

# Small fiber neuropathy : a novel finding in sarcoidosis

Citation for published version (APA):

Hoitsma, E. (2005). *Small fiber neuropathy : a novel finding in sarcoidosis*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20050225eh>

## Document status and date:

Published: 01/01/2005

## DOI:

[10.26481/dis.20050225eh](https://doi.org/10.26481/dis.20050225eh)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Chapter 12

### Summary, general discussion and directions for future studies



## Summary

Sarcoidosis patients exhibit a broad variety of clinical features. Besides pulmonary symptoms which generally reflect disease activity, many patients present with symptoms such as pain, fatigue and autonomic dysfunction. So far, these symptoms have had little attention in the sarcoidosis literature, and have remained an enigma to physicians. We found that many of these apparently non-specific symptoms could be related to small fiber neuropathy (SFN) with autonomic involvement. This observation was the motive for this thesis.

First a literature search was performed. In **chapter 2** the existing literature regarding neurosarcoidosis was reviewed to provide an overview of the present knowledge and dilemmas clinicians are faced with in the diagnostic work-up and treatment of patients suffering from this complicated disease. In this chapter an approach for the diagnosis of neurosarcoidosis as well as treatment strategies are proposed. Furthermore, our novel observation SFN in sarcoidosis was added to the list of neurological complications attributable to this disease.

**Chapter 3** reviews the literature regarding what is known about SFN. SFN is a neuropathy selectively involving small diameter myelinated and unmyelinated nerve fibers. Interest in this disorder has considerably increased during the past few years. Clinical presentation consists of peripheral pain and/or symptoms of autonomic dysfunction. Routine electrodiagnostic studies, which primarily test large myelinated fiber function, are generally normal in these patients. Therefore, the disorder SFN has been an enigma to practitioners because of the unexplained contrast between severe pain in the extremities and a paucity of neurological and electrophysiological findings. Diagnosis is achieved based on clinical features, normal nerve conduction studies, and abnormal specialized tests of small nerve fibers. Among others, these tests include assessment of epidermal nerve fiber density in skin biopsy, temperature sensation tests for sensory fibers and sudomotor and cardiovascular function testing (CAFT) for autonomic fibers. Unless an underlying disease is identified, treatment usually is symptomatic and directed towards alleviation of neuropathic pain.

SFN is often idiopathic, however, it occurs relatively frequently in several immune mediated diseases such as vasculitis,<sup>1,2</sup> Sjögren's disease,<sup>3</sup> systemic lupus erythematosus (SLE),<sup>4,5</sup> Guillain-Barré syndrome<sup>6,7</sup> and to our own experience SFN occurs also in Wegener's disease, and rheumatoid arthritis. Accordingly, it was hypothesized that in immune mediated diseases there might be a common pathway causing SFN. In sarcoidosis, SFN related symptoms not always occur parallel with disease activity assessed by general used diagnostic procedures and it does not seem to respond to

corticosteroids. In line with this, it is reasonable to assume that SFN in sarcoidosis is not directly caused by granuloma formation. Finally, we discussed candidate mechanisms involved in the pathogenesis of SFN including tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and oxidative stress.

Although pain is prevalent in sarcoidosis, this has never been studied systematically. The study described in **chapter 4** was aimed to evaluate the presence and impact of pain in sarcoidosis. Members of the Dutch Sarcoidosis Society without co-morbidity (n=821) participated in this study. The World Health Organisation Quality of Life assessment instrument (WHOQOL-100; see appendix) was completed, as well as a symptom inventory questionnaire addressing the presence of various categories of pain. Pain appeared to be a major problem in sarcoidosis, occurring in up to 72% of the studied sarcoidosis patients. Although negative feelings and fatigue were found to be related to pain, it could not fully explain pain.

Besides pain, many sarcoidosis patients suffer from fatigue<sup>8,9</sup> and sleep disturbances. Recently, it was demonstrated that obstructive sleep apnea (OSA) is rather common in sarcoidosis.<sup>10</sup> Moreover, sheet intolerance, painful legs and restless legs are frequently reported in sarcoidosis patients. Remarkably, restless legs syndrome (RLS) may be an early feature of SFN.<sup>11,12</sup> These symptoms might interfere with sleep quality. In order to determine the relationship between objective and subjective sleep disturbance in **chapter 5** full polysomnography, including leg EMG analysis, was performed in 46 chronic sarcoidosis patients indicating awakening unrefreshed in the morning. Both sleep disturbance (OSA and/or periodic leg movement (PLM)) and RLS were found in more than half of the studied sarcoidosis patients. Its relation with SFN and fatigue needs further exploration.

After we discovered a frequent occurring symptom pattern, consisting of peripheral pain accompanied by symptoms of autonomic dysfunction, suggestive of SFN, we established the presence of SFN using various types of testing.

In **chapter 6** various electrophysiological tests were used to assess the presence of SFN. Seventy-four sarcoidosis patients complaining of symptoms suggestive of SFN underwent temperature threshold testing (TTT) to assess thresholds for warm and cold sensation as well as for heat pain, sympathetic skin responses (SSR), nerve conduction studies and concentric needle electromyography. Furthermore, in 31 patients, CAFT was carried out. TTT revealed abnormalities in 51 of the 74 patients (69%), consistent with our clinical observation. This observation was in accordance with former studies that have also found sensitivity rates of TTT varying from 60 to 85%.<sup>13-17</sup> Nerve conduction studies in the legs showed slightly abnormal results in 6 of the 74 patients,

all of these had abnormal TTT results. The SSR was absent at the foot in 7 of the 74 patients. CAFT was abnormal in only a single case of the 31 tested patients, which is in accordance with data from others reporting low sensitivity of CAFT in SFN.<sup>14,18</sup>

In conclusion, we found in a subgroup of sarcoidosis patients TTT abnormalities suggestive of SFN. SSR and cardiovascular autonomic testing appeared to be of little diagnostic value.

In **chapter 7** the presence of SFN was further explored by obtaining skin biopsy specimens. Quantification of epidermal nerves in skin biopsies is an objective and valuable method to detect SFN. Reduced intraepidermal nerve fiber density (IENFD) can be the first and only detectable abnormality in patients with painful neuropathy. In 7 consecutive sarcoidosis patients and 6 age matched healthy controls IENFD in punch biopsies of the skin was determined. Reduced IENFD was found in all 7 patients compared to 6 healthy controls, consistent with the presence of SFN in these patients.

In clinical practice there is a need for an easily administered instrument to assess SFN which can be applied to all patients with suspicion of the disorder. In **chapter 8** we describe the development and validation of a questionnaire to screen for the presence of SFN. Such a questionnaire is aimed to be useful in clinical assessment, for research assessing prevalence and natural course and in therapeutic trials. We developed and validated a questionnaire in a group of 84 sarcoidosis patients that was short and easy to administer, the SFN-screening list (SFNSL). Cut-off scores were determined based on TTT results. Thereafter, in another group of 55 sarcoidosis patients the SFNSL was cross-validated. The same cut-off scores were found appropriate. Internal consistency assessment revealed that the different questions of the SFNSL were strongly related to each other (Cronbach's alpha 0.90). Furthermore, exploratory factor analysis showed that the SFNSL measures only one underlying factor. These results support the idea that SFN is a uniform disease and makes a psychogenetic component explaining for the symptoms of SFN highly unlikely.

Besides fatigue and peripheral pain many sarcoidosis patients report symptoms related to cardiac autonomic dysfunction such as orthostatic intolerance with dizziness, collapses in the shower, or pain in coat hanger area selectively in an upright position. However, as described in chapter 5 and by others, CAFT remain normal in most of them. Recognition of cardiac autonomic involvement is of clinical importance as cardiac autonomic dysfunction has been identified as a strong predictor of morbidity and mortality as this may cause sudden cardiac arrhythmias. In **chapter 9** we describe the assessment of cardiac sympathetic innervation using <sup>123</sup>I-MIBG (metaiodobenzylguanidine) cardiac scintigraphy in sarcoidosis patients. Cardiac sympathetic

dysfunction was present and appeared to be related to SFN. The possible prognostic and therapeutic implications of cardiac sympathetic dysfunction need further study.

There is little doubt that genetic factors play an important role in the genesis of sarcoidosis and an association with the human leucocyte antigen (HLA) was found, in particular the DQB1 gene. In **chapter 10** we explored the association between HLA and SFN in sarcoidosis. Low resolution HLA typing was performed for 103 sarcoidosis patients by serological and molecular methods, high resolution DQB1 was obtained by sequence-based typing. SFN was established by TTT. Sixty-seven patients had abnormal TTT (SFN+), 36 patients had normal TTT (SFN-). Comparing HLA typings of SFN+ patients, SFN- patients and control individuals revealed a significant increase of the HLA class II allele DQB1\*0602 in SFN+ patients compared to controls. Differences were found in progression of disease. Within the SFN+ group a higher percentage of patients suffered from persistent or current disease compared to the SFN- group. This implicates that both the presence of DQB1\*0602 and the occurrence of SFN in sarcoidosis patients might be correlated with a more severe course of the disease.

Although patients report benefit from finally knowing the cause of their symptoms, SFN remains a major problem as therapy has been disappointing so far. Corticosteroids and methotrexate, the mainstay of therapy in sarcoidosis, did not appear to be beneficial in SFN (own observation). Therefore, so far, therapy is mainly symptomatic and directed towards alleviation of neuropathic pain. However, most of the drugs that are efficacious reduce pain intensity only in 30-50%, and such a reduction rarely meets patients' expectations. Furthermore, adequate therapy for autonomic dysfunction is lacking. In **chapter 11** we describe a patient with severe SFN with autonomic involvement, who was experimentally treated with infliximab, an anti-TNF- $\alpha$  therapy. His symptoms completely resolved, and his TTT as well as cardiovascular autonomic function test improved substantially after therapy.

This patient reveals two important issues. First, it shows that SFN seems not an irreversible disorder, even in severe cases. Second, TNF- $\alpha$  may be a crucial cytokine in the pathogenesis of SFN in sarcoidosis and presumably also in other immune mediated inflammatory diseases. The logic for the latter is that TNF has been found important in the development of neuropathic pain and has been related to disease activity in neuropathy in Guillain-Barré syndrome. Furthermore, SFN appears to occur frequent in several other immune mediated diseases. Thus, it is tempting to speculate that there might be a final common pathway in these immune mediated diseases resulting in SFN. Hypothetically, this similarity might be cytokine release related.

In conclusion, this thesis describes the spectrum of neurological involvement in sarcoidosis and moreover added and explored a new finding related to sarcoidosis: small fiber neuropathy. SFN appeared to explain some of the so far baffling symptoms in sarcoidosis. The recognition of SFN is important as patients report benefit from knowing the cause of their symptoms, and it may also have implications for health insurances in this group of relatively young patients. Different aspects of SFN in sarcoidosis are discussed, including pain, sleep disturbances, and autonomic cardiac dysfunction which eventually may have prognostic implications. The latter needs further study in longitudinal, prognostic studies. A SFN screening list was developed and validated. This list is easily applicable and not time consuming. In a clinical setting this list is recommended as a screening tool. Moreover, it can be used in future studies. HLA typing revealed that the presence of HLA-DQB1\*0602 was related to the presence of TTT abnormalities and to a more severe course of sarcoidosis. Finally, we found in one of our patients that severe SFN completely resolved after anti-TNF- $\alpha$  therapy. This opens many directions for further study.



## Samenvatting



## 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 slaapproblemen. Recent werd aangetoond dat obstructieve slaapproblemen (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 objectievebare afwijking te kunnen zijn bij patiënten met pijnlijke neuropathie. Bij 70peenvolgende 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 sympathische innervatie met behulp van <sup>123</sup>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 zonet 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.