
Roken naast COPD en longkanker ook oorzaak zeldzame ILD

Roken is slecht voor de gezondheid. Als gevraagd wordt naar de gevolgen van roken wordt allereerst gedacht aan chronisch obstructieve longziekte (COPD), longkanker of een hartinfarct. Minder bekend en zeldzamer zijn de interstitiële long-aandoeningen (ILD) die geassocieerd worden met chronische blootstelling aan sigarettenrook. De naam doet vermoeden dat deze ILD zich uitsluitend manifesteren in het interstitium van de long. Dit is de ruimte tussen de longblaasjes en de kleinste bloedvaten ofwel capillairen. Toch zijn er verschillende ziektebeelden waar niet alleen het interstitium betrokken is, maar ook de luchtweg. Dit geldt zeker voor de ILD die geassocieerd zijn met roken.

DOOR: DRS. JELLE MIEDEMA

Steeds meer wordt bekend over de relatie tussen roken en het ontstaan van ILD. Er zijn verschillende ILD waar een associatie met roken is aangetoond. Er zijn ILD die zeer sterk geassocieerd zijn met sigarettenrook, zoals respiratoire desquamatieve interstitiële pneumonie (DIP), pulmonale Langerhanscel histiocytose (LHCH) en respiratoire bronchiolitis-geassocieerde ILD (RB-ILD). Ook zijn acute ILD beschreven die met roken te maken hebben, zoals acute eosinofiele pneumonie (AEP) of diffuse pulmonale bloeding (DAH) en de ILD waar roken een risicofactor is zoals idiopathische pulmonale fibrose (IPF) of longfibrose bij reumatoïde artritis.¹ Daarnaast zijn er mengbeelden beschreven binnen een patiënt. Dit overzicht zal zich richten op drie ILD

met een zeer sterke associatie met sigarettenrook. Dit zijn respectievelijk DIP, LHCH en RB-ILD.

Desquamatieve interstitiële pneumonie

Patiënten presenteren zich frequent met kortademigheid en hoesten en kunnen bij de longfunctietesten een afname laten zien van longvolume en diffusiecapaciteit. Het beeld van DIP is niet goed zichtbaar op een normale thoraxfoto. Op een HRCT kan matglas worden gezien met tekenen van longfibrose. Dit radiologische patroon van reticulatie met matglas (figuur 1), vaak basaal en subpleuraal, is anders dan dat van een patroon van usual interstitial pneumonia, dat gezien wordt bij IPF.

Bij DIP accumuleren macrofagen in kleine luchtwegen en alveoli en kan er fibrose optreden. Er is dus geen sprake van desquamatie (verveling/afschilvering) van type 2 pneumocyten in de long zoals men vroeger dacht.



Jelle Miedema studeerde geneeskunde aan de Radboud Universiteit Nijmegen en voltooide zijn opleiding tot longarts aldaar. Sinds 2014 is hij werkzaam in het expertisecentrum voor vasculaire en interstitiële longziekten van het Erasmus Universitair Medisch Centrum en houdt hij bezig met zorg voor patiënten met interstitiële longziekten en sarcoïdose. Bij zijn promotie traject, wetenschappelijk onderzoek en klinisch werk heeft hij speciaal aandacht voor longbetrokkenheid van immunologische ziekten zoals systemische sclerose, reumatoïde artritis of sarcoïdose en hoe we deze ziekten met nieuwe medicijnen kunnen behandelen. Daarnaast is hij betrokken bij de duikgeneeskunde en is hij als duiker regelmatig zelf onder water te vinden. email: j.miedema@erasmusmc.nl.

Ook kunnen in het interstitium ontstekingscellen worden gevonden. De DIP wordt geclassificeerd als major idiopathic interstitial pneumonia.² Vrijwel alle patiënten (>90%) met DIP roken, maar een associatie met collageen vasculaire ziekten is ook beschreven. Hoewel het beeld kan verbeteren gaat ongeveer tweederde van de patiënten met DIP achteruit zonder therapie. Ook gedurende behandeling met prednison verslechtert 25% van de patiënten.

Langerhanscel histiocytose (LHCH)

Pulmonale Langerhanscel histiocytose (vroeger histiocytosis X genaamd) is een zeldzameILD die gepaard gaat met proliferatie van aan roken gerelateerde histiocytair cellen. De aandoening wordt gekenmerkt door focale infiltraten van Langerhanscellen (LC). Langerhanscellen kunnen worden gevonden in de huid, de long en het longvlies. Bij LHCH worden deze cellen in clusters gevonden in de long, naast eosinofiele granulocyten, lymfocyten en plasmacellen. Langerhanscellen kunnen onder andere worden herkend aan de aanwezigheid van CD1 antigenen (CD1a) op het celmembraan.⁴ Negentig procent van de LHCH-patiënten rookt of heeft gerookt.³ Hoe pulmonale LHCH precies ontstaat is onbekend, maar gezien de duidelijke relatie met roken zijn er verschillende theorieën over hoe sigarettenrook de ziekte veroorzaakt.

Zo lijken tumor necrosis factor alfa, GM-CSF en osteopontine een rol te spelen.^{5,6} Bij ongeveer 50% van de patiënten kan de mutatie BRAF V600E worden gevonden in longafwijkingen.⁷ Deze mutatie speelt een rol bij verschillende maligniteiten. Hoewel LHCH geen kwaadaardige ziekte is, kan deze mutatie wel wijzen op een clonale groei van (een deel van de) Langerhanscellen. Het komt vooral voor bij rokers tussen de 20 en 40 jaar, meer bij mannen dan vrouwen, wat wordt toegeschreven aan het verschil in rookgedrag. Erfelijkheid is nooit aangetoond. De ziekte kan zich beperken tot de longen, maar kan zich ook presenteren als een meer agressieve multi-orgaan aandoening.⁴

Ongeveer 10-25% van de patiënten met LHCH hebben geen symptomen, in dat geval wordt de aandoening bij toeval ontdekt indien een routinefoto van de longen wordt gemaakt.⁴ De belangrijkste symptomen zijn hoesten en kortademigheid bij inspanning. Andere klachten kunnen zijn: pijn op de borst (mogelijk bij pneumothorax, beschreven bij 15-20%), koorts, gewichtsverlies en moeheid. Bij LHCH op volwassen leeftijd zijn meestal alleen de longen betrokken, maar extrapulmonale manifestaties zoals cysteuze botlaesies, dermatitis of endocriene stoornissen zoals diabetes insipidus ten gevolge van betrokkenheid van de hypothalamus, komen wel voor.⁴

Het radiologisch beeld op de HRCT kan diagnostisch zijn. Een combinatie van noduli en cysten (soms grillig gevormd) in de midden- en bovenvelden van de longen, met sparen van de basale longvelden, is kenmerkend (figuur 2).

In een later stadium kunnen fibrotische afwijkingen ontstaan. Soms is het radiologische beeld minder kenmerkend en is aanvullend onderzoek aangewezen. Meestal laat longfunctieonderzoek normale longvolumina zien, maar wel een afname van de diffusiecapaciteit. Bij twijfel over de diagnose dient verder onderzoek te worden verricht. Meer dan 4% Langerhanscellen (CD1a positief) in de bronchoalveolaire lavage (BAL) ondersteunt de diagnose.³ In sommige gevallen is een longbiopt nodig om de diagnose te bevestigen. Naast een LHCH-beeld kunnen ook andere roken geassocieerde afwijkingen worden gevonden, zoals macrofagen in het interstitium of in de bronchioli (DIP en RB-ILD achtige afwijkingen). Ook kan er sprake zijn van fibrose en cystevorming.

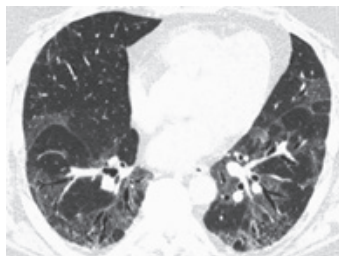
Het natuurlijk beloop is moeilijk te voorspellen. Ongeveer 40% van de patiënten laat een aanzienlijke daling zien van de longfunctie in de eerste 2 jaar na diagnose. Ongeveer 10-20% van de patiënten presenteert zich met ernstige en progressieve longafwijkingen die

uiteindelijk kunnen lijden tot respiratoire insufficiëntie.⁴ Factoren die de prognose ongunstig beïnvloeden zijn multi-systemische afwijkingen, aanhoudende koorts en gewrichtsklachten, ernstige aantasting van de longen, frequent voorkomen van pneumothorax en ernstige longfunctiestoornissen.

Respiratoire bronchiolitis-geassocieerde ILD (RB-ILD)

Respiratoire bronchiolitis komt zeer frequent voor bij rokers en kan jaren blijven bestaan na het staken van roken.³ Wanneer deze 'rokers bronchiolitis' gepaard gaat met symptomen en passende interstitiële afwijkingen op de HRCT scan, spreken we van RB-ILD. Patiënten presenteren zich in het algemeen met subacute klachten van hoesten en kortademigheid. De diagnose kan meestal worden gesteld op basis van typische radiologische afwijkingen bij een forse roker. Op de HRCT-scan zijn dan subtiele centrilobulaire matglasafwijkingen te zien, al dan niet in combinatie met luchtwegverdikking, emfyseem en gebieden met verlaagde densiteit passend bij airtrapping (figuur 3).⁸

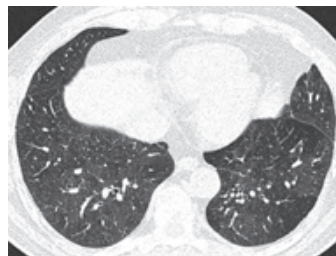
Soms is het onderscheid binnen de differentiaaldiagnose lastiger en is een aanvullende BAL of zelfs een longbiopt nodig. De RB-ILD is zeldzaam, komt met name voor bij zeer zware rokers en wordt officieel geclassificeerd



HRCT scan van een patiënt met: Desquamatieve Interstitiële Pneumonie (DIP): combinatie van matglas, reticulatie en tractie-bronchiectasien. (figuur 1).



Langerhanscel histiocytose (LHCH): verspreid in de longvelden multiple grillig gevormde cysten van verschillende grootte. Tevens enkele noduli en kleine consolidaties. (figuur 2).



Respiratoire Bronchiolitis-geassocieerde ILD (RB-ILD): diffuus verhoogde densiteit van het longparenchym met matglasnoduli en bronchuswandverdikking. (figuur 3).

als major idiopathic interstitial pneumonia.² Er bestaat een overlap tussen de RB-ILD en de DIP, zowel pathologisch als radiologisch.^{2,3} Afhankelijk van de ernst van de RB-ILD en het emfyseem kan in de longfunctie een mild tot matige diffusiestoornis worden gezien. Tevens kunnen zowel een obstructie (meest voorkomend) als restrictie of gemixt patroon gezien worden. Over het algemeen is de prognose goed, hoewel stoppen met roken slechts bij 10% een verbetering van de longfunctie oplevert.⁹

Invloed roken, rol nicotine

Secundair aan inhalatie van sigarettenrook kunnen zich ontstekingscellen, met name gepigmenteerde macrofagen ophopen in de longen. Deze afweercellen - die deeltjes kunnen opnemen (fagocyteren) - worden met name aangetroffen in de bronchioli ofwel kleine luchtwegen. Deze ontstekingscellen leven langer dan de normale macrofaag in de longen en kunnen worden beschouwd als een normale reactie van het lichaam.¹ Tevens ontstaat er een geringe chronische interstitiële ontsteking en soms peribronchiolaire fibrose.³ Nicotine stimuleert macrofagen van rokers tot productie van osteopontine en granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF). In BAL vloeistof wordt bij roken gerelateerde ILD (DIP en LHCH) een hoge concentratie osteopontine gevonden.⁶ Dit glycoproteïne heeft chemotactische eigenschappen voor macrofagen, monocytten, dendritische cellen en Langerhanscellen. Op deze manier kan nicotine zorgen voor accumulatie van immuuncellen bij roken gerelateerde ILD.⁶ De sigarettenrook zorgt tevens voor schade door oxidatieve stress, toename van apoptose van gezonde epitheelcellen en daarnaast verandert de normale immuunreactie op prikkels in de long.¹ Ook kunnen epigenetische veranderingen ontstaan. Dit zijn veranderingen die niet plaatsvinden in het DNA zelf, maar in de omstandigheden die bepalen hoe actief onze genen zijn. Zo kunnen als

gevolg van roken verschillende genen minder tot uiting (expressie) komen.¹ Dit soort epigenetische veranderingen kunnen nog jaren aanwezig zijn nadat iemand gestopt is met roken.

Behandeling

De behandeling van zeldzame aandoeningen is lastig. Oorzaken zijn veelal onbekend. Bovendien ontbreken goede gerandomiseerde en placebocontroleerde studies naar mogelijke behandelopties, aangezien daarvoor moeilijk voldoende patiënten kunnen worden verzameld. Het belangrijkste in de behandeling van met roken geassocieerde aandoeningen is uiteraard het advies om te stoppen met (mee)roken. Helaas levert dit lang niet altijd een verbetering van klachten of longfunctie op. Sommige patiënten verbeteren na het stoppen met roken, anderen verslechteren ondanks het staken. Omdat ontsteking ofwel inflammatie een rol lijkt te spelen in de pathofysiologie worden wel eens prednison of prednison sparende middelen geprobeerd met wisselende resultaten.^{3,9}

Over het effect van behandeling met immunosuppressiva is nauwelijks iets bekend. Naast inflammatie speelt oxidatieve stress een belangrijke rol in het pathofysiologisch proces van zowel COPD als roken geassocieerde ILD.¹ Roflumilast – een zogeheten phosphodiesterase-4-remmer (PDE4-remmer) – kan worden gegeven bij de behandeling van ernstig COPD. Het enzym PDE4 is aanwezig in humane ontstekingscellen, in het bijzonder macrofagen, eosinofielen en neutrofielen, die van belang zijn bij de pathogenese van COPD. Deze cellen spelen ook een rol in de pathogenese van roken geassocieerde ILD.^{1,3} Onlangs is een voorbeeld beschreven waarbij roflumilast verbetering gaf van klachten en het radiologische beeld van een patiënte met LHCH.¹⁰ Het effect van cladribine, een middel dat wordt gebruikt bij leukemie en multipale sclerose, wordt

op dit moment onderzocht in een fase 2 studie bij patiënten met pulmonale LHCH en verminderde longfunctie.¹¹

In systemische LHCH met een BRAF V600E mutatie is effect beschreven van vemurafenib, een BRAF kinase inhibitor.¹² Hoewel het logisch lijkt dat dit middel ook effect zal hebben op de pulmonale LHCH waar de mutatie kan worden aangetoond, moet dit nog verder onderzocht worden. Daarnaast moeten bijwerkingen worden afgewogen tegen het beoogde effect.

Voor de praktijk

Sigarettenrook is schadelijk voor de gezondheid en kan bijdragen aan de ontwikkeling van vele bekende en minder bekende aandoeningen, waaronder enkele zeldzameILD. De duidelijke associatie tussen roken en verschillendeILD is helder, de pathogenese veel minder. Om gerichte therapie te kunnen geven is het belangrijk om te weten welke pathofysiologische mechanismen een rol spelen bij deze beelden. Hoewel 'evidence based' onderbouwing noodzakelijk is, is er dringend behoefte aan 'expert opinion based' onderbouwing met aandacht voor de onderliggende pathofysiologische mechanismes voor dergelijke zeldzame aandoeningen aangezien gerandomiseerde studies nauwelijks of niet mogelijk zijn vanwege de zeldzaamheid. De zoektocht naar geschikte behandeling duurt voort. Uiteraard is het advies te stoppen met (mee)roken - of nog beter: begin er nooit aan - cruciaal!

Meer informatie

- Histiocytose Nederland. De patiëntenorganisatie voor histiocytair ziekten, zoals LCH, HLH en FHL. www.histio.nl
- Longfonds: www.longfonds.nl

Referenties

1. Margaritopoulos GA, et al. Smoking and interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 428-35.
2. Travis WD, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-48.
3. Caminati A, et al. An integrated approach in the diagnosis of smoking-related interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2012; 2 1: 207-17.
4. Lorillon G, Tazi A. How I manage pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir Rev* 2017; 26 pii 170070.
5. Andersson By U, et al. Tumor necrosis factor, interleukin 11, and leukemia inhibitory factor produced by Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 706-11.
6. Prasse A, et al. Essential role of osteopontin in smoking-related interstitial lung diseases. *Am J Pathol* 2009; 174: 1683-91.
7. Mourah S, et al. Recurrent NRAS mutations in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2016; 47: 1785-96.
8. Park JS, et al. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 13-20.
9. Portnoy J, et al. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease: long-term outcome. *Chest* 2007; 131: 664-71.
10. Drent M, et al. Repositioning 'old' drugs to treat rare diseases: arguing from the mechanism of action. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2016; 33: 191-94.
11. NCT01473797.
12. Diamond EL, et al. Vemurafenib for BRAF V600-mutant Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis. *JAMA Oncol* 2018; 4: 384-88.