



Sarcoïdose, een vaak miskende aandoening

Nellie Jans, Marjolein Drent

Sarcoïdose is een grillige aandoening die overal in het lichaam kan opduiken. De klachten variëren van orgaan-gerelateerd tot minder specifiek, zoals moeheid en concentratieproblemen. Sarcoïdose is een tamelijk zeldzame ziekte, dus voor de huisarts is het lastig inschatten wanneer je aan deze aandoening moet denken. Dit artikel beschrijft hoe sarcoïdose te herkennen is en wat de diagnostiek, behandeling en begeleiding ervan inhouden.

Sarcoïdose is een tamelijk zeldzame auto-immuunaandoening, waarbij afweercellen zich ophopen tot granulomen.¹ Aanleg, bepaalde triggers zoals silica (een mineraal met kristallijne structuur, zit onder andere in zand, kwarts en kattenbakvuiling) en pesticiden, maar ook stressvolle gebeurtenissen spelen een rol bij het ontstaan. Sarcoïdose is een multisysteemaandoening, de orgaanbetrokkenheid verschilt per ras.² Sarcoïdose kan optreden bij mensen van alle leeftijden, maar de piekprevalentie ligt bij 30-50 jaar met een tweede piek bij vrouwen na de menopauze. Bij jongvolwassenen is het na astma de tweede meest voorkomende longaandoening. Bij mensen met een donkere huid is het beloop vaak ernstiger. In Nederland heeft 10% van de sarcoïdosepatiënten een familielid met sarcoïdose.³ De incidentie in Nederland is naar schatting 20 per 100.000 inwoners per jaar, de prevalentie is 400-450 per 100.000 inwoners. Gemiddeld zal een huisarts in de hele loopbaan ≤ 5 sarcoïdosepatiënten zien.

KLINISCHE PRESENTATIE

Sarcoïdose heeft een zeer gevarieerde klinische presentatie, die meestal verband houdt met de lokalisatie van de granulomen.^{1,4,5} Bij 90% van de patiënten zijn de longen en/of lymfeklieren bij het ziekteproces betrokken, wat overigens niet altijd tot klachten leidt. Betrokkenheid van hart, lever of nieren kan leiden tot ritmestoornissen, hepatitis of nierfalen. Granulomen in het centraal zenuwstelsel kunnen leiden tot allerlei klachten, zoals aangezichtsklachten of epilepsie en zelfs een dwarslesie.⁶ Aantasting van spieren kan leiden tot spierkrachtverlies in de extremiteiten. Sarcoïdose in de huid heeft allerlei uitingvormen; bijvoorbeeld erythema nodosum [figuur 1] of bobbeltjes in littekens en tatoeages.^{7,8} Andere mogelijke gevolgen zijn hypercalciëmie, hypercalciurie en urinewegstenen, maar bijvoorbeeld ook oogbetrokkenheid,

wat kan leiden tot uveïtis, staar, glaucoom of blindheid. Ook is er een verhoogd risico op osteoporose, door de sarcoïdose zelf of door de behandeling (steroiden).

Regelmatig heeft sarcoïdose een specifieke klinische presentatie, met bijvoorbeeld cognitieve stoornissen, gewichtsverlies en pijn. Moeheid is de meest gerapporteerde specifieke klacht.^{1,4} Een deel van de pijnklachten en autonome disfuncties kan verklaard worden door dunnevezelneuropathie [figuur 2].^{4,9} Al met al is de impact op de kwaliteit van leven van zowel patiënten als hun partners groot.^{10,11}

DIAGNOSTIEK

Sarcoïdose is een diagnose per exclusionem.^{1,12} Meestal meldt de patiënt zich met aspecifieke klachten, waaronder moeheid, en is een goede anamnese nodig om de samenhang van het klachtenpatroon te herkennen. Vooral als de patiënt langdu-

DRIE CASUSSEN

Patiënt A is een 36-jarige vrouw met sinds 2 weken toenemende klachten van extreme moeheid, pijnlijke enkelgewrichten en koorts. Ze heeft pijnlijke, harde, rode verdikkingen op beide onderbenen en pijnlijke, rode, gezwollen enkelgewrichten. Bloedonderzoek toont een verhoogd CRP [30 mg/L] met op de thoraxfoto bilaterale lymfadenopathie.

Patiënt B is een 40-jarige man met toenemend moeheid, concentratiestoornissen en geheugenproblemen. Hij heeft een jong gezin en een drukke, verantwoordelijke baan. De huisarts vindt bij oriënterend onderzoek niets specifiek en denkt aan een burn-out. Tijdens een fietsongeval breekt de patiënt zijn sleutelbeen. Een röntgenfoto toont naast een sleutelbeenbreuk ook diffuse afwijkingen in beide longen. De man wordt naar de longarts verwezen.

Patiënt C is een eveneens 40-jarige man met pulmonale sarcoïdose. Aangezien er geen behandelindicatie bestaat, heeft de longarts patiënt terugverwezen naar de huisarts. Hij meldt zich met moeheid en somberheid, en de huisarts besluit te starten met venlafaxine. Na een paar maanden komt patiënt terug op het spreekuur met toenemende vermoeidheid. De huisarts denkt aan toename van de sarcoïdoseactiviteit en overlegt met de longarts.

Figuur 1

Erythema nodosum



rig meerdere klachten heeft, is het belangrijk bedacht te zijn op een onderliggende systeemstoornis. Daarbij kan het klachtenpatroon van bijvoorbeeld post-COVID-19-syndroom sterk op dat van sarcoidose lijken. Het lichamelijke onderzoek bij een vermoeden van sarcoidose is voornamelijk gericht op de huid; vermoeidheid kan gemeten worden met een korte online vragenlijst, de Fatigue Assessment Scale.^{13,14}

Afhankelijk van de anamnese en de klinische presentatie kan laboratoriumonderzoek worden aangevraagd om andere oorzaken van vermoeidheid uit te sluiten, zoals schildklierproblemen en anemie. Normale bloedwaarden sluiten sarcoidose echter niet uit en andersom kan geen enkele laboratoriumbepaling de diagnose sarcoidose met zekerheid bevestigen.^{1,12,15} Laboratoriumbepalingen van angiotensineconverterend enzym (ACE) en serumoplosbare interleukine-2-receptor (sIL2R) worden vooral in de tweede lijn uitgevoerd.

Ook röntgenonderzoek zal niet altijd uitsluitend bieden bij een vermoeden van sarcoidose, want een thoraxfoto zonder afwijkingen sluit sarcoidose niet uit. Acute manifestaties kunnen op de thoraxfoto wel zichtbaar zijn: vergrote mediastinale lymfeklieren in combinatie met artritis, erythema nodosum en koorts zijn min of meer klassieke manifestaties van het syndroom van Löfgren. Verder histologisch of cytologisch onderzoek is dan niet nodig. In andere gevallen wordt gestreefd naar histologische bevestiging. Granulomen komen niet alleen bij sarcoidose voor. Ook bij vergrote lymfeklieren of een knobbel in de borst moet men bedacht zijn op de mogelijkheid van sarcoidose; zeker als er dan ook sprake is van vermindering van de longfunctie en/of de inspanningstolerantie. Bij hartklachten, zoals hartritmestoornissen, is een ecg aan te raden. In de tweede lijn kunnen op een PET-scan de inflammatoire activiteit en de uitgebreidheid van orgaanaantasting, inclusief cardiale aantasting, worden vastgesteld, en eventuele cardiale en neurologische manifestaties met een MRI.¹

In de praktijk worden patiënten met onbegrepen vermoeidheid en een vermoeden van sarcoidose in Nederland meestal verwezen naar de longarts. Bij dreigende orgaanschade kan dat, afhankelijk van de presentatie, een andere orgaanspecialist zijn, zoals een cardioloog of een oogarts. Het diagnostische traject dat daarop volgt, vanaf het vaststellen van de diagnose tot het bepalen van de uitgebreidheid van de aandoening, is vaak langdurig. Dat niet meteen vaststaat wat de patiënt heeft, kan tot problemen leiden bij een eventuele ziekmelding.

BEHANDELING

Sarcoidose hoeft niet altijd medicamenteus te worden behandeld, ook niet wanneer er ziekteactiviteit is. Leefstijlinterventies zoals beweegprogramma's, goede voeding en mindfulness, zijn vaak voldoende.^{1,16-19} Bij het syndroom van Löfgren kan volstaan worden met symptoombestrijding zolang er geen functionele stoornissen zijn.^{1,20}

Medicamenteuze behandeling in de tweede lijn is geïndiceerd bij orgaanschade, om ernstige of zelfs levensbedreigende complicaties te voorkomen. Absolute indicaties voor systemische

DE KERN

- Sarcoidose is een auto-immuunaandoening, waarbij ieder orgaan betrokken kan zijn.
- Sarcoidose gaat veelal gepaard met specifieke, soms invaliderende symptomen; moeheid is het grootste probleem.
- De behandeling is gericht op zowel somatische als psychosociale aspecten, inclusief het stimuleren van een gezonde levensstijl. Medicatie is lang niet altijd nodig.
- Sarcoidose komt zeer weinig voor in de huisartsenpraktijk; de huisarts is vooral faciliterend en ondersteunend. Het belangrijkste is eraan te denken bij een eerste presentatie en het grillige karakter te onderkennen.

therapie zijn schade aan de ogen, het centrale zenuwstelsel en het hart, en ook een sterk verminderde longfunctie.^{1,20} Relatieve indicaties zijn bijvoorbeeld inspanningsgebonden kortademigheid, extreme moeheid of pijn als deze klachten de kwaliteit van leven onacceptabel aantasten. Het middel van eerste keus is nog steeds prednison, als immuunmodulerend middel. Als corticosteroïden onvoldoende resultaat hebben, als langdurige behandeling noodzakelijk is of bij een contra-indicatie voor corticosteroïden, zoals overgewicht, stapt men meestal over op methotrexaat in combinatie met foliumzuur. In Nederland loopt momenteel een onderzoek naar het vervangen van prednison als eerste keus door methotrexaat vanwege het gunstigere bijwerkingenprofiel.²² Als derde optie, wanneer methotrexaat onvoldoende resultaat heeft, kunnen TNF-alfaremmers zoals infliximab en adalimumab of biosimilars worden ingezet.^{1,20}

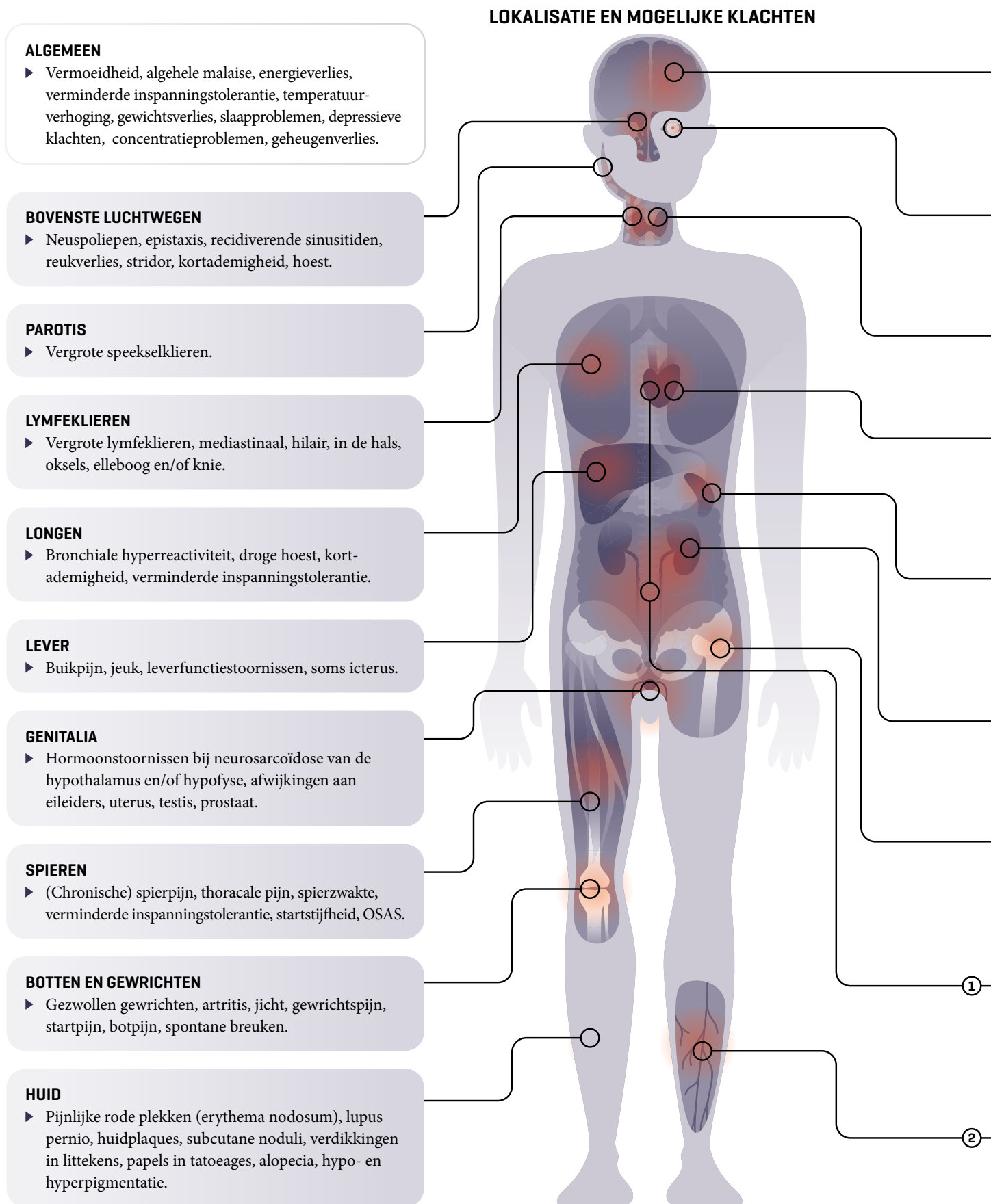
BELOOP

Het ziekteverloop is moeilijk te voorspellen. Periodes waarin de patiënt zich relatief goed voelt, worden afgewisseld met periodes waarin de klachten toenemen.²³ Sarcoidose met een acuut begin heeft over het algemeen een gunstig beloop: 70% van de patiënten is na 2-3 jaar hersteld, al dan niet met behulp van medicatie, bij 25% wordt de ziekte chronisch en de mortaliteit is 5%. Algemene klachten, in het bijzonder de moeheid, kunnen langdurig aanhouden, ook als alle meetbare afwijkingen zijn verdwenen. Dit heeft enorme invloed op de kwaliteit van leven. Ook bijwerkingen van de gebruikte geneesmiddelen leiden nogal eens tot comorbiditeit.²³

Aangezien sarcoidose vooral voorkomt bij jonge mensen, zorgt de ziekte nogal eens voor problemen met het werk of de werkgever. Zo'n 30% van de patiënten moet noodgedwongen minder gaan werken door vermoeidheid.^{24,25} Aangezien de longfunctie vaak normaal blijft, beschouwen bedrijfs- en verzekeringsartsen sarcoidosepatiënten regelmatig ten onrechte als arbeidsgeschikt. Bij het beoordelen van de arbeidsgeschiktheid moeten niet alleen de longfunctie, maar ook moeheid, verminderde inspanningstolerantie en concentratieproblemen meegewogen worden.^{1,25}

Figuur 2

Orgaangerelateerde en algemene symptomen van sarcoïdose



CENTRAAL ZENUWSTELSEL

- ▶ Hoofdpijn, duizeligheid, epilepsie, dreigende dwarslaesie, bewustzijnsverlies, aangezichtsverlamming, gezichtsverlies, blindheid, psychiatrische verschijnselen, zoals psychose, slaapproblemen.

OGEN

- ▶ Droge ogen, rode pijnlijke en/of tranende ogen, wazig zien, vlekken zien, fotofobie.

SCHILDKLIER

- ▶ Hypo- of hyperthyreoïdie.

HART

- ▶ Hartkloppingen, duizeligheid met of zonder flauwvallen, (levensbedreigende) ritmestoornissen, plotselinge hartdood.

MILT

- ▶ Buikpijn door kapselprikkeling door miltvergroting, klachten passend bij anemie, trombopenie en/of leucopenie.

NIEREN

- ▶ Hypercalciëmie/calciurie, nierfalen, nierstenen, rugpijn, hematurie, oligurie.

BEENMERG

- ▶ Pijn, klachten passend bij anemie, trombopenie en/of leucopenie.

DUNNEVEZELNEUROPATHIE

▶ Autonome neuropathie

Duizeligheid, orthostatische klachten, hartritme-
stoornissen, blozen, (nacht)zweten, paresthesieën,
droge mond, seksuele problemen, erectieproblemen,
blaasretentie, incontinentie, maagledigingsproble-
men, darmklachten, diarree, obstipatie.

▶ Sensibele neuropathie

Pijn, gestoorde temperatuurszin, paresthesieën,
allodynie, restless legs.

Figuur: Studio Wiegers

BESCHOUWING

Onze casussen illustreren de verschillen in klinische presentatie en aangedane organen bij sarcoidose.

VERVOLG CASUSSEN

Bij **patiënt A** wezen het acute karakter en de kenmerkende klinische presentatie op het syndroom van Löfgren. Bij deze kenmerkende klinische presentatie is volgens de huidige richtlijnen geen histologische bevestiging noodzakelijk. Omdat er geen functionele stoornissen waren, kreeg patiënt NSAID's ter symptoombestrijding. Ze was na een half jaar klachtenvrij.

Patiënt B had last van vermoeidheid, concentratieproblemen en geheugenproblemen. Een thoraxfoto vanwege een sleutelbeenbreuk gaf uiteindelijk de aanzet tot verwijzing naar de longarts, die de juiste diagnose stelde. In verband met ernstige longfunctiestoornissen kreeg patiënt prednison, 20 mg per dag oraal. Hij bleef onder controle van de longarts. Bij **patiënt C** sloot de longarts toename van sarcoidoseactiviteit uit als oorzaak van de gemelde klachten, die waren toegenomen na het starten van nieuwe medicatie. Aanvullend farmacogenetisch onderzoek toonde een sterk verminderde omzetting van venlafaxine. De daardoor ontstane toxische spiegel was verantwoordelijk voor de toegenomen vermoeidheid en somberheid, niet het onderliggend lijden.²³

De weinig specifieke presentatie en de relatieve onbekendheid in de huisartsenpraktijk maken sarcoidose tot een aandoe-
ning waar je als huisarts niet direct aan zult denken.²⁶ Meestal levert een eerste oriënterend onderzoek niets specifiek op en verdwaalt de diagnostiek daarna snel naar alternatieve verklaringen zoals 'stressgerelateerde problematiek' of 'overgang'. In een Nederlands onderzoek varieerde de *doctor's delay* van 3 maanden tot meer dan 10 jaar.³

Nederland beschikt over een aantal tertiaire expertisecentra voor sarcoidosepatiënten met complexe problematiek. Deze tertiaire centra hebben regionale satellieten in het land, zodat huisartsen in eerste instantie kunnen verwijzen naar het lokale ziekenhuis, waar beoordeeld kan worden of een expertisecentrum ingeschakeld moet worden.²⁷

Het herstelproces begint voor patiënten met het leren accepteren dat ze bepaalde dingen (voorlopig) niet kunnen. Dan maakt het een groot verschil als ze kunnen rekenen op begrip en steun uit hun directe omgeving, inclusief de werkgever. Sarcoidosepatiënten worstelen regelmatig met die erkenning. Het goed informeren van patiënten, naasten, werkgevers en keuringsartsen kan sterk bijdragen aan het herstel, aangepast aan de beperkte mogelijkheden.

CONCLUSIE

Sarcoidose is een multisysteemaandoening. Voor de huisarts begint de diagnose bij eraan denken: goed luisteren, een uitvoerige anamnese en bij een niet-pluisgevoel verwijzen naar de longarts. Wanneer de ziekte een chronisch beloop krijgt, is het goed op de hoogte te zijn van het grillige karakter van de klinische presentatie. In Nederland voert de longarts de regie over diagnostiek en behandeling. ■

LITERATUUR

1. Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of sarcoidosis and its management. *N Engl J Med* 2021;385:1018-32.
2. Arkema EV, Cozier YC. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. *Curr Opin Pulm Med* 2020;26:527-34.
3. Wirnsberger RM, De Vries J, Wouters EF, Drent M. Clinical presentation of sarcoidosis in The Netherlands an epidemiological study. *Neth J Med* 1998;53:53-60.
4. Drent M, Costabel U, Crouser ED, Grunewald J, Bonella F. Misconceptions regarding symptoms of sarcoidosis. *Lancet Respir Med* 2021;9:816-8.
5. Voortman M, Hendriks CM, Elfferich MD, Bonella F, Moller J, De Vries J, et al. The burden of sarcoidosis symptoms from a patient perspective. *Lung* 2019;197:155-61.
6. Voortman M, Stern BJ, Saketkoo LA, Drent M. The burden of neurosarcoidosis: essential approaches to early diagnosis and treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2020;41:641-51.
7. Raats PC. Erythema nodosum. *Huisarts Wet* 2012;55:364-5.
8. Van der Bent SA, Rauwerdink D, Oyen EM, Majier KI, Rustemeyer T, Wolkerstorfer A. Complications of tattoos and permanent makeup: overview and analysis of 308 cases. *J Cosmet Dermatol* 2021;20:3630-41.
9. Voortman M, Fritz D, Vogels OJ, Eftimov F, Van de Beek D, Brouwer MC, et al. Small fiber neuropathy: a disabling and underrecognized syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 2017;23:447-57.
10. Saketkoo LA, Russell AM, Jensen K, Mandizha J, Tavee J, Newton J, et al. Health-related quality of life (HRQoL) in sarcoidosis: diagnosis, management, and health outcomes. *Diagnostics (Basel)* 2021;11:1089.
11. Voortman M, Hendriks CM, Lodder P, Drent M, De Vries J. Quality of life of couples living with sarcoidosis. *Respiration* 2019;98:373-82.
12. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:e26-51.
13. Vermoeidheidsvragenlijst: Fatigue Assessment Scale (FAS). *ILD Care Foundation*.
14. Hendriks C, Drent M, Elfferich M, De Vries J. The Fatigue Assessment Scale: quality and availability in sarcoidosis and other diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2018;24:495-503.
15. Boomsma LJ. Het syndroom van Löfgren: een acute vorm van sarcoïdose. *Huisarts Wet* 2000;43:122-4.
16. Drent M, Elfferich M, Breedveld E, Vries J, Strookappe B. Benefit of wearing an activity tracker in sarcoidosis. *J Pers Med* 2020;10(3):97.
17. Bast A, Semen KO, Drent M. Nutrition and corticosteroids in the treatment of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2018;24:479-86.
18. Kahlmann V, Moor CC, Van Helmond SJ, Mostard RL, Van der Lee ML, Grutters JC, et al. Online mindfulness-based cognitive therapy for fatigue in patients with sarcoidosis (TIRED): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2023;11:265-72.
19. Strookappe B, Saketkoo LA, Elfferich M, Holland A, De Vries J, Knevel T, et al. Physical activity and training in sarcoidosis: review and experience-based recommendations. *Expert Rev Respir Med* 2016;10:1057-68.
20. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2021;58:2004079.
21. Kahlmann V, Janssen Bonas M, Moor CC, Van Moorsel CH, Kool M, Kraaijvanger R, et al. Design of a randomized controlled trial to evaluate effectiveness of methotrexate versus prednisone as first-line treatment for pulmonary sarcoidosis: the PREDMETH study. *BMC Pulm Med* 2020;20:271.
22. Drent M, Strookappe B, Hoitsma E, De Vries J. Consequences of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2015;36:727-37.
23. Drent M, Jessurun NT, Wijnen PA, Bekers O, Bast A. Drug-induced comorbidities in patients with sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2022;28:468-77.
24. Harper LJ, Gerke AK, Wang XF, Ribeiro Neto ML, Baughman RP, Beyer K, et al. Income and other contributors to poor outcomes in US patients with sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:955-64.
25. Hendriks CM, Saketkoo LA, Elfferich MD, De Vries J, Wijnen P, Drent M. Sarcoidosis and work participation: the need to develop a disease-specific core set for assessment of work ability. *Lung* 2019;197:407-13.
26. Judson MA. The management of sarcoidosis in the 2020s by the primary care physician. *Am J Med* 2023;136:534-44.
27. Mostard R. Zorg voor interstitiële longaandoeningen: ILD-netwerk. *ILD Care Today* 2020;13:24-7.

Jans PG, Drent M. Sarcoïdose, een vaak miskende aandoening. *Huisarts Wet* 2023;66:DOI:10.1007/s12445-023-2308-6.
 Arnhem: PGW Jans, huisarts n.p.: p.jans@ramacon.nl. St. Antonius Ziekenhuis, ILD Expertisecentrum, Nieuwegein/Universiteit Maastricht, ILD Care Foundation, Ede: prof. dr. M. Drent, longarts.
 Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.