

ARTIKELLEN

Sarcoïdose: een grillige aandoening

M. Drent

Hoogleraar Interstitiële Longaandoeningen, Universiteit Maastricht, Faculty of Health, Medicine and Life Sciences (FHML) en Longarts, afdeling Interstitiële Longaandoeningen, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

Correspondentieadres:

*Prof. dr. Marjolein Drent
Ziekenhuis Gelderse Vallei
Secretariaat longziekten
Postbus 9095
6710 HN Ede
E-mail: m.drent@maastrichtuniversity.nl*

Sarcoïdose is een grillige aandoening met een complexe immunogenetische basis. Het is een multisysteemaandoening, daarom kunnen patiënten afhankelijk van de initiële presentatie bij verschillende orgaanspecialisten terechtkomen. In de meerderheid van de gevallen zal de longarts de behandeling coördineren, aangezien intrathoracale manifestaties het meeste voorkomen. Het is - na astma - de tweede meest voorkomende longaandoening bij jongvolwassenen. Naast allerlei klachten, samenhangend met orgaanlokalisaties, komen ook regelmatig algemene klachten voor. Moeheid is een van de belangrijkste klachten; deze klacht treedt in 30 tot 90% van de gevallen op.¹ De symptomen hebben een enorme invloed op de kwaliteit van leven.² Er bestaat tot op heden geen enkele test die de ziekteactiviteit goed aangeeft. Sarcoïdose wordt morfologisch gekenmerkt door niet-verkazende granulomen. Het verloop van de ziekte wordt beoordeeld aan de hand van klinische gegevens en gegevens verzameld door aanvullend onderzoek. Nadat alle meetbare afwijkingen zijn genormaliseerd kunnen algemene klachten, in het bijzonder de moeheid, langdurig aanhouden. Dit heeft enorme invloed op de kwaliteit van leven van de patiënt. Sarcoïdose is een diagnose die tot stand komt door exclusie van alternatieve diagnoses. Bij sarcoïdose betekent ziekteactiviteit niet dat er sprake is van een progressief verloop of van een slechte prognose, dit in tegenstelling tot vele andere aandoeningen. Er is er lang niet altijd reden voor medicamenteuze interventie. Door de diversiteit aan verschijningsvormen en het poten-

tiële 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 uitbreidbaarheid en ernst van de aandoening, het inschatten van de prognose, en ten slotte voor het instellen van de juiste behandeling.³⁵

EPIDEMIOLOGIE

Sarcoïdose is voor het eerst beschreven door dermatologen. In 1899 heeft Caesar Boeck een artikel gepubliceerd waarin hij de term van benigne sarcoïd van de huid introduceerde, gekarakteriseerd door epitheloïde cellen en giant cells. Hij was de eerste die de term sarcoïd gebruikte. Hiervan is de naam sarcoïdose afgeleid. Hij vond dat de laesie er als een sarcoma uitzag, ze was echter benigne. In de twintigste eeuw werd pas bekend dat sarcoïdose een belangrijke multisysteemaandoening is met wereldwijde spreiding. Later beschreef Sven Löfgren bij het Kaukasische ras belangrijke klinische eigenschappen van sarcoïdose, namelijk erythema nodosum, bilaterale hilaire lymfadenopathie, koorts en acute polyarthritis. Sindsdien wordt deze combinatie van verschijnselen het syndroom van Löfgren genoemd. Inmiddels weten we dat alle organen bij het ziekteproces betrokken kunnen zijn. In 1999 verscheen een gezamenlijke verklaring door de ATS/ESR/WASOG *Statement of Sarcoidosis* waarin sarcoïdose wordt gedefinieerd als een multisysteemaandoening van onbekende oorzaak die volwassenen van jonge en middelbare leeftijd treft.⁶ Sarcoïdose kan individuen van alle leeftijden treffen, maar het komt het meeste voor tussen 20 en 40 jaar. Een tweede piek treedt op bij postmenopauzale vrouwen. Het komt bij alle rassen overal op de wereld voor. Per ras kan de klinische presentatie en orgaanbetrokkenheid enorm verschillen. Exacte cijfers over het voorkomen van sarcoïdose in Nederland en België zijn niet voorhanden.⁷

PATHOFYSIOLOGIE

Niet-verkazende granulomen vormen het pathologische kenmerk van sarcoïdose. Granulomateuze afwijkingen zijn echter niet specifiek voor sarcoïdose. Granulomen zijn beschreven bij allerlei aandoeningen. De meeste klinische manifestaties van sarcoï-

dose zijn een direct gevolg van een opeenhoping van immunocompetente cellen in de aangedane weefsels, in het bijzonder mononucleaire cellen zoals (alveolaire) macrofagen en geactiveerde T-lymfocyten. Hoewel tot op heden geen antigeen is geïdentificeerd, suggereert het pathofysiologische mechanisme dat er sprake is van een antigeengeïnduceerd proces. Dit leidt tot een lokale activatie van de monocyten/macrofagen. Uit alveolaire macrofagen komen onder andere tumornecrosisfactor- α (TNF- α), interleukine-1 (IL-1) en prostaglandine E₂ (PG E₂) vrij, terwijl de corresponderende cellen in het perifere bloed deze verhoogde afgifte niet vertonen.

PROGNOSE

De prognose van sarcoïdose varieert sterk, mede afhankelijk van de klinische presentatie, uitgebreidheid en genetische opmaak. Zo heeft de acute vorm - bekend als het syndroom van Löfgren gepaard gaand met koorts, gewrichtsklachten en/of erythema nodosum - in het algemeen een gunstig beloop. Wanneer er sprake is van lokalisaties in het hart, centrale zenuwstelsel en/of uitgebreide longafwijkingen is de prognose ongunstiger. Ook erfelijkheid lijkt de prognose te beïnvloeden. De uitgebreidheid van de ziekte wordt onder meer vastgesteld met een aantal onderzoeken.

DIAGNOSTIEK

Zoals bij de meeste aandoeningen begint het vaststellen van de diagnose sarcoïdose bij het verzamelen van klinische gegevens. Bepaalde klinische

gegevens kunnen het vermoeden op het bestaan van sarcoïdose ondersteunen, geen enkele bevinding is echter pathognomonisch.

KLINISCH BEELD EN VERSCHILLENDE MANIFESTATIES

Het klinisch beeld van de ziekte hangt af van de etniciteit, duur van de ziekte, lokalisatie en uitgebreidheid van de ziekte, en activiteit van de granulomateuze processen. Allereerst is een uitgebreide anamnese zeer belangrijk. Patiënten kunnen zich in eerste instantie aanmelden met niet-specifieke klachten, zoals algehele malaise, cognitieve problemen, gewichtsverlies, nachtzweeten en temperatuurverhoging (vaak subfebriel, maar tot 40 °C is mogelijk).^{7,8} Bij koorts van onbekende oorsprong dient aan sarcoïdose gedacht te worden. De meest gerapporteerde klacht is moeheid, die lang kan aanhouden zelfs nadat andere aanwijzingen en tekenen van ziekteactiviteit genormaliseerd zijn. Moeheid kan behoorlijk beperkend zijn voor de patiënten. Recent is aangetoond dat een deel van de tot nu toe onverklaarde pijnklachten, moeheid en autonome disfuncties, zijn toe te schrijven aan een dunne vezelneuropathie.^{9,10} Deze aandoening kan als begeleidend verschijnsel bij sarcoïdose voorkomen.¹⁰

Specifieke orgaanbetrokkenheid

Longen

In ongeveer 90% van de gevallen zijn de longen betrokken.⁶ Dit resulteert in klachten als kortademigheid, droge kriebelhoest en thoracale pijn. Daarnaast kunnen alle orgaansystemen betrokken zijn en tot ernstige of minder ernstige functionele stoornissen leiden. Hier volgen enkele voorbeelden.

Huid

In ongeveer 25% van de gevallen komen huidafwijkingen voor, waaronder erythema nodosum en lupus pernio. De laesies presenteren zich als rood, opgeheven, zachte zwellingen en noduli op het voorste gedeelte van de onderbenen. Meestal gaat dit gepaard met pijnlijke zwellingen en roodheid van de enkels. Erythema nodosum gaat in remissie na zes tot acht weken. Een recidief van erythema nodosum komt niet vaak voor. Lupus pernio duidt meestal op chronische sarcoïdose en bestaat uit geïndureerde



Figuur 1. Lupus pernio met duidelijk zichtbare afwijkingen in het gezicht.



Figuur 2. Zes maanden oud meisje met huiduitslag (soort rash), wat sarcoïdose bleek te zijn.

plaques met verlies van pigment in de huid van de neus, wangen, lippen en oren (zie figuur 1).

Lupus pernio wordt geassocieerd met cysten in de botten en longfibrose. Het beloop is lang en er treedt sporadisch spontane remissie op. Andere huidafwijkingen bij chronische sarcoïdose zijn plaques, maculopapulaire rash (zie figuur 2), subcutane noduli, littekenvorming, alopecia, hypo- en hyperpigmentatiegebieden.

Dunnevezelneuropathie

Dunnevezelneuropathie (DVN) komt regelmatig voor bij sarcoïdosepatiënten. DVN wordt gedefinieerd als een sensorische neuropathie en uit zich met (doorgaans pijnlijke) paresthesiën en vegetatieve klachten.



Figuur 3. Brandwond op de hand van een patiënt met ernstige dunnevezelneuropathie, die het verschil niet voelde tussen warm en koud water. Hij heeft overal in huis thermostaatkranen moeten laten plaatsen.

Bij ernstige vormen voelen patiënten het verschil niet meer tussen warm en koud en kunnen brandwonden ontstaan door bijvoorbeeld contact met warm water (zie figuur 3).¹¹

DIAGNOSTISCHE PROCEDURES

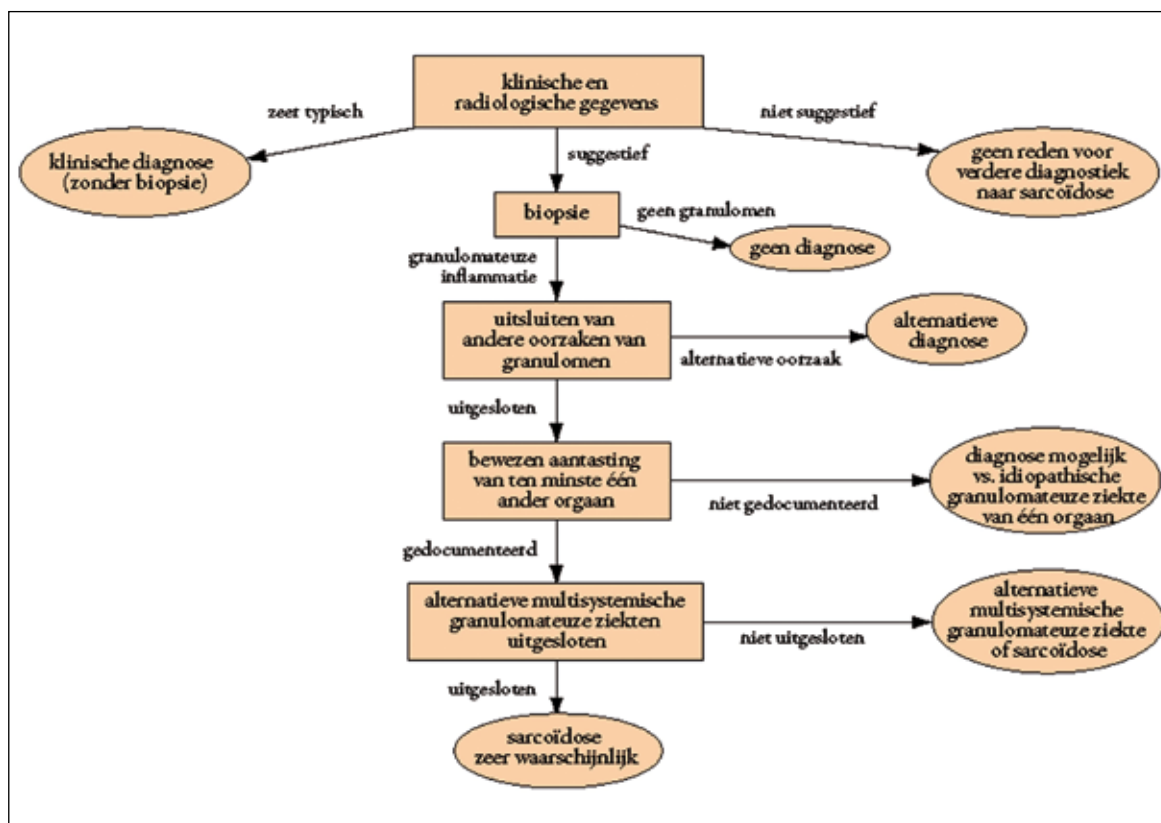
De diagnostische benadering van sarcoïdose is gericht op het bereiken van vier doelstellingen:

1. histologische bevestiging van de ziekte krijgen
2. de uitgebreidheid en ernst van de orgaanaantasting vaststellen
3. beoordelen of de ziekte stabiel of progressief is
4. inschatten of de patiënt baat zou kunnen hebben bij therapie^{4,12}

Indien er bij een patiënt de verdenking op sarcoïdose bestaat zijn verschillende onderzoeken waardevol bij de diagnostiek. In figuur 4 wordt de diagnostische aanpak in een algoritme weergegeven.

Ziekteactiviteit

Bij een patiënt met sarcoïdose kan het serum- en/of urinecalciumgehalte verhoogd zijn, evenals het angiotensineconverterend enzym (ACE), 'soluble' interleukine-2-receptor (sIL-2R) en C-reactieve proteïne (CRP) in het serum.^{13,14} Normale waarden van deze diagnostisch specifieke parameters sluiten het bestaan van actieve sarcoïdose, met name in de chronische fase, echter niet uit. De positronemissietomografie (PET)-scan lijkt daar ook steeds meer een veelbelovende rol in te gaan spelen (zie figuur 5).^{5,15-17}



Figuur 4. Diagnostisch algoritme voor sarcoïdose.¹²



Figuur 5. 35-jarige vrouw uit Zaïre (Congo) met pijnlijke subcutane noduli (rechts), tevens had ze last van spierpijn en moeheid. De Quantiferontest was negatief. Een F-18 FDG PET liet multifocaal in de huid en lymfklieren activiteit zien. Een PET-‘dalmatiër’.¹⁸

Histologie

Indien de bovenstaande diagnostische procedures niet een zekere diagnosestelling opleveren, bestaat de mogelijkheid de diagnose histopathologisch te bevestigen door bronchusbipten, transbronchiale bipten, een longbiopt of een biopt van ander aangetast weefsel, zoals de huid, de lever of de mediastinale lymfeklieren.

Multidisciplinaire begeleiding

Gezien het grillige karakter van de aandoening is, naast de verwijzing naar de longarts, aanvullend onderzoek door andere specialisten in vele gevallen wenselijk.³ Oogafwijkingen komen bij 20-50% van deze patiënten voor. 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. Speciale aandacht is nodig voor mogelijke cardiale manifestaties van sarcoïdose. Deze kunnen variëren van asymptomatische granulomen tot progres-

sief hartfalen en acute hartdood. Bij iedere nieuwe patiënt zal expliciet gevraagd moeten worden naar klachten van palpitaties en/of duizeligheid met of zonder syncope. 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 1.

Tabel 1. Aanbevolen initiële evaluatie bij patiënten met sarcoïdose.

1. Anamnese (beroeps- en omgevingsexpositie, symptomen)
2. Lichamelijk onderzoek
3. Thoraxfoto
4. Longfunctietesten: spirometrie, TLCO, 6-minutenlooptest of fietstest
5. Laboratoriumonderzoek: serum calcium, leverfuncties, kreatinine, CRP, ACE, sIL2R
6. Calciumbepaling in 24-uursurine
7. Ecg
8. Routineoogonderzoek: spleetlamponderzoek en fundoscopie
9. Tuberculinehuidtest of Quantiferontest of Elispot

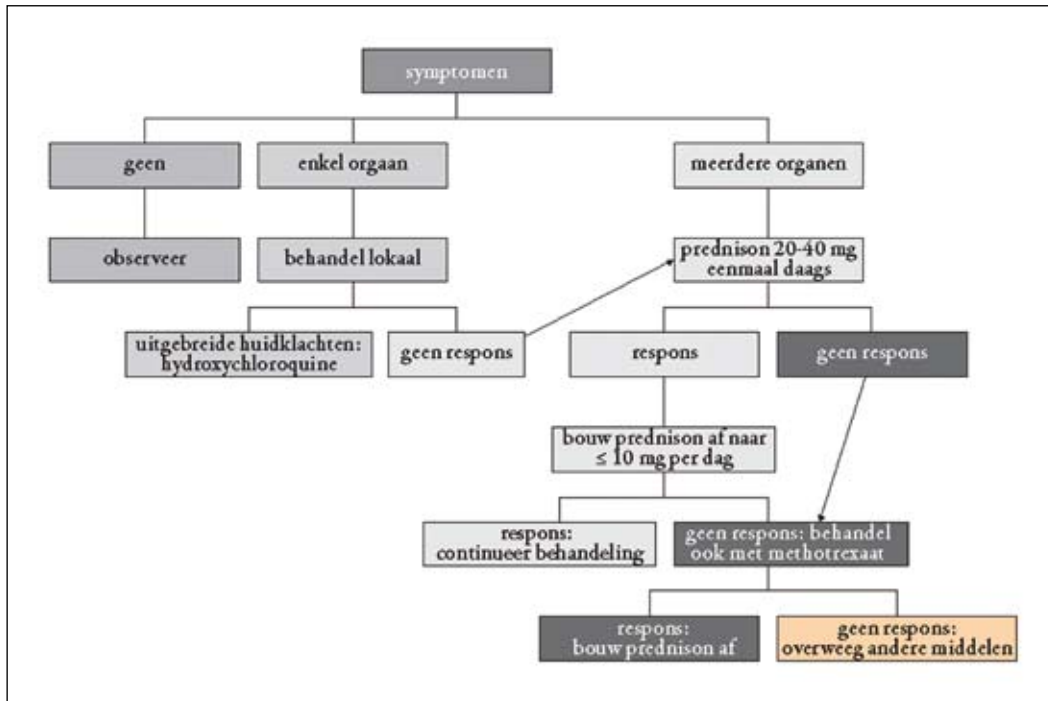
BEHANDELING

Sarcoïdose kan zich op allerlei plaatsen in het lichaam manifesteren. Als gevolg hiervan is er geen standaardbehandeling aan te wijzen, maar zal deze voor een groot deel afhangen van de vorm waarin de ziekte zich openbaart en de bijbehorende symptomen. Bij de behandeling van sarcoïdose zijn vooral de volgende drie vragen van belang: welke patiënten hebben behandeling nodig, waarmee dienen deze patiënten behandeld te worden en hoe kan de respons op de behandeling worden bepaald? Niet alle sarcoïdosepatiënten hebben behandeling nodig. Ongeveer 50% van de patiënten zal zonder behandeling herstellen. Bij de patiënten die wel behandeling nodig hebben, hangt de behandelingsaanpak af van de verschijningsvorm.¹⁹ Er wordt onderscheid gemaakt tussen de acute en chronische vorm van sarcoïdose.

Acute vorm

De acute vorm van sarcoïdose, ook wel bekend als het syndroom van Löfgren, heeft in principe een goede prognose. De aandoening geneest over het algemeen binnen twee jaar.

De behandeling van de acute vorm van sarcoïdose is in eerste instantie gericht op de symptomen (zie het behandelingschema in figuur 6). Een patiënt zonder symptomen heeft geen behandeling nodig, terwijl de behandeling van een patiënt met één aangetast orgaan voornamelijk lokaal zal zijn (bijvoorbeeld bij huidklachten of oogklachten). Bij de behandeling van symptomen veroorzaakt door meerdere organen komt systemische therapie met in eerste instantie corticosteroiden in aanmerking.



Figuur 6. Behandelingschema voor de acute vorm van sarcoïdose.²⁰

Voor de meeste patiënten die behandeling nodig hebben, zijn corticosteroiden de eerste keus.^{20,21} Het doseringsschema bestaat in principe uit een startdoserings van 20-40 mg oraal per dag afhankelijk van de indicatie en uitgebreidheid van het ziekteproces. Patiënten met het syndroom van Löfgren, bijvoorbeeld radiologisch stadium I met of zonder erythema nodosum en met een normale longfunctie, hebben in principe geen behandeling met corticosteroiden nodig. De eventuele gewichtsklachten kunnen worden behandeld met NSAID's. De keus om wel of niet te behandelen zal altijd in samenspraak met de patiënt individueel worden gemaakt.¹⁹

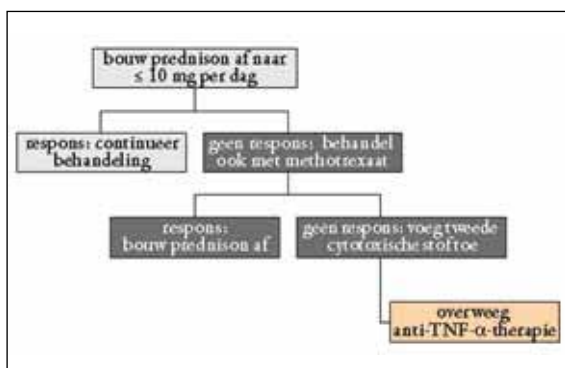
Chronische vorm

Er wordt gesproken over een chronische vorm van sarcoïdose als de klachten meer dan twee jaar aanwezig zijn. Hier spelen bij het bepalen van de behandeling de effecten op lange termijn een grotere rol dan bij de acute vorm van sarcoïdose. Vooral bij corticosteroiden zijn er veel toxische effecten bij langdurig gebruik. De behandeling van de chronische vorm van sarcoïdose zal in eerste instantie niet

verschillen van de behandeling van de acute vorm.

In een later stadium zal er echter gestreefd worden naar een zo laag mogelijke dosis prednison met of zonder methotexaat of een andere cytotoxische stof (zie figuur 7).⁴

De meest gebruikte cytotoxische stof bij de tweede-lijntherapie van sarcoïdose is methotexaat (MTX), een foliumzuurantagonist. Na twee jaar behandelen met MTX reageert circa 66% goed op deze therapie, onafhankelijk van het type klachten.^{19,22} Daarnaast is bij de acute vorm van sarcoïdose onderzocht dat er na zes maanden behandelen met MTX een significant lagere dosis prednison kan worden gegeven dan in een controlegroep zonder MTX.²³ Dit ging gepaard met significant minder gewichtstoename dan in de controlegroep. Het steroïdsparende effect van MTX is van groot belang, omdat de langetermijneffecten van corticosteroiden hiermee verminderd kunnen worden. De meest gebruikelijke MTX-dosering bij sarcoïdose is 10-15 mg eenmaal per week. Over het algemeen wordt deze dosering goed verdragen. Daarbij dient dan foliumzuur gegeven te worden. Na drie weken, drie maanden en vervolgens eenmaal per half jaar dienen de leverfuncties en het bloedbeeld gecontroleerd te worden. In de literatuur is een aantal andere bruikbare immunosuppressiva beschreven naast MTX, te weten cyclofosfamide, aziathioprine en leflunomide.^{19,24} De andere middelen, waarvan de klinische toepasbaarheid is beschreven, zijn het antimalariamiddel hydroxychloroquine, thalidomide, phosphodiesteraseremmers type 4: pentoxifylline (POF) en heel recent apremilast, mycofenylaten, en macroliden (mogelijk immunomodulerend effect).^{20,25,26} Ook deze middelen kunnen uiteindelijk echter niet het gewenste effect hebben, of aanleiding geven tot voor de patiënt onacceptabele bijwerkingen.^{19,27,28}



Figuur 7. Behandelingschema voor de chronische vorm van sarcoïdose.²⁰

Biologicals

Ook de tumornecrosefactor-alfa (TNF- α)-antagonisten, zoals infliximab, adalimumab en etanercept, zijn toegepast bij de behandeling van de chronische vorm van sarcoïdose.^{19,24,29}

Het cytokine TNF- α speelt immers een belangrijke rol in de pathogenese van inflammatoire aandoeningen. De meeste onderzoeken met TNF- α -antagonisten bij sarcoïdose zijn gedaan met infliximab, een chimeer monoklonaal antilichaam.^{26,30,31} Uit de studie beschreven door Baughman et al. bleek dat infliximab na 24 weken behandelen een beter resultaat gaf dan prednison. Een nadeel was dat het interval tussen de giften in deze studie zes weken bedroeg.³² Inmiddels is duidelijk dat betere resultaten worden behaald bij een therapie-interval van vier weken.¹⁹ Latere studies hebben uitgewezen dat een interval van vier weken betere resultaten oplevert in een dosering van in principe 5 mg/kg lichaamsgewicht. Opgemerkt dient te worden dat de dosering afhangt van de indicatie en uitgebreidheid van het ziektebeeld. Hier geldt bij uitstek dat dosering van de medicatie op maat van groot belang is.^{30,31}

Er zijn minder studies uitgevoerd met adalimumab, een humaan monoklonaal antilichaam.^{33,35} Adalimumab moet frequenter en hoger gedoseerd worden dan infliximab. Voor mensen die aanvankelijk succesvol ingesteld waren op infliximab, en bij wie allergische reacties en/of de vorming van antilichamen tegen infliximab optraden, kan het een goed alternatief zijn. De huidige gangbare dosering is: starten met 160 mg, na 1 week 80 mg en vervolgens 40 mg per week subcutaan (zie figuur 8).¹⁹ De bijwerkingen, met name verhoogde kans op infecties, zijn vergelijkbaar met die van infliximab.

Voorafgaand aan het starten dient, net als bij infliximab, zorgvuldig tuberculose te worden uitgesloten en er dient rekening gehouden te worden met een verhoogd risico op infecties.^{36,37} Het voordeel van adalimumab is dat er geen infusiereacties optreden, ook is de kans op antilichaamvorming lager. Het gelijktijdige gebruik van een lage dosering MTX (gemiddeld 7,5 mg per week) wordt aanbevolen ter facilitering van het effect en ter voorkoming van

bijwerkingen zoals antilichaamvorming.¹⁹ Wel zijn lokale reacties op de injectieplaats beschreven. Etanercept blijkt bij sarcoïdose en bij de ziekte van Crohn, een ziekte die pathofysiologisch veel op sarcoïdose lijkt, weinig succesvol.^{19,38,39}

BESCHOUWING

Er bestaat geen standaardtherapie voor sarcoïdose mede vanwege de grote diversiteit in presentatie, beloop en prognose. Ook voor sarcoïdose geldt dat *personalised medicine* ofwel geneeskunde op maat enorm belangrijk is, waarbij steeds de patiënt zelf zorgvuldig betrokken dient te worden. Het is op dit moment bovendien nog steeds onduidelijk, hoe de respons op de verschillende behandelingen bij sarcoïdose het beste kan worden bepaald. Voor de patiënt zijn deze klinische gegevens echter niet altijd het enige wat telt. Een patiënt met een duidelijk verbeterde longfoto en afgenomen activiteitsparameters kan immers nog steeds ernstige vermoeidheidsklachten hebben met als gevolg een vermindering van de kwaliteit van leven. Aangezien er nog geen parameter bestaat om moeheid te objectiveren wordt gebruikgemaakt van vragenlijsten. Hierbij is een korte vragenlijst (de FAS: *fatigue assessment scale*) van waarde gebleken.¹ De meest ideale benadering zal altijd van de individuele patiënt afhangen. Samenwerking tussen de verschillende medische disciplines is daarbij essentieel met de patiënt op een centrale plek.

INFORMATIE

De WASOG (*World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous disorders*) is een actieve wereldorganisatie: zie www.wasog.org. Daar vindt u allerlei informatie over de aandoening, congressen en het tijdschrift dat deze organisatie uitgeeft.

Tevens zijn er actieve patiëntenverenigingen wereldwijd. De Sarcoïdose Belangenvereniging Nederland is één van de voorlopers, die allerlei voorlichtingsmateriaal uitgeeft en bijeenkomsten organiseert: zie www.sarcoïdose.nl.

Ook de op site van de ild care foundation is informatie, de inhoud van het tijdschrift 'ild care today' en voorlichtingsmateriaal te vinden: zie www.ildcare.eu.



Figuur 8. Links: huidafwijkingen ten gevolge van sarcoïdose niet reagerend op prednison en methotrexaat. Rechts: Resultaat na een half jaar behandeling met adalimumab 40 mg subcutaan.

Delen van dit artikel zijn eerder verschenen in: *ild care today* 2009, no 2 ⁴⁰
Drent M. Sarcoidose: stand van zaken. *FarmacotherapieOnline*. Februari 2012: 1-25. www.farmacotherapie.org

LITERATUUR

- Drent M, Lower EE, Vries J de. Sarcoidosis-associated fatigue. *Eur Respir J* 2012;40:255-63.
- Vries J de, Drent M. Quality of life and health status in sarcoidosis: a review of the literature. *Clin Chest Med* 2008;29:525-32, ix.
- Drent M. Sarcoidosis: benefits of a multidisciplinary approach. *Eur J Intern Med* 2003;14:217-20.
- Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA* 2011;305:391-9.
- Morgenthau AS, Iannuzzi MC. Recent advances in sarcoidosis. *Chest* 2011;139:174-82.
- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149-73.
- Wirnsberger RM, Vries J de, Wouters EF, Drent M. Clinical presentation of sarcoidosis in The Netherlands an epidemiological study. *Neth J Med* 1998;53:53-60.
- Elfferich MD, Nelemans PJ, Ponds RW, Vries J de, Wijnen PA, Drent M. Everyday cognitive failure in sarcoidosis: the prevalence and the effect of anti-TNF-alpha treatment. *Respiration* 2010;80:212-9.
- Hoitsma E. Small fiber neuropathy. A novel finding in sarcoidosis. Thesis ISBN: 90-9018868-1 2005.
- Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, et al. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet* 2002;359:2085-6.
- Hoitsma E, Faber CG, Santen-Hoeufft M van, Vries J de, Reulen JP, Drent M. Improvement of small fiber neuropathy in a sarcoidosis patient after treatment with infliximab. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006;23:73-7.
- Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29:415-27, viii.
- Grutters JC, Fellrath JM, Mulder L, Janssen R, Bosch JM van den, Velzen-Blad H van. Serum soluble interleukin-2 receptor measurement in patients with sarcoidosis: a clinical evaluation. *Chest* 2003;124:186-95.
- Rothkrantz-Kos S, Dieijen-Visser MP van, Mulder PG, Drent M. Potential usefulness of inflammatory markers to monitor respiratory functional impairment in sarcoidosis. *Clin Chem* 2003;49:1510-7.
- Keijsers RG, Verzijlbergen FJ, Bosch JM van den, et al. ¹⁸F-FDG PET as a predictor of pulmonary function in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011;28:123-9.
- Keijsers RG, Grutters JC, Thomeer M, et al. Imaging the inflammatory activity of sarcoidosis: sensitivity and inter observer agreement of (67)Ga imaging and (18)F-FDG PET. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011;55:66-71.
- Mostard RL, Voo S, Kroonenburgh MJ van, et al. Inflammatory activity assessment by F18 FDG-PET/CT in persistent symptomatic sarcoidosis. *Respir Med* 2011;105:1917-24.
- Westers-Attema A, Veraart JC, Pont CD de, et al. PET scan: findings in a patient with severe cutaneous and systemic sarcoidosis. *Clinical nuclear medicine* 2011;36:1049-50.
- Lazar CA, Culver DA. Treatment of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:501-18.
- Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29:533-48.
- Grutters JC, Bosch JM van den. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2006;28:627-36.
- Baughman RP. Methotrexate for sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1998;15:147-9.
- Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000;17:60-6.
- Bargagli E, Olivieri C, Rottoli P. Cytokine modulators in the treatment of sarcoidosis. *Rheumatol Int* 2011;31:1539-44.
- Baughman RP, Judson MA, Ingledue R, Craft NL, Lower EE. Efficacy and Safety of Apremilast in Chronic Cutaneous Sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2012;148:262-4.
- Baughman RP, Nunes H. Therapy for sarcoidosis: evidence-based recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8:95-103.
- Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, Lopez-Perez L, Benticuaga MN. Treatment of therapy-resistant sarcoidosis with adalimumab. *Clin Rheumatol* 2006;25:596-7.
- Heiligenhaus A, Thurau S, Hennig M, Grajewski RS, Wildner G. Anti-inflammatory treatment of uveitis with biologicals: new treatment options that reflect pathogenetic knowledge of the disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1531-51.
- Baughman RP, Lower EE, Drent M. Inhibitors of tumor necrosis factor (TNF) in sarcoidosis: who, what, and how to use them. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2008;25:76-89.
- Rijswijk HN van, Vorselaar AD, Korenromp I, Grutters JC. Effect of infliximab on lung function and well-being in patients with refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011;28; Suppl. 1:16.
- Kock S, Mostard RL, Vries J de, Drent M. Infliximab in refractory sarcoidosis: the ild care experience. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011;28; Suppl. 1:17.
- Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:795-802.
- Erckens RJ, Mostard RL, Wijnen PA, Schouten JS, Drent M. Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:713-20.
- Kamphuis LS, Hagen PM van, Lam-Tse WK, Dik WA. Efficacy of adalimumab in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011;28; Suppl. 1:17.
- Kamphuis LS, Laar JA van, Kuijpers RW, Missotten T, Thio HB, Hagen PM van. [Sarcoidosis: chan-

- ging insights in therapy]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2010;154:A1685.
36. Bijlsma JW, Hagemeyer JW, Bijl M, et al. [The multidisciplinary practice guideline "The responsible use of biologicals"]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2011;155:A3114.
37. Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, et al. *QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. Eur Respir J* 2009;33:586-93.
38. Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A. *Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. Chest* 2005;128:1062-47.
39. Utz JP, Limper AH, Kalra S, et al. *Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. Chest* 2003;124:177-85.
40. *Ild care today* 2009; 2. www.ildcare.nl/index.php?id=383.

SAMENVATTING

Sarcoïdose is een multisystemische aandoening met een complexe immunogenetische basis van onbekende origine. Het heeft een enorme impact op de kwaliteit van leven. Door de diversiteit aan verschijningsvormen en het vaak chronische karakter is een multidisciplinaire benadering van groot belang voor het bepalen van de juiste behandeling en prognose. Er is geen diagnostische test voor sarcoïdose. Lang niet altijd is het nodig sarcoïdose te behandelen. Medicamenteuze behandeling bestaat uit NSAID's, prednison, immunosuppressiva en TNF- α -antagonisten.

TREFWOORDEN

Sarcoïdose – moeheid – granulomen

SUMMARY

Sarcoidosis is a multi-systemic disorder with a complex immunogenic basis and unknown origin. It has a substantial impact on patient's quality of life. Because of the broad diversity in clinical appearance and, often, chronic character of sarcoidosis a multidisciplinary approach is mandatory for discussing the complex diagnostic and treatment options. A simple diagnostic tool for sarcoidosis is lacking. Medical treatment is not always necessary. Medical treatment for sarcoidosis includes NSAID's, prednisone, immunosuppressives, and TNF- α -antagonists.

KEYWORDS

Sarcoidosis – fatigue – granuloma