
Systemeemziekten en de long

‘In de Winkel van Sinkel is alles te koop: daar kan men krijgen: mandjes met vijgen, doosjes pommenade, flesjes orgenade, hoeden en petten en ...’

DOOR DR. JAN C. GRUTERS

Traditiegetrouw op de 3e donderdag in januari: de nieuwste ‘longfibrose-wetten’. Niet zonder reden vond juist hier - in cultureel culinair warenhuis ‘de Winkel van Sinkel’ aan de Oudegracht te Utrecht - het vijfde Longfibrosesymposium plaats, georganiseerd door de Werkgroep Interstitiële Longziekten en Longtransplantatie van het Hart Long Centrum Utrecht, een samenwerkingsverband tussen de afdelingen Longziekten van het St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein en UMC Utrecht. Vanwege het multidisciplinaire karakter van het symposium waren naast longartsen ook pathologen, radiologen en reumatologen present. In de aanbieding was namelijk vandaag het thema: ‘Systemeemziekten en de long’.

Gegeneraliseerde bindweefselziekten

De belangrijkste groep van systeemziekten waarbij respiratoire complicaties kunnen optreden, betreft de gegeneraliseerde bindweefselziekten. Deze ziekten kenmerken zich door ontstekingsreacties in de aangedane organen met productie van auto-antistoffen. Vaak treedt hierbij vorming van abnormaal en overtollig bindweefsel op (fibrose).

Dr. R.H.W. Derksen, reumatoloog in het UMC Utrecht sprak uitgebreid over de pathogenese van deze groep van ziekten en met name systemische sclerose.

De belangrijkste gegeneraliseerde bindweefselziekten zijn: reumatoïde artritis (RA), systemische sclerose (SSc), dermatomyositis/polymyositis (PM/DM), ‘Mixed Connective Tissue Disease’ (MCTD), systemische lupus erythematosus (SLE) en de ziekte van Sjögren (SS).

De geschatte prevalentie van deze ziekten in Nederland varieert tussen 1:100 voor RA tot 1:100.000 voor PM/DM (zie ook tabel 1). De ziekten komen vaker voor bij vrouwen dan bij mannen.

Longen

Bij gegeneraliseerde bindweefselziekten is de long het orgaan dat frequent betrokken is bij het ziekteproces. Daarbij kunnen alle onderdelen van het ademhalingsstelsel zijn aangedaan: de borstkas (inclusief pleura, ademhalingspijpen en diafragma), de luchtwegen, het vaatstelsel en het interstitium van de long. In de volgende alinea’s worden de verschillende ziektepresentaties per deel van het ademhalingsstelsel toegelicht. Daarnaast vindt u in de tabel een overzicht van de relatieve frequentie van de meest voorkomende pulmonale complicaties per ziekte.



Jan C. Grutters (1966) is longarts in het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein en het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Na zijn ERS Research Fellowship aan het Imperial College and Brompton Hospital te London, is hij in 2003

gepromoveerd op het proefschrift: 'Genetic polymorphisms and phenotypes in sarcoidosis.' Anno 2009 is hij lid van de editorial board van de WASOG, en van de medische adviesraad van verschillende patiëntenorganisaties: Sarcïdöse Belangenvereniging Nederland, Belangenvereniging Longfibrosepatiënten Nederland, en de wereldwijde LAM Patiënten Organisatie. Binnen het centrum Interstitiële Longziekten (iL) te Nieuwegein superviseert Jan Grutters wetenschappelijk onderzoek naar zowel sarcïdöse als longfibrose, met speciale aandacht voor de genetische basis van deze ziektebeelden. Meer info: www.longcentrum.nl. e-mail: j.grutters@antoniushet.nl.

Pleurale afwijkingen

Pleurale afwijkingen komen met name voor bij RA en SLE en kunnen bestaan uit pleuritis met of zonder effusie. In enkele gevallen treedt daarbij ernstige verlittekening op van het longvlies (pleura), waardoor de long bekneld komt te zitten ('Shrinking Lung Syndrome'). De diagnose kan

worden gesteld met een CT-thorax, pleurapunctie en/of thoracoscopie met biopsie van de pleura. Specifieke afwijkingen die de ziekte bevestigen worden meestal niet gevonden. De diagnostiek is met name gericht op het uitsluiten van andere oorzaken, zoals maligniteit of infectie.

Tabel 1. Relatieve frequentie van de meest voorkomende complicaties van het ademhalingsstelsel per ziekte.

Complicaties	RA	SSc	DM/PM	MCTD	SLE	SS
Pleuritis	+++			++	+++	±
Ademhalingspierzwakte		±	++		++	
Bronchiëctasieën	++				±	±
Folliculaire bronchiolitis	±					+
Constrictieve bronchiolitis	+		±	±	±	
Pulmonale hypertensie		+++	+	++	++	±
Alveolaire haemorrhagie	±				+	
Interstitiële pneumonitis	++	+++	++	++	+	+
- UIP	++	+	+	+	+	+
- NSIP	+	+++	++	+	+	+
- OP	+	±	++	+	+	+
- DAD	±		±	±	+	
- LIP	±				±	+

+++ frequent; ++ tamelijk frequent; + af en toe; ± zeldzaam; UIP = usual interstitial pneumonia; NSIP = non-specific interstitial pneumonia; OP = organising pneumonia; DAD = diffuse alveolar damage; LIP = lymphocytic interstitial pneumonia

Luchtwegen

Pathologische verwijdingen van de bronchiën (bronchiëctasieën) worden frequent gevonden op een HRCT-thorax bij patiënten met RA (40-70%), maar zijn zelden symptomatisch (\pm 3%). Ook kan een ontsteking van de kleinste luchtwegen (bronchiolitis) voorkomen. Deze kunnen weer worden onderverdeeld in: infectieuze bronchiolitis, respiratoire bronchiolitis (RB-ild; roken-geassocieerd), folliculaire bronchiolitis (FB) en constrictieve of oblitererende bronchiolitis (BO/BC). Met name de laatste twee (FB en BO/BC) zijn geassocieerd met onderliggende systeemaandoeningen of kunnen het gevolg zijn van het toxische effect van een geneesmiddel (bijvoorbeeld penicillamine). Met behulp van HRCT-thorax, longfunctie-onderzoek, bronchoalveolaire lavage en soms longbiopsie kan onderscheid worden gemaakt tussen de deze vormen, die ieder een andere behandeling en prognose hebben. De ernstigste vorm is BO/BC en kan leiden tot totale respiratoire insufficiëntie en vormt in sommige gevallen zelfs een indicatie voor longtransplantatie (zie figuur 1).

Vaatstelsel

Afwijkingen aan de kleine en middelgrote bloedvaten van de long hebben vaak ernstige klinische consequenties. Vasculitis van de kleine vaten kan leiden tot alveolaire hemorrhagie en wordt soms gezien bij patiënten met SLE en RA. Deze complicatie kan worden opgespoord met behulp van HRCT-thorax en BAL. Hierbij kan een verhoogde percentage hemosiderine-beladen alveolaire macrofagen (siderofagen) worden gevonden.

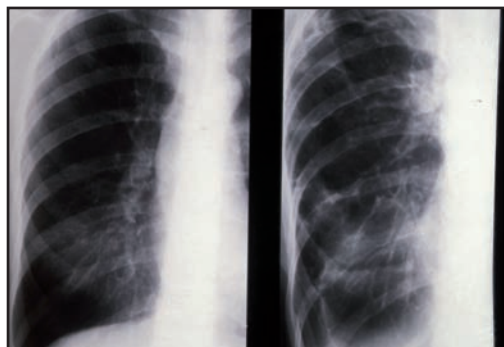
Pulmonale hypertensie

Een andere ernstige aandoening aan het vaatstelsel betreft pulmonale hypertensie. De belangrijkste vorm is pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Dit is met name een frequente complicatie van systemische sclerose en is geassocieerd met de aanwezigheid van anti-centromere antistoffen (ACA). Naast PAH moet ook rekening worden gehouden met

andere oorzaken voor pulmonale hypertensie. Al deze vormen van pulmonale hypertensie behoeven een eigen aanpak. Met een volledige analyse kan men uiteindelijk tot de juiste diagnose en een afgewogen behandelplan komen.

Longfibrose

Een andere ernstige complicatie die bij alle gegeneraliseerde bindweefselziekten kan optreden is: interstitiële pneumonitis ('longfibrose'). De hoogste prevalentie wordt gevonden bij systemische sclerose (30-50%). Er zijn vijf typen longfibrose die met behulp van HRCT-thorax kunnen worden onderscheiden: 'usual interstitial pneumonia' (UIP); 'non-specific interstitial pneumonia' (NSIP); 'organising pneumonia' (OP; vroeger BOOP genoemd); 'diffuse alveolar damage' (DAD); en tenslotte 'lymphocytic interstitial pneumonia' (LIP). De verschillende radiologische beelden passend bij deze typen werden uitgebreid besproken door mw. dr. C.M. Schaefer-Prokop, radioloog in het AMC en Meander Medisch Centrum Amersfoort. De NSIP blijkt bij systemische ziekten de meest voorkomende vorm van longfibrose. Prof. A.U. Wells, Consultant Physician in het Royal Brompton Hospital in Londen en internationaal expert



Figuur 1. Röntgenopname van de rechter hemithorax vóór (rechts) en na (links) de eerste unilaterale longtransplantatie in Nederland in het St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein in 1989 bij een patiënte met bronchiolitis obliterans.

sprak over longfibrose. Er zijn twee belangrijke vormen van NSIP: cellulaire NSIP en fibrotische NSIP. Het wordt gezien als een reactiepatroon van het longweefsel op verschillende noxen. De cellulaire vorm heeft een gunstiger prognose en reageert over het algemeen beter op immunosuppressieve therapie dan de fibrotische vorm. Het kan voorkomen bij auto-immuunziekten, zoals systemische sclerose, maar ook bij andere interstitiële longziekten, zoals extrinsieke allergische alveolitis of bij patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF).

Behandeling en genen

Over de behandeling van systeemziekten en met name de invloed van genen op het effect en de bijwerkingen ervan werd vervolgens een voordracht verzorgd door prof. dr. H.J. Guchelaar, hoogleraar klinische farmacie aan de Universiteit Leiden. Hij sprak over de oorzaken van variabiliteit in reacties op medicijnen en ging dieper in op de rol van de genen hierbij. Aangenomen wordt dat circa 10% van onze genen op enigerlei wijze betrokken is bij de reactie op geneesmiddelen en dat hierin 6.000-12.000 zogenaamde 'single nucleotide polymorphisms' (SNPs; 'snips') voorkomen. Dit zijn kleine veranderingen in het erfelijk materiaal die één basepaar groot zijn en maken dat mensen van elkaar verschillen. In de genen, die coderen voor enzymen die betrokken zijn bij de omzetting van immunosuppressiva, zoals methotrexaat komen ook dergelijke SNPs voor. Wetenschappelijk onderzoek toont aan dat bepaling van deze SNPs kan voorspellen hoe mensen op bepaalde medicijnen zullen reageren. Ook voor andere geneesmiddelen, die algemeen worden toegepast (zie ook het stuk van dr. Otto Bekers in dit nummer) is deze kennis beschikbaar en eigenlijk is de tijd rijp om deze kennis in de kliniek te gaan toepassen.

Longtransplantatie

Tenslotte sprak mw. drs. J.M. Kwakkel-van Erp, longarts in het UMC Utrecht, over de plaats van longtransplantatie

bij de behandeling van ernstige pulmonale complicaties ten gevolge van systemische aandoeningen. De resultaten van dit soort transplantaties zijn vergelijkbaar met transplantaties op grond van andere indicaties. Echter, bij een aantal ziekten is beschreven dat deze kan terugkeren in de getransplanteerde long: sarcoïdose, Langerhans cel histiocytose en lymfangioleiomyomatose. Van belang voor het succes van een transplantatie bij een dergelijke ziekte is adequate onderdrukking van de systemische ziekte-activiteit en afwezigheid van eindorgaanschade, bijvoorbeeld nierinsufficiëntie.

Casuïstiek

De stroom aan informatie op deze symposiumdag werd onderbroken door een multidisciplinaire bespreking van casuïstiek. Deels ingebracht door enkele deelnemers aan het symposium. Het werd een levendige en interessante sessie, mede door de deskundige inbreng van dr. M.F.M. van Oosterhout, patholoog met aandachtsgebied interstitiële longafwijkingen in het St. Antonius Ziekenhuis, en mw. dr. C.M. Schaefer-Prokop.

Speciale aanbieding

Het symposium in de Winkel van Sinkel werd op gepaste wijze afgesloten door Prof. dr. Jules M.M. van den Bosch, longarts in het St. Antonius Ziekenhuis en hoogleraar Interstitiële Longziekten aan de Universiteit Utrecht.

Hij introduceerde de nieuwe website: PneumoWork.

Met behulp van de site kan gezocht worden naar publicaties die ingaan op het verband tussen interstitiële longziekte en beroep. PneumoWork is een gezamenlijk project van het Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen (www.nkal.nl) en het centrum Interstitiële Longziekten van het St. Antonius Ziekenhuis (www.longcentrum.nl). De site is vanaf januari in de lucht, en geheel gratis en volledig te raadplegen zonder wachtwoorden of inlogcodes. Als dat geen 'koopje' is!

U vindt PneumoWork via: www.pneumowork.eu.