

Interstitielle Lungenerkrankungen aufgrund unbekannter Ursachen

A. PRASSE, U. COSTABEL

27.1	Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia	451
	A. PRASSE	
27.2	Idiopathische interstitielle Pneumonien	453
	A. PRASSE	
27.2.1	Klinik und Diagnose	454
27.2.2	Klinische Subtypen	456
27.2.3	Therapie	459
27.3	Diffuse lymphozytäre Lungenparenchyminfiltrate	460
	A. PRASSE	
27.3.1	Lymphozytäre interstitielle Pneumonie	460
27.3.2	Follikuläre Bronchitis und Bronchiolitis	461
27.3.3	Lymphomatoide Granulomatose	462
27.4	Pulmonale Lymphangioloimyomatose	462
	U. COSTABEL	
27.5	Alveolarproteinose	464
	U. COSTABEL	
27.6	Verkalkungen des Lungenparenchyms	467
	U. COSTABEL	
27.6.1	Alveoläre Mikrolithiasis	467
27.6.2	Alveolarseptenverkalkungen	468
	Literatur	468

27.1

Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia

A. PRASSE

Definition

Der Begriff der Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) wurde erst 1985 von Epler anhand histologischer Merkmale geprägt und grenzt diese Erkrankung als eigene Entität von der Bronchiolitis obliterans ab. Retrospektiv entspricht vermutlich ein größerer Teil der vor 1985 als Bronchiolitis obliterans beschriebenen Erkrankungen einer BOOP. Die Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia wird charakterisiert durch intraluminale Polypenbildung (Granulationsgewebe, auch „Masson bodies“ genannt) der respiratorischen Bronchioli, die in die Alveolarräume einwachsen und diese verlegen. Es resultiert eine restriktive Lungenerkrankung.

Die Ätiologie ist so vielfältig wie die der interstitiellen Lungenerkrankungen überhaupt. Es wurden medikamenten-, strahlen-, erregbedingte BOOP beschrieben. Bei etwa der Hälfte der Fälle kann kein Auslöser festgestellt werden (idiopathische Verlaufsform).

Klinik und Diagnostik

Der Gipfel des Manifestationsalter liegt im 50.–60. Lebensjahr. Eine Geschlechterpräferenz wird nicht beschrieben. Die Patienten klagen über einen persistierenden unproduktiven Husten. Häufig wird über einen grippeähnlichen Beginn mit Fieber, Müdigkeit und Gewichtsabnahme berichtet. Im Vergleich zu anderen interstitiellen Lungenerkrankungen ist die Anamnese meist recht kurz (wenige Wochen bis Monate). Entzündungszeichen in Form einer CRP und BSG-Erhöhung sind häufig zu beobachten.

■ **BAL.** Es lässt sich eine erhöhte Gesamtzellzahl mit einer Lymphozytose sowie geringerer Neutrophilie und Eosinophilie finden. Die Lymphozytenanzahl soll deutlich höher liegen als bei den anderen idiopathischen interstitiellen Pneumonien. Der CD4/CD8-Quotient ist erniedrigt.

■ **Radiologie.** Das radiologische Bild der BOOP ist sehr variabel. Typisch ist der bilaterale Befall (Abb. 27-1). Die Verschattungen können fluktuieren. Im Thorax-HRCT finden sich Konsolidierungen mit Bronchoaerogramm, vergleichbar mit pneumonischen Infiltraten. Noduli sind bei mehr als der Hälfte der Patienten zusätzlich vorhanden (Abb. 27-1 und 27-2). Milchglasverschattungen treten häufig als Begleitphänomen auf. Auch retikuläre Zeichnungsmuster wurden beschrieben.

■ **Histologie.** Die Alveolen sind angefüllt von einem bunten Zellbild und weisen eine Hyperplasie der Pneumozysten II auf (Abb. 27-3). Die Masson bodies bestehen aus kollagenumhüllten Fibroblasten und Myofibroblasten, die von den respiratorischen Bronchioli ausgehen und in die Alveolen hineinragen bzw. diese verlegen. Charakteristisch ist die zwiebelschalenartige Anordnung der Fibroblasten. Eine Riesenzellbildung ist untypisch.

Prognose und Therapie

Bei zwei Dritteln der Patienten kommt es unter systemischer Kortisongabe (initial 1 mg/kg KG) zu einer kompletten Remission. Spontanheilungen wurden mehrfach beschrieben. Rezidive sind sehr häufig, deshalb ist eine

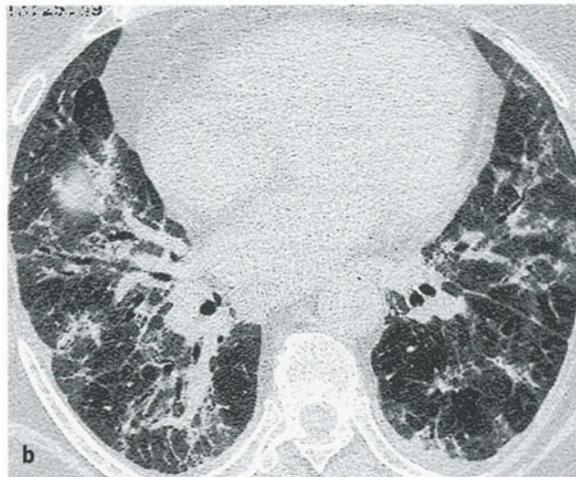


Abb. 27-1a,b. Thoraxröntgenaufnahme (a) und Thorax-HRCT (b) einer Patientin mit idiopathischer Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Beidseitige, basale, recht homogen wirkende Infiltrate

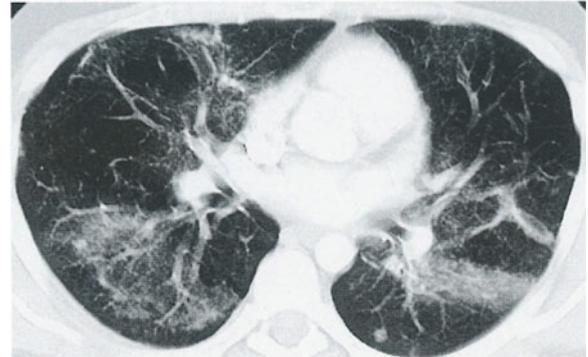
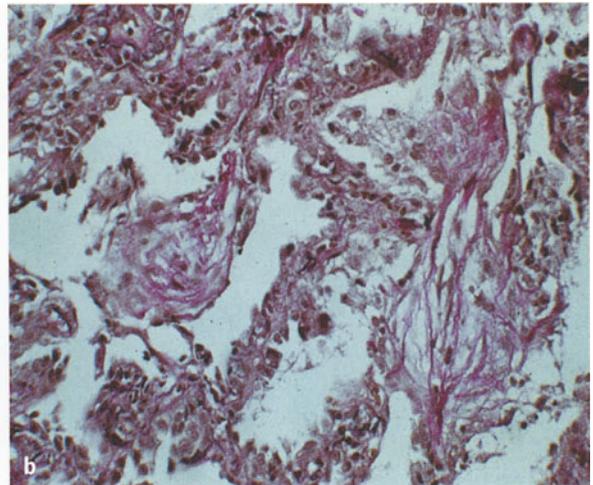
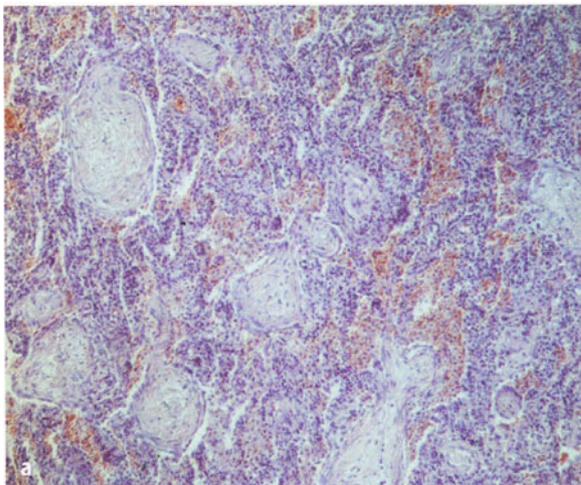


Abb. 27-2. Thorax-CT eines 22-jährigen Patienten mit Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia im Rahmen einer Kollagenose. Gut zu erkennen sind sowohl homogene Infiltrationen als auch kleinere Noduli von ca. 1 cm Durchmesser, die nebeneinander bestehen

sehr vorsichtige Prednisonreduktion, beispielsweise um 10 mg/Monat empfehlenswert. Die Therapiedauer sollte mindestens 1 Jahr betragen. Ein Drittel der Patienten spricht nicht auf die Kortisongabe an und der Lungenfunktionsverlust persistiert. Häufiger sind Non-Responder bei retikulärem Befallsmuster und bereits eingetretener Lungenfibrosierung. Kontrollierte Studien zum Einsatz von Immunsuppressiva liegen bisher nicht vor. Die Fünfjahresüberlebensrate soll bei idiopathischer BOOP deutlich besser sein als bei sekundären Fällen.

Abb. 27-3a,b. Histologie der Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. a Übersicht, b größere Auflösung. Zwiebelschalenartig aufgebauter Granulationspfropf, der vom Bronchiolus terminalis ausgeht und bis in die Alveolen hineinreicht. Zusätzlich besteht eine interstitielle Pneumonie. (Wir danken für die freundliche Überlassung des Präparates Herrn Prof Dr. U. Riede, Pathologisches Institut der Universitätsklinik Freiburg)



27.2

Idiopathische interstitielle Pneumonien

A. PRASSE

Definition

Die Patientengruppe mit der Diagnose einer idiopathischen Lungenfibrose stellte bis vor kurzem eine heterogene Entität dar. Es handelte sich um einen Sammelbegriff für Lungenfibrosen ungeklärter Ätiologie mit ähnlichen klinischen Merkmalen. Katzenstein und ihre Mitarbeiter teilten diese bisher als idiopathische Lungenfibrose bezeichneten Erkrankungen, ausgehend von einer Klassifikation von Liebow, histologisch in 4 (5 mit BOOP) verschiedene Subtypen ein (Abb. 27-4). Es konnte gezeigt werden, dass die an histologischen Merkmalen erfolgte Aufteilung prognostische und klinische Relevanz besitzt. In der im März 2000 erschienenen Richtlinie der American Thoracic Society (ATS) wird deswegen nur noch der histologische Subtyp der „usual interstitial

pneumonitis“ unter dem Namen idiopathische Lungenfibrose („idiopathic lung fibrosis“) genannt (Abb. 27-5). Die weiteren Formen werden davon abgetrennt und als eigenständige interstitielle Pneumonien unbekannter Ätiologie beschrieben. Eine Unterscheidung von Pneumonitis und Pneumonie ist aufgrund histomorphologischer Gesichtspunkte nicht möglich. Pneumonitis wird verwendet, um die Erkrankungen von den infektiösen

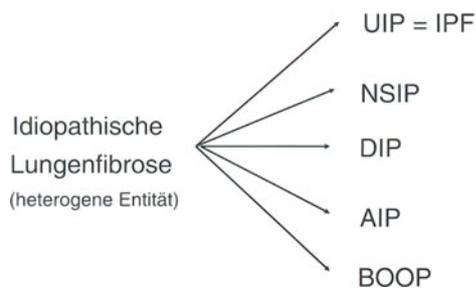


Abb. 27-4. Einteilung der idiopathischen Lungenfibrosen aufgrund der histologischen Merkmale; *UIP* Usual interstitial pneumonitis; *IPF* Idiopathic pulmonary fibrosis; *NSIP* Non specific interstitial pneumonitis; *DIP* Desquamative interstitial pneumonitis; *AIP* Acute interstitial pneumonitis; *BOOP* Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. (Nach Katzenstein u. Meyers 1998)

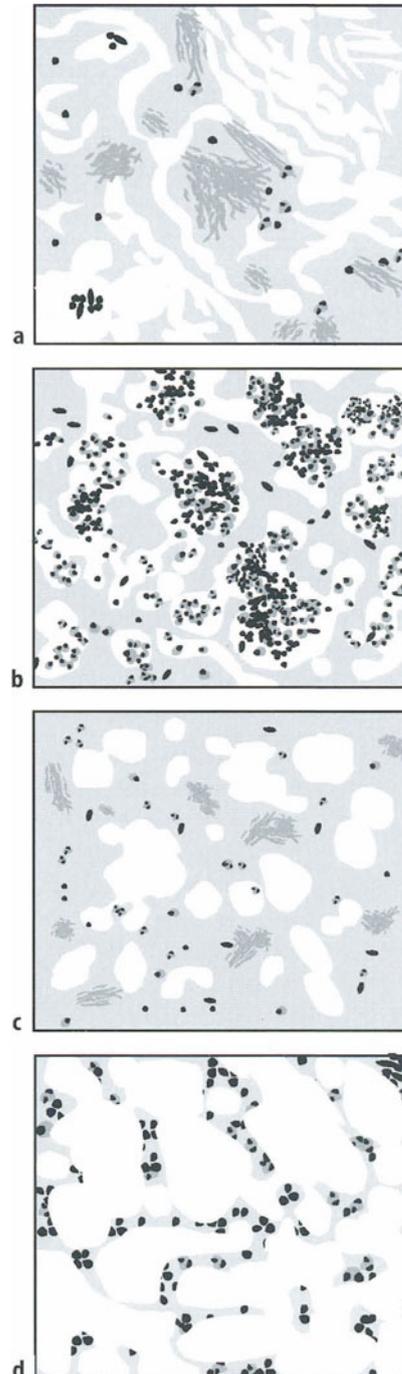


Abb. 27-5a–d. Histologie der 4 verschiedenen Subtypen der vormals als idiopathische Lungenfibrose bezeichneten Erkrankungen. **a** Usual interstitial pneumonitis (UIP): Die UIP wirkt sehr inhomogen und weist einen eher fleckförmigen Befall auf. Charakteristischerweise wechseln sich Zonen mit Honigwabenbildung, Verbreiterung des Lungeninterstitiums mit Fibroblasten und EZM-Vermehrung, normalem Lungengewebe sowie eher zellreichem (inflammatorischem) Befall ab. **b** Desquamative interstitial pneumonitis (DIP): Das Hauptcharakteristikum ist die Anhäufung von Makrophagen im Alveolarraum. Ursprünglich hielt man diese Zellen für abgeschilferte Alveolarepithelzellen. Dies führte zu dem Namen. Zusätzlich finden sich vermehrte EZM-Ablagerungen im Lungeninterstitium. Fibroblastenansammlungen/ Honigwabenbildung sind selten. Das histologische Bild erscheint recht uniform. **c** Acute interstitial pneumonitis (AIP): Zu erkennen ist eine diffuse, uniforme Fibroblastenvermehrung im Lungeninterstitium, welches dadurch myxomatös aufgetrieben wirkt. Zusätzlich bestehen Zeichen der akuten Lungenschädigung (Alveolarepithelnekrosen, Alveolenkollaps). **d** Non Specific Interstitial Pneumonitis (NSIP): Obwohl spezifische Charakteristika fehlen, ist diese Form meist durch eine diffuse Verbreiterung des Interstitiums, hervorgerufen durch Infiltration von Lymphozyten und Plasmazellen, gekennzeichnet. (Nach Katzenstein et al. 1998)

Pneumonien abzugrenzen. Für die idiopathischen interstitiellen Pneumonien haben wir im Folgenden die in der Originalpublikation verwendeten Begriffe verwendet (s. Katzenstein).

Diese Einteilung der ATS bzw. der European Respiratory Society (ERS) ist jedoch zumindest unter europäischen Pathologen umstritten, da häufig eine Einteilung anhand der im Folgenden beschriebenen histologischen Kriterien nicht möglich ist. Nach unseren eigenen Erfahrungen, vor allem anhand der Morphologie im Thorax-HRCT gewonnen, lassen sich durchaus die unterschiedlichen individuellen Verläufe und das Ansprechen auf immunsuppressive Therapie mit dem Thorax-HRCT-Bild korrelieren. Recht selten sehen wir bei Patienten mit idiopathischer Pneumonie Thorax-HRCT-Bilder, die sich nicht in das oben genannte Klassifikationsschema einordnen lassen.

Epidemiologie

Aufgrund der neuen Klassifikationskriterien lassen sich die meisten Studien, die die verschiedenen idiopathischen interstitiellen Pneumonien nicht getrennt berücksichtigen, nur schwer werten. Die „usual interstitial pneumonitis“ (UIP) gilt als häufigste Form der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (ca. 70%). Die zweithäufigste Form ist die „non specific interstitial pneumonitis“ (NSIP). Die „desquamative interstitial pneumonitis“ (DIP; ca. 3%) und die „acute interstitial pneumonitis“ (AIP; <1%) gelten als Raritäten. Die DIP tritt nur bei Rauchern auf.

Der Anteil der idiopathischen interstitiellen Pneumonien an den interstitiellen Lungenerkrankungen wird auf ca. 30% geschätzt. Ein Teil der Patienten, die an einer Usual interstitial pneumonitis erkranken, weist eine familiäre Vorgeschichte auf.

Pathogenese

In der Regel kann eine Entzündung im Alveolarraum (z. B. mittels BAL) nachgewiesen werden. Neben der Alveolitis besteht eine Fibroblastenproliferation bzw. -infiltration sowie eine Vermehrung der extrazellulären Matrix. Die Genese ist bei allen idiopathischen interstitiellen Pneumonien ungeklärt, zweifellos scheint die Fibrosierung der Lunge jedoch entzündlicher Genese zu sein. Studien, die die oben genannte Klassifikation noch nicht berücksichtigen, zeigen, dass die initiale Lungenepithelschädigung vermutlich immunkomplexvermittelt erfolgt. Sowohl zirkulierende Immunkomplexe als auch Ablagerungen von Immunkomplexen in den Alveolarepithelien und Lungenkapillaren konnten bei über 50% der Patienten gefunden werden. Immunkomplexe wirken chemotaktisch auf neutrophile Leukozyten und aktivieren Makrophagen. Die aktivierten Makrophagen produzieren IL-8, das als wichtigster chemotaktischer Faktor für Neutrophile beschrieben ist. Sowohl Makrophagen als auch neutrophile Granulozyten

produzieren toxische O₂-Radikale, die zu einer weiteren Schädigung der Alveolarepithelzellen führen. Neben IL-8 produzieren die aktivierten Makrophagen auch vermehrt IL-1 und TNF- α . Beide Zytokine wirken chemotaktisch auf T-Lymphozyten. Neben den Alveolar-makrophagen sezernieren T-Lymphozyten die wichtigsten Mediatoren, die Einfluss auf die Fibroblastenaktivität nehmen (s. Kap. 24).

27.2.1

Klinik und Diagnose

Klinisch sind alle Formen der idiopathischen interstitiellen Pneumonien nicht zu unterscheiden. Im Vordergrund steht bei den Patienten, eine zunehmende Belastungsdyspnoe sowie u.U. ein trockener Reizhusten. Häufig können Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel festgestellt werden. Fieber, Myalgien und eine Gewichtsabnahme treten bei einem geringen Prozentsatz der Erkrankten auf. Fast immer ist zumindest basal ein Knisterrasseln auskultatorisch nachzuweisen. Auch radiologisch sind vorwiegend die Unterfelder befallen.

■ **Routinediagnostik.** Zur Routinediagnostik gehören Blutbild, Nierenfunktionsabklärung, und ein immunologisches Labor mit Immunglobulinbestimmung. Leukozyten und Differentialblutbild entsprechen der Norm. Die BSG ist nur mäßig beschleunigt, kann aber auch normal sein. Das C-reaktive Protein liegt im Normbereich. Die nur geringe serologische Entzündungsaktivität hat gegenüber Lungenfibrosen im Rahmen von Kollagenosen eine (jedoch begrenzte) diagnostische Bedeutung. Rheumafaktoren und antinukleäre Faktoren können (im Gegensatz zur exogen-allergischen Alveolitis und Sarkoidose) bei bis zu 50% der Fälle nachgewiesen werden, ohne dass eine Kollagenose vorliegt. Dies ist insbesondere deshalb wichtig, da sich radiologisch und histologisch Kollagenosen bzw. Systemkloren und idiopathische interstitielle Pneumonien nicht unterscheiden lassen. Im Einzelfall wird der klinische Verlauf entscheiden.

■ **Lungenfunktion.** Die Funktionseinschränkungen sind i. Allg. schwerer und schneller progredient als bei anderen interstitiellen Lungenerkrankungen, qualitativ aber von gleicher Art. Einen typischen Verlauf zeigt Abb. 27-6.

■ **BAL.** Hauptcharakteristikum ist die Neutrophilie, die ebenso wie der IL-8-Spiegel mit der Progression der Lungenfibrose korreliert. Zusätzlich sind in der BAL vermehrt eosinophile Granulozyten und Mastzellen nachweisbar. Der Anteil an eosinophilen Granulozyten korreliert, wie der der neutrophilen Granulozyten, mit dem Vorranschreiten der Lungenfibrosierung.

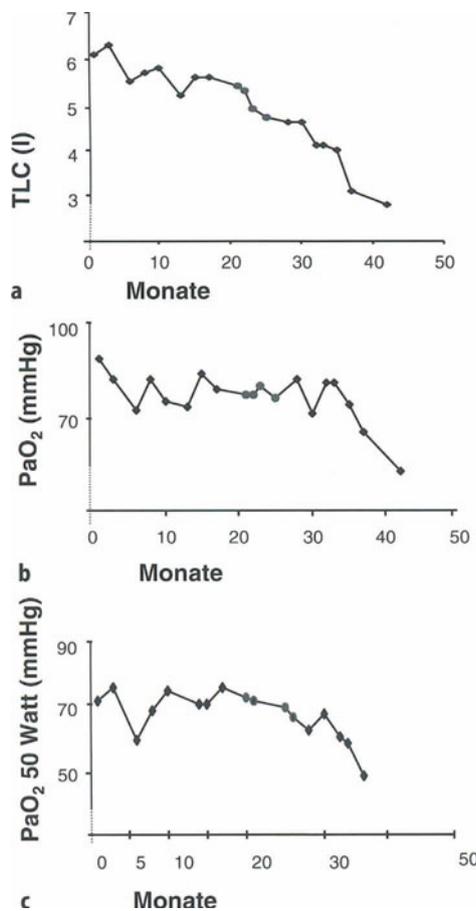


Abb. 27-6a–c. Lungenfunktions- (a), Ruheblutgas- (b) und Ergometrieverlauf (c) eines Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose unter systemischer Steroidgabe. Ab dem 42. Monat war dem Patienten eine Ergometrie nicht mehr zumutbar. Der 50-jährige Patient erhielt mittlerweile eine Einzellungentransplantation. Die Schwester des Patienten verstarb wenige Jahre zuvor an einer rasch progredienten idiopathischen Lungenfibrose

Eine BAL-Lymphozytose ist häufig initial bzw. bei mildereren Verläufen zu beobachten, die im Gegensatz zur Anzahl der neutrophilen und eosinophilen Granulozyten mit der Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges gut korreliert. Studien konnten zudem zeigen, dass der Neutrophilengehalt des lavagierten Lungensegmentes gut mit der mittels Thorax-HRCT bestimmten Morphologie (Fibrosescore) korreliert. Die Schlussfolgerungen hieraus sind vielfältig. Zu Bedenken ist unter anderem, dass fast alle bei der idiopathischen interstitiellen Pneumonie eingesetzten Immunsuppressiva vornehmlich die T-Lymphozyten-Funktionen beeinflussen. Einige Autoren postulieren eine Zunahme der Lungenfibrosierung unter einer TH-2-Antwort. Hingegen soll eine TH-1-Antwort, wie sie beispielsweise bei der Sarkoidose vorliegt, die Fibrosierung eher aufhalten.

In einer 1998 publizierten Studie an 38 Patienten mit idiopathischen Lungenfibrosen konnte gezeigt werden, dass nur Thorax-HRCT und die Histologie aus einer

chirurgischen Lungenbiopsie mittels Fibrosescores die Langzeitprognose mit recht hoher Sensitivität (80%) und Spezifität (85%) vorhersagen können. Der Stellenwert der BAL bei der Diagnostik der idiopathischen interstitiellen idiopathischen Pneumonien ist derzeit umstritten. Die Einteilung in zellreiche und zellarme Lungenfibrose wird von Katzenstein und Mitarbeitern als obsolet angesehen. Die Wertung der BAL angesichts dieser neuen Klassifikationskriterien muss erst noch erfolgen.

■ **Radiologie.** Im Gegensatz zur BAL hat sich das Thorax-HRCT als brauchbares Verfahren zur Abgrenzung der einzelnen Subtypen der interstitiellen Pneumonien erwiesen. Mehrere Studien belegen eine recht hohe Spezifität (90%) für die UIP. Insbesondere ein basal und vorzugsweise subpleural angeordnetes Honeycombing neben Milchglasverschattungen gilt als charakteristisch. Die AIP entspricht auch radiologisch dem Bild eines idiopathischen akuten respiratorischen Distress-Syndroms (ARDS). NSIP und DIP sind hingegen im HRCT nicht zu unterscheiden. Bei beiden Formen wurde ein fleckförmig auftretendes panlobuläres Milchglasverschattungsmuster als vorherrschende Läsion beschrieben. Honeycombing ist nur vereinzelt und nicht dominierend nachzuweisen.

Diagnosestellung

Die Einteilung der idiopathischen interstitiellen Pneumonien erfolgt aufgrund histologischer Gesichtspunkte. Wie in Kap. 25 näher beschrieben, können jedoch auch Systemerkrankungen histologisch den im Folgenden beschriebenen Subtypen entsprechen. Das bedeutet wiederum, dass anhand der histologischen Klassifikation nicht die Diagnose einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie gestellt werden kann. Das Vorliegen einer Kollagenose bzw. einer rheumatoiden Arthritis muss zuvor ausgeschlossen werden.

! Die Diagnose einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie ist eine Ausschlussdiagnose.

Sie ist i. Allg. erst nach eingehender klinischer, bronchoalveolärer und immunologischer Untersuchung inklusive Biopsie zu stellen. Sofern die Lungenfunktionsprüfungen es erlauben, ist die sog. Minithorakotomie zur Gewinnung von Lungengewebe der transthorakalen oder transbronchialen Nadel- bzw. Zangenbiopsie vorzuziehen. Nur sie ermöglicht eine Einteilung in die aufgeführten Subtypen. Durch vorangehende bronchoskopische Sekretgewinnung zur bakteriologischen und zytologischen Untersuchung sowie durch transbronchiale Lungenbiopsie und bronchoalveoläre Lavage wird in allen Fällen stets primär eine grob orientierende Diagnostik betrieben. Das Thorax-HRCT ermöglicht eine Unterscheidung von UIP gegenüber NSIP und DIP. Nach der neuen Definition und den dazugehörigen

Klassifikationskriterien der idiopathischen Lungenfibrose (s. Abb. 27-4) genügt ein eindeutiges Thorax-HRCT mit UIP-Muster bei entsprechender Klinik zur Diagnose einer idiopathischen Lungenfibrose.

27.2.2

Klinische Subtypen

Usual interstitial pneumonitis

Im Gegensatz zu den im Folgenden aufgeführten Subtypen, wirkt die Histologie der Usual interstitial pneumonitis (UIP; idiopathische Lungenfibrose) sehr inhomogen und weist einen eher fleckförmigen Befall auf. Charakteristischerweise wechseln sich Zonen mit Honigwabebildung, Verbreiterung des Lungeninterstitiums mit Fibroblasten und Vermehrung von Extrazellulärmatrix (EZM), normalem Lungengewebe sowie eher zellreichem (inflammatorischem) Befall ab (Abb. 27-7).

Relativ typisch sind lokalisierte Fibroblasten und Myofibroblastenansammlungen. Der Zellreichtum, als Ausdruck einer Inflammation, ist nur mäßig ausgeprägt. Im Thorax-HRCT überwiegt ein vorwiegend subpleural angeordnetes Honeycombing und die Ausbildung von Traktionsbronchiektasien (Abb. 27-8). Milchglasverschattungen sind ebenfalls anzutreffen, dominieren jedoch nicht das HRCT-Bild.

Spezifische Klinik

Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen dem 50.–60. Lebensjahr. Die Prognose wird als ungüns-

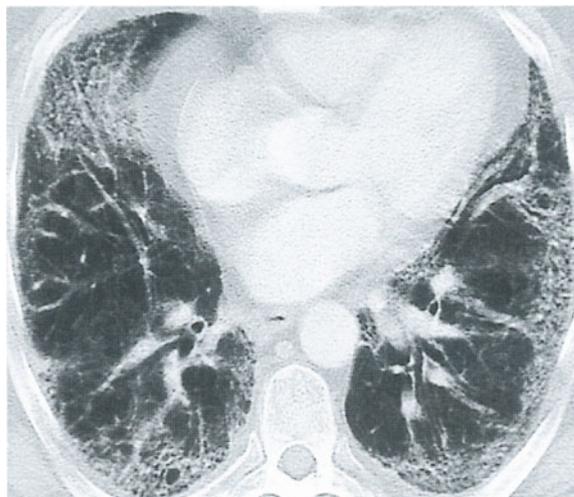
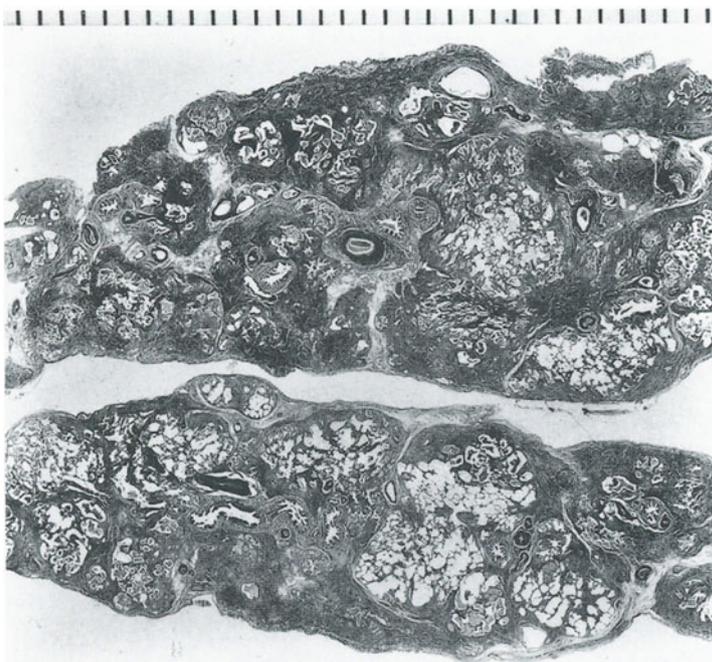


Abb. 27-8. Thorax-HRCT eines Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (histologisch gesicherter Usual interstitial pneumonitis)

tig mit einer mittleren Lebenserwartung von 3–5 Jahren beschrieben. Die UIP lässt sich durch Kortisontherapie bzw. Behandlung mittels Immunsuppressiva nicht beeinflussen. Mehrere Studien konnten dies vor kurzem eindeutig belegen. Derzeit ergeben sich nur Therapieansätze, die nach bisherigem Kenntnisstand als rein experimentell zu werten sind. Einige hiervon sind weiter unten aufgeführt. Eine Lungentransplantation ist bei den meist jungen Patienten rechtzeitig zu erwägen (s. Kap. 40).

Abb. 27-7.

Offene Lungenbiopsie eines Patienten mit Usual interstitial pneumonitis (idiopathische Lungenfibrose). Das Bild wird vom Nebeneinander von lobulär noch erhaltener alveolärer Lungenstruktur, netzförmigen Fibrosierungsmustern bis hin zu Vernarbungen geprägt. Mit Hilfe einer transbronchialen Biopsie ließe sich dieses Nebeneinander nicht erfassen. (Wir danken für die freundliche Überlassung des Präparates Herrn Prof. Dr. K. M. Müller, Bergmannsheil Universitätsklinik Bochum)



Non specific interstitial pneumonitis

Obwohl für die Non specific interstitial pneumonitis (NSIP) spezifische Charakteristika fehlen, ist diese Form der idiopathischen Lungenfibrosen meist durch eine zellreiche, diffuse Verbreiterung des Lungeninterstitiums, hervorgerufen durch eine Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen, gekennzeichnet (Abb. 27-9). Meist ist die Entzündung peribronchiolär betont. Honeycombing fehlt völlig. Diese histologische Variante stellte ursprünglich die Ausschlussdiagnose des Pathologen dar, wenn typische Hinweise für das Vorliegen der 3 erstgenannten Formen fehlten.

Mittlerweile wird die NSIP jedoch als eigenständige Form angesehen. Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen weisen häufig histologisch diesen Subtyp auf, sodass insbesondere rheumatologische Systemerkrankungen ausgeschlossen werden sollten. Auch ein Teil der medikamenteninduzierten Lungenfibrosen entspricht histologisch diesem Subtyp.

Im Thorax-HRCT (Abb. 27-10) finden sich ähnliche Veränderungen, wie bei der DIP. Mosaikartig angeordnete Milchglasverschattungen herrschen vor. Honeycombing ist nur vereinzelt anzutreffen.

Im Gegensatz zur UIP ist die Prognose der Patienten mit NSIP deutlich besser. Die mittlere Überlebenszeit wird mit 13 Jahren beschrieben. Wie bei der DIP wurde über ein gutes Ansprechen auf Prednisolon und andere Immunsuppressiva berichtet. Kontrollierte Studien liegen jedoch noch nicht vor.

Desquamative interstitial pneumonitis

Das histologische Hauptcharakteristikum der Desquamative interstitial pneumonitis (DIP) ist die Anhäufung von Makrophagen im Alveolarraum, die eine charakteristische Morphologie zeigen. Sie sind zytoplasmareich

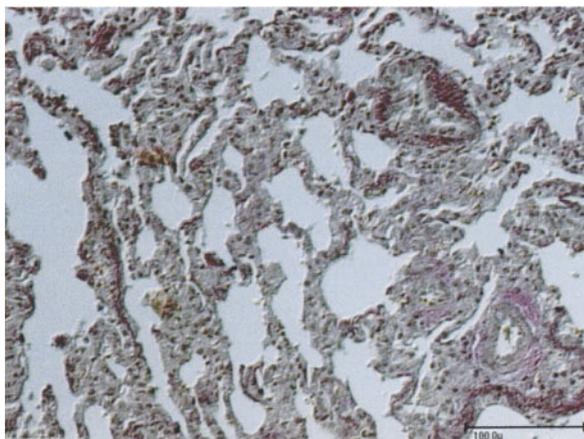


Abb. 27-9. Histologie der Non specific interstitial pneumonitis. Typisch ist ein recht zellreiches interstitielles Infiltrat. Insgesamt ergibt sich bei der NSIP ein homogen wirkendes Gesamterscheinungsbild. Die Existenz der NSIP ist unter Pathologen umstritten.

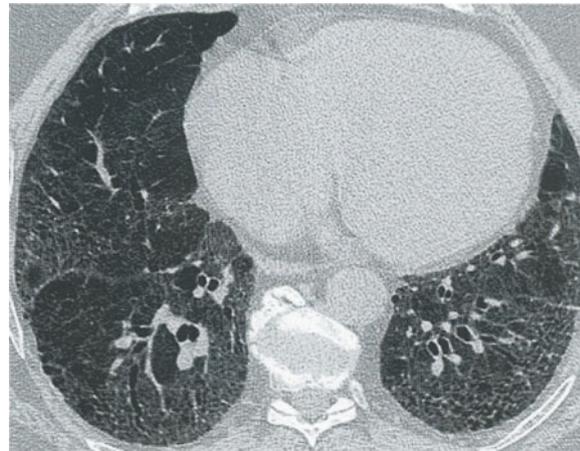


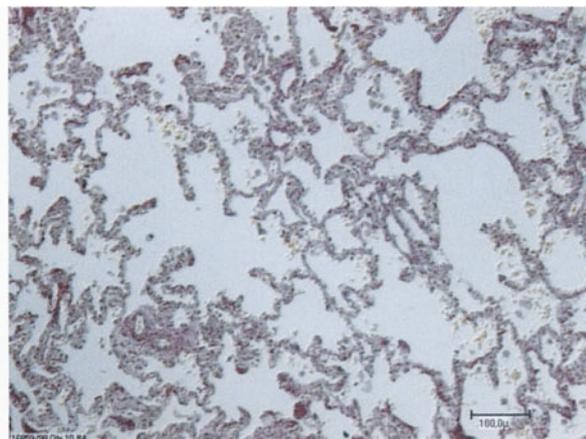
Abb. 27-10. Thorax-HRCT einer Patientin mit Non specific interstitial pneumonitis

und enthalten ein feines bräunliches Pigment, das ein Überbleibsel von Phagolysosomen darstellt (Abb. 27-11). Ursprünglich hielt man diese Zellen für abgeschilferte Alveolarepithelzellen. Dies führte zu dem Namen Desquamative interstitial pneumonitis. Es wurde deshalb vorgeschlagen, die Benennung in diapedetische interstitielle Pneumonie (K. M. Müller) umzuändern. Zusätzlich ist ein verdicktes Lungeninterstitium, hervorgerufen durch vermehrte EZM-Ablagerungen, auffällig. Fibroblastensammlungen oder Honigwabenbildung sind selten. Das histologische Bild erscheint recht uniform.

Im Thorax-HRCT finden sich mosaikartig angeordnete Milchglasverschattungen, basal betont. Honeycombing ist nur vereinzelt anzutreffen (Abb. 27-12).

Spezifische Klinik

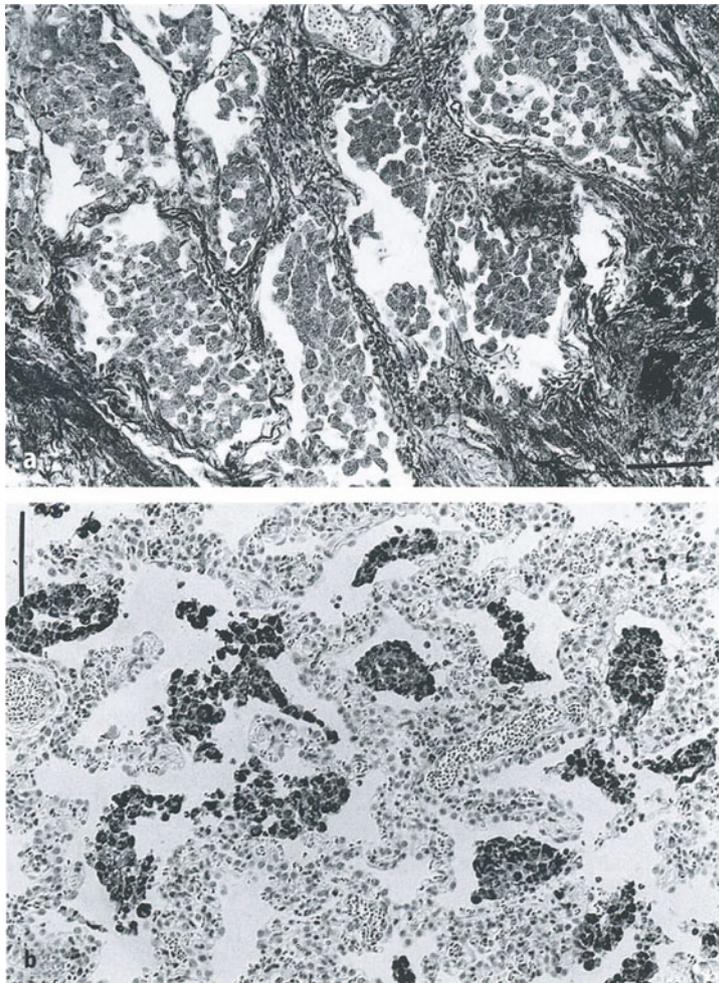
Prognostisch und therapeutisch verläuft die DIP günstiger als die UIP. Es wurde diskutiert, ob die DIP u. U. ei-



Sie gilt als „Papierkorb“ für all jene Befunde, die man nicht zuverlässig einordnen kann. (Wir danken für die freundliche Überlassung des Präparates Herrn Prof. Dr. K.M. Müller, Bergmannsheil Universitätsklinik Bochum)

Abb. 27-11a, b.

Offene Lungenbiopsie eines Patienten mit Desquamative interstitial pneumonitis. **a** Typisch ist die massive Anreicherung von Kondensatmakrophagen und eine nahezu bland verlaufende alveolarseptale Fibrosierung. Insgesamt ergibt sich bei der DIP ebenfalls ein recht homogen wirkendes Gesamterscheinungsbild. **b** Immunhistochemisches Präparat, bei dem die Makrophagen mit dem CD68-Antikörper selektiv hervorgehoben sind. (Wir danken für die freundliche Überlassung des Präparates Herrn Prof. Dr. K.M. Müller, Bergmannsheil Universitätsklinik Bochum)



ner UIP zeitlich vorangeht bzw. in diese übergeht. Dies wurde jedoch mittels serieller Thorax-HRCT-Aufnahmen widerlegt. Insgesamt wird heute davon ausgegangen, dass die DIP eine eigenständige, von der UIP abzugrenzende Form der idiopathischen Lungenfibrosen ist. Einige Autoren setzten RBILD („respiratory bronchioli-

**Abb. 27-12.** Thorax-HRCT eines Patienten mit Desquamative interstitial pneumonitis

tis interstitial lung disease“) und DIP gleich. In der ATS Consensus Conference 2000 wurden RBILD und DIP jedoch voneinander unterschieden. Gemeinsam haben beide Erkrankungen, dass sie insbesondere bei Rauchern bzw. Exrauchern auftreten. Die Patienten sprechen meist auf eine immunsuppressive Therapie an und das Ausmaß der Fibrosierung ist vergleichsweise geringer als bei der UIP. Die DIP gehört somit vermutlich zu den früher als zellreich und prognostisch günstig klassifizierten idiopathischen Lungenfibrosen. Noch etwa 30% der Patienten leben 12 Jahre nach Erstdiagnose. Bei rheumatologischen Erkrankungen wurde bisher eine DIP-Verlaufsform nicht beschrieben.

Acute interstitial pneumonitis

Die Acute interstitial pneumonitis (AIP) ist charakterisiert durch eine diffuse, uniforme Fibroblasten- und Myofibroblastenvermehrung im Lungeninterstitium, welches dadurch myxomatös aufgetrieben wirkt. Die AIP lässt sich von den anderen Formen der idiopathi-

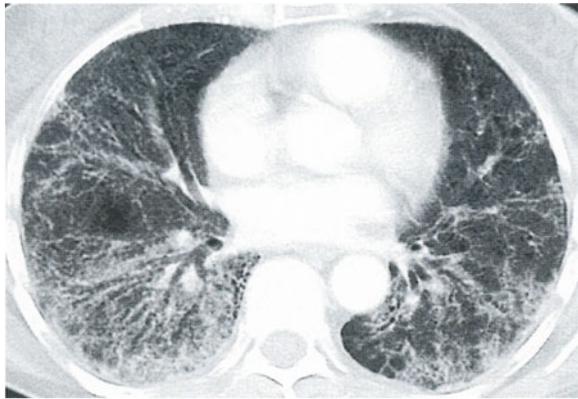


Abb. 27-13. Thorax-HRCT einer Patientin, die 2 Jahre zuvor an einem idiopathischen ARDS akute erkrankte und beatmungspflichtig wurde. Zwischenzeitlich wurde die Diagnose eines JO1-Syndroms gestellt. Somit handelt es sich um eine Dermatomyositis bzw. ein JO1-Syndrom mit Erstmanifestation im AIP-Muster

schen Lungenfibrose durch ihren uniformen Fibroblastenreichtum bei geringer EZM-Vermehrung und den Zeichen der akuten Lungenschädigung (Alevolarepithelnekrosen, Alveolenkollaps) unterscheiden. Sie entspricht dem Bild eines Reparationsprozesses bei diffussem, vermutlich einseitigem, Alveolarschaden (idiopathisches ARDS). Wenig später kommt es zur Ausbildung einer Wabenlunge (Honeycombing). Wie bereits erwähnt, ist die Prognose sehr ungünstig und der Verlauf entspricht dem Hamann-Rich-Syndrom. Die Patienten sterben meist innerhalb von 3 Monaten an der respiratorischen Insuffizienz. Nur ca. 15% der Patienten überleben. Der Verlauf ist durch Immunsuppressiva nicht zu beeinflussen.

Die AIP gilt als sehr seltenes Krankheitsbild. Im HRCT erkennt man im akuten Stadium die Zeichen eines ARDS mit Konsolidierungen und Milchglasverschattungen insbesondere in den abhängigen Partien. Im weiteren Verlauf entwickelt sich ein basal betontes retikuläres Zeichnungsmuster. Eindeutige HRCT-Befunde wurden jedoch bisher nicht beschrieben. Ohne Informationen zur Klinik ist die Diagnose nicht mittels des Thorax-HRCT zu stellen (Abb. 27-13)

27.2.3

Therapie

Die routinemäßig zum Einsatz kommenden Medikamente sind Prednisolon und Immunsuppressiva. Insgesamt ist die derzeitige Therapiesituation, insbesondere bei AIP und UIP infaust, da sich die meisten Verläufe als therapierefraktär erweisen. Die zellreichen Formen der idiopathischen interstitiellen Pneumonien sprechen hingegen eher auf Kortikosteroide und andere Immunsuppressiva an. Histologisch entsprechen diese der DIP und der NSIP.

■ **Kortikosteroide.** Bei Vorliegen einer Histologie bzw. eines Thorax-HRCT vom DIP- bzw. NSIP-Muster sollte eine systemische Kortisongabe (Prednisolon 1 mg/kg KG initial) erfolgen. Als positive therapeutische Wirkungen bewerten wir eine Stabilisierung oder Verbesserung der Ausgangswerte der Lungenfunktion. Von Extremfällen abgesehen, eignet sich das Röntgenbild weder für die Beurteilung der Therapiebedürftigkeit noch für die Verlaufskontrolle. Ergebnisse zum Stellenwert des Thorax-HRCT zur Verlaufsbeobachtung liegen noch nicht vor. Einige wenige Thoraxschnitte in der High-resolution-Technik (d.h. ohne Spiral-CT) stellen keine größere Strahlenbelastung für den Patienten dar.

Mehrere kontrollierte Studien belegen keinen Benefit der systemischen Kortisontherapie für Patienten mit einer UIP. Inwieweit bei diesen Patienten trotzdem, angesichts der infausten Therapiesituation, ein Therapieversuch mit Prednisolon unternommen werden sollte, bleibt derzeit ungeklärt.

■ **Kombinationstherapie.** Bei Versagen/Nichtansprechen der Kortisonmonotherapie ist eine Kombination mit Cyclophosphamid (nach dem Austin-Schema) als Bolusgabe oder täglich 100 mg oral (Fauci-Schema) insbesondere bei jüngeren Patienten erwägenswert. Studien zeigen jedoch keinen eindeutigen Benefit der Cyclophosphamidtherapie gegenüber der Kortisonmonotherapie. Insbesondere Kombinationstherapien erhöhen die Infektanfälligkeit ganz erheblich. Im jüngst erschienen Workshop des National Health Institute of Lung Biology (NHILB) wird die Schlussfolgerung gezogen, dass die bisherige immunsuppressive Therapie bei UIP-Patienten obsolet ist.

Azathioprin 100–150 mg/Tag (2 mg/kg KG), wurde zur Einsparung von Kortison eingesetzt. In Studien konnte jedoch ebenfalls bisher keine Überlegenheit dieser Kombinationstherapie festgestellt werden.

■ **O₂-Therapie.** Bei terminalen Fällen besteht eine schwere arterielle Hypoxie, meist ohne reaktive Polyglobulie. Bei geringster körperlicher Belastung, wie Haushaltsarbeiten, Auskleiden etc., treten arterielle O₂-Partialdruckwerte von weniger als 40 mmHg auf. Untersuchungen mit dem Rechtsherzkatheter (gemischtenvenöse O₂-Gehaltsbestimmung und Pulmonalarteriendruckmessung) haben gezeigt, dass diese Patienten von einer O₂-Gabe profitieren. Diese sollte mindestens für 12 h/Tag im unteren Normbereich liegende arterielle O₂-Partialdrücke garantieren.

■ **Lungentransplantation.** Bei jüngeren Patienten (unter 65 Jahren) sollte je nach Allgemeinzustand und Vorerkrankungen eine Lungentransplantation erwogen werden. Die Anmeldung in einem entsprechenden Zentrum muss eine durchschnittliche Wartezeit von einem dreiviertel Jahr (je nach Zentrum) mitberücksichtigen.

Beim Hamann-Rich-Syndrom erfolgt die Anmeldung meist zu spät und die Patienten versterben, während sie noch auf der Warteliste stehen. Es gibt allerdings in den entsprechenden Lungentransplantationszentren die Möglichkeit des High-urgency-Transplantationsverfahren (s. Kap. 40).

Experimentelle Therapieverfahren

■ **IFN- γ .** Die hemmende Wirkung von IFN- γ auf Fibroblasten wurde mehrfach in In-vitro-Experimenten und im Tierversuch beschrieben. Zusätzlich hemmt es als TH-1-Zytokin TH-2-Antworten. Da es bei der Sarkoidose, die einer klassischen TH-1-Antwort entspricht, selten zu einer ausgesprochenen Fibrosierung kommt, wurde der TH-1-Antwort eine gewisse protektive Funktion in Bezug auf eine Fibrosierung zugesprochen. Zusätzlich wurde eine TH-2-Antwort gehäuft im Rahmen der Lungenfibrosierung beobachtet.

In einer jüngst erschienenen Pilotstudie sind recht vielversprechende Ergebnisse bei einer 3-mal wöchentlichen Gaben von rekombinantem IFN- γ veröffentlicht worden. Die im Vergleich zu onkologischen Therapieprotokollen jedoch recht hohen Dosen sind sehr nebenwirkungsreich (grippeähnliche Symptome mit Fieber, Muskelschmerzen, Abgeschlagenheit). Unsere eigenen limitierten Erfahrungen spiegeln nicht die veröffentlichten Ergebnisse wieder. Zwei Sechstel der therapierten Patienten brachen die Therapie aufgrund der Nebenwirkungen vorzeitig ab. Bei drei Sechstel der Patienten kam es zu einem Voranschreiten der Lungenfunktionsverschlechterung. Ein Patient verstarb in der respiratorischen Insuffizienz. Dies steht im Gegensatz zur publizierten Studie, die in allen Fällen einen Aufhalt der Lungenfunktionsverschlechterung im Therapiezeitraum ergeben hatte.

■ **Azetylzystein.** Die hochdosierte Gabe von Azetylzystein (ACC) wird derzeit unter der Vorstellung eines Radikalfängers erprobt. Anders als bei den oben beschriebenen Medikamenten gilt ACC, auch, hochdosiert als nebenwirkungsarm.

Weitere therapeutische Alternativen wurden ausführlich in jüngst erschienenen Zusammenfassungen beschrieben.

27.3

Diffuse lymphozytäre Lungenparenchyminfiltrate

A. PRASSE

Man unterscheidet 2 Formen der nichtmalignen, diffusen, homogen lymphozytären Lungenparenchyminfiltration:

- lymphozytäre interstitielle Pneumonie und
- follikuläre Bronchitis bzw. Bronchiolitis.

27.3.1

Lymphozytäre interstitielle Pneumonie

Definition

Bei der lymphozytären interstitiellen Pneumonie (LIP) handelt es sich um eine Infiltration der Alveolen und der perivaskulären Bündel durch reife polyklonale Lymphozyten. Es können sich fokal noduläre Lymphozytenansammlungen ausbilden, die Germinalzentren entsprechen.

Klinik

Insbesondere Erkrankungen mit ausgeprägter Stimulation des lymphatischen Systems und entsprechenden immunologischen Vorgängen, wie sie z. B. im Rahmen rheumatologischer Erkrankungen vorkommen, sind mit einer LIP assoziiert. Insbesondere Patienten, die an einem Sjögren-Syndrom erkrankt sind, sind zur Entwicklung einer LIP prädisponiert. Auch bei Aids-Patienten wurde häufig über das Auftreten einer lymphozytären interstitiellen Pneumonie berichtet. Seltener wurde über die Assoziation von lymphozytärer interstitieller Pneumonie und systemischem Lupus erythematoses, Autoimmunthyreoiditis, primäre biliäre Zirrhose, Myasthenia gravis, chronisch aktive Hepatitiden, Zustand nach Stammzelltransplantation sowie nach EBV-Infektionen berichtet.

Für die Diagnose eines reaktiven Geschehens wird der Nachweis der Polyklonalität der infiltrierenden Lymphozyten gefordert. Im HRCT der Lunge lassen sich Milchglasverschattungen und kleinere noduläre Verschattungen darstellen (Abb. 27-14). Begleitend kann eine Fibrosierung, u. U. mit Honeycombing, vorhanden sein.

Die Patienten klagen über Dyspnoe und trockenen Reizhusten. An unserem Klinikum konnte gezeigt werden, dass bei einer Mehrzahl der Patienten mit lymphozytärer interstitieller Pneumonie und Sjögren-Syndrom



Abb. 27-14. Thorax-HRCT einer Patientin mit primärem Sjögren-Syndrom und lymphozytärer interstitieller Pneumonie. Dargestellt sind Milchglas- und kleinere noduläre Verschattungen

in der Folge eine lymphoproliferative Erkrankung (meist ein Lymphom) entsteht. Ähnliches wurde für HIV-Patienten berichtet.

! Die lymphozytäre interstitielle Pneumonie wird als Präkanzerose angesehen.

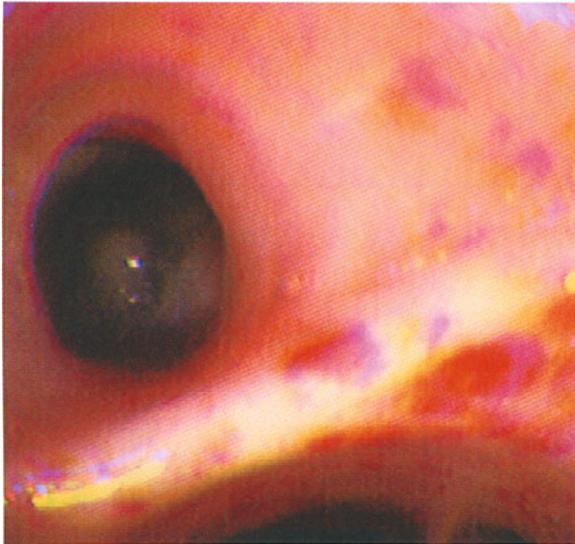


Abb. 27-15. Patientin mit sekundärem Sjögren-Syndrom bei systemischen Lupus erythematoses. Die Patientin hatte in der Jugend eine Lungentuberkulose durchgemacht und endobronchial waren zahlreiche anthrakotische Plaques als Residuen der Tbc zu erkennen. Diese anthrakotischen Plaques, die histologisch versprengtes (nach Lymphknotendurchbruch) lymphatisches Gewebe darstellen, weisen eine vom makroskopischen Aspekt her tumorähnliche Proliferation auf. Bei der Biopsie handelt es sich um ein weiches Gewebe im Gegensatz zu den ansonsten narbigen, harten anthrakotischen Plaques. Histologisch handelte es sich um eine folliculäre Proliferation des lymphatischen Gewebes im Rahmen der Grunderkrankung

27.3.2

Follikuläre Bronchitis und Bronchiolitis

Bei der folliculären Bronchiolitis werden die Bronchioli und Bronchien durch reife Lymphozyten, gelegentlich auch von Plasmazellen, infiltriert. In den Bronchialwänden bilden sich besonders häufig noduläre Lymphozytenansammlungen (Germinalzentren) aus, die wie der Namen bereits suggeriert, zu dem folliculären Aspekt der Erkrankung führen (Abb. 27-15). Wie bei der lymphozytären interstitiellen Pneumonie wurde besonders bei rheumatologischen Erkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis und dem Sjögren-Syndrom über ein Auftreten der folliculären Bronchitis berichtet. Im Lungen-HRCT sind zentrilobuläre, klein-noduläre Verschattungen zu erkennen (Abb. 27-16). Unter Umständen kommt es peripher der Fokellbildung zur Ausbildung zystischer Bronchialdeformationen, verursacht durch eine Bronchialstenosierung (Abb. 27-17).

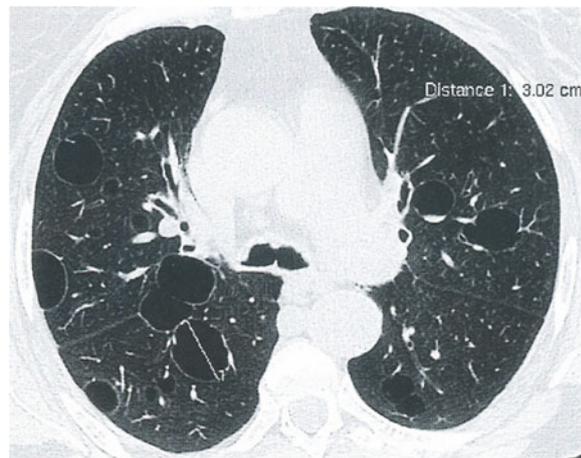
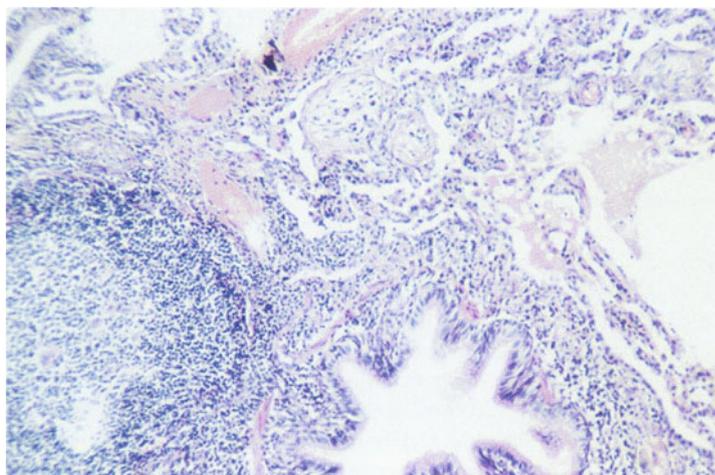


Abb. 27-16. Thorax-HRCT einer Patientin mit folliculärer Bronchitis bei primärem Sjögren-Syndrom

Abb. 27-17. Histologisches Präparat einer Patientin mit folliculärer Bronchitis bei primärem Sjögren-Syndrom (Wir danken für die freundliche Überlassung des Präparates durch Herrn Prof Dr. N. Freudenberg, Pathologisches Institut der Universitätsklinik Freiburg)



Lungenfunktionell zeigt sich vorzugsweise eine obstruktive Lungenfunktionsstörung, seltener eine kombinierte Ventilationsstörung.

27.3.3

Lymphomatoide Granulomatose

Die lymphomatoide Granulomatose („angiocentric immunproliferative lesion“) wurde erstmals 1972 von Liebow und Mitarbeitern als eigenständige Erkrankung abgegrenzt. Sie beschrieben histologisch eine Trias aus polymorphen lymphozytären Infiltraten und einer Angiitis in Kombination mit einer Granulomatose. Wie der im amerikanischen Schriftgut verwendete Name suggeriert, handelt es sich um Lymphozyteninfiltrate, die charakteristischerweise von kleinen Gefäßen (Venen und Arteriolen) ausgehen und diese ebenfalls infiltrieren. Hierdurch kommt es um ein Gefäß zur nodulären Ansammlung von polymorphen mononukleären Zellen (Lymphozyten, Plasmazellen und Immunoblasten). Bei Obliteration des Gefäßes bildet sich eine zentrale Nekrose, sodass ein granulomähnliches Bild entsteht, ohne dass es sich um Granulome (keine Epitheloidzellen) im eigentlichen Sinne handeln würde.

Man unterscheidet 3 verschiedene Grade der lymphomatoiden Granulomatose:

- *Grad-1-Läsionen* bestehen aus perivaskulären Lymphozyteninfiltraten mit minimalen Atypien. Plasmazellen und Immunoblasten sind kaum nachzuweisen.
- *Grad-2-Läsionen* entsprechen nodulären Infiltrationen, die die oben beschriebene zentrale Nekrose aufweisen. Plasmazellen und Histiozyten kommen häufiger vor und auch atypische lymphoretikuläre Zellen sind zu erkennen. Die lymphomatoide Granulomatose.
- *Grad-3-Läsionen* entsprechen histologisch den Veränderungen von Grad 2, nur dass die atypischen Zellen und Plasmazellen in ihrer Anzahl die Lymphozyten übertreffen und die Anzahl an atypischen Zellen zunimmt.

Die lymphomatoide Granulomatose vom Grad 2 und 3 wird als maligne eingestuft und entspricht einem niedrig-malignem Lymphom. Die exakte Herkunft der Zellen ist umstritten, da mehrfach sowohl eine klonale Expansion von T-Zellen als auch von B-Zellen nachgewiesen wurde. Für die klonalen B-Zell-Proliferationen wurde eine EBV-Assoziation eindeutig belegt. Es handelt sich meist um Patienten zwischen dem 40.–60. Lebensjahr, die über Dyspnoe und Husten neben systemischen Beschwerden wie Fieber, Gewichtsabnahme und Müdigkeit klagen. Hiläre Lymphknotenvergrößerungen sind selten. Begleitende Haut- und ZNS-Symptome sind häufig. Neben peripheren Neuropathien treten flüchtige

Erytheme und Hautknötchen auf. Die von Liebow und Katzenstein und Mitarbeitern beschriebenen Patienten entsprechen diesem Grad der lymphomatoiden Granulomatose. Die Prognose wird mit einer 20%igen Fünfjahresüberlebensrate beschrieben.

Die lymphomatoide Granulomatose Grad 1 ist von den höhergradigen Manifestationen strikt abzugrenzen. Ein Übergang dieser Form in eine höhergradige Läsion gilt als ungewöhnlich. Im Gegensatz zu den vorbeschriebenen Verlaufsformen gilt die lymphomatoide Granulomatose Grad 1 als benigne Reaktion auf eine bisher nicht näher bestimmbare Noxe. Die Prognose wird als gut eingestuft.

27.4

Pulmonale Lymphangioliomyomatose

U. COSTABEL

Bei der pulmonalen Lymphangioliomyomatose handelt es sich um eine seltene zystische Erkrankung von Frauen im gebärfähigen Alter mit unbekannter Ätiologie. Dabei kommt es zu einer diffusen Proliferation unreifer glatter Muskelzellen in Lungen und Mediastinum, selten auch in retroperitonealen Lymphknoten.

Die Prävalenz wird auf 1:1 Mio. geschätzt. Bei der autosomal dominant vererbten tuberösen Sklerose können bei 3% der Fälle, und dann fast ausschließlich bei Frauen, identische Lungenveränderungen wie bei der Lymphangioliomyomatose (LAM) auftreten. Alle Patientinnen mit LAM sollten daher sorgfältig auf Symptome und Befunde einer tuberösen Sklerose geprüft werden.

Morphologie

Histologisch findet sich eine diffuse, manchmal auch knotig angeordnete Proliferation unreifer glatter Muskelzellen in den Alveolarsepten, aber auch in den Wänden der Lymphgefäße, der Gefäße und der Bronchien. Die glatten Muskelzellen färben sich immunhistochemisch spezifisch mit dem Marker HMB-45 an. Mit fortschreitender Erkrankung kommt es durch Rupturen im Bereich der Alveolarwände und Obstruktion der Bronchiolen zu herdförmigen zystischen Läsionen, sodass die Lungen makroskopisch wie eine Honigwabnlunge imponieren.

Pathogenese und Pathophysiologie

Obwohl die Ätiologie unklar ist, legen kürzlich erhobene Befunde einen Zusammenhang mit einer somatischen Mutation des mit tuberöser Sklerose assoziierten TSC-2-Gens, lokalisiert auf Chromosom 16p13, nahe. Dabei handelt es sich um ein Tumorsuppressorgen. Vermutlich liegt eine sporadische Mosaikmutation des TSC-2-Gens nur in den betroffenen Organen und keine Keimbahnmutation vor.

Morphologisch können heute 2 Arten von LAM-Zellen unterschieden werden: spindelförmige Zellen, die den Proliferationsmarker PCNA exprimieren, nur schwach mit HMB-45 reagieren und die Matrix-Metalloproteinase MT1-MMP freisetzen, sowie eine epitheloidzellige Variante, die stark mit HMB-45 reagiert, während sie PCNA-negativ ist und keine Metalloproteinase exprimiert. Durch die Proliferation der „aktiven“ spindelförmigen LAM-Zelle werden also Metalloproteinasen freigesetzt, durch deren unkontrollierte proteolytische Aktivität Alveolarepten und andere Gewebsstrukturen zerstört werden, woraus letztendlich die großen zystischen Läsionen resultieren. Der schon länger bekannten Expression von Hormonrezeptoren auf den glatten Muskelzellen der LAM, wobei im wechselnden Ausmaß 25–50% für Östrogen- oder Progesteronrezeptoren positiv sein können, kommt nach heutigem Kenntnisstand keine weitere pathogenetische, klinische oder therapeutische Bedeutung zu.

Die klinischen Konsequenzen der Proliferation der Muskelzellen sind wie folgt:

- perilymphatische Ausbreitung führt zu Chylothorax und Kerley-B-Linien im Röntgenbild,
- perivaskuläre Proliferation resultiert in einer „veno-occlusive disease“ mit alveolärer Hämorrhagie und Hämoptysen,
- peribronchioläre Infiltration schließlich ist Ursache der peripheren Atemwegsobstruktion und des Emphysems mit gehäuften Auftreten eines Pneumothorax.

Klinik

Der Altersgipfel bei Diagnosestellung liegt bei 34 Jahren. Die führenden Symptome sind zunehmende Atemnot bei Belastung, seltener auch Husten und Hämoptysen. Ein Pneumothorax tritt bei 50% der Fälle, eine Chylothorax bei 10–15% auf. Gelegentlich können trockene Nebengeräusche auskultiert werden, ansonsten ist der physikalische Befund unauffällig.

Diagnostik

■ **Thoraxröntgen.** Das Thoraxröntgenbild kann normal sein, zeigt bei einem Drittel der Patientinnen retikulonoduläre interstitielle Infiltrate und bei etwa 60% zusätzlich Zysten oder Bullae, sowie bei einem Viertel Zeichen der Überblähung mit tief stehenden Zwerchfeldern und erweiterten Retrosternal- und Retrokardialräumen.

■ **Thorax-CT.** Das Thorax-CT in hochauflösender Technik (HRCT) liefert den entscheidenden Beitrag zur Diagnose (Abb. 27-18). Dünnwandige Zysten, die von 0,5–5 cm Durchmesser reichen und diffus alle Lungenzonen durchsetzen, finden sich immer und sind bei einer Frau im gebärfähigen Alter nahezu pathognomonisch für die LAM. Bei Histiozytosis X sind die Zysten



Abb. 27-18. Charakteristisches Thorax-HRCT bei Lymphangioliomyomatose. a Frühes Stadium mit nur wenigen dünnwandigen Zysten im Lungenparenchym. b Fortgeschrittenes Stadium mit zahlreichen Zysten und nur wenig verbliebenem normalen Lungenparenchym. Hier Verwechslung mit großbullösem Lungenemphysem möglich

unregelmäßiger geformt und weisen dickere Wände auf, sind auch bevorzugt in den oberen zwei Dritteln der Lunge lokalisiert und häufig mit kleinen Knoten verbunden. Bei LAM finden sich mikronoduläre Veränderungen nur bei 11% der Patientinnen, retikuläre fibrotische Veränderungen bei etwa 30% (wahrscheinlich verdickten Lymphspalten und Alveolarepten entsprechend) und ein Milchglasmuster nur bei 12% (wohl die Komponente der alveolären Hämorrhagie darstellend).

■ **Lungenfunktion.** Die Lungenfunktion zeichnet sich in der Mehrzahl der Fälle durch ein obstruktives Muster aus, seltener finden sich auch rein restriktive oder gemischt obstruktiv-restriktive Veränderungen. Bei bis zu 30% der Fälle findet sich ein Hinweis auf Überblähung (erhöhte Totalkapazität). Häufig liegt eine Hypoxämie in Ruhe vor.

■ **BAL.** In der BAL findet sich meist der Hinweis auf ein alveoläres Hämorrhagiesyndrom mit Nachweis zahlreicher eisenpositiver, hämosiderinhaltiger Makrophagen,

was differentialdiagnostisch gegenüber der Histiocyto-sis X (hier Dominanz der CD1⁺-Zellen und weniger stark ausgeprägte Hämorrhagie) verwertet werden kann.

■ **Sonographie.** In der Abdominalsonographie oder -CT können bei 30–60% der Patientinnen Angiomyolipome der Nieren entdeckt werden, zusätzlich bei bis zu 70% retroperitoneale Lymphknotenvergrößerungen. Ein Angiomyolipom der Nieren ist mit der Diagnose LAM vereinbar und bedeutet nicht, dass eine tuberkulöse Sklerose vorliegt.

■ **Diagnosefindung.** Die pulmonale LAM ist differentialdiagnostisch bei jeder Patientin mit rezidiviertem Pneumothorax, Chylothorax oder Angiomyolipom in der Anamnese in Erwägung zu ziehen. Die HRCT-Untersuchung ist die sensitivste Methode zur Frühdiagnose der pulmonalen LAM. Da die Veränderungen nicht ganz spezifisch sind und in manchen Fällen großbullöse Veränderungen bei Lungenemphysem (s. Abb. 27-18) oder zystische Läsionen einer Histiocyto-sis X nicht sicher abzugrenzen sind, wird in der Regel die Diagnose durch offene Lungenbiopsie gesichert. Insbesondere wenn ein Pneumothorax oder Chylothorax durch eine chirurgische Intervention angegangen wird, sollte stets eine Lungengewebsentnahme erfolgen. Die immunhistochemischen Besonderheiten der Reaktion der LAM-Zellen mit HMB-45 erlaubt bei positiver Reaktion die Diagnosestellung auch aus einer transbronchialen Lungenbiopsie, da nach bisherigem Kenntnisstand andere fibrotische und interstitielle Lungenerkrankungen negativ reagieren, eine positive HMB-45-Reaktion an glatten Muskelzellen in der Lunge also eine Spezifität von 100% für die Diagnose der pulmonalen LAM aufweist.

Der typische Befund im Thorax-CT reicht in Verbindung mit folgenden Befunden für die Diagnosestellung aus:

- typisches Angiomyolipom der Nieren,
- Chylothorax mit abdomineller Lymphknotenvergrößerung im CT oder Ultraschall,
- abdominelle Lymphknotenvergrößerungen mit typischen ektatischen und zystischen Veränderungen in der Lymphographie,
- charakteristische pathologische Veränderungen in einer Lymphknotenbiopsie.

Therapie

Aus der Literatur sind keine prospektiven Untersuchungen zum Verlauf und zur Therapie bekannt. Die Daten beruhen auf retrospektiven Analysen oder kasuistischen Mitteilungen. Therapeutisch wurden Antiöstrogene, Gestagene und Ovariektomie eingesetzt. Nach der jüngeren Literatur scheint eine Behandlung mit Medroxyprogesteron 800 mg i. m. in monatlichen Abständen die bevorzugte Therapie. Eigene Beobachtungen

sprechen auch für eine Wirksamkeit einer täglichen oralen Dosis von 200–500 mg Medroxyprogesteron. Von einer Ovariektomie sollte heute Abstand genommen werden.

Die bronchiale Obstruktion kann wie üblich mit Bronchodilatoren behandelt werden. Der Pneumothorax wird mit Saugdrainage, evtl. thorakoskopisch oder operativ durch parietale Pleurektomie versorgt. Beim Chylothorax empfiehlt sich zunächst eine fettfreie Diät und eine chemisch-irritative Pleurodese. Langfristig ist eine Diät aus mittelkettigen Triglyzeriden einzuhalten, welche direkt in das Venenblut aufgenommen werden. Dadurch wird das Füllungsvolumen in den Lymphgefäßen vermindert und der Chylothorax kann abnehmen. Es hat den Anschein, als ob Patientinnen mit Chylothorax am stärksten von einer Progesteronbehandlung profitieren. Nur selten ist eine Ligatur des Ductus thoracicus erforderlich.

Bei progredientem Verlauf und terminaler pulmonaler Insuffizienz wird die Indikation zur Lungentransplantation gestellt.

Prognose

In aller Regel ist der Verlauf progredient. Ein Stillstand ist möglich, insbesondere in der Post-Menopause. Die Prognose ist nach neueren retrospektiven Serien besser als aufgrund der ersten Arbeiten aus den 70er-Jahren zu vermuten: Die Zehnjahresüberlebensrate beträgt etwa 80%, das Fünfzehnjahresüberleben etwa 70%. Möglicherweise hängt dies mit einer früheren Diagnosestellung durch HRCT oder einer konsequenteren Langzeitprogesterontherapie zusammen.

27.5

Alveolarproteinose

U. COSTABEL

Die Alveolarproteinose ist eine seltene Erkrankung aus der Gruppe der alveolären Füllungssyndrome. Die Alveolarräume sind durch eine pathologische Anreicherung von Phospholipiden und Lipoproteinen gefüllt. Das pathologische Material leitet sich vom pulmonalen Surfactant ab. Primäre (idiopathische) oder, weniger häufig, sekundäre Formen (assoziiert mit Infektionen, Malignomen oder beruflicher Quarz-, Metallstaub- oder Chemikalieninhalation) werden unterschieden. Eine kongenitale Form tritt bei Neugeborenen auf und wird durch einen Mangel an Surfactantprotein B hervorgerufen. Die Erkrankung tritt meist im 30.–50. Lebensjahr auf. Zigarettenraucher sind gehäuft betroffen.

Morphologie

Histopathologisch findet sich ein charakteristisches azelluläres, feingranuläres, PAS-positives Material in den Alveolen, das Lungeninterstitium ist in der Regel

nicht entzündlich infiltriert, kann jedoch eine Hyperplasie der Typ-II-Alveozyten aufweisen. Elektronenmikroskopisch lässt sich nachweisen, dass dieses Material überwiegend aus tubulären myelinartigen, multilamillären Strukturen besteht, die dem tubulären Myelin des Surfactant der normalen Lunge ähnlich sind, neben zahlreichen weiteren Strukturen, die zellulären Debris darstellen. Biochemisch lässt sich eine Vermehrung von Surfactantprotein A, B und D nachweisen.

Pathogenese

Der Pathomechanismus ist noch nicht endgültig geklärt. Aufgrund der morphologischen Besonderheiten scheint eine Störung im Bereich der Sekretion, des Metabolismus und/oder des Abbaus von Surfactant und Surfactantproteinen wahrscheinlich. Entweder wird Surfactant vermehrt produziert und von funktionsgestörten Alveolarmakrophagen nicht mehr ausreichend abgebaut, oder die Wiederaufnahme des Surfactants in die Typ-II-Pneumozyten (Surfactantrecycling) ist unterbrochen. Kürzlich wurde dem „granulocyte-macrophage colony stimulating factor“ (GM-CSF) eine Rolle in der Pathogenese zugesprochen. GM-CSF ist wahrscheinlich an der Surfactantclearance durch seine makrophagenaktivierenden Eigenschaften entscheidend beteiligt. Bei GM-CSF-defizienten Mäusen entsteht spontan eine Alveolarproteinose. Bei Patienten mit Alveolarproteinose ließen sich in Einzelfällen Defekte des GM-CSF-Rezeptors auf Alveolarmakrophagen sowie das Fehlen von GM-CSF in der Alveolarflüssigkeit nachweisen. Die Therapie mit rekombinantem GM-CSF ist jedoch noch als experimentell anzusehen.

Klinik

Die führenden Symptome sind zunehmende Atemnot bei Belastung (80%) und trockener Husten (60%). Selten treten Fieber, Atemnot, Müdigkeit, Thoraxschmerz und Hämoptysen auf (etwa 20–30%). Bei der klinischen Untersuchung fallen feinblasige Rasselgeräusche bei 40–80% der Patienten sowie Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger bei 30–50% auf. Nur selten finden sich Zyanose oder Zeichen des Cor pulmonale.

Diagnostik

■ **Thoraxröntgen.** Das klassische Thoraxröntgenbild (Abb. 27-19) zeigt dichte, meist symmetrische, azinäre bzw. alveoläre Infiltrate mit positivem Luftbronchogramm, die charakteristischerweise schmetterlingsförmig um die Hili angeordnet sind. Prinzipiell sind auch andere herdförmige oder diffuse Verschattungsmuster möglich, z. B. auch retikulonoduläre interstitielle Infiltrate. Hiläre Lymphknotenvergrößerungen und Pleurergüsse sind selten. Kerley-B-Linien und Honigwaben fehlen im frühen Stadium, können jedoch später hinzukommen. Einschmelzungen werden bei nichtinfektiöser Alveolarproteinose nicht beobachtet.



Abb. 27-19. Charakteristisches Thoraxröntgenbild bei Alveolarproteinose mit beidseitigen schmetterlingsförmigen alveolären Infiltraten

■ **Thorax-HRCT.** Im Thorax-HRCT (Abb. 27-20) finden sich in herdförmiger Verteilung:

- milchglasartige Verschattungen, die vom Lungengewebe scharf abgegrenzt sind und ein sog. „geographisches“ Muster hervorrufen,
- intra- und interlobuläre Septenverdickungen, oft in Form eines polygonalen Musters, welches „crazy paving“ genannt wird, da es an ein bizarr gestaltetes Pflastersteinrelief erinnert,
- Bezirke mit alveolärer Konsolidierung mit Luftbronchogramm, die von milchglasartigen Verschattungen umgeben sind.

Die beschriebenen HRCT-Befunde sind weitgehend pathognomonisch für die Erkrankung.

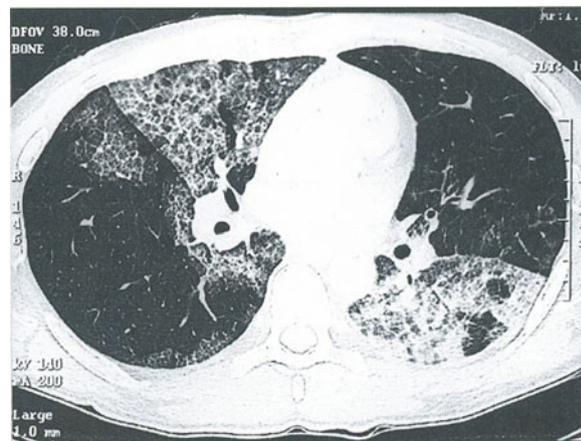


Abb. 27-20. Thorax-HRCT bei Alveolarproteinose

■ **Lungenfunktion.** In der Lungenfunktion fällt eine Restriktion und eine Diffusionsstörung auf, ohne nennenswerte Obstruktion. Eine Hypoxämie bereits in Ruhe findet sich bei einem Drittel und unter Belastung bei mehr als der Hälfte der Patienten. Zusätzlich lässt sich fast immer eine erhöhte Rechts-links-Shunt-Fraktion nachweisen.

■ **Labor.** Die Laborveränderungen im Serum sind unspezifisch. Die LDH ist mäßig erhöht und fällt nach therapeutischer Lavage bzw. während Spontanremission in den Normbereich. Kürzlich wurden erhöhte Werte für das Serum-CEA und andere Tumormarker bei einer kleinen Zahl von Patienten beschrieben. Diese epithelialen Tumormarker werden vermutlich von Typ-II-Pneumozyten produziert. Auch erhöhte Werte für Surfactantprotein A und D wurden im Serum nachgewiesen, sind jedoch ebenfalls nicht krankheitsspezifisch, da sie auch bei idiopathischer Lungenfibrose beobachtet werden.

■ **Diagnosefindung.** Die Alveolarproteinose sollte differentialdiagnostisch bei jedem Patienten mit allmählich zunehmender Atemnot und einem schmetterlingsartigen alveolären Verschattungsmuster im Thoraxröntgenbild sowie den beschriebenen charakteristischen Befunden im HRCT ins Kalkül gezogen werden. Eine erhöhte Serum-LDH und ein gesteigerter Rechts-links-Shunt verstärkt den Verdacht. Die Diagnose kann fast immer durch die BAL gesichert werden, sodass keine Notwendigkeit mehr für eine transbronchiale oder chirurgische Lungenbiopsie besteht. Makroskopisch hat die zurückgewonnene BAL-Flüssigkeit ein milchiges

Aussehen. Lichtmikroskopisch findet sich folgende Trias (Abb. 27-21):

- azelluläre, rundliche bis ovaläre Korpuskel, basophil in der Mai-Grünwald-Giemsa-Färbung und rot in der PAS-Färbung;
- nur wenige Makrophagen mit ausgeprägten schaumigen Zytoplasmaveränderungen,
- reichlich Zelldebris, der sich in der PAS-Färbung ebenfalls schwach anfärbt.

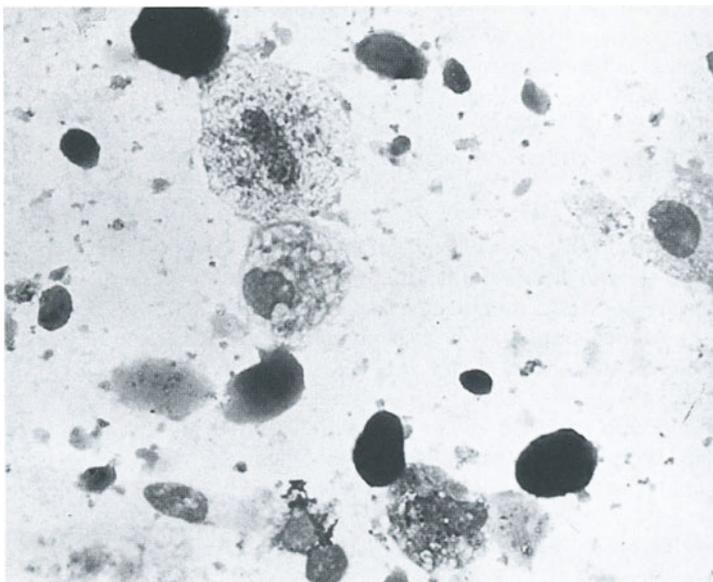
Der elektronenmikroskopische Nachweis der Lamellenkörperchen und des pseudotubulären Myelins ist in der Routinediagnostik nicht erforderlich.

Therapie

Da bei bis zu einem Drittel der Patienten eine Spontanremission eintreten kann, ist eine Behandlung nur bei subjektiv störenden Symptomen oder zunehmender Verschlechterung der Lungenfunktion indiziert. Bei initial mäßig eingeschränkter Lungenfunktion kann zunächst der Spontanverlauf engmaschig kontrolliert werden.

Die Behandlung der Wahl ist die therapeutische bronchoalveoläre Lavage (Ganzlungenlavage) in Vollnarkose über einen doppelläufigen Tubus (z. B. Carlens-Tubus). Die beiden Lungen werden an 2 getrennten Tagen gespült, zunächst die schlechter perfundierte Seite, 3–7 Tage später die Gegenseite. Über den einen Schenkel des doppelläufigen Tubus wird die eine Lunge beatmet, während die andere mit Einzelfractionen von etwa 1000 ml körperwarmer isotoner Kochsalzlösung gespült wird, bis die Spülflüssigkeit klar zurückkommt, die Gesamtmenge kann 10–40 l betragen.

Abb. 27-21.
BAL-Befund bei Alveolarproteinose



Kortikosteroide sind nicht wirksam und wegen erhöhter Infektionsrate und Mortalität kontraindiziert, auch andere Medikamente sind unwirksam. Die Rolle des GM-CSF in der Behandlung der Alveolarproteinose muss noch geklärt werden. Die kostengünstigere und gleichzeitig hocheffektive Maßnahme stellt derzeit unverändert die große therapeutische Lavage dar.

Prognose

Mit Einführung der therapeutischen Lavage hat sich die Prognose wesentlich verbessert. Während früher ein Drittel der Patienten an ihrer Erkrankung verstarben, kommt dies heute extrem selten vor. In 4 größeren Studienserien mit insgesamt 64 Patienten, die mit Ganzlungenlavage behandelt wurden und 10–15 Jahre im Verlauf beobachtet werden konnten, wurde kein Todesfall an Alveolarproteinose beschrieben. 25–50% der Patienten haben langanhaltende Remissionen nach Lavage, bei anderen muss das Verfahren in unterschiedlich großen Zeitintervallen wiederholt werden. Die infektiösen Komplikationen sind mit Einführung der therapeutischen Lavage deutlich zurückgegangen.

27.6

Verkalkungen des Lungenparenchyms

U. COSTABEL

27.6.1

Alveoläre Mikrolithiasis

Die alveoläre Mikrolithiasis ist eine sehr seltene Lungenerkrankung unbekannter Ätiologie, bei der es zu einer fortschreitenden intraalveolären Konkrementbildung kommt. Diese bestehen aus konzentrisch geschichteten verkalkten Mikrolithen, ohne dass eine erkennbare Kalziumstoffwechselstörung vorliegt. Ein familiäres Vorkommen wird in etwa 50% beobachtet, der Erbgang ist vermutlich autosomal-rezessiv. Die Erkrankung kann sich in jedem Lebensalter manifestieren, beginnt aber meist vor dem 20. Lebensjahr.

Pathologie

Die Lungen sind makroskopisch steinhart und extrem schwer. Histologisch sind die Alveolen von zahlreichen Mikrolithen gefüllt, die einen Durchmesser von 10–300 µm erreichen. Reaktiv geht eine Fibrosierung des Lungeninterstitiums damit einher, meist von einer geringen lymphohistiozytären Entzündungsreaktion begleitet.

Klinik und Diagnose

Die Diagnose wird meist durch das pathognomonische Thoraxröntgenbild gestellt, nicht selten als Zufallsbefund bei wenig symptomatischen Patienten mit leichtem Husten bzw. geringer Dyspnoe. Die physikalische

Untersuchung zeigt nur im fortgeschrittenen Stadium gelegentlich endinspiratorisches Knisterrasseln, Zyanose, Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger sowie Zeichen des Cor pulmonale.

■ **Radiologie.** Das Thoraxröntgenbild ist charakteristisch mit feinen kalkdichten mikronodulären (<1 mm) azinären Verschattungen, symmetrisch über beiden Lungen und üblicherweise in den Mittel- und Unterfeldern betont, mit Luftbronchogrammen (Abb. 27-22). Das Bild wird auch als „Sandgestöberlung“ oder „Schneesturmlunge“ bezeichnet. Im HRCT findet sich eine perilobuläre und bronchovaskuläre Verteilung der Läsionen, wobei kein Lobulus ausgespart bleibt.

■ **Knochenszintigraphie.** Die Knochenszintigraphie zeigt eine diffuse Anreicherung in den Lungen, wobei dies auch bei anderen Formen der Lungenverkalkungen vorkommen kann.

■ **Lungenfunktion.** In der Lungenfunktion findet sich eine zunehmende Restriktion und Diffusionsstörung, später eine Ruhehypoxämie und eine pulmonalarterielle Hypertonie. Die Laborwerte sind unauffällig, der Kalziumstoffwechsel ist nicht gestört.

Prognose

Eine wirksame medikamentöse Therapie ist nicht bekannt. Ratsam sind regelmäßige Grippe- und Pneumokokkenimpfungen sowie die konsequente Behandlung respiratorischer Infekte. Im Spätstadium muss die Indikation zur Lungentransplantation gestellt werden. Dies ist in der Regel nach einer Krankheitsdauer von 30 Jahren und länger der Fall.

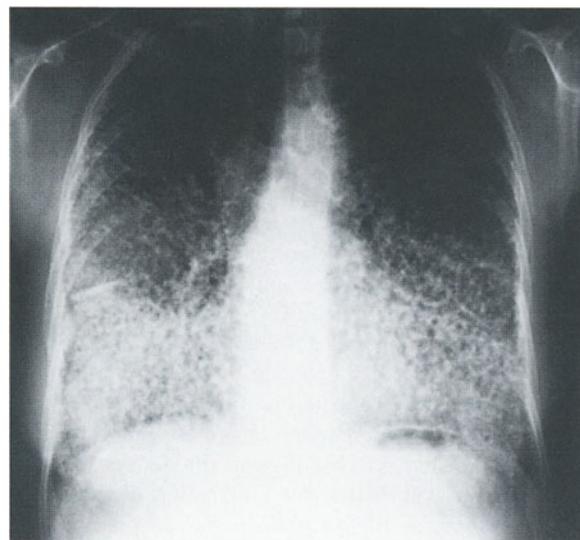


Abb. 27-22. Alveoläre Mikrolithiasis mit kalkdichten azinären Verschattungen vor allem der beiden Unterfelder. Die Herzränder sind nicht mehr abgrenzbar

27.6.2**Alveolareseptenverkalkungen**

Lungenverkalkungen und -verknöcherungen kommen relativ häufig als sekundäre Veränderungen verschiedenster metabolischer und entzündlicher Erkrankungen vor (Übersicht 27-1).

ÜBERSICHT 27-1*Lungenverkalkungen und -verknöcherungen**Verkalkungen bei gestörtem Kalziumstoffwechsel*

- Diffus interstitiell
 - Hyperparathyreoidismus
 - Niereninsuffizienz, Hämodialyse
 - Vitamin-D-Intoxikation
 - destruktive Knochenprozesse (Tumoren, Skelettmetastasen, Osteomyelitis)
 - paraneoplastische Hyperkalzämien

Dystrophische Verkalkungen

- Fokal interstitiell
 - nach Tuberkulose
 - nach Pilzinfektionen
- Diffus interstitiell
 - nach Varizellenpneumonie
 - nach Miliartuberkulose
 - chronische alveoläre Hämorrhagie

Lungenverknöcherungen

- Fokal interstitiell
 - dystrophische Verkalkungen
 - noduläre Amyloidose
- Diffus alveolär (nodulär)
 - Mitralstenose
 - chronische Linksherzinsuffizienz
 - nach ARDS
- Diffus interstitiell (verzweigend)
 - chronische Pneumonie
 - interstitielle Lungenfibrose
 - Busulfanlunge

Bei gestörtem Kalziumstoffwechsel treten diffuse interstitielle Verkalkungen auf. Dabei lagern sich Kalziumsalze in den Alveolarepten und in den Wänden der Bronchiolen, der Bronchien und der Lungengefäße ab. Auch andere Organe können betroffen sein, z. B. Herz, Magen und Nieren, am häufigsten sind jedoch die Lungen befallen. Von Seiten der Lunge sind die Patienten meistens beschwerdefrei und die Verkalkung wird als Zufallsbefund im Thoraxröntgenbild oder CT festgestellt.

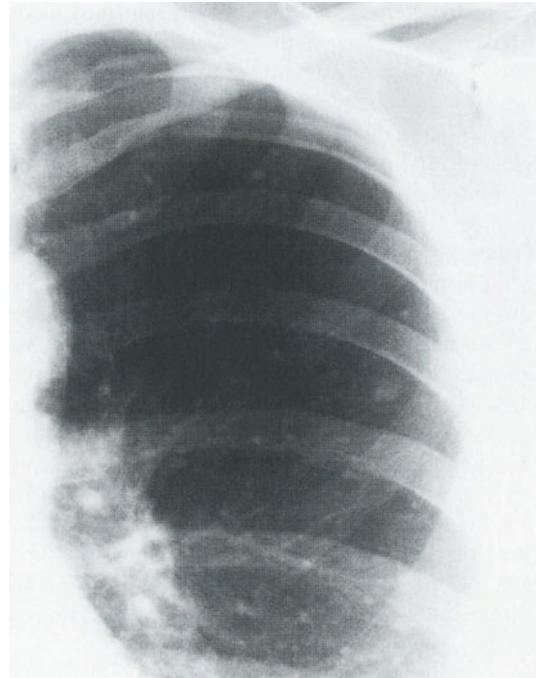


Abb. 27-23. Zustand nach Varizellenpneumonie mit runden kalkdichten Herden unterschiedlicher Größe

Dystrophische Verkalkungen entstehen herdförmig in alten Narben einer Tuberkulose oder einer Pilzinfektion. Diffus interstitiell werden sie beispielsweise nach Varizellenpneumonie, die meist im Erwachsenenalter auftritt, beobachtet. Hierbei findet sich ein pathognomonisches Thoraxröntgenbild mit zahlreichen runden kalkdichten Herden unterschiedlichster Größe (Abb. 27-23).

Pulmonale Verknöcherungen kommen herdförmig im Bereich von dystrophischen Verkalkungen oder bei nodulärer Amyloidose vor. Diffuse Verknöcherungen im Alveolarraum können nach langem Verlauf einer Mitralstenose entstehen. Die verknöcherten Noduli sind größer als die bei alveolärer Mikrolithiasis. Diffuse Verknöcherungen im Lungeninterstitium können bei interstitieller Lungenfibrose, auch bei busulfaninduzierter Lungenfibrose auftreten.

Literatur

- Astrinidis A, Khare L, Carsillo T, Smolarek T, Au KS, Northrup H, Henske EP (2000) Mutational analysis of the tuberous sclerosis gene TSC2 in patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Med Genet* 37: 55–57
- American Thoracic Society (ATS) (2000) Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 646–664
- Bewig B, Wang XD, Kirsten D, Dalhoff K, Schäfer H (2000) GM-CSF and GM-CSF β c receptor in adult patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 15: 350 – 357

- Bouros D, Nicholson AC, Polychronopoulos V, du Bois RM (2000) Acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 15:412–418
- Carre PC, Mortenson RL, King TE Jr, Noble PW, Sable CL, Riches DW (1991) Increased expression of the interleukin-8 gene by alveolar macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis. A potential mechanism for the recruitment and activation of neutrophils in lung fibrosis. *J Clin Invest* 88:1802–1810
- Fauci AS, Haynes BF, Costa I, Katz P, Wolff SM (1982) Lymphomatoid granulomatosis. Prospective clinical and therapeutic experience over 10 years. *N Engl J Med* 306:68
- Chu SC, Horiba K, Usuki J, Avila NA, Chen CC, Travis WD, Ferrans VJ, Moss J (1999) Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 115:1041–1052
- Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ (1975) Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A review. *Am J Pathol* 79:347–342
- Costabel U, Guzman J, Teschler H (1995) Bronchiolitis obliterans with organising pneumonia: outcome. *Thorax* 50 (Suppl 1):59–64
- Costabel U, Corrin B (1995). Rare interstitial lung disorders. In: Brewis RAL (ed) *Respiratory medicine*, Saunders, London, pp 1453–1475
- Cottin VC, Donsbeck AV, Revel D et al. (1998) Nonspecific interstitial pneumonia. Individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1286–1293
- Deheinzeln D, Capelozzi VL, Kairalla RA et al. (1996) Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Dis Crit Care* 154:794
- Doyle JR, Davidson KG, Barr HA, Nicholas TE, Payne K, Pfitzner J (1998) Quantity and structure of surfactant protein vary among patients with alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 157:658–654
- Dreisin RB, Schwarz MI, Theofilopoulos AN, Stanford RE (1978) Circulating immune complexes in the idiopathic interstitial pneumonias. *N Engl J Med* 298:353–357
- du Bois RM, McAllister WAG, Branthaile MA (1983) Alveolar proteinosis: diagnosis and treatment over a 10-year period. *Thorax* 38:360–363
- Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD (eds) (1999) *Lymphoproliferative disorders and leukemia*. In: Fraser and Pare's diagnosis of diseases of the chest. 4th edn. Saunders, Philadelphia, pp 1265–1330
- Epler GR (1998) Heterogeneity of bronchiolitis obliterans organizing pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 4:93–97
- Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA (1985) Bronchiolitis obliterans organizing pneumonitis. *N Engl J Med* 312:152–158
- Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB et al. (1998) NHLBI Workshop summary. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1063–1072
- Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, Christie HA, Farver C, Stoller JK (1998) Pulmonary alveolar proteinosis: Clinical features and outcome. *Chest* 114:1357–1362
- Hartman TE, Müller NL, Primack SL et al. (1994) Metastatic pulmonary calcification in patients with hypercalcemia. *Am J Roentgenol* 162:799–802
- Hayashi T, Flemming MV, Stetler-Stevenson WEG et al. (1997) Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Hum Pathol* 28:1071–1078
- Hirakata Y, Kobayashi J, Sugama Y, Kitamura S (1995) Elevation of tumour markers in serum and bronchoalveolar lavage fluid in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 8:689–696
- Johnson S (1999) Lymphangioleiomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax* 54:254–254
- Johnson SR, Tattersfield AE (1999) Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis. Relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 160:628–633
- Johkoh T, Müller NL, Taniguchi H et al. (1999) Acute interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology* 211:859–863
- Justrabo E, Genin R, Rifle G (1979) Pulmonary metastatic calcification with respiratory insufficiency in patients on maintenance haemodialysis. *Thorax* 34:348
- Kariman K, Kylstra JA, Spock A (1984) Pulmonary alveolar proteinosis: prospective clinical experience in 23 patients for 15 years. *Lung* 162:223–231
- Katzenstein ALA, Katzenstein MD, Carrington CB, Liebow AA (1979) Lymphomatoid granulomatosis. *Cancer* 43:360–373
- Katzenstein AL, Myers JL (1998) Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1301–1315
- King TE Jr (1999) Interstitial lung diseases. In: Schwarz MI, King TE Jr (eds) *Bronchiolitis*. Decker, Hamilton London, pp 645–684
- King T (1999) Idiopathic Lung Fibrosis. In: King T, Schwarz MI (eds) *Interstitial lung diseases*. Blackwell, New York, pp 597–644
- Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T (1995) Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 151:527–533
- Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM, Wehunt WD, Lazarus AA (1987) Lymphoid interstitial pneumonia: clinicopathological and immunological findings in 18 cases. *Pathology* 19:178–185
- Lee KS, Kullnig P, Hartman TE, Müller NL (1994) Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *AJR Am J Roentgenol* 162:543–546
- Lee KN, Levin DL, Webb WR, Chen D, Storto L, Golden JA (1997) Pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 111:989–995
- Liebetrau G, Aßmann H, Reiß-Zimmermann GU et al. (1989) Mikrolithiasis alveolaris pulmonum. Erkrankung bei zwei Geschwistern – Kasuistik. *Prax Klin Pneumol* 43:464–468
- Liebow AA, Carrington CR, Friedman PJ (1972) Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 3/4:457–558
- Mason RJ, Schwarz MI, Hunninghake GW, Musson RA (1999) Pharmacological therapy for idiopathic pulmonary fibrosis, past, present and future. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1771–1777
- Matsumoto Y, Horiba K, Usuki J, Chu SC, Ferrans VJ, Moss J (1999) Markers of cell proliferation and expression of melanosomal antigen in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 21:327–336
- Matthys H (2000) Alveolitiden, Granulomatosen, Lungenfibrosen. *Internist* 41:467–479
- Maziak DE, Kesten S, Rappaport DC, Maurer J (1996) Extrathoracic angiomyolipomas in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 9:402–405
- Myers JL, Kurtin PJ, Katzenstein AL et al. (1995) Lymphomatoid granulomatosis. Evidence of immunophenotypic diversity and relationship to Epstein-Barr virus infection. *Am J Surg Pathol* 19:1300–1312
- Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T et al. (1992) Usual interstitial pneumonia: histologic correlation with high resolution CT. *Radiology* 182:337–342
- Pankow W, Bittinger A, Adler G, Krüger A, von Wichert P (1989) Mikrolithiasis alveolaris pulmonum. Kasuistik und Übersicht. *Pathologe* 10:186
- Prakash UBS, Barham SS, Rosenow EC, Brown ML, Payne WS (1983) Pulmonary alveolar microlithiasis: a review including ultrastructural and pulmonary function studies. *Mayo Clin Proc* 58:290
- Raghu G, Brown KK, Noble PW, Colby TV (2000) Interferon Gamma-1b in idiopathic pulmonary fibrosis: reanalysis of a published study. *Curr Opin Pulm Med* 6:14–20
- Ryu JH, Colby TV, Hartman TE (1998) Idiopathic pulmonary fibrosis: Current concepts. *Mayo Clin Proceed* 73:1085–1101
- Schwarz M (1999) Lymphoplasmocytic infiltrations. In: King T, Schwarz MI (eds) *Interstitial lung diseases*. Blackwell, New York, pp 697–601
- Selecky PA, Wasserman K, Benfield JR, Lippman M (1977) The clinical and physiological effect of whole-lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis: A ten-year experience. *Ann Thorac Surg* 24:451–460

- Silverstein E, Ellis K, Wolff M, Jaretzki A (1974) Pulmonary lymphangiomyomatosis. *Am J Roentgenol* 120: 12–50
- Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FX, Mylet JC, Menon AG, Henske EP (1998) Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by TSC2 mutations: Chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis. *Am J Hum Genet* 62:810–815
- Sullivan EJ, Piccin RO, Stoller JK, Farver CF, Kavuru MS (1999) Prospective trial of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) in the treatment of pulmonary alveolar proteinosis (PAP). *Am J Respir Crit Care Med* 159: A705
- Tanaka H, Imada A, Morikawa T et al. (1995) Diagnosis of pulmonary lymphangiomyomatosis by HMB-45 in surgically treated spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 8: 1879–1882
- Tanaka N, Watanabe J, Kitamura T, Yamada Y, Kanegasaki S, Nakata K (1999) Lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis express a factor which neutralizes granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *FEBS Letters* 442: 246–250
- Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA (1990) Lymphangiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 323: 1254–1260
- Teschler H, Ragette R (1999) Other interstitial lung diseases. In: Grassi C (ed) *Pulmonary diseases*. McGraw Hill, London, pp 259–270
- Uhl M, Meier-Willersen HJ, Herbay A von, Kauffmann GW (1995) Pulmonale Infiltrate bei Sjögren-Syndrom – eine radiodiagnostische Studie. *Akt Radiol* 5/4: 208–201
- Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murriss M, Labrune S, Valeyre D, Cordier JF (1999) Pulmonary lymphangiomyomatosis. A study of 69 patients. *Medicine* 78: 321–337
- Volle E, Kaufmann HJ (1987) Pulmonary alveolar microlithiasis in pediatric patients. Review of the world literature and two new observations. *Pediatr Radiol* 17: 439
- Ziegenhagen MW, Zabel P, Zissel G, Schlaak M, Muller-Quernheim J (1998) Serum level of interleukin 8 is elevated in idiopathic pulmonary fibrosis and indicates disease activity. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 762–768
- Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA, Pierson DJ (1997) Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 111: 460–466
- Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH (1999) A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 341: 1264–1269