

---

# Zeldzame oorzaak kortademigheid: *ophoping van eiwitten in de long*

---

*Interstitiële of te wel diffuse longaandoeningen zijn longaandoeningen waarbij de ruimte tussen de alveoli en de bloedvaten (het z.g. interstitium) is aangedaan. Het is een verzamelnaam van zeldzame aandoeningen. Hieronder valt ook het ziektebeeld Pulmonale Alveolaire Proteïnose (PAP). Hierbij treedt ophoping van eiwitten in het interstitium maar ook de alveoli zelf op. In Nederland zijn er naar schatting ongeveer 50 tot 60 patiënten met deze aandoening.*

---

**DOOR: DR. MARCEL VELTKAMP**

**N**ormaal zijn de alveoli (longblaasjes) luchthoudend met een heel dun laagje eiwit aan de binnenkant. Dit dunne laagje eiwit bestaat uit verschillende eiwitten waarvan surfactant het meest bekend is. Belangrijke functies van dit eiwitlaagje zijn anti-inflammatoire effecten en het verlagen van de oppervlaktespanning van de longblaasjes, om samenvallen te voorkomen. In de longen is er een evenwicht van constante productie en afbraak van surfactant. Wanneer deze balans verstoord raakt kan surfactant zich ophogen in de longen waardoor de zuurstof steeds moeilijker vanuit de longblaasjes in de bloedbaan terecht kan komen. De eiwitten zorgen dan letterlijk voor een adembenemende toestand met kortademigheid, verminderde inspanningstolerantie en vermoeidheid als gevolg. Dit ziektebeeld wordt Pulmonale Alveolaire Proteïnose (PAP) genoemd.<sup>1</sup> De geschatte prevalentie is 4 per miljoen inwoners. De meeste patiënten zijn tussen de 20 en 50 jaar oud, de man-vrouw ratio is 2,7:1 en bij rokers is de incidentie

ongeveer drie keer zo hoog als bij niet-rokers.<sup>1,2</sup> Het centrale probleem bij dit ziektebeeld is een verminderde functie van het cytokine Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor (GM-CSF). GM-CSF is nodig voor goed functionerende macrofagen in de longen. Naast een belangrijke rol in de afweer hebben de alveolaire macrofagen ook een belangrijke taak in het opruimen van intra-alveolaire eiwitten zoals bijvoorbeeld surfactant. Dat blijkt bij mensen met PAP gestoord, waardoor klachten ontstaan. Er wordt onderscheid gemaakt tussen genetische PAP, secundaire PAP en auto-immuun PAP.<sup>3</sup>

Bij een genetische PAP is er een defect in de GM-CSF receptor waardoor er een verminderde of zelfs afwezige signaaltransductie is na het binden van GM-CSF aan zijn receptor. Dit veroorzaakt al op kinderleeftijd klachten. Bij een secundaire PAP is er sprake van het ontstaan van PAP bij onderliggende ziektebeelden zoals hematologische afwijkingen (leukemie, lymfoom, aplastische anemie), immunologische ziektebeelden (IgA deficiëntie, severe combined immunodeficiency) en infecties (*M. tuberculosis*, *Nocardia*, *Pneumocystis jirovecii*) Ook is er een associatie



*Dr. Marcel Veltkamp (1976) heeft aan de Universiteit Utrecht Medische Biologie en Geneeskunde gestudeerd. Vervolgens begon hij in 2007 aan zijn opleiding tot longarts in het St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein. Gedurende zijn opleiding promoveerde hij in 2011 met als titel van zijn proefschrift "Sensing of pathogens by Toll-like receptors in Sarcoidosis". Aan het eind van zijn opleiding heeft hij 6 maanden gewerkt als Fellow interstitiële longziekten in Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg in Leuven (België). Sinds 2013 is hij als longarts verbonden aan ILD Expertisecentrum van het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein. Tevens is hij lid van de redactie van ild care today. email: m.veltkamp@antoniusziekenhuis.nl.*

tussen inhalatie van organische stoffen (bakkersmeel) en anorganische stoffen (silica, aluminium) en het optreden van secundaire PAP.

De pathogenese hierachter is nog niet geheel duidelijk. De meest voorkomende vorm van PAP bij volwassenen is de zogenaamde auto-immuun PAP waarbij er autoantistoffen gevormd worden tegen GM-CSF. Pulmonale Alveolaire Proteïnose is een ziekte die niet alleen bij mensen voorkomt. Onlangs is er ook een kat beschreven met PAP.<sup>4</sup>

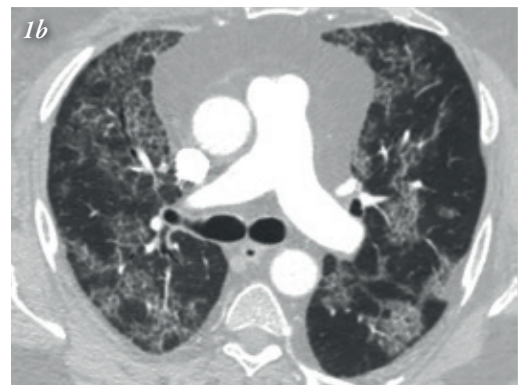
### Het stellen van de diagnose

Patiënten met PAP hebben aspecifieke klachten zoals benauwdheid, hoesten en soms longinfecties. Door een verminderde functie van GM-CSF hopen eiwitten zoals surfactant zich op in de longen. De opvulling van alveoli met eiwit ziet er op een CT scan van de longen erg karakteristiek uit en wordt ook wel "crazy paving" genoemd (zie figuur 1). Hoewel dit CT beeld erg suggestief is voor PAP is het niet bewijzend.

Wanneer bij een patiënt met een betreffend CT beeld secundaire oorzaken zijn uitgesloten zoals eerder beschreven en de aanwezigheid van autoantistoffen tegen GM-CSF worden aangetoond kan de diagnose auto-immuun PAP gesteld worden.

### Behandeling: hele long lavage

De gouden standaard bij ernstig PAP met longfunctiebeperkingen is de zogenaamde hele longlavage ofwel longspoeling.<sup>5</sup> Bij een hele longlavage wordt per sessie één long schoongespoeld. Dit gebeurt op de operatiekamer waarbij de patiënt - volledig onder narcose - een speciale beademingsbuis wordt ingebracht met



*Figuur 1. Crazy Paving: karakteristiek patroon op een CT scan van de longen bij een patiënt met Pulmonale Alveolaire Proteïne. Het betreft patiënt P waarbij figuur a het CT beeld betreft voor zijn eerste longlavage en figuur b het CT beeld na zijn eerste longlavage.*

twee verschillende openingen, een zogenaamde dubbellumen tube. Zodoende kan de patiënt op één long beademd worden, terwijl de andere long wordt gespoeld. Voor het spoelen wordt een bepaalde opstelling gebruikt waarbij er een zak met verwarmd fysiologisch zout (NaCl op 37

---

graden Celsius) hoog boven de patiënt wordt gehangen. Vanuit deze zak loopt een slang naar de te spoelen long van patiënt via de dubbellumen tube. Dit is de bovenste slang. Via de zwaartekracht loopt het vocht dan rustig in de long. Wanneer er ongeveer één liter vocht in de long is ingelopen wordt de zak met NaCl afgesloten. Naast de bovenste slang die naar de patiënt toeloopt, is er ook een slang aangesloten op de speciale beademingsbuis die van de patiënt afloopt. Dit noemen we de onderste slang. Deze onderste slang is verbonden met een opvangpot op de grond. Tijdens het inlopen van het verwarmde zout staat deze onderste slang dicht.

Wanneer deze onderste slang opgezet wordt zal door de zwaartekracht het vocht rustig uit de long lopen richting de pot die op de grond staat. Het vocht wat hierin wordt opgevangen bevat dus eiwit dat uit de long is gespoeld. Wanneer de liter vocht weer helemaal uit de long is kunnen we de cyclus herhalen door weer opnieuw een liter verwarmd zout in de long te laten lopen. Gemiddeld herhalen we deze cyclus per long ongeveer 12 tot 20 keer, hetgeen betekent een spoeling van in totaal 12 tot 20 liter vocht. Wanneer deze potten naast elkaar gezet worden kunnen we mooi zien dat de vloeistof steeds heldere van kleur wordt (figuur 2).

Bij elke cyclus wordt de eiwitdichtheid in het lavaat



*Figuur 2. Potten met longvloeistof na spoeling. De eiwitten zijn goed zichtbaar omdat deze neerslaan naar de bodem. Op de voorgrond zijn glazen bekertjes te zien met een steeds dunner wordende laag eiwit op de bodem. Achter de glazen potten staan de grote potten met het totale volume aan vocht waarmee de long is gespoeld.*

gemeten. Conform internationale publicaties wordt de procedure gestaakt wanneer de eiwitdichtheid (gemeten m.b.v. een spectrofotometer) onder de 0.4OD is.<sup>6</sup> Een belangrijk aspect bij deze behandeling is ook de thoraxpercussie die door de fysiotherapeut gedurende de gehele procedure wordt gegeven. Als gevolg van deze percussie wordt er meer eiwit geëvacueerd uit de longen.

Tegenwoordig wordt er na elke 3 cycli een mechanische hoest opgewekt door de te spoelen long op de kap te nemen waarbij onder controle van druk tegelijkertijd ook manuele thoraxcompressie wordt uitgeoefend. Het blijkt dat er in de spoeling die hierop volgt meer eiwit uit de long kan worden verkregen.

Bovenstaande maakt ook duidelijk dat de hele longlavage een techniek is die alleen door ervaren mensen kan worden uitgevoerd. Een team bestaande uit anesthesiologen, fysiotherapeuten, longverpleegkundigen en longartsen bekend met de procedure en eventuele complicaties die kunnen optreden is cruciaal. Een informatie film over de hele longlavage uitgevoerd in het ILD Expertisecentrum van het St. Antonius Ziekenhuis is te vinden op [www.ildcare.nl](http://www.ildcare.nl).

### **Behandeling: toediening van GM-CSF**

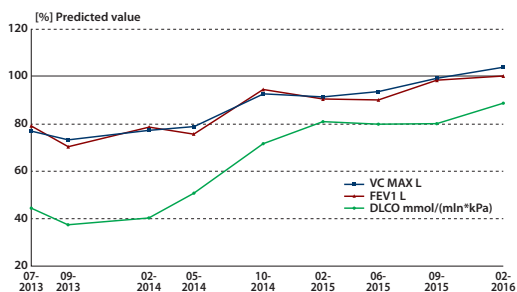
Een andere behandeling van PAP is het toedienen van GM-CSF aan de patiënt. Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat dit gemiddeld in 59% van alle patiënten effectief is, waarbij de voorkeur uitgaat naar het vernevelen met GM-CSF i.p.v. subcutane toediening.<sup>7,8</sup> Een groot nadeel echter is dat GM-CSF voor deze indicatie vaak niet vergoed wordt. Zodoende is er een wereldwijde registratie studie gestart voor vernevelingen met GM-CSF waarbij het ILD Expertisecentrum in Nieuwegein één van de deelnemende centra is (IMPALA trial).

Zie ook: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02702180?term=molgramostim&rank=1>).

### Voorbeeld uit de praktijk

Een 47 jarige patiënt presenteerde zich met klachten van progressieve dyspnoe sinds enkele maanden. Bij aanvullende diagnostiek werd er een CT beeld gezien met crazy paving (zie ook figuur 1A) en tijdens de bronchoalveolaire lavage (BAL) werd een melkachtige vloeistof verkregen. Uiteindelijk kon de diagnose auto-immuun PAP gesteld worden met het aantonen van autoantistoffen tegen GM-CSF. Patiënt was ernstig benauwd en in rust zuurstof afhankelijk. Gezien de bedreiging van zijn pulmonale situatie werd er direct gekozen voor het toepassen van een hele longlavage. Na de hele longlavage was er een duidelijke verbetering zichtbaar (zie ook figuur 1B), echter patiënt

desatureerde nog steeds bij inspanning. Uiteindelijk heeft patiënt zes hele longlavages ondergaan en is vervolgens nog 12 maanden behandeld met GM-CSF vernevelingen. Onder dit beleid verbeterde zijn longfunctie verder (figuur 3). Inmiddels zijn we drie jaar verder, is zijn longbeeld nagenoeg genormaliseerd ten opzichte van het moment van presentatie (figuur 4) en patiënt klachtenvrij.



Figuur 3. Longfunctie beloop bij patiënt P. VC = Vitale Capaciteit; FEV1 = Forced Expiratory Volume in 1 seconde; DLCO = Diffusiecapaciteit voor CO.

### Voor de praktijk

Soms heeft kortademigheid een wel heel zeldzame oorzaak zoals ophoping van eiwitten in de long, Pulmonale Alveolaire Proteïnose (PAP) genaamd. Bij meer dan 90% van alle patiënten op volwassen leeftijd worden auto-antistoffen gevonden tegen GM-CSF, een groeifactor nodig om macrofagen te stimuleren het overtollig surfactant in de longblaasjes op te ruimen. Bij ernstige vormen van het ziektebeeld is de belangrijkste behandelmethode de hele longlavage welke veelal een aantal malen moet worden herhaald voor een goed resultaat. Deze techniek vergt een team van deskundigen en dient in gespecialiseerde centra te worden uitgevoerd. Bij mildere vormen van PAP kan worden volstaan met GM-CSF vernevelingen of een afwachtend beleid.



Figuur 4. Thoraxfoto van een patiënt met PAP ten tijden van de diagnose (a) en bij laatste polibezoek 3 jaar later (b).

---

## Referenties

1. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(2): 215-35.
2. Huisman P, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: a disease caused by surfactant accumulation, and new treatment with sargramostim. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008 28; 152(26): 1450-54.
3. Carey B, Trapnell BC. The molecular basis of pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immunol* 2010; 135(2): 223-35.
4. Szatmari V, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in a cat. *BMC Vet Res* 2015; 11: 302,015-0613-4.
5. Abdelmalak BB, et al. Therapeutic Whole-Lung Lavage for Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Procedural Update. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2015; 22(3): 251-58.
6. Bonella F, et al. Wash-out kinetics and efficacy of a modified lavage technique for alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2012; 40(6):1 468-74.
7. Khan A, et al. Effectiveness of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a meta-analysis of observational studies. *Chest* 2012; 141(5): 1273-83.
8. Tazawa R, et al. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy. *Chest* 2014; 145(4): 729-37.

## Totale longspoeling

Meer informatie? Op de website van de ild care foundation vindt u een indrukwekkende opname van hoe Dr. Marcel Veltkamp - met een heel team van deskundigen van het ILD Expertisecentrum, St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein - een totale longlavage uitvoert en wat daar allemaal voor nodig is. Zie: [www.ildcare.nl](http://www.ildcare.nl).



**The ild care foundation**  
stimuleert zorg op maat, voorlichting en onderzoek.



**Je bent meer dan je ziekte: koken met de chef!**

**Help mee, steun de ild care foundation met een donatie!**

[www.ildcare.nl](http://www.ildcare.nl)

Restaurant  Mundo