

Interstitielle Lungenkrankheiten

Abkürzungen	
AIP	Akute interstitielle Pneumonie
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ATS	American Thoracic Society
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BALT-Hyperplasie	Hyperplasie des bronchus-assoziierten Gewebes
BK	Berufskrankheit
BOOP	Bronchiolitis obliterans, organisierende Pneumonie
COP	Kryptogen organisierende Pneumonie
CT	Computertomographie, Computertomogramm
DAD	Diffuse alveolar damage
DIP	Desquamative („diapedetische“) interstitielle Pneumonie
DPLD	Diffuse parenchymal lung disease
EAA	Exogen allergische Alveolitis
EBV	Epstein-Barr-Virus
ERS	European Respiratory Society
EvG	Elastica-van-Gieson
GIP	Riesenzellige interstitielle Pneumonie
HE	Hämatoxylin-Eosin
HIV	Human immunodeficiency virus
HP	Hypersensitivity pneumonitis
HR-CT	High resolution CT
ILD	Interstitial lung disease
IPF	Idiopathische Lungenfibrose
LAM	Lymphangioliomyomatose
LCH	Langerhans-Zell-Histiozytose
LIP	Lymphozytäre interstitielle Pneumonie
NSIP	Nichtspezifische interstitielle Pneumonie
RB	Respiratorische Bronchiolitis
RB-ILD	Respiratorische Bronchiolitis – mit assoziierter interstitieller Lungenkrankung
TBB	Transbronchiale Biopsie
UIP	Gewöhnliche interstitielle Pneumonie („usual interstitial pneumonia“)

Definition „interstitielle Lungenkrankheiten“

Interstitielle Lungenkrankheiten („interstitial lung disease“) oder diffuse Lungenparenchymerkrankungen („diffuse parenchymal lung disease“) sind eine heterogene Gruppe verschiedener Krankheitsentitäten, bei denen sich insbesondere im Lungenparenchym eine variable Kombination aus interstitieller (muraler) sowie alveolärer (luminaler) Entzündung und/oder einer Lungenfibrosierung findet. Bei vielen Krankheitsentitäten sind nicht nur das Lungeninterstitium, sondern auch die Atemwege, die Pulmonalgefäße und die Pleura betroffen.

Klinik

Klinisch führendes Symptom sind häufig eine progrediente Dyspnoe und/oder ein therapieresistenter Husten. Lungenfunktionsanalytisch zeigt sich eine restriktive und/oder obstruktive Ventilationsstörung. Anamnestisch ist die Erfassung inhalativer Noxen am Arbeitsplatz oder in der häuslichen Umgebung, der eingenommenen Medikamente und chronischen Krankheiten (z. B. Kollagenosen) von besonderer Bedeutung.

Klassifikation

Hinsichtlich der Einteilung der interstitiellen Lungenkrankheiten werden entsprechend einem Konsensus der American Thoracic Society und der European Respiratory Society Lungenparenchymerkrankungen mit bekannter Ursache, granulomatöse Lungenerkrankungen und andere Formen von Lungenparenchymerkrankungen von den idiopathischen

interstitiellen Pneumonien abgegrenzt (Abb. 1, [17]).

Diffuse Lungenparenchymerkrankungen mit bekannter Ursache

Sie umfassen insbesondere die exogen-allergische Alveolitis („hypersensitivity pneumonitis“), Medikamentennebenwirkungen, Pneumokoniosen und Kollagenosen. In diesem Zusammenhang sind auch interstitielle Lungenkrankheiten infolge einer Strahlentherapie oder bei (i.v.) Drogenmissbrauch zu nennen.

Medikamenteninduzierte Lungenparenchymerkrankungen können sich unter dem histologischen Bild einer interstitiellen oder einer organisierenden Pneumonie, einer Bronchiolitis obliterans, eines eosinophilen Infiltrats, eines diffusen Alveolarwandschadens („diffuse alveolar damage“) oder einer granulomatösen Entzündung manifestieren.

Eine exogen-allergische Alveolitis kann sowohl infolge einer beruflichen als auch einer häuslichen Exposition gegenüber organischen Stäuben auftreten (z. B. so genannte Farmerlunge – BK 4201 – oder so genannte Taubenzüchterlunge).

Lungenparenchymerkrankungen infolge einer Exposition gegenüber anorganischen mineralischen oder metallischen Stäuben (Pneumokoniosen) umfassen insbesondere die Silikose/Silikotuberkulose (BK 4101/4102), die Asbestose (BK 4103), die Talkose (BK 4101), die Berylliose (BK 1110), die Aluminose (BK 4106) und die Hartmetalllunge (BK 4107).

Zu den Lungenparenchymerkrankungen mit bekannter Ursache werden auch interstitielle Lungenkrankheiten bei einer rheumatischen Grundkrankheit (rheumatoide Arthritis, systemischer

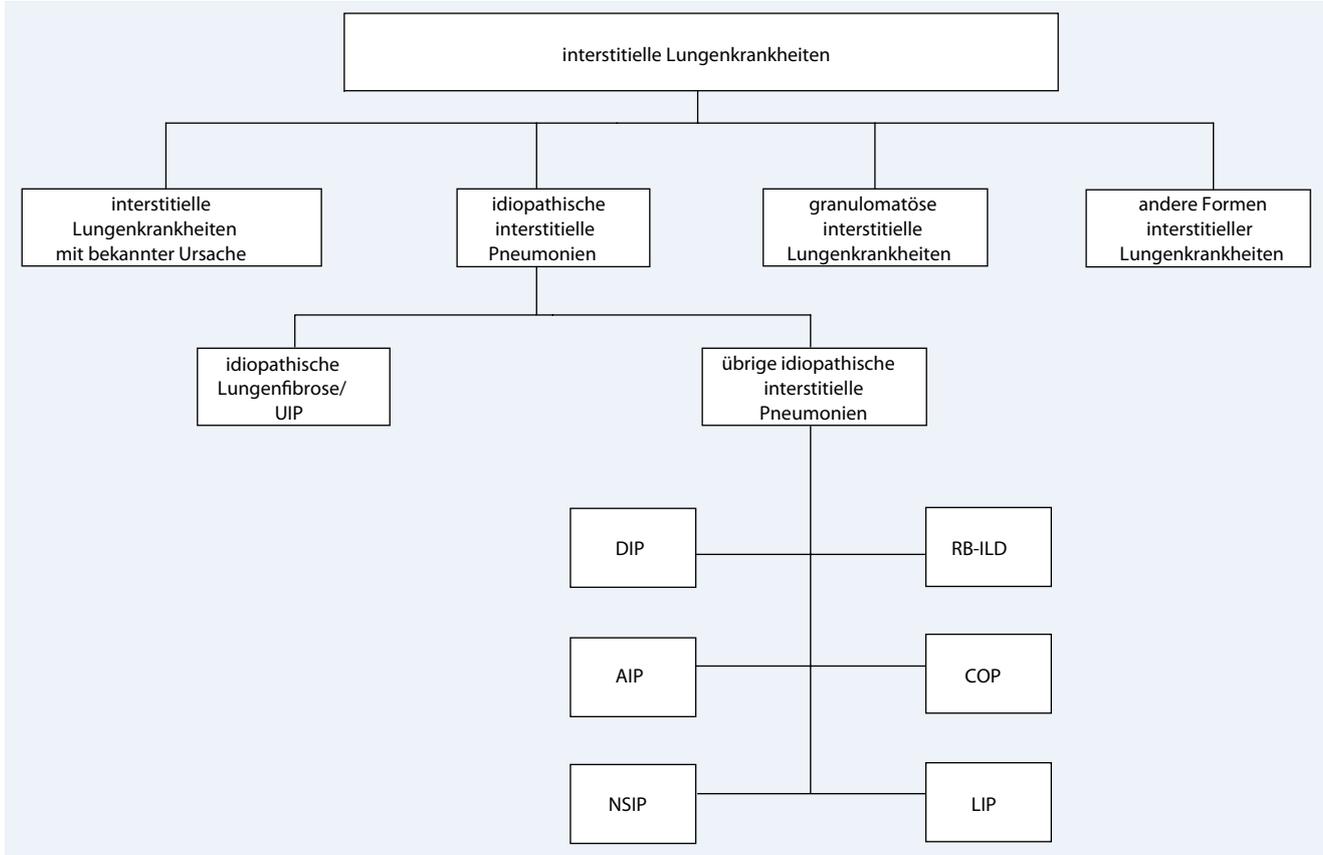


Abb. 1 ▲ Klassifikation interstitieller Lungenkrankheiten, Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis. (Mod. nach [17])

Lupus erythematoses, Sklerodermie, Polymyositis/Dermatomyositis, Morbus Bechterew, Sjögren-Syndrom) oder wesentlich seltener einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung gerechnet.

Granulomatöse Lungenparenchymerkrankungen

Bei ihnen gibt es Überschneidungen mit hinsichtlich ihrer Ursache bekannten Veränderungen (z. B. Medikamente, exogen-allergische Alveolitis, Berylliose). Darüber hinaus fällt insbesondere die Sarkoidose in diese Kategorie.

Andere Formen der Lungenparenchymerkrankungen

In diese Gruppe werden u. a. die pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose, die Lymphangioliomyomatose und die idiopathischen Formen der eosinophilen Pneumonie eingeordnet. Auch die pulmonalen Vaskulitiden werden, soweit sie nicht einer bekannten Ursache oder einer granulomatösen Erkrankung zugeordnet

werden können, in dieser Gruppe geführt (z. B. Wegener-Granulomatose, Churg-Strauss-Syndrom, mikroskopische Polyangiitis).

Aus den verschiedenen Aspekten der Klassifikation interstitieller Lungenkrankheiten ergibt sich der in **Abb. 2** dargestellte diagnostische Algorithmus.

Idiopathische interstitielle Pneumonien

Die erste Klassifikation der später als „idiopathisch“ bezeichneten interstitiellen Pneumonien geht auf eine Veröffentlichung von Liebow u. Carrington [11] aus dem Jahr 1969 zurück. Sie beinhaltet die gewöhnliche interstitielle Pneumonie (UIP), die desquamative interstitielle Pneumonie (DIP), die Bronchiolitis obliterans mit diffusem Alveolarwandschaden (DAD), die lymphozytäre interstitielle Pneumonie (LIP) und die riesenzellige interstitielle Pneumonie (GIP). Während Letztere heute der Hartmetallpneumonie zugerechnet wird und damit aus der

Gruppe der idiopathischen interstitiellen Pneumonie ausgeschlossen wurde, wurden mit der akuten interstitiellen Pneumonie (AIP), der nichtspezifischen interstitiellen Pneumonie (NSIP) und der Bronchiolitis obliterans – organisierende Pneumonie (BOOP) von Katzenstein u. Myers [5] und Müller u. Colby [13] mehrere neue Typen beschrieben.

Die heute gültige Klassifikation idiopathischer interstitieller Pneumonien entspricht einem Konsens der American Thoracic Society und der European Respiratory Society vom Juni 2001 und wurde im Jahr 2002 veröffentlicht (**Abb. 1**, **Tab. 1**, [17]). Aus ihr ergibt sich letztlich, dass der Pathologe ein histologisches Muster („pattern“) angibt, aus dem der klinische Kollege in Kenntnis des klinischen und radiologischen Bildes (HR-CT) sowie der laborchemischen Befunde die „abschließende“ Diagnose ableitet. Die Trennung von histologischem Muster und „abschließender“ Diagnose ist von großer Bedeutung, da z. B. das histologische Muster einer UIP nicht nur bei einer idiopathischen Lungenfibrose,

sondern auch im Rahmen einer Medikamentennebenwirkung, einer Kollagenose, einer chronisch verlaufenden exogen-allergischen Alveolitis oder einer Asbestose auftreten kann.

Die aktuelle ATS-/ERS-Klassifikation umfasst die folgenden Entitäten:

- Idiopathische Lungenfibrose/ gewöhnliche interstitielle Pneumonie (IPF/UIP)
- Nichtspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)
- Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)
- Respiratorische Bronchiolitis mit assoziierter interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD)
- Kryptogen organisierende Pneumonie (COP)
- Lymphozytäre interstitielle Pneumonie (LIP)
- Akute interstitielle Pneumonie (AIP)
- Nicht klassifizierbare interstitielle Pneumonien

Idiopathische Lungenfibrose (IPF)/"gewöhnliche" interstitielle Pneumonie (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, EAA, LCH, LAM, Silikose usw.). Das morphologische Korrelat der klinisch als idiopathische Lungenfibrose klassifizierten Erkrankungen ist die „gewöhnliche“ interstitielle Pneumonie (UIP).

Klinik. Die UIP manifestiert sich vorwiegend im 50.–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 Röntgenbild des Thorax finden sich diffuse interstitielle Zeichnungsvermehrungen und im HRCT betont peripher und subpleural retikulo-noduläre Verschattungen sowie eine Störung der Lungenarchitektur mit einem betont subpleuralen honigwabeförmigen Lungenaufbau.

Zusammenfassung · Abstract

Pathologe 2008 · [Suppl 2] 29:273–279 DOI 10.1007/s00292-008-1026-y
© Springer Medizin Verlag 2008

K. Junker · F. Brasch

Interstitielle Lungenerkrankungen

Zusammenfassung

Die interstitiellen Lungenerkrankungen stellen eine heterogene Gruppe von ungefähr 200 Entitäten dar. Hinsichtlich ihrer Klassifikation werden Erkrankungen mit bekannter Ursache, granulomatöse Krankheitsbilder und andere spezifische interstitielle Lungenerkrankungen von der wichtigen Gruppe der idiopathischen interstitiellen Pneumonien abgegrenzt, die ihrerseits gemäß der 2002 veröffentlichten ATS (American Thoracic Society)/ERS (European Respiratory Society)-Konsensus-Klassifikation typisiert werden. Diese unterscheidet hinsichtlich des histologischen Musters die „gewöhnliche interstitielle Pneumonie“ (UIP), die „nonspezifische interstitielle Pneumonie“ (NSIP), die „organisierende Pneumonie“ (COP), den „diffusen Alveolarwandschaden“ (DAD), die „respiratorische Bronchiolitis“ (RB), die „desquamative inter-

stitielle Pneumonie“ (DIP), die „lymphozytäre interstitielle Pneumonie“ (LIP) sowie „unklassifizierbare interstitielle Pneumonien“. Entscheidend ist dabei, dass der Pathologe ein histologisches (Fibrosierungs-)Muster angibt, während der klinische Kollege daraus in Kenntnis des klinischen und radiologischen Befunds die abschließende Diagnose ableitet, sodass der klinisch-pathologischen Korrelation bei der Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen eine besondere Bedeutung zukommt.

Schlüsselwörter

Interstitielle Lungenerkrankungen · Idiopathische interstitielle Pneumonie · ATS/ERS-Klassifikation · Gewöhnliche interstitielle Pneumonie (UIP) · Nonspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)

Interstitial lung diseases

Abstract

Interstitial lung diseases comprise a heterogeneous group of about 200 entities. In the classification of these diseases, diffuse parenchymal lung diseases with known cause, granulomatous diseases, and other specific interstitial lung diseases are separated from the important group of idiopathic interstitial pneumonias, which are classified according to the 2002 ATS/ERS consensus classification. Concerning the histological pattern, this classification differentiates between "usual interstitial pneumonia" (UIP), "nonspecific interstitial pneumonia" (NSIP), "organising pneumonia" (COP), "diffuse alveolar damage" (DAD), "respiratory bronchiolitis" (RB), "desquamative interstitial pneumonia" (DIP), "lymphocytic

interstitial pneumonia" (LIP) and "unclassifiable interstitial pneumonias". A key message of this classification is that the pathologist will give the diagnosis of a histological pattern, whereas the final clinicopathologic diagnosis can be made only by the clinical pulmonologist after careful correlation with the clinical and radiologic features, which is essential in the diagnosis of interstitial lung diseases.

Keywords

Interstitial lung diseases · Idiopathic interstitial pneumonias · ATS/ERS classification · Usual interstitial pneumonia (UIP) · Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)

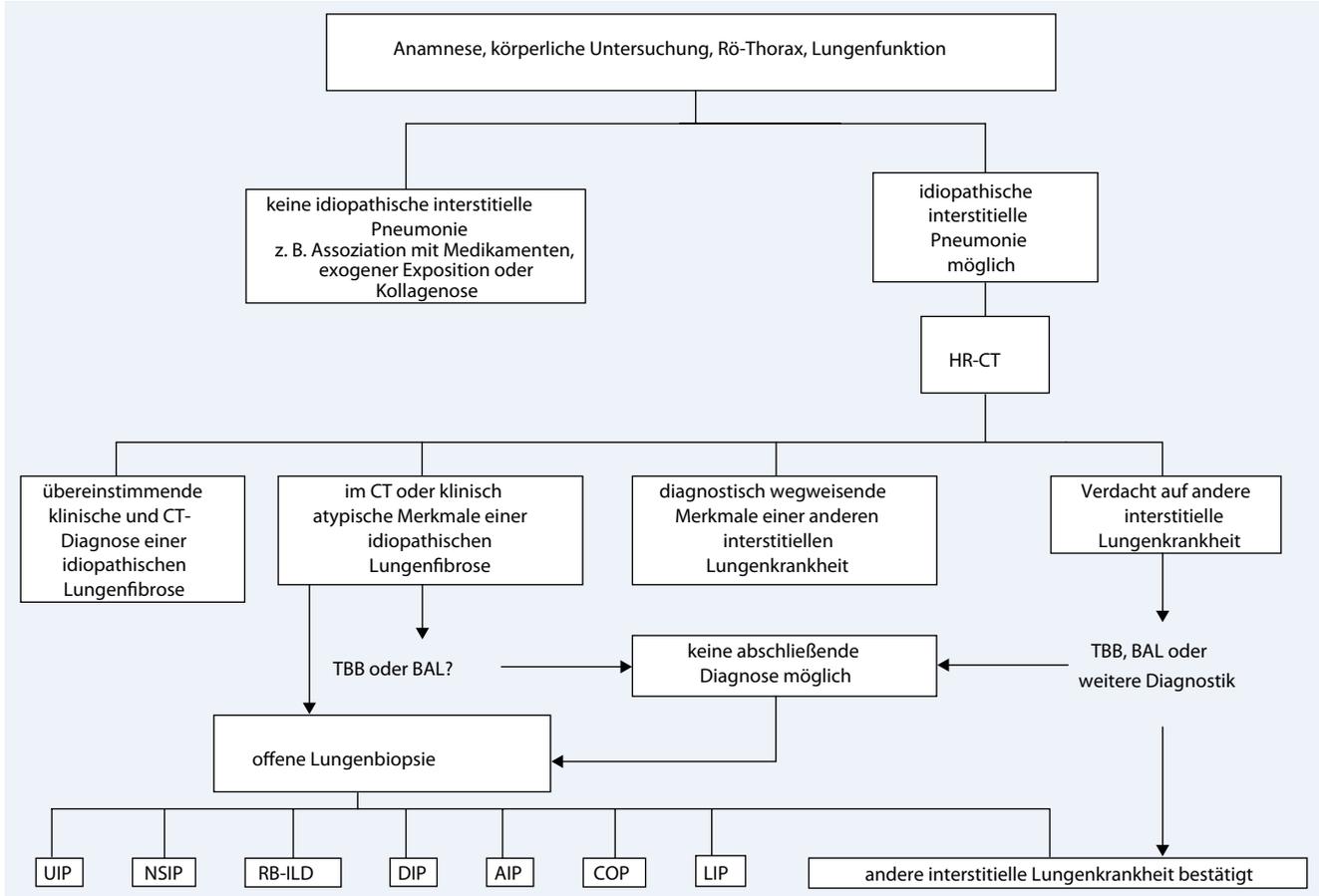


Abb. 2 ▲ Diagnostischer Algorithmus zur Klassifikation interstitieller Lungenkrankheiten. (Mod. nach [17])

Die Prognose der Erkrankung ist schlecht. 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 mit Arealen einer betont subpleural ausgeprägten alveolarseptalen Fibrose und einem honigwabeförmigen Lungenaufbau („honeycomb fibrosis“) neben Abschnitten einer noch weitgehend erhaltenen Lungenarchitektur („spatial heterogeneity“) (■ Abb. 3). Neben einer Verbreiterung der Alveolarsepten durch eine Vermehrung von Kollagenfasern finden sich kleinherdig Areale mit einem lockeren fibroblastenreichen Granulationsgewebe („fibroblastic foci“) (■ Abb. 4) („temporal heterogeneity“). Die wabenförmig umgebauten Lufträume sind häufig von respiratorischen Epithelien und Becherzellen ausgekleidet (Bronchiolisation) und wei-

sen 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“) vor.

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

Nichtspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)

Der Begriff der NSIP wurde 1990 von Kitaichi [9] und 1994 von Katzenstein u. Fiorelli [4] eingeführt. Die Erkrankung wurde zunächst als provisorische klinisch-

radiologisch-pathologische Diagnose in die Konsensusklassifikation von ATS und ERS aufgenommen, da unklar war, ob es sich hierbei um eine einheitliche Entität handelt. Von einigen Autoren der ATS/ERS-Klassifikation wurde die NSIP auch als „waste basket“ der idiopathischen interstitiellen Pneumonien bezeichnet. Obwohl die nichtspezifischen interstitiellen Pneumonien wahrscheinlich eine heterogene Gruppe von interstitiellen Lungenerkrankungen darstellen, weisen sie insgesamt eine bessere Prognose als die UIP auf. Ferner hat der zellreiche Subtyp einer NSIP eine bessere 5- und 10-Jahres-Prognose als der fibrosierende Subtyp [16]. Weitere Untersuchungen haben in der Zwischenzeit Hinweise erbracht, dass der NSIP häufig pulmonale Manifestationen von Autoimmunerkrankungen zugrunde liegen [8, 18].

Klinik. Der Krankheitsbeginn der NSIP ist gewöhnlich früher als bei der UIP und findet 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 et al. [16] eine weitere Unterteilung vorgenommen:

1. Zellreicher Subtyp: Die Alveolarsepten 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, zeigen eine Hyperplasie der Typ-II-Pneumozyten 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 ist als bei der COP. Fokal sind einzelne Aggregate von Lymphozyten zu sehen.
2. Fibrosierender Subtyp: Er ist durch eine herdförmige kollagenfaserreiche interstitielle Fibrosierung gekennzeichnet. Ein Lungenumbau ist möglich, wobei die Lungengerüstarchitektur meist noch erkennbar ist. Typische Fibroblastenfoci wie bei der UIP fehlen meist. 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, Medikamente, Infektionen und HIV-Infektion kommen in Frage.

Desquamative interstitielle Pneumonien (DIP)

Die DIP ist charakterisiert durch eine vermehrte Einwanderung von Makrophagen in die Alveolen (diapedetisch) mit gesteigerter intraalveolarer Akkumulation und nicht, wie fälschlicherweise von Liebow

Tab. 1 Histologische und klinische Klassifikation idiopathischer interstitieller Pneumonien. (Mod. nach [17])

Histologisches Muster	Klinisch-radiologisch-pathologische Diagnose
Gewöhnliche interstitielle Pneumonie	Idiopathische Lungenfibrose/kryptogene fibrosierende Alveolitis
Nichtspezifische interstitielle Pneumonie	Nichtspezifische interstitielle Pneumonie (provisorisch)
Organisierende Pneumonie	Kryptogen organisierende Pneumonie
Diffuser Alveolarwandschaden	Akute interstitielle Pneumonie
Respiratorische Bronchiolitis	Respiratorische Bronchiolitis – interstitielle Lungenkrankheit
Desquamative interstitielle Pneumonie	Desquamative interstitielle Pneumonie
Lymphoide interstitielle Pneumonie	Lymphoide interstitielle Pneumonie
Unklassifizierbare interstitielle Pneumonien	

[10] angenommen wurde, durch abgelöste Epithelzellen (desquamativ).

Ätiologie. Meist ist Kondensat von Zigaretten ätiologisch verantwortlich zu machen [7, 15].

Klinik. Die DIP tritt ganz überwiegend bei starken Zigarettenrauchern in der 4.–5. Lebensdekade auf. Männer sind (noch) häufiger als Frauen (2:1) betroffen. Lungenfunktionsanalytisch zeigen sich eine milde Reduktion des Lungenvolumens und eine mäßige Abnahme der Diffusionskapazität. In der Röntgenaufnahme des Thorax findet sich eine normale oder „dirty lung“. Das HR-CT zeigt eine milchglasartige Verschattung ohne ein retikuläres oder retikulo-noduläres Zeichnungsmuster.

Morphologie. Histologisch findet sich eine massive intraalveoläre Akkumulation von Makrophagen mit einer grün-bräunlichen Pigmentierung (Kondensatmakrophagen; Berliner-Blau-Reaktion negativ oder verwaschen). Die Alveolarsepten sind meist nur gering bis allenfalls mäßig verbreitert mit einem nur gering vermehrten rundzelligen Entzündungsinfiltrat. Fokal findet sich eine Hyperplasie der Typ-II-Pneumozyten. Bei langjährigem Zigarettenkonsum liegen oft eine begleitende chronische Bronchitis und ein Lungengemphysem vor.

Differenzialdiagnosen. Hier sind pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose (in der Regel mit einem DIP- und RB-ILD-ähnlichen Reaktionsmuster assoziiert),

exogen-allergische Alveolitis, Blutstauung bei primären Herzfehlern, Häm siderose (Morbus Ceelen, Schweißlunge), RB-ILD (bei DIP fehlende Bronchiolitis, wie man sie bei der RB-ILD typischerweise findet, häufig aber milde Raucherbronchitis) zu nennen.

Respiratorische Bronchiolitis – mit assoziierter interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD)

Die RB-ILD wurde 1974 von Niewoehner et al. [14] als eigenständige Entität beschrieben. Da die Erkrankung nahezu ausschließlich bei Rauchern auftritt, wird sie auch als Kondensatpneumopathie bezeichnet [12].

Ätiologie. Hier ist das Kondensat der Zigaretten zu nennen.

Klinik. Der klinische Verlauf ist unspezifisch. Typisch ist eine Atemwegsdysfunktion bei Zigarettenrauchern in der 4.–5. Lebensdekade (häufig mehr als 30 „pack years“). Männer sind häufiger als Frauen betroffen (2:1); Beendigung des Rauchens führt meist zu einer deutlichen Befundbesserung. In der Röntgenuntersuchung des Thorax zeigen sich eine Verdickung der Wände der zentralen und peripheren Bronchien und häufig milchglasartige Verschattungen, im HR-CT teils zentrilobuläre Knötchen und häufig ein Emphysem in oberen Lungensfeldern.

Morphologie. Es finden sich eine Akkumulation von Makrophagen in den Bronchioli respiratorii, den Ductus alveolares und den peribronchiolären Alveolen; Al-

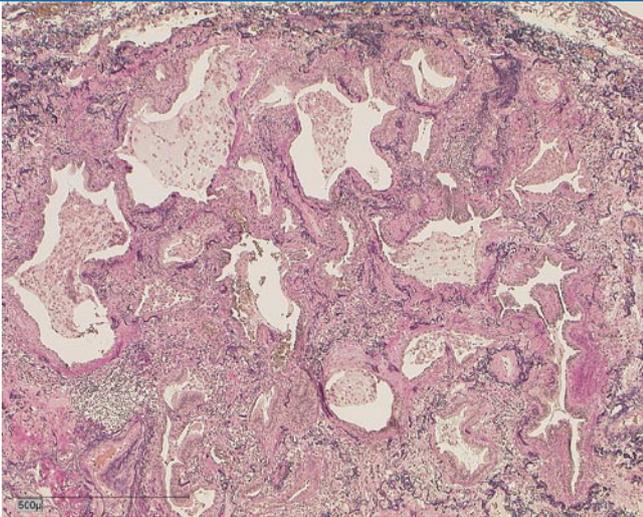


Abb. 3 ◀ Subpleurales Lungengewebe bei gewöhnlicher interstitieller Pneumonie (UIP) mit interstitieller Fibrosierung, wabenförmigem Umbau, Bronchiolisation sowie Schleimretention (EvG-Färbung)

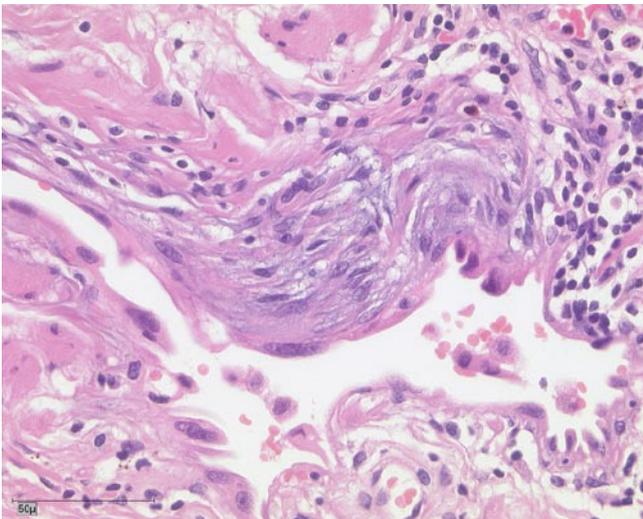


Abb. 4 ◀ Typischer Fibroblastenherd bei einer gewöhnlichen interstitiellen Pneumonie (UIP), HE-Färbung

veolarmakrophagen mit zahlreichen feingranulären grün-bräunlichen Partikeln (Raucher-/Kondensatmakrophagen); fokal ein lymphozytäres Entzündungsinfiltrat; eine geringgradige peribronchioläre Fibrose der Alveolarsepten und hyperplastische Typ-II-Pneumozyten.

Differenzialdiagnosen. In Frage kommt eine pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose (oft assoziiert mit DIP oder RB-ILD-ähnlichen Veränderungen).

Kryptogen organisierende Pneumonie (COP)

Die COP wurden 1983 von Davison et al. [1] als eigenständige Entität beschrieben und 1985 von Epler et al. [2] auch als idiopathische „Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia“ bezeichnet.

Ätiologie. Auslöser können infektiöser/viral/toxischer u. a. Natur sein.

Klinik. Das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn liegt bei 55 Jahren, häufig sind auch jüngere Erwachsene betroffen.

Typisch sind ein wenige Wochen bestehender produktiver Husten mit einem klaren Sputum und Dyspnoe, gewöhnlich ist eine Infektion des Respirationstrakts vorausgegangen. Gewichtsverlust, intermittierendes Fieber und Schweißausbrüche sind weitere Symptome.

Im Lungenfunktionstest zeigt sich eine respiratorische Ventilationsstörung mit mäßiger Ruhehypoxämie. In der Röntgen- und CT-Untersuchung des Thorax finden sich unilateral oder bilateral fleckförmige Verschattungen der Lufträume. Unter Kortikosteroiden tritt häufig eine komplette Remission ein.

Morphologie. Das histologische Bild ist charakterisiert durch herdförmig in den Alveolen, Ductus alveolares und Bronchiolen gelegene Granulationsgewebsknospen. 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 erhalten (EvG-Färbung!).

Differenzialdiagnosen. Hier sind ein organisierender diffuser Alveolarwandschaden (ödematöse Verdickung und eine organisierende Fibrose in den Alveolarwänden; häufig hyaline Membranen), organisierende Veränderungen distal von Obstruktionen (z. B. Tumor), organisierende Aspirationspneumonien, organisierende Reaktion nach Medikamenten, Staub oder toxischen Substanzen, Kollagenosen, exogen-allergische Alveolitis, chronisch-entzündliche Darmerkrankung, sekundäre Reaktion bei chronischer Bronchiolitis, reparative Reaktion angrenzend an Abszesse, Neoplasmen und Wegener-Granulomatose zu nennen.

Lymphozytäre interstitielle Pneumonien (LIP)

Die LIP wurde 1968 von Liebow [10] eingeführt. Zurzeit wird die LIP als eine histologische Variante einer reaktiven lymphoiden Hyperplasie mit prädominant interstitiellen Veränderungen eingeordnet und in 4 Subgruppen unterteilt:

- LIP, assoziiert mit Kollagenosen,
- LIP, assoziiert mit HIV,
- LIP, assoziiert mit anderen Erkrankungen,
- idiopathische LIP.

Häufig entwickelt sich eine LIP im Rahmen einer zugrunde liegenden Autoimmunerkrankung, wie rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Hashimoto-Thyreoiditis, perniziöse Anämie, Autoimmunhepatitis, systemischer Lupus erythematoses, autoimmunhämolytische Anämie, primäre biliäre Zirrhose oder Myasthenia gravis.

Weitere Grunderkrankungen, die mit einer LIP assoziiert sind, sind Infektionen (*Pneumocystis-carinii*-Pneumonie, Hepa-

titis B, EBV, HIV), Kollagenosen, Autoimmunerkrankungen und Medikamente.

Klinik. Charakteristisch sind Dyspnoe und nicht produktiver Husten. Im CT zeigen sich eine milchglasartige Verschattung des Lungenparenchyms sowie ein retikuläres Zeichnungsmuster.

Morphologie. Es findet sich ein dichtes interstitielles lymphoides Infiltrat aus Lymphozyten, Plasmazellen und Histiozyten in den Alveolarsepten, häufig in Assoziation mit einer Typ-II-Pneumozyten-Hyperplasie und mäßig vermehrten intraalveolären Makrophagen. Die Lymphfollikel sind gewöhnlich entlang von Lymphgefäßen lokalisiert, selten besteht eine Störung der Lungenarchitektur mit wabenförmigem Lungenumbau oder nicht nekrotisierenden Granulomen.

Differenzialdiagnosen. In Frage kommen follikuläre Bronchiolitis (bronchiolenassozierte Lokalisation der Infiltrate), diffuse lymphatische Hyperplasie (BALT-Hyperplasie), knotige lymphoide Hyperplasie, Lymphome (häufig eine stärker monomorphe und dichte Population von lymphoiden Zellen mit Destruktion der Alveolararchitektur und Pleurainfiltration), Sarkoidose, exogen-allergische Alveolitis.

Akute interstitielle Pneumonie (AIP) 1944 wurde von Hamman u. Rich [3] bei 4 Patienten eine fulminant letal verlaufende interstitielle Lungenerkrankung beschrieben, die autoptisch eine ausgedehnte Lungenfibrose aufwies und nicht in die Klassifikation nach Liebow [10] Eingang gefunden hat. 1986 wurde für diese Erkrankung von Katzenstein et al. [6] der Begriff der akuten interstitiellen Pneumonie eingeführt.

Klinik. Die Erkrankung beginnt akut (1–3 Wochen) mit Atemnot und Husten, rasch progredienter respiratorischer Insuffizienz mit notwendiger mechanischer Beatmung und erhöhter Temperatur, wobei sich weder Bakterien noch andere infektiöse Agenzien nachweisen lassen. Die Prognose ist mit einer mittleren 6-Monats-Mortalität von 78% schlecht.

Im Röntgenbild des Thorax und im CT zeigt sich ein dem ARDS sehr ähnliches Bild mit Verdichtung des Lungen-

parenchyms mit teils milchglasähnlicher Zeichnung (Bronchiektasen, Störung der Architektur oder zystische Läsionen fehlen gewöhnlich.)

Morphologie. Es besteht das Bild des diffusen Alveolarwandschadens wie beim ARDS.

In der exsudativen Phase innerhalb der ersten Woche nach Lungenschädigung werden ein interstitielles und intraalveoläres Ödem, eine Ausbildung von hyalinen Membranen, eine Hyperplasie der Typ-II-Pneumozyten, intraalveoläre Blutungen und ein interstitielles rundzelliges Infiltrat beobachtet. In der proliferativen Phase während der 2. Woche kommt es zu einer floriden Fibroblastenproliferation im Interstitium und den Alveolen sowie einer ausgeprägten Hyperplasie von Typ-II-Pneumozyten mit teils auch Kernatypien (Differenzialdiagnose: atypische adenomatöse Hyperplasie, bronchioloalveoläres Karzinom).

Differenzialdiagnosen. Die BOOP ist stärker alveolär lokalisiert mit betont peribronchiolären Granulationsgewebeknospen. Abzugrenzen sind weiterhin eine nichtspezifische interstitielle Pneumonie, akute Exazerbationen einer UIP (morphologisch Mischbild aus DAD und UIP), Infektionen (Viren, Bakterien, Pilze, Parasiten), Medikamente, Reizgase, Bestrahlung, ARDS, Kollagenosen und Vaskulitiden.

Fazit

Die Diagnostik diffuser Lungenparenchymkrankungen stellt letztlich eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Entscheidend für die Klassifikation der interstitiellen Lungenkrankheiten, insbesondere der idiopathischen interstitiellen Pneumonien, ist dabei der sorgfältige Abgleich von histologischem, radiologischem und klinischem Befund.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. K. Junker
Zentrum für Pathologie,
Klinikum Bremen-Mitte gGmbH
St.-Jürgen-Straße 1, 28177 Bremen
pathologie@klinikum-bremen-mitte.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Davison AG, Heard BE, McAllister WA et al. (1983) Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med* 52: 382–394
2. Epler GR, Colby TV, McCloud TC et al. (1985) Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 312: 152–158
3. Hamman L, Rich AR (1944) Acute diffuse interstitial fibrosis of the lung. *Bull Johns Hopkins Hosp* 74: 177
4. Katzenstein AL, Fiorelli RF (1994) Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 18: 136–147
5. Katzenstein AL, Myers JL (1998) Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1301–1315
6. Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT (1986) Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 10: 256–267
7. Keller C, Jakobi V, Bauer B et al. (1996) Kondensatpneumopathie – Korrelation von Histologie, Lungenfunktion und HRCT. *Atemw Lungenkrankh* 22: 54–57
8. Kinder BW, Collard HR, Koth L et al. (2007) Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med* 176: 691–697
9. Kitaichi M (1990) Pathologic features and the classification of interstitial pneumonia of unknown etiology. *Bull Chest Dis Res Inst Kyoto Univ* 23: 1–18
10. Liebow AA (1968) New concepts and entities in pulmonary disease. In: Liebow AA, Smith DE (eds) *The lung*. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 332–365
11. Liebow AA, Carrington CB (1969) The interstitial pneumonias. In: Simon M, Potchen EJ, Le May M (eds) *Frontiers of pulmonary radiology*. Grune & Stratton, New York, pp 102–141
12. 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
13. Müller NL, Colby TV (1997) Idiopathic interstitial pneumonias: high-resolution CT and histological findings. *Radiographics* 17: 1016–1022
14. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB (1974) Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 291: 755–758
15. Schmitz I, Gök M, Goeckenjan G et al. (1998) Charakterisierung des Speichereinhaltes der „Raucher-makrophagen“. *Atemw Lungenkrankh* 24: 257–258
16. Travis WD, Matsui K, Moss J et al. (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
17. Travis WD, King TE, Bateman ED et al. (2002) ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 227–304
18. Travis WD, Hunninghake G, King TE et al. (2008) Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an ATS project. *Am J Respir Crit Care Med* 177: 1338–1347