

## Detecting sarcoidosis-associated uveitis aided with new approach

Statistical modeling approach called latent class analysis used to identify SAU

by [Steve Bryson, PhD](#) | July 2, 2024

A new modeling approach that incorporates standard tests and clinical signs can identify people who have [sarcoidosis](#)-associated uveitis (SAU), or inflammation of the eye, a new study shows.

Based on this analysis, data showed a combination of eye tests could distinguish SAU from non-SAU patients with a high degree of accuracy. The results “could be suggestive of future improvement in SAU diagnostic criteria,” the researchers wrote in “[Ocular Signs and Testing Most Compatible with Sarcoidosis-Associated Uveitis: A Latent Class Analysis](#),” which was published in *Ophthalmology Science*.

Sarcoidosis, a condition wherein small clumps of immune cells called granulomas form, is a significant cause of uveitis, an inflammation of the eye’s middle layer. [Up to 80% of cases](#) have uveitis as the presenting feature.

Diagnosing uveitis is painless and straightforward. It involves looking for inflammation in the eye through a microscope. Confirming if a person with uveitis also has sarcoidosis is more challenging, however, because a [sarcoidosis diagnosis](#) usually involves a highly invasive tissue biopsy to find granulomas.

### A new approach to identifying SAU in uveitis

Scientists in the U.S. and Japan conducted a latent class analysis (LCA) to help identify people with SAU among uveitis patients. LCA is a statistical modeling approach that identifies people who share characteristics, allowing distinct “clusters” to be detected. The study included 826 people with uveitis seen at a six-month follow-up who had laboratory results. The LCA incorporated recommended tests and clinical signs from the revised [International Workshop on Ocular Sarcoidosis](#) (IWOS), which are guidelines for diagnosing [ocular sarcoidosis](#).

LCA modeling generated two classes that best fit the data. Class 1 consisted of 548 people and represented those without SAU, while class 2 was made up of 278 participants and was most representative of SAU. Compared with class 1, class 2 had a higher proportion of people of Asian descent, female, and who received a sarcoidosis diagnosis and/or had uveitis the clinician suspected was actually SAU.

On imaging scans, more participants in class 2 tested positive for bilateral hilar lymphadenopathy (BHL), an enlargement of lung lymph nodes, than in class 1 (47.8% vs. 3.6%). Similar results were seen for granuloma-positive biopsies from the lung, lymph node, skin, or conjunctiva (30.2% vs. 4.6%).

Consistent with these findings, class 2 participants were more likely to show SAU signs, including [mutton-fat keratic precipitates](#), that is, clumps of immune cells that form on the clear front part of the eye, and iris nodules, or opaque patches known as “snowballs/string of pearls” in the vitreous, the liquid-filled space inside the eye.

The most significant predictors of a class assignment included snowballs/string of pearls vitreous opacities, vascular inflammation, called periphlebitis, and/or macroaneurysm, that is, dilation of eye blood vessels, bilaterality, which means both eyes are affected, and BHL.

The combination of these four tests yielded a diagnostic sensitivity of 84.8% and a specificity of 95.4%. Sensitivity refers to a test’s ability to correctly identify patients with SAU (class 2) and specificity refers to the likelihood of correctly identifying people without it (class 1).

A subgroup analysis found the separation between the classes was best when only Japanese participants were included. In comparison, the model didn’t show a good separation between classes using participants from other regions.

### A third classification

The researchers also conducted a sensitivity analysis for a three-class model because its fit to the data was comparable to that of the two-class model.

Similarly, class 1 included 468 participants and showed the lowest proportion of eye signs or abnormal lab results, matching the non-SAU class. Class 2 consisted of 142 people who were more likely to present with ocular signs or abnormal lab tests, most represented by the SAU class.

Class 3, which had 216 participants, had eye signs and lab test results between classes 1 and 2. It had the highest number of participants with multiple chorioretinal peripheral lesions, or several areas of damage to the retina, the photoreceptor cells at the back of the eye, and the choroid, which is a thin layer of tissue in the middle layer of the eye wall.

The sensitivity of other tests, such as antimicrobial lysozyme, alanine transaminase (a marker for liver injury), and lactate dehydrogenase (a tissue damage marker), was higher in class 3 than class 2.

The researchers proposed, based on these findings, that class 3 may represent three patient groups — one without SAU, an SAU subtype with lung involvement, and another SAU subtype with less lung involvement.

“Latent class modeling, incorporating tests and clinical signs from the revised IWOS criteria, effectively identified a subset of participants with clinical features indicative of SAU,” the researchers said. “Using a combination of tests provided a satisfactory performance in classifying the SAU subclasses identified by the 2-class LCA model.”

“The classes identified by the 3-class LCA model ... may have potential implication for clinical practice, and hence should be validated in further research,” they wrote.

## Neuer Ansatz hilft bei der Erkennung von Sarkoidose-assoziiierter Uveitis

### Statistischer Modellierungsansatz, die so genannte latente Klassenanalyse, dient zur Identifizierung von SAU

von Steve Bryson, PhD | 2. Juli 2024

Ein neuer Modellierungsansatz, der Standardtests und klinische Anzeichen einbezieht, kann Menschen identifizieren, die an Sarkoidose-assoziiierter Uveitis (SAU) oder einer Entzündung des Auges leiden, wie eine neue Studie zeigt.

Auf der Grundlage dieser Analyse zeigten die Daten, dass eine Kombination von Augentests SAU- von Nicht-SAU-Patienten mit einem hohen Grad an Genauigkeit unterscheiden kann. Die Ergebnisse "könnten auf eine künftige Verbesserung der SAU-Diagnosekriterien hindeuten", schreiben die Forscher in "Ocular Signs and Testing Most Compatible with Sarcoidosis-Associated Uveitis: A Latent Class Analysis", die in *Ophthalmology Science* veröffentlicht wurde.

Sarkoidose, eine Erkrankung, bei der sich kleine Klumpen von Immunzellen, so genannte Granulome, bilden, ist eine wichtige Ursache für Uveitis, eine Entzündung der mittleren Augenschicht. In bis zu 80 % der Fälle ist die Uveitis das Hauptmerkmal.

Die Diagnose der Uveitis ist schmerzlos und einfach. Dazu wird das Auge unter dem Mikroskop auf Entzündungen untersucht. Die Feststellung, ob eine Person mit Uveitis auch an Sarkoidose erkrankt ist, ist jedoch schwieriger, da eine Sarkoidose-Diagnose in der Regel eine hochinvasive Gewebebiopsie zum Nachweis von Granulomen erfordert.

### Ein neuer Ansatz zur Identifizierung von SAU bei Uveitis

Wissenschaftler in den USA und Japan führten eine latente Klassenanalyse (LCA) durch, um Menschen mit SAU unter den Uveitis-Patienten zu identifizieren. Bei der LCA handelt es sich um einen statistischen Modellierungsansatz, mit dem Personen mit gemeinsamen Merkmalen identifiziert werden können, so dass eindeutige "Cluster" ermittelt werden können. Die Studie umfasste 826 Personen mit Uveitis, die bei einer sechsmonatigen Nachuntersuchung untersucht wurden und deren Laborergebnisse vorlagen. In die LCA wurden

die empfohlenen Tests und klinischen Anzeichen aus dem überarbeiteten International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) einbezogen, bei denen es sich um Leitlinien für die Diagnose der okulären Sarkoidose handelt.

Die LCA-Modellierung ergab zwei Klassen, die am besten zu den Daten passten. Klasse 1 bestand aus 548 Personen und repräsentierte diejenigen, die nicht an Sarkoidose erkrankt waren, während Klasse 2 aus 278 Teilnehmern bestand und für Sarkoidose am repräsentativsten war. Im Vergleich zu Klasse 1 wies Klasse 2 einen höheren Anteil an Personen asiatischer Herkunft auf, die weiblich waren und bei denen eine Sarkoidose diagnostiziert wurde und/oder bei denen der Arzt eine Uveitis vermutete, bei der es sich um eine SAU handelte.

Bei bildgebenden Scans wurden in Klasse 2 mehr Teilnehmer positiv auf bilaterale hiläre Lymphadenopathie (BHL), eine Vergrößerung der Lungenlymphknoten, getestet als in Klasse 1 (47,8 % gegenüber 3,6 %). Ähnliche Ergebnisse wurden bei granulompositiven Biopsien aus der Lunge, den Lymphknoten, der Haut oder der Bindehaut festgestellt (30,2 % gegenüber 4,6 %).

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen wiesen die Teilnehmer der Klasse 2 häufiger SAU-Symptome auf, darunter Hammelfett-Keratinen, d. h. Klumpen von Immunzellen, die sich auf dem klaren vorderen Teil des Auges bilden, sowie Iris-Knötchen oder undurchsichtige Flecken, die als "Schneebälle/Perlenschnur" im Glaskörper, dem flüssigkeitsgefüllten Raum im Inneren des Auges, bekannt sind.

Zu den signifikantesten Prädiktoren für eine Klassenzuweisung gehörten Schneebälle/Perlenschnur-Glaskörpertrübungen, eine Gefäßentzündung, Periphlebitis genannt, und/oder ein Makroaneurysma, d. h. eine Erweiterung der Blutgefäße im Auge, Bilateralität, d. h. beide Augen sind betroffen, und BHL.

Die Kombination dieser vier Tests ergab eine diagnostische Sensitivität von 84,8 % und eine Spezifität von 95,4 %. Die Sensitivität bezieht sich auf die Fähigkeit eines Tests, Patienten mit SAU korrekt zu identifizieren (Klasse 2), und die Spezifität auf die Wahrscheinlichkeit, Menschen ohne SAU korrekt zu identifizieren (Klasse 1).

Eine Untergruppenanalyse ergab, dass die Trennung zwischen den Klassen am besten war, wenn nur japanische Teilnehmer einbezogen wurden. Im Vergleich dazu zeigte das Modell keine gute Trennung zwischen den Klassen, wenn Teilnehmer aus anderen Regionen einbezogen wurden.

### **Eine dritte Klassifizierung**

Die Forscher führten auch eine Sensitivitätsanalyse für ein Drei-Klassen-Modell durch, da dessen Anpassung an die Daten mit der des Zwei-Klassen-Modells vergleichbar war.

Auch hier umfasste Klasse 1 468 Teilnehmer und wies den geringsten Anteil an Augenzeichen oder abnormalen Laborergebnissen auf, was der Nicht-SAU-Klasse entsprach. Klasse 2 bestand aus 142 Personen, die mit größerer Wahrscheinlichkeit Augenzeichen oder abnorme Laborwerte aufwiesen, was am ehesten der SAU-Klasse entsprach.

Klasse 3, die 216 Teilnehmer umfasste, wies Augenzeichen und Labortestergebnisse zwischen den Klassen 1 und 2 auf. Sie wies die höchste Anzahl von Teilnehmern mit multiplen chorioretinalen peripheren Läsionen auf, d. h. mehrere Bereiche mit Schäden an der Netzhaut, den Photorezeptorzellen im hinteren Teil des Auges, und der Aderhaut, einer dünnen Gewebeschicht in der mittleren Schicht der Augenwand.

Die Empfindlichkeit anderer Tests, wie antimikrobielles Lysozym, Alanin-Transaminase (ein Marker für Leberschäden) und Laktatdehydrogenase (ein Marker für Gewebeschäden), war in Klasse 3 höher als in Klasse 2.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse schlugen die Forscher vor, dass die Klasse 3 drei Patientengruppen repräsentieren könnte - eine ohne SAU, einen SAU-Subtyp mit Lungenbeteiligung und einen weiteren SAU-Subtyp mit geringerer Lungenbeteiligung.

"Die latente Klassenmodellierung, die Tests und klinische Anzeichen aus den überarbeiteten IWOS-Kriterien einbezieht, identifizierte effektiv eine Untergruppe von Teilnehmern mit klinischen Merkmalen, die auf SAU hinweisen", so die Forscher. "Die Verwendung einer Kombination von Tests lieferte eine zufriedenstellende Leistung bei der Klassifizierung der SAU-Unterklassen, die durch das 2-Klassen-LCA-Modell identifiziert wurden".

"Die durch das 3-Klassen-LCA-Modell identifizierten Klassen ... könnten potenzielle Auswirkungen auf die klinische Praxis haben und sollten daher in weiteren Untersuchungen validiert werden", schreiben sie.