Teratom], β -HCG [Teratom], Karzinoembryonales Antigen [bronchogene Karzinome], Urin-Vanillinmandelsäure [Neuroblastom u.a. Ganglionzelltumoren]).
- Bildgebung: Röntgen Thorax a.p. und seitlich, CT Thorax mit Kontrast, MRT.
- Biopsie: CT-gesteuerte Feinnadelbiopsie; Bronchoskopie; Thorakoskopie; offene Lungenbiopsie.

31.10 Lipoidpneumonien

M. Griese

■ Definition

Lipoidpneumonien sind gemischt bronchiolo-alveoläre und interstitielle Entzündungsvorgänge, die durch freie Lipide in der Lunge ausgelöst oder unterhalten werden. Es werden exo-

gene und endogene Lipoidpneumonien unterschieden; letztere wird auch als Cholesterinpneumonie bezeichnet.

Endogene Lipoidpneumonie (Cholesterinpneumonie) Diese ist eine sehr seltene interstitielle Lungenerkrankung, die histologisch gekennzeichnet ist durch den Nachweis von Cholesterinkristallen im Interstitium, umgeben von Makrophagen mit Granulombildung und mononukleärem Inflamationsprozess.

Ursächlich sind einerseits wahrscheinlich genetische Defekte, die den Lipidtransport und Lipidstoffwechsel stören und zur Akkumulation von Cholesterin und anderen Lipiden im Lungengewebe führen. Ferner wird andererseits untergegangenes alveoläres Gewebe als Quelle für liegendebliebene Fetttropfchen und Cholesterin angenommen. Diese Erkrankung kann nur histologisch diagnostiziert werden, therapeutische Optionen sind bisher nicht bekannt.

Exogene Lipoidpneumonie Durch Inhalation oder Aspiration von ölbasierten Substanzen werden bronchiolo-alveoläre Inflamationsreaktionen ausgelöst, die auch das Interstitium erfassen und von der initial kurzzeitigen granulozytären zu einer dann monozytär geprägten Inflamationsreaktion führen. Es kommt zu Fremdkörpergranulomen mit Riesenzellen und durch eine Fibroblastenproliferation und Kollagendeposition zur Fibrose und dem Vollbild der chronischen Lipoidpneumonie. Die verschiedenen genannten histologischen Stadien können in der gleichen Biopsie simultan ausgeprägt sein, da repetitive Aspirationen über Monate und Jahre unterschiedlich weit fortgeschrittene Umbauvorgänge induzieren können. In Abhängigkeit vom aspirierten Material entstehen unterschiedliche Bilder. Pflanzenöle verursachen meist keine oder wenige Reaktionen in der Lunge. Tierische Öle hingegen werden hydrolysiert und führen zur Freisetzung von freien Fettsäuren, die massiv pro-inflammatorisch wirken. Mineralöle werden von Makrophagen phagozytiert und lösen bei fortgesetzter Exposition chronische granulomatöse Inflamationsreaktionen aus.

■ Epidemiologie der Exposition

Die Exposition variiert mit dem Alter der Patienten:

- Kleinkinder und Vorschulkinder: Explorative pulmonale Ingestion von Babyöl und anderen Ölen.
- Säuglinge, Kinder mit gastroösophagealem Reflux, entwicklungsverzögerte oder behinderte Kinder: Therapeutische Gabe von flüssigem Paraffin, Olivenöl, Fischöl (zur Ernährung), ölige Nasentropfen oder ölbasierte Sprays.
- Jugendliche und Erwachsene: Ungewöhnliche Aspirationen durch Gebrauch von Lipgloss auf Lippen, Nase oder Gesicht. Flüssiges Paraffin: Aspiration durch Feuerchlucker. Verwendung von ölbasiertem Gel für die Befeuchtung eines Endotrachealtubus. Akzidentelle oder suizidale Ingestion von Mineralölen oder Industrieölsprays und Motorölen. Aspiration bei Milchtankexplosion. Abendliche Verwendung von z.B. Vaseline, um die Nase frei zu halten. Laxanzienabusus bei Anorexia nervosa.

■ Klinische Symptome und Diagnostik

Bei asymptomatischem Patienten handelt es sich um einen Zufallsbefund auf dem Röntgenbild.

Akute oder subakute Symptome sind Husten, Fieber, basale interstitielle alveoläre Infiltrationen. Chronische Symptome umfassen Husten und Dyspnoe bei interstitiellen, bevorzugt basalen Infiltraten, auskultatorisch Giemen, fein- bis mittelblasige Rasselgeräusche.

Die Lungenfunktionsdiagnostik ergibt eine Restriktion, erniedrigte Sauerstoffsättigung, reduzierte DLCO. In einigen Fällen chronischer Lipoidpneumonie ist, in Analogie zur Sarkoidose, möglicherweise durch eine vermehrte Produktion von Vitamin D durch Granulome eine konsekutiv vermehrte intestinale Kalziumabsorption (Hyperkalzämie) beobachtet worden.

Im Röntgenbild zeigen sich bei alveolär interstitiellen Infiltraten manchmal flächige Verschattungen mit Betonung der Unterlappen. Nachweis von Luftbronchogrammen, manchmal überlagerte Bronchopneumonie. Bei langjährigem Bestehen entwickelt sich das Vollbild der fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankung, mit Betonung der Unterlappen und Mittellappen, insbesondere der rechten Seite. Oftmals zeigt sich eine hiläre Adenopathie.

Im CT zeigen sich vielgestaltige Bilder mit Mattglasverschattung, mosaikartig bei Nachweis von septalen Verdickungen, mehr oder weniger ausgeprägten Konsolidierungen und Pflastersteinrelief (crazy paving pattern) (■ Abb. 31.6).

Grundsätzlich entscheidend ist es zu beachten, dass ein sehr hohes Maß an klinischem Argwohn bei den oben genannten Patientengruppen besteht.

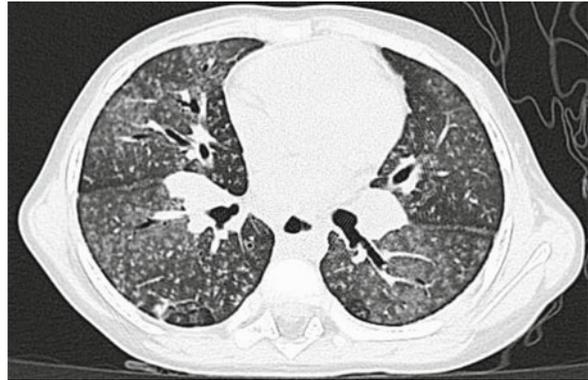
■ Diagnostisches Vorgehen

Insbesondere bei Kindern mit gastroösophagealem Reflux und klinisch nachweisbaren Aspirationen fällt die Verdachtsdiagnose nicht schwer. Die definitive Diagnosestellung ist jedoch schwieriger. Auch in Situationen chronischer akzidenteller Aspirationen z.B. von öligen Nasentropfen oder selten im Rahmen von Schluckstörungen bei familiärer Dysautonomie ist eine definitive Diagnose nur mittels thorakoskopischer oder offener Lungenbiopsie zu stellen. Dies wird in der Praxis nur dann der Fall sein, wenn bereits schwere Veränderungen vorliegen und keine andere Diagnose gestellt werden kann.

Bronchoskopie und BAL sind wichtig, um – insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern – Fisteln, Larynxspalten und andere zur Aspiration prädisponierende organische Ursachen auszuschließen.

Der Nachweis von Fettspeichermakrophagen in der BAL-Flüssigkeit ist, wenn diese in großer Zahl vorhanden sind, relativ spezifisch als Beleg für rezidivierende Aspirationen zu werten; allerdings ist die Sensitivität dieser Methode niedrig. Viele falsch-negative Befunde sind zu erwarten. Der Nachweis anderer aus dem Magen-Darm-Trakt in die Lunge gelangter Substanzen (Pepsinogen, Gallensäuren, Kuhmilchproteine, u.ä.) ist experimentell oft evaluiert worden, Eingang in die klinische Praxis haben diese Verfahren jedoch bisher nicht gefunden.

Sudanrot oder andere Öl- und Fettfärbungen der Makrophagen für den Nachweis von Neutralfetten sind entschei-



■ **Abb. 31.6** Rezidivierende Aspirationen (gesichert durch den biopischen Nachweis von Pflanzenfasern), die zu einer schweren bronchiolären und interstitiellen Infiltration geführt haben. Links basal Areale mit crazy paving pattern. Ausbildung von Bronchiektasen

dend, da vakuolisierte Speicher-Makrophagen auch bei Alveolarproteinose oder Amiodaron-Lungenschädigung gefunden werden können.

■ Therapie und Prognose

Bei anamnestisch vermuteten rezidivierenden pulmonalen Aspirationen kann nur eine Verhinderung von Aspirationen belegen, dass diese kausal sind. Reicht Andicken der Nahrung nicht aus, um Aspirationsereignisse auszuschalten, ist eine Ernährung mittels PEG, insbesondere unter Verwendung eines Dünndarmschenkels in Erwägung zu ziehen. Die Anlage eines Jejunostomas ist manchmal notwendig. Eine Hiatusinsuffizienz oder andere Probleme am gastroösophagealen Übergang müssen ausgeschlossen und ggf. behandelt werden.

Kann die Ursache nicht behoben werden, wird es immer wieder zu chemischen, also aspirationsbedingten akuten Pneumonitiden kommen; zusätzlich treten infektiöse Exazerbationen auf und so kann im Laufe der Zeit eine chronische Pneumonitis mit Destruktion der Lunge resultieren.

Kortikosteroide sollten allenfalls sehr kurzzeitig angewandt werden, jedenfalls nicht bei fortgesetzter Aspiration. Inwieweit Lungenlavagen helfen, Material aus dem Alveolarraum zu entfernen, bleibt offen. Sie sind in jedem Fall kontraindiziert bei Aspiration der hier nicht näher behandelten flüchtigeren und dünnflüssigeren Hydrokarbone.

31.11 Allergische bronchopulmonale Aspergillose

K. Paul

■ Definition und Bedeutung

Die allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) ist eine seltene, komplexe bronchiale Überempfindlichkeitsreaktion, die wie schweres Asthma verläuft. Naturgemäß tritt sie bei Patienten mit Asthma, aber auch häufig bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF), deren Bronchien mit Aspergillus spe-

cies kolonisiert sind, auf. Während die genaue Prävalenz nicht bekannt ist, erreichen die Schätzungen bei CF-Patienten in Abhängigkeit vom Lebensalter und der Schwere der Erkrankung (Diabetes, Besiedlung mit *Stenotrophomonas* etc.) unter Anwendung nicht ganz einheitlicher diagnostischer Kriterien eine Größenordnung von mehr als 15% der Patienten. Jede Verschlechterung der Lungenfunktion und Zunahme respiratorischer Beschwerden sollte bei CF-Patienten daher an eine allergische bronchopulmonale Aspergillose denken lassen; diese muss, bei Bedarf mithilfe engmaschiger Kontrollen ausgeschlossen werden. Im Rahmen der regelmäßigen Untersuchungen von CF-Patienten gehört ein Screening auf eine ABPA zum Standardprogramm. Bei rechtzeitiger und konsequenter Therapie ist eine Restitutio des Zustandes vor Beginn der ABPA möglich.

■ Pathologie

Am Anfang der Pathogenese steht eine Besiedlung der Atemwege mit *Aspergillus* species, von denen 300 bekannt sind. *Aspergillus fumigatus* spielt beim Menschen die größte Rolle. Die häufigste Form der Inokulation ist die Inhalation, die Übertragung von Mensch zu Mensch spielt keine Rolle. Bei 60–80% der CF-Patienten findet sich irgendwann *A. fumigatus* in der Sputumkultur. Die Sporenform ist infektiös, während die Hyphenform bei invasiven Erkrankungen (Aspergillose bei immunsupprimierten Patienten mit chronisch granulomatöser Erkrankung [CGD]) oder der saprophytischen Form (Aspergillum in präformierten Höhlen) gefunden wird. Überempfindlichkeitsreaktionen auf *Aspergillus* species schließen das allergische Asthma, die ABPA und eine Alveolitis ein. Bei der Entstehung der ABPA spielt neben der IgE-Bildung, welche eine Voraussetzung darstellt, die T-Zell Antwort auf die verschiedenen Anti- bzw. Allergene von *Aspergillus* eine entscheidende Rolle. Die IgE-vermittelte Sensibilisierung gegen *Aspergillus* ist notwendige Voraussetzung, aber bei weitem nicht gleichbedeutend mit der Erkrankung und nicht hinreichend für die Definition (s. unten). Zirka 20% der Patienten mit allergischem Asthma und bis zu 60% der Patienten mit CF haben positive Hautpricktest-Reaktionen gegen *Aspergillus*. Bei bis zu 80% der Patienten mit CF sind IgG-Antikörper gegen das Allergen Asp 14 nachweisbar. Dennoch entwickelt nur ein Teil dieser Patienten eine allergische bronchopulmonale Aspergillose, wobei IL-4, IL-5, IL-13 und IgE die Krankheitsentwicklung beschleunigen.

Das besondere endobronchiale Milieu bei Patienten mit CF (► Kap. 28), gekennzeichnet durch hohe Viskosität des Schleims, eingeschränkte Atemwegsclearance und chronische Entzündung mit verstärkter Adhäsivität begünstigt das Anheften der Sporen. Dadurch erhöht sich die Allergenexposition in den Atemwegen sowohl quantitativ als auch bezüglich der Zeitdauer. Die Sporen keimen schließlich zu Hyphen. *Aspergillus fumigatus* setzt Virulenzfaktoren, Allergene wie Afl und Exoproteasen frei, die die epithelialen Grenzflächen schädigen und durchbrechen. Gleichzeitig werden die Funktionen fungizider Proteine und der Komplementfaktoren beeinträchtigt und die zelluläre Phagozytose und intrazelluläre Abtötung durch Zellen inhibiert. Das aktivierte Immunsystem

ruft eine Th2-Antwort hervor: es kommt über die Freisetzung von IL-5 zu einer eosinophilen Entzündung mit Freisetzung von eosinophilem kationischem Protein (ECP) sowie einer IL-8 getriebenen neutrophilen Infiltration. Die Zerstörung der epithelialen Grenzfläche leitet eine verstärkte spezifische humorale adaptive Immunantwort mit Erhöhung von IgG, IgA und IgE gegen *Aspergillus fumigatus* sowie Stimulation der IL-4-Produktion und unspezifischen IgE-Produktion ein. Gesamt-IgE-Werte im Serum von über 1000 kU/l sind häufig und eines der diagnostischen Kriterien der ABPA. Patienten mit ABPA entwickeln vor allem spezifische IgE-Antikörper gegen die Antigene Asp 2, Asp 4 oder Asp 6, während bei Patienten mit einer gewöhnlichen atopischen Erkrankung meist spezifische Sensibilisierungen gegen Asp1 oder Asp3 vorherrschend sind. Diese Unterscheidung kann in der Diagnostik und für die Definition mit herangezogen werden, das Vorherrschen bestimmter Antikörper allein ist für die Diagnosestellung allerdings nicht hinreichend.

■ Klinische Symptome

Der Verlauf der ABPA ist gekennzeichnet durch wiederholte Episoden von Asthma ähnlicher bronchialer Obstruktion, Fieber, Abgeschlagenheit und Thoraxschmerzen sowie Zeichen der Entzündung mit Bronchusverlegung durch zähe Schleimpfropfen (mucoïd impaction), Expektorat von bräunlich verfärbtem Sputum und manchmal Hämoptysen. Es können Remissionen mit vorübergehender Rückbildung der Symptomatik eintreten, die von Exazerbationen gefolgt sind. In schweren Fällen resultieren fibrotische Veränderungen und Bronchiektasen. Es wurden verschiedene typische Röntgenzeichen wie flau infiltrate der Oberfelder bzw. CT-Zeichen wie proximale Bronchiektasen beschrieben. In der Lungenfunktion besteht eine Atemwegsobstruktion, die sich nicht obligat als gegenüber β_2 -Sympathomimetika reversibel erweist. Typisch sind Bronchialausgüsse, die an eine Bronchitis fibroplastica erinnern und in welchen histopathologisch Charcot-Leyden-Kristalle und Curshmann-Spiralen nachgewiesen werden können.

■ Diagnosesicherung

Die wichtigsten diagnostischen Kriterien einer klassischen ABPA sind in der ► Übersicht angeführt.

Diagnostische Kriterien der ABPA

- Klinische Symptome und Nachweis von *Aspergillus fumigatus*:
 - Asthmasymptome/bronchiale Obstruktion
 - Brauner Auswurf
 - *Aspergillus-fumigatus*-Nachweis im Sputum
 - Allergische Sofortreaktion auf *Aspergillus*antigen (Pricktest)
 - Positive Spätreaktion gegen *Aspergillus fumigatus* im Pricktest
- Serologie/Labor:
 - Gesamt IgE über 1000 kU/l



- Spezifische Serum-IgE-Antikörper gegen *Aspergillus fumigatus* bzw. rekombinantes Antigen (Asp 4, Asp 6)
- Präzipitierende Serum-IgG-Antikörper gegen *Aspergillus fumigatus*
- Periphere Bluteosinophilie
- Bildgebung:
 - Zentrale Bronchiektasen im Thorax-CT
 - Infiltrate im Thorax-Röntgenbild oder Thorax-CT

In der Regel reichen bei CF-Patienten 5 Hauptkriterien zur Diagnosestellung aus, im Zweifelsfall entscheidet die Klinik. Da die einzelnen diagnostischen Kriterien unterschiedlich definiert sein können und bei CF schwer anwendbar sind (z.B. Infiltrate im Röntgenbild), erklären die diagnostischen Unschärfen teilweise die beschriebene unterschiedliche Häufigkeit in verschiedenen Populationen. Bei hohem, aber für die Diagnosestellung nicht ausreichend hohem IgE-Spiegel sind kurzfristige Kontrollen anzuraten. Das Gleiche gilt für das Monitoring der Kortikosteroidtherapie. Für Patienten mit Asthma ist ein Stufenschema vorgeschlagen worden, welches von der Erstmanifestation über die Remission und Exazerbation bis hin zum kortikosteroidpflichtigen Asthma und zu irreversiblen fibrotischen Veränderungen des Lungengewebes reicht.

■ Therapie

Das Therapieziel besteht in der Rückbildung der Symptomatik und der radiologischen Veränderungen (Infiltrate) sowie der Verbesserung bzw. Wiederherstellung der Lungenfunktion. Als Marker des Ansprechens wird der Gesamt-IgE-Spiegel herangezogen.

Die Behandlung besteht in der Regel in einer hochdosierten systemischen Kortikosteroidtherapie, die z.B. bis zum Halbieren des IgE-Spiegels beibehalten und dann über Wochen reduziert wird. Gebräuchlich ist der Therapiebeginn mit einer initialen Dosierung von 2 mg/kg KG Prednisolon. Gleichzeitig werden in der Regel inhalative Kortikosteroide verordnet.

Darüber hinaus können fungizide Medikamente eingesetzt werden. Obwohl die vorliegenden Studien noch keinen generellen Einsatz notwendig erscheinen lassen, wird die Behandlung mit Itraconazol (im Sinne einer Reduktion der Allergenexposition) häufig zur Beschleunigung des Heilungsverlaufs, zur Steroideinsparung und zur Rezidivprophylaxe eingesetzt. Die Therapiedauer beträgt Wochen bis Monate. Zu beachten sind die Nebenwirkungen (Flüssigkeitsretention, Verstärkung der systemischen Wirkung systemischer und inhalativer Kortikosteroide) und noch offene Dosierungsfragen. In der flüssigen Form wird bei Kindern meist eine Dosis von 5 mg/kg oder in Tablettenform 10 mg/kg pro Tag eingesetzt, bei Erwachsenen liegt die Dosis in der Regel bei 2-mal 200 mg/Tag. Spiegelbestimmungen sind zu empfehlen. Die Zielspiegel richten sich nach dem Behandlungszweck (prophylaktisch/therapeutisch). In den letzten Jahren wurden auch einzelne positive Erfahrungen mit dem IgE-Antikörper Omalizumab

berichtet, obwohl die Dosierungsrichtlinien im Indikationsbereich den Einsatz vorwiegend bei einem Gesamt-IgE weit unter 1000 kU/l vorsehen. Das Ziel, die Einsparung von Steroiden, wird möglicherweise vor allem bei Patienten mit einer relativ »frischen« ABPA erreicht.

■ Prognose

Die ABPA neigt zu Rezidiven; daher sind weiter regelmäßige und gegebenenfalls engmaschige Kontrollen des Gesamt-IgE erforderlich, wobei die Überwachung der Lungenfunktion bei den angesprochenen Patientengruppen ohnehin eine Selbstverständlichkeit sein sollte.

31.12 Bronchiolitis obliterans

J. Freithorst

■ Definition und Ätiologie

Die Bronchiolitis obliterans (BO) ist eine Erkrankung der kleinen Atemwege, die definiert ist durch eine chronische Entzündung und einen fibrotischen Umbau im Bereich der Bronchioli terminales und respiratorii. Vorausgehend ist meist eine Schädigung des unteren Respirationstrakts durch eine Infektion oder andere Noxen (► Übersicht); in etwa einem Drittel der Fälle lässt sich keine Ursache finden.

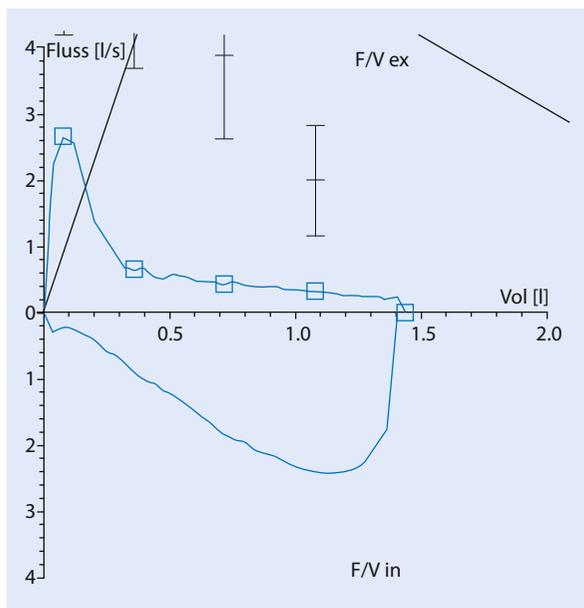
Ätiologie der Bronchiolitis obliterans

- Infektionen (Adenoviren, Mykoplasmen, Influenzaviren, RSV, Parainfluenzaviren, Masern, Varizellen)
- Stevens-Johnson-Syndrom
- Lungentransplantation (chronische Abstoßung) und Stammzelltransplantation (GVHD)
- Chronische Aspiration
- Rheumatische Erkrankungen
- Schadgasinhalationen (NO₂, NH₃)
- Drogen, Medikamente (Kokain, Penicillamin)

Im Kindesalter ist die häufigste Ursache der BO eine Adenovirusinfektion (überwiegend Serotypen 3, 7 und 21), betroffen sind vor allem Kinder im Vorschulalter. Interessanterweise treten die postinfektiösen Formen gehäuft auf der südlichen Hemisphäre und bei Kindern indigener Abstammung auf, es scheint eine HLA-Assoziation zu bestehen (DR8-DQB1).

■ Pathogenese

Pathophysiologisch handelt es sich auch hier, wie vorangehend beschrieben, um einen aberranten Reparaturvorgang (»Remodeling«) nach einer Schädigung des Epithels der kleinen Atemwege. Histologisch können zwei Formen unterschieden werden: eine proliferative Form, charakterisiert durch Granulationsgewebe, das polypös in die Atemwege hineinwuchert und diese verlegt, und – bei Kindern überwiegend – eine konstriktive Form, bei der die Bronchiolenwände entzündlich verändert sind und fibrotisch umgebaut werden. Durch die Atemwegsobstruktion kommt es zu lokalen Überblähungen



■ **Abb. 31.7** Fluss-Volumen-Kurve bei Bronchiolitis obliterans nach Stevens-Johnson-Syndrom. Auffällig ist der rasch einsetzende und steile Abfall der Flusswerte in der Expiration

und zum Sekretstau, auch die größeren Atemwege können mit Ausbildung von Bronchiektasen betroffen sein. Die Erkrankung kann auch einseitig verlaufen oder nur bestimmte Lappen umfassen; der »ausgebrannte« Zustand, nämlich eine überblähte, häufig minderperfundierte Lunge, wird auch als Swyer-James-Syndrom (Synonyme McLeod-Syndrom oder »Syndrom der einseitig hellen Lunge«), bezeichnet. Die klinisch ohne histologische Verifizierung diagnostizierte BO nach Lungentransplantation wird als Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS) bezeichnet.

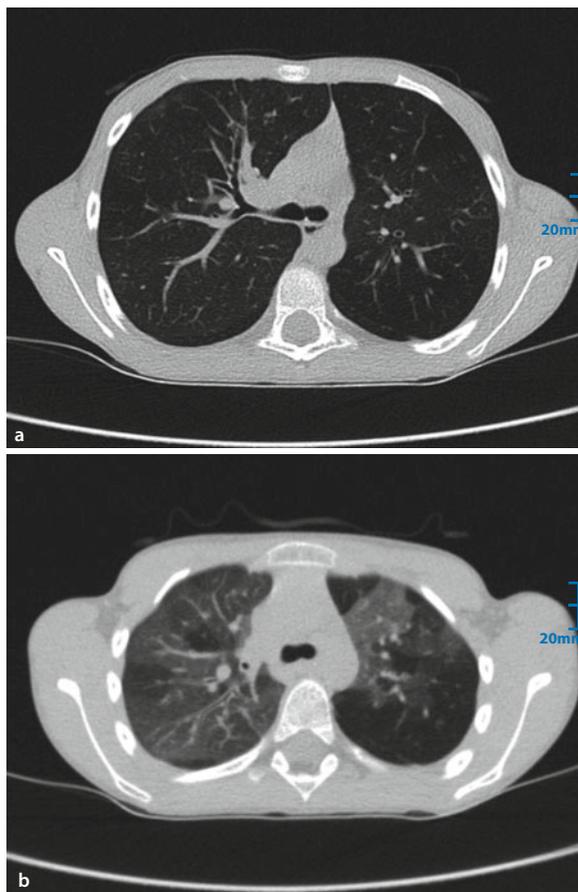
■ Klinische Symptome und Diagnostik

Das klinische Bild ist durch eine initiale, meist schwer verlaufende Infektion der unteren Atemwege gekennzeichnet. Diese heilt jedoch nicht wie üblich aus; Tachypnoe und Hypoxämie persistieren, charakteristisch ist eine kaum beeinflussbare Atemwegsobstruktion mit verlängertem Expirium, Giemen und häufig Knisterrasseln.

Die Spirometrie zeigt eine hochgradige periphere Atemwegsobstruktion (■ Abb. 31.7), die im Gegensatz zum Asthma bronchiale nicht oder kaum auf Bronchodilatoren anspricht, die Resistance ist stark erhöht.

Zusätzlich findet sich meist eine verminderte Compliance, die erniedrigte Vitalkapazität ist überwiegend im Sinne einer Pseudorestriktion bei ausgeprägter Überblähung zu interpretieren, die totale Lungkapazität (TLC) ist meist eher erhöht.

Im Röntgenbild zeigen sich Überblähungen und Belüftungsstörungen wechselnden Ausmaßes, zusätzlich kann eine interstitielle Zeichnungsvermehrung bestehen. In der HRCT-Thoraxuntersuchung, die immer auch die Expirationsphase



■ **Abb. 31.8a, b** HR-CT bei Bronchiolitis obliterans. (6-jähriger Junge nach Mykoplasmen-Infektion). Die erweiterten Bronchien kommen besonders in der Inspirationsaufnahme (a), das charakteristische Mosaik in der expiratorischen Aufnahme (b) zur Darstellung. (Mit frdl. Genehmigung von Dr. J. Holz, Ravensburg)

erfassen sollte, fallen die charakteristischen, pathognomonischen landkartenartigen Überblähungszonen mit verminderter Perfusion auf (»Mosaikperfusion«), zusätzlich können zentral erweiterte Bronchien, Bronchialwandverdickungen und Atelektasen auftreten (■ Abb. 31.8).

Bei typischer Anamnese, Klinik und ggf. Lungenfunktion kann die Diagnose einer BO aus der HR-CT mit hinreichender Sicherheit gestellt werden. Eine Lungenbiopsie ist nur in Ausnahmefällen erforderlich, sie liefert zudem aufgrund der heterogenen Verteilung der Läsionen nicht immer valide Ergebnisse. Eine Bronchoskopie gehört in vielen Zentren zum diagnostischen Workup; sie dient zum Ausschluss anatomischer Anomalien und insbesondere zur infektiologischen Abklärung, zu der auch serologische Untersuchungen gehören. Die fraktionierte exhalative Stickstoffmonoxid-Konzentration (FeNO) ist möglicherweise ein Marker der Krankheitsaktivität, wobei diesbezüglich bislang nur Daten nach Lungen-Transplantation vorliegen.

Differenzialdiagnostisch ist die BO vor allem gegenüber dem Asthma bronchiale abzugrenzen; entscheidendes Unter-

31.14 · Medikamentennebenwirkungen

scheidungsmerkmal ist die fehlende oder unzureichende Bronchospasmyse.

■ Therapie

Therapeutisch ist die BO schwierig anzugehen, einschlägige Asthamedikamente wie inhalative Kortikosteroide wirken nicht, Bronchodilatoren zeigen keinen oder einen nur geringen Effekt. Kontrollierte Therapiestudien liegen für die BO nicht vor. Häufig eingesetzt werden systemische Kortikosteroide, bevorzugt als intravenöse Methylprednisolon-Stoßtherapie, weitere ► Abschn. 31.1 unter Therapie beschriebene Behandlungsoptionen für ILE sind versucht worden, ohne dass dazu überzeugende Daten vorliegen. Das Makrolid-Antibiotikum Azithromycin hat über seinen Einfluss auf die Neutrophilenrekrutierung und -Aktivierung in den Atemwegen möglicherweise eine günstige Wirkung auf den Verlauf der BO; hier liegen erste Daten für das Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS) nach Lungentransplantation vor. Eine Lungentransplantation kann als letzte Option für schwere progrediente Verläufe in Betracht gezogen werden, sie ist allerdings selbst wieder mit dem Risiko eines Posttransplantations-BOS behaftet. Nicht zu vernachlässigen sind die oben bereits beschriebenen supportiven Maßnahmen.

Die Prognose ist abhängig von der Schwere des initialen Insults und von der Ätiologie: sie ist ungünstig für die BO nach Lungen- oder Stammzelltransplantation und Stevens-Johnson-Syndrom, günstiger hingegen für die häufigeren postinfektiösen Formen mit einer Remissionsrate von über 20%, persistierenden Symptomen bei knapp 70% und einer Letalität von unter 10%.

31.13 Bronchitis fibroplastica

J. Freihorst

■ Definition und Pathogenese

Charakteristisches Merkmal der Bronchitis fibroplastica (plastic bronchitis) sind gummiartige endobronchiale Ausgüsse (casts). Diese können im Zuge entzündlicher Erkrankungen, insbesondere bei Asthma bronchiale, aber auch bei Mukoviszidose oder bronchopulmonalen Infektionen auftreten und bestehen überwiegend aus Fibrin mit zellulären Infiltraten. Eine andere Form der Bronchitis fibroplastica tritt nach Operationen bei angeborenen Herzfehlern auf, vor allem nach Fontan-Prozeduren; in diesem Fall bestehen die Ausgüsse überwiegend aus Muzin und Fibrin. Auch im Rahmen von Sichelzellkrisen können bronchiale Ausgüsse entstehen. Als Pathomechanismen werden eine entzündungs- oder infektionsbedingte Dysfunktion des Bronchialepithels und/oder eine gestörte pulmonale Lymphdrainage angenommen.

■ Klinische Symptome

Die klinische Symptomatik besteht in Husten, Giemen und Atemnot, bisweilen auch mit regional abgeschwächtem Atemgeräusch und Klopfeschalldämpfung und erlaubt meist keine Unterscheidung von einem Asthmaanfall, einem akuten in-



■ **Abb. 31.9** Bronchialausguss bei Bronchitis fibroplastica. (Mit frdl. Genehmigung von Dr. N. Schwerk, Medizinische Hochschule Hannover)

fektiösen Geschehen oder auch einer Fremdkörperaspiration; die Diagnose offenbart sich erst nach Abhusten von Ausgussmaterial oder im Rahmen einer bronchoskopischen Abklärung (■ Abb. 31.9). Die Ausprägung der Symptome variiert, je nach Ausmaß der betroffenen Bronchialabschnitte, von leichten Beschwerden bis hin zu plötzlichen Todesfällen durch Ersticken. Das Röntgenbild ist uncharakteristisch und kann Atelektasen und/oder lokalisierte Überblähungen zeigen, hingegen können die Ausgüsse in der HRCT meist visualisiert werden.

■ Therapie

Therapeutisch steht die bronchoskopische Extraktion der Ausgüsse an erster Stelle, konservative Therapieoptionen sind Inhalationen mit Mukolytika, DNase, rt-PA und anderen Medikamenten, zusammen mit intensiver Physiotherapie und einer konsequenten anti-asthmatischen Therapie bei Asthmapatienten. Bei beatmeten Patienten kann eine HFO-Beatmung versucht werden, bei schwerem Verlauf sollte frühzeitig die Option zur ECMO-Behandlung in Betracht gezogen werden. Kontrollierte Therapiestudien gibt es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht.

Die Prognose ist für die entzündlich bedingten Formen der Bronchitis fibroplastica eher günstig, bei kardialer Grunderkrankung ist jedoch mit einer signifikanten Letalität zu rechnen.

31.14 Medikamentennebenwirkungen

K. Paul

Schädigungen der Lunge durch Medikamente bieten ätiologisch, pathophysiologisch und klinisch ein variables Bild. Man unterscheidet häufige Nebenwirkungen, z.B. Hustenreiz nach Antihypertensiva, von seltenen wie der pulmonalen Mitreaktion eines medikamentös ausgelösten systemischen Lupus erythematodes. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist die

Frage des Zeitverlaufs: perakut, akut oder chronisch oder erst nach Beendigung der Therapie. Weiterhin ist die Frage der Dosisabhängigkeit zu berücksichtigen. Es gibt die Möglichkeit der direkten toxischen Schädigung des Interstitiums, wie bei bestimmten Chemotherapeutika (beispielsweise Bleomycin oder Busulfan) oder der vermittelten Schädigung durch Herabsetzung der antiviralen Abwehr (Beispiel Varizellenpneumonie bei Methotrexattherapie). Einige Medikamente haben Nebenwirkungen nur bei bestimmten Erkrankungen (β -Blocker bei Asthma) oder genetischen Voraussetzungen. Es gibt immunologische oder toxische Einflüsse auf verschiedene Zielzellen wie Pneumozyten, Makrophagen, Epithelzellen, Endothelzellen, antigenpräsentierende Zellen, mesenchymale Zellen, T-Zellen und B-Zellen. Letztendlich entscheidend ist die Frage der Reversibilität.

Die pulmonale Toxizität der antineoplastischen Therapie ist schwer von anderen Einflüssen differenzierbar, weil die Patienten subtile Symptome (wie Dyspnoe bei Belastung) aufgrund der reduzierten Möglichkeit zur Belastung in der Regel nicht bemerken können. Akute Beschwerden durch die Tumorthherapie können die Entstehung chronischer schleicher Veränderungen überdecken. Nicht selten besteht eine Latenz zwischen Noxe und Veränderungen oder es muss erst eine zweite Noxe (second hit) wie eine Viruserkrankung hinzutreten. Die Lungenfunktionsveränderungen sind unspezifisch und schließen eine Bronchokonstriktion, eine Minderung der Vitalkapazität, eine Überblähung oder nicht selten eine Diffusionsstörung ein, die mit einer Blutgasanalyse unter Belastung oder DLCO erfasst werden kann. Akut können weitere Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion (Angioödem, Rötung, Juckreiz, Urtikaria, Arthralgien, Dyspnoe) oder Hypotension, Übelkeit, Rückenschmerzen und Hypoxämie hinweisend auf eine pulmonale Mitreaktion sein. Die auf die Lunge beschränkten Veränderungen schließen eine alveoläre Hämorrhagie, eine eosinophile Pneumonie, eine Hypersensitivitätspneumonitis, eine interstitielle Pneumonie, ein Lungenödem oder ein Kapillarleck-Syndrom ein. Im Allgemeinen ist die regelmäßige Kontrolle der transkutan gemessenen Sauerstoffsättigung hilfreich. Bei der Bildgebung stehen neben Ultraschall (vor allem in der Ergussdiagnostik) Röntgenuntersuchungen und die Computertomografie im Vordergrund.

Es ist wesentlich, an die Möglichkeit einer Medikamentennebenwirkung zu denken und danach zu entscheiden, welche weiteren Maßnahmen erforderlich sind. Die Dringlichkeit der Diagnostik richtet sich nach der Art der Nebenwirkung und der Schwere der Erkrankung. In der Regel hat sich in den letzten Jahren der Zugriff auf eine Online-Datenbank bewährt, in welcher nahezu alle Medikamente mit der Art und Häufigkeit der Nebenwirkung mit aktueller weiterführender Literatur aufgelistet sind (www.pneumotox.com). Da die Medikamente im Allgemeinen bekannt sind (oder bekannt sein sollten), kann der Weg der Diagnostik nur vom pulmonalen Symptom zur Datenbank und von dort zurück zum Patienten führen.

31.15 Papillomatose

K. Paul

■ Ätiopathogenese

Die Papillomatose manifestiert sich meist im Larynxbereich. Das Hauptmanifestationsalter ist das Vorschulalter, nicht selten das Säuglingsalter. Die Erreger sind Papillomaviren, d.h. Doppelstrang DNA-Viren, die hoch speziesspezifisch sind: das humane Papillomavirus (HPV), das in 100 verschiedenen Typen vorliegt, infiziert nur Menschen.

Die Infektion erfolgt nach der gängigen Vorstellung während der Passage durch den Geburtskanal. Eine Meta-Analyse an mehr als 150000 Frauen mit normaler zervikaler Zytologie konnte nachweisen, dass die weltweite Prävalenz von HPV (meist HPV 16 und 18) bei etwa 10% liegt. Die Erreger der respiratorischen Papillomatose sind meist HPV 6 und 11. Die 4 HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 sind in Impfstoffen vorhanden.

■ Klinische Symptome und Diagnostik

Man unterscheidet infantile und juvenile Larynxpapillomatosen. Klinisch imponieren die Tumoren rosa warzenähnlich, teilweise können sie gestielt sein. Die typischen Symptome sind Heiserkeit, Stridor und Dyspnoe. Der Verlauf kann rasch progredient oder rezidivierend sein.

Diagnostisch ist die Endoskopie ausschlaggebend, zur Rezidivdiagnostik ist der Ultraschall versucht worden.

■ Therapie

Therapeutisch sind chirurgische Maßnahmen, Lasertherapie, Interferon- α und die lokale endoskopische Infiltration mit Cidofovir angewandt worden. Gegenwärtig wird letztere Maßnahme im Zentrum mit der größten Erfahrung in Deutschland bevorzugt und ein Ansprechen von 60% gesehen (persönliche Mitteilung T. Nicolai, von Hauner'sches Kinderspital der LMU München). Der Langzeiteffekt ist ermutigend. Der Einfluss der Impfung auf die Inzidenz ist noch nicht zu beurteilen.

Literatur

Interstitielle Lungenerkrankungen

- Clement A; ERS Task Force. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J* 2004; 24(4): 686–97
- Deutsch GH et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(11): 1120–8
- Clement A, Eber E. Interstitial lung diseases in infants and children. *Eur Respir J* 2008; 31: 658–66
- Kaltenborn E, Kern S, Frixel S, et al. Respiratory syncytial virus potentiates ABCA3 mutation-induced loss of lung epithelial cell differentiation. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 2793–806
- Klusmann M, Owens C. HRCT in paediatric diffuse interstitial lung disease – a review for 2009. *Pediatr Radiol* 2009; 39 Suppl 3: 471–81

EEA, Eosinophile Lungenerkrankungen

- Buchwald F, Petersen BL, Damgaard K et al. Frequency, treatment, and functional outcome in children with hypersensitivity pneumonitis. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 1098–107
- Chen C, Kleinau I, Niggemann B, Weinhold N, Wahn U, Paul K. Treatment of allergic alveolitis with methylprednisolone pulse therapy. *Pediatric Allergology and Immunology* 2003; 14: 66–70
- Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. *Allergy* 2005; 60: 841–847
- Fink JN, Ortega HG, Reynolds HY et al. Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(7): 792–798
- Janz DR, O'Neal HRJ, Ely EW. Acute eosinophilic pneumonia: a case report and review of the literature. *Crit Care Med* 2009; 37(4): 1470–1474
- Ratjen F, Costabel U, Griesse M, Paul K. Bronchoalveolar lavage fluid findings in children with hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2003; 21(1): 144–148

Alveolarproteinose, Surfactant-Anomalien

- Griesse M, Brasch F, Aldana VR et al. Respiratory disease in Niemann-Pick type C2 is caused by pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Genet* 2010; 77(2): 119–30
- Griesse M, Nicolai T (Hrsg.) *Praktische Pneumologie in der Pädiatrie – Therapie* (2012) ISBN 978-3-13-161171-0
- Griesse M, Ripper J, Sibbersen A et al. Long-term follow-up and treatment of congenital alveolar proteinosis. *BMC Pediatr* 2011; 17(11): 72
- Kleinlein B, Griesse M, Liebisch G et al. Fatal neonatal respiratory failure in an infant with congenital hypothyroidism due to haploinsufficiency of the NKX2-1 gene: alteration of pulmonary surfactant homeostasis. *Arch Dis Child* 2010; 96(6): F453–6
- Kormann MS, Hasenpusch G, Aneja MK et al. Expression of therapeutic proteins after delivery of chemically modified mRNA in mice. *Nat Biotechnol* 2011; 29(2): 154–7
- Nicolai T, Griesse M. *Praktische Pneumologie in der Pädiatrie - Diagnostik, Rationale Differenzialdiagnostik*. Thieme, Stuttgart 2010; ISBN 978-3-13-146081-3

Lungenhämosiderose

- Griesse M, Nicolai T. *Praktische Pneumologie in der Pädiatrie – Therapie*. Thieme, Stuttgart 2012. ISBN 978-3-13-161171-0
- Lara AR, Frankel SK. Diffuse alveolar hemorrhage. In: Schwarz, King. *Interstitial lung disease*, 5. Aufl. 2011. Peoples Publishing House, USA, Shelton Connecticut: 805
- Nicolai T, Griesse M. *Praktische Pneumologie in der Pädiatrie – Diagnostik*. Thieme, Stuttgart 2010. ISBN 978-3-13-146081-3

Pulmonale Mikrolithiasis**Sarkoidose**

- Griesse M, Nicolai T. *Praktische Pneumologie in der Pädiatrie – Therapie*. Thieme, Stuttgart 2013. ISBN 978-3-13-161171-0
- Nicolai T, Griesse M. *Praktische Pneumologie in der Pädiatrie – Diagnostik*. Thieme, Stuttgart 2010. ISBN 978-3-13-146081-3

Rheumatische Erkrankungen mit Lungenbeteiligung

- Dell S, Cernelc-Kohan M, Hagood JS. Diffuse and interstitial lung disease and childhood rheumatologic disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24(5): 530–40

Langerhans-Zell-Histiozytose

- Juvet SC, Hwang D, Downey GP. Rare lung diseases III: pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Can Respir J* 2010; 17(3): e55–62
- Histiocyte Society und Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (i.A. der Deutschen Krebsgesellschaft) Leitlinie L5: Langerhans-Zell-Histiozytose. http://www.krebsgesellschaft.de/download/II_I_05.pdf
- Ronceray L, Pötschger U, Janka G, Gadner H, Minkov M; German Society for Pediatric Hematology and Oncology, Langerhans Cell Histiocytosis Study Gr. Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem langerhans cell histiocytosis: effect on course and outcome. ## <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22284564> - #2012; 161(1): 129–133

Hämangiome, Endotheliome und andere Neubildungen

- Nicolai T, Griesse M. *Praktische Pneumologie in der Pädiatrie – Diagnostik*. Thieme, Stuttgart 2010. ISBN 978-3-13-146081-3
- Haggstrom AN, Garzon MC, Baseiga E, et al. Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas. *Pediatrics*. 2010; 126: e418–26

Lipidpneumonien

- Griesse M, Nicolai T. *Praktische Pneumologie in der Pädiatrie – Therapie*. Thieme, Stuttgart 2013. ISBN 978-3-13-161171-0
- Nicolai T, Griesse M. *Praktische Pneumologie in der Pädiatrie – Diagnostik*. Thieme, Stuttgart 2010. ISBN 978-3-13-146081-3

ABPA

- Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 685–692
- Stevens DA, Moss RB, Kurup VP et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis – State of the Art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (suppl 3): S 225–264
- Hartl D. Immunologic mechanisms behind the cystic fibrosis-ABPA link. *Med Mycol*. 2009; 47: S183–S191
- Zirbes JM, Milla CE. Steroid-sparing effect of omalizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis and cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 607–610

Bronchitis obliterans

- Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20(3): 272–8
- Zhang L, Irion K, Kozakewich H, et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29(5): 341–50

Bronchitis fibroplastica

- Brogan TV et al. Plastic bronchitis in children: a case series and review of the medical literature. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34(6): 482–7

Medikamentennebenwirkungen

- Foucher P, Camus P. Pneumotox online: the drug-induced lung diseases. (Available online at: www.pneumotox.com)

Papillomatosen

- Soldatski IL, Onufrieva EK, Steklov AM, Schepin NV. Tracheal, bronchial, and pulmonary papillomatosis in children. *Laryngoscope*. 2005; 115 (10): 1848–1854
- Wierzbicka M, Jackowska J, Bartochowska A, Józefiak A, Szyfter W, Kędzia W. Effectiveness of cidofovir intralesional treatment in recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268(9): 1305–1311