
De diagnose van sarcoïdose

Sarcoïdose is een diagnose die tot stand komt door exclusie van alternatieve diagnoses. Door de diversiteit aan verschijningsvormen en het potentiële chronische karakter is een systematische en multidisciplinaire aanpak binnen de diagnostiek van belang voor het stellen van de juiste diagnose, voor het bepalen van de uitgebreidheid en ernst van de aandoening, het inschatten van de prognose, en tenslotte voor het instellen van de juiste behandeling.

DOOR DRS. REMY MOSTARD

Sarcoïdose is een grillige aandoening met een complexe immunogenetische basis. Het is een multisysteem aandoening, derhalve kunnen patiënten afhankelijk van de initiële presentatie bij verschillende orgaanspecialisten terecht komen. In de meerderheid der gevallen zal de longarts de behandeling coördineren, aangezien intrathoracale manifestaties het meeste voorkomen. Er is geen test die op zichzelf diagnostisch is voor sarcoïdose. Sarcoïdose wordt morfologisch gekenmerkt door niet-verkazende granulomen, deze kunnen in meerdere organen voorkomen. De aanwezigheid van granulomen alleen is niet voldoende voor de diagnose. Deze granulomen komen ook voor bij andere aandoeningen, zoals schimmelinfecties en tuberculose, vasculitiden, en extrinsieke allergische alveolitis (EAA), maar ook bij afwijkingen ten gevolge van contact met lichaamsvreemde

stoffen, zoals beryllium, aluminium, silica, talk, steenwol, glasvezels en pesticiden.

De diagnose van sarcoïdose is gebaseerd op de volgende criteria: 1) een klinisch en/of radiologisch beeld passend bij sarcoïdose; 2) histologisch bewijs voor niet-verkazende granulomen; en 3) exclusie van andere ziektes die een vergelijkbaar histologisch of klinisch beeld kunnen veroorzaken.

Diagnostische benadering

Zoals bij de meeste aandoeningen begint het vaststellen van de diagnose sarcoïdose bij het verzamelen van klinische gegevens. Bepaalde klinische gegevens kunnen het vermoeden van het bestaan van sarcoïdose ondersteunen, geen enkele bevinding is echter pathognomonisch. De diagnostische benadering van sarcoïdose is gericht op het bereiken van vier doelstellingen: 1) histologische bevestiging van de ziekte krijgen; 2) de uitgebreidheid en ernst van de orgaanaantasting vaststellen; 3) bepalen of de ziekte



Rémy L.M. Mostard is sinds maart 2004 werkzaam als longarts in opleiding in het Atrium Medisch Centrum te Heerlen. In 2008 verrichtte hij een deel van zijn specialisatie in het Maastricht Universitair Medisch Centrum

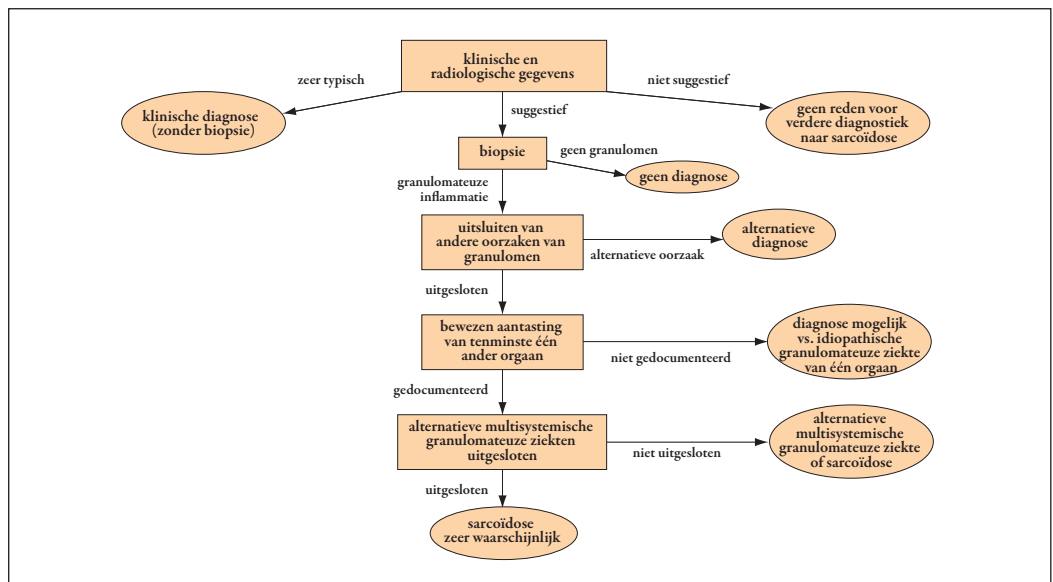
(MUMC), o.a. in het ild care centrum. Hij is opgeleid in Leuven waar hij in 2003 met grote onderscheiding afstudeerde. e-mail: remymostard@hotmail.com.

stabiel of progressief is; 4) inschatten of de patiënt baat zou kunnen hebben bij therapie.¹ In figuur 1 wordt de diagnostische aanpak in een algoritme weergegeven.²

Indien er bij een patiënt de verdenking op sarcoïdose bestaat zijn verschillende onderzoeken waardevol bij de diagnostiek.

Klinisch beeld en beeldvormende technieken

Allereerst is een uitgebreide anamnese zeer belangrijk, waarbij het vaak diverse klachtenpatroon in kaart wordt gebracht, maar ook uitvoerig gevraagd wordt naar omgevings- en beroepsmatige exposities.¹⁻⁴ Familiale anamnese is belangrijk aangezien 1e-graads verwanten van een patiënt een veel hogere kans op de aandoening hebben.³



Figuur 1. Diagnostisch algoritme voor sarcoïdose.²

Sarcoïdose kan per toeval ontdekt worden of gepaard gaan met symptomen. In dit geval bestaat het klinisch beeld frequent uit de volgende systemische of constitutionele symptomen: moeheid (bij ongeveer 70% van de patiënten), koorts (vaak subfebriel, maar tot 40° C is mogelijk) en gewichtsverlies.² Bij koorts van onbekende oorsprong dient aan sarcoïdose gedacht te worden. De klinische verschijnselen ten gevolge van specifieke orgaanbetrokkenheid variëren sterk in frequentie. Moeheid, dyspnoe, hoesten, thoracale pijn en verminderde inspanningstolerantie worden frequent gemeld. In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de geschatte frequenties van orgaanbetrokkenheid. Dit varieert per populatie. In Japan komt bijvoorbeeld veel vaker cardiale betrokkenheid voor, evenals oogafwijkingen.

Het radiologisch beeld kent een grote variatie in uitgebreidheid. Klassiek worden de afwijkingen op de thoraxfoto ingedeeld in verschillende stadia (tabel 2).^{1,4} Beschikbare oudere thoraxfoto's zijn belangrijk ter vergelijking.

| Orgaan | % van voorkomen per patiënt |
|------------------------------|-----------------------------|
| Mediastinale lymfadenopathie | 95-98 |
| Longen | >90 |
| Lever | 50-80 |
| Milt | 40-80 |
| Ogen | 20-80 |
| Perifere lymfadenopathie | 20-30 |
| Huid | 25-30 |
| Centrale Zenuwstelsel | 10-15 |
| Dunne vezelneuropathie | 25-70 |
| Spieren | 10-75 |
| Hart (klinisch) | 5-15 |
| Botten | 1-10 |

Tabel 1. Orgaanbetrokkenheid bij sarcoïdose.¹

Een hoge resolutie computer tomografie (HRCT) scan van de thorax kan behulpzaam zijn bij het maken van een juiste differentiaal diagnose en bevindingen kunnen meer specifiek passen bij sarcoïdose. Pulmonale sarcoïdose heeft een voorkeur voor verdikking van de bronchovasculaire bundel en er zijn frequent intrapulmonaire en subpleurale noduli zichtbaar (zie figuur 2).⁵ Ook is er op een HRCT in vergelijking met de thoraxfoto vaker lymfadenopathie zichtbaar.^{3,5} Een HRCT kan verder een rol spelen bij het bepalen van de ernst van de parenchymateuze aantasting en prognose, en bij verdenking op complicaties zoals bronchiëctasieën, een aspergilloom, of een gesuperponeerd infect. Een galliumscan kan nog van klinische waarde zijn voor het aantonen van extrathoracale localisaties, zoals in spieren, speeksel- en traanklieren. De laatste jaren wordt in toenemende mate de positron emissie tomografie (PET) scan gebruikt voor het vaststellen van de uitgebreidheid van inflammatie ten gevolge van sarcoïdose (zie het verhaal van Dr. M. van Kroonenburgh in dit blad). De magnetische resonantie imaging (MRI) wordt tegenwoordig geadviseerd voor het vaststellen van eventuele cardiale granulomen of al ontstane fibrose ten gevolge van sarcoïdose in het hart en aantasting van het centrale zenuwstelsel.

| Stadium | Bevindingen |
|---------|--|
| 0 | Normale thoraxfoto |
| I | Bilaterale hilare lymfadenopathie (BHL) |
| II | BHL met parenchymateuze afwijkingen |
| III | Parenchymateuze afwijkingen (zonder BHL) |
| IV | Pulmonale fibrose |

Tabel 2. Stadiëring mbv thoraxfoto.³

Longfunctie testen

Alle soorten longfunctiestoornissen zijn mogelijk bij sarcoïdose: een restrictieve en/of obstructieve stoornis en/of een diffusiestoornis. De longfunctie kan aanvankelijk ook geheel normaal zijn en tijdens het beloop van de ziekte veranderen.¹ Ondanks een normale diffusiecapaciteit in rust, treedt bij ongeveer 15% van de patiënten bij inspanning desaturatie op. Bij de work-up en follow-up van sarcoïdosepatiënten is de 6-minuten-looptest ook van waarde gebleken. Daarnaast kan de longfunctie gestoord zijn door vermindering van de spierkracht van de ademhalingsspieren. Tenslotte is bij patiënten met actieve inflammatie ten gevolge van sarcoïdose de basale zuurstofconsumptie hoger dan normaal als gevolg van een toegenomen ruststofwisseling.

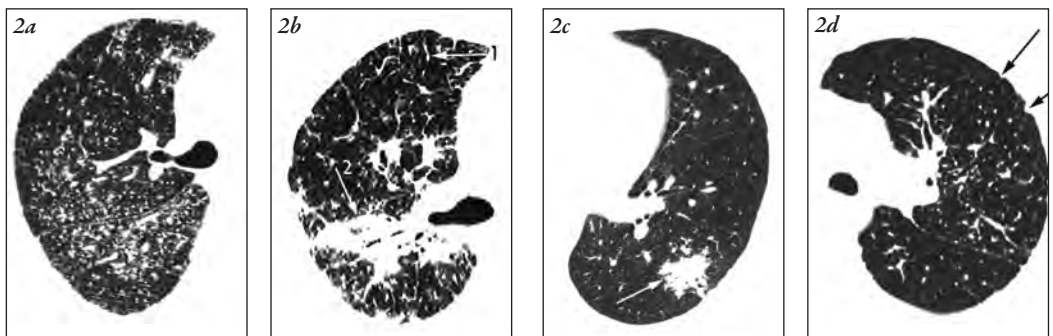
Laboratoriumbepalingen

Bij een patiënt met sarcoïdose kan het serum- en/of urinecalciumgehalte verhoogd zijn, evenals het angiotensine-converterend enzym (ACE), 'soluble' interleukine-2 receptor (sIL-2R) en C-reactieve proteïne (CRP) in het serum. Normale waarden van deze diagnostisch specifieke parameters sluiten het bestaan van actieve sarcoïdose, met name in de chronische fase, echter niet volledig uit.⁶

Recent is gebleken dat de diagnostische waarde van het ACE verbetert wanneer rekening wordt gehouden met een genetische variant in het ACE-gen (z.g. I/D polymorfisme). Dit polymorfisme heeft namelijk een belangrijke invloed op de normale serumconcentratie van ACE. De I-allel dragers hebben van nature lagere serum ACE-waarden dan D-allel dragers. Vooral bij sarcoïdosepatiënten die drager zijn van het genotype I/I (25% van de populatie) kan een ACE-waarde onterecht als niet-verhoogd worden geïnterpreteerd wanneer hiervoor niet wordt gecorrigeerd.⁶

Bronchoscopie en bronchoalveolaire lavage

Sarcoïdose kan gepaard gaan met een toename van het aantal lymfocyten en een stijging van de CD4/CD8-verhouding in de BAL-vloeistof. Deze veranderingen zijn echter niet specifiek; veel andere interstitiële aandoeningen kunnen met lymfocytose in de BAL-vloeistof gepaard gaan. Dit geldt ook voor aandoeningen waarbij een subklinische alveolitis aangetroffen kan worden, zoals de ziekte van Crohn (ook wel sarcoïdose van de darm genoemd) en primaire biliare cirrose. Bovendien kan de CD4/CD8-ratio normaal of verlaagd zijn in de BAL-vloeistof van sarcoïdosepatiënten. Een CD4/CD8 ratio van >3,5 is zeer



Figuur 2. a) HRCT met nodulaire afwijkingen verspreid door de gehele long; b) verdikking van septale en niet-septale lijnen (1) en verdikking van de bronchovasculaire bundels (2); c) parenchymale consolidaties (pijl) met ook tekenen van matglas; d) plaatselijk verdikking van de pleura (pijlen).⁵

specifiek voor sarcoïdose (92-94%), de sensitiviteit is echter lager met waarden tussen 55-59%.⁵ Voor de individuele patiënt is de diagnostische waarde van de CD4/CD8 in de BAL-vloeistof beperkt door de grote variabiliteit. Niet een bepaald celtype, maar de verhouding tussen de verschillende typen aanwezig in de BAL-vloeistof - met name de lymfocyten, neutrofielen en eosinofielen - verschilt per longaandoening. De meest voorkomende interstitiële longaandoeningen te weten: sarcoïdose, extrinsieke allergische alveolitis (EAA) en idiopathische longfibrose (IPF) zijn met een hoge betrouwbaarheid te onderscheiden op grond van de sterk verschillende verhouding van de celtypen aanwezig in de BAL-vloeistof met behulp van een computerprogramma (te downloaden op www.ildcare.eu onder link informatiemateriaal CD en DVD's). Bovendien kan een BAL belangrijk zijn voor de exclusie van infecties. Een hoog aantal neutrofielen in de BAL-vloeistof is een aanwijzing voor een slechte prognose en kans op fibrose vorming.⁷

Histologie

Indien de bovenstaande diagnostische procedures niet een zekere diagnosestelling opleveren, bestaat de mogelijkheid de diagnose histopathologisch te bevestigen door bronchusbiopsen, transbronchiale biopsen, een longbiopsie of een biopsie van ander aangetast weefsel, zoals de huid, de lever of de mediastinale lymfeklieren. Endoscopisch echogeleide dunnaaldbiopsie van vergrote mediastinale lymfeklieren heeft een hoog rendement ($\pm 80\%$) en vrijwel geen complicaties.² Histologisch onderzoek is overigens niet nodig bij patiënten met een typische klinische presentatie van een Löfgren syndroom (bilaterale hilaire lymfadenopathie, artritis ter hoogte van de enkels, erythema nodosum en vaak symptomen als koorts en pijn). In dergelijke gevallen kan de diagnose op klinische gronden worden gesteld.¹

Ziekteactiviteit

Activiteit bij sarcoïdose geeft niet de uitgebreidheid of

ernst van de ziekte aan, of de noodzaak om therapie te starten. De term geeft aan dat de ziekte nog activiteit vertoont, dat er actieve granulomen aanwezig zijn met nog T-cellen en macrofagen met inflammatoire activiteit. Een stijging van het ACE in het serum weerspiegelt de granuloomvorming en een verhoging van de sIL-2 receptor is een maat voor de T-cel activiteit. Bovendien kan het CRP licht verhoogd zijn. Voor de diagnosestelling zijn deze bepalingen niet bruikbaar, zoals eerder aangegeven, aangezien ze weinig specifiek zijn. Wel kunnen ze waardevol zijn voor de activiteitsbepaling bij sarcoïdose en daardoor nuttig bij het volgen van het ziekteverloop.^{3,4} De PET-scan lijkt daar ook een veelbelovende rol in te kunnen gaan spelen.

Multidisciplinaire diagnostiek

Gezien het grillige karakter van de aandoening is, naast de verwijzing naar de longarts, aanvullend onderzoek door andere specialisten in vele gevallen wenselijk. Oogafwijkingen komen bij 20-50% van deze patiënten voor.¹ Ook bij het ontbreken van klachten is oogheelkundig onderzoek geïndiceerd om afwijkingen vroegtijdig op te sporen, zo nodig te behandelen en zo eventuele schade te voorkomen.

1. Anamnese (beroeps- en omgevingsexpositie, symptomen)
2. Lichamelijk onderzoek
3. Thoraxfoto
4. Longfunctietesten: spirometrie, TLCO, 6 minuten looptest of fietstest
5. Laboratoriumonderzoek: serum calcium, leverfuncties, kreatinine, CRP, ACE, sIL2R
6. Calciumbepaling in 24-uurs urine
7. ECG
8. Routine oogonderzoek: spleetlamp onderzoek en fundoscopie
9. Tuberculine huidtest of Quantiferontest of Elispot

Tabel 3. Aanbevolen initiële evaluatie bij patiënten met sarcoïdose.

Speciale aandacht is nodig voor mogelijke cardiale manifestaties van de sarcoïdose. Deze kunnen variëren van asymptomatische granulomen tot progressief hartfalen en acute hartdood. Bij iedere nieuwe patiënt zal expliciet gevraagd moeten worden naar klachten van palpitations en/of duizeligheid met of zonder syncope. Daarnaast wordt in de work-up van sarcoïdose minstens eenmaal een ECG geadviseerd.¹ Indien op grond van klachten en/of ECG-afwijkingen cardiale sarcoïdose wordt vermoed, zal verder onderzoek moeten worden ingezet, bij voorkeur in een centrum met ervaring met deze potentieel bedreigende complicatie. MRI en FDG-PET van het hart lijken hierbij op dit moment de diagnostische tests van voorkeur. Daarnaast zullen dan potentieel bedreigende ritme- en/of geleidingsstoornissen moeten worden opgespoord, bij voorkeur met behulp van electrofysiologisch onderzoek. Een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) wordt geadviseerd in het geval van ventriculaire tachycardie of ventrikelfibrillatie of een verminderde linker ventrikelfunctie.³

Op indicatie, wordt verder een beroep gedaan op een reumatoloog, neuroloog, KNO-arts, dermatoloog, nefroloog en/of internist. Een overzicht van de routine initiële evaluatie bij verdenking op sarcoïdose wordt weergegeven in tabel 3.

Referenties

1. Hunninghake GW, et al. American Thoracic Society/ European Respiratory Society/ World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders: statement on Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 149-173.
2. Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; 29: 415-27.
3. Iannuzzi MC, et al. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2153-65.
4. Costabel U, et al. Diagnostic approach to sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005; 32: 259-64.
5. Drent M, et al. Sarcoidosis: assessment of disease severity using HRCT. *Eur Radiol* 2003; 13: 2462-71.
6. Kruit A, et al. ACE I/D -corrected Z-scores to identify normal and elevated ACE activity in sarcoidosis. *Respir Med* 2007; 101:510-5.
7. Drent M, et al. Bronchoalveolar lavage in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 486-495.

Dit artikel is een bewerking van de presentatie 'The diagnostic approach of sarcoidosis' gehouden tijdens het symposium 'Sarcoidosis: an update' op vrijdag 13 maart 2009 in het MECC te Maastricht door prof. dr. Ulrich Costabel longarts Essen, Duitsland en president van de WASOG (e-mail: ulrich.costabel@rubrlandklinik.de).

Voor de praktijk

Het diagnosticeren van sarcoïdose is een complexe procedure. Er is geen test die op zichzelf diagnostisch is voor sarcoïdose. Het proces van de diagnose van sarcoïdose vereist een klinisch beeld dat er bij past, radiologische kenmerken, histologisch bewijs voor niet-verkazende granulomen, en vooral exclusie van andere ziektes die een vergelijkbaar histologisch of klinisch beeld kunnen veroorzaken. De diagnostische benadering van sarcoïdose moet erop gericht zijn om andere diagnoses uit te sluiten, histologische bevestiging te verkrijgen, de uitgebreidheid en ernst van de orgaanaantasting vast te stellen, en te bepalen of de patiënt baat zou kunnen hebben bij therapie. Deze benadering vereist een zorgvuldige anamnese, aandacht voor meerdere organen en de besproken diagnostische hulpmiddelen. De belangrijkste organen die routinematig onderzocht worden zijn de longen, ogen, lever en het hart. Recente ontwikkelingen, zoals nieuwe beeldvormende technieken, nieuwe biopsie procedures en genetische analyses kunnen veelbelovende hulpmiddelen worden om de diagnose van sarcoïdose eenvoudiger te maken.