
Zeldzame ILD van onbekende oorzaak: cryptogene organiserende pneumonie

Een cryptogene organiserende pneumonie (COP) is een vorm van een idiopathische interstitiële pneumonie (IIP). De pathologische kenmerken zijn een organiserende pneumonie (OP) ten gevolge van een ontsporing van het immuunsysteem, waarbij geen oorzakelijk agens wordt aangetroffen. Patiënten presenteren zich met niet-specifieke griepachtige symptomen, zoals algehele malaise, hoest en dyspneu. COP geneest doorgaans met behandeling, maar in de helft van de gevallen komen terugvallen voor. De prognose is over het algemeen gunstig.

DOOR: DR. RENKE VORSELAARS

De afkorting COP staat voor cryptogene organiserende pneumonie, oftewel een uit de hand gelopen immunoreactie in de longen. Organiserende pneumonie (OP) is een term die gebruikt wordt om het proces te beschrijven waarbij in de uiteinden van de luchtpijpvertakkingen - de longblaasjes ofwel alveoli, waar tijdens de ademhaling de gaswisseling plaatsvindt - granulatieweefsel wordt gevormd. Hierdoor treedt een verstoring van de gaswisseling op met als gevolg zuurstof tekort en kortademigheid. Als voor een OP geen oorzaak wordt gevonden noemen we dat in medische termen cryptogeen en dus COP.¹ Vroeger noemde men deze ziekte BOOP, bronchiolitis obliterans with organising pneumonia, maar deze term bleek te verwarrend en is nu vervangen door COP.² Hoe vaak COP precies voorkomt in Nederland is niet duidelijk. Een studie in IJsland liet zien dat jaarlijks zo'n twee nieuwe gevallen per 100.000 inwoners werden gevonden.³ De gemiddelde leeftijd waarop COP zich presenteert is

50-60 jaar, ongeveer in gelijke mate bij mannen en vrouwen. Mogelijk komt het iets vaker voor bij niet-rokers dan rokers.¹ Patiënten met COP hebben meestal aspecifieke symptomen, zoals progressieve benauwdheid of kortademigheid, milde koorts, niet-productieve hoest, gewichtsverlies en een geheel onwel bevinden of malaise. Zeldzame symptomen zijn onder meer pijn in de borststreek, nachtzweeten en bloed ophoesten. De klachten zijn vaak gedurende een aantal weken tot maanden aanwezig, voordat de diagnose wordt gesteld.¹

Hoe wordt COP vastgesteld?

De diagnose COP is gebaseerd op een passend klinisch beeld, beeldvorming en histopathologie van de long met kenmerken van OP. Als andere oorzaken van secundaire OP zijn uitgesloten, spreekt men van een cryptogene variant.¹

Beeldvorming

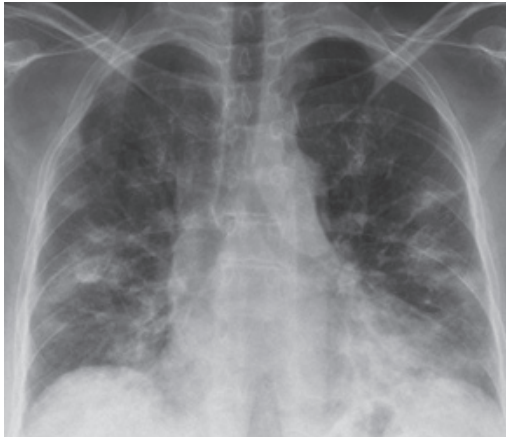
Als een patiënt met longklachten bij de huisarts of longarts komt zal meestal een röntgenfoto van de borstkas gemaakt worden. Indien hierop afwijkingen gezien worden, wordt vervolgens een computertomografie-scan



Dr. Renske (ADM) Vorselaars is in de laatste fase van haar opleiding tot longarts in het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein, waarbij zij verbonden is aan het ILD Expertisecentrum. Zij is bijzonder geïnteresseerd in diffuse longaandoeningen. Tijdens haar promotieonderzoek heeft zij de behandeling van sarcoïdose onderzocht. De titel van haar proefschrift luidde: 'Systemic treatment strategies in severe sarcoidosis'. Naast haar werkzaamheden als arts begeleidt zij meerdere promovendi bij onderzoek betreffende verschillende interstitiële longziekten. email a.vorselaars@antoniuziekenhuis.nl.

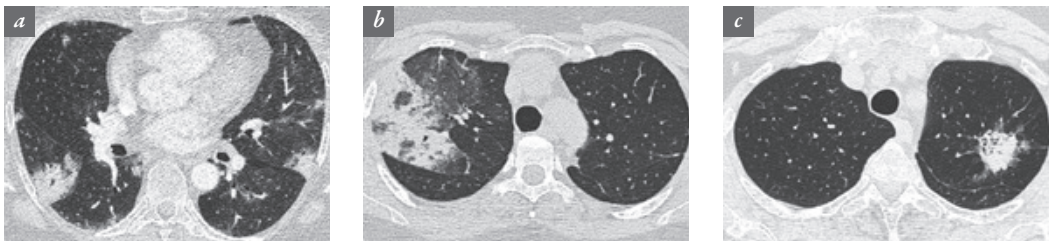
(CT-scan) van de borstkas geadviseerd. Hierop kunnen één of meerdere vlekken of verdichtingen gezien worden die verdacht kunnen zijn voor een OP of COP. Typisch voor een COP-beeld zijn meerdere gebieden met verdichtingen in het longweefsel van beide longen (zie figuur 1 en 2a).

Soms wordt maar één verdichting gezien die ook verdacht kan zijn voor een massa of tumor. Men spreekt dan van een focale of plaatselijke COP. Een focale COP wordt vooral gezien in de bovenkwabben van de longen (zie ook figuur 2b en 2c).⁴



Figuur 1. Röntgenfoto van de borstkas met beiderzijds vlekkerige consolidaties.

Indien in de tijd tussen twee scans sommige verdichtingen verdwijnen, terwijl andere juist nieuw ontstaan, is dit zeer suggestief voor COP. Dit fenomeen wordt verspringen van infiltraten of verdichtingen genoemd. COP of OP kan ook gepaard gaan met tekenen van fibrose van de longen oftewel littekenvorming. De meest aangedane gebieden van de longen zijn dan vaak juist de onderkwabben. Indien er tevens sprake is van fibrose moet men alert zijn op het bestaan van een onderliggende systeemziekte als veroorzaker van het OP-beeld in de longen. Er zijn ook gevallen van COP bekend waarbij het beeld op CT-scan in eerste instantie niet typisch was. In dit soort gevallen moet altijd verder gezocht worden naar een andere diagnose, zoals een tumor of een infectie.



Figuur 2. Verschillende hoge resolutie computer tomografie (HRCT)-scan patronen van een cryptogene organiserende pneumonie (COP). 2a) COP-afwijkingen op een HRCT coupe van dezelfde patiënt als figuur 1 met beiderzijds vlekkege consolidaties. 2b) en 2c) zijn voorbeelden van enkelzijdige of focale presentaties van COP.

Histologie

Een longbiopsie is een mogelijkheid waarmee met hoge waarschijnlijkheid vastgesteld kan worden dat er sprake is van een OP reactie. Via bij voorkeur een video-geassisteerde thoracoscopie (VATS), maar ook via alternatieve methoden zoals transbronchiale biopsieën, kern-naald biopsieën, en transbronchiale cryobiopsieën is longweefsel voor nader onderzoek te verkrijgen (biopsie). Bij een COP of OP kunnen de alveoli en de respiratoire bronchioli opgevuld zijn met pluggen van granulatiweefsel bestaande uit verschillende ontstekingscellen, zoals fibroblasten en myofibroblasten (lichaampjes van Masson), maar ook bindweefsel zoals collageen. Dit wordt veroorzaakt doordat er eerst schade optreedt aan de binnenkant van de alveoli, bijvoorbeeld door een longontsteking, daarna treedt neerslag van fibrine op, en vervolgens komen fibroblastcellen in de alveoli die uiteindelijk het beeld geven van een OP.⁵

Bloedonderzoek

In het diagnostisch traject wordt ook aanvullend bloed geprikt om te kijken naar ontstekingswaarden en antistofvorming. Zo kunnen een verhoogd gehalte van C-reactief proteïne in het serum en een verhoogd aantal neutrofielen in het perifere bloed worden aangetroffen. Hiermee kan de diagnose COP of OP niet definitief gesteld worden, maar het kan wel behulpzaam zijn bij het meer of minder waarschijnlijk maken van andere diagnoses, zoals bijvoorbeeld een infectie of systeemziekte.

Bronchoalveolaire lavage

Soms zal een bronchoalveolaire lavage (BAL) oftewel een longspoeling worden gedaan. Hiermee wordt met een flexibele bronchoscoop fysiologisch zout op de aangedane plaats in de longen gespoten en ook weer teruggezogen. De cellen in dit spoelvocht worden hierna onder de microscoop bekeken en geteld. Er worden vaak verhoogde aantallen van witte bloedcellen zoals lymfocyten, neutrofielen en soms eosinofielen gezien, maar de diagnose COP kan hier niet met zekerheid op gesteld worden.⁶ Wel kan het

behulpzaam zijn bij het uitsluiten van andere longaandoeningen of aantonen van een maligniteit door de aanwezigheid van maligne cellen. Daarnaast kan het spoelvocht op kweek worden gezet om zo te testen op aanwezigheid van micro-organismen zoals bacteriën of virussen.

Oorzaken en prognose van een OP

Indien het klinisch en radiologisch beeld en eventueel ook een longbiopsie wijst in de richting van OP, dient altijd gericht onderzoek gedaan te worden naar onderliggende oorzaken.⁷ De intake zal uit een uitgebreide anamnese bestaan met speciale aandacht voor mogelijk andere doorgemaakte ziekten, infecties en bijvoorbeeld blootstelling aan medicijnen en andere triggers. Tijdens het uitgebreide lichamelijk onderzoek dient de arts ook zorgvuldig te zoeken naar mogelijke tekenen van onderliggende systeemziekten. De meest voorkomende oorzaken van OP staan vermeld in tabel 1.

Een uitgebreid overzicht van medicijnen welke OP kunnen veroorzaken is te vinden op de website www.pneumotox.com. In de gevallen waarbij OP gepaard gaat met een onderliggende systeemziekte kan het zo zijn dat het longbeeld de eerste uiting is van de betreffende systeemziekte. Alleen indien er na uitgebreide evaluatie geen oorzaak wordt gevonden voor de OP spreekt men van een COP. De prognose van COP is over het algemeen goed. In gevallen van secundaire OP waarbij er een andere onderliggende oorzaak wordt gevonden ziet men iets vaker recidieven.¹ Bij een secundaire OP moet waar mogelijk ook de onderliggende oorzaak behandeld worden of bijvoorbeeld gebruik van bepaalde schadelijke medicatie vermeden worden.

Behandeling van COP

De behandeling van COP bestaat in eerste instantie uit corticosteroiden, zoals prednison. Na starten van de behandeling verbeteren de symptomen vaak al binnen enkele dagen of weken. Ook de afwijkingen op de röntgen-

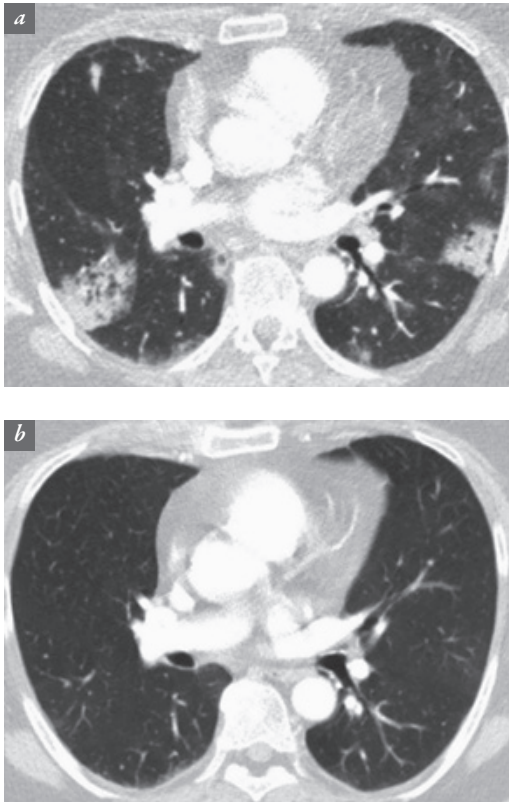
Tabel 1. Mogelijke oorzaken van een organiserende pneumonie (OP).

<i>Infecties</i>	bacteriën virussen schimmels parasieten
<i>Medicijnen</i>	nitrofurantoïne, amiodarone, statines, methotrexaat*
<i>Systeemziekten</i>	polymyalgia rheumatica reumatoïde artritis myositis vasculitis ziekte van Behçet schildklierandoeningen
<i>Longziekten</i>	luchtwegobstructie bronchiolitis acute of chronische eosinofiele longontsteking hypersensitiviteits pneumonitis, waaronder duivenmelkerslong sarcoïdose
<i>Kwaadaardige ziekten</i>	bloedkanker, bijvoorbeeld leukemie, ziekte van Hodgkin kanker, bijvoorbeeld borstkanker, of ten gevolge van radiotherapie
<i>Maag-darm ziekten</i>	chronische reflux inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn, Colitis ulcerosa) primaire biliare cirrose
<i>Overig</i>	afweerstoornissen aansluitend aan orgaan- of beenmergtransplantatie inhalatie van toxische gassen en/of stoffen
<i>Cryptogeen</i>	zonder aanwijsbare oorzaak

* Slechts enkele geneesmiddelen zijn genoemd in deze tabel, zie voor meer informatie over mogelijke bijwerkingen van geneesmiddelen www.peumotox.com.

foto en/of CT-scan verbeteren in de meeste gevallen aanzienlijk binnen een maand.⁴ Een voorbeeld hiervan is te zien in figuur 3a en 3b. De optimale dosis en behandelduur van prednison bij COP zijn niet bekend. Vroeger werden schema's met hoge doseringen gebruikt, echter ervaring leert dat COP zo goed reageert dat een minder hoge dosis en een snellere afbouwfase verantwoord zijn. Dit is ook van groot belang voor de patiënt aangezien dat dat ook met aanzienlijk minder bijwerkingen gepaard gaat. Een aanbevolen startschema kan zijn 40mg/dag met een afbouwfase van totaal 12 weken.¹⁷ Het toevoe-

gen van antioxidanten, zoals flavonoïden - met ook een anti-inflammatoir effect - kan het effect van prednison nog versterken en wellicht dosisreductie mogelijk maken met als gevolg vermindering van de kans op bijwerkingen.⁸ Indien een COP niet goed reageert op prednison dient de diagnose heroverwogen te worden. Indien er sprake is van COP met tevens tekenen van fibrose wordt na behandeling met prednison behandeling met immuunsuppressiva zoals azathioprine of cyclofosfamide geadviseerd. Tot op heden zijn er echter geen studies verricht ter beoordeling van de effectiviteit.



Figuur 3. Resultaat van behandeling met prednison. 3a) HRCT-scan van de borstkas voor aanvang van de behandeling van een patiënt met COP met beiderzijds vlekkerige consolidaties passend bij COP. 3b) HRCT-scan van dezelfde patiënt na 3 maanden behandeling met prednison, waarop de afwijkingen zichtbaar op figuur 3a, volledig zijn verdwenen.

Antibiotica, zoals de macroliden clarithromycine, azithromycine en erythromycine, worden ook incidenteel gebruikt als behandeling van COP.⁹ De ervaringen zijn wisselend, waarbij in case-series wel positieve effecten worden beschreven.^{10,11} Aangezien er minder wetenschappelijk bewijs is voor het gebruik van macroliden of alternatieve immunosuppressiva dan voor prednison, blijft het gebruik voorsnog met name gereserveerd voor gevallen waarbij er contra-indicaties zijn voor (langdurig) prednison gebruik.¹

Voor de praktijk

Cryptogene organiserende pneumonie (COP) is een immuun of ontstekingsreactie in de longen waarbij zich granulatiweefsel vormt in de alveoli. Er zijn veel oorzaken die een organiserende pneumonie (OP) kunnen veroorzaken, zoals infecties, medicijnen en onderliggende aandoeningen. Zoeken naar de mogelijke onderliggende oorzaak is een uitdaging en van groot belang. In gevallen waarbij geen oorzaak wordt gevonden noemen we de OP cryptogeen en spreken dan van een COP. De diagnostiek bestaat uit beeldvorming, waarbij klassiek vlekkerige afwijkingen in beide longen gezien worden, maar er zijn ook atypische presentaties. De diagnose wordt meestal bevestigd middels een biops van het longweefsel via een punctie of operatie. Prednison is de eerste keus behandeling en geeft meestal een snel en blijvend resultaat, het effect van alternatieve behandelingen dient nader te worden onderzocht. De prognose van COP is gunstig.

Referenties

1. Cottin V, et al. Cryptogenic Organizing Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33(05): 462-475.
2. Epler GR, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985; 312: 152-158.
3. Gudmundsson G, et al. Epidemiology of organizing pneumonia in Iceland. *Thorax* 2006; 61(9): 805-808.
4. Lee JW, et al. Cryptogenic organizing pneumonia: serial high-resolution CT findings in 22 patients. *Am J Roentgenol* 2010; 195(4): 916-922.
5. Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28(2): 422-446.
6. Poletti V, et al. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J* 1996; 9 (12): 2513-2516.
7. Drakopanagiotakis F, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation,

-
- radiographic findings, treatment response, and prognosis. *Chest* 2011; 139 (4): 893-900.
8. Ruijters RJB, et al. The anti-inflammatory efficacy of dexamethasone is protected by (-)-epicatechin. *PharmaNutrition* 2014 (2): 47-52.
 9. Ciftci F, et al. Seven patients with cryptogenic organizing pneumonia successfully treated with clarithromycin. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018; 35; 165-170.
 10. Stover DE, et al. Macrolides: a treatment alternative for bronchiolitis obliterans organizing pneumonia?. *Chest* 2005; 128 (5): 3611-3617.
 11. King Jr TE, et al. Cryptogenic organizing pneumonitis. The North American experience. *Chest* 1992; 102 (1, Suppl) 8S-13S.