

## Samenvatting

Sarcoïdose is een granulomateuze multi-systeemaandoening, waarvan de oorzaak niet bekend is. Patiënten met sarcoïdose kunnen een grote verscheidenheid aan klachten en klinische verschijnselen vertonen. Het merendeel van de patiënten (meer dan 90%) heeft longklachten, zoals kortademigheid, hoesten en benauwdheid. Naast longklachten hebben veel patiënten ogenschijnlijk atypische klachten zoals pijn, vermoeidheid en vegetatieve klachten. Deze atypische klachten hebben tot dusverre weinig aandacht gehad in de medische literatuur, en in vele gevallen lopen deze klachten niet parallel met objectieve tekenen van ziekte-activiteit. Als bijvoorbeeld de longklachten en afwijkingen op de longfoto afgenomen zijn, kunnen klachten van pijn, vermoeidheid en vegetatieve disfunctie persisteren. Onduidelijkheid over de oorzaak van deze klachten leidt vaak tot onbegrip bij arts, patiënt en omgeving.

Wij vonden bij een groot deel van onze sarcoïdosepopulatie een steeds terugkerend klachtenpatroon bestaande uit neuropathische pijn, vermoeidheid en vegetatieve klachten zoals diarree, mictiestoornissen, heftig zweten, erectiestoornissen, droge ogen en mond, wisselend wazig zien en duizeligheid bij overeind komen. Dit klachtenpatroon zou goed kunnen passen bij een dunne vezel neuropathie (small fiber neuropathy, SFN), zodat de hypothese gevormd werd dat SFN een veel voorkomende en tot nog toe niet herkende complicatie van sarcoïdose zou kunnen zijn. Deze hypothese vormde de basis van het in dit proefschrift beschreven onderzoek.

**Hoofdstuk 2** geeft een literatuuroverzicht van de neurologische complicaties van sarcoïdose. Tevens worden mogelijke dilemma's waarmee medici geconfronteerd kunnen worden bij de behandeling van neurosarcoïdose beschreven. Daarnaast worden schema's gepresenteerd, die in de praktijk kunnen worden gebruikt bij de diagnostiek en behandeling van deze gecompliceerde ziekte. Tenslotte is SFN toegevoegd aan de lijst van neurologische complicaties.

In **hoofdstuk 3** wordt een overzicht van de literatuur van SFN gegeven. SFN is een neuropathie welke selectief de dunne gemyeliniseerde en niet-gemyeliniseerde zenuwvezels aantast. De afgelopen jaren is de interesse voor en de herkenning van deze aandoening sterk toegenomen. Patiënten presenteren zich veelal met neuropathische pijnklachten en/of symptomen van autonome disfunctie (vegetatieve klachten). Veel gebruikt neurofysiologisch onderzoek, zoals zenuwgeleidingsonderzoek en electromyografie (EMG), onderzoeken de dikke gemyeliniseerde zenuwvezels en zijn dientengevolge niet afwijkend bij een geïsoleerde SFN. Mede hierdoor konden tot voor kort de ernstig beperkende klachten van patiënten met een SFN niet goed verklaard worden.

De diagnose SFN wordt gesteld op basis van het klachtenpatroon, een normaal EMG en zenuwgeleidingsonderzoek en abnormale bevindingen bij gespecialiseerde tests van de dunne zenuwvezels. Deze laatste tests worden in hoofdstuk 3 uitgebreid beschreven en betreffen onder andere temperatuursensatie drempel onderzoek, histologisch onderzoek van de intra-epidermale zenuwvezels in een huidbiopt en autonoom functie onderzoek. Een onderliggende oorzaak voor SFN wordt vaak niet gevonden, ook niet na uitgebreid aanvullend onderzoek. De behandeling is dan ook meestal symptomatisch, en gericht op verlichting van neuropathische pijn.

SFN is dus veelal idiopathisch, maar komt ook voor bij een aantal immuungemedieerde ziekten zoals vasculitis, ziekte van Sjögren, systemische lupus erythematosus (SLE), het Guillain-Barré syndroom, en in onze ervaring ook bij de ziekte van Wegener en reumatoïde artritis. Er zou dus een gemeenschappelijk immuungemedieerd mechanisme kunnen zijn, dat leidt tot SFN.

SFN gerelateerde symptomen treden bij vele sarcoïdosepatiënten niet parallel op met andere tekenen van ziekte-activiteit, zoals afwijkingen op de longfoto en bloedonderzoek (bijvoorbeeld een verhoogd angiotensin convertend enzyme (ACE)). Daarnaast blijkt de standaardbehandeling bij sarcoïdose met corticosteroïden niet effectief. Dit doet vermoeden dat SFN bij sarcoïdose niet direct veroorzaakt wordt door granuloomvorming. Aan het eind van hoofdstuk 3 wordt een aantal mogelijke pathogenetische mechanismen van SFN besproken, zoals tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  en oxidatieve stress.

Hoewel pijn regelmatig voorkomt bij sarcoïdose is het tot op heden niet systematisch onderzocht. In **hoofdstuk 4** wordt onderzoek beschreven naar het voorkomen van pijn en de impact ervan op de kwaliteit van leven bij sarcoïdose patiënten. Leden van de Nederlandse Sarcoïdose Vereniging (sarcoïdosepatiënten zonder co-morbiditeit) namen deel aan deze studie (n=821). De World Health Organisation Quality of Life vragenlijst (WHOQOL-100; zie appendix) werd ingevuld en ook een vragenlijst gericht op het voorkomen van verschillende typen pijn. Pijn bleek een belangrijk probleem, en kwam voor bij 72% van de onderzochte sarcoïdosepatiënten. Hoewel negatieve gedachten en vermoeidheid gerelateerd bleken aan pijn konden zij de pijn niet verklaren. Een ander onderliggend mechanisme lijkt dus aannemelijk.

Naast pijn klagen veel sarcoïdosepatiënten over vermoeidheid en slaapstoornissen. Recent werd aangetoond dat obstructieve slaap apnoes (OSA) relatief veel voorkomen bij sarcoïdose. Daarnaast worden door sarcoïdosepatiënten ook klachten geuit van dekenintolerantie, pijnlijke benen en rusteloze benen, mogelijk samenhangend met SFN. Al deze symptomen kunnen interfereren met de kwaliteit van de slaap en zouden theoretisch tot vermoeidheid kunnen leiden. Om objectieve en subjectieve

slaapstoornissen te analyseren werd in 46 chronische sarcoïdose patiënten die aangaven vermoeid wakker te worden, slaapanalyse (polysomnografie) verricht, inclusief EMG analyse van de beenbewegingen (**hoofdstuk 5**). Zowel slaapstoornissen (OSA en/of periodic leg movements (PLM)) en restless legs syndrome (RLS) werden gevonden bij meer dan de helft van de onderzochte sarcoïdosepatiënten. Eerder werd al aangetoond dat RLS een eerste teken van SFN kan zijn. De relatie van OSA, PLM en RLS met SFN en vermoeidheid bij sarcoïdose dient nader onderzocht te worden.

Nadat wij ontdekten dat bij sarcoïdosepatiënten zeer frequent een patroon van symptomen suggestief voor SFN optreedt, werd de aanwezigheid van SFN nader onderzocht met behulp van verschillende diagnostische middelen.

In **hoofdstuk 6** wordt een studie beschreven in een populatie van 74 sarcoïdosepatiënten met klachten passend bij een SFN. Al deze patiënten ondergingen een temperatuursensatie drempel onderzoek (temperature threshold testing, TTT), sympathische huidreflex (sympathetic skin response, SSR), zenuwgeleidingsonderzoek en EMG. Bovendien werd bij 31 patiënten cardiovasculair autonoom functie onderzoek (CAFT) verricht. TTT was afwijkend bij 51 van de 74 patiënten (69%), passend bij de klinische diagnose SFN. Dit is in overeenstemming met eerdere studies waar een sensitiviteit van het TTT van 60 tot 85% werd gevonden. Zenuwgeleidingsonderzoek toonde lichte afwijkingen bij 6 van de 74 patiënten; deze 6 hadden allen ook een afwijkend TTT. De SSR was afwezig aan de voet bij 7 van de 74 patiënten. CAFT bleek afwijkend te zijn bij slechts één van de 31 geteste patiënten. Dit is ook in overeenstemming met eerdere onderzoeken waar een lage sensitiviteit van het CAFT werd gevonden bij patiënten met SFN.

De conclusie van deze studie was dat bij een subgroep sarcoïdosepatiënten TTT afwijkingen in overeenstemming met SFN werden gevonden. De diagnostische waarde van SSR en CAFT bleken echter beperkt te zijn.

In **hoofdstuk 7** werd de aanwezigheid van SFN nader onderzocht door het aantal zenuwvezels in een huidbiopt te bepalen (intra-epidermal nerve fiber density, IENFD). Kwantificatie van epidermale zenuwvezels in een huidbiopt is een objectieve en waardevolle methode om SFN aan te tonen. Een afgenomen IENFD blijkt de eerste en enige objectiveerbare afwijking te kunnen zijn bij patiënten met pijnlijke neuropathie. Bij 7 opeenvolgende sarcoïdosepatiënten en 6 leeftijdsgematchte gezonde controles werd een huidbiopt afgenomen en de IENFD bepaald. Een significante afname van de IENFD, passend bij SFN, werd gevonden bij alle 7 patiënten ten opzichte van de 6 gezonde controles.

Diagnostische middelen om SFN te onderzoeken zijn slechts zeer beperkt beschikbaar. Er is dus behoefte aan een eenvoudig te gebruiken instrument om patiënten te screenen op de aanwezigheid van SFN. Hierdoor zou aanvullende diagnostiek gericht geïnitieerd kunnen worden. In **hoofdstuk 8** beschrijven wij de ontwikkeling en validatie van een vragenlijst gericht op het screenen van patiënten met SFN. Een dergelijke vragenlijst kan naast diagnostische doeleinden in de klinische setting ook gebruikt worden voor wetenschappelijke doelen, bijvoorbeeld voor prevalentie studies, natuurlijk beloop studies en therapeutische trials.

In een groep van 84 sarcoïdosepatiënten werd op basis van een uitgebreide klachten analyse een korte en eenvoudig af te nemen vragenlijst ontwikkeld, de Small Fiber Neuropathy Screening List (SFNSL). Afkapwaarden werden bepaald aan de hand van TTT resultaten. Vervolgens werd in een andere groep van 55 sarcoïdosepatiënten de SFNSL opnieuw gevalideerd. Dezelfde afkapwaarden bleken toepasbaar. De interne consistentie van de SFNSL was goed (Cronbach's alpha 0.90). Bovendien toonde exploratieve factoranalyse dat de SFNSL slechts 1 onderliggende factor meet. Deze resultaten ondersteunen sterk het concept van SFN als een uniforme ziekte-entiteit en maken een onderliggende psychogene factor erg onwaarschijnlijk.

Naast vermoeidheid en perifere pijn hebben veel sarcoïdosepatiënten symptomen die gerelateerd kunnen worden aan cardiale autonome disfunctie, zoals orthostatische intolerantie, herhaaldelijk flauwvallen onder de douche, of pijn in het kleeerhanger gebied bij staan. Echter, zoals beschreven in hoofdstuk 5, is CAFT normaal bij een groot deel van hen. Herkenning van cardiale autonome disfunctie is van belang aangezien dit cardiale arrhythmieën kan induceren en een sterke voorspeller lijkt van morbiditeit en ook mortaliteit. In **hoofdstuk 9** beschrijven wij de analyse van cardiale sympathetische innervatie met behulp van  $^{123}\text{I}$ -MIBG (metaiodobenzylguanidine) cardiale scintigraphy bij sarcoïdose patiënten. Cardiale sympathische disfunctie bleek inderdaad gerelateerd aan de aanwezigheid van SFN. De mogelijke prognostische en therapeutische implicaties van cardiale sympathische disfunctie behoeft nader onderzoek.

Bij het ontstaan van sarcoïdose spelen genetische factoren een belangrijke rol. Er is een associatie gevonden met het human leucocyte antigen (HLA), met name het DQB1 gen. In **hoofdstuk 10** wordt de analyse naar de associatie tussen HLA en SFN in sarcoïdose beschreven. Laag resolutie HLA typering werd toegepast bij 103 sarcoïdosepatiënten met serologische en moleculaire methoden, hoog resolutie DQB1 werd verkregen door sequence-based typering. De aanwezigheid van SFN werd geanalyseerd middels TTT. Een afwijkend TTT werd gevonden bij 67 patiënten (SFN+), 36 patiënten hadden een normaal TTT (SFN-). Vergelijking van HLA typering van SFN+ patiënten, SFN- patiënten en controles toonde een significante toename van HLA

klasse II allel DQB1\*0602 bij SFN+ patiënten vergeleken met controles. Ook werden verschillen gevonden in ziekte-progressie. Binnen de SFN+ groep had een hoger percentage persisterende ziekte-activiteit vergeleken met de SFN- groep. Dit betekent dat zowel de aanwezigheid van DQB1\*0602 als het optreden van SFN bij sarcoïdosepatiënten gerelateerd zouden kunnen zijn aan een ernstiger beloop van de ziekte.

Hoewel patiënten aangeven baat te hebben bij de wetenschap dat SFN een groot deel van hun klachten kan verklaren, zijn de klachten vaak zo ernstig dat ontwikkeling van een effectieve therapie van groot belang is. Corticosteroïden en methotrexaat, de hoekstenen van de therapie bij sarcoïdose, lijken niet werkzaam bij SFN (eigen ervaring). Dientengevolge is de behandeling voornamelijk symptomatisch en gericht op vermindering van neuropathische pijn. Echter, de meeste effectieve medicamenten reduceren de pijnintensiteit slechts met 30-50%. Een dergelijke reductie voldoet meestal niet aan de verwachting van de patiënt. Goede behandeling van autonome disfunctie is zometeen nog moeilijker. In **hoofdstuk 11** beschrijven wij een patiënt met zeer ernstige SFN gepaard gaande met autonome disfunctie. Deze patiënt werd experimenteel behandeld met infliximab, een anti-TNF- $\alpha$  therapie. Zijn symptomen verdwenen geheel, en afwijkingen bij TTT en CAFT verbeterden opmerkelijk na de therapie. Bovendien heeft hij zijn werkzaamheden volledig kunnen hervatten.

Dit voorbeeld toont twee belangrijke zaken. Ten eerste blijkt SFN reversibel te kunnen zijn, zelfs in ernstige gevallen. Ten tweede toont het dat TNF- $\alpha$  een cruciaal cytokine in de pathogenese van SFN bij sarcoïdose, en eventueel ook bij andere immuungemedieerde inflammatoire ziekten, zou kunnen zijn. TNF- $\alpha$  is belangrijk bij de ontwikkeling van neuropathische pijn, en is gerelateerd aan ziekte-activiteit bij het Guillain-Barré syndroom. Bovendien, zoals eerder vermeld, blijkt SFN vaak voor te komen bij andere immuungemedieerde ziekten. Een gemeenschappelijk mechanisme leidend tot SFN lijkt dus aannemelijk. Mogelijk dat dit gemeenschappelijke mechanisme gerelateerd is aan cytokineproductie.

Dit proefschrift beschrijft het spectrum van neurologische complicaties van sarcoïdose. Een niet eerder aangetoonde complicatie is SFN. Symptomen die tot nog toe niet goed konden worden verklaard, blijken te berusten op de aanwezigheid van SFN. Herkenning hiervan is van belang, omdat patiënten aangeven baat te hebben bij een goede verklaring van hun klachten. De verschillende aspecten van SFN bij sarcoïdose worden besproken, inclusief pijn, slaapstoornissen, en autonome cardiale disfunctie. Met name deze laatste aspecten zouden prognostische en therapeutische implicaties kunnen hebben. Dit behoeft nader onderzoek in longitudinale, prognostische studies. Een SFN vragenlijst werd ontwikkeld en gevalideerd. Deze lijst is eenvoudig toepasbaar en vergt

weinig tijd. In de klinische praktijk kan de vragenlijst als screeningsinstrument gebruikt worden. Daarnaast is deze lijst ook bruikbaar voor wetenschappelijke doeleinden in toekomstige studies. HLA typering toonde aan dat de aanwezigheid van HLA-DQB1\*0602 gerelateerd was aan de aanwezigheid van TTT afwijkingen en aan een ernstiger beloop van de ziekte. Tenslotte bleek een patiënt met ernstige SFN volledig van zijn klachten te herstellen na behandeling anti-TNF- $\alpha$  therapie. Dit opent de discussie over de mogelijke pathofysiologie van SFN gerelateerd aan sarcoïdose, en roept vele vragen op, welke interessant zijn voor verder wetenschappelijk onderzoek.