

Assessment of inflammatory activity in sarcoidosis

Citation for published version (APA):

Mostard, R. L. M. (2012). *Assessment of inflammatory activity in sarcoidosis*. Maastricht University.

Document status and date:

Published: 01/01/2012

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.

Samenvatting



Samenvatting

Sarcoïdose is een multisysteem aandoening die gekenmerkt wordt door cellulaire activiteit met vorming van niet-verkazende granulomen in verschillende orgaansystemen. Derhalve kunnen patiënten afhankelijk van de initiële presentatie bij verschillende (orgaan)specialisten terecht komen. In de meerderheid van de gevallen zal de longarts de behandeling coördineren, aangezien intrathoracale manifestaties het meeste voorkomen. De ziekte komt voor in alle leeftijdscategorieën, maar de initiële presentatie is meestal tussen het 20e en 40e levensjaar. Sarcoïdose kan per toeval ontdekt worden of gepaard gaan met symptomen. Frequent voorkomende symptomen zijn moeheid, dyspnoe, hoesten, thoracale en/of musculoskeletale pijnklachten en een verminderde inspanningstolerantie.

In het algemeen heeft de ziekte een goede prognose. Bij meer dan de helft van de patiënten treedt binnen drie jaar na de diagnose remissie op. Na tien jaar heeft twee derde van de patiënten geen of slechts beperkte restverschijnselen. Bij het overblijvende deel van de patiënten persisteert de aandoening, hetgeen kan leiden tot significante orgaanschade. Minder dan 5% van de patiënten overlijdt ten gevolge van sarcoïdose en de oorzaak is dan meestal cardiale of neurologische aantasting danwel respiratoir falen door pulmonale fibrose. Het negroïde ras en bepaalde klinische bevindingen, zoals lupus pernio, botlokalisaties of ernstige pulmonale aantasting zijn geassocieerd met een chronisch ziektebeloop.

Het vaststellen van inflammatoire activiteit is belangrijk voor de beleidsvorming bij sarcoïdose en is met name waardevol bij het volgen van het ziektebeloop en als leidraad voor het therapeutisch beleid. Bij sarcoïdose geeft activiteit niet de uitgebreidheid of ernst van de ziekte weer, noch de noodzaak om therapie te starten. De term geeft aan dat de ziekte nog activiteit vertoont, dat er actieve granulomen met geactiveerde T-cellen en macrofagen aanwezig zijn. Aanhoudende activiteit kan in sommige gevallen tot progressie van de ziekte leiden. In de praktijk wordt voor het vaststellen van inflammatoire activiteit met name gebruik gemaakt van klinische parameters, zoals veranderingen in longfunctiewaarden en radiologische bevindingen. Daarnaast worden vaak serologische inflammatoire markers bepaald, zoals het angiotensin-converting enzyme (ACE), neopterine, C-reactive protein (CRP) en soluble interleukine-2 receptor (sIL-2R). Gestegen ACE en neopterine serumwaarden weerspiegelen de granuloomvorming en een verhoogde sIL-2R waarde is een maat voor de T-cel activiteit. Voor het stellen van de diagnose sarcoïdose zijn deze bepalingen niet bruikbaar, aangezien ze weinig specifiek zijn. Wel kunnen ze waardevol zijn voor de activiteitsbepaling bij sarcoïdose en daardoor nuttig bij het volgen van het ziekteverloop.

¹⁸F-FDG PET scan

De afgelopen jaren wordt in het diagnostisch traject van sarcoïdosepatiënten in toenemende mate gebruik gemaakt van de fluoride-18-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) positron emissie tomografie (PET) scan. Bij de meeste onderzoeken met betrekking tot de PET scan bij sarcoïdose is gebruik gemaakt van ¹⁸F-FDG, hetgeen wereldwijd de meest gebruikte PET radiotracer is vanwege de beschikbaarheid, de relatief lange halfwaardetijd en de goede opname die leidt tot een hoge concentratie in benigne en maligne laesies. De PET scan heeft een zeer hoge sensitiviteit voor het vaststellen van inflammatoire activiteit bij sarcoïdose. Tevens heeft deze techniek verschillende voordelen ten opzichte van andere nucleaire technieken door de vrij korte scantijd en het genereren van beelden met een hoge spatiële- en contrastresolutie, wat leidt tot accurate resultaten met een relatief lage stralingsbelasting. Steeds vaker wordt gebruikt gemaakt van de gecombineerde PET/CT scan, waarmee betere plaatsbepaling en attenuatiecorrectie mogelijk is. Tevens kan hierdoor informatie over morfologische en metabole veranderingen tegelijkertijd bestudeerd worden. Bij de ¹⁸F-FDG PET scan wordt een verhoogd glucosemetabolisme gedetecteerd. Gestimuleerde ontstekingscellen vertonen toegenomen glycolyse. Dit wordt met name verklaard door een verhoogd aantal glucose transporterproteïnen en gedeeltelijk door de verhoogde affiniteit van deze transporters voor dit substraat. De intracellulaire opname van ¹⁸F-FDG verloopt via dezelfde weg als glucose, maar na opname in de cel wordt het gefosforyleerd door het hexokinase enzym tot ¹⁸F-FDG-6 fosfaat. Dit kan niet afgebroken worden via glycolyse en kan slechts moeizaam gedefosforyleerd worden door glucose-6-fosfatase. De verhoogde ¹⁸F-FDG waarde in inflammatoire celgroepen kan vervolgens met behulp van de PET scan gedetecteerd worden. Het verrichten van een PET scan bij sarcoïdosepatiënten geeft informatie over de onderliggende metabole veranderingen, in tegenstelling tot onderzoeken zoals longfunctietesten, een thoraxfoto of hoge resolutie computertomografie (HRCT), die informatie geven over functionele en morfologische afwijkingen. De metabole veranderingen, zichtbaar gemaakt door de lokaal verhoogde ¹⁸F-FDG opname, zijn nuttig bij het bepalen van de uitgebreidheid en de inflammatoire activiteit van de ziekte.

Bij nieuw gediagnosticeerde, symptomatische sarcoïdosepatiënten en bij sarcoïdosepatiënten met progressieve radiologische of longfunctionele afwijkingen kan aangenomen worden dat er sprake is van inflammatoire activiteit. Bij sarcoïdosepatiënten met persisterende invaliderende symptomen is het echter vaak moeilijk om vast te stellen of er nog sprake is van activiteit van de ziekte. Bij dergelijke patiënten hebben klinische en radiologische bevindingen slechts beperkte waarde bij het vaststellen van inflammatoire activiteit, aangezien ook niet-onderzochte organen betrokken kunnen zijn bij het ziekteproces. Symptomen zoals moeheid zijn specifiek, moeilijk objectiveerbaar en kunnen samenhangen met ziekte-activiteit. Indien moeheidsklachten op de voorgrond staan, is het uitsluiten van andere aandoeningen, zoals een obstructief slaapapnoe syndroom, hypothyreoïdie of een onderliggende

depressie echter van belang, aangezien deze met moeheid gepaard gaande aandoeningen frequent voorkomen bij sarcoïdosepatiënten. Verder kunnen symptomen zoals hoesten en dyspnoe, naast gerelateerd te zijn aan inflammatoire activiteit, tevens het gevolg zijn van orgaanschade bij een gevorderd stadium van de ziekte, zoals fibrotische longafwijkingen. Bij deze patiënten is het vaststellen van inflammatoire activiteit belangrijk aangezien de fibrotische afwijkingen zelf niet reversibel zijn. In het algemeen wordt verondersteld dat sarcoïdosepatiënten met fibrotische afwijkingen geen baat hebben bij een behandeling met immunosuppressiva indien er geen inflammatoire activiteit meer aanwezig is.

Het doel van het in dit proefschrift beschreven onderzoek was het evalueren van de waarde van de beschikbare testen voor het vaststellen van inflammatoire activiteit en de relatie van deze testen met parameters van de ernst van de ziekte in een populatie van sarcoïdosepatiënten met onverklaarde persisterende symptomen. Tevens werd bij sarcoïdosepatiënten met refractaire chronische uveïtis de respons van inflammatoire parameters en klinische kenmerken op de behandeling met adalimumab onderzocht.

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de kennis omtrent en de beperkingen van het gebruik van metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigrafie bij cardiale en pulmonale aandoeningen. ¹²³I-radiogemerkt MIBG geeft de integriteit van de adrenerge neuronen weer. De opname van MIBG is verminderd bij beschadiging, bijvoorbeeld door inflammatie, van adrenerge neuronen en verhoogde sympathische activiteit is geassocieerd met een versnelde afname van MIBG. Daardoor is radiogemerkt MIBG in staat om neuronale disfunctie in verschillende organen weer te geven. Neuronale MIBG opname van het hart en de longen kan heterogene distributiepatronen vertonen, zowel door verminderde als door toegenomen MIBG opname en/of klaring, hetgeen veranderingen in endotheliale integriteit, neuronale innervaties en klaring van noradrenaline weergeeft. De belangstelling voor de rol van neurotransmitters en de relatie tussen de integriteit van endotheelcellen en vascularisatie neemt toe en is van groot belang om het effect op de pathofysiologie te begrijpen. Op dit moment heeft het routinematig gebruik van MIBG scan van hart en longen echter geen toegevoegde klinische waarde. Dit is ten dele te wijten aan het feit dat de exacte mechanismen van MIBG opname en -klaring onder normale omstandigheden, en de factoren die dit proces beïnvloeden, nog niet volledig opgehelderd zijn. Desalniettemin heeft deze techniek enorme mogelijkheden, omdat het tot nog toe onbekende relaties tussen innervatie, vascularisatie en integriteit van het endotheel aan het licht kan brengen. Aangezien andere diagnostische technieken, zoals Magnetic Resonance Imaging (MRI) en CT, deze capaciteit niet hebben zullen in de toekomst zeker toepassingen komen voor deze nieuwe neuronale beeldvormende techniek.

In **hoofdstuk 3** wordt het vaststellen van inflammatoire activiteit met behulp van een ¹⁸F-FDG PET scan bij 89 sarcoïdose patiënten met onverklaarde persisterende invaliderende symptomen beschreven en tevens wordt de relatie tussen de PET

bevindingen en enkele serologische inflammatoire markers onderzocht. PET-positieve bevindingen werden ingedeeld als thoracaal en/of extrathoracaal. De gebruikte serologische inflammatoire markers waren ACE, sIL-2R en neopterine. Het merendeel van de sarcoïdose patiënten, zelfs degenen met radiologisch (eind)stadium IV, hadden PET-positieve bevindingen. Opvallend was dat 80% van de patiënten extrathoracale laesies bleek te hebben. In 20% van deze patiënten was de PET positief zonder dat er sprake was van serologische inflammatoire activiteit. Het gebruik van een PET scan bleek toegevoegde waarde te hebben voor het vaststellen van inflammatoire activiteit bij persistent symptotische patiënten zonder tekenen van serologische inflammatoire activiteit en voor het detecteren van extrathoracale laesies.

In **hoofdstuk 4** wordt het onderzoek naar de prevalentie en het distributiepatroon van bot- en beenmergbetrokkenheid beschreven. Dit werd onderzocht bij 94 sarcoïdosepatiënten met ^{18}F -FDG PET/CT-positieve bevindingen. Deze PET/CT scans werden beoordeeld met de vraag of er bot- of beenmergaantastingen aanwezig waren. Tevens werden de lage dosis CT scans geëvalueerd om andere oorzaken van verhoogde ossale ^{18}F -FDG opname op te sporen. Relevante klinische data werden retrospectief verzameld.

Bij meer dan een derde van de PET-positieve sarcoïdosepatiënten bleken botafwijkingen zichtbaar te zijn op de PET/CT. Het merendeel van deze laesies (94%) kon niet gedetecteerd worden met behulp van een lage dosis CT scan. Er bleek geen sprake te zijn van een voorkeurslokalisatie. Deze eerste resultaten ondersteunen de waarde van de PET/CT voor het aantonen van bot- of beenmergbetrokkenheid bij sarcoïdosepatiënten. Verder onderzoek is noodzakelijk om de klinische relevantie hiervan verder uit te werken.

In **hoofdstuk 5** wordt het onderzoek naar de relatie tussen de ernst van de longaantasting en de aanwezigheid van ^{18}F -FDG PET activiteit bij sarcoïdose beschreven. De resultaten van relevante klinische data, inclusief longfunctie- en laboratoriumuitslagen, van 95 patiënten met sarcoïdose die zowel een PET als een HRCT scan ondergingen in verband met onverklaarde persistente symptomen, werden verzameld. De HRCT scans werden geclassificeerd volgens een semikwantitatief HRCT scoringssysteem. De PET scans werden ingedeeld als positief of negatief. Patiënten met positieve pulmonale PET bevindingen (n=56) hadden een significant hogere totale HRCT score, maar een lagere geforceerde vitale capaciteit (FVC) en diffusie capaciteit van de long voor koolmonoxide (DLCO), in vergelijking met de patiënten met negatieve pulmonale PET bevindingen (n=39). De ernst van de longaantasting, beoordeeld door middel van HRCT bevindingen en de longfunctie parameters, bleek geassocieerd te zijn met PET activiteit. Het merendeel (85%) van de patiënten met radiologisch fibrotische veranderingen vertoonde inflammatoire activiteit. Tevens had een verrassend groot deel van deze patiënten ook extrathoracale PET-positieve laesies (82%) en verhoogde uitslagen van de onderzochte serologische inflammatoire markers (73%).

Het is van belang om te bepalen bij welke patiënten een PET scan bijdragend kan zijn voor het vaststellen van inflammatoire activiteit. Tot op heden waren geen richtlijnen hiervoor beschikbaar. In **hoofdstuk 6** wordt een klinische predictieregel beschreven die ontworpen is om patiënten te identificeren bij wie de ^{18}F -FDG PET met hoge waarschijnlijkheid de aanwezigheid van inflammatoire activiteit zou aantonen. Deze klinische predictieregel is gebaseerd op de resultaten van de sIL-2R bepaling en de HRCT scan scoringsresultaten en werd intern gevalideerd. De predictieregel bleek bruikbaar te zijn voor het identificeren van sarcoïdosepatiënten bij wie de aanwezigheid van inflammatoire activiteit zeer waarschijnlijk was. Het gebruik van deze regel zou dus behulpzaam kunnen zijn bij het identificeren van sarcoïdosepatiënten voor wie het verrichten van een PET scan meerwaarde zou hebben om inflammatoire activiteit vast te stellen. De gevonden resultaten kunnen van klinisch belang zijn door het ondersteunen van een selectiever gebruik van een PET scan voor het vaststellen van inflammatoire activiteit bij sarcoïdose.

In **hoofdstuk 7** worden de resultaten beschreven van een prospectieve patiëntenserie bestaande uit 26 sarcoïdosepatiënten met refractaire chronische uveïtis. De geïncludeerde patiënten werden systematisch vervolgd gedurende 12 maanden na start van de behandeling met adalimumab 40 mg subcutaan één keer per week. Het doel van het onderzoek was om het effect van adalimumab op intraoculaire inflammatoire kenmerken en andere relevante klinische manifestaties van sarcoïdose (longfunctie, serologische inflammatoire markers en moeheid) te evalueren. Adalimumab bleek succesvol te zijn bij de behandeling van sarcoïdosepatiënten met refractaire chronische uveïtis aangezien zowel de intraoculaire inflammatoire kenmerken als de andere relevante onderzochte indicatoren van ziekte-activiteit verbeterden. Toekomstige gerandomiseerde onderzoeken zijn noodzakelijk voor het optimaliseren van de dosering, het dosisinterval en de duur van behandeling bij refractaire multisystemische sarcoïdose.

De belangrijkste bevindingen beschreven in dit proefschrift, evenals de hieruit voortvloeiende mogelijkheden voor verder onderzoek, worden besproken in **hoofdstuk 8**. Deze thesis beschrijft het spectrum aan onderzoekstechnieken voor het vaststellen van inflammatoire activiteit bij sarcoïdosepatiënten met onverklaarde persisterende symptomen. Er wordt een overzicht gegeven van de kennis over en de beperkingen van het gebruik van MIBG scintigrafie bij cardiale en pulmonale aandoeningen. Verder wordt de relatie tussen PET bevindingen en serologische inflammatoire markers, longfunctie en radiologische parameters bediscussieerd. Ten slotte wordt het positieve effect van behandeling met adalimumab op intraoculaire inflammatoire kenmerken en op andere relevante klinische indicatoren van ziekteactiviteit bij sarcoïdosepatiënten met refractaire chronische niet-infectieuze uveïtis beschreven.

Beschouwing

Het vaststellen van inflammatoire activiteit kan prognostische en therapeutische implicaties hebben en kan tevens nuttig zijn voor het monitoren van het ziektebeloop bij sarcoïdosepatiënten. Een gestandaardiseerde benadering voor het vaststellen van inflammatoire activiteit is dus van groot belang. Het vaststellen van ziekteactiviteit met behulp van longfunctietesten en thoraxfoto's vereist evidentie voor progressie tussen twee metingen en geeft dus niet de actuele status weer. Tevens kan op basis van deze onderzoeken geen duidelijk onderscheid gemaakt worden tussen reversibele granulomateuze laesies en irreversibele fibrotische veranderingen. Ook is er slechts een matige correlatie tussen enerzijds de bevindingen bij longfunctietesten en thoraxfoto's, en anderzijds de dyspnoeklachten die de patiënten uiten. De mogelijkheden voor het vaststellen van de globale pulmonale status, en sowieso van de extrapulmonale betrokkenheid, met behulp van deze traditioneel gebruikte onderzoeken zijn dus beperkt. Een meer accurate meting van de globale pulmonale en extrapulmonale inflammatoire activiteit zou geleverd kunnen worden door middel van een gecombineerde PET/CT scan bij deze patiënten. Het gebruik van de PET scan voor het vaststellen van inflammatoire activiteit lijkt met name nuttig te zijn bij sarcoïdosepatiënten met onverklaarde persisterende symptomen en binnen deze groep in het bijzonder bij patiënten zonder verhoogde serologische inflammatoire markers en bij patiënten met fibrotische afwijkingen. Het gebruik voor het vaststellen van de uitgebreidheid van orgaanaantasting kan zinvol zijn voor het kiezen van de juiste biopsielocatie om de diagnose te onderbouwen of ter verklaring van (met name extrathoracale) symptomen. Tevens kan het aantonen van extrathoracale laesies van prognostisch belang zijn. Afgezien van de waarde van de PET scan voor therapeutische besluitvorming of follow-up, kan alleen al het vaststellen van somatische afwijkingen zeer waardevol zijn voor patiënten met persisterende symptomen die voordien niet verklaard konden worden. Een verdere standaardisatie van het diagnostisch traject voor het vaststellen van inflammatoire activiteit bij sarcoïdosepatiënten met onverklaarde persisterende symptomen is wenselijk voor klinische doeleinden, maar ook om de kosten beheersbaar te houden.