

Samenvatting

Sarcoïdose

In HOOFDSTUK 1 is een inleiding in sarcoïdose (ook wel bekend als de ziekte van Besnier-Boeck-Schaumann), een aandoening waarvan de oorzaak nog niet bekend is gegeven. Sarcoïdose kan zich op allerlei plaatsen in het lichaam manifesteren maar treedt het meest op in de longen (90%). De aandoening treft vooral volwassenen tussen de 20 en 40 jaar. Naar schatting hebben in Nederland ongeveer 40 van de 100.000 inwoners sarcoïdose.

Het kenmerk van sarcoïdose is een granuloom ofwel een chronische ontstekingshaard. Dit is een opeenhoping van immuuncellen, zoals (alveolaire) macrofagen en geactiveerde T-lymfocyten, in de aangedane weefsels. Hoewel tot op heden geen eenduidige oorzaak is gevonden, suggereert het ziektemechanisme dat er sprake is van één of meerdere oorzaken van buiten het lichaam in samenhang met een erfelijke aanleg.

Afhankelijk van onder anderen welke orgaansystemen zijn aangetast, kunnen patiënten met sarcoïdose zich met allerlei klachten aandienen, zoals kortademigheid, oogproblemen, huidafwijkingen, gewrichtsklachten, duizeligheid, hoofd- en/of spierpijn. Ook zijn er patiënten met niet-specifieke klachten, zoals algehele malaise, gewichtsverlies en koorts. De meest gerapporteerde klacht is echter moeheid. Deze kan lang blijven bestaan, zelfs nadat tekenen van ziekteactiviteit genormaliseerd zijn.

Het verloop van sarcoïdose is onvoorspelbaar. Een variant, het syndroom van Löfgren gaat bijvoorbeeld gepaard met koorts, huidafwijkingen en/of gewrichtsklachten. Deze vorm heeft een acute presentatie en in het algemeen een gunstig verloop. Wanneer sarcoïdose zich manifesteert in het hart, het centrale zenuwstelsel en/of met uitgebreide longafwijkingen zijn de vooruitzichten ongunstiger.

Voor de begeleiding van sarcoïdosepatiënten en het inschatten van de prognose is het belangrijk dat er een duidelijk beeld wordt verkregen van de omvang van de ziekte. Deze omvang wordt onder meer vastgesteld met behulp van laboratoriumonderzoek, beeldvormende technieken, longfunctietesten, visueel onderzoek van de luchtpijp (bronchoscopie) en een bronchoalveolaire lavage (het spoelen van een gedeelte van de long).

Aangezien de oorzaak van sarcoïdose nog steeds niet bekend is, bestaat de behandeling in het algemeen uit symptoombestrijding die bij milde klachten bestaat uit het gebruik van eenvoudige ontstekingsremmers en bij een ernstiger verloop uit immuunsuppressiva (zoals o.a. prednison). Verder zijn leefregels met betrekking tot het leren omgaan met de moeheid van groot belang.

Evaluatie van markers om de ernst van sarcoïdose te voorspellen

In het algemeen worden gedurende een ontstekingsreactie door de lever in zeer korte tijd grote hoeveelheden C-reactive protein (CRP) en serum amyloid-A (SAA) aangemaakt. Beide eiwitten worden dan ook acute fase eiwitten genoemd. Bij bepaalde

aandoeningen is de productie niet explosief maar er vindt wel een constant licht verhoogde productie van deze eiwitten. CRP is belangrijk voor de initiatie van het opruimen van bacteriën (fagocytose). SAA zorgt voor het beperken en repareren van toegebrachte schade aan de weefsels (door bijvoorbeeld bacteriën). Als gevolg van bepaalde ontstekingsreacties, zoals sarcoïdose, worden T-lymfocyten heel sterk gestimuleerd tot delen. In dat geval komen veel van de zogenaamde IL-2 receptoren (IL2R) aan hun oppervlak voor, die ertoe bijdragen dat deze deling van de T-lymfocyten verder wordt gestimuleerd. Deze IL2R komen deels vrij en zijn in de circulatie meetbaar als oplosbare (soluble) interleukin-2-receptoren (sIL2R). Speciale cellen (epithelioid cellen) die deel uit maken van granulomen bij sarcoïdose zijn ook in staat angiotensin-converterend enzyme (ACE) te produceren en deze is ook in de bloedbaan te meten.

Tot op heden is er geen goede marker om de ernst van sarcoïdose te bepalen. Daarom werden in het eerste deel van dit proefschrift laboratoriumparameters sIL2R, ACE, CRP en SAA, geëvalueerd als potentiële markers bij sarcoïdose.

Voordat een parameter in de dagelijkse praktijk toegepast kan worden als marker, dient deze zorgvuldig onderzocht te worden (HOOFDSTUK 2 t/m 4). Hierbij spelen twee factoren een essentiële rol; ten eerste moet de meetmethode betrouwbaar zijn en ten tweede dienen patiënten in verschillende, goed te onderscheiden, groepen te worden ingedeeld (bijvoorbeeld, actief/niet-actief, ernstig/niet-ernstig verloop).

Betreffende het eerste punt, werd in HOOFDSTUK 2 en 3 met name veel aandacht geschonken aan de evaluatie van de CRP methodieken. De huidige toegepaste CRP methodiek bleek ongeschikt te zijn voor het meten van lage concentraties en verder extreem gevoelig voor troebeling in het bloed, veroorzaakt door (bijvoorbeeld) verhoging van trygliceriden (vetten) in niet-nuchter afgenomen bloedmonsters. Aangezien uit eerdere studies is gebleken dat CRP een rol kan spelen bij de beoordeling van de ernst van sarcoïdose, werd een betrouwbare methodiek gezocht voor het meten van lage concentraties.

In HOOFDSTUK 4 zijn de laboratoriumtechnische aspecten van de SAA en sIL2R geëvalueerd, omdat het nieuwe bepalingen betreft. De referentiewaarden voor sIL2R bleken niet afhankelijk te zijn van leeftijd en geslacht. De referentiewaarden voor SAA bleken iets hoger te zijn bij vrouwen. Bovendien werd een relatie met leeftijd gevonden, namelijk iets oudere mannen bleken iets hogere waarden te hebben dan de jongere mannen.

Het onderscheiden van patiënten groepen (actief/niet-actief, ernstig/niet-ernstig verloop) is in relatie tot sarcoïdose niet eenvoudig. Noch voor de activiteit, noch voor de ernst is er een goede definitie beschikbaar.

In HOOFDSTUK 5 werd een studie opgezet waarbij aan de hand van internationale richtlijnen criteria zijn gedefinieerd om patiënten in de groepen “ernstig” en “niet-ernstig” in te delen. Deze indeling vond plaats op basis van de aan- of afwezigheid van longfunctiestoornissen. Deze criteria waren zo gedefinieerd dat ze eenduidig te interpreteren en toe te passen zijn. Uit de studie is gebleken dat van de eerder genoemde laboratoriumparameters, sIL2R de meest geschikte marker voor het voorspellen van de ernst van sarcoïdose is. Opvallend genoeg bleek dat ACE, de klassieke sarcoïdose marker, niet bruikbaar is om ernst te voorspellen.

Het voorspellen van moeheid

Uit eerdere studies is gebleken dat moeheid een belangrijk symptoom is van patiënten met sarcoïdose. In HOOFDSTUK 6 werd gekeken of de bovengenoemde laboratoriumparameters in staat zijn om moeheid bij sarcoïdose te voorspellen. Geen van de geëvalueerde laboratoriumparameters, noch de gebruikte longfunctieparameters, bleken goede markers van moeheid te zijn. Alleen minder objectieve hulpmiddelen, zoals vragenlijsten, bleken in staat moeheid te voorspellen.

Oxidatieve stress en sarcoïdose

Naar aanleiding van eerdere studies werd in het tweede deel van het onderzoek gekeken of oxidatieve stress, direct of indirect, mogelijk een rol speelt bij sarcoïdose. Oxidatieve stress is een toestand waarbij er geen goede balans bestaat tussen de vorming (pro-oxidatieve werking) en de eliminatie (anti-oxidatieve werking) van toxische zuurstofverbindingen.

Twee aspecten die met de gevoeligheid voor oxidatieve stress te maken hebben werden onderzocht.

In HOOFDSTUK 7 werd gekeken of een bepaald enzym te weten G6PD, in staat is om voor voldoende anti-oxidatief (reducerend) vermogen te zorgen. Een enzym is een eiwit dat chemische reacties doet versnellen. G6PD zorgt dat er voldoende van een bepaald stof (anti-oxidatief vermogen) dat afgekort NADPH heet, aangemaakt wordt. Een genetische of biochemische verandering van G6PD heeft tot gevolg een verlaging van NADPH, wat G6PD-deficiëntie wordt genoemd. In Nederland wordt G6PD-deficiëntie vastgesteld met behulp van de zogenaamde “chromium-inhibitie test”. De test berust op het principe dat een enzym, het glutathione reductase (bijna) volledig geremd wordt door chromaat in normale rode bloedcellen maar niet in G6PD-deficiënte cellen.

Tijdens het onderzoek bleek dat bijna één derde van de vrouwelijke sarcoïdose patiënten en slechts één mannelijke patiënt verlaagde NADPH waarden hadden (Hoofdstuk 7). Er konden echter geen mutaties in het G6PD-gen worden gevonden. De chromium-inhibitie test bleek minder geschikt voor screening op G6PD deficiëntie omdat die veel fout positieve uitslagen opleverde. De door deze test aangetoonde verlaagde NADPH concentraties is een aanwijzing dat de oxidatieve stress een rol speelt bij sarcoïdose. Toekomstige studies dienen de klinische relevantie verder te evalueren en mogelijke therapeutische consequenties te onderzoeken.

In HOOFDSTUK 8 werd gekeken of twee puntmutaties (polymorfismen), in het gen coderend voor het enzym myeloperoxidase (MPO), geassocieerd zijn met sarcoïdose en of ze gerelateerd zijn aan een ernstiger verloop.

MPO is een enzym dat schadelijke zuurstof verbindingen kan genereren en is een belangrijk enzym in een bepaalde soort witte bloedcellen, de neutrofielen. Eerder is aangetoond dat een toename van het aantal neutrofielen in de longen een indicatie is voor een slechtere prognose van sarcoïdose en een verhoogde kans op het ontwikkelen van longfibrose. Dit zou kunnen samenhangen met de hoeveelheid MPO die door deze cellen geproduceerd worden (het niveau van MPO expressie) en haar pro-oxidatieve werking. Twee verschillende functionele polymorfismen werden bekeken in de

promotor van het MPO gen, namelijk de -463 G/A and -129 G/A. Er werd verondersteld dat een verminderde aanmaak van dit enzym een "beschermend" effect kan hebben op de ontsteking bij sarcoïdose, en zodoende een minder ernstig verloop kan geven. Echter, er werd geen verband gevonden tussen dit polymorfisme en sarcoïdose. Bovendien werd er geen verschil in de ernst van sarcoïdose ernst tussen dragers van dit polymorfisme en de personen die dit polymorfisme niet hebben.

Sarcoïdose is een intrigerende aandoening aangezien er ondanks grote onderzoeksinspanningen nog veel vragen onbeantwoord zijn, met name wat betreft de mogelijke oorzaken, het voorspellen van het ziekteverloop en de waarde van laboratoriumonderzoek in de diagnostiek en follow-up. Tevens is er nog geen adequate therapie voorhanden. Gezien het feit dat de oorzaak nog niet bekend is, bestaat de behandeling vooralsnog voornamelijk uit symptoombestrijding.

Toekomstig onderzoek, met name in de richting van genoom onderzoek en proteomics (eiwit profilering), zal misschien antwoord kunnen geven op de vele openstaande vragen.