

Pathologe 2021 · 42:25–34

<https://doi.org/10.1007/s00292-020-00884-8>

Angenommen: 7. Dezember 2020

Online publiziert: 23. Dezember 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020, korrigierte Publikation 2021

Schwerpunktherausgeber

S. Perner, Lübeck

F. Stellmacher, Borstel

Florian Länger^{1,3} · Christopher Werlein¹ · Bisharah Soudah¹ · Nicolaus Schwerk² · Danny Jonigk^{1,3}¹ Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland² Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland³ Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), Standort Hannover, Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Hannover, Deutschland

Nichtneoplastische Lungenerkrankungen des Säuglings und Kindesalters

Lungenbiopsien kommen zunehmend zur Abklärung von Lungenfunktionsstörungen im Säuglings- und frühen Kindesalter zum Einsatz. Dabei ist ein breites Spektrum von angeborenen, genetischen und entzündlichen sowie infektiösen Erkrankungen zu beobachten, das teils deutlich von dem des Erwachsenenalters abweicht. Übersichtsarbeiten zeigen, dass die Mehrzahl der Biopsien zunächst von Pathologen befundet werden, die über keine spezielle Erfahrung mit pädiatrischen Lungenerkrankungen verfügen [1]. Zusätzlich verfügen aufgrund der geringen Inzidenz dieser Erkrankungen von unter 1 Fall pro 100.000 nur wenige Zentren über eine breitere klinische und diagnostische Erfahrung [2].

Diese Übersicht soll daher Pathologen außerhalb von Referenzzentren hilfreiche diagnostische Hinweise geben. Der Fokus liegt dabei auf diffusen Lungenerkrankungen mit einer bevorzugten Manifestation in den ersten Lebensjahren.

Unter dem Begriff der interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) werden heterogene Erkrankungsbilder mit strukturellen Veränderungen des pulmonalen Interstitiums einschließlich der Gefäßstrombahn sowie der bronchialen und alveolären Lufträume mit nachfolgender Störung des Gasaustausches zusammengefasst. Bereits diese Definition verdeut-

licht, dass der Begriff interstitiell in diesem Zusammenhang missverständlich ist, korrekter wäre der Begriff der diffusen Lungenerkrankung (DPLD) [3]. Die ersten Klassifikationssysteme der ILD wurden für das Erwachsenenalter entwickelt und beruhten wesentlich auf der Histologie [4], im weiteren Verlauf wurden jedoch verbesserte multidisziplinäre Konzepte entwickelt [5]. Eine unmittelbare Übertragung dieser Klassifikation auf das Kindesalter war aufgrund abweichender klinischer Verläufe und eigenständiger Erkrankungsbilder mit teils spezifischen genetischen Veränderungen nicht möglich. Daher wurden zunächst histologiegetrieben [6], später ebenfalls multidisziplinär eigenständige Klassifikationen für das Kindesalter entwickelt [1, 3, 7–9]. Allen Ansätzen ist gemein, dass zwischen für das frühe Kindesalter typischen ILD und ILD ohne spezifischen Bezug zum Kindesalter unterschieden wird. In **Tab. 1** wird die Klassifikation pädiatrischer ILD in der Modifikation durch das EU-chILD Netzwerk („children interstitial lung disease“, chILD) dargestellt [3].

Diese Übersicht folgt der ätiologiebasierten Systematik des Klassifikationssystems des EU-chILD-Netzwerkes, um einen guten Überblick des Erkrankungsspektrums geben zu können. Histologische Diagnostik basiert jedoch notwendigerweise auf der Erkennung von Mustern. In **Tab. 2** werden daher charakteristische morphologische Mus-

ter den verschiedenen Krankheitsbildern des chILD zugeordnet.

Klinische Präsentation

Nach dem Manifestationsalter können 2 wesentliche Szenarien der kindlichen ILD unterschieden werden: i) das klinisch meist dramatische Auftreten von Atemnot bis hin zum schweren respiratorischen Versagen unklarer Ursache unmittelbar post- oder peripartal, ii) die meist langsame und stetige Zunahme respiratorischer Symptome in den folgenden Lebensmonaten und -jahren nach zunächst unauffälliger Klinik. Als klinisches, wenngleich unspezifisches Aufgreifkriterium für ii) wurde das sog. chILD-Syndrom definiert. Es liegt vor, wenn 3 der folgenden 4 Merkmale erfüllt sind: i) respiratorische Symptome (Husten, erschwerte Atmung, Belastungsbeschwerden), ii) respiratorische Stigmata (Tachypnoe, Retraktionen, Trommelschlegelfinger, Gedeihstörung), iii) Hypoxämie, iv) diffuse Auffälligkeiten im Röntgenbild des Thorax oder dem Computertomogramm (CT) [7]. Die Tachypnoe ist dabei am häufigsten zu beobachten (75–93%), gefolgt von Gedeihstörung, Husten, Atemgeräuschen und Hypoxämie [2].

Eine interdisziplinäre (s. Abschn. „Klinische Diagnostik“) Abklärung kann in ca. 50% eine spezifische chILD-Diagnose stellen und zu einer adäquaten Betreuung und ggf. genetischen Be-

Tab. 1 Klassifikation pädiatrischer interstitieller Lungenerkrankungen (chILD, „children interstitial lung disease“). (Modifiziert nach Griese et al. [3] und Rauch et al. [32])

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD), primär des Kindesalters		Interstitielle Lungenerkrankung (ILD), alle Altersgruppen	
A1, diffuse Entwicklungsstörungen	Azinäre Dysplasie (AD)	B1, ILD assoziiert mit Systemerkrankung	Speichererkrankungen
	Alveolokapilläre Dysplasie (ACD)		Langerhans-Zell-Histiozytose (LCH)
	Kongenitale alveoläre Dysplasie (CAD)		Lipidpneumonie
A2, Wachstumsstörungen	Alveoläre Simplifikation	B2, ILD bei Exposition des Immungesunden	Hypersensitivitätspneumonie (HPE)
	„Chronic neonatal lung disease“ (CNLD)		Infektion
	Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)		Aspirationspneumonie
	Chromosomale Alterationen		
A3, spezifische Entitäten unklarer Ätiologie	Pulmonale interstitielle Glykogenose (PIG)	B3, ILD beim Immunkompromittierten oder Transplantierten	Infektion
	Neuroendokrine Hyperplasie der Kindheit (NEHI)		Bronchiolitis obliterans (BO) restriktives Allograftsyndrom (RAS)
A4, Surfactant-assoziierte ILD	Pulmonale Alveolarproteinose (PAP)	B4, ILD bei strukturellen Gefäßveränderungen	Pulmonale Hypertonie (PHT)
	Chronische Pneumonitis des Kindesalters (CPI)		Venookklusive Erkrankung (VOD)
	Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)		Pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)
	Nichtspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)		Vaskulitis
Ax, unklares Atemnotsyndrom des reifen Neugeborenen		B5, ILD bei reaktiven lymphatischen Läsionen	Follikuläre Bronchitis Lymphozytäre interstitielle Pneumonie (LIP)
Ay, unklares Atemnotsyndrom des fast reifen Neugeborenen		Bx, ILD bei unklarem Atemnotsyndrom des älteren Kindes	

Tab. 2 Morphologische Muster bei chILD („children interstitial lung disease“)

Muster	Merkmale	Mögliche Diagnosen
Normalbefund	Unauffällige Architektur von Alveolarsepten, Gefäßen	Neuroendokrine Hyperplasie der Kindheit (NEHI), Normalbefund
Alveolärer Wachstumsarrest	Muster der pseudoglandulären, kanalikulären oder sakkulären Lungenentwicklung	Azinäre Dysplasie (AD), kongenitale alveoläre Dysplasie (CAD)
Alveoläre Simplifikation	Reduzierte Zahl jeweils vergrößerter Alveolen ohne wesentliche Zellvermehrung	Alle Krankheitsbilder mit Wachstumsstörung (siehe Tab. 4)
Interstitielle Verbreiterung mit Zellvermehrung ohne Inflammation	Ovoide PAS-positive Zellen	Pulmonale interstitielle Glykogenose (PIG)
	Septale Kapillaren mit zentraler Lagerung, ektatische peribronchiale Venensegmente	Alveolokapilläre Dysplasie mit Misalignment (ACD)
Interstitielle Verbreiterung mit Inflammation	Typ-2-Hyperplasie, interstitielles Ödem, lymphoidzellige Infiltration	Surfactantdysfunktion, Virusinfekt, Immundefizienz
Intraalveoläres proteinreiches Exsudat	Unauffällige Septenarchitektur mit PAS-positivem intraalveolärem Sekret	Pulmonale Alveolarproteinose (PAP) bei Surfactantdysfunktion oder nicht genetischen Ursachen

ratung beitragen. Dabei müssen Erkrankungen mit ähnlichem klinischen Erscheinungsbild, die jedoch nicht zum engeren Spektrum von chILD gehören, ausgeschlossen werden. Hierzu zählen die zystische Fibrose, erworbene oder angeborene Immundefizienz, angeborene Herzerkrankungen, Infektionen, primäre Ziliendyskinesie und eine re-

kurrente Aspiration [2, 7]. Entsprechende Protokolle sind z. B. auf der chILD-EU-Webseite abzurufen (<http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Child-EU>).

Klinische Diagnostik

Zur initialen Evaluation gehören neben einer ausführlichen Anamneseerhebung

die Analyse der Hypoxämie in Ruhe und Belastung, ein Röntgen-Thorax, ein Echokardiogramm, Blutanalysen und ggf. eine Lungenfunktionstestung. Die Echokardiografie erlaubt den Nachweis struktureller Herzerkrankungen und einer pulmonalen Hypertonie [7]. Das Röntgenbild des Thorax ist zwar nicht geeignet, eine spezifische chILD-Diagnose zu stellen, zeigt dennoch meist pathologische Veränderungen und kann helfen, andere Erkrankungen, wie z. B. Pneumonien, von chILD abzugrenzen. Wesentlicher Bestandteil der Diagnostik ist schließlich das hochauflösende Dünnschicht-CT, welches nur bei konkreten Fragestellungen, wie z. B. dem Vorliegen zusätzlicher vaskulärer Fehlbildungen oder einer pulmonalen Hypertonie, mit Kontrastmittel erfolgen sollte. Es stellt die Weichen für das weitere diagnostische Vorgehen, indem es hilft, die Abgrenzung zwischen i) chILD vorhanden und sicher klassifizierbar, ii) chILD vorhanden, aber nicht spezifizierbar, und iii) chILD unwahrscheinlich vorzunehmen [10]. In diagnostisch weiter unklaren Fällen können eine Bronchoskopie mit BAL und die Lungenbiopsie notwendig werden.

Bronchoalveoläre Lavage

Eine diagnostische Bronchoskopie mit Lavage erlaubt zunächst insbesondere die Diagnose oder den Ausschluss von Infektionen [7]. Zum weiteren Stellenwert der bronchoalveolären Lavage (BAL) in der Diagnostik pulmonaler Erkrankungen im Kindesalter ist eine Vielzahl von Publikationen verfügbar, jedoch erfolgte nur in wenigen Studien eine Korrelation mit spezifischen Entitäten der chILD-Klassifikation [11]. Zu beachten ist grundsätzlich auch, dass die Lavage die zelluläre Zusammensetzung des Interstitiums nicht gut repräsentiert [12]. Trotz dieser Einschränkungen kann die BAL Hinweise geben auf pulmonale Hämorrhagien [13], eine Alveolarproteinoase [14, 15], eine Sarkoidose [16] oder eine Langerhans-Histiozytose [8]. Der Wert der BAL in der Diagnostik der Aspiration über den Nachweis lipidhaltiger Makrophagen ist aufgrund der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität umstritten [17, 18]. Im Gegensatz zum Erwachsenenalter werden Schleimhautbiopsien oder transbronchiale Biopsien in der Regel nicht durchgeführt.

Lungenbiopsie

Einsatz und Zeitpunkt der Lungenbiopsie in der Diagnostik der chILD werden kontrovers diskutiert. Sie wird insbesondere eingesetzt, um eine spezifische chILD-Diagnose bei bislang unklarem Befund zu erheben oder um eine rasch progrediente Lungensymptomatik bzw. einen prolongierten Symptomverlauf abzuklären. Aufgrund der geringeren Komplikationsrate, kürzeren Erholungszeit und geringeren Schmerzsymptomatik ist eine VATS („video assisted thoracoscopic surgery“)-Biopsie der klassischen chirurgischen Lungenbiopsie vorzuziehen [19]. Trotz der zumeist kleinen verfügbaren Fallserien und eines systematischen Bias durch Publikationen aus Referenzzentren besteht Konsens, dass die Lungenbiopsie in einer Vielzahl von Fällen eine spezifische Diagnose erzielen kann und auch die weitere Therapie wesentlich beeinflusst [7].

Idealerweise sollten 2 Biopsien aus verschiedenen Lungenlappen, jedoch

Pathologe 2021 · 42:25–34 <https://doi.org/10.1007/s00292-020-00884-8>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

F. Länger · C. Werlein · B. Soudah · N. Schwerk · D. Jonigk

Nichtneoplastische Lungenerkrankungen des Säuglings und Kindesalters

Zusammenfassung

Diffuse, interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) des Säuglings- und Kindesalters (chILD) zeigen ein vom Erwachsenenalter deutlich abweichendes Krankheitsspektrum. Die etablierten Klassifikationen trennen dabei zwischen für das frühe Kindesalter typischen ILD und ILD ohne spezifischen Bezug zum Kindesalter. Die Einordnung beruht dabei auf einer synoptischen Betrachtung der Befunde von Klinik, Bildgebung, Genetik und Pathologie. Eine Lungenbiopsie wird in der Regel eingesetzt, um eine spezifische chILD-Diagnose bei bislang

unklarem Befund zu erheben oder eine rasch progrediente Lungensymptomatik bzw. einen prolongierten Symptomverlauf abzuklären. Da auch Pathologen außerhalb von Referenzzentren mit pädiatrischen Lungenbefunden konfrontiert werden, stellt diese Übersicht relevante klinische und morphologische Befunde charakteristischer chILD vor.

Schlüsselwörter

Surfactantdefekt · Perinatalperiode · Histologie · Genetik · Klassifikation

Interstitial lung disease in infancy and early childhood

Abstract

Diffuse interstitial lung disease of infancy (chILD) shows a spectrum of disease substantially different from that of adults. Established classification systems divide chILD into conditions that are more prevalent in infancy and conditions that occur at any age. The classification is based on a multidisciplinary approach including clinical, radiological, genetic, and histological findings. Lung biopsies become necessary if other diagnostic investigations have not identified a precise

chILD or if severe or refractory respiratory distress of unknown cause is present. As the majority of pediatric lung biopsies will be received first by pathologists outside of specialist centers this review summarizes relevant clinical and histological findings of chILD.

Keywords

Surfactant deficiency · Perinatal period · Histology · Genetics · Classification

nicht aus der Spitze des Mittellappens oder der Lingula gewonnen werden. Bezüglich der Präparateaufarbeitung liegen detaillierte Empfehlungen vor [20]. Angestrebt werden sollte die getrennte Asservierung von Gewebe in konventioneller Formalinfixation, Glutaraldehydfixation für Elektronenmikroskopie und ggf. Gefrierfixation für die Immunfluoreszenz. Eine vorsichtige Formalininsufflation der Biopsate verbessert die morphologische Beurteilbarkeit erheblich. Konkrete Handlungsempfehlungen zur Durchführung und Aufbereitung von Lungenbiopsaten sind auf der Homepage des Kinderlungenregisters (<http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Child-EU/en/child-eu-register/>) frei verfügbar.

Die histopathologische Aufarbeitung sollte immer Spezialfärbungen zur

Darstellung von Bindegewebe und elastischen Fasern (Elastika-van-Gieson) sowie eine PAS-Reaktion umfassen. Bei zellreichem und expandiertem Interstitium kann durch eine Färberaktion für CK7 oder TTF1 die Architektur besser dargestellt werden. Zur Differenzialdiagnose vaskulärer Alterationen können z. B. Doppelfärbungen zur Differenzierung für CD31 und Podoplanin eingesetzt werden. Weitere Zusatzuntersuchungen, wie beispielsweise Erregerfärbungen, sollten materialsparend je nach zugrunde liegender Fragestellung eingesetzt werden.

Bei neonatalen chILD mit rasch progredientem Verlauf und v. a. auf eine genetische Ursache oder syndromale Assoziation kann die Biopsie ggf. schneller als eine genetische Untersuchung einen

Tab. 3 chILD („children interstitial lung disease“) und spezifische genetische Alterationen. (Modifiziert nach Devine und Garcia [21], Cunningham et al. [22] und Noguee [34])

Betroffenes Gen	Krankheitsbild	Erbgang	Klinik	Histologie
<i>ABCA3</i>	Surfactantdefekt	Autosomal-rezessiv	Respiratorische Symptome ab Geburt oder graduell ab dem Kindesalter	PAP, DIP, NSIP, CPI
<i>COPA</i>	COPA	Autosomal-dominant	Immundefizienz mit Beteiligung von Lunge, Magen-Darm-Trakt, Gelenken, Niere	Pneumonitis, Kapillaritis, alveoläre Hämorrhagie
<i>CSF2RA</i>	Pulmonale Alveolarproteinose	X-assoziiert	Dyspnoe und Husten in der frühen Kindheit	PAP
<i>CSF2RB</i>	Pulmonale Alveolarproteinose	X-assoziiert	Dyspnoe und Husten in der frühen Kindheit	PAP
Filamin A	FA-Syndrom	X-rezessiv	Dyspnoe in der frühen Kindheit, periventrikuläre Heterotopie	Alveoläre Simplifikation
<i>FOXF1</i>	Alveolokapilläre Dysplasie mit Misalignment	Autosomal-dominant	Schwere Atemnot und pulmonale Hypertonie ab der Geburt	ACD
<i>GATA2</i>	Pulmonale Alveolarproteinose	Autosomal-dominant	Opportunistische Infekte	PAP
<i>MARS</i> (Methionyl-tRNA-Synthetase)	Interstitielle Lungen-Lebererkrankung	Autosomal-rezessiv	Dyspnoe und Husten in der frühen Kindheit Laktatazidose, Leberzirrhose, Wachstumsstörung, Dyspnoe	PAP
<i>NKX2-1</i>	Hirn-Lungen-Schilddrüsen-Syndrom	Autosomal-dominant	Atemnot ab der Geburt, rezurrenente Infektionen	DIP, CPI, PAP, alveoläre Simplifikation
<i>NSMCE3</i>	Chromosomenbruchsyndrom	Autosomal-rezessiv	Wachstumsdefekt, Immundefizienz, opportunistische Infekte	Infektionen (z. B. CMV)
<i>OAS1</i>	Infantile Onset-PAP	Autosomal-dominant	Virusassoziierte Pneumonien, Splenomegalie	PAP
<i>SFTB</i>	Surfactantdefekt	Autosomal-rezessiv	Schwere Dyspnoe ab der Geburt, selten später	PAP, CPI
<i>SFTC</i>	Surfactantdefekt	Autosomal-dominant	Schwere Dyspnoe ab der Geburt, gelegentlich später	CPI, DIP, NSIP
<i>SLCA7</i>	Lysinurische Proteinintoleranz	Autosomal-rezessiv	Kleinwuchs, Hepatosplenomegalie, Infektionen, später Dyspnoe	PAP, Infektionen, in wenigen Fällen Fibrose, dann infauste Prognose
<i>TBX4</i>	Azinäre Dysplasie	Autosomal-dominant	Schwere Dyspnoe ab der Geburt, Pulmonale Hypertonie, Patellarsubluxation	AD, NSIP, PIG
<i>TMEM173</i>	STING-assoziierte Vasculopathie	Autosomal-dominant	Systemische Inflammation mit Hautläsionen, Vasculopathie, Dyspnoe	CPI, folliculäre Bronchitis
<i>SCL34A2</i>	Familiäre pulmonale alveoläre Mikrolithiasis	Autosomal-rezessiv	Husten und Dyspnoe im Kindesalter	Mikrolithiasis

Tab. 4 Ursachen abnormaler Alveolarisation. (Modifiziert nach Langston und Dishop [1])

Pulmonale Hypoplasie bei Expansionshemmung der Lunge	Oligohydramnion
	Masseläsionen intrathorakal
	Neuromuskuläre Störung der Atembewegungen
Lungenerkrankung des Frühgeborenen	
Termingerechte Säuglinge mit Early-onset-Lungenerkrankung	Unerkannte intrauterine Lungenschädigung
	Frühe postpartale Lungenschädigung
Chromosomale Anomalien	Trisomie 21
	Andere genetische Anomalien
Kongenitale Herzerkrankungen bei chromosomal unauffälligen Kindern	

Hinweis auf die Diagnose ergeben. Dies gilt insbesondere für die azinäre Dysplasie (AD), pulmonale Hypoplasie, die alveolokapilläre Dysplasie mit Gefäßmisalignment (ACD), die pulmonale interstitielle Glykogenose (PIG), Surfactantmu-

tationen, *TTF1*-Mutationen und diffuse Hämorrhagien.

Genetische Diagnostik

Die Möglichkeiten der modernen molekularen Diagnostik in Bezug auf Umfang und Geschwindigkeit der Analysen haben große Fortschritte in der spezifischen Einordnung von pulmonalen Krankheitsbildern des Säuglings- und Kindesalters ermöglicht. In Übersichtsarbeiten wird derzeit eine spezifische genetische Assoziation bei 12% der chILD berichtet. Eine Übersicht der derzeit relevantesten genetischen Veränderungen bei chILD gibt **Tab. 3**. Genetische Erkrankungen, die auch die Lunge betreffen können, jedoch ohne dass respiratorische Symptome im Vordergrund stehen wie die Dyskeratosis

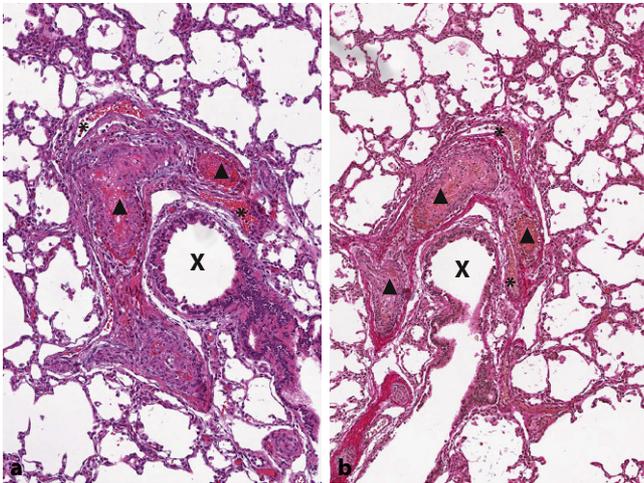


Abb. 1 ▲ Lungenbiopsie eines Termingeborenen mit alveolokapillärer Dysplasie mit Misalignment (ACD) bei *FOXF1*-Mutation. **a** In der Übersicht zeigt sich ein membranöser Bronchus (*Kreuz*), eingerahmt von wechselnd prominenten Gefäßstrukturen innerhalb der begleitenden Bindegewebsmatrix. Zusätzlich besteht eine geringe alveoläre Simplifikation. HE-Färbung, Vergr. 20:1. **b** In der Bindegewebsfärbung sind die Anschnitte der Pulmonalarterie mit *Elastica interna* und *externa* (*Pfeilkopf*) gut von dem ektatischen Venensegment mit einfacher *Elasticaschichtung* abzugrenzen (*Stern*). *Elastica-van-Gieson*-Färbung, Vergr. 20:1

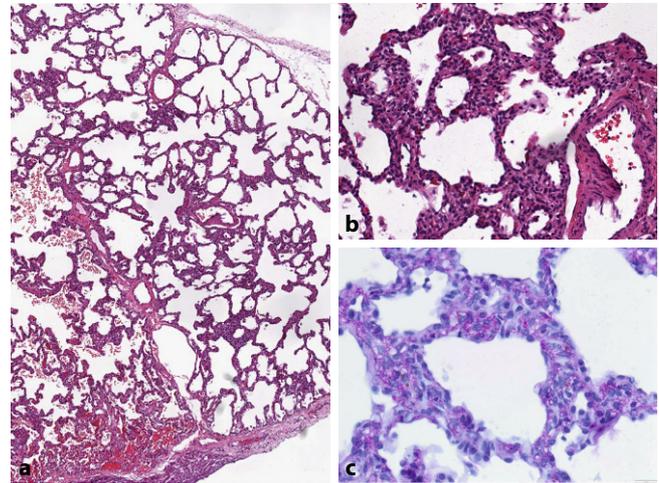


Abb. 2 ▲ Lungenbiopsie eines Frühgeborenen mit „chronic neonatal lung disease“ (CNLD) und pulmonaler interstitieller Glykogenose (PIG). **a** Hier stellt sich zunächst der unspezifische Befund einer diskreten alveolären Simplifikation mit erhöhter interstitieller Zelldichte unter dem Bild einer CNLD dar. HE-Färbung, Vergr. 20:1. **b** Die Alveolarepten ohne Nachweis einer wesentlichen entzündlichen Infiltration mit histiozytoiden und angedeutet spindeligen interstitiellen Stromazellen. HE-Färbung, Vergr. 200:1. **c** In der PAS-Reaktion die Stromazellen mit feinkörniger Positivität. PAS-Färbung, Vergr. 200:1

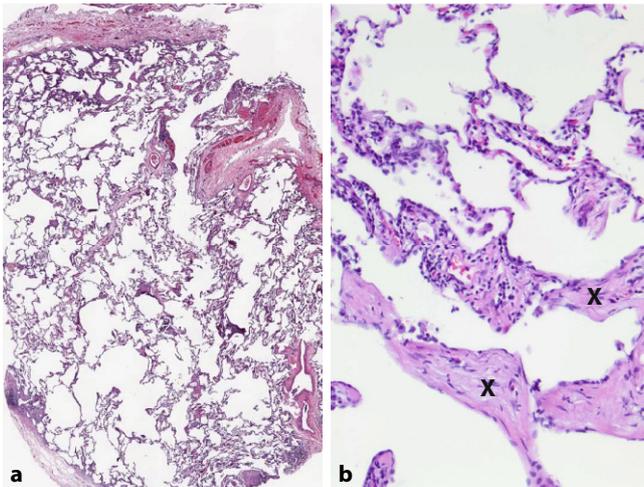


Abb. 3 ▲ Lungenbiopsie eines 3-jährigen mit alveolärer Simplifikation bei *Filamin-A*-Mutation. **a** Im Vordergrund stehen in der Zahl reduzierte jedoch aufgeweitete und teils abgerundete Alveolen entsprechend dem Bild einer alveolären Simplifikation. HE-Färbung, Vergr. 20:1. **b** Die Mehrzahl der Alveolarepten ist zart und unauffällig hinsichtlich der Epithel- und Gefäßausstattung. Herdförmig finden sich jedoch verbreiterte und faserverdichtete Abschnitte mit minimaler Entzündungsreaktion (*Kreuz*). HE-Färbung, Vergr. 200:1

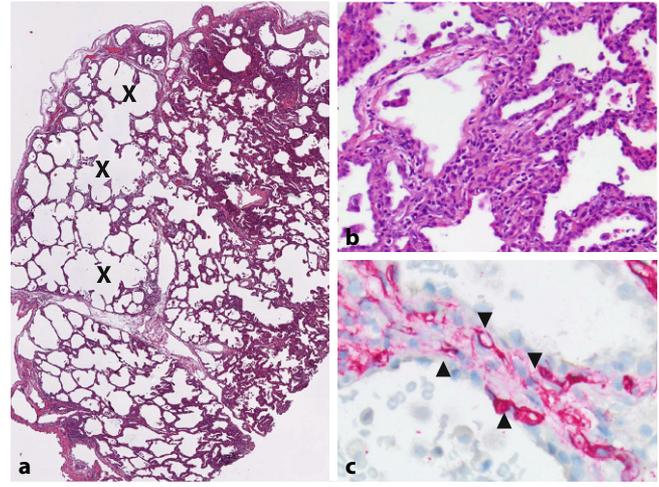


Abb. 4 ▲ Lungenbiopsie eines 2-jährigen mit alveolärer Simplifikation bei Trisomie 21. **a** Charakteristisch ist das Bild einer alveolären Simplifikation mit betont subpleural angedeutet zystisch aufgeweiteten Alveolen (*Kreuz*). HE-Färbung, Vergr. 20:1. **b** Die Alveolarepten teils verbreitert und mit schüttereren lymphoidzelligen Infiltraten nach Art einer chronischen Pneumonitis des Kindesalters. HE-Färbung, Vergr. 200:1. **c** Typisch für das Parenchym bei Trisomie 21 der Nachweis einer gedoppelten Kapillarausstattung der Septen (*Pfeilkopf*). CD31, Vergr. 200:1

congenita, Neurofibromatose u.a. sind hier nicht aufgeführt [21]. Eine frühzeitige genetische Testung zur Abklärung respiratorischer Erkrankungen des Neugeborenen kann bei Nachweis einer entsprechenden Mutation eine Lungenbiopsie überflüssig machen, dies gilt

insbesondere für Surfactantstörungen und die ACD [22].

Diffuse Entwicklungsstörungen des Lungenparenchyms (A1)

Betroffene Säuglinge sind in der Regel bereits unmittelbar postperipartal symptomatisch und zeigen morphologisch Architekturstörungen des Lungenparen-

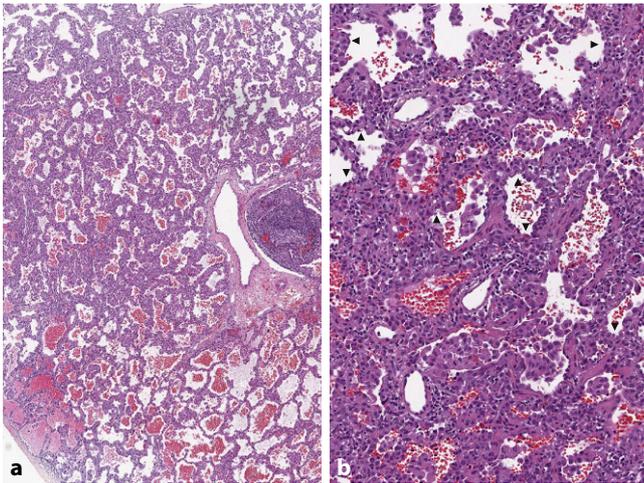


Abb. 5 ▲ Lungenbiopsie eines Neugeborenen mit chronischer Pneumonitis des Kindesalters (CPI) und desquamativer interstitieller Pneumonie (DIP) bei *ABCA3*-Mutation. **a** In der niedrigen Vergrößerung das Bild eines verbreiterten und vermehrt zellhaltigen Interstitiums mit Nachweis einer DIP-artigen intraalveolären Desquamation von Makrophagen. HE-Färbung, Vergr. 20:1. **b** In der höheren Vergrößerung zeigen die Makrophagen ein vakuolisierendes Zytoplasma. Im Interstitium kommen überwiegend unreif imponierende Stromazellen (PAS-negativ, nicht dargestellt) mit spärlich begleitender lymphoidzelliger Infiltration zur Darstellung. Vorgelagert zeigt sich eine geringe Typ-2-Hyperplasie der Pneumozyten (Pfeilkopf). HE-Färbung, Vergr. 200:1

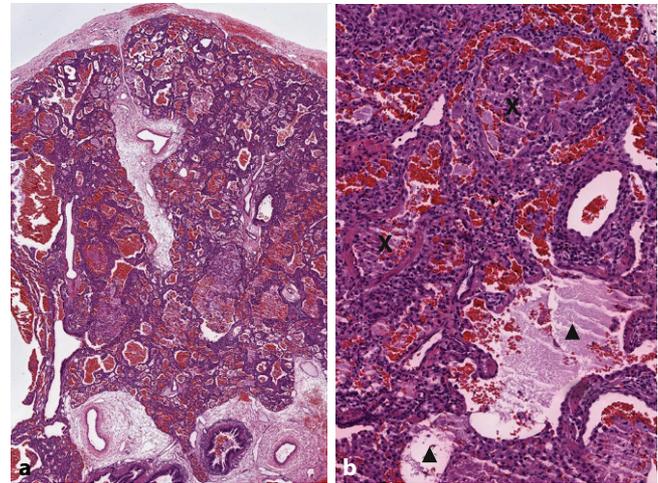


Abb. 6 ▲ Lungenbiopsie eines Neugeborenen mit pulmonaler Alveolarproteinose (PAP) und desquamativer interstitieller Pneumonie (DIP) bei *SFTB*-Mutation. **a** Zunächst ein unübersichtliches Bild mit teils exsudatreichen Alveolen, teils auch hier jedoch desquamierte Makrophagen. Das Interstitium erscheint nur sehr diskret verbreitert und leicht vermehrt zellreich. HE-Färbung, Vergr. 20:1. **b** Auch in der höheren Vergrößerung ein buntes Nebeneinander eines PAP (Pfeilkopf)- und DIP-Musters (Kreuz). HE-Färbung, Vergr. 200:1

chyms, die an frühere intraembryonale Entwicklungsstufen erinnern.

Die *azinäre Dysplasie (AD)* ist eine sehr seltene Form des Reifungsarrestes des Lungenparenchyms auf der Stufe der pseudoglandulären oder frühen kanalikulären Entwicklung der Lunge [1, 6, 23]. Beide Lungenflügel sind klein und zeigen ausschließlich Bronchien und gelegentlich noch Bronchiolen bei vollständigem Fehlen von Acini und Alveolen [1, 6, 23, 24]. Die in der Regel weiblichen termingerechten Neugeborenen sind auch mit Beatmung nicht oxygenierbar und sterben zumeist innerhalb weniger Stunden nach der Geburt. Die definitive Diagnose erfolgt daher in der Regel erst im Rahmen einer Obduktion [1]. Verschiedene genetische Alterationen unter Beteiligung von *TBX4*, *FGF10* oder *FGFR2* wurden kürzlich bei Betroffenen mit AD dokumentiert, wobei für *TBX4* und *FGF10* morphologische Überlappungsformen mit der kongenitalen alveolären Dysplasie auftreten (CAD) können [25].

Die *kongenitale alveoläre Dysplasie (CAD)* ist eine Entwicklungsstörung, die das Bild einer späteren kanalikulären oder sakkulären Phase aufweist. Die Lun-

gen sind meist vergrößert und schwer. Histologisch ist eine diffuse Vergrößerung der Architektur mit verbreiterten Septen, reduzierter Kapillarausstattung mit lockerem Mesenchym und Vorherrschen einer alveolären Auskleidung durch kubische Epithelien typisch [1, 10, 23]. Die CAD kann morphologisch von einer unspezifischen Unreife beim Frühgeborenen nicht sicher abgegrenzt werden, weshalb die Diagnose in der Regel nur bei Termingeborenen gestellt werden kann. Auch muss eine pulmonale interstitielle Glykogenose (PIG) mit Nachweis der typischen PAS-positiven unreifen mesenchymalen Zellen abgegrenzt werden [1]. Betroffene Säuglinge sind typischerweise termingeboren und von einer Beatmung oder extrakorporalen Membranoxygenisation (ECMO) abhängig.

Die *alveolokapilläre Dysplasie mit Misalignment der Gefäße (ACD)* zeigt 4 wesentliche morphologische Merkmale: i) Anlage von distendierten Venen in der Nachbarschaft von Pulmonalarterien im peribronchialen Stroma, ii) Mediahyperplasie auch kleiner Pulmonalarterienäste, iii) Verbreiterung der Septen mit reduzierter Zahl und überwiegend

zentraler intraseptaler Lage der Kapillaren, iv) Ektasie der peribronchialen und septalen Lymphgefäße ([1, 10, 26]; ■ **Abb. 1**). Diese Veränderungen können aufgrund der altersbedingt kleinen Biopsien und variablen Merkmalsausprägung in Einzelfällen nicht eindeutig nachweisbar sein. Als zusätzliche Veränderungen können eine Simplifikation der Architektur und/oder PIG auftreten. Eine wesentliche entzündliche Reaktion fehlt dagegen. Ursprünglich wurden die peribronchialen ektatischen Venen als fehlangelegte Pulmonalvenen betrachtet. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass bedingt durch eine Störung der Kapillarentwicklung bronchopulmonale Anastomosen mit massiver Ektasie von Bronchialvenen auftreten, sodass der Begriff des Misalignments eigentlich ein Misnomer darstellt [27, 28]. Kongenitale Fehlbildungen von Herz, Niere oder Gastrointestinaltrakt sind zusätzlich in über 50 % der Fälle zu beobachten [26]. Eine ursächliche *FOXF1*-Mutation kann bei 40–72 % der Kinder mit ACD nachgewiesen werden [26]. Die meisten betroffenen Säuglinge sind termingerecht mit zunächst unauffälligem Apgar. Ein progredientes respiratorisches Versagen

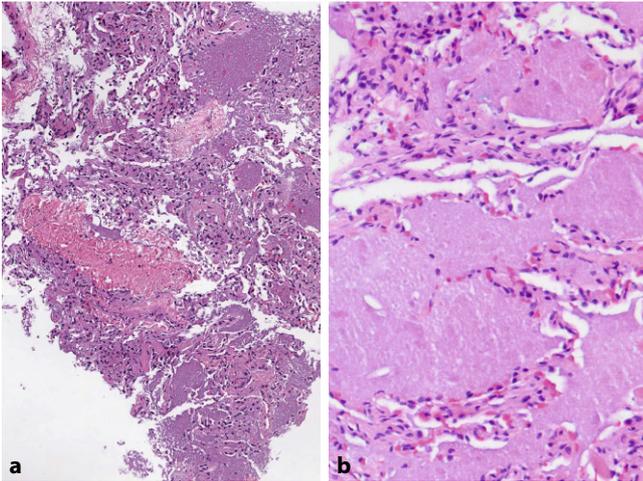


Abb. 7 ▲ Lungenbiopsie eines Neugeborenen bei *CSF2RA*-Mutation. **a** Bei intakter Alveolararchitektur ohne wesentliche Verbreiterung oder zelluläre Infiltration steht hier eine proteinreiche, intraalveoläre Exsudation im Vordergrund. HE-Färbung, Vergr. 20:1. **b** In höherer Vergrößerung kommt der wegweisende Nachweis einer eosinophil feingranulären Deposition in den Alveolen zur Darstellung. HE-Färbung, Vergr. 200:1

sowie eine schwere pulmonalarterielle Hypertonie setzen jedoch meist in den ersten Lebensstunden, seltener auch in den nächsten Tagen ein und führen unweigerlich zum Tode [1]. Die einzige mögliche Therapieoption stellt hier die Lungentransplantation dar. Eine möglichst frühzeitige Diagnosesicherung durch Biopsie und/oder genetische Untersuchung ist notwendig, um frustrane Therapieversuche vermeiden zu können.

Diffuse Wachstumsstörungen des Lungenparenchyms (A2)

Erkrankungen dieser Gruppe manifestieren sich meist innerhalb des 1. Lebensjahres. Der häufigste morphologische Vertreter ist die *alveoläre Simplifikation* [6, 7]. Die häufigste Ursache ist eine Frühgeburtlichkeit. In diesem Zusammenhang wird dann von einer CNLD („chronic neonatal lung disease“) gesprochen (▣ Abb. 2). Weitere mögliche Ursachen sind pulmonale Entwicklungsstörungen (bei Oligohydramnion, kongenitaler Hernie oder neuromuskulären Störungen), genetische Anomalien (NKX2.1-Defizienz, *Filamin-A*-Mutation, Trisomie 21), kongenitale Herzerkrankungen oder eine diabetische Fetopathie ([6, 8, 20, 23]; ▣ Tab. 4; ▣ Abb. 3 und 4). Die Simplifikation ist bereits in der Übersichtsvergrößerung offensichtlich und zeichnet sich durch eine Vergrößerung

und Abrundung der Alveolen mit reduzierter Septierung aus. Begleitend können ein vermehrt zellreiches, unreifes Interstitium nach Art einer PIG und hypertensive Gefäßveränderungen auftreten. Morphologisch ähnelt der Befund einer milderen Variante der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD), die bei den früher üblichen Beatmungs- und Behandlungsregimen nach Frühgeburten zu beobachten war [23]. Die klassische BPD zeigt neben einer alveolären Simplifikation zusätzlich eine Plattenepithelmetaplasie, myogene Hyperplasie und periduktale Fibrose des Bronchus, Mediahyperplasie der Pulmonalarterien und eine fokale Bronchiolitis obliterans [10].

Spezifische Entitäten unklarer Ätiologie (A3)

Die pulmonale interstitielle Glykogenose (PIG) ist die häufigste Ursache einer nichtinflammatorischen, zellreichen interstitiellen Veränderung. Sie tritt teils als eigenständige Veränderung, meist jedoch in Assoziation mit einer alveolären Simplifikation, ACD, pulmonaler Hypertonie oder kongenitalem lobären Emphysem auf [18, 20]. Morphologisch sind meist diffus oder seltener herdförmig verbreiterte Septen mit Vorherrschen ovoider bis spindelförmiger Zellen mit intrazytoplasmatischem Nachweis

von Glykogen charakteristisch ([1, 29]; ▣ Abb. 2). Die Epithelauskleidung der Alveolen ist unauffällig, intraalveoläres Sekret liegt nicht vermehrt vor, gehäuft kommen jedoch vermehrt neuroendokrine Zellen vor [30]. Ultrastrukturell handelt es sich dabei um organellenarme Zellen mit Expression von CD10, CD44, CD105, welche wohl lungenresidenten mesenchymalen Stammzellen entsprechen [29]. Vergleichbare Befunde wurden in der Vergangenheit auch als histiozytoide Pneumonie oder (infantile) zelluläre interstitielle Pneumonitis bezeichnet. Dabei handelt es sich jedoch um Misnomere, da eine genuine Entzündungsreaktion nicht Bestandteil einer PIG ist. Die PIG als eigenständige Erkrankung tritt nach einer zunächst unauffälligen klinischen Phase mit Tachypnoe und Entsättigung innerhalb des ersten Lebensmonats auf [1]. Die Prognose ist abhängig von ggf. assoziierten Erkrankungsbildern. Diese beeinflussen auch das in der Regel gute Ansprechen auf Kortikosteroide.

Neuroendokrine Zellhyperplasie der Kindheit (NEHI)

Hierbei handelt es sich um ein zwar seltenes, aber vermutlich unterdiagnostiziertes Krankheitsbild mit im Vordergrund stehender Tachypnoe, Retraktionen und Hypoxämie, das sich meist innerhalb des ersten Lebensjahres manifestiert und ein recht charakteristisches CT-Muster aufweist [1, 10, 31]. Morphologisch besteht in der HE-Übersicht meist ein unauffälliger Eindruck der Lungenarchitektur. In einer kleineren Zahl der Fälle sind eine Peribronchitis- und -bronchiolitis mit peribronchialer Fibrose oder eine PIG nachweisbar [32]. Erst in der immunhistochemischen Darstellung sind vermehrt teils vereinzelt, teils in Gruppen gelagerte neuroendokrine Zellen in den respiratorischen Bronchiolen nachweisbar. Physiologischerweise treten diese Zellen entweder einzeln im Bronchusepithel oder als kleine Cluster im Bereich der terminalen Bronchiolen auf [32, 33]. Als quantitatives Kriterium für die Diagnose der NEHI werden neuroendokrine Zellen in >70 % aller Bronchiolen und >10 % neuroendokrine Zellen bezogen auf die Zahl

Abkürzungen	
ABCA3	Adenosintriphosphat-bindender Kassettentransporter A3
ACD	Alveolokapilläre Dysplasie mit Misalignment
AD	Azinäre Dysplasie
AFOP	Akute fibrinöse und organisierende Pneumonie
ARDS	„Acute respiratory distress syndrome“
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BO	Bronchiolitis obliterans
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CAD	Kongenitale alveoläre Dysplasie
chILD	„Children interstitial lung disease“
CMV	Zytomegalievirus
CNLD	„Chronic neonatal lung disease“
CPI	Chronische Pneumonitis des Kindesalters
CT	Computertomogramm
DAD	Diffuser Alveolarwandschaden
DIP	Desquamative interstitielle Pneumonie
DPLD	Diffuser Lungenparenchymschaden
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenisation
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
LCH	Langerhans-Zell-Histiozytose
LIP	Lymphozytäre interstitielle Pneumonie
NEHI	Neuroendokrine Hyperplasie der Kindheit
NSIP	Nichtspezifische interstitielle Pneumonie
OP	Organisierende Pneumonie
PAP	Pulmonale Alveolarproteinose
PCH	Pulmonale kapilläre Hämangiomatose
PHT	Pulmonale Hypertonie
PIG	Pulmonale interstitielle Glykogenose
PjP	Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie
RAS	Restriktives Allograftsyndrom
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
SFTB	Surfactant B

Abkürzungen (Fortsetzung)	
SFTC	Surfactant C
VATS	„Video assisted thoracoscopic surgery“
VOD	Venoocclusive Erkrankung

respiratorischer Epithelien in zumindest einer Bronchiole gefordert. Bombesin ist dabei diagnostisch sensitiver als Chromogranin und Synaptophysin [31, 32]. Zu beachten in der bioptischen Diagnostik ist die variable Verteilung der NEZ bei NEHI sowie das mögliche Auftreten einer Hyperplasie von NEZ auch bei entzündlichen oder fibrosierenden Lungenerkrankungen [33]. Bei Nachweis charakteristischer Befunde in Klinik und Bildgebung ist eine spezifische Diagnose ohne Durchführen einer Biopsie möglich. Typischerweise sprechen die Betroffenen nicht auf die bei chILD oft eingesetzten Medikamente wie Glukokortikosteroide, Hydroxychloroquin oder Azithromycin an. Trotzdem ist die Prognose im Vergleich zu vielen anderen chILD-Formen exzellent und die Kinder sind in den meisten Fällen mit Erreichen des Schulalters symptomfrei.

Mutationen mit Surfactant-dysfunktion (A4)

Abnormalitäten der Gene für Surfactant Protein B (SFTB), Surfactant Protein C (SFTC) und dem Adenosintriphosphat-bindenden Kassettentransporter A3 (ABCA3) sind für die klinisch und morphologisch variablen Krankheitsbilder verantwortlich, die unter dem Begriff der Surfactantstörung zusammengefasst werden und für bis zu 25 % aller schweren chILD verantwortlich sind [1, 10]. Der morphologische Befund ist bunt mit einer variablen Kombination folgender Muster: i) diffuse Hyperplasie von Typ-2-Pneumozyten, ii) proteinreiches intraalveoläres Exsudat entsprechend einer pulmonalen Alveolarproteinose (PAP), iii) intraalveoläre xanthomatöse Makrophagen mit Cholesterolablagerungen entsprechend einer desquamativen interstitiellen Pneumonie (DIP), iv) interstitielle Verbreiterung und Fibrose entsprechend einer nichtspezifischen

interstitiellen Pneumonie (NSIP), v) interstitielle lymphoide zellige Infiltration entsprechend einer chronische Pneumonitis des Kindesalters (CPI) [32]. Dabei besteht eine weniglockere Assoziation spezifischer Genveränderungen mit bestimmten morphologischen Mustern: i) Die PAP tritt bevorzugt bei ABCA3- (Abb. 5) und SFTB- (Abb. 6) Mutationen auf, ii) die CPI, definiert durch ein verbreitertes Interstitium mit lymphozytärer Pneumonitis und Typ-2-Hyperplasie, ist gehäuft bei SFTC- und ABCA3-Mutationen nachweisbar und iii) ein DIP-Muster wird bei ABCA3- (Abb. 5) und SFTC-Mutationen beobachtet [1, 34, 35]. SFTB-Mutationen zeigen ultrastrukturell einen Mangel an reifen Lamellarkörperchen, wogegen bei ABCA3-Mutationen reife Lamellarkörperchen fehlen und „electron-dense bodies“ nachweisbar sind. SFTB-Mutationen und bereits in den frühen Lebensmonaten manifeste Mutationen von ABCA3 sind regelhaft letal, ABCA3-Mutationen mit späterer Manifestation sowie SFTC-Mutationen zeigen in der Regel einen mildereren Verlauf.

Pulmonale Alveolarproteinose im Kindesalter

Die PAP ist definiert durch eine intraalveoläre Akkumulation von Surfactantproteinen bei Störung der Surfactanthomöostase mit erhöhter Produktion, reduziertem Abbau oder beidem [13, 14]. Morphologisch ist der Nachweis eines eosinophilen, zellarmen feingranulären Materials mit Cholesterollücken typisch [36]. Begleitend können desquamierte Typ-2-Pneumozyten, xanthomatöse Makrophagen und neutrophile Granulozyten auftreten. Das Interstitium kann unauffällig oder leicht verbreitert mit begleitender chronischer Entzündungsreaktion imponieren. Die Diagnose ergibt sich in der Regel bereits aus dem typischen milchigen Ergebnis der BAL, die Biopsie ist nur bestätigend. Bei unmittelbar peripartalem Auftreten im Säuglingsalter überwiegen genetische Ursachen mit Mutationen von SFTB, SFTC, ABCA3, TTF1, SLC7A7 (lysineintoleranz) und dem GM-CSF-Rezeptor ([14, 36]; Abb. 7). Bei Auftreten im höhe-

ren Kindesalter sind GM-CSF-Autoantikörper (wie bei den meisten Erwachsenenformen), hämatologische Neoplasien, Stoffwechselerkrankungen oder Infektionen (CMV, RSV) und Inhalation von anorganischen Stäuben mögliche Ursachen [14, 36]. Die totale Lungenlavage wird zur stabilisierenden Therapie eingesetzt [14, 36].

Fazit für die Praxis

- Diffuse, interstitielle Erkrankungen des Säuglings- und frühen Kindesalters zeigen ein von dem des Erwachsenenalters deutlich abweichendes Erkrankungsspektrum.
- Wesentlich für die Klassifikation ist die interdisziplinäre Bewertung der Befunde durch ein Team erfahrener Pädiater, Pneumologen, Radiologen, ggf. Humangenetiker und Pathologen.
- Eine Lungenbiopsie wird in der Regel eingesetzt, um eine spezifische chILD („children interstitial lung disease“-)Diagnose bei bislang unklarem Befund zu erheben oder eine rasch progrediente Lungensymptomatik bzw. einen prolongierten Symptomverlauf abzuklären.
- Eine adäquate histopathologische Beurteilung nichtneoplastischer Veränderungen in Lungenbiopsaten erfordert ergänzende Spezialfärbungen, insbesondere eine Darstellung von Bindegewebe und elastischen Fasern.
- Die wesentlichen morphologischen Muster dieser Altersgruppe sind die alveoläre Simplifikation, chronische Pneumonitis des Kindesalters, kongenitale alveoläre Dysplasie und pulmonale Alveolarproteinose, welche jeweils nur im klinischen Kontext spezifisch zugeordnet werden können.

Korrespondenzadresse



Dr. Florian Länger
 Institut für Pathologie,
 Medizinische Hochschule
 Hannover
 Carl-Neuberg-Straße 1,
 30625 Hannover,
 Deutschland
 laenger.florian@
 mh-hannover.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Länger, C. Werlein, B. Souadah, N. Schwerk und D. Jonigk geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

1. Langston C, Dishop MK (2009) Diffuse lung disease in infancy: a proposed classification applied to 259 diagnostic biopsies. *Pediatr Dev Pathol* 12:421–437
2. Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbatto A, Clement A, Epaud R, Hengst M, Kiper N, Nicholson AG, Wetzke M, Snijders D, Schwerk N, Griese M, chILD-EU Collaboration (2015) European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax* 70:1078–1084
3. Griese M, Irnstetter A, Hengst M, Burmester H, Nagel F, Ripper J, Feilcke M, Pawlita I, Gothe F, Kappler M, Schams A, Wesselak T, Rauch D, Wittmann T, Lohse P, Brasch F, Kröner C (2015) Categorizing diffuse parenchymal lung disease in children. *Orphanet J Rare Dis* 10:122. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0339-1>
4. American Thoracic Society, European Respiratory Society (2002) American thoracic society/ European respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165:277–304
5. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D, ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias (2013) An official American thoracic society/ European respiratory society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 188:733–748

6. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, Brody AS, Nogee LM, Trapnell BC, Langston C, Pathology Cooperative Group, Albright EA, Askin FB, Baker P, Chou PM, Cool CM, Coventry SC, Cutz E, Davis MM, Dishop MK, Galambos C, Patterson K, Travis WD, Wert SE, White FV, chILD Research Co-operative (2007) Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med* 176:1120–1128
7. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, Dell S, Fan LL, Hamvas A, Hilman BC, Langston C, Nogee LM, Redding GJ, American Thoracic Society Committee on Childhood Interstitial Lung Disease (chILD) and the chILD Research Network (2013) An official American thoracic society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 188:376–394
8. Phulwara RH, Guleria P, Iyer VK, Bakshi S, Seth R, Mridha AR, Jain D, Mallick S, Arava SK, Agarwal S, Kaushal S, Yadav R, Mathur SR (2019) Cytological diagnosis of Langerhans cell histiocytosis: a series of 47 cases. *Cytopathology* 30:413–418
9. Rice A, Tran-Dang MA, Bush A, Nicholson AG (2013) Diffuse lung disease in infancy and childhood: expanding the chILD classification. *Histopathology* 63:743–755
10. Semple TR, Ashworth MT, Owens CM (2017) Interstitial lung disease in children made easier well, almost. *Radiographics* 37:1679–1703
11. de Blic J, Midulla F, Barbatto A, Clement A, Dab I, Eber E, Green C, Grigg J, Kotecha S, Kurland G, Pohunek P, Ratjen F, Rossi G (2000) Bronchoalveolar lavage in children. ERS task force on bronchoalveolar lavage in children. European respiratory society. *Eur Respir J* 15:217–231
12. Reynolds HY (2000) Use of bronchoalveolar lavage in humans—past necessity and future imperative. *Am J Physiol* 178:271–293
13. Godfrey S (2004) Pulmonary hemorrhage/hemoptysis in children. *Pediatr Pulmonol* 37:476–484
14. de Blic J (2004) Pulmonary alveolar proteinosis in children. *Paediatr Respir Rev* 5:316–322
15. McCarthy C, Kokosi M, Bonella F (2019) Shaping the future of an ultra-rare disease: unmet needs in the diagnosis and treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Curr Opin Pulm Med* 25:450–458
16. Tessier V, Chadelat K, Baculard A, Housset B, Clement A (1996) BAL in children: a controlled study of differential cytology and cytokine expression profiles by alveolar cells in pediatric sarcoidosis. *Chest* 109:1430–1438
17. Furuya ME, Moreno-Córdova V, Ramírez-Figueroa JL, Vargas MH, Ramón-García G, Ramírez-San Juan DH (2007) Cutoff value of lipid-laden alveolar macrophages for diagnosing aspiration in infants and children. *Pediatr Pulmonol* 42:452–457
18. De Baets F, Aarts C, Van Daele S, Haerynck F, De Wachter E, De Schutter I, Malfroot A, Schelstraete P (2010) Milk protein and Oil-Red-O staining of alveolar macrophages in chronic respiratory disease of infancy. *Pediatr Pulmonol* 45:1213–1219
19. Takamori S, Hayashi A, Matsuo T, Mitsuoka M, Tanigawa H, Fukunaga M, Miwa K, Sueyasu Y, Hotta M, Shirouzu K (2000) Thoracoscopic lung biopsy for diffuse infiltrative lung disease. *Kurume Med J* 47:263–265
20. Langston C, Patterson K, Dishop MK, Askin F, Baker P, Chou P, Cool C, Coventry S, Cutz E, Davis M, Deutsch G, Galambos C, Pugh J, Wert S, White F, chILD Pathology Co-operative Group (2006) A

- protocol for the handling of tissue obtained by operative lung biopsy: recommendations of the chILD pathology co-operative group. *Pediatr Dev Pathol* 9:173–180
21. Devine MS, Garcia CK (2012) Genetic interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 33:95–110
 22. Cunningham S, Jaffe A, Young LR (2019) Children's interstitial and diffuse lung disease. *Lancet Child Adolesc Health* 3:568–577
 23. Armes JE, Mifsud W, Ashworth M (2015) Diffuse lung disease of infancy: a pattern-based, algorithmic approach to histological diagnosis. *J Clin Pathol* 68:100–110
 24. Davidson LA, Batman P, Fagan DG (1998) Congenital acinar dysplasia: a rare cause of pulmonary hypoplasia. *Histopathology* 32:57–59
 25. Vincent M, Karolak JA, Deutsch G, Gambin T, Popek E, Isidor B, Szafranski P, Le Caignec C, Stankiewicz P (2019) Clinical, histopathological, and molecular diagnostics in lethal lung developmental disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 200:1093–1101
 26. Jourdan-Voyen L, Touraine R, Masutti JP, Busa T, Vincent-Delorme C, Dreyfus L, Molin A, Savey B, Mounzer A, Assaf Z, Atallah V, da Cruz V, Gaillard D, Leroy-Terquem E, Mouton JB, Ghoumid J, Picaud JC, Dijoud F, Bouquillon S, Baumann C, Lambert L (2020) Phenotypic and genetic spectrum of alveolar capillary dysplasia: a retrospective cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 105:387–392
 27. Galambos C, Sims-Lucas S, Abman SH (2014) Three-dimensional reconstruction identifies misaligned pulmonary veins as intrapulmonary shunt vessels in alveolar capillary dysplasia. *J Pediatr* 164:192–195
 28. Norvik C, Westöö CK, Peruzzi N, Lovric G, van der Have O, Mokso R, Jeremiasen I, Brunnström H, Galambos C, Bech M, Tran-Lundmark K (2020) Synchrotron-based phase-contrast micro-CT as a tool for understanding pulmonary vascular pathobiology and the 3-D microanatomy of alveolar capillary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 318:L65–L75
 29. Seidl E, Carlens J, Reu S, Wetzke M, Ley-Zaporozhan J, Brasch F, Wesselak T, Schams A, Rauch D, Schuch L, Kappler M, Schelstraete P, Wolf M, Stehling F, Haarmann E, Borensztajn D, van de Loo M, Rubak S, Lex C, Hinrichs B, Reiter K, Schwert N, Griese M (2018) Pulmonary interstitial glycogenosis—a systematic analysis of new cases. *Respir Med* 140:11–20
 30. Galambos C, Wartchow E, Weinman JP, Abman SH (2020) Pulmonary interstitial glycogenosis cells express mesenchymal stem cell markers. *Eur Respir J* 56:2000853. <https://doi.org/10.1183/13993003.00853-2020>
 31. Deterding RR, Pye C, Fan LL, Langston C (2005) Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. *Pediatr Pulmonol* 40:157–165
 32. Rauch D, Wetzke M, Reu S, Wesselak W, Schams A, Hengst M, Kammer B, Ley-Zaporozhan J, Kappler M, Proesmans M, Lange J, Escibano A, Kerem E, Ahrens F, Brasch F, Schwert N, Griese M (2016) PTI (persistent tachypnea of infancy) study group of the kids lung register. Persistent tachypnea of infancy. Usual and aberrant. *Am J Respir Crit Care Med* 193:438–447
 33. Cutz E (2015) Hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells in infancy and childhood. *Semin Diagn Pathol* 32:420–437
 34. Nogee LM (2017) Interstitial lung disease in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med* 22:227–233
 35. Kröner C, Wittmann T, Reu S, Teusch V, Klemme M, Rauch D, Hengst M, Kappler M, Cobanoglu N, Sismanlar T, Aslan AT, Campo I, Proesmans M, Schaible T, Terheggen-Lagro S, Regamey N, Eber E, Seidenberg J, Schwert N, Aslanidis C, Lohse P, Brasch F, Zarbock R, Griese M (2017) Lung disease caused by ABCA3 mutations. *Thorax* 72:213–220
 36. Griese M (2017) Pulmonary alveolar proteinosis: a comprehensive clinical perspective. *Pediatrics* 140:e20170610. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0610>

Hier steht eine Anzeige.

