

Heeft *sarcoïdose* ook invloed op de botsterkte?

DOOR DR. CAROLINE HEIJCKMANN

Sarcoïdose is een multisysteem aandoening, oftewel een ziekte die elk orgaan van het menselijk lichaam kan aantasten en waarvan bovendien de klinische kenmerken bijzonder verschillend kunnen zijn.¹⁻³ Wat betreft de botten zijn er gelocaliseerde bot laesies a.g.v. granuloom vorming (ophopingen van mononucleaire onstekingscellen) beschreven (zie figuur 1), maar ook gegeneraliseerd botverlies in langer bestaande sarcoïdose.^{4,5}



Figuur 1. Botlaesie a.g.v. granulomen in een duim

Er zijn een aantal mechanismen die van invloed zouden kunnen zijn op de veranderingen in het bot bij sarcoïdose. Tengevolge van overproductie van 1,25 dihydroxyvitamin D door de granulomen kan de absorptie van calcium uit de darm zijn toegenomen en kan de botombouw verhoogd zijn.⁶ Daar sarcoïdose een chronische T-cell-gemedieerde inflammatoire ziekte is, zijn de spiegels van interleukine (IL)-6 en tumor necrosis factor (TNF) α toegenomen. Deze cytokines spelen een belangrijke rol in de pathogenese van granulomateuze ziektes,⁷ maar kunnen daarnaast ook de botombouw beïnvloeden.⁸ Verder kunnen ook het langdurig gebruik van corticosteroiden als ook de verminderde fysieke activiteit een negatieve effect op het bot hebben.

Onlangs hebben we een aantal studies beschreven waarin verschillende aspecten van de kwaliteit van bot bij patiënten met een verhoogd risico op secundaire osteoporose door een inflammatoire ziekte (sarcoïdose, M. Crohn of colitis ulcerosa) zijn bestudeerd.⁹⁻¹² In het onderzoek verricht in het Maastricht Universitair Medisch Centrum, in samenwerking met o.a. prof. dr. M. Drent, prof. dr. P. Geusens en prof. dr. J. de Vries, werd onderzoek verricht naar het risico van fracturen bij patiënten met sarcoïdose, gebaseerd op klinische risicofactoren en parameters van botsterkte, zoals een botmineraaldichtheid (BMD) meting, botombouw parameters en morfometrie van de vertebrae (voor de prevalentie van wervelfracturen). Daarnaast werd onderzocht wat de relatie zou zijn tussen kenmerken van ziekte en deze parameters van botsterkte.

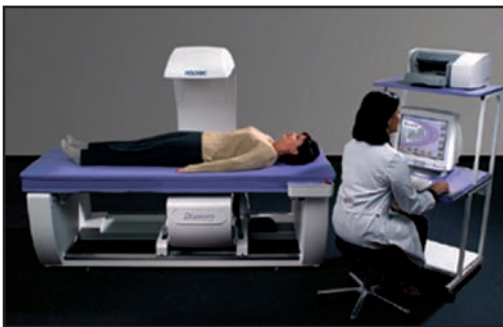
Aan het onderzoek werkten 124 patiënten met sarcoïdose mee. Bij deze patiënten werd de BMD gemeten m.b.v. dubbele foton absorptiometrie (DXA). Daarnaast werden de botombouw parameters bepaald; serum carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen (ICTP) als merker van botresorptie en voor de botformatie het serum procollagen type I amino-terminal propeptide (PINP).



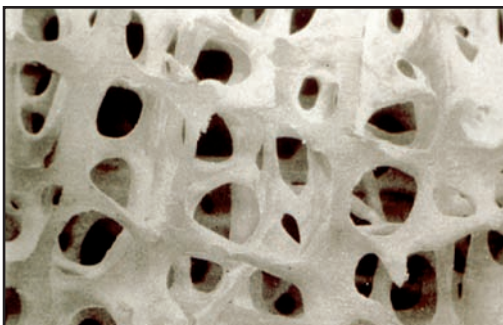
Caroline Heijckmann werd geboren in Eindhoven en groeide op in Sint-Oedenrode. Ze studeerde geneeskunde in Utrecht en begon na haar artsexamen (1993) aan de opleiding tot internist in het

St. Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg. De opleiding werd in 2000 voortgezet in het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC). Sinds mei 2002 werkt ze als internist-endocrinoloog in ziekenhuis Bernhoven in Veghel en Oss. Op 19 december 2007 is ze gepromoveerd op het proefschrift: 'Bone mass and fractures in patients at risk for secondary osteoporosis'. Caroline Heijckmann woont in Veghel, is getrouwd en heeft 4 kinderen.

Klinische risicofactoren werden vastgelegd middels een standaard vragenlijst en parameters van ziekteactiviteit volgens een standaard evaluatie procedure voor elke ziekte. De prevalentie van niet-klinische morfometrische wervelfracturen werd gemeten dmv semiquantitatieve morfometrie analyse van de laterale wervelkolomopname (gemaakt met behulp van dextra, zie figuur 2).¹³



Figuur 2. Botmeting met een DXA scan

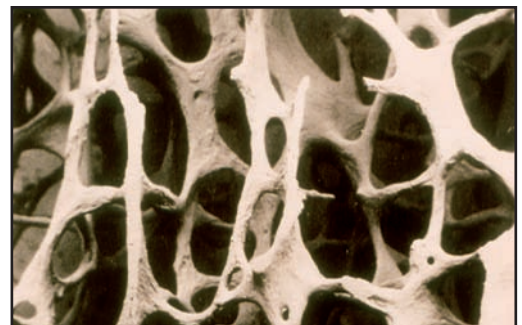


Figuur 3a. Normaal bot: normale botdichtheid, stevige botbalkjes en optimale mineralisatie

De resultaten

Uit het onderzoek is naar voren gekomen dat bij patiënten met sarcoidose de botdichtheid van de heup normaal is, ondanks een verhoogde botombouw. Omdat de botresorptie parameter gerelateerd bleek aan angiotensin convertering enzyme (ACE) en soluble IL-2 receptor (sIL2R) werd geconcludeerd dat een verhoogde botresorptie het resultaat zou kunnen zijn van een verhoogde ziekteactiviteit. Daarnaast werden werveldeformiteiten, suggestief voor fracturen bij een groot aantal patiënten (21%) gevonden. Dit impliceert dat bij sarcoidose een toegenomen botombouw de botkwaliteit meer aantast dan de botdichtheid.

Aangezien er een hoge incidentie van morfometrische werveldeformiteiten werd gevonden in deze patiëntengroep werd er vervolgens na 4 jaar een follow-up studie gedaan om vast te stellen wat het voorkomen zou zijn van nieuwe en progressieve werveldeformiteiten en hoe de botdichtheid zou veranderen gedurende het beloop van sarcoidose. De botdichtheid van de totale groep bleek onveranderd na follow-up, zelfs in de groep met gebruik van corticosteroiden. De prevalentie van werveldeformiteiten bleek echter wel toegenomen van 20 naar 32% in de totale groep, en bij 26% van de patiënten werden één of meer nieuwe of progressieve werveldeformiteiten gediagnosticeerd. Een lage botdichtheid en een familie anamnese met heupfracturen waren geassocieerd aan een verhoogd risico op deze deformaties.



Figuur 3b. Osteoporotisch bot: verminderde botdichtheid, doorbroken botbalkjes en verminderde mineralisatie

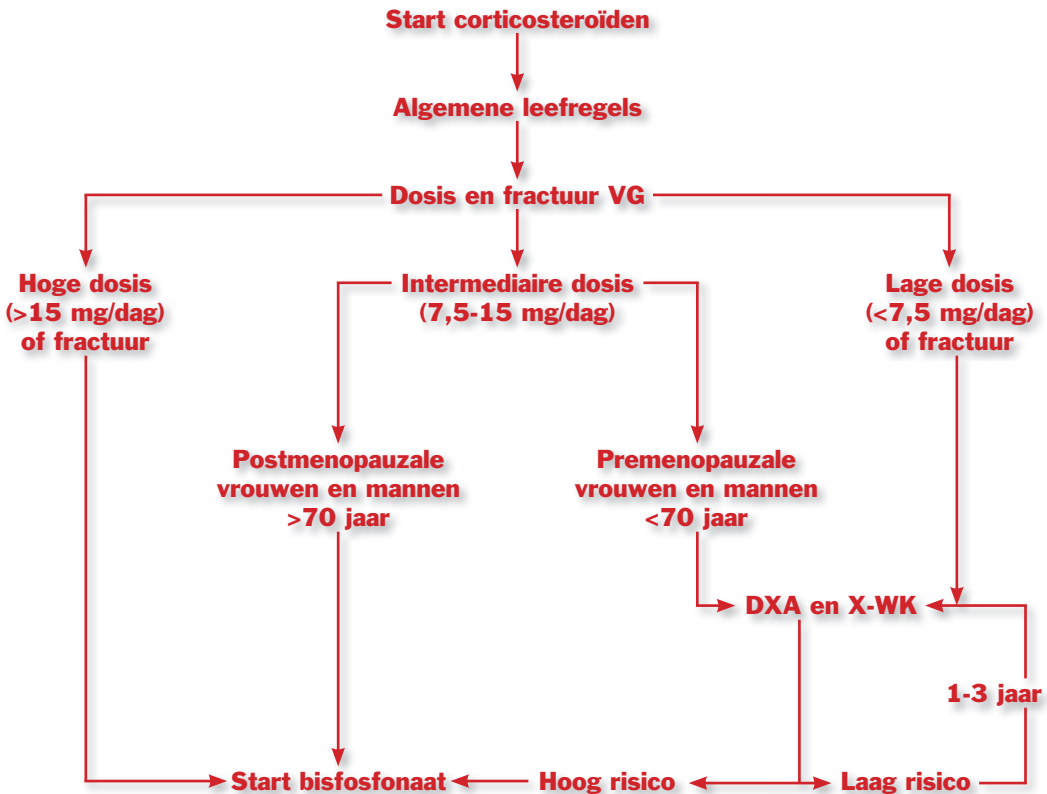
Conclusie

De resultaten van de beschreven studies (zie ook <http://www.ildcare.eu/index.php?id=121>) impliceren dat patiënten met sarcoidose een verminderde botsterkte hebben. Derhalve wordt geadviseerd om aandacht voor osteoporosepreventie, inclusief een grondige anamnese naar risicofactoren, een botmeting en het opsporen van wervelmisvormingen te besteden. Vooral nog is het advies aan deze patiënten om indien de botdichtheid normaal is voldoende calcium via de voeding te nuttigen (1200mg) en uiteraard om voldoende te bewegen, zoals

regelmatig wandelen. Het vitamine D metabolisme kan gestoord zijn bij sarcoidose en daarom zijn vitamine D supplementen alleen aangewezen indien het vitamine D metabolisme normaal is. Bij een verlaagde botdichtheid en/of langdurig gebruik van prednison (>7.5 mg/dag) is preventie van botbreuken met medicatie (zoals bisfosfonaten) geïndiceerd (zie ook figuur 4 en 5).^{14, 15} Studies over de vraag of medicatie, zoals bisfosfonaat, ook nut heeft bij een normale botdichtheid zullen in de toekomst uitgevoerd moeten worden.



Figuur 4. Voorstel behandeling osteoporose bij sarcoidosepatiënten (gebaseerd op CBO richtlijn).



Figuur 5. Voorstel behandeling bij gebruik van corticosteroiden van sarcoidosepatiënten.¹⁵

Referenties

1. Iannuzzi MC, et al. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357:2153-65.
2. Baughman RP, et al. Sarcoidosis. *Lancet* 2003;361:1111-18.
3. Hunninghake GW, 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.
4. Fallon MD, et al. Skeletal sarcoidosis with osteopenia. *Metab Bone Dis Relat Res* 1981;3:171-74.
5. Rottoli P, et al. Alterations in calcium metabolism and bone mineral density in relation to the activity of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1993;10:161-62.
6. Conron M, et al. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:707-13.
7. Girgis RE, et al. Cytokines in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with active pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:71-75.
8. Scheidt-Nave C, et al. Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2032-42.
9. Heijckmann AC, et al. Bone turnover and hip bone mineral density in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2007;24:51-58.
10. Heijckmann AC, et al. Progressive vertebral deformities despite unchanged bone mineral density in patients with sarcoidosis: a 4-year follow-up study. *Osteoporos Int* 2008;19:839-47.
11. Heijckmann AC, et al. High prevalence of morphometric vertebral deformities in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:740-47.
12. Heijckmann AC, et al. Quantitative ultrasound does not identify patients with an inflammatory disease at risk of vertebral deformities. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:72.
13. Genant HK, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48.
14. Geusens PP, et al. Prevention of glucocorticoid osteoporosis: a consensus document of the Dutch Society for Rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2004;63:324-25.
15. Jansen TLThA, Geusens PPMM. Sarcoidosis: joint, muscle and bone involvement. *Eur Respir Mon* 2005;32:210-19.



**NOVEMBER 2008
BESTAAT
SBN 30 JAAR**

**VOOR MEER INFORMATIE ZIE:
WWW.SARCOIDOSE.NL**