

Pulmonale manifestaties van collageen-vasculaire ziekten

Pulmonary manifestations of collagen vascular diseases

dr. P. Bresser¹, J. van Weering²

Samenvatting

Bij alle collageen-vasculaire ziekten kan in het beloop van de ziekte een grote verscheidenheid aan meer en minder ziektespecifieke, pulmonale manifestaties optreden. In dit artikel worden de belangrijkste manifestaties per collageen-vasculaire ziekte besproken.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2014;14:49-57)

Summary

During the course of disease in all collagen vascular diseases pulmonary involvement may occur. In this the article the most frequent pulmonary manifestations are discussed.

Inleiding

Bij alle collageen-vasculaire ziekten kan in het beloop van de ziekte een grote verscheidenheid aan meer en minder ziektespecifieke, pulmonale manifestaties optreden. Soms kan de pulmonale manifestatie jarenlang zelfs de enige uiting zijn van een collageen-vasculaire ziekte, soms betreft het een late complicatie. De interstitiële longafwijkingen vormen daarbij een speciale groep.

Bij de interstitiële longziekten ('interstitial lung diseases', ILD's) gaat het om een grote groep van longaandoeningen waarbij het ziekteproces zich in hoofdzaak afspeelt op het niveau van het longweefsel. Er zijn inmiddels ruim 150 verschillende interstitiële longziekten geïdentificeerd; deels met een bekende, deels met een onbekende etiologie. Wat betreft pathologie onderscheiden de aandoeningen zich door een wisselende mate van interstitiële ontsteking en bindweefselvorming (longfibrose); de pathologische patronen kunnen daarbij meer of minder specifiek van aard zijn. Bij de diagnostiek van ILD staat de 'high-resolution'-CT-scan (HRCT) centraal. Bij een deel van de patiënten is aanvullend

weefselonderzoek nodig om tot de juiste diagnose te kunnen komen. De diagnostiek van een zuiver tot de long beperkte ILD vereist een multidisciplinaire benadering waarbij de longarts samenwerkt met een ter zake deskundige radioloog en patholoog.

Interstitiële longziekten zonder bekende oorzaak worden idiopathische interstitiële pneumonieën genoemd. Binnen de idiopathische interstitiële pneumonieën worden op basis van radiologische en pathologische karakteristieken een aantal klinische entiteiten onderscheiden (zie *Tabel 1*, pagina 54).¹ Klinisch kenmerken de idiopathische interstitiële pneumonieën zich door geleidelijk progressieve klachten van kortademigheid bij inspanning en hoesten die meestal in het beloop van ten minste enkele maanden optreden. De prognose per idiopathische interstitiële pneumonie verschilt sterk, waarbij de idiopathische pulmonale fibrose veruit de slechtste prognose heeft.^{2,3} De patronen die optreden bij idiopathische interstitiële pneumonie kunnen ook in associatie met een collageen-vasculaire ziekte voorkomen.⁴⁻⁶ Per collageen-vasculaire

¹dr. P. Bresser, longarts, drs. J. van Weering, radioloog, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam, ²dhr. drs. J. van Weering, radioloog, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan: dr. P. Bresser, longarts, afdeling Longgeneeskunde, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Oosterpark 9, 1091 AC Amsterdam, e-mailadres: p.bresser@olvg.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: collageen-vasculaire ziekte, interstitiële longziekte

Keywords: collagen vascular disease, interstitial lung disease

Ontvangen 3 oktober 2013, geaccepteerd 18 november 2013.



Figuur 1. Tegen de pleura gelegen solitaire nodus met cavitatie bij een patiënt met een seropositieve reumatoïde artritis.

ziekte is de frequentie van het optreden van ILD als ook het type ILD sterk verschillend. Naast de patronen kenmerkend voor idiopathische interstitiële pneumonie kunnen bij iedere collageen-vasculaire ziekte nog andere, meer en minder ziektespecifieke pulmonale manifestaties optreden. Hoewel in de meest gevallen sprake zal zijn van een patiënt met een al manifeste collageen-vasculaire ziekte, kan de pulmonale presentatie soms ook jaren voorafgaan aan de (uiteindelijke) klinische manifestatie van de collageen-vasculaire ziekte.⁶⁻⁸ In dit artikel zullen de belangrijkste manifestaties per collageen-vasculaire ziekte worden besproken (zie *Tabel 2* op pagina 54).

Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische inflammatoire aandoening die in het bijzonder de kleinere (hand) gewrichten aantast.⁹

De meest voorkomende, meestal geïsoleerd optredende pulmonale manifestatie betreft de pleura: een overwegend enkelzijdig optredende (asymptomatische) pleuritis.¹⁰ Het vocht verdwijnt doorgaans binnen enkele maanden; soms heeft het een meer chronisch karakter. Behandeling met corticosteroiden is slechts in incidentele gevallen geïndiceerd.

In de longen van patiënten met RA kunnen zich zogeheten reumanoduli ontwikkelen.¹¹ Deze zijn doorgaans subpleuraal gelokaliseerd, 1-2 cm groot en kunnen geïsoleerd of multipel voorkomen. De noduli geven meestal

geen klachten, maar incidenteel kan er sprake zijn van hoesten en hemoptoë. Follow-up wordt geadviseerd en de mogelijkheid van een maligniteit dient steeds te worden overwogen. Reumanoduli kunnen spontaan resorberen en ook weer verschijnen. Soms vertonen ze holtevorming door centrale necrose (zie *Figuur 1*); een necrotiserende reumanodulus kan in zeldzame gevallen aanleiding geven tot een (pyo)pneumothorax. De noduli reageren op prednisontherapie; deze behandeling is echter slechts zelden geïndiceerd.

ILD wordt bij RA frequent waargenomen en het optreden ervan is geassocieerd met een kortere overleving¹² en ernstigere gewrichtsklachten.⁷ Roken geldt bij RA als een risicofactor voor het ontwikkelen van ILD.¹³ De ILD gaat bij een klein deel van de RA-patiënten vooraf aan de systemische manifestatie van de ziekte.⁷ In tegenstelling tot de andere collageen-vasculaire ziekten is bij RA vaker sprake van een 'usual' interstitiële pneumonie-(UIP)patroon dan van een niet-specifieke interstitiële pneumonie(NSIP)patroon op de HRCT (zie *Figuur 2A*). Ook lijkt bij RA het HRCT-patroon van invloed op de prognose.¹⁴ De prognose van RA-ILD met een UIP-patroon lijkt echter wel beter dan van de idiopathische variant idiopathische pulmonale fibrose.¹⁵ Hoewel goede prospectieve studies ontbreken, lijkt een deel van de patiënten in gunstige zin te reageren op 'klassieke' immunosuppressieve therapie met corticosteroiden en/of azathioprine.¹⁶ Ook van nieuwere vormen van medicamenteuze therapie, zoals infliximab¹⁷ en mycofenolaat-mofetil¹⁸ zijn op casuïstische basis gunstige effecten beschreven. De veiligheid en effectiviteit van de tot B-celdepletie leidende behandeling met de tegen CD20 gerichte antistof rituximab, wordt momenteel onderzocht bij RA-ILD.

Bij patiënten met RA die zich presenteren met een ILD dient ook altijd de mogelijkheid van een medicatiegeïnduceerde ILD te worden overwogen. Zo zijn inmiddels van bijna alle nieuwe geneesmiddelen (biologicals) die momenteel worden ingezet bij de behandeling van RA, longmanifestaties beschreven. Bij iedere longarts bekend is de 'methotrexaatlong', maar ook bij gebruik van onder andere leflunomide, rituximab en infliximab zijn ILD-beelden beschreven.^{19,20}

Klassiek en berucht bij RA is het, gelukkig zelden, voorkomen van de obliteratieve bronchiolitis. Hoewel het optreden van de obliteratieve bronchiolitis geassocieerd leek met het vroeger gebruikte D-penicillamine, komt het nu nog incidenteel voor. De aandoening heeft een infauste prognose, is nagenoeg altijd therapieresistent²¹ en geeft aanleiding tot een geleidelijk progressieve en uiteindelijk fatale obstructieve longfunctiestoornis.



Figuur 2A. Fibroserend interstitieel longlijden bij een patiënt met reumatoïde artritis. Destructie van het longparenchym met verstoring van de normale architectuur; tractiebronchiëctasieën en aanzet tot ‘honeycombing’ (pijlen).



Figuur 2B. Fibroserend interstitieel longlijden bij een patiënt met systemische sclerose. De normale architectuur is duidelijk meer behouden dan bij de patiënt van figuur 2A. Tractiebronchiëctasieën en bronchiolo-ëctasieën (pijlen) en tevens een opvallend matglascomponent.

Systemische sclerose

Systemische sclerose (SSc) wordt klinisch onderscheiden in een gelimiteerde cutane variant (LC-SSc) waarbij de huidafwijkingen zich beperken tot de distale extremiteiten en het gelaat en een diffuse cutane variant (DC-SSc) waarbij ook de proximale extremiteiten en de romp zijn aangedaan. ILD wordt bij beide groepen frequent waargenomen; patiënten met de LC-SSc lopen daarbij in het bijzonder risico op het ontwikkelen van een zeer ernstige vorm van pulmonale arteriële hypertensie.²²⁻²⁴

Het meest voorkomende ILD-patroon bij SSc is de fibrotische variant van de NSIP (zie *Figuur 2B*). Hoewel het beloop van de ziekte sterk wisselt, wordt de levensverwachting door het optreden van ILD wel beperkt; de mediane overleving van patiënten met SSc-ILD bedraagt 5-8 jaar.²⁵ Hoewel er op basis van beperkt prospectief en placebogecontroleerd onderzoek aanwijzingen zijn dat immunosuppressieve therapie, in het bijzonder cyclofosfamide,^{25,27} van waarde kan zijn bij de behandeling van SSc-ILD, is meer onderzoek aangewezen alvorens hierover een definitief oordeel kan worden geveld. Ook is een gunstig effect van mycofenolaat-mofetil op het beloop van SSc-ILD gerapporteerd.²⁸ Patiënten die niet reageren op behandeling met cyclofosfamide zouden mogelijk ook baat kunnen hebben bij behandeling met rituximab.²⁹

De meeste patiënten met SSc hebben tevens een stoornis in de motiliteit van de slokdarm die gepaard gaat met

abnormale gastro-oesofageale reflux (GER). GER wordt geacht een bijkomende oorzakelijke factor te zijn in de pathogenese van ILD. Zo bleken patiënten met SSc-ILD in vergelijking met SSc-patiënten zonder ILD in kwantitatieve en in kwalitatieve zin meer last te hebben van zowel zure als niet-zure reflux; daarbij bleek de ernst van de ILD gecorreleerd met de mate van reflux.^{30,31}

Bij patiënten met SSc kan zich voorts in het beloop van de ziekte pulmonale hypertensie manifesteren. De pulmonale hypertensie bij SSc kan voorkomen in associatie met een ILD of in een geïsoleerde vorm. Dit laatste wordt met name waargenomen in de gelimiteerde vorm van SSc en is geassocieerd met het vóórkomen van autoantistoffen gericht tegen centromeren. De behandeling van deze vorm van pulmonale arteriële hypertensie onderscheidt zich niet van die bij idiopathische pulmonale arteriële hypertensie.³²

Syndroom van Sjögren

Het syndroom van Sjögren kan geïsoleerd voorkomen (primair syndroom van Sjögren) of onderdeel uitmaken van de klinische presentatie van een andere collageen-vasculaire ziekte (secundair syndroom van Sjögren).³³ De aandoening kenmerkt zich in pathologie door een lymfocytair ontsteking van de exocriene klieren die leidt tot een destructie van de klieren; met als gevolg het zogeheten siccasyndroom. Met name de traan- en speekselklieren worden hierdoor aangetast, maar daar-



Figuur 3. Meerdere dunwandige cysten zonder voorkeurslokalisatie bij een patiënte met een primair syndroom van Sjögren.

naast kan de glandulaire functie van het bronchiale slijmvlies zijn verminderd. Luchtwegklachten (tracheïtis en bronchitis sicca) en secundaire bacteriële infecties worden dan ook frequent bij deze patiënten waargenomen.

Alle bekende patronen van de (idiopathische) interstitiële longaandoeningen kunnen zich ook in deze patiëntengroep manifesteren.³⁴⁻³⁶ Net als bij de meeste andere collageen-vasculaire ziekten, lijkt ook bij het syndroom van Sjögren een (fibrotisch) NSIP-patroon het meest voor te komen. De interstitiële lymfocyttaire pneumonie geldt evenwel als de IP-variant die specifiek is voor het syndroom van Sjögren.³⁶ Interstitiële lymfocyttaire pneumonie is een benigne lymfoproliferatieve aandoening, gekarakteriseerd door een diffuse infiltratie van het longparenchym met polyklonale lymfocyten en plasmacellen.³⁷ Radiologisch (HRCT) kenmerkt de aandoening zich door matglasdensiteiten en dunwandige cysten (zie *Figuur 3*).

De prognose van patiënten met ILD in het kader van het syndroom van Sjögren is, met een vijfjaarsoverleving van ongeveer 80%, duidelijk beter dan in geval van een idiopathische interstitiële pneumonie.³⁴ De gerapporteerde behandeling is klassieke immuunsuppressie met prednisolon, waaraan op indicatie azathioprine, cyclofosfamide of hydroxychloroquine werd toegevoegd.³⁵⁻³⁷ Hoewel in deze case-series gunstige effecten van therapie worden gerapporteerd, ontbreken vooralsnog goede prospectieve studies naar het effect van medicamenteuze behandeling op het ziektebeloop.

Polymyositis en dermatomyositis

Polymyositis en dermatomyositis zijn zeldzame aandoeningen gekarakteriseerd door ontsteking van (proximale) dwarsgestreepte spieren waarbij ook de huid kan zijn aangedaan.³⁸ De erythemateuze huidafwijkingen bevinden zich met name op (gewrichten van) de handen, de ellebogen en knieën en op het bovenlichaam; ook de oogleden kunnen zijn aangedaan (zogeheten 'helio-trope rash').³⁸

Een bijzondere vorm van polymyositis en dermatomyositis is het antisynthetasesyndroom.^{39,40} Bij deze patiënten zijn autoantilichamen gericht tegen aminoacyltransfer-RNA(tRNA)synthetasen, waaronder antilichamen tegen het histidyl-tRNA-synthetase (anti-Jo-1), aantoonbaar. De belangrijkste klinische symptomen die bij het antisynthetasesyndroom kunnen optreden zijn: myositis, artritis, koorts, het fenomeen van Raynaud, huidafwijkingen en (ernstige) interstitiële longafwijkingen.³⁹

ILD komt voor bij 35-45% van de patiënten met polymyositis en dermatomyositis en doet zich voorafgaand aan de systemische manifestaties bij ongeveer 20% van de patiënten voor. Bij de meeste patiënten presenteert het longbeeld zich over het beloop van meerdere maanden, maar ook (meer) acute presentaties zijn beschreven.^{39,41} Het meest voorkomende patroon bij patiënten met polymyositis en dermatomyositis is een (fibroserende) NSIP, maar ook meer en minder agressieve vormen van (fibroserende) organiserende pneumonie kunnen voorkomen (zie *Figuur 4A en 4B*).³⁹ De ernstigste presentatie betreft het optreden van een snel progressieve en vaak fatale acute interstitiële pneumonie.

Corticosteroïden zijn doorgaans de therapie van eerste keuze bij de behandeling van ILD in het kader van polymyositis en dermatomyositis; de klinische respons is echter wisselend.^{40,41} Bij patiënten met corticosteroidresistente en meer ernstige vormen van ILD kan behandeling met cyclofosfamide, mycofenolaat-mofetil en rituximab worden overwogen.⁴⁰⁻⁴³

Bij 1-8% van de patiënten met een ILD in het kader van polymyositis en dermatomyositis is sprake van een bijkomende maligniteit; resolutie van spier- en longafwijkingen na behandeling van de maligniteit is incidenteel gerapporteerd.⁴⁴ Voorts is er een relatie gesuggereerd tussen het gebruik van statines en het voorkomen van ILD bij polymyositis en dermatomyositis.⁴⁵

Systemische lupus erythematoses

Ook bij systemische lupus erythematoses (SLE) kunnen vele, meer en minder ziektespecifieke pulmonale manifestaties voorkomen.⁴⁶ Voorts zijn SLE-patiënten gevoelig voor het ontwikkelen van luchtweginfecties en een



Figuur 4A en B. Interstitieel longbeeld bij een patiënt met een anti-Jo-1-geassocieerde myositis. ‘Wilde’ gebieden met matglasaspect met verdikking van het interlobium, (tractie)bronchiëctasieën en gebieden met aanzet tot consolidatie. Radiologisch beeld past bij de fibroserende vorm van organiserende pneumonie.

veneuze trombo-embolie. Infecties worden daarbij significant vaker gezien bij patiënten die worden behandeld met immunosuppressiva en veneuze trombo-embolie met name als er ook sprake is van een antifosfolipiden-syndroom.⁴⁶

Pleuritis geldt als de meest voorkomende pulmonale manifestatie van SLE.⁴⁶ Een symptomatische pleuritis in het beloop van ziekte treedt op bij ruim 30% van de SLE-patiënten. Er kan hierbij sprake zijn van een pleuritis sicca of een, doorgaans bilateraal optredende, exsudatieve pleuritis. In mildere gevallen kan bij de behandeling worden volstaan met het voorschrijven van een NSAID; bij meer symptomatische patiënten is een korte kuur (bijvoorbeeld twee weken) met systemische corticosteroiden doorgaans afdoende. Slechts in incidentele gevallen is langduriger therapie met immunosuppressiva noodzakelijk. Hoewel op basis van HRCT-studies er bij ongeveer een derde van de patiënten aanwijzingen zijn voor interstitiële longafwijkingen, wordt een ILD slechts bij een klein deel van de SLE-patiënten klinisch manifest. Alle idiopathische interstitiële pneumoniepatronen zijn ook bij SLE beschreven; het meest frequent een NSIP-patroon, maar ook interstitiële lymfocyttaire pneumonie is beschreven bij patiënten met een secundair syndroom van Sjögren.⁴⁶ De behandeling onderscheidt zich niet van ILD in het kader van andere collageen-vasculaire ziekte; corticosteroiden in combinatie met cyclofosfamide, azathioprine of mycofenolaat-mofetil worden doorgaans geadviseerd.⁴⁶ Ook bij SLE-ILD ontbreken goede studies.

Bij SLE zijn ook nog drie zeldzame, maar soms levensbedreigende pulmonale manifestaties beschreven: pulmonale arteriële hypertensie, diffuse alveolaire hemorrhagie en acute lupuspneumonitis.

De prevalentie van pulmonale arteriële hypertensie bij patiënten met SLE is niet goed bekend, maar ligt duidelijk lager dan bij systemische sclerose.⁴⁶⁻⁴⁸ Bij een deel van de patiënten lijkt een vasculitis ten grondslag te liggen aan de pulmonale hypertensie.^{46,49} Patiënten met pulmonale arteriële hypertensie in het kader van SLE kunnen dan ook soms gunstige reageren op behandeling met immunosuppressiva.^{46,50} Ook (chronische) longembolieën kunnen onderliggend zijn aan pulmonale hypertensie in het kader van SLE. In andere gevallen verschilt de behandeling niet van die van idiopathische pulmonale arteriële hypertensie.

Patiënten met diffuse alveolaire hemorrhagie presenteren zich met in korte tijd ontstane kortademigheid en hoesten, waarbij soms bloed wordt opgegeven. Radiologisch (HRCT) kenmerkt diffuse alveolaire hemorrhagie zich door een diffuus matglasaspect en soms gebieden met consolidatie als gevolg van de aanwezigheid van bloed in de alveolaire ruimten. De diagnose kan worden bevestigd door een bronchoscopie met lavage; een (bijkomende) infectie kan hiermee ook worden uitgesloten. Bij pathologisch onderzoek wordt een diffuse intra-alveolaire bloeding gezien met siderofagen (met ijzerpigment beladen macrofagen) en soms een ‘capillaritis’. In zeldzame gevallen zijn ook kenmerken van diffuse alveolaire schade aanwezig: hyaliene membranen en

Tabel 1. Indeling idiopathische interstitiële pneumonie (IIP).

Klinische entiteit	Pathologisch patroon
Idiopathische pulmonale fibrose	'Usual' interstitiële pneumonie
Niet-specifieke interstitiële pneumonie (NSIP)	Niet-specifieke interstitiële pneumonie
Lymfocyttaire interstitiële pneumonie	Lymfocyttaire interstitiële pneumonie
Acute interstitiële pneumonie	Diffuse alveolaire schade
Cryptogene organiserende pneumonie	Organiserende pneumonie
Desquamatieve interstitiële pneumonie	Desquamatieve interstitiële pneumonie

Tabel 2. Overzicht van pulmonale manifestaties van collageen-vasculaire ziekten.

Aard van de afwijking		RA	SSc	Sjögren	PM-DM	SLE
Pleura		++	(+)			+++
Longparenchym	Acute interstitiële pneumonie				++	+
	IP-patronen	++	++	++	++	(+)
	interstitiële lymfocyttaire pneumonie			++		+
	Alveolaire bloedingen		(+)			+
	Noduli	++				
Spielen	Kleineluchtwegparticipatie	++	+	+	+	+
	Diafragma					++
Bloedvaten	Farynxmusculatuur				++	
	Vasculitis	+			+	+
Larynxparticipatie	Pulmonale hypertensie	+	+++			+
		++		(+)		
Lagere luchtwegen	Bronchiëctasieën	+		+		
Oesofagus			+++	(+)		
Aspiratie			++		++	

Mate van optreden: +++ frequent; ++ regelmatig; + af en toe; (+) zeldzaam.

RA = reumatoïde artritis, SSc = systemische sclerose, PM-DM = polymyositis en dermatomyositis, SLE = systemische lupus erythematoses, IP = interstitiële pneumonie

een meer of minder uitgesproken interstitieel cellulair infiltraat.⁵¹

Hoewel altijd genoemd als mogelijke manifestatie van SLE, bestaat er over de acute lupuspneumonitis nog

veel onduidelijkheid.⁴⁶ De klassieke presentatie geldt een acuut ziektebeeld met symptomen die sterk lijken op een 'community acquired'-pneumonie: een acuut optredend ziektebeeld met dyspneu, hoesten, thoracale

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij een patiënt die zich presenteert met een interstitiële longaandoening dient de mogelijkheid van een klinisch mogelijk nog niet manifeste collageen-vasculaire aandoening te worden overwogen.
2. Kennis van de pulmonale manifestaties van collageen-vasculaire ziekten en de mogelijke pulmonale bijwerkingen van de voorgeschreven medicijnen is een voorwaarde voor een goede behandeling van deze categorie patiënten.

pijnklachten als gevolg van pleurale prikkeling en hoge koorts. In incidentele gevallen geeft de patiënt ook bloed op.^{46,52} Pathologisch kenmerkt een acute lupuspneumonitis zich door diffuse alveolaire schade en onderscheidt zich in die zin niet van de (idiopathische) acute interstitiële pneumonie of een 'acute respiratory distress syndrome'. Ook radiologisch is acute lupuspneumonitis niet van deze ziektebeelden te onderscheiden; een matglasaspect en gebieden van consolidatie vormen de kenmerkende afwijkingen op de HRCT. Infectie dient altijd te worden uitgesloten.

De behandeling van de diffuse alveolaire hemorragie en acute lupuspneumonitis berust op empirie: hoge doses corticosteroiden (bijvoorbeeld 1 gram methylprednisolon per dag gedurende drie opeenvolgende dagen) veelal in combinatie met cyclofosfamide.⁴⁶ De respons op deze behandeling wisselt sterk en de mortaliteit is hoog. Ook is op casuïstische basis een gunstig effect van rituximab gerapporteerd.⁵³

Een bijzondere manifestatie geldt het zogeheten 'shrinking lung'-syndroom dat bij patiënten met SLE kan optreden.^{46,54} Deze patiënten klagen over kortademigheid die optreedt bij inspanning en soms bij platliggen in bed. Bij radiologisch onderzoek worden geen afwijkingen gezien aan longen of pleura. Bij longfunctieonderzoek wordt echter wel een restrictie gevonden. De oorzaak is een nog niet goed begrepen disfunctie van het diafragma. De aandoening kan enkel- of dubbelzijdig optreden. De diagnose kan worden onderbouwd met behulp van röntgendoorlichting waarbij er veelal een hoogstand van het middenrif is en een verminderde beweeglijkheid. In sommige gevallen kan onderzoek in liggende houding hierbij van toegevoegde waarde zijn. De disfunctie kan verder worden onderbouwd door bepaling van de maximale inspiratoire monddruk. Corticosteroiden zijn therapie van eerste keuze; hoewel in reactie op deze behandeling in de regel een significante verbetering wordt gezien, wordt normalisatie gemeten aan de longfunctie in de meeste gevallen niet bereikt.^{46,54}

Conclusie

Collageen-vasculaire ziekten kennen een grote verscheidenheid aan meer en minder ziektespecifieke pulmonale manifestaties. Bij een patiënt met een collageen-vasculaire ziekte die zich presenteert met een longaandoening moet ook de mogelijkheid van een bijwerking van de gebruikte medicatie worden overwogen. De behandeling van de longaandoeningen berust nog grotendeels op empirie. Voor optimale zorg is een multidisciplinaire benadering nodig, waarbij ter zake specifiek deskundige longartsen, reumatologen/ internist-immunologen, radiologen en pathologen samenwerken.

Referenties

1. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-4.
2. Daniil ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG, et al. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:899-905.
3. Peelen L, Wells AU, Pries M, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: Mortality is linked to a decline in gas transfer. *Respirology* 2010;15:1233-43.
4. Fisher A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet* 2012;380:689-98.
5. Vij R, Streck ME. Diagnosis and treatment of connective tissue-associated interstitial lung disease. *Chest* 2013;143:814-24.
6. Hunninghake GW, Fauci AS. Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:471-503.
7. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1583-91.
8. Kamp R van der, Tak PP, Jansen HM, Bresser P. Interstitial lung disease as the first manifestation of systemic sclerosis. *Neth J Med* 2007;65:390-4.
9. Aletha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative.

Arthritis Rheum 2010;62:2569-81.

10. Sølling Avnon L, Abu-Shakra M, Flusser D, et al. Pleural effusion associated with rheumatoid arthritis: what cell predominance to anticipate? *Rheumatol Int* 2007;27:919-25.

11. Pulmonary rheumatoid nodules: presentation, methods, diagnosis and progression in reference to 5 cases. *Reumatol Clin* 2012;8:212-5.

12. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:372-8.

13. Aschermann DP. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:363-9.

14. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010;35:1322-8.

15. Song JW, Do KH, Kim MY, et al. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest* 2009;136:23-30.

16. Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, et al. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J* 2009;33:882-96.

17. Antoniou KM, Mamoulaki M, Malagari K, et al. Infliximab therapy in pulmonary fibrosis associated with collagen vascular disease. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:23-8.

18. Saketkoo LA, Espinoza LR. Rheumatoid arthritis interstitial lung disease: mycophenolate mofetil as an antifibrotic and disease-modifying antirheumatic drug. *Arch Intern Med* 2008;168:1718-9.

19. Chikura B, Lane S, Dawson JK. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis. *Rheumatology* 2009;48:1065-8.

20. Lioté H, Lioté F, Séroussi B, et al. Rituximab-induced lung disease: A systematic literature review. *Eur Respir J* 2010;35:681-7.

21. Jansen HM, Elema JD, Hylkema BS, et al. Progressive obliterative bronchiolitis in a patient with rheumatoid arthritis. *Eur J Respir Dis* 1982;121:43-52.

22. Masi AT; Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.

23. Johnson SR, Fransen J, Khanna D, et al. Validation of potential classification criteria for systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:358-67.

24. Clements PJ, Roth MD, Elashoff R, et al. Scleroderma Lung Study Group. Scleroderma Lung Study (SLS): differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1641-7.

25. Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA, et al. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991;34:403-13.

26. Nannini C, West CP, Erwin PJ, et al. Effects of cyclophos-

phamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R124.

27. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, et al. EUSTAR Co-authors. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68:620-8.

28. Simeón-Aznar CP, Fonllosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, et al. Effect of mycophenolate sodium in scleroderma-related interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2011;30:1393-8.

29. Yoo WH. Successful treatment of steroid and cyclophosphamide-resistant diffuse scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatol Int* 2011;32:795-8.

30. Christman RB, Wells AU, Callozi VL, et al. Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:241-9.

31. Savarino E, Bazzica M, Zentilin P, et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:408-13.

32. Launay D, Sitbon O, Le Pavec J, et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed by the addition of prostanoids or sildenafil. *Rheumatology* 2010;49:490-500.

33. Vitali C, Bombardieri S, Johnson R, et al; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European proposed criteria by the American-European Consensus Group *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8.

34. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:632-8.

35. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest* 2006;130:1489-95.

36. Dalvi V, Gonzalez EB, Lovett L. Lymphocytic interstitial pneumonitis (LIP) in Sjögren's syndrome: a case report and a review of the literature. *Clin Rheumatol* 2007;26:1339-43.

37. Deheinzeln D, Capelozzi VL, Kairalla RA, et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:794-99.

38. Khan S, Christopher-Stine L. Polymyositis, dermatomyositis, and autoimmune necrotizing myopathy: clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 2011;37:143-58.

39. Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M, et al. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. *Intern Med* 2010;49:361-9.

40. Mileti LM, Streck ME, Niewold TB, et al. Clinical characteristics of patients with anti-Jo-1 antibodies: a single center experience. *J Clin Rheumatol* 2009;15:254-5.
41. Kalluri M, Oddis CV. Pulmonary manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Chest Med* 2010;31:501-12.
42. Morganroth PA, Kreider ME, Werth VP. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1496-501.
43. Vandenbroucke E, Grutters JC, Altenburg J, et al. Rituximab in life threatening antisynthetase syndrome. *Rheumatol Int* 2009;29:1499-502.
44. Rozelle A, Trieu S, Chung L. Malignancy in the setting of the anti-synthetase syndrome. *J Clin Rheumatol* 2008;14:285-8.
45. Fernández AB, Karas RH, Alsheikh-Ali AA, et al. Statins and interstitial lung disease: a systematic review of the literature and of food and drug administration adverse event reports. *Chest* 2008;134:824-30.
46. Swigris JJ, Fischer A, Gilles J, et al. Pulmonary and thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Chest* 2008;133:271-80.
47. Winslow TM, Ossipov MA, Fazio GP, et al. Five-year follow-up study of the prevalence and progression of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1995;129:510-5.
48. Shen JY, Chen SL, Wu YX, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1999;18:147-51.
49. Fayemi AO. Pulmonary vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Clin Pathol* 1976;65:284-90.
50. Gonzalez-Lopez L, Cardona-Munoz EG, Celis A, et al. Therapy with intermittent pulse cyclophosphamide for pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:105-12.
51. Eagen JW, Memoli VA, Roberts JL, et al. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1978;57:545-60.
52. Boulware DW, Hedgpeth MT. Lupus pneumonitis and anti-SSA (Ro) antibodies. *J Rheumatol* 1989;16:479-81.
53. Pottier V, Pierrot M, Subra J-F, et al. Successful rituximab therapy in a lupus patient with diffuse alveolar haemorrhage. *Lupus* 2011;20:656-9.
54. Oud KTM, Bresser P, Berge RJM ten, Jonkers RE. The shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus: improvement with corticosteroid therapy. *Lupus* 2005;14:959-63.