

---

# *Idiopathische pulmonale fibrose: erfelijke component?*

---

Longfibrose is een ernstige en vaak letale longaandoening. Het komt op alle leeftijden voor, maar manifesteert zich vooral boven de vijftig. De oorzaak is veelal onbekend. Er zijn aanwijzingen dat erfelijkheid bij sommige vormen een rol speelt aangezien het ook in families voorkomt, dan ook al op jonge leeftijd. Dit heeft enorme gevolgen voor de kwaliteit van leven van de betrokkenen en hun omgeving. De enige behandeling op dit moment is een longtransplantatie.

---

DOOR DRS. NICOLE BARLO

**I**diopathische pulmonale fibrose (IPF) is na sarcoidose een van de meest voorkomende interstitiële longziekten. IPF maakt deel uit van de groep idiopathische interstitiële pneumonieën (IIPs), een groep van 7 verschillende ziektebeelden die in 2002 zijn heringedeeld door de ATS/ERS (figuur 1).<sup>1</sup> Bij deze herindelings is voor elk ziektebeeld een duidelijk klinisch, radiologisch en pathologisch beeld beschreven. Voor IPF geldt dat zowel radiologisch als histologisch het usual interstitial pneumonia (UIP) patroon wordt beschreven. Sinds de invoering van de uniforme criteria voor de diagnose IPF in 2002 is nog steeds een discussie gaande over de juiste diagnostiek naar IPF, waarschijnlijk zullen in 2010 hernieuwde ATS/ERS richtlijnen worden gepubliceerd.

## **Klinische presentatie**

Patiënten met IPF presenteren zich meestal met hoesten en kortademigheid bij inspanning. IPF komt iets vaker voor bij mannen dan bij vrouwen en presenteert zich meestal boven het 50ste levensjaar.<sup>2</sup> Bij lichamelijk onderzoek wordt bij een groot deel van de patiënten beiderzijds basale crepitaties gehoord en ongeveer de helft heeft horlogeglasnagels. Bij het laboratoriumonderzoek worden in eerste instantie geen grote afwijkingen gezien. In ongeveer 30% van de patiënten wordt een verhoogde reumafactor of positieve anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) gevonden, zonder dat een onderliggende systeemziekte hieraan ten grondslag ligt. Longfunctieonderzoek toont een restrictieve longfunctiestoornis met een verlaagde diffusiecapaciteit. De thoraxfoto laat vaak bilaterale reticulair infiltraten zien, met name in de ondervelden.



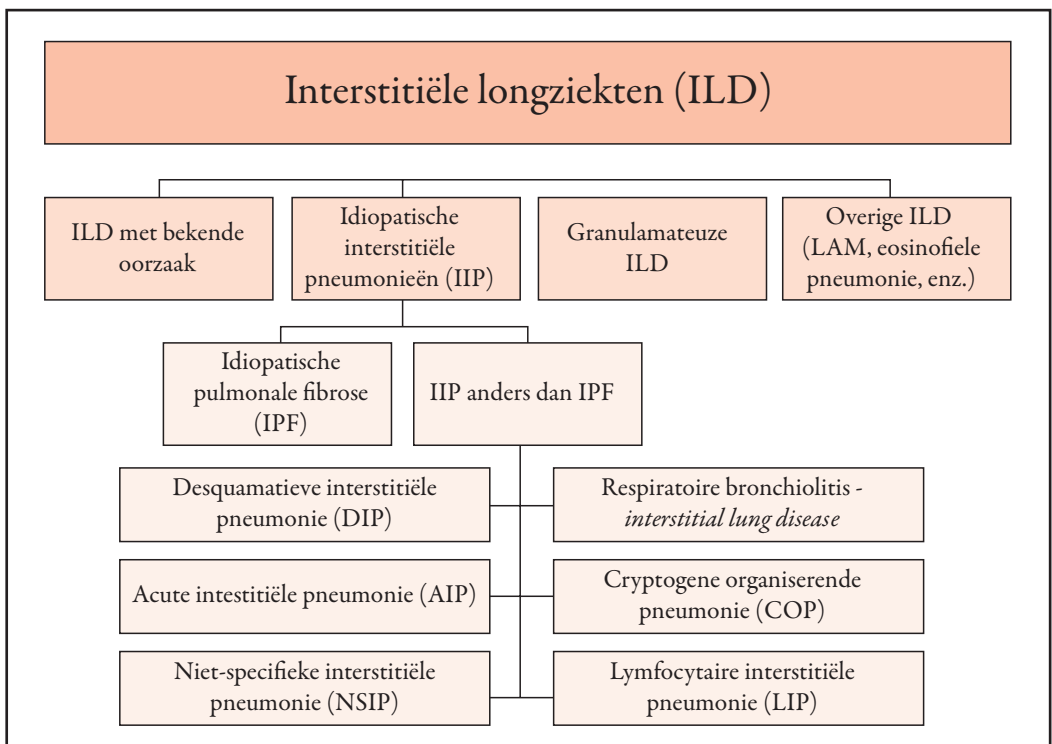
*Nicole Barlo (1982) heeft geneeskunde gestudeerd aan de Universiteit Utrecht en is daarna onderzoek gaan doen in het Sint Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein onder leiding van prof. Dr. J.M.M. van den Bosch en dr. J.C. Grutters.*

*Haar promotieonderzoek richt zich op biomarkers, die het beloop van idiopatische longfibrose (IPF) kunnen voorspellen. Op dit moment is zij werkzaam als arts-assistent in opleiding tot longarts in het Sint Antonius ziekenhuis in Nieuwegein. e-mail: n.barlo@sintantoniuszienhuis.nl.*

## Diagnostiek

In de diagnostiek naar IPF neemt de hoge resolutie CT (HRCT) tegenwoordig een belangrijke plaats in. Een kenmerkend HRCT patroon voor IPF laat met name in de periferie en basaal reticulaire afwijkingen zien, met septale verbredingen, honingraatvorming (honeycombing) en

tractiebrochiectasiën. Opvallend is de distributie van de afwijkingen; gebieden die zijn aangedaan worden afgewisseld met gebieden die niet zijn aangedaan. De uitgebreidheid van de fibrose op HRCT correleert vaak met fibrose in het biopt. Figuur 2 laat een HRCT scan zien met een duidelijk UIP patroon.



*Figuur 1. Overzicht indeling van interstitiële longziekten in klinische diagnoses.<sup>1</sup>*

De heterogeniteit van de ziekte is ook zichtbaar in het longbiopt (figuur 3). Ogenschijnlijk normale longgebieden worden afgewisseld met sterk fibrotische gebieden, in verschillende ontwikkelingsstadia. Aggregaten van fibroblasten en myofibroblasten vormen een zogenoemd fibroblastenfocuss (figuur 4), wat kenmerkend is voor het UIP patroon.

In het biopt kan ook honingraatvorming worden gezien. Een open longbiopsie heeft de voorkeur voor het stellen van de diagnose, echter de HRCT gaat een steeds belangrijker rol vervullen. Het longbiopt met daarin een UIP patroon blijft de standaard voor de diagnose IPF, maar brengt ook risicofactoren met zich mee. Patiënten met een UIP blijken een grotere mortaliteit te hebben na het nemen van een open longbiopsie. Om deze reden zijn er door de ATS/ERS criteria ontwikkeld waarbij de diagnose IPF kan worden gesteld zonder het nemen van een longbiopsie. Bij het voldoen aan alle major criteria en minimaal drie minor criteria (tabel 1) is de klinische diagnose IPF zeer waarschijnlijk.

### Pathogenese

Aanvankelijk was de hypothese dat chronische inflammatie en oxidatieve stress een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van fibrose bij IPF. De rol van inflammatie lijkt

toch minder groot te zijn dan gedacht. De huidige hypothese stelt dat er herhaaldelijk schade optreedt aan het alveolaire epitheel door een nog onbekende oorzaak. Als respons hierop gaan type II pneumocyten prolifereren, echter dit gebeurt inadequaet. Deze abnormale wondhealing gaat gepaard met de activatie van groeifactoren voor fibroblasten en activatie van de stollingscascade. Fibroblasten worden uiteindelijk myofibroblasten en zorgen voor afzetting van extracellulaire matrix. Dit resulteert in remodelling en de vorming van fibrose.

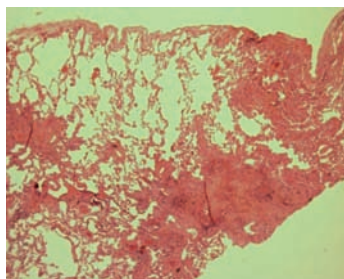
Potentiele risicofactoren in het kader van IPF zijn roken, chronische aspiratie en bepaalde omgevingsfactoren. Het inademen van allerlei toxische stoffen, maar ook het gebruik van bepaalde medicijnen kan bij daarvoor gevoelige personen uiteindelijk longfibrose veroorzaken. Ongeveer de helft van de IPF patiënten blijkt tijdens werk of hobby's in aanraking te zijn geweest met fijnstof. Patiënten met IPF werken relatief vaak in de veehouderij, tuinbouw, in de bouw en in de hout-, steen- en metaalbewerking.

### Familiaire longfibrose

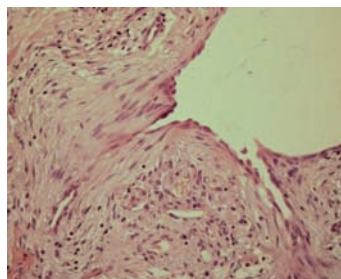
Een bijzondere groep binnen de IPF patiënten is de familiale IPF (FIPF).<sup>3</sup> Er wordt van familiale longfibrose gesproken, indien er minimaal twee eerstegraads familieleden lijden aan IPF. Het aandeel van familiale longfibrose binnen de totale



*Figuur 2. Typisch usual interstitial pneumonia (UIP) patroon op een HRCT scan: subpleurale honingraatvorming en tractiebronchiectasieën.*



*Figuur 3. Longbiopsie waarin de heterogene verdeling van fibrotisch en normaal weefsel zichtbaar is.*



*Figuur 4. Fibroblasten focus in een longbiopsie.*

groep IPF varieert in verschillende studies tussen 2 en 19%. Familiaire longfibrose presenteert zich klinisch, radiologisch en pathologisch hetzelfde als sporadische IPF. Het onderscheidt zich van de sporadische IPF, doordat de ziekte zich presenteert op beduidend lagere leeftijd.

Er zijn verschillende mutaties gevonden bij patiënten met familiale longfibrose (FIPF). Bij kinderen met verschillende vormen van interstitiële longziekten zoals non-specifieke interstitiële pneumonie (NSIP), desquamatieve interstitiële pneumonie (DIP) en pulmonale alveolaire proteïnose (PAP) zijn mutaties gevonden in drie verschillende genen; surfactant proteïne B (SFTPB), surfactant proteïne C (SFTPC) en ATP-binding cassette sub-family A member 3 (ABCA3). Bij volwassenen leidt een mutatie in het SFTPC gen meestal tot UIP, maar in enkele gevallen tot NSIP of DIP. Mutaties in het SFTPC gen zijn het meest beschreven en lijken verantwoordelijk te zijn voor een aanzienlijk deel van FIPF. Het resultaat van een mutatie in het SFTPC is een gebrek aan normaal functionerend surfactant proteïne C (SP-C) ten gevolge van abnormale

secretie en productie van de precursor van SP-C. De stapeling van verkeerd SP-C zorgt voor schade aan de alveolaire type II cel, waardoor er uiteindelijk fibrose ontstaat.

Recent zijn nog drie andere mutaties ontdekt die geassocieerd zijn met FIPF. Mutaties in het gen dat codeert voor telomerase reverse transcriptase (TERT) en de RNA component van telomerase (TERC) leiden tot verkorting van de telomeren, welke betrokken zijn bij de celdeling. Kortere telomeren beperken de regeneratiecapaciteit van het alveolair epitheel, wat predisponeert voor het ontstaan van fibrose. Daarnaast zijn mutaties ontdekt in het surfactant proteïne A2 gen (SFTPA2). Mutaties in dit gen zouden op dezelfde manier als in het geval van een mutatie in het SFTPC gen, accumulatie van dysfunctioneel SP-A veroorzaken, waardoor fibrose ontstaat.

Mutaties die worden gevonden in patiënten met IPF laten meestal autosomaal dominant overervingpatroon zien, dwz dat ze niet geslachtsgebonden zijn en dat de mutatie domineert over het normale gen dat tevens aanwezig is.

**Table 1.** ATS/ERS criteria voor de diagnose IPF indien longbiopt afwezig is.<sup>1</sup> Voor de diagnose IPF dient aan alle major criteria te worden voldaan en aan minimaal drie van de minor criteria.

#### Major criteria

- exclusie van andere mogelijke oorzaken van interstitiële longaandoeningen, zoals medicijnen, systemische collageenziekten en exposities
- afwijkende longfunctieparameters, duidend op een restrictie en/ of een verstoorde gaswisseling
- reticulaire afwijkingen op de HRCT met honingraatstructuur en weinig tekenen van matglas
- geen aanwijzingen voor een andere diagnose in de bronchoalveolaire lavage of het transbronchiaal longbiopt

#### Minor criteria

- leeftijd > 50 jaar
- langzaam progressieve benauwdheid bij inspanning
- symptomen langer dan 3 maanden aanwezig
- beiderzijds basale inspiratoire crepitaties

---

Het is inmiddels duidelijk geworden dat de mutaties niet bij iedereen hetzelfde ziektebeeld opleveren. De leeftijd waarop de mutatie zich zal manifesteren varieert van vlak na de geboorte tot ver in het 7<sup>e</sup> decennium. Bij patiënten met SFTPC mutaties is altijd sprake van interstitieel longlijden, op jonge leeftijd is dit van niet-specifieke aard, gelijkend op alveolaire proteïnose of niet-specifieke idiopathische pneumonie (NSIP), maar op latere leeftijd is altijd sprake van longfibrose eventueel bovenop andere idiopathische interstitiële patronen. Patiënten met mutaties in TERT kunnen zelf of in hun familie een breed klinisch spectrum van aandoeningen laten zien, zoals dyskeratosis congenita, aplastische anemie en IPF. Deze patiënten hebben niet altijd een familiale vorm van de ziekte. Op dit moment lijkt het erop dat circa 2% van de sporadische IPF een mutatie in TERT draagt die als oorzaak van de ziekte kan worden gezien.

Omdat bij IPF in de naam van de ziekte de term “idiopathisch” is opgenomen, rijst de vraag of de diagnose IPF nog op zijn plaats is in personen waarbij een mutatie de oorzaak is van hun ziekte. Onze genen beïnvloeden onze vatbaarheid voor vrijwel alle aandoeningen, van de zeldzame monogenetische aandoeningen, zoals cystische fibrose (CF), tot de algemene multifactoriële ziekten, zoals asthma. IPF zal daarop geen uitzondering zijn. Het bijzondere in IPF is dat is aangetoond dat bij 2 tot 20 % van de patiënten met IPF sprake is van een familiale vorm van de ziekte, dit percentage is hoog. Omdat IPF een bijzonder zeldzame ziekte, waarbij de kans bijna oneindig klein is dat twee familieleden dezelfde diagnose krijgen, kunnen we er zeker van zijn dat het in deze families om een erfelijke aandoening gaat.

Mutaties in de genen SFTPC en TERT zijn zowel in deze families als in sporadische patiënten aangetoond en hangen samen met het krijgen van IPF. Voor de I73T mutatie in SFTPC, zoals die gevonden is in de beschreven patiën-

ten, geldt dat de aanwezigheid van de mutatie de kans op de ziekte bijzonder groot maakt. Er zijn wereldwijd nu circa 80 patiënten met een mutatie gevonden, van de circa 2000 gezonde controles draagt niemand de mutatie, maar binnen families met IPF zijn ook twee personen gevonden die de mutatie dragen maar de ziekte nooit ontwikkeld hebben. Dit is op zich niet heel bijzonder, er zijn meerdere monogenetische aandoeningen, zoals CF of hemoglobi-nopathieën waarbij gezonde individuen met mutaties de ziekte niet, mild of in een laat stadium ontwikkelen. Voor veel genetische aandoeningen geldt dat de mutatie de vatbaarheid voor de ziekte vergroot maar dat andere genetische en omgevingsfactoren het moment waarop de ziekte zich eventueel openbaart beïnvloeden.

### **Hoe onbekend is idiopathisch?**

De term ‘idiopathisch’ in een diagnose is altijd discutabel, het heeft namelijk tot gevolg dat als de oorzaak van de ziekte wordt achterhaald, de diagnose opeens niet meer lijkt te bestaan. Dit is een utopie voor de meeste aandoeningen. Bovendien leidt het achterhalen van de oorzaak niet altijd tot een therapie waarmee de ziekte kan worden bestreden. Daarom gaat het er hier om of het zinvol is patiënten waarbij de aanwezigheid van de ziekte grotendeels bepaald wordt door de aanwezigheid van een mutatie een andere diagnose te geven. Op dit moment zijn daar geen aanwijzingen voor. Onderzoek naar de genetica geeft inzicht in de biologische processen, die een rol spelen bij de het krijgen van de ziekte en kan daarom wellicht aanknopingspunten bieden voor een zinvolle therapie. Dezelfde processen kunnen een rol spelen bij patiënten waarbij geen mutaties worden gevonden of waarbij geen sprake is van een familiale vorm van IPF. Voor zover bekend is het klinisch beloop van de ziekte IPF bij patiënten met en zonder mutaties hetzelfde. Aangezien het nog steeds onduidelijk is waarom patiënten uiteindelijk de ziekte ontwikkelen en er geen aanwijzingen zijn dat patiënten met en zonder mutaties een verschillend klinisch beloop van de ziekte heb-

---

ben, lijkt opdelen van de groep patiënten in mutatie dragers en niet-mutatie dragers (nog) niet zinvol.

Een ander opvallend punt is dat IPF en daaraan verwante ziektebeelden vallen onder de idiopathische interstitiële pneumonieën (IIPs) en dat binnen families met IPF we vaak zien dat de familieleden ook andere diagnoses kunnen hebben, zoals NSIP, DIP, cryptogene organiserende pneumonie (COP) of diffuse alveolaire beschadiging (damage: DAD). Hieruit blijkt dat de ziektes meer met elkaar gemeen hebben dan voorheen werd gedacht en dat identieke mutaties in familieleden tot andere presentaties, c.q. ziektebeelden kunnen leiden. De oorzaak daarvan is nog onbekend. De diagnose van families, waarbij IPF of één van de andere ziektebeelden wordt gevonden, worden vaak aangeduid met de term FPF, ofwel familiale pulmonale fibrose. Voor de individuele patiënt is het echter wel zinvol om te weten of zijn ziektebeeld gelijk is aan IPF, NSIP, DIP of COP, aangezien het consequenties kan hebben voor mogelijke therapieën, de levensverwachting en deelname aan klinische trials.

## Behandeling

De behandeling bestaat uit revalidatie en eventueel medicamenteuze therapie. De revalidatie is er op gericht om het huidige functioneren te behouden en het zelfvertrouwen te verbeteren. Over het algemeen geldt een stabiele situatie als winst. Medicamenteuze therapie, in de vorm van corticosteroiden en immuunsuppressiva, zoals azathioprine of cyclofosfamide, is nog steeds de standaard volgens de ATS/ERS criteria. Echter, het verwachte effect is minimaal en dient dan ook gestaakt te worden als na een periode van een half jaar geen verbetering is opgetreden. Daarnaast wordt meestal N-acetylcysteïne aan de behandeling toegevoegd. In een groot multicentrumonderzoek (de zogenaamde IFIGENIA trial) is het toegevoegde effect van 1800 mg/dag N-acetylcysteïne op de behandeling met prednisolon en azathioprine bij IPF patiënten onderzocht. Na twaalf maanden behandeling met N-acetylcysteïne was

de longfunctie in de groep met N-acetylcysteïne minder snel achteruit gegaan dan in de groep die alleen prednisolon en azathioprine kreeg toegediend. N-acetylcysteïne heeft dus een gunstig effect bij IPF patiënten.<sup>4</sup>

Een groot aantal andere medicijnen, waaronder veel immuunsuppressiva, zijn in de afgelopen jaren geëvalueerd, maar deze hebben weinig resultaat laten zien. Recent zijn de resultaten gepubliceerd van een trial met een endotheline receptor antagonist (Bosentan). Gezien de belangrijke rol van endotheline-1 in experimentele modellen van longfibrose en bij het ontstaan van pulmonale hypertensie werd onderzocht of deze behandeling ook bij IPF van nut zou kunnen zijn. Er was geen verschil tussen de bosentan-groep en de placebogroep wat betreft zes minuten looptest. Echter, bij de patiënten met IPF bewezen door longbiopsie werd een betere overleving gezien in de bosentan-groep dan in de placebogroep. Andere trials met o.a. pirfenidone en tyrosine kinaseremmers zijn nog gaande en zullen hopelijk meer behandelingsmogelijkheden geven.

## Longtransplantatie

De prognose van IPF is slecht, gemiddeld 2,5 tot 4 jaar. Gezien het ontbreken van goede therapeutische mogelijkheden, kan bij IPF patiënten longtransplantatie overwogen worden. Een hoge leeftijd is geen absolute contra-indicatie, maar aangezien de resultaten bij patiënten boven de 60 duidelijk slechter uitvallen moet wel rekening gehouden worden met de leeftijd. Patiënten met familiale IPF presenteren zich vaak op een lagere leeftijd, waardoor dit een groep is die in het bijzonder in aanmerking komt voor transplantatie. Na het stellen van de diagnose mag niet gewacht worden met het doorverwijzen naar een transplantatiecentrum aangezien de overleving van IPF beperkt is en patiënten gemiddeld nog zo'n 2 tot 3 jaar op de wachtlijst staan. Na COPD is IPF internationaal gezien de meest voorkomende ziekte waarvoor patiënten een longtransplantatie ondergaan. De mortaliteit op de wachtlijst is het

---

hoogst onder IPF patiënten: ongeveer 30 % van de IPF patiënten overlijdt op de wachtlijst.

### **Casuïstiek**

In 2002 presenteerde zich bij de longarts een 29-jarige vrouw met sinds 4 maanden hoesten. Ze heeft geen last van kortademigheidklachten in rust, maar wel bij inspanning zoals traplopen. Zij vindt dat ze in vergelijking met leeftijdsgenoten een minder goede conditie heeft. Er zijn verder geen klachten van recidiverende luchtweginfecties en geen huid- of gewrichtsklachten. Zij rookt niet, en er zijn geen bijzondere exposities. De familie-anamnese vermeldt dat haar moeder is overleden op 49-jarige leeftijd aan IPF en haar oma is overleden aan een longaandoening van onbekende origine. Daarnaast is haar zus (30 jaar) onder behandeling bij een longarts in verband met een interstitieel longbeeld.

Bij lichamelijk onderzoek worden geen afwijkingen gevonden, met name over de longen geen bijgeluiden. Wel heeft zij aan beide handen horlogeglasnagels. In het laboratoriumonderzoek geen afwijkingen, geen infectieparameters, auto-immuunserologie is negatief. In rust wordt er in het bloedgas een pO<sub>2</sub> van 13kPa en een saturatie van 98% gezien. Er wordt een bronchoscopie verricht met een bronchoalveolaire lavage. Hierbij worden endobronchiaal geen afwijkingen gezien. De lavage laat 85 % macrofagen, 6 % lymfocyten (normaal <10%), 3 % neutrofielen (normaal <2%) en 6 % eosinofielen (normaal <2 %) zien. Dit profiel kan passen bij een vorm van longfibrose gezien het lage aantal lymfocyten en licht verhoogd aantal eosinofielen en neutrofielen. Longfunctieonderzoek toont een TLC van 3.5 L (62% van de norm), VC 2.4 L (61%), FEV1 2.4 L (68%) en een Dlco van 49%. Aanvullend wordt een HRCT verricht, waarop uitgebreide interstitiele afwijkingen te zien zijn met honingraatvorming (honeycombing) passend bij longfibrose. Gezien de jonge leeftijd en consequenties voor de toekomst, wordt d.m.v.

een VATS een longbiopsie verricht om zekerheid te krijgen omtrent de diagnose. In het biopst worden min of meer normale longgebieden afgewisseld met gebieden van fibrose. Er worden ook fibroblasten foci gezien. Het histologisch beeld is kenmerkend voor een UIP.

Aangezien het verwachte effect van immunosuppressiva minimaal is en de bijwerkingen aanzienlijk kunnen zijn, kan er voor een afwachtend beleid worden gekozen en alleen te starten met acetylcysteïne. In overleg met patiënte wordt hier in eerste instantie voor gekozen.

Gezien de ernst van de aandoening, en om geen kostbare tijd te verliezen, zijn patiënte en haar zus, waarbij korte tijd later ook de diagnose IPF is gesteld, doorverwezen naar het longtransplantatiecentrum in Utrecht/ Nieuwegein voor informatie over de mogelijkheden en onmogelijkheden van een longtransplantatie. Haar longfunctie verslechtert langzaam progressief en in februari 2005 is de VC gedaald tot 1.8 L (46%) en de Dlco naar 22%. Zij wordt gescreend voor longtransplantatie en op de wachtlijst gezet. In april 2006 wordt patiënte opgenomen in het ziekenhuis vanwege progressieve klachten, zodanig dat verblijf in het ziekenhuis noodzakelijk is. Ook de longfunctie van de zus van patiënte gaat langzaam achteruit. In januari 2005 is haar VC gedaald naar 1.74 L (42%), de TLC naar 2.48 L (42%) en de Dlco is 19% en ook zij wordt op de wachtlijst gezet. Op de wachtlijst wordt de status van patiënte veranderd in hoog-urgent. Ze waren inmiddels in een hele slechte conditie en konden bijna niet meer zelfstandig functioneren. Na 3 maanden is er een geschikte donor voor haar beschikbaar en wordt succesvol een dubbelzijdig longtransplantatie uitgevoerd, een maand na de longtransplantatie van haar zus. (zie verder interview in dit blad).

### **Erfelijkheid**

In het kader van wetenschappelijk onderzoek is bij deze zussen DNA afgenomen. Bij beiden werd een mutatie gevonden in het gen dat codeert voor SP-C (SFTPC).

---

De gevonden mutatie is eerder beschreven in een aantal families met IPF. In Nederland kennen we een drietal families met exact dezelfde mutatie. In deze families komt de mutatie voor bij kinderen die vanaf het eerste levensjaar lijden aan een interstitiële longziekte, maar bijvoorbeeld ook bij patiënten die pas na hun 70<sup>ste</sup> levensjaar last krijgen van een longziekte. Buiten deze families en patiënten met IPF is de mutatie nog nooit aangetoond. De mutatie in het SFTPC gen resulteert dus in een interstitiële longziekte, waarvan de exacte vorm en leeftijd waarop het zich presenteert kan verschillen. Het overervingspatroon van familiale IPF veroorzaakt door een SFTPC mutatie is autosomaal dominant. Het is dan ook waarschijnlijk dat, hoewel er geen DNA is onderzocht van haar moeder, ook haar moeder deze mutatie heeft gehad.

#### **Voor de praktijk**

IPF is een snel progressieve interstitiële longaandoening met een korte overleving, waarvoor geen goede therapie voorhanden is. Een klein deel van de IPF patiënten blijkt een familiale vorm van IPF te hebben, waarbij een mutatie de ziekte veroorzaakt. Gezien de beperkte behandelingsmogelijkheden is een longtransplantatie uiteindelijk soms de enige optie. Helaas geldt ook hier dat het aantal beschikbare doneren de grootste beperkende factor is. Het is van groot belang om IPF patiënten in een vroeg stadium te verwijzen naar een transplantatiecentrum om te beoordelen of ze in aanmerking kunnen komen voor een transplantatie en of ze een geschikte kandidaat zijn.

#### **Referenties**

1. 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. Barlo NP, et al. Idiopathische pulmonale fibrose; beschrijving van een Nederlands cohort. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153: B425.
3. Lee HL, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest* 2005; 127: 2034-41.
4. Demedts M, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229-42.