

# Primäre Krankheiten des Lungenparenchyms

- 12.1 Interstitielle Pneumopathien – 934**
  - 12.1.1 Allgemeines – 934
  - 12.1.2 Idiopathische pulmonale Fibrose – 934
- 12.2 Exogene allergische Alveolitis – 939**
  - 12.2.1 Ätiopathogenese – 939
  - 12.2.2 Epidemiologie – 939
  - 12.2.3 Allergenquellen – 939
  - 12.2.4 Diagnostik – 939
  - 12.2.5 Differenzialdiagnose – 943
  - 12.2.6 Therapie und Prophylaxe – 944
  - 12.2.7 Prognose – 944
- 12.3 Alveolarproteinosen – 945**
  - 12.3.1 Kongenitale Alveolarproteinosen – 947
  - 12.3.2 Erworbene Alveolarproteinosen (Typ IIIc) – 952
  - 12.3.3 Sekundäre Alveolarproteinosen (Typ IIIId) – 952
- 12.4 Lungenhämosiderose – 957**
  - 12.4.1 Epidemiologie – 957
  - 12.4.2 Pathogenese und Histologie – 957
  - 12.4.3 Klinik – 958
  - 12.4.4 Diagnose und Differenzialdiagnose – 959
  - 12.4.5 Therapie – 961
  - 12.4.6 Verlauf und Prognose – 962
- 12.5 Mikrolithiasis – 963**
  - 12.5.1 Pathologie – 963
  - 12.5.2 Klinik – 963
  - 12.5.3 Diagnose und Differenzialdiagnose – 963
  - 12.5.4 Therapie, Verlauf und Prognose – 963

## 12.1 Interstitielle Pneumopathien

P. Birrer

### 12.1.1 Allgemeines

Die interstitiellen Pneumopathien sind eine ätiologisch heterogene Gruppe von Lungenkrankheiten (Übersicht 12.1), die sich klinisch, radiologisch und lungenphysiologisch ähnlich manifestieren. Im Verlauf können sie sich sehr unterschiedlich präsentieren, ihr gemeinsames Ende finden sie in einer mehr oder weniger ausgeprägten Lungenfibrose, die sich aber in ihrem Endstadium – sei das nach (Defekt-)Heilung oder terminal in der schweren Lungenfibrose – nicht mehr ätiopathogenetisch differenzieren lässt. Während die Diagnose einer interstitiellen

#### Übersicht 12.1. Ursachen für eine interstitielle Lungenfibrose bei Kindern

- Infektionen
- Immundefekte
- Kollagen-vaskuläre Erkrankungen
- Autoimmunerkrankungen
  - Zöliakie
  - Renale tubuläre Acidose
  - Idiopathische Thrombopenie
  - Primäre biliäre Zirrhose
  - Thyreoiditis
  - Myasthenia gravis
  - Arteriitis
- $\alpha_1$ -Proteinase-mangel
- Organisch/anorganische Stäube
- Toxische Gase, inklusive O<sub>2</sub>-Behandlung
- Medikamente
- Ionisierende Strahlen
- Sarkoidose
- Neurofibromatose
- Tuberöse Sklerose
- Speicherkrankheiten mit Lungenbefall
- Hämoblastosen mit Lungenbefall
- Histiozytose X
- Mikrolithiasis alveolaris
- Alveolarproteinose
- Lungenhämosiderose
- Lungenamyloidose
- Chronische Aspiration
- Lipidpneumonie
- Knochenmarktransplantation
- Respiratory-distress-Syndrom (ARDS)
- Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF)
- Hermansky-Pudlak-Syndrom

Pneumopathie recht einfach gestellt werden kann, verlangt die ätiologische Zuordnung die Interpretation der Anamnese, der klinischen Manifestation und von vielen Einzeluntersuchungen und setzt hohes fachliches Wissen und Erfahrung voraus. Die meisten interstitiellen Pneumopathien sind selten, insbesondere im Kindesalter. Untersuchungstechniken und Behandlungsstrategien werden deshalb von den Erwachsenen übernommen.

Viele dieser Krankheiten sind Raritäten generell oder treten erst im Erwachsenenalter auf.

Im Folgenden soll die **idiopathische pulmonale Fibrose (IPF)** näher beschrieben werden. Die übrigen für die Pädiatrie relevanten interstitiellen Erkrankungen werden in anderen Kapiteln dieses Buches abgehandelt. Ein Teil der in der Übersicht 12.1 aufgeführten Pneumopathien haben ihre Hauptmanifestation in anderen Organsystemen, die Lunge ist nur am Rande betroffen und die Diagnose wird selten vom Pneumologen gestellt.

### 12.1.2 Idiopathische pulmonale Fibrose

Die interstitiellen Pneumonien unklarer Ätiologie wurden bisher nach der von Liebow 1975 vorgeschlagenen Nomenklatur bezeichnet. Durch Modifikationen von Katzenstein und Myers (Übersicht 12.2) konnte die klinische Relevanz dieser Klassifikationen deutlich verbessert werden. Konsensuskonferenzen versuchen nun, Ordnung und internationale Einheit in Nomenklatur und Diagnostik zu bringen. Da die Ätiologie dieser Krankheiten unbekannt ist, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob es sich wirklich um unterschiedliche Krankheiten oder verschiedene Stadien derselben Krankheit handelt. Der unterschiedliche Verlauf und unterschiedliches Ansprechen auf die Therapie lassen aber den Aufwand für die Nomenklatur rechtfertigen.

#### Übersicht 12.2. Histologische Klassifikation der interstitiellen Pneumonien unbekannter Ätiologie von Katzenstein und Myers

- Usual interstitial pneumonia (UIP)
- Desquamative interstitial pneumonia (DIP)
- Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease (RB-ILD)
- Acute interstitial pneumonia (AIP)
- Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)

Für die Diagnose der idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF oder cryptogene fibrosierende Alveolitis CFA) wird das Vorhandensein einer UIP gefordert. Verläufe der interstitiellen Pneumonien unbekannter Ätiologie mit Kriterien von DIP, RB-ILD oder NSIP reagieren besser auf die Therapie und haben eine bessere Prognose, jene mit Kri-



terien von AIP haben eine schlechte Prognose und entsprechen am ehesten dem Hamman-Rich-Syndrom.

Im Folgenden wird nur noch der Begriff der idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF) verwendet.

Das Spektrum der interstitiellen Pneumonien bei Kindern umfasst eine große, heterogene Gruppe seltener Krankheiten, welche sich von der Erwachsenenkrankheit unterscheiden. Sie kommen in allen Altersstufen vor, inklusive der ersten Lebenswochen. Es existieren kaum epidemiologische Daten, meist handelt es sich um Fallberichte oder Berichte mit kleinen Fallzahlen. Der Anteil durch Infektionen ausgelöster Formen scheint höher bei Kindern als bei Erwachsenen (geschätzt bis 20%). Die klassische Form der interstitiellen Pneumonie unbekannter Ätiologie im Kindesalter ist selten. Oft handelt es sich histologisch um eine NSIP, welche ähnlich verläuft wie bei Erwachsenen mit eher schlechter Prognose.

### Ätiologie

Die IPF wird als spezifische, eigenständige Krankheit angesehen. Es ist eine chronische, meist fatal verlaufende Erkrankung des unteren Respirationstraktes, die Ätiologie ist unbekannt. Wahrscheinlich ist die Krankheit das Resultat einer chronischen, unkontrollierten Entzündung; was diesen Entzündungsprozess auslöst, ist aber unklar. Eine mögliche und plausible Erklärung ist, dass verschiedene Schädigungen des Lungenparenchyms zur Erkrankung führen können (v. a. virale Infekte), allerdings nur bei Individuen mit dem nötigen, bisher unbekanntem genetischen Hintergrund, was v. a. durch die bekannten familiären Formen gestützt wird. Unbekannte Viren, lange zurückliegende virale Infektionen können solche Schädigungen darstellen, immunologische Befunde lassen aber auch Parallelen zu den Kollagenosen erkennen.

### Pathogenese

Die Erkrankung betrifft nur den unteren Respirationstrakt. Mit zunehmender Erkrankung verliert die Lunge ihre Fähigkeit, Sauerstoff von den Alveolen ins Blut zu transportieren, was sich in Hypoxämie äußert. Den Sauerstofftransportproblemen liegt eine Zerstörung des Lungenparenchyms zugrunde, mit Akkumulation von Mesenchymzellen und ihren Produkten in den Alveolen und im Interstitium.

Zur Zeit spricht alles für den Beginn der Erkrankung in den Alveolen, mit einer **Alveolitis** die der Zerstörung und der Fibrose vorausgehen. Am Anfang einer Erkrankung werden Alveolitiden gefunden ohne Beeinträchtigung der alveolären Architektur; in den familiären Formen der IPF haben die Nachkommen von IPF-Patienten Alveolitiden ohne klinische Symptome und am Tiermodell folgt die Fibrose auf die Alveolitis. Bei der humanen Erkrankung und im Tiermodell kann die Krankheit durch Unterdrückung der Alveolitis stabilisiert werden.

Wenn man die Alveolitis nach ihrem vorherrschenden Zelltyp charakterisiert, zeigen sich unterschiedliche Entzündungszellen mit einem unterschiedlichen Gefahrenpotenzial:

- Die neutrophilen **Granulozyten** scheinen die größten Schäden zu verursachen, gefolgt von den Makrophagen und den Eosinophilen.
- Die Lymphozyten scheinen das geringste Zerstörungspotenzial zu besitzen.
- Der Hauptschaden scheint durch Oxydanzien verursacht, die in erster Linie von neutrophilen Granulozyten stammen.

Makrophagen begünstigen die Bildung der Fibrose auf dem Weg der Wachstumssignale an die Mesenchymzellen. Dieses Krankheitskonzept bedeutet aber nicht, dass nur Entzündungszellen am Geschehen teilhaben. Mit zunehmendem Wissen über die Vorgänge bei fibrotischen Krankheiten wird klar, dass auch Epithel-, Endothel-, und Mesenchymzellen ihren Beitrag zum entzündlichen Milieu leisten.

Das Konzept der immunausgelösten Entzündung bei der IPF wird unterstützt durch die Tatsache, dass IgG-Immunkomplexe in der bronchoalveolären Lavage von IPF-Patienten gefunden werden. Das verantwortliche Antigen ist unbekannt und könnte auch ein Autoantigen sein. IPF-Patienten haben durch Gewebematrix aktivierte T-Lymphozyten und zirkulierende Antikörper gegen Typ-II-Pneumozyten.

### Pathologie

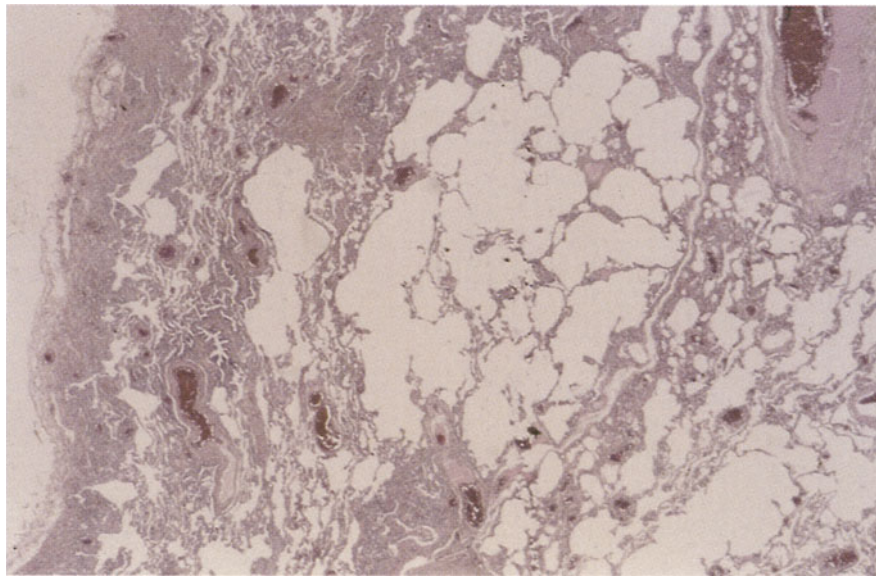
Unabhängig von der Ätiologie zeigt sich, dass die IPF eine chronische entzündliche Erkrankung ist. Die Alveolitis wird überall in der Lunge gefunden, ihre Intensität ist aber regional sehr unterschiedlich. Entzündungszellen sind sowohl in den Alveolarwänden als auch im Alveolarlumen zu finden.

- ❗ **Makrophagen dominieren das Bild, der auffallende Befund ist aber dennoch die Präsenz von vielen neutrophilen Granulozyten. In der normalen Lunge sind etwa 1–2% der Entzündungszellen Granulozyten, bei der IPF werden 5–20% Granulozyten gefunden.**

Beachtet man die sehr kurze Lebenszeit der Neutrophilen, so muss die Lunge mit einem enormen Umsatz an Neutrophilen und dem dazugehörigen Entzündungsmediatorencocktail fertig werden. Nebst Neutrophilen werden auch erhöhte Zahlen von Lymphozyten, Eosinophilen, Basophilen und Mastzellen gefunden. Eine prominente Auskleidung der Alveolen mit Pneumozyten und unterschiedliche Verbreiterung und Fibrose des Interstitiums gehören zum histologischen Bild (▣ Abb. 12.1).

Die unterschiedliche Zellularität in den histologischen Präparaten hat zu einer Unterteilung in verschiedene Formen geführt; heute nimmt man an, dass es sich um ver-

■ **Abb. 12.1. Idiopathische pulmonale Fibrose, histologisches Bild einer offenen Lungenbiopsie.** Typischer fleckförmiger Befall mit Nebeneinander von weitgehend normalem Lungengewebe und fibrotischen, bzw. infiltrativ verändertem Lungengewebe. Typische subpleurale Akzentuierung. Kuboidale Transformation des Alveolarepithels



schiedene Stadien ein und derselben Erkrankung handelt –, beginnend mit einer alveolären Akkumulation von Makrophagen und Neutrophilen und späterer Dominanz der fibrotischen interstitiellen Prozesse. Initial ist die Grundstruktur des Acinus intakt; mit zunehmender Fibrosierung wird die alveoläre Architektur zerstört, Alveolen obliterieren oder werden zystisch erweitert.

Granulomatöse Veränderungen gehören nicht zum Bild der IPF.

Die Proliferationsrate der Alveolarmakrophagen ist stark erhöht. Wahrscheinlich spielen sie initial doch eine Hauptrolle, indem sie die notwendigen Zytokine sezernieren, um die resultierende Entzündung zu erhalten. Hauptstimuli sind wahrscheinlich Immunkomplexe – Leukotriene, Interleukine, Selektine und ICAM sind die verantwortlichen Entzündungsmediatoren. Die Mechanismen der Akkumulation von Eosinophilen, Basophilen, Mastzellen und Lymphozyten sind nicht bekannt.

! Die IPF ist ein klassisches Beispiel für die fatalen Folgen einer überschießenden Entzündungsreaktion.

Oxydanzien, Proteasen, verschiedene Mediatoren und Wachstumsfaktoren führen über eine Stimulation der Mesenchymzellen zu Reparationsvorgängen und zur alveolären Fibrose, z. T. über eine Reepithelialisierung von intraluminalen Fibroseherden.

Das Bild der IPF ist nicht spezifisch, insbesondere sind fortgeschrittene Stadien vieler interstitieller Lungenerkrankungen kaum auseinanderzuhalten.

### Klinik

Die IPF ist selten im Kindesalter. Nach bisherigen Erfahrungen verläuft die Erkrankung wie bei den Erwachsenen, manifestiert sich aber öfter als akute Erkrankung, teils mit initialem Fieber, und führt unbehandelt

rasch zum Tod. Die familiäre Form scheint in etwa gleich häufig zu sein wie die sporadische; entgegen der Dominanz des männlichen Geschlechtes bei den Erwachsenen scheint bei den Kindern die Geschlechterverteilung ebenfalls ausgewogen.

Typischerweise fallen die Patienten zuerst durch **Dyspnoe** auf, initial bei Anstrengung, später in Ruhe. Ein vorausgehender viraler Infekt ist häufig. Oft husten die Patienten unproduktiv. Schlechte Gewichtszunahme, Müdigkeit und Thoraxschmerzen sind unspezifische Zusatzsymptome. Spontanpneumothorax und Hämoptoe sind bekannte Komplikationen.

! Die klinische Untersuchung ist eher unergiebig. Tachypnoe und basales endinspiratorisches Knistern sind die Hauptbefunde.

Trommelschlegelfinger und Zyanose treten mit fortschreitender Erkrankung auf. Der Thorax ist eher flach. Periphere Ödeme, Hepatomegalie, verstärkter 2. Herzton und Venenzeichnungen zeigen die Rechtsherzbelastung an.

### Diagnose

Es gibt keine spezifische Untersuchung, um die IPF zu diagnostizieren. Differenzialdiagnostisch müssen vorwiegend sekundäre Fibrosen ausgeschlossen werden.

Oft ist die BSG erhöht, es besteht eine Hypergammaglobulinämie, beide können allerdings nicht einmal als Aktivitätsparameter herangezogen werden. Antinukleäre Antikörper und Rheumafaktoren sind in bis zu 50 % nachweisbar. Im Spätstadium entwickelt sich eine Polyglobulie.

Die **Lungenfunktionsprüfung** zeigt die Schwere der Lungenbeteiligung und dient zur Beobachtung eines eventuellen therapeutischen Erfolges. Die physiologischen Pa-



parameter haben aber keinen Bezug auf Krankheitsaktivität und Ätiologie. Charakteristischerweise haben Patienten mit IPF eine restriktive Lungenfunktionsprüfung, die Lungenvolumina sind durchweg vermindert, die relativen Proportionen bleiben aber erhalten. Die Lungencompliance ist vermindert, die Diffusionskapazität ist oft stark vermindert, meist bereits vor eindeutigen radiologischen Befunden.

**Blutgasanalysen** zeigen häufig verminderte arterielle  $pO_2$ , mit metabolisch kompensierter respiratorischer Alkalose und einem tiefen  $pCO_2$ , der sich erst im fortgeschrittenem Krankheitsstadium normalisiert und terminal erhöht. Die Hypoxämie kann fehlen oder mild sein in Ruhe, und sich hauptsächlich bei Anstrengung manifestieren, die körperliche Leistungsfähigkeit ist meist vermindert (Ergometrie).

**Radiologisch** findet man je nach Stadium der Erkrankung Normalbefunde bis hin zu Veränderungen im Sinne der »Honeycomb-Lunge«. Typischerweise stellen sich unspezifische retikulonoduläre Veränderungen dar, mit Dominanz in den unteren Lungenabschnitten, zu Beginn als dreieckförmige interstitielle Verschattung vom Hilus zu den Lungenbasen ziehend.

! **Spezifischer ist das Lungen-CT, das retikuläre Verdichtungen und zystische Aufhellungen zeigt, charakteristischerweise zuerst subpleural. Im Lungen-CT kann die Diagnose deutlich früher gestellt werden als auf dem konventionellen Röntgenbild. Ebenso gibt das CT gewisse Auskünfte über die Krankheitsaktivität mit fleckig angeordneten Verschattungen prädominant subpleural.**

Die **Gallium-Szintigraphie** ist unspezifisch, kann aber hilfreich sein im Unterscheiden von aktiven zu bereits fibrotischen Krankheitsformen.

! **Die definitive Diagnose verlangt den Ausschluss von anderen Ursachen einer interstitiellen Pneumopathie und eine offene Lungenbiopsie mit charakteristischen histologischen Befunden.**

Um möglichst optimale biopsische Resultate zu erhalten, soll die Biopsielokalisation aufgrund des CT-Befundes definiert werden. Die Interpretation von transbronchialen Biopsiepräparaten ist oft schwierig, da die Gewebeproben sehr klein sind. Durch die fleckige Anordnung der Lungenveränderungen mindestens in den Anfangsstadien der Erkrankung können Fehldiagnosen durchaus vorkommen. Bakterien-, Virus-, Chlamydien- und Pilzkulturen sollten angelegt werden, eine elektronenmikroskopische Untersuchung sollte vorgenommen werden, um definierte Differenzialdiagnosen auszuschließen.

Die **bronchoalveoläre Lavage** (BAL) ist unspezifisch, zeigt initial hohe Zellzahlen mit vermehrten Alveolar-makrophagen und neutrophilen Granulozyten. Im Ver-

lauf der Erkrankung oder unter Therapie nehmen die Zellzahlen wieder ab. In Kombination mit Lungenfunktionsprüfungen kann die BAL begrenzt als Aktivitäts- und Verlaufparameter herangezogen werden.

### Verlauf und Komplikationen

Charakteristischerweise ist die Erkrankung langsam progressiv, Heilung oder Stillstand einer IPF ist eher ungewöhnlich, allerdings bei Kindern beschrieben, v. a. in frühen Krankheitsstadien mit histologisch zellreicher Alveolitis. Pulmonale Hypertension mit Cor pulmonale sind Folge der fortschreitenden Lungenzerstörung. Der Tod tritt wegen kardiorespiratorischem Versagen ein, meist ausgelöst durch einen respiratorischen Infekt im terminalen Stadium. Bei den Erwachsenen ist der mittlere Verlauf von ersten Symptomen bis zum terminalen Stadium weniger als 6 Jahre. Kinder mit einem Beginn der IPF vor dem Alter von 12 Monaten haben eine schlechtere Prognose.

### Therapie

Mit dem Verständnis, dass die Pathogenese der IPF überschießende physiologische Vorgänge beinhaltet, wäre eine rationale Therapie die Unterdrückung dieser Vorgänge. Antioxydanzien und Antiproteasen haben ihren theoretischen Platz in der Behandlung, ebenso IL- $\gamma$ , allerdings sind solche Behandlungsstrategien noch experimentell. Die bisherigen Therapiekonzepte begnügen sich mit einer unspezifischen Unterdrückung der Entzündungsreaktion, sind symptomatisch und supportiv.

Der Behandlung von respiratorischen **Infekten** kommt große Bedeutung zu. **Sauerstofftherapie** im fortgeschrittenen Stadium mag Befinden und Anstrengungstoleranz verbessern, auf den Verlauf hat sie keinen Einfluss.

Ein Versuch mit **Steroiden** ist indiziert, obwohl gewisse Autoren am Erfolg jeglicher Therapie zweifeln.

! **Es scheint, dass Kinder besser auf Steroide reagieren als Erwachsene. Ebenso scheint das Stadium der Erkrankung einen deutlichen Einfluss auf den Therapieerfolg zu haben, indem frühe, entzündliche (zellreiche?) Stadien eher auf eine Immunsuppression reagieren als die später dominante Fibrose.**

Üblich ist eine tägliche Dosierung von 1–2 mg/kg KG Prednisonäquivalent über vorerst 8 Wochen, wobei ein Erfolg mittels Lungenfunktionsprüfungen, Röntgen und klinischer Parameter monitorisiert werden soll. Bei erfolgreicher Therapie soll Prednison frühestens nach 6–12 Monaten langsam vermindert werden.

Cyclophosphamid reduziert die Anzahl der Neutrophilen und zeigt alleine oder in Kombination mit Steroiden gute Effekte. Für das routinemäßige Einsetzen von Cyclophosphamid fehlen aber bei Kindern sichere Grundlagen. Wenige Erfahrungen liegen mit der Prednisonstherapie vor; bei Prednisonresistenz scheint ein Versuch lohnenswert. Bei Prednisonresistenz kann ebenfalls Chlo-

roquin (10 mg/Kg/Tag) oder Colchicin versucht werden; Erfahrungen beschränken sich auf Einzelfälle mit unterschiedlichem Erfolg.

Im terminalen Stadium steht die Herz-Lungen-Transplantation zur Diskussion.

### Differenzialdiagnose

- Die interstitielle **Riesenzellpneumonie** (Hecht-Pneumonie) wird v. a. im Zusammenhang mit dem Maserovirus diskutiert.
- **Hypereosinophile Syndrome** haben eine breite Ätiologie, die von allergischen Erkrankungen über die Histiozytose X bis hin zur IPF reichen kann. Verlauf und Prognose hängen von der Ätiologie ab, als Variante der IPF ist die Prognose kritisch zu beurteilen.
- Die **lymphozytäre interstitielle Pneumonie** wird in den letzten Jahren vor allem im Zusammenhang mit der HIV-Infektion diskutiert. Verlauf und Prognose werden von der Grundkrankheit bestimmt (► s. Kap. 11.2).

### Literatur

- Chetty A, Bhuyan UN, Mitra DK et al. (1987) Cryptogenic fibrosing alveolitis in children. *Ann Allergy* 58:336
- Crystal RG, Gadek JE, Ferrans VJ et al. (1981) Interstitial lung disease: current concepts of pathogenesis, staging and therapy. *Am J Med* 85:769
- Demendts M, Wells AU, Anto JM et al (2001) Interstitial lung disease: an epidemiological overview. *Eur Respir J* 18 (Suppl 32):2s–16s
- Du Bois RM and Wells AU (2001) Cryptogenic fibrosing alveolitis/idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 18 (Suppl 32):43s–55s
- Hewitt CJ, Hull D, Keeling JW (1977) Fibrosing alveolitis in infancy and childhood. *Arch Dis Child* 52:22
- Müller NL, Staples CA, Miller RR et al. (1987) Disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis: CT and pathologic correlation. *Radiology* 165:731
- Osika E, Muller MH, Boccon-Gibod L et al. (1997) Idiopathic pulmonary fibrosis in infants. *Pediatr Pulmonol* 23(1):49–54
- Stillwell P, Norris DG, O'Connell EJ et al. (1980) Desquamative pneumonitis in children. *Chest* 77:165
- Tal A, Maor E, Bar-Ziv J, Gorodischer R (1984) Fatal desquamative interstitial pneumonia in three infant siblings. *J Pediatr* 104:873
- Wolff G, Crystal RG (1997) Biology of pulmonary fibrosis. In: Crystal RG, West JB, Weibel ER, Barnes PJ (eds) *The lung: scientific foundations*, 2nd edn. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 2509–2524
- Zapletal A, Houstek J, Samanek M, Paul T (1985) Lung function in children and adolescents with idiopathic interstitial pulmonary fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1:154

## 12.2 Exogene allergische Alveolitis

H. Lindemann

### 12.2.1 Ätiopathogenese

Bei der exogenen allergischen Alveolitis (EAA) stehen interstitielle Veränderungen im Vordergrund. In unterschiedlichem Ausmaß sind auch der intraalveoläre Bereich und das peribronchioläre Zwischenzellgewebe mit betroffen. Synonyme Krankheitsbezeichnungen sind »interstitielle Pneumonie« (aufgrund allergischer Reaktionen) und »Hypersensitiväts-pneumonie«, »hypersensitivity pneumonitis«.

Die aktuellen Vorstellungen über die zugrundeliegenden Immunmechanismen basieren darauf, dass bei Patienten mit EAA vorrangig TH<sub>1</sub>-Lymphozyten aktiviert werden, die über Zytokine wie Interleukin 2 (IL-2) und Interferon- $\gamma$  eine spezifische IgG- sowie IgA-Produktion in Gang setzen; zum geringeren Teil werden auch TH<sub>2</sub>-Zellen stimuliert, die über IL-4- und IL-13- sowie IL-5-Freisetzung eine IgE-Synthese bzw. Stimulation eosinophiler Granulozyten induzieren können (Abb. 12.2). TH<sub>1</sub>- und TH<sub>2</sub>-Zellen stehen in negativ korrelierter Wechselbeziehung. Auf diese Weise lassen sich auch die bei einem Teil der Patienten nachweisbaren dualen Hautreaktionen und die Triggerfunktion von Atemwegsinfektionen, insbesondere von Virusinfektionen, die ebenfalls über TH<sub>1</sub>-Zellen ablaufen, erklären.

Als Auslösemechanismen werden infektiöse und toxische Affektionen des Respirationstraktes diskutiert. Es erscheint nicht ausgeschlossen, dass das Komplementsystem und Immunkomplexe dabei beteiligt sind. Eine genetische Disposition ist wahrscheinlich. Eine familiäre Häufung wurde mehrfach beschrieben. HLA-DR 3 wurde in erhöhter Frequenz gefunden.

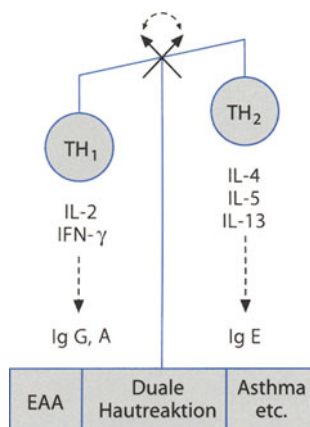


Abb 12.2. Skizze zu den Immunmechanismen bei EAA bzw. Sofortallergien; TH<sub>1</sub>, TH<sub>2</sub> Lymphozyten; IL Interleukine; IFN- $\gamma$  Interferon- $\gamma$ ; Ig Immunglobuline; EAA exogene allergische Alveolitis

### 12.2.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der EAA bei Kindern ist schwer zu beurteilen, da mit einer hohen Dunkelziffer zu rechnen ist.

In der BRD gibt es allein mehr als 100 000 Brieftaubenzüchter mit ihren Familien und weitaus mehr Menschen, die engen Kontakt mit Nutz- und Ziervögeln haben. Hinzu kommen Kinder mit EAA aufgrund anderer Ätiologie (s. unten). Demzufolge ist damit zu rechnen, dass mehr Kinder an einer allergischen Alveolitis leiden, als bisher bekannt ist.

### 12.2.3 Allergenquellen

Als Allergene fungieren v. a. inhalede organische Partikel. Seltener sind anorganische Stoffe und oral verabreichte Substanzen für eine EAA verantwortlich (Tab. 12.1).

Daraus wird die Vielfalt der Allergene deutlich, wenn auch bei weitem nicht alle alveolargängigen Substanzen zu einer EAA führen.

Bei Kindern und Jugendlichen ist die »Vogelhalterlung« am weitesten verbreitet. Je nach Vogelart ist eine spezielle Bezeichnung gebräuchlich (»Taubenzüchterlung« etc.).

Auch oral eingenommene **Medikamente** kommen als Allergene in Betracht, insbesondere Nitrofurantoin, Amiodaron, Carbamazepin und Hydrochlorothiazid. (Nasal applizierte) Hypophysenextrakte sind bedeutungslos geworden. Eine Reihe von Zytostatika (Chlorambucil, Cyclophosphamid u. a.) können eine fibrosierende Alveolitis hervorrufen. Es ist jedoch nicht geklärt, ob es sich dabei um eine allergische Alveolitis handelt. Künftig wird zunehmend mit einer Sensibilisierung durch chemische Substanzen, wie Isocyanate, zu rechnen sein, die als Grundstoff für Polyurethankunststoffe fast ubiquitär vorkommen (Gummi, Plastik, Farben, Lacke, Kleber u. a.).

### 12.2.4 Diagnostik

#### Anamnese

Beschwerden treten erst 4–8 h nach Allergenkontakt auf. Der Zusammenhang zwischen Allergenexposition und Beschwerden wird vom Patienten oft nicht erkannt. Demzufolge ist es selbst beim akuten Krankheitsgeschehen schwierig, gezielte anamnestische Hinweise auf eine Alveolitis zu erhalten. Bei langsam progredientem Krankheitsgeschehen sind die Angaben von Patienten und Angehörigen in der Regel ebenfalls unspezifisch. Die gezielte Anamnese setzt eine gründliche Kenntnis der zahlreichen Allergenquellen voraus (s. Tabelle 12.1) und ist bei späteren Vorstellungen des Patienten immer wieder zu ergänzen.



Tabelle 12.1. Wichtige Formen der allergischen Alveolitis

Allergen	Allergenquelle	Krankheitsbezeichnung
<b>Tierische Allergene</b> Vogelprotein	Exkremate und Staub an Nist-, plätzen, Eiern von Tauben, Hühner, Wellensittichen u. ä., Vogelfedern	Vogelhalterlunge (z. B. »Taubenzüchterlunge«, »Wellensittichhalterlunge«, »Bettfedernalveolitis« etc.
Kornkäferprotein (Sitophilus granarius)	Mit Kornkäfern besiedeltes Korn und Mehl	Müllerlunge
<b>Bakterien und Schimmelpilze</b> Micropolyspora faeni, Thermoactinomyces vulgaris, Penicillium brevicompactum u. a. Thermoactinomyces vulgaris u. a. Aspergillus fumigatus u. a. Pullularia, Cryptostroma corticale, Alternaria tenuis, Aspergillus clavatus, Penicillium casei, Bacillus subtilis u. a.	Feuchtes Heu, Strohballen, Tierfutter, Biokompost u. ä., feuchtes Milieu Luftbefeuchter, Klimaanlage Blumentopferde u. ä. Entsprechende Industriezweige	Farmerlunge  Befeuchterfieber Allergische (pulmonale) Aspergillose Holz-, Papier-, Kork- und Malzarbeiterlunge, Käsewäscherlunge, Waschmittel-lunge u. a.
<b>Pflanzliche Allergene</b> Austernseitlingssporen	Austernseitling (Speisepilz)	Pilzzüchterlunge
<b>Medikamente</b> Nitrofurantoin u. a.	Harnwegstherapeutikum etc.	Nitrofurantoinfieber etc.
<b>Anorganische Substanzen</b> Isocyanat u. a.	Gummi, Plastik, Klebstoffe, Lacke	Isocyanatalveolitis

### Klinik

Beim akuten Krankheitsgeschehen werden – wie bei einer fulminant verlaufenden bakteriellen Pneumonie – Fieber, Husten, Tachypnoe, z. T. auch Dyspnoe und Zyanose beobachtet.

Bei chronischem Verlauf überwiegen unspezifische Befunde, wie Grippezeichen einschließlich Myalgien, Gewichtsabnahme und ggf. Husten bei körperlicher Belastung. Bei fortschreitendem Fibrosierungsprozess fallen Belastungsdyspnoe, ggf. auch Ruhedyspnoe, Zyanose, Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger auf.

Auskultatorisch finden sich im typischen Fall beim akuten Krankheitsgeschehen spätinspiratorisch feinstblasige Rasselgeräusche, bei chronischem Verlauf evtl. zusätzlich auch Giemen sowie in- und expiratorisches »Fibrosequietschen«. Letzteres legt ebenso wie die Zyanosekomplexzeichen und eine Ruhedyspnoe einen fortgeschrittenen Fibrosierungsprozess nahe.

Bei etwa 50 % der Patienten ist die Lunge auskultatorisch frei.

### Röntgen

Im nativen Röntgenbild sind in der Regel Befunde zu erheben, wie sie auch bei einem interstitiellen Krankheitsgeschehen anderer Genese zu beobachten sind (Tabelle 12.2 und Abb. 12.3). Die Zwerchfellbeweglichkeit ist in

Abhängigkeit vom Ausmaß der Erkrankung eingeschränkt.

! Ein normaler Röntgenbefund schließt eine Alveolitis jedoch nicht aus. Selbst bei histologisch nachgewiesener Lungenfibrose können eindrucksvolle radiologische Zeichen fehlen.

Im hochauflösenden CT (HR-CT) werden feingranuläre Veränderungen bzw. zentrilobuläre, z. T. auch peribronchioläre, schwer abgrenzbare Knötchen als typisch angesehen (Abb. 12.4). Sie können bei akutem Krankheitsgeschehen und früher Diagnosestellung fehlen. Bei der Verlaufskontrolle, kann man sich auf die Darstellung weniger repräsentativer Schichten beschränken (z. B. 3–4), so dass die Strahlenbelastung tolerabel bleibt.

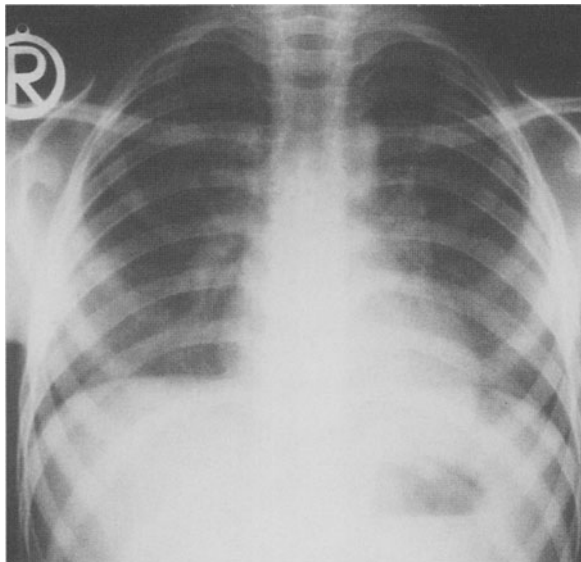
### Lungenfunktionsuntersuchungen

Ihnen kommt zur Objektivierung einer manifesten Lungenerkrankung und für die Überwachung des Krankheitsverlaufes eine große Bedeutung zu. Restriktive Ventilationsstörungen und Diffusionsstörungen stehen im Vordergrund (Abb. 12.5). Eine – vorwiegend periphere – bronchiale Obstruktion kann jedoch ebenfalls nachweisbar sein.



■ Tabelle 12.2. Diagnostik bei exogener allergischer Alveolitis. (BAL bronchoalveoläre Lavage, ACE Angiotensin-converting-Enzym)

Kriterien	Akuter Verlauf	Chronischer Verlauf
Symptome	Husten, Tachypnoe, evtl. Fieber, Dyspnoe, Zyanose	Grippebeschwerden, Husten, Gewichtsabnahme, Belastungs-, Ruhedyspnoe, Zyanose etc.
Auskultationsbefund	Häufig: spätinspiratorische Krepitationen	Giemen, »Fibrosequietschen«
Röntgen	Feingranuläre, feinretikuläre, z. T. milchglasartige Veränderungen	Fibrosierungszeichen Wabenstrukturen
Hochauflösendes CT (HR-CT)	Feingranuläre Zeichnungsvermehrung, vergrößerte Interlobärsepten	idem, evtl. auch Bronchialwandverdickung,
Allgemeine blutchemische Befunde	Passagere Leukozytose (ohne Eosinophilie); BSG mäßig erhöht, CRP normal, Gamma-globuline bzw. Serum-IgG (M, A) erhöht	Unauffälliges Blutbild, IgG im Serum Erhöht
Hauttest	Typisch: Dualreaktion (bei 30 bis 50%)	idem
Spezielle Laboruntersuchungen	Antikörnernachweis durch Doppeldiffusion, Immunfluoreszenz, RIA, ELISA (spez. IgG- bzw. IgA-Antikörper); u. U. fehlender Antikörnernachweis	idem oft fehlender Antikörnernachweis
BAL	Nachweis sensibilisierter T-Lymphozyten, deutliches Überwiegen der Suppressor-/zytotoxischen Zellen gegenüber den Helferzellen (nicht obligatorisch)	idem idem
ACE im Serum	Im Sollwertbereich	Subakut erhöht; bei Lungenfibrose im Sollbereich
Lungenfunktion	Restriktion, periphere Obstruktion,	idem, evtl. auch zentrale Obstruktion, Diffusionsstörung, $pO_2$ unter Belastung ↓



■ Abb 12.3. Thoraxröntgenbild eines 6-jährigen Mädchens mit »Taubenzüchterlunge«. Beiderseits basal sind diskrete interstitielle Veränderungen mit retikulärer Zeichnung und zarter milchglasartiger Eintrübung zu erkennen

! Neben der Messung der Lungenvolumina, insbesondere auch der funktionellen Residualkapazität (einschließlich der »Trapped air«-Bestimmung) und der Diffusionskapazität ist die arterielle bzw. kapilläre Blutgasanalyse unter standardisierter ergometrischer Belastung (Absinken des  $pO_2$ !) besonders wichtig und ein relativ einfach zu ermittelnder Parameter.

Die Bestimmung der volumenbezogenen Lungendehnbarekeit, die für den Patienten recht belastend ist, dürfte meist entbehrlich sein, vor allem dann wenn Mundverschlussdruckmessungen möglich sind, die einen Einblick in die aktuelle »Last« und die maximale Kraft der Atemmuskulatur erlauben.

### Immunologische Diagnostik

Bei gezieltem Allergenverdacht kann der intrakutan durchgeführte Hauttest einen ersten konkreten Hinweis geben: In typischen Fällen wird eine Dualreaktion beobachtet, d.h. es findet eine Sofortreaktion statt, der nach 4–8 Stunden eine Spätreaktion folgt. Der Hauttest kann trotz pulmonaler Erkrankung negativ (zu 50–70%) oder bei fehlender pulmonaler Beteiligung positiv ausfal-

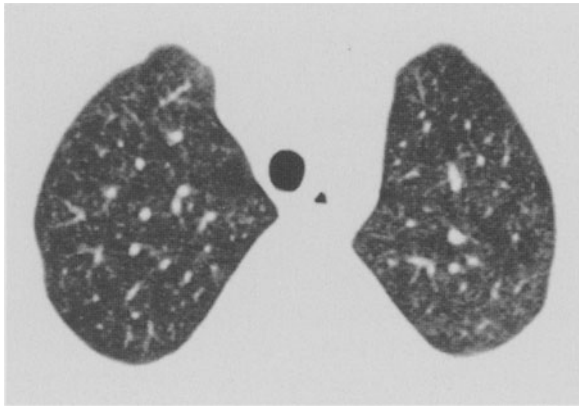


Abb 12.4. HR-CT eines 12-jährigen Mädchens mit »Wellensittichhalterlunge« seit 1/2 Jahr. Feinretikuläre bzw. feingranuläre Veränderungen mit Schwerpunkt in den apikalen Lungenarealen

len. In jedem Fall erfordert er eine weitergehende Diagnostik.

Gebräuchliche **serologische Methoden** zum Nachweis der Antikörper sind die Doppeldiffusionstechnik nach Ouchterlony und Agglutinationsverfahren. Empfindlicher sind der (indirekte) Immunfluoreszenztest und der RIA bzw. ELISA. Sie erlauben eine quantitative Erfassung auch nichtpräzipitierender IgG-Antikörper. Neuerdings ist für einige Allergene auch ein Test für spezifische IgA-Antikörper verfügbar.

Sensibilisierte T-Lymphozyten, die mit allergenhaltigem Material inkubiert werden, können mittels Migrationshemm- oder Lymphozytentransformations-Test erfasst werden (▶ s. Tabelle 12.2).

Trotz verbesserter Techniken und erweiterter Palette der kommerziell verfügbaren Allergene kann der Antikörpernachweis misslingen. Dies lässt sich damit erklären,

dass möglicherweise auch über die Aktivierung des alternativen Komplementweges eine Alveolitis ausgelöst werden kann.

Wie bei anderen Krankheiten ist der Nachweis von Antikörpern nicht für das Vorliegen einer EAA beweisend: Bei bis zu 60 % pneumologisch gesunder Taubenzüchter und Landwirte lassen sich präzipitierende Antikörper nachweisen. Eine manifeste Alveolitis wird jedoch nur bei 3–7 % dieses Personenkreises angenommen. In der Normalbevölkerung finden sich in 1–3 % Präzipitine.

Ein falsch-positiver Präzipitinnachweis ist im Ouchterlony-Test möglich; er kann auf eine Reaktion mit der  $\beta$ -Teichoinsäure (z. B. aus *Staphylococcus aureus*), mit Nährbodenbestandteilen von Schimmelpilzextrakten und mit der C-Substanz des C-reaktiven Proteins zurückzuführen sein.

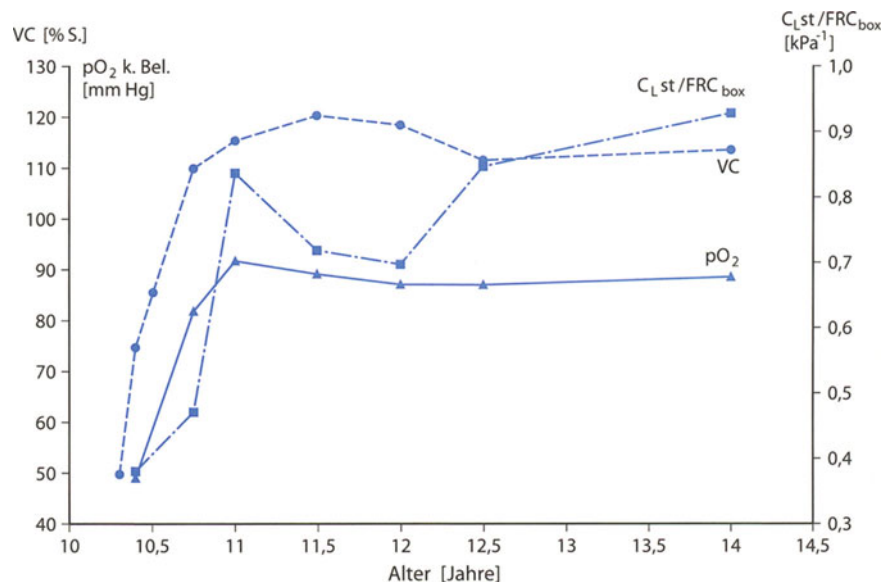
### Weitere diagnostische Maßnahmen

Der **inhalative Provokationstest** gilt als diagnostisch besonders zuverlässig. Allerdings ist ein negatives Ergebnis des Provokationstests trotz manifester Erkrankung nicht ausgeschlossen. Nachteilig ist auch, dass eine Durchführung des Tests mit allmählicher Steigerung der Allergenbelastung, wie bei Sofortallergien, wegen der zeitlich verzögerten Reaktion schwierig ist.

**! Akute Exazerbationen mit nachfolgendem langwierigen Krankheitsverlauf sind möglich, besonders wenn eine natürliche Allergenexposition bei der Provokation angewendet wird. Bei Kindern sollte der Provokationstest daher nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden.**

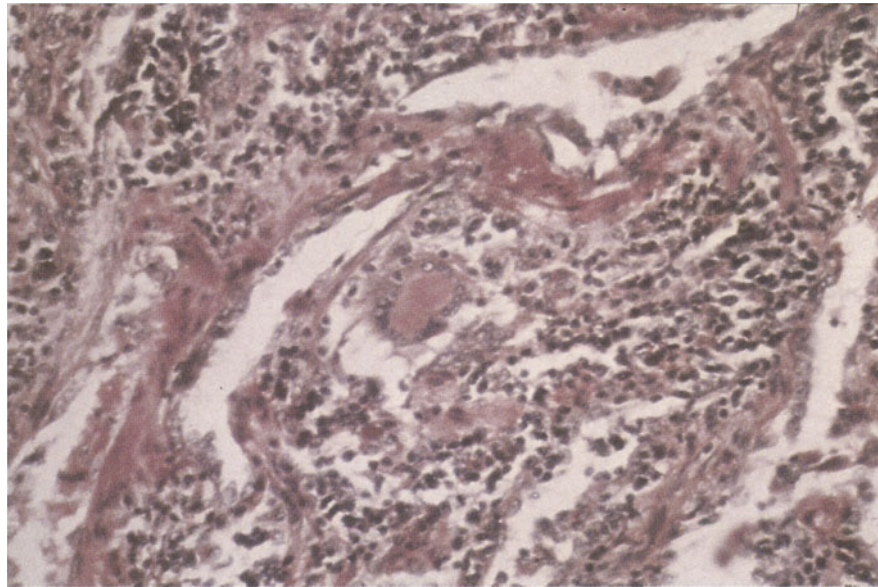
Allerdings tragen besonders bei Verdacht auf eine medikamentenbedingte Alveolitis der wiederholte Auslassversuch und die erneute Applikation entscheidend zur Klärung der Diagnose bei.

Abb 12.5. **Verlaufsbeobachtung bei einem Jungen mit »Taubenzüchterlunge« anhand wichtiger Lungenfunktionsparameter.** VC (% S.): inspiratorische Vitalkapazität in % des altersentsprechenden Sollwertes;  $pO_2$  k. Bel.: kapillärer  $pO_2$  unter fahrradergometrischer Belastung (hyperämisiertes Ohrläppchen);  $CL_{st}/FRC_{box}$ : auf die bodyplethysmographisch bestimmte funktionelle Residualkapazität bezogene (»spezifische«) Lungendehnbarkeit





■ **Abb 12.6.** Subakute histologische Veränderungen bei einem 14-jährigen Mädchen mit »Taubenzüchterlunge«. Neben einzelnen Granulomen aus Epitheloid- und Langhans-Zellen ist eine Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen zu erkennen



Der **bronchoalveolären Lavage** (BAL) nach Allergenexposition wird große Beweiskraft bei der Diagnose der EAA zugebilligt. Das Differenzialzellbild zeigt wie bei der Sarkoidose eine starke Erhöhung der Lymphozyten (> 50 %), typischerweise mit deutlichem Überwiegen der Suppressor- bzw. zytotoxischen Zellen gegenüber den Helferzellen (erniedrigter CD4/CD8-Quotient). Asymptomatische allergenexponierte Menschen können eine ähnliche Zellverteilung haben.

Besonders bei jungen Kindern ist diese Konstellation häufig nicht nachweisbar (CD4/CD8 > 1.3). Bei zweifelhafter Diagnose aufgrund Klinik, Lungenfunktions- und Röntgenbefund sowie Nachweis spezifischer IgG-Antikörper ist daher eine BAL entbehrlich.

Das **Angiotensin-converting-Enzym** (ACE) im Serum, das vornehmlich als Aktivitätsparameter der Sarkoidose bekannt ist, kann u. a. auch im subakuten Stadium der EAA erhöht und für die Verlaufskontrolle der Krankheit nützlich sein.

Eine **Lungenbiopsie** ist im Rahmen der Diagnostik primär nicht notwendig, zumal es kein für die allergische Alveolitis spezifisches Substrat gibt: Im akuten Stadium dominieren lokale entzündliche Veränderungen, bedingt durch eine Infiltration mit Granulozyten (initial), Lymphozyten und Plasmazellen, v. a. im Bereich der Alveolarwände. Eine Exsudation in das Alveolarlumen ist meist spärlich oder fehlt ganz. Für das subakute Stadium ist die Bildung von Granulomen aus Epitheloid- und Langhans-Zellen charakteristisch (■ Abb. 12.6). Bei chronischem Verlauf kommt es zur Kollagenproduktion und Fibrosierung im Lungeninterstitium sowie zur Deformierung und Schrumpfung von Alveolen bis hin zur völligen Verödung des Lungenparenchyms.

! Bei progredientem Krankheitsgeschehen kann eine sorgfältige Gewebsanalyse, die neben der Lichtmikroskopie spezielle Untersuchungsverfahren wie Elektronenmikroskopie, Immunfluoreszenz und biochemische Verfahren zur Kollagentypisierung umfasst, ein wichtiger Bestandteil der Differentialdiagnostik bzw. Voraussetzung für eine adäquate Therapie sein.

### 12.2.5 Differenzialdiagnose

Abzugrenzen sind alle Erkrankungen, die mit einem persistierenden oder rezidivierenden Husten mit oder ohne obstruktive Komponente bzw. mit Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Tachypnoe einhergehen (Übersicht 12.3).

#### Übersicht 12.3. Differenzialdiagnose der allergischen Alveolitis

- Infektiöse interstitielle Pneumonien, z. B. Viren, Mykoplasmen, Chlamydien, Rickettsien, Pilze, Pneumocystis carinii, Legionellen
- Toxische Schädigung des Lungenparenchyms, z. B. Bestrahlung, Medikamente, Endotoxine aus der Umgebungsluft (Organic-dust-toxic-Syndrom), Innenraumnoxen
- Pneumokoniosen durch anorganische Stoffe
- Spezielle interstitielle Lungenerkrankungen (idiopathische Lungenhämosiderose, desquamative interstitielle Pneumonie Liebow, Mikrolithiasis, ▼



Alveolarproteinose, idiopathische diffuse Lungenfibrose (Hamman-Rich)

- Beteiligung des Lungeninterstitium bei verschiedenen Grunderkrankungen (Sarkoidose, systemischer Lupus erythematodes, Dermatomyositis, Morbus Hodgkin, Histiocytosis X u.a.)

## 12.2.6 Therapie und Prophylaxe

### Expositionsprophylaxe

- ! Wichtigste therapeutische Maßnahme ist die sofortige Unterbrechung der Allergenexposition.

Im Rahmen der weiteren Expositionsprophylaxe müssen alle denkbaren Allergenquellen in Betracht gezogen werden, beispielsweise bei der Beteiligung von Schimmelpilzen und thermophilen Bakterien: feuchte Wände, feuchtes Holz, Sägemehl, Wassertümpel, Biokompost, Topfpflanzen, Tierfutter, Bettfedern, Käse- und Wurstsorten mit Schimmelpilzauflagerungen. Ferner sind **Kreuzreaktionen** in Rechnung zu stellen; deshalb ist bei einer »Taubenzüchterlunge« auch der Kontakt mit Ziervögeln, Enten, Gänsen, Hühnern u. a. zu meiden.

### Medikamentöse Therapie

Zur Behandlung des floriden entzündlichen Prozesses wird die systemische Applikation eines Kortikosteroids, vorzugsweise Prednisolon, empfohlen. Die Dauer dieser Therapie hängt vom Krankheitsverlauf ab (Übersicht 12.4).

#### Übersicht 12.4. Therapie bei exogener allergischer Alveolitis

- Sofortige Allergenkenz (meist stationäre Aufnahme erforderlich), Sanierungsmaßnahmen, Vorbereitung späterer Expositionsprophylaxe (Kreuzreaktionen!)
- Prednisolon systemisch, initial (5–) 3 mg/kg/KG/Tag, allmähliche Reduzierung auf 0,5 mg/kg/KG/Tag, bis anhand von Funktionsuntersuchungen eine Stabilisierung zu verzeichnen ist; danach weitere Reduzierung auf etwa 0,2 mg/kg/KG/Tag bzw. alternierend 0,4 mg/kg. Therapiedauer insgesamt mindestens 3 Monate (Lungenfunktionskontrolle!)
- Nötigenfalls O<sub>2</sub>-Applikation, flankierende Maßnahmen (Antioxydanzien, Bronchospasmolytika)

Bei **progredientem Krankheitsgeschehen** ist zunächst die Prednisolondosis zu erhöhen. Bleibt eine Besserung aus

bzw. muss längerfristig mit einer Dosierung oberhalb der Cushing-Dosis behandelt werden, so kann eine »Pulstherapie« mit 10–30 mg/kg Prednisolon über 3–5 Tage (alle 4 Wochen) versucht werden. Ferner sollte eine eingehende Untersuchung einer repräsentativen und ausreichend großen Gewebprobe aus der Lunge erfolgen, die eine offene oder thorakoskopisch durchgeführte Lungenbiopsie voraussetzt.

Die sich anschließende weitergehende Therapie kann beispielsweise in einer Kombination von Prednisolon mit Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporin A, Methotrexat oder D-Penicillamin bestehen. Neue Hoffnungen richten sich auf Pentoxifyllin, das dem Fibrosierungsprozess entgegensteuern soll.

Bei fortschreitendem Krankheitsgeschehen kann eine O<sub>2</sub>-Langzeittherapie erforderlich werden. In dieser Situation, die meist mit einer spürbarer Einschränkung der Lebensqualität einhergeht, sollte man beginnen, gemeinsam mit dem Patienten und den Angehörigen über die Option einer **Lungentransplantation** nachzudenken.

Zur **Rezidivprophylaxe** ist neben der weitgehenden Ausschaltung des Allergens der Einsatz inhalativer Kortikosteroide zu erwägen, v. a. zum Schutz gegen die eingangs genannten Auslösemechanismen (Allergen, Infektion, Toxine) sowie bei deutlicher obstruktiver Komponente.

## 12.2.7 Prognose

Der Krankheitsverlauf wird entscheidend von der Dauer und der Intensität des Allergenkontakts beeinflusst. Da die Diagnose – wenn überhaupt – oft erst spät gestellt wird, sind Fibrosierungsprozesse, die nur teilweise oder gar nicht reversibel sind, nicht selten. Die Prognose der allergischen Alveolitis ist dementsprechend als mäßig bis ernst einzuschätzen.

## Literatur

- Bertorelli G, Bocchino V, Olivieri D (2000) Hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Mon* 14:120–136
- Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G et al. (2001) Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J* 18 (Suppl 32):81s–92s
- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (1993) Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen bei diffusen Lungenkrankheiten. *Pneumologie* 47:473–478
- Lindemann H, Keller F, Velcovsky HG (1982) Exogene allergische Alveolitis im Kindesalter. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd* 50:1–30
- Satake N, Nagai S, Kawatani A et al. (1993) Density of phenotypic markers on BAL T-lymphocytes in hypersensitivity pneumonitis, pulmonary sarcoidosis and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Eur Respir J* 6:477–482
- Sennekamp HJ (1999) Exogene-allergische Alveolitis. In: Schultze-Weninghaus G, Fuchs T, Bachert C, Wahn U (Hrsg) *Manuale allergologicum* V9, pp 1–68
- Yee WFH, Castile RG, Cooper A et al. (1990) Diagnosing bird fancier's disease in children. *Pediatrics* 85:848–852

## 12.3 Alveolarproteinosen

F. Brasch, K.-M. Müller

### Verwendete Abkürzungen

CproSP-C	C-terminales Propeptid der Proform des Surfactantprotein C
CPI	»chronic pneumonitis of infancy«
DIP	diapedetische (desquamative) interstitielle Pneumonie
GM-CSF	Granulozyten/Makrophagen-Koloniebildender Faktor
SP-A, -B, -C und -D	Surfactantproteine A, B, C und D
ProSP-B	Proform des Surfactantprotein B
ProSP-C	Proform des Surfactantprotein C
NproSP-C	N-terminales Propeptid der Proform des Surfactantprotein C
NSIP	nicht spezifische interstitielle Pneumonie
PAP	»pulmonary alveolar proteinosis«

Die Alveolarproteinosen (»pulmonary alveolar proteinosis«, PAP) sind seltene Lungenerkrankungen, die durch eine abnorme Anhäufung eines PAS-positiven Materials in den Alveolen gekennzeichnet sind und erstmals 1958 von Rosen und Kollegen bei Erwachsenen beschrieben wurden. Nach biochemischen Analysen handelt es sich bei dem intraalveolär akkumulierten Material um einen abnormen Surfactant, der vorwiegend aus (Phospho)lipiden und Surfactantproteinen besteht; die Erkrankung wird deshalb auch als Lipo- bzw. Phospholipoproteinose bezeichnet. Die Erkrankung kann prinzipiell in jedem Lebensalter auftreten, die Häufigkeitsgipfel liegen jedoch in der Neugeborenen-/Säuglingsperiode und zwischen dem 3. und 5. Lebensjahrzehnt.

### Klassifikation

Basierend auf den wissenschaftlichen Erkenntnissen der letzten Jahre zur Pathogenese wurde vorgeschlagen, die Alveolarproteinosen in 3 Klassen einzuteilen (Seymour 2002):

- kongenitale Alveolarproteinosen,
- erworbene Alveolarproteinosen und
- sekundäre Alveolarproteinosen.

Unter dem Begriff der kongenitalen Alveolarproteinosen werden nach diesem Vorschlag alle Erkrankungen subsumiert, die sich innerhalb der ersten 12 Lebensmonate manifestieren. Da die Alveolarproteinosen bei Neugeborenen und Säuglingen eine heterogene Gruppe darstellen und auch sekundäre Formen bei Säuglingen vorkommen können, ist eine weitere Subtypisierung der kongenitalen Alveolarproteinosen basierend auf klinischen, biochemi-

schen, molekulargenetischen und histomorphologischen Befunden notwendig (■ Tabelle 12.3).

### Klinische Befunde

Reife Neugeborene mit kongenitalen Alveolarproteinosen aufgrund eines hereditären SP-B-Mangels werden klinisch unmittelbar postnatal durch Stöhnen und eine Zyanose auffällig; sie entwickeln in der Folge eine schwere respiratorische Insuffizienz.

Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Alveolarproteinosen entwickeln häufig als erste Zeichen der Erkrankung Husten, eine reduzierte Belastbarkeit, Gewichtsverlust, Gedeihstörungen sowie langsam zunehmende Atembeschwerden. Nach längerem Verlauf kommt es zum Auftreten einer Zyanose sowie einer respiratorischen Insuffizienz.

### Radiologische Befunde

Bei erkrankten Neugeborenen ist die Röntgenthoraxaufnahme unspezifisch, Berichte über HR-CT-Befunde liegen bislang in der Literatur noch nicht vor. Bei Säuglingen und Kindern zeigt die HR-CT-Untersuchung in der Hälfte der Fälle ein interstitiell betontes Zeichnungsmuster. Bei Erwachsenen finden sich im HR-CT als typische Veränderungen Milchglasverschattungen sowie eine Verdickung der Interlobarsepten (»crazy paving«).

### Pathologisch-anatomische Befunde

Die Alveolarproteinosen sind histologisch durch die Akkumulation eines feingranulären PAS-positiven Materials in den Alveolen charakterisiert. Der typische BAL-Befund ist die milchig trübe Lavageflüssigkeit, die zytologisch durch ein granuläres eosinophiles Material mit schaumigen Makrophagen charakterisiert ist. Das granuläre Material ist typischerweise PAS-positiv, und in den schaumigen Makrophagen finden sich intrazelluläre Einschlüsse. Die nur selten erforderliche ultrastrukturelle Untersuchung zeigt in den Alveolen Zelldebris und typische konzentrisch geschichtete Phospholipidlamellen, die auch in der BAL-Flüssigkeit nachweisbar sind. Der Vergleich pathologisch-anatomischer Befunde offener Lungenbiopsien mit HR-CT-Befunden zeigte, dass es sich bei den Alveolarproteinosen um einen läppchenbetonten Prozess handelt, der disseminiert in der Lunge verteilt ist und dabei ein oder mehrere Lungenläppchen nebeneinander befällt. Das Lungengewebe zwischen den befallenen Läppchen ist histologisch weitgehend unauffällig. Eine intensive und homogene immunhistochemische Färbung des intraalveolär akkumulierten, feingranulären Materials für das Surfactantprotein A ist ein pathognomonischer Befund der Alveolarproteinosen. Durch den Einsatz von spezifischen Antikörpern gegen die Surfactantproteine B und C sowie deren Vorstufen ist es möglich, eine Subtypisierung der Alveolarproteinosen im Neugeborenen- und Säuglingsalter vorzunehmen (■ Tabelle 12.3).



■ Tabelle 12.3. Klassifikation der Alveolarproteinosen

	TYP I	TYP II	TYP III			
			a	b	c	d
Erkrankungsbeginn	Neugeborenenalter	Säuglingsalter	Neugeborenen-, Säuglings-, Kindes- und Erwachsenenalter			
Immunhistochemische und biochemische Befunde	intraalveoläre Akkumulation von SP-A		intraalveoläre Akkumulation von proSP-B Prozessierungszwischenstufen, SP-B, variablen Mengen an monomeren sowie oligomeren SP-C Formen und SP-D (vereinzelt Prozessierungszwischenstufen des proSP-C und bei seltenen kongenitalen Surfactantdefekten Fehlen von reifem SP-B)			
Assoziierte Lungenveränderungen	bei Beatmung mit hohen Drücken und Sauerstoffkonzentrationen Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie	variabel ausgeprägte interstitielle Fibrose, intraalveoläre Akkumulation von Makrophagen	keine			
Ursachen	<b>kongenital:</b> SP-B Mutationen (121ins2 usw.)	<b>kongenital:</b> SP-C Mutationen, kongenitale Surfactantdefekte, oder unklare Ätiologie	<b>kongenital:</b> Defekt der gemeinsamen Kette des GM-CSF/IL-3/IL-5-Rezeptors	<b>kongenital:</b> unklare Ätiologie	<b>erworben:</b> GM-CSF Autoantikörper, oder unklare Ätiologie	<b>sekundär:</b> Lysinurie, Fanconi-Anämie, Stäube, hämatologische Grunderkrankungen, usw.
Therapie	Lungentransplantation	experimentell: Lungenlavage, immunsuppressive Therapie, Lungentransplantation	allogene Stammzelltransplantation	Lungenlavage	Lungenlavage, bei Nachweis eines GM-CSF Autoantikörpers als Alternative: Applikation von GM-CSF; bei sekundärer PAP zusätzlich Beseitigung oder Therapie der Ursache	
Klinischer Verlauf	schwere respiratorische Insuffizienz, ohne Lungentransplantation letal	häufig schwere respiratorische Insuffizienz, häufig letal	wahrscheinlich nicht letal	unklar	in der Regel nicht letal	

Die differenzialdiagnostische Abgrenzung von Alveolarproteinosen gegenüber Pneumocystis-carinii-Pneumonien oder proteinreichen Lungenödemen, die ebenfalls PAS-positives intraaveoläres Material aufweisen, kann im Einzelfall problematisch sein. Durch den Einsatz immunhistochemischer Färbungen mit spezifischen Antikörpern gegen Surfactantproteine bzw. Pneumocystis carinii ist jedoch in der Regel eine eindeutige Diagnosestellung möglich.

### Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose der Alveolarproteinose im Erwachsenenalter beruht auf charakteristischen CT-Befunden in Kombination mit zytologischen Befunden der BAL-Flüssigkeit.

Zur weiteren Subtypisierung der Alveolarproteinosen, die entscheidende prognostische und therapeutische Bedeutung hat, sind bei Neugeborenen und Säuglingen jedoch biochemische, genetische und häufig auch histologische Untersuchungen notwendig.

Obwohl nach den Literaturdaten bei 75% der erkrankten Erwachsenen eine sichere Diagnosestellung nach dem radiologischen Befund und der Zytologie der BAL-Flüssigkeit möglich sein soll, konnte in einer von uns untersuchten Serie von mehr als 40 Patienten aus Deutschland und der Schweiz (Neugeborene, Säuglinge, Kinder und Erwachsene) nur bei einem einzigen Patienten die Diagnose ohne eine transbronchiale oder offene Lungenbiopsie gestellt werden. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, zwi-



schen einer diagnostischen und einer therapeutischen BAL zu differenzieren. Während die biochemischen Analysen der diagnostischen BAL oder des Trachealspirats bei Neugeborenen mit einer kongenitalen Alveolarproteinose aufgrund eines hereditären SP-B-Mangels (Fehlen von proSP-B und SP-B bei gleichzeitigem Nachweis eines N-terminal insufficienten prozessierten SP-C) die entscheidenden Befunde sind, ist die diagnostische BAL bei Säuglingen, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Alveolarproteinosen in vielen Fällen nicht richtungsweisend. Häufig lässt sich der charakteristische BAL-Befund einer milchig trüben Flüssigkeit erst an der therapeutischen Lavage erheben, die angesichts möglicher Komplikationen nicht zur primären Diagnosesicherung geeignet ist.

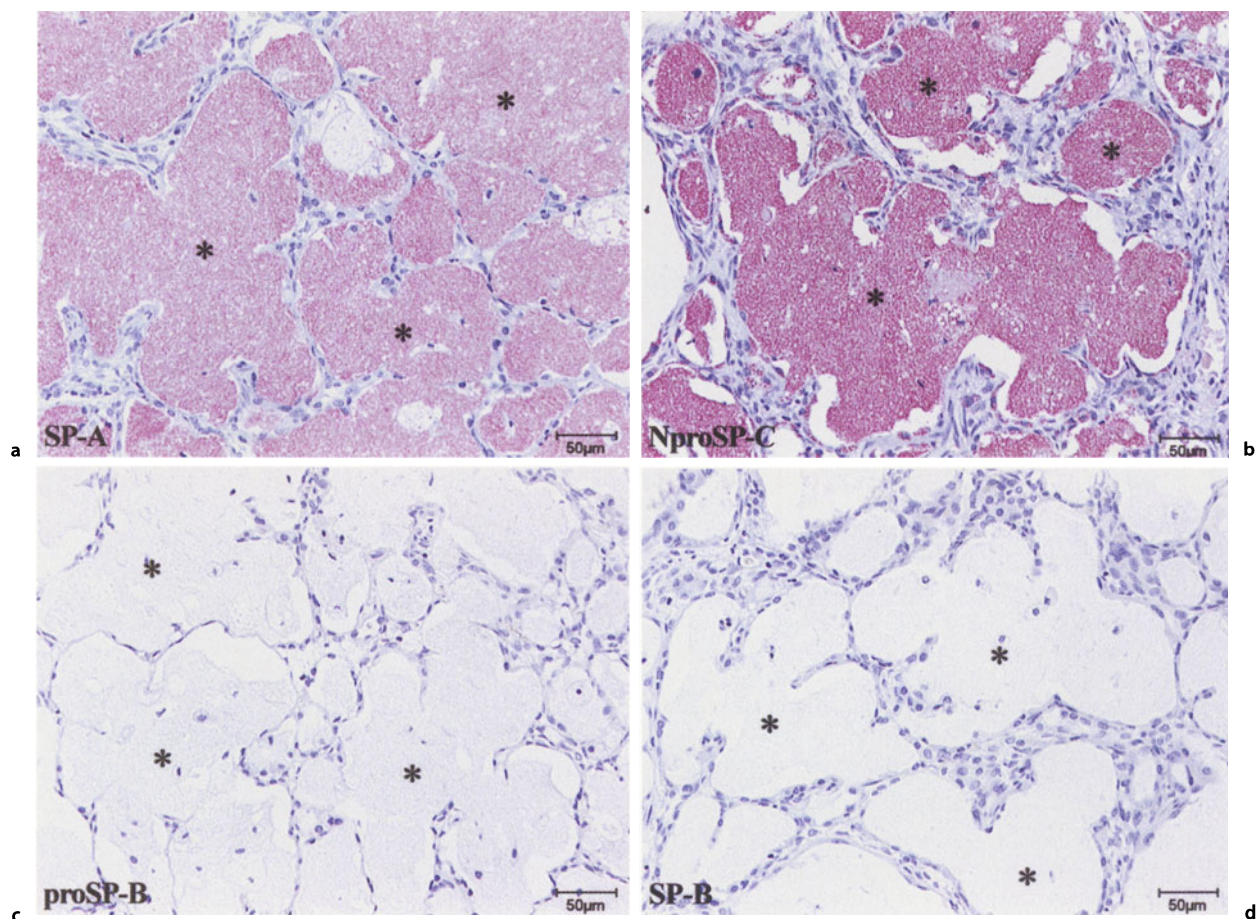
### 12.3.1 Kongenitale Alveolarproteinosen

Zu den kongenitalen Alveolarproteinosen gehören die neonatale Alveolarproteinose bei hereditärem SP-B-Man-

gel, die Alveolarproteinose bei einem Defekt der gemeinsamen  $\beta$ -Kette des GM-CSF/IL-3/IL-5-Rezeptors, die »aberranten« Alveolarproteinosen im Säuglingsalter mit begleitender interstitieller Lungenerkrankung und per definitionem auch die kryptogenen Alveolarproteinosen im Säuglingsalter.

#### Neonatale Alveolarproteinosen bei hereditärem SP-B-Mangel (Typ I)

Das Surfactantprotein B (SP-B) ist essenziell für die Surfactanthomöostase. In der Lunge wird die Proform des SP-B (proSP-B) von Typ-II-Pneumozyten und Clara-Zellen synthetisiert. Nur die Typ-II-Pneumozyten sind in der Lage, die Proform vollständig zu prozessieren und reifes SP-B mit den Lamellenkörperchen in den Alveolarraum zu sezernieren. Sowohl das N-terminale Propeptid des proSP-B als auch reifes SP-B sind in den Transport und die Prozessierung der Proform des SP-C involviert (■ Abb. 12.8a).



■ Abb. 12.7a–d. Typ-I-Alveolarproteinose bei einem Neugeborenen mit einer 122delT-Mutation des SP-B-Gens. Massive intraalveoläre Akkumulation a von SP-A und b eines N-terminal insufficienten prozessierten proSP-C (NproSP-C). c ProSP-B und d SP-B sind in der Lunge nicht nachweisbar. a–d Immunhistochemische Färbungen mit

spezifischen Antikörpern gegen SP-A, das N-terminale Propeptid des proSP-C (NproSP-C), die Proform des SP-B (proSP-B) und reifes SP-B unter Einsatz der APAAP-Methode mit dem Chromogen Neufuchsin (roter Farbstoff)

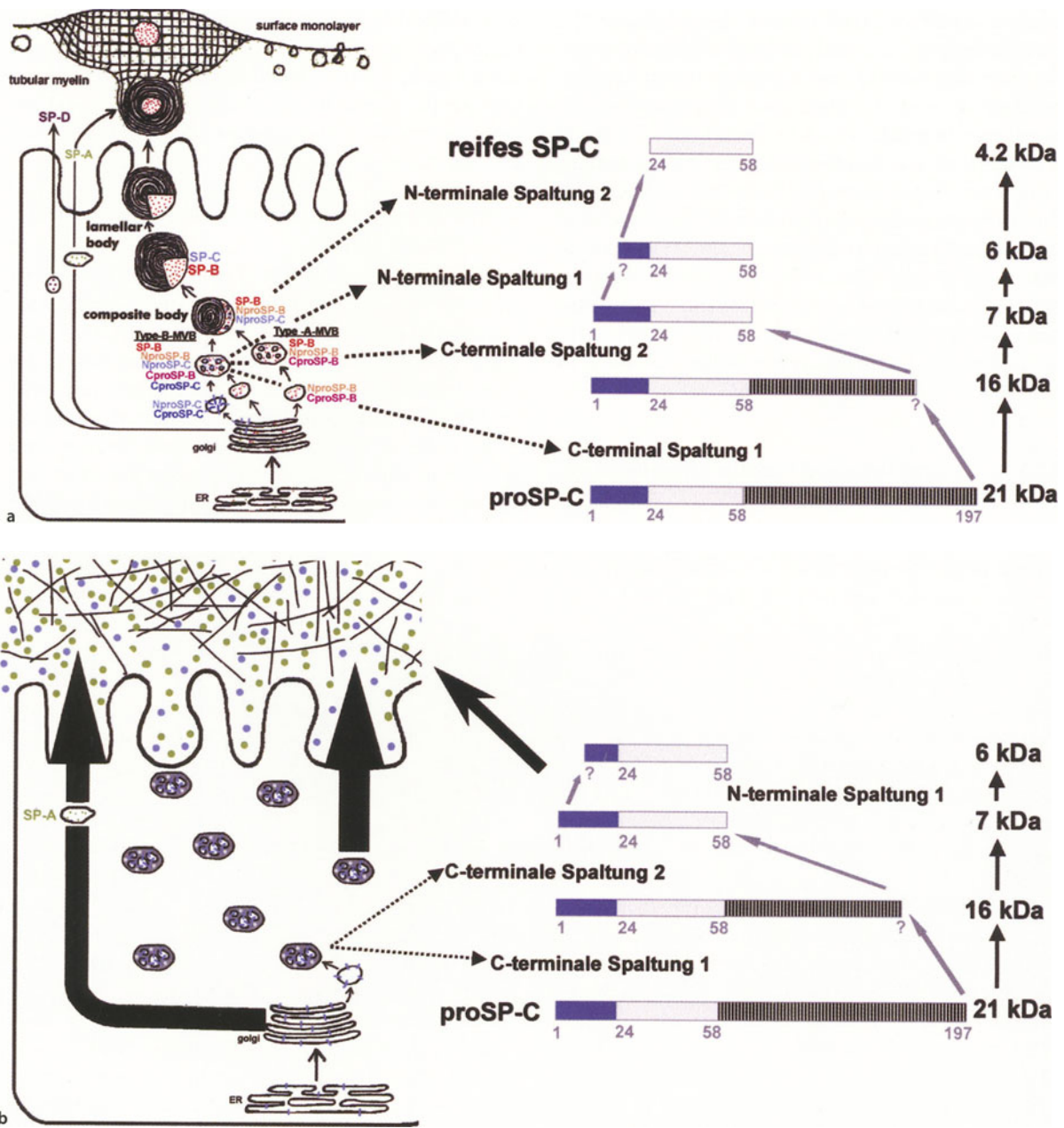


Abb. 12.8a, b. Verteilung der Surfactantproteine in Typ-II-Pneumozyten und dem alveolären Surfactant sowie Prozessie-

rungsschritte des proSP-C in Typ-II-Pneumozyten. a Unter physiologischen Bedingungen und b bei der Typ I Alveolarproteinose

Bislang sind bei Neugeborenen mit einem vollständigen SP-B-Mangel mehr als 21 Mutationen beschrieben worden. Die 121ins2-Mutation im Exon 4 des SP-B-Gens ist mit 50–60% die häufigste Mutation. Die Erkrankung manifestiert sich in der Regel bei am Termin geborenen reifen Neugeborenen in den ersten Lebensstunden mit Stöhnen und Auftreten einer Zyanose. In der Folge entwickeln die erkrankten Neugeborenen eine schwere beatmungspflichtige respiratorische Insuffizienz. Alle bislang identifizierten SP-B-Mutationen sind durch eine intraalveoläre Akkumulation von insuffizient prozessiertem proSP-C charakterisiert. Typisch für »nonsense« und »frameshift«

Mutationen sind das Fehlen von SP-B und proSP-B bei gleichzeitigem Nachweis einer intraalveolären Akkumulation eines N-terminal insuffizient prozessierten SP-C (~6–12 kDa proSP-C Prozessierungszwischenstufe) (Abb. 12.7, 12.8b). Während bei »missense«-Mutationen oder Mutationen mit »in-frame«-Deletionen oder -Insertionen proSP-B in Typ-II-Pneumozyten nachweisbar ist, findet man bei einzelnen SP-B-Mutationen (R252C, 1043ins3, C100G, C235R) auch SP-B in Typ-II-Pneumozyten und bei der 1043ins3-Mutation ebenso intraalveolär.

Die Untersuchung der Surfactantproteine kann sowohl am Trachealaspirat oder der BAL-Flüssigkeit als



auch immunhistochemisch an Lungenbiopsien erfolgen. Jeder von der typischen Konstellation (Fehlen von proSP-B und SP-B, Nachweis von insuffizient prozessiertem proSP-C) abweichende Befund sollte kritisch bewertet werden, da ein Fehlen von reifem SP-B nicht nur bei SP-B-Mutationen, sondern auch bei anderen seltenen kongenitalen Surfactantdefekten oder bei nichtrepräsentativen Proben beobachtet werden kann. Der alleinige Nachweis von Prozessierungszwischenstufen oder aberranten Formen des proSP-C ist alleine nicht beweisend für eine SP-B-Mutation, da diese Formen vereinzelt auch bei den **Typ-I- und Typ-II-Alveolarproteinosen** zu finden sind.

Dass der SP-B-Mangel ursächlich für die respiratorische Insuffizienz verantwortlich ist, belegen Untersuchungen an SP-B-knock-out-Mäusen. Aus klinischer Sicht kann die kongenitale Alveolarproteinose (Typ I) jedoch nicht nur durch das alleinige Fehlen von SP-B erklärt werden, da eine Surfactantsubstitutionstherapie mit Zusatz von SP-B auch nach vorausgegangener bronchoalveolärer Lavage nicht zu einer entscheidenden Befundverbesserung führt. Exogen zugeführtes reifes SP-B bei Neugeborenen mit einer 121ins2-Mutation reicht sich nicht in den Typ-II-Pneumozyten, sondern lediglich in den Alveolarmakrophagen an, was auf ein gestörtes Recycling des SP-B bei dieser Erkrankung hinweist. Obwohl der Nachweis des exogen zugeführten reifen SP-B in Alveolarmakrophagen bei gleichzeitigem Fehlen in den Typ-II-Pneumozyten typisch für diese Erkrankung ist, muss der Pathologe zur Vermeidung einer Fehldiagnose über eine vorausgegangene Surfactantsubstitutionstherapie informiert werden.

Die Surfactantsubstitutionstherapie, Glukokortikoide, spezielle Beatmungsformen einschließlich der extrakorporalen Membranoxygenierung und die inhalative NO-Therapie führen allenfalls zu einer vorübergehenden Besserung. Die einzige therapeutische Option ist bislang die Lungentransplantation. Als Therapie der Zukunft wird der Transfer des SP-B-Gens in die Typ-II-Pneumozyten diskutiert.

### »Aberrante« Alveolarproteinosen im Neugeborenen- und Säuglingsalter mit begleitender interstitieller Lungenerkrankung – »chronic pneumonitis of infancy« (Typ II)

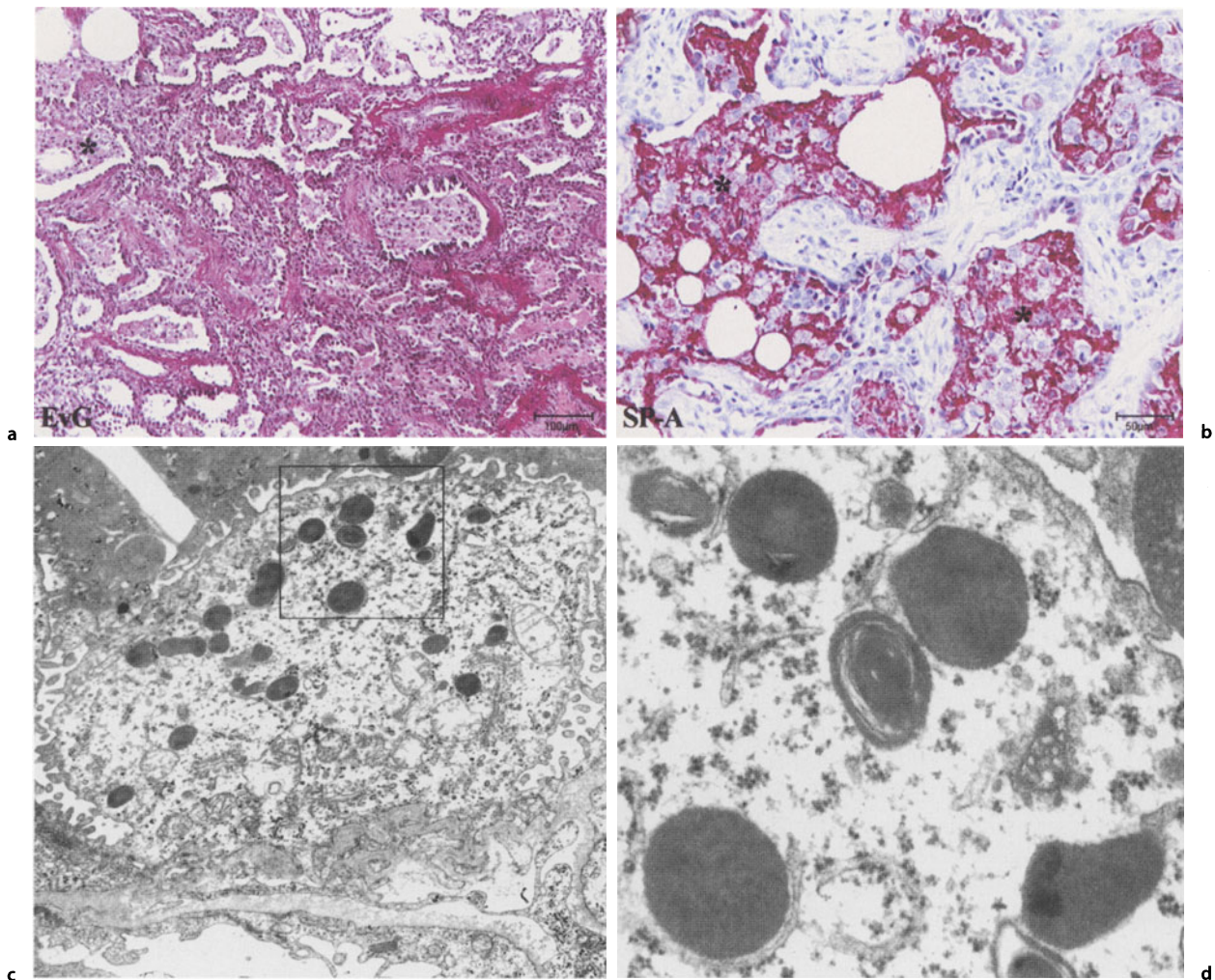
Bei diesem Krankheitsbild handelt es sich um eine Erkrankung von Neugeborenen und Säuglingen, die sowohl klinisch als auch pathologisch-anatomisch schwer zu diagnostizieren ist. Die pathologisch-anatomische Nomenklatur wird noch nicht einheitlich geführt.

Klinisch liegt bei den erkrankten Neugeborenen oder Säuglingen eine zunächst unklare Lungenerkrankung mit einer häufig beatmungspflichtigen respiratorischen Insuffizienz vor. Das Röntgenthoraxbild ist unspezifisch und auch die biochemischen Untersuchungen des Trachealates oder der BAL sind in der Regel nicht rich-

tungsweise. SP-B-Mutationen ließen sich bislang nicht nachweisen. In offenen Lungenbiopsien findet sich ein Kombinationsbild aus einer interstitiell akzentuierten zellreichen oder fibrosierenden Lungenerkrankung (ähnlich einer »cellular«/»fibrotic NSIP«, d.h. nicht spezifischen interstitiellen Pneumonie), einer kuboidalen Metaplasie der Alveolardeckepithelien (Hyperplasie und Hypertrophie der Typ-II-Pneumozyten), einer intralveolären Akkumulation von Alveolarmakrophagen (ähnlich einer »DIP«, d.h. »diapedetischen« (desquamativen) interstitiellen Pneumonie) und einer vermehrten intraalveolären Akkumulation eines abnormen Surfactant (ähnlich einer Alveolarproteinose). Bei den von uns untersuchten Fällen fand sich immunhistochemisch eine vermehrte intraalveoläre Akkumulation von SP-A, Prozessierungszwischenstufen des proSP-B, SP-B und SP-D wie sie für Alveolarproteinosen im Erwachsenenalter typisch ist. Während bei zwei Patienten heterozygote SP-C-Mutationen identifiziert wurden, fanden sich bei zwei weiteren Säuglingen transmissionselektronenmikroskopisch seltene bislang molekulargenetisch noch nicht charakterisierte kongenitale Surfactantdefekte, die durch abnorme (■ Abb. 12.9, F. Brasch und M. Griese, unveröffentlichte Beobachtung) oder fehlende Lamellenkörperchen in Typ-II-Pneumozyten charakterisiert sind. Bei einem Säugling mit einer heterozygoten SP-C-Mutation konnten wir neben einer intraalveolären Akkumulation eines C-terminal insuffizient prozessierten proSP-C (cave: bei Verwendung von nicht epitop-spezifischen proSP-C-Antikörpern ist eine Differenzierung zwischen einem N- oder C-terminalen insuffizient prozessierten proSP-C nicht möglich) auch monomere und oligomere Formen des SP-C nachweisen (■ Abb. 12.10). Die Bedeutung der oligomeren SP-C-Formen, die auch bei der **Typ III Alveolarproteinose** zu finden sind, ist bislang noch unklar. Der biochemische Nachweis eines reifen SP-C schließt somit die Diagnose einer SP-C-Mutation im Gegensatz zum hereditären SP-B-Mangel **nicht** aus. Die immunelektronenmikroskopischen Untersuchungen des Lungengewebes eines weiteren Säuglings mit einer SP-C-Mutation zeigten, dass es in einem Teil der Typ-II-Pneumozyten zur Bildung von homo- oder heteromeren proSP-C-Aggregaten kommt, die mit einer schweren Schädigung dieser Zellen einhergehen (■ Abb. 12.11; F. Brasch und P. Stevens, unveröffentlichte Beobachtung).

Während die meisten der Neugeborenen und Säuglinge in dieser Gruppe an einer respiratorischen Insuffizienz starben oder z. Z. auf eine Lungentransplantation warten, konnte bei einem Säugling mit einer heterozygoten SP-C-Mutation durch eine wiederholte therapeutische Lavage in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie ein bislang über fünf Jahre währender stabiler klinischer Verlauf bei normaler physischer und psychomotorischer Entwicklung erzielt werden (F. Brasch und M. Griese, unveröffentlichte Beobachtung).





■ Abb. 12.9a–d. **Typ-II-Alveolarproteinose** (»chronic pneumonitis of infancy«) bei einem Säugling mit einem seltenen **kongenitalen Surfactantdefekt**. a Teils zellulär, teils fibrotisch verdickte Alveolarsepten (»mixed cellular and fibrotic NSIP-pattern«), vermehrte intraalveoläre Akkumulation (\*) von Alveolarmakrophagen (»DIP-pattern«) und b intraalveoläre Akkumulation von SP-A (»PAP-pattern«).

c, d In den Typ-II-Pneumozyten ultrastruktureller Nachweis von abnormen Lamellenkörperchen in Form sog. »electron dense bodies«. (a EvG-Färbung; b immunohistochemische Färbung mit einem spezifischen Antikörper gegen SP-A; c, d Transmissionselektronenmikroskopie)

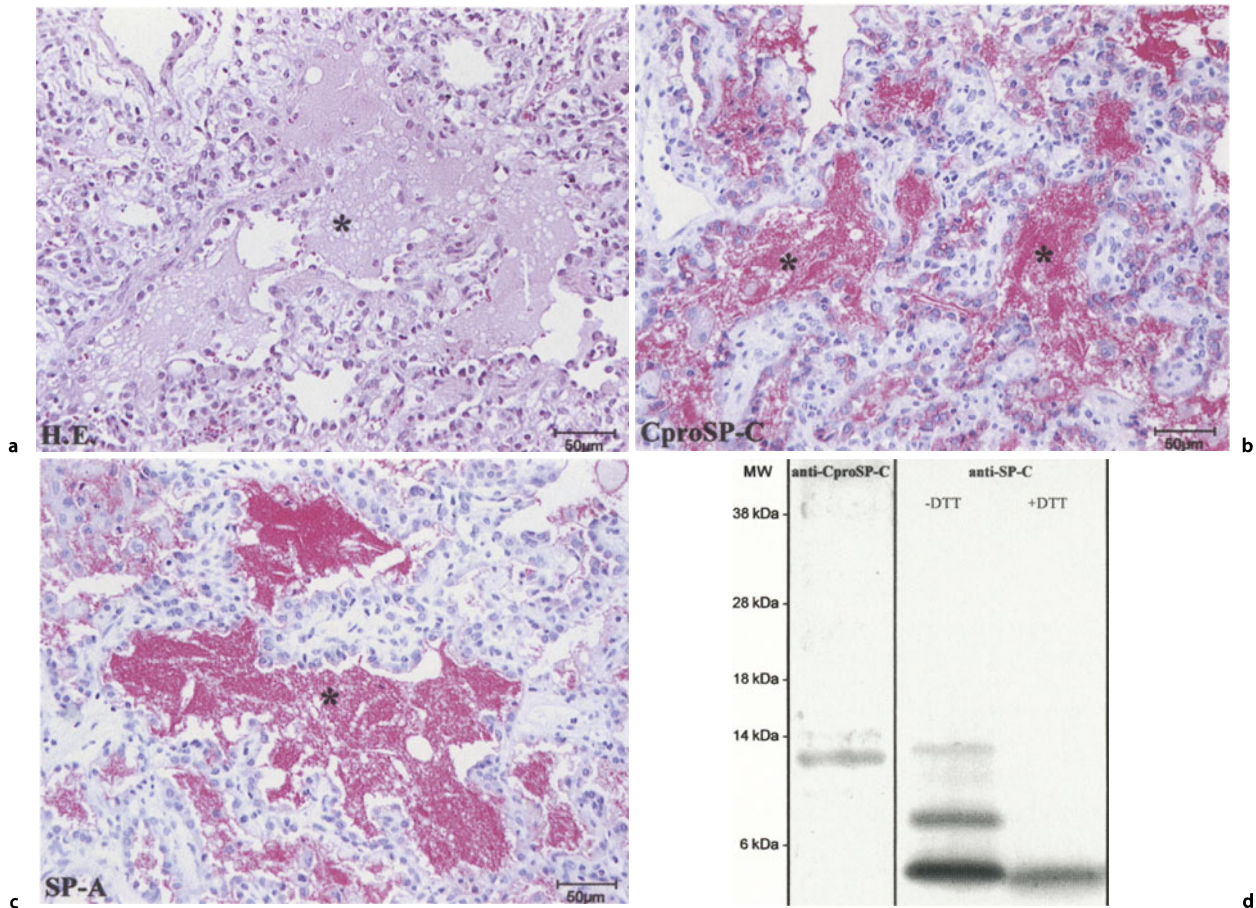
Ob diese Erkrankung abschließend als primäre »aberrante« Alveolarproteinose mit begleitender interstitieller Lungenerkrankung und DIP, »chronic pneumonitis of infancy« oder primäre interstitielle Lungenerkrankung (»NSIP«) klassifiziert wird, ist nur von akademischer Bedeutung. Die bisherigen Einzelfallbeobachtungen deuten jedoch darauf hin, dass es für die erkrankten Patienten wichtig ist, dass der behandelnde Pädiater bei seinen therapeutischen Überlegungen sowohl die interstitielle als auch die alveoläre Komponente der Erkrankung berücksichtigt. Die definitive Therapieentscheidung kann bei bislang fehlenden Therapiestudien nur individuell unter Berücksichtigung des klinischen und des im Vordergrund stehenden pathomorphologischen Bildes, bei dem die interstitielle oder alveoläre Komponente dominieren kann, erfolgen.

### Alveolarproteinosen bei einem Defekt der gemeinsamen $\beta$ -Kette des GM-CSF/IL-3/IL-5-Rezeptors (Typ IIIa)

GM-CSF und der GM-CSF-Rezeptor spielen bei der Regulation der Surfactanthomöostase eine entscheidende Rolle. Dass ein Fehlen von GM-CSF oder des GM-CSF-Rezeptors zur Entwicklung einer Alveolarproteinose führen kann, belegen Untersuchungen an GM-CSF- und GM-CSF-Rezeptor-knock-out-Mäusen.

Bislang wurde nur bei wenigen Kindern mit einer Alveolarproteinose, deren klinische Symptomatik in der Neonatalperiode begonnen hat, ein Defekt der gemeinsamen  $\beta$ -Kette des GM-CSF/IL-3/IL-5-Rezeptors identifiziert. Die klinischen und pathologisch-anatomischen Daten zu diesen Einzelfällen sind sehr spärlich; es ist nur bekannt, dass nach initialer Beatmung im weiteren Verlauf





■ Abb. 12.10a–d. **Typ-II-Alveolarproteinose** (»Chronic pneumonitis of infancy«) bei einem Säugling mit einer heterozygoten **SP-C-Mutation**. **a** Zellulär verbreiterte Alveolarsepten (»cellular NSIP-pattern«), **b** intraalveoläre Akkumulation (\*) von SP-A sowie **c** eines C-terminal (CproSP-C) insuffizient prozessierten proSP-C (»PAP-pattern«), **d** Biochemischer Nachweis des C-terminal insuffizient prozes-

sierten proSP-C sowie monomerer und oligomerer SP-C-Formen, die sich vollständig reduzieren lassen (+DTT). **(a)** H.E.-Färbung; **b, c** immunhistochemische Färbungen mit spezifischen Antikörpern gegen SP-A und das C-terminale Propeptid des proSP-C (CproSP-C); **d** Western-Blot der BAL-Flüssigkeit mit spezifischen Antikörpern gegen das C-terminale Propeptid des proSP-C [CproSP-C] und reifem SP-C

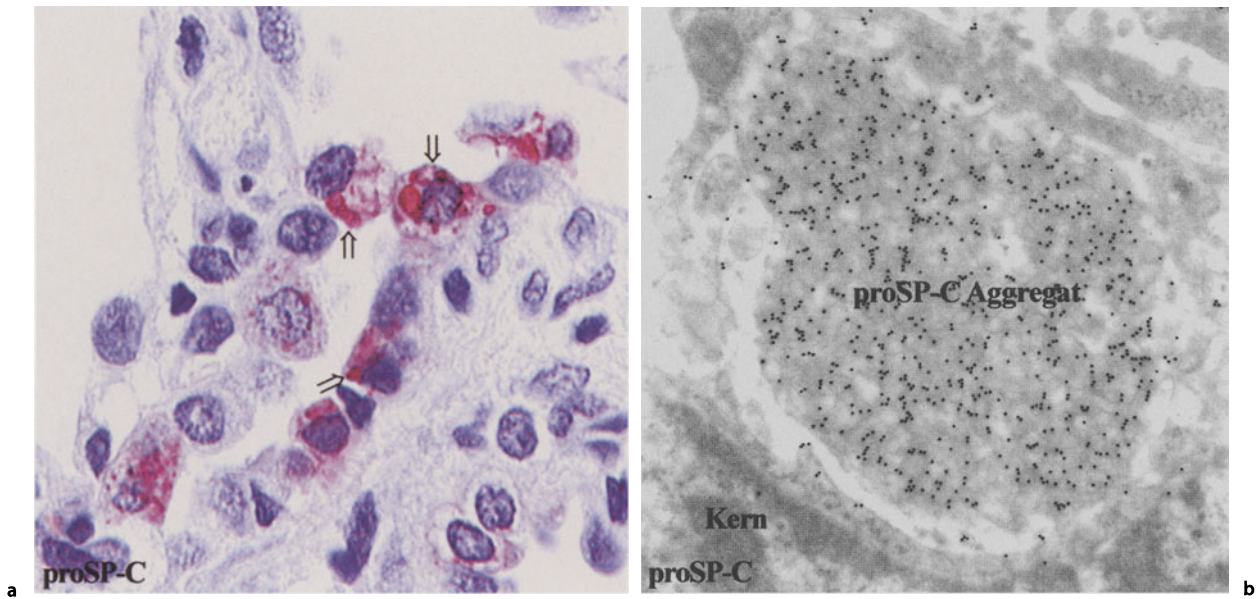
keine Sauerstoffabhängigkeit mehr vorlag. Die Charakterisierung des Defektes erfolgte bei diesen Patienten zwischen dem 1. und 22. Lebensjahr, was indirekt den Schluss zulässt, dass diese Form der Alveolarproteinose in Gegensatz zum hereditären SP-B-Mangel wahrscheinlich nicht letal verläuft. Durch eine allogene Stammzelltransplantation kann die Erkrankung erfolgreich behandelt werden.

### Kryptogene Alveolarproteinosen im Säuglingsalter ohne interstitielle Lungenerkrankung (Typ IIIb)

Nach histomorphologischen und biochemischen Befunden handelt es sich um »typische« Alveolarproteinosen, die wie die erworbenen (Typ IIIc) oder sekundären (Typ III d) Alveolarproteinosen (■ Tabelle 12.3) durch eine intraalveoläre Akkumulation von SP-A, Prozessierungszwischenstufen des proSP-B, SP-B und SP-D charakterisiert sind. Ob auch bei dieser Form variable Mengen an mono-

meren sowie oligomeren SP-C-Formen wie bei den **Typ IIIc** oder **Typ III d Alveolarproteinosen** auftreten, ist unklar, da Trachealspirat oder BAL-Flüssigkeit für biochemische Untersuchungen bislang nicht zur Verfügung standen und immunhistochemisch ein Nachweis von reifem SP-C mit den bislang verfügbaren Antikörpern nicht möglich ist. Klinisch manifestiert sich diese Erkrankung als unklare interstitielle Lungenerkrankung mit einer schweren respiratorischen Insuffizienz. Zusätzlich können die Säuglinge neurologische Symptome, pathologische Leberwerte und zahlreiche weitere Symptome ohne eine klinisch eruierebare Grunderkrankung aufweisen. Trotz der typischen pathomorphologischen Befunde in der offenen Lungenbiopsie waren bei beiden von uns beobachteten Fällen das klinische Gesamtbild und die radiologischen Veränderungen untypisch.





■ Abb. 12.11 a, b. Typ-II-Alveolarproteinose (»chronic pneumonitis of infancy«) bei einem Säugling mit einer heterozygoten SP-C Mutation. a Immunhistochemischer und b immun-elektronenmikroskopischer Nachweis von proSP-C Aggregaten in den Typ-II-

Pneumozyten (sog. »Aggresomen«). (a Immunhistochemische Färbung mit einem spezifischen Antikörper gegen proSP-C, b immun-elektronenmikroskopische Lokalisation des proSP-C unter Einsatz von kolloidalem Gold (10 nm Goldpartikel)

### 12.3.2 Erworbene Alveolarproteinosen (Typ IIIc)

Die erworbenen Alveolarproteinosen, die sich vornehmlich im Erwachsenenalter manifestieren und mehr als 90% aller Fälle ausmachen, werden in der Literatur auch als idiopathische Alveolarproteinosen bezeichnet und sind bislang bei allen untersuchten erwachsenen Patienten mit einem IgG-Autoantikörper gegen den Granulozyten/Makrophagen-Kolonie-bildenden Faktor (GM-CSF) assoziiert.

Die erworbene/idiopathische Alveolarproteinose kann im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter auftreten. Die histomorphologischen und immunhistochemischen Bilder sind identisch mit den kryptogenen Alveolarproteinosen im Säuglingsalter ohne interstitielle Lungenerkrankung (Typ IIIb) und den sekundären Alveolarproteinosen (Typ III d). Immunhistochemisch und biochemisch findet sich eine intraalveoläre Akkumulation von SP-A, Prozessierungszwischenstufen des proSP-B, SP-B, variablen Mengen an monomeren sowie oligomeren SP-C-Formen und SP-D (Abb. 12.12, 12.13). Selten lassen sich auch Prozessierungszwischenstufen des proSP-C nachweisen. Der alleinige Nachweis von Prozessierungszwischenstufen des proSP-C ist deshalb nicht spezifisch für einen hereditären SP-B-Mangel und muss im Gesamtkontext mit SP-B und proSP-B bewertet werden.

Die Therapie der Wahl ist die Lungenlavage. Bei Patienten mit einem nachgewiesenen GM-CSF-Autoantikörper, bei denen aufgrund einer schlechten respiratorischen Ausgangslage klinisch mit Komplikationen unter

einer Lavage gerechnet werden muss, ist die Applikation von GM-CSF eine therapeutische Alternative.

### 12.3.3 Sekundäre Alveolarproteinosen (Typ III d)

Die sekundäre Alveolarproteinose ist eine seltene Form, die im Rahmen einer lysinurischen Proteinintoleranz bei Säuglingen (familiäre Proteinintoleranz), bei Malignomen (z. B. Lymphome), hämatologischen Grunderkrankungen (z. B. Fanconi-Anämie, Leukämien), Autoimmunerkrankungen (z. B. Immunglobulin-A-Mangel, HIV) und nach Exposition gegenüber Stäuben oder Chemikalien (u. a. Silizium, Aluminium, Titan, Zement, Zellulosefasern, »oral navy blue«, Insektiziden) auftreten kann.

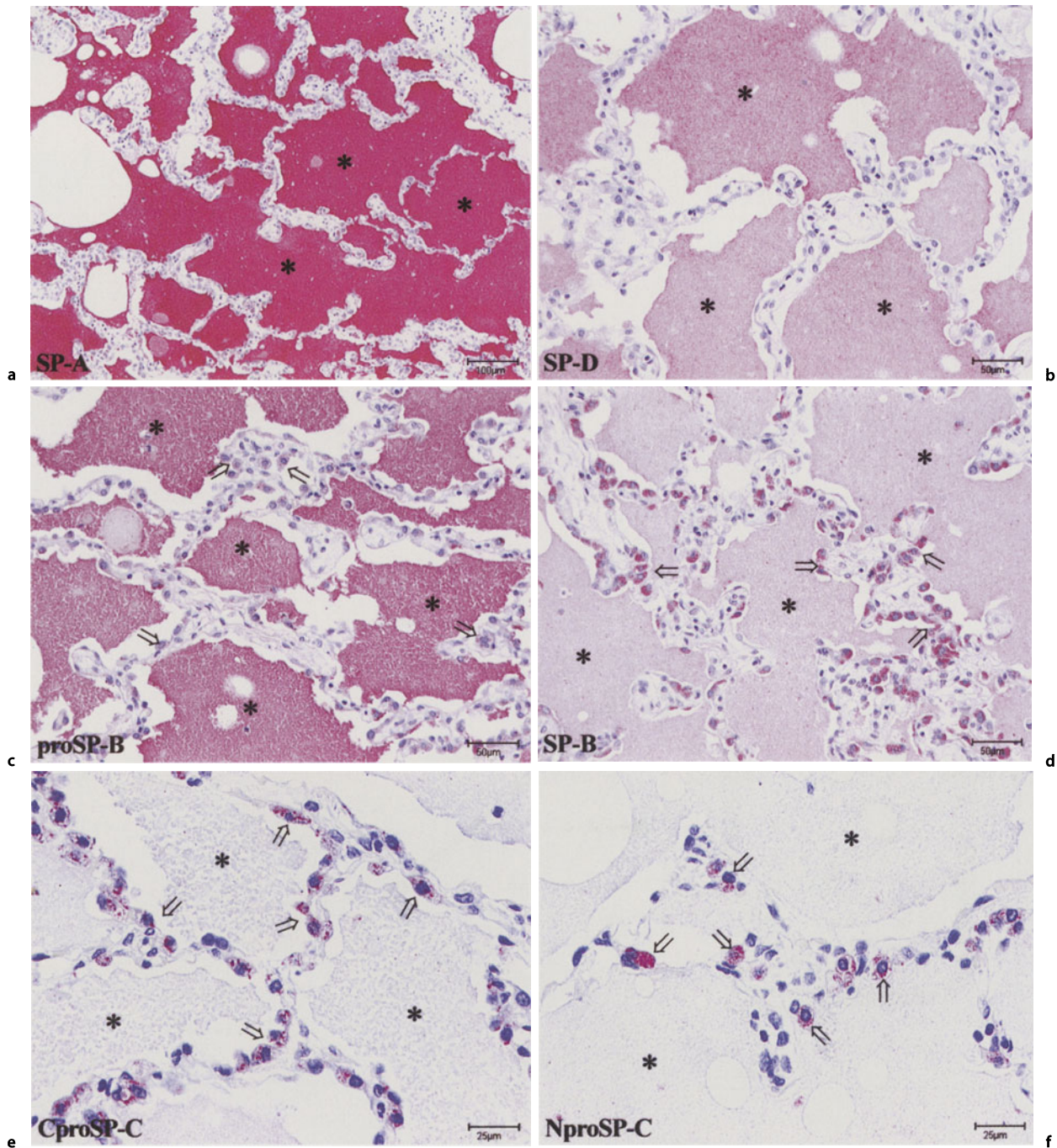
Das klinische Erscheinungsbild, die biochemischen und pathomorphologischen Befunde der sekundären Alveolarproteinosen sind identisch zur erworbenen Alveolarproteinose. Eine Zuordnung zu dieser Gruppe kann nur bei Fehlen eines GM-CSF-Autoantikörpers bzw. bei Nachweis einer entsprechenden Grunderkrankung oder der Exposition gegenüber Stäuben oder Chemikalien erfolgen.

Die Therapie der Wahl ist die Lungenlavage sowie die Beseitigung oder Behandlung der Ursache.

#### Pulmonale Komplikationen

Mit einer Alveolarproteinose assoziiert finden sich gelegentlich pulmonale Nocardiosen, typische oder atypische





■ Abb. 12.12a–f. **Typische immunhistochemische Befunde bei einer Typ-III-Alveolarproteinose.** Immunhistochemischer Nachweis einer intraalveolären Akkumulation (\*) a von SP-A, b von SP-D, c proSP-B und d von SP-B. e, f NproSP-C und CproSP-C sind in der Re-

gel nur zytosolisch in Typ-II-Pneumozyten (Pfeil) nachweisbar. (a–d) Immunhistochemische Färbungen mit spezifischen Antikörpern gegen SP-A, SP-D, die Proform des SP-B (proSP-B), reifes SP-B, und das C- sowie N-terminale Propeptid des proSP-C (CproSP-C und NproSP-C)

Mykobakterien, Aspergillosen oder Pneumocystis-carinii-Pneumonien sowohl bei HIV-positiven als auch -negativen Patienten. Ob Alveolarproteinosen ausschließlich einen prädisponierenden Faktor für die Entwicklung sekundärer Infektionen oder nicht auch umgekehrt Infektionen eine mögliche Ursache sekundärer Alveolarproteinosen darstellen, ist z. Z nicht abschließend zu beantworten.

#### Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine Alveolarproteinose:

- An eine Alveolarproteinose denken, auch wenn das klinische und das radiologische Bild untypisch sind!





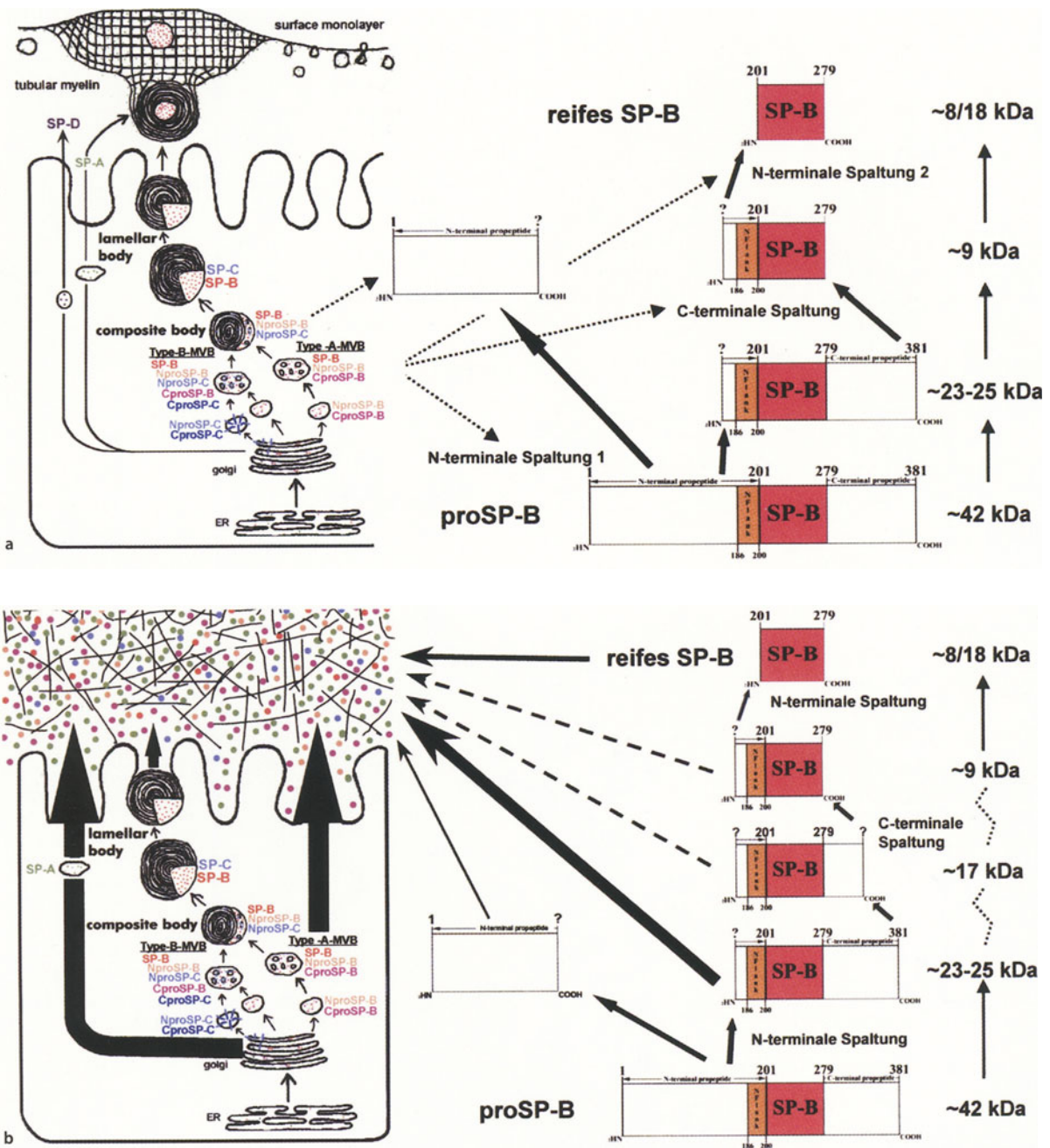


Abb. 12.13a, b. Verteilung der Surfactantproteine in Typ-II-Pneumozyten und dem alveolären Surfactant sowie Prozessie-

rungsschritte des proSP-B in Typ-II-Pneumozyten. a Unter physiologischen Bedingungen und b bei der Typ III Alveolarproteinose

— Gewinnung von Trachealaspirat oder Durchführung einer diagnostischen BAL für eine biochemische Analyse und Quantifizierung der Surfactantproteine (Prof. Dr. M. Griese, Dr. von Haunersches Kinderspital, Universitätskinderklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität, München, email: griese@pk-i.med.uni-muenchen.de). Die Proben für die Analyse sollten frühestens 10 Tage nach

Gabe exogener Surfactantpräparate gewonnen werden, da sie sonst nicht aussagekräftig sind.

— Bei Fehlen von SP-B im Trachealaspirat oder der BAL-Flüssigkeit muss eine weitergehende biochemische sowie molekulargenetische Analyse zum Nachweis oder Ausschluss von Spaltprodukten des proSP-C und einer SP-B-Mutation durchgeführt werden. Sofern die biochemischen Befunde

- nicht eindeutig sind, ist eine Lungenbiopsie zur Sicherung der Diagnose hilfreich.
- Bei vermehrtem Nachweis von SP-A, SP-B und SP-C im Trachealinspirat oder der BAL-Flüssigkeit ist eine Lungenbiopsie zur Diagnosestellung und zur Subtypisierung der Alveolarproteinose hilfreich (cave: **zusätzlich** zur Formalinfixierung des Hauptpräparates **immer** kleine würfelförmige Lungengewebsproben mit 1–2 mm Kantenlänge in glutaraldehydhaltigem Fixierungsmittel für die Elektronenmikroskopie asservieren, die zur Diagnose seltener kongenitaler Surfactantdefekte zwingend erforderlich ist). Zusätzlich sollte eine Blutuntersuchung sowohl auf eine Mutation der gemeinsamen  $\beta$ -Kette des GM-CSF/IL-3/IL-5-Rezeptors oder des SP-C als auch eines GM-CSF-Autoantikörpers erfolgen.
  - Die Beurteilung von Lungenbiopsien einschließlich Zusatzuntersuchungen mittels der Immunhistochemie und Transmissionselektronenmikroskopie gehören ausschließlich in die Hand eines Facharztes für Pathologie, da diese Zusatzbefunde zuverlässig nur im Gesamtkontext mit der Histomorphologie beurteilt werden können.
  - Zur Sicherung der Diagnose einer Alveolarproteinose und zur differentialdiagnostischen Abgrenzung zu einer **Pneumocystis-carinii**-Pneumonie oder einem proteinreichen Lungenödem sind zusätzliche Spezialfärbungen hilfreich.

## Literatur

- Bonfield TL, Russell D, Burgess S, Malur A, Kavuru MS, Thomassen MJ (2002) Autoantibodies against granulocyte macrophage colony stimulating factor are diagnostic for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 27(4):481–486
- Brown AP, Chang D, Rust K, Crouch EC (1996) Biosynthesis of surfactant protein D. Contributions of conserved NH<sub>2</sub>-terminal cysteine residues and collagen helix formation to assembly and secretion. *J Biol Chem* 271(31):18912–18919
- Cardoso WV, Itoh A, Nogawa H, Mason I, Brody JS (1997) FGF-1 and FGF-7 induce distinct patterns of growth and differentiation in embryonic lung epithelium. *Dev Dyn* 208(3):398–405
- Carraway MS, Ghio AJ, Carter JD, Piantadosi CA (2000) Detection of granulocyte macrophage colony stimulating factor in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 161(4 Pt 1):1294–1299
- Clark JC, Wert SE, Bachurski CJ, Stahlman MT, Stripp BR, Weaver TE et al. (1995) Targeted disruption of the surfactant protein B gene disrupts surfactant homeostasis, causing respiratory failure in newborn mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 92(17):7794–7798
- Davidson JM, Macleod WM (1969) Pulmonary alveolar proteinosis. *Br J Dis Chest* 63(1):13–28
- Dirksen U, Nishinakamura R, Groneck P, Hattenhorst U, Noguee L, Murray R et al. (1997) Human pulmonary alveolar proteinosis associated with a defect in GM-CSF/IL-3/IL-5 receptor common beta chain expression. *J Clin Invest*, 100(9):2211–2217
- Dirksen U, Moritz T, Burdach S, Flasshove M, Hanenberg H (1999) Fanconi anemia and beta c deficiency-associated pulmonary alveolar proteinosis as two hereditary diseases of childhood which are potentially curable by stem cell gene therapy but require different therapeutic approaches. *Klin Padiatr* 211(4):329–335
- Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M, Ream B, Rashid A, Bronson RT et al. (1994) Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science* 264(5159):713–716
- Dranoff G, Mulligan RC (1994) Activities of granulocyte macrophage colony stimulating factor revealed by gene transfer and gene knockout studies. *Stem Cells* 12 (Suppl 1):173–182
- Griese M, Tredano M, Nicolai M, Bahuau M (2002) Molekulare Grundlagen und Klinik der pulmonalen Alveolarproteinosen. *Dtsch Arztebl* 99(15):1013–1023
- Hamvas A, Cole FS, deMello DE, Moxley M, Whitsett JA, Colten HR et al. (1994) Surfactant protein B deficiency: antenatal diagnosis and prospective treatment with surfactant replacement. *J Pediatr* 125(3):356–361
- Hamvas A, Noguee LM, Mallory-GB J, Spray TL, Huddleston CB, August A et al. (1997) Lung transplantation for treatment of infants with surfactant protein B deficiency. *J Pediatr* 130(2):231–239
- Hamvas A, Noguee LM, deMello DE, Cole FS (1995) Pathophysiology and treatment of surfactant protein-B deficiency. *Biol Neonate* 67 (Suppl 1):18–31
- Katzenstein AL, Gordon LP, Oliphant M, Swender PT (1995) Chronic pneumonitis of infancy. A unique form of interstitial lung disease occurring in early childhood. *Am J Surg Pathol* 19(4):439–447
- Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, Thomassen MJ, Stoller JK (2000) Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 161(4 Pt 1):1143–1148
- Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, Uchida, Kanegasaki S, Yamada Y et al. (1999) Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte macrophage colony stimulating factor. *J Exp Med* 190(6):875–880
- Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, Tsuchiya T, Watanabe J, Yamada Y et al. (2000) Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 162(2 Pt 1):658–662
- Mahut B, Delacourt C, Scheinmann P, De Blic J, Mani TM, Fournet JC et al. (1996) Pulmonary alveolar proteinosis: experience with eight pediatric cases and a review. *Pediatrics* 97(1):117–122
- Nishinakamura R, Nakayama N, Hirabayashi Y, Inoue T, Aud D, McNeil T et al. (1995) Mice deficient for the IL-3/GM-CSF/IL-5 beta c receptor exhibit lung pathology and impaired immune response, while beta IL3 receptor-deficient mice are normal. *Immunity* 2(3):211–222
- Noguee LM, de Mello DE, Dehner LP, Colten HR (1993) Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 328(6):406–410
- Noguee LM, Garnier G, Dietz HC, Singer L, Murphy AM, deMello DE et al. (1994) A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. *J Clin Invest* 93(4):1860–1863
- Noguee LM (1997) Surfactant protein-B deficiency. *Chest* 111 (Suppl 6):1295–1355
- Noguee LM, Wert SE, Proffitt SA, Hull WM, Whitsett JA (2000) Allelic heterogeneity in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 161(3 Pt 1):973–981
- Noguee LM, Dunbar AE III, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA (2001) A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 344(8):573–579



- Prakash UB, Barham SS, Carpenter HA, Dines DE, Marsh HM (1987) Pulmonary alveolar phospholipoproteinosis: experience with 34 cases and a review. *Mayo Clin Proc* 62(6):499–518
- Rosen SH, Castleman B, Liebow AA (1958) Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med* 258(23):1123–1142
- Ruano ML, Perez GJ, Casals C (1998) Effect of acidic pH on the structure and lipid binding properties of porcine surfactant protein A. Potential role of acidification along its exocytic pathway. *J Biol Chem* 273(24):15183–15191
- Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR et al. (2001) Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 163(2):524–531
- Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years (2002) *Am J Respir Crit Care Med* 166(2):215–235
- 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 Lett* 442(2–3):246–250
- Thomas AQ, Lane K, Phillips J, III, Prince M, Markin C, Speer M et al. (2002) Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular non-specific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med* 165(9):1322–1328
- Wallot M, Wagenvoort C, deMello D, Muller KM, Floros J, Roll C (1999) Congenital alveolar proteinosis caused by a novel mutation of the surfactant protein B gene and misalignment of lung vessels in consanguineous kindred infants. *Eur J Pediatr* 158(6):513–518

## 12.4 Lungenhämosiderose

N. Teig

Eine **diffuse alveoläre Blutung (DAB)** tritt bei schweren Schädigungen der alveolokapillären Membran auf. Bei wiederholter oder dauerhafter Einwirkung der schädigenden Noxen entsteht eine **Lungenhämosiderose (LHS)** als chronische Erkrankung des Lungeninterstitiums. Sind die Ursachen dafür nicht bekannt, so spricht man von einer **idiopathischen LHS**.

### 12.4.1 Epidemiologie

Die LHS ist eine seltene Erkrankung und eine seltene Ursache für Hämoptysen. Die idiopathische Form manifestiert sich in 80 % der Fälle vor dem 15. Lebensjahr und kann schon bei jungen Säuglingen beobachtet werden. Die jährliche **Neuerkrankungsrate** wurde in Schweden auf 1:100 000 geschätzt.

### 12.4.2 Pathogenese und Histologie

#### Blutungsmechanismus

Die Schädigung der alveolokapillären Membran kann sowohl auf seiten der Alveole beginnen (eingeatmete Noxen) als auch auf der Seite der Kapillaren (z. B. Antibasalmembranantikörper). Der Austritt von Erythrozyten aus alveolären Kapillaren kommt durch prinzipiell 3 Mechanismen zustande:

- vermehrte **Gefäßpermeabilität** der Alveolokapillaren
  - mit Infiltration von Entzündungszellen (Kapillaritis),
  - ohne Kapillaritis;
- erhöhter **pulmonalkapillärer Druck**
  - mit erhöhtem linksatrialem Druck (hämorrhagisches Lungenödem)
  - mit normalem linksatrialem Druck;
- **Gerinnungsstörung**.

#### Blutungsfolgen

Einblutungen in die Alveolen inaktivieren akut Surfactant und verlegen Alveolen und Bronchiolen. Innerhalb von Stunden wird das Hämoglobin durch sessile Alveolarmakrophagen phagozytiert und in Form von **Hämosiderin** gespeichert. Diese zerfallen bei rezidivierenden Blutungsereignissen und setzen Hämosiderin frei, das an kollagene oder elastische Faserstrukturen gebunden wird. Die Organisation des ausgetretenen Blutes führt zu einer **interstitiellen Entzündung** mit Zellinfiltration und schließlich Fibrosierung der alveolokapillären Transitstrecke. Die Bindung von Hämosiderin an Faserstrukturen und die

träge Rezirkulation der hämosiderinbeladenen Makrophagen führt bei häufigen Blutungsereignissen zu einer Sequestration von Eisen in der Lunge und schließlich zur mikrozytären Anämie.

#### Kapillaritis

Über verschiedene autoimmunologische Mechanismen im Rahmen von Vaskulitiden (Antibasalmembranantikörper, Immunkomplexe, T-Zell-Autoreaktivität) kann das Endothel geschädigt werden. Die vermehrte Permeabilität sowie Thrombosen im kapillären Strömungsbereich resultieren im Austritt von Erythrozyten ins Interstitium und die Alveolen.

#### Idiopathische Lungenhämosiderose

Der Mechanismus der LHS bei fehlender Kapillaritis ist z. Z. noch ungeklärt. Elektronenoptische Befunde zeigen eine diffuse Alveolenschädigung, ohne dass der primäre Ort der Schädigung ersichtlich ist: Die morphologischen Bilder sind oft nur vorübergehend nachweisbar und aus ihnen ist nicht erkennbar, ob sie Folge oder Ursache der Blutung widerspiegeln. Die Basalmembran zwischen Epithel und Endothel ist gebrochen, die Basalmembranfibrillen sind aufgefasert und verdickt, die Pneumozyten Typ I sind abgeschilfert und degeneriert mit Hyperplasie der Pneumozyten Typ II. Immunkomplexe werden bei der idiopathischen LHS im Gegensatz zum Goodpasture-Syndrom nicht gefunden.

Neuere histopathologische Studien konnten zeigen, dass bei einem Teil der Patienten mit idiopathischer LHS doch entzündliche Veränderungen nachweisbar sind wie sie bei der »pauci-immunen« isolierten pulmonalen Kapillaritis gefunden werden. Diese Beobachtung, das Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie im akuten Stadium, und der beschriebene Übergang in definierte autoimmune Syndrome bei einigen Patienten sowie die überzufällige Assoziation mit organbezogenen Autoimmunerkrankungen (Zöliakie, Hashimoto-Thyreoiditis, Autoimmunhämolyse) machen eine immunologisch vermittelte Schädigung der alveolokapillären Membran auch bei der idiopathischen LHS wahrscheinlich.

In der Literatur finden sich Berichte über familiäre, epidemische und endemische Häufungen der idiopathischen LHS, weshalb die Einwirkung **exogener Faktoren** (Insektizide, Infektionen, Schimmelpilztoxine) auf der Grundlage einer **genetischen Disposition** (hypererge Reaktion, Lungenvorschädigung) diskutiert wird. Beim Goodpasture-Syndrom sind exogene Triggerfaktoren für akute Blutungen gut belegt (Tabakrauch, flüchtige Kohlenwasserstoffe), im arbeitsmedizinischen Bereich ist eine Lungenhämosiderose durch wiederholte Einwirkung von Trimellitinanhydrid auf Grundlage einer hyperergen Reaktion bekannt.



### Rolle von Schimmelpilz-Toxinen

In den USA wurde kürzlich eine Kleinepidemie akuter alveolärer Blutungen bei Säuglingen und jungen Kleinkindern beschrieben und in extenso analysiert. Dabei fand sich in der Wohnung betroffener Kinder überzufällig häufig ein Befall mit dem Schimmelpilz *Stachybotrys chartarum* (sive *atra* sive *alternans*), der Toxine produziert, die im Tiermodell eine diffuse Schädigung der alveolokapillären Membran erzeugen. In einem Fall konnte dieser Pilz aus der bronchoalveolären Lavage eines Kindes mit pulmonaler Häm siderose angezüchtet werden. Zur Zeit ist noch unklar, ob dieser Pilz lediglich ein Marker für eine bestimmte häusliche Risikoumgebung oder eine neue Ursache für eine akute Lungenblutung sein kann. Der Pilz wächst besonders gut auf feuchten Tapeten und in feuchtem Stroh.

Es gibt Hinweise, dass nach erfolgter akuter diffuser Lungenblutung noch über Monate hinweg eine Störung der alveolokapillären Integrität zurück bleibt und in der Folge auch sonst in dieser Hinsicht unschädliche exogene Noxen (insbesondere Tabakrauch und einfache Infekte) zu einem Blutungsrezidiv führen können. Dies könnte bei der idiopathischen LHS eine ätiologische Verbindung zwischen akuter Blutung und der Entwicklung einer chronischen Erkrankung im Sinne einer Häm siderose darstellen.

### Heiner-Syndrom

Heiner brachte die idiopathische LHS mit dem Nachweis von IgG-Antikörpern gegen Kuhmilch als Immunkomplexerkrankung in die Diskussion. Dies muss als ätiologisches Konzept in Frage gestellt werden. Die vorliegenden ausschließlich anekdotischen Daten zeigen, dass ein Teil der so klassifizierten Kinder auch nach Elimination von Kuhmilch aus der Nahrung rezidivierende Blutungsereignisse zeigt, dass auch Kinder ohne erhöhte Kuhmilch-IgG-Titer auf eine kuhmilchfreie Diät scheinbar ansprechen, dass Säuglinge mit akuter diffuser alveolärer Blutung statistisch niedrigere Kuhmilch-IgG-Werte als Kontrollkinder haben und dass der Großteil der Kinder mit Kuhmilchantikörpern überhaupt keinerlei Symptome zeigt.

Es gibt Berichte über alveoläre Blutungen, die durch Gabe von Kuhmilch reproduzierbar provoziert werden konnten. Diskutiert wird dabei eine Immunreaktion Typ IV ohne Nachweis spezifischer IgE- oder IgG-Antikörper. Es muss davon ausgegangen werden, dass dies eine eher seltene Ursache für eine LHS ist.

Die Assoziation der LHS mit einer Zoeliakie ist hingegen besser dokumentiert. Der Nachweis, dass Antikörper gegen Basalmembranbestandteile sowohl von Dünndarm als auch Alveolen dabei eine Rolle spielen, ist bislang jedoch noch nicht gelungen.

### Pulmonalkapilläre Druckerhöhung

Bei Patienten mit pulmonalem Venookklusivsyndrom, pulmonaler Hämangiomasose, Lungenvenenfehlbildung mit Obstruktion und allen Krankheitsprozessen mit erhöhtem linksatrialen Druck kommt es durch Ansteigen des transcapillären Filtrationsdruckes zum Austritt von Erythrozyten. Das pulmonale Venookklusivsyndrom zeigt histologisch einen Verschluss der Lungenvenolen durch Intimaproliferation und organisierte Thromben, bei der pulmonalen Hämangiomasose kommt es zu kavernen Kapillarwucherungen mit Kompression der Lungenvenolen und postkapillärer Druckerhöhung.

Gerinnungsstörungen sind eine seltene Ursache für alveoläre Blutungen. Lediglich bei malignen hämatologischen Erkrankungen mit Thrombopenie und schwerer Sepsis oder antikoagulierten Patienten mit Vitium cordis kann dies gelegentlich beobachtet werden.

### 12.4.3 Klinik

Klassisch ist die Trias

- rezidivierende Hämoptysen,
- Eisenmangelanämie,
- alveoläre Infiltrate.

Diese Symptome können auch isoliert auftreten oder es finden sich als Leitsymptome eine Belastungsdyspnoe Hustenepisoden die als rezidivierende Pneumonien fehlgedeutet werden. Bei Kleinkindern können auch lediglich eine Hämatemesis oder okkultes Blut im Stuhl hinweisend sein. Nicht immer kann eine Hämoptysis beobachtet werden und die Menge des expektorierten Blutes ist aufgrund der schnellen alveolären Clearance oft erstaunlich gering.

Für die ätiologische Zuordnung ist es wichtig auch begleitende Beschwerden und Befunde zu achten (Übersicht 12.5). Auskultatorisch sind endinspiratorische feinblasige Rasselgeräusche typisch und eine frequente flache Atmung. Bei akuten Einblutungen kann Fieber wie bei infektiösen Pneumonien beobachtet werden. Die Akute-Phase-Proteine sind in der Regel nur leicht erhöht.

Radiologisch zeigen sich im akuten Stadium weiche, manchmal wandernde bilaterale alveoläre Infiltrate, v. a. in den Unterfeldern, die sich bei einmaliger Blutung binnen weniger Tage vollständig zurückbilden. Bei rezidivierenden Blutungsereignissen bleibt eine – ebenfalls basal betonte – retikuläre oder feinnoduläre interstitielle Zeichnung (■ Abb. 12.14), bei postkapillär bedingten Formen ist das Pulmonalissegment prominent. Im HRCT des Thorax zeigt sich ein Milchglasphänomen, das bilateral vornehmlich im Unterlappen nachweisbar ist

### Übersicht 12.5. Klinische und laborchemische Untersuchungen zur Differenzialdiagnose der Lungenhämosiderose

- **Anamnese:**  
Medikamente, Thrombosen in Eigen- oder Familienanamnese, extrapulmonale Vorerkrankungen, Gelenkbeschwerden
- **Klinische Untersuchung:**  
Lebergröße, gestaute Halsvenen, Herzgeräusch, Gelenkveränderungen, eitrige Rhinitis, Struma, Exantheme, Splenomegalie, Lymphknotenvergrößerungen, Hautblutungen
- **Routinelaborwerte:** BSG, IgG, CRP, Leukozyten, Fe, Ferritin, LDH, AST, ALT, GT, CHE, plasmatische Gerinnung, Thrombozyten, Hb
- **Autoimmunmarker:** Antinukleäre AK (ANA), Anti-Cytoplasmatische Antikörper (p-ANCA, c-ANCA), Anti-Myeloperoxidase-Antikörper, Antibasalmembran-AK, Anti-Phospholipid-AK (IgG, IgM), Anti-Gliadin/Endomysium-AK
- **Nierenwerte:** Kreatinin, Urineiweiß, Urinsediment
- **Ammoniak im Plasma**

(Abb. 12.15). Mittels **Farbdoppler-Echokardiographie** kann der pulmonalarterielle Druck abgeschätzt werden, der bei den postkapillären Formen primär erhöht ist, bei allen anderen Formen erst im Verlauf der fortgeschrittenen Fibrosierung infolge alveolärer Hypoxie ansteigt.

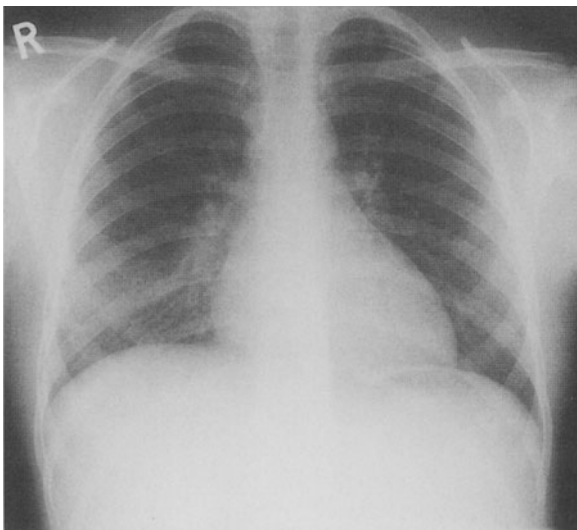


Abb 12.14. Thoraxröntgenbild eines 8-jährigen Jungen mit idiopathischer Lungenhämosiderose. Bilaterale alveoläre und interstitielle Infiltrate, die zunächst als rezidivierende Pneumonien fehlgedeutet wurden

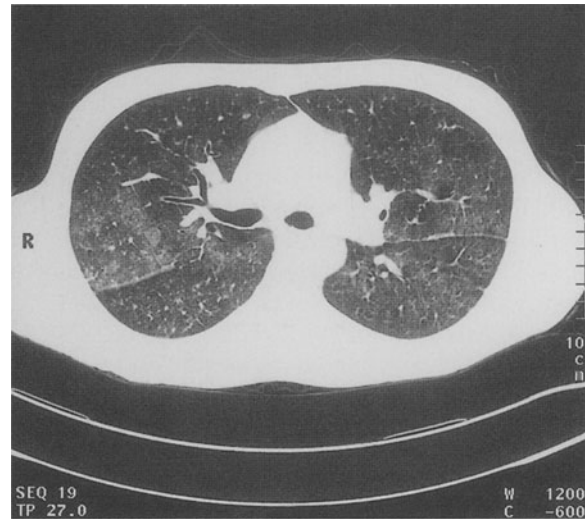


Abb 12.15. Hochauflösendes Thorax-CT eines 15-jährigen Jungen mit Morbus Wegener und Hämoptoe. In beiden Unterfeldern zeigt sich ein Milchglasphänomen. (Mit freundlicher Genehmigung durch Prof. Dr. O. Köster, Bochum)

#### Lungenfunktion

Eine frische Blutung führt zu einer gemischten Ventilationsstörung (durch Blut im Bronchialsystem und den Alveolen) im weiteren Verlauf entwickelt sich eine **restriktive Ventilationsstörung**. Die **CO-Diffusion** ist im akuten Stadium erhöht, da intraalveoläres Hämoglobin CO bindet und so eine hohe CO-Diffusionskapazität vortäuscht. Bei bekanntem Ausgangswert kann ein Anstieg der DLCO um mehr als 30 % als frühzeitiger Parameter für eine frische Blutung herangezogen werden. Im chronischen fibrotischen Stadium ist die DLCO wie bei allen Lungenfibrosen erniedrigt. Als Verlaufsparemeter sollte wegen der Störanfälligkeit durch oft nicht sicher feststellbare akute Einblutungen die **Laufbandbelastung**  $W_{170}$  bevorzugt werden.

Je nach Schweregrad findet sich in der Blutgasanalyse eine Hypoxämie in Ruhe oder bei Belastung mit meist erniedrigtem oder normalem  $PCO_2$ .

#### 12.4.4 Diagnose und Differenzialdiagnose

Bei Vorliegen der klassischen Symptomtrias kann die Diagnose bereits klinisch vermutet werden. Sie sollte aber bei allen interstitiellen Lungenerkrankungen oder rezidivierenden Pneumonien erwogen und ausgeschlossen werden.

Die pulmonale Hämosiderose muss von folgenden Erkrankungen abgegrenzt werden:

- Pseudohämoptysen (obere Atemwege, oberer Gastrointestinaltrakt),
- bronchiale Blutungsursachen (Bronchiektasen, bronchopulmonale Fehlbildungen, hämorrhagische Tracheobronchitis, Gefäßmissbildungen),



- einmalige diffuse alveoläre Blutung,
- interstitielle Lungenerkrankungen anderer Genese,
- rezidivierende Pneumonien.

**Siderophagennachweis**

Beweisend für eine alveoläre Blutung ist der Nachweis von siderinbeladenen Alveolarmakrophagen, oft zusammen mit reichlich frischen Erythrozyten und neutrophilen Granulozyten in der bronchoalveolären Lavage mittels Berliner-Blau-Färbung (»Herzfehlerzellen«), die dann bei mehr als 50 % der Alveolarmakrophagen positiv ausfällt. Bei ganz frischen Blutungen – innerhalb der ersten 48 h – kann dieser Befund noch fehlen, da noch keine Phagozytose stattgefunden hat. Typisch ist die endoskopisch unauffällige Schleimhaut der einsehbaren Bronchien und das bei jeder Spülportion sich stärker färbende hämorrhagische Spülwasser. Die hämosiderinbeladenen Makrophagen können mit erheblich geringerer Sensitivität auch im Sputum oder Magensaft nachgewiesen werden. Im blutungsfreien Intervall findet sich eine Vermehrung der Neutrophilen in der BAL-Flüssigkeit.

**Laboruntersuchungen**

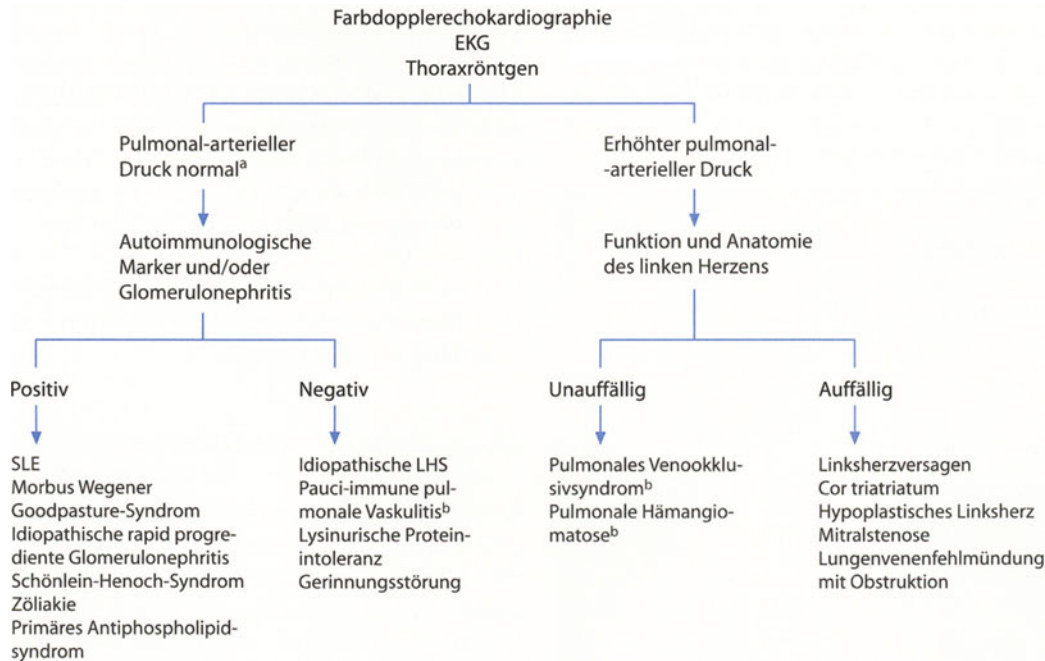
Bei Nachweis von Siderophagen in der BAL muss aus therapeutischen und prognostischen Gründen eine ätiologische Klärung angeschlossen werden. Dazu sind im We-

sentlichen serologische Untersuchungen, Urinuntersuchungen und eine farbkodierte Echokardiographie mit Abschätzung des pulmonalarteriellen Drucks ausreichend (■ Abb. 12.16).

Bestehen keine bekannten pulmonalen Vorerkrankungen, keine extrapulmonalen Manifestationen und kein pulmonaler Hochdruck, so kann bei negativen autoimmunologischen Untersuchungen die Diagnose einer idiopathischen LHS gestellt werden. Verlaufskontrollen bezüglich der Entwicklung einer Autoimmunerkrankung oder einer pulmonalen Hypertension durch Wiederholung der genannten Untersuchungen sind im weiteren jedoch unerlässlich, da die LHS auch ein Erstsymptom einer Wegener-Granulomatose, eines SLE oder eines Goodpasture-Syndroms sein kann und die pulmonale Hypertension bei Patienten mit Venookklusivsyndrom (PVOS) erst im Verlauf feststellbar sein kann.

**Lungenbiopsie**

Die Notwendigkeit einer Lungenbiopsie zur Diagnosesicherung und ätiologischen Differenzierung einer Lungenhämosiderose ist umstritten. Transbronchiale Biopsien sind häufig falsch negativ. Die (offene oder transthorakale) Lungenbiopsie ist indiziert bei zweifelhafter Diagnose, rascher Progredienz der Erkrankung und bei allen Formen mit pulmonaler Widerstandserhöhung. Die



<sup>a</sup> Bei fortgeschrittener Lungenfibrose mit Ruhehypoxämie kann bei allen genannten Erkrankungen eine pulmonale Hypertension vorliegen.

<sup>b</sup> Zur Diagnose ist eine Lungenbiopsie erforderlich.  
**SLE** systemischer Lupus erythematoses; **LHS** Lungenhämosiderose

■ Abb. 12.16. Differenzialdiagnose bei nachgewiesener rezidivierender alveolärer Blutung.

Präparate sollten von einem ausgewiesenen Lungenpathologen lichtmikroskopisch, elektronenoptisch und mittels **In-situ-Immunfluoreszenz** (C<sub>3</sub>, IgG, IgA, IgM, Fibrin) aufgearbeitet werden. Das PVOS und die Hämangiomatose zeigen ein charakteristisches histologisches Bild, während eine Unterscheidung zwischen autoimmunologisch und idiopathischen Formen der LHS auch durch eine Biopsie nicht in allen Fällen getroffen werden kann.

### 12.4.5 Therapie

Die Therapie der sekundären Lungenhämosiderosen richtet sich nach der Behandlung der Grundkrankheit, so steht bei den kardial verursachten Formen die medikamentöse Therapie des Lungenödems und die chirurgische Behandlung des Vitiums im Vordergrund. Bei den entzündlich bedingten Lungenhämosiderosen sind folgende Behandlungsgrundsätze angezeigt.

#### Akute immunsuppressive Therapie

Die Wirksamkeit der immunsuppressiven Therapie bei **akuter alveolärer Blutung** ist unumstritten. In der Regel wird sie mit Glukokortikoiden in einer Dosis von 2–5 mg/kgKG **Prednisolon** äquivalent als Bolus und dann als Tagesdosis von 2 mg/kgKG bis zum Sistieren der aktiven Blutung – im Schnitt 24–48 h – durchgeführt und dann nach Klinik reduziert. Bei therapierefraktären lebensbedrohlichen Blutungen sollte eine **Methylprednisolons**stoßtherapie (600 mg/m<sup>2</sup>/Körperoberfläche/Tag an 3 Tagen) oder die Gabe von **Cyclophosphamid** (2–3 mg/kg/Tag) versucht werden. Kasuistiken berichten von Erfolgen mit der **Plasmapherese** auch bei der idiopathischen Form mit lebensbedrohlicher Blutung.

#### Intensivmedizinische Behandlung

Unterstützend muss bei lebensbedrohlichen Blutungen eine **maschinelle Beatmung** mit einer dem akuten Lungenversagen (ARDS) angepassten Intensivtherapie mit meist hohem PEEP, Katecholaminen, vorsichtiger Volumengabe und evtl. Hochfrequenzoszillation und Surfactantgabe durchgeführt werden.

#### ! Der Patient verblutet nicht, sondern er erstickt!

Bei therapierefraktären lebensbedrohlichen Blutungen sollte eine starre Bronchoskopie mit großvolumiger **Lungenlavage** mittels 0,9%igem NaCl unter hyperbaren Bedingungen oder unter ECMO-Therapie zur Entfernung des Blutes erwogen werden, falls der hämodynamische Zustand des Patienten dies zulässt.

#### Immunsuppressive Langzeittherapie

Ob eine immunsuppressive **Langzeittherapie** die Häufigkeit von Blutungsepisoden bei der idiopathischen LHS

vermindert, ist umstritten. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des fluktuierenden Spontanverlaufs stehen Ergebnisse kontrollierter Studien nicht zur Verfügung.

! **Es ist zu erwarten, dass eine immunsuppressive Therapie die Fibrosereaktion der Lunge vermindert und damit Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung hat. Bei rezidivierenden Blutungsereignissen oder manifester fibrotischer Reaktion ist deshalb eine Dauertherapie indiziert.**

Die **Reduzierung häuslicher Noxen** (Schimmelpilzherde, Passivrauchbelastung) muss mit den Eltern eindringlich besprochen und vor Entlassung in die häusliche Umgebung abgeschlossen sein. Die Eltern müssen über die Symptome eines Blutungsrezidivs und die dann notwendige rasche Versorgung dieser Kinder aufgeklärt werden.

Die Gabe von hochdosierten systemischen Steroiden ist nach akuten Blutungsereignissen für meist 3–6 Monate notwendig. Diese kann als Methylprednisolon-Puls-Therapie (3 Tage jeweils 10 mg/kg alle 4 Wochen) oder mit Prednisolon 1–2 mg/kg/Tag erfolgen. Das Monitoring der Steroiddosis und die Entscheidung, diese zu beenden, kann zunächst mit Hilfe des Blutbildes (Normalisierung von Hämoglobin, Erythrozytenindices und Retikulozyten sowie fehlender Nachweis von okkultem Blut im Stuhl) getroffen werden. Eine Normalisierung dieser Werte schließt weitere geringgradige, langfristig aber relevante alveoläre Blutungen keineswegs aus. Am zuverlässigsten sind wiederholte bronchoalveoläre Lavagen. Nach 2 Monaten Therapie ist dabei in der Regel eine deutliche Reduktion des Siderophagen-Index zu beobachten, nach weiteren 2 Monaten ist der Index meist < 50/300, so dass die Therapie zunächst auf eine niedrige Prednisolon-Erhaltungstherapie (0,2 mg/kg/Tag) gesetzt und unter weiterem Monitoring gelegentlich ausgeschlichen werden kann. Therapeutisches Ziel ist in jedem Fall ein Index < 50/300, um langfristig das Risiko einer Lungenfibrose zu vermindern. Bei längerfristiger Steroid-Abhängigkeit ist die Kombination niedrig dosierter Steroide mit Azathioprin oder Chloroquin zur Verminderung der Steroidnebenwirkungen erfolgsversprechend. Erfahrungen mit Methotrexat sind bislang nicht publiziert.

Die Langzeittherapie von **autoimmunologischen** LHS-Formen richtet sich nach der Therapie der Grundkrankheit.

#### Diät

Die Diagnose einer idiopathischen LHS mit Kuhmilchproteinintoleranz sollte bei Säuglingen und jungen Kleinkindern – unabhängig vom Nachweis von IgG- oder IgE-Antikörpern gegen Kuhmilcheiweiß – erwogen werden und ein Auslassversuch für 3 Monate mit einer anschließenden Kuhmilchprovokation unter stationären Bedingungen durchgeführt werden. Bei Patienten mit **idiopa-**



**thischer LHS und Gliadinantikörpern** scheint eine gliadinfreie Diät einen günstigen Einfluss auf die pulmonale Problematik zu haben.

#### Deferoxamin

Diese Substanz hat auf die Lungenhämosiderose im Gegensatz zu anderen Organhämosiderosen keinen Einfluss.

#### Antikoagulation

Das **pulmonale Venookklusivsyndrom** erfordert eine differenzierte antikoagulatorische, antiaggregatorische und immunsuppressive Therapie. Wir haben bei einem Kind mit Antiphospholipidantikörpern und PVOS gute Erfahrungen mit Prednisolon, Azetylsalizylsäure, Cumarin und Nifedipin gemacht.

#### Interferon- $\alpha$

Interferon- $\alpha$  zeigt bei der **pulmonalen kapillären Hämangiomatose** eine gute Wirksamkeit als Dauertherapie.

### 12.4.6 Verlauf und Prognose

Es gibt dazu keine bevölkerungsbezogenen, epidemiologisch sauberen Daten.

Retrospektive Analysen zeigen eine mediane **Überlebenszeit** von Patienten mit idiopathischer LHS von 3–5 Jahren nach Diagnosestellung mit einer beobachteten Spanne von 3 Monaten bis 16 Jahren. Ein höheres Alter bei Erstmanifestation und weibliches Geschlecht scheinen eine günstigere Prognose zu besitzen. Todesursache sind massive alveoläre Blutungen. In der Literatur finden sich aber auch zahlreiche Langzeitüberlebende, der älteste publizierte Patient ist 70 Jahre alt mit einer Anamnese von 40 Jahren Dauer.

Es besteht der Eindruck, dass sich die früher als optimistisch angegebene Prognose von Patienten mit idiopathischer LHS in den letzten Jahren durch eine frühzeitige Diagnose und eine konsequente Therapie erheblich verbessert hat. Neuere retrospektive Analysen zeigen unter immunsuppressiver Therapie eine Verbesserung der Überlebensrate von Patienten mit idiopathischer LHS. 86% aller Kinder mit idiopathischer LHS waren 5 Jahre nach Diagnosestellung noch am Leben. Der Großteil der Kinder benötigt jedoch langfristig eine immunsuppressive Therapie.

Bei einer einmaligen akuten diffusen alveolären Blutung unklarer Ursache bei Säuglingen muss bei knapp 50% der Kinder mit der Entwicklung rezidivierender Blutungsereignisse und der Entstehung einer LHS gerechnet werden.

Der Verlauf der idiopathischen LHS ist unvorhersagbar. Die meisten Patienten erleiden jährlich 1–2 kleinere Blutungsereignisse. Im weiteren Verlauf steht die Entwicklung einer **Lungenfibrose** im Vordergrund.

Die Prognose der LHS bei Autoimmunerkrankungen hängt im Wesentlichen von der extrapulmonalen Organbeteiligung (v. a. der renalen) ab.

### Literatur

- Case report of the Massachusetts General Hospital (1993) Case 16–1993. *N Engl J Med* 328:1183–1190
- Cutz E (1987) Idiopathic pulmonary hemosiderosis and related disorders in infancy and childhood. *Perspect Pediatr Pathol* 11:47–81
- Dearborn DG (1997) Pulmonary hemorrhage in infants and children. *Curr Opin Pediatr* 9:219–224
- Dearborn DG, Smith PG, Dahms BB et al. (2002) Clinical profile of 30 infants with acute pulmonary hemorrhage in Cleveland. *Pediatrics* 110:627–637
- Elidemir O, Colasurdo GN, Rossmann SN, Fan LL (1999) Isolation of *Stachybotrys* from the lung of a child with pulmonary hemosiderosis. *Pediatrics* 964–966
- Etzel RA, Montana E, Sorenson WG et al. (1998) Acute pulmonary hemorrhage in infants associated with exposure to *Stachybotrys atra* and other fungi. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152:757–762
- Heiner DC, Sears JW, Kniker WT (1962) Multiple precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease. *Am J Dis Child* 103:634–654
- Jennings CA, King TE, Tudor R et al. (1997) Diffuse alveolar hemorrhage with underlying isolated, pauciimmune pulmonary capillaritis. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1101–1109
- Müller KM, Fenyves A (1991) Pleuraveränderungen und Überblick über die idiopathische Lungenhämosiderose (Ceelen-Gellerstedt-Erkrankung). *Pneumologie* 45:23–30
- Ploier R, Emhofer J, Dorniger L et al. (1998) Immunologische Aspekte bei idiopathischer Lungenhämosiderose und Zoeliakie. *Klin Pädiatr* 209:409–412
- Rossi GA, Balzano E, Battistini E et al. (1992) Long term prednisone and azathioprine treatment of a patient with idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Pediatr Pulmonol* 13:176–180
- Saeed MM, Woo MS, MacLoughlin EF et al. (1999) Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest* 116:721–725
- Torres MJ, Girón MD, Corzo JL et al. (1996) Release of inflammatory mediators after cow's milk intake in a newborn with idiopathic pulmonary hemosiderosis. *J Allergy Clin Immunol* 98:1120–1123

## 12.5 Mikrolithiasis

H. von der Hardt

Die pulmonale Mikrolithiasis ist charakterisiert durch eine intraalveoläre Ablagerung von **kalkhaltigen Konkrementen**, diffus über die ganze Lunge verteilt. Die Ätiologie ist unbekannt. Die Erkrankung hat einen autosomal rezessiven Erbgang. Eine Störung im Kollagenstoffwechsel mit der Ablagerung von Hydroxyapatit wird vermutet. Der Begriff wurde 1933 erstmals von Suhr verwendet, inzwischen wurden mehr als 300 Kasuistiken publiziert. Bei einigen Patienten scheint das Krankheitsbild familiär aufzutreten, Erkrankungen bei Kindern wurden beschrieben.

### 12.5.1 Pathologie

Makroskopisch erscheint die Lunge fest, die Schnittfläche ist rau, die Lunge »knirscht« beim Durchschneiden. Histologisch werden konzentrische, lamellenartige, kalkdichte Konkreme in den Alveolen nachgewiesen, die den Eindruck vermitteln, als ob die Konkreme wachsen würden. Das umgebende Lungengewebe ist reizlos, im Frühstadium findet sich keine nennenswerte interstitielle Entzündung.

### 12.5.2 Klinik

Die Erkrankung fällt meist zufällig im Rahmen von Röntgenuntersuchungen des Thorax auf.

! **Typisch sind miliarartig bzw. sandkornartig verteilte Verkalkungen, die hilusnah flächig konfluieren erscheinen, mit einem »ausgefranstem« Rand (»sandstorm changes«).**

Zu diesem Zeitpunkt haben die Patienten keine bis sehr geringe klinische Symptome (z. B. Belastungsdyspnoe). Erst im fortgeschrittenen Stadium treten die typischen Zeichen einer restriktiven Ventilationsstörung auf: zunehmende Ruhedyspnoe bei Tachypnoe mit jugulären und interkostalen Einziehungen, Lippenzyanose, zunehmende Rechtsherzbelastung. Das Röntgenbild zeigt jetzt eine dichte, fein- bis grobfleckige (Überlagerungseffekte) kalkdichte Infiltration, die sich besonders auf die Unterfelder ausbreitet.

Im Frühstadium ist trotz dichter Kalkherde in den Lungenfeldern der Transferfaktor für CO noch völlig normal, im Spätstadium ist die Vitalkapazität erniedrigt und entwickelt sich zunehmend ein alveolokapillärer Block.

## 12.5.3 Diagnose und Differenzialdiagnose

Die Diagnose wird bei verdächtigem Thoraxröntgenbild aus der **Biopsie** gestellt. In der Lavage finden sich reichlich aktivierte Makrophagen und Fremdkörperzellen. Im HR-CT finden sich typische Veränderungen im Sinne feinkörniger Verkalkungen.

Differenzialdiagnostisch ist insbesondere in der Anfangsphase an eine pulmonale **Sarkoidose** und an eine Miliartuberkulose zu denken. Die radiologischen Veränderungen der Sarkoidose sind im Parenchymstadium weniger dicht, meist sind vergrößerte hiläre Lymphknoten nachweisbar. Die feinkörnigen Strukturveränderungen der **Miliartuberkulose** sind im akuten Stadium sehr viel weicher als im Thoraxröntgenbild bei gleichzeitiger klinischer Symptomatik, im Residualstadium sind die kalkdichten Knötchen nicht so dicht und nicht überwiegend hilusnah verteilt.

Mitunter werden multiple kreisrunde, 1–2 mm im Durchmesser messende intrapulmonale Verkalkungen nach **interstitieller Varizellenpneumonie** mit einer Mikrolithiasis verwechselt. Bei der Mikrolithiasis sind die Verkalkungen sehr viel dichter und feinkörniger.

## 12.5.4 Therapie, Verlauf und Prognose

! **Bei unbekannter Ätiologie gibt es keine erfolgreiche Therapie. Im Gegensatz zur Alveolarproteinose helfen bronchoalveoläre Spülungen nicht.**

Die Krankheit schreitet sehr langsam voran, schubartige Verläufe wurden beschrieben. Nach jahrzehntelangem Verlauf entwickelt sich eine zunehmende Rechtsherzinsuffizienz, die schließlich zum Tode führt. Vereinzelt wurde eine Kombination mit einer interstitiellen Pneumonie beschrieben, eine Steroidtherapie kann dann hilfreich sein. 2002 wurde über eine klinisch erfolgreiche Therapie mit Dinatrium editronate berichtet. Eine **Lungentransplantation** ist eine therapeutische Option. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium können häufiger Bronchopneumonien auftreten (verminderte mukoziliäre Clearance?), eine präventive antibiotische Langzeittherapie ist dann sinnvoll.

## Literatur

- Castellana G, Gentile M, Castellana R, Fiorente P, Lamorgese V (2002) Pulmonary alveolar microlithiasis: Clinical features, evolution of the phenotype and review of the literature. *Am J Med Genet* 111: 220–224
- Jackson KB, Modry DL, Halenar J et al. (2001) Single lung transplantation for pulmonary alveolar microlithiasis. *J Heart Lung Transplant* 20:226



- Korn MA, Schurawitzki H, Klepetko W, Burghuber OC (1992) Pulmonary alveolar microlithiasis: findings on high-resolution CT. *Am J Roentgenol* 158:981
- Ozcelik U, Gulsun M, Gocmen A et al. (2002) Treatment and follow-up of pulmonary alveolar microlithiasis with disodium edionate: radiological demonstration. *Pediatr Radiol* 32:380–383
- Ratjen FA, Schoenfeld B, Wiesemann HG (1992) Pulmonary alveolar microlithiasis and interstitial pneumonitis in a ten year old girl. *Eur Respir J* 5:1283
- Schmidt H, Lörchner U, Kitz R et al. (1996) Pulmonary alveolar microlithiasis in children. *Pediatr Radiol* 26:33
- Ucan ES, Keyf AL, Aydilek R et al. (1993) Pulmonary alveolar microlithiasis: review of Turkish reports. *Thorax* 48:171