Maastricht University

# The burden of neurosarcoidosis and small fiber neuropathy associated symptoms

Citation for published version (APA):

Voortman, M. (2019). *The burden of neurosarcoidosis and small fiber neuropathy associated symptoms*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. ProefschriftMaken Maastricht. https://doi.org/10.26481/dis.20191129mv

**Document status and date:**
Published: 01/01/2019

**DOI:**
10.26481/dis.20191129mv

**Document Version:**
Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

• A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
• The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
• The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

Link to publication

**General rights**
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

• Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
• You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
• You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the “Taverne” license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

**Take down policy**
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 17 Apr. 2024

# Samenvatting

## Inleiding

Sarcoïdose is een inflammatoire multisysteem aandoening, gekenmerkt door de vorming van niet-necrotiserende granulomen in verschillende organen [1, 2]. Ieder orgaan kan bij het ziekteproces betrokken zijn, waarvan de lymfeklieren en longen het vaakst zijn aangedaan. Betrokkenheid van het zenuwstelsel, oftewel neurosarcoïdose, wordt gezien in ongeveer 5% van de patiënten [3-5]. In autopsie studies wordt een prevalentie tot 25-50% beschreven [6, 7]. De oorzaak van de ziekte is tot op heden nog steeds niet geheel opgehelderd, maar lijkt een combinatie van te zijn van een genetische predispositie leidend tot een uit de hand gelopen immuunrespons als reactie op omgevingsfactoren (infectieuze triggers, metaaldeeltjes, silica, of bestrijdingsmiddelen) of lichaamsvreemde stoffen (zoals inkt in tatoeages, en siliconen bevattende protheses). Sarcoïdose komt overal ter wereld voor, zowel bij mannen als vrouwen als in alle rassen, met een predispositie voor relatief jongere mensen (24-45 jaar) [1]. De epidemiologie van sarcoïdose wordt wel beïnvloed door ras en geslacht. De incidentie van sarcoïdose is hoger bij negroïde mensen, in vergelijking met blanken. Bovendien presenteren zij zich vaker met ernstigere orgaanbetrokkenheid leidend tot een hogere mortaliteit en slechtere prognose [8-10]. De prevalentie van de verschillende sarcoïdosemanifestaties verschilt per ras en geslacht. Oculaire, hepatogene en beenmergbetrokkenheid alsmede ernstigere pulmonale sarcoïdose komen vaker voor bij negroïde dan blanke sarcoïdosepatiënten, terwijl hypercalciëmie meer voorkomt bij blanken [3]. Hypercalciëmie, pulmonale en cardiale sarcoïdose komen meer voor bij mannen en erythema nodosum, oculaire en hepatogene sarcoïdose meer bij vrouwen [3, 11].
De klinische presentatie, het natuurlijk beloop en de prognose zijn erg variabel en onvoorspelbaar [2]. Afhankelijk van de aangedane orgaansystemen en de ernst van granulomateuze inflammatie kunnen sarcoïdosepatiënten zich met verschillende symptomen presenteren. Naast orgaan-specifieke symptomen hebben sarcoïdosepatiënten frequent last van invaliderende niet-specifieke, niet orgaan-gerelateerde symptomen [12-14], zoals vermoeidheid, depressieve symptomen, pijn, angst en cognitieve problemen (geheugen- en concentratiestoornissen) leidend tot afname van kwaliteit van leven (KvL) [14-21].

Dit proefschrift is opgedeeld in twee delen:
De studies die in het eerste deel van dit proefschrift beschreven worden hebben als doel de prevalentie van de verschillende neurosarcoïdose manifestaties te beschrijven en de invloed van geslacht en ras hierop. Daarnaast was het doel om het cognitief functioneren in deze patiëntenpopulatie in kaart te brengen.
De studies die in het tweede deel beschreven worden hebben als doel om de niet orgaan-gerelateerde, niet-specifieke symptomen verder in kaart te brengen (dunne vezelneuropathie geassocieerde symptomen, moeheid, cognitief falen, depressieve symptomen, angst) en de invloed op de kwaliteit van leven van zowel sarcoïdosepatiënten als hun partners.

Overzicht bevindingen

**Hoofdstuk 1** geeft een algemene inleiding en overzicht van de epidemiologie en pathogenese van sarcoïdose en de klinische presentatie van neurosarcoïdose en de niet-specifieke klachten bij sarcoïdose. Daarnaast wordt er een samenvatting gegeven van de behandelopties van neurosarcoïdose en van de niet-specifieke symptomen vermoeidheid en dunne vezelneuropathie geassocieerde symptomen.

**Hoofdstuk 2** bevat een overzicht van de huidige literatuur gegeven met betrekking tot neurosarcoïdose. De klinische presentatie is heterogeen, de meeste patiënten presenteren zich met hersenzenuwuitval, hoofdpijn of sensorische uitval. De diagnose neurosarcoïdose wordt gesteld o.b.v. classificatie criteria. In deze criteria is histopathologisch bewijs van niet-necrotiserende granulomen buiten het zenuwstelsel van cruciaal belang. Radiologische afwijkingen bij neuro-imaging zijn aspecifiek. Er zijn helaas geen biomarkers beschikbaar die specifiek genoeg zijn om sarcoïdose vast te stellen. Ondanks het starten van immunosuppressieve behandeling blijft nog steeds één derde van de neurosarcoïdosepatiënten stabiel of vertonen progressie van de ziekte. Het diagnosticeren en behandelen van neurosarcoïdosepatiënten blijft een uitdaging. Lange termijn studies zijn noodzakelijk om de sensitiviteit en specificiteit van de verschillende diagnostische onderzoeken alsmede de diagnostische criteria te evalueren. Daarnaast is het noodzakelijk om studies te verrichten om de prognose en de optimale behandelstrategie te bepalen.

**Hoofstuk 3** geeft de resultaten weer van het onderzoek naar neurosarcoïdose manifestaties met de invloed van ras en geslacht en de behandelstrategieën in een Nederlandse neurosarcoïdose populatie. In een multicenter observationele studie werden 194 neurosarcoïdosepatiënten geïncludeerd van twee tertiaire verwijscentra, het ILD Expertisecentrum in het St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein en Amsterdam Universitair Medisch Centrum in Nederland alsmede deelnemers aan het Neurosarcoïdose register in Nederland. De meest voorkomende neurosarcoïdosemanifestaties zijn chronische meningitis (41%), hersenzenuw dysfunctie (39%), myelopathie (28%) en intracerebrale pathologie (26%). Leeftijd, geslacht en ras hadden geen invloed op de verschillende neurosarcoïdosemanifestaties behalve perifere neuropathie. Deze komt meer voor bij mannen dan bij vrouwen (21% versus 10%). De meeste neurosarcoïdosepatiënten werden behandeld met prednison (89%), methotrexaat (46%) of infliximab (21%). Totaal kregen 102 patiënten (53%) $2^{e}$ of $3^{e}$ lijnsbehandeling. Meer dan de helft van de patiënten werden met meerdere immunosuppressiva tegelijkertijd behandeld.

**Hoofdstuk 4** beschrijft de resultaten van de studie naar cognitief falen van neurosarcoïdosepatiënten, waarbij een vergelijking gemaakt wordt met een algemene sarcoïdosepopulatie. Cognitief falen is geassocieerd met geheugen- en concentratieproblemen. Om cognitief falen in de kaart te brengen hebben we gebruik gemaakt van de Cognitive Failure Questionnaire (CFQ). Een cross-sectioneel webgebaseerd onderzoek werd verricht onder 131 Nederlandse neurosarcoïdosepatiënten. De gemiddelde CFQ-score was significant hoger in de neurosarcoïdose populatie (45.6±20.7) dan in de algemene sarcoïdose populatie (36.2±15.9; $p<0.0001$). Hoge CFQ-scores (≥43) werden gevonden bij 55.7% van de neurosarcoïdose patiënten t.o.v. 33.9% van de algemene

sarcoïdose populatie ($p<0.0001$). De Fatigue Assessment Scale (FAS) score (OR 21.4) en de Small Fiber Neuropathy Screenings List (SFNSL) score (OR 4.3) zijn de sterkste positieve voorspellers voor een hoge CFQ-score. Cognitief falen is een significant probleem bij neurosarcoïdosepatiënten.

**Hoofdstuk 5** geeft een overzicht van de huidige literatuur met betrekking tot de diagnostiek en behandeling van neurosarcoïdose, inclusief dunne vezelneuropathie (DVN). De klinische manifestatie en het beloop van neurosarcoïdose zijn variabel. Hoewel neurosarcoïdose optreedt bij ongeveer 10% van de sarcoïdosepatiënten, kan dit leiden tot aanzienlijke morbiditeit en zelfs soms mortaliteit. Recente richtlijnen hebben de criteria voor de diagnose neurosarcoïdose verder verduidelijkt. Er zijn echter nog geen duidelijke richtlijnen over bij wie, wanneer en hoe behandeling te starten. Het starten van behandeling hangt af van de presentatie, uitgebreidheid en ernst van de neurosarcoïdose. Qua evidence-based behandeling zijn er slechts enkele gerandomiseerde, gecontroleerde studies verricht. Vandaar dat er, in de huidige literatuur, aspecten ten aanzien van de behandeling van (neuro)sarcoïdose nog niet duidelijk uitgezocht zijn. Een multidisciplinaire benadering in de behandeling van sarcoïdose wordt sterk aanbevolen.

**Hoofdstuk 6** geeft een overzicht van de huidige literatuur over DVN. DVN veroorzaakt een hoge morbiditeit vanwege invaliderende symptomen die de KvL beïnvloeden. Patiënten kunnen baat hebben bij het diagnosticeren van DVN, zelfs als er geen specifieke oorzaak gevonden kan worden en er nog geen specifieke behandeling beschikbaar is. Er zijn diagnostische criteria voorgesteld, echter is er geen gouden standaard en elke diagnostische test heeft zijn beperkingen. De diagnose DVN vereist een combinatie van typische symptomen, abnormale bevindingen bij de neurologische test(en) en de afwezigheid van dikke vezel betrokkenheid. Clinici dienen op de hoogte te zijn van overlappende symptomen zijn tussen DVN en fibromyalgie. Behandeling van DVN is vaak lastig, zelfs wanneer de onderliggende oorzaak geïdentificeerd is en deze adequaat behandeld wordt. Helaas is vaak alleen symptomatische behandeling mogelijk middels neuropathische pijnstilling. Bewustzijn van DVN en de hieraan gerelateerde symptomen is van groot belang. Richtlijnen voor de juiste diagnostische work-up met behulp van een stapsgewijze benadering met een combinatie van diagnostische testen zijn noodzakelijk.

**Hoofdstuk 7** geeft de resultaten weer van het onderzoek naar de minimal important difference (MID) van de SFNSL. De MID is de kleinste verandering in een score op een vragenlijst die klinisch relevant is voor de patiënt. Eerdere studies hebben aangetoond dat 40-60% van de patiënten met sarcoïdose aan DVN geassocieerde symptomen lijdt, wat de KvL aanzienlijk beïnvloedt. Het nut van een vragenlijst in de klinische praktijk en wetenschappelijk onderzoek is mede afhankelijk van de interpreteerbaarheid. Ter bepaling van deze interpreteerbaarheid is het noodzakelijk om de smallest detectable change (SDC) en de minimal important difference (MID) te weten. Patiënten met neurosarcoïdose en/of sarcoïdose geassocieerde DVN-symptomen ($n=138$) die aangemeld waren in het online Nederlandse neurosarcoïdose register hebben geparticipeerd in een prospectieve, longitudinale studie. De SFNSL werd zowel aan het begin als na 6 maanden follow-up door 89 van de 138 patiënten voltooid. De MID van de SFNSL is 3.5 punt voor een klinisch relevante verandering in 6

maanden tijd. De MID kan gebruikt worden in de follow-up en behandeling van DVN-geassocieerde symptomen bij patiënten met sarcoïdose, hoewel met enige voorzichtigheid, aangezien de SDC hoger bleek dan de MID.

**Hoofdstuk 8** beschrijft de de ziektelast vanuit Europees patiënten perspectief die veroorzaakt wordt door sarcoïdose-geassocieerde symptomen. De klinische manifestaties van sarcoïdose variëren sterk, afhankelijk van de intensiteit van de inflammatie en aangedane organen. Een cross-sectioneel, webgebaseerd onderzoek naar klachten (zowel orgaan-gerelateerd en niet-specifieke, niet-orgaangerelateerd) werd uitgevoerd onder sarcoïdosepatiënten in Denemarken, Duitsland en Nederland. De survey werd ingevuld door 1072 sarcoïdose patiënten (152 Denen, 532 Duitsers en 388 Nederlanders). Bijna alle patiënten rapporteerden sarcoïdose-geassocieerde klachten (zowel orgaan-gerelateerd en niet-specifiek, niet-orgaangerelateerd). Moeheid wordt gemeld door vrijwel alle patiënten (90%), gevolgd door DVN-geassocieerde (86%) en pulmonale symptomen (72.4%). Meer dan 50% van de patiënten werd behandeld met prednison, wat vergelijkbaar was in alle 3 de landen. De $2^{e}$ en $3^{e}$ lijns behandeling verschilt daarentegen significant tussen Denemarken, Duitsland en Nederland. Sarcoïdosepatiënten in Denemarken, Duitsland en Nederland presenteren zich met vergelijkbare orgaan-gerelateerde en niet-specifieke, niet-orgaan gerelateerde klachten.

**Hoofdstuk 9** beschrijft een onderzoek naar de KvL bij zowel sarcoïdosepatiënten als hun partners. De gevolgen van sarcoïdose zijn uitgebreid en de symptoombelasting heeft grote invloed op de KvL van patiënten. De KvL van paren die leven met sarcoïdose is echter nog niet onderzocht. Sarcoïdosepatiënten, bekend in het Maastrichts Universitair Medisch Centrum (n=443) en hun partners (n=208) werden geïncludeerd in de studie. Zij hebben meerdere vragenlijsten ingevuld, waaronder de World Health Organization Quality of Life – BREF (WHOQOL–BREF), FAS, SFNSL en CFQ. De KvL van de partners en van sarcoïdosepatiënten was verminderd in vergelijking met de gezonde controles (partners in mindere mate dan patiënten), vooral met betrekking tot het domein lichamelijke gezondheid. Alle bestudeerde niet-specifieke symptomen, evenals sociale steun, voorspelde één of meer KvL domeinen van de sarcoïdosepatiënten, maar deze factoren voorspelden de KvL van de partners niet. Bij de behandeling van sarcoïdose is het belangrijk om niet alleen de patiënten centraal centraal te stellen, maar ook hun partners daarbij te betrekken.

**Hoofdstuk 10** bevat de Engelstalige samenvatting met daarin de belangrijkste bevindingen van de onderzoeken beschreven in dit proefschrift, een algemene discussie en de hieruit voortkomende mogelijkheden voor toekomstig onderzoek. Dit proefschrift beschrijft de prevalentie en de ziektelast van neurosarcoïdose en de niet-specifieke symptomen, waaronder DVN. Ondanks dat de ziektelast hoog blijkt te zijn onder sarcoïdosepatiënten, met name veroorzaakt door niet-specifieke symptomen, zoals DVN geassocieerde symptomen, moeheid, en cognitieve problemen, bestaan tot op heden geen richtlijnen voor de wijze van het in kaart brengen van deze beperkingen bij sarcoïdose. Ook de behandeling van zowel neurosarcoïdose als DVN zijn lastig mede door het ontbreken van goede richtlijnen. In dit proefschrift is getracht een begin te maken met de ontwikkeling van een richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van neurosarcoïdose. Door middel van de bepaling van de minimaal relevante verandering (MID, minimal

important difference) op de DVN-vragenlijst heeft dit proefschrift bijgedragen aan de interpreteerbaarheid van het effect van behandeling op de klachten van de patiënten.

Voor patiënten is het cruciaal dat de voor de dokter vaak vage klachten serieus worden genomen aangezien deze een enorme invloed op de KvL hebben. Toekomstig wetenschappelijk is onderzoek noodzakelijk om te bepalen welke diagnostische modaliteiten en behandeling het meest optimaal is voor de verschillende neurosarcoïdose manifestaties. Daarnaast dient een adequaat diagnostisch stappenplan te worden ontwikkeld voor de diagnostiek van DVN, alsmede adequate behandelingsopties. Ook al heeft sarcoïdose en dunne vezelneuropathie een enorme impact, zijn er helaas tot op heden geen goede behandelopties voorhanden. Ter bevordering van uitbreiding van de behandelopties is internationale samenwerking, inclusief samenwerking met patiëntenorganisaties van groot belang. Altijd dient hierbij het belang en daarmee verbetering van de KvL en verminderen van de ziektelast van de patiënt voorop te staan.

Referenties


1. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al. Sarcoidosis. Lancet. 2014;383(9923):1155-67.
2. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(2):736-55.
3. Judson MA, Boan AD, Lackland DT. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2012;29(2):119-27.
4. Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. BMC Neurol. 2016;16(1):220.
5. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Characteristics and long-term outcome of neurosarcoidosis: a population-based study from 1976-2013. Neuroepidemiology. 2017;48(3-4):87-94.
6. Joseph FG, Scolding NJ. Sarcoidosis of the nervous system. Pract Neurol. 2007;7(4):234-44.
7. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. N Engl J Med. 2007;357(21):2153-65.
8. Mirsaeidi M, Machado RF, Schraufnagel D, et al. Racial difference in sarcoidosis mortality in the United States. Chest. 2015;147(2):438-49.
9. Kirkil G, Lower EE, Baughman RP. Predictors of mortality in pulmonary sarcoidosis. Chest. 2018;153(1):105-13.
10. Gerke AK, Judson MA, Cozier YC, et al. Disease burden and variability in sarcoidosis. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(Supplement_6):S421-S8.
11. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Influence of gender on epidemiology and clinical manifestations of sarcoidosis: a population-based retrospective cohort study 1976-2013. Lung. 2017;195(1):87-91.
12. Hoitsma E, De Vries J, van Santen-Hoeufft M, et al. Impact of pain in a Dutch sarcoidosis patient population. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2003;20(1):33-9.
13. Hendriks C, Drent M, De Kleijn W, et al. Everyday cognitive failure and depressive symptoms predict fatigue in sarcoidosis: a prospective follow-up study. Respir Med. 2018;138S:S24-S30.
14. Drent M, Strookappe B, Hoitsma E, De Vries J. Consequences of sarcoidosis. Clin Chest Med. 2015;36(4):727-37.
15. Wirnsberger RM, de Vries J, Breteler MH, et al. Evaluation of quality of life in sarcoidosis patients. Respir Med. 1998;92(5):750-6.
16. Michielsen HJ, Peros-Golubicic T, Drent M, De Vries J. Relationship between symptoms and quality of life in a sarcoidosis population. Respiration. 2007;74(4):401-5.
17. Michielsen HJ, Drent M, Peros-Golubicic T, De Vries J. Fatigue is associated with quality of life in sarcoidosis patients. Chest. 2006;130(4):989-94.
18. Jastrzebski D, Ziora D, Lubecki M, et al. Fatigue in sarcoidosis and exercise tolerance, dyspnea, and quality of life. Adv Exp Med Biol. 2015;833:31-6.
19. Drent M, Wirnsberger RM, Breteler MH, et al. Quality of life and depressive symptoms in patients suffering from sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 1998;15(1):59-66.
20. Drent M, Marcellis R, Lenssen A, De Vries J. Association between physical functions and quality of life in sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2014;31(2):117-28.
21. Aggarwal AN, Sahu KK, Gupta D. Fatigue and health-related quality of life in patients with pulmonary sarcoidosis treated by oral corticosteroids. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2016;33(2):124-9.