

Voorbij het granuloom

Oorzaken van onverklaarde symptomen in beeld

Jules Prast, jules@sarcoïdose.nl

De wetenschap is eruit: sarcoïdose omvat meer dan alleen het granuloom. Nieuwe oorzakelijke mechanismen van sarcoïdose doemen op achter tot dusver onverklaarde symptomen.

De primeur is in mei 2017 aan de Amerikaanse sarcoïdosestichting Foundation for Sarcoidosis Research (FSR). Longarts prof.dr. Marc A. Judson van het universitair medisch centrum in Albany (USA), geeft tijdens een conferentie het startschot van de communicatie over 'parasarcoïdose' (Engels: parasarcoidosis). Dit doet hij op basis van geleidelijk gegroeide consensus binnen de WASOG, de internationale vereniging van sarcoïdoseartsen.

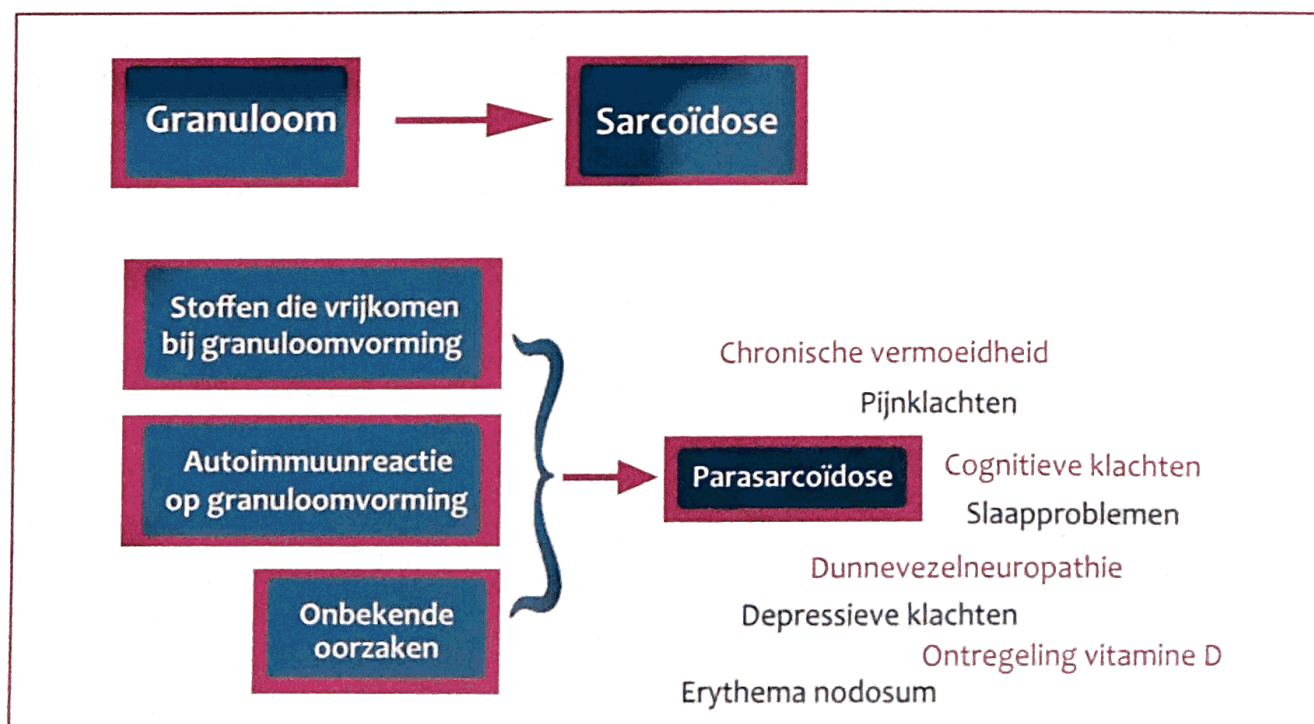
De ontstekingsreactie die zich uit in het voor sarcoïdose typerende granuloom blijft men zien als oorzaak van sarcoïdose. Nieuw is dat wetenschappelijk onderzoek zicht heeft ontwikkeld op andere oorzakelijke mechanismen van sarcoïdose. Zij zouden de complicaties verklaren waarmee zoveel patiënten eveneens te maken hebben. Tot de complicaties die Judson samenvoegt als parasarcoïdose, behoren chronische vermoeidheid,

ontregeling van vitamine D, erythema nodosum (pijnlijke huidafwijkingen), dunnevezelneuropathie, diverse pijnsyndromen, slaapritmeverstoring, depressie en verminderd cognitief functioneren.

Publicaties

Geen van deze complicaties wordt veroorzaakt door granuloomvorming, zegt Judson tijdens zijn presentatie voor de FSR, die je op YouTube kunt bekijken (zie de link onderaan dit artikel). Hij legt uit dat een opkomende redenering onder sarcoïdoseartsen is dat cytokinen, enzymen en moleculen, stoffjes die vrijkomen bij de ontstekingsreactie van sarcoïdose, zich via de bloedbaan verspreiden en elders in het lichaam parasarcoïdose-syndromen veroorzaken.

Niet lang na de conferentie begint het wetenschappelijke publicaties over parasarcoïdose te druppelen.



Bij het sluiten van deze editie van SarcoScoop heeft Judson over parasarcoïdose als auteur of co-auteur twee hoofdstukken in medische handboeken en twee wetenschappelijke artikelen op zijn naam staan. Zo komt parasarcoïdose in hoofdstuk zestien van het *Clinical Handbook for Interstitial Lung Disease* uit november 2017 uitgebreid aan bod. 'Parasarcoïdose-syndromen, waargenomen bij tot zeventig procent van de patiënten, kunnen verantwoordelijk zijn voor invaliderende symptomen van blijvende aard,' staat hier te lezen. En ook: 'De meeste parasarcoïdose-syndromen worden geacht het resultaat te zijn van ontstekingsstoffen die als tussenschakel optreden bij de granuloomvorming van sarcoïdose.'



Prof.dr. Robert Baughman en prof.dr. Marjolein Drent.

Bloedbaan
Bij de FSR sprak Judson al over stoffen die zich via de bloedbaan verspreiden nadat zij zijn vrijgekomen bij de vorming van granulomen. Prof. dr. Robert 'Bob' Baughman, een andere, vermaarde

sarcoïdosearts verbonden aan het universitair medisch centrum van Cincinnati (Ohio), heeft samen met enkele collega's de tanden gezet in een beter begrip van dunnevezelneuropathie (dvn) bij sarcoïdose. Zij zetten hierover een spraakmakend, innovatief onderzoek op.

Bij sommige vormen van kanker maakt het lichaam afweerstoffen aan tegen kwaadaardige gezwellen, weten zij. Zo'n reactie op lichaamseigen weefsels heet een autoimmunreactie. Zouden de granulomen van sarcoïdose eveneens een autoimmunreactie kunnen uitlokken, is de centrale vraag die Baughman en zijn collega's op een nieuw spoor zet. Bij meer dan honderd Amerikaanse sarcoïdosepatiënten met dunnevezelneuropathie wordt het bloed onderzocht op de aanwezigheid van het soort antistoffen dat het lichaam bij zo'n autoimmunreactie produceert.

Tweede oorzaak

Blijkens een artikel dat Baughman in 2019 publiceert in *Sarcoïdosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*, het huisblad van de WASOG, test een kwart

Behandeling parasarcoïdose kan levenskwaliteit verbeteren



Prof.dr. Marc Judson.

'Parasarcoïdose is eenvoudigweg de uitkomst van de zorg van artsen voor hun patiënten,' zegt prof. dr. Marc Judson vanuit de Verenigde Staten, wanneer SarcoScoop hem in een kort interview vraagt naar de wordingsgeschiedenis

van het nieuwe concept. Hij geeft aan dat het een proces van geleidelijke inzichtontwikkeling is geweest om tot dit punt te komen.

In zijn visie heeft de non-respons op de gebruikelijke eerstelijns medicatie bij sarcoïdose een rol van betekenis in dit proces gespeeld. 'Artsen hebben opgemerkt dat veel patiënten invaliderende symptomen vertonen die niet kunnen worden verklaard door de granulomateuze ontsteking,' aldus Judson. 'Ze hebben eveneens opgemerkt dat veel van deze patiënten niet reageren op medicatie tegen zulke ontsteking. Van oudsher worden zij behandeld met corticosteroïden en andere medicijnen. Artsen namen aan dat deze onverklaarde symptomen geen verband hielden met sarcoïdose, omdat patiënten niet beter werden van de gebruikte medicijnen.'

'Nu zijn we tot het inzicht gekomen dat parasarcoïdose-syndromen wel gerelateerd zijn aan sarcoïdose, zij het dat zij niet het gevolg zijn van een granulomateuze ontsteking. Ik geloof dat een goed begrip van parasarcoïdose-syndromen en een bijpassende behandeling de sarcoïdosezorg en de kwaliteit van leven van patiënten kan verbeteren,' zo sluit Judson zijn toelichting af.

van de onderzochte sarcoïdosepatiënten met dunnevezelneuropathie positief op dit soort antistoffen. Dit onderzoek suggereert niet dat sarcoïdose verwant is met kanker. Wat het wel suggereert is dat bij een deel

van de patiënten met sarcoïdose dvn wordt veroorzaakt door een autoimmunreactie op granuloomvorming.

Het onderzoek moet door anderen worden herhaald en gevalideerd. De associatie van sarcoïdose met autoimmunititeit is op zichzelf niet nieuw. In sommige van zijn uitlopers beweegt sarcoïdose zich over vergelijkbare paden als autoimmuunziekten. Wel nieuw is dat Baughman een mogelijke tweede oorzaak van dunnevezelneuropathie bij sarcoïdose blootlegt, naast Judsons verklaring dat reststoffen, die vrijkomen bij de ontstekingsreactie van sarcoïdose, beschadigingen toebrengen aan dunne zenuwvezels.

Paraneurosarcoïdose

Bij de ontwikkeling van de wetenschap is het gebruikelijk dat nieuwere inzichten over bestaande heen buitelen. Nederland is nog in de ban van paraneurosarcoïdose als bijverschijnsel van neurosarcoïdose. Het begrip is afkomstig uit een publicatie van de Leidse neuroloog dr. Elsje Hoitsma. In 2005 deed zij een schokgolf onder internationale sarcoïdoseartsen ontstaan, toen zij in haar proefschrift aantoonde dat dunnevezelneuropathie een rol speelt in het ziektebeeld van een groot deel van de patiënten met sarcoïdose.

Dr. Dan Culver, een toonaangevende Amerikaanse longarts, hoofd van het ILD expertisecentrum in de Cleveland Clinic (Ohio) en voorzitter van de WASOG, zet de nieuwe toon wanneer hij in 2017 in het tijdschrift *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* schrijft: 'Dunnevezelneuropathie, een recent onderkend niet-granulomateus parasarcoïdose-syndroom, komt regelmatig voor bij chronische sarcoïdose.' Is dit juist? Ja, maar ook paraneurosarcoïdose, feitelijk een preciezere aanduiding, blijft een plaats verdienen in de aandacht, zolang parasarcoïdose zich voornamelijk beperkt tot het verklaren van de aantasting van dunne zenuwvezels.

Sommige parasarcoïdose-symptomen worden waargenomen bij 70% van de patiënten

Stroomversnelling

Desondanks heeft parasarcoïdose in een relatieve stilte een stroomversnelling teweeggebracht binnen het

internationale sarcoïdoseonderzoek. De ontwikkeling van verder inzicht in de oorzaken van parasarcoïdose is mede zo belangrijk, omdat hierdoor ook weer onderzoek kan worden gedaan naar toekomstige therapieën. Anderzijds moeten we niet te snel vallen voor de sirenenzang van het nieuwe. Prof.dr. Marjolein Drent, longarts in het ILD expertisecentrum van het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein, publiceert al meer dan tien jaar over dunnevezelneuropathie en onderstreept het belang van nader onderzoek hiernaar. Parasarcoïdose bouwt ten dele voort op dit fundament.

De associatie van sarcoïdose met autoimmunititeit is niet nieuw



Dr. Marlies Wijsenbeek.

De eerste Nederlandse arts die ondertussen als co-auteur optreedt van een wetenschappelijk artikel dat mede over parasarcoïdose gaat, is longarts dr. Marlies Wijsenbeek, verbonden aan het sarcoïdosecentrum van het Erasmus MC in Rotterdam (*Journal of Clinical Medicine*, februari 2020).

We zouden graag zien dat Nederland bijschakelt op het gebied van parasarcoïdose. De praktijk leert immers dat het lang duurt voordat nieuw verworven wetenschappelijk inzicht doordringt tot huisartsen en medisch specialisten die als mede-behandelaars van sarcoïdose optreden. Het is in het belang van patiënten dat de oorzakelijke relaties tussen sarcoïdose en parasarcoïdose-syndromen zo snel mogelijk op het netvlies komen te staan van alle betrokken zorgprofessionals, inclusief de verzekeringsartsen van het UWV. 🙌

Meer weten:

Presentatie prof.dr. Marc Judson:
<https://www.youtube.com/watch?v=S4Wl83fyYHA>.