

# Neurosarcoïdose en dunnevezelneuropathie in het kader van sarcoïdose: pijnlijke klachten

Dr. E. Hoitsma, neuroloog<sup>1,2</sup>, prof. dr. M. Drent, longarts<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Diaconessenhuis, afdeling Neurologie, Leiden, <sup>2</sup>Centrum voor Interstitiële Longziekten (cIL), Sint Antoniusziekenhuis, Nieuwegein, <sup>3</sup>Universiteit Maastricht,

Faculty of Health Medicine and Life Sciences (FHML), afdeling Farmacologie en Toxicologie, Maastricht

**S**arcoïdose is een ziekte met vele aspecten. Het beloop kan heel divers zijn en de klachten waar patiënten zich mee presenteren kunnen soms lastig te objectiveren zijn. Dunnevezelneuropathie en autonome disfunctie blijken veel vaker voor te komen dan eerder gedacht en kunnen een deel verklaren van de – veelal als vage klachten geduide – problemen. Voor de patiënt is het van groot belang te weten wat de verklaring van deze symptomen is en dat deze klachten kunnen passen bij sarcoïdose.

Sarcoïdose is een grillige aandoening met een complexe immunogenetische basis.<sup>1</sup> Omdat het een multisysteem-aandoening is, kunnen patiënten afhankelijk van de initiële presentatie bij verschillende orgaanspecialisten terecht komen. In de meerderheid van de gevallen zal de longarts de behandeling coördineren, aangezien intrathoracale manifestaties het meeste voorkomen. Het is na astma de tweede meest voorkomende longaandoening bij jongvolwassenen. Naast allerlei klachten die samenhangen met orgaanlocalisaties komen ook regelmatig algemene klachten voor, zoals vermoeidheid, cognitieve problemen, vegetatieve klachten en pijn.<sup>2-5</sup> De symptomen hebben een enorme invloed op de kwaliteit van leven. Onduidelijkheid over de oorzaak van deze klachten leidt regelmatig tot onbegrip bij arts, patiënt en omgeving.

## Neurosarcoïdose

Neurosarcoïdose betreft de neurologische lokalisatie van sarcoïdose, met of zonder lokalisatie in de longen of elders in het lichaam. Het is een complexe en zeldzame aandoening, die zich met allerlei neurologische symptomen kan presenteren, afhankelijk van de betrokken lokalisatie in het zenuwstelsel. Diverse specialismen kunnen betrokken zijn.<sup>6-8</sup> Vermoedelijk heeft ongeveer 3-5% van de sarcoïdosepatiënten neurosarcoïdose. Geschat wordt dat Nederland ongeveer 10.000 sarcoïdosepatiënten telt, van wie dan 300-500 patiënten neurosarcoïdose zouden hebben. Een neurologisch biopt is niet altijd eenvoudig te realiseren. Verder is het klinisch beeld uitermate divers en kan het sterke overeenkomsten met andere ziektebeelden geven, zoals tuberculose, multipale sclerose of neuroborreliose. Als gevolg hiervan is het stellen van de diagnose niet zelden een uitdaging. Voorbeelden van neurologische manifestatie

van sarcoïdose zijn (multipale) hersenzenuwval in het kader van een basale meningitis, waarbij een facialisparesis en neuritis optica het meest voorkomen. Ook kunnen laesies in de hypothalamus en hypofyse voorkomen. Een diabetes insipidus kan hiervan het gevolg zijn.<sup>6-8</sup> Granulomen in het parenchym kunnen zich presenteren als hersentumoren en granulomen in het myelum: een beeld lijkend op multipale sclerose. Perifere neuropathie en neuromusculaire aandoeningen kunnen eveneens optreden. De diagnose wordt in principe gesteld op basis van een biopsie van een stukje aangetast weefsel. Daar een dergelijk bewijs echter niet altijd mogelijk is, wordt de diagnose ook vaak gesteld als (actieve) sarcoïdose elders in het lichaam is aangetoond en de neurologische klachten passen bij neurosarcoïdose en niet op een andere manier kunnen worden verklaard (zoals infectieuze verwekkers).<sup>6-8</sup>

## Dunnevezelneuropathie

Dunnevezelneuropathie (DVN) is een aandoening van een subgroep van de perifere zenuwen, namelijk de dunne, ongemyeliniseerde en dun gemyeliniseerde zenuwvezels (figuur 1).<sup>9,10</sup> Deze zenuwvezels bevinden zich in het gehele lichaam. Een deel van deze vezels zorgt voor pijn- en



temperatuurszin en een ander deel voor de autonome functies zoals transpireren, traan- en speekselproductie, darm-, maag- en blaasfuncties, erecties, hartritme- en bloeddrukregulatie en pupilreacties. Klachten die deze aandoening kan geven zijn dus heel divers (tabel 1).<sup>9,10</sup>

Bij ongeveer 42% van de patiënten die zich primair presenteren met dunnevezelneuropathie wordt geen onderliggende oorzaak gevonden.<sup>9</sup> Van diegenen bij wie wel een onderliggende oorzaak wordt gevonden, vormt diabetes de grootste groep; andere mogelijkheden zijn bijvoorbeeld amyloidose, alcoholabusus, ziekte van Fabry, hiv, auto-immuunaandoeningen waaronder sarcoïdose en medicatie waaronder cytostatica.

Bij sarcoïdosepatiënten komt dunnevezelneuropathie regelmatig voor (waarschijnlijk heeft tussen de 60-70% van alle sarcoïdosepatiënten dunnevezelneuropathie).<sup>9</sup> In Nederland zouden er dan dus zo'n 6000-7000 sarcoïdosepatiënten met dunnevezelneuropathie zijn. De aandoening wordt de laatste jaren steeds beter herkend. Voor de diagnostiek zijn speciale onderzoeken noodzakelijk. Het is zinvol deze vorm van neuropathie te onderscheiden van andere neuropathieën. Bij neurologisch onderzoek worden doorgaans geen afwijkingen gevonden, doordat onderzoek van spierkracht en reflexen gericht is op functies van de dikke zenuwvezels. De verschijnselen kunnen worden onderscheiden in positieve en negatieve symptomen. Tot de positieve symptomen worden gerekend: tintelingen, brandend gevoel, prikkelingen en schietende of stekende pijn. Deze klachten zijn 's nachts vaak maximaal. Ook kan allodynie voorkomen of een intolerantie voor dekens op de benen.<sup>9,10</sup> De negatieve symptomen, zoals een doof of een koud gevoel, zijn vaak distaal en lenght-dependend, hoewel deze ook diffuus of juist met een vlekkelig (patchy) verdelingspatroon kunnen optreden. Ook kan dunnevezelneuropathie zich uiten in een rustelozebenen-syndroom.<sup>4</sup> Ten slotte treden ook vaak autonome verschijnselen op, zoals een veranderd transpiratiepatroon, facial flushing, droge ogen of droge mond, erectiestoornissen, orthostatische hypotensie en gastro-intestinale verschijnselen. Bij ernstige vormen voelen patiënten het verschil niet meer tussen warm en koud en kunnen brandwonden ontstaan door bijvoorbeeld contact met heet water.<sup>9</sup>

## Diagnostische mogelijkheden en beperkingen

### Screening

De meeste sarcoïdosepatiënten worden in eerste instantie gezien door longartsen. Mede daarom is er behoefte aan een eenvoudig te gebruiken instrument om patiënten te screenen op de aanwezigheid van dunnevezelneuropathie. Hierna kan aanvullende diagnostiek gericht geïnitieerd worden. Met dat doel is een vragenlijst ontwikkeld (SFN screening List, SFNSL), gericht op het screenen van patiënten met dunnevezelneuropathie.<sup>11</sup>

### Diagnose

Klinisch neurologisch onderzoek, zenuwgeleidingsonderzoek en elektromyografisch onderzoek (EMG)

**Tabel 1**

Klachten passend bij dunnevezelneuropathie

#### Sensibel

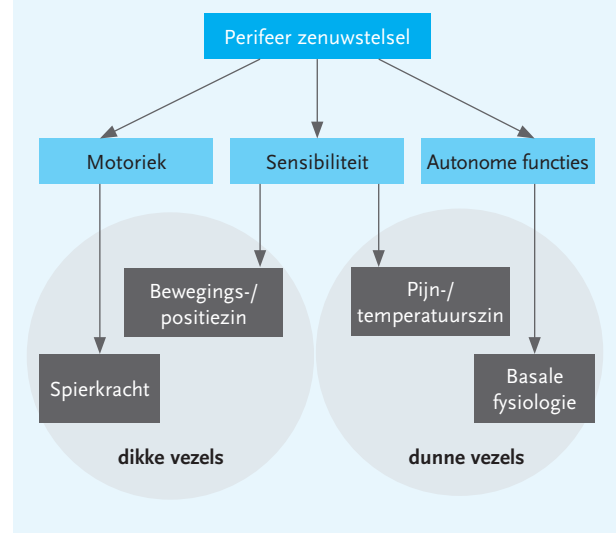
- neuropathische pijn
- paresthesieën
- deken-/kledingintolerantie
- rusteloze benen

#### Autonome disfunctie

- hypo- of hyperhidrose
- diarree of obstipatie
- mictiestoornissen
- gastroparese
- siccasyndroom
- wazig zien
- flushes
- orthostatische intolerantie
- seksuele disfunctie

**Figuur 1**

Het perifere zenuwstelsel



zijn in het algemeen volledig normaal bij dunnevezelneuropathie doordat hierbij de dikke zenuwvezels getest worden. Voor de analyse van dunne zenuwvezels zijn andere diagnostische technieken noodzakelijk. Hiervoor wordt onder meer gebruikgemaakt van het temperatuurdrempelonderzoek, waarbij de temperatuurszin aan handen en voeten kwantitatief bepaald wordt.<sup>9</sup> Een andere methode is de huidbiopsie (waarbij in de huid de zenuwvezeldichtheid wordt bepaald).<sup>10,12</sup> Recent hebben wij in Leiden de diagnostische waarde van twee eenvoudige en goedkope technieken voor de diagnostiek van dunnevezelneuropathie onderzocht: een pleister waarmee sudomotorfunctie getest wordt (neuropad) en de huidrimpeltest. Met name de neuropad lijkt van toegevoegde waarde in de diagnostiek van dunnevezelneuropathie.<sup>13</sup>

### Behandeling

Hoewel patiënten aangeven baat te hebben bij de wetenschap dat dunnevezelneuropathie een deel van

hun klachten kan verklaren, zijn de klachten soms zo ernstig dat ontwikkeling van een effectieve therapie van groot belang is. Evidence-based therapiestudies over dunnevezelneuropathie bij sarcoïdose zijn niet beschikbaar. We moeten ons op dit moment dus baseren op eigen ervaring en casusrapportages. Corticosteroiden en methotrexaat, de hoekstenen van de therapie bij sarcoïdose, lijken niet werkzaam bij dunnevezelneuropathie.<sup>9,14</sup> 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% en gaan vaak gepaard met (soms onacceptabele) bijwerkingen. Een dergelijke respons voldoet vaak niet aan de verwachtingen.

### Nieuwe ontwikkelingen

Diverse sarcoïdosepatiënten met dunnevezelneuropathie zijn inmiddels behandeld met anti-TNF- $\alpha$ .<sup>15-17</sup> Dit leverde in ongeveer 70% van de gevallen een positief resultaat op en veelal een verbetering van de kwaliteit van leven.<sup>16,17</sup> Dit is echter niet placebocontroleerd onderzocht. Verder kunnen andere parameters van ziekteactiviteit ontbreken en bovendien is het effect vaak gedeeltelijk en moeilijk te objectiveren. Voorlopig lijkt terughoudendheid op zijn plaats om anti-TNF- $\alpha$ -therapie in te zetten voor dunnevezelneuropathie bij sarcoïdose indien er geen andere tekenen van ziekteactiviteit zijn.

In 2011 berichtten Parambil et al.<sup>18</sup> over drie sarcoïdosepatiënten met ernstige dunnevezelneuropathie die zeer goed reageerden op intraveneus toegediende immuunglobuline. Ook hieruit kunnen we nog geen conclusies trekken. Nader (placebocontroleerd) onderzoek naar het effect van deze middelen is nodig.

Ten slotte is ARA290 een andere veelbelovende nieuwe therapie in dit kader.<sup>19</sup> ARA290 is een chemisch vervaardigd molecuul. Het heeft een weefselbeschermende en anti-inflammatoire werking bij proefdieren. Tevens is bij ratten aangetoond dat het zenuwpijn ten gevolge van zenuwletsel reduceert. Eerste studies hebben aangetoond dat ARA290 bij sarcoïdosepatiënten met dunnevezelneuropathie de klachten van pijn en autonome disfunctie vermindert.<sup>19</sup>

### Voor de praktijk

Klachten van pijn en autonome disfunctie bij sarcoïdose blijken te kunnen berusten op de aanwezigheid van dunnevezelneuropathie. Herkenning en erkenning hiervan zijn van groot belang, omdat patiënten aangeven baat te hebben bij een goede verklaring van hun klachten, ook al is een adequate behandeling in vele gevallen moeizaam. Voor een eerste screening naar het bestaan van dit probleem is een oriënterende vragenlijst ontwikkeld en gevalideerd. Deze lijst is eenvoudig toepasbaar in de klinische praktijk, ook voor de huisarts, vergt weinig tijd en is behulpzaam bij het beantwoorden van een veel gestelde vraag of nader onderzoek wenselijk is.<sup>20</sup> Voor de behandeling wordt

### Oproep

Huisartsen en patiënten kunnen neurosarcoïdosepatiënten en patiënten met dunnevezelneuropathie voor registratie aanmelden bij de kennisbank via [www.neurosarcoïdose.nl](http://www.neurosarcoïdose.nl).

neuropathische pijnbehandeling geadviseerd. De komende tijd zal de waarde van biologicals, waaronder anti-TNF- $\alpha$ -therapie, intraveneus gebruik van immuunglobuline en ARA290 zich hopelijk laten kennen.

### Literatuur

1. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014;383:1155-67.
2. Drent M, Lower EE, De Vries J. Sarcoidosis-associated fatigue. *Eur Respir J*. 2012;40:255-63.
3. Elfferich MD, Nelemans PJ, Ponds RW, et al. Everyday cognitive failure in sarcoidosis: the prevalence and the effect of anti-TNF-alpha treatment. *Respiration*. 2010;80:212-9.
4. Verbraecken J, Hoitsma E, Grinten CP van der, et al. Sleep efficiency associated with periodic leg movements in chronic sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vas Diffuse Lung Dis*. 2004;21:137-46.
5. Hoitsma E, De Vries J, Santen-Hoeffft M van, et al. Impact of pain in a Dutch sarcoidosis patient population. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2003;20:33-9.
6. Hoitsma E, Drent M, Sharma OP. A pragmatic approach to diagnosing and treating neurosarcoidosis in the 21st century. *Cur Opin Pulm Med*. 2010;16:472-9.
7. Segal BM. Neurosarcoidosis: diagnostic approaches and therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol*. 2013;26:307-13.
8. Sohn M, Culver DA, Judson MA, et al. Spinal cord neurosarcoidosis. *Am J Med Sci*. 2014;347:195-8.
9. Hoitsma E, Reulen JPH, Baets M de, et al. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. *J Neurol Sciences*. 2004;227:119-30.
10. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008;131:1912-25.
11. Hoitsma E, De Vries J, Drent M. The small fiber neuropathy screening list: construction and cross-validation in sarcoidosis. *Respir Med*. 2011;105:95-100.
12. Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, et al. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet*. 2002;359(9323):2085-6.
13. Datema M, Dijk GJ van, Hoitsma E. The diagnostic value of water immersion skin wrinkling and Neuropads in small fiber neuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2012;23:2074-9.
14. Cremers JP, Drent M, Bast A, et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:545-61.
15. Pereira J, Anderson NE, McAuley D, et al. Medically refractory neurosarcoidosis treated with infliximab. *Intern Med J*. 2011;41:354-57.
16. Wijnen PA, Cremers JP, Nelemans PJ, et al. Association of the TNF-alpha G-308A polymorphism with TNF-inhibitor response in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2014;43:1730-9.
17. Erckens RJ, Mostard RL, Wijnen PA, et al. Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;50:713-20.
18. Parambil JG, Tavee JO, Zhou L, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin for small fiber neuropathy associated with sarcoidosis. *Respir Med*. 2011;105:101-5.
19. Velzen M van, Heij L, Niesters M, et al. ARA 290 for treatment of small fiber neuropathy in sarcoidosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23:541-50.
20. [www.ildcare.nl](http://www.ildcare.nl).