



V.l.n.r. Longarts Marjolein Drent en neurologen Elske Hoitsma (in opleiding) en prof. Jaap Troost na de uitreiking van de Pélerin wetenschapsprijs.

2002/43

Select 5

# Dunne vezelneuropathie bij sarcoïdose

**Sarcoïdose is een auto-immuunziekte waarbij een overmatige reactie van het afweersysteem zorgt voor ontstekingsreacties die in het hele lichaam kunnen voorkomen. De ontstekingsreactie zorgt ervoor dat de betrokken afweercellen (immunocompetente cellen) zich in het lichaam kunnen ophopen, zogenoemde granulomen. Granulomen zijn samen met een aantal andere facetten, zoals longproblemen, kenmerkend voor de ziekte. Neuroloog in opleiding Elske Hoitsma ontdekte echter een niet eerder herkende complicatie bij sarcoïdose: een neuropathie van de dunne zenuwvezels.**

Ellen Kennes

Welke prikkels of omstandigheden de kettingreactie aan ontstekingen veroorzaken, is onbekend. Erfelijkheid speelt vrijwel zeker een rol bij het ontstaan van de aandoening. Daarnaast vermoedt men dat er een 'mechanisme' is dat ervoor zorgt dat men inderdaad ziek wordt. Ook contact met bepaalde stoffen – zoals verscheidene soorten isolatiemateriaal, talk en verscheidene metalen – kan een 'trigger' vormen bij het ontstaan van een overreactie van het afweersysteem. Bij overgevoeligheid voor één van deze stoffen

kan zelfs een geringe mate van blootstelling aan het materiaal leiden tot de ziekte. Omdat de ziekte in het hele lichaam kan voorkomen, kunnen patiënten last krijgen van een heel scala aan klachten. In 90% van de gevallen worden de longen aangetast, daarnaast kunnen klachten optreden in de ogen, het hart, het spierweefsel, etc. Bij ongeveer 5% van de patiëntenpopulatie komen neurologische problemen voor, zoals ontstekingsreacties in hersenen, hersenvliezen en/of zenuwen. Naast klachten die gerelateerd zijn aan

bovenstaande ontstekingsreacties zoals benauwdheid wanneer de longen zijn aangetast en aangezichtsverlammingen als de hersenzenuwen zijn aangetast, treden vaak aspecifieke klachten op zoals vermoeidheid en pijn. Het was tot nog toe niet duidelijk waar deze klachten aan toe geschreven konden worden.

## Ontdekking

Dr. Marjolein Drent, longarts en hoofd van het Sarcoïdose Management Centrum azM, ziet regelmatig chronische sarcoïdose-

patiënten op haar spreekuur van wie een aantal, naast de veel gerapporteerde longklachten, ook last hadden van bijvoorbeeld heftige pijn in de benen en pijn op de borst. Om dit te onderzoeken, deed zij een beroep op het Pijnteam en de afdeling Neurologie. De gebruikelijke route leverde echter geen verklaring op voor deze specifieke problematiek. Een aantal patiënten kwam uiteindelijk bij Elske Hoitsma terecht. Zij ontdekte een nog nooit eerder herkende complicatie bij deze patiënten, namelijk een dunne vezelneuropathie (zenuwaandoening). Elske Hoitsma: "Normaal gesproken zie je als neuroloog niet zoveel sarcoïdosepatiënten, maar doordat ik nu per toeval een aantal patiënten in relatief korte tijd achter elkaar zag, ontdekte ik een patroon. Ze hadden voornamelijk pijnklachten aan de voeten en handen. In veel gevallen was er bij hen een EMG verricht waarmee de dikke zenuwen, die onder meer naar de spieren lopen, onderzocht worden, maar deze was steeds volkomen normaal. Naast pijn hadden veel van hen ook vegetatieve klachten bijvoorbeeld diaree, obstipatie, heftige transpiratie of juist te weinig transpiratie, droge ogen en mond, hartkloppingen, impotentie bij mannen, flushes bij zowel mannen als vrouwen, moeite met eten, etc. Al deze klachten kunnen worden veroorzaakt door dunne zenuwvezels, de fijnere bedrading van het zenuwstelsel naar de organen. Daardoor kreeg ik het vermoeden dat bij een aanzienlijk deel van de sarcoïdosepatiënten de dunne vezels waren aangetast."

## Temperatuurdrempel

Naast de dikke zenuwvezels onderzocht ze daarom ook de dunne zenuwvezels. Zij maakte daarbij gebruik van een temperatuurdrempelonderzoek. Elske Hoitsma: "Klinisch neurofysioloog Jos Reulen zette in het azM deze relatief nieuwe onderzoeksmethode op. Met een temperatuurdrempelonderzoek kun je specifiek een functie van de dunne zenuwen onderzoeken, namelijk het voelen van temperatuur. Het voordeel van deze onderzoeksmethode is dat deze niet belastend is voor de patiënt. Tijdens het onderzoek wordt gemeten hoe goed patiënten temperatuurstijgingen en -dalingen kunnen voelen door een verwarmingselement op hun handen en voeten te plaatsen. Hiermee wordt dan vastgesteld wanneer de persoon het warm dan wel koud voelt worden. Dit is dan de temperatuurdrempel van die persoon. De drempel kan tot op 0,1 graad nauwkeurig bepaald worden." Inmiddels onderzocht Elske Hoitsma ruim 80 patiënten, 60 tot 70 % had een afwijking.

"Deze patiënten voelen pas veel later dat de temperatuur stijgt of daalt. Eén patiënt had dit zelfs in zulke extreme mate dat hij thuis een thermostaat op de kraan moest laten plaatsen, omdat hij helemaal niet merkte wanneer de temperatuur steeg waardoor hij brandwonden opliep."

## Huidbiopt

Op basis van de onderzoeksresultaten besloot Elske Hoitsma de dunne zenuwen verder te onderzoeken. "Omdat de meeste onderzochte patiënten inderdaad een afwijking in de temperatuursensatie hadden, dacht ik 'we moeten hier verder mee, waarom hebben zoveel sarcoïdosepatiënten dit?'. Daarbij werden we van meet af aan enorm gesteund en gestimuleerd door prof.dr. Jaap Troost, hoofd Neurologie." Om de afwijking aan de dunne zenuwen onomstotelijk vast te stellen, onderzocht ze van enkele sarcoïdosepatiënten ook een huidbiopt. Bij zeven patiënten en bij zes gezonde controles werd een huidbiopt afgenomen en werden de dunne zenuwvezels in de opperhuid onderzocht. Omdat de onderzoeksmethode nog niet mogelijk was in het azM, reisde zij naar het academisch ziekenhuis in het Duitse Würzburg waar ze deze relatief nieuwe techniek net hadden opgezet. Hier werden de biopten in plakjes gesneden en met immuunkleur gekleurd. "Daardoor kleuren de zenuwen en kun je ze tellen. Bij alle patiënten bevatte het huidbiopt veel minder dunne zenuwvezels dan de huidbiopten van de gezonde controles. De dunne zenuwvezels zijn bij deze mensen inderdaad aangetast." Inmiddels kleurt Elske Hoitsma in het laboratorium van neurolo-immunoloog dr. De Baets de huidbiopten. "We willen uiteindelijk de verwerking van de biopten bij de afdeling Pathologie laten plaatsvinden, zodat in de toekomst huidbiopten routinematig in het azM gekleurd en beoordeeld kunnen worden."

Volgens deskundigen op sarcoïdosegebied is het onderzoek een echte doorbraak, aangezien Elske Hoitsma voor het eerst de relatie heeft aangetoond tussen sarcoïdose en een dunne vezelneuropathie. "Er is in het verleden wel gepubliceerd over dunnevezel neuropathie, maar nooit in verband met sarcoïdose. Er werd überhaupt weinig aandacht besteed aan pijnklachten bij sarcoïdosepatiënten. Gewoonlijk werd er alleen onderzoek verricht naar de dikke zenuwvezels. Die vertoonden echter bij de onderzochte patiënten geen afwijkingen."

## Behandeling

Momenteel heeft het onderzoek weinig gevolgen voor de behandeling van

sarcoïdose vertelt Elske Hoitsma. "We weten nog niet welk mechanisme de neuropathie veroorzaakt, dus we kunnen de oorzaak niet wegnemen. Wél kunnen we de pijnklachten nu veel gerichter benaderen." Longarts Marjolein Drent vult aan: "Dit is één van de positieve gevolgen van de multidisciplinaire aanpak van het Sarcoïdose Management Centrum. We hopen dat dit als voorbeeld kan dienen voor andere academische ziekenhuizen. Dat zou de stroom sarcoïdosepatiënten naar Maastricht kunnen verminderen. Er is ook belangstelling vanuit het buitenland aangezien een dergelijke aanpak nergens anders ter wereld wordt uitgevoerd. Longartsen verwijzen patiënten met longklachten bij wie het vermoeden bestaat dat ze sarcoïdose hebben, zelden naar een neuroloog. Bovendien behoort onderzoek naar het mogelijk bestaan van een dunne vezelneuropathie niet tot het standaard pakket van een neuroloog. De klachten zijn vaag en in veel gevallen levert aanvullend onderzoek niet echt iets op. Patiënten hechten enorm veel waarde aan het onderzoek, ondanks het feit dat we op dit moment nog geen oplossing hebben voor de vele vragen. Alleen al de bevestiging dat hen 'echt' iets mankeert en het niet alleen 'tussen de oren' zit, is al een hele opluchting. Bovendien is het onderzoek van belang aangezien nu op een gerichter wijze dan voorheen kan worden omgegaan met de tot voor kort alleen als vaag betitelde klachten."

Om de oorzaak van sarcoïdose te achterhalen en voorkomen, moet er nog veel onderzoek plaatsvinden, stelt Elske Hoitsma. "Het onderzoek leidt op dit moment eerder nog tot meer vragen dan antwoorden en tot veel andere belangrijke onderzoeksvragen. Zo nemen bij sommige patiënten die behandeld worden met het medicijn prednison de pijnklachten toe. Het is belangrijk dit verder uit te zoeken aangezien volgens de huidige richtlijnen prednison de aangewezen therapie is wanneer medicamenteuze behandeling noodzakelijk is. Verder willen we onderzoeken in hoeverre het vegetatieve zenuwstelsel – een onderdeel van de dunne vezels - betrokken is bij het proces. Aangezien allerlei organen worden aangestuurd door dit stelsel kan een neuropathie van dit zenuwstelsel ernstige consequenties hebben, zoals plotselinge hartdood. Dit is bekend van patiënten met suikerziekte, het syndroom van Guillain Barré en amyloïdose waar ook een dunne vezel neuropathie bij voorkomt. Om te onderzoeken in welke mate het vegetatieve stelsel is aangetast bij sarcoïdosepatiënten, willen we de aansturing van de dunne

zenuwvezels naar het hart onderzoeken. Wellicht dat de verkregen kennis er in de toekomst toe kan bijdragen risicopatiënten vroegtijdig op te sporen en preventief te behandelen. Bijvoorbeeld met een implanteerbare cardiodefibrillator (ICD). Ook is het interessant om de overeenkomsten met andere ziektebeelden en de eventuele mogelijkheid tot herstel te onderzoeken. Om al deze vragen zorgvuldig te kunnen onderzoeken zijn ruime financiële ondersteuning, een breed draagvlak binnen de organisatiestructuur van het azM en de relevante onderzoeksinstellingen nodig.”

Marjolein Drent benadrukt het belang van een multidisciplinaire aanpak bij onderzoek en behandeling van de ziekte. “In de wereld van sarcoidose zijn er meer vragen dan antwoorden. Juist door over de ziekte te discussiëren en vanuit verschillende invalshoeken en specialismen te bekijken, kom je tot nieuwe inzichten. Doordat de ziekte in zoveel organen voorkomt, moet je buiten de gebruikelijke kaders kijken. Bovendien kan er bij veel andere inflammatoire aandoeningen die overeenkomsten hebben met sarcoidose, maar waarbij we er niet altijd aan denken ook sprake zijn van een dunne vezelneuropathie. Ook voor dergelijke aandoeningen geldt dat een multidisciplinaire aanpak kennis en inzicht bevordert. Sarcoidose is een perfect onderzoeksmodel, omdat de aandoening meestal bij jonge mensen voorkomt en daardoor meestal niet gepaard gaat met andere aandoeningen. Daardoor kun je voorkomen dat de onderzoeksresultaten worden vertroebeld door invloeden die niets te maken hebben met sarcoidose.”

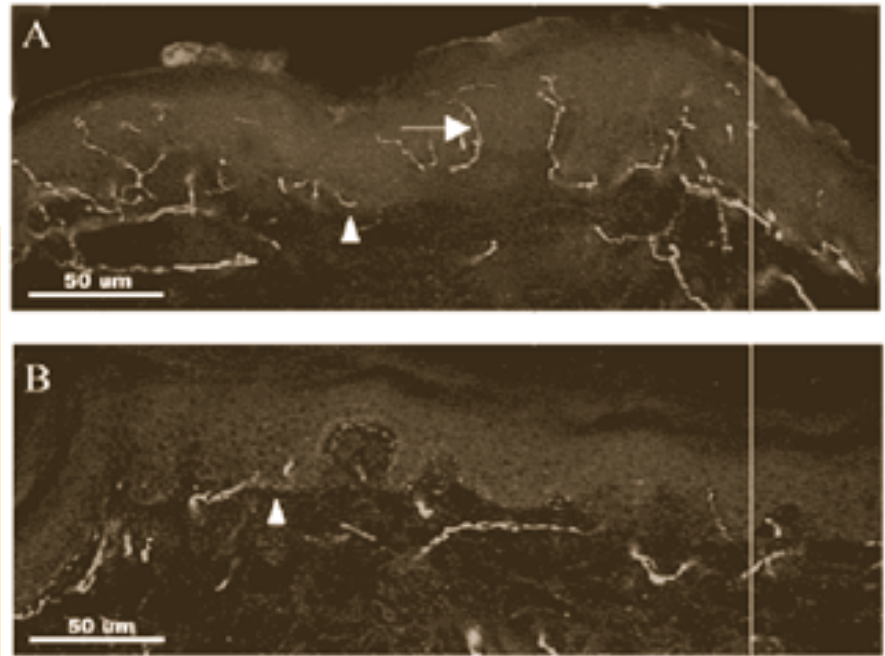
Elske Hoitsma: “Uiteindelijk hopen we het mechanisme achter de dunne vezelneuro-

pathie aan te tonen. Mogelijk dat dit bij de verschillende ziekten waarbij het voorkomt zoals suikerziekte, amyloidose en vasculitis overeenkomstig is. Voordat we het mechanisme kennen en kunnen uitschakelen is echter nog veel onderzoek nodig. Het is boeiend wanneer het onderzoek zich niet tot één aandoening beperkt en je verbanden bij meerdere aandoeningen tracht te analyseren. Het onderzoek is dan niet alleen vakgroep- maar ook ziekteoverstijgend.”

## Prijzenregen

Voor haar onderzoek ontving Elske Hoitsma tijdens het zevende wetenschappelijk symposium van de arts-assistentenvereniging op 13 juni j.l. de Pélerin wetenschapsprijs 2002. Tevens kreeg zij de Prof.A. van der Linden trofee voor de meest originele voordracht waarmee zij voor het eerst

in de geschiedenis van het symposium ‘de double’ haalde. In april ontving zij al de Assistenten Prijs van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie en op 18 juni sleepte zij in Stockholm de Young Investigator Award van de World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders ([www.pinali.unipd.it/sarcoid](http://www.pinali.unipd.it/sarcoid)) in de wacht en op 28 augustus de Young Investigator Award van het European Congress of Clinical Neurophysiology. Als klap op de vuurpijl publiceerde The Lancet op 15 juni haar onderzoek. Elske Hoitsma reageert blij en verrast op de prijzenregen. “Ik wist niet wat me overkwam, maar het voelt als een enorme beloning en bevestiging van de gedrevenheid die iedereen die betrokken was bij het onderzoek vanaf het begin heeft gehad.”



**Boven: gezonde dunne vezels. Onder: dunne vezels bij sarcoidose patiënt.**