

A. PRASSE, U. COSTABEL

- 25.1 Alveoläre Hämorrhagien und pulmonale Vaskulitiden 415
A. PRASSE
- 25.1.1 Diffuse alveoläre Hämorrhagie 416
- 25.1.2 Entzündung der Pulmonalarterien bzw. der Arteriolen 417
- 25.1.3 Entzündung der Pulmonalvenen 417
- 25.1.4 Systemische Vaskulitiden 417
- 25.1.5 Pulmonale Vaskulitiden ohne systemische Vaskulitis 426
- 25.2 Lungenbeteiligung bei Kollagenosen 427
U. COSTABEL
- 25.2.1 Rheumatoide Arthritis 427
- 25.2.2 Progressive Systemisklerose 430
- 25.2.3 Systemischer Lupus erythematodes 430
- 25.2.4 Polymyositis und Dermatomyositis 431
- 25.2.5 Sjögren-Syndrom 432
- 25.2.6 Mixed connective tissue disease (Sharp-Syndrom) 432
- 25.2.7 Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew) 432
- 25.3 Speicherkrankheiten 433
A. PRASSE
- 25.3.1 Angeborene Lipoidspeicherkrankheit 433
- 25.3.2 Lungenamyloidose 433
- 25.4 Neuroektodermale Krankheiten 435
A. PRASSE
- 25.4.1 Tuberoöse Sklerose 435
- 25.4.2 Neurofibromatose von Recklinghausen 435
- 25.5 Entzündliche Darmerkrankungen mit pulmonaler Beteiligung 435
A. PRASSE
- Literatur 436

25.1**Alveoläre Hämorrhagien und pulmonale Vaskulitiden**

A. PRASSE

Definition

Eine Entzündung pulmonaler Gefäße erfolgt meist auf dem Boden systemischer Vaskulitiden. Im Folgenden sollen diese neben den selteneren auf die Lunge beschränkten Vaskulitiden dargestellt werden. Gelegentlich kann es auch im Rahmen von Kollagenosen bzw. bei der rheumatoiden Arthritis im Rahmen einer generalisierten Rheumavaskulitis zu einer pulmonalen Angiitis kommen (s. Abschn. 25.2).

Insgesamt gesehen handelt es sich bei den pulmonalen Angitiden, um vergleichsweise seltene Krankheitsbilder. Die Inzidenz der systemischen Vaskulitiden hat

sich jedoch in den letzten Jahrzehnten, unter anderem aufgrund der nun möglichen Bestimmung antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper (ANCA), deutlich erhöht. So werden heute viel häufiger die früher eher verkannten, abortiven Verlaufsformen der Wegener-Granulomatose diagnostiziert.

In der Internationalen Consensus Conference über die Nomenklatur systemischer Vaskulitiden, die 1992 in Chapel Hill stattfand, wurden Kriterien für die einzelnen Vaskulitiden formuliert. Allerdings stellen diese keine Diagnosekriterien, sondern Klassifikationskriterien dar; d. h., erfüllt ein Patient die aufgeführten Kriterien, kann die Diagnose nicht zwingend hergeleitet werden (im Gegensatz zu den Kriterien für die Kollagenosen). Der Chapel-Hill-Nomenklatur liegt der histologische Nachweis einer Vaskulitis zugrunde; dieser muss zuerst gefordert werden.

Pathogenese

Die Pathogenese der im Folgenden dargestellten Vaskulitiden unterscheidet sich zum Teil ganz erheblich. So kommt es bei der Takayazu-Arteriitis und der Arteriitis temporalis zu einer riesenzellhaltigen Entzündung der Gefäßwände. Vaskulitiden im Rahmen von Kryoglobulinämien und bei systemischem Lupus erythematodes (Kollagenose) werden hingegen durch Immunkomplexe vermittelt. Die ANCA-positiven Vaskulitiden wiederum sind dadurch gekennzeichnet, dass trotz des serologischen Nachweises von Autoantikörpern kaum Immunkomplexablagerungen in situ nachgewiesen werden können, weshalb man auch von Pauci-immun-Vaskulitiden (wenig Immunkomplexablagerungen) spricht.

ANCA. Die pathogenetische Bedeutung der Antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper für die ANCA-positiven Vaskulitiden wurde in den letzten Jahren eindrucksvoll belegt. Sie erkennen zytoplasmatische Antigene neutrophiler Granulozyten und Monozyten. Diese Effektorzellen müssen jedoch zuvor (meist durch eine Infektion) aktiviert werden, um die zytoplasmatisch liegenden Antigene an der Zelloberfläche zu exprimieren, damit sich die Autoantikörper daran anheften können. Eine weitere Unterscheidung der ANCA-positiven Vaskulitiden ist über die Subklassifizierung der ANCA

möglich. Während die Wegener-Granulomatose einen c-ANCA mit PR3-Antikörpern (Proteinase 3) aufweist, lässt sich bei der mikroskopischen Polyangiitis ein Antikörper gegen Myeloperoxidase (MPO) nachweisen (p-ANCA). Lässt sich ein ANCA nicht weiter charakterisieren wird er x-ANCA genannt. Dieser ist häufig unspezifisch und kann beispielweise einem hochtitrigen ANA (antinukleäre Antikörper) entsprechen.

Die Unterscheidung der einzelnen systemischen Vasculitiden (die isolierten pulmonalen Vasculitiden sind nicht aufgeführt) beruht nach dem American College of Rheumatology und der Chapel Hill Conference vor allem auf der Art der beteiligten Gefäße (Abb. 25-1). Die Häufigkeit einer Beteiligung pulmonaler Gefäße wird für die einzelnen systemischen Vasculitiden sehr unterschiedlich beschrieben. Während die Wegener-Granulomatose fast obligatorisch zu einem Lungenbefall führt, ist sie bei der Purpura Schoenlein-Henoch, der essentiellen Kryoglobulinämie und der Polyarteriitis nodosa eine ausgesprochene Rarität. Aber nicht nur die Klassifikationskriterien auch die Klinik wird durch die Art der beteiligten Gefäße geprägt. Die klinischen Leitbilder, die durch den Befall eines bestimmten Gefäßabschnittes der pulmonalen Gefäßstrombahn entstehen, sollen im Folgenden kurz dargestellt werden. Im Anschluss daran folgt die Darstellung der Erkrankungen im Einzelnen.

25.1.1 Diffuse alveoläre Hämorrhagie

Die alveoläre Hämorrhagie auf dem Boden einer Vasculitis entspricht histologisch einer Kapillaritis. Das heißt, dass sich histologisch Entzündungszellen in den Gefäßwänden finden. Eine alveoläre Hämorrhagie kann aber auch auf dem Boden einer Endothelschädigung durch Virusinfektionen (CMV, HZV, HIV), medikamenteninduziert (z. B. D-Penicillamin) und im Rahmen von Leukämien bzw. nach Stammzelltransplantation entstehen. Die Patienten berichten über intermittierende Dyspnoe, Reizhusten und Hämoptoen. Endobronchial lässt

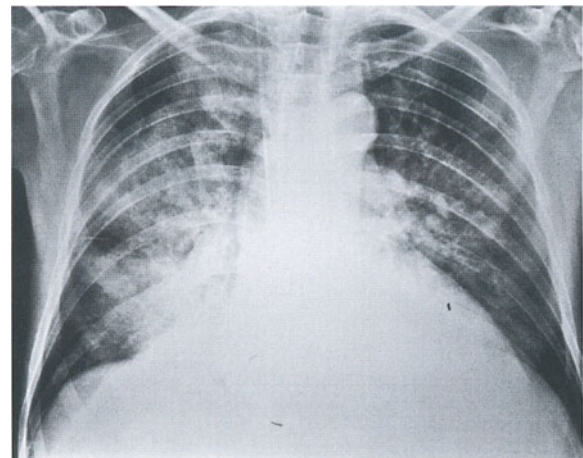
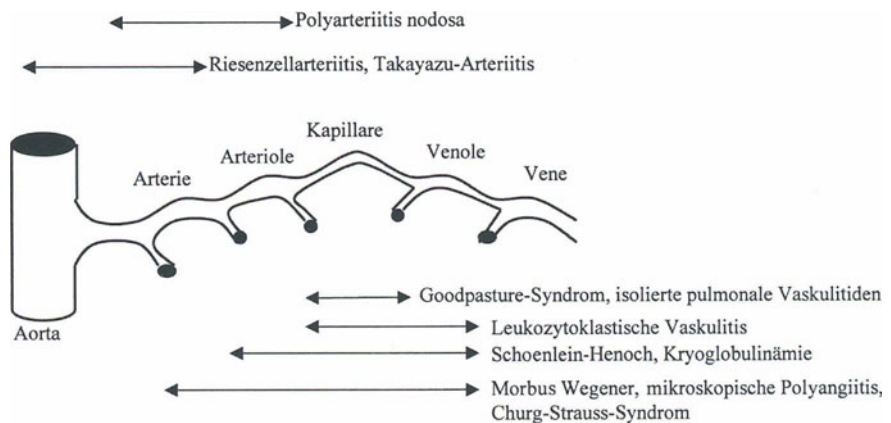


Abb. 25-2. Diffuse alveoläre Hämorrhagie. Beidseitige alveoläre Verschattungen, die meist zentral betont sind. Nebenbefundlich ist auf dem Bild ein abgegangener transjugulärer portosystemischer Stent (TIPS) in der rechten Pulmonalarterie zu erkennen

sich keine Blutungsquelle zeigen. Bei der BAL nimmt die Rotfärbung portionsweise zu. Subklinisch verlaufende alveoläre Hämorrhagien können an dem erhöhten Siderophagenprozentsatz in der Eisenfärbung der BAL festgestellt werden. Radiologisch bestehen typischerweise diffuse beidseitige alveoläre Verschattungen (Abb. 25-2). Es kann aber auch ein radiologischer Normalbefund bestehen.

Bei Ansprechen der immunsuppressiven Therapie können sich die Infiltrate rasch, innerhalb weniger Tage, auflösen. In der CO-Diffusionskapazität führt die erhöhte Bindung des CO an das intraalveolär vermehrt vorhandene Hämoglobin zu falsch-positiven bzw. supranormalen Werten. Auffällig ist meist die Diskrepanz zwischen beidseitigen Infiltraten bzw. lungenfunktionell nachweisbarer restriktiver Ventilationsstörung mit respiratorischer Partialinsuffizienz und normaler CO-Diffusionskapazität. Bei rezidivierenden alveolären Hämorrhagien kann es langfristig zur Ausbildung einer obstruktiven Ventilationsstörung kommen.

Abb. 25-1. Bevorzugter Befall von Blutgefäßbereichen bei verschiedenen systemischen Vasculitiden. (Nach Jenette u. Falk 1997)



25.1.2**Entzündung der Pulmonalarterien bzw. der Arteriolen**

Die Diagnose einer Entzündung der Pulmonalarterien ist zumeist eine histologische Diagnose. Die Pulmonalisangiographie kann u. U. entzündliche Veränderungen an den großen Pulmonalarterien (Kaliberschwankungen, Aneurysmen) zeigen. Meist findet sich jedoch nur eine, auf dem Boden einer zunehmenden Pulmonalarteriensklerose entstehende, pulmonale Hypertonie (Abb. 25-3). Bei bekannter systemischer Vaskulitis bzw. bei systemischem Lupus erythematoses und neu aufgetretener pulmonaler Hypertonie ist immer eine pulmonale Vaskulitis in Erwägung zu ziehen. Im Thorax-HRCT lassen sich u. U. periphere, subpleural liegende, lobulär begrenzte Infiltrate nachweisen, die histologisch einer fibrinoiden Nekrose nach Infarkt (bei Verschluss der zuführenden Arteriole) entsprechen. Bei Morbus Behçet kann es zur Entwicklung einer systemischen Vaskulitis kommen, die unter anderem auch die Pulmonalarterien befallen kann, und zur Ausbildung von Aneurysmen führt. Tödliche Hämoptoen können die Folge sein.

25.1.3**Entzündung der Pulmonalvenen**

Ein isolierter Befall der Pulmonalvenen im Rahmen einer Vaskulitis stellt eine absolute Rarität dar. Meist kommt es zu einer Begleitentzündung der Venolen und Venen, die subklinisch bleibt. Massive Thrombosierungen der pulmonalvenösen Gefäße entsprechen dem Bild einer venookklusiven Erkrankung, d. h., sie zeigen klinisch das Bild einer Lungenstauung mit erhöhtem pul-

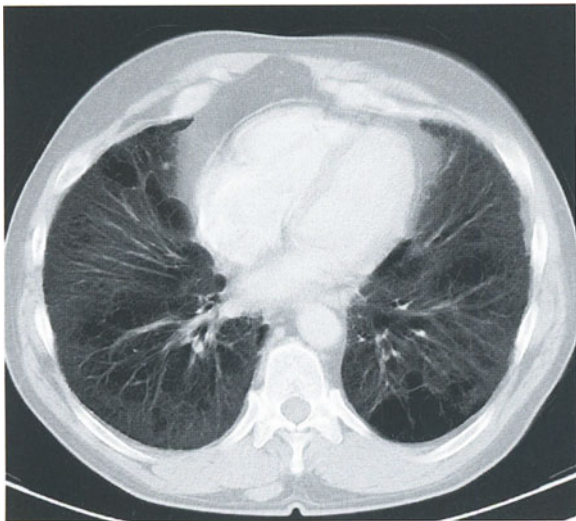


Abb. 25-3. Thorax-CT eines Patienten mit führender pulmonaler Hypertonie und Verdacht auf eine „non specific interstitial pneumonitis“ (NSIP) bei Mischkollagenose

monalkapillären Wedgedruck (PCW) bei jedoch normalen linksatrialen Drücken.

25.1.4**Systemische Vaskulitiden****Morbus Wegener**

Bereits in der Veröffentlichung von 1939, in der Wegener die Wegener-Granulomatose (WG) als eigenständige Erkrankung von der Polyarteriitis nodosa abgrenzte, ist eine Initialphase, die der generalisierten Vaskulitis vorausgeht, beschrieben.

Klinik und Diagnose

In der Initialphase befällt eine granulomatöse Entzündung die oberen und unteren Atemwege und führt zu Destruktionen. Neben dem pulmonalen Befall steht fast immer eine chronische Sinusitis und eine Entzündung des Nasenknorpels (Chondritis), die im Verlauf zur Ausbildung einer Sattelnase führt, im Vordergrund. Eine chronische Sinusitis mit ständig verstopfter Nase, blutiger Rhinitis, Borkenbildung und Septumperforation kann über Jahre das einzige Symptom sein. Bei einigen Patienten verhartet die Wegener-Granulomatose in diesem Initialstadium und man spricht dann von einem lokalisierten Morbus Wegener. Nur etwa 50% der Patienten weisen in diesem Stadium einen c-ANCA auf. Trotzdem lassen sich mit Hilfe des histologischen Nachweises einer nekrotisierenden granulomatösen Vaskulitis und der ANCA-Diagnostik diese Krankheitsverläufe heute meist eindeutig der Wegener-Granulomatose zuordnen. Im Rahmen einer Bronchoskopie ergibt sich der charakteristische Befund, einer (u. U. ulzerierenden) granulomatösen Tracheobronchitis (Übersicht 25-1).

ÜBERSICHT 25-1

Klassifikationskriterien der Wegener-Granulomatose gemäß Chapel Hill Conference und Røther et al. (1999)

Das Vorhandensein von 2 der folgenden 4 Kriterien macht eine Wegener-Granulomatose wahrscheinlich:

1. Nasale oder orale Ulzerationen oder eitriges oder blutiges Nasensekret
2. Pulmonale Veränderungen im Thoraxröntgenbild: noduläre Veränderungen oder konstante Infiltrate
3. Nephritisches Urinsediment (Erythrozyturie von über 5 Erythrozyten/Gesichtsfeld, Erythrozytenzylinder)
4. Bioptisch nachgewiesene granulomatös-entzündliche Veränderung in der Arterienwand, peri- oder extravaskulär



Abb. 25-4. Bronchoskopische Aufsicht auf ein subglottisches Granulom

Besonders häufig ist der Befall der proximalen Trachea mit Ausbildung einer Subglottisstenose, die eine Tracheotomie erforderlich machen kann (Abb. 25-4). Lungenfunktionell entspricht dies einer extrathorakalen Obstruktion (Abb. 25-5). Recht erfolgreich ist die Kortisonunterspritzung der Granulome, so dass in unserem Zentrum in den letzten Jahren keine Tracheotomie bei Wegener-Granulomatose mehr notwendig war. Seltener finden sich peripher gelegene, durch die granulomatösen Entzündung hervorgerufene Bronchialstenosen bzw. -verschlüsse (Abb. 25-6) sowie Pseudotumore. Nur bei 20% der Fälle zeigt die Bronchialbiopsie neben einer gut nachzuweisenden granulomatösen Entzündung auch eine nekrotisierende Vaskulitis, wie sie zur Diagnose eines Morbus Wegener gefordert wird. Der Nachweis einer nekrotisierenden Vaskulitis wird meist über eine Nasenschleimhautbiopsie (alternativ Hautveränderungen, videoassistierte Thorakoskopie) geführt. Neben dem oben genannten tracheobronchialen Befall gelten die häufig auftretenden peripher gelegenen und teilweise nekrotisierenden Lungengranulome als besonders typisch. Radiologisch entsprechen diese dünn- bis dickwandigen, einschmelzenden Rundherden (Abb. 25-7).

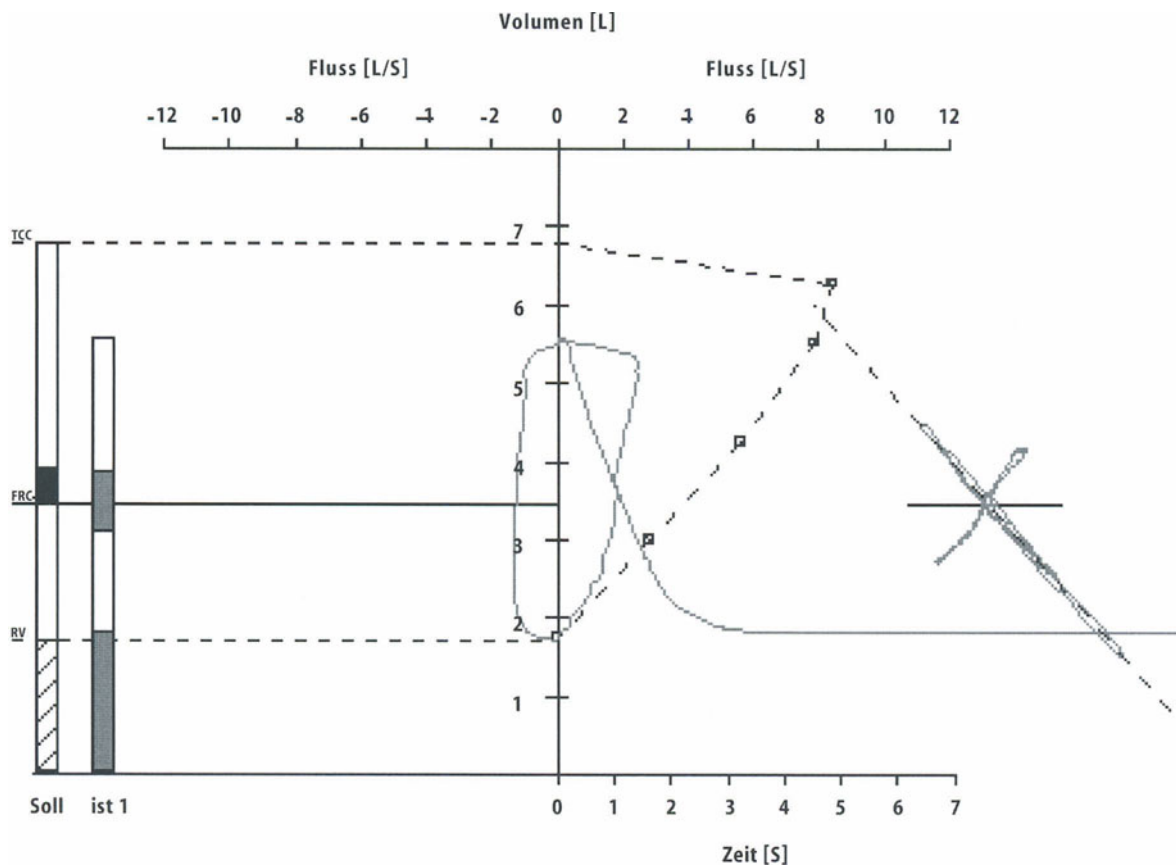


Abb. 25-5. Extrathorakale obstruktive Ventilationsstörung bei Subglottisstenose im Rahmen eines Morbus Wegener

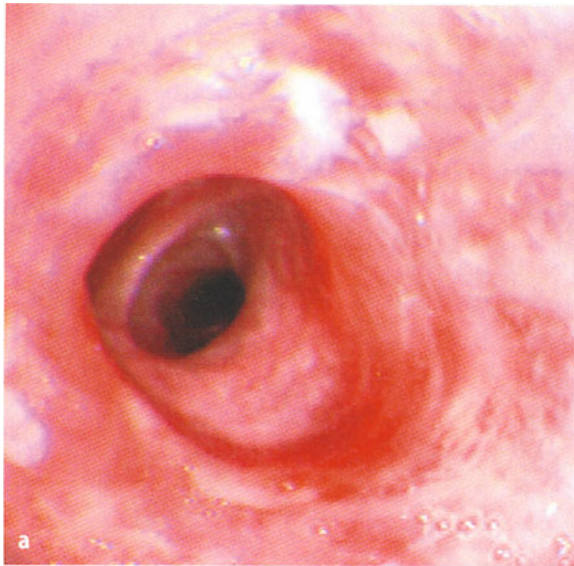


Abb. 25-6. a Entzündliche Mittellappenstenosierung hervorgerufen durch ein bronchiales Wegener-Granulom. b Ältere narbige Stenose des rechten Oberlappenbronchus bei einem anderen Patienten mit bekannter Wegener-Granulomatose

In der anschließenden vaskulitisch geprägten Generalisationsphase der Wegener-Granulomatose kommt es zu einer Entzündung der kleinen Gefäße, besonders von Niere und Lunge. Die Nierenbeteiligung entspricht einer rasch-progredienten Glomerulonephritis, häufig mit extrakapillärer Halbmondbildung. Im Rahmen einer pulmonalen Kapillaritis kann es zu einer alveolären Hämorrhagie kommen. Andere Manifestationen der Kleingefäßvaskulitis, wie Episkleritis, leukozytoklastische Vaskulitis, Arthralgien, Myalgien, Hörsturz, Polyneuropathie und ein zerebraler Befall (z. B. Meningen) treten ebenfalls auf.

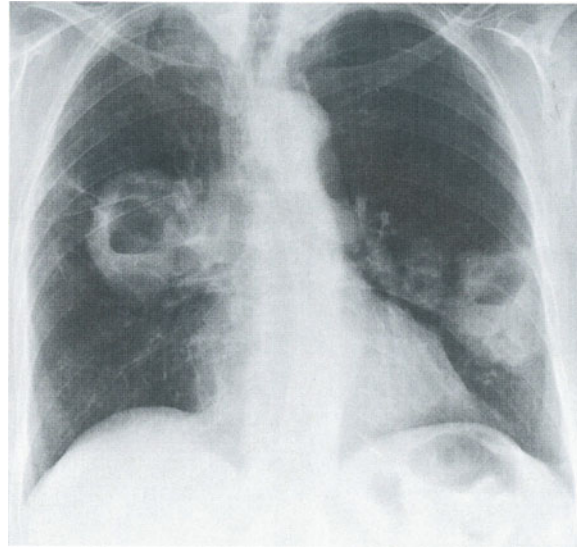


Abb. 25-7. Nekrotisierende Wegener-Granulome beidseits im Thoraxröntgen

Auffällig, bisher aber noch nicht pathogenetisch erklärt, ist die Assoziation von *Staphylococcus aureus*-Infektionen mit der Wegener-Granulomatose. Bei fast allen, antibiotisch unbehandelten, Patienten lassen sich Staphylokokken im Nasenabstrich und im Bronchialsekret anzüchten. Wegener-Granulomatose-Schübe werden häufig durch Staphylokokkeninfekte (Pneumonien, Sinusitiden) getriggert (Abb. 25-8 und 25-9). Die Bekämpfung der Staphylokokken mittels Cotrimoxazolgabe bzw. Nasensalbe ist mittlerweile eine erfolgreiche Therapiestrategie.

Die Aktivität der Vaskulitis lässt sich anhand der PR3-Titer verfolgen. So ist bei einer Verdoppelung des Titers von einem drohenden Schub auszugehen und eine entsprechende Therapieintensivierung gerechtfertigt. Dies setzt jedoch die Bestimmung des Titers in ein und demselben Labor voraus. Erwähnenswert ist zusätzlich, dass etwa 10% der Patienten im Vollbild der Wegener-Granulomatose ANCA-negativ sind.

Therapie

Die Induktionstherapie im Schub der Wegener-Granulomatose ist üblicherweise eine Kombinationstherapie aus Cyclophosphamid (4–5 mg/kg KG) und Prednison (2 mg/kg KG). Hiermit lässt sich bei 80% der Fälle eine Remission erzielen. In der Remission kann Cyclophosphamid durch Azathioprin (alternativ Methotrexat) ersetzt werden. Der Einsatz der Plasmapherese ist nach dem gegenwärtigen Stand der Literatur umstritten. Alternativ kann auch eine intravenöse Cyclophosphamidstoßtherapie nach dem Austin-Schema erwogen werden (Tabelle 25-1). In seltenen Fällen wurden im akuten Schub Immunglobuline gegeben. Sie sollen ihre Wir-

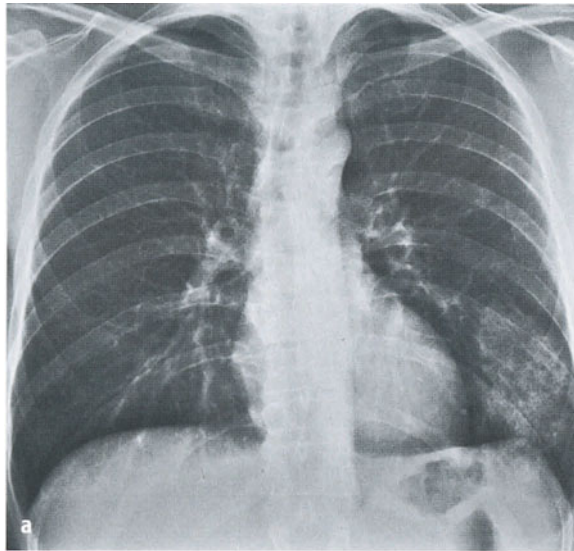


Abb. 25-8. a Alveoläre Hämorrhagie bei einem Patienten mit Morbus Wegener. 3 Wochen zuvor hatte der Patient eine Staphylokokkenpneumonie, die die alveoläre Hämorrhagie triggerte. b Verlauf 3 Tage später. c „Wandernde Infiltrate“ weitere 3 Tage später, die der alveolären Hämorrhagie entsprechen

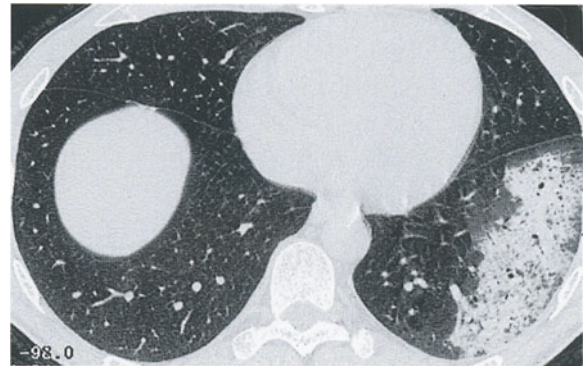


Abb. 25-9. Alveoläre Hämorrhagie im Thorax-HRCT (gleicher Patient wie in Abb. 25-8)

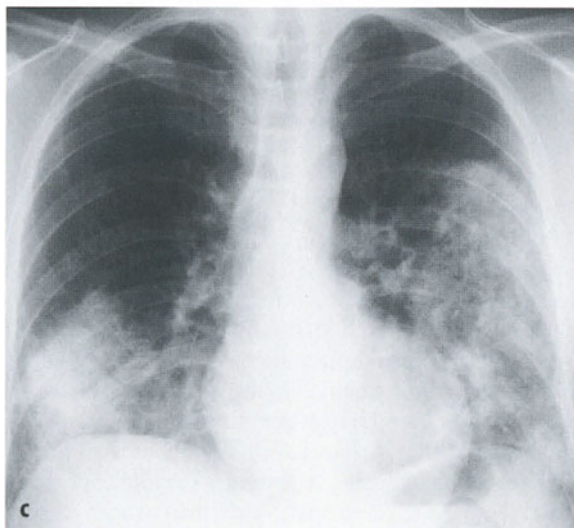
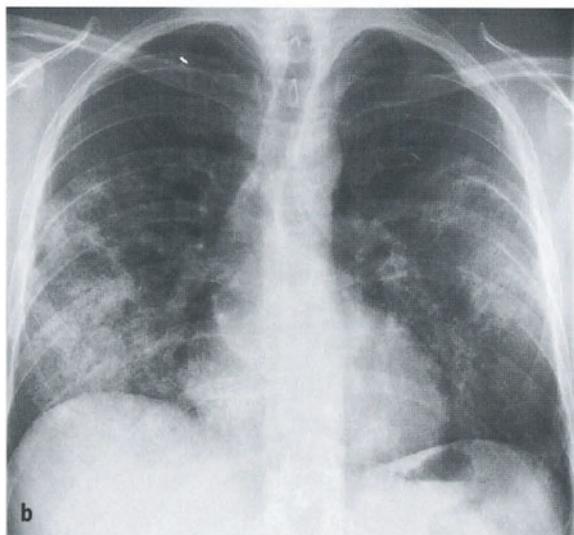


Tabelle 25-1. Immunsuppressive Behandlungsschemata

Fauci et al. (1983)	Cyclophosphamid 4–5 mg/kg KG oral (3 Wochen lang täglich (z. B. 50–0-50 mg), dann 1 Woche Pause) + Prednison 2 mg/kg KG täglich
Austin et al. (1986)	Cyclophosphamid 7,5–15 mg/kg KG intravenös alle 3–4 Wochen + Prednison 4–5 mg/kg KG (initial)

kung über spezifische IgG gegenüber ANCA (antiidiotypische anti-ANCA) entfalten.

Bei den abortiven Verlaufsformen, bzw. im lokalisierten Initialstadium, ist das Erreichen einer Remission durch alleinige Cotrimoxazoltherapie mehrfach beschrieben worden. Eine Kombinationstherapie aus Cotrimoxazol und Methotrexat (+ Prednison) ist wegen der Interferenzen im Folsäuremetabolismus jedoch zu vermeiden.

Mikroskopische Polyangiitis

Die mikroskopische Polyangiitis (mPA) ähnelt der Generalisationsphase eines Morbus Wegener. Charakteristisch ist das Fehlen einer granulomatösen Entzündung, d.h., der für den Morbus Wegener typische tracheobronchiale Befall lässt sich nicht nachweisen. Die pulmonale Hauptmanifestation entspricht einer Kapillaritis mit diffuser alveolärer Hämorrhagie. Die Nierenbeteiligung dominiert jedoch in der Regel das klinische Bild. Meist kommt es zur Ausbildung einer fokal-segmentalen Glomerulonephritis. Bei Lungenbeteiligung

gehört die mikroskopische Polyangiitis folglich zu den pulmorenalen Syndromen. Wie beim Morbus Wegener kann es im Rahmen der Kleingefäßvaskulitis zu begleitenden Organmanifestationen, wie leukozytoklastischer Vaskulitis, Episkleritis, Polyneuropathie und gastrointestinalen Symptomen (Angina abdominalis, Diarrhoen) kommen. Für die mikroskopische Polyangiitis wurden bisher keine Klassifikationskriterien erstellt. Die Diagnose erfolgt neben dem histologischen Nachweis einer Kleingefäßvaskulitis über die Bestimmung der p-ANCA, die gegen Myeloperoxidase (MPO) gerichtet sind und mit der klinischen Aktivität korrelieren. MPO-ANCA finden sich jedoch nur bei etwas mehr als 50% der Patienten.

Die immunsuppressive Therapie der mikroskopischen Polyangiitis unterscheidet sich nicht von der des Morbus Wegener. Es lässt sich jedoch keine Assoziation mit *Staphylococcus aureus* zeigen, sodass der Einsatz von Antibiotika ohne Keimnachweis wenig nützlich erscheint.

Churg-Strauss-Vaskulitis

Jakob Churg und Lotte Strauss beschrieben 1951 erstmals ein Krankheitsbild, das seither Churg-Strauss-Syndrom genannt wird. Während die Erstbeschreiber noch die Trias aus Asthma bronchiale, chronischen Sinusitiden und einer eosinophilen, granulomatösen, nekrotisierenden Vaskulitis der kleinen Gefäße beschrieben, werden seit 1990 für die Diagnose des Churg-Strauss-Syndroms die Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) herangezogen (Übersicht 25-2).

ÜBERSICHT 25-2

Kriterien der Churg-Strauss-Vaskulitis gemäß ACR (Leavitt et al. 1990 und Røther et al. 1999)

Von einem Churg-Strauss-Syndrom ist auszugehen, wenn 4 der 7 nachfolgenden Kriterien erfüllt sind:

1. Asthma bronchiale
2. Bluteosinophilie >10%
3. Atopische Diathese
4. Wechselnde Lungeninfiltrate
5. Mono- oder Polyneuropathie
6. Sinusitiden, Polyposis nasi oder Rhinitis
7. Histologischer Nachweis extravasaler Eosinophileninfiltrate

Typischerweise verläuft das Churg-Strauss-Syndrom in 3 Phasen. Jahrelang kann eine Prodromalphase mit chronischer Sinusitis, Polyposis nasi, einem Asthma bronchiale und gelegentlich auch Urtikaria bestehen. Die 2. Phase ist gekennzeichnet von einer Blut- und Gewebeeosinophilie sowie einer Erhöhung des Gesamt-IgE. Die 3. Phase ist geprägt von den Zeichen einer

generalisierten Vaskulitis. Erst dann erfolgt meist die Diagnosestellung eines Churg-Strauss-Syndroms.

Der pulmonale Befall führt zu wandernden Lungeninfiltraten und gelegentlich zur Ausbildung von nicht-einschmelzenden Rundherden. In Abb. 25-10 und 25-11 ist der endobronchiale Befund eines Patienten mit einer akuten Exazerbation einer bekannten Churg-Strauss-Granulomatose mit schwerer „mucoid impaction“ und kleinen ulzerierenden Granulomen zu sehen. Der Patient hatte 4 Wochen zuvor die Kortisontherapie beendet. Prognostisch entscheidend ist der Befall des Herzens mit der Entwicklung einer Myokarditis und Koro-

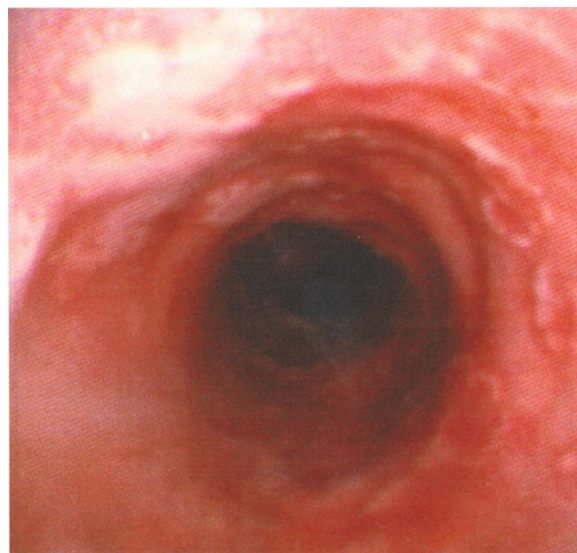


Abb. 25-10. Bronchoskopischer Aspekt der Churg-Strauss-Granulomatose. Zentral ulzerierende Granulome in der Trachea

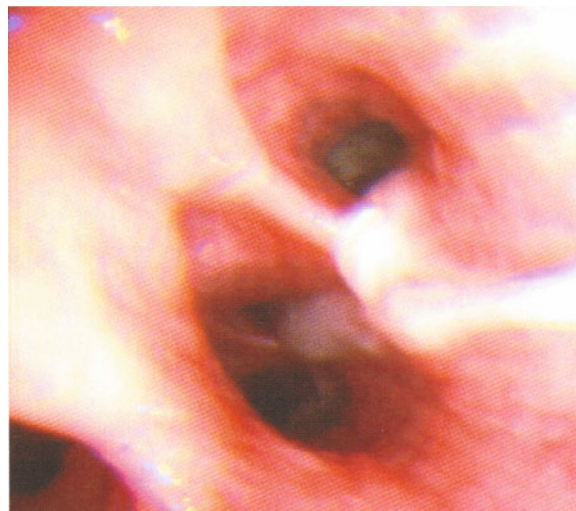


Abb. 25-11. „Mucoid impaction“ bei Churg-Strauss-Granulomatose. Eosinophilenreiche Sekretpfropfen sind besonders zäh

nariitis. Das Erregungsleitungssystem des Herzen ist dabei ein Prädispositionsort des Churg-Strauss-Syndrom. Herzrhythmusstörungen sind dadurch beim Churg-Strauss-Syndrom häufig und wegen des oft letalen Verlaufs gefürchtet. Nierenbeteiligungen, meist in Form einer interstitiellen Nephritis aber auch Augenbeteiligungen sind selten. Typisch und häufig für die Patienten sehr beeinträchtigend ist der Befall peripherer Nerven durch eine Mononeuropathie bzw. Mononeuropathia multiplex mit Parästhesien und Paresen.

Immunologisch lassen sich bei etwa 50% der Patienten ANCA nachweisen, meist vom p-ANCA-Typ, was allerdings für ein Churg-Strauss-Syndrom keinesfalls spezifisch ist.

Auch das Churg-Strauss-Syndrom spricht in der Mehrzahl der Fälle gut auf die Verabreichung systemischer Glukokortikoide an, weshalb diese Therapie auch mittel der Wahl ist. Aufgrund seiner Langzeitnebenwirkungen ist der Einsatz von Cyclophosphamid nur bei schweren, glukokortikoidrefraktären Schüben bzw. Verläufen indiziert.

Kryoglobulinämien

Kryoglobuline sind Immunglobulinkomplexe die bei Kälte ausfallen. Meist handelt es sich um IgM-Antikörper die gegen IgG gerichtet sind (Rheumafaktoren). Diese Immunkomplexe präzipitieren, insbesondere bei Kälte, entlang der Gefäßendothelien. Es kommt zu dem



Abb. 25-12. Patientin mit essentieller Kryoglobulinämie. An den kälteexponierten Stellen (Wangen) kommt es zur Präzipitation der Kryoglobuline mit nekrotisierender Vasculitis. An beiden Beinen wies die Patientin ebenfalls eine nekrotisierende leukozytoklastische Vasculitis auf

klinischen Bild einer Kleingefäßentzündung mit leukozytoklastischer Vasculitis (besonders an kälteexponierten Stelle (Abb. 25-12), Glomerulonephritis und Arthralgien. Ein pulmonaler Befall in Form einer Kapillaritis mit alveolärer Hämorrhagie wurde beschrieben. Bei zwei Drittel der Fälle lässt sich eine Hepatitis-C-Infektion nachweisen. Besteht aus gastroenterologischer Sicht die Indikation zur Hepatitis-C-Eradikation mit Interferon- α und Nukleosidanaloga (z. B. Ribaverin) würden bei Therapieerfolg auch die Vasculitiszeichen verschwinden. Im anderen Falle bzw. bei Kontraindikationen für INF- α bzw. Ribaverin oder bei essentiellen Verläufen hat sich die Therapie mit Endoxan (z. B. nach dem Austin-Schema) und Prednison zur Reduktion der Immunglobulinsynthese bewährt.

Goodpasture-Syndrom

Definitionsgemäß liegt ein Goodpasture-Syndrom dann vor, wenn bei einem pulmorenalem Syndrom der Nachweis von Antibasalmembranantikörpern erfolgt. Diese Antikörper richten sich gegen Antigene, die auf den Membranen der alveolokapillären Membran, der Glomerulomembran, auf den renalen Tubuli und dem Plexus choroideus zu finden sind. Möglicherweise handelt es sich um ein Teilstück des Kollagenmoleküls Typ IV. Immunhistochemisch finden sich lineare IgG-Ablagerungen entlang der glomerulären bzw. der alveolokapillären Membran. Die Klinik wird von einer diffusen alveolären Hämorrhagie und einer rapid progressiven Glomerulonephritis mit extrakapillärer Halbmondbildung bestimmt.

Die Therapie bei lebensbedrohlicher Organmanifestation erfolgt mittels Cyclophosphamid (2 mg/kg KG) und Prednison 2 mg/kg KG. Im Gegensatz zum Morbus Wegener konnte für das Goodpasture-Syndrom eine schnellere Heilung und ein bessere Prognose durch den Einsatz von Plasmapheresen belegt werden.

Morbus Behçet

Der Morbus Behçet ist eine seltene Vasculitis, die insbesondere bei Patienten türkischer Abstammung auftritt. Besonders häufig kommt es zur Ausbildung von Schleimhautulzera vor allem im Mund und im Genitalbereich, seltener auch im Darm (ununterscheidbar von einer Colitis ulcerosa). Selten kann es auch zu bronchialen Ulzerationen kommen. Als typisch gelten ebenfalls Hautmanifestationen in Form von multiplen Erythema nodosa und eine insbesondere bei Männern auftretende Pseudofollikulitis (sterile, akneähnliche Hautknötchen). Klinisch im Vordergrund steht der Augenbefall mit posteriorer Uveitis und retinaler Vasculitis. Die schmerzlose Vasculitis kann zu einem progredienten Sehschärfeverlust und letztendlich zur Erblindung führen.

Die in Übersicht 25-3 aufgeführten Diagnosekriterien wurden von der Study Group for Behçet's Disease erstellt.

ÜBERSICHT 25-3

Kriterien für den Morbus Behçet gemäß International Study Group for Behçet's Disease (1990) und Röther et al. (1999)

Liegen keine anderen klinischen Erklärungen bzw. Diagnosen vor, müssen die Patienten folgende Merkmale aufweisen:

- Rezidivierende orale Ulzerationen (aphtös oder herpetiform), die in den vergangenen Monaten mindestens 3-mal aufgetreten sein müssen
Zudem müssen 2 der 4 folgenden Symptome festgestellt werden:
- Rezidivierende genitale Ulzerationen
- Hautläsionen: Erythema nodosum, Pseudofollikulitis, papulopustuläre Läsionen oder akneähnliche Knoten bei pseudoadoleszenten Patienten, die nicht unter Kortikosteroiden stehen (80%)
- Ophthalmologische Läsionen: Uveitis anterior, Uveitis posterior
- Positiver Pathergietest, d. h. Auftreten einer papulopustulären Effloreszenz an der Stelle eines einfachen Nadelstiches in die Haut oder einer intrakutanen Injektion von Kochsalz in einer Latenzzeit von 24–48 h

Zusätzlich diagnostisch wegweisend ist die HLA-B5- und HLA-B51-Bestimmung.

Pathogenese

Im Blut der Patienten finden sich autoreaktive T-Zellen, die gegen das Heat-shock-Protein 60 gerichtet sind. Auch Autoantikörper gegenüber HSP60 lassen sich nachweisen.

Schreitet die Erkrankung voran, kommt es zu einer generalisierten Vaskulitis mit vorzugsweise zerebralem Befall. Es kann aber auch zu einer Pulmonalarteriitis kommen. Fast ausschließlich beim Morbus Behçet wurde die Ausbildung von Pulmonalarterienaneurysmen im Rahmen der Vaskulitis beschrieben. Studien konnten zeigen, dass Patienten mit Morbus Behçet und pulmonaler Vaskulitis eine mittlere Überlebenszeit von 2 Jahren haben.

Therapie

Meist ist der Augenbefall mit drohender Erblindung der therapiebestimmende Faktor. Bei akuter Verschlechterung wird neben hochdosierten Steroiden auch Cyclophosphamid und Azathioprim eingesetzt. Sehr erfolgversprechend ist der Einsatz von INF- α (initial bis zu 6 Mio. Einheiten/Tag). Eine Ansprechrate von 95% der mit INF- α therapierten Patienten wurde berichtet. Bei

Pulmonalarterienaneurysmen sollte ein Coiling versucht werden.

Purpura Schoenlein-Henoch

Die Symptomkombination aus Arthralgien, generalisierter palpabler Purpura (untere Extremitäten betont; Abb. 25-13), Angina abdominalis und Nephritis gilt als typisch. Vor allem bei Kindern aber sporadisch auch bei Erwachsenen kann diese Erkrankung auftreten. Die Klassifikationskriterien führt Übersicht 25-4 auf.

ÜBERSICHT 25-4

Kriterien für die Purpura Schoenlein-Henoch gemäß ACR (Leavitt et al. 1990) und Röther et al. 1999)

- Palpable Purpura
- Alter bei Erkrankungsbeginn unter 20 Jahre
- Abdomineller Schmerz: diffuse abdominelle Schmerzen nach Mahlzeiten verstärkt, blutige Diarrhoe oder Nachweis einer gastrointestinalen Ischämie
- Bioptischer Nachweis von granulozytären Infiltrationen in den Gefäßwänden von Arteriolen und Venolen



Abb. 25-13. Leukozytoklastische Vaskulitis bei einem Patienten mit Purpura Schoenlein-Henoch. Histologisch charakteristisch sind IgA-Immunkomplexablagerungen

Immunhistochemisch kommt es zu einer IgA-Immunkomplex-Ablagerung entlang der Gefäßendothelien. Eine pulmonale Beteiligung ist eine absolute Rarität. In Einzelfällen wurde über das Auftreten einer diffusen alveolären Hämorrhagie mit Ablagerungen von IgA-haltigen Immunkomplexen entlang der Alveolarsepten berichtet.

Polyarteriitis nodosa

Nach den Kriterien der ACR (1990) darf eine Polyarteriitis nodosa als solche diagnostiziert werden, wenn 3 von 10 aufgelisteten Kriterien erfüllt werden (Sensitivität 82,2%, Spezifität 86,6%, bei vorliegender Vaskulitis). Die Klassifikationskriterien finden sich in Übersicht 25-5.

ÜBERSICHT 25-5

Klassifikationskriterien der klassischen Polyarteriitis nodosa (cPAN) gemäß Chapel Hill Conference und Røther et al. (1999)

1. Gewichtsverlust von mehr als 4 kg Körpergewicht, Allgemeinsymptome
2. Livedo reticularis
3. Hodenschmerz und -schwellung
4. Myalgien, muskuläre Schwäche, Druckschmerz der Beinmuskulatur
5. Mono- oder Polyneuropathie oder Mononeuritis multiplex, ZNS-Symptome
6. Hypertonus (diastolischer Blutdruck >90 mmHg)
7. Serumkreatinin >1,5 mg/dl oder Serumharnstoff >60 mg/dl
8. Hepatitis-B-Virus-Nachweis im Serum
9. Arteriographische Befunde: Verschlüsse, Aneurysmen
10. Typische Histologie in Form einer Gefäßwandinfiltration mit neutrophilen Granulozyten von kleinen und mittleren Arterien

Die Diagnose gelingt häufig über die angiographische Darstellung von Mikroaneurysmen mittelgroßer Arterien. Diese sind jedoch nur wegweisend und nicht spezifisch für die Polyarteriitis nodosa. Muskelbiopsien nach Muskel-NMR erhöhen die Trefferquote zum Nachweis einer Vaskulitis. Die meisten beschriebenen Fälle einer Polyarteriitis nodosa sind mit einer Hepatitis B assoziiert. Klinisch im Vordergrund steht häufig der Gastrointestinaltrakt, dabei können Durchblutungsstörungen, Blutungen und Darmperforationen auftreten. Zusätzlich kann es zu zerebralen Insulten, Myokardinfarkten, Myalgien, Polyneuropathien und kutanen Manifestationen (subkutane Knoten, Livedo reticularis) kommen. Eine klinisch relevante pulmonale Beteiligung im Rahmen der Polyarteriitis nodosa gilt als ausgesprochen selten. Im Gegensatz zum Morbus Behçet ist die Ausbil-

dung von Aneurysmen im pulmonalarteriellen Stromgebiet eine Rarität.

Takayazu-Arteriitis

Im Gegensatz zu den bisher aufgeführten Vaskulitiden, die vorzugsweise kleine Gefäße betreffen, befällt die Takayazu-Arteriitis vor allem große Gefäße. Hauptmanifestation ist die Entzündung der Aorta und der aus dem Aortenbogen abgehenden Gefäße (entzündliche Abgangsstenosierungen). Die Klinik ist geprägt durch Infarkte bzw. Durchblutungsstörungen im Strombereich der betroffenen Gefäße (zerebrale Insulte, Arterienverschlüsse, Zentralarterienverschluss des Auges, Embolien), sowie allgemeine Zeichen einer chronischen Entzündung wie Adynamie, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme und subfebrile Temperaturen. Die Takayazu-Arteriitis befällt fast ausschließlich junge (20- bis 40-jährige) Frauen. Gelegentlich kommt es zu einem pulmonalen Befall mit Beteiligung der großen Pulmonalarterien. Dies kann bei isoliertem Befall eine massive Lungenembolie simulieren. Histologisch zeigt sich eine riesenzellhaltige, granulomatöse Entzündung der Gefäße. Bei der körperlichen Untersuchung fallen bei den jungen Patienten Stenosegeräusche (Carotiden), Pulsdifferenzen (vor allem an den Armen), Gesichtsfelddefekte und ein Subclavian-steal-Phänomen auf.

Es gibt, im Gegensatz zu den Kleingefäßvaskulitiden keine spezifischen Laborparameter. Die Entzündungsparameter, wie C-reaktives Protein und eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit korrelieren meist nur schlecht mit der Krankheitsaktivität. Die Klassifikationskriterien sind in Übersicht 25-6 dargestellt.

ÜBERSICHT 25-6

Klassifikationskriterien der Takayazu-Arteriitis gemäß Chapel Hill Conference und Røther et al. (1999)

Bei 3 von 6 erfüllten Kriterien besteht eine Sensitivität von 90,5% und eine Spezifität von 97,8%.

1. Alter bei Krankheitsbeginn unter 40 Jahre
2. Claudicatio intermittens der Extremitäten (bewegungsabhängige Muskelschmerzen, besonders der Arme)
3. Abgeschwächte Pulsation der A. radialis/A. ulnaris
4. Systolische Blutdruckdifferenz von mehr als 10 mmHg zwischen beiden Armen
5. Auskultierbare Gefäßgeräusche über der Aa. subclavia, Aa. carotis oder der A. abdominalis
6. Angiographischer Nachweis typischer Gefäßveränderungen der Aorta, der aortalen Äste oder der proximalen oberen und unteren Extremitäten (Abgangsstenosen bzw. -verschlüsse)

Die Therapie besteht im akuten lebensbedrohlichen Schub in der Gabe von Kortisonboli (über 3 Tage 250 mg/Tag). In der Remission erfolgt meist eine Kombinationstherapie aus Azathioprin und Kortison.

Polymyalgia rheumatica und Arteriitis temporalis (Morbus Horton)

Bei beiden Erkrankungen handelt es sich um eine riesenzellhaltige granulomatöse Entzündung großer Gefäße (Arterien). Bei der Arteriitis temporalis besteht definitionsgemäß zusätzlich eine Beteiligung der Temporalarterien, so dass die gefürchtetste Komplikation die Erblindung des Auges bei Zentralarterienverschluss infolge der Gefäßentzündung ist. Neben den Augensymptomen berichten die Patienten über stärkste Schläfen-, Kau- und Kopfschmerzen.

In Übersicht 25-7 finden sich die Klassifikationskriterien der Arteriitis temporalis.

ÜBERSICHT 25-7

Klassifikationskriterien der Arteriitis temporalis gemäß Chapel Hill Conference und Röther et al. (1999)

Bei Vorliegen von 3 der 5 Kriterien besteht eine Sensitivität von 93,5% und eine Spezifität der 91,2% der Diagnose.

1. Alter bei Krankheitsbeginn mindestens 50 Jahre
2. Neu aufgetretene Kopfschmerzen
3. Verdickung und Pulsation der Temporalarterien (ohne offensichtliche arteriosklerotische Ursache) oder lokaler Druckschmerz
4. Erhöhte BSG (>50 mm)
5. Pathologisch veränderte Arterienbiopsie: granulomatös-riesenzellhaltige Entzündung

Bei der Polymyalgia rheumatica klagen die Patienten über massive (Muskel-) Schmerzen im Bereich des Schulter- und/oder des Beckengürtels, die durch eine Entzündung der zuführenden Muskelgefäße mit entsprechender Infarzierung zustande kommen. Neben der charakteristischen Klinik fallen die sehr hohen Entzündungsparameter ins Auge. Sowohl das C-reaktive Protein (CRP) als auch die BSG (Sturzsenkung!) sind massiv erhöht (Übersicht 25-8).

Diagnostisch hilfreich ist die Bestimmung der PMR, die typischerweise bei diesen Erkrankungen positiv ausfällt, jedoch unspezifisch ist. Differentialdiagnostisch ist eine Endokarditis, eine chronische Osteomyelitis und die rheumatoide Arthritis auszuschließen. Es sind ausschließlich ältere Patienten betroffen (über 60 Jahre).

Eine Lungenbeteiligung kommt gelegentlich vor. Sie äußert sich meist als hartnäckiger Reizhusten, ohne

ÜBERSICHT 25-8

Klassifikationskriterien der Polymyalgia rheumatica gemäß Chapel Hill Conference und Röther et al. (1999)

Bei Nachweis von 3 der 7 nachfolgenden Kriterien gilt die Diagnose als wahrscheinlich:

1. Beidseitige Schulterschmerzen bzw. Nacken-, Beckengürtelschmerzen
2. Akuter Krankheitsbeginn (innerhalb von 2 Wochen)
3. Initiale BSG-Erhöhung von über 40 mm in der 1. Stunde
4. Morgendliche Steifigkeit von mehr als 1 h
5. Alter über 65 Jahre
6. Depression bzw. Gewichtsverlust
7. Beidseitiger Oberarmdruckschmerz

dass radiologisch oder lungenfunktionell ein Korrelat feststellbar wäre. In der BAL zeigt sich u. U. eine lymphozytäre Alveolitis. Aus pneumologischer Sicht ist die Diskrepanz zwischen Klinik (Reizhusten), hohen Entzündungsparametern und fehlendem lungenfunktionellem bzw. radiologischem Korrelat frappierend. Insbesondere bei älteren Patienten (über 60 Jahre) sollte dann an eine Riesenzellerarteriitis gedacht werden.

Die Symptomatik spricht auf das auch sonst übliche Therapieschema in Form einer systemischen Kortisontherapie (beginnend mit 1 mg/kg KG) sehr gut an. Die Prednisondosierung sollte bei Erreichen von 20 mg/Tag nur sehr vorsichtig weiterreduziert werden (z. B. in 1-mg-Schritten) und über mindestens ein halbes Jahr erfolgen, da beide Erkrankungen ausgesprochen rezidivfreudig sind. Rezidive sind relativ leicht mit Hilfe des CRP und der BSG festzustellen.

Antiphospholipidantikörpersyndrom (Hughes-Syndrom)

Das Antiphospholipidantikörpersyndrom (APS) ist keine Vaskulitis im eigentlichen Sinne. Das heißt, es lässt sich in der Regel keine Gefäßinfiltration durch Entzündungszellen nachweisen. Es soll hier trotzdem aufgeführt werden, da es die pulmonalvaskuläre Strombahn häufig mitbetrifft und im Rahmen des sog. „catastrophic antiphospholipid antibody syndrome“ zu einer Immunkomplexvaskulitis führen kann. Es wurde erst 1992 als eigenständiges Krankheitsbild abgegrenzt und ist nicht selten (s. unten). Harris formulierte 1994 die Klassifikationskriterien (Übersicht 25-9), wonach mindestens eine klinische Manifestation und ein laborchemischer Nachweis von Antiphospholipidantikörpern zur Diagnosesicherung verlangt wird.

ÜBERSICHT 25-9

Klassifikationskriterien für das Antiphospholipid-antikörpersyndrom gemäß Harris (1994) und Røther et al. (1999)

- Venöse Thrombosen
- Arterielle Thrombosen
- Spontanaborte
- Thrombozytopenie
- Lupus anticoagulans
- Phospholipidantikörper IgG

Das APS wird als eine Erkrankung definiert, die mit rezidivierenden Thrombosen (arterielles und venöses Gefäßsystem), Spontanaborten und Thrombozytopenie einhergeht bei gleichzeitigem Nachweis von persistierend erhöhten Antiphospholipidantikörpern. Phospholipide finden sich ubiquitär auf Zellmembranen. Antiphospholipidantikörper stellen ein Gemisch aus Antikörpern gegen unterschiedliche Phospholipide dar. Dabei wird durch das Binden des Antikörpers das Zusammenspiel von Endothelzellen und Thrombozyten bzw. plasmatischer Blutgerinnung gestört.

Zu den Antiphospholipidantikörpern gehört auch das Lupus anticoagulans. Der Name dieses schon lange bekannten Antikörpers geht auf seine Entdeckung zurück. Bei Patienten mit Lupus erythematoses wurden immer wieder falsch-positive Syphilisteste gefunden. Der Grund hierfür ist das Vorliegen von Antikardiolipinantikörpern. In der Wassermann-Reaktion zum Syphilisnachweis verwendete man einen Kardiolipinflockungstest, da Patienten, die an Syphilis erkrankten, Antikörper gegen Kardiolipin entwickeln. Typisch für Patienten mit Lupus anticoagulans ist eine spontan verlängerte PTT und die paradoxe Neigung zur Thromboseentwicklung, die zur Entdeckung des Krankheitsbildes geführt hat. Etwa 30–50% der Lupus-Patienten weisen Antiphospholipidantikörper auf. Aber auch bei anderen Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis wurde diese gefunden. Klinisch signifikant, in Form von Thrombosen etc., werden jedoch meist nur Patienten die Träger von Antiphospholipidantikörpern des IgG-Typs oder des Lupus anticoagulans sind.

Bei etwa der Hälfte der Patienten, die die Klassifikationskriterien eines Antiphospholipidsyndroms erfüllen, lässt sich keine zugrunde liegende Erkrankung ausmachen und es wird dann von einem primären APS gesprochen. Etwa 2–5% der Bevölkerung haben Antiphospholipidantikörper, wobei 30–50% der Betroffenen symptomatisch werden.

Klinik

Man unterscheidet 2 verschiedene Verlaufsformen. Neben der häufigen „einfachen“ Verlaufsform wird eine als „catastrophic antiphospholipid antibody syndrome“ bezeichnete Form abgegrenzt.

Patienten mit der erstgenannten Form fallen meist mit rezidivierenden Thrombosen der unteren Extremitäten, rezidivierenden Lungenembolien und Thrombophlebitiden auf. Meist handelt es sich um junge Frauen, die in der Anamnese über Spontanaborte berichten. Es wurde aber auch über Erstmanifestationen mit Mediainsulten, Sinusvenenthrombose und arteriellen Embolien anderer Lokalisation (z. B. Gastrointestinaltrakt) berichtet. Wie beim systemischen Lupus erythematoses auch, kann es zu einem Befall der Herzklappen mit der Libman-Sacks-Endokarditis vergleichbaren knötchenförmigen Auflagerungen kommen. Der pulmonale Befall bei dieser Verlaufsform entspricht einer pulmonalen Hypertonie aufgrund rezidivierender Lungenembolien. Unter Umständen kann dies eine operative Thromboarteriektomie nötig machen.

Therapie

Die Therapie besteht bei Manifestation der Erkrankung (Thrombose, Lungenembolie) und Phospholipidantikörpernachweis (IgG) in der lebenslänglichen therapeutischen Antikoagulation mit Cumarinderivaten. Bei Patienten mit hochtitrigen Antikörperspiegeln, die bisher nicht symptomatisch wurden, wird die Gabe von Azetylsalizylsäure empfohlen.

„Catastrophic“ Antiphospholipidsyndrom

Wie der Name schon suggeriert handelt es sich um ein fulminantes Krankheitsbild. Im Gegensatz zu der oben beschriebenen Form sind eher kleinere Gefäße im Rahmen einer Immunkomplexvaskulitis betroffen. Es kommt zur Verlegung multipler Arteriolen bzw. Kapillaren durch Thromben. Dies führt zu einem Multiorganversagen. Für den pulmonalen Befall wurde ein dem akuten respiratorischen Distress-Syndrom (ARDS) ähnliches Krankheitsbild besonders häufig beschrieben. Verläufe mit diffuser alveolärer Hämorrhagie im Rahmen einer Kapillaritis mit perivaskulären Immunkomplexablagerungen wurden jedoch auch dokumentiert. Der Einsatz der Plasmapherese zur Reduktion der hohen Antiphospholipidantikörperspiegel sowie eine Immunsuppression mit Prednisolon (+ Cyclophosphamid) wurden als erfolgreich beschrieben. In jedem Falle sollte eine therapeutische Antikoagulation angestrebt werden.

25.1.5**Pulmonale Vaskulitiden ohne systemische Vaskulitis****Isolierte pulmonale Kapillaritis**

Neben den in diesem Kapitel beschriebenen pulmonalen Kapillaritiden im Rahmen von systemischen Vaskulitiden, wurde auch eine isolierte Verlaufsform beschrieben, bei der serologische Hinweise auf eine zugrunde liegende systemische Vaskulitis fehlen.

Histologisch ist diese Erkrankung, vergleichbar mit den systemischen Kapillaritiden geprägt von einer Infiltration der Alveolarsepten durch neutrophile Granulozyten und einer akuten oder chronisch verlaufenden diffusen alveolären Hämorrhagie. Klinisch berichten die Patienten über eine fluktuierende Belastungsdyspnoe, Reizhusten, Hämoptysen und Thoraxschmerzen (pleuritische Beschwerden). Radiologisch lassen sich mit den klinischen Symptomen einhergehende alveoläre Verschattungsmuster nachweisen.

Bei den in einer entsprechenden Studie beschriebenen Patienten mit isolierter pulmonaler Vaskulitis scheint es sich um eine recht heterogene Gruppe verschiedener Erkrankungen zu handeln. An Begleitsymptomen bestanden bei sieben Achtel der Patienten Fieber. Aber auch sinusitische Beschwerden, Epistaxis und Übelkeit wurden beschrieben. Zwei Siebtel der Patienten wiesen eine Asthmaanamnese auf und vier Achtel waren Raucher. Insgesamt waren die Patienten vergleichsweise jung (durchschnittlich 30 Jahre alt). Eine Geschlechterprädisposition lag nicht vor.

■ **Morbus Ceelen.** Im Gegensatz zu den isolierten pulmonalen Kapillaritiden lässt sich beim Morbus Ceelen histologisch keine Gefäßentzündung erkennen. Jedoch wird ebenfalls ein immunologisch-entzündlicher Vorgang vermutet. Exazerbationen treten beispielsweise gehäuft nach Infektionen auf. Im blutungsfreien Intervall sind hingegen korkenzieherartig geformte und erweiterte Kapillaren/Arteriolen beschrieben, aus denen wohl die Blutungen erfolgen. Eine familiäre Häufung und die Assoziation mit der Glutenstoffwechselerkrankung Zöliakie sind belegt.

Therapie

Die Therapie der isolierten pulmonalen Kapillaritis und auch des Morbus Ceelen entspricht der der ebenfalls pauci-immunen ANCA-positiven Kapillaritiden wie der mikroskopischen Polyangiitis. Das heißt, bei diffuser alveolärer Hämorrhagie ist eine Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid und Kortisonboli zu beginnen.

Nekrotisierende sarkoidoseähnliche Granulomatose

Die nekrotisierende sarkoidoseähnliche Granulomatose (NSG) ist eine seltene Lungenerkrankung. Die Abgrenzung gegenüber der Sarkoidose ist umstritten. Insgesamt ähnelt die NSG der Sarkoidose sowohl in ihrem Befallsmuster als auch in der klinischen Präsentation. Im Gegensatz zur Sarkoidose lässt sich histologisch jedoch eine nekrotisierende Vaskulitis mit epitheloidzellhaltigen Granulomen nachweisen. Die Vaskulitis, die nichtnekrotisierend auch bei der Sarkoidose zu finden ist, steht bei der NSG im Vergleich zur Sarkoidose jedoch mehr im Vordergrund. Ein extrapulmonaler Befall gilt als selten. Das radiologische Bild wird von einem

nodulären Befallsmuster (0,5–4 cm) geprägt. Einige Autoren postulieren, dass die noduläre Verlaufsform der Sarkoidose einer NSG entspricht.

Therapie

Die Therapie unterscheidet sich nicht von der der Sarkoidose. Es wird über ein gutes Ansprechen auf orale Prednisolongabe berichtet. Rezidive können auftreten.

25.2

Lungenbeteiligung bei Kollagenosen

U. COSTABEL

Die Häufigkeit einer Lungenbeteiligung bei den Kollagenosen schwankt sehr in Abhängigkeit von der Sensitivität der angewandten Untersuchungstechnik (Röntgenbild, Computertomographie, Lungenfunktion, bronchoalveoläre Lavage, Autopsie). Der Lungenbefall kann gelegentlich den sonstigen Organveränderungen vorausgehen und die erste Krankheitsmanifestation überhaupt darstellen. Es überrascht nicht, dass die Lungen durch ihren Reichtum an Bindegewebe und Blutgefäßen im Rahmen von Bindegewebskrankheiten häufig mitreagieren. So lässt sich auch erklären, dass die verschiedensten anatomischen Kompartimente der Lungen in wechselndem Ausmaß und unterschiedlichen Kombinationen betroffen sein können (Atemwege, Alveolen, Gefäßsystem, Pleura, Zwerchfell und Brustwand; Tabelle 25-2).

25.2.1

Rheumatoide Arthritis

Im Verlauf einer rheumatoiden Arthritis kann ein großes Spektrum pleuropulmonaler Krankheiten auftreten. Von Lungenmanifestationen der Grundkrankheit sind gleichzeitig bestehende pleuropulmonale Krankheiten anderer Ätiologie sowie lungentoxische Reaktionen auf Medikamente oder Lungeninfektionen unter lang dauernder immunsuppressiver Therapie abzugrenzen.

Pleuritis mit und ohne Erguss

Sie ist die häufigste thorakale Manifestation der rheumatoiden Arthritis (Erguss bei 3–5%, pleuritische Schmerz bei bis zu 25% der Fälle). Der Erguss ist meist einseitig und kann den Gelenksbeschwerden vorausgehen.

Diagnose und Therapie

Charakteristisch sind im Exsudat sehr niedrige Glukosewerte (<25 mg/dl), wofür ein gestörter pleuraler

Tabelle 25-2. Lungenmanifestation bei Kollagenosen

	Atemwege	Alveolen	Gefäße	Pleura	Zwerchfell/ Brustwand
Rheumatoide Arthritis	Bronchitis Bronchiektasen Follikuläre Bronchiolitis Bronchiolitis obliterans	Lungenfibrose (UIP) BOOP Akute interstitielle Pneumonie Rheumaknoten	Vaskulitis Pulmonale Hypertonie	Erguss Schwiele Empyem	–
Progressive Systemisklerose	Bronchiektasen	Lungenfibrose (NSIP, UIP) Aspirationspneumonie Alveoläre Hämorrhagie BOOP	Pulmonale Hypertonie	Erguss	Restriktion durch Hautpanzer
Systemischer Lupus erythematodes	–	Akute Lupus-Pneumonie Alveoläre Hämorrhagie Lungenfibrose BOOP Atelektasen	Vaskulitis Lupus-anticoagulans-Syndrom	Erguss Schwiele	„Shrinking lung“
Polymyositis und Dermatomyositis	–	Lungenfibrose (Jo-1-Syndrom) BOOP Aspirationspneumonie Alveoläre Hämorrhagie	Vaskulitis Pulmonale Hypertonie	–	Myositis der Atemmuskulatur
Sjögren-Syndrom	Bronchitis Sicca-Syndrom	Lungenfibrose (UIP) Lymphozytäre interstitielle Pneumonie Lymphom BOOP	–	Erguss	–
Mixed connective tissue disease	–	Lungenfibrose (UIP)	Vaskulitis Pulmonale Hypertonie	–	–
Morbus Bechterew	–	Oberlappenfibrose	–	–	Kostovertebrale Restriktion

Transportmechanismus verantwortlich gemacht wird, ein niedriger pH-Wert (<7,2), eine hohe LDH (>700 U/l), erhöhte Rheumafaktoren und ein niedriges Komplement. Die Ergusszytologie zeigt eine Vermehrung der Neutrophilen und Lymphozyten. In der Pleurabiopsie findet sich eine unspezifische chronische Entzündung, in der viszeralen Pleura kommen gelegentlich nekrobiotische Rheumaknoten zur Darstellung. Nekrose und Einschmelzung eines nekrobiotischen Knotens kann zur bronchopleuralen Fistel und zum Pyopneumothorax führen. Bei der Mehrzahl der Fälle bildet sich der Erguss jedoch spontan zurück. Initial können Antiphlogistika, bei Verschlechterung Kortikosteroide wirksam sein. Rezidive sind ebenso selten wie die Ausbildung einer stärkeren Pleuraschwarte. Da ein Pleuraempyem bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter lang dauernder immunsuppressiver Therapie gehäuft auftritt, sollte jeder Pleuraerguss in dieser Situation diagnostisch durch Punktion geklärt werden.

Diffuse interstitielle Lungenfibrose

Die Häufigkeit einer klinisch relevanten Lungenfibrose wird mit bis zu 4% angegeben, radiologische Hinweise finden sich allerdings bei bis zu 20% aller Patienten mit

rheumatoider Arthritis, vor allem bei Anwendung der hoch auflösenden Computertomographie. Das männliche Geschlecht zeigt ein leichtes Überwiegen. Selten treten die pulmonalen Symptome vor den Gelenkschmerzen auf.

Klinik und Histologie

Klinisches Bild, radiologische Befunde inklusive CT, Lungenfunktionsmuster und Verlauf ähneln der idiopathischen Lungenfibrose. In der BAL kommt es allerdings häufiger zu einer Begleitlymphozytose neben dem charakteristischen Vorherrschen der granulozytären Alveolitis. Eine biopsische Sicherung ist meistens nicht erforderlich, zumal ein spezifisches histologisches Substrat fehlt.

Der häufigste histologische Erscheinungstyp ist die „usual interstitial pneumonia“ (UIP). Patienten mit UIP haben eine ähnlich schlechte Prognose wie Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose. Obwohl die histologischen Befunde der Lungenfibrose unspezifisch sind, erlauben dennoch einige Besonderheiten, sofern vorhanden, die Abgrenzung zur idiopathischen UIP. Diese Besonderheiten sind:

- eine follikuläre Bronchitis oder Bronchiolitis (mit ausgeprägter Hyperplasie der Lymphfollikel),

- deutliches lymphozytäres interstitielles Infiltrat,
- Rheumaknoten und
- eine deutliche Fibrosierung der Pleura.

Selten kann auch eine nichtspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP) mit günstigem Ansprechen auf Kortikoide vorkommen.

Therapie

Zur Therapie der Lungenfibrose bei rheumatoider Arthritis liegen nur wenige Daten vor. Allgemein wird empfohlen, eine immunsuppressive Therapie analog der idiopathischen Lungenfibrose zu versuchen.

Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie

Im Unterschied zur idiopathischen Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie („bronchiolitis obliterans organizing pneumonia“; BOOP) weist das radiologische Muster der BOOP bei rheumatoider Arthritis meistens retikuläre oder retikulonoduläre Infiltrate auf und nicht die fleckigen alveolären Infiltrate der idiopathischen BOOP. Andererseits ist die Prognose der BOOP bei rheumatoider Arthritis besser als die der interstitiellen Lungenfibrose.

In einer größeren Serie von 40 offenen Lungenbiopsien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis waren die BOOP mit 6 Fällen und die UIP mit 5 Fällen die häufigsten primären histopathologischen Muster.

Akute interstitielle Pneumonie

Diese Form der Lungenbeteiligung hat die schlechteste Prognose. Die Anamnese ist kurz, mit zunehmender Atemnot von nur wenigen Wochen Dauer. Histopathologisch lässt sich ein diffuser Alveolarschaden nachweisen mit hyalinen Membranen und diffuser Fibroblastenproliferation in den Alveolarsepten. Diese seltene Manifestationsform führt in der Regel trotz hoch dosierter Kortisontherapie innerhalb von wenigen Wochen bis Monaten zum Tode.

Rheumaknoten

Die seltenen Rheumaknoten (Häufigkeit etwa 0,2% bei Patienten mit rheumatoider Arthritis) kommen häufiger bei Männern sowie bei Patienten mit subkutanen Rheumaknoten oder anderen extraartikulären Manifestationen vor und können gelegentlich auch vor den Gelenksbeschwerden auftreten.

Pathologische Anatomie

Rheumaknoten können solitär oder multipel sowie intrapulmonal und pleural auftreten, wenige Millimeter bis zu mehreren Zentimetern groß werden und zentral

einschmelzen. Vom Verteilungsmuster sind sie meist subpleural oder entlang der interlobulären Septen lokalisiert, gehäuft in den Ober- und Mittelfeldern. Sie wachsen meist langsam und sind mitunter unter Therapie regredient. Auch spontane Rückbildungen sind möglich.

Symptomatik

Die Patienten sind meist asymptomatisch, jedoch kann Hämoptoe und Pneumothorax (bei Ruptur in den Pleuraraum) auftreten. Subkutane Rheumaknoten können während einer Methotrexatbehandlung paradoxerweise an Größe zunehmen. Ob sich pulmonale Rheumaknoten ähnlich verhalten können, ist noch unklar.

Eine besondere Form stellt das *Caplan-Syndrom* dar, bei dem eine Bergarbeiterpneumokoniose (Silikose) mit rheumatoider Arthritis und pulmonalen Rheumaknoten assoziiert ist.

Differentialdiagnose

Malignome, Infektionen wie Tuberkulose und die Wegener-Granulomatose sind auszuschließen.

Atemwegsbeteiligung

■ **Bronchiolitis obliterans.** Sie ist eine sehr seltene Manifestation, die mit einer sich rasch entwickelnden schweren Atemnot einhergeht und klinisch, radiologisch und funktionsanalytisch wie ein rapid progressives Lungenemphysem imponiert. Die Bronchioli werden dabei durch chronische Entzündungen und schließlich fibrotisches Narbengewebe eingeengt und zunehmend obliteriert. Ein Zusammenhang mit D-Penicillamin-Therapie wurde diskutiert. Medikamentös ist die Manifestation auch durch hohe Kortisongaben nur schlecht beeinflussbar. Demzufolge ist die Prognose schlecht.

■ **Bronchiale Infekte.** Bronchiale Infekte treten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis gehäuft auf. Chronische Bronchitis und Bronchiektasen finden sich relativ häufig. Durch HRCT werden Bronchiektasen bei 30% der Patienten mit rheumatoider Arthritis aufgedeckt. Da bei manchen Patienten bronchiale Infekte vor dem Auftreten der rheumatoiden Arthritis in Erscheinung treten, wurde die Hypothese aufgestellt, dass chronische bakterielle Infektionen möglicherweise eine kausale Rolle durch Triggerung von Immunreaktionen mit sekundärer Gelenkbeteiligung spielen. Andererseits begünstigen ein Sjögren-Syndrom, Kortikosteroide und andere Immunsuppressiva das Auftreten von Atemwegsinfektionen.

Pulmonale Vaskulitis

Die Manifestation einer pulmonalen Arteriitis ist ausgesprochen selten, klinisch findet sich das Bild einer

primären pulmonalen Hypertonie bei gleichzeitig bestehender rheumatoider Arthritis. Sonstige Lungenmanifestationen der rheumatoiden Arthritis fehlen. Die Prognose ist ungünstig. Unklar ist, ob Kortikosteroide den natürlichen Verlauf beeinflussen. Die medikamentöse Therapie gestaltet sich analog der bei primärer pulmonaler Hypertonie (s. auch Kap. 27).

25.2.2

Progressive Systemisklerose

Die progressive Systemisklerose (PSS) geht von allen Kollagenosen am häufigsten mit einer pulmonalen Beteiligung einher. Der Lungenbefall kann die erste Krankheitsmanifestation vor Auftreten der Hautveränderungen darstellen. Klinisch sollte bei entsprechendem Verdacht besonders auf die folgenden Merkmale geachtet werden:

- Fingerveränderungen,
- verkürztes Zungenbändchen,
- Raynaud-Syndrom und
- Schluckstörungen.

Interstitielle Lungenfibrose

Diagnose

Die histopathologischen Veränderungen können einer UIP oder einer NSIP entsprechen. Bei fortgeschrittenem fibrotischen Umbau findet sich das Bild einer Honigwabenlunge. Radiologisch und auch pathologisch-anatomisch sind bevorzugt die basalen Lungenabschnitte betroffen.

Die klinischen und lungenfunktionsanalytischen Befunde unterscheiden sich nicht wesentlich von denen der idiopathischen Lungenfibrose. Allerdings werden seltener Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel beobachtet. Eine Einschränkung der Lungenfunktion kann vor radiologisch fassbaren Veränderungen auftreten und wird bei 60–80% der Patienten beobachtet. Eine Lungenbiopsie ist in der Regel nicht erforderlich, wenn die sonstigen Organmanifestationen der PSS vorliegen. In der bronchoalveolären Lavage finden sich Lymphozyten, Neutrophile und Eosinophile vermehrt. Sklerodermiepatienten mit interstitieller Lungenerkrankung haben höhere Prozentsätze an Neutrophilen und Eosinophilen in der BAL, sind jünger und haben eine kürzere Krankheitsdauer als Sklerodermiepatienten ohne interstitielle Lungenerkrankung.

Prognose

Der Verlauf ist in der Regel langsam progredient. Die Prognose soll nach neueren Untersuchungen günstiger sein als bei der idiopathischen Lungenfibrose, was sich möglicherweise durch Patienten mit dem histologischen Subtyp der NSIP erklären lässt.

Therapie

Neuerdings wird empfohlen, Steroide in niedriger Dosis in Kombination mit Cyclophosphamid als Therapie der 1. Wahl einzusetzen. Auch Azathioprin und D-Penicillamin können zum Einsatz kommen, wobei nur wenige Hinweise für die Wirksamkeit dieser Substanzen bei der PSS vorliegen.

Pulmonale Hypertonie

■ **CREST-Syndrom.** Besonders beim sog. CREST-Syndrom (Kalzinose, Raynaud-Syndrom, Oesophagusbeteiligung, Sklerodaktylie, Teleangiektasien) wird die primäre pulmonale Hypertonie unabhängig vom radiologischen oder klinischen Hinweis auf eine Lungenfibrose beobachtet. Die Häufigkeit beträgt etwa 10% aller Patienten mit diesem Syndrom.

Die pulmonale Hypertonie ist die Haupttodesursache von Sklerodermiepatienten. Die Therapie besteht in der Gabe von Vasodilatoren wie bei der primären pulmonalen Hypertonie (s. auch Kap. 27).

Pleuramanifestation

Eine Pleuramanifestation ist selten, betrifft etwa 8% der PSS Patienten und präsentiert sich klinisch als akuter Pleuraschmerz oder Pleuraerguss.

Weitere seltene Manifestationen

Hier ist die Aspirationspneumonie als Folge der Motilitätsstörung des Ösophagus zu nennen. Bei der alveolären Hämorrhagie sind Antibasalmembranantikörper im Unterschied zum Goodpasture-Syndrom negativ. Eine BOOP kann ebenfalls auftreten. Die Assoziation von PSS und interstitieller Lungenerkrankung mit gehäuftem Auftreten eines Bronchialkarzinoms (Adenokarzinom oder bronchoalveoläres Karzinom) muss bei neu auftretenden Lungenherden bedacht werden.

25.2.3

Systemischer Lupus erythematodes

Eine pleuropulmonale Mitbeteiligung wird bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) bei 50–70% der Fälle beobachtet, besonders die Pleuritis mit Erguss.

Pleuritis

Pleuritische Beschwerden treten bei etwa 50% der SLE-Patienten irgendwann im Verlauf auf. Ein Erguss entwickelt sich bei 20–30%. Frauen sind häufiger betroffen. Meistens gehen Gelenksbeschwerden der Pleuritis voraus. Besonders beidseitige Ergüsse mit gleichzeitig vergrößertem Herzen (Perikarderguss) sind verdächtig.

Der Pleuraerguss ist ein Exsudat mit normaler Glukose, aber hohem ANA-Titer und LE-Zellen. Ein Erguss als Folge einer Herzinsuffizienz oder einer Lupus-Nephrose lässt sich durch den Eiweißgehalt ausschließen. Kortikosteroide haben eine gute und rasche Wirkung.

Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch muss an zahlreiche andere Erkrankungen, die zum Pleuraerguss führen und im Verlauf eines SLE auftreten können, gedacht werden: Virusinfektionen, parapneumonische Ergüsse, Tuberkulose, Lungenembolie, Herzinsuffizienz und Nephritis.

Akute Lupus-Pneumonie und alveoläre Hämorrhagie

Die Lungenmanifestation bei SLE resultiert meist aus einer akuten Schädigung der alveolokapillären Membran. Dies führt zum Krankheitsbild der akuten Lupus-Pneumonie mit oder ohne alveolärer Hämorrhagie (Häufigkeit: 1–9% aller SLE-Patienten). Die interstitielle Lungenfibrose ist bei SLE eine Rarität.

Klinik und Diagnose

Radiologisch finden sich bei Lupus-Pneumonie und Hämorrhagie fleckige alveoläre Infiltrate, die meistens in den Unterfeldern lokalisiert sind. Die radiologischen Veränderungen und die Klinik mit schwerem Krankheitsbild, Fieber, Tachypnoe und Hypoxie lassen differentialdiagnostisch an eine infektiöse Pneumonie, Lungeninfarkt oder Lungenödem denken.

In der Regel handelt es sich bei der akuten Lupus-Pneumonie um eine Ausschlussdiagnose bei fehlendem Erregernachweis und fehlendem Ansprechen auf eine antibiotische Therapie.

Die alveoläre Hämorrhagie kann selten auch ohne akute Lupus-Pneumonie vorkommen (bei etwa 1–2%), die Mortalität dieses Krankheitsbildes ist hoch (50–90%).

Therapie und Prognose

Eine initial hoch dosierte Kortikosteroidtherapie (1–2 mg/kg/Tag) kann zu einer raschen Besserung führen, ggf. können Cyclophosphamid oder Azathioprin zusätzlich verabreicht werden. Trotz gutem anfänglichem Ansprechen sind Rezidive häufig, und diese können dann zur zunehmenden restriktiven Ventilationsstörung führen. Die Mortalität beträgt 50%.

Seltene Manifestationen

■ **Interstitielle Lungenfibrose.** Die interstitielle Lungenfibrose weist einen ähnlichen Verlauf wie die idiopathische Lungenfibrose auf.

■ **Zwerchfelldysfunktion.** Eine Zwerchfelldysfunktion als Folge der Lupus-Myopathie führt zum Volumen-

verlust und beidseitigen basalen Atelektasen (sog. „shrinking lungs“). Unter Durchleuchtung zeigen die hochstehenden Zwerchfelle eine nur geringe Atembeweglichkeit.

■ **Urämisches Lungenödem und pulmonale Hypertonie.** Ein urämisches Lungenödem sowie eine pulmonale Hypertonie mit schlechter Prognose können ohne manifeste Erkrankung von Lungenparenchym oder Herz auftreten.

Die Ursache der pulmonalen Hypertonie ist vielfältig: Sie kann Folge einer Vaskulitis der Lungenarterien sein, aus einer interstitiellen Lungenfibrose oder chronischen alveolären Hämorrhagie entstehen und schließlich auch die Folge von rezidierten Lungenembolien bei Lupus-anticoagulans-Syndrom sein. Daher ist in diesen Fällen eine Langzeitantikoagulation indiziert.

■ **BOOP.** Auch eine BOOP mit gutem Ansprechen auf Kortikosteroide wurde bei SLE beschrieben.

25.2.4

Polymyositis und Dermatomyositis

Eine interstitielle Lungenerkrankung im Sinne einer fibrosierenden Alveolitis kommt bei etwa 10% der Patienten vor.

Diagnose

Die klinischen, radiologischen und lungenfunktionsanalytischen Befunde unterscheiden sich nicht wesentlich von der idiopathischen Lungenfibrose.

Als Serummarker der interstitiellen Lungenbeteiligung bei Polymyositis gilt der Anti-Jo-1-Antikörper. Dieser Autoantikörper gegen das Enzym Histidyl-t-RNA-Synthetase findet sich bei 50–65% der Polymyositispatienten mit Lungenfibrose, aber nur bei 3–18% der Patienten ohne interstitielle Lungenerkrankung. Dieses Jo-1-Syndrom (Antisynthetasesyndrom) ist ein charakteristisches Krankheitsbild mit Polymyositis, interstitieller Lungenerkrankung und Polyarthrit. Die Lungenbeteiligung kann der Muskel- oder Hautmanifestation bei etwa einem Drittel der Patienten vorausgehen. Das Ausmaß und der Schweregrad der Muskel- und Hautbeteiligung korreliert nicht mit der Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung. Gelegentlich verläuft die interstitielle Lungenerkrankung subakut mit Fieber, Atemnot und fleckigen Infiltraten (histologisch dann wohl eine BOOP).

Therapie

Kortikosteroidtherapie, evtl. ergänzt durch andere Immunsuppressiva, führt bei der Hälfte der Fälle zu einem guten Ansprechen, im Unterschied zu anderen Kolla-

genosen mit Lungenfibrose. Möglicherweise handelt es sich hierbei um Patienten mit BOOP. Diese kommt in etwa gleicher Häufigkeit vor wie die histologische Variante der Usual interstitial pneumonia (UIP). Daneben sind auch selten fulminante Verläufe bei akuter interstitieller Pneumonie (histologisch diffuser Alveolarschaden) möglich.

Sonstige Manifestationen

Weitere pulmonale Komplikationen im Verlauf einer Polymyositis sind:

- Aspirationspneumonie als Folge gestörter Hustenreflexe im Rahmen der allgemeinen Muskelschwäche (Häufigkeit 14%),
- respiratorische Globalinsuffizienz mit Atelektasenbildung in Folge des Befalls der Atemmuskulatur mit konsekutiver hypostatischer Pneumonie,
- medikamentös induzierte Pneumonitis (z.B. Methotrexat) oder opportunistische Infektionen als Folge der immunsuppressiven Behandlung.

25.2.5

Sjögren-Syndrom

Ätiologie und Klinik

Das primäre Sjögren-Syndrom ist eine Autoimmunerkrankung der exokrinen Drüsen und zeichnet sich durch Xerophthalmie und Xerostomie als Folge der chronischen Tränen- und Speicheldrüsenentzündung aus. Beim primären Sjögren-Syndrom tritt das Sicca-Syndrom isoliert auf, das sekundäre Sjögren-Syndrom ist mit einer der übrigen Kollagenosen assoziiert. Eine Beteiligung der Lungen findet sich bei 30%, nach einer Studie ist der Respirationstrakt gar bei 75% der Fälle beteiligt. Am häufigsten liegt eine Obstruktion der kleinen oder selten der großen Atemwege vor (bei 40%), die mit Austrocknung der Tracheobronchialschleimhaut im Rahmen der Grundkrankheit verbunden ist. Dies führt zu hartnäckigem Husten mit zähem Auswurf und begünstigt wiederholte Atemwegsinfektionen. Seltener findet sich eine interstitielle Lungenerkrankung mit lymphozytärer interstitieller Pneumonie (bei 10–20%). Ein Pleurabefall wird bei primärem Sjögren-Syndrom äußerst selten beobachtet, bei sekundärem bei 8% der Fälle.

Auch eine BOOP wurde beim Sjögren-Syndrom beschrieben.

Prognose

Die Prognose der lymphozytären interstitiellen Pneumonie bei Sjögren-Syndrom, häufig subklinisch verlaufend, scheint günstig zu sein, im Gegensatz zur interstitiellen Lungenfibrose im Sinne der UIP, welche einen ähnlich progredienten Verlauf nimmt wie die idiopathische Lungenfibrose. Gehäuft kommen bei Sjögren-Syn-

drom sowohl Pseudolymphome als auch maligne Lymphome der Lungen vor, welche dann die Prognose bestimmen.

25.2.6

Mixed connective tissue disease (Sharp-Syndrom)

Mit diesem Begriff wird eine Erkrankung mit überlappenden klinischen Charakteristika von systemischem Lupus erythematoses, progressiver Systemsklerose und Polymyositis bezeichnet. Typisch sind hohe Serumtiter an Antikörpern gegen Ribonukleoprotein und das Fehlen von anderen antinukleären Antikörpern.

■ **Lungenbeteiligung.** Sie findet sich bei 35–84% der Patienten. Trotz Auffälligkeiten im Thoraxröntgenbild oder in der Lungenfunktion sind viele der Patienten asymptomatisch. Am häufigsten findet sich eine interstitielle Lungenerkrankung mit variablem Ansprechen auf Kortikosteroide. Klinisch und radiologisch gleicht die interstitielle Lungenerkrankung derjenigen bei progressiver Systemsklerose, pathologisch dominiert der histologische Typ der UIP.

■ **Pleurale Beteiligung.** Pleuritischer Schmerz und nur selten einer Ergussbildung wurde bei 35% der Patienten beschrieben. Nichtsteroidale Antiphlogistika oder Steroide können in niedriger Dosis wirksam sein.

■ **Pulmonale Hypertonie.** Sie ist eine schwerwiegende Manifestation mit häufig aggressivem Verlauf, die oft mit vaskulitischen Veränderungen einhergeht. Hier können Steroide und zytotoxische Substanzen (Cyclophosphamid) den Verlauf bremsen.

25.2.7

Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)

Neunzig Prozent der Patienten mit Morbus Bechterew sind HLA-B27-positiv. Extraartikuläre Manifestationen sind die Augen (Uveitis), das Herz (Aortenklappeninsuffizienz) und eine apikale Lungenfibrose (1,3%).

Radiologisch finden sich zystisch-fibrotische Veränderungen, meist symmetrisch in den Spitzenbereichen der Oberlappen. Gelegentlich entwickelt sich diese Fibrose zunächst einseitig. Sie tritt in der Regel erst nach langem Bestehen der Grundkrankheit auf, vorwiegend sind Männer jenseits des 40. Lebensjahres befallen. Die Höhlenbildungen können mit Aspergillus besiedelt sein. Bei Myzetombildung mit der Komplikation der Hämoptoe ist therapeutisch wie in anderen Fällen von Aspergillomen zu verfahren. Für die Lungenfibrose steht eine medikamentöse Therapie nicht zur Verfügung.

■ **Psoriasis-Spondylitis.** Bei der Psoriasis-Spondylitis, einer Variante der Psoriasis-Arthritis, die ebenfalls gehäuft mit HLA-B27 assoziiert ist, ist ebenfalls eine Lungenfibrose der Oberlappen beschrieben worden.

25.3

Speicherkrankheiten

A. PRASSE

25.3.1

Angeborene Lipidspeicherkrankheit

Von der angeborenen Lipidspeicherkrankheit (The-saurismose) mit benigner Lungenfibrose sollen meist kleinasiatische Juden betroffen sein. Die Hepatosplenomegalie mit histio- und retikulozytären Knochenmarkinfiltrationen führt zu Anämie und Verstärkung einer evtl. nachweisbaren respiratorischen Insuffizienz.

25.3.2

Lungenamyloidose

Definition

Die Bezeichnung Amyloid geht auf Rudolph Virchow zurück, der Proteinablagerungen, die sich mit alkoholischer Lösung anfärben ließen, als stärkeähnlich (= amyloid) beschrieb. Dieses stärkeähnliche Verhalten beruht auf dem Mukopolysaccharidreichtum des Amyloids. Die Diagnose Amyloidose bei einer Proteinablagerung wird über die Anfärbbarkeit dieser Mukopolysaccharidstrukturen mittels Kongorot definiert. Heute weiß man, dass recht unterschiedliche Proteine, dieses Kriterium erfüllen. Allen gemeinsam ist eine zugrunde liegende Fibrillenformation (10 nm dick, unverzweigt), verbunden mit einer β -Faltblattstruktur. Hierdurch kommt es zur charakteristischen grünen Doppelbrechung im polarisierten Licht.

Pathogenese

Man unterscheidet heute biochemisch 2 Arten von Amyloidablagerungen. Die eine wird als AL-Amyloidose bezeichnet und entspricht der λ - oder κ -Leichtkette (seltener der γ -Schwerekette) von Immunglobulinen. Die Genese dieser AL-Amyloidosen leitet sich demzufolge meist aus einer Überproduktion dieser Leichtketten bei Plasmozytom, monoklonaler Gammopathie, malignem Lymphom und Morbus Waldenström ab. Bei Überproduktion einer Leichtkette findet sich meist auch eine Bence-Jones-Proteinurie.

Die zweite Form von Amyloidablagerungen wird als AA-Amyloidose bezeichnet. Dieses Amyloid besteht aus einem hoch- und einem niedermolekularen Protein. Der niedermolekulare Proteinanteil kann von unterschiedlichen Akutphasenserumproteinen, wie Serum-

amyloid A (SAA), β_2 -Mikroglobulin, Transthyretin sowie verschiedenen Hormonen und anderen Proteinen gebildet werden. So wird z. B. bei chronisch entzündlichen Erkrankungen das Serumamyloid AA (ein in der Leber synthetisiertes Akutphaseprotein) abgelagert. AA-Amyloidosen werden dementsprechend bei chronischen bakteriellen Infekten, wie Osteomyelitiden, Bronchiektasien, nach Tuberkulose, Lues, Malaria und Abszessen, gefunden. Aber auch chronische Entzündungen im Rahmen von Autoimmunerkrankungen, wie Sjögren-Syndrom, juvenile rheumatoide Arthritis, Morbus Still, Morbus Crohn und das familiäre Mittelmeerfieber, können mit einer AA-Amyloidose, infolge von SAA-Einlagerungen, einhergehen. Die Altersamyloidose entspricht einer Ablagerung des Serumtransportproteins für Thyroxin, dem Transthyretin. Dialysepatienten bzw. Patienten mit rezidivierenden Urämien lagern β_2 -Mikroglobuline ab. Selten wurde eine idiopathische AA-Amyloidose beschrieben. Den familiären Formen liegt eine Mutation des Transthyretins zugrunde, so dass es sich ebenfalls um AA-Amyloidosen handelt. Daneben existieren noch weitere, meist lokalisiert verlaufende Amyloidformen, die jedoch keine pneumologische Relevanz haben (z. B. Morbus Alzheimer).

Die Bezeichnung als primäre und sekundäre Amyloidose wurde durch die Klassifizierung in AL- und AA-Amyloidosen zurückgedrängt. Klinisch entspricht die AL-Amyloidose meistens den früher als primär bezeichneten Amyloidosenformen.

Klinik

Beim pulmonalen Befall werden 3 Verlaufsformen beschrieben:

- tracheobronchialer Befall,
- noduläre (parenchymatöse) Verlaufsform und
- diffuse alveolareptale Verlaufsform.

■ **Tracheobronchialer Befall.** Die tracheobronchiale Verlaufsform tritt meist isoliert auf. Während es in der Trachea eher zu plaquesartigen Amyloidablagerungen kommt, überwiegen im Bronchialsystem polypöse Gebilde (Abb. 25-14). Die Patienten berichten, wenn überhaupt, über rezidivierende Hämoptysen und Reizhusten. Amyloidtumore bluten sehr leicht und anhaltend, da meist auch intravasal Amyloid abgelagert wird, weshalb zur Gewebeprobeentnahme eine starre Bronchoskopie vorgezogen werden sollte. Tödliche Blutungen und eine Luftembolie (aufgrund der starren Gefäße) wurden beschrieben. Auffällig ist die recht weiche Konsistenz der Amyloidmassen. Durch die Bronchialverlegung, kann es zu Ventilstenosen, Atelektasenbildung sowie zystischer Bronchiektasenbildung kommen (Abb. 5-15). Plaquesartige Amyloidablagerungen können zu Trachealstenosierungen führen. Es wird vermutet, dass die Tracheopathia osteochondritica aus dieser Form der trachealen Amyloidablagerung entsteht.

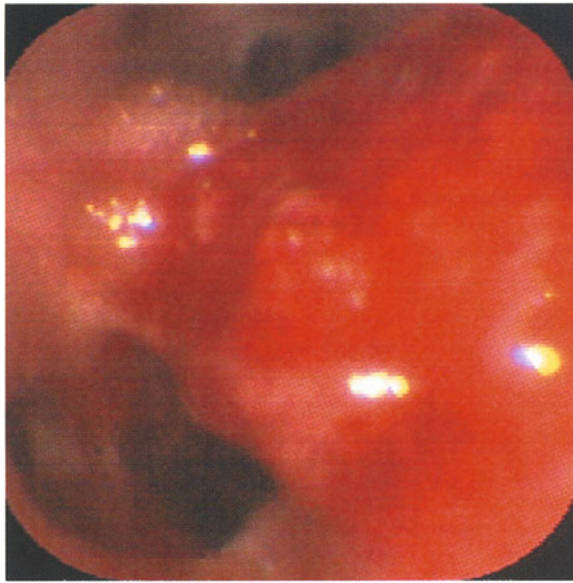


Abb. 25-14. Bronchoskopischer Aspekt der bronchialen Amyloidose (linke Oberlappencarina)

Amyloidtumore können mit Biopsiezange und Laser abgetragen werden. Alternativ wird auch die Bougierung beschrieben. Der Verlauf ist meist gutartig und das Wachstum der Polypen sehr langsam.

■ **Noduläre Verlaufsform.** Diese Form ist charakterisiert durch solitäre oder multiple Rundherde (Abb. 25-16). Für das Sjögren-Syndrom wurden mehrfach eine Assoziation mit Amyloidablagerungen in Form multippler Rundherde beschrieben. Diese Amyloidherde wach-



Abb. 25-15. Thorax-HRCT bei bronchialer Amyloidose mit poststenotischen zystischen Bronchiektasien

sen ebenfalls sehr langsam und können kalzifizieren bzw. einschmelzen. Meist sind es Zufallsbefunde und die Diagnose erfolgt beim Bronchialkarzinomausschluss. Die Assoziation solitärer Amyloidoseherde mit Bronchialkarzinomen, insbesondere in unmittelbarer Nachbarschaft, darf jedoch nicht übersehen werden.

Eine spezifische *Therapie* ist nur bei Blutungsneigung in Erwägung zu ziehen. Prinzipiell sollte bei der Probeentnahme das Material auch immunhistochemisch auf die Art des Amyloids hin untersucht werden, um Rückschlüsse auf eine zugrunde liegende Erkrankung ziehen zu können. Bei Diagnosestellung sollte diese dann zunächst angegangen werden.

■ **Diffuse alveolarseptale Amyloidose.** Diese Form des Lungenbefalls wird meist im Rahmen einer generalisierten Amyloidose mit diffusem Organbefall beobach-

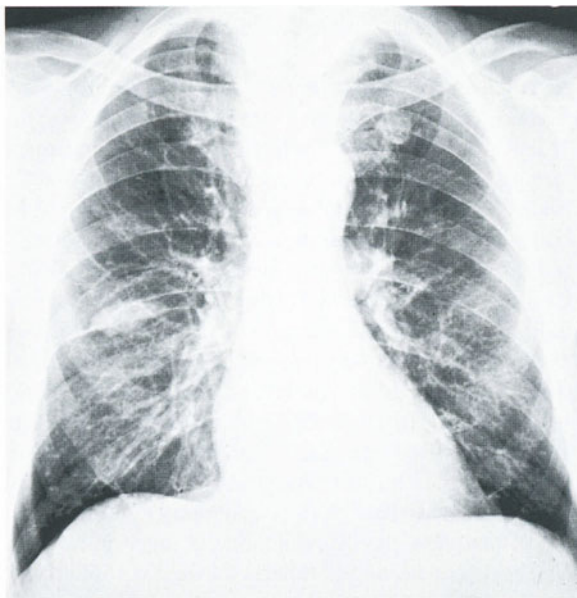


Abb. 25-16. Isolierter Rundherd (RB2) bei der nodulären Verlaufsform der Amyloidose im Thoraxröntgen und im Thorax-CT

tet. Die Diagnose erfolgt häufig erst recht spät. Die Patienten klagen wie bei einer interstitiellen Lungenerkrankung über Belastungsdyspnoe. Es kommt zu einer restriktiven Ventilationsstörung mit Einschränkung der Diffusionskapazität und respiratorischer Partialinsuffizienz. Da auch die pulmonalen Gefäße mit einbezogen werden, kann klinisch eine pulmonale Hypertonie im Vordergrund stehen. Die Prognose ist meist nicht durch den pulmonalen, sondern durch den kardialen Befall bestimmt. Echokardiographisch findet sich meist eine linksventrikulären Hypertrophie (Wandinfiltation) mit diastolischer Funktionsstörung. Hierzu fällt ein diskrepanter EKG-Befund mit Niedervoltage und Rechterherzbelastungszeichen auf. Im Pulmonalkatheter lässt sich früher als in der Echokardiographie eine restriktive Kardiomyopathie mit „Dip-Plateau-Phänomen“ nachweisen. Meist tritt der pulmonale Befall im Rahmen einer generalisierten Amyloidose klinisch hinter anderen Organmanifestationen zurück. Besonders typisch ist eine Makroglossie (Abb. 25-17), die Neigung zur Hämatomausbildung (insbesondere im Gesicht: atraumatisches Brillenhämatom) und eine Amyloidniere mit Proteinurie. Aber auch Stimmbänder, Gefäße, das ZNS-System, Ureteren, Gelenke, Knochen, Haut und der Gastrointestinaltrakt können involviert sein. Eine ausgeprägte Makroglossie kann auch zu einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom führen.

Soweit möglich sollte die zur Amyloidablagerung führende Grunderkrankung beseitigt bzw. behandelt werden. Bei AL-Amyloidosen im Rahmen eines Plasmozytoms oder einer monoklonalen Gammopathie ist das Ziel, die Immunglobulinproduktion zu reduzieren. Meist werden Alkylantien und Prednison eingesetzt. Unter Umständen ist auch eine Stammzelltransplantation zu diskutieren. Bei Patienten mit einer chronischen Entzündung besteht das Ziel im Beenden bzw. Reduzieren der Entzündungsreaktion, erkennbar am Absinken



Abb. 25-17. Makroglossie und Schleimhauteinblutungen bei generalisierter Amyloidose

der Entzündungsparameter CRP und BSG. Bei Autoimmunerkrankungen bedeutet dies den Einsatz entsprechender Immunsuppressiva. Bei Patienten mit Mittelmeerfieber wurde durch Colchicungabe die Rate der an Amyloidose erkrankten Patienten von 30% auf 0,5% gesenkt.

25.4

Neuroektodermale Krankheiten

A. PRASSE

25.4.1

Tuberöse Sklerose

Die Lungenbeteiligung bei tuberöser Sklerose entspricht dem klinischen Bild der Lymphangioliomyomatose und wurde dort bereits behandelt.

25.4.2

Neurofibromatose von Recklinghausen

Die Neurofibromatose von Recklinghausen ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die durch das Auftreten von multiplen „Cafe-au-lait-Flecken“ und kutanen Tumoren (Neurofibrome, Fibrome, Neurinome) gekennzeichnet ist. Diese Tumore können jedoch auch insbesondere im ZNS, nur gelegentlich in der Lunge bzw. in der Thoraxwand, auftreten. Bei 20% der Patienten tritt eine interstitielle Lungenerkrankung auf. Im Thoraxröntgenbild sind bibasale retikuläre Infiltrate u. U. in Kombination mit bullösen Oberlappenveränderungen sichtbar. Lungenfunktionell besteht eine kombinierte Ventilationsstörung. Die Genese der Lungenfibrose ist ungeklärt. Über ein gehäuftes Auftreten von Adenokarzinomen, die sich histologisch aus den bullösen Veränderungen ableiten, wurde berichtet.

25.5

Entzündliche Darmerkrankungen mit pulmonaler Beteiligung

A. PRASSE

Sowohl bei Patienten mit Morbus Crohn als auch mit Colitis ulcerosa wurde über ein vermehrtes Auftreten interstitieller und bronchialer Lungenerkrankungen berichtet. Die pulmonale Hauptmanifestation bei der Colitis ulcerosa ist vor allem die Bronchiektasenbildung, die der Colitis ulcerosa zeitlich auch vorausgehen kann. Auch über das Auftreten einer Panbronchiolitis, von Bronchialstenosierungen und einer Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia wurde berichtet. Gelegentlich lässt sich eine pulmonale granulomatöse Ent-

zündung sowohl bei Morbus Crohn als auch bei Colitis ulcerosa nachweisen. Am häufigsten kommt es jedoch im Rahmen einer pulmonalen Beteiligung bei Morbus Crohn zu einer häufig subklinisch verlaufenden lymphozytären Alveolitis. Etwa bei der Hälfte aller Patienten lässt sich diese in der BAL nachweisen. Überproportional häufig lässt sich hierzu passend eine Diffusionsstörung zeigen. Gelegentlich können auch radiologische Veränderungen erfasst werden. Falls überhaupt eine Therapieindikation besteht, spricht die lymphozytäre Alveolitis in der Regel auf eine orale Kortisontherapie an. Differentialdiagnostisch ist eine pulmonale Nebenwirkung der häufig eingesetzten Sulfasalazintherapie zu erwägen.

Literatur

- Asherson RA, Cervera R (1995) Review: antiphospholipid antibodies and the lung. *J Rheumatol* 22/1: 62–66
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC et al. (1998) Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine* 77/3: 195–207
- Austin HA, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Sternberg AD, Plotz PH, Decker, JL (1986) Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 314/10: 614–619
- Baydur A, Mongan ES (1988) Thoracic manifestations in rheumatoid arthritis. *Sem Respir Med* 9: 305–317
- Bouros D, Nicholson AC, Polychronopoulos V, du Bois RM (2000) Acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 15: 412–418
- Cannon GW, Zimmermann GA (eds) (1990) *The lung in rheumatic diseases*. Dekker, New York, Basel
- Caplan A (1953) Certain radiological appearances in the chest of coal miners suffering from rheumatoid arthritis. *Thorax* 8: 29–37
- Crausman RS, Achenbach GA, Pluss WT, O'Brien RF, Jennings CA (1995) Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 22/3: 554–556
- Crausman RS, Jennings CA, Tudor RM, Ackerson LM, Irvin CG, King TE Jr (1996) Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 153/1: 426–435
- Constantopoulos SH, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM (1985) Respiratory manifestations in primary Sjögren's syndrome: a clinical, functional, and histologic study. *Chest* 83: 226–229
- Dickey BF, Myers AR (1984) Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum* 14: 60–76
- Erkan F (1999) Pulmonary involvement in Behçet disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 5/5: 314–318
- Fauci AS, Barton H, Katz P, Wolff S (1983) Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 98: 76–85
- Geddes DM, Corrin B, Brewerton DA (1977) Progressive airway obliteration in adults and its associations with rheumatoid. *QJ Med* 184: 427–444
- Genth E, Kaufmann S, Mierau R (1993) Das Anti-(Aminoacyl-tRNA-)Synthetase-Syndrom (Jo-1-Syndrom). *Akt Rheumatol* 18: 113–119
- Gross WL (1999a) Primär systemische Vaskulitiden. Teil I: Allgemeine Übersicht. *Internist* 40/7: 779–794
- Gross WL (1999b) Primär systemische Vaskulitiden. Teil II: Krankheitsbilder. *Internist* 40/9: 951–968
- Gross WL (1999c) Primär systemische Vaskulitiden. Teil III: Pathogenese und Therapie. *Internist*. 40/11: 1194–1215
- Gross WL (1999d) New concepts in treatment protocols for severe systemic vasculitis. *Current Opinion in Rheumatology*. 11/1: 41–46
- Guzman LR, Gall EP, Pitt M, Lull G (1978) Psoriatic spondylitis: association with advanced nongranulomatous upper lobe pulmonary fibrosis. *JAMA* 239: 1416–1417
- Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S, Hughes GR (1983) Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2/8361: 1211–1214
- Harris N (1994) *Antiphospholipid syndrome*. In: Klippel JH, Dieppner PA (eds) *Rheumatology*. Mosby, St. Louis Baltimore Boston
- Hunninghake GW, Fauci AS (1979) Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis* 119: 471–503
- International Study Group for Behçet's Disease (1990) Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 335/8697: 1078–1080
- Jenette JC, Falk RJ (1997) Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 337: 1512–1523
- Jenette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. (1994) Chapel Hill: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37/2: 187–192
- Lamprecht P, Gause A, Gross WL (1999) Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 42/12: 2507–2516
- Langford CA, Sneller MC, Hallahan CW et al. (1996) Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 39/10: 1754–1760
- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA et al. (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 33: 1101–1107
- Mahadeva R, Walsh G, Flower CDR, Shneerson JM (2000) Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 15: 41–48
- Nugent AM, Elliott H, McGuigan JA, Varghese G (1996) Pulmonary amyloidosis: treatment with laser therapy and systemic steroids. *Respiration Medicine* 90: 433–435
- Perez T, Remy Jardin M, Cortet B (1998) Airways involvement in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1658–1665
- Pines A, Kaplinsky N, Olchovsky D, Rozenman J, Frankl O (1985) Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: clinical features of its subgroups. Prognostic and therapeutic implications. *Rev Chest* 88: 129–135
- Prakash UBS, Luthra HS, Divertie MB (1985) Intrathoracic manifestations in mixed connective tissue disease. *Mayo Clin Proc* 60: 813–821
- Reuter M, Schnabel A, Wesner F, Tetzlaff K, Risheng Y, Gross WL, Heller M (1998) Pulmonary Wegener's granulomatosis: correlation between high-resolution CT findings and clinical scoring of disease activity. *Chest* 114/2: 500–506
- Rosenow EC, Strimlan CV, Muhm JR et al. (1977) Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *May Clin Proc* 52: 641
- Röther E, Kempis J von, Peter HH (1999) *Rheumazentrum Südbaden: Kriterien zur Diagnose oder Klassifikation rheumatischer Erkrankungen*, 3. Aufl.
- Sakane S, Mitsuhiro T, Suzuki N, Inaba G (1999) Behçet's Disease. *N Engl J Med* 341/17: 1284–1291
- Salmeron G, Greenberg SD, Lidsky MD (1981) Polymyositis and diffuse interstitial lung disease. A review of the pulmonary histopathologic findings. *Arch Intern Med* 141: 1005–1010
- Schnabel A, Reuter M, Csernok E, Richter C, Gross WL (1999) Subclinical alveolar bleeding in pulmonary vasculitides: correlation with indices of disease activity. *Eur Respir J* 14/1: 118–124
- Segal R, Caspi D, Tisher M et al. (1988) Accelerated nodulosis and vasculitis during methotrexate therapy for RA. *Arthritis Rheum* 31: 1182–1185
- Silberstein SL, Barland P, Grayzel AL (1980) Pulmonary dysfunction in systemic lupus erythematosus: prevalence, classification and correlation with other organ involvement. *J Rheumatol* 7: 187–195
- Skinner M, Anderson JJ, Simmon SR et al. (1996) Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicine alone. *Am J Med* 100: 290–298
- Sullivan WD, Hurst DM, Harmon CE (1984) A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine* 63: 92–107

- Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes EL, Rodnan GP, Medsger TA jr (1986) Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 29:515-524
- Yoshida S, Akizuki M, Mimori T, Yamagara H, Inada S, Homma M (1983) The precipitating antibody to an acidic nuclear protein antigen, the Jo-1, in connective tissue disease. A marker for a subset of polymyositis with interstitial pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum* 26:604-611
- Yousem SA, Colby TV, Carrington CB (1985) Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 131:770-777