

G. Dekan

Histologische Klassifikation interstitieller Lungenerkrankungen

Histological classification of interstitial lung diseases

■ **Zusammenfassung** Die ATS/ERS-Konsensusklassifikation idiopathischer interstitieller Pneumonien von 2002 standardisiert Definitionen und Kriterien zur Klassifikation idiopathischer interstitieller Pneumonien und ersetzt frühere Klassifikationen. Sieben Entitäten wurden basierend auf klinisch-radiologisch-pathologischen Kriterien definiert: idiopathische Lungenfibrose, idiopathische

Eingegangen: 15. Oktober 2002
Akzeptiert: 29. November 2002

Gerhard Dekan (✉)
Klinisches Institut für Pathologie
der Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien, Austria
gerhard.dekan@akh-wien.ac.at

nicht-spezifische Pneumonie, kryptogen organisierende Pneumonie, akute interstitielle Pneumonie, respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung, desquamative interstitielle Pneumonie und lymphozytäre interstitielle Pneumonie. Das folgende Manuskript enthält einen kurzen Überblick der histopathologischen Diagnose dieser Entitäten in Vergleich zu anderen diffusen interstitiellen Lungenerkrankungen und pulmonaler Manifestationen kollagenvaskulärer Erkrankungen.

■ **Summary** The 2002 ATS/ERS consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias standardizes definitions and criteria for classification and diagnosis of idiopathic interstitial pneumonias and replaces previous classifications. Based on clinico-

radiologic-pathologic criteria seven entities were defined: idiopathic pulmonary fibrosis, non-specific interstitial pneumonia, cryptogenic organizing pneumonia, acute interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, desquamative interstitial pneumonia and lymphoid interstitial pneumonia. The following paper includes a brief overview of the histopathological diagnosis of these entities as compared to other diffuse interstitial pulmonary diseases and pulmonary manifestations of collagenvascular diseases.

■ **Schlüsselwörter**

Interstitielle Lungenerkrankungen – Histologie – Klassifikation

■ **Key words**

Interstitial lung diseases – histology – classification

Einleitung

Diffuse interstitielle Lungenerkrankungen umfassen solche mit bekannter Ursache (kollagenvaskuläre Erkrankungen, umweltbedingt oder medikamentös assoziiert), wie auch Erkrankungen mit unbekannter Ursache (idiopathische interstitielle Pneumonien), granulomatöse Lungenerkrankungen (z.B. Sarkoidose) und andere Formen mit charakteristischer Histologie (Lymphangioliomyomatose, pulmonale Langerhanszellgranulomatose und eosinophile Pneumonie).

Die idiopathischen interstitiellen Pneumonien beinhalten die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) sowie die nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), cryptogenic organizing pneumonia (COP), acute interstitial pneumonia (AIP), respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease (RB-ILD), desquamative interstitial pneumonia (DIP) und lymphoid interstitial pneumonia (LIP). Nicht spezifisch aufgelistet aber anerkannt wird zusätzlich noch die unclassifiable interstitial pneumonia (unklassifizierbare interstitielle Pneumonie). Diese Auflistung entspricht

Tab. 1 Pathologische Reaktionsmuster bei kollagenvaskulären Lungenerkrankungen

	Rheumatoide Arthritis	Juvenile rheumatoide Arthritis	Systemischer Lupus erythematoses	Sklerodermie	Polymyositis/Dermatomyositis	Mixed Connective Tissue Disease	Sjögren-Syndrom	Ankylosierende Spondylitis
Pleura (Entzündung, Fibrose, Ergüsse)	×	×	×	×				
Luftwege (Entzündung, Obstruktion, lymphat. Hyperplasie (follik. Bronchiolitis))	×	×	×	×			×	
Interstitielle Beteiligung	×	×	×	×	×	×	×	
DAD (akut; mit oder ohne Blutungen)	×	×	×	×	×			
OP (Subakut/organisierend)	×		×	×	×		×	
NSIP (chronische Entzündung)	×		×				×	
NSIP/UIP (chronische Entzündung und Fibrose)	×	×	×	×	×	×	×	
LIP	×		×				×	
Eosinophile Infiltrate	×							
Vaskuläre Beteiligung Hypertension/Vaskulitis	×	×	×	×		×	×	
Parenchymale Knotenbildungen	×	×						
Apikale fibrobullöse Veränderungen	×							×

Abkürzungen: DAD – diffuse alveolar damage, OP – organizing pneumonia, NSIP – nonspecific interstitial pneumonia, UIP – usual interstitial pneumonia, lymphat. Hyperplasie (follik. Bronchiolitis) – lymphatische Hyperplasie (follikuläre Bronchiolitis). Mod. nach (1, 21)

der rezenten internationalen Konsensusklassifikation der American Thoracic Society/European Respiratory Society (2002) (1). Sie ersetzt die älteren Klassifikationen nach Liebow (1969) (2) sowie Katzenstein und Myers (1998) (3) aufgrund der unterschiedlichen Prognose und therapeutischen Ansätze der Subgruppen (4). Diese neue Klassifikation definiert klinische Erscheinungsbilder, Pathologie und radiologische Merkmale von Patienten mit idiopathischen interstitiellen Lungenerkrankungen mit dem Hauptziel der Standardisierung der Klassifikation über uniforme Definitionen und Kriterien für die Diagnose von idiopathischen interstitiellen Lungenerkrankungen. Grundsätzlich werden in dieser Klassifikation das histologische Muster der klinisch-radiologischen-pathologischen Diagnose wie folgt gegenübergestellt: usual interstitial pneumonia (UIP) – idiopathic pulmonary fibrosis/cryptogenic fibrosing alveolitis; organizing pneumonia (OP) (vormals bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia (BOOP) – cryptogenic organizing pneumonia (COP); diffuse alveolar damage (DAD) – acute interstitial pneumonia (AIP); respiratory bronchiolitis (RB) – respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease (RB-

ILD); nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), desquamative interstitial pneumonia (DIP) und lymphoid interstitial pneumonia (LIP) werden sowohl histologisch als auch klinisch-radiologisch-pathologisch als solche bezeichnet. Nachfolgend werden diese auch für den deutschen Sprachraum neu definierten Subgruppen (5) mit dem Schwerpunkt ihrer histopathologischen Merkmale und mit Berücksichtigung ihres Vorkommens bei kollagenvaskulären Lungenerkrankungen kurz dargestellt (Tab. 1).

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)

Das histologische Korrelat der idiopathischen Lungenfibrose ist die usual interstitial pneumonia (UIP). Dabei findet sich ein fleckförmiger fibrös-zystischer Umbau des Lungenparenchyms mit peripher azinärer/subpleuraler Betonung. Am Übergang von den Fibrosezonen zum Parenchym mit gewahrter Architektur liegen Fibroblastenherde als Ausdruck eines weitergehenden Prozesses während die Fibrosezonen vorwiegend älteres, dichtes kollagenes Bindegewebe

aufweisen (3, 6). Für die histologische Diagnose einer UIP ist damit auch Lungenparenchym mit gewahrter Architektur notwendig. Im Stadium der raschen Progression einer IPF können sich zusätzlich noch Zeichen einer Infektion, organisierenden Pneumonie (OP) oder eines diffusen Alveolarzellschadens (DAD) erkennen lassen.

Ähnliche und häufig nur durch zusätzliche klinische Information abgrenzbare histologische Bilder können Asbestose (Asbestkörper etc.), kollagenvaskuläre Erkrankungen, vernarbende exogen-allergische Alveolitiden (aktiveren Zonen mit typischerem Bild), die Bestrahlungsfibrose (umschrieben im Bestrahlungsbereich und Zelltypen) und das Hermansky-Pudlak-Syndrom aufweisen.

Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)

Bei dieser vorläufigen Subgruppe der idiopathischen nicht-spezifischen Pneumonie kann histologisch eine bis zu mäßiggradige interstitielle chronische Entzündung, eine lockere granulationsgewebsartige oder dichte kollagenfasrige interstitielle Fibrose oder eine Kombination dieser Veränderungen vorliegen. Charakteristisch ist eine fleckförmig betonte Verteilung und zeitlich homogenes Bindegewebe eines Alters (locker oder dicht) aber nicht wie bei der UIP lockeres (Fibroblastenherde) und dichtes Bindegewebe (4, 7, 8). Auch in Fibrosearealen ist die Lungenarchitektur im Gegensatz zur UIP noch gewahrt.

Steht die Entzündung im Vordergrund so ist histologisch differentialdiagnostisch zur Abgrenzung einer idiopathischen NSIP an eine exogen-allergische Alveolitis, kollagenvaskuläre Erkrankung, medikamentös induzierte Lungenerkrankung (z.B. eosinophile Pneumonie), an einen Infekt oder Immundefizienz zu denken. Bei einer Fibrose schließen die Differentialdiagnosen eine ältere exogen-allergische Alveolitis (aktiveren Zonen), Sarkoidose (Granulome) oder Langerhanszellgranulomatose (aktive Herde) ein. Wie auch hier so sollte sich natürlich allgemein das histologische Muster auf die Art der jeweiligen Subgruppe beschränken.

Cryptogenic organizing pneumonia (COP)

Für die idiopathische kryptogen organisierende Pneumonie (vormals idiopathische Bronchiolitis obliterans-organisierende Pneumonie – BOOP) ist histologisch eine fleckförmige Verteilung von gleich alten Granulationsgewebspfröpfen in Alveolargängen und mit Beteiligung ihrer Umgebung (hauptsächlich Alveolen und auch, aber nicht immer, in Bronchio-

len) typisch (9, 10). Dies schließt eine geringe Entzündung in der Umgebung sowie eine gewahrte Lungenarchitektur ein und wird jetzt als organizing pneumonia (OP) Muster bezeichnet.

Aufgrund des sehr häufigen Reaktionsmuster einer Granulationsgewebsbildung in der Lunge ist hier die histologische Differentialdiagnose leider sehr breit gestreut. Gegen das Vorliegen einer COP sprechen aber neutrophile Granulozyten in Alveolen, eine akute Bronchiolitis, Granulome, Nekrosen, hyaline Membranen, reichlich Fibrin in Alveolarräumen, Vaskulitis und deutlich vermehrte eosinophile Granulozyten (eosinophile Pneumonie) (11). Mit Ausnahme der leichter abgrenzbaren UIP ist häufiger auch das DAD-Muster in der histologischen Differentialdiagnose, weniger das NSIP- oder DIP-Muster. Vor der klinischen Diagnose einer COP müssen zahlreiche Erkrankungen mit einem OP-Muster ausgeschlossen werden (organisierende Infektionen, kollagenvaskuläre Erkrankungen, Inhalationsschäden, medikamentös induzierte Reaktionen etc.).

Acute interstitial pneumonia (AIP)

Das histologische Muster der idiopathischen akuten interstitiellen Pneumonie entspricht dem Bild der verschiedenen Phasen (exsudativ, proliferativ, fibrotisch) des diffusen Alveolarschadens (diffuse alveolar damage-DAD). Allein histologisch ist es nicht unterscheidbar von Veränderungen bei ARDS, wie durch Sepsis oder Schock hervorgerufen. Auch ein Teil der früheren als Hamman-Rich-Syndrom beschriebenen Fälle dieses Muster (12). Der Begriff AIP ist für idiopathische Fälle reserviert während ARDS klinisch bei bekannter Ursache verwendet werden soll.

Das histologische DAD-Muster zeigt vorwiegend diffuse und gleich alte Veränderungen mit Ödem, hyalinen Membranen und akuter entzündlicher interstitieller Infiltration in der exsudativen Phase. Die proliferative Phase zeigt lockeres Granulationsgewebe vorwiegend im Interstitium, wechselnd spärliche Reste hyaliner Membranen und proliferierte Typ-II-Pneumozyten. Im weiteren Verlauf kann sich wieder normales Lungenparenchym finden oder eine Fibrose bis zum fibrös-zystischen Umbau (13, 14).

Die histologische Differentialdiagnose basiert auf das Fehlen von Granulomen, Nekrosen, Viruseinschlüssen, Erregern, Mikroabszessen (Infekt). Auch eine im Hintergrund stehende UIP (Stadium der raschen Progression einer IPF), reichlich eosinophile Granulozyten (eosinophile Pneumonie), exogen-allergische Alveolitis oder Vaskulitis (kollagenvaskuläre Erkrankungen) soll nicht nachweisbar sein. Weitere ganz vorwiegend klinische Differentialdiagnosen

umfassen medikamentös-toxische Schäden, Urämie, Sepsis, Transfusionen, Schock und Trauma.

Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease (RB-ILD)

Das histologische RB-Muster als Korrelat der respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung entspricht bronchiolozentrischen, herdförmigen Makrophagenansammlungen mit intrazytoplasmatischer Speicherung von feinem braunen Pigment in luftführenden Räumen. Weiters kann eine bis zu milde peribronchialen Fibrose und eine geringe bronchioläre und peribronchioläre chronische Entzündung vorliegen (15, 16).

Die histologische Differentialdiagnose der RB inkludiert DIP, Bronchiolitis und NSIP. Das RB-Muster und das unten beschriebene DIP-Muster (letzteres mit diffuser Verteilung der Makrophagen) stellen jeweils das Ende eines Spektrums dar und überlappen sich häufig (17).

Die RB-ILD ist eine seltene Rauchererkrankung. Die RB als ihre häufig alleinige histologische Manifestation ohne weitergehende Symptome ist dagegen bei Rauchern sehr häufig.

Desquamative interstitial pneumonia (DIP)

Die desquamative interstitielle Pneumonie bietet histologisch als DIP-Muster diffuse alveoläre Ansammlungen von pigmentspeichernden Makrophagen. Auch eine geringe chronisch-entzündliche Infiltration der Alveolarwände und eine bis zu milde interstitielle Fibrose, aktivierte Deckzellen und geringe lymphozytäre Aggregate können gesehen werden (11, 18).

Die histologische Differentialdiagnose der DIP umfasst die fokale unspezifische „DIP-like“ Reaktion um andere herdförmige Prozesse (Tumore, Langerhanszellgranulomatose, Fibrosebezirke etc.). Weiters bei interstitiellen Lungenerkrankungen in Rauchern als Überlagerung der jeweiligen histologischen Muster einer UIP, RB, NSIP, eosinophilen Pneumonie und Hämosiderose. Gegenüber der UIP fehlen aber fibrös-zystischer Umbau und Fibroblastenherde.

Lymphoid interstitial pneumonia (LIP)

Das histologische Muster einer idiopathischen lymphozytären interstitiellen Pneumonie wie auch einer LIP mit bekannter Ursache entspricht einer dichten,

diffusen interstitiellen Infiltration der Alveolarwände mit T-Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen. Häufig ist auch eine follikuläre Hyperplasie des Bronchus-assoziierten lymphatischen Gewebes (BALT) zu sehen, dieses sollte aber beim LIP-Muster dieser Klassifikation im Hintergrund stehen (19). Auch ein geringer Lungenumbau oder diskrete Granulome sind möglich.

Die histologische Differentialdiagnose der LIP beinhaltet die Hyperplasie des BALT (hier im Vordergrund), noduläre lymphatische Hyperplasie (umschrieben), Lymphom (Immunhistochemie und Molekularbiologie) und exogen allergische Alveolitis (geringere und mehr bronchiolozentrische Entzündung, lockere Granulome, Granulationsgewebe) sowie die jeweiligen histologischen Muster einer OP, NSIP und UIP (11). Bei bekannten Ursachen kann sich dieses Bild bei Infekten (Pneumocystis carinii, Hepatitis B, Epstein-Barr-Virus etc.), kollagenvaskulären Erkrankungen (Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes), Immundefizienz und anderen immunologischen Erkrankungen sowie medikamentös-toxisch induziert finden.

Rolle der Pathologie in der Diagnostik der diffusen interstitiellen Lungenerkrankungen

Außer bei typischem klinisch-radiologischem Bild wie häufig bei der UIP/IPF ist eine chirurgische Lungenbiopsie für eine verlässliche klinisch-pathologische Diagnose bei diffusen interstitiellen Lungenerkrankungen notwendig. Biopsien von mehr als einem Lappen sind dabei hilfreich (18, 20, 21). Für eine optimale Beurteilung ist eine möglichst schnelle Übersendung des entnommenen sterilen und unfixierten Lungensstücks an die Pathologie notwendig. Alternativ kann auch nach Entnahme Fixationsflüssigkeit in das Gewebstück injiziert werden, jedenfalls sollte eine Atelektase vermieden werden. Die transbronchiale Biopsie dient in der Regel dem Ausschluss von Sarkoidose, Neoplasmen und bestimmten Infektionen. Manchmal genügt bei typischem klinisch-radiologischem Bild bei einer COP oder AIP eine transbronchiale Biopsie mit entsprechendem histologischem OP- oder DAD-Muster zur Diagnosesicherung. Reicht diese nicht aus, so kann eine chirurgische Biopsie später angeschlossen werden. Auch die bronchoalveoläre Lavage ist abhängig von klinisch-radiologisch diagnostizierter Erkrankung bei der Infektdiagnostik sowie bei einer Reihe diffuser interstitieller Lungenerkrankungen hilfreich (Sarkoidose, exogen-allergische Alveolitis, eosinophile Pneumonie, RB-ILD, DIP etc.).

Aufgrund der unterschiedlichen Prognose sowie der unterschiedlichen Therapie diffuser interstitieller

Lungenerkrankungen sollten diese vor Therapie einer der angeführten Subgruppen zugeordnet werden. Dies ist aber nur bei enger Zusammenarbeit zwischen Klinik, Radiologie und Pathologie in Form ei-

nes dynamischen diagnostischen Prozesses möglich, wobei dies sowohl patientenbezogen als auch hinsichtlich einer zukünftigen Modifikation der derzeit gültigen Konsensusklassifikation gilt.

Literatur

1. ATS/ERS (2002) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*, p 277–304
2. Liebow AA, Carrington CB (1969) The interstitial pneumonias, in *Frontiers of pulmonary radiology*. In: Simon M, Potchen EJ, LeMay M (eds) Grune and Stratton, New York, p 102–141
3. Katzenstein AL, Myers JL (1998) Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 157(4 Pt 1):1301–1315
4. BJORAKER JA et al (1998) Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 157(1): 199–203
5. Costabel U (2000) The new classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Pneumologie* 54(10):447–453
6. Travis WD 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(1):19–33
7. Katzenstein AL, Fiorelli RF (1994) Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 18(2):136–147
8. Nagai S et al (1998) Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 12(5):1010–1019
9. Epler GR et al (1985) Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 312(3):152–158
10. Davison AG et al (1983) Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med* 52(207):382–394
11. Travis WD et al (2001) Non-neoplastic Disorders of the lower respiratory tract. Armed Forces Institute of Pathology and American Registry of Pathology, Washington
12. Olson J, Colby TV, Elliott CG (1990) Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 65(12):1538–1548
13. Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT (1986) Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 10(4):256–267
14. Tomashefski JF Jr (1990) Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 11(4):593–619
15. Myers JL et al (1987) Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 135(4): 880–884
16. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA (1989) Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 64(11):1373–1380
17. Moon J et al (1999) Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax* 54(11):1009–1014
18. Katzenstein A-LA (1997) Katzenstein and Askin's Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Diseases. In: Livolski VA (ed) 3rd ed. Major Problems in Pathology. WB Saunders Company, Philadelphia
19. Nicholson AG et al (1995) Reactive pulmonary lymphoid disorders. *Histopathology* 26(5):405–412
20. Flaherty KR et al (2001) Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 164(9):1722–1727
21. Colby TV et al (1991) Atlas of pulmonary surgical pathology. Atlases in diagnostic surgical pathology. In: Bordin GM (ed) WB Saunders Company, Philadelphia