

---

# *Rol van micro-organismes bij interstitiële longaandoeningen*

---

Interstitiële longaandoeningen (ild) kunnen van onbekende oorzaak (idiopathisch) zijn of een aanwijsbare oorzaak hebben, zoals infecties. Infecties kunnen het immuunsysteem prikkelen met als gevolg het initiëren van een abnormale respons. Deze respons is niet direct gericht tegen het pathogeen, maar veroorzaakt indirect een beschadiging van de long. Vroeg herkennen van zo'n reactie en adequate behandeling is essentieel om blijvende schade zoveel mogelijk te voorkomen.

---

**DOOR DRS. LOWIE VANFLETEREN**

**D**e oorzaak van vele longaandoeningen met name interstitiële longaandoeningen (ild) is veelal multifactorieel. Infecties kunnen aan de basis staan van het ontstaan van bepaalde ild, het beloop van longaandoeningen negatief beïnvloeden, maar ook de behandeling van infecties kan voor ernstige longschade op lange termijn zorgen. Een voorbeeld hiervan is nitrofurantoïne wat wordt gegeven tegen een ongecompliceerde urineweginfectie. Het is bekend dat dit antibioticum ook nog jaren na het gebruik, bij daarvoor gevoelige personen, longfibrose kan veroorzaken. De bedoeling van dit artikel is om een overzicht te geven van de rol van micro-organismen bij verschillende ild

en daarnaast het belang van het actief opsporen van infecties te onderstrepen.

## **Longfibrose**

Idiopathische pulmonale fibrose (IPF) is een chronische, progressieve ild van onbekende etiologie. De kenmerken zijn kortademigheid, verminderde gaswisseling en een histologisch patroon van usual interstitial pneumonia' (UIP). Fibrotische longaandoeningen zijn vermoedelijk het gevolg van een initiërend beschadigende gebeurtenis in de long. Het pathofysiologische proces lijkt het gevolg te zijn van een abnormale genezing na beschadiging ter hoogte van het alveolaire oppervlak. In het verloop treden fibroblast hyperplasie en progressieve collageen depositie op, waardoor het normale longweefsel wordt verdrongen. Het is niet bekend waarom het fibrotische proces ontspoot en



*Lowie Vanfleteren is geboren in 1980 in Leuven. Hij studeerde geneeskunde aan de Katholieke Universiteit van Leuven waar hij in 2005 met onderscheiding afstudeerde. Kort daarna startte hij de opleiding tot longarts in het Maastrichts*

*Universitair Medisch Centrum (MUMC). Zijn vooropleiding inwendige ziekten genoot hij in het Atrium Medisch Centrum Heerlen. In de loop van 2011 hoopt hij zijn opleiding tot longarts te voltooien. e-mail: lowievanfleteren@gmail.com.*

progressief wordt. De aandoening kan zich geleidelijk manifesteren met een trage maar gestage achteruitgang van longfunctie en gaswisseling, maar ook een acute respiratoire achteruitgang in korte tijd kan een uiting zijn van IPF. Acute exacerbaties hebben een hoge mortaliteit. Occulte infecties spelen waarschijnlijk een rol in de pathogenese als co-factoren bij het ontwikkelen van IPF en/of acute exacerbaties.<sup>1,2</sup>

Het is mogelijk dat een chronisch infectieus agens, zoals een virus, de normale genezing verstoort bij personen met een genetische predispositie en zo de longen erg gevoelig maken voor andere beschadigende triggers. Virussen zijn intrigerende kandidaten om hierbij een rol te spelen gezien hun verspreiding en incidentie bij mensen en de aard van hun levenscyclus. Sommige virussen geven een continue antigene stimulus aan epitheliale cellen door hun actieve replicatie en potentiële lytische fase, andere virussen blijven het hele leven in de latente fase. Op een bepaald punt in het leven worden vele mensen geïnfecteerd door virussen die in verband zijn gebracht met IPF, zoals het Epstein-Barr virus (EBV), hepatitis C, humaan herpes virus 8 (HHV-8), adenovirus en cytomegalovirus (CMV). De vraag is welke patiënten nu IPF ontwikkelen in antwoord op deze infectie en welke niet. Het lijkt erop dat uiteenlopende immuunresponsen van de gastheer het ontstaan van deze longaandoening kan beïnvloeden. Een latente EBV infectie bijvoorbeeld wordt in B-cellen teruggevonden, terwijl EBV bij IPF patiënten in longweefsel, inclusief epitheliale cellen gevonden wordt.<sup>2</sup>

Daarnaast kunnen natuurlijk andere infectieuze pathogenen, zoals bacteriën en schimmels een rol spelen in het pathofysiologische proces van longfibrose.

Een acute exacerbatie van IPF toont histopathologisch kenmerken van een diffuus alveolair damage (DAD) beeld, vermoedelijk veroorzaakt door een acuut beschadigende trigger. Na het doormaken van een Legionella pneumonie is bijvoorbeeld beschreven dat progressieve longfibrose kan optreden. Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door koorts, griepachtige klachten en een toename van het aantal neutrofielen in de BAL-vloeistof (zie hoofdstuk dr. Kitty Linssen), wat kan passen bij een infectieuze etiologie.

### **Niet specifieke interstitiële pneumonie**

De niet specifieke interstitiële pneumonie (NSIP) is historisch gezien een restgroep binnen de ild, waarbij de histopathologische bevindingen niet bij een andere aandoening passen. Het concept heeft er toe bijgedragen patiënten met een gunstiger prognose dan IPF te identificeren.

Bij humaan immunodeficiëntie virus (HIV)-patiënten is op klinische gronden het onderscheid moeilijk te maken tussen een pneumocystis pneumonie (veroorzaakt door *Pneumocystis jiroveci*, PCP), en NSIP. Het is niet duidelijk of er een direct etiologisch verband is tussen HIV en NSIP. Verder is NSIP geassocieerd met HIV RNA en *Chlamydomydia pneumoniae*. De ATS/ERS consensus adviseert in het geval van NSIP de biopsie ook te onderzoeken door middel van kleuringen op gisten en schimmels, *P. jiroveci* en zuurvaste bacillen.<sup>1,3</sup>

---

### **Desquamative interstitiële pneumonie**

De term desquamative interstitiële pneumonie (DIP) is afgeleid van een histologische kenmerk namelijk desquamatie van epitheliale cellen. Intussen is aangetoond dat intra-alveolaire accumulatie van macrofagen het beeld verklaart. Het wordt ook wel een eindstadium van respiratoire bronchiolitis – interstitial lung disease (RB-ILD) genoemd vanwege het overeenkomstige klinisch beloop en de associatie met roken. Alhoewel zeldzame gevallen van andere inhalatie-exposities ook beschreven zijn. DIP is ook geassocieerd met Acquired Immuno-Deficiency Syndrome (AIDS).<sup>4</sup>

### **Diffuse alveolaire beschadiging**

Diffuse alveolar damage (DAD) is een histopathologische diagnose die voorkomt bij patiënten met een inhalatietrauma, gebruik van bepaalde geneesmiddelen, bindweefselziekten en infecties. Bij het acute respiratory distress syndroom (ARDS) tengevolge van sepsis en shock is ook sprake van een vorm van DAD. Voor gevallen waar geen onderliggende oorzaak gevonden is, gebruikt men de term acute interstitiële pneumonie (AIP).<sup>1</sup> Parambil et al. beschreven dat infecties de meest voorkomende oorzaken zijn van DAD.<sup>5</sup> De ATS/ERS consensus adviseert om actief op zoek te gaan, om het onderscheid te maken tussen AIP en CMV of *P. jiroveci* infectie.

### **Organiserende pneumonie**

In 1985 beschreven Epler et al. bronchiolitis obliterans organiserende pneumonie (BOOP) als een klinisch pathologische entiteit. Indien er geen aantoonbare oorzaak was, sprak men van idiopatische BOOP. In 1938 werd dezelfde entiteit als cryptogene (idiopatische) organiserende pneumonie (COP) beschreven. Deze term wordt verkozen door de ATS/ERS consensus statement omdat deze beter de essentiële uitingen van het syndroom beschrijft (organisatie binnen alveoli en alveolaire ducti ('organiserende pneumonie') met of zonder organisatie in de bronchioli

('polypoïde bronchiolitis obliterans')). Bovendien vermijdt het verwarring met ziektes zoals bijvoorbeeld constrictieve bronchiolitis obliterans of het bronchiolitis obliterans syndroom ontstaan na een longtransplantatie. De term organiserende pneumonie voor dit reactiepatroon kan gebruikt worden bij verschillende associaties, zoals organiserende pneumonie bij reumatoïde artritis, ten gevolge van geneesmiddelen, bij bestraling, en ook bij infectieuze verwekkers.<sup>1</sup> In tabel 1 wordt een samenvatting gegeven van infectieuze verwekkers aangemerkt als uitlokkend agens voor het ontwikkelen van organiserende pneumonie.

### **Lymfoïde interstitiële pneumonie**

Een lymfoïde interstitiële pneumonie (LIP) wordt beschouwd als een pre-neoplastische aandoening welke valt onder de pulmonale lymfoproliferatieve ziekten aangezien sommige gevallen onttaarden in lymfomen. Verder wordt deze aandoening geassocieerd met auto-immuunaandoeningen zoals reumatoïde artritis, Sjögren syndroom, pernicioze anemie, hemolytische anemie, lupus, primaire billiaire cirrosis, en myasthenia gravis. Ook na transplantaties kan een LIP optreden.<sup>6</sup> Het is ook beschreven bij infecties, zoals chronisch actieve hepatitis B en vooral bij kinderen met HIV en AIDS, maar ook bij volwassenen. Correlaties met *P. jiroveci* en EBV zijn eveneens beschreven. Adequate therapie is essentieel om blijvende longschade te voorkomen.<sup>1</sup>

### **Acute en chronische eosinofiele pneumonie**

Eosinofiele longaandoeningen kunnen variëren van onschuldige manifestaties tot persisterende en steeds terugkomende longafwijkingen (voorbijgaande of verspringend steeds terugkomende infiltratieve afwijkingen). De klinische presentatie kan gepaard gaan met koorts, kortademigheid en algehele malaise die snel fataal kan zijn als het niet tijdig wordt herkend. Inhalatie van allerlei stoffen kan een dergelijke reactie veroorzaken, met name bij mensen

die net begonnen zijn met roken. De veroorzakende trigger wordt niet altijd geïdentificeerd. Een chronische eosinofiele pneumonie (CEP) heeft een meer geleidelijk beloop dan de acute eosinofiele pneumonie (AEP ofwel: Loeffler's syndroom). De diagnose kan in de meerderheid van de gevallen worden gesteld met een BAL (aanwezigheid van  $\geq 25\%$  eosinofielen bij een AEP). Eosinofilie in het perifere bloed is in 30% van de gevallen aanwezig. Een normaal aantal eosinofielen in het perifere bloed sluit de diagnose dus niet uit.<sup>7</sup> Een eosinofiele pneumonie kan veroorzaakt worden door toxische reactie op geneesmiddelen (waarvan de meest bekende bleomycine, minocycline, nitrofurantoïne en sulfonamides). In dit geval is de longaandoening dus een indirect effect van een onderliggende infectie. Naast parasieten (waaronder filaria) en *aspergillus spp.* worden ook

andere schimmels en virussen in verband gebracht met een eosinofiele pneumonie, zoals *candida spp.*, *Trichosporon terrestre*, *Alternaria alternata*, *Schizophyllum commune* en HIV.

### Pulmonale alveolaire proteïnose

Pulmonale alveolaire proteïnose (PAP) is een zeldzame longziekte gekarakteriseerd door intra-alveolaire accumulatie van lipoproteïneus materiaal van onduidelijke oorsprong die leidt tot verminderde gasuitwisseling en respiratoire symptomen. Op de HRCT kunnen gebieden van alveolaire consolidatie met of zonder luchtbronchogram te zien zijn of gebieden van matglas met verdikte interlobulaire septa (crazy paving patroon). Met behulp van een BAL kan de diagnose worden gesteld, het aspect van de BAL-vloeistof is

**Tabel 1.** Infectieuze verwekkers geassocieerd met bronchiolitis obliterans organiserende pneumonie (BOOP) of cryptogene organiserende pneumonie (COP).

| Geassocieerde verwekker   | Materiaal voor diagnostiek           | Diagnose door middel van                                      |
|---|--------------------------------------|---|
| Humaan immunodeficiëntie virus (HIV)                            | Serum                                | ELISA (p24 antigeen, antistoffen), Immunoblot, RT-PCR**       |
| Influenza A virus (H3N2)  | Longbiopt, BAL, serum                | Sneltest, RT-PCR*, antistoffen                                |
| Respiratoir syncytiaalvirus (RSV)                               | Longbiopt, BAL                       | Sneltest, RT-PCR*, antistoffen                                |
| Cytomegalovirus (CMV)   | Longbiopt, BAL, EDTA-bloed, serum    | PCR*, antistoffen, antigeen                                   |
| Varicella zoster virus (VZV)                                    | Longbiopt, BAL, serum                | PCR*, antistoffen, antigeen                                   |
| Humaan herpesvirus 7 (HHV-7)                                    | TBB, BAL, serum                      | PCR, antistoffen  |
| <i>Serratia marcescens</i> ,<br><i>Pseudomonas aeruginosa</i> , | Longbiopt, BAL, pleuravocht, bloed   | Bacteriële kweek*   |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                                    | Longbiopt, BAL, serum                | PCR*, antistoffen   |
| <i>Coxiella burnetii</i>  | Serum, weefsel§                      | Antistoffen*, PCR   |
| <i>Nocardia asteroides</i>                                      | Longbiopt, BAL                       | Nocardia kweek  |
| <i>Legionella pneumophila</i>                                   | Longbiopt, BAL, sputum, serum, urine | Legionella kweek*, urinesneltest (antigeen), PCR, antistoffen |
| <i>P. jiroveci</i>  | BAL                                  | Microscopie* (verschillende kleuringen mogelijk), PCR         |

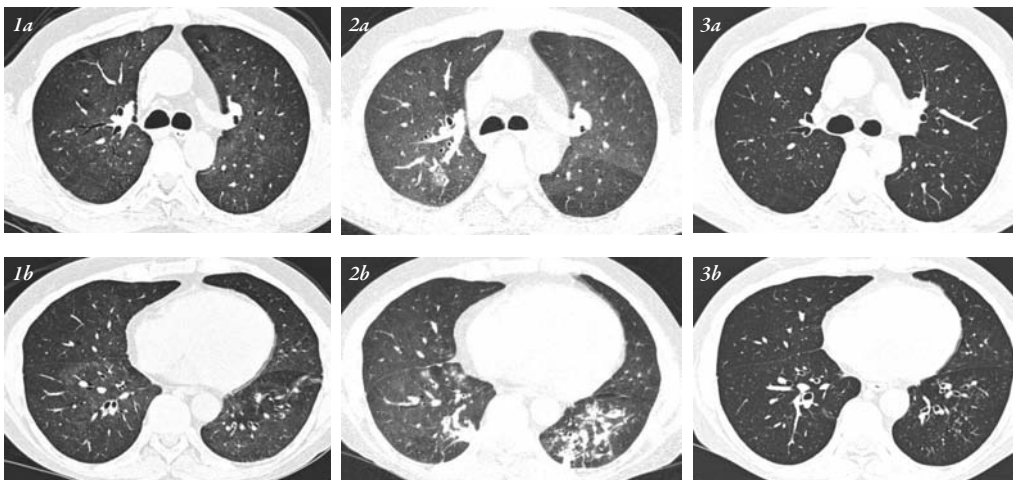
BAL= bronchoalveolaire lavage; TBB= transbronchiaal biopt; ELISA= Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay.

\*= gouden standaard, \*\* Bij deze aandoening wordt een combinatie van positieve testuitslagen als gouden standaard genomen, §RT-PCR= Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction: op weefsel is nog experimenteel en kan alleen na overleg.

## Casus 1

Een 54 jarige man meldt zich met achteruitgang van de algehele conditie met hoestklachten, progressieve kortademigheid en koorts. In verband met primaire biliare cirrose en progressief leverfalen heeft hij een levertransplantatie ondergaan met in de loop der jaren drie maal hertransplantatie in verband met chronische rejectie en recidiverende cholangitiden. Laboratoriumdiagnostiek toont licht verhoogde ontstekingsparameters. De patiënt is bekend met cytomegalovirus (CMV) viremie. De laatste polymerase keten reactie (PCR) op het serum bedraagt 1649 kopies per milliliter. Een röntgenfoto van de thorax toont een discreet interstitieel beeld. De HRCT toont diffuus matglas (figuur 1 a en b). In de BAL-vloeistof wordt een sterke toename van het percentage lymfocyten (80%) gevonden. In het Grocott preparaat worden geen cysten of trophozoïten van *P. jiroveci* gezien. PCR op CMV in de BAL-vloeistof is positief (CT 36), evenals de PCR voor rhinovirus (CT 32). Een nieuwe PCR voor CMV in het serum toont een stijging van het aantal kopies tot 9816 per milliliter. Het HRCT beeld van diffuse matglasafwijkingen met een sterk overheersende lymfocytose in de BAL past bij een lymfoïde interstitiële pneumonie (LIP). Dit is beschreven bij graft versus host disease na een transplantatie. Anderzijds kan een diffuse CMV pneumonitis dit beeld ook verklaren. Op basis van de hoge serum virus titer en de positieve PCR voor CMV in de BAL werd de diagnose CMV pneumonitis gesteld en gestart met orale ganciclovir therapie met goed resultaat.

Enkele weken later meldt de patiënt zich met koorts en toenemende kortademigheid. Een nieuwe HRCT toonde hetzelfde diffuse matglasbeeld maar ook nieuwe infiltratieve afwijkingen ter hoogte van de onderkwabben beiderzijds (figuur 2 a en b). Differential diagnostisch werd naast de eerder genoemde overwegingen gedacht aan een banale bacteriële super-infectie, waarvoor breed spectrum antibioticum gestart werd. Daarnaast zou er sprake kunnen zijn van een nieuwe infectie met opportunistische verwekkers als *P. jiroveci* of het niet reageren op ganciclovir van de CMV infectie. Aangezien de serumtiter voor CMV was gehalveerd was dit laatste minder waarschijnlijk. De PCR voor *P. jiroveci* was positief (Threshold cycle: 32) in het nu verrichtte bronchusspoelsel. De PCR voor CMV was nog steeds positief. Er was dus sprake van een PCP naast de reeds vastgestelde CMV pneumonitis. Drie weken na het starten van de juiste therapie waren afwijkingen nagenoeg verdwenen en bestond er ook geen risico meer op het ontwikkelen van blijvende longschade (figuur 3a en b).



**Figuur 1a en b.** HRCT coupes met een beeld van bilateraal, licht inhomogeen verspreide matglasverdichtingen bij presentatie.

**Figuur 2a en b.** HRCT 4 weken later. Lichte toename van de matglasverdichtingen met beeld van vrij dense peribronchiale en confluerende verdichtingen.

**Figuur 3a en b.** Na adequate behandeling, nagenoeg normalisering van het HRCT-beeld 3 weken later.

melkachtig. Er zijn drie verschillende types van PAP: congenitale PAP (2%), secundaire PAP (minder dan 10%) en verworven of volwassentype PAP (90%). In het geval van secundaire PAP is er een associatie met silicose of andere industriële of omgevingsstoffen; immuundeficiëntie syndromen; hematologische aandoeningen of maligniteiten. Infecties met mycobacteria, nocardia asteroides, CMV, *P. jiroveci*, *Histoplasma capsulatum* en anaëroben (*Gamma streptococcus*).<sup>7,8</sup>

### Extrinsieke allergische alveolitis

Extrinsieke allergische alveolitis (EAA), ook wel hypersensitivity pneumonitis (HP) genoemd, vertegenwoordigt een heterogene groep van ziektes die het gevolg zijn van blootstelling aan inhalatie van verschillende organische partikels. In een gevoelige gastheer veroorzaakt het een diffuse immunopathologische reactie van de kleine luchtwegen en het longparenchym. Het klinisch beeld kan een acuut inflammatoir infectie-achtig karakter hebben met

Tabel 2. Micro-organismen geassocieerd met extrinsieke allergische alveolitis.

| Ziekte   | Antigen   | Bron   |
|--|---|--|
| Boerenlong   | <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> ,<br><i>Thermoactinomyces vulgaris</i> ,<br><i>Absidia corymbifera</i>    | Beschimmeld hooi, graan, silage                          |
| Ventilatie pneumonitis, bevochtigers long (Ventilation pneumonitis; humidifier lung) | <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> ,<br><i>Thermoactinomyces sacchari</i> ,<br><i>Thermoactinomyces candidus</i> | Gecontamineerde hoge druk luchtsystemen, waterreservoirs |
| EAA geassocieerd met metaalbewerkersvloeistof  | <i>Mycobacterium immunogenum</i>  | Vloeistoffen bij metaalbewerking                         |
| Champignonkwekerslong  | <i>Thermoactinomyces sacchari</i>   | Beschimmelde champignon compost                          |
| Moutwerkerslong  | <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Aspergillus flavus</i>  | Beschimmelde mout  |
| Houtbewerkerslong  | <i>Alternaria spp.</i>  | Stof van eik, ceder en mahonie, pulp van den en spar     |
| Saunabezoekerslong   | <i>Aureobasidium spp.</i>   | Gecontamineerd sauna water                               |
| Esdoorn schors stripper long   | <i>Cryptostroma corticale</i>   | Beschimmelde esdoorn schors                              |
| Kaaswasserslong (Cheese washer's lung)   | <i>Penicillium caseii</i>   | Beschimmelde kaas  |
| Sequiosis  | <i>Aureobasidium spp.</i>   | Beschimmeld zaagmeel                                     |
| Stipatosis   | <i>Aspergillus fumigatus</i>  | Esparto vezels   |
| Suberosis  | <i>Penicillium frequentans</i> ,<br><i>Aspergillus fumigatus</i>  | Kurk stof  |
| Warm bad long (Hot tub lung)   | <i>Mycobacterium avium complex</i> ;<br><i>Cladosporium spp.</i>  | Warm bad mist, schimmel op plafond                       |
| Zomer type pneumonitis (Summer-type pneumonitis)                                     | <i>Trichosporon cutaneum</i>  | Gecontamineerde oude huizen                              |
| EAA in veenmos bewerkende tuinierders  | <i>Monocillium spp.</i> , <i>Penicillium citreonigrum</i>   | Veenmos  |



als gevolg een progressief beeld en soms onomkeerbare longschade. Een zorgvuldige anamnese met aandacht voor blootstellingen aan allergenen tijdens het werk en in de eigen omgeving is onmisbaar voor een goede diagnose. De diagnose is gebaseerd op een combinatie van aanknopingspunten uit de anamnese, het aantonen van de antistoffen, radiologische en BAL kenmerken. In de BAL-vloeistof is het aantal lymfocyten verhoogd evenals het aantal eosinofielen en neutrofielen. De aanwezigheid van plasmacellen (zie verhaal Dr. Kitty Linssen) is kenmerkend voor deze longaandoening. Herhaaldelijke en subacute episodes van EAA kunnen leiden tot longfibrose, waardoor het en levensverkortende en bedreigende aandoening kan zijn. Er is een breed spectrum van oorzakelijke antigenen, zoals eiwitten van zoogdieren en vogels, maar ook schimmels, gisten en bacteriën. Aangezien dit overzicht de microbiologisch gerelateerde interstitiële longaandoeningen betreft, worden de voornaamste microben die geassocieerd zijn met EAA beschreven in tabel 2.<sup>9</sup>

### **Sarcoïdose**

Sarcoïdose is een granulomateuze ziekte die immunopathologische kenmerken heeft van een door antigeen veroorzaakte aandoening. Het is een complexe ziekte die lijkt te ontstaan uit de interactie van een of meerdere triggers bij een immunologisch voorbeschikte gastheer. Gezien longen, ogen en huid de meest aangedane organen zijn is het voor de hand liggend dat een “airborne” antigeen uit de omgeving mogelijk een oorzakelijke rol speelt. Stoffen uit houtkachels, boompollen, anorganische partikels, insecticiden en schimmels zijn in verband gebracht met sarcoïdose. Microben zijn eveneens een voor de hand liggende trigger.

Eenzijds zijn er infectieuze ziektebeelden waarvan de granulomen op sarcoïdose kunnen lijken en op klinische gronden alleen hiervan niet te onderscheiden, zoals tuberculose (TBC), histoplasma, nocardia, Leishmania, ziekte van Whipple (*Tropheryma whipplei*), ziekte van Lyme

(*Borrelia infectie*), etc.<sup>10,11</sup> Anderzijds kan de trigger voor het ontwikkelen van sarcoïdose de blootstelling aan microbiële antigenen zijn, zonder dat daarbij noodzakelijk een “infectieus” beeld ontstaat. Met behulp van polymeraseketen-reactie (PCR) technieken is mycobacterieel DNA en RNA geïsoleerd uit granulomen bij sarcoïdose. Serum van patiënten met sarcoïdose kunnen antistoffen tegen mycobacteriële antigenen bevatten.

Er zijn aanwijzingen dat mycobacteria een trigger kunnen zijn voor het ontstaan van sarcoïdose. Ondermeer de histopathologische gelijkenissen van de granulomen, de vaststelling van mycobacteriële ziekte, zowel co-existent, voorafgaand of volgend op de vaststelling van sarcoïdose en soms de aanwezigheid van verkazende granulomen onderbouwen dat. Ook de overdraagbaarheid in dierexperimenten en na longtransplantatie, evenals de studies betreffende nucleïnezuur, wijzen in de richting van een rol voor mycobacteria. Bovendien is het zo dat bij lepra zowel tuberculoïde (met weinig bacillen) en lepromateuze (met zeer veel bacillen) granulomen gevonden zijn. Als deze lijn doorgetrokken wordt naar sarcoïdose, zou het kunnen dat sarcoïdose in bepaalde gevallen de tuberculoïde vorm van een pathologische respons op mycobacteria is. Hiertegen pleit dan weer de afwezigheid van verkazende granulomen in de meeste gevallen, de zeldzaamheid waarbij mycobacteria vastgesteld worden, het feit dat ze nooit gekweekt worden, de afwezigheid van antistoffen, de afwezigheid van nucleïnezuur, het niet reageren op tuberculostatica en het negatief zijn van de tuberculinetest. Daarentegen kan dit alles eenvoudig weerlegd worden door te stellen dat mycobacteria als een trigger beschouwd kunnen worden en niet als een infectie. De tuberculine anergie kan hersteld worden door corticosteroidtherapie. Dit suggereert dat een immuunrespons tegen eerdere mycobacterium expositie gemaskeerd kan zijn. Een uitgebreid overzicht betreffende de rol van mycobacteria en de verder beschreven micro-organismen bij sarcoïdose wordt gegeven in het artikel van Du Bois et al.<sup>11</sup>

*Propionibacterium acnes* is een commensaal van de huid en maag-darm tractus. Bij gezonden ratten en konijnen veroorzaakt deze bacterie een granulomateuze reactie wanneer het experimenteel geïnjecteerd wordt. Met name Japanse studies rapporteren een rol voor propioni bacteriën bij het ontstaan sarcoïdose. DNA van *P. acnes* werd middels PCR in granulomen van veel sarcoïdosepatiënten teruggevonden.

Verder zijn er studies verschenen die een mogelijk oorzakelijk verband met *Rickettsia helvetica*, *Chlamydothlyia pneumoniae* en *Borrelia burgdorferi* en sarcoïdose beschrijven. Ook het Epstein-Barr virus en humane Herpes virussen (waaronder EBV) zijn in verband gebracht met sarcoïdose. Herpes simplex kan sarcoïdachtige granulomen induceren. Daarenboven zijn herpesachtige antistoffen beschreven bij sarcoïdosepatiënten.

### Voor de praktijk

De oorzaak van interstitiële longbeelden blijft vaak onduidelijk en men noemt de aandoeningen in die gevallen idiopathisch. Microbiële verwekkers kunnen op diverse manieren het immuunsysteem prikkelen en in de long interstitiële beelden veroorzaken. De kliniek is niet altijd suggestief. Als het niet tijdig wordt herkend kan het tot irreversibele schade leiden. Het is raadzaam om bij longbeelden waarbij niet direct een verklaring voor de oorzaak wordt gevonden actief op zoek te gaan naar infectieuze verwekkers. Naast de bronchoalveolaire lavage zijn nieuwe diagnostische mogelijkheden voorhanden, waaronder de PCR, met een hoge sensitiviteit. Bovendien kunnen interstitiële aandoeningen een secundair gevolg zijn van infecties veroorzaakt door de therapie. In geval van interstitiële longaandoeningen speelt infectiepreventie en de diagnostiek van infecties bovendien een zeer belangrijke rol aangezien deze patiënten vaak tengevolge van de aandoening zelf of de therapie immuungecompromiteerd 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. Vanella KM, Moore BB. Viruses as co-factors for the initiation or exacerbation of lung fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2008; 13; 1:2.
3. Drent M, et al. Recent advances in the diagnosis and management of nonspecific interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 411-17.
4. Carrington CB, et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298:801-809.
5. Parambil JG, et al. Causes and prognosis of diffuse alveolar damage diagnosed on surgical lung biopsy. *Chest*. 2007; 132: 50-7.
6. Bolaños-Meade J. Lymphocytic pneumonitis as the manifestation of acute graft-versus-host disease of the lung. *Am J Hematology* 2005; 79: 132-35.
7. Poletti V, et al. Rare infiltrative lung diseases: a challenge for clinicians. *Respiration* 2004; 71: 431-43.
8. Ioachimescu OC, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis. *Chron Respir Dis* 2006; 3:149-59
9. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: a multifaceted deceiving disorder. *Clin Chest Med* 2004; 25: 531-47.
10. Schilstra A, et al. Case studies to explore the pitfalls in the diagnosis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23: 135-40.
11. du Bois RM, et al. Is there a role for microorganisms in the pathogenesis of sarcoidosis? *J Intern Med* 2003; 253: 4-17.