

Interstitielle Lungenerkrankungen

Die histopathologische Untersuchung von Lungengewebeproben bei Verdacht auf eine parenchymatöse Lungenerkrankung wird von den klinischen Kollegen erbeten, wenn eine Diagnose anhand der klinischen, radiologischen und BAL- (bronchioalveoläre Lavage-) Befunde nicht zuverlässig möglich ist. Bei den Gewebeproben handelt es sich entweder um transbronchial entnommene Lungenbiopsien (TBB) oder „Lungenkeile“, die heute vorwiegend mittels der Video-assistierten Thorakoskopie (VATS) gewonnen werden. Eine wichtige Voraussetzung für die Einordnung des morphologischen Bildes ist die Kenntnis der klinischen und radiologischen Befunde sowie der Kranken- und Berufsanamnese.

Bei der pathologisch-anatomischen Begutachtung sollte man sich stets vor Augen halten, dass insbesondere bei fibrosierenden Lungengerüsterkrankungen nur eine Momentaufnahme eines in der Regel bereits über Monate oder Jahre chronisch verlaufenden Lungenprozesses vorliegt und verschiedene Lungenerkrankungen im Endstadium als Lungenfibrose imponieren können. Ohne klinische Angaben oder weiterführende analytische Untersuchungen ist häufig ein Rückschluss auf die Ätiologie nicht möglich.

Parenchymatöse Lungenerkrankungen als Folge einer beruflichen Staub- oder Faserexposition können in der Regel nur unter Einsatz ergänzender analytischer Verfahren [Röntgenmikroanalyse (EDX), Elektronen-Energie-Verlust-Spektroskopie (EELS), Lungenstaubanalyse] und bei genauer Kenntnis der beruflichen Vorgesichte eingeordnet werden.

Für die Begutachtung sind in den meisten Fällen HE-, EvG- und Fe-Färbungen ausreichend. In allen Fällen sollte eine polarisationsoptische Untersuchung durchgeführt werden, da Ablagerungen von Fremdstoffen sonst leicht übersehen werden können (z. B. Fixerpneumopathie, Talkose, „reine“ Silikose). Bei Nachweis eines intraalveolären eosinophilen Materials (Differenzialdiagnose: Pneumocystis-carinii-Pneumonie, Alveolarproteinose, Lungenödem) oder Verdacht auf eine Pilzinfektion sind PAS- und Grocott-Färbungen notwendig. Immunhistochemische Zusatzuntersuchungen sind z. B. bei Verdacht auf eine Langerhans-Zell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose oder parenchymatöse Lungenerkrankung im Säuglingsalter notwendig. Eine transmissionselektronenmikroskopische Untersuchung ist bei allen parenchymatösen Lungenerkrankungen im Säuglingsalter anzustreben. Die Befunderhebung sollte systematisch nach einem festen Raster durchgeführt werden:

1. Art und Größe des Untersuchungsgutes (transbronchiale Biopsie, „offene“ Lungenbiopsie),
2. Beurteilung der Bronchien/Bronchioli, Gefäße, Lungenparenchym und Pleura
 - a) Charakterisierung der zellulären (Entzündungszellen, Fibroblasten, Langerhans-Histiozyten, Granulome usw.) und azellulären Komponenten (Ödem, Alveolarproteinose, Amyloid, Kollagenfasern, elastische Fasern, Fremdstoffe usw.),

- b) Charakterisierung der Verteilung des Infiltrates (luminal, mural, fokal/diffus assoziiert mit bestimmten Strukturen z. B. Bronchien, Gefäße, Alveolarsepten, Pleura).

Bei der leider nicht seltenen pauschalen klinischen Angabe „Abklärung eines unklaren Lungenprozesses“ kann der Pathologe häufig nur eine Beschreibung erstellen. Eine abschließende Einordnung der pathologisch-anatomischen Befunde sollte immer nur in Zusammenschau mit den klinischen und radiologischen Befunden erfolgen. Im Folgenden werden die wichtigsten parenchymatösen Lungenerkrankungen dargestellt.

Interstitielle Lungenerkrankungen im Frühgeborenen- und Säuglingsalter

Atemnotsyndrom des Frühgeborenen

Das Atemnotsyndrom des Frühgeborenen („infant respiratory distress syndrome“/IRDS; [30, 31]) war vor Einführung der Surfactant-Therapie und der Gabe von Steroiden vor der Geburt zur Induktion der Lungenreife eine häufige Todesursache und Ursache der schweren respiratorischen Insuffizienz des Frühgeborenen. Gefährdet sind insbesondere Frühgeborene vor der 28. Schwangerschaftswoche, bei denen eine respiratorische Insuffizienz in 60–80% der Fälle postnatal beobachtet wird. In der Pathogenese des IRDS spielt eine nicht ausreichende Menge an pulmonalem Surfactant („surface active agent“)

Tabelle 1

Klassifikation der Erkrankungen des pulmonalen Surfactant-Systems

	TYP I	TYP II	TYP III			
			a	b	c	d
Erkrankungsbeginn	Neugeborenen- und Säuglingsalter	Neugeborenen- und Säuglingsalter	Neugeborenen-, Säuglings-, Kindes- und Erwachsenenalter			
Immunhistochemische und biochemische Befunde	Intraalveoläre Akkumulation von SP-A Intraalveoläre Akkumulation eines N-terminal insuffizient prozessierten SP-C ; Fehlen von reifem SP-B	Intraalveoläre Akkumulation von proSP-B, SP-B, SP-C und SP-D				
Assoziierte Lungenveränderungen	Bei Beatmung mit hohen Drücken und Sauerstoffkonzentrationen Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie	Variabel ausgeprägte interstitielle Fibrose und intraalveoläre Akkumulation von Makrophagen (CPI)	Keine			
Ursachen	Kongenital: SFT-PB-Mutationen (121ins2 usw.)	Kongenital: SFTPC-Mutationen, ABCA3-Mutationen , selten SFTPB-Mutationen oder unklare Ätiologie	Kongenital: Mutationen in der gemeinsamen β -Kette des GM-CSF/IL-3/IL-5-Rezeptors	Kongenital: unklare Ätiologie	Erworben: GM-CSF-Autoantikörper , oder unklare Ätiologie	Sekundär: Lysinurie, Fanconi-Anämie, Stäube, hämatologische Grunderkrankungen usw.
Therapie	Lungentransplantation	Experimentell: Lungenvasculature, immun-suppressive Therapie, Lungentransplantation	Allogene Stammzelltransplantation	Lungenlavage	Lungenlavage, bei Nachweis eines GM-CSF-Autoantikörpers; alternativ: Applikation von GM-CSF; bei sekundärer PAP zusätzlich Beseitigung oder Therapie der Ursache	
Klinischer Verlauf	Schwere respiratorische Insuffizienz, ohne Lungentransplantation letal	Häufig schwere respiratorische Insuffizienz, häufig letal	Wahrscheinlich nicht letal	Unklar	In der Regel nicht letal	

aufgrund einer inadäquaten Synthese, Sekretion oder intraalveolären Transformation eine wichtige Rolle.

Ein Atemnotsyndrom kann auch bei reifen Säuglingen aufgrund einer Lungenschädigung und damit verbundenen Inaktivierung des Surfactants z. B. im Rahmen von Geburtskomplikationen, einer Mekoniumaspiration, einer viralen oder bakteriellen Infektion auftreten.

Aufgrund der beim IRDS nachweisbaren hyalinen Membranen in der Lunge wird die Erkrankung auch als „hyaline membrane disease“ bezeichnet. Morpho-

logisch ist das Bild eines IRDS ähnlich dem ARDS („adult respiratory distress syndrome“).

Klinisch entwickeln die Frühgeborenen unmittelbar postnatal oder wenige Stunden nach der Geburt bei einem „klassischen“ IRDS eine Zynose, Tachypnoe, Nasenflügeln, interkostale Einziehungen während der Inspiration und ein expiratorisches Stöhnen. Radiologisch zeigt sich eine diffuse beidseitige Verschattung der Lungen mit einem positiven Luft-Bronchogramm. Bei einem schweren IRDS können die Frühgeborenen in der Folge

eine bronchopulmonale Dysplasie (BPD) entwickeln oder versterben.

Die Lungen von verstorbenen Frühgeborenen sind schwer, fest und fleischartig („beefy lung“) aufgrund eines Ödems und ausgedehnten Atelektasen. Histologisch finden sich im Lungengewebe ein interstitielles Ödem, eine Blutstauung, ekta-tische Lymphgefäße, eine Desquamation der Alveolardeckepithelien, eine Bronchiolitis, Atelektasen der Alveolen sowie ausgeweitete Ductus alveolares und Bronchioli ausgekleidet mit hyalinen Membranen. Hyaline Membranen sind kompakte Mas-

Pathologie 2006 · 27:116–132
DOI 10.1007/s00292-006-0823-4
© Springer Medizin Verlag 2006

F. Brasch

Interstitielle Lungenerkrankungen

Zusammenfassung

Interstitielle Pneumonien sind seltene Erkrankungen, die eine diagnostische Herausforderung darstellen. Erst durch die gemeinsamen Anstrengungen der ERS (European Respiratory Society) und ATS (American Thoracic Society) ist es gelungen, die in Europa und Nordamerika unterschiedliche Nomenklatur der interstitiellen Lungenerkrankungen (Alveolitis vs. interstitielle Pneumonie) im Erwachsenenalter zu vereinheitlichen und die diagnostischen Kriterien klar und eindeutig zu definieren. Die ATS/ERS-Klassifikation aus dem Jahre 2002 umfasst 7 Entitäten: gewöhnliche („usual“) interstitielle Pneumonie (UIP), nichtspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP), desquamative interstitielle Pneumonie (DIP), respiratorische Bronchiolitis mit assoziierter interstitieller („lung disease“) Lungenerkrankung (RB-ILD), kryptogen organisierende Pneumonie (COP), lymphozytäre interstitielle Pneumonie (LIP), akute intersti-

tielle Pneumonie (AIP). Problematisch ist die Anwendung der ATS/ERS-Klassifikation bei interstitiellen Lungenerkrankungen von Frühgeborenen, Säuglingen und Kindern, da eine UIP, RB-ILD und AIP in diesem Lebensabschnitt nicht vorkommen. Obwohl Säuglinge mit einer schweren respiratorischen Insuffizienz ein morphologisch der DIP oder NSIP ähnliches Bild aufweisen können, sollte diese Krankheitsentität aufgrund der Unterschiede in der Ätiologie, Pathogenese und Prognose als chronische Pneumonitis des Säuglings („chronic pneumonitis of infancy“/CPI) klassifiziert werden.

Schlüsselwörter

Interstitielle Pneumonie (UIP) · Parenchymatöse Lungenerkrankungen · ATS/ERS-Klassifikation · Chronische Pneumonitis des Säuglings

Interstitial pulmonary diseases

Abstract

Interstitial pneumonia is a rare disease, posing a diagnostic challenge to pneumologists, pediatricians, radiologists and pathologists. Only by the combined efforts of the European Respiratory Society (ERS) and the American Thoracic Society (ATS) has it been possible to standardize the formerly different European and Northern American nomenclature of interstitial lung diseases (alveolitis versus interstitial pneumonia) in adults and to clearly and unambiguously define the diagnostic criteria. The ATS/ERS classification of 2002 comprises seven entities: usual interstitial pneumonia (UIP), non-specific interstitial pneumonia (NSIP), desquamative interstitial pneumonia (DIP), respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease (RB-ILD), cryptogenic organizing pneumonia (COP),

lymphocyte interstitial pneumonia (LIP), and acute interstitial pneumonia (AIP). Using the ATS/ERS classification of interstitial pulmonary diseases in premature infants, infants and children is problematic, since UIP, RB-ILD and AIP do not occur at this age. Although infants with severe respiratory insufficiency may sometimes show morphological features similar to DIP or NSIP, this entity should rather be classified as chronic pneumonitis of infancy (CPI) because of differences in etiology, pathogenesis and prognostic outcome.

Keywords

Interstitial pneumonia (UIP) · Parenchymal pulmonary diseases · ATS/ERS classification · Chronic pneumonitis of infants

sen aus Plasmaproteinen, inaktiviertem Surfactant und Zelldetritus, die 3–4 Stunden nach Beginn der Symptome auftreten und die maximale Ausprägung nach etwa 12 Stunden zeigen. Eine besondere morphologische Variante sind gelbe hyaline Membranen, wenn gleichzeitig eine Hyperbilirubinämie vorliegt. Nach 2 Tagen lässt sich eine beginnende Organisation mit proliferierenden Fibroblasten im Interstitium und den Alveolen nachweisen, die in Abhängigkeit vom Schweregrad der Lungenschädigung zu einer restitutio ad integrum, einer Defektheilung oder einer BPD führt.

Bronchopulmonale Dysplasie

Die BPD stellt einen gestörten Reparatursprozess in der Lunge nach wiederholten und schweren Lungenschädigungen im Rahmen eines IRDS dar. Sie ist das Resultat einer durch intensivmedizinische Maßnahmen überlagerten primären Lungenschädigung. Die Diagnose einer BPD sollte bei „reifen“ Säuglingen mit einem Atemnotsyndrom (URDS/„unexplained respiratory distress syndrome“) sehr zurückhaltend und nur nach Ausschluss eines kongenitalen Surfactant-Defektes gestellt werden (Differenzialdiagnose: chronische Pneumonitis des reifen Säuglings/CPI).

Die Pathogenese der Erkrankung ist multifaktoriell, und neben der primären Lungenschädigung im Rahmen eines IRDS spielen Infektionen, das durch die Beatmung induzierte Barotrauma bei hohen Drücken, die Hyperoxie bei Beatmung mit hohen Sauerstoffkonzentrationen und Entzündungszellen, insbesondere Makrophagen und neutrophile Granulozyten sowie deren Mediatoren, eine wichtige Rolle [3, 4, 28].

Vor der Einführung der Surfactant-Therapie führte eine Beatmung von Neugeborenen abhängig vom Reifezustand in 5–40% der Fälle zu einer BPD. Die Übergänge von einem IRDS zu einer BPD sind fließend. Bei einer 28 Tage oder länger dauernden (chronischen) respiratorischen Insuffizienz infolge eines IRDS spricht man von einer BPD.

In der frühen Phase ist das morphologische Bild der BPD ähnlich dem IRDS mit hyalinen Membranen, einem interstitiel-

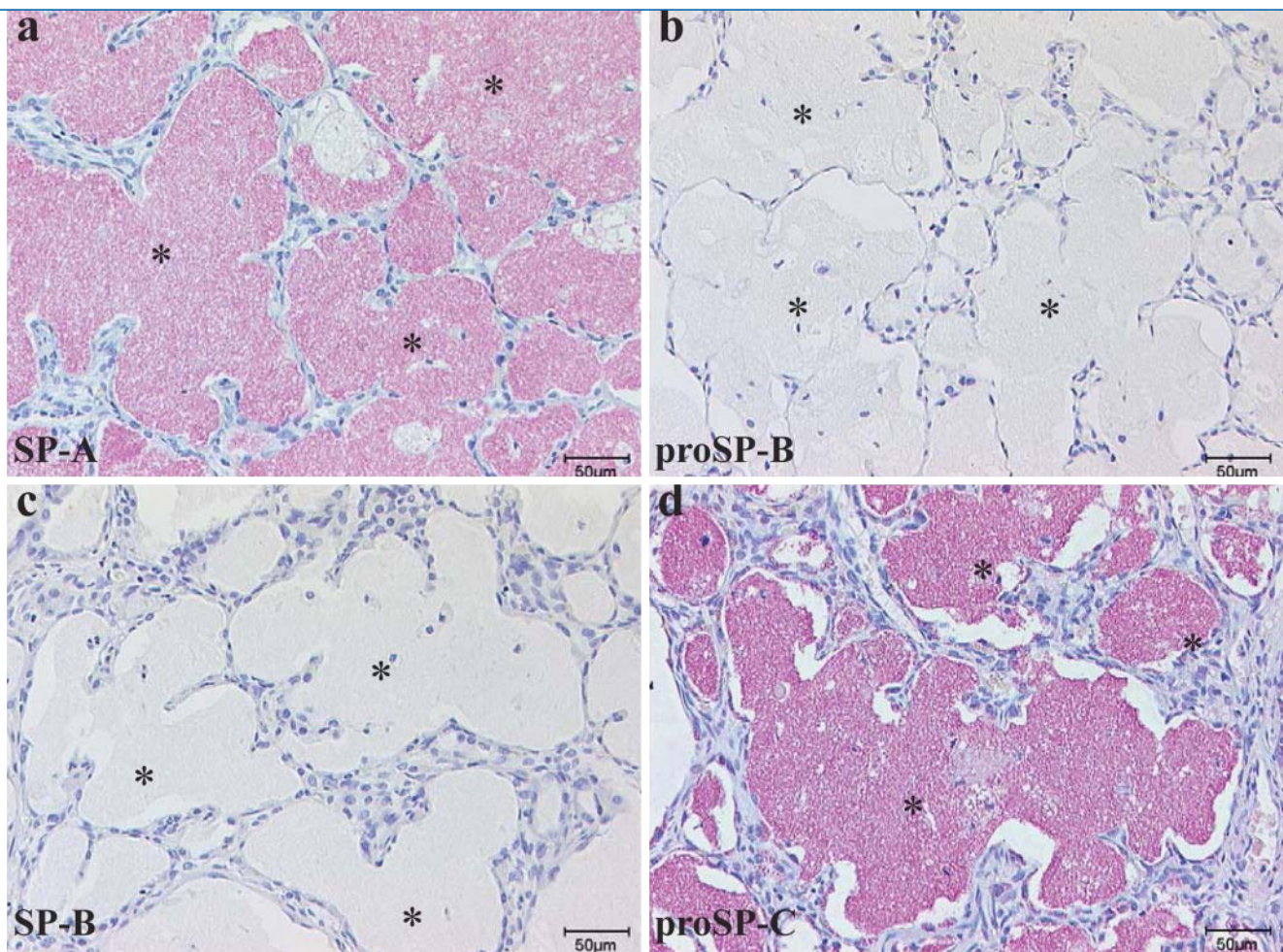


Abb. 1 ▲ Neonatale Alveolarproteinose bei hereditärer SP-B-Defizienz. Lungenbiopsie eines 3 Wochen alten reifen Neugeborenen mit klinisch unklarer schwerer respiratorischer Insuffizienz. a Morphologisch Alveolarproteinose mit einer starken Anfärbbarkeit des intraalveolär akkumulierten Materials für das Surfactant-Protein A. b–d Fehlen von Vorstufen und reifem Surfactant-Protein B bei gleichzeitiger intraalveolärer Akkumulation von Vorstufen des Surfactant-Proteins C. Molekulargentisch Nachweis einer 122delT-Mutation im SP-B-Gen

len und alveolären Ödem, einer Bronchiolitis und einer Fibroblastenproliferation. In der Organisations-/Reparationsphase liegen eine Hyperplasie und Hypertrophie der Typ-II-Pneumozyten (kuboidale Metaplasie des Alveolardeckepithels), eine Verbreiterung der Alveolarsepten durch proliferierende Fibroblasten und eine bindegewebige Organisation der hyalinen Membranen vor. In der chronischen Phase findet sich eine ungleichmäßige Entfaltung des Lungengewebes mit irregulären Vernarbungen und einem kleinzystischen Lungenumbau.

Gut korrelierend zu den morphologischen Befunden finden sich radiologisch in der Akutphase eine verschwommene Lungenstruktur, in der Organisationsphase herdförmig Verdichtungsareale und in der chronischen Phase kleinzystische Lun-

genveränderungen als Zeichen eines Umbaus.

Parenchymatöse Lungenerkrankungen im Neugeborenen-, Säuglings- und Kindesalter

Während das Spektrum der parenchymatösen Lungenerkrankungen im Jugendalter ähnlich dem im Erwachsenenalter ist, bedürfen die Erkrankungen im Neugeborenen-, Säuglings- und Kindesalter einer eigenständigen Betrachtung. Da die Ätiologie und Prognose der parenchymatösen Lungenerkrankungen im Neugeborenen-, Säuglings- und Kindesalter grundsätzlich verschieden ist vom Erwachsenenalter, sollte die ATS/ERS-Klassifikation der idiopathischen Pneumonien im Erwachsenenalter nicht angewendet wer-

den. Obwohl bei der chronischen Pneumonitis des Säuglings (CPI) aufgrund einer hereditären *ABCA3*-Defizienz im Vergleich zur kongenitalen Alveolarproteinose bei hereditärer *SP-B*-Defizienz die interstitielle Komponente mit vermehrt Fibroblasten in den Alveolarsepten in der Regel im Vordergrund steht, beruhen beide Erkrankungen auf einer primären Störung des pulmonalen Surfactant-Systems, die zu einer respiratorischen Insuffizienz führt.

Immunhistochemisch lässt sich auch bei der CPI eine vermehrte intraalveoläre Ansammlung eines abnormen Surfactant nachweisen. Da die Therapien der Erkrankungen des pulmonalen Surfactant-Systems unterschiedlich sind, ist basierend auf klinischen, histomorphologischen, biochemischen und molekularge-

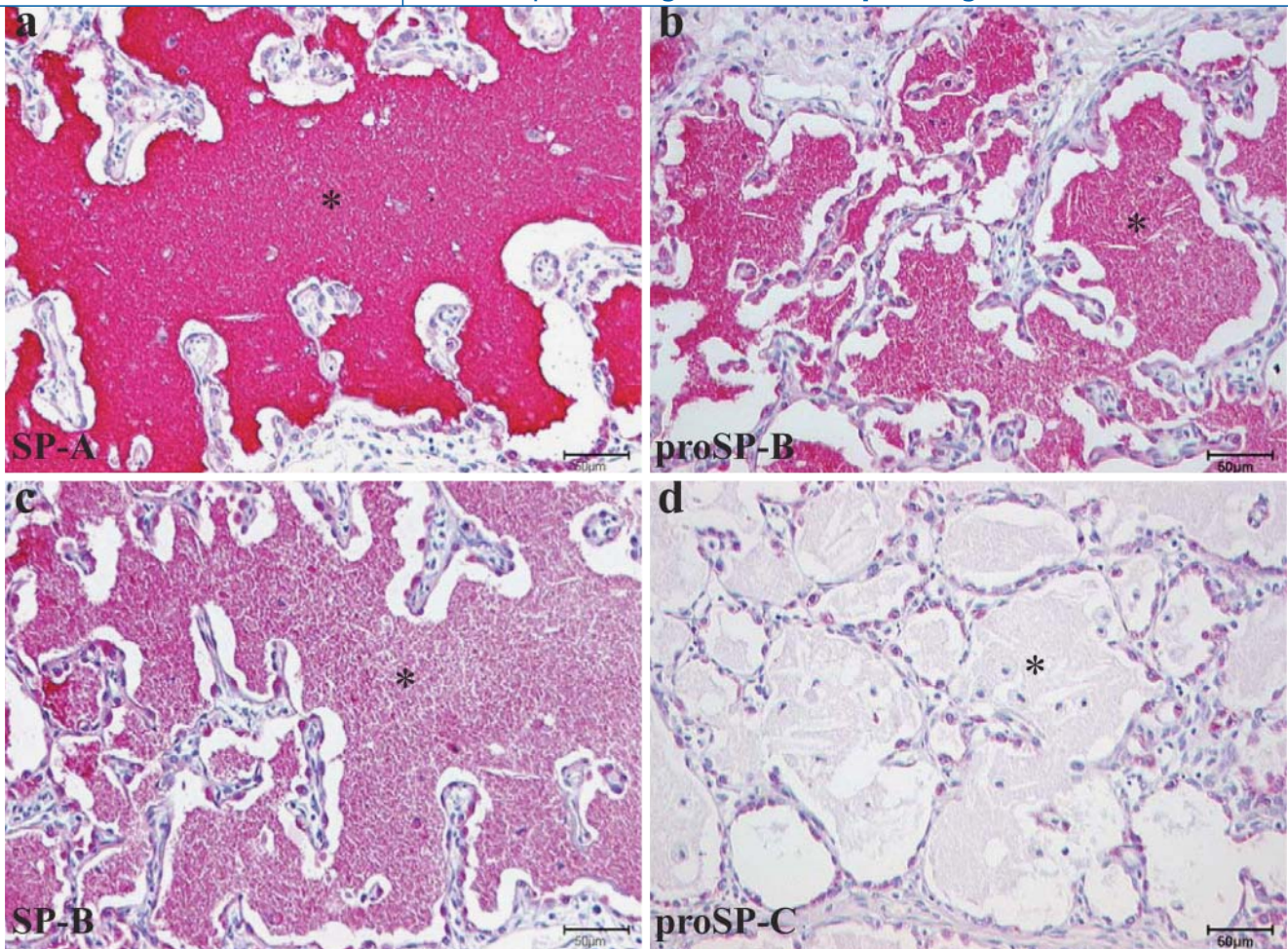


Abb. 2 ▲ Idiopathische Alveolarproteinose des Säuglings: Lungenbiopsie eines 12 Monate alten Säuglings mit klinisch unklarer schwerer respiratorischer Insuffizienz. a Alveolarproteinose mit einer starken Anfärbbarkeit des intraalveolär akkumulierten Materials für das Surfactant-Protein A. b,c Immunhistochemisch Nachweis sowohl von Vorstufen als auch reifem Surfactant-Protein B. d Vorstufen des Surfactant-Proteins C nur in Typ-II-Pneumozyten, aber nicht im Alveolarraum nachweisbar. Kein Nachweis einer Mutation im SP-B-Gen

netischen Befunden eine Subtypisierung notwendig (■ Tabelle 1) [5].

Pulmonale Alveolarproteinosen (PAP).

Die Alveolarproteinosen sind seltene Lungenerkrankungen, die durch eine *abnorme Akkumulation eines PAS-positiven Materials in den Alveolen* gekennzeichnet sind [39]. Das intraalveolär akkumulierte Material besteht vorwiegend aus (Phospho-) Lipiden und Surfactant-Proteinen (Lipo- bzw. Phospholipoproteinose). Die Häufigkeitsgipfel der Erkrankung liegen in der Neugeborenen-/Säuglingsperiode und zwischen dem 3. und 5. Lebensjahrzehnt.

Die „idiopathischen“ Alveolarproteinosen sind bei bislang allen untersuchten erwachsenen Patienten mit einem *IgG-Autoantikörper gegen den Granulozyten/Makrophagen-Kolonie-bildenden Faktor*

(GM-CSF) assoziiert [24, 47]. Die sekundären Alveolarproteinosen sind seltene Formen, die im Rahmen einer *lysini-schen Proteinintoleranz bei Säuglingen* (familiäre Proteinintoleranz), bei *Malignomen* (z. B. Lymphome), *hämatologischen Grunderkrankungen* (z. B. Fanconi-Anämie, Leukämien), *Autoimmunerkrankungen* (z. B. Immunglobulin-A-Mangel, HIV) und nach Exposition gegenüber *Stäuben* oder *Chemikalien* (u. a. Silizium, Aluminium, Titan, Zement, Zellulosefasern, „oral navy blue“, Insektiziden) auftreten können.

Patienten mit Alveolarproteinosen entwickeln klinisch häufig als erste Zeichen der Erkrankung Husten, eine reduzierte Belastbarkeit, Gewichtsverlust, Gedeihstörungen, langsam zunehmende Atembeschwerden und, nach längerem Verlauf,

eine Zyanose sowie respiratorische Insuffizienz. HR-CT-Untersuchungen zeigen Milchglasverschattungen sowie in der Hälfte der Fälle ein betont interstitielles Zeichnungsmuster mit einer Verdickung der Interlobärsepte („crazy paving“).

Morphologie: Histologisch sind die Alveolarproteinosen durch eine *intraalveoläre Akkumulation eines feingranulären PAS-positiven Materials* charakterisiert. Der typische BAL-Befund ist die milchig trübe Lavageflüssigkeit, die zytologisch durch ein granuläres eosinophiles und PAS-positives Material mit schaumigen Makrophagen charakterisiert ist. Die nur selten erforderliche ultrastrukturelle Untersuchung zeigt in den Alveolen Zelldebris und typische konzentrisch geschichtete Phospholipidlamellen. Eine starke und homogene immunhistochemische Färbung des

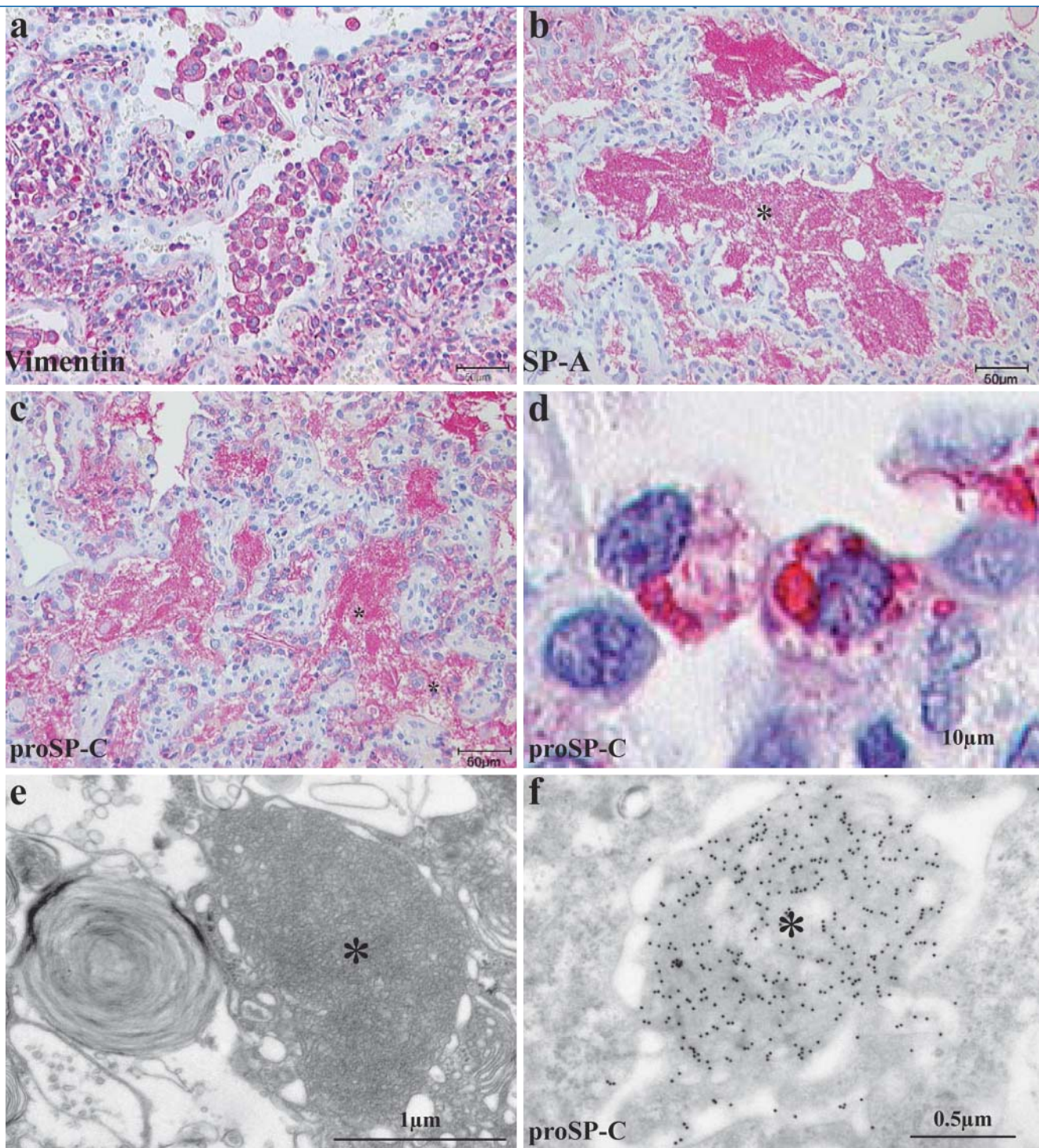


Abb.3 ▲ Chronische interstitielle Pneumonie des Säuglings bei heterozygoten SFTPC-Mutationen. Lungenbiopsien von 2 nichtbeatmeten Säuglingen mit einer schweren respiratorischen Insuffizienz bei heterozygoten I73T (a–c) und E66 K (d–f) SFTPC-Mutationen. a Hypertrophie und Hyperplasie der Typ-II-Pneumozyten, Verbreiterung der Alveolarsepten durch Fibroblasten und fokale intraalveoläre Ansammlung von Alveolarmakrophagen. b Fokal aberrante Alveolarproteinose mit intraalveolärer Akkumulation eines feingranulären, eosinophilen Materials mit Anfärbbarkeit für das Surfactant-Protein A. c Intraalveoläre Akkumulation von Vorstufen des Surfactant-Proteins C (proSP-C). d Bildung von intrazellulären Aggregaten von Vorstufen des Surfactant-Proteins C (proSP-C). e Ultrastrukturell in Typ-II-Pneumozyten Nachweis von Aggregaten aus kleinen Vesikeln. f Immunelektronenmikroskopischer Nachweis von Vorstufen des Surfactant-Proteins C (10 nm Goldpartikel) in den Aggregaten

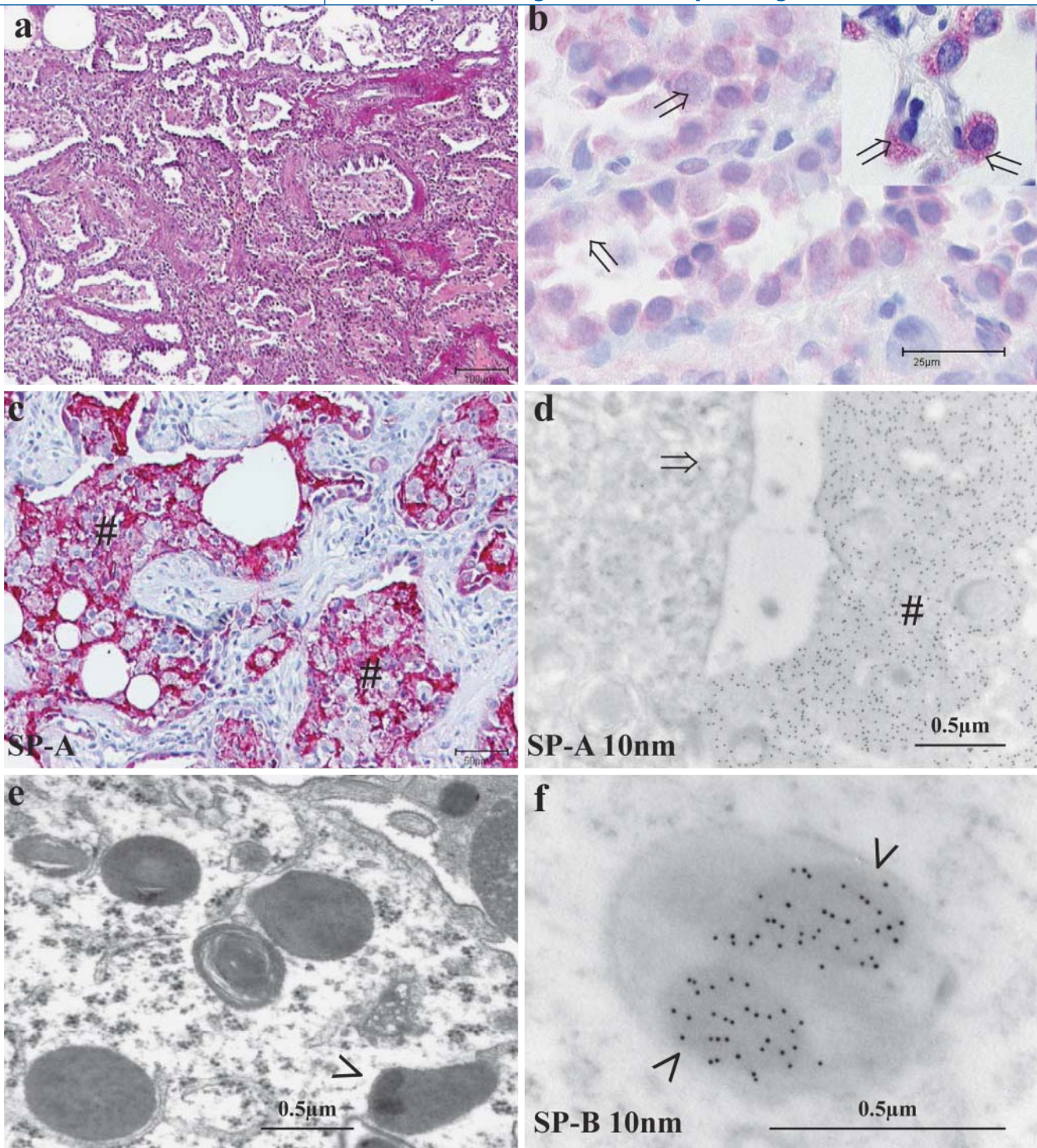


Abb.4 ▲ Chronische interstitielle Pneumonie des Säuglings bei homozygoten ABCA3-Mutationen: Lungenbiopsie eines Säuglings mit einer homozygoten c1897-1(IVS 14-1) G>C ABCA3-Mutation. a Verbreiterung der Alveolarsepten durch Fibroblasten und Kollagenfasern sowie intraalveolär vermehrte Makrophagen. b Im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Einschub rechts oben) ist das ABCA3-Protein in den Typ-II-Pneumozyten (Pfeile) reduziert. c,d Immunhistochemisch und immunelektronenmikroskopisch (10 nm Goldpartikel) Nachweis einer vermehrten intraalveolären Ansammlung des Surfactant-Proteins A. e Ultrastrukturell in den Typ-II-Pneumozyten „electron-dense-bodies“ (Pfeil) anstelle regulärer Lamellenkörperchen. f Immunelektronenmikroskopisch Nachweis von Aggregaten des Surfactant-Proteins B (10 nm Goldpartikel) in den „electron-dense-bodies“ (Pfeile)

intraalveolären Materials für das *Surfactant-Protein A* ist ein pathognomonischer Befund [6].

Differenzialdiagnosen: proteinreiches Lungenödemen, Pneumocystis-carinii-Pneumonie, Cholesterinpnemonie.

Kongenitale Alveolarproteinosen. Zu den kongenitalen Alveolarproteinosen werden alle primären Alveolarproteinosen gezählt, die sich innerhalb der ersten 12 Lebensmonate manifestieren [43]. Hierzu gehören die neonatalen Alveolarproteinosen bei einem hereditären SP-B-Mangel und einem Defekt der gemeinsamen β -Kette des GM-CSF/IL-3/IL-5-Rezeptors sowie per definitionem auch die „idiopathischen“ Alveolarproteinosen im Säuglingsalter [43].

Neonatale Alveolarproteinosen bei hereditärem SP-B-Mangel. Bislang sind bei Neugeborenen mit einem SP-B-Mangel mehr als 21 SFTPB-Mutationen beschrieben worden (■ **Abb. 1a–d**) [34, 35, 36]. Die 121ins2-Mutation im Exon 4 des SFTPB-Gens ist mit 50–60% die häufigste Mutation [33, 35, 36]. Die Erkrankung manifestiert sich in der Regel bei am Termin geborenen reifen Neugeborenen in den ersten Lebensstunden mit Stöhnen und Entwicklung einer Zyanose. In der Folge entwickeln die erkrankten Neugeborenen eine schwere beatmungspflichtige respiratorische Insuffizienz. Bei allen bislang identifizierten SP-B-Mutationen findet sich eine intraalveoläre Akkumulation eines N-terminal insuffizient prozessierten SP-C.

Die Surfactant-Substitutionstherapie, Glukokortikoide, spezielle Beatmungsfor-

men einschließlich der extrakorporalen Membranoxygenierung und die inhalative NO-Therapie führen allenfalls zu einer vorübergehenden Besserung. Die einzige therapeutische Option ist bislang die Lungentransplantation [19].

Neonatale Alveolarproteinosen bei einem Defekt der gemeinsamen β -Kette des GM-CSF/IL-3/IL-5-Rezeptors. GM-CSF und der GM-CSF-Rezeptor spielen bei der Regulation der Surfactant-Homöostase eine entscheidende Rolle [9, 14, 32, 40]. Bislang wurde nur bei wenigen Kindern mit einer Alveolarproteinose, deren klinische Symptomatik in der Neonatalperiode begonnen hat, eine Mutation in der gemeinsamen β -Kette des GM-CSF/IL-3/IL-5-Rezeptors identifiziert [13].

Idiopathische Alveolarproteinosen im Säuglingsalter. Das histomorphologische und immunhistochemische Befundspektrum der idiopathischen Alveolarproteinosen im Säuglingsalter (■ **Abb. 2a–d**) sind identisch mit den Alveolarproteinosen im Erwachsenenalter. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung bei den Säuglingen jedoch häufig mit einer schweren respiratorischen Insuffizienz. Zusätzlich können die Säuglinge neurologische Symptome, pathologische Leberwerte und zahlreiche weitere Symptome ohne eine klinisch klar zu definierende Grunderkrankung aufweisen. Die Therapie der Wahl ist die Lungenlavage.

Sekundäre Alveolarproteinosen im Säuglingsalter. Sekundäre Alveolarproteinosen treten bei Säuglingen und Kindern insbesondere in Assoziation mit „Respiratory-

syncytial-virus-Infektionen“, schweren Immundefizienzsyndromen oder der lysinurischen Proteinintoleranz (Lysinurie) auf. Immunhistochemische Befunde liegen bislang nicht vor. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich die sekundären Alveolarproteinosen im Säuglingsalter nicht von denjenigen im Erwachsenenalter unterscheiden.

Chronische interstitielle Pneumonie des Säuglings. Bei der CPI (■ **Abb. 3a–f**, ■ **Abb. 4a–f**) [21] handelt es sich um eine Erkrankung des Säuglings, die sowohl klinisch als auch pathologisch-anatomisch schwer zu diagnostizieren ist. Obwohl es durchaus nachvollziehbar ist, das morphologische Bild in Anlehnung an die ATS/ERS-Klassifikation der idiopathischen Pneumonien im Erwachsenenalter als NSIP oder DIP zu klassifizieren, sollte dies vermieden werden, da die Erkrankung in vielen Fällen letal verläuft und in nicht wenigen Fällen durch Zusatzuntersuchungen ein kongenitaler oder durch sporadische Mutationen erworbener Surfactant-Defekt (*ABCA3*- oder *SFTPC*-Mutationen) nachgewiesen werden kann [7, 16, 44, 45].

Klinisch liegt bei den erkrankten Säuglingen eine unklare Lungenerkrankung mit einer schweren respiratorischen Insuffizienz (URDS) vor. Histologisch finden sich Kombinationsbilder einer interstitiell akzentuierten, zellreichen oder fibrosierenden Lungenerkrankung (ähnlich einer NSIP), einer Hyperplasie und Hypertrophie der Typ-II-Pneumozyten, einer intraalveolären Akkumulation von Alveolar-makrophagen (ähnlich einer DIP) und ei-

Hier steht eine Anzeige.

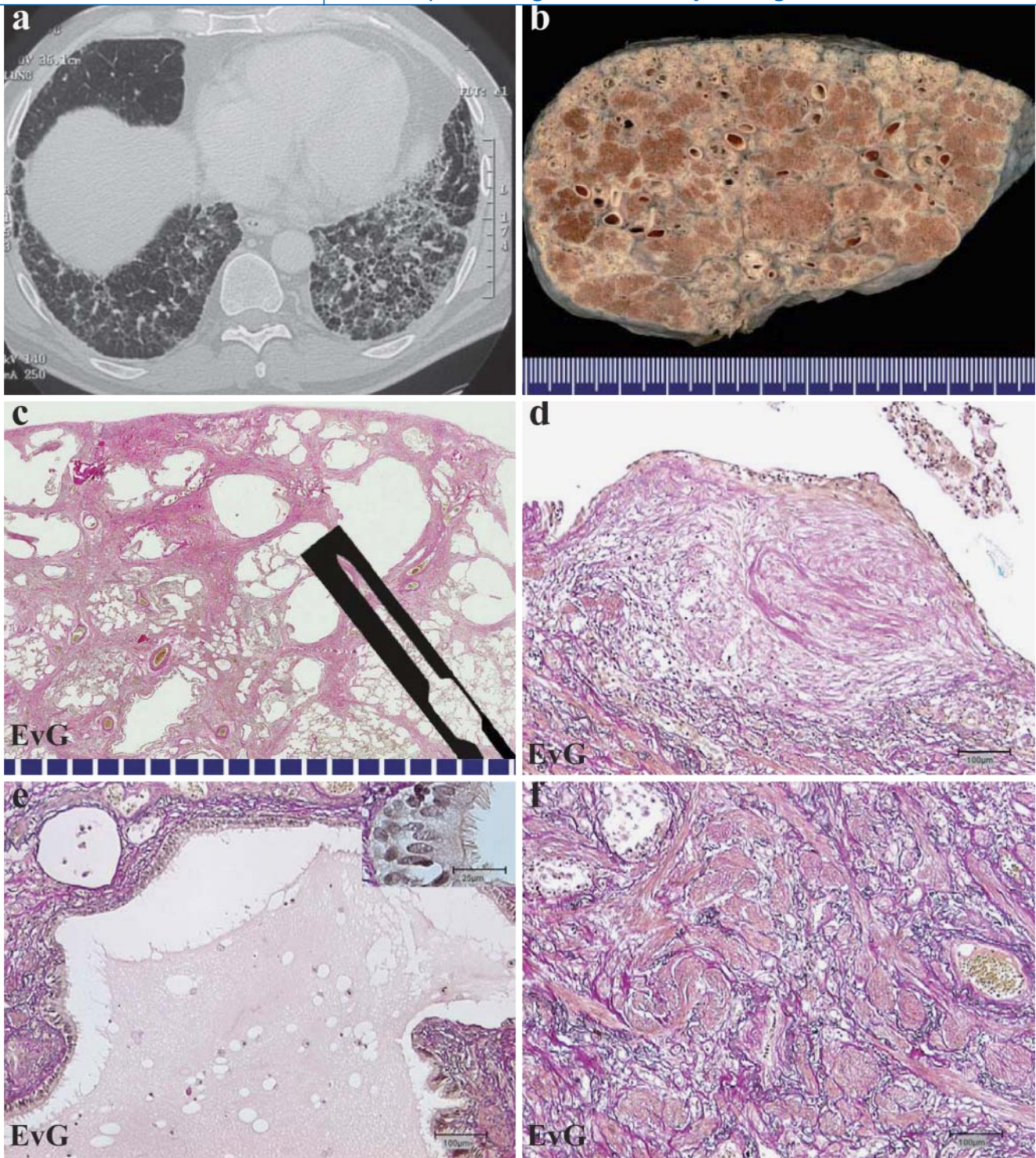


Abb.5 ▲ UIP. 60-jähriger Patient, klinisch mit einer restriktiven Ventilationsstörung. a In der HR-CT retikuläre Zeichnungsvermehrung, betont subpleural, sowie honigwabentartiges Muster. b,c Korrespondierend zur HR-CT in der explantierten Lunge ein betont subpleuraler honigwabentartiger Lungenaufbau mit unmittelbar nach zentral angrenzendem weitgehend erhaltenen Lungenparenchym (räumliche Heterogenität). Abhängig von der Entnahmeposition in der TBB normales oder fibrotisch umgebautes Lungenparenchym (c). Nachweis von so genannten Fibroblastenfoki (d). e Die wabenförmig umgebauten Lufträume sind häufig ausgekleidet von einem respiratorischen Epithel (Bronchiolisation) sowie intraluminal einer Sekretretention. f In den fibrosierten Alveolarsepten gelegentlich eine Hyperplasie der glatten Muskulatur

ner vermehrten intraalveolären Akkumulation eines abnormen Surfactant (ähnlich einer PAP).

Ätiologisch spielen sowohl familiäre als auch sporadische SFTPC- und ABCA3-Mutationen, die ultrastrukturell durch „electron dense bodies“ in den Typ-II-Pneumozyten charakterisiert sind, eine wichtige Rolle [6]. Während heterozygote SFTPC-Mutationen mit einer intrazellulären Aggregatbildung (Aggresomen) oder intraalveolären Ansammlung eines abnormen SP-C-Proteins einhergehen, führen homozygote ABCA3-Mutationen zu einem Verlust oder einer erheblichen Reduktion des ABCA3-Proteins in den Typ-II-Pneumozyten [1, 7, 10, 16, 37, 44, 45, 48, 50].

Zelluläre interstitielle Pneumonie des Kindes („cellular interstitial pneumonitis“/CIP). Die zelluläre interstitielle Pneumonie/Pneumonitis ist eine sehr seltene interstitielle Lungenerkrankung der Neugeborenen und Säuglinge, die erstmals von Schroeder und Kollegen 1992 [42] beschrieben wurde und durch eine gleichförmige Verbreiterung der Alveolarsepten durch ein zelluläres Infiltrat ohne eine signifikante Fibrose charakterisiert ist. Neuere Untersuchungen wiesen ultrastrukturell im Interstitium Glykogenablagerungen nach, weshalb diese Erkrankung auch als interstitielle Glykogenose bezeichnet wurde [8]. Die Ätiologie der Erkrankung ist unklar.

Interstitielle Lungenerkrankungen im Jugend- und Erwachsenenalter

Idiopathische interstitielle Pneumonien

Seit der Klassifikation der idiopathischen interstitiellen Pneumonien durch den Pathologen AA. Liebow vor über 30 Jahren, wurde die Einteilung interstitiell akzentuierter Lungenerkrankungen mehrfach modifiziert. Die Liebow-Klassifikation aus dem Jahre 1968 umfasste 5 Krankheitsentitäten [25]:

1. gewöhnliche („usual“) interstitielle Pneumonie (UIP),
2. desquamative interstitielle Pneumonie (DIP),

3. Bronchiolitis obliterans mit interstitieller Pneumonie (BIP),
4. lymphozytäre interstitielle Pneumonie (LIP),
5. riesenzellige interstitielle Pneumonie („giant cell interstitial pneumonia“/GIP).

Intensive Bemühungen der ATS und ERS zur Korrelation von pathologisch-anatomischen, radiologischen und klinischen Befunden haben im Jahre 2002 zu einer Modifikation der Liebow-Klassifikation geführt [2]. Durch die Anwendung analytischer Verfahren zeigte sich, dass es sich bei der riesenzelligen interstitiellen Pneumonie (GIP) meistens um eine Hartmetallpneumokoniose („hard metal lung disease“) handelt, die somit nicht mehr zur Gruppe der idiopathischen interstitiellen Pneumonien zählt. Die BIP wird in der ATS/ERS-Klassifikation als kryptogen organisierende Pneumonie (COP; bzw. idiopathischen Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie/BOOP) bezeichnet. Als neue Krankheitsentitäten wurden die von Katzenstein und Kollegen 1986 und 1994 [19, 20] beschriebene akute interstitielle Pneumonie (AIP) und die nichtspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP) aufgenommen. Da sich mehrere von Liebow als lymphozytäre interstitiellen Pneumonien (LIP) charakterisierte Krankheitsbilder in der Folge als lymphoproliferative Erkrankungen erwiesen, wird diese Krankheitsentität in die ATS/ERS-Klassifikation mit dem Zusatz, dass eine lymphoproliferative Erkrankung auszuschließen ist, geführt.

Die Klassifikation der idiopathischen Pneumonien der amerikanischen und europäischen Thoraxgesellschaften aus dem Jahre 2002 (ATS/ERS-Klassifikation) umfasst die folgenden Krankheitsentitäten [2]:

1. idiopathische Lungenfibrose (IPF)/gewöhnliche („usual“) interstitielle Pneumonie (UIP),
2. nichtspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP),
3. desquamative interstitielle Pneumonie (DIP),
4. respiratorische Bronchiolitis – mit assoziierter interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD),

Tabelle 2

Histologische Charakteristika der gewöhnlichen interstitiellen Pneumonien (UIP)

- Ausgeprägte „räumliche“ Heterogenität der Lungenveränderungen: Lungenfibrose mit honigwabeförmigem Lungenumbau („honeycomb fibrosis“) neben Arealen mit noch weitgehend erhaltener Lungenarchitektur
- Ausgeprägte „zeitliche“ Heterogenität der Lungenveränderungen mit „fibroblastic foci“ typischerweise im Randbereich der Fibroseareale
- Häufig betont subpleural, paraseptal und/oder peribronchial/perivasal

Tabelle 3

Histologische Charakteristika der Subtypen der nichtspezifischen interstitiellen Pneumonie (NSIP)

- | | |
|-------------------------------|---|
| Zellreicher Subtyp: | <ul style="list-style-type: none"> • Zellulär verbreiterte Alveolarsepten (Fibroblastenproliferation), geringe bis mäßige interstitielle chronische Entzündungsreaktion • Hyperplasie der Typ-II-Pneumozyten in entzündlich alterierten Arealen |
| Fibrosierender Subtyp: | <ul style="list-style-type: none"> • Dichte oder lockere interstitielle Fibrose bei insbesondere in der EvG-Färbung noch relativ gut erhaltener Lungengrundstruktur • Geringe bis mäßige interstitielle chronische Entzündung |

5. kryptogen organisierende Pneumonie (COP),
6. lymphozytäre interstitielle Pneumonie (LIP),
7. akute interstitielle Pneumonie (AIP).

Idiopathische Lungenfibrosen (IPF)/gewöhnliche interstitielle Pneumonien (UIP).

Die IPF ist nach den Literaturdaten die zurzeit am häufigsten diagnostizierte Krankheitsentität bei Patienten mit klinischen Befunden interstitieller Lungenerkrankungen nach Ausschluss von „klassischen“ Krankheitsbildern (Sarkoidose, exogen-allergische Alveolitis/EAA, Langerhans-Zell-Histiozytose, LAM, Silikose

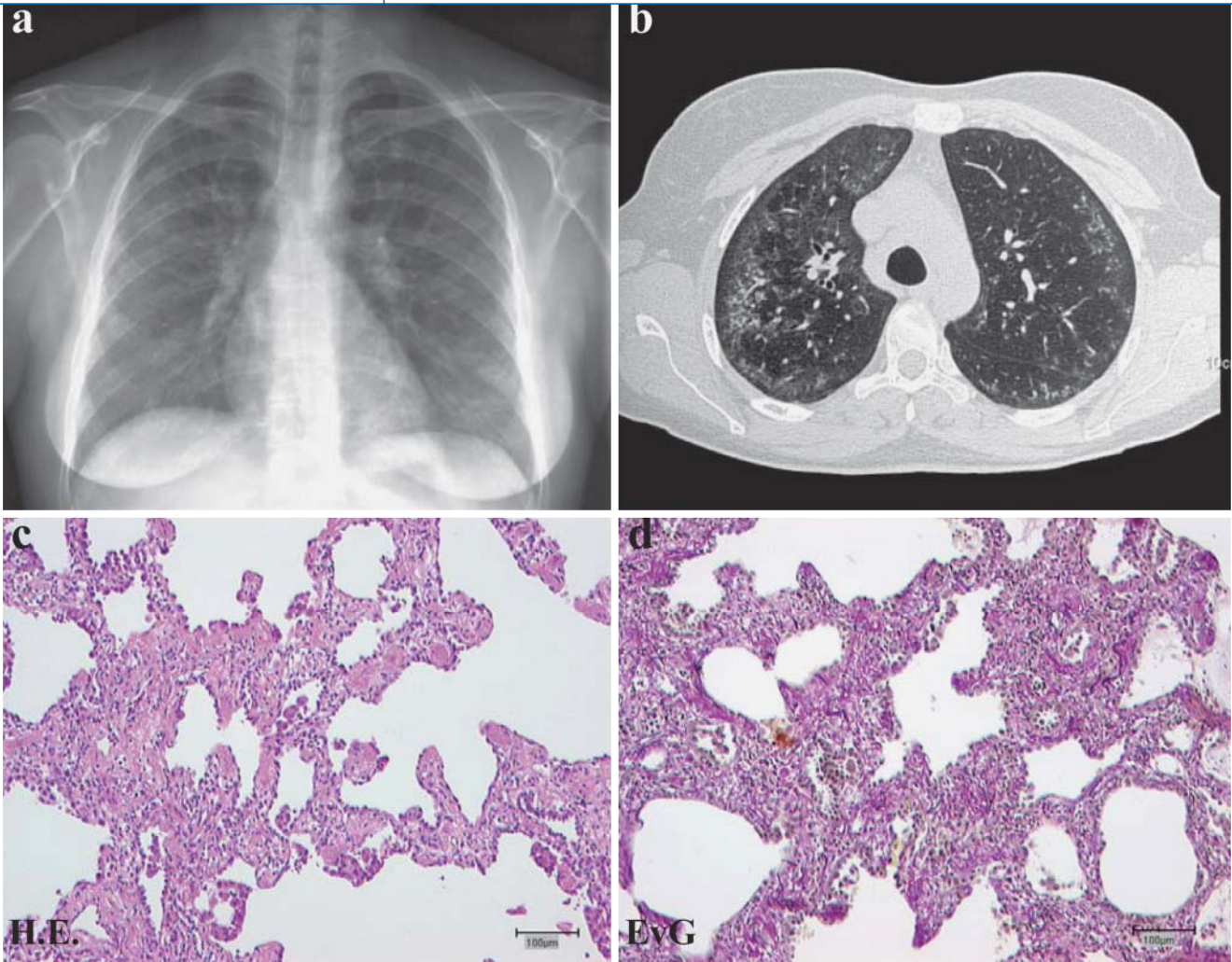


Abb. 6 ▲ NSIP. 43-jähriger Patient. a Interstitielles Verschattungsmuster in den Mittel- und Unterfeldern in der Röntgenthoraxaufnahme im p.-a.-Strahlengang. b In der HR-CT sowohl ein vermehrt retikuläres Zeichnungsmuster als auch fokale Milchglasstrübungen. c,d Morphologisch Alveolarsepten relativ gleichmäßig verbreitert durch vermehrt spindelige Fibroblasten und Kollagenfaserablagerungen. Im Gegensatz zur UIP sind die Lungenveränderungen sehr homogen. Kein Nachweis von Fibroblastenfoki

usw.). Das morphologische Korrelat der klinisch als IPF klassifizierten Erkrankung ist die UIP (■ Abb. 5a–f).

Klinik: Die UIP manifestiert sich vorwiegend im 50. bis 60. Lebensjahr mit einer progredienten Dyspnoe und einem nichtproduktiven Husten. Männer erkranken häufiger als Frauen (2:1). Im Lungenfunktionstest zeigt sich meist eine restriktive Ventilationsstörung mit einem reduzierten Lungenvolumen. Im Röntgenthorax finden sich diffuse interstitielle Zeichnungsvermehrungen und in der HR-CT betont peripher und subpleural retikulonoduläre Verschattungen sowie eine Störung der Lungenarchitektur mit einem betont subpleuralen honigwabeförmigen Lungenaufbau. Die Prognose der Erkrank-

ung ist schlecht, und ohne eine Lungentransplantation versterben die meisten Patienten 5–10 Jahre nach der Diagnosestellung an einer respiratorischen Insuffizienz und einem Cor pulmonale.

Morphologie: Ein wesentliches histologisches Charakteristikum ist die Heterogenität der Lungenveränderungen (■ Tabelle 2) mit Arealen einer betont subpleural ausgeprägten alveolarseptalen Fibrose und einem honigwabeförmigen Lungenaufbau („honeycomb fibrosis“) neben Abschnitten einer noch weitgehend erhaltenen Lungenarchitektur („spatial heterogeneity“). Neben einer Verbreiterung der Alveolarsepten durch vermehrte Kollagenfasern finden sich kleinherdige Areale mit einem lockeren fibroblastenreichen Gra-

nulationsgewebe („fibroblastic foci“; „temporal heterogeneity“). Die wabenförmig umgebauten Lufträume sind häufig von respiratorischen Epithelien und Becherzellen ausgekleidet („Bronchiolisation“) und weisen eine Sekretretention auf. Begleitend findet sich ein sehr unterschiedlich ausgeprägtes interstitiell akzentuiertes Infiltrat aus Lymphozyten, Plasmazellen und Histiocyten. Fokal finden sich Hyperplasien der Typ-II-Pneumozyten und der glatten Muskulatur („muskuläre Zirrhose Meessen“). Im akuten Schub („accelerated IPF“) liegt histologisch ein Kombinationsbild einer UIP und eines diffusen Alveolarwandschadens („diffuse alveolar damage“/DAD) vor.

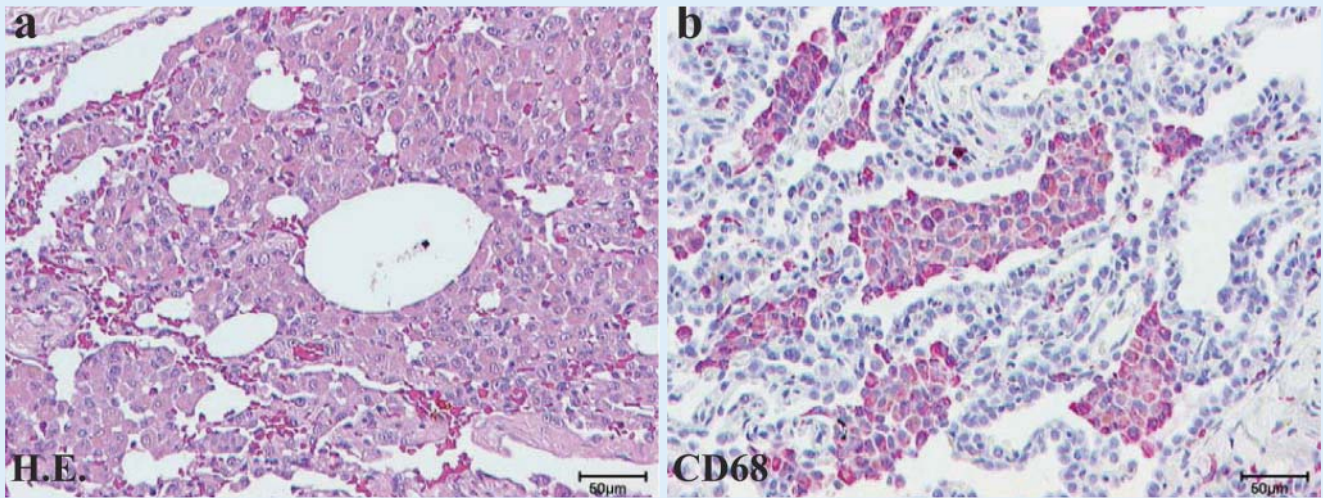


Abb.7 ▲ DIP. 43-jähriger starker Raucher mit klinisch uncharakteristischer respiratorischer Symptomatik, leichte Verminderung der Diffusionskapazität. In der Röntgenthoraxaufnahme im p.-a.-Strahlengang flauere Transparenzmindern in den Lungenunterfeldern bilateral und in der HR-CT fleckig-flächige Milchglastrübung betont peripher in den Unterfeldern. a,b Histologisch in den Alveolen Akkumulation von bräunlich grünlich pigmentierten, CD 68-positiven Kondensatmakrophagen. Alveolarsepten nur diskret verbreitert

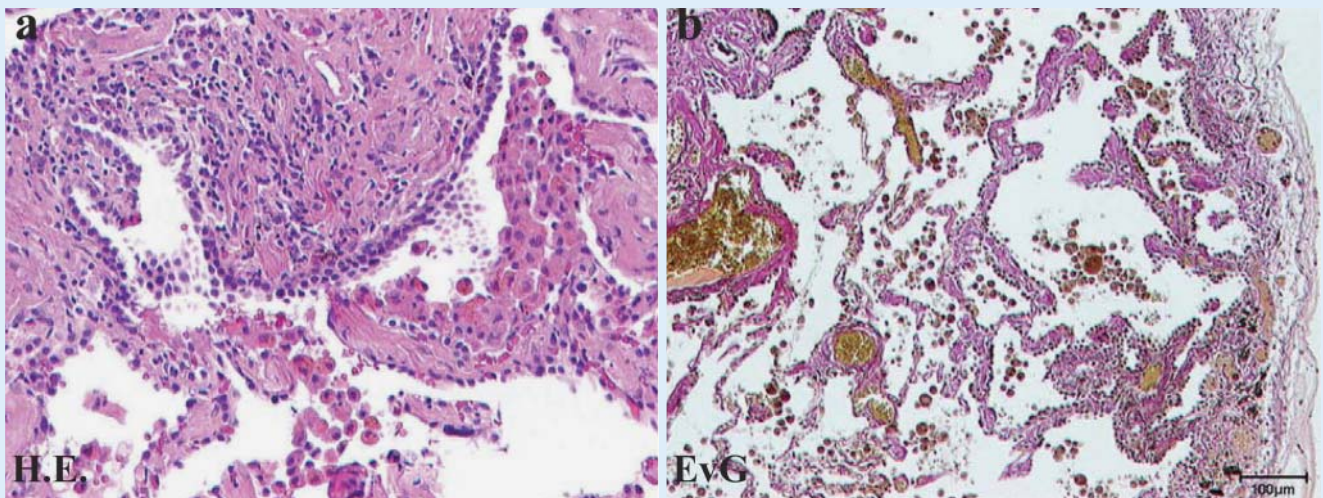


Abb.8 ▲ RB-ILD. 63-jähriger starker Raucher mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung, restriktiver Ventilationsstörung sowie Einschränkung der Diffusionskapazität. In der HR-CT fleckig-flächige Milchglastrübung und retikulonoduläre Zeichnungsvermehrung mit unscharfen Noduli betont im Bereich der Lungenbasis. a Die Wand der Bronchioli respiratorii fibrosiert mit einem vermehrt lymphozytären Entzündungsinfiltrat und im Lumen zahlreiche „Rauchermakrophagen“ (RB). b Betont peribronchiolär feinblasiges Lungenemphysem mit mäßiger Fibrosierung der Alveolarsepten und vermehrten intraalveolär akkumulierten „Rauchermakrophagen“ (ILD)

Differenzialdiagnosen: Mitbeteiligung der Lunge bei rheumatischen Erkrankungen (so genannte Rheumalunge), Medikamentenreaktion (Nitrofurantoin, Chemotherapie usw.), Pneumokoniosen (Asbestose, Anthrakofibrose usw.), Radiatio usw.

Nichtspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP). Der Begriff der NSIP

(■ **Abb. 6a–d**) wurde 1990 von Kitaichi und 1994 von Katzenstein und Kollegen für interstitielle Lungenerkrankungen eingeführt [19, 23], die nach der Liebow-Klassifikation nicht klassifizierbar waren. Problematisch ist, dass der Begriff der NSIP im angloamerikanischen Schrifttum auch für interstitielle Lungenveränderungen bei HIV-Patienten gebräuchlich ist [38, 46]!

Obwohl die NSIP vermutlich eine heterogene Gruppe von interstitiellen Lungenerkrankungen sind, weisen sie eine bessere Prognose als die UIP auf. Ferner hat der zellreiche Subtyp einer NSIP eine bessere Fünf- und Zehnjahresprognose als der fibrosierende Subtyp [49].

Klinik: Der Krankheitsbeginn der NSIP ist gewöhnlich früher als bei der UIP und fin-

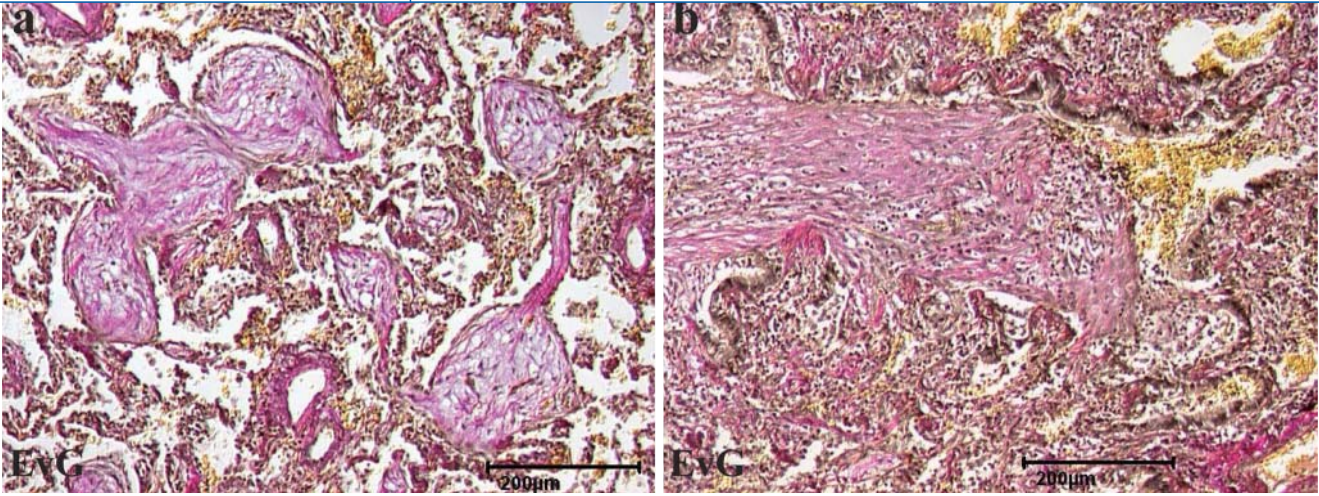


Abb. 9 ▲ COP. 41-jährige Patientin mit seit einigen Wochen bestehendem produktiven Husten und Dyspnoe nach vorausgegangener „Grippe“. Im linken Mittel- und Unterfeld in der Röntgenthoraxaufnahme im p.-a.-Strahlengang fleckige Konsolidation und in der HR-CT betont subpleurale und peribronchioläre Konsolidation. a,b Histologisch multiple zopfartige lockere Granulationsgewebeknospen in den Alveolen und Obliteration eines Bronchiolus durch ein zellreiches Granulationsgewebe, das retrograd von den Alveolen in das Lumen des Bronchiolus einwächst. In den Alveolarsepten und den Bronchiolen vermehrt lymphozytäres Entzündungsinfiltrat. Klinisch und radiologisch vollständige restitutio ad integrum nach Gabe von Kortikosteroiden

det sich gelegentlich auch bei Kindern. Die Diagnosestellung erfolgt häufig erst mehrere Jahre nach Beginn der Symptome.

Morphologie: Das histologische Bild einer variabel ausgeprägten alveolar-septalen Fibrosierung und einer milden chronischen Entzündungsreaktion passt nicht zu einer UIP, DIP, COP, LIP oder DAD (*Ausschlussdiagnose!*). Obwohl es sich bei der NSIP um eine unter Pathologen schlecht reproduzierbare Diagnose handelt, wurde von Travis und Kollegen [49] eine weitere Unterteilung vorgenommen (■ **Tabelle 3**):

1. **Zellreicher Subtyp:** Die Alveolarepten weisen eine zelluläre (Fibroblastenproliferation) Verbreiterung und eine mäßiggradige interstitielle Entzündung mit Lymphozyten und wenigen Plasmazellen auf. Die Läsionen sind in der Lunge nur herdförmig entwickelt, weisen eine Hyperplasie der Typ-II-Pneumozyten auf und sind in sich relativ gleichförmig („temporal homogeneity“). Eine kollagenfaserige Fibrose fehlt. In 60% der Fälle findet sich intraalveolär ein lockeres Granulationsgewebe, das jedoch deutlich schwächer ausgeprägt als bei der COP. Fokal finden sich einzelne Aggregate von Lymphozyten.

2. **Fibrosierender Subtyp:** Dieser Subtyp ist durch eine herdförmige kollagenfaserreiche interstitielle Fibrosierung gekennzeichnet. Ein Lungenaufbau ist möglich, wobei die Lungengerüstarchitektur meist noch erkennbar ist. Typische Fibroblastenfoki wie bei der UIP fehlen meistens. Fokal findet sich in den Fibrosierungsarealen eine Proliferation von glatten Muskelzellen. Gewöhnlich liegt nur eine geringgradige interstitielle chronische Entzündung aus Lymphozyten und einzelnen Plasmazellen vor.

Differenzialdiagnosen: EAA, UIP, Kollagenosen, Medikamentereaktionen, Infektionen, HIV-Infektion.

Desquamative interstitielle Pneumonien (DIP). Die DIP (■ **Abb. 7a,b**) ist charakterisiert durch eine intraalveoläre Akkumulation von Makrophagen in den Alveolen und nicht wie fälschlicherweise von Liebow angenommen wurde, durch abgelöste Epithelzellen (desquamativ). Ätiologie: meistens Kondensat der Zigaretten [22, 41].

Klinik: Die DIP tritt ganz überwiegend bei starken Zigarettenrauchern in der 4. bis 5. Lebensdekade auf. Männer sind (noch) häufiger als Frauen (2:1) be-

troffen. Lungenfunktionsanalytisch zeigt sich eine milde Reduktion des Lungenvolumens und eine mäßige Abnahme der Diffusionskapazität. Im Röntgenthorax findet sich eine normal oder „dirty lung“ und die HR-CT zeigt eine milchglasartige Verschattungen ohne ein retikuläres oder retikulonoduläres Zeichnungsmusters.

Morphologie: Histologisch findet sich eine massive intraalveoläre Akkumulation von Makrophagen mit einer grünbräunlichen Pigmentierung („Kondensatmakrophagen“; Berlin-Blau-Reaktion negativ oder verwaschen). Die Alveolarsepten sind meist nur gering bis allenfalls mäßig verbreitert mit einem nur gering vermehrten rundzelligen Entzündungsinfiltrat (■ **Tabelle 4**). Fokal findet sich eine Hyperplasie der Typ-II-Pneumozyten. Bei langjährigem Zigarettenkonsum liegen oft eine begleitende chronische Bronchitis und ein Lungenemphysem vor.

Differenzialdiagnosen: pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose (in der Regel mit einem DIP- und RB-ILD-ähnlichen Reaktionsmuster assoziiert), EAA, Blutstauung bei primärem Herzfehler, Häm siderose (M. Ceelen, Schweißelunge), RB-ILD (bei DIP fehlende Bronchiolitis wie man sie bei der RB-ILD typischerweise findet, häufig aber milde Raucherbronchitis).

Tabelle 4

Histologische Charakteristika der desquamativen interstitiellen Pneumonien (DIP)

- Relativ gleichmäßiger Befall des Lungenparenchyms mit einer massiven Ansammlung von Makrophagen mit grün-braunen Pigmentspeicherungen in den Alveolen
- Gering bis allenfalls mäßiggradig bindegewebig verbreiterte Alveolarsepten
- Geringgradige interstitielle Entzündungsreaktion

Ausschlusskriterien: deutliche und ausgeprägte Fibrose, glattmuskuläre Proliferationen, wabenförmiger Lungenaufbau, Fibroblastenfoki, organisierende Pneumonie

Tabelle 5

Histologische Charakteristika der Kondensatpneumopathie (RB-ILD)

- Bronchiolozentrische Akkumulation von Makrophagen mit einem feingranulären grün-bräunlichen Pigment („Kondensatmakrophagen“)
- Fokale chronische Entzündungsreaktion
- Geringgradige peribronchioläre Fibrose

Die Diagnose der RB-ILD ist den Krankheitsbildern vorbehalten, die mit deutlichen klinischen Symptomen, Lungenfunktionsabnormalitäten und radiologischen Veränderungen assoziiert sind!

Tabelle 6

Histologische Charakteristika der organisierenden Pneumonie

- Intraluminale (!) Granulationsgewebeknospen in den Alveolen, Ductus alveolares und Bronchiolen (cave: Fibroblastenfoki im Interstitium bei UIP)
- Fleckförmige Verteilung
- Weitgehend erhaltene Lungenstruktur
- Relativ uniformes Bild
- Interstitielle Entzündung
- Fokale Hyperplasie der Typ-II-Pneumozyten

Ausschlusskriterien: wabenförmiger Lungenaufbau, Granulome, neutrophile Granulozyten, Abszesse, Nekrosen, hyaline Membranen, Infiltration von Eosinophilen, Vaskulitis

Tabelle 7

Histologische Charakteristika der lymphozytären interstitiellen Pneumonie (LIP)

- Interstitielle Infiltrate überwiegend aus T-Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen mit prädominant alveolar-septaler Verteilung
- Lymphatische Hyperplasie (BALT-Hyperplasie häufig) teils unter dem Bild einer lymphofollikulären Bronchiolitis
- **Histologische Befundmuster verdächtig auf eine lymphoproliferative Erkrankung:** Verteilung entlang der Lymphgefäße, der Interlobarsepten, der Pleura und der bronchovaskulären Bündel, monoklonale Leichtkettenrestriktion der Plasmazellen

Tabelle 8

Histologische Charakteristika der akuten interstitiellen Pneumonie (AIP)

Akuter Beginn (1–2 Wochen):	Diffuse beidseitige, milchglasartige Aufhellungen und Verdichtungen des Lungenparenchyms
Exsudative Phase:	Fokale hyaline Membran, Fibroblastenproliferation, Ödem
Proliferative Phase:	Floride Fibroblastenproliferation im Interstitium und den Alveolen; ausgeprägte Hyperplasie der Typ-II-Pneumozyten
Prognose:	78% Mortalität in 6 Monaten

Respiratorische Bronchiolitis – mit assoziierter interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD). Die RB-ILD (Abb. 8a,b) wurde 1974 von Niewoehner et al. als eigenständige Entität beschrieben. Da die Erkrankung ausschließlich bei Rauchern auftritt, wird sie im deutschen Sprachraum auch als Kondensatpneumopathie bezeichnet (Tabelle 5) [29]. Ätiologie: Kondensat der Zigaretten.

Klinik: unspezifisch; Atemwegsdysfunktion bei Zigarettenrauchern in der 4. bis 5. Lebensdekade (häufig >30 „pack years“); Männer häufiger als Frauen (2:1); Beendigung des Rauchens führt meist zu einer

deutlichen Befundbesserung. Röntgenthorax: Verdickung der Wände der zentralen und peripheren Bronchien; häufig milchglasartige Verschattungen; HR-CT: teils zentrilobuläre Knötchen; häufig Emphysem in den oberen Lungenfeldern.

Morphologie: Akkumulation von Makrophagen in den Bronchioli respiratorii, den Ductus alveolares und den peribronchiolären Alveolen; Alveolarmakrophagen mit zahlreichen feingranulären grün-bräunlichen Partikeln („Raucher-“/Kondensatmakrophagen); fokal ein lymphozytäres Entzündungsinfiltrat; geringgradige peribronchioläre Fibrose der Alveolarsepten; hyperplastische Typ-II-Pneumozyten.

Differenzialdiagnosen: Pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose (oft assoziiert mit DIP- oder RB-ILD-ähnlichen Veränderungen).

Kryptogen organisierende Pneumonie (COP). Die COP (Abb. 9a,b) wurden 1983 von Davison und Kollegen als eigenständige Entität beschrieben und 1985 von Epler und Kollegen auch als idiopathische „Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia“ bezeichnet [11, 15]. Ätiologie: möglicherweise Viren.

Klinik: mittleres Alter bei Erkrankungsbeginn 55 Jahre; häufig auch jüngere Erwachsene; wenige Wochen bestehender produktiver Husten mit einem klaren Sputum und Dyspnoe; klinisch häufig indirekte Hinweise für einen vorausgegangenen Infektion des Respirationstraktes, Gewichtsverlust, intermittierendes Fieber und Schweißausbrüche; Lungenfunktionstest: respiratorische Ventilationsstörung mit mäßiger Ruhehypoxämie; komplette Remission nach Kortikosteroiden; Röntgenthorax und CT: unilateral oder bilateral fleckförmige Verschattung der Lufträume.

Morphologie: Das histologische Bild ist charakterisiert durch herdförmig in den Alveolen, Ductus alveolares und Bronchiolen gelegene Granulationsgewebeknospen (Tabelle 6). Begleitend finden sich ein mäßiggradiges interstitielles Entzündungsinfiltrat, eine Hyperplasie der Typ-II-Pneumozyten, fokal vermehrt Alveolarmakrophagen und je nach Stadium unterschiedliche Mengen an Fibrin. Die originäre Lungengerüstarchitektur ist erhaltene (EvG-Färbung!).

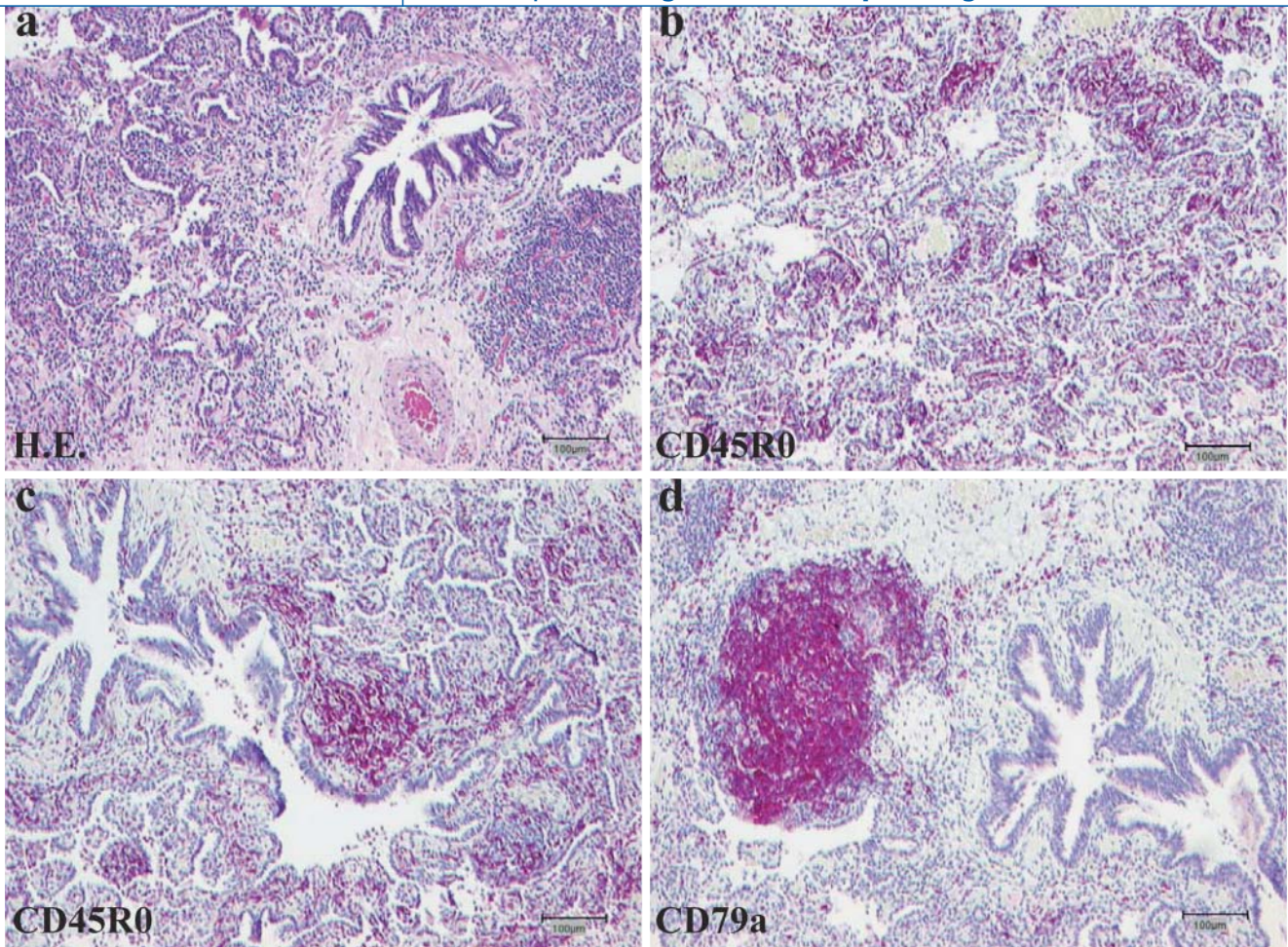


Abb. 10 ▲ LIP. 8-jähriges Mädchen mit Dyspnoe und bilateraler diffuser Milchglastrübung und betont zentrilubulär unscharf begrenzten Noduli in der HR-CT. Histologisch ein dichtes interstitielles Infiltrat aus CD 45R0-positiven T-Lymphozyten (a–c) sowie peribronchiolär vermehrt Lymphfollikel mit CD 79a-positiven B-Zellen (d)

Differenzialdiagnosen: organisierender „diffuse alveolar damage“ (DAD; ödematöse Verdickung und eine organisierende Fibrose in den Alveolarwänden; häufig hyaline Membranen); häufig distal von Obstruktionen (z. B. Tumor); organisierende Aspirationspneumonien; organisierende Reaktion nach Medikamenten, Staub oder toxischen Substanzen; Kollagenosen; EAA; chronisch entzündliche Darmerkrankungen; sekundäre Reaktion bei chronischer Bronchiolitis; reparative Reaktion angrenzend an Abszesse; Neoplasmen; Wegener-Granulomatose.

Lymphozytäre interstitielle Pneumonie (LIP). Die LIP (■ Abb. 10a–d) wurde 1968 von Liebow eingeführt [25]. Zurzeit wird die LIP als eine histologische Variante einer reaktiven lymphoiden Hyperplasie mit prädominant interstitiellen Verän-

derungen eingeordnet. Die Einteilung erfolgt in 4 Subgruppen:

1. LIP-assoziiert mit Kollagenosen,
2. LIP-assoziiert mit HIV,
3. LIP-assoziiert mit anderen Erkrankungen,
4. idiopathische LIP.

Häufige Entwicklung der LIP im Rahmen der zugrunde liegenden Autoimmunerkrankungen: rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Hashimoto-Thyreoiditis, perniziöse Anämie, chronisch-aktive Hepatitis, systemischer Lupus erythematodes, autoimmunhämolytische Anämie, primäre biliäre Zirrhose oder Myasthenia gravis.

Weitere Grunderkrankungen, die mit einer LIP assoziiert sind: Infektionen (Pneumocystis-carinii-Pneumonie, Hepatitis B, EBV), Kollagenosen, HIV, Autoim-

munerkrankung, Medikamente, idiopathisch.

Klinik: Dyspnoe und nichtproduktiver Husten; CT: milchglasartige Verschattung des Lungenparenchyms; retikuläres Zeichnungsmuster.

Morphologie: dichtes interstitielles lymphoides Infiltrat aus Lymphozyten, Plasmazellen und Histiozyten in den Alveolarsepten; assoziiert häufig Typ-II-Zell-Hyperplasie und mäßig vermehrt intraalveoläre Makrophagen; Lymphfollikel gewöhnlich entlang von Lymphgefäßen; selten Störung der Lungenarchitektur mit wabenförmigem Lungenumbau oder nichtnekrotisierenden Granulomen (■ Tabelle 7).

Differenzialdiagnosen: follikuläre Bronchiolitis (Bronchiolen-assoziierte Lokalisation der Infiltrate), diffuse lymphatische Hyperplasie (BALT-Hyperplasie), knotige lymphoide Hyperplasie, MALT-Lymphome, Lymphome (häufig eine stär-

ker monomorphe und dichte Population von lymphoiden Zellen mit Destruktion der Alveolararchitektur und Pleurainfiltration), Sarkoidose, EAA.

Akute interstitielle Pneumonie (AIP). 1944 wurde von Hamman und Rich bei 4 Patienten eine fulminant letal verlaufende interstitielle Lungenerkrankung beschrieben, die autopsisch eine ausgedehnte Lungenfibrose aufwies und nicht in die Klassifikation nach Liebow eingeordnet werden konnte [17]. 1986 wurde für diese Erkrankung von Katzenstein und Kollegen der Begriff der AIP eingeführt (■ **Tabelle 8**) [20].

Klinik: akuter Beginn (1–3 Wochen) mit Atemnot und Husten; rasch progrediente respiratorische Insuffizienz mit notwendiger mechanischer Beatmung; erhöhte Temperatur, wobei sich jedoch weder Bakterien noch andere infektiöse Agenzien nachweisen lassen; schlechte Prognose mit mittlerer Sechsmonatsmortalität von 78%.

Röntgenthorax und CT: Bild sehr ähnlich dem des ARDS; Verdichtung des Lungparenchyms mit teils milchglasähnlicher Zeichnung (Bronchiektasen, Störung der Architektur oder zytische Läsionen fehlen gewöhnlich.)

Morphologie: Bild des diffusen Alveolarwandschadens wie beim ARDS; *exsudative Phase:* innerhalb der ersten Woche nach Lungenschädigung, interstitielles und intraalveoläres Ödem, Ausbildung von hyalinen Membranen, Hyperplasie der Typ-II-Pneumozyten, intraalveoläre Blutungen, interstitielles rundzelliges Infiltrat; *proliferative Phase:* während der zweiten Woche, floride Fibroblastenproliferation im Interstitium und den Alveolen; ausgeprägte Hyperplasie der Typ-II-Pneumozyten mit teils auch Kernanomalien (Differenzialdiagnose: atypische adenomatöse Hyperplasie, bronchioloalveoläres Karzinom).

Differenzialdiagnosen: Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie (BOOP: stärker alveolär mit betont peribronchiolären Granulationsgewebeknospen), NSIP, akute Exazerbation einer UIP (morphologisch Mischbild aus DAD und UIP), Infektionen (Viren, Bakterien, Pilze, Parasiten), Medikamente, Reizgase, Bestrahlung, ARDS, Kollagenosen, Vasculitiden.

Riesenzellige interstitielle Pneumonie/Hartmetalllung

Die riesenzellige interstitielle Pneumonie (GIP), die in der Klassifikation von Liebow 1968 als besondere Form einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie geführt wird, wurde in die neue ATS/ERS-Klassifikation nicht aufgenommen, da es sich nicht um eine idiopathische Lungenerkrankung, sondern um eine besondere Form einer interstitiellen Lungenerkrankung als Folge einer Inhalation von Metall- oder Diamantstäuben bei der Herstellung und Verarbeitung von Hartmetallen (so genannte Hartmetalllung) oder Diamanten handelt. Die so genannte Hartmetallung wird in der Berufskrankheitenliste unter der Ziffer M 4107 geführt.

Hartmetalle sind Werkstoffe, die sich durch ihre große Verschleißfestigkeit, Temperatur- und Korrosionsbeständigkeit auszeichnen. Sie enthalten Wolfram, Titan, Tantal, Niob, Molybdän, Chrom, Vanadium, Kobalt sowie selten Nickel oder Eisen. Hartmetallschleifer sind am stärksten gefährdet, da bei dem Schleifprozess lungengängige Stäube und Rauch entstehen. Obwohl im Gegensatz zu Titan und anderen Metallen Kobalt im Lungengewebe von exponierten Personen seltener nachweisbar ist, wird dem Kobalt als auslösendem Faktor die größte Bedeutung zugesprochen [26, 27]. Bei Schleifen von Hartmetallen wird metallisches Kobalt im Schleifwasser ionisiert, das in dieser Form an Proteine binden und als Hapten wirken kann. Diese Hypothese wird durch die Beobachtung gestützt, dass Diamantschleifer, die mit Kobalt-beschichteten Schleifplatten arbeiten und nicht gegenüber Hartmetallstäben exponiert sind, ebenfalls eine GIP entwickeln können [12].

Klinik: klinische Symptome sind Dyspnoe, Tachypnoe, basales Knisterrasseln und Zyanose. Als Komplikation können obstruktive Atemwegserkrankung hinzutreten. Radiologisch zeigt sich in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung eine netzförmig-streifige Zeichnungsvermehrung sowie in fortgeschrittenen Stadien eine feine Körnung. Lungenfunktionsanalytisch liegt eine restriktive Ventilationsstörung und eine Diffusionsstörung vor.

Morphologie: Im Vordergrund des morphologischen Bildes stehen die mehrkernigen Riesenzellen. Bei diesen Riesenzellen handelt es sich nicht nur um mehrkernige histiozytäre Fremdkörperriesenzellen in den Alveolen sondern auch um synzythiale epitheliale Riesenzellen. Ultrastrukturelle Untersuchungen haben gezeigt, dass es sich bei den epithelialen Riesenzellen um mehrkernige Typ-II-Pneumozyten handelt. Zusätzlich finden sich in den Alveolen vermehrt Makrophagen und im Interstitium vermehrt Lymphozyten und Lymphfollikel mit Keimzentren sowie eine variabel ausgeprägte Fibrosierung. Im Endstadium kann ein fibrotisch-wabenförmiger Lungenaufbau vorliegen.

Differenzialdiagnose: riesenzellige virale Pneumonien.

Fazit für die Praxis

Die ATS/ERS-Klassifikation aus dem Jahr 2002 fasst die verschiedenen interstitiellen Lungenerkrankungen zusammen und liefert eine eindeutige Definition der jeweiligen diagnostischen Kriterien. Die Einteilung lässt sich allerdings nicht auf Frühgeborene, Säuglinge und Kleinkinder anwenden. Für diese Altersgruppe sollte beim Vorliegen einer schweren respiratorischen Insuffizienz die Bezeichnung „chronische Pneumonitis des Säuglings“ gewählt werden. Neben des verschiedenen diagnostischen Verfahren, die dem Pathologen zur Verfügung stehen, sollten zu endgültigen Diagnose immer auch die klinischen und radiologischen Befunde herangezogen werden. Die im Hinblick auf Symptome, Entstehung, Therapie u. a. vorgestellten Krankheitsbilder ermöglichen eine vergleichende Betrachtung.

Korrespondierender Autor

PD Dr. F. Brasch

Institut für Pathologie der Ruhr-Universität,
Berufsgenossenschaftliche Kliniken
Bergmannsheil,
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum
E-Mail: Frank.E.Brasch@rub.de

Interessenkonflikt: Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

- Amin RS, Wert SE, Baughman RP et al. (2001) Surfactant protein deficiency in familial interstitial lung disease. *J Pediatr* 139:85–92
- ATS/ERS. American Thoracic Society/European Respiratory Society (2002) International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 165:277–304
- Bethmann A, Brasch F, Uhlig S, Müller KM (1996) Barotrauma induced cytokin- and eicosanoid-release from the isolated perfused and ventilated mouse lung. *Am J Respir Crit Care Med* 153:A
- Bethmann A, Brasch F, Vogt KB et al. (1998) Hyperventilation induces release of cytokines from perfused mouse lung. *Am J Respir Crit Care Med* 157:263–272
- Brasch F, Müller KM (2004) Klassifikation der Alveolarproteinosen im Neugeborenen-, Säuglings- und Kindesalter. *Pathologe* 25: 299
- Brasch F, Birzele J, Ochs M et al. (2004 a) Surfactant proteins in pulmonary alveolar proteinosis in adults. *Eur Respir J* 24:426–435
- Brasch F, Griese M, Tredano M et al. (2004 b) Interstitial lung disease in a baby with a de novo mutation in the SFTPC gene. *Eur Respir J* 24:30–39
- Canakis AM, Cutz E, Manson D, O’Brodivich H (1965) Pulmonary interstitial glycosinosis: a new variant of neonatal interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1557–1565
- Cardoso WV, Itoh A, Nogawa H et al. (1997) FGF-1 and FGF-7 induce distinct patterns of growth and differentiation in embryonic lung epithelium. *Dev Dyn* 208:398–405
- Cutz E, Wert SE, Noguee LM, Moore AM (2000) Deficiency of lamellar bodies in alveolar type II cells associated with fatal respiratory disease in a full-term infant. *Am J Respir Crit Care Med* 161:608–614
- Davison AG, Heard BE, McAllister WA, Turner-Warwick ME (1983) Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med* 52:382–394
- Demedts M, Gheysens B, Nagels J et al. (1984) Cobalt lung in diamond polishers. *Am Rev Respir Dis* 130:130–135
- Dirksen U, Nishinakamura R, Groneck P et al. (1997) Human pulmonary alveolar proteinosis associated with a defect in GM-CSF/IL-3/IL-5 receptor common beta chain expression. *J Clin Invest* 100:2211–2217
- Dranoff G, Mulligan RC (1994) Activities of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor revealed by gene transfer and gene knockout studies. *Stem Cells* 12 Suppl 1:173–182
- Epler GR, Colby TV, McLoud TC et al. (1985) Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 312:152–158
- Griga T, Tromm A, Schmiegel W et al. (2004) Cologenous colitis: implications for the role of vascular endothelial growth factor in repair mechanisms. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16:397–402
- Hamman L, Rich AR (1944) Acute diffuse interstitial fibrosis of the lung. *Bull Johns Hopkins Hosp* 74:177
- Hamvas A, Noguee LM, deMello DE, Cole FS (1995) Pathophysiology and treatment of surfactant protein-B deficiency. *Biol Neonate* 67 Suppl 1:18–31
- Katzenstein AL, Fiorelli RF (1994) Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 18:136–147
- Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT (1986) Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 10:256–267
- Katzenstein AL, Gordon LP, Oliphant M, Swender PT (1995) Chronic pneumonitis of infancy. A unique form of interstitial lung disease occurring in early childhood. *Am J Surg Pathol* 19:439–447
- Keller C, Jakobi V, Bauer B et al. (1996) Kondensatpneumopathie – Korrelation von Histologie, Lungenfunktion und HRCT. *Atemw Lungenkrkh* 22:54–57
- Kitaichi M (1990) Pathologic features and the classification of interstitial pneumonia of unknown etiology. *Bull Chest Dis Res Inst Kyoto Univ* 23:1–18
- Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J et al. (1999) Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 190:875–880
- Liebow AA (1968) New concepts and entities in pulmonary disease. In: Liebow AA, Smith DE (eds) *The lung*. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 332–365
- Lison D (1996) Human toxicity of cobalt-containing dust and experimental studies on the mechanism of interstitial lung disease (hard metal disease). *Crit Rev Toxicol* 26:585–616
- Lison D, Lauwerys R, Demedts M, Nemery B (1996) Experimental research into the pathogenesis of cobalt/hard metal lung disease. *Eur Respir J* 9:1024–1028
- Müller KM (1979) Zur Frage der Sauerstofftoxizität bei der Beatmung. *Praktische Anästhesie* 6
- Müller KM (1986) Lungenbefunde und Rauchgewohnheiten – Pathologische Anatomie. In: Geisler LS (Hrsg) *Rauchen und Atemwege – Präventive und therapeutische Aspekte*. Verlag für angewandte Wissenschaften, München, S 65–84
- Müller KM, Berkel HD, Wosiewicz U et al. (1980) Yellow pulmonary hyaline membranes morphology and pathogenesis. *Arch Anat Cytol Path Clin Exp Pathol* 28:283–285
- Müller KM, Berkel HD, Wosiewicz U et al. Gelbe hyalinen Membranen „Folge eines protrahierten Schocks?“. *Verh Dtsch Ges Path* 62:209–213
- Nishinakamura R, Nakayama N, Hirabayashi Y et al. (1997) Mice deficient for the IL-3/GM-CSF/IL-5 beta c receptor exhibit lung pathology and impaired immune response, while beta IL3 receptor-deficient mice are normal. *Immunity* 2:211–222
- Nogee LM (1997) Surfactant protein-B deficiency. *Chest* 111(Suppl 6):129S–135S
- Nogee LM, de Mello DE, Dehner LP, Colten HR (1993) Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 328:406–410
- Nogee LM, Garnier G, Dietz HC et al. (1994) A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. *J Clin Invest* 93:1860–1863
- Nogee LM, Wert SE, Proffitt SA et al. (2000) Allelic heterogeneity in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 161:973–981
- Nogee LM, Dunbar AE III, Wert SE et al. (2001) A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 344:573–579
- Ognibene FP, Masur H, Rogers P et al. (1988) Non-specific interstitial pneumonitis without evidence of *Pneumocystis carinii* in asymptomatic patients infected with human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 109:874–879
- Rosen SH, Castleman B, Liebow AA (1958) Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 258:1123–1142
- Ruano ML, Perez GJ, Casals C (1998) Effect of acidic pH on the structure and lipid binding properties of porcine surfactant protein A. Potential role of acidification along its exocytic pathway. *J Biol Chem* 273:15183–15191
- Schmitz I, Gök M, Goeckenjan G, Müller KM (1998) Charakterisierung des Speicherinhaltes der „Rauchermakrophagen“. *Atemw Lungenkrkh* 24:257–258
- Schroeder SA, Shannon DC, Mark EJ (1992) Cellular interstitial pneumonitis in infants. A clinicopathologic study. *Chest* 101:1065–1069
- Seymour JF, Presneil JJ (2002) Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 166:215–235
- Shulenin S, Noguee LM, Annilo T et al. (2004) ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med* 350:1296–1303
- Stevens PA, Pettenazzo A, Brasch F et al. (2005) Nonspecific interstitial pneumonia, alveolar proteinosis, and abnormal proprotein trafficking resulting from a spontaneous mutation in the surfactant protein C gene. *Pediatr Res* 57:89–98
- Suffredini AF, Ognibene FP, Lack EE et al. (1987) Nonspecific interstitial pneumonitis: a common cause of pulmonary disease in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 107:7–13
- Tanaka N, Watanabe J, Kitamura T et al. (1999) Lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis express a factor which neutralizes granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *FEBS Lett* 442:246–250
- Thomas AQ, Lane K, Phillips J III et al. (2002) Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1322–1328
- Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ (2000) Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 24:19–33
- Tryka AF, Wert SE, Mazursky JE et al. (2000) Absence of lamellar bodies with accumulation of dense bodies characterizes a novel form of congenital surfactant defect. *Pediatr Dev Pathol* 3:335–345