
Interstitiële longaandoeningen bij auto-immuunaandoeningen

Interstitiële longaandoeningen (ILD), ook wel diffuse longaandoeningen genoemd, vormen een heterogene groep van meer dan 150 verschillende longaandoeningen. Bij ILD kan er inflammatie en fibrosering optreden in het interstitium, de alveolaire ruimte en rondom de kleine luchtwegen. Dit kan idiopathisch zijn, zoals bij idiopathische pulmonale fibrose (IPF), maar kan ook geassocieerd zijn met een onderliggende auto-immuunaandoening, zoals systemische sclerose of dermatomyositis.

DOOR DRS. MAREYE VOORTMAN

Auto-immuunaandoeningen komen meer voor bij vrouwen dan mannen (ongeveer 2:1). De auto-immuunziekten waarbij ILD voor kan komen zijn dermatomyositis (DM)/polymyositis (PM), systemische sclerose (SSc), reumatoïde artritis (RA), morbus Sjögren (SS), systemische lupus erythematoses (SLE) en mixed connective tissue disease (MCTD).¹ Elke van deze hierboven genoemde auto-immuunziekten heeft zijn eigen classificatie criteria. Auto-immuun gerelateerde ILD kan ontstaan bij een reeds bekende auto-immuunaandoening, maar kan ook de eerste uiting hiervan zijn.²⁻⁵ Naar schatting 15-25% van de patiënten, die zich in eerste instantie presenteren met een ILD, blijkt een onderliggende auto-immuunaandoening te hebben. In sommige gevallen levert nadere analyse duidelijk tekenen van een auto-immuunaandoening op, echter er kan sprake zijn van auto-immuun kenmerken zonder dat de patiënt voldoet aan de bekende criteria voor een specifieke auto-immuunaandoening. Voor deze situatie werd in 2015 door de ERS/ATS-taskforce een research statement gepubliceerd.⁶ Deze taskforce heeft classificatie

criteria ontwikkeld voor interstitiële pneumonie met auto-immuun tekenen (interstitial pneumonia with auto-immune features: IPAF). Hierbij dient er sprake zijn van een interstitiële pneumonitis, waarbij bovendien andere oorzaken uitgesloten zijn en er niet wordt voldaan aan de criteria voor een onderliggende auto-immuunaandoening. Van de 3 domeinen (klinisch, serologisch en morfologisch) moet er ten minste aan 1 criterium uit 2 domeinen voldaan worden om het IPAF te kunnen noemen (zie tabel 1). Dit statement zal waarschijnlijk steeds weer worden aangepast. Het is met name bedoeld als uitgangspunt voor research doeleinden, maar wordt ook regelmatig in de praktijk gebruikt.

ILD patroon

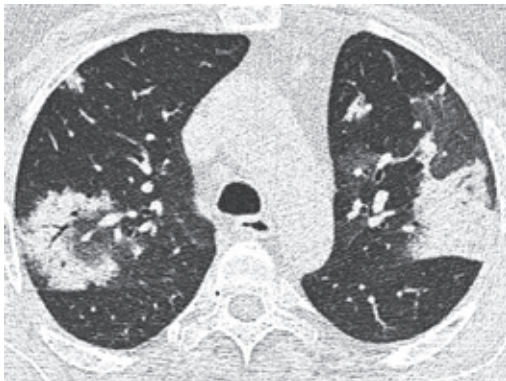
De prevalentie en het ILD-patroon varieert per auto-immuunaandoening. Bij auto-immuun gerelateerde ILD komen de volgende patronen het meest voor: een niet-specifieke interstitiële pneumonitis (NSIP), organiserende pneumonie (OP) of een combinatie van deze twee (zie ook figuur 1 en 2). Een lymfocyttaire interstitiële pneumonitis (LIP) kan voorkomen bij patiënten met een onderliggende M. Sjögren.



Mareye Voortman is longarts in het UMC Utrecht waar zij tevens participeert in het longtransplantatieteam van Utrecht en Nieuwegein. Zij is betrokken bij onderzoek naar interstitiële longziekten bij M. Sjögren. Daarnaast doet zij momenteel onderzoek in het kader van een ZonMw project naar neuro-sarcoïdose en dunne vezelneuropathie onder leiding van prof. dr. Marjolein Drent in het ILD Expertisecentrum van het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein. email: m.voortman@umcutrecht.nl.



Figuur 1. Niet-specifieke interstitiële pneumonitis (NSIP) en sclerodermie: wijde oesofagus met centraal groundglass met tractie-bronchiectasiën en subpleurale uitsparing.



Figuur 2. Organiserende pneumonie (OP): beiderzijds perifere consolidaties die in de tijd verspringen.

Reumatoïde artritis (RA) is een uitzondering binnen de auto-immuunaandoening gerelateerde ILD. RA-ILD komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen, en ontstaat op latere leeftijd. Daarnaast is er een hogere prevalentie van een usual interstitial pneumonia (UIP). Een kleine studie

van Juge et al. toonde een mogelijk zelfde genetische achtergrond als bij IPF (mutaties in telomerase reverse transcriptase (TERT), regulator of telomere elongation helicase 1 (RTEL1), poly(A)-Specific Ribonuclease (PARN), surfactant protein C (SFTPC)) aan.⁷ De overleving van een UIP patroon in het kader van een auto-immuunziekte lijkt vrijwel vergelijkbaar met IPF, terwijl een auto-immuunrelateerd non-UIP patroon een veel betere prognose heeft.^{8,9}

Nieuwe behandelopties

Van oudsher richt de behandeling van auto-immuunrelateerde ILD zich vooral op het onderdrukken van het immuunsysteem middels prednison of immunosuppressiva. De keuze van het immunosuppressivum hangt vaak samen met de onderliggende auto-immuunziekte. Bij ernstige ILD of progressieve ziekte onder orale immunosuppressiva wordt regelmatig gekozen voor cyclofosfamide (Endoxan®) pulstherapie.

In het geval van systemische sclerose (SSc) zijn er grote studies uitgevoerd naar SSc-ILD, de Scleroderma Lung studies I en II. Uit de Scleroderma Lung Study II bleek dat mycofenolaat mofetil (cellcept®) behandeling niet inferieur is aan cyclofosfamide behandeling, echter gepaard gaat met minder bijwerkingen. Mycofenolaat mofetil is sindsdien in principe de aanbevolen 1e keus behandeling voor SSc-ILD.¹⁰

Bij het falen van de conventionele immunosuppressie wordt soms rituximab off-label gegeven. Rituximab is een monoklonaal antilichaam die de B-cellen bindt en zo doende inflammatie reduceert. Tot op heden is rituximab wel geregistreerd voor de behandeling van RA, maar niet voor andere auto-immuunaandoeningen. In enkele kleine

Tabel 1. Domeinen classificatie criteria 'Interstitial Pneumonia with Auto-immune Features (IPAF)'⁶

A.	<i>Klinisch domein:</i>	1. fissuren distale digiti (i.e. mechanic hands)
		2. ulceratie distale digiti
		3. inflammatoire artritis of polyarticulaire ochtendstijfheid > 60 min
		4. palmaire teleangiëctasieën
		5. fenomeen van Raynaud
		6. onverklaarde perifere oedemen
		7. Gottron's papels
B.	<i>Serologisch domein:</i>	1. ANA (antinucleaire antistoffen) \geq 1:320, diffuus, gespikkeld, homogeen patroon
		2. reumafactor \geq 2x upper limit of normal
		3. anti-CCP
		4. anti-dsDNA
		5. anti-Ro (SS-A)
		6. anti-La (SS-B)
		7. anti-ribonucleotideprotein (RNP)
		8. anti-Smith (Sm)
		9. anti-topoisomerase (Scl-70)
		10. anti-tRNA synthetase (Jo-1, PL-7, PL-12, andere: EJ, OJ, KS, Zo, tRS)
		11. anti-PM-Scl
		12. anti-MDA5
C.	<i>Morfologisch domein:</i>	1. Suggestieve radiologische patronen:
		a. niet-specifieke interstitiële pneumonitis (NSIP)
		b. organiserende pneumonie (OP)
		c. NSIP/OP overlap
		d. interstitiële pneumonitis (LIP)
		2. Histopathologisch patronen of kenmerken bij chirurgisch longbiops:
		a. NSIP
		b. OP
		c. NSIP/OP overlap
		d. LIP
		e. interstitiële lymfoïde aggregaten met germinal centers
		f. diffuse lymfoplasma cytaire infiltratie (met of zonder lymfoïd follikels)
		3. Multi-compartment betrokkenheid (naast ILD):
		a. onverklaarde pleurale effusie of verdikking
		b. onverklaarde pericardiale effusie of verdikking
		c. onverklaarde intrinsieke luchtwegziekte (longfunctioneel, radiologisch of pathologisch)
		d. onverklaarde pulmonale vasculopathie

studies werd een positief effect aangetoond bij ernstige, refractaire ILD patiënten (o.a. antisynthetasesyndroom, RA, SSc).¹¹⁻¹⁵ Naast een meer inflammatoir fenotype ILD zien we ook een meer fibrotische fenotypen van ILD. Op dit moment zijn fibroseremmers (pirfenidon (esbriet®) en nintendanib (ofev®)) alleen geregistreerd voor IPF. Mogelijk, denkend vanuit de pathofysiologie, zijn deze middelen ook effectief bij fibrose ten gevolge van een onderliggende auto-immuunaandoening. Momenteel lopen er meerdere studies naar het effect van fibroseremmers bij vormen van longfibrose anders dan IPF (clinicaltrials.gov); waaronder RA (fase II) en SSc (SENSCIS).

Wanneer denken aan auto-immuun gerelateerde ILD?

Wanneer bij een patiënt een interstitieel longbeeld is vastgesteld is het altijd van groot belang op zoek te gaan naar een onderliggende oorzaak. Hierbij kunt u denken aan expositie (zoals werk gerelateerd, tijdens hobby's (zoals het houden van duiven), maar ook geneesmiddelen gebruik) of een onderliggende auto-immuunaandoening. Vooral als het radiologisch patroon een NSIP/OP betreft dient men extra bedacht zijn op de mogelijkheid van het bestaan van een onderliggende auto-immuunaandoening.

Een uitgebreide anamnese en het lichamelijk onderzoek kunnen een eerste aanwijzing geven in de richting van een auto-immuunaandoening. Voorbeelden hiervan zijn sicca-, slokdarm- en gewrichtsklachten, huidverstrakking, Raynaud verschijnselen, of andere huidafwijkingen en spierzwakte. Indien gedacht wordt aan een auto-immuunaandoening of er sprake is van een onbegrepen ILD-beeld kan oriënterend serologisch onderzoek wellicht behulpzaam zijn. Dit betreft in ieder geval een antinucleaire antistoffen (ANA), reumafactor (RF), anti-cyclische gecitrullineerde peptide (anti-CCP), anti-Scl-70, anti-tRNA synthetase antistoffen (Jo-1, PL-7, PL-12), anti-SSA, anti-dubbelstrengs DNA (anti-dsDNA) en anti-RNP (zie ook tabel 2).¹

Tabel 2. Specifieke auto-immuunaandoening antistoffen.

Antistof	Auto-immuunziekte
antinucleaire antistoffen (ANA)	niet specifiek
reumafactor (RF)	reumatoïde artritis
anti-cyclische gecitrullineerde peptide (anti-CCP)	reumatoïde artritis
anti-Scl-70	systemische sclerose
anti-tRNA synthetase antistoffen (Jo-1, PL-7, PL-12)	antisynthetase syndroom (polymyositis/dermatomyositis)
anti-Ro (anti-SSA)	M. Sjögren (75%), systemische lupus erythematoses (SLE; 30%)
anti-dubbelstrengs DNA (anti-dsDNA)	SLE (50-70%)
anti-ribonucleoproteïne (anti-RNP)	mixed connective tissue disease (MCTD), SLE (25-50%)

Voor de praktijk

ILD kunnen allerlei oorzaken hebben. Bij naar schatting 15 tot 25 % van de patiënten, die zich met een ILD beeld presenteren, blijkt er een verband te zijn met een onderliggende auto-immuunaandoening. Zorgvuldig onderzoek is dan gewenst. Gezien de zeldzaamheid van ILD in het algemeen en de ILD bij auto-immuunaandoeningen in het bijzonder is het aan te bevelen om de patiënt te verwijzen naar een expertisecentrum voor ILD, en/of centrum met expertise op het gebied van deze auto-immuunaandoening. Daar wordt dan tijdens multidisciplinaire overleg (MDO) de meest optimale therapie afgestemd op de onderliggende oorzaak van het ILD beeld en de onderliggende auto-immuunaandoening.

Referenties

1. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Bet al. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest* 2010; 138:251-6.
2. Fischer A, Lee JS and Cottin V. Interstitial lung disease evaluation: detecting connective tissue disease. *Respiration* 2015; 90:177-84.
3. Wells AU, Denton CP. ILD in connective tissue disease-mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(12): 728-39.
4. Fischer A, et al. ILD evaluation: detecting connective tissue disease. *Respiration* 2015; 90(3): 177-84.
5. Jøkerst C, et al. An overview of collagen vascular disease-associated ILD. *Semin Roentgenol* 2015; 50(1): 31-9.
6. Fischer A, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015; 46:976-87.
7. Jøge PA, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-ILD and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017; 49.
8. Oldham JM, et al. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2016; 47:1767-75.
9. Solomon JJ, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated ILD. *Eur Respir J* 2016; 47:588-96.
10. Tashkin DP, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related ILD (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4:708-719.
11. Keir GJ, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory ILD. *Respirology* 2014; 19:353-9.
12. Fitzgerald DB, et al. Efficacy and safety of rituximab in connective tissue disease related ILD. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015; 32:215-21.
13. Daoussis D, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated ILD. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46:625-631.
14. Daoussis D, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30:S17-22.
15. Andersson H, et al. Long-term experience with rituximab in anti-synthetase syndrome-related ILD. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54:1420-8.