

Pulmonale complicaties na allogene stamceltransplantatie geassocieerd met chronische graft-versus-hostziekte

Pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation associated with chronic graft versus host disease

drs. L.M. Morsink¹, drs. E.J. Nossent² en dr. E. Meijer³

Samenvatting

Pulmonale complicaties, zowel infectieus als non-infectieus van aard, zijn een frequente oorzaak van morbiditeit en mortaliteit na allogene stamceltransplantaties. In dit artikel gaan wij in op enkele met name laat optredende, niet-infectieuze pulmonale complicaties zoals het bronchiolitis-obliteranssyndroom (BOS), de cryptogene organiserende pneumonie (COP) en restrictieve (fibroserende) longziekten en beschrijven wij in hoeverre dit uitingsvormen van chronische graft-versus-hostziekte kunnen zijn aan de hand van de NIH-criteria. De klachtenpresentatie van deze entiteiten is doorgaans aspecifiek. De herkenning en uiteindelijke diagnosestelling

vindt daardoor vaak pas laat plaats. Behandel mogelijkheden zijn uitermate beperkt. Er is een noodzaak tot meer translationeel onderzoek waarbij samenwerking tussen verschillende disciplines maar ook tussen verschillende centra en het nauwgezet monitoren van patiënten een belangrijke eerste stap is. Een vastomlijnd diagnostisch traject bij afwijkende bevindingen tijdens de monitoring, inclusief het zo mogelijk verkrijgen van histologisch materiaal, kan meer inzicht geven in de aard en incidentie van de verschillende entiteiten en kan uiteindelijk een platform zijn voor het initiëren van nieuwe interventiestudies.

(Ned Tijdschr Hematol 2016;13:76-87)

Summary

Pulmonary complications, both of infectious and non-infectious origin, cause significant morbidity and mortality after allogeneic stem cell transplantation. In this paper we discuss late-onset, non-infectious, pulmonary complications such as bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), cryptogenic organizing pneumonia (COP) and restrictive (fibrosing) lung diseases. With the use of the NIH criteria we describe their relationship to chronic graft-versus-host disease of the lung. Signs and symp-

toms of these disorders are aspecific. Therefore, the diagnosis is often been made at a very late stage. Furthermore, treatment options are highly limited. We want to bring forward the urgency for cooperation in translational research, starting with a uniform and detailed monitoring strategy. In addition, common diagnostic protocols may add to our knowledge of the specific disorders and create a platform for new intervention studies.

Inleiding

Pulmonale complicaties zijn een frequente oorzaak van morbiditeit en mortaliteit na allogene stamceltransplan-

taties (allo-SCT's). Sommige van deze complicaties hebben een zekere associatie met chronische graft-versus-hostziekte (cGVHD). In dit artikel beschrijven wij juist

¹internist-hematoloog i.o., afdeling Hematologie, ²longarts, afdeling Longziekten, ³internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum. Correspondentie graag richten aan mw. dr. E. Meijer, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 444 26 04, e-mailadres: el.meijer@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: allogene stamceltransplantatie, bronchiolitis-obliteranssyndroom, cryptogene organiserende pneumonie, pulmonale complicaties, restrictieve longziekten

Keywords: allogeneic stem cell transplantation, bronchiolitis obliterans syndrome, cryptogenic organizing pneumonia, pulmonary complications, restrictive pulmonary disease

Tabel 1. Definitie van acute en chronische graft-versus-hostziekte (GVHD) volgens de 'National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference'.^{1,2}

	Optreden na SCT/DLI	Kenmerken van aGVHD	Diagnostische/karakteristieke ('distinctive') kenmerken van cGVHD
Acuut			
Klassiek	<100 dagen	Ja	Nee
Persisterend, recidiverend, 'late-onset'	>100 dagen	Ja	Nee
Chronisch			
Klassiek	Geen limiet	Nee	Ja
Overlap	Geen limiet	Ja	Ja

SCT=stamceltherapie, DLI=donorleukocyteninfusie, aGVHD=acute GVHD, cGVHD=chronische GVHD.

deze entiteiten. Het noodzakelijke diagnostische proces om de oorzaak van het klinische beeld vast te stellen, is doorgaans uniform. Het stellen van de diagnose kan in de praktijk echter lastig zijn, mede vanwege het feit dat in de loop der jaren de naamgeving van de verschillende pulmonale ziektebeelden flink aan verandering onderhevig is geweest. In dit artikel gaan wij aan de hand van casuïstiek in op de symptomatologie, diagnostiek en behandeling van het bronchiolitis-obliteransyndroom (BOS), cryptogene organiserende pneumonie (COP) en restrictieve (fibroserende) longziekten. Daarnaast beschrijven wij een entiteit bekend uit de longtransplantatiegeneeskunde, BOS stage 0p ('potential'-BOS stage 0), met name vanwege de voorspellende waarde van deze entiteit voor de ontwikkeling van een klassieke BO.

Classificatie van chronische GVHD

Van oudsher werd acute GVHD (aGVHD) gedefinieerd als GVHD die optreedt binnen 100 dagen na transplantatie en cGVHD als de GVHD optredend na dag 100. Met name sinds de introductie van 'reduced intensity' conditioneringsregimes is gebleken dat het klinische beeld van aGVHD ook na dag 100 kan optreden en omgekeerd. Inmiddels is de definiëring aangepast en wordt het onderscheid tussen acute en chronische GVHD op klinische gronden gemaakt, volgens de 'National Institutes of Health' (NIH)-classificatie (zie Tabel 1 t/m 4, pagina 77-82).^{1,2} Tabel 3 op pagina 79 beschrijft de klinische verschijnselen en symptomen die bij een cGVHD kunnen optreden, waarbij diagnostische ver-

schijnselen (kolom 2) voldoende zijn om de diagnose cGVHD te stellen en karakteristieke verschijnselen (kolom 3) passend zijn bij cGVHD, maar onvoldoende om de diagnose te mogen stellen.

cGVHD is een syndroom dat wordt gekenmerkt door een breed scala aan symptomen en verschijnselen, dat gelijkenis vertoont met auto-immuunziekten en andere immunologische aandoeningen zoals sclerodermie, het syndroom van Sjögren, primaire biliëre cirrose, immunocytopenieën, chronische immuundeficiëntie en een bronchiolitis obliterans.

Oorspronkelijk werd de cGVHD volgens de Seattle-classificatie onderverdeeld in een groep met 'limited' of 'extensive' cGVHD.³ Deze classificatie was gebaseerd op een retrospectieve analyse bij 20 patiënten. In sommige centra wordt nog van deze classificatie gebruik gemaakt om te beslissen of er wel of geen indicatie is voor systemische behandeling van de cGVHD. Meer en meer centra gaan over tot het gebruik van de NIH-classificatie waar systemische behandeling wordt geadviseerd bij een 'moderate' of 'severe' cGVHD.

Pulmonale ziektebeelden geassocieerd met cGVHD

In de posttransplantatiefase treden pulmonale infectieuze complicaties frequent op. Daarnaast worden pulmonale ziektebeelden gezien die in meer of mindere mate een samenhang hebben met cGVHD. BO is hiervan de meest bekende en gevreesde. Tevens zijn er entiteiten die nog niet formeel in de classificatie van cGVHD zijn

opgenomen. COP (voormalig ook wel ‘bronchiolitis obliterans organizing pneumonia’ (BOOP) genoemd), restrictieve (fibroserende) longziekten en pleurale effusies zijn hier voorbeelden van.

Bronchiolitis-obliteranssyndroom

Bronchiolitis obliterans wordt klinisch gekenmerkt door een nieuwe gefixeerde luchtwegobstructie (bronchus-obstructie zonder verbetering op bronchodilatatoire medicatie) en histologisch door fibrose en obliteratie van de terminale bronchioli. Ongeveer 5% van de patiënten ontwikkelt BO na allo-SCT.^{4,5} De vijfjaarsoverleving van patiënten met BO is erg laag, namelijk tot 13%.⁵ Over de onderliggende pathofysiologie is niet veel bekend. Voorheen werd alleen een histologisch aangetoonde bronchiolitis obliterans als een diagnostische pulmonale manifestatie van cGVHD gezien. Vanwege het invasieve karakter van en derhalve het risico op complicaties na het verkrijgen van een longbiopt, is de entiteit BOS ontwikkeld. Deze diagnose kan worden gesteld op basis van longfunctieonderzoek en beeldvorming alleen en hoeft niet histologisch te worden bevestigd als er ten minste 1 andere karakteristieke bevinding van cGVHD aanwezig is (zie *Tabel 5, pagina 83*). Patiënten hebben verschijnselen als dyspnoe d’effort, hoesten en piepen bij de ademhaling, maar koorts ontbreekt. Vroeg in het ziekteproces zijn de meeste patiënten asymptomatisch.

Longfunctieonderzoek toont een kenmerkende afname van de FEV₁ (‘forced expiratory volume in 1 second’) en de Tiffeneau-index (FEV₁/SVC-ratio; ‘forced expiratory volume in 1 second/slow vital capacity’), welke de mate van obstructie weergeeft. Een toename van het residuale volume (RV) en de totale longcapaciteit (TLC) zijn tekenen van ‘air trapping’.

Beeldvorming met een ‘high-resolution computed tomography’ (HRCT)-thorax toont meestal relatief weinig afwijkingen van het parenchym. Soms zijn er bronchiëctasieën, dan wel verdikking van de kleinere luchtwegen of een mozaïekpatroon (als kenmerk van ‘air trapping’) te zien. Expiratiecoupes kunnen ‘air trapping’ bevestigen. Aanwezigheid van deze bevindingen is niet bewijzend voor de diagnose en afwezigheid sluit de diagnose niet uit. Helaas wordt een BO(S) pas vaak laat gediagnosticeerd en is er reeds irreversibele schade opgetreden. Longtransplantatie is in geselecteerde gevallen de enige curatieve mogelijkheid.

De eerstelijnsbehandeling bestaat uit steroïden in een dosering van 1 mg/kg/dag. Daarnaast wordt in de literatuur een heel scala aan andere, vooral tweedelijns-

Tabel 2. Diagnose en classificatie van chronische GvHD volgens *Tabel 3* en *4*.^{1,2}

Diagnose cGVHD bij:

Aanwezigheid van 1 diagnostische bevinding of

Aanwezigheid van 1 karakteristieke (‘distinctive’) bevinding plus cGVHD in hetzelfde of een ander orgaan vastgesteld door middel van histologisch, radiologisch of ander onderzoek (bijvoorbeeld schirmertest, longfunctietest, oogheelkundig of gynaecologisch onderzoek) met uitsluiting van andere potentiële oorzaken

Classificatie van cGVHD:

1. ‘Mild’	≤2 orgaanlokalisaties (long uitgesloten) met orgaanscore 1
2. ‘Moderate’	≥1 orgaanlokalisaties met orgaanscore 2 of
	≥3 orgaanlokalisaties met orgaanscore 1 of Longlokalisatie met score 1
3. ‘Severe’	Orgaanscore 3 in welk orgaan dan ook of
	Longlokalisatie score ≥2

behandelmogelijkheden beschreven. De onderbouwing voor al deze behandelingen is doorgaans van matige kwaliteit.⁶ Recentelijk zijn de uitkomsten van een kleine, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie gepubliceerd waar het effect van behandeling met budesonide/formoterol-inhalatie werd onderzocht. Deze studie laat een verbetering van de FEV₁-waarde van 13% na 6 maanden zien ten opzichte van placebo.⁷

Casus 1

Patiënt A, blanco pulmonale voorgeschiedenis, wordt op 33-jarige leeftijd gediagnosticeerd met een ‘poor risk’ acute myeloïde leukemie (AML), waarvoor hij wordt behandeld met 2 inductiekuren in de HOVON 102-studie groep B (clofarabine), waarmee hij na de eerste kuur een complete remissie bereikt. Hij ondergaat een allo-SCT met stamcellen van een ‘matched unrelated donor’ (MUD) met myeloablatieve conditionering door middel van cyclofosfamide en totale lichaamsbestraling. Hiermee bereikt hij 100% donorchimerisme, die persisteert. Er ontwikkelt zich echter GvHD van de huid, darmen, ogen en het mondslijmvlies. Dit wordt behandeld

Tabel 3. Klinische verschijnselen en symptomen van cGVHD.

Orgaan of lokalisatie	Diagnostisch (voldoende om de diagnose cGVHD te stellen)	Karakteristiek (passend bij cGVHD, maar onvoldoende om de diagnose te mogen stellen) ¹	Andere verschijnselen of onclassificeerbare entiteiten ²	Algemeen (passend bij acute en chronische GVHD) ³
Huid	Poikiloderma Lichen-planus-achtige kenmerken Sclerotische kenmerken Morphea-achtige kenmerken Lichen-sclerosus-achtige kenmerken	Depigmentatie Papulosquameuze laesies	Dis-/anhydrose Ichthyose Keratosis pilaris Hypopigmentatie Hyperpigmentatie	Erytheem Maculopapuleuze rash Pruritus
Nagels		Dystrofie Longitudinale lijnvorming, splitten of broosheid Onycholyse Pterygium unguis Verlies van nagels (meestal symmetrisch; waarbij alle nagels zijn aangedaan)		
Hoofdhuid en lichaamsbehandling		Spontane ontwikkeling van littekenweefsel of alopecia van de hoofdhuid (na herstel van chemotherapie) Verlies van lichaamsbehandling	Dunner wordend hoofdhaar, meestal ongelijk verdeeld, met vergroving van het haar (niet verklaard door endocriene of andere oorzaak) Premature vergrijzing van het haar	
Mond	Lichen-planus-achtige kenmerken	Xerostomie Mucocelen Mucosale atrofie Ulcera Pseudomembranen		Gingivitis Mucositis Erytheem Pijn
Ogen		Nieuw ontstane droogheid, zanderigheid of pijnlijkheid van de ogen Cicatriciale conjunctivitis Keratococonjunctivitis sicca Confluerende gebieden van punctaatkeratopathie	Fotofobie Periorbitale hyperpigmentatie Blefaritis (erytheem van de oogleden met oedeem)	
Genitalia	Lichen-planus-achtige kenmerken Lichen-sclerosus-achtige kenmerken Vrouwen: vaginale verlittekening of clitorale/labiale verkleving Mannen: Phimosis of urethrale/meatus verlittekening of stenose	Erosies Fissura Ulcera		

Tabel 3 (vervolg). Klinische verschijnselen en symptomen van cGVHD.

Orgaan of lokalisatie	Diagnostisch (voldoende om de diagnose cGVHD te stellen)	Karakteristiek (passend bij cGVHD, maar onvoldoende om de diagnose te mogen stellen) ¹	Andere verschijnselen of onclassificeerbare entiteiten ²	Algemeen (passend bij acute en chronische GVHD) ³
Tractus digestivus	Oesofagusweb Stricturen of stenose in het bovenste tweederde van de oesofagus		Exocriene pancreasinsufficiëntie	Anorexie Misselijkheid Braken Diarree Gewichtsverlies 'Failure to thrive' (kinderen)
Lever				Totaal bilirubine, AF, ALAT >2 × boven de normaalwaarde
Luchtwegen	Bronchiolitis obliterans gediagnosticeerd door middel van longbiopsie BOS ⁴	'Air trapping' en bronchiëctasieën op CT-thorax	Cryptogene organiserende pneumonie Restrictieve longziekte	
Spieren, fascia, gewrichten	Fasciitis Stijfheid van gewrichten of contracturen secundair aan fasciitis of sclerose	Myositis of polymyositis ⁵	Oedeem Spierkrampen Artralgie of artritis	
Hematopoëtisch en immunologisch			Trombocytopenie Eosinofilie Lymfopenie Hypo- of hypergammaglobulinemie Autoantistofvorming (AIHA en ITP)	
Anders			Fenomeen van Raynaud Pericard- of pleuravocht Ascites Perifere neuropathie Nefrotisch syndroom Myasthenia gravis Cardiale geleidingsstoornis of cardiomyopathie	

AF=alkalische fosfatase, ALAT=alanineaminotransferase, AIHA=autoimmuun hemolytische anemie, ITP=idiopathische trombocytopenische purpura.

¹In alle gevallen dienen een infectie, medicamenteus effect, maligniteit of andere oorzaak te worden uitgesloten.

²Kan worden beschouwd als passend bij cGVHD als de diagnose is bevestigd.

³Algemeen wordt beschouwd als verschijnselen passend bij zowel acute als chronische GVHD.

⁴BOS kan als een diagnostisch verschijnsel van cGVHD worden beschouwd mits er ook sprake is van een karakteristiek verschijnsel of symptoom in een ander orgaan.

⁵De diagnose cGVHD kan alleen worden gesteld door middel van een biopsie.

Tabel 4. Gradering van oGVHD per orgaansysteem.

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
PERFORMANCE SCORE:	<input type="checkbox"/> Asymptomatisch en normaal functionerend (ECOG 0; KPS of LPS 100%) <input type="checkbox"/> Niet aangedaan	<input type="checkbox"/> Symptomatisch, volledig ambulantly, echter beperkt in zware fysieke handelingen (ECOG 1; KPS of LPS 80-90%) <input type="checkbox"/> 1-18% BSA	<input type="checkbox"/> Symptomatisch, ambulantly, in staat tot zelfzorg, >50% van wakker tijd uit bed (ECOG 2; KPS of LPS 60-70%) <input type="checkbox"/> 19-50% BSA	<input type="checkbox"/> Symptomatisch, hulpbehoevend bij zelfzorg, >50% of wakker tijd in bed (ECOG 3-4; KPS of LPS <60%) <input type="checkbox"/> >50% BSA
HUID¹ Gradering % lichaamsoppervlakte (BSA) GVHD-verschijnselen die gegradeerd dienen te worden door middel van BSA: Vink aan: <input type="checkbox"/> Maculopapulaire rash/erytheem <input type="checkbox"/> Lichen-planus-achtige kenmerken <input type="checkbox"/> Sclerotische kenmerken <input type="checkbox"/> Papulosquameuze laesies of ichthyose <input type="checkbox"/> Keratosis-pilaris-achtig beeld	<input type="checkbox"/> Geen sclerotische verschijnselen <input type="checkbox"/> Geen symptomen	<input type="checkbox"/> Oppervlakkige sclerotische verschijnselen (in staat tot oppakken huid)	<input type="checkbox"/> Diepe sclerotische verschijnselen <input type="checkbox"/> Niet in staat oppakken huid <input type="checkbox"/> Verminderde motiliteit <input type="checkbox"/> Ulceratie	<input type="checkbox"/> Ernstige symptomen, met zichtbare afwijkingen, met forse beperking van orale inname
MOND	<input type="checkbox"/> Geen symptomen	<input type="checkbox"/> Lichte symptomen, met zichtbare afwijkingen, echter geen significante beperking van orale inname	<input type="checkbox"/> Matige symptomen met zichtbare afwijkingen, met gedeeltelijke beperking van orale inname	<input type="checkbox"/> Ernstige droogheid van de ogen met significante invloed op ADL (speciale bril of scleralenzen noodzakelijk om klachten te verminderen) of niet in staat te werken door oogklachten of visusstoornissen ten gevolge van KCS
OGEN	<input type="checkbox"/> Geen symptomen	<input type="checkbox"/> Lichte droogheid ogen met invloed op ADL (≤ 3 x per dag bevochtigende oogdruppels noodzakelijk)	<input type="checkbox"/> Matige droogheid van de ogen met invloed op ADL (>3 x per dag bevochtigende oogdruppels noodzakelijk of traanbuisplugges), zonder nieuwe visusstoornis ten gevolge van keratoconjunctivitis sicca (KCS)	<input type="checkbox"/> Ernstige droogheid van de ogen met significante invloed op ADL (speciale bril of scleralenzen noodzakelijk om klachten te verminderen) of niet in staat te werken door oogklachten of visusstoornissen ten gevolge van KCS

Tabel 4 (vervolg). Gradering van cGVHD per orgaansysteem.

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
TRACTUS DIGESTIVUS	<input type="checkbox"/> Geen symptomen	<input type="checkbox"/> Symptomen zonder significant gewichtsverlies (<5%) ²	<input type="checkbox"/> Symptomen met gering tot matig gewichtsverlies (5-15%) of matige hoewelheid diarree zonder invloed op ADL	<input type="checkbox"/> Symptomen met significant gewichtsverlies (>15%), waarvoor bijvoeding noodzakelijk of oesofagusdilatie of ernstige hoewelheid diarree met significante invloed op ADL
LEVER	<input type="checkbox"/> Normaal totaal bilirubine en ALAT of AF <3 x BNW	<input type="checkbox"/> Normaal totaal bilirubine met ALAT ≥3-5 x BNW of AF ≥3 x BNW	<input type="checkbox"/> Verhoogd totaal bilirubine maar ≤3 mg/dl (≤50 μmol/l) of ALAT >5 x BNW	<input type="checkbox"/> Verhoogd totaal bilirubine >3 mg/dl (>50 μmol/l)
LONGEN³ Symptoomgradering	<input type="checkbox"/> Geen symptomen	<input type="checkbox"/> Lichte symptomen (kortademigheid na het beklimmen van 1 trap)	<input type="checkbox"/> Matige symptomen (kortademigheid na lopen over gelijkvloerse ondergrond)	<input type="checkbox"/> Ernstige symptomen (kortademigheid in rust; zuurstoftherapie noodzakelijk)
Longgradering	<input type="checkbox"/> FEV ₁ ≥80%	<input type="checkbox"/> FEV ₁ 60-79%	<input type="checkbox"/> FEV ₁ 40-59%	<input type="checkbox"/> FEV ₁ ≤39%
GEWRICHTEN EN FASCIA	<input type="checkbox"/> Geen symptomen	<input type="checkbox"/> Lichte strakheid van armen of benen, normale of licht verminderde 'range of motion' (ROM) en geen invloed op ADL	<input type="checkbox"/> Strakheid van armen of benen of gewrichtscontracturen, erythem veroorzaakt door fasciitis, matig verminderde ROM en lichte tot matige invloed op ADL	<input type="checkbox"/> Contracturen met significant verminderde ROM en significante invloed op ADL (niet mogelijk om zelf veters te strikken, knoopjes los te maken enz.)
GENITALIA	<input type="checkbox"/> Geen symptomen	<input type="checkbox"/> Lichte klinische verschijnselen ⁴ en bij vrouwen zowel aan- als afwezigheid van discomfort bij gynaecologisch onderzoek	<input type="checkbox"/> Matige klinische verschijnselen en mogelijke aanwezigheid van discomfort bij gynaecologisch onderzoek	<input type="checkbox"/> Ernstige klinische verschijnselen met of zonder symptomen
TOTALE ERNST GVHD (naar mening van beoordelaar)	<input type="checkbox"/> Geen GVHD	<input type="checkbox"/> Lichte GVHD	<input type="checkbox"/> Matige GVHD	<input type="checkbox"/> Ernstige GVHD
<p>Andere indicatoren, klinische manifestaties of complicaties gerelateerd aan cGVHD (vink aan en geef een gradering naar gelang de ernst (0-3) gebaseerd op functionele beperking wanneer mogelijk (geen = 0, licht = 1, matig = 2, ernstig = 3))</p>				
	<input type="checkbox"/> Ascites (serositis)_____	<input type="checkbox"/> Polymyositis_____	<input type="checkbox"/> Pericardvocht_____	<input type="checkbox"/> Perifere neuropathie_____
	<input type="checkbox"/> Myasthenia gravis_____	<input type="checkbox"/> Trombocyten <100.000/μl _____	<input type="checkbox"/> Nefrotisch syndroom_____	<input type="checkbox"/> Eosinofilie >500 μl_____
				<input type="checkbox"/> Anders_____
<p>ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; KPS=Karnofsky Performance Status; LPS=Lansky Performance Status; BSA=body surface area; ADL=algemene dagelijkse levensverrichtingen; AF=alkalische fosfatase; ALAT=alanineaminotransferase; BNW=boven de normaalwaarde.</p> <p>¹Huidgradering dient zowel het percentage huidoppervlakte (BSA) dat is aangedaan als het type huidafwijking te beschrijven. Indien hiertussen een discrepantie bestaat of indien er oppervlakkige sclerotische laesies aanwezig zijn (score 2), maar er sprake is van verminderde mobiliteit of ulceratie (score 3), dan dient de hoogste score te worden gebruikt in de definitieve gradering.</p> <p>²Gewichtsverlies in 3 maanden.</p> <p>³Longgradering dient te worden uitgevoerd door middel van zowel de symptomen als de FEV₁. FEV₁ moet in de uiteindelijke score worden gebruikt indien er een discrepantie bestaat tussen symptomen en FEV₁-waarden.</p> <p>⁴Uitgevoerd door specialist of speciaal opgeleide beoordelaar.</p>				

Tabel 5. NIH-criteria BOS.²

In aanwezigheid van een 'distinctive' manifestatie van cGVHD (zie Tabel 3) kan de diagnose BOS worden gesteld op geleide van:

1. FEV₁/vitale capaciteit <0,7 of onder het vijfde percentiel van voorspeld (vitale capaciteit omvat 'forced vital capacity' (FVC) of 'slow vital capacity' (SVC), welke maar het grootst is; het vijfde percentiel van voorspeld is de ondergrens van het 90%-betrouwbaarheidsinterval).
2. FEV₁ <75% van voorspeld met ≥10% afname gedurende minder dan 2 jaar. FEV₁ mag niet te corrigeren zijn naar >75% van voorspeld met bijvoorbeeld salbuterol, en de absolute afname van de gecorrigeerde waarden moet nog steeds ≥10% zijn gedurende 2 jaar.
3. Infectie moet uitgesloten zijn.
4. Aanwezigheid van 1 van de 2 ondersteunende kenmerken van BOS:
 - A. Aanwijzingen voor 'air trapping' op expiratiecoupes of 'small airway thickening' of bronchiëctasieën zichtbaar op HRCT of
 - B. Aanwijzingen voor 'air trapping' bij longfunctietesten: residuaal volume >120% van voorspeld of residuaal volume/ totale longcapaciteit > het 90%-betrouwbaarheidsinterval.

Als er al sprake is van cGVHD in ander organen (bijvoorbeeld vastgesteld aan de hand van een diagnostisch verschijnsel of symptoom), dan zijn alleen de eerste 3 punten noodzakelijk om longbetrokkenheid bij cGVHD vast te stellen. Als er geen andere organen betrokken zijn, wordt een biopsie noodzakelijk geacht in klinische onderzoeken.

met systemische en topicale corticosteroiden. Lichte lichen planus van het mondslijmvlies persisteert. Negen maanden na transplantatie ontwikkelt hij progressieve dyspnoe d'effort en een droge hoest. Longfunctie-onderzoek toont een forse verslechtering ten opzichte van voor de transplantatie met een nieuwe obstructie in de spirometrie (Tiffeneau-index 35%) en een daling van de FEV₁ van 3,77 liter (84%) naar 1,54 liter (34%) zonder tekenen van reversibiliteit (zie Figuur 1). Het residuaal volume bedraagt 3,13 liter (164%). De HRCT-thorax toont geen afwijkingen. Door middel van broncho-alveolaire lavage (BAL) wordt een oorzakelijk infectieus agens niet aangetoond. Onder de diagnose ernstig bronchiolitis-obliteranssyndroom in het kader van een cGVHD wordt gestart met een hoge dosis prednison (1 mg/kg), inhalatiecorticosteroiden, bronchodilatatoire medicatie en montelukast. Ondanks deze therapie treedt verslechtering op van het klinisch beeld, met daarbij een ernstige functionele beperking. Getracht wordt verdere achteruitgang te voorkomen door middel van rituximab en imatinib (initieel 200 mg, later 400 mg 1 dd), echter zonder effect. Conditioneel gaat de patiënt in die mate achteruit dat longtransplantatie niet meer tot de mogelijkheden behoort. Ruim 2 jaar na allogene stamceltransplantatie komt hij te overlijden aan de gevolgen van deze pulmonale complicatie.

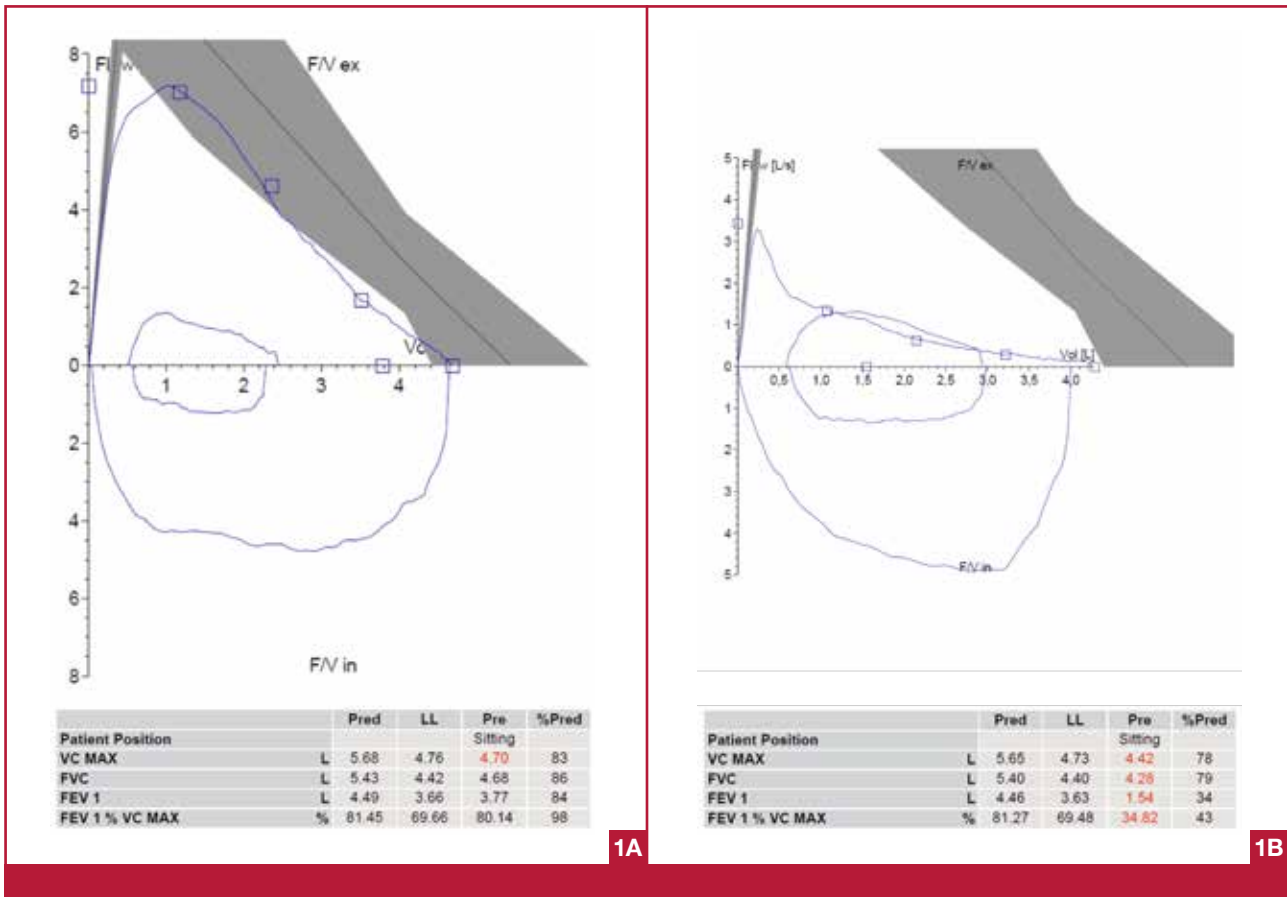
Cryptogene organiserende pneumonie

COP is een longbeeld dat op dit moment niet wordt beschouwd als een diagnostische of karakteristieke bevinding van cGVHD. Er is echter wel een associatie met de aanwezigheid van een manifeste cGVHD in andere organen, maar COP kan ook voorkomen zonder evidente cGVHD. Het ziektebeeld wordt buiten de transplantatiegeneeskunde geclassificeerd in de groep van idiopathische interstitiële pneumonieën en wordt gekenmerkt door proliferatie van granulatieweefsel in de alveoli en de alveolaire ducti met ook vaak betrokkenheid van de bronchioli.^{8,9} De diagnose dient histologisch te worden bevestigd en andere oorzaken van organiserende pneumonie, zoals infecties en medicamenten, horen te worden uitgesloten.

De symptomen kunnen grote gelijkenis vertonen met die van BOS: hoesten en dyspneu waarbij er in tegenstelling tot bij BOS vaak ook koorts bestaat.

Longfunctieonderzoek is niet altijd bijdragend, maar kan een restrictie (verlaagde TLC) en verlaagde diffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide (DLCO) laten zien, zonder tekenen van obstructie.

Beeldvorming door middel van conventionele X-thorax en CT-thorax laat uni- of bilaterale vlekkege consolidaties zien, vaak perifeer gelegen en met een peribronchovasculaire verdeling.



Figuur 1. Spirometrie van patiënt A, casus 1. **A.** Spirometrie en flow-volumecurve van voor transplantatie, die geen obstructie laat zien en een FEV₁ van 3,77 liter (84%). **B.** Spirometrie en flow-volumecurve 9 maanden na transplantatie, die een ernstige obstructie toont met een Tiffeneau-index van 35% en een daling van de FEV₁ met 50% naar 1,54 liter (34%). De flow-volumecurve toont de karakteristieke ‘kerktoren’, die de afplattung van de curve tijdens expiratie illustreert duidend op een obstructief probleem.

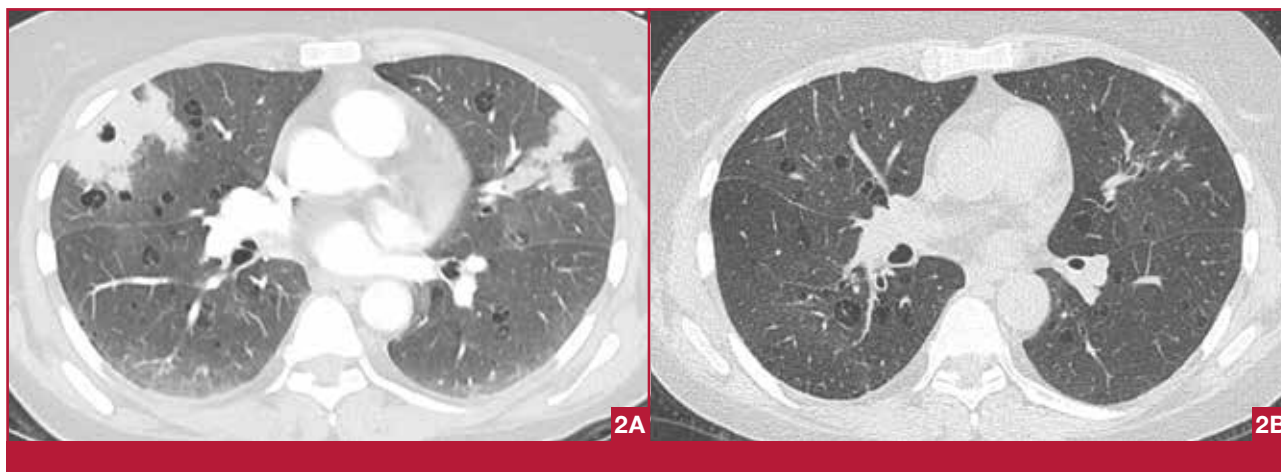
FVC=‘forced vital capacity’, FEV₁=‘forced expiratory volume in 1 second’, FEV₁/VC max=‘forced expiratory volume in 1 second/ slow vital capacity’ (Tiffeneau-index).

Kenmerkend voor COP is de snelle verbetering na het starten van therapie met steroïden. Wel wordt vaak een recidief van de ziekte gezien tijdens het afbouwen van de therapie of staken van de steroïden. Dit vormt de reden voor een lange behandelduur en langzaam afbouw-schema. Helaas wordt desondanks toch met regelmaat steroïdafhankelijkheid of refractairiteit gezien. Een recentelijk gepubliceerde studie liet in een bescheiden aantal van 4 casus zien dat rituximab in deze situatie mogelijk van waarde zou kunnen zijn.¹⁰

Casus 2

Patiënte B is een uit Irak afkomstige vrouw, bij wie op 51-jarige leeftijd de diagnose JAK2-negatieve, calreticulinepositieve, hoogrisico primaire myelofibrose wordt gesteld. Derhalve ondergaat zij een allo-SCT met stamcellen van haar zus, met voorafgaand conditioning door

middel van melfalan en fludarabine. Na transplantatie zijn er geen tekenen van aGVHD, echter na 6 maanden wordt zij opgenomen in verband met een diepe anemie, berustend op hemolyse bij IgM koude antistoffen. Pragmatisch wordt gestart met een hoge dosis prednison. Daarnaast heeft zij hevige thoracale pijn, zonder koorts of dyspneu, waarvoor aanvullend onderzoek wordt verricht. Longfunctieonderzoek toont geen noemenswaardige afwijkingen. CT-thorax toont in beide longen diffuus verspreide dunwandige cysten met centrale schotten en een diffuus verhoogde densiteit van het longparenchym met daarbij multiële perifeer gelegen, bilaterale consolidaties. Besloten wordt tot het verrichten van een broncho-alveolaire lavage, waarbij na uitgebreid onderzoek geen micro-organismen worden gekweekt. Er wordt overgegaan tot het nemen van een chirurgisch longbiopt. Histologisch onderzoek laat het beeld zien passend bij



Figuur 2. CT-thorax en HRCT-thorax van patiënt B, casus 2. **A.** CT-thorax bij presentatie met beiderzijds vlekkelijke consolidaties. Daarnaast is een diffuus verhoogde densiteit van het longparenchym zichtbaar met tevens cysteuze structuren. **B.** HRCT-thorax 2 maanden na behandeling met steroïden met een nagenoeg volledige resorptie van de pulmonale consolidaties.

een organiserende pneumonie en wederom levert microbiologisch onderzoek geen nieuwe inzichten op. In de biopten wordt geen substraat gevonden voor de diffuus verhoogde longdensiteit, maar mogelijk is dit te verklaren door de behandeling met prednison die reeds was gestart in verband met de hemolytische anemie enkele dagen voor het biopteren. Onder de werkdiagnose COP worden de steroïden gecontinueerd met goed resultaat. Het Hb is hersteld tot een waarde van 9,7 mmol/l en de thoracale pijnklachten zijn verdwenen, met daarbij radiologisch een mooie respons met bijna volledige resorptie van de consolidaties (zie *Figuur 2*). Heden gebruikt de patiënte nog een lage dosering prednison.

Het klinisch beeld bij de patiënte is geduid als een auto-immuun hemolytische anemie op basis van koude antistoffen met daarbij het beeld van COP na allo-SCT. Het cysteuze longbeeld was waarschijnlijk pre-existent. Een uitlokkend agens is nooit aangetoond, hoewel een niet-aangetoonde infectie als uitlokkende factor van beide toch nog altijd het meest waarschijnlijk is.

Restrictieve (fibrotische) longziekten

Restrictieve longziekten (in de afwezigheid van extrapulmonale oorzaken zoals progressieve sclerose van de huid die leidt tot een stijve, niet goed beweeglijke thoraxwand) kennen veel verschillende verschijningsvormen, vaak gepaard gaande met progressieve fibrose. Pleuroparenchymale fibro-elastose (PPFE) is hier een voorbeeld van, waarbij doorgaans met name de bovenvelden van de longen zijn betrokken. Betreffende de etiologie is weinig bekend, maar er is een associatie met

(recidiverende) infecties, chemotherapie en allo-SCT.¹¹⁻¹⁴ Het ziektebeeld wordt geclassificeerd als een zeldzame idiopathische interstitiële longziekte.⁹ In de setting van allo-SCT wordt het beeld als een complicatie in de late posttransplantatiefase gezien, waarbij de relatie met een cGVHD mogelijk is, maar niet zeker.¹³ Histologisch wordt er een karakteristieke dense intra-alveolaire fibrose gezien met prominente elastose van de alveolaire wanden en dense fibrose van de viscerale pleura. Er zijn casus beschreven waarbij naast de bevindingen van een PPFE in de histopathologie ook een obliteratieve bronchiolitis werd waargenomen.¹² De symptomatologie van dit beeld is aspecifiek en bestaat meestal uit dyspneu en een droge hoest. Longfunctie toont een restrictieve stoornis (verlaagde TLC) en verlaagde DLCO. Beeldvorming met een HRCT toont subpleurale fibrose met name in de bovenste longvelden met kenmerkende pleurale consolidaties. In het geval van PPFE is het beeld bij 60% van de patiënten bij wie de diagnose wordt gesteld progressief en leidt tot overlijden bij 40%.⁹ Behandeling met steroïden lijkt weinig effectief te zijn.

Casus 3

Bij patiënt C (voorgeschiedenis niet-bijdragend) wordt op 68-jarige leeftijd een 'very poor risk' AML vastgesteld. Hij wordt hiervoor behandeld met 2 inductiekuren volgens het HOVON 81-protocol en bereikt na de eerste kuur een complete remissie. Hij ondergaat een allo-SCT met stamcellen van een MUD na niet-myeloablatieve conditionering door middel van fludarabine en totale lichaamsbestraling. Hij ontwikkelt hierna een lichte

GVHD van de huid en het mondslijmvlies en de ziekte blijft in remissie bij 100% donorchimerisme.

Drie jaar na transplantatie ontwikkelt hij progressieve dyspnoe d'effort en een droge hoest zonder aanwijzingen voor een pulmonale infectie. Longfunctie toont een TLC van 3,57 liter (51%). De HRCT-thorax laat subpleurale, grove reticularisatie zien met consolidaties, (sub)pleuraal gelegen, met een predominantie voor de bovenvelden en tekenen van fibrose met volumeverlies en tractiebronchiëctasieën (zie *Figuur 3*). Radiologisch past dit beeld het best bij een PPFPE na allo-SCT. Getracht wordt het ziekteproces tot stilstand te brengen door middel van een hoge dosis steroïden en hydroxychloroquine, echter de ziekte blijft progressief. Vier jaar na het ondergaan van een allo-SCT komt de patiënt te overlijden aan een ernstig progressief fibrotisch longbeeld passend bij PPFPE.

Bespreking

Bovenstaande casuïstiek geeft het potentieel dramatische beloop van longcomplicaties na een allo-SCT weer. Gezien het doorgaans progressieve en fatale beloop van deze ziektebeelden en de gebrekkige behandelmogelijkheden, kan het van groot belang zijn de diagnose tijdig te stellen. Zo heeft men in de longtransplantatiegeneeskunde een entiteit gedefinieerd om patiënten te kunnen identificeren met een hoog risico op de ontwikkeling van BOS, een 'potential'-BOS stage 0 (BOS 0p).¹⁵ Recentelijk is in een retrospectieve studie onderzocht of BOS 0p ook een voorspellende waarde heeft in de setting van allo-SCT.⁴ BOS 0p wordt gedefinieerd als die situatie waarbij er sprake is van een afname van de FEV₁ van $\geq 10\%$ en/of een afname van de 'geforceerde expiratoire flow tussen 25 en 75% van de vitale capaciteit' (FEF₂₅₋₇₅) van $\geq 25\%$ in 2 opeenvolgende testen, terwijl niet wordt voldaan aan de criteria van BOS. In het betreffende instituut werden de longfunctietesten standaard verricht pre-SCT, op dag 100 post-SCT, op dag 180 en op dag 365. De cumulatieve incidentie van BOS en die van BOS 0p was respectievelijk 5% en 16% na 2 jaar. De belangrijkste risicofactoren waren pre-existente longziekte en cGVHD. De positief-voorspellende waarde van BOS 0p was laag, 29%, aanmerkelijk lager dan in de setting van longtransplantaties. De sensitiviteit en negatief-voorspellende waarde was echter hoog, respectievelijk 85% en 98%. Dit maakt een screeningsstrategie bestaande uit periodieke longfunctietesten tot een potentieel waardevolle strategie, waarbij natuurlijk de belangrijkste vraag is of vroegtijdige interventie zoals bijvoorbeeld het eerder starten met inhalatiemedicatie,



Figuur 3. HRCT van patiënt C, casus 3. Subpleurale reticularisatie met (sub)pleuraal gelegen consolidaties en tekenen van fibrose met volumeverlies van de long en tractiebronchiëctasieën.

het uiteindelijke ontstaan van BOS kan voorkomen. Zoals reeds eerder aangehaald, leidt inhalatietherapie tot enige verbetering van de longfunctie bij patiënten met BOS. Naar de mening van de auteurs is het ondanks het feit dat er geen hard bewijs is voor het effect van deze interventie bij BOS stage 0p, gerechtvaardigd de inhalatietherapie reeds in dit stadium te starten op grond van de volgende argumenten: 1) het irreversibele karakter van laat ontdekte BOS, 2) de minimale last en toxiciteit die inhalatietherapie met zich meebrengt, 3) de hoge kosten die gepaard gaan met de ontwikkeling van een klinische studie, 4) de zeer moeilijke uitvoerbaarheid van een klinische studie bij cGVHD, 5) de verwachting dat op grond van punt 3 en 4 er geen financiering te verkrijgen valt voor een gerandomiseerde klinische studie waarbij BOS stage 0p wel of niet met inhalatietherapie wordt behandeld. Een uniforme screeningsstrategie kan tevens informatie opleveren over de incidentie en het beloop van de verschillende entiteiten. Deze informatie kan uiteindelijk een platform zijn voor het initiëren van interventiestudies.

Wat betreft de potentiële vroegtijdige opsporing van COP of progressieve restrictieve longziekten is er helaas niets anders voorhanden dan het monitoren van de kliniek van patiënten met, indien geïndiceerd, longfunctietesten.

De NIH adviseert patiënten te screenen op dag 100 post-allo-SCT, vervolgens bij het ontstaan van cGVHD en daarna gedurende minimaal 2 jaar elke 6 maanden. Bij patiënten met BOS en bij patiënten met een afname van de longfunctie, maar nog niet voldoende voor de

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Er is een noodzaak niet-infectieuze pulmonale complicaties na allogene stamceltransplantaties vroegtijdig op te sporen. Daarom wordt intensieve monitoring met behulp van longfunctieonderzoek geadviseerd conform de adviezen van de NIH.**
- 2. Geadviseerd wordt om bij een BOS stage 0p behandeling te starten met budesonide/formoterol-inhalatietherapie (400/12 µg 2 dd 2).**
- 4. Bij afwijkende bevindingen bij het longfunctieonderzoek bepleiten wij een uniform diagnostisch traject bestaande uit een HRCT met in- en expiratiecoupes, bronchoscopie met bronchusspoelsel voor kweken (bij verdenking BOS: banaal, respiratoir viruspakket en bij andere longpathologie uitbreiden afhankelijk van differentiaaldiagnose) en op indicatie verkrijgen van histopathologie.**

diagnose BOS, wordt een meer frequente monitoring aangeraden. Daarnaast wordt bij hoogrisicopatiënten (bijvoorbeeld patiënten die slechts farmacologische GVHD-profylaxe ontvangen door middel van ciclosporine en mycofenolaat) geadviseerd de eerste 1 tot 2 jaar elke 3 maanden te screenen door middel van spirometrie.^{2,16} In het VUmc is besloten deze screening uit te voeren in het kader van een prospectieve observationele studie.

Conclusie

Pulmonale complicaties na allo-SCT geassocieerd met cGVHD worden doorgaans pas gediagnosticeerd als er sprake is van een vergevorderd stadium van de ziekte. Behandel mogelijkheden zijn uitermate beperkt. Er is een noodzaak tot meer samenwerking en onderzoek waarbij het nauwgezet monitoren van patiënten een belangrijke eerste stap is. Een vastomlijnd diagnostisch traject bij afwijkende bevindingen tijdens de monitoring, inclusief het zo mogelijk verkrijgen van histologisch materiaal, kan meer inzicht geven in de aard en incidentie van de verschillende entiteiten en kan uiteindelijk een platform zijn voor het initiëren van nieuwe interventiestudies.

Referenties

1. Filipovich AH, et al. National Institutes of Health consensus development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(12):945-56.
2. Jagasia MH, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(3):389-401.
3. Shulman HM, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980;69(2):204-17.

4. Abedin S, et al. Predictive value of bronchiolitis obliterans syndrome stage 0p in chronic graft-versus-host disease of the lung. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(6):1127-31.
5. Williams KM, et al. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA* 2009;302(3):306-14.
6. Uhving HH, et al. Bronchiolitis obliterans after allo-SCT: clinical criteria and treatment options. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(8):1020-9.
7. Bergeron A, et al. Budesonide/formoterol for bronchiolitis obliterans after hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(11):1242-9.
8. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(2):277-304.
9. Johkoh T, et al. Rare idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) and histologic patterns in new ATS/ERS multidisciplinary classification of the IIPs. *Eur J Radiol* 2015;84(3):542-6.
10. Shitenberg D, et al. Successful rituximab therapy in steroid-resistant, cryptogenic organizing pneumonia: a case series. *Respiration* 2015;90(2):155-9.
11. Reddy TL, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J* 2012;40(2):377-85.
12. Von der Thusen JH, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with pulmonary disease secondary to bone marrow transplantation. *Mod Pathol* 2011;24(12):1633-9.
13. Takeuchi Y, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis and non-specific interstitial pneumonia: frequent pulmonary sequelae of haematopoietic stem cell transplantation. *Histopathology* 2015;66(4):536-44.
14. Beynat-Mouterde C, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a late complication of chemotherapy agents. *Eur Respir J* 2014;44(2):523-7.
15. Estenne M, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2001;21(3):297-310.
16. Carpenter PA, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(7):1167-87.

Ontvangen 2 november 2015, geaccepteerd 17 maart 2016.