

# Nicht spezifische interstitielle Pneumonie

## Non-Specific Interstitial Pneumonia (NSIP)

### Autoren

H.-P. Hauber<sup>1</sup>, I. Bittmann<sup>2</sup>, D. Kirsten<sup>3</sup>

### Institute

<sup>1</sup> Medizinische Klinik, Forschungszentrum Borstel, Borstel (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. P. Zabel)

<sup>2</sup> Pathologisches Institut, Diakoniekrankenhaus Rotenburg (Wümme), Rotenburg an der Wümme

<sup>3</sup> Ambulanz für seltene Lungenerkrankungen und Sarkoidose am Krankenhaus Großhansdorf, Großhansdorf (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. K. F. Rabe)

eingereicht 14.2.2011

akzeptiert 18.2.2011

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1256284>

Online-Publikation: 24. 3. 2011

Pneumologie 2011; 65:

477–483 © Georg Thieme

Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0934-8387

© 2011 Thieme

Alle Rechte vorbehalten

Druck und Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Das Nachdruck, die Verbreitung

oder die Verbreitung in anderen

Medien ist ohne schriftliche

Zustimmung des Verlages

ausdrücklich untersagt.

Alle Rechte vorbehalten.

Das Nachdruck, die Verbreitung

oder die Verbreitung in anderen

Medien ist ohne schriftliche

Zustimmung des Verlages

ausdrücklich untersagt.

Alle Rechte vorbehalten.

Das Nachdruck, die Verbreitung

oder die Verbreitung in anderen

Medien ist ohne schriftliche

Zustimmung des Verlages

ausdrücklich untersagt.

Alle Rechte vorbehalten.

Das Nachdruck, die Verbreitung

oder die Verbreitung in anderen

Medien ist ohne schriftliche

Zustimmung des Verlages

ausdrücklich untersagt.

Alle Rechte vorbehalten.

Das Nachdruck, die Verbreitung

oder die Verbreitung in anderen

Medien ist ohne schriftliche

Zustimmung des Verlages

ausdrücklich untersagt.

Alle Rechte vorbehalten.

Das Nachdruck, die Verbreitung

oder die Verbreitung in anderen

Medien ist ohne schriftliche

Zustimmung des Verlages

ausdrücklich untersagt.

Alle Rechte vorbehalten.

Das Nachdruck, die Verbreitung

oder die Verbreitung in anderen

Medien ist ohne schriftliche

Zustimmung des Verlages

ausdrücklich untersagt.

### Zusammenfassung

Die nicht spezifische interstitielle Pneumonie (non-specific interstitial pneumonia, NSIP) wird den idiopathisch interstitiellen Pneumonien (IIP) zugeordnet, kann aber auch bei einer ganzen Reihe verschiedener Grunderkrankungen auftreten. So ist die NSIP die häufigste Manifestation einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Kollagenosen. In diesem Artikel wird eine Übersicht über die Definition und Klassifikation, Ätiologie, Pathogenese und Histologie, das klinische Erscheinungsbild, serologische und lungenfunktionelle Befunde, radiologische Befunde, Therapie und Prognose dieser Erkrankung gegeben. Die idiopathische NSIP als Sonderform wird separat dargestellt.

### Einleitung

Die nicht spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP) wird nach der Konsensusdefinition der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) zur Gruppe der idiopathisch interstitiellen Pneumonien (IIP) gerechnet [1]. Obwohl die NSIP relativ häufig auftritt, wird das Verständnis dieser Erkrankung dadurch erschwert, dass ein NSIP-Muster sowohl bei verschiedenen Grunderkrankungen als auch als eigenständiges Erkrankungsbild auftreten kann. Hinzu kommt, dass der Begriff NSIP ursprünglich nur für Patienten mit einer IIP verwendet wurde, deren histologisches Muster sich nicht in eine andere Gruppe der IIP einordnen ließ. In der vorliegenden Übersichtsarbeit werden Klinik, Diagnostik, Therapie und Prognose der NSIP beschrieben. Die idiopathische NSIP wird als besondere Form der NSIP separat abgehandelt.

### Abstract

Non-specific interstitial pneumonia (NSIP) belongs to the group of idiopathic interstitial pneumonias (IIP). However, NSIP can also be found in several other diseases. For example, the NSIP pattern is most commonly found in interstitial lung disease due to connective tissue disease. In this review, the definition and classification, aetiology, pathogenesis and histology, clinical symptoms, serological markers, lung function parameters, radiographic signs, treatment, and prognosis of NSIP are presented. Idiopathic NSIP as a distinct form of NSIP will be discussed separately.

### Definition und Klassifikation der NSIP

Der Begriff NSIP wurde ursprünglich für Patienten geprägt, deren histologische Veränderungen nicht einer der anderen eindeutiger zu klassifizierenden Formen der IIP zuzuordnen waren. Es ist daher nicht verwunderlich, dass sich NSIP-Muster auch bei anderen Erkrankungen wie beispielsweise der Exogen-allergischen Alveolitis (EAA) oder sogar auch der idiopathischen Lungenfibrose (zusammen mit der UIP, usual interstitial pneumonia) finden. Kitaichi prägte 1990 den Begriff der unklassifizierten interstitiellen Pneumonie (unclassified interstitial pneumonia) [2]. 1994 schlugen Katzenstein und Fiorelli den Begriff NSIP vor [3]. Katzenstein und Fiorelli unterteilten die NSIP nach der Ausprägung der Entzündung und dem Grad der Fibrose in drei Untergruppen: Gruppe I (zelluläre Form) mit vornehmlich interstitieller Entzündung, Gruppe II (gemischte Form) mit Entzündung und Fibrose und Gruppe III (fibrosierende Form) mit vorherrschender Fibrose [3].

Es ist weiter ungeklärt, ob die NSIP eine Erkrankungsentität ist. Zwischen gemischtförmiger und fibrosierender NSIP gibt es klinisch, radiologisch und prognostisch keine wesentlichen Unterschiede, sodass in der klinischen Praxis vereinfachend zwischen zellulärer (Gruppe I) und fibrotischer Form (Gruppen II und III) der NSIP gesprochen wird. Sogar die fibrotische Form der NSIP weist kein einheitliches klinisch-radiologisches Bild auf. Derzeit wird in den Fachgesellschaften (American Thoracic Society und European Respiratory Society) über eine neue, auf klinischer Basis optimierte Klassifikation der NSIP diskutiert.

Das Muster einer NSIP in Biopsien kann zusammen mit dem klinischen Bild der IPF (NSIP/IPF), einer organisierenden Pneumonie (NSIP/OP) oder auch einer EAA (NSIP/EAA) auftreten. Hartman und Mitarbeiter untersuchten retrospektiv bei 50 Patienten mit histologisch nachgewiesener NSIP die Muster im HRCT [4]. In dieser Gruppe hatten nur 11 (22%) der Patienten CT-morphologische Veränderungen passend zu einer NSIP. Bei 16 (32%) der Patienten entsprach das Muster im CT einer UIP und in 23 (46%) Fällen zeigte das CT Veränderungen, die entweder diagnostisch nicht wegweisend oder vereinbar mit einer anderen interstitiellen Lungenerkrankung waren.

Die NSIP/UIP-Mischform stellt möglicherweise die häufigste Form einer NSIP in Europa und den USA dar [5–11]. Klinisch unterscheidet sich die NSIP/IPF nicht von der IPF. Auch das radiologische Muster ist sehr ähnlich. Lediglich das Milchglas ist in der Regel ausgeprägter als bei der IPF, und Honeycombing tritt seltener auf. Die Prognose dieser NSIP-Form ist schlechter als bei einer „reinen“ NSIP, aber besser als bei einer IPF.

Studien aus Japan und Korea weisen darauf hin, dass die NSIP/OP-Mischform die häufigste NSIP-Form in diesen Ländern ist [12–14]. Im Gegensatz zur NSIP/IPF finden sich im HRCT v. a. Konsolidierungen bei der NSIP/OP. Allerdings ist zu beachten, dass die Unterscheidung zwischen COP (cryptogen organisierender Pneumonie) und NSIP nur davon abhängt, ob die organisierende Pneumonie mehr als 10% der pulmonalen Befunde ausmacht. Die Befunde in der bronchoalveolären Lavage (BAL) entsprechen denen einer COP mit einem bunten Zellbild aus Lymphozyten, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten. Im Gegensatz zur COP sind die Lymphozyten bei der NSIP/OP stark vermehrt. Die NSIP/OP-Mischform kann als fibrosierende Form einer organisierenden Pneumonie aufgefasst werden.

In Frankreich und Mexiko ist die NSIP/EAA-Mischform die dominierende Form der NSIP [15,16]. Die klinischen und radiologischen Charakteristika sowie die BAL-Profile und der genetische Fingerabdruck ähnelten sehr stark denen der EAA. Allerdings fehlte das typische histologische Bild einer EAA [15,16]. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass eine lymphozytäre intramurale Alveolitis ein typischer histologischer Befund bei der EAA ist, wie sie auch bei der NSIP zu finden ist. Insofern kann eine genaue Differenzierung zwischen EAA und NSIP schwierig sein. Ob Genchip-basierte Charakterisierungen hier im klinischen Alltag bei der Differenzialdiagnose helfen, müssen weitere Studien zeigen. Die Daten aus der Literatur zeigen, dass eine Reihe von Patienten mit dem histologischen Bild einer NSIP wahrscheinlich fibrosierende Varianten einer COP oder EAA aufweisen. Diese Patienten müssen von den Fällen mit UIP-ähnlichen Verlaufsformen unterschieden werden. Der Begriff der „fibrosierenden“ NSIP kann nur ein erster Versuch sein, dieses klinisch und radiologisch heterogene Krankheitsbild zu klassifizieren.

## Ätiologie und Pathogenese



Neben einer idiopathischen Form mit ungeklärter Ätiologie (siehe unten) kann das Muster einer NSIP bei einer Reihe von Grunderkrankungen auftreten (☉ Tab. 1) [6].

**Tab. 1** Ursachen für ein NSIP-Muster.

idiopathisch
Kollagenosen und rheumatoide Arthritis
EAA
medikamentös-toxisch
Infektionen (viral, bakteriell?)
Immundefizienz (inklusive HIV-Infektion)

Insbesondere bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis manifestiert sich die pulmonale Beteiligung oft als NSIP. Die NSIP ist das häufigste Muster einer interstitiellen Lungenteilung bei Kollagenosen.

Es gibt nur wenige Studien zur Pathogenese der NSIP. Ein Problem liegt sicher in der unterschiedlichen Ätiologie. Keogh und Limper untersuchten die Lymphozytenpopulationen im Lungengewebe von 10 Patienten mit einer NSIP [17]. Die meisten Lymphozyten waren T-Zellen (ca. 40%). In der weiteren Analyse zeigte sich ein Überwiegen von CD4+ T-Helferzellen mit einem gering erhöhten CD4/CD8-Quotienten. Zusätzlich zu den T-Zellen fanden sich auch relativ viele B-Zellen (ca. 27%). Des Weiteren waren Lymphozytenaggregationen nachweisbar. Yamadori et al. untersuchten Zellprofile im Lungengewebe und in der bronchoalveolären Lavage (BAL) von 18 NSIP-Patienten (8 idiopathisch, 10 bei Kollagenose) [18]. In der Studie waren B-Lymphozyten vorwiegend in Lymphfollikeln nachweisbar, wohingegen CD4+ T-Zellen innerhalb und außerhalb der Follikeln lokalisiert waren. Die CD8+ T-Lymphozyten waren über das Gewebe verteilt. Der CD4/CD8-Quotient in der BAL war niedrig, ebenso wie in einer Studie von Nagai et al. [12]. Insgesamt war die Korrelation zwischen dem CD4/CD8-Quotienten in der BAL und im Gewebe schwach.

Die Expression von Interferon (IFN)- $\gamma$  war deutlich höher als die von Interleukin(IL)-4, sodass sich das Bild einer TH1-dominierten Immunantwort ergibt [17]. Die meisten Autoimmunerkrankungen weisen eine TH1-dominierte Entzündung auf, wohingegen allergische Erkrankungen TH2-gesteuert sind [19,20]. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass fibrotische Prozesse der Lunge meist ein TH2-reiches Zytokinmilieu aufweisen [21,22]. Unterstützt wird die Hypothese der TH1/TH2-Zytokinimbalance bei der NSIP durch die Beobachtung, dass die Expression des Chemokinrezeptors CXCR3 in den T-Lymphozyten bei der NSIP höher als bei der UIP ist, wohingegen die Expression von CCR4 bei der UIP stärker ist [23]. CXCR3 kennzeichnet eine TH1-Antwort, CCR4 eine TH2-Antwort. Ebenfalls wichtig für die Lymphozyteninfiltration bei der NSIP scheint IL-6 zu sein, das sowohl von Epithelzellen und Alveolarmakrophagen als auch von Lymphozyten selbst gebildet wird. IL-6 wirkt lymphotaktisch.

Die Daten aus der Literatur weisen darauf hin, dass bei der NSIP eine TH1-dominierte Immunantwort vorliegt. Die Lymphozytenaggregationen sprechen für eine autoimmune Komponente ebenso wie die Antikörperbefunde bei der NSIP wie beispielsweise erhöhte Anti-Vimentin- oder Anti-Endothelzell-Antikörper [24,25]. Die humorale Immunantwort scheint in der Pathogenese der NSIP ebenfalls eine wichtige Rolle zu spielen (Vermehrung der B-Lymphozyten). Ob die Autoantikörper entscheidend die pathophysiologischen Abläufe beeinflussen oder

Begleitphänomene sind, muss weiter untersucht werden. Die Variabilität der zellulären und humoralen Immunphänomene ist sicher abhängig von der zu unterschiedlichen Ätiologie des komplexen Geschehens, das wir derzeit mit dem Begriff der NSIP nur unscharf erfassen.

## Klinik

Im Allgemeinen beginnt die NSIP früher als die IPF. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei 40 bis 50 Jahren und damit rund 10 Jahre früher als bei der IPF [10, 15]. Es gibt keine klare Geschlechterbevorzugung (möglicherweise bevorzugt Frauen betroffen) und auch keine Assoziation zum Zigarettenrauchen [15]. Die klinische Symptomatik beginnt in der Regel langsam. Sie beträgt im Median 18 bis 36 Monate, kann aber auch nur 6 Monate oder bis zu 3 Jahre bestehen, bis die Diagnose gestellt wird [10, 15]. Klinisch dominieren Dyspnoe und Husten. Im Gegensatz zur IPF treten Allgemeinsymptome wie beispielsweise Schwäche, Gewichtsverlust und Fieber häufiger auf [26]. Neben den Symptomen durch NSIP können Symptome der Grunderkrankung vorhanden sein (z. B. Kollagenosen).

## Serologische Befunde

Bei der NSIP lassen sich in einem hohen Prozentsatz erhöhte Titer von Autoantikörpern wie bei Kollagenosen nachweisen [27]. Kinder et al. fanden bei 28 Patienten mit einer NSIP in 64% erhöhte ANA-Titer, wenn die Patienten auch gleichzeitig die Kriterien für eine undifferenzierte Kollagenose (undifferentiated connective tissue disease, UCTD) erfüllten [27]. In der Vergleichsgruppe ohne Kriterien für eine UCTD lag der Anteil bei 6%. Diese Daten weisen darauf hin, dass zwischen der NSIP und Autoimmunprozessen zumindest in einem Teil der Fälle eine Beziehung besteht. Dies scheint insbesondere für die idiopathische NSIP und die NSIP im Rahmen von Kollagenosen zu gelten.

Wie oben angeführt, lassen sich eine Reihe weiterer Autoantikörper bei der NSIP nachweisen wie Anti-Vimentin-, Anti-Endothelzell-, Anti-KS- und Anti-HSP47-Antikörper [24, 25, 28, 29]. Die diagnostische Wertigkeit der Antikörper wie beispielsweise in der Differenzialdiagnose der NSIP zur IPF ist gering, wenn überhaupt vorhanden.

## Lungenfunktion und Diffusionskapazität

In der Lungenfunktion findet sich typischerweise das Bild einer restriktiven Ventilationsstörung mit Erniedrigung der Vitalkapazität [15]. Die Diffusionsmessung zeigt über den verminderten Transferfaktor die Diffusionsstörung an. Park et al. untersuchten retrospektiv den Verlauf der Lungenfunktionsparameter von 83 Patienten mit einer zellulären oder fibrotischen Form der idiopathischen NSIP [30]. Vitalkapazität und Diffusionskapazität waren bei Diagnosestellung mittelgradig eingeschränkt (im Mittel 64% bzw. 59%). Nach Therapiebeginn verbesserte sich die Vitalkapazität (Anstieg um > 10%) nach 12 Monaten bei 58% der Patienten mit einer fibrotischen NSIP und bei 90% der Patienten mit einer zellulären NSIP. 3 Jahre nach Diagnosestellung konnte noch bei 57% der Patienten mit zellulärer NSIP und bei 62% der Patienten mit einer fibrotischen Form eine Verbesserung der Vitalkapazität nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass

durch die derzeitige immunsuppressive Therapie mit Glukokortikosteroiden (siehe unten) effektiv ist. Die Mortalität war in der Gruppe der Patienten mit einer Verschlechterung der Vitalkapazität um > 10% nach 6 Monaten noch unverändert und erst nach 12 Monaten verschlechtert [30].

## Radiologische Befunde

Im Röntgenbild des Thorax finden sich typischerweise bilaterale pulmonale Infiltrate mit einer Betonung der Unterfelder. Die Veränderungen sind meist fleckförmig („patchy“). Nach den Daten aus der Literatur haben die meisten Patienten einen auffälligen Befund (ca. 94%), wobei keine großen Studien zur Untersuchung der nativradiologischen Veränderungen bei der NSIP existieren [3, 14, 15].

Die Computertomografie des Thorax (CT) unter Einschluss hochauflösender Schichten (high resolution, HR) spielt eine entscheidende Rolle in der Diagnostik der NSIP. In der HRCT dominiert Milchglasmuster in der Mehrzahl der Fälle. Es ist meist bilateral symmetrisch verteilt v. a. subpleural gelegen. In rund einem Drittel der Fälle ist Milchglasmuster die einzige CT-morphologisch fassbare Manifestation [4, 13, 15]. In der Hälfte der Fälle finden sich irreguläre lineare und retikuläre Verdichtungen, die auf Fibrosierungsvorgänge und Bronchiolektasien hinweisen (☉ **Abb. 1**).

Konsolidierungen und Wabenbildung (sog. honeycombing) finden sich nur selten. Die fibrosierende NSIP kann Honeycombing aufweisen und so die Differenzialdiagnose gegenüber einer UIP erschweren. Wenn Honeycombing bei einer NSIP auftritt, ist es typischerweise feiner als das grobe Honeycombing im Rahmen der UIP. In einer neueren Studie von Elliot et al. an 25 Patienten mit histologisch nachgewiesener NSIP bestätigten sich die bekannten HRCT-Kriterien für eine NSIP: Milchglasmuster und/oder retikuläre Verdichtungen mit wenig oder keinem Honeycombing [31].

Akira et al. untersuchten retrospektiv die CT-morphologischen Veränderungen von 50 Patienten mit einer histologisch gesicherten NSIP über einen Zeitraum von im Median 72 Monaten [32]. Während es im Allgemeinen zu einer Abnahme des Milchglasmusters und der Konsolidierungen mit gleichzeitiger Zunahme von Fibrosierungen und Traktionsbronchiektasien im HRCT-Follow-Up kam, zeigten 78% keine Veränderung oder eine Reduktion der Parenchymveränderungen. Wie in vorangehenden anderen Studien war die Prognose der Patienten mit einem NSIP/UIP-Muster im HRCT schlechter als derjenigen mit einem NSIP-Muster. ☉ **Tab. 2** fasst die typischen HRCT-Befunde bei der NSIP zusammen.

**Tab. 2** CT-morphologische Befunde bei der NSIP (nach [7]).

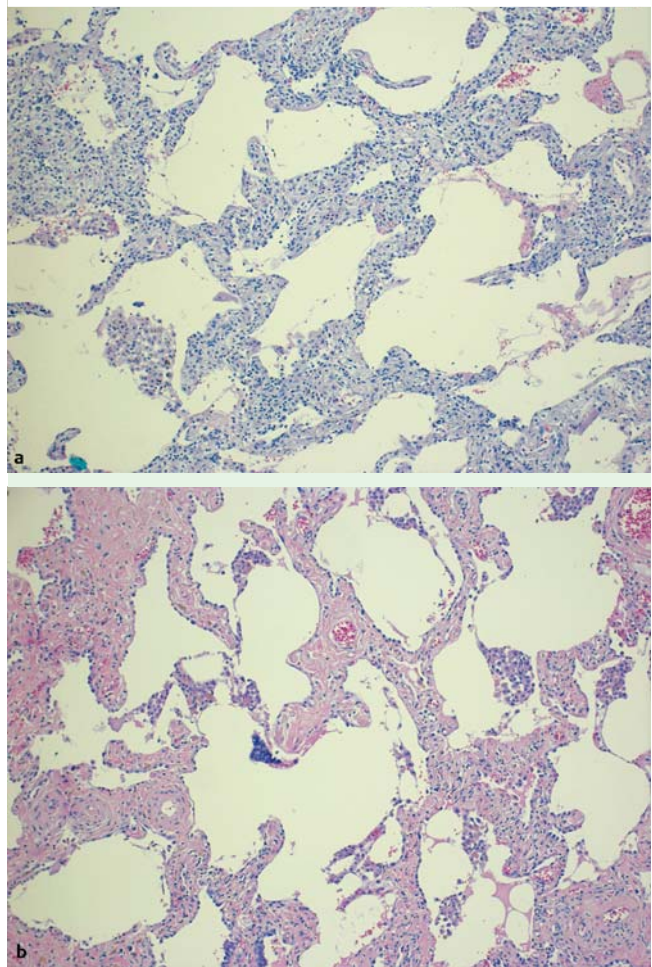
Milchglas
bilateral symmetrisch v. a. subpleural
retikuläre Verdichtungen
Traktionsbronchiektasien
wenig/kein Honeycombing



**Abb. 1** HRCT bei NSIP. **a** Oberlappen mit Milchglasmuster und wenig Fibrosierung. **b** Unterlappen und Mittellappen mit Milchglas, retikulären Verdichtungen und Traktionsbronchiektasen.

### Bronchoalveoläre Lavage und Histologie

In der bronchoalveolären Lavage (BAL) ist eine lymphozytäre Alveolitis in knapp der Hälfte aller Fälle nachweisbar, aber auch ein neutrophil und/oder eosinophil dominiertes Muster findet sich. Der Nachweis einer lymphozytären Alveolitis in der BAL unterstützt die Diagnose einer NSIP [12, 15, 33, 34]. Interessanterweise scheinen die Patienten mit einer idiopathischen NSIP, die die Kriterien einer undifferenzierten Kollagenose (undifferentiated connective tissue disease, UCTD) erfüllen, einen höheren Anteil an Lymphozyten und einen niedrigeren CD4/CD8-Quotienten aufzuweisen als die Patienten mit einer idiopathischen NSIP, die diese Kriterien nicht erfüllen [35]. Insgesamt ist die BAL bei der NSIP aber unspezifisch.



**Abb. 2** **a** Zelluläre Variante der NSIP mit verbreiterten Septen mit Ödem und mittelgradig ausgeprägtem, interstitiellem, lymphozytärem Infiltrat (H & E, Originalvergrößerung  $\times 100$ ). **b** Fibrotische Variante der NSIP mit Verbreiterung der alveolären Septen mit diffuser Fibrosierung bei weitgehend erhaltener Lungenarchitektur und nur sehr diskreter interstitieller lymphozytärer Entzündung (H & E, Originalvergrößerung  $\times 100$ ).

Ursprünglich war der Begriff der NSIP als histologisches Muster bei einer Vielzahl unterschiedlicher Ätiologien gedacht [3]. Mittlerweile wird er aber fast ausschließlich für eine Untergruppe der IIP benutzt. Virale Pneumonien, die auch eine lymphozytäre Infiltration aufweisen können, werden beispielsweise nicht als NSIP bezeichnet. Etwas unscharf wird der Gebrauch auf der anderen Seite dadurch, dass die NSIP als Muster bei Kollagenosen oder bei medikamentös-toxischen Reaktionen benutzt wird. Histologisch finden sich bei der NSIP lymphozytäre interstitielle Infiltrate mit kaum und gar nicht vorhandenen Fibroblastenfoci und geringer Kollagendeposition [3, 36] (Abb. 2).

Tab. 3 gibt die histologischen Befunde bei der NSIP schematisch wieder.

### Therapie

Das Problem in der Therapie der NSIP liegt im Wesentlichen in der Tatsache begründet, dass die NSIP keine einheitliche Entität darstellt. Im Allgemeinen spricht die NSIP auf eine anti-inflammatorische, immunsuppressive Therapie besser als die IPF an. Glukokortikosteroide mit oder ohne zusätzliche Gabe von Immunsuppressiva gelten als Therapiestandard bei der NSIP. Als

**Tab. 3** Histologische Veränderungen bei NSIP (nach [7]).

Typische Befunde		Negative Befunde	
Zelluläre NSIP	Fibrotische NSIP	Zelluläre NSIP	Fibrotische NSIP
chronische interstitielle Entzündung	dichte oder lockere Fibrosierung ohne typische UIP-Zeichen	keine dichte interstitielle Fibrosierung	kein oder minimaler Nachweis von Fibroblastenfoci
Hyperplasie von Typ II Pneumocyten im Bereich der Entzündung	Scheinbarer Verlust der Lungenarchitektur in der HE-Färbung (Elastische Fasern erhalten)	kein organisierende Pneumonie	
	chronische interstitielle Entzündung	keine schwere diffuse Alveolitis	
		<b>für beide NSIP-Formen</b>	
		kein Nachweis eines ALI-Musters	
		keine/wenige Eosinophile	
		keine/wenige Granulome	
		kein Nachweis von Viren oder Einschlusskörperchen	

**Tab. 4** Diagnosekriterien einer undifferenzierten Kollagenose (nach [45–47]).

Diagnostisches Kriterium	Vorhandensein von
Symptome passend zu einer Kollagenose	1. Raynaud-Phänomen
	2. Arthralgien/Gelenkschwellungen
	3. Photosensibilität
	4. Morgensteifigkeit
	5. Sicca-Symptomatik
	6. Ungewollter Gewichtsverlust
	7. Rekurrente Fieberschübe
	8. Proximale Muskelschwäche
	9. Dysphagie
	10. Gastroösophagealer Reflux
	11. Hautveränderungen (Rash)
	12. Orale Ulzerationen
	13. Nicht-androgene Alopezie
Symptome passend zu einer systemischen Entzündung ohne Infektion	1. Antinukleäre Antikörper
	2. Rheumafaktor
	3. Anti-SCL 70-Antikörper
	4. SS-A- oder SS-B-Antikörper
	5. Jo1-Antikörper
	6. Erhöhte BSG, erhöhtes CRP

Mindestens ein Symptom aus den Symptomen einer Kollagenose und den Symptomen einer nicht-infektiösen systemischen Entzündung muss für die Diagnose einer undifferenzierten Kollagenose erfüllt sein.

Immunsuppressiva wurden in Studien v.a. Azathioprin, Cyclophosphamid und Colchicine benutzt, aber auch Cyclosporin, Methotrexat oder Chlorambucil in Einzelfällen [1–8, 12, 15, 37–41]. Es gibt keine großen plazebokontrollierten randomisierten Studien, um den Effekt von Glukokortikosteroiden bei der NSIP klar zu evaluieren, da nach klinischer Erfahrung praktisch alle Patienten mit NSIP von Steroiden profitieren. Diese Beobachtung rührt im Wesentlichen aus den Studien zur Therapie der IPF mit Glukokortikosteroiden, in denen die Patienten mit einem NSIP-Muster ein besseres Ansprechen aufwiesen. Die Remissionsraten der NSIP unter Steroidgabe schwanken in den Studien zwischen 21% und 83%. Eine Verbesserung findet sich in 29% bis 58%. In 10% bis 14% bewirkten die Glukokortikosteroidkeine Änderung und in 10% bis 21% verschlechterte sich die NSIP [3, 5, 10, 12, 41]. Bei fehlender Verbesserung ist bei fibrosierenden Erkrankungen schon die Verlangsamung der Progression als Therapieerfolg zu werten.

Die aktuellen Leitlinien der British Thoracic Society empfehlen, die Therapie der NSIP nach dem klinisch vorherrschenden Typ, IPF, COP oder EAA, anzupassen [37]. Patienten mit Ähnlichkeiten einer IPF sollten nur versuchsweise Glukokortikosteroide erhalten in der Hoffnung, dadurch die Progression der Erkrankung zu verlangsamen. Bei Patienten mit dem Bild einer COP oder EAA sind Glukokortikosteroide gerechtfertigt. Es gibt keine klaren Empfehlungen zur Höhe der Dosis und Dauer der Therapie. Eine Dosierung von initial 0,5 mg/kg KG täglich mit einer Reduktion über 3–6 Monate erscheint sinnvoll.

Problematisch sind die Fälle, in denen die NSIP nicht auf die Behandlung mit Glukokortikosteroiden anspricht. Hier sollte zunächst geklärt werden, ob die Diagnose stimmt und ob ein Triggerfaktor wie beispielsweise eine persistierende Infektion vorliegt. Kleine Fallstudien und Einzelfallbeschreibungen weisen darauf hin, dass Cyclophosphamid oder auch Cyclosporin effektive Therapieoptionen darstellen könnten [42–44]. Die bisher zur Verfügung stehenden Daten sind aber sicherlich nicht ausreichend, um allgemeine Therapieempfehlungen geben zu können, sodass die Therapieeskalation in solchen Patienten immer ein Einzelfallentscheidung bleibt.

## Prognose

Die Prognose der NSIP hängt von der Art der Histologie ab. Während die zelluläre Form eine exzellente Prognose hat, ist die Mortalität der fibrotischen Form offenbar höher [6, 9, 10]. Patienten mit einer zellulären NSIP haben einheitlich eine gute Prognose. In mehreren Studien mit insgesamt 54 Patienten trat nur ein einziger Todesfall in einem Beobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren auf [3, 5, 6, 12, 15, 41]. Es gibt bisher keinen Beweis dafür, dass die zelluläre NSIP im Verlauf der Erkrankung in eine fibrotische Form übergeht. Im Gegensatz zur zellulären NSIP sind die beiden anderen Formen der NSIP mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert [37].

Wesentlich für die Prognose ist das Ansprechen auf Glukokortikosteroide. In der Originalserie von Katzenstein und Forelli hatten 35% der Patienten mit einem Mischtyp der NSIP eine komplette Remission und weitere 35% waren am Ende der Beobachtungsperiode am Leben [3]. Kinder et al. untersuchten Patienten mit einer idiopathischen NSIP (siehe unten) [27]. Die 5- und 10-Jahresüberlebensrate betrug in der Gruppe der Patienten mit einem zellulären Typ 100%, wohingegen die Überlebensrate in der Gruppe mit einer fibrotischen Form bei 90% bzw. 35% lag.

## Sonderform: Idiopathische NSIP



Der Begriff der idiopathischen NSIP beschreibt eine NSIP, deren Ätiologie zum aktuellen Zeitpunkt unklar ist. Er wurde im Rahmen des ATS/ERS-Konsensus 2002 als provisorische Diagnose klassifiziert [1]. Dadurch bestand die Befürchtung, dass die Diagnose „idiopathische NSIP“ als Kategorie für IIP benutzt werden könnte, die nicht genauer zu klassifizieren waren, und dass die idiopathische NSIP somit eine Art Sammelbecken darstellen könnte, ohne klare diagnostische, pathologische, klinische und prognostische Kriterien aufzuweisen. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass die idiopathische NSIP durchaus von anderen Formen der NSIP unterschieden werden kann und klare Klassifizierungsmerkmale aufweist.

Eine Arbeitsgruppe der ATS identifizierte aus 305 möglichen Fällen 67 Patienten mit einer idiopathischen NSIP [26]. In dieser Gruppe lag das mittlere Alter bei 52 Jahren und zwei Drittel der Patienten waren Frauen (67%). Die meisten Patienten waren Nichtraucher (69%). Die Arbeitsgruppe kam zu dem Schluss, dass die idiopathische NSIP eine eigene klinische Entität darstellt. Sie betrifft v.a. Frauen im mittleren Alter und Nie-Raucher. Die Prognose der idiopathischen NSIP ist mit einer 5- bzw. 10-Jahresüberlebensrate von 82% bzw. 73% sehr gut.

Kinder et al. untersuchten 28 Patienten mit idiopathischer NSIP [27]. Im Gegensatz zu Patienten mit einer Kollagenose-assoziierten NSIP hatten die Patienten mit einer idiopathischen NSIP häufiger Milchglastmuster in der HRCT und eine typische NSIP-Histologie in der Biopsie und seltener Honeycombing in der HRCT oder ein UIP-Muster in der Biopsie. Interessanterweise erfüllten in der besagten Studie 88% der Patienten die Kriterien für eine undifferenzierte Kollagenose (UCTD) (● Tab. 4).

Patienten mit einer UCTD entwickeln oft nach einiger Zeit die Kriterien, um sie in eine Kollagenose einzuordnen. Da die NSIP die häufigste Form der interstitiellen Lungenbeteiligung bei Kollagenosen darstellt, lässt sich spekulieren, dass die idiopathische NSIP zumindest bei einem Teil der Patienten die Lungenmanifestation einer undifferenzierten Kollagenose darstellt und die pulmonale Manifestation der eigentlichen Kollagenose vorausgeht, wie es gelegentlich bei der rheumatoiden Arthritis der Fall ist. Dies muss aber sicherlich in weiteren Studien genauer untersucht werden.

## Interessenkonflikt



Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- 1 American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304
- 2 Kitaichi M. Pathologic features and the classification of interstitial pneumonia of unknown etiology. *Bull Chest Dis Res Inst Kyoto Univ* 1990; 23: 1–18
- 3 Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 136–147
- 4 Hartman TE, Swensen SJ, Hansell DM et al. Nonspecific interstitial pneumonia: variable appearance at high-resolution chest CT. *Radiology* 2000; 217: 701–705
- 5 Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM et al. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2213–2217
- 6 Travis DW, Matsui K, Moss J et al. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 19–33
- 7 Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA et al. Radiological versus histological diagnosis of UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003; 58: 143–148
- 8 Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 531–537
- 9 Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 199–203
- 10 Daniil ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG et al. A histologic pattern of non-specific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 899–905
- 11 MacDonald SL, Rubens MB, Hansell DM et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. *Radiology* 2001; 221: 600–605
- 12 Nagai S, Kitaichi M, Itoh H et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998; 12: 1010–1019
- 13 Kim TS, Lee KS, Chung MP et al. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 1645–1650
- 14 Park JS, Lee KS, Kim JS et al. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: radiographic and CT findings in seven patients. *Radiology* 1995; 195: 645–648
- 15 Cottin V, Donsbeck AV, Revel D et al. Nonspecific interstitial pneumonia. Individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1286–1293
- 16 Selman M, Pardo A, Barrera L et al. Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 188–198
- 17 Keogh KA, Limper AH. Characterization of lymphocyte populations in nonspecific interstitial pneumonia. *Respir Res* 2005; 6: 137
- 18 Yamadori I, Fujita J, Kajitani H et al. Lymphocyte subsets in lung tissues of non-specific interstitial pneumonia and pulmonary fibrosis associated with collagen vascular disorders: correlation with CD4/CD8 ratio in bronchoalveolar lavage. *Lung* 2000; 178: 361–370
- 19 Agostini C, Trentin L, Perin A et al. Regulation of alveolar macrophage-T cell interactions during Th1-type sarcoid inflammatory process. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1999; 277: 240–250
- 20 Nonaka M, Nonaka R, Woolley K et al. Distinct immunohistochemical localization of IL-4 in human inflamed airway tissues. *J Immunol* 1995; 155: 3234–3244
- 21 Sumida A, Hasegawa Y, Okamoto M et al. TH1/TH2 immune response in lung fibroblasts in interstitial lung disease. *Arch Med Res* 2008; 39: 503–510
- 22 Vasakova M, Stritz I, Slavcek A et al. Th1/Th2 cytokine gene polymorphisms in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Tissue Antigens* 2006; 67: 229–232
- 23 Yoshinouchi T, Naniwa T, Shimizu S et al. Expression of chemokine receptors CXCR3 and CCR4 in lymphocytes of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Respir Med* 2007; 101: 1258–1264
- 24 Yang Y, Fujita J, Badoh S et al. Detection of antivimentin antibody in the sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and non-specific interstitial pneumonia. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 169–174
- 25 Matsui T, Inui N, Suda T, Chida K. Anti-endothelial cell antibodies in patients with interstitial lung diseases. *Respir Med* 2008; 102: 128–133
- 26 Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr. et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. Report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1338–1347
- 27 Kinder BW, Collard HR, Koth L et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 691–697
- 28 Okayasu K, Ohtani Y, Takemura T et al. Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) associated with anti-KS antibody: differentiation from idiopathic NSIP. *Intern Med* 2009; 48: 1301–1310
- 29 Kakugawa T, Yokota S, Mukae H et al. High serum concentrations of autoantibodies to HSP47 in nonspecific interstitial pneumonia compared with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med* 2008; 8: 23

- 30 Park IN, Jegal Y, Kim DS et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 33: 68–76
- 31 Elliot TL, Lynch DA, Newell JD Jr. et al. High-resolution computed tomography features of nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 339–345
- 32 Akira M, Inoue Y, Arai T et al. Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax* 2011; 66: 61–65
- 33 Park CS, Chung SW, Ki SY et al. Increased levels of interleukin-6 are associated with lymphocytosis in bronchoalveolar lavage fluids of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1162–1168
- 34 Nagai S, Kitaichi M, Izumi T. Classification and recent advances in idiopathic interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4: 256–260
- 35 Suda T, Kono M, Nakamura Y et al. Distinct prognosis of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) fulfilling criteria for undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Respir Med* 2010; 104: 1527–1534
- 36 Katzenstein AL, Myers JL. Nonspecific interstitial pneumonia and the other interstitial pneumonias: classification and diagnostic criteria. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1–3
- 37 Wells AU, Hirani N and on behalf of the British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee, in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63: v1–v85
- 38 Schwartz DA, Van Fossen DS, Davis CS et al. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 444–449
- 39 Fujita J, Yamadori I, Suemitsu I et al. Clinical features of non-specific interstitial pneumonia. *Respir Med* 1999; 93: 113–118
- 40 Riha RL, Duhig EE, Clarke BE et al. Survival of patients with biopsy-proven usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002; 19: 1114–1118
- 41 Flaherty KR, Toews GB, Travis WD et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002; 19: 275–283
- 42 Nanki N, Fujita J, Yamaji Y et al. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis completely recovered by adding cyclophosphamide to corticosteroids. *Intern Med* 2002; 41: 867–870
- 43 Kondoh Y, Taniguchi H, Yokoi T et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2005; 25: 528–533
- 44 Homma S, Sakamoto S, Kawabata M et al. Cyclosporin treatment in steroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. *Intern Med* 2005; 44: 1140–1150
- 45 Clegg DO, Williams HJ, Singer JZ et al. Early undifferentiated connective tissue disease. II. The frequency of circulating antinuclear antibodies in patients with early rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1991; 18: 1340–1343
- 46 Mosca M, Neri R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 615–620
- 47 Doria A, Mosca M, Gambari PF, Bombardieri S. Defining unclassifiable connective tissue diseases: incomplete, undifferentiated, or both? *J Rheumatol* 2005; 32: 213–215