

Organiserende pneumonie en ‘non-specific interstitial’ pneumonie als late consequentie van behandeling met imatinib bij een patiënt met chronische myeloïde leukemie

Organising pneumonia and non-specific interstitial pneumonia due to imatinib in a patient with chronic myeloid leukaemia

I.M. Raats-ten Cate, MSc¹, drs. J. van der Maten², dr. M.J. Overbeek³, drs. J.T. ten Holder³

SAMENVATTING

In dit artikel wordt een patiënt beschreven met chronische myeloïde leukemie die een medicatie-geïnduceerd interstitieel longbeeld ontwikkelde op het middel imatinib. De diagnose werd per exclusionem gesteld. Er was een goede reactie op prednison en het staken van imatinib. Ook herintroductie van imatinib onder een lage dosis corticosteroiden was langdurig succesvol.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2019;19:22-27)

SUMMARY

This article describes a patient with chronic myeloid leukaemia who developed drug induced interstitial lung disease due to imatinib. The diagnosis was made per exclusionem. There was evident improvement after discontinuing imatinib and treatment with prednison, with long standing stable remission after imatinib rechallenge.

INLEIDING

Medicatie-geïnduceerde interstitiële longziekte (ILD) staat vrijwel altijd in de differentiële diagnose wanneer een nieuw interstitieel longbeeld nader wordt geanalyseerd. Het herkennen van een toxisch medicamenteuze interstitiële longziekte is niet eenvoudig, temeer omdat er regelmatig sprake is van polyfarmacie; en medicamenten die jaren geleden gebruikt zijn kunnen een rol spelen. Met name

een combinatie van patronen op een ‘high resolution computed tomography’ (HRCT)-thorax kan verdacht zijn voor een dergelijke interstitiële longziekte.

De consequentie van de diagnose medicamenteus-geïnduceerde ILD is staken van het betreffende middel en overgaan op een alternatief. Soms is dit niet voorhanden, zoals bij amiodaron in de context van refractaire aritmieën. Bij gebrek aan alternatieven kan overwogen worden het medi-

¹longarts in opleiding, afdeling Longziekten, Medisch Centrum Leeuwarden, ²longarts, afdeling Longziekten, Medisch Centrum Leeuwarden, ³longarts, afdeling Longziekten, Haaglanden Medisch Centrum.

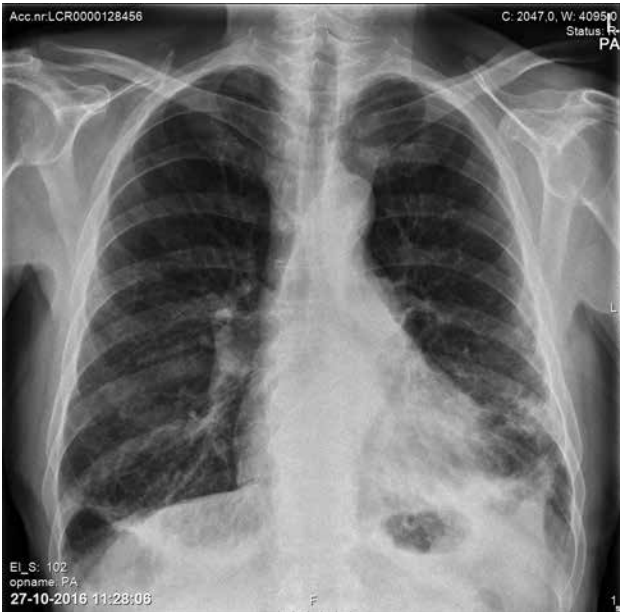
Correspondentie graag richten aan: I.M. Raats-ten Cate, MSc, afdeling Longziekten, Medisch Centrum Leeuwarden, Henri Dunantweg 2, 8934 AD Leeuwarden, tel.: 058 2866190, e-mailadres: ivonne.raats@znb.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: imatinib, interstitieel longbeeld, ILD, NSIP, oblitererende pneumonie, organiserende pneumonie.

Keywords: imatinib, interstitial lung disease, ILD, NSIP, obliterating pneumonia, organising pneumonia.

ONTVANGEN 27 JUNI 2018, GEACCEPTEERD 7 AUGUSTUS 2018.



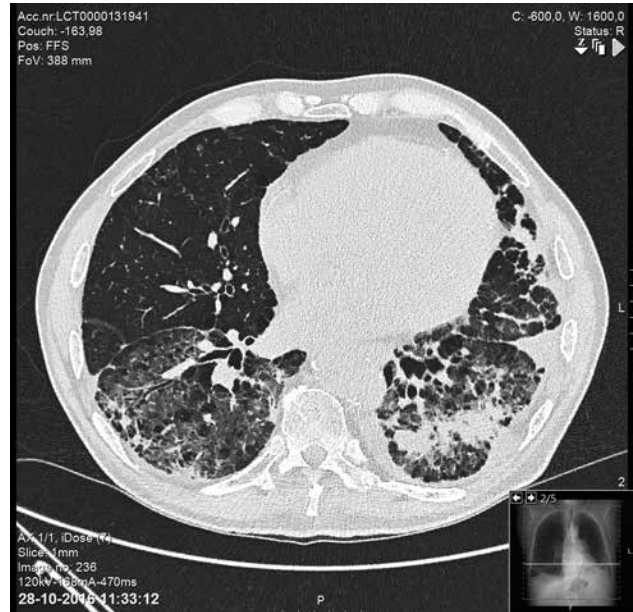
FIGUUR 1. De X-thorax bij presentatie: versterkte bronchiale tekening en infiltratieve afwijkingen in de linkeronderkwab en in lingula. Onscherp-begrensde, streperige beschaduwing rechts laterobasaal.

cament op proef te herintroduceren. In deze casus bespreken we zo'n situatie, waarbij onze patiënt een combinatiebeeld van organiserende pneumonie (OP) en 'non-specific interstitial' pneumonie (NSIP) ontwikkelde door het gebruik van imatinib.

CASUS

Een 68-jarige patiënt presenteerde zich met enkele weken bestaande dyspnoe 'd'effort' en een bandgevoel om de borst bij inspanning. Er was sprake van moeheid, zwakte in de benen en gewichtsverlies. Er waren geen aanwijzingen voor reumatologische aandoeningen in de anamnese, noch relevante exposities. De voorgeschiedenis was uitgebreid en bestond uit een myocardinfarct met hartfalen, een (curatief bestraald) prostaatacarcinoom en een chronische nierinsufficiëntie met een kreatinineklaring van 17 ml/min. Voorts was er sprake van een chronische myeloïde leukemie, sinds 2 jaar in remissie met een onderhoudsbehandeling imatinib. De patiënt was na 50 pakjaren 2 jaar voor presentatie gestopt met roken. Clopidogrel en bumetanide gebruikte hij sinds enkele maanden.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een vermoeide patiënt, gering dyspnoeïsch met een zuurstofsaturatie van 96%, hartfrequentie van 90 slagen/minuut en een normale lichaamstemperatuur. Over de longen bilateraal crepitaties en een bekende systolische soufflé-graad III/VI met aan de apex van het hart het punctum maximum. Aan de extre-



FIGUUR 2. De 'high resolution computed tomography' (HRCT) ten tijde van klinische opname: combinatie van consolidatie en matglas, maar ook architectuurverandering zoals te zien bij fibrotische veranderingen.

mititeiten en in het hoofd-halsgebied geen afwijkingen, met name geen palpabele lymfeklieren.

Het laboratoriumonderzoek toonde een C-reactief proteïne van 63 mg/l, leukocytenaantal van 5,8 cellen/nL met normale differentiatie, eosinofielen <0,1/nL en glucose van 18,3 mmol/L, (diabetes de novo). Het NT-proBNP (N-terminaal pro-'Brain Natriuretic Peptide') was 7514 ng/l (normaal <125). Auto-immuunantistoffen ANA, ENA bestaande uit anti-SSA52, -SSA60, -SSB, -U1RNP, -SmD, -Scl70, -Jo1 en -CentromeerB, ANCA en anti-CCP in serum waren niet afwijkend. De reumafactor was met 97 kU/l enigszins verhoogd. Echter, bij ontbreken van verdere kenmerken van reumatoïde artritis geduid als a-specifiek. De nasopharynx-uitstrijk op respiratoire virussen was negatief.

De X-thorax liet een versterkte bronchiale tekening zien en infiltratieve afwijkingen beiderzijds (zie *Figuur 1*).

HRCT-thorax toonde emfyseem in met name de bovenvelden. In de ondervelden een combinatie van afwijkingen met verhoogde densiteit bestaande uit met name matglas en consolidaties, tractiebronchiëctasieën en peribronchiale attenuatie. Tevens enig bilateraal pleuravocht.

Longfunctioneel onderzoek toonde een normale longcapaciteit zonder obstructie met een verlaagde transferfactor voor koolstofmonoxide (TLCO; 35%). In de broncho-alveolaire lavage (BAL)-vloeistof werd zowel in cytologie als bij celtelling/flowcytometrie een lymfocytose gezien (zie *Tabel 2* op pagina 25); geen atypische cellen, kweek toonde geen aanwij-

TABEL 1. Longfunctieonderzoek.

	Bij presentatie		Na prednison	
VCmax	4,82L	88% vv	5,86	107%
FEV ₁	2,94L	73% vv	3,43	85%
FEV ₁ /VC	61%	81% vv	58%	78%
TLC	8,25L	95% vv		
TLCO SB	3,84	34% vv	5,09	45%
TLCO/VA	0,57	44%	0,70	53%

VCmax= maximale vitale capaciteit, FEV₁= geforceerd expiratoir volume in één seconde, TLC= totale longcapaciteit, TLCO SB= transferfactor voor koolstofmonoxide, 'single breath' in mmol/min/kPa, TLCO/VA= TLCO gecorrigeerd voor alveolair volume in mmol/min/kPA/l, vv= van voorspelde waarde.

zingen voor infectie. Een echo-cor toonde een slechte linker-ventriekelfunctie (ejectiefraction 30%), een goede rechterventriekelfunctie en gedilateerd linkeratrium. De vena cava inferior was niet gedilateerd en collabeerde voldoende.

DIAGNOSE

Differentiaal-diagnostisch gingen onze gedachten uit naar medicamenteus-geïnduceerde ILD vanwege het combinatiebeeld van organiserende pneumonie en NSIP gezien de basaal-gelokaliseerde infiltratieve afwijkingen in combinatie met het matglas. Radiologisch gezien stonden leukemische infiltraten in de differentiaaldiagnose, het ontbreken van atypie bij flowcytometrie van lavage maakte dit echter onwaarschijnlijk; bovendien was het 'breakpoint cluster region-Abelson leukemia' (BCR-ABL)-virus al geruime tijd stabiel. Radiologisch en echografisch gezien paste het beeld niet bij een overte *decompensatio cordis* (het verhoogde NT-proBNP werd bij duidelijk hogere waarden in het verleden geduid bij de nierinsufficiëntie). Als oorzaak voor de medicamenteus-geïnduceerde ILD was voor ons imatinib de enige aannemelijke optie. Andere medicatie achtten we minder waarschijnlijk: bij bumetanide zijn slechts enkele casus beschreven met pneumonitis, fibrose en thoracale pijn, en bij clopidogrel met name bloeding-gerelateerde pulmonale complicaties naast eenmaal ARDS en eosinofiele pneumonie.¹

Imatinib is een medicament waarbij verschillende vormen van ILD's relatief frequent voorkomen. De OP en NSIP zijn hierbij beide beschreven. Er werd afgezien van verdere invasieve diagnostiek na bespreking in een multidisciplinair overleg (MDO), mede op grond van de BAL-vloeistof en HRCT. Reële differentiaal-diagnostische overwegingen

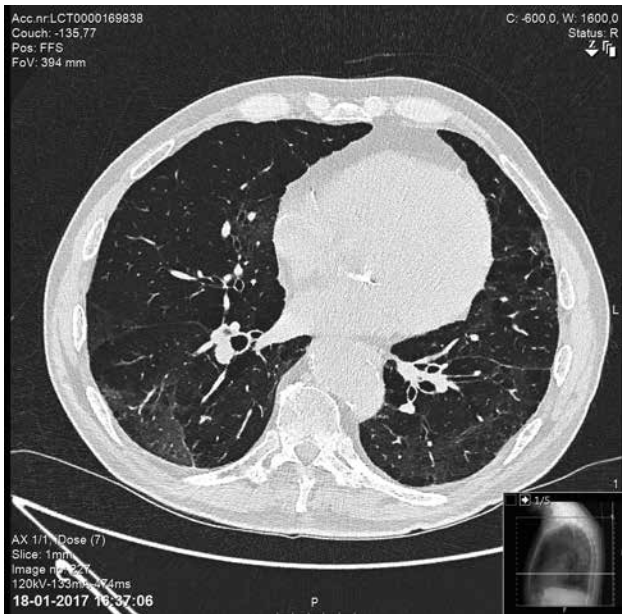
waren voor zover mogelijk adequaat uitgesloten. MDO-interstitiële longziekten (radiologen, pathologen, longartsen, reumatologen en klinisch chemicus) leidde tot een werkdiagnose van een combinatiebeeld van OP en NSIP als reactie op imatinib.

BELOOP

Imatinib werd gestaakt en prednison 30 mg daags gestart. Na enkele weken waren de klachten volledig verdwenen. De TLCO verbeterde van 35% naar 45% en de vitale capaciteit van 88% naar 107% van voorspeld. Na 6 weken waren de afwijkingen op de HRCT fors afgenomen (zie *Figuur 3* op pagina 25). Hierop werden de corticosteroiden verlaagd. Bij een dosis van 20 mg werd imatinib herstart vanwege oplopende waarden van het BCR-ABL als teken van een toenemende activiteit van CML bij het ontbreken van een alternatieve therapie. De prednison werd hierna in een periode van 3 maanden afgebouwd tot een onderhoudsdosis van 5 mg. Tot op heden is onder deze dosis geen recidief opgetreden!

BESCHOUWING

Imatinib is een orale selectieve proteïne-tyrosinekinasemremmer van de BCR-ABL-tyrosinekinase, welke wordt gecodeerd door een getransloceerd chromosoom, het Philadelphia-chromosoom.² Deze is verantwoordelijk voor de ontwikkeling van chronische myeloïde leukemie in 95% van de gevallen.³ Imatinib is sinds eind 2001 in Europa geregistreerd voor onder andere CML. Pneumotoxiciteit als gevolg hiervan is een zeldzaam fenomeen. De incidentie varieert van 0,3-1,0% bij de niet-Japanse populatie tot 1,6-4,3% bij de Japanse populatie. De theorie is dat er een



FIGUUR 3. De 'high resolution computed tomography' (HRCT) na 6 weken behandeling met steroïden: lichte alveolaire en atelectatische restafwijkingen, bij bekend onderliggende preëxistent emfyseem.

genetische predispositie is voor ILD bij de Japanse populatie: ILD door deze middelen komt daar 3 keer zo vaak voor als elders.⁴ In een case-serie betreffende pneumotoxiciteit toegeschreven aan imatinib had 40% van de patiënten voorafgaand aan het ontstaan van de ILD reeds anderszins beschadiging van de longen: bij onze patiënt was uitgebreid emfyseem aanwezig.⁴ De mediane tijd vanaf de start van de behandeling met imatinib tot het optreden van de pulmonale reactie was in deze serie 49 dagen, met een range van 10-282 dagen. Bij onze patiënt trad deze pas op na 2 jaar. Imatinib wordt grotendeels door de lever gemetaboliseerd door CYP3A4 (cytochroom P450 3A4), waarbij slechts 10% renale excretie is.⁵

Er zijn geen aanbevelingen voor dosisreductie bij nierinsufficiëntie.⁶ Mogelijk dat er in onze casus sprake is van toegenomen toxiciteit ten gevolge van middelen die gemetaboliseerd worden via CYP3A4 (clopidogrel, simvastatine en alfacalcidol) waarbij de nierinsufficiëntie potentieel ook van invloed is geweest.

Het samen voorkomen van 2 patronen op een HRCT, zoals in deze casus OP en NSIP, kan wijzen op een toxisch-medicamenteuze interstitiële longziekte.

OP, voorheen bekend als BOOP (bronchiolitis obliterans organiserende pneumonie), is een aandoening met vele radiologische uitingsvormen en komt regelmatig cryptogeen voor, maar wordt ook gezien in reactie op vele prikkels:

TABEL 2. Uitslagen van broncho-alveolaire lavage (BAL).

Leukocytenaantal 43 x 10 ⁴ /ml:	
Macrofagen*	24%
Lymfocyten	74%
B-lymfocyten	1%
T-lymfocyten	95%
CD4/CD8	5,71**
CD103/CD4	0,66***
Eosinofielen	0%
Neutrofielen	2%

*veel insluitsels, slechts ten dele ijzerpositief, **verhoogd, ***normaal.

infectie, medicamenten en in relatie tot verscheidene ziektebeelden zoals 'connective tissue disease', reflux, immunodeficiënties en hematologische maligniteiten.⁷ Proteïne-kinaseremmers veroorzaken in sommige gevallen ook een OP, zoals bij onze casus.¹ Belangrijk om hierbij op te merken is dat de tijd tussen de start van het medicijn en het optreden van symptomen van pulmonale toxiciteit erg lang kan zijn.⁸

Pathofysiologisch is er sprake van intra-alveolaire ophoping van granulatiweefsel, samengesteld uit myofibroblasten en bindweefsel. Deze ophopingen worden wel Masson-lichaampjes ('Masson bodies') genoemd. Het ontstaan van organiserende pneumonie begint met epitheel schade in de alveoli. De organisatie van de pneumonie bestaat uit 3 stadia: allereerst worden clusters van ontstekingscellen gevormd, waarna fibro-inflammatoire pluggen ('buds') ontstaan en tot slot de volwassen fibrotische pluggen intra-alveolair waarbij de ontstekingscellen vrijwel volledig verdwenen zijn. Hierbij is vooral sprake van type III-collageenmatrix, in tegenstelling tot de type I-collageenmatrix die tot irreversibele fibrose leidt, zoals bij idiopathische pulmonale fibrose, terwijl OP restloos kan herstellen.⁹

De HRCT laat een behouden architectuur van de long zien waarbij de granulatie-ophopingen zichtbaar zijn op alveolair niveau en zich vooral uiten als consolidaties, veelal bilateraal met een vlekkerige ('patchy') distributie. De BAL-vloeistof toont een lymfocytose en vaak een verlaagde CD4/CD8-ratio.¹¹ Bij fibrotische longbeelden is deze echter vaker verhoogd zoals bij onze patiënt, hetgeen in dit geval een suggestie kan zijn dat er meer al-

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Behandeling met tyrosinekinaseremmers in het algemeen en imatinib in het bijzonder vraagt om alertheid op het ontstaan van interstitiële longziekten, zelfs tot jaren na start van de behandeling.
- 2** Een interstitieel longbeeld met een combinatie van radiologische patronen, zoals organiserende pneumonie en 'non-specific interstitial' pneumonie, moet doen denken aan medicatie-geïnduceerde interstitiële longziekte.
- 3** De diagnose medicatie-geïnduceerde interstitiële longziekte wordt per exclusionem in een multidisciplinair overleg gesteld en bij een gunstige respons op abstinentie sterker gemaakt.
- 4** Herintroductie van het toxisch middel, eventueel onder een lage dosis prednison, kan in bepaalde gevallen overwogen worden en succesvol zijn.

veolaire schade is.¹² Karakteristiek is een snelle en goede respons op corticosteroiden, echter, met een grote kans op recidief na staken van de behandeling.¹³ In de praktijk wordt de prednison daarom vaak langzaam afgebouwd. Een richtlijn of aanbeveling over een afbouwschema is niet voorhanden.

NSIP is een radiologische en histologische beschrijving; het betreft een spectrum van een meer alveolitis-beeld tot een fibrotisch longbeeld waarbij tractiebronchiectasieën kunnen voorkomen en de fibrose in tegenstelling tot 'usual interstitial pneumonia' uniform is qua leeftijd en geen fibroblast foci kent. Het radiologisch patroon varieert van matglas tot een reticulair beeld, dominant in de ondervelden met een diffuse of subpleurale verdeling.¹⁴ Het NSIP-patroon kan idiopathisch voorkomen en wordt ook frequent gezien bij auto-immuunaandoeningen.¹⁵ Daarnaast wordt NSIP, op zichzelf staand en met andere radiologische patronen zoals OP, regelmatig gezien als uiting van medicatie-geïnduceerde interstitiële longziekte. Indien men aan pulmonale toxiciteit van een middel denkt, is www.pneumotox.com een vrij toegankelijke, actuele databank waarin medicatie en gerelateerde gerapporteerde pulmonale beelden te vinden zijn.

Bij pneumotoxiciteit van imatinib is herintroductie niet gebruikelijk. In de literatuur is die eenmaal beschreven en was die ook hierbij succesvol.¹⁶ In dit geval was herintroductie van levensbelang voor de patiënt gelet op zijn actieve CML. Een goed alternatief was er niet. Een verklaring voor de succesvolle herintroductie hebben wij niet en is ook in de literatuur niet bekend.

In een review van Togashi worden 10 patiënten beschreven

met een ILD als reactie op een variant-tyrosinekinaseremmer, waarbij herintroductie in 9 patiënten succesvol was. De tiende patiënt had een opvlamming ondanks dosisreductie; dit was de enige patiënt zonder corticosteroid-onderhoud, de suggestie wekkend dat corticosteroiden in een lage dosis beschermend zouden kunnen werken.¹⁷ Speculatief kan een onbekende tijdelijke factor (virale infectie?) naast het gebruik van meerdere CYP3A4-'metabolizers' een rol hebben gespeeld. Dosisreductie is in deze casus overwogen, maar vooralsnog is de aanvankelijke dosis van 400 mg gecontinueerd onder 5 mg prednison per dag. Tot op heden is de patiënt hierop in remissie gebleven.

CONCLUSIE

In deze casus laten wij zien dat imatinib ILD kan induceren in de vorm van OP en NSIP-afwijkingen op de CT-thorax, tot jaren na de start van de therapie. De diagnose medicatie-geïnduceerde ILD wordt gesteld in MDO waarbij relevante klinische bevindingen worden geïntegreerd, herstel na het staken van het medicament is hierbij een onmisbaar aspect. Een combinatie van meerdere patronen op een HRCT is een belangrijke aanwijzing voor het bestaan van medicatie-geïnduceerde ILD. Na respons op immunosuppressieve therapie leidde bij deze casus herintroductie van imatinib onder een lage dosis corticosteroiden niet tot recidief van de afwijkingen. Bij belangrijke medicamenten zou herintroductie op deze wijze, onder een lage dosis prednison, derhalve vaker overwogen kunnen worden. Mogelijk dat hier een rol is van comedatie, dan wel andere omstandigheden zoals een infectie. Herintroductie vereist echter een weloverwogen besluitvorming in samenwerking met de patiënt en behandelaars.

REFERENTIES

1. The drug-induced respiratory disease website. Beschikbaar via: <http://www.pneumotox.com/>. Geraadpleegd 28 mei 2018.
2. Goldman JM, Melo JV. Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1084-6.
3. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996;2:561-6.
4. Ohnishi K, Sakai F, Kudoh S, et al. Twenty-seven cases of drug-induced interstitial lung disease associated with imatinib mesylate. *Leukemia* 2006;20:1162-4.
5. Peng B, Lloyd P, Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:879-94.
6. Summary of product characteristics (imatinib, Glivec). Beschikbaar via: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf. Geraadpleegd 14 november 2017.
7. Oikonomou A, Hansell DM. Organizing pneumonia: The many morphological faces. *Eur Radiol* 2002;12:1486-96.
8. Fawcett IW, Ibrahim NB. BOOP associated with nitrofurantoin. *Thorax* 2001;56:161.
9. Peyrol S, Cordier JF, Grimaud JA. Intra-alveolar fibrosis of idiopathic bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia. Cell-matrix patterns. *Am J Pathol* 1990;137:155-70.
10. Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J* 2006;28:422-46.
11. Poletti V, Cazzato S, Minicuci N, et al. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J* 1996;9:2513-6.
12. Yamadori I, Fujita J, Kajitani H, et al. Lymphocyte subsets in lung tissues of non-specific interstitial pneumonia and pulmonary fibrosis associated with collagen vascular disorders: Correlation with CD4/CD8 ratio in bronchoalveolar lavage. *Lung* 2000;178:361-70.
13. Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, et al. Cryptogenic organizing pneumonia. Characteristics of relapses in a series of 48 patients. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:571-7.
14. Travis WD, Hunninghake G, King TE jr., et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1338-47.
15. Fujita J, Ohtsuki Y, Yoshinouchi T, et al. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: As an 'autoimmune interstitial pneumonia'. *Respir Med* 2005;99:234-40.
16. Go SW, Kim BK, Lee SH, et al. Successful rechallenge with imatinib in a patient with chronic myeloid leukemia who previously experienced imatinib mesylate induced pneumonitis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2013;75:256-9.
17. Togashi Y, Masago K, Hamatani Y, et al. Successful erlotinib rechallenge for leptomeningeal metastases of lung adenocarcinoma after erlotinib-induced interstitial lung disease: A case report and review of the literature. *Lung Cancer* 2012;77:464-8.