
Dunne vezel neuropathie: Pijnlijke klachten van sarcoïdosepatiënten

Sarcoïdose is een ziekte met vele aspecten. Het verloop kan heel grillig zijn en de klachten waar patiënten zich mee presenteren kunnen soms lastig te objectiveren zijn. Dunne vezelneuropathie en autonome dysfunctie 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 voor deze symptomen is en dat deze klachten kunnen passen bij sarcoïdose.

DOOR DR. ELSKE HOITSMA

Sarcoïdose is een granulomateuze multi-systeem-aandoening. De oorzaak wordt gezocht in een combinatie van genetische aanleg, blootstelling aan bepaalde stoffen en de omstandigheden waarin de betreffende persoon verkeert. 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 kunnen patiënten ogenschijnlijk atypische klachten hebben zoals vermoeidheid, cognitieve problemen, vegetatieve klachten en pijn. In vele gevallen lopen deze klachten niet parallel met objectieve tekenen van ziekteactiviteit. Als bijvoorbeeld de longklachten en afwijkingen op de longfoto afgenomen zijn, kunnen

klachten van pijn en vegetatieve dysfunctie persisteren. Gelukkig krijgen dergelijke atypische klachten zoals ook vermoeidheid steeds meer aandacht in de medische literatuur. Onduidelijkheid over de oorzaak van deze klachten leidt regelmatig tot onbegrip bij arts, patiënt en omgeving.

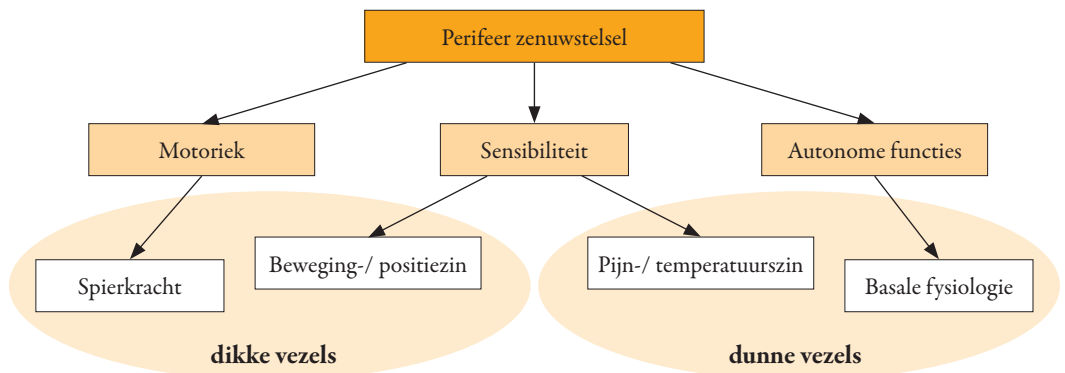
Dunne vezelneuropathie

Dunne vezelneuropathie is een aandoening van een subgroep van de perifere zenuwen, namelijk de dunne, ongemyeliniseerde en dun gemyeliniseerde, zenuwvezels (figuur 1).

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-



Elske Hoitsma werd 21 december 1971 geboren in Geldrop. Na het Coornbert Gymnasium in Gouda deed ze een propedeuse Biomedische wetenschappen en daarna werd de studie geneeskunde gestart, beiden aan de Universiteit van Leiden. De opleiding tot neuroloog werd in Maastricht gevolgd van 1999 tot 2005. Tijdens deze periode promoveerde ze op dunne vezel neuropathie bij sarcoïdose. Ze is lid van het ild care team vanaf het begin. Sinds 2005 is ze werkzaam als neuroloog in het Diaconessenhuis Leiden. Samen met haar partner heeft zij 3 kinderen. e-mail: ehoitsma@diac-leiden.nl



Figuur 1. Het perifere zenuwstelsel.

en blaasfuncties, erecties, hartritme- en bloeddrukregulatie en pupilreacties. Klachten die deze aandoening kan geven zijn dus heel divers (tabel 1), bijvoorbeeld neuropathische pijn aan handen en voeten, verminderd temperatuurgevoel, verminderde warmte of koude tolerantie, het niet kunnen verdragen van dekens op de benen, problemen met plassen of de ontlasting (diarree of juist obstipatie), niet goed zakken van het eten, verminderd of juist toegenomen zweetproductie, potentie stoornissen, duizeligheid bij opstaan, wisselend wazig zien of slecht tegen fel licht kunnen.

Tabel 1. Klachten passend bij dunne vezel neuropathie.

Sensibel	
- Neuropathische pijn	
- Paraesthesiën	
- Deken-/kledingintolerantie	
- Rusteloze benen	
Autonome disfunctie	
- Hypo- of hyperhidrosis	- Wazig zien
- Diarrhoea of obstipatie	- Flushes
- Mictiestoornissen	- Orthostatische
- Gastroparese	intolerantie
- Sicca syndroom	- Sexuele disfunctie

In ongeveer 42 % van de patiënten die zich presenteren met DVN wordt er geen onderliggende oorzaak gevonden.¹ Van diegenen waar wel een onderliggende oorzaak gevonden wordt vormt diabetes de grootste groep, andere mogelijkheden zijn bijvoorbeeld autoimmuun-aandoeningen waaronder sarcoidose, amyloïdose, alcohol-abusus, ziekte van Fabry, HIV, en medicatie waaronder cytostatica.

Diagnostische mogelijkheden en beperkingen

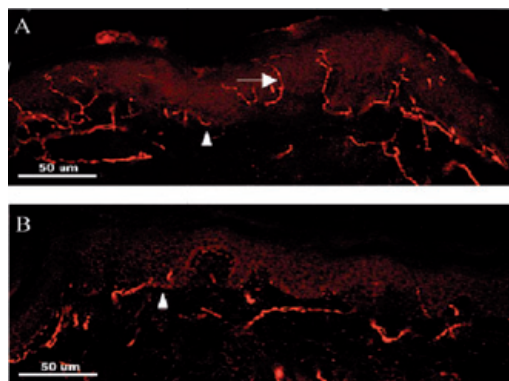
Screening

De meeste sarcoidosepatiënten 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 DVN. Hierna kan aanvullende diagnostiek gericht geïnitieerd worden. Met dat doel is een vragenlijst (de SFN-screenings List (SFNSL)) gericht op het screenen van patiënten met DVN ontwikkeld.² Deze vragenlijst is gevalideerd in een populatie sarcoidosepatiënten. Het is een korte vragenlijst, die weinig tijd kost om ingevuld te worden en snel een eerste indruk geeft of er een gegrond vermoeden op het bestaan van een dunne vezelneuropathie is. Deze vragenlijst is te vinden op www.ildcare.eu onder artseninformatie vragenlijsten.

Diagnose

Klinische neurologisch onderzoek, zenuwgeleidingsonderzoek en electromyografisch onderzoek (EMG) kunnen volledig normaal zijn bij DVN. Daarom is er behoefte aan andere diagnostische middelen. Vooral temperatuur drempel onderzoek (TDO), cardiovasculaire autonome tests en huidbiopt onderzoek (IENFD: intraepidermal nerve fiber density) worden apart of in combinaties toegepast. TDO is een onderzoek waarbij de temperatuurszin aan handen en voeten kwantitatief bepaald wordt. Het heeft zijn beperking omdat het een psychofysisch onderzoek is en daarmee coöperatie van de

proefpersoon vereist. IENFD in het huidbiopt is een onderzoek waarbij een huidbiopt wordt afgenomen aan de enkel en na immunohistochemische kleuring van de intraepidermale zenuwvezels wordt de dichtheid van de zenuwvezels bepaald (zie figuur 2).



Figuur 2. Huidbiopt met intra-epidermale zenuwvezels (IENF). De bovenste foto toont een gezonde controle met normale aantal IENF. De onderste foto toont een sarcoidosepatiënt met dunne vezel neuropathie en verlaagde IENF. De pijl toont een intra-epidermale zenuwvezel; de driehoek toont de basaalmembraan.

Dit onderzoek is technisch lastig en normaal waarden dienen eerst in het eigen laboratorium geïkt te worden. IENFD is in slechts een zeer beperkt aantal centra beschikbaar. De diagnostische waarde van laser en contact heat evoked potentials is onderwerp van onderzoek, maar is mogelijk een aanvullende mogelijkheid.

Nieuwe technieken

Recent hebben wij de diagnostische waarde van twee eenvoudige en goedkope DVN diagnostische technieken onderzocht, de Neuropad® en de huidrimpeltest. De Neuropad® is een pleister waarmee sudomotor functie getest wordt. Een pleister met blauw kobaltzout wordt op de bal van de voet geplakt en in reactie met water

(zweet) kleurt deze roze. Het uitblijven van roze verkleuring na 10-15 minuten is een teken van sudomotorische disfunctie. Huidrimpeling na langdurig watercontact is een normaal fenomeen, gemedieerd door het sympathische zenuwstelsel. Het uitblijven van huidrimpeling refereert aan sympathische disfunctie. Na analyse van 35 DVN patiënten en 61 gezonde controles vonden wij een sensitiviteit en specificiteit van de huidrimpeeltest van 66% respectievelijk 70%. De sensitiviteit en specificiteit van de Neuropad® bleek afhankelijk van de gekozen tijdsduur 27-49% respectievelijk 77-93%. Ter vergelijking, de sensitiviteit en specificiteit zijn 40-82% en 83% voor TDO en 45-81% en 64-97% voor IENFD. Het blijkt een goede aanvulling op het pakket maar er blijft duidelijk nog behoefte aan breed toepasbare, goede diagnostische middelen.

Behandeling

Hoewel patiënten aangeven baat te hebben bij de wetenschap dat DVN 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 therapie studies over DVN bij sarcoïdose zijn niet beschikbaar. We moeten ons dus baseren op eigen ervaring en casus rapportages. Corticosteroïden en methotrexaat, de hoekstenen van de therapie bij sarcoïdose, lijken niet werkzaam bij DVN (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% en gaan vaak gepaard met (soms onacceptabele) bijwerkingen. Een dergelijke reductie voldoet vaak niet aan de verwachting van de patiënt.

Nieuwe ontwikkelingen

Een nieuw middel op de markt van neuropathische pijnbehandeling is Qutenza. De waarde hiervan op DVN bij

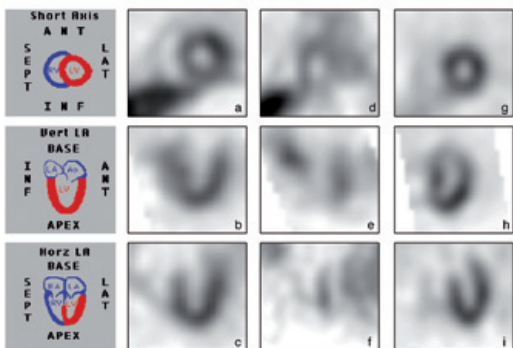
sarcoïdose zal moeten blijken. Een patiënt van ons met zeer ernstige DVN gepaard gaande met autonome disfunctie werd experimenteel behandeld met infliximab, een anti-TNF- α therapie. Zijn symptomen verdwenen geheel, en afwijkingen bij TDO en cardiovasculair autonoom functie onderzoek verbeterden opmerkelijk na de therapie.³ Bovendien heeft hij zijn werkzaamheden volledig kunnen hervatten. Hoewel dit slechts één patiënt betreft toont deze casus twee belangrijke zaken. Ten eerste blijkt DVN reversibel te kunnen zijn, zelfs in ernstige gevallen. Ten tweede toont het dat TNF- α een cruciaal cytokine in de pathogenese van DVN bij sarcoïdose, en eventueel ook bij andere immuungemedieerde inflammatoire ziekten, zou kunnen zijn. TNF- α is belangrijk bij de ontwikkeling van neuropathische pijn, en is gerelateerd aan ziekte-activiteit bij bijvoorbeeld het Guillain-Barré syndroom. Bovendien, zoals eerder vermeld, blijkt DVN vaak voor te komen bij andere immuungemedieerde ziekten. Een gemeenschappelijk mechanisme leidend tot DVN lijkt dus aannemelijk. Mogelijk dat dit gemeenschappelijke mechanisme gerelateerd is aan cytokineproductie.

Inmiddels zijn meer sarcoïdosepatiënten met DVN behandeld met anti-TNF- α therapie. Ongeveer één derde lijkt baat te hebben bij deze therapie (observatie). Aangezien andere parameters van ziekte-activiteit kunnen ontbreken, bovendien het effect vaak gedeeltelijk is en moeilijk te objectiveren, lijkt terughoudendheid voorlopig op zijn plaats om anti-TNF- α therapie in te zetten voor DVN bij sarcoïdose indien er geen andere tekenen van ziekte-activiteit zijn.

Tenslotte werd recent door Parambil et al.⁴ bericht over drie sarcoïdosepatiënten met ernstige DVN welke zeer goed reageerden op intravenus immuunglobuline. De waarde van hiervan zal zich de komende tijd laten leren.

Slaapstoornissen en sarcoïdose

Naast pijn klagen veel sarcoïdosepatiënten over vermoeidheid en slaapstoornissen. Recent werd aangetoond dat obstructieve slaap apnoes (OSA) relatief veel voorkomen bij sarcoïdose (zie artikel Drs. M.H.M. Gronenschild, pagina 22 t/m 29). Daarnaast worden door sarcoïdosepatiënten met DVN vaak klachten geuit van dekenintolerantie, pijnlijke en rusteloze benen. 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 sarcoïdosepatiënten die aangeven vermoeid wakker te worden, slaapanalyse (polysomnografie) verricht, inclusief EMG analyse van de beenbewegingen.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 DVN kan zijn.



Figuur 3. ¹²³I-MIBG (metaiodobenzylguanidine) myocard scintigraphie. a,b,c: Normale Thallium myocard scintigraphy van een sarcoïdosepatiënt; d, e, f: Gestoorde ¹²³I-MIBG opname bij dezelfde sarcoïdosepatiënt; g, h, i: Normale ¹²³I-MIBG opname bij een gezonde controle persoon.

Cardiale sympatische denervatie

Patiënten met DVN kunnen klachten hebben die gerelateerd kunnen worden aan cardiale autonome disfunctie, zoals orthostatische intolerantie, flauwvallen onder de douche, of pijn in het kleeerhanger gebied bij staan. Cardiale sympathische innervatie met behulp van ¹²³I-MIBG (metaiodobenzylguanidine) cardiale scintigraphy werd geanalyseerd bij 47 sarcoïdosepatiënten.⁶ Cardiale sympathische disfunctie bleek inderdaad gerelateerd aan de aanwezigheid van DVN (zie figuur 3).

HLA typering en dunne vezel neuropathie bij sarcoïdose

Bij de genese van sarcoïdose spelen genetische factoren een belangrijke rol. Er is een associatie gevonden met het human leucocyte antigen (HLA), met name het DQB1 gen. Vergelijking van HLA typering van sarcoïdosepatiënten met een dunne vezelneuropathie (DVN+), patiënten zonder een dunne vezelneuropathie en controles toonde een significante toename van HLA klasse II allel DQB1*0602 bij DVN+ patiënten vergeleken met controles. Binnen de DVN+ groep had een hoger percentage persisterende ziekte-activiteit vergeleken met de DVN- groep. Dit betekent dat zowel de aanwezigheid van DQB1*0602 als het optreden van DVN bij sarcoïdosepatiënten gerelateerd zouden kunnen zijn aan een ernstiger beloop van de ziekte.⁷

Voor de praktijk

Moeilijk te verklaren symptomen van sarcoidosepatiënten, inclusief de veel geuite tot op heden lastig te verklaren klachten pijn en autonome disfunctie, blijken te kunnen berusten op de aanwezigheid van dunne vezelneuropathie. Herkenning en erkenning hiervan is 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, vergt weinig tijd en is behulpzaam bij het beantwoorden van een veel gestelde vraag of nader onderzoek wenselijk is. Voor de behandeling wordt neuropathische pijnbehandeling geadviseerd. De komende tijd zal de waarde van biologicals, waaronder anti-TNF- α therapie, intraveneus immuunglobuline en Qutenza zich laten kennen.

Referenties

1. Devigili G, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008; 131: 1912-25.
2. Hoitsma E, et al. The Small Fiber Neuropathy Screening List: Construction and cross-validation in sarcoidosis. *Respir Med* 2011; 105: 95-100.
3. Hoitsma E, et al. Improvement of small fiber neuropathy in a sarcoidosis patient after treatment with infliximab. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23:73-7.
4. Parambil JG, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin for small fiber neuropathy associated with sarcoidosis. *Respir Med* 2011; 105: 101-5.
5. Verbraecken J, et al. Sleep efficiency associated with periodic leg movements in chronic sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vas Diffuse Lung Dis* 2004;21:137-46.
6. Hoitsma E, et al. Association of small fiber neuropathy with cardiac sympathetic dysfunction in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: 43-50.
7. Voorter CEM, et al. Association of HLA-DQB1*0602 in sarcoidosis patients with small fiber neuropathy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: 129-32.