

Norsk forening for lungemedisin

Faglige retningslinjer for sarkoidose



Norsk Sarkoidose Forening © 2019

Oversatt fra Svensk Lungmedicinsk Förenings Vårdprogram för Sarkoidos 2014 (Oppdatert 2018).
Oversetter: Trond Bjørge.

Norsk forening for lungemedisin

Faglige retningslinjer for sarkoidose

Innhold

* Oppdatert januar 2018

Forord *	3
1. Forfatterregister *	4
2. Interessekonflikter*	4
3. Epidemiologi *	5
4. Immunologi og patogenese	6
5. Genetikk	8
6. Kliniske manifestasjoner	9
6.1 Luftveier og lunger	9
6.2 Ekstrapulmonelle	12
6.2.1 Øyne	13
6.2.2 Nervesystem	15
6.2.3 Hud	17
6.2.4 Hjerte *	20
6.2.5 Nyre, hyperkalsemi, hyperkalsiuri	26
6.2.6 Lever, milt	28
6.2.7 Gastrointestinalkanalen	29
6.2.8 Muskler og skjelett/ledd	30
6.2.9 Fatigue	31
7. Pulmonal hypertensjon ved sarkoidose	33
8. Graviditet og sarkoidose	34
9. Diagnostikk	35
10. Patologisk og cytologisk diagnostikk	38
11. Radiologi	44
12. Fysiologi	48
13. Behandling *	49
14. Naturalforløp og prognose	54

Forord

Sarkoidose er fra mange synsvinkler en utfordrende sykdom. Genesen er fortsatt ukjent til tross for betydelige forskningsinnsatser, og sykdommens mangefasettede kliniske uttrykk kan forvirre. Den genetiske innflytelsen er betydelig. Dermed får pasienter fra ulike etniske grupper ofte manifestasjoner fra helt ulike organsystemer, og dessuten er sykdommens aktivitet og utvikling ofte forskjellig.

Mange ulike spesialister i det medisinske feltet vil møte pasienter med sarkoidose i løpet av sin legegjerning. Det gjelder naturligvis i første rekke lungemedisinere, ettersom sykdommen i en eller annen form nesten alltid engasjerer lungene. Men også andre spesialister, for eksempel allmennmedisinere, dermatologer, nefrologer, oftalmologer, kardiologer, radiologer, patologer, nevrologer og revmatologer vil møte pasienter som har organspesifikke symptomer forårsaket av denne systemiske inflammasjonssykdommen. Det ofte komplekse sykdomsbildet gjør det maktpåliggende at ulike spesialister samhandler for at pasienten skal få den best mulige behandlingen. Ikke minst når det gjelder sarkoidose har behovet for

fenotyping av hver enkelt pasient blitt stadig mer åpenbart, ettersom visse fenotyper nå kan relateres til spesifikke genotyper. Genotypen i seg kan ha stor betydning for sykdommens prognose, som i dag, takket være denne teknikken, kan være betydelig mer forutsigbar enn tidligere. Bedre geno- og fenotyping blir naturlige ledd i framtidens mer skreddersydde behandling, ikke minst siden nye biologiske legemidler nå tilbyr terapeutiske alternativer, som ofte er økonomisk kostbare.

I 2005 ble boka *Sarkoidose* utgitt i Studentlitteratur regi (Selroos O, Eklund A, red). Denne la også grunnlaget for Svensk Lungmedicinsk Förenings vårdprogram om sarkoidose. Foreningen har nå funnet det riktig å oppdatere vårdprogrammet, undertegnede påtok seg ansvaret for at omarbeidingen ble gjennomført. Ved utarbeidelsen av vårdprogrammet har en rekke kolleger, såvel innenfor den lungemedisinske spesialiteten velvillig bidratt med sin ekspertise, på ideelt grunnlag. Vi håper alle at programmet i sine ulike deler skal være til nytte i den kliniske hverdagen.

Solna januar 2014
Anders Eklund

Oppdatering

Med sikte på å holde vårdprogrammet aktuelt, er noen kapitler oppdatert. Det gjelder Epidemiologi, Hjertesarkoidose og Behandling. Endrede avsnitt i vårdprogrammet er markert med*.

Solna januar 2018
Anders Eklund

Øversettelse til norsk

Vårdprogrammet ble vedtatt som norske faglige retningslinjer av Norsk forening for lungemedisin I 2016.

Dette dokumentet er en oversettelse til norsk som er gjort av undertegnede på oppdrag av Norsk Sarkoidose Forening.

Oslo desember 2018

Trond Bjørge

Forfatterregister * Oppdatert januar 2018

Navn	Tittel	Arbeidssted
Olov Andersson	Med.dr., overläkare	Tema inflammation och infektion, Lung Allergi Nya Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Ulrika Bitzén	Med.dr., specialistläkare	BFC, Klinisk Fysiologi och Nuklearmedicin Skånes Universitetssjukhus, Lund
Anders Blomberg	Professor, overläkare	Medicincentrum, Lung- og Allergiseksjonen Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Lou Brundin	Professor, overläkare	Neurologiska kliniken, Institutionen för klinisk neurovetenskap Nya Karolinska Universitetssjukhuset/Karolinska Institutet, Solna
Pernilla Darlington	Med.dr., specialistläkare	Medicinkliniken, Södersjukhuset, Stockholm Institutionen för medicin, Karolinska Institutet
Jonas Geir Einarsson	Specialistläkare	Lung- og allergikliniken Skånes Universitetssjukhus, Lund
Anders Eklund	Seniorprofessor	Institutionen för medicin/Lung Allergi Karolinska Institutet/Nya Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Per Eldhagen	Specialistläkare	Tema Hjärta Kärl Nya Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Göran Elmberger	Docent, overläkare	Avdelningen för patologi och cytologi Universitetssjukhuset, Örebro
Sven-Göran Fransson	Docent, overläkare	Röntgenkliniken, Thoraxradiologiska seksjonen Universitetssjukhuset, Linköping
Johan Grunewald	Professor	Institutionen för medicin/Lung Allergi Karolinska Institutet/Nya Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Susanna Kullberg	Med.dr., specialistläkare	Tema inflammation och infektion, Lung Allergi Nya Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Kenneth Nilsson	Med.dr., overläkare	Medicincentrum, Lung- og Allergiseksjonen Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Magnus Nisell	Med.dr., overläkare	Tema inflammation och infektion, Lung Allergi Nya Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Anders Planck	Med.dr., overläkare	Medicinkliniken, Kärnjukhuset, Skövde
Olof Selroos	Professor emeritus	Selroos Medical Consulting AB, Lund
Peder Sörensson	Med.dr., overläkare	Tema Hjärta Kärl Nya Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Leif Tallstedt	Docent, overläkare	S:t Eriks Ögonsjukhus, Stockholm Karolinska Institutet, Solna
Per Wollmer	Professor, overläkare	Klinisk fysiologi og nuklearmedicin Diagnostisk centrum, Skånes Universitetssjukhus, Malmö

Deklarasjon av interessekonflikt * Oppdatert januar 2018. Ingen av vårdprogrammets forfattere har angitt noen posisjon der interessekonflikt skulle kunne ha innvirkning på innholdet i teksten.

Epidemiologi

* Oppdatert januar 2018

Anders Eklund, Susanna Kullberg, Johan Grunewald

I den tidsperioden da man fortsatt gjennomførte obligatoriske skjermbildeundersøkelser, oppdaget man ofte personer uten symptomer, men med radiologiske lungeforandringer forenlig med sarkoidose. Mer enn halvparten av de tilfellene man diagnostiserte, ble oppdaget på den måten. Diagnosen ble likevel sjelden bekreftet med biopsi eller andre undersøkelser. Prevalensen synes å variere mye mellom ulike geografiske regioner og mellom etniske grupper. Hvilken rolle genetik, miljøeksponering og forekomst av smittestoffer spiller, er fortsatt uklart.

De siste 30 år fram til 2016 ble det ikke publisert noen nye epidemiologiske studier om sarkoidose basert på noe svensk materiale. Den siste undersøkelsen før 2016, ble publisert i 1984 av Hillerdal et al. Den ble gjort i Uppsala-regionen, og viste en gjennomsnittlig insidens på 19/100 000 individer pr. år i aldersgruppen 15-75 år. Dette innebærer at ca. 1500 nye tilfeller av sarkoidose burde diagnostiseres på svensk nasjonalt nivå hvert år, under forutsetning av at fordelingen i landet er jevn. (Med et befolkningstall på 10,1 mill i Sverige og 5,3 i Norge, ville dette tilsvare 790 nye tilfeller i vårt land. (overs. anm.))

I 2016 ble det langvarige fraværet av epidemiologiske studier om sarkoidose brutt, da Arkema et al publiserte en omfattende, registerbasert epidemiologisk studie som belyste insidens og prevalens av sarkoidose i Sverige. De registrene som ble brukt, dekket innlagte pasienter 1964-2013, og polikliniske konsultasjoner på grunn av sarkoidose 2001-2013. I 2013 kunne man fastslå at mer enn 16 000 pasienter levde med diagnosen, og gjennomsnittsalderen hos disse var 56 år. Avhengig av hvor strikt tilfellene ble registrert, varierte insidens og prevalens en del, men dersom man krevde minst to kontakter som ble registrert som sarkoidose, var prevalensen 160/100 000. Den høyeste prevalensen ble notert i mer grisgrindte strøk i relativt nordlig beliggende regioner (f.eks. Jämtland, Västerbotten), mens andre områder (f.eks. Gotland) oppviste lavere forekomst av sarkoidose (variasjon 105-278/100 000). Forekomsten av sykdommen taler ikke for en flåttbåren smitte, da de områdene som hadde mest flått, hadde lav forekomst av sarkoidose.

Insidensen var gjennomsnittlig 12/100 000, men også den varierte avhengig av definisjonen av sykdommen. Det høyere insidenstallet (19/100 000) som ble rapportert av Hillerdal et al i 1984, skyldes sannsynligvis at bare hver tredje person i den studien ble fanget opp på grunn av symptomer, mens de øvrige enten ble registrert ved skjermbildescreening eller helt tilfeldig. I Arkemas studie var diagnosen sikrere, men klinisk «stille» tilfeller ble ikke fanget opp.

Til forskjell fra hva som har vært rapportert tidligere, fikk litt flere menn (56%) enn kvinner sykdommen. Alderen ved sykdomsdebuten var også ulik mellom kjønnene, idet menn oftest fikk sarkoidose ti år tidligere enn kvinnene, nemlig ved 30-50 års alder. Kvinnes sykdom debuterte i et litt bredere aldersspenn, med en alders- topp som inntraff noe senere. Deres gjennomsnittsalder var 50-60 år. Ved en sammenligning mellom Hillerdals og Arkemas studier merker man seg at alderen i det sistnevnte arbeidet var ca. ti år høyere. En mulig forklaring kan være at det faktisk over tid har skjedd en aldersforskyvning når det gjelder sykdomsdebut. Mer sannsynlig er det at symptomgivende sarkoidose, som var et inklusjonskriterium i Arkemas studie, diagnostiseres senere enn asymptomatisk, ofte tilfeldig påvist sykdom.

At menn synes å rammes i noe lavere alder enn kvinner, kan ha flere årsaker utover de rent hormonelle. Det kan for eksempel tenkes at menn yrkesmessig blir tidligere eksponert for sykdomsframkallende agens enn kvinner, eller på en annen måte.

Den tidligere vanlige oppfatningen at antallet personer som rammes av sarkoidose, synes ganske konstant over tid, ble bekreftet i Arkemas undersøkelse. Utdanningsnivå synes ikke å spille noen betydelig rolle for risikoen for å få sykdommen.

I Arkemas studie kunne man ikke skille de individene som hadde Löfgrens syndrom fra dem som ikke hadde det, da syndromet ikke ble registrert separat. Som tidligere er imidlertid oppfatningen at de fleste pasientene med Löfgrens syndrom blir syke i vårmånedene dersom de er HLA-DRB*03-positive. De som har tilsvarende akutte kliniske bilder, men et annet HLA-oppsett, har en jevnere spredning av sykdomsdebut gjennom året.

Familieforekomst av sarkoidose har, i likhet med tvillingstudier, pekt på en genetisk komponent som øker risikoen for å få sarkoidose. Dersom man har en førstegradsslekning med sarkoidose, øker risikoen for å få sykdommen med en faktor på fire, sammenlignet med om ingen i familien har sykdommen. Den arvelige faktoren har likevel begrenset betydning. På den annen side peker lokale utbrudd i form av cluster på at eksponering for et ukjent stoff kan spille en rolle. Hvilken betydning genetikken har sammenlignet med andre faktorer er ennå gjenstand for studier. Vi kan notere at i områder med stor etnisk variasjon, som i storbyer, er sarkoidose noe mindre vanlig enn i områder med mer spredt befolkning slik tilfellet er lenger nord i Sverige.

I et arbeid som ble publisert i 2008 presenterte Rossides et al en registerstudie av drøyt 8000 sarkoidosepasienter og ti ganger flere kontroller. Han fant her at risiko for prematur død var økt ved sarkoidose.

Referanser

- Hillerdal G, Nou E, Osterman K, Schmekel B. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15 -years European study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 29-32.
- Milman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. *Epidemiology and clinical picture. Sarcoidosis* 1990; 7: 50-57.
- Grunewald J, Eklund A. Löfgren's syndrome: human leukocyte antigen strongly influences the disease course. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 307-12.
- Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S, Eklund A, Askling J. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nation-wide register-based assessment in Sweden. *Eur Respir J* 2016; 48: 1690-1699.
- Rossides M, Kullberg S, Askling J, Eklund A, Grunewald J, Arkema EV. Sarcoidosis mortality in Sweden: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2018 (akseptert).
- Rossides M, Grunewald J, Kullberg S, Eklund A, Di Giuseppe D, Askling J, Arkema EV. Familial aggregation and heritability of sarcoidosis: a Swedish nested case-control-study. Abstract. *Am Thor Soc Annual Meeting, San Diego* 2018 (poster).

Immunologi og patogenese

Johan Grunewald

Sarkoidose- en sykdom som fremdeles har ukjent etiologi

Etiologien til den inflammatoriske sykdommen sarkoidose er fremdeles ukjent. Pionerer på forskningsområdet som Caesar Boeck og Sven Löfgren mente at den kunne forårsakes av et infeksijøst agens. I dag mener man at sarkoidose rammer individer med en predisponerende genetisk bakgrunn, som eksponeres for et ukjent stoff, eller en kombinasjon av stoffer. Såvel arv som miljø synes altså å være av betydning for utvikling av sarkoidose, men eksakt hvilke gener eller miljøfaktorer som er avgjørende, vet vi ennå ikke. På senere år har man i økende grad begynt å betrakte sarkoidose som en overgripende diagnose, som sannsynligvis inkluderer flere distinkte undergrupper av sykdom. Kronisk berylliose, som oppstår ved eksponering for beryllium hos individer med bestemte HLA- varianter, kan stå som eksempel på en slik undergruppe som tidligere ble betraktet som sarkoidose, men der man nå har identifisert en spesifikk sykdomspatogenese.

Epidemiologiske studier har vist at risikoen for å bli syk korrelerer med avstanden fra et primærttilfelle, noe som skulle indikere at sarkoidose er «transmissible» (overførbart). I linje med dette finnes det studier som viser en høyere frekvens av sarkoidose blant helsepersonell. Case reports viser også at sarkoidose kan overføres med transplanterte organer. Sykdommen betraktes likevel ikke som smittsom. En bredt anlagt epidemiologisk studie i USA påviste økt risiko for sarkoidose i bestemte arbeidsmiljøer (jordbruk) og ved eksponering for bestemte stoffer (insekticider). For å kunne forstå sykdommens patogenese bedre, trengs i framtiden sannsynligvis studier som tar hensyn til både genetisk og eksponering.

Boeck beskrev allerede i 1905 sarkoidose som en bakteriell sykdom identisk med, eller i alle fall med store likheter med tuberkulose. Litteraturen omkring mykobakteriers rolle ved sarkoidose er imidlertid langt fra entydig. En metaanalyse med hensikt på å vurdere rapporter som har studert en mulig rolle for mykobakterier ved sarkoidose, fant omkring 10 ganger større sjans for å identifisere DNA fra mykobakterier ved sarkoidose, sammenlignet med kontroller. Et spesifikt mykobakterielt stoff, mKatG- enzymet, er ved hjelp av blant annet massespektrometri blitt identifisert i vevsprøver fra sarkoidosepasienter, og immunaktivitet mot mKatG er blitt identifisert hos omtrent halvparten av pasientene i såvel USA som i Sverige. En hypotese er derfor at mKatG og/eller andre vanskelig nedbrytbare stoffer blir igjen i kroppen etter eksponering for mykobakterier, og at disse initierer en immunrespons - muligens i forbindelse med en annen, mer akutt immunaktiverende eksponering, slik som øvre luftveisinfeksjon og støveksposisjon. Dette leder deretter til granulomdannelse via aktivering av makrofager og T-hjelperceller. Propionibacterium acnes og eller P. granulolum er i gjentatte studier, spesielt i Japan, påvist i vevsmateriale (for eksempel i lymfeknuder) fra sarkoidosepasienter, og er også blitt foreslått som mulig etiologisk agens. I Sverige er det blitt presentert funn som taler for at flåttbårne bakterier som *Borrelia burgdorferi* eller *Rickettsia helvetica* muligens kan forårsake sarkoidose. På nåværende tidspunkt er det imidlertid flere spørsmålsteget omkring koblingen mellom såvel *Rickettsia* som *Borrelia* og sarkoidose, og det er nødvendig med flere studier for å fastslå eventuelle sammenhenger. Ved hjelp av analyse av celler i bronkoalveolær lavage- væske (BAL), har man også

funnet et økt antall aktiverte CD4+ T- lymfocytter (hjelperceller) i lungene ved aktiv sarkoidose. Ansamlingen av disse leder til en forhøyet CD4/CD8- kvote i BAL- væsken, og om denne overstiger 3,5 er sannsynligheten for at pasienten har sarkoidose >90%. Store mengder av T-celler som er spesifikke mot et eller et fåtall stoffer har også blitt påvist i BAL- væske fra sarkoidosepasienter, men ikke fra kontroller. T- cellenes sentrale betydning for at de karakteristiske granulomene oppstår, har blant annet blitt belyst i studier som viser at pasienter med hiv - infeksjon ikke utvikler sarkoidose om deres lymfocytter-tall ligger under 200/uL. Etter behandling som leder til økt antall lymfocytter, kan hiv- pasienter likevel utvikle sarkoidose.

Patogenetiske mekanismer

Eksponering for ett eller flere ukjente stoffer gir sannsynligvis via inhalasjon opphav til en spesifikk immunrespons i lungene. De fortsatt ukjente stoffene presenteres for T- lymfocytene av HLA- molekyler på antigenpresenterende celler, slik som dendritiske celler eller makrofager, hvorved en spesifikk immunrespons initieres. Detaljerte analyser av T-cellerreseptoren (TCR), med hvis hjelp T-lymfocytten gjenkjenner antigen, viser at denne har et begrenset repertoar på T-cellelymfocytter i BAL, men ikke i blod. Dette kan stemme med hypotesen om stimulering av ett eller et fåtall stoffer (antigen) lokalt i lungene. Eksponering for et eksogent, sarkoidoseutløsende stoff skulle, via korsreaktivitet, kunne lede til angrep mot et kroppseget stoff som oppviser likheter med det opprinnelige, utløsende stoffet. Sannsynligvis spiller flere andre faktorer inn for å utløse en patogen reaksjon.

Ved stimulering av immunforsvaret aktiveres og prolifererer for det meste T- lymfocytter og makrofager i alveolene, og dette leder til den typiske alveolitten, med den forhøyede CD4/CD8- kvoten i BAL- være som er karakteristisk for sarkoidose. En økt produksjon av stoffer med kjemotaktiske egenskaper (kjemokiner) er blitt påvist i lungene, noe som leder til ytterligere økt ansamling særlig av makrofager og CD4+ T-lymfocytter i BAL- væsken. De aktiverte makrofagene overproduserte aktivt vitamin D, noe som kan lede til økt opptak av kalk og hyperkalsemi. Den selektive rekrutteringen av aktiverte lymfocytter til lungene skulle muligens kunne forklare den nedsatte cellulære immunresponsen som gjenspeiles i den utslukkede PPD- reaksjonen som kjennetegner sarkoidose.

En rekke inflammatoriske stoffer produseres av de aktiverte T- lymfocytene og makrofagene. Særlig IFN γ og TNF α betraktes som viktige for granulomdannelsen, noe som er av interesse, ikke minst med tanke på de nylig utviklede TNF α - hemmere som man nå har begynt å bruke terapeutisk ved sarkoidose. Aktiverte makrofager produserer kjemokiner som tiltrekker T- celler, særlig av Th1- type, for eksempel CXCL10. De mer nyoppdagede inflammasjonsgenererende Th17- cellene, med karakteristisk produksjon av blant annet IL17 og med betydning for forsvar mot luftveisinfeksjoner, spiller sannsynligvis også en rolle ved sarkoidose. T- regulatoriske celler som på den annen side har til oppgave å dempe immunrespons, synes å ha en nedsatt funksjon ved sarkoidose. Dette skulle kunne bidra til en forstyrret balanse i immunforsvaret ved sarkoidose, med en hyperaktiv immunrespons lokalt i lungene som resultat. Granulomene er som regel ikke nekrotiserende, og består av en ansamling av strukturelle celler av ulike differensierings-

grad, såkalte epiteloideceller. Flerkjernede kjempeceller utgjør et karakteristisk funn. Granulomene T- celler, mest av CD4- type, synes ofte som en randsone omkring selve granulomene. Celler i granulomene overproduserer ACE, og det leder til økt ACE- aktivitet i blod ved sarkoidose.

Det siste skrittet i den immunpatogenetiske prosessen hos de pasienter som ikke blir friske, er fibrosedannelse. Den mener man utgår fra granulomene. Faktorer som begunstiger fibrose- utvikling inkluderer for eksempel høy konsentrasjon av TNF α , som kan påvises i BAL- væske. Også kjemokinet CCL18, som produseres av makrofager, antas å stimulere fibroblaster til aktivering, matrixdannelse og fibrosedannelse. TGF β har derimot en immundempende funksjon, og man har satt høy konsentrasjon av dette i sammenheng med tilfriskning.

Referanser

- Grunewald J., Eklund A, Hed J., Takahashi H., Wigzell H. Aspects on the alveolar accumulation of T cells in sarcoidosis. Sarcoidosis 1992; 9(2): 142-144.
- Zissel G, Homolka J, Schlaak J, Schlaak M, Muller-Quernheim J. Anti-inflammatory cytokine release by alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154(3 Pt 1): 713-719.
- Ishige I, Usui Y, Takemura T, Eishi Y. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. Lancet 1999; 354(9173): 120-123.
- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999; 16(2): 149-173.
- Burke M, Stewart S, Ashcroft T, Corbhisley C, Bishop P, Kjellstrom C. Biopsy diagnosis of disease recurrence after transplantation (TX) for pulmonary sarcoidosis: a multicentre study. J Heart Lung Transplant 2001; 20(2): 154-155.
- Nilsson K, Pahlson C, Lukinius A, Eriksson L, Nilsson L, Lindquist O. Presence of Rickettsia helvetica in granulomatous tissue from patients with sarcoidosis. J Infect Dis 2002; 185(8): 1128-1138.
- Morris DG, Jasmer RM, Huang L, Gotway MB, Nishimura S, King TE, Jr. Sarcoidosis following HIV infection: evidence for CD4+ lymphocyte dependence. Chest 2003; 124(3): 929-935.
- Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170(12): 1324-1330.
- Miyara M, Amoura Z, Parizot C, et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. J Exp Med 2006; 203(2): 359-370.
- Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. Eur Respir J 2007; 30(3): 508-516.
- Chen ES, Wahlstrom J, Song Z, Willett MH, et al. T cell responses to mycobacterial catalase-peroxidase profile a pathogenic antigen in systemic sarcoidosis. J Immunol 2008; 181(12): 8784-8796.
- Idali F, Wahlstrom J, Muller-Suur C, Eklund A, Grunewald J. Analysis of regulatory T cell associated forkhead box P3 expression in the lungs of patients with sarcoidosis. Clin Exp Immunol 2008; 152(1): 127-137.
- Tafin C, Miyara M, Nochy D, et al. FoxP3+ regulatory T cells suppress early stages of granuloma formation but have little impact on sarcoidosis lesions. Am J Pathol 2009; 174(2): 497-508.
- Facco M, Cabrelle A, Teramo A, et al. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. Thorax 2011; 66(2): 144-150.
- Muller-Quernheim J, Prasse A, Zissel G. Pathogenesis of sarcoidosis. Presse Med 2012; 41(6 Pt 2): e275-287.

Genetikk

Johan Grunewald

Sarkoidose anses for å være en genetisk «kompleks» sykdom; det innebærer at det er en kombinasjon av ulike gener som medfører risiko for sykdom. At den genetiske bakgrunnen er betydningsfull, finner støtte i den tendensen til familiær opphopning vi kan observere, samt i det faktum at sykdommen har ulike yttringsformer hos ulike etniske grupper. For eksempel har den afroamerikanske folkegruppen i USA en flere ganger høyere insidens enn den hvite. Også sykdomsbildet er forskjellig i ulike etniske grupper. Skandinaver får oftere Löfgrens syndrom med knuterosen (kvinner) og/eller ankel-leddsartritt (menn), forstørrede hiluslymfeknuter og feber. Afroamerikanere rammes oftere av en mer aggressiv form for lungesarkoidose, og også av sarkoidose i hud, CNS og andre organer. Orientalere derimot, får betydelig oftere øyesymptomer. Tvillingstudier, såvel som studier av familiær utbredelse av sarkoidose, gir også belegg for en genetisk komponent. I en studie av totalt 210 tvillingpar der et søsken hadde sarkoidose, påviste man en 80 ganger økt risiko for at den friske eneggede tvillingen skulle utvikle sarkoidose, sammenlignet med en 7 ganger økt risiko hos tveeggede tvillinger. I en stor amerikansk studie har man beskrevet omkring fem ganger økt risiko for sykdommen dersom noen i familien hadde sarkoidose. Gener som er viktige for utvikling av sarkoidose er fremst lokalisert til den såk. MHC (major histocompatibility)-regionen. MHC- genene, som hos menneske kalles HLA (humant leukocyt- antigen) gener, kan inndeles i HLA- klasse I (HLA-A, -B, -C) og HLA- klasse II (HLA- DR, -DP, -DQ), og disse har til oppgave å presentere fragmenter av proteiner (antigenpeptid) for T-lymfocytter. Til tross for at distribusjonen av HLA-varianter normalt er forskjellig mellom ulike etniske grupper, synes bestemte HLA- varianter å vise lignende sammenheng med sarkoidose. Dette gjelder blant annet HLA-DRB1*03 (DR3) og DRB1*15 (DR15), som er assosiert med økt risiko for sarkoidose, og DRB1*01 (DR1) og DRB1*04 (DR4), som har en negativ assosiasjon med sarkoidose. Det er også rapportert at bestemte varianter av HLA- genene assosierer til ulike former av sykdommen, og dessuten til sykdomsutviklingen. HLA- DRB1*03 er sterkt koblet til Löfgrens syndrom (LS), og dessuten til tilfriskning (oppløsning av granulomene). En studie viste at så godt som samtlige pasienter med LS som var DRB1*03- positive, ble friske innen to år. Blant de pasientene som var DRB1*03 - negative ble derimot bare halvparten friske. Det er i ulike studier rapportert en sterk assosiasjon mellom DRB1*15 og et langvarig sykdomsforløp, med økt risiko for fibroseutvikling. I Sverige har man også kunnet koble DRB1*14 til et mer kronisk sykdomsforløp. Nylig har man identifisert en sterk sammenheng mellom DRB1*04 og Heerfordts syndrom (HS), og til øyesarkoidose (som også er en vanlig tilstand ved HS). Dessuten har man i Sverige funnet at bestemte kombinasjoner av HLA- klasse I og klasse II- varianter sammen kan medføre en meget distinkt sykdomsutvikling (se faktarute i kapittelet Naturalforløp og prognose).

Også andre gener som er viktige for at en inflammatorisk respons oppstår, slik som tumornekrosefaktor (TNF) og lymfotoksin (LT), er lokalisert i den såkalte MHC- regionen, noe som kompliserer tolkningen av funnene. BTNL2 koder for et kostimulerende molekyl, som er viktig for interaksjonen mellom antigenpresenterende celle og T- celle, og for nedreguleringen av disse etter initial stimulering. En genetisk variant av BTNL2 som settes i sammenheng med sarkoidose i flere studier, leder til et avvikende proteinuttrykk, noe som skulle kunne gi et avvikende immunsvare. Ettersom BTNL2 er lokalisert i samme

kromosomregion som HLA, er det likevel fortsatt omdiskutert hvorvidt de rapporterte assosiasjonene med BTNL2s genvarianter skyldes BTNL2s nedsatte funksjon, eller om assosiasjonene i virkeligheten skyldes den nære koblingen til HLA. Genvarianter av Annexin A11, med betydning for apoptose (programmert celledød) og celleproliferasjon, er også blitt assosiert med sarkoidose i flere nyere studier, men funksjonelle analyser gjenstår.

Ved HLA- tyding av pasienter kan man altså identifisere pasienter med økt risiko for kronisk sykdom, noe som kan bidra i vurderingen av videre oppfølging, og om det kan være aktuelt å behandle. LS- pasienter med DRB1*03 har på den annen side en aldeles utmerket prognose, og trenger knapt klinisk oppfølging. DRB1*04 positive pasienter bør undersøkes og følges opp spesielt med tanke på øye- engasjement.

Referanser

- Pietinalho A, Ohmichi M, Hiraga Y, Lofroos AB, Selroos O. The mode of presentation of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative analysis of 571 Finnish and 686 Japanese patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996; 13(2): 159-166.
- Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336(17): 1224-1234.
- Schurmann M, Lympny PA, Reichel P, et al. Familial sarcoidosis is linked to the major histocompatibility complex region. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(3 Pt 1): 861-864.
- Rybicki BA, Kirkey KL, Major M, et al. Familial risk ratio of sarcoidosis in African-American sibs and parents. *Am J Epidemiol* 2001; 153(2): 188-193.
- Grunewald J, Eklund A, Olerup O. Human leukocyte antigen class I alleles and the disease course in sarcoidosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(6): 696-702.
- Sverrild A, Backer V, Kyvik KO, et al. Heredity in sarcoidosis: a registry-based twin study. *Thorax* 2008; 63(10): 894-896.
- Darlington P, Tallstedt L, Padyukov L, Kockum I, Cederlund K, Eklund A, Grunewald J. HLA-DRB1* alleles and symptoms associated with Heerfordt's syndrome in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2011; 38(5): 1151-1157.
- Grunewald J. HLA associations and Löfgren's syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8(1): 55-62.
- Muller-Quernheim J, Prasse A, Zissel G. Pathogenesis of sarcoidosis. *Presse Med* 2012; 41(6 Pt 2), e275-287.

Kliniske manifestasjoner – Luftveier og lunger

Anders Eklund

Sarkoidose er en granulomatøs multisystemsykdom der engasjement av lungene er den vanligste organmanifestasjonen. Man antar at de er rammet i minst 90% av tilfellene. Også andre deler av åndedretsorganene kan oppvise forandringer som kan relateres til sykdommen. Sarkoidose kan debutere meget plutselig, med feber, allmennpåvirkning, hudutslett og hevelser i ledd, eller den kan komme smygende (se faktarute 1 & 2). Den akutte formen slik den arter seg ved Löfgrens syndrom tildeler spontant innen to år dersom pasienten er HLA-DRB1*03 positiv, men ellers kan man få det mer langvarige forløpet som man pleier å se ved smygende sykdomsdebut. Dersom sykdomstegn, for eksempel i form av forandringer på thoraxrøntgen, består i mer enn to år, pleier tilstanden å betegnes som kronisk. Den kan da enten være kronisk stabil eller kronisk progressiv. Sykdommen har en tendens til å aktiveres i eksaserbasjoner. Pasienter med Löfgrens syndrom med ovenstående HLA- type får sjelden (~3-4%) tilbakefall i sarkoidose. Derimot residerer ofte, med flere måneders intervall, symptomene hos dem som også har akutt sykdomsdebut, men i tillegg har lysfølsomhet og røde og smertefulle øyne.

Faktarute 1. Akutt sykdomsdebut

Löfgrens syndrom

Feber
Knuterosen (erythema nodosum, EN); mest kvinner Ankelartritt/tendovaginit; mest menn
Bilaterale hiluslymfomer med (~20 %) eller uten parenchymfiltrater

Fremre uveitt (iridosyklitt)

Heerfordts syndrom (om komplett: feber, uveitt, parotitt, facialisparese)

Faktarute 2. Smygende sykdomsdebut

Tretthet
Hoste
Lavintensiv brystsmerte
Vekttap
Dyspné

Sarkoidoseengasjement av luftveier og lunger gir sjelden påtagelige funn ved fysikalsk undersøkelse med auskultasjon. Et unntak er ved obstruktive prosesser der fremmedlyder kan forekomme, og sekretoriske pipelyder høres. Knatrelyder kan oppstå ved mer avansert fibroseutvikling, men er på Ingen måte like hyppige som for eksempel ved idiopatisk lungefibrose. Røntgen thorax har avgjørende betydning i diagnostikken ved mistanke om sarkoidose. Ofte er det tilstrekkelig med konvensjonell røntgen for å vekke mistanken, vurdere utbredelsen

og følge forløpet. Røntgen thorax ved sykdomsdebut gir også en viss opplysning om forventet forløp (se avsnitt om Naturalforløp og prognose). CT thorax kan av og til supplere bildet, men behøver normalt ikke brukes for å følge et ukomplisert forløp (se avsnitt om Radiologi).

Ulike PET/CT- teknikker (f.eks. 18F-FDG og DOTA-TOC, bilde 1) kan være aktuelle for å vurdere om aktiv inflammasjon foreligger i et spesifikt område, eller for å påvise også ekstrathorakale granulomatøse forandringer som kanskje kan sitte lagelig til for biopsi.



Bilde 1. PET/CT som viser ordinært bilde (øverst) og økt optak i lymfeknuter og sentralt i lungene (nederst).



Faktarute 3. Biopsiteknikker ved utredning av lungesarkoidose

- Bronkialslimhinnebiopsier – selv om tilsynelatende normal, multiple
- Transbronkieale – som regel. Unntak: om BAL utføres ved Löfgrens syndrom
- Ultralydveilede punksjoner (EBUS eller EUS) av intrathorakale lymfeknuter

I utvalgte tilfeller gjøres (dersom ovenstående ikke har gitt diagnose)

- VATS (video-assisted thoracoscopic surgery)
- Åpen lungebiopsi
- Mediastinoskopi

Bronkoskopi bør utføres på vid indikasjon ved sarkoidose for å skape en oppfatning om endobronkielt engasjement, for å prøve å sikre diagnosen via biopsier, og for å vurdere aktivitet og utelukke infeksjon.

Sarkoidose i luftveiene

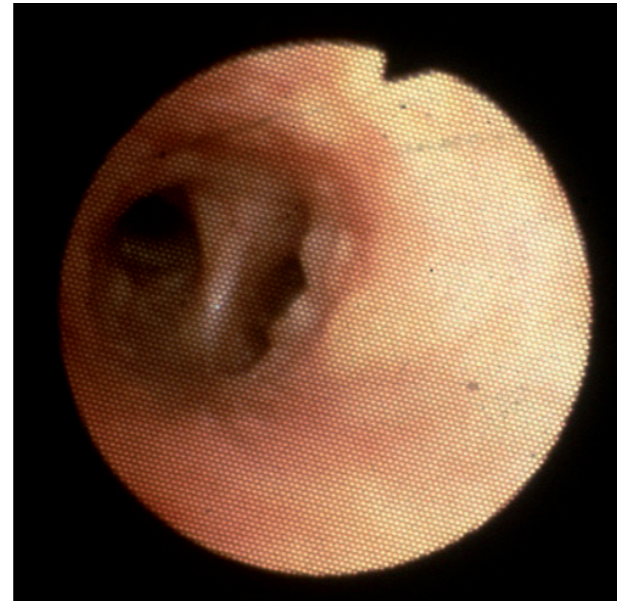
Sarkoidoseforandringer i luftveiene kan lede til obstruktive symptomer ved at ødem eller plakkdannelse minsker bronkiallumen, men også også omgivende fibrotiserende prosesser, omgivende forstørrede lymfeknuter og/eller traksjonsbronkiektasier kan lede til at luftveiene blir trangere. Lungefunksjonsmåling viser da et obstruktivt mønster. Hos minst 20% av sarkoidosepasientene foreligger en bronkial hyperreaktivitet. Dersom sykdommen forårsaker interstitielle forandringer, blir mønsteret restriktivt. Ofte ser man en lungefunksjonsnedsettelse med et blandet bilde.

Sarkoidoseengasjement av de øvre luftveiene, supraglottisk, er ikke vanlig, men ses hos ca 5% av alle pasienter. Granulomatøse forandringer kan vise seg som gulhvite flekker eller opphøyninger i neseslimhinnen. Med uttalt er kanskje forandringene ved lupus pernio, og da er det også beskrevet destruksjon av neseskillevæggen. Forandringer i larynksområdet kan gi opphav til alvorlige symptomer med dyspné, stridor og heshet. Lokal behandling med steroidinjeksjoner kan minske granulomene. Laserbehandling er også beskrevet. Lumeninnskrenkende bronkialforandringer er framfor alt rapportert lokalisert på lobærnivå eller mer distalt. Det er vanskelig å angi mer eksakt hvor vanlig og hvor omfattende fortregning av bronkiallumen er, men ved bronkoskopi får man likevel en ganske god oppfatning hos den enkelte pasienten om hvor engasjert bronkialslimhinnen er av sykdommen, og om påtagelige stenoser foreligger. Granulomatøse endobronkiale forandringer gir ikke gatestenslignende inntrykk

De kan finnes uten å gi symptomer, men selvsagt også gi opphav til obstruktive symptomer og hoste, samt til sekretnasjon. Det gjelder spesielt om de er uttalte eller multiple.

Sarkoidose i lungeparenkymet

En effekt av mer uttalt sarkoidose med fibrosedannelse og derav følgende skrumpling, er dannelsen av traksjonsbronkiektasier. Hos en del pasienter oppstår kaviteter, og de koloniseres ikke sjelden av *Aspergillus*. Av og til dannes soppballer, *aspergillom*, i kaviteten, og de kan identifiseres på CT ved at de omgis av luft. Pasienter med kaviteter løper en potensiell risiko for å få hemoptyser, som kan være letale. Dersom det foreligger *aspergillus*infeksjon, kan antifungal medisinering av og til være effektiv. Ved residiverende hemoptyser bør pasienten behandles med Cyklokapron, og diskusjon bør



Bilde 2. Endobronkiell sarkoidose med plakkdannelse

føres med radiolog om muligheten for å «coile» blodkar. *Aspergillus*infeksjon utgjør ikke lenger noen absolutt kontraindikasjon mot lungetransplantasjon.

Aktiv og uttalt sarkoidose, som i tillegg til lungene ofte engasjerer andre organer, kan gi opphav til symptomer som gjør differensialdiagnostikken mot andre sykdomstilstander, spesielt maligniteter, viktig. I faktarute 4 angis radiologiske funn og symptomer som bør medføre at utredende eller behandlende lege overveier alternative diagnoser.

Heldigvis gir sarkoidosesykdommen ofte seg spontant, noen ganger på noen måneder, andre ganger først etter flere år. Det finnes ingen undersøkelse eller analyse som helt kan friskmelde en pasient. Som nevnt ovenfor er det imidlertid ytterst usannsynlig at HLA-DRB1*03 positive pasienter som sykdomsdebuterte i et bilde av Löfgrens syndrom, og der symptomene har forsvunnet og de radiologiske funnene er normalisert, skal residivere. De kan, etter initial diagnostikk, kontrolleres én eller et par ganger de kommende 1-2 årene, og deretter avskrives. Derimot kan det være vanskeligere å avslutte kontrollen av pasienter med gjenværende parenkymfiltrater, selv om disse har vært uforandrede over relativt lang tid. Ved tvil kan CT, alternativt PET/CT, utføres, for å forsøke å påvise skivitetstegn, i alle fall om forandringene på røntgen thorax er utbredt. Uansett hvilken motivasjon som foreligger for å avslutte kontrollene ved en spesialistavdeling, bør pasienten nøye instrueres i å kontakte lege dersom symptomer som angis i faktarute 5, opptrer.

Faktarute 4. Malignitetsmistanke bør vekkes ved

- Ensidig forstørrede lymfeknuter
- Forstørrede fremre mediastinale lymfeknuter
- Anemi
- Pleuravæske
- Nattesvette
- Kløe
- Ufrivillig vektapp
- Lever-/miltforstørrelse

Faktarute 5. Avsluttede pasienter bør kontakte lege dersom disse symptomer opptrer

- Langvarig hoste som ikke kan relateres til luftveisinfeksjon
- Protrahert subfebrilitet
- Uforklarlig, uttalt tretthet

Referanser

- Sandström T, Eklund A. Lungmedicin. Studentlitteratur. Lund. 2009, sid 211-228 (revidert opplag 2014).
- Polychronopoulos VS, Prakash UBS. Airway involvement in sarcoidosis. *Chest* 2009; 136(5): 1371-1380.
- Baughman RP, Culver C, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 573-581.
- Baughman RP, Lower EE, Gibson K. Pulmonary manifestations of sarcoidosis. *Presse Med* 2012; 41:e 289-302.
- Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet P-Y, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet* 2013; Oct. doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60680-7.

Kliniske manifestasjoner – Ekstrapulmonelle

Anders Eklund

Sarkoidose er en granulomatøs inflammatorisk systemisk sykdom, der lungeengasjement foreligger hos minst 90% av alle pasienter, men ekstrapulmonelle forandringer forekommer også meget hyppig. De kan påvises i en rekke ulike organer i noe varierende grad, delvis avhengig av hvor intenst man leter etter disse forandringene. En betydelig andel av pasientene har granulomer i intrathorakale lymfeknuder, men også cervikale, aksillære og inguinale lymfeknuder er ofte rammet. De pleier å være uømme, faste og fritt bevegelige mot omgivende vev. Engasjement av parotis og andre spyttkjertler kan forårsake ømhet, hevelse og nedsatt spyttsekresjonen, med økt risiko for karies som resultat. Kombinasjonen av feber, parotisengasjement, facialisparesse og fremme uveitt kalles for Heerfordts syndrom. Det er uvanlig i sin komplette form. Leverengasjement er vanlig, selv om leveren ikke er forstørret. Milten er vanskeligere å palpere, men ved punksjon av denne påvises ofte granulomer. Mildt- og benmargsforandringer kan påvirke blodbildet, med såvel anemi som leukopeni som resultat. Gastrointestinalkanalen rammes sjelden ved sarkoidose.

De mest påtagelige hudforandringene er erythema nodosum, knuterosen, som forekommer ved akutt sykdomsdebut og ved lupus pernio, som signalerer et alvorligere og mer kronisk forløp av sykdommen. Et antall andre hudmanifestasjoner forekommer også. Ulike typer av øyeengasjement er vanlige og kan ramme hele øyet, men uveitt er vanligst.

En sannsynligvis ofte oversett manifestasjon av ekstrapulmonal sarkoidose er forandringer i det sentrale nervesystemet. De kan gi meget varierende symptomer, og kan være vanskelig å påvise. Det samme gjelder nevropati i små nervefibre. Også muskuloskeletale forandringer kan forårsake diskrete symptomer som lett kan overses i diagnostikken hvis ikke leddbesværene er helt åpenbare som ved akutt sykdomsdebut med Löfgrens syndrom.

Hyperkalsiuri kan påvises hos omtrent hver tredje pasient med sarkoidose, mens hyperkalsemi påvises ved mindre enn hver tiende. Av og til foreligger nyreengasjement med eller uten konkretendannelse. Andre tegn på endokrinologiske forstyrrelser er engasjement av hypofyse- og hypothalamusfunksjonene som kan manifestere seg ved f.eks. diabetes insipidus.

Granulomforandringer påvises i mer sjeldne tilfeller i reproduksjonsorganene, inklusive mammae.

Referanse

Statement on sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 736-755.

Kliniske manifestasjoner – Øyne

Leif Tallstedt

Innledning

Engasjement av øyet eller vev i orbita er vanlig ved sarkoidose. Frekvenstallene varierer mellom ulike studier, mellom 25 og 60% av pasienter med sarkoidose får øye- engasjement. Den vanligste øyemanifestasjonen er fremre uveitt (iridosyklitt), som hos sarkoidosepasienter ofte er «kronisk», dvs den utvikler seg langsomt uten smerte eller rubor. Akutt iritt forekommer også. Bakre uveitt er mer uvanlig, men omvendt gjelder at sarkoidose er en vanlig assosiert sykdom ved bakre uveitt. Øye-engasjementet ved sarkoidose er oftest bilateralt, men kan også være ensidig eller mer uttalt i det ene øyet.

Øyemanifestasjoner

Det finnes ingen kliniske tegn i øyet som er patognomoniske for sarkoidose, men det er flere typer forandringer som gjør at man som øyelege bør tenke på okulær sarkoidose.

Kronisk granulomatøs iridosyklitt

Denne type reaksjon kjennetegnes av såk. fete presipitat på kornealendotelet, dvs. relativt store aggregat av celler på endotelet (Bilde 1). Pasienten kan oppleve en lett synsnedsettelse, men pleier ikke å ha noen smerte i øyet, og øyet pleier ikke å være rødt. Av og til forekommer celleaggregat på iris, såk. irisnoduli. Disse kan være vanskelige å se uten mikroskop, på samme måte som de granulomene og forandringene som kan ses i kammervinkelen.

Fortetninger i glasslegemet

Ved sarkoidose ser man ikke sjelden aggregat av celler basalt i glasslegemet, såk. «snow balls» (Bilde 2). Av og til kan man se rader av celler i glasslegemet som sitter i rader, som perler på en snor.

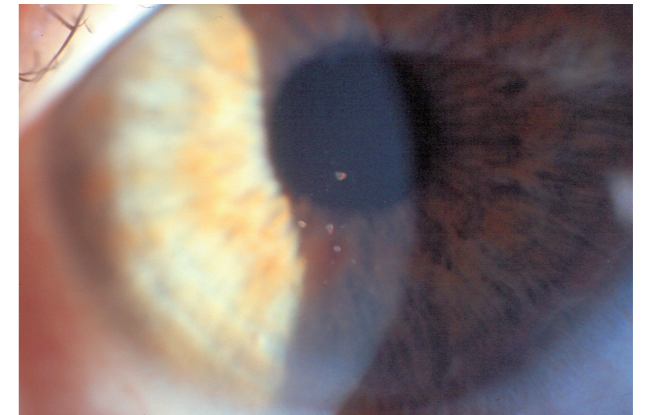
Normalt er det en barriere for celler i retinas pigmentepitel og i de retinale karene, men en betennelse her leder til en skade på denne blod - retinabarrieren, med opalescenser i glasslegemet som resultat. Pasienten opplever dette som svarte flekker eller områder i synsfeltet, eller nedsatt synsskarphet.

Retinal vaskulitt

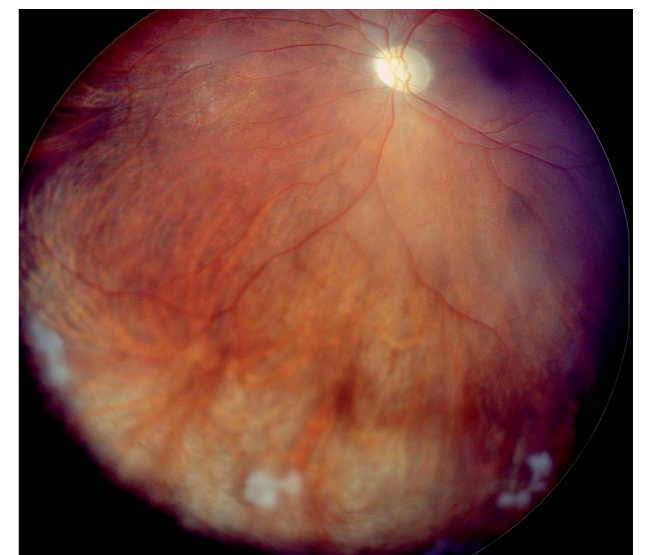
Et vanlig funn ved sarkoidose er vaskulitt, som i praksis alltid forekommer på venesiden. Oftalmoskopisk ses vaskulitten som en utforing av venen, noen ganger som såk. «candle wax dripping». Vaskulitten kan lede til nydannelse av retinale kar, som lett kan blø ut i glasslegemet (Bilde 3).

Multiple koroidale perifere lesjoner

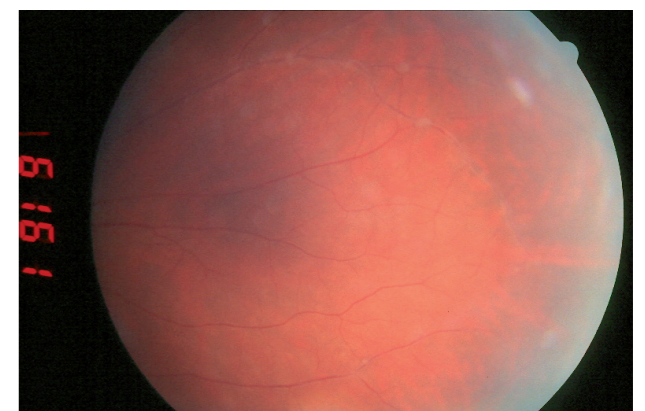
Leksjonene ses som lyse flekker subretinalt (Bilde 4), og disse er til å begynne med diffus avgrenset, og kan være vanskelige å oppdage. Fluoresceinangiografi kan av og til være til hjelp for å påvise disse granulomene. Senere atrofierer granulomene, og står da igjen som skarpt avgrensede og delvis pigmenterte korioretinale arr. Disse forandringene gir som regel ingen synspåvirkning.



Bilde 1. Korneale presipitater



Bilde 2. "Snow balls" eller aggregat av celler i periferien av glasslegemet.



Bilde 3. Retinal vaskulitt med utforing av vener.

Kliniske manifestasjoner – Nervesystem

Lou Brundin

Granulomer ved synsnerven og enkelte korioidale granulomer

Ses som større infiltrat ved papillen og i den perifere øyebunnen. Ett eller flere av disse tegnene ses ofte ved øyebunnsarkoidose, og ofte er forandringene bilaterale.

Andre forandringer forekommer, f.eks. akutt iritt, konjunktivale eller intraorbitale granulomer eller papilleødem (Bilde 5). Ved alle typer av iritt forekommer makulødem, som ubehandlet kan lede til synsnedsettelse.

Behandling

Akutt fremre uveitt behandles på vanlig måte, med lokale steroiddråper og pupilledilaterende dråper til betennelsen har gått ned. Vanlig behandlingsperiode er ca én måned. Kronisk fremre uveitt krever lengre behandling, men vanlig lokal steroidterapi pleier å være tilstrekkelig.

Bakre uveitt behandles med peroral terapi når synet er påvirket. Lettere tilfeller med moderate glasslegemeskyer og fravær av makulødem trenger altså ikke behandling; de må bare observeres. Ved signifikant synspåvirkning må systemisk behandling overveies. Systemterapi kan selvsagt være indisert av samtidige lungeforandringer eller andre sarkoidosemanifestasjoner, men noen ganger er øyeforandringene alene indikasjon for terapi. I første rekke gis steroider, initialt vanligvis 60 mg i nedtrapende dose. Behandlingstiden varierer med sykdomsforløpet, men kan ofte bli langvarig. Steroidsparende behandling kan i så fall bli aktuelt. Azatioprin, metotrexat og mykofenolatmofetil har vært brukt.

Et alternativ til perorale steroider kan være lokale steroidinjeksjoner, i første rekke ved ensidige tilfeller. Man kan gi steroidinjeksjonen subkonjunktivalt. Dette er en enkel og ukomplisert behandling som kan gis på poliklinikken, og man pleier å gi 30 mg triamcinolone. Alle pasienter responderer ikke på denne behandlingen, men dersom man har effekt, kan denne bestå i 3-6 måneder.

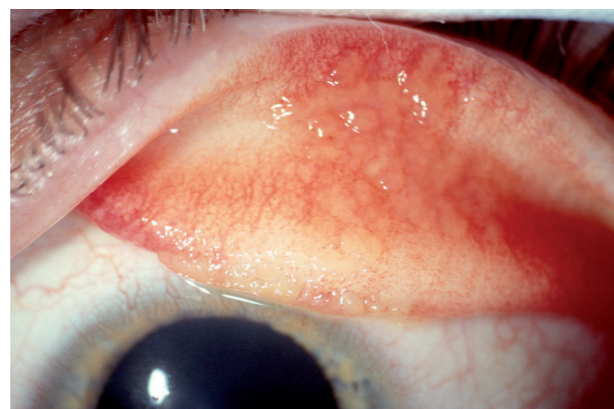
Man kan også injisere steroider direkte i glasslegemet. Det finnes nå dexamethason i «slow release»-form, der steroidet løses ut langsomt og lineært over 5-6 måneder. Prosedyren er litt mer komplisert, ettersom injeksjonen gis på operasjonssal, men effekten er meget god. Som ved all steroidbehandling, er det risiko for såvel katarakt som intraokulær trykkstigning.

Sammenfatning

Øyeforandringer er vanlig ved sarkoidose. Uoppdaget og ubehandlet kan de lede til kroniske forandringer med blindhet som resultat. Sarkoidosepasienter med symptomer fra øynene bør undersøkes av oftalmolog. Symptomer som kan vekke mistanke om øyeengasjement, er f.eks. episoder av rødt øye, tilkomst av svarta prickar för ögonen eller dimsyn.



Bilde 4. Perifere korioidale granulomer ses som små lyse flekker.



Bilde 5. Granulomer i konjunktiva (Selroos O, Eklund A, red. Sarkoidos. Studentlitteratur 2005; fargebilag XII).

Pasienter med kronisk sarkoidos med manifestasjoner från flera organ bör genomgå rutinemässig ögonundersökning. Behandling sker i samråd med ögonläkare.

Referanse

Herbert CP, Rao NA, Mochizuki M. International Criteria for the Diagnosis of Ocular Sarcoidosis: Results of the First International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS). Ocular Immunol Inflamm, 2009; 17:160–169.

Innledning

Nevrosarkoidose er en alvorlig manifestasjon av sarkoidose som er potensielt behandlingsbar, men som ubehandlet kan lede til omfattende nevrologiske utfall. Ved mistanke om nevrosarkoidose bør man tilstrebe rask bekreftelse på diagnosen, helst med biopsi fra andre organsystemer. Samhandling med nevrolog er nødvendig ved utredning og behandling av suspekt eller påvist nevrosarkoidose.

Forekomst

Sarkoidoseforandringer i nervesystemet finnes hos 5-15% av alle pasienter med sarkoidose. Spesielt viktig er det imidlertid å kjenne til at ca. halvparten av tilfellene med nevrosarkoidose debuterer med nevrologiske symptomer uten annen kjent sarkoidoselokalisasjon.

Klinisk bilde

Typiske granulomatøse forandringer uten nekrose kan opptre i alle deler av hjernen, men er vanligst i meningene, med høyest prevalens basalt.

Det kliniske bildet beror på lokalisasjonen av granulomene. Påvirkning på kranialnerver er det mest frekvente symptomet, og ses hos opptil 75% av alle pasienter med nevrosarkoidose. Facialispareser er vanligst, forekommer hos 25-50%, og er oftest ensidig, men kan være bilateral (ca. 30%). Isolert facialispareser har god prognose. Optikuspåvirkning er den nest vanligste kranialnerveaffeksjonen. Symptomene kan også simulere hjernetumor med kramper, hodepine eller dobbeltsyn (hjernetammepåvirkning). Også personlighetsforandringer og psykiske symptomer kan opptre (20%), likedan tegn på hydrocefalus, hypofyse- og hypothalamusdysfunksjon. Perifere nevropatier kan være forårsaket av sarkoidose. Den perifere nevropatien er av fintrådstype, og rammer smerte- og temperaturfølelse. Den kan være svært smertefull.

Ved sarkoidose i ryggmargen ses subakutt myelitt med lammelse. Myelitten opptre oftest i cervikalt nivå, med uttalt hevelse, og ved MR ser man en vedvarende kontrastoppladning som kan være vanskelig å skille fra tumor. Pasientens kliniske tilstand pleier imidlertid å være vesentlig bedre enn det MR-

bildet skulle tyde på.

Diagnostikk

Diagnosen nevrosarkoidose er vanskelig, etter som ingen diagnostisk markør er tilgjengelig. Det kliniske bildet kan være svært vanskelig å tolke, og etterligne en mengde nevrologiske tilstander. Rask diagnostikk er særlig viktig ved: Kramper, ryggmargspåvirkning, encefalopati eller hydrocefalus.

Samtidig forekomst av biopsiverifisert sarkoidose i andre organer gir sikrere grunnlag for diagnosen, og slike biopsier bør helst tas før pasienten påbegynner behandling. Dersom ingen tidligere sarkoidose er kjent, startes konvensjonell sarkoidoseutredning i samråd med lungemedisinere:

- 1. Konvensjonell røntgen thorax og CT thorax-** bør alltid gjøres ved suspekt forandring i CNS. Spesifiser med sarkoidose- spørsmålsstilling.
- 2. Nøye inspeksjon og palpasjon gjøres av hud og lymfeknuter-** dette kan påvise lett biopsibare forandringer.
- 3. Bronkoskopi med biopsier og BAL-** biopsier og dyrkningsprøver tas (inklusive tb); CD4/CD8- kvote >3,5 kan tale for sarkoidose.
- 4. MR med gadoliniumkontrast-** for å påvise meningeal oppladning eller parenkymatøs distribusjon. Bildet kan ligne andre tilstander, dvs undersøkelsen har høy sensitivitet, men lav spesifisitet.
- 5. Nukleærmedisinsk diagnostikk-** PET/CT, alternativt octreotidsintigrafi eller galliumscintigrafi kan gjøres, avhengig av tilgjengelighet, med henblikk på å påvise spesifikt organengasjement, og for å finne steder som byr seg fram for biopsier.
- 6. Likvorprøve-** typiske funn er: Forhøyde proteinnivåer, LPK 10-200, oligoklonale bånd i 30-40%, ACE forhøyet i 28-55% av tilfellene (dog ikke spesifikt for sarkoidose, og sjelden forhøyet ved spinalsarkoidose). CD4/CD8- ratio >5 taler for sarkoidose. Trykkmåling bør utføres ved spinalpunksjon.

Som det framgår av ovenstående, innebærer diagnostikken av nevrosarkoidose at beslutning om behandling av og til må

Nevrologisk symptom	Forekomst (%)	Akutt (prognose <3. md. dur)	Kronisk (>3 md. dur)
Kranialnervepåvirkning	50-75	God	God
Parenkymlesjon (er)	50	Relativ	Dålig
Kognitiv el adferdspåvirkning	20	God	Relativ
Meningeal affeksjon	10-20	God	Dålig
Perifer nevropati	15	Ganske god	Relativ
Epilepsi	5-10	Ganske god	Relativ
Ryggmargspåvirkning	5-10	God	Relativ
Myopati	1-2	Ganske god	Dålig

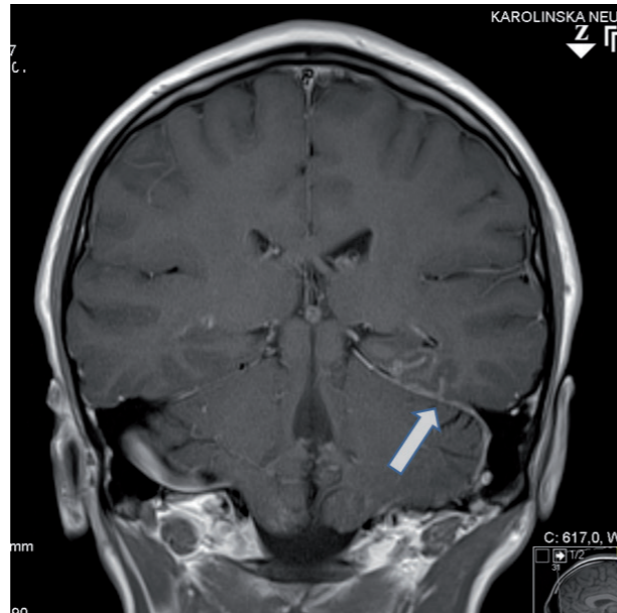
baseres på indisier dersom biopsi ikke kan tas, og det kliniske bildet og MR taler for nevrosarkoidose. Disse beslutningene tas med fordel som kollektive beslutninger i en MDT-setting.

Behandling

Før behandling påbegynnes, bør tuberkulose være utelukket. Nevrosarkoidose bør prinsipielt alltid behandles, men ettersom sykdommen er uvanlig, mangler prospektive dobbeltblinde terapistudier. Grunnbehandlingen er 40-60 MG prednisolon/ dag, dvs høyere dose enn ved kun behandlingstrengende lungesarkoidose. Nedtrapping kan ved god respons påbegynnes etter en uke, med tanke på å nå 20 mg daglig etter 8 ukers behandling. Ved alvorligere manifestasjoner bør man innlede med 3-5 dagers Solu- Medrolbehandling før peroral behandling startes. Det er viktig å overveie kortisonsparende behandling tidlig ved høye kortisondoser. Methotrexate, 7,5 -15 mg/uke med samtidig folattilskudd foreslås som første alternativ som supplement til kortison. Hydroksyklorokin 200 (400) mg/dag kan overveies. Det kan være nødvendig å fortsette behandlingen i minst ett år, hvorpå nedtrappingen skjer langsamt. Tillegg av bisfosfonater skal gis ved langvarig kortisonbehandling såfremt ikke kalsiummetabolismen er påtagelig påvirket av sarkoidosesykdommen. Andre preparater som har vært forsøkt, med en viss støtte i litteraturen, er syklofosamid azathioprin og mykofenolatmofetil. Pasienter med behandlingssvikt på kombinasjonsbehandling prednisolon og f.eks. Methotrexate, har man ved Karolinska universitetssjukehuset i Solna med godt resultat behandlet med infliximab. Denne behandlingen får nå også økende støtte i litteraturen. Behandlingens intensitet må settes i relasjon til sykdommens alvorlighetsgrad, og individualiseres. For eksempel bør paralyserende myelitt behandles kraftfullt og tidlig for å unngå atrofi av ryggmargen. Ved epileptiske manifestasjoner, avgjøres prognosen av hvor raskt behandlingen startes (se prognoseruten)

Oppfølging

Behandlingen skal monitoreres klinisk, og bl.a. med MR. Fintrådsnevropati kan følges nevrofysiologisk med kvantitativ sensibilitetstesting. Dersom nye lesejerner på ny lokalisasjon oppstår under behandlingstiden, bør man overveie muligheten av opportunistisk infeksjon hos pasienten. Symptomatisk behandling mot kramper, smerte eller spastisitet kan foretas på vanlig måte av nevrolog. Pasienter med lesjon i hypothalamus og hypofyse bør kontrolleres endokrinologisk, ettersom endokrin insuffisiens vanligvis består selv om sarkoidgranulomer ikke lenger kan påvises etter behandling.



Bildeeksempel Nevrosarkoidose

Ung mann som ble syk med konsentrasjonsvansker og absensattakk, med dynamikk som ved temporalappsepilepsi (økende ubehagsfølelse, ubehagelig luktsensasjon, minuttlang absens, deretter normal). Pasienten hadde debutert med lungesarkoidose to år forut for debuten av absensattakkene. S-ACE var forhøyet, men likvorprøver normale. MR hjerne viser kontrastoppladning i meninger rundt venstre temporallapp og cerebellum (se pila). Pasientens absenser opphørte etter tre måneders behandling med prednisolon og Methotrexate. Etter ett års behandling var oppladningen helt borte, og pasienten symptomfri. Han trengte da ikke lenger antiepileptika.

Referanser

- Lower EE, Broderick JP, Brott TG, Baughman RP. Diagnosis and management of neurological sarcoidosis. Arch Intern Med 1977; 157: 1864-1868.
- Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O et al. Central nervous system sarcoidosis-diagnosis and management. Q J Med 1999; 92: 103-117.
- Nowak DA, Widenka DC. Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. J Neurol 2001; 248: 363-372.
- Kidd D, Beynon HLC. The neurological complications of systemic sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2003; 20: 85-94.
- Joseph FG, Scolding NJ. Sarcoidosis of the nervous system. Pract Neurol 2007 Aug; 7(4): 234-244.
- Terushkin BS, Stern BJ, Judson MA et al. Neurosarcoidosis. Presentations and Management. The Neurologist 2010; 16: 2-15.
- Pereira J, Anderson NE, McAuley D et al. Medically refractory neurosarcoidosis treated with infliximab. Intern Med J 2011 Apr; 41(4): 354-357.
- Langrand C, Bihan H, Raverot G et al. Hypothalamo-pituitary sarcoidosis: a multicenter study of 24 patients. QJ Med 2012 Oct; 105(10): 981-995.
- Segal BM. Neurosarcoidosis: diagnostic approaches and therapeutic strategies. Curr Opin Neurol 2013; 26: 307-331.
- Eklund A, du Bois RM. Approaches to treatment of some of the troublesome manifestations of sarcoidosis. J Intern Med 2014; doi 10.1111/ joim12198 (Epub ahead of print).

Kliniske manifestasjoner– Hud

Anders Eklund

Forekomst

Hudforandringer er vanlig forekommande ved sarkoidose. Frekvens og type av hudmanifestasjon varierer med etnisk bakgrunn og kjønn. Ved grundig inspeksjon av huden, kan forandringer som kan relateres til sarkoidose ses hos 20-25 %. Mindre forandringer overses ikke så sjelden, ettersom de ofte ikke er symptomgivende, og inspeksjonen er mangelfull. Det er vanlig med andre samtidige sarkoidosemanifestasjoner, men noen sterk korrelasjon til f.eks. grad av lunge-engasjement synes ikke å foreligge. Hudforandringer har vært rapportert å være vanligere hos kvinner enn hos menn.

En måte å inndele hudengasjement ved sarkoidose er:

- uspesifikke manifestasjoner – særlig erythema nodosum
- spesifikke manifestasjoner med granulomdannelse

Det er ikke uvanlig at hudsarkoidose er den første manifestasjonen av sykdommen. Omtrent en tredjedel av pasientene med hudsarkoidose har når sykdommen diagnostiseres kun hudforandringer. De har imidlertid en tendens til å utvikle andre organengasjement måneder til år senere. Hos andre pasienter opptrer hudlesjonene først etter en lengre tids sykdom.

Patologi

Ved typisk erythema nodosum (EN) med utbredelse overveidende over de nedre delene av bena, er det ikke meningsfullt å ta biopsi. Det histopatologiske bildet er av inflammatorisk type, og granulom kan som regel ikke påvises. Derimot utgjør andre typer av hudforandringer lett tilgjengelige biopsimål, og kan føre til at diagnosen sarkoidose kan sikres. Disse forandringene kan ha meget varierende utseende. Biopsiene viser epiteloideceller uten nekroser, og med varierende mengde fibrose. Det er som alltid ved sarkoidosedagnostikk vesentlig å utelukke andre årsaker til granulomdannelse, for eksempel soppinfeksjon eller fremmedlegeme.

Klinisk bilde

De dominerende tegnene på EN, som oftest er en del av Löfgrens syndrom, er initialt blåbrøde flekkformede, ømme, varmeførbøvede infiltrasjoner, særlig på leggene. Noen ganger er forandringene lokalisert på lårene, og enkelte ganger andre steder på kroppen. De har variabel størrelse, men er ikke sjelden flere cm i diameter. Med tiden antar forandringene en mer brunrød farge, og de blekner med tiden av, for å forsvinne i løpet av noen uker til måneder i de aller fleste tilfeller. EN er ikke spesifikt for sarkoidose, men kan også opptre ved for eksempel visse infeksjoner. Dersom det samtidig foreligger andre tegn på Löfgrens syndrom enn EN, (feber, bilateral forstørrede hiluslymfeknuter med eller uten nodulære parenkyminfiltrater, ankelartritt og/eller tendovaginit) bør mistanken om sarkoidose være sterk.

Andre sarkoidoserelaterte forandringer kan være meget mer

diskrè av utseende og gi få eller ingen symptomer. Pasienten har kanskje bare blitt oppmerksom på dem fordi de er kosmetisk forstyrrende. Et slikt eksempel er lupus pernio, som utbrer seg sommerfuglaktig over kinn og neserygg. Forandringen, som er prognostisk ugunstig, ses betydelig oftere hos pasienter med subsaharisk opprinnelse. Lupus pernio kan ledsages av destruksjoner i nesebenet. Kløe er ikke et vanlig symptom på hudsarkoidose.

Uspesifikke hudmanifestasjoner

Erythema nodosum (Fig.1) er den vanligste formen for hudengasjement ved sarkoidose som rammer personer med skandinavisk opprinnelse. Tilstanden debuterer oftest om våren, og residiverer meget sjelden. Ankelartritt og/eller tendovaginit opptrer noen ganger samtidig.

En annen uspesifikk hudforandring som av og til ses, er erythema multiforme.

Kløe i huden er ikke et vanlig tegn på hudsarkoidose, men kan forekomme som følge av nedsatt leverfunksjon forårsaket av



Fig.1. Erythema nodosum – knuterosen.

sarkoidosforandringer i leveren.

Spesifikke hudforandringer

Lupus pernio (Fig.2) er den tydeligste spesifikke hudmanifestasjonen ved sarkoidose. Den har et så typisk utseende at biopsi ikke pleier å være nødvendig. Lupus pernio karakteriseres av blåbrøde flekkformede forandringer med nesen som predileksjonssted. Forandringer kan også opptre på kinnene og gi et sommerfuglaktig utseende. Lupus pernio-manifestasjoner er av kronisk karakter, og assosieres ofte med fibrotiserende lungeforandringer samt med forekomst av granulomer i øvre luftveier og tårekjertler, samt med bencyster/bendestruksjon og nyre-engasjement. Nasale ulcerasjoner kan opptre.

Makulopapuløse og nodulære lesjoner er en vanlig form av



Fig. 2. Lupus pernio (Sandström T, Eklund A, red. Lungmedisin. Studentlitteratur 2009; 220).

spesifikke hudforandringer. De er vanligvis rødbrune purpurpurpurfargede, og ofte mindre enn 1 cm i diameter. Forandringene sitter ofte i ansikt, på øvre del av ryggen og ekstremiteter. Lesjonene kan ses i ulike faser av sykdommen, og være enkeltstående eller opptre i større antall. De kan gå tilbake, men også residivere og etterlate arr.

Plakk (Fig. 3) er runde til ovale, rødbrune til blåaktige, vanligvis opphøyde og indurerte forandringer. De ses oftest i ansiktet, på rygg, skuldre, armer og glutealt. Plakkene er ikke sjelden bestående, og assosieres ofte med protrauert sykdomsforløp. Annulære forandringer (Fig. 4) karakteriseres av mer aktive forandringer i lesjonenes periferi, og av sentral atrofi med te-leangiektasier i. De har en tendens til å bli værende, og kan være kosmetisk skjemmende.

Arrsarkoidose. Granulomatøse forandringer kan opptre i gamle arr etter operasjoner eller etter traumer, injeksjoner, vaginasjoner og i tatoveringer (Fig 5). Arrene blir infiltrert og inflammet med en fiolett misfargning. Av og til avspeiler arrforandringer sykdomsforløpet og forandres i takt med at sykdommen er mer eller mindre aktiv.

Øvrige hudmanifestasjoner. Subkutane noduli samt hypopigmenteringer har vært beskrevet, men er uvanlige. Også flekkvist hårfall (alopecia areata) og neglsarkoidose forekommer.



Fig. 3. Plakkdannelse ved sarkoidose



Fig. 4. Annulære sarkoidoseforandringer (Sandström T, Eklund A, red. Lungmedisin. Studentlitteratur 2009; 220).



Fig. 5. Arr etter bukoperasjon (Selroos A, Eklund A. Sarkoidose. Studentlitteratur 2005, fargebilag XVI).

Hudforandringer og andre sarkoidosemanifestasjoner har også blitt observert i forbindelse med interferon- α behandling, ofte kombinert med ribavarin eller amantadin, ved hepatitt C. Dette kan ledsages av et ofte forbigående sarkoidoselignende bilde med manifestasjoner ikke minst i huden (14). Kraftfull antiviral terapi hos hiv- pasienter kan aktivere eldre granulomatøse reaksjoner i gamle tatoveringer og arr. Interessant nok kan bare ett spesifikt fargepigment i en tatovering noen ganger framkalle en reaksjon, mens andre deler av tatoveringen er helt upåvirket.

Hudbiopsi

Biopsien bør om mulig ikke tas på en lokalisasjon som tidligere har vært utsatt for skrubbsår, f.eks. knærne. Grunnen er at fremmedlegemegranulomer kan framkalles av gjenværende partikler. Ved mikroskopi i polariserende lys kan forekomst av dobbeltbrytende krystaller analyseres, for om mulig å utelukke forekomst av fremmedlegemer.

Ikke nekrotiserende epiteloidecellergranulomer i biopsien kan bekrefte mistanken om sarkoidose, men for å utelukke andre årsaker enn sarkoidose, skal man lete etter mykobakterier, sopp og andre mikroorganismer.

Fotografisk dokumentasjon av hudlesjonene er til hjelp ved oppfølgingen.

Behandling

Erythema nodosum krever i seg selv ingen behandling. Der som EN er en del i Löfgrens syndrom, kan imidlertid syndromet som sådan foranledige at antiflogistika benyttes, med tanke på å lindre inflammasjon i f.eks. seneskjeder og ledd. Bare unntaksvis kan en kort kur med perorale steroider være indisert. Spesifikke sarkoidoseforandringer i huden krever som regel heller ikke noen behandling, men når hudlesjonene er skjemmende, utbredte, eller progredierer, er det likevel av og til grunn til å innlede terapi. Kortikosteroider gitt per os i tilstrekkelig lang tid, og i ganske høy dose, pleier som regel å gi en viss minskning av de fleste hudforandringer, men lupus pernio er ofte temmelig terapieresistent. Som alltid kan imidlertid kortisonbehandling medføre alvorlige og uønskede biefekter, og derfor må pasienten være helt klar over dette før terapien startes. Det gjelder også å informere om at positiv effekt på lesjonene i huden ikke er garantert.

Det har blitt stadig vanligere å kombinere kortikosteroidene med én annen immunsuppresjon, og methotrexate er da ofte førstevalg. Det kan gis i dose 7,5 -15 (20) mg en gang per uke i kombinasjon med folsyre ett og to døgn etter inntak av methotrexate. Blod- og leverstatus bør initialt følges på ukebasis, men senere kan de kontrolleres mer sjelden.

Et annet alternativ er hydroksylorokin i daglig dose 200 (-400) mg. Synsskarphet og fargesans skal undersøkes før behandlingen innledes, og gjentas med en viss regelmessighet. Forsiktighet anbefales ved kjent nyre- og/eller leverdysfunksjon.

Ved skjemmende, mindre forandringer, kan man eventuelt

prøve lokalbehandling med steroider. Det er også beskrevet intralesjonell steroidbehandling. Effekten av lokalbehandling er imidlertid ofte begrenset.

I en åpen, ukontrollert studie har man brukt tetrasyklin med en viss suksess, men det vitenskapelige grunnlaget er svakt. Som ved andre ekstrapulmonelle manifestasjoner foreligger det også enkelte rapporter om effekt av infliximab ved hud-sarkoidose. Behandlingen kan likevel fortsatt bare anbefales ved utbredt, skjemmende hudsarkoidose som er refraktær mot annen behandling.

Det foreligger enkelte rapporter om thalidomids antiinflammatoriske og positive effekter ved hudsarkoidose, men preparatet kan bare gis på lisens. Strikt antikonsepsjonskontroll er nødvendig mot bakgrunn av de misdannelser som tidligere har vært rapportert hos barn med mødre som tok preparatet under graviditeten. Det kan, foruten dødsighet, også forårsake irreversibel perifer nevropati. Oppstart og kontroll av thalidomidbehandling bør forbeholdes hud- og lungespesialister

Ulike typer av lasermetoder har vært forsøkt ved hudforandringer forårsaket av sarkoidose. Mangelfull dokumentasjon gjør at deres effekt er vanskelig å vurdere.

Referanser

- Löfgren S, Stavenow S. Course and prognosis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1961; 84: 71-73.
- Wilson NJE, King CM. Cutaneous Sarcoidosis. *Postgrad Med J* 1998; 74: 649-652.
- Hunninghake GW et al. ATS/ERS/WASOG Statement of Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 149-173.
- Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS, Terrin ML, Yeager JRH and the ACCESS Research Group. Defining Organ Involvement in Sarcoidosis: The ACCESS proposed instrument. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 75-86.
- English JC, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 725-743.
- Marzouk K, Saleh S, Kannass M, Sharma OP. Interferon-induced granulomatous lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 435-440.
- Pascual JC, Belinchon I, Silvestre JF et al. Sarcoidosis after highly active antiretroviral therapy in a patient with AIDS. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 156-158.
- Haley H, Cantrell W, Smith K. Infliximab therapy for sarcoidosis (lupus pernio). *Br J Dermatol* 2004; 50: 235-41.
- Baughman RP, Lower EE. Newer therapies for cutaneous sarcoidosis: the role of thalidomide and other agents. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 385-394.
- Doherty CB, Rosen T. Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis. *Drugs* 2008; 68(10): 1361-1383.
- Kluger N. Sarcoidosis on tattoos: A review of the literature from 1931-2011. *Sarc Vasc Diffuse Lung Dis* 2013; 30: 86-102.
- Yanardag H, Tetikkurt C, Muammer B, Demirci S, Iscimen A. Diagnosis of cutaneous sarcoidosis; clinical and the prognostic significance of skin lesions. *Multidiscip Respir Med* 2013; 8(1):26. DOI: 10.1186/2049-6958-8-26.
- Steen T, English JC. Oral minocycline in treatment of cutaneous sarcoidosis. *JAMA Dermatology* 2013; 149(6): 758-760.

Kliniske manifestasjoner – Hjerte

* Oppdatert januar 2018

Peder Sörensson, Susanna Kullberg, Per Eldhagen, Olov Andersson, Pernilla Darlington, Anders Eklund

Inledning

Til tross for at sarkoidose i hjertet ble beskrevet for mer enn 80 år siden, utgjør tilstanden fremdeles en diagnostisk og behandlingsmessig utfordring. Det har sammenheng med at det i noen tilfeller bare foreligger enkelte granulomer i myokardiet, mens det i andre tilfeller foreligger en utbredt granulomatøs betennelse med uttalte rytmeforstyrrelser og hjertesvikt. Sarkoidose i hjertet kan utgjøre det første tegnet på sykdommen. I obduksjonsmateriale av pasienter med sarkoidose, er det rapportert at ikke nekrotiserende epiteloidecellegranulomer finnes i hjertet hos nærmere 25 % av pasientene. Andelen pasienter med klinisk påvist hjerte-engasjement har hittil kun utgjort cirka 5 %. I studier er det rapportert at 40-65 % av alle med hjertesarkoidose har sykdommen kun i dette organet.

Sarkoidose kan involvere alle deler av hjertet, men prognosen er relatert til lokalisasjon og utbedring av forandringene. Granulomavleiring i myokardiet kan lede til hypertrofi med en mer eller mindre utbredt fibrose. En sekvens med initial betennelse, etterfulgt av granulomdannelse og fibrotisering med postinflammatorisk arrdannelse, er en sannsynlig sykdomsutvikling. Av uklar årsak er ledningssystemet ofte engasjert ved hjertesarkoidose. Granulomdannelse kan som grunnregel forekomme i alle deler av hjertet, men klaffeapparatet og kransarteriene er sjelden direkte engasjert. Også perikard kan involveres, og perikardvæske sees hos 5-15 %. Det er rapportert vesentlig hyppigere forekomst av hjertesarkoidose i noen populasjoner (for eksempel den japanske) enn i andre etniske grupper. I senere år har man rapportert en betydelig økning av antallet tilfeller; sannsynligvis beror dette hovedsakelig på forbedrede diagnostiske metoder. Ettersom tilstanden er potensielt alvorlig, er diskrepansen mellom påvist og faktisk forekomst av hjertesarkoidose altfor stor. Derfor er det viktig at diagnostikken blir bedre, og at det utarbeides rutiner for å nå dette målet lettere. Ejeksjonsfraksjonen i venstre ventrikkle (LVEF) utgjør en vesentlig prediktiv indikasjon på sykdommens alvorlighetsgrad. Moderne bildeframstillingsteknikker som MR (magnetresonansteknikk) og FDG-PET/ (18-fluorodeoxyglukose-positron-emisjonstomografi) gir, om de utnyttes rett, nye og bedre diagnostiske forutsetninger. Dette er vesentlig, da histologisk verifikasjon ofte mangler, og forandringene i hjertet kan være de eneste tegnene på sarkoidose. Disse bildeframstillingsteknikkene skaper også muligheter til å monitorere terapeutiske tiltak sikrere, tiltak som fortsatt er mangelfullt validert. Det foreligger altså en betydelig interesse for bedre å kunne identifisere terapier som kan redusere morbiditet og mortalitet.

Klinisk bilde

To hovedscenarier kan foreligge. I det ene får en pasient med sarkoidose i andre organer symptomer eller tegn på kardiell sykdom. Det andre scenarioet er en pasient som uten tegn på sarkoidose i andre organer, utvikler symptomer relatert til for eksempel ledningshinder, ventrikkelarytmier eller kardiell dysfunksjon. Hjerteengasjement kan sannsynliggjøres eller bekrefte med tilgjengelige teknikker som EKG, ekkokardiografi, MR og FDG-PET/CT.

Hyppig rapporterte symptomer er palpitasjoner, svimmelhet og/eller besvimelse. Dette beror vanligvis på arytmier, som i verste fall kan forårsake plutselig død. Tegn på hjertesvikt kan også være sarkoidoserelatert. Dersom hjertesarkoidose foreligger, har symptomer relatert til ekstrakardielle sarkoidoseforandringer, ifølge rapporter vært mildere, da disse organengasjementene da ikke pleier å være så uttalt.

Hjertesarkoidose kan forårsake små, flekkvise forandringer basalt i hjertet, som ikke medfører noen kliniske symptomer. Dersom ulike grader av blokkering forekommer, sees derimot ikke sjelden større områder med sarkoidoseforårsakede forandringer i septum. Hvis også større områder i ventriklene er blitt engasjert, kan pasienten utvikle hjertesvikt med eller uten blokkering, eller ventrikkelarytmi.

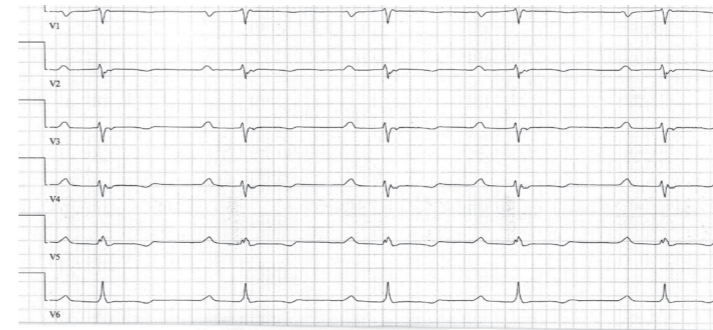
Utredning/diagnostikk

Røntgen thorax

Konvensjonell røntgen thorax skal gjøres ved mistanke om kardiell sarkoidose. CT thorax er også ofte motivert.

Hvile- EKG

Hvile- EKG med 12 avdelinger skal tas rutinemessig på alle pasienter som utredes med mistanke om sarkoidose, uansett om symptomer som leder tankene til hjerteengasjement foreligger eller ikke. EKG bør gjentas om det senere i sykdomsforløpet tilkommer kliniske tegn på hjertepåvirkning. EKG- forandringer er betydelig vanligere hos pasienter med hjertesarkoidose enn hos kontroller. Det foreligger en høyere insidens av grenblokk, AV- blokk, sinusbradykardi, atrie- og ventrikkelektopiske slag, og dessuten av patologiske Q-bølger og uspesifikke STT-forandringer, hos pasienter med sarkoidose. Det bør likevel bemerkes at EKG- forandringene ikke er spesifikke for sarkoidose. En helt normalt EKG hos en pasient med sarkoidose, uten kardielle symptomer, utelukker derimot langt på vei et klinisk relevant hjerteengasjement. Derimot bør en pasient som har rapportert symptomer forenlige med hjertesarkoidose utredes videre, selv om hvile-EKG er normalt.



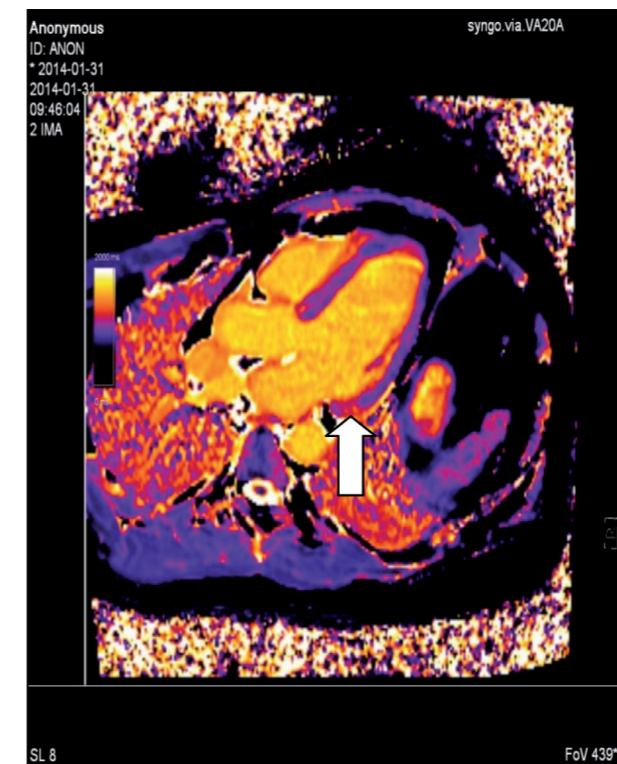
Hvile-EKG med AV-blokk I, intraventrikulært ledningshinder og T-bølgeforandringer.

Langtids-EKG

Kan gi verdifull informasjon om rytmeforstyrrelser (atrieflimmer, supraventrikulære/ventrikulære takykardier) og antallet SVES og VES.

Ekkokardiografi

Dersom det ikke foreligger noen kliniske symptomer, er undersøkelsen ofte normal. Derimot kan den, ved manifestert hjertesarkoidose gi verdifull informasjon om ventrikeldysfunksjon, økt eller minsket veggtykkelse. Sistnevnte er gjerne lokalisert basalt, og i sjeldne tilfeller utvikles aneurysme. Fortykkelsen av veggene kan ligne den som ses ved hypertrofisk kardiomyopati. Fordeler med metoden er at den er ikke-invasiv, at den ikke gir noen strålebelastning, samt at den er forholdsvis billig og lett kan gjentas. Denne utgjør også et bra alternativ eller supplement ved oppfølging under pågående behandling.



MR: Lett kardiell sarkoidose (ødem + LGE basalt inferolateralt).

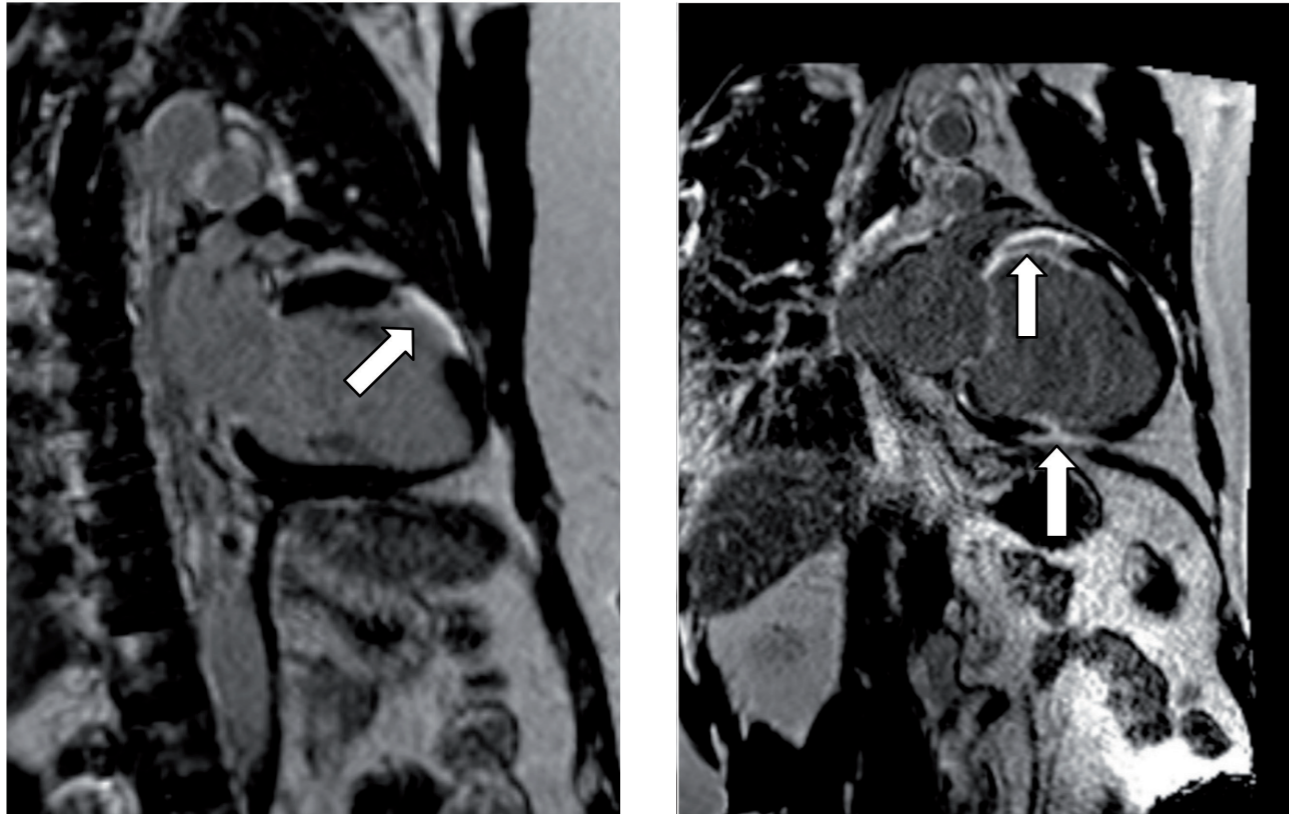
Arbeids-EKG

Kan ha en viss differensialdiagnostisk verdi, og gi opplysning om arytmitendens ved anstrengelse, men utgjør i øyeblikket ikke et primært utredningstiltak.

MR

Magnetresonans-teknikken har vist seg å være meget verdifull i diagnostikken av hjertesarkoidose. Metoden innebærer ingen strålebelastning for pasienten, den er ikke invasiv, og gir meget valide data for volum og funksjon av henholdsvis venstre og høyre ventrikkle. Introduksjonen av det ekstracellulære kontrastmiddelet gadolinium har revolusjonert de diagnostiske mulighetene med MR. LGE (late gadolinium enhancement) brukes nå alltid ved utredning av suspekt hjertesarkoidose. Metoden kan avsløre fibrotiske og aktive inflammatoriske forandringer, som ofte finnes i venstre ventrikkelseptum og lateralveggen, og også differensiere mellom dem. Nå for tiden brukes også ulike mapping-teknikker for å finne tilsvarende funn. Forandringene er likevel ikke helt spesifikke for hjertesarkoidose, men man tolker LGE- mønster ut fra lokalisasjon og utbredning i ventrikkelen, og hvorvidt forandringene er av ischemisk eller ikke-ischemisk karakter. De vanligst forekommende forandringene er flere små flekker med LGE midtmuralt eller epikardielt i venstre kommer. En annen stor fordel med MR-teknikken, er at den enkelt kan gjentas ved for eksempel monitorering av effekten av innsatt behandling. Teknikkutvikling pågår for å kombinere PET og MR i den hensikt å bedre kunne belyse såvel inflammasjons- som fibroseinnslag.





Mer uttalte fibroseforandringer hos to pasienter med hjertesarkoidose (venstre: fokalt midventrikulært anterioriort; høyre: i flere segmenter basalt og midventrikulært anterioriort og inferioriort).

FDG-PET/CT

Noen anbefaler FDG-PET/CT for å påvise inflammatoriske forandringer, da FDG er en glukoseanalog, som kan gjenspeile økt glukosemetabolisme i inflammatoriske områder. Et problem er at den naturlige glukosemetabolismen kan gi et relativt stort fysiologisk opptak i hjertet, og derved komplisere tolkningen. Derfor er det utarbeidet skjemaer for å la pasientene «sulte» en kortere tid før undersøkelsen, i den hensikt å minske bakgrunnseffekten. Et annet problem utgjør den ganske høye strålebelastningen, som medfører at gjentatte PET-undersøkelser ikke kan anbefales. En enkelt undersøkelse kan likevel være verdifull, ved at også tidligere ukjente ekstrakardielle forandringer, f.eks. i lymfeknuter, kan oppdages, og utgjøre nye diagnostiske biopsimuligheter.

Noen anbefaler at MR utføres først ved mistanke om hjertesarkoidose, og at FDG-PET/CT tas deretter, både for å bekrefte diagnosen og for å styrke indikasjonen for behandling av inflammatoriske forandringer. FDG-PET/CT kan videre være et verdifullt alternativ dersom MR av en eller annen grunn er kontraindisert.

Myokardiopsier

Metoden er invasiv, og har ganske lav treffsikkerhet, på grunn av at granulomer/fibrose som regel bare finnes flekkvis, og for det meste i venstre ventrikkel. Dersom elektrofysiologisk mapping eller billedstyring (MR eller PET) brukes som veiledning,

kan det positive utfallet ved hjertebiopsier øke fra 10-20% til opp mot 50%.

Biomarkører

ACE

Aktiviteten i serum av dette enzymet, som aktiverer angiotensin I til II, har lenge vært brukt som en markør for aktivitet ved sarkoidose. En høy verdi indikerer økt granulommasse og/eller aktivitet, men relaterer ganske dårlig til andre utfallsparemetre som røntgen thorax og lungefunksjon. ACE-verdien synker under kortisonbehandling, og normaliseres av ACE-hemmere. Økt ACE-aktivitet er ikke heller helt spesifikk for sarkoidose, men kan ses ved for eksempel silikoner, tbc og allergisk alveolitt.

Troponin

En skade på myokardiets muskelceller kan, uansett årsak, resultere i forhøyde nivåer av høysensitivt troponin (hs-troponin T/I) i blodet. I en finsk undersøkelse studerte man troponinnivåer ved nydiagnostisert hjertesarkoidose, og man kunne konstatere at de økte nivåene man kunne påvise hos noen pasienter, i mange tilfeller falt raskt under prednisolonbehandling. Det framkom tegn på en sammenheng mellom forhøyde troponinnivåer og økt risiko for alvorlige konsekvenser senere i forløpet. Tolkningen av forekomsten av økte nivåer av troponin kan imidlertid kompliseres av at troponinlekkasje lett oppstår av flere ikke sarkoidoserelaterte årsaker.

BNP og pro-BNP

BNP (brain natriuretic peptide) er et hormon som utskilles naturlig fra hjertet ved belastning og strekning, og har en væske-drivende virkning. Det dannes først som et prohormon, som siden spaltes i to deler: Det aktive hormonet BNP, og den hormonelt inaktive N-terminalen av molekylet, NT-proBNP. Dette har en lengre halveringstid. Nivåene av peptidene korrelerer godt til graden av hjertesvikt. Lave verdiene taler sterkt imot hjertesvikt (f.eks. NT-proBNP < 125 ng/l), mens høye verdier taler for at hjertesvikt foreligger. Ved hjertesarkoidose har det vist seg at forhøyde verdier av NT-proBNP ofte forekommer.

Øvrige aktivitetsmarkører

En rekke andre markører som kunne tenkes å gjenspeile aktiv sarkoidosesykdom har vært testet ut, uten at man har kunnet vise noen overbevisende, klinisk brukbar sammenheng. Det gjelder bl.a. beta2-mikroglobulin, fibronektin og vitronektin. En aktuell markør er IL-2R, som secernerer TH- type 1-celler, og som man antar spiller en vesentlig rolle ved sarkoidose ved å stimulere T-celleproliferasjon. Løselig IL-2R kan måles i serum, det er rapportert å kunne reflektere sarkoidose-aktivitet. Anvendeligheten ved aktivitetsvurdering av hjertesarkoidose er imidlertid fortsatt usikker. Det samme gjelder **neopterin**, som er en prekursor til bioppterin. Dette utgjør på sin side en kofaktor i neurotransmittersyntesen. Ved sarkoidose er neopterin ansett som interessant når det gjelder aktivitet. Det har vist seg at dette utskilles når monocytter i kultur stimuleres av aktiverte T-celler, bl.a. ved at IFN-gamma utskilles.

To veier til diagnostikk av hjertesarkoidose:

1. *Histologisk diagnose* basert på hjertemuskelbiopsi (påvisning av ikke-nekrotiserende granulomer uten tegn til noen alternativ årsak, f.eks. sopp)
2. *Klinisk diagnose* basert på invasive og/eller non-invasive undersøkelser

Diagnosen er sannsynlig dersom

(A) det foreligger histologiske funn av ekstrakardiell sarkoidose

OG

B) ett eller flere av følgende kriterier foreligger

1. kortikosteroid- og/eller immunsuppresjonsfølsom kar diomyopati eller rytmeblokkering
2. LVEF < 40 % uten annen forklaring
3. persisterende VT (spontan eller induert) uten annen forklaring
4. AV blokk II eller III
5. LGE - forandringer på MR hjerte, forenlig med hjerte sarkoidose
6. flekkvist opptak på FDG-PET/CT forenlig med hjerte sarkoidose

OG

(C) andre årsaker til hjertepåvirkning vurderes som usannsynlig
LVEF – left ventricular ejection fraction;
LGE – late gadolinium enhancement

Konsensusanbefalinger for diagnostiske kriterier for hjertesarkoidose (modifisert etter Birnie et al. 2014).

Behandling

Allment

Å stille diagnosen hjertesarkoidose med sikkerhet er vanskelig. Ofte er behandling motivert uten at histologisk bevis på granulomer foreligger. I fravær av helbredende behandling ved sarkoidose, blir symptomlindrende behandling viktig. Betablokker er førstevalg ved såvel supraventrikulære som ventrikulære arytmier. Amiodaron kan prøves i akutte situasjoner med ventrikkeltakykardi. Klasse I antiarytmika (f.eks. disopyramid, flekainid) anbefales ikke, da mange kan ha myokardielle arr. Ved hjertesvikt forårsaket av sarkoidose, skal det gis behandling med konvensjonelle legemidler som ACE-hemmere (ACE-I), angiotensinreseptorblokkere (ARB), betablokkere, og eventuelt mineralokortikoidreseptorblokkere (MRA). Evidensen for effekt er muligens noe høyere for ACE-I sammenlignet med ARB, men ACE-I gjør på den annen side oppfølging med måling av ACE-aktiviteten i serum meningsløs. Evaluering og opptitring gjøres i henhold til gjeldende allmenne anbefalinger ved behandling av hjertesvikt

Immunsuppresjon

Den terapien som oftest brukes initialt er kortikosteroider, til tross for at den vitenskapelige dokumentasjonen for positiv effekt er begrenset, og helt basert på retrospektive studier. Det finnes ingen klar konsensus om hvorvidt alle skal behandles, eller bare de med symptomer eller klare tegn på inflammasjon. De best undersøkte effektene er påvirkning på AV-overledning og venstre ventrikkelfunksjon. Omtrent halvparten av alle som har fått behandling, har i metaanalyser vist seg å få forbedret overledning, mens effekten på venstre ventrikkels funksjon synes å være avhengig av graden av påvirkning når behandlingen påbegynnes. Best effekt er rapportert hos pasienter med ventrikkelfunksjon i området normal til moderat påvirket ved behandlingsstart, men det foreligger også en rapport om effekt ved alvorlig funksjonspåvirkning. Det ser ikke ut til at langtidsutfallet påvirkes av dosen prednisolon når behandlingen påbegynnes, og ikke heller av tidspunkt for behandlingsoppstart i forhold til sykdomsdebuten.

Immunsuppresjon bør overveies dersom det er tegn på inflammasjon ved:

- AV- blokk II eller AV- blokk III
- med ektopiske VES eller kort selvterminerende ventrikulær arytmi
- ikke selvterminerende ventrikulær arytmi
- dysfunksjon av venstre ventrikkel

Tidligere anbefalte man høyere doser kortikosteroider ved hjerte- engasjement enn ved lungesarkoidose, men nå er den anbefalte prednisolondosen 30-40 mg med etterfølgende nedtrapping til 5-10 (15) mg pr dag og en total behandlingstid på 9-12 måneder. Enkelte anbefaler at behandlingen skal pågå opptil 3 år eller mer, da for tidlig seponering kan lede til dårligere LVEF på sikt. Flere års oppfølging etter avsluttet behandling er å anbefale (forslag på behandlingsskjema finnes

i handlingsprogrammets behandlingsavsnitt).

Alternative eller supplerende behandlinger ved manglende effekt eller intolerable bivirkninger, er i første rekke metotrexat gitt én gang pr uke eller *azatioprin* gitt daglig (se behandlingsavsnitt i handlingsprogrammet).

Metotrexat i kombinasjon med prednisolon ga signifikant bedre effekt ved 3, men ikke ved 5 års oppfølging. Begge behandlinger krever regelmessig kontroll av blodbilde samt lever- og nyrefunksjon (se kapittel Behandling).

Også såkalte biologiske legemidler, for eksempel infliximab og adalimumab, har vært brukt i begrenset omfang, uten at robuste vitenskapelige data støtter tiltaket. Ved bruk av denne type legemidler må man selvfølgelig utvise stor forsiktighet, med tanke på at det er rapportert en tendens til å framkalle hjertesvikt ved studier av ikke kardiell inflammasjon.

Rent generelt kan en mer aggressiv immundependende behandling være tiltalende initialt hos pasienter med utbredte inflammatoriske, men få fibrotiske forandringer, mens behandlingen kan være noe mer tilbakeholdende hos individer med små tegn til inflammasjon men med utbredt fibrose. Dette mot bakgrunn av den sannsynligvis lange behandlingstiden og risikoen for bivirkninger.

Monitoreringen av behandlingen må skje på individuell basis, og derved med varierende intervall, med forslagsvis MR, ekkokardiografi, biomarkører, og i enkelte tilfeller med PET/CT.

Diagnose og screening

Pasienter med diagnostisert ikke kardiell sarkoidose skal utspørres om forekomst av synkope/presynkope og signifikante palpitasjoner

Ved konstatert sarkoidose i andre organer

- skal ett 12-avlednings EKG utføres
- kan en ultralydsscreening være verdifull

Dersom noe av det ovenstående utfaller positivt, kan undersøkelse med MR eller FDG-PET ved et senter med relevant kompetanse være verdifullt.

- MR eller FDG-PET anbefales ikke for pasienter uten avvik i form av symptomer, eller ved EKG eller ultralyd

Håndtering av ledningshinder

- Pacemaker anbefales ved AV- blokk II/III og kan overveies ved bi- og trifascikulært grenblokk. Generelt anbefales fortsatt pacemakerbehandling selv om høygradig AV-blokk går tilbake, på grunn av risiko for residiv.
- Immunsuppresjon bør gis ved AV-blokk II (type II) eller AV-blokk III, og kan overveies ved symptomgivende AV-blokk I.
- CRT (pacemaker med defibrillatorfunksjon) bør overveies på vanlig indikasjon (venstre grenblokk og EF < 35 %, samt ved forventet høy andel ventrikkelpacing og nedsatt ventrikkelfunksjon).

Håndtering av ventrikulære arytmier

- Vurdering av graden av inflammasjon med MR eller FDG-PET kan være hensiktsmessig.
- Immunsuppresjon kan være av verdi og bør forsøkes.
- Antiarytmisk behandling kan ha effekt ved ventrikulær arytmi som er refraktær mot immunterapi.
- Ablasjon kan være av verdi dersom tilstanden har vært refraktær mot immunsuppresjon OG antiarytmisk terapi.

Rytmeregulering

Dersom det foreligger indikasjon for pacemaker pga rytmeforstyrrelser, anbefales oftest ICD, etter som pasientene løper en betydelig risiko for VT- angrep. Se nedenfor modifisert tabell fra Birnie DH et al Heart Rhythm 2014; 11:1305-1323.

Håndtering av arytmier assosiert med hjertesarkoidose

Effekten av ablasjon er oftest begrenset, sannsynligvis på grunn av forekomst av multiple arr som kan generere reentry- arytmier. Kateterablasjon kan kombineres med medikamentelle antiarytmisk behandling. Risikoen for residiverende VT er betydelig.

ICD-implantasjon

Anbefales (Birnie et al. Heart Rhythm 2014) ved spontan persisterende ventrikulær arytmi og tidligere hjerrestans, dvs sedvanlig sekundærprofylaktisk indikasjon.

En sterk anbefaling om å implantere ICD primærprofylaktisk foreligger også hvis LVEF < 35% tross optimal medisinsk behandling inklusive hjertesviktbehandling og eventuell immunsuppressiv behandling. Også ved LVEF mellom 35% og 49% og/eller hvis høyre ventrikkels ejsjonsfraksjon er under 40%, kan ICD være aktuell.

ICD kan også overveies dersom det foreligger indikasjon for pacemaker og pasienten har hatt uforklart besvimelse eller nærsynkope. ICD- implantasjon er også aktuell dersom en langvarig ventrikulær arytmi kan induceres.

Transplantasjon

Ved behandlingsrefraktære situasjoner kan transplantasjon være et alternativ. En studie viste at sjansen for at en pasient som bodde i Finland, og som ble diagnostisert med hjertesarkoidose, ikke trengte å transplanteres i en oppfølgingsperiode på 10 år, var 83%. Dersom det ble gitt immunsuppresjon og pacemaker ble implantert, økte sjansen til 91%. Fra andre etniske grupper er det rapportert dårligere prognose. Negative prognostiske faktorer er dilatert venstre ventrikel og lav LVEF. Før en eventuell transplantasjon må det gjøres en grundig vurdering når det gjelder graden av samtidig lunge- engasjement. Det er en viss risiko for at sarkoidoseforandringer med tiden kan dannes i transplantatet.

Referanser

- Bernstein M, Konzelman FW, Sidlick DM. Boeck's sarcoid: report of a case with viscerovascular involvement. Arch Intern Med 1929; 44: 721-734.
- Mehta D Lubitz SA, Frankel Z, Wisnivesky JP, Einstein AJ, Goldman M, Machac J, Teirstein A. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. Chest 2008; 133(6): 1426-1435.
- Nunes H, Freynet O, Naggara N, Soussan M, Weinman P, Diebold B, Brillet PY, Valeyre D. Cardiac Sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med 2010; 31(4): 428-441.
- Handa T, Nagai S, Ueda S, Chin K, Ito Y, Watanabe K, et al. Significance of plasma NT-proBNP levels as a biomarker in the assessment of cardiac involvement and pulmonary hypertension in patients with sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2010; 27(1): 27-35.
- Mantini N, Williams Jr B, Stewart J, Rubinsztain L, Kacharava A. Cardiac Sarcoid: A clinician's review on how to approach the patient with cardiac sarcoid. Clin Cardiol 2012; 35(7): 410-415.
- Sadek MM, Yung D, Birnie DH, Beanlands RS, Nery PB. Corticosteroid therapy for sarcoidosis: a systematic review. Can J Cardiol 2013; 29: 1034-1041.
- Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, Duvernoy CS, Judson MA, Kron J, Mehta D, Cosedis Nielsen J, Patel AR, Ohe T, Raatikainen P, Soejima K. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. Heart Rhythm 2014; 11: 1305-1323.
- Hulten E, Aslam S, Osborne M, Abbasi S, Sommer Bittencourt M, Blankstein R. Cardiac sarcoidosis – state of the art review. Cardiovasc Diagn Ther 2015 dx.doi.org/10.3978/j.issn.223-3652.2015.12.13
- Vorselaars AD, van Moorsel CH, Zanen P, Ruven HJ, Claessen AM, van Velzen-Blad H, Grutters JC. ACE and sIL-2R correlate with lung function improvement in sarcoidosis during methotrexate therapy. Respir Med 2015; 109: 279-285.
- Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, Vihinen T, Miettinen H, Ylitalo K, Kaikkonen K, Tuohinen S, Haataja P, Kerola T, Kokkonen J, Pelkonen M, Pietilä-Effati P, Utrianen S, Kupari M. Cardiac sarcoidosis. Epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. Circulation 2015; 131: 524-532.
- Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, Vihinen T, Miettinen H, Kaikkonen K, Haataja P, Kerola T, Kupari M. Usefulness of cardiac troponins as markers of early treatment response in cardiac sarcoidosis. Am J Cardiol 2015; 116: 960-964.

Prognose

Den vanlige oppfatningen er at sykdomsprognosen ved sarkoidose er noe dårligere dersom det også kan påvises kardielle forandringer.

Graden av dysfunksjon av venstre ventrikel (vurdert på bakgrunn av LVEF) er hittil blitt ansett som den beste markøren for overlevelse hos pasienter med påvist hjerte- engasjement. Imidlertid har MR med vurdering av graden av «late gadolinium enhancement» (LGE) i venstre ventrikel på senere tid framstått som en enda bedre prediktor for sykdomsforløpet. En metaanalyse viste at dersom LGE MR- forandringer kan påvises, innebærer det i seg selv en risiko for ventrikulære arytmier og kardiovaskulær død. Høyt opptak av LGE indikerer dårligere prognose. Også PET- opptak nevnes som betydningsfullt for prognosen, men LGE-MR synes, i alle fall i følge én studie, å være en sikrere metode.

Mehta D, Willner JM, Akhrass PR. Atrial fibrillation in sarcoidosis. JAFIB 2015; 8: 110-113.

Al-Kofahi K, Korsten P, Ascoli C, Virupannavar S, Mirsaedi M, Chang I, Qagish N, Saketkoo LA, Baughmann RP, Sweiss NJ. Management of extrapulmonary sarcoidosis: challenges and solutions. Ther Clin Risk Manag 2016; 12: 1623-1634.

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016; 37(27): 2129-2200.

Martusewicz-Boros MM, Boros PW, Wiatr E, Zych J, Piotrowska-Kownacka D, Roszkowski-Sliż K. Prevalence of cardiac sarcoidosis in white population: a case-control study: Proposal for a novel risk index based on commonly available tests. Medicine (Baltimore) 2016; 95(32): e4518.

Birnie DH, Kandolin R, Nery PB, Kupari M. Cardiac manifestations of sarcoidosis: diagnosis and management. Eur Heart J 2016 doi:10.1093/eurheartj/ehw328

Birnie DH, Sauer WH, Judson MA. Consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. Heart 2016; 102: 411-414.

Sano M, Satoh H, Suwa K, Saotome M, Urushida T, Katoh H, Hayashi H, Sitoh T. Intra-cardiac distribution of late gadolinium enhancement in cardiac sarcoidosis and dilated cardiomyopathy. World J Cardiol 2016; 8(9): 496-503.

Young L, Sperry BW, Hachamovitch R. Update on treatment in cardiac sarcoidosis. Curr Treat Options Cardio Med 2017; 19:47. Doi:10.1007/s11936-017-0539-1

Bravo PE, Raghu G, Rosenthal DG, Elman S, Petek BJ, Soine LA, Maki JH, Branch KR, Masri SC, Patton KK, Caldwell JH, Krieger EV. Risk assessment of patients with clinical manifestations of cardiac sarcoidosis with positron emission tomography and magnetic resonance imaging. Int J Cardiol 2017 dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.033

Puntmann VO, Isted A, Hinojar R, Foote L, Carr-White G, Nagel E. T1 and T2 mapping in recognition of early cardiac involvement in systemic sarcoidosis. Radiology 2017 doi:10.1148/radiol.2017162732

Kliniske manifestasjoner

– Nyrer, hyperkalsemi og hyperkalsiuri

Anders Eklund

Nyre- engasjement

Sarkoidoseforandringer påvises ofte i ulike organer uten at det foreligger kliniske symptomer. Slik er det også med nyrene. En inndeling basert på strukturelle forandringer er:

- interstitiell nefritt av akutt eller kronisk type
- granulomatøs nefritt
- nefrokalcinose - ofte en konsekvens av kronisk nefritt.

Ved sarkoidose har man beskrevet nedsatt nyrefunksjon som en konsekvens av nefrokalsinose og/eller granulomatøs eller interstitiell nefritt. Nyrepåvirkning kan også oppstå som resultat av nyrestensdannelse eller hydronefroser. Det kliniske bildet kan være vanskelig å tolke dersom det ikke foreligger nyresvikt eller nyresten. Fatigue kan være en manifestasjon, men det forekommer jo også ofte ved andre organmanifestasjoner, og ved andre lidelser.

Diagnostikk

Alle pasienter som får diagnosen sarkoidose, bør få undersøkt nivåene av serumkreatinin, s-Ca (inklusive jonisert), s- urat og s-albumin. Ved avvikende funn kan man måle cystatin-C i serum, samt døgnmengde av såvel albumin som kalsium. Man pleier å foreslå at pasienten unngår å innta kalsiumrik føde den dagen prøven for urinkalsium tas, og også dagen før. Urinstiks bør tas, og urinmikroskopi bør også utføres. Blodtrykk bør måles. Ytterligere informasjon om nyrefunksjonen kan man få ved måling av iohexol- eller EDTA-clearance.

Ultralyd kan gi ytterligere informasjon om eventuelt nyreengasjement. Dersom det er stor mistanke om nyreengasjement, er det fornuftig å også konsultere nyrespesialist. Erfaringen er at nyrebiopsi sjelden anbefales for sikrere diagnostikk, dersom diagnosen sarkoidose allerede er etablert på annen måte. Biopsi kan likevel bli aktuell ved mistanke om annen genese (f.eks. tbc, malignitet).

Hyperkalsemi

Forstyrret kalkmetabolisme er vanlig forekommende ved sarkoidose, med økt sekresjon av kalk i urinen som hyppigste manifestasjon. Hyperkalsemi påvises hos 5-11% av alle pasienter med sarkoidose.

Det er en sterk relasjon mellom kalkmetabolismen og spesielt vitamin D₂ (ergokalsiferol) og D₃ (kolekalsiferol). Begge inntas med føden, men D₃ kan også syntetiseres fra huden ved UV- lysbehandling. Via en totrinns hydroksyleringsprosess i lever og nyrer, alternativt i bl. a. alveolære makrofager, oppstår den metabolsk aktive formen calcitriol, 1,25 (OH)₂-D₃. Calcitriol øker opptaket av kalk og fosfat i tarmen, stimulerer osteoklastaktiviteten i skjelettet, og kan også nedregulere

lymfocytaktivitet. Også parathyroideaderivert hormon (PTH) og det parathyroidea-relaterte peptidet PTHrp kan påvirke kalkmetabolismen ved sarkoidose.

Forstyrret kalkmetabolisme må ikke nødvendigvis foreligge konstant; det kan variere over tid ved lengre sykdomsforløp. Derfor bør muligheten for hyperkalsemi fortløpende være med i vurderingen av pasientens tilstand.

Symptomer og tiltak

Kraftig hyperkalsemi med verdier over 3 mmol/l kan ledsages av kvalme, uttalt tørste, forvirring og påtagelig tretthet. Det er likevel uvanlig med en så betydelig hyperkalsemi. Rask rehydrering (3-5 l NaCl 9 mg/ml avhengig av pasientens allmenntilstand og alder) er viktig, og en av infusjonene kan tilsettes bisfosfonat (zoledronsyre) for intravenøs administrasjon. Eventuell pågående kalsiumsubstitusjonsbehandling og/eller D- vitaminbehandling skal avbrytes. Noen anbefaler tillegg av loop-diuretika. Man gir Prednisolon (30 mg/dag), og disse tiltakene bør lede til en rask senkning av s-Ca (innen noen dager). Derom dette ikke skjer, bør fokus rettes mot parathyroideas funksjon. Administrasjon av kalsitonin er et behandlingsalternativ. Også andre lidelser, (f eks malignitet) kan forårsake hyperkalsemi, og bør etterforskes.

Mindre uttalt hyperkalsemi gir mindre påtagelige symptomer, men kan også medføre kvalme og tretthet. Mer utpregede symptomer kan selvfølgelig oppstå dersom det foreligger stendannelse. Hyperkalsemi kan ofte korrigeres med prednisolon 5-15 mg daglig. Dersom det foreligger kontraindikasjon mot peroral kortisonbehandling, kan mannprøve hydroksyklorkin (200-400 mg daglig). Preparatet blokkerer den andre hydroksyleringen av vitamin D₃. I litteraturen har noen tatt til orde for å forsøke antisoppmiddelet ketokonazol.

Grunnmuren i behandlingen må likevel være kontroll av den granulomatøse prosessen. Derfor blir valget av behandling som regel kortikosteroider, gjerne i kombinasjon med et steroidsparende preparat, alternativt med infliximab. Eksponeringen for sollys på våre breddegrader, og derved eksponeringen for UV- bestråling, har sannsynligvis ganske marginal effekt på dannelsen av aktivt vitamin D₃.

Hyperkalsiuri

Hyperkalsiuri er betydelig vanligere enn hyperkalsemi, og kan påvises hos oppimot 30% av alle sarkoidosepasienter. Stendannelse med ledsagende symptomer, og også hydronefroser kan forekomme. Rikelig væskeinntak minsker risikoen for stendannelse, og bisfosfonater kan brukes. Noen anbefaler behandling med tiazider, til tross for at de i enkelte tilfeller kan forårsake hyperkalsemi. Det er imidlertid ofte tilstrekkelig ved moderat hyperkalsiuri å følge med på utviklingen uten å gjøre

spesielle tiltak. Ved gjentagende stendannelse kan sprengning av stenene bli aktuell, men det bør være beslutninger som tas av urologisk ekspertise. Samråd med nyremedisiner tilrådes ved uklar nyrepåvirkning og ved progressiv nyrefunksjonsnedsettelse.

Referanser

- Barbour GL, Coburn JW, Slatopolsky E, Norman AW, Horst RL. Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis: evidence for extrarenal generation of 1,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med* 1981; 305(8): 440-443.
- Sharma OP. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6(5): 442-447.
- Conron M, Young C, Beynon HL. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(7): 707-713.
- Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2153-2165.
- Krikorian A, Shah S, Wasman J. Parathyroid hormone-related protein: an unusual mechanism for hypercalcemia in sarcoidosis. *Endocr Pract* 2011; 17(4):e84-e86.
- Huffstutter JG, Huffstutter JE. Hypercalcemia from sarcoidosis successfully treated with infliximab. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2012; 29(1): 51-52.
- Eklund A, du Bois RM. Approaches to treatment of some of the troublesome manifestations of sarcoidosis. *J Intern Med* 2014; doi 10.1111/joim12198 (Epub ahead of print).

Kliniske manifestasjoner – Lever, milt

Olof Selroos

Lever

Anslag for for forekomst av sarkoidose i leveren varierer kraftig, avhengig av pasientmateriale og undersøkelsesmetode. Leveren kan være forstørret. Ved aktiv sarkoidose med normalstor lever påvises granulomer i leverbiopsi hos ca 20 % av pasientene. Avvik i leverfunksjonsprøver ses i 5-10%. Det er særlig tester som peker på gallestase, som alkalisk fosfatase og γ -GT som er forhøyet. I sjeldne tilfeller utvikles kronisk kolestase, cirrhose og portal hypertensjon.

Også ved påvist leversarkoidose er symptomer på leverengasjement sjeldne. Buksmerter på grunn av forstørret lever og ikterus kan forekomme.

Påvist leversarkoidose (positivt biopsifunn, forhøyede leverenzymmer) er ikke i seg selv indikasjon for behandling. Ved kolestase er kortikosteroidbehandling indisert, og ofte effektiv. Dersom kortikosteroidsparende behandling skal gis samtidig, kan aziathoprin være å foretrekke framfor det noe mer hepatotoksiske metotrexat. Begge preparatene krever imidlertid regelmessig oppfølging av lever-, blod og elektrolyttstatus. Pruritus og tretthet har vært rapportert å kunne lindres av ursodeoksykolsyre.

Granulomer i leverbiopsi er ett høyst uspesifikt funn, og sarkoidosediagnose bør ikke stilles alene på grunnlag av dette.

Milt

En lett forstørret milt (ultralyd, røntgen) er et vanlig funn ved sarkoidose, og ses hos ca 25 % av alle med kjent sarkoidosediagnose. Finnålsbiopsi av milt kan påvise granulomer i opp til 50 % av tilfellene. I sjeldne tilfeller forekommer kraftig splenomegali og hypersplenisme.

Forekomst av granulomer i milten krever ingen behandling. Ved hypersplenisme kan splenektomi bli aktuell dersom kortikosteroidbehandling ikke hjelper.

Referanser

Selroos O, Koivunen E. Usefulness of fine-needle aspiration biopsy of the spleen in diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1983; 83: 193-195.

Vatti R, Sharma OP. Course of asymptomatic liver involvement in sarcoidosis; the role of therapy in selected cases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14: 73-76.

Judson MA. Hepatic and splenic sarcoidosis. In: Baughman RP, ed. *Sarcoidosis: Lung Biology in Health and Disease*, New York: Marcel Dekker; 2006; 210: 571-592.

Kliniske manifestasjoner – Gastrointestinalkanalen

Anders Eklund

Forekomst og utbredelse

Symptomgivende sarkoidose i gastrointestinalkanalen er et uvanlig fenomen, om man ser bort fra munnhulen. Engasjement av spyttkjertlene, som for eksempel som ledd i Heerfordts syndrom, giropphav til nedsatt salivasjon, munntørhet og økt risiko for kariesangrep. Pasienter med denne sarkoidosemanifestasjonen bør derfor tilrådes regelmessig kontakt med tannlege og/eller tannpleier. Det angis at engasjement av øsofagus, ventrikkel og tarmene forekommer hos 5-10% av obduserte individer som har hatt sarkoidose, men de fleste klinikere opplever nok at en betydelig mindre andel av de sarkoidoserammede har symptomer som kan henføres til mage- tarmkanalen. Forandringer forårsaket av sarkoidose er beskrevet fra hele GI-kanalen, men i liten grad fra tynntarmen. Dette gjør differensialdiagnosen mot Crohns sykdom enklere, som også er av granulomatøs karakter. I ventrikkelen rammes særlig antrum, og forandringene kan være alt fra nodulære og polyplignende til ulcerus, og også gi et bilde som minner om linitis plastica.

Symtomer og utredning

Symptomene domineres av kvalme, oppkast, blødninger og eventuelt obstruksjon. Ikke sjelden ledsager symptomene matinntak. Det er også beskrevet tap av proteiner som følge av enteropati i forbindelse med sarkoidose. Det er vesentlig at andre årsaker til symptomene eller funnene utelukkes. Det gjelder da fremst lymfom, tuberkulose og soppinfeksjon. Det bør tas multiple biopsier fra tarmslimhinnen i GI-kanalen i forbindelse med gastroskopi, og dette kan, på samme måte som i bronkialtreteet gi positivt utbytte selv om slimhinnen ser intakt ut.

Behandling

For plager som synes å stamme fra øvre del av mage- tarmkanalen anbefales behandlingsforsøk med i første rekke antacida og protonpumpehemmere. Dersom responsen er dårlig og symptomene uttalte, kan man overveie kortisonterapi, eventuelt i kombinasjon med kortisonsparende medikamenter. Blant disse står valget mellom methotrexat, azatioprin og leflunomid. Behovet for kirurgisk intervensjon pga obstruksjon må betraktes som svært lite.

Referanser

Lindgren A, Engström CP, Nilsson O, Abrahamsson H. Protein-losing enteropathy in an unusual form of sarcoidosis. *Eur J Gastroent Hepatology* 1995; 7(10): 1005-1007.

Vahid B, Spodik M, Braun KN, Ghazi LJ, Esmaili A. Sarcoidosis of gastrointestinal tract: a rare disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52(12): 3316-3320.

Afshar K, Boydking A, Sharma OP, Shigematsu H. Gastric sarcoidosis and review of the literature. *J Natl Med Assoc* 2010; 102(5):419-422.

Eklund A, du Bois RM. Approaches to treatment of some of the troublesome manifestations of sarcoidosis. *J Intern Med* 2014; doi 10.1111/joim12198 (Epub ahead of print).

Kliniske manifestasjoner – Muskler og skjelett/ledd

Anders Planck

Sarkoidose kan ramme de fleste av kroppens organer, muskel- skjelettsystemet er intet unntak. Utviklingen og økt tilgjengelighet av radiologiske og fysiologiske metoder, magnet-tomografi (MR) og positronemisjonstomografi (PET) innebærer forbedrede muligheter til å detektere og monitorere lesjoner i dette systemet hos den enkelte pasient.

Muskulær sarkoidose

I screeningundersøkelser av sarkoidosepasienter foreligger et muskulært engasjement hos opp til 75% av individene. Symptomatisk muskelpvirkning forekommer imidlertid kun hos noen få pasienter.

Vi inndeler gjerne muskelsarkoidose i tre former: Kronisk myopati, palpable noder og akutt myositt.

Kronisk myopati er vanligst, og rammer i typiske tilfeller litt eldre sarkoidosepasienter av kvinnelig kjønn med kronisk sykdom. Symptomene er snikende, og utgjøres av tiltagende svakhet og verk i engasjerte muskler. Proksimal muskulatur rammes oftest, men også truncus og nakke kan påvirkes. Muskelbiopsi viser funn av ikke nekrotiserende, granulomatøs inflammasjon. Laboratoriemessige avvik som forhøyet kreatinkinase (CK) og senkningsreaksjon mangler ofte, men tegn på myopati kan påvirkes med elektromyografi (EMG).

Palpable noduli i muskulaturen ved sarkoidose er mindre vanlig enn kronisk myopati, og kan dukke opp når som helst i sykdomsforløpet. De nedre ekstremitetene er oftere rammet enn de øvre. Størrelsen på en enkelt forandring varierer fra omtrent en centimeter til resistenser på et par desimeter. Vanlige symptomer er ømhet og smerte, men asymptomatiske tilfeller forekommer. Til forskjell fra kronisk myopati, kan palpable noduli detekteres og følges med MR. Også PET har vært brukt til deteksjon og oppfølging.

Akutt myositt er den mest uvanlige formen for muskulær sarkoidose. Ut fra rapporterte case reports rammes oftest yngre pasienter. Tilstanden kan utgjøre debutsymptomer på sarkoidose, og karakteriseres av muskulær ømhet, verk og svakhet. Feber, artritt og erythema nodosum forekommer av og til samtidig med muskelsymptomer. I blodprøver noteres ofte, men ikke alltid, forhøyde nivåer av CK og inflammasjonsparametre. Andre funn er bilde av myopati ved EMG, fokalt ødem i muskulaturen ved MR samt histopatologiske funn av inflammasjon og granulomer ved muskelbiopsi.

Behandlingsindikasjon ved muskulær sarkoidose foreligger ved plagsomme symptomer. Steroider utgjør førstevalg, men også andre preparater (f.eks. methotrexat) har vært forsøkt. Effekten varierer. Kronisk myopati er ofte terapieresistent, mens muskulære noduli og akutt myositt som regel oppviser bedre respons.

Skjelettsarkoidose

Sarkoidose i skjelettet har vært rapportert å forekomme hos ca.13% av pasientene. Leksjonene er imidlertid vanligvis asymptomatiske, slik at mørketallet kan være stort. Pasienter med skjelettsarkoidose har som regel kronisk sarkoidose med multiple organmanifestasjoner; huden er ofte påvirket. Føtter og hender er vanlige lokalisasjoner, men lesjoner kan fo-

rekomme i hele skjelettet. Verk, hevelse og rubor i tilgrensende hud er vanlige symptomer. Selv om skjelettengasjement kan påvises ved vanlig røntgen, utgjør MR første valg som metode for utredning, og kan også brukes ved evaluering av behandlingsrespons. Også PET har vært brukt med fordel, for å påvise inflammatorisk aktive lesjoner i skjelettet, og monitorere effekt av behandling. Uansett undersøkelsesmetode, er det radiologiske utseendet ikke spesifikt for sarkoidose. Det varierer fra lytiske til sklerotiske lesjoner, av og til med periostal reaksjon. Biopsi kan være nødvendig for å utelukke malignitet, som er en viktig radiologisk differensialdiagnose. Ved symptomgivende sykdom overveies behandling med steroider i første rekke. TNF α -blokkere har vært brukt i refraktære tilfeller.

Ledd

Opp til 25% av pasienter med sarkoidose har påvirkning på leddene. Leddsymptomene kan være akutte, ofte gå over spontant, eller kroniske med mer langtrukne plager. Vanligvis foreligger oligo- eller polyartritt, mens monoartritt er uvanlig. Et eksempel på den akutte formen er plutselig ømhet og hevelse omkring ankelledd, som sammen med bilateral lymfeknutesvulst i lungehili og/eller erythema nodosum utgjør Löfgrens syndrom. Ankelleddssymptomene ved Löfgrens syndrom, som heller synes å dreie seg om en periartritt enn en ren artritt, har ofte en god prognose med spontan remisjon innen noen måneder til et år, selv om residiv forekommer. Kne-, hånd-, albue og mcp- ledd utgjør andre eksempler på vanlige lokalisasjoner ved akutt, forbigående leddengasjement.

Kroniske kneplager ved sarkoidose er mer uvanlig enn akutte. Utover ankel-, kne- og håndledd, er hender og føtter vanlige lokalisasjoner for den kroniske formen. Leddestruksjoner og deformiteter kan forekomme, men er ekstremt sjelden hos pasienter med skandinavisk opprinnelse. Differensialdiagnoser mot sarkoidoserelaterte leddplager utgjøres av reaktiv artritt og revmatoid artritt. En assosiasjon mellom sarkoidose og gikt har også vært påpekt gjennom årene av flere forfattere. Akutte leddbesvær ved sarkoidose går som regel spontant i regress, og kan oftest håndteres med analgetika og NSAID. Ved kroniske invalidiserende symptomer, kan behandling med steroider overveies. Som alternativ til steroider finnes også rapporter om framgangsrisk behandling med methotrexat og andre immundependende farmaka.

Referanser

- Torralba K et al. Sarcoidosis and the rheumatologist. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 62-70.
- Swiss N et al. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31(4): 463-473.
- Chatham W. Rheumatic manifestations of systemic disease: sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 85-90.
- Mostard R et al. The role of PET scan in the management of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19(5): 538-544.

Kliniske manifestasjoner– Fatigue

Susanna Kullberg

Innledning

Tretthet er det vanligste symptomet ved sarkoidose, 50-70% av pasientene er trette. Til tross for dette, er tretthet ofte et oversett symptom i såvel klinisk hverdag som i vitenskapelige studier.

Inndeling og definisjoner

I internasjonal litteratur brukes ordet «fatigue» for å beskrive den sarkoidoserelaterte trettheten, og dette ordet har kommet stadig mer i bruk også i svensk (og norsk) språkbruk. Ordet brukes da ikke bare i betydningen trøtt, slik at man trenger mer søvn; det innbefatter også symptomer som energiløshet, utmattelse og sløvhet.

En av grunnene til at fatigue hittil ofte har vært oversett, kan være vanskelighetene med å måle og definere symptomet. Det finnes ikke en gang noen internasjonalt anerkjent definisjon på fatigue! Dertil er det en variasjon mellom pasientene i hvordan de opplever sin fatigue. Det har vært utført studier i den hensikt å subgruppere pasientene med hensyn til hvordan fatigue ytrer seg. Resultatene har vært delvis samstemte for så vidt som man kunne identifisere subgrupper, men disse subgruppene har vært forskjellige mellom studiene. De ikke helt sammenfallende resultatene gjenspeiler med all sikkerhet vanskelighetene med å måle fatigue. Helt klart er likevel at fatigue oppleves forskjellig. I en studie fra 2011 identifiserte man 3 subgrupper:

- Mild fatigue - pasienter med milde symptomer
- Intermittent fatigue - symptomene varierer gjennom dagen
- All day fatigue - pasienten plages hele dagen.

Denne studien undersøkte en gruppe som ikke er beskrevet tidligere, den med «Post- sarcoidosis chronic fatigue syndrome». Denne gruppen omfatter ca. 5% av pasienter med sarkoidose som ikke oppviser noen tegn til bestående sykdom, men likevel er trette.

På senere år har fatigue tiltrukket seg en stadig større interesse, og det finnes nå en validert skala, The Fatigue Assessment Scale (FAS), for å estimere fatigue ved sarkoidose. Den består av 10 spørsmål, og høyeste score er 50 (jo høyere score, desto trette pasient). Skalaen ble utarbeidet i Holland på tidlig 2000-tall, og har bl.a. vært brukt for å vurdere fatigue i den arbeidsløse delen av befolkningen. Den har senere vist seg å være pålitelig, reproducerbar og har kunnet valideres for bruk i sarkoidoseforskning.

Etiologi

Årsaken til fatigue er multifaktoriell, og til stor del ukjent. Verken lungefunksjon, radiologisk stadium eller sykdomsdurasjon har vist seg å korrelere med fatigue. Symptomet består ofte tross behandling. Nedenfor er det listet opp noen aktører som sannsynligvis har betydning for utviklingen av fatigue

Inflammasjon og cytokinfrisetting

Tross fravær av kliniske og laboratoriemessige tegn på inflammatorisk aktivitet, har studier med 18 F-DG-PET påvist en hypermetabolisme, talende for fortsatt inflammasjon hos pasienter med fatigue. En studie som sammenlignet cytokinnivåene i

plasma hos pasienter som var i klinisk remisjon, viste at nivåene var høyere hos dem med fatigue enn med dem uten. Cytokinet TNF- α formodes å ha spesiell betydning, det antas bl.a. å delta i søvnregulering og neurotransmittermetabolisme. TNF- α formodes også kunne bidra til utviklingen av fintrådsneuropati, en tilstand som har vært observert hos mange pasienter. Det kan i det minste delvis være forklaringen på svimmelhet, smerte og «restless legs»(RLS), symptomer som er vanlige hos sarkoidosepasienter, og sikkert bidrar til søvnforstyrrelser. behandling med TNF- α -hemmere har vist seg å kunne redusere både tynnfiberneuropati og fatigue. Likevel hjelper ikke TNF- α -hemmere handling alle, følgelig må også andre faktorer være av betydning for utvikling av tilstanden.

Søvnforstyrrelser

Som det framgår ovenfor, kan den inflammasjonsinduserende cytokinfrisettingen gi opphav til søvnforstyrrelser på flere måter. Dertil har obstruktivt søvnapnesyndrom (OSAS) vist seg å være 6- ganger vanligere hos sarkoidosepasienter enn hos pasienter med andre lungesykdommer; årsaken er ukjent. Selvsagt kan også psykologiske faktorer, slik som uro for sykdommen, men også minsket fysisk aktivitet, påvirke søvnen negativt.

Angst og depresjon

Av pasienter med fatigue oppviser 30% symptomer på depresjon, og 40% angir angst. Det er vanskelig å avgjøre hva som er hønen og egget. Blir pasientene deprimert og får angst fordi de lider av fatigue? Eller er det depresjon og angst som leder til fatigue? Samtidig viser tallene at depresjon og angst ikke kan forklare all fatigue, da henholdsvis 70% og 60% lider av fatigue til tross for at de verken er deprimert eller har angst!

Legemiddelindusert fatigue

Legemidler som gis mot sarkoidose kan resultere i fatigue. Kortikosteroider gir ofte en initial eufori, men kan på sikt lede til depresjon. Dertil kan de forårsake vektøkning, som igjen kan resultere i motvilje mot eller vanskeligheter med å mosjonere; dette kan også bidra til fatigue. Methotrexat kan gi opphav til både depresjon og døsigthet. TNF- α - hemmere har vist seg å kunne redusere fatigue, men kan paradoksalt nok også gi opphav til både depresjon, somnolens og apati.

Behandling

Evidensbasert behandling av fatigue eksisterer ikke. Likevel finnes det en del legemidler som i noen mindre studier har vist seg å ha god effekt. Før slik behandling prøves, bør man imidlertid forsikre seg om at pasientens sarkoidose inklusive eventuelle organmanifestasjoner er adekvat behandlet, og at andre årsaker til tretthet er utelukket. Det gjelder såvel depresjon, angst og OSAS som RLS. Selvfølgelig kan det også bli aktuelt med søvnhygieniske råd. Andre indremedisinske sykdommer, f.eks. thyroideaforstyrrelser, anemi, diabetes og hjertesvikt, må også kunne utelukkes som årsak.

TNF-alfa-hemmere

Behandling med TNF- α -hemmere har i flere studier vist seg å kunne redusere fatigue. Behandlingen kan imidlertid være ledsaget av alvorlige bivirkninger. Det foreligger flere kontraindikasjoner mot behandlingen, og kostnaden er høy, slik at det på nåværende tidspunkt ikke er anbefalt å starte slik behandling pga fatigue alene.

Neurostimulanter

Både methylphenidate og modafinil, legemidler sommer indisert for behandling av henholdsvis ADHD og narkolepsi, har vist seg å kunne redusere fatigue ved sarkoidose. Metylfenidat påvirker neurotransmitteromsetningen, mens modafinils virkningsmekanisme til en stor del er ukjent. Begge preparater har en rekke bivirkninger, risikoen ved langtidsbehandling er ufullstendig kjent, og de studiene som hittil er utført, er små. På nåværende tidspunkt kan behandling ikke anbefales generelt, men kan muligens prøves i selekterte tilfeller, og aller helst innenfor rammen av en klinisk studie.

Kortikosteroider

Riktignok har ikke prednisolon vist seg å kunne redusere fatigue, men mot bakgrunn av at fatigue kan spille en rolle for persisterende fatigue, kan det likevel være motivert å prøve en lav dose prednisolon. Dette er foreslått i en nylig publisert studie.

Hydroksyklorokin

Antimalariamiddelet hydroksyklorokin benyttes for behandling av lunge- og hudsarkoidose. I en studie vedrørende prevalensen av fatigue, viste det seg at hydroksyklorokinbehandlede pasienter rapporterte lavere verdier på FAS enn andre sarkoidosepasienter. Denne studien inneholdt imidlertid en miks av pasienter i ulike stadier, med ulike behandlinger og varierende etnisitet, så alt for vidtrekkende konklusjoner bør ikke trekkes. Det kan likevel forsvares å prøve behandlingen i utvalgte tilfeller, men også her helst innenfor rammen av en klinisk studie.

Framtiden

At det nå finnes en validert skala (FIS) for vurdering av fatigue, hjelper for framtidens forskning på området. Som det framgår ovenfor, finnes det ingen etablert behandling. Men det foreligger mange potensielt mulige behandlingsregimer, og disse bør selvsagt prøves i kliniske studier. Kognitiv adferdsterapi (KAT) og fysiske treningsprogram har vist seg å kunne helbrede pasienter med kronisk tretthetssyndrom. Det bør kunne ha en plass også i behandlingen av sarkoidosepasienter med fatigue, men også dette må undersøkes nærmere i studier.

Referanser

Turner GA, Lower EE, Corser BC et al. Sleep apnea in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14: 61-64.

Sharma OP. Fatigue and sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999; 13: 713-714.

De Vries J, Michielsen H, van Heck G, Drent M. Measuring fatigue in sarcoidosis: The Fatigue Assessment Scale (FAS). *Br J Health Psychol* 2004; 9: 279-291.

De Kleijn WP, De Vries J, Lower EE et al. Fatigue in sarcoidosis: a systematic review. *Current Opin Pulm Med* 2009;15:499-506

De Kleijn WP, Elfferich MD, De Vries J et al. Fatigue in Sarcoidosis: American versus Dutch patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Disease* 2009; 26: 92-97.

De Kleijn, Drent M, Vermunt et al. Types of fatigue in sarcoidosis patients. *J of Psychosom Res* 2011; 71: 416-422.

Mostard RL, Vöö S, van Kroonenburgh MJ et al. Inflammatory activity assessment by F18 FDG-PET/CT in persistent symptomatic sarcoidosis. *Resp Med* 2011;105:1917-1924

Sharma OP. Fatigue in sarcoidosis: incompletely understood, inadequately treated. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 470-471.

Drent M, Lower EE, De Vries J. Sarcoidosis-associated fatigue. *Eur Respir J* 2012; 40: 255-263.

Heij L, Dahan A, Hoitsma E. Sarcoidosis and pain caused by Small-Fiber Neuropathy. *Pain Res Treat* 2012: 1-6.

De Kleijn WP, Drent M, De Vries J. Nature of fatigue moderates depressive symptoms and anxiety in sarcoidosis. *Br J Health Psychol* 2013; 18: 439-452.

Lower EE, Malhotra A, Surdulescu V, Baughman RP. Armodafinil for Sarcoidosis-Associated Fatigue: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *J Pain Symptom Manage* 2013; 45: 159-169.

Eklund A, du Bois RM. Approaches to treatment of some of the troublesome manifestations of sarcoidosis. *J Intern Med* 2014; doi 10.1111/joim12198 (Epub ahead of print).

Pulmonell hypertensjon ved sarkoidose

Magnus Nisell

Pulmonell hypertensjon (PH) er en vanlig komplikasjon ved interstitielle lungesykdommer, men er ofte ganske mild. Forekomsten av sarkoidoseassosiert pulmonal hypertensjon (SAPH) varierer mye mellom ulike undersøkelser. En prevalens på ca 5% er rapportert i materialer med uselekterte sarkoidosepasienter, mens forekomsten blant pasienter som er akseptert til lungetransplantasjon ligger på 75%. Prevalensen av SAPH er høyere blant pasienter med mer avansert sarkoidose, men samtidig foreligger ingen korrelasjon mellom alvorlighetsgraden av sarkoidosen og graden av PH. Pasienter med SAPH har blant annet lavere funksjonsnivå, høyere surstoffbehov og høyere mortalitet enn sammenlignbare pasienter uten PH.

Mekanismen bak PH er kompleks, og varierer trolig mellom ulike individer. Man har foreslått at destruksjon av lungekarsengen på grunn av fibrose, og kompresjon av lungearterier forårsaket av lymfadenopati og mediastinal fibrose, kan bidra til forhøyet pulmonal vaskulær motstand. Andre mekanismer, som forhøyet pulmonal vaskulær reaktivitet på grunn av endotelskade og karfortrengning som resultat av granulomatøs inflammasjon i karveggen, hypoksisk vasokonstriksjon og karremodellering, er trolig betydningsfulle. Dette kan forklare forekomst av SAPH hos pasienter uten, eller kun med små fibroseforandringer. Nedsatt venstre ventrikkelfunksjon med sekundær PH kan antagelig også bidra til SAPH hos pasienter med hjertesarkoidose.

Symptomer på SAPH er vanskelige å oppfatte, da de vesentlig er de samme som ved øvrige tilfeller av sarkoidose det vil si tungpustethet og nedsatt fysisk yteevne. Svimmelhet og besvimelse i forbindelse med fysisk anstrengelse forekommer ved uttalt PH og høyre ventrikkelsvikt, men kan naturligvis også forårsakes av hjertesarkoidose.

Utredning

Uttalt hypoksemi og påtagelig senket diffusjonskapasitet i forhold til lungefunksjonsnedsetning ved spirometri foreligger ofte ved SAPH. Utvidelse av arteria pulmonalis og forstørret høyre ventrikkel på CT-undersøkelser er funn som taler for PH.

Ekkokardiografi er den mest egnede undersøkelsesmetoden for å påvise hvorvidt PH foreligger. Det gjøres ved beregning av det makssystoliske pulmonalstrykket ut fra flow- hastigheten

i en tricuspidalisinsuffisiens. Dessuten kan man måle høyre ventrikkel- dimensjoner, såvel som graden av funksjonspåvirkning på høyre ventrikkel. Eventuell samtidig venstre ventrikkeldysfunksjon kan også påvises.

Høyresidig hjertekateterisering er nødvendig for pålitelig måling av pulmonalstrykket, beregning av pulmonal vaskulær resistens og hjerteminuttvolum samt gradering av høyrekammersvikt. Ved hjelp av «wedge»-trykkmåling får man dessuten et mål på fylningstrykket i venstre forkammer. Sistnevnte er viktig for å vurdere hvorvidt eventuell venstreventrikkelsvikt bidrar til den pulmonale trykkøkningen. Dersom dette er tilfelle, taler det imot behandlingsforsøk med lungekardilaterende legemiddel.

Behandling

Behandlingen av SAPH bør i første rekke innrettes mot optimal terapi av grunn sykdommen med immunmodulerende preparat, surstoff, og diuretika ved tegn til høyre ventrikkelsvikt. Spesifikke legemidler mot PH, det vil si endotelinreseptorblokkere, fosfodiesterase-5-hemmere og prostasyklinantagonister har ingen etablert plass i behandlingen av SAPH. Det bør kun prøves av, eller i samråd med, PAH-spesialist, og ikke uten at høyresidig hjertekateterisering er utført.

Prognose

Forekomst av SAPH er prognostisk ugunstig, og persisterende PH tross optimal sarkoidosebehandling gir grunn til kontakt med PAH-spesialist og vurdering av lungetransplantasjonsutredning.

Referanser

Galie N et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34(6): 1219-1263.

Corte TJ, Wells AU, Nicholson AG et al. Pulmonary hypertension in sarcoidosis: a review. *Respirology* 2011; 16(1): 69-77.

Graviditet og sarkoidose

Olof Selroos

Debut etter graviditet

Det er ikke uvanlig at sarkoidose oppdages etter graviditet, ofte i sin akutte form med erythema nodosum (Löfgrens syndrom). Graviditeten trigger på en ukjent måte utbrudd av sykdommen.

Pasient med aktiv sarkoidose

Graviditet påvirker som regel sarkoidose i gunstig retning. Konseptuelt er dette forenlig med forandringen i cytokinprofil i en normal graviditet fra T- hjelpercelle (Th) type 1- reaktivitet til type Th2-reaktivitet. Etter gjennomgått graviditet foreligger en risiko for at sykdomsaktiviteten ser ut til å øke, «flare up», men i virkeligheten synes sykdommen å gå tilbake til det aktivitetsnivået den skulle ha hatt ved dette tidspunkt uten graviditeten. Det er derfor fornuftig å følge opp pasienten etter gjennomgått graviditet.

Ved påtagelig restriktiv lungefunksjonsnedsettelse (vitalkapasitet <1 liter), ved for pulmonale, og ved sarkoidose i vitale organer, slik som hjertemuskel, nyrer og sentralnervesystemet, bør graviditet frarådes. Dersom ønsket om å få barn vurderes å overveie risikoen, bør pasienten kontrolleres regelmessig hos lungespesialist og øvrige relevante spesialister. Ofte bør keisersnitt anbefales.

Det foreligger ingen opplysninger om at sarkoidose skulle innebære økt risiko for abort, graviditetskomplikasjoner eller at barnet skulle fødes med misdannelser.

Dersom en pasient med aktiv sarkoidose må behandles under graviditet, følger behandlingen vanlige behandlingsprinsipper.

Pasient med inaktiv sarkoidose

Pasient med tilhelet, inaktiv sarkoidose behøver ikke frykte at sykdommen reaktiveres pga graviditet.

Referanser

Noble PW, Lavee AE, Jacobs MM. Respiratory diseases in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1988; 15: 391-428.

Selroos O. Sarcoidosis and pregnancy: a review with results of a retrospective survey. *J Int Med* 1990; 227: 221-224.

Boggess KA, Easterling TR, Raghu G. Management and outcome of pregnant women with interstitial and restrictive lung disease. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1007-1014.

Diagnostikk

Anders Blomberg, Kenneth Nilsson

Generelt

Sarkoidose er en sykdom med ukjent etiologi som leder til granulomdannelse i lymfeknuter, lunger, lever, øyne, hud eller andre vev. Niitti prosent av allsarkoidose rammer lungene. Sykdommen kan manifestere seg på mange ulike måter, avhengig av hvilket/hvilke organ som er engasjert. Dette medfører at en rekke ulike spesialister kan bli involvert initialt. Dersom sarkoidose mistenkes eller bekreftes, bør pasienten henvises til lungespesialist, som har størst kunnskap om sykdommen. Lungespesialisten bør derpå, som regel, ha hovedansvaret for pasienten gjennom hele sykdomsforløpet, selv om det blir behov for å konsultere andre organspesialister.

Det finnes ingen spesifikk test for å stille diagnosen sarkoidose; den baseres på 1) klinisk sykdomsbilde i kombinasjon med radiologiske funn, 2) histologisk bilde med typiske ikke- nekrotiserende granulomer der andre grunner til granulomdannelse er utelukket.

For sikker sarkoidosediagnose kreves at i det minste to organ er involvert, og at ikke- nekrotiserende granulomer kan demonstreres i minst ett av disse. Ved Löfgrens syndrom er det imidlertid tilstrekkelig for diagnose å påvise lymfocytose (>25%) og høy CD4/CD8- kvote (>3-5) i bronkoalveolær lavage (BAL) kombinert med typisk klinisk bilde.

Dersom man mistenker sarkoidose, er utredningens mål å:

- påvise granulomer i minst ett organ
- avgjøre hvilke organer som er involvert, samt graden av engasjement og dysfunksjon
- vurdere om sykdommen er aktiv eller ikke
- ta stilling til om pasienten er i behov av behandling eller ikke
- vurdere, så godt som mulig, prognose og oppfølgingsbehov.

Utredning

- Anamnese, inklusive arveavhengighet, eksponering i arbeidslivet og privat, samt medisinerings de siste årene.
- Klinisk undersøkelsesstatus
- Konvensjonell rgt thorax (ev. høyoppløsnings CT -HRCT eller, i utvalgte tilfeller, helkroppspet- CT).
- Fullstendig lungefunksjonsundersøkelse inklusive diffusjon skapasitet.
- Blodstatus inklusive hvite blodlegemer med differensial telling, SR, CRP, serumprøver inklusive serumkreatinin, lever-gallestatus og S- ACE. ACE (angiotensin- converting enzyme) produseres av epiteloide celler, og reflekterer som regel granulombyrden. Den diagnostiske og prognostiske nytten av denne testen er imidlertid omtvistet, på grunn av dens lave sensitivitet, som ligger på drøyt 50%. Forhøyde

verdier kan dessuten finnes hos en rekke andre inflammatoriske sykdommer. Verdier 2 ganger over normalgrensen taler likevel sterkt for diagnosen sarkoidose, men ACE- verdien korrelerer ikke med sykdommens alvorlighetsgrad. ACE- hemmere og kortisonbehandling påvirker også ACE- verdien, slik at serielle målinger hos behandlede pasienter er meningsløst.

- Urinstiks.
- Døgntutskillelse av kalsium i urin.
- PPD 2 TU.
- EKG.
- Bronkoskopiundersøkelse med slimhinnebiopsier, BAL for differensialtelling og dyrkningsprøver. Eventuelt transbronkiale biopsier (tbb) eller endobronkial ultralydundersøkelse med transbronkiale finnålsbiopsier (EBUS/TBNA).
- Øyetilsyn ved symptomer. Se avsnitt om øyesarkoidose.
- HLA- klasse II- typing.

Radiologiske undersøkelsesmetoder

Hos majoriteten av pasientene foreligger sarkoidose i lunger og mediastinum og representerer dermed vev der man i første rekke søker etter de typiske radiologiske tegnene til sarkoidose. Radiologisk undersøkelse med konvensjonell røntgen thorax er vanligvis tilstrekkelig, men av og til blir det nødvendig å supplere med andre radiologiske metoder som HRCT og PET/CT.

Røntgen thorax

De radiologiske funn i thorax kan utgjøres av forstørrede lymfeknuter i hili og mediastinum, parenkymforandringer, eller en kombinasjon av disse. Av tradisjon klassifiseres sarkoidose i ulike stadier basert på konvensjonell røntgen thorax (se avsnitt om radiologi).

De radiologiske funn baseres på lymfeknuteforstørrelser og lungeparenkymforandringer. Ofte er lymfeknuteforstørrelsene symmetriske, men asymmetrisk utbredelse kan forekomme, og i disse tilfellene bør alltid bakenforliggende malign sykdom utelukkes, for eksempel lymfom. Andre radiologiske advarselstegn er ensidig forstørrelse av fremre mediastinale lymfeknuter, samt pleuraveske, som er meget uvanlig ved sarkoidose.

Computertomografiske metoder (CT, HRCT, PET/CT)

CT, sammenlignet med konvensjonell røntgen thorax, bidrar noen ganger til diagnostikken ved å identifisere subtile parenkymforandringer med betydelig større følsomhet. CT har også stor verdi når det gjelder å påvise passende steder å ta vevsbiopsier for histologisk diagnose. Parenkymforandringer med retikulært mønster og mattglassfortetninger er gode prediktorer for positivt histologisk funn ved transbronkial biopsi, tbb. Videre er CT essensielt for å identifisere forstørrede hilære og medi-

astinale lymfeknuter fot transbronkial finnålsbiopsi (TBNA) via bronkoskopi med endobronkial ultralyd (EBUS).

PET/CT har vist seg å være en meget følsom teknikk for å kartlegge inflammatorisk aktivitet ved sarkoidose. Modaliteten kan identifisere og kvantifisere graden av granulomatøse reaksjoner både i lunger og andre steder i kroppen. PET/CT har ingen plass i den initiale utredningen av sarkoidose, men kan være av stor betydning som supplement ved uklare tilfeller. PET/CT kan også brukes for å undersøke sykdomsutbredelse og identifiserepassende lokalisasjoner for biopsi for å stille histologisk diagnose, eller for å forklare uklare, oftest ekstrathorakale symptomer. Videre kan PET/CT- funn av sarkoidoseforandringer på ikke forventede steder gi en viss prognostisk veiledning. Grunnprinsippet for å framskaffe histologisk verifikasjon av diagnosen, er å ya biopsier fra de stedene som er lettest tilgjengelige.

Bronkoskopiske metoder

Bronkoskopi med endobronkiale slimhinnebiopsier

Bronkialslimhinnen engasjeres relativt hyppig ved sarkoidose, og dette kan av og til ses makroskopisk som uspesifikk rødme, økt kartegning, eller som gulhvite flekker eller plakk. Bronkoskopi bør gjøres på de fleste pasienter med suspekt sarkoidose, både for å få et endoskopisk inntrykk av hvorvidt bronkialslimhinnen er makroskopisk involvert, og for å ta slimhinnebiopsier for histologi. Disse tas «blindt» fra multiple lokalisasjoner dersom man ikke kan identifisere tydelige plakk. Bronkialslimhinnebiopsier er positive hos 41-57% av pasientene.

Hittil er fleksibel bronkoskopi den mest brukte diagnostiske metoden, og multiple endobronkiale biopsier, av og til med tillegg av transbronkiale lungebiopsier (tbb), anbefales for å utvinne vevsprøver for histologisk identifisering av ikke- nekrotiserende granulomer. Tbb er positiv i opptil 90% av pasientene med radiologiske lungeparenkymforandringer, dersom det tas minst 4 biopsier. Resultatene er, slik som ved EBUS, relatert til hvor erfaren undersøkeren er. Behovet av tbb har likevel minsket klart i og med innføringen av endobronkial ultralydundersøkelse, EBUS se nedenfor.

Bronkoalveolær lavage, BAL

er en relativt non- invasiv teknikk, som enkelt utføres i forbindelse med bronkoskopi. Kontraindikasjoner mot BAL er få og relative, og de fleste pasienter som kan gjennomgå en bronkoskopi klarer også BAL. BAL utføres med enden av bronkoskopet i okklusjonsposisjon, med sugekanalen liggende i lumen, fri fra bronkialveggen. Det er lettest å utføre BAL i midt-lappens mediale segmentbronkus, men også den superiore segmentbronkus i lingula kan brukes. I klinisk praksis skylles som regel med 150- 200 ml isoton, kroppstemperert saltløsning, oppdelt

på tre til fem porsjoner å 50-60 ml. Jo større mengde skyllevæske man bruker, desto mer av den oppsamlede væsken syes å avspeile de perifere luftveiene, inklusive alveoli.

Selv om det ikke finnes noen enkelt celletype i BAL som er prediktiv for sarkoidose, kan BAL være av verdi, både ved mistanke om sarkoidose og som differensialdiagnostisk hjelpemiddel. Differensialtelling av inflammatoriske celler i BAL rapporteres som totalt antall celler og prosentuell fordeling, mens antallet mastceller med fordel rapporteres som antall celler pr ti synsfelt ved 16 ganger forstørrelse (ved kjent cellekonsentrasjon på glasset). Det typiske bildet ved sarkoidose er en forhøyning av andelen lymfocytter (>25%), med få eller ingen nøytrofile eller eosinofile granulocytter. Normal er det få mastceller i BAL ved sarkoidose. Et forhøyet nivå (>10 pr ti synsfelt) kan indikere en progressiv, aktiv sykdom. Ved bronkoskopien bør man også sikre dyrkningsprøver, ikke minst dersom det foreligger utbredte lungefortetninger. Det bør tas prøver såvel for allmenn bakteriedyrkning som for sopp- og tuberkulosedagnostikk.

Analyse av celler i BAL

Når det gjelder celleanalyse, er det viktig å bruke standardisert teknikk, etter som celleutbyttet kan variere sterkt. Vanligvis benyttes May- Grünwald- Giemsa- farging på cytospinglass for differensialtelling av celler (makrofager, lymfocytter, nøytrofile og eosinofile), kombinert med farging for mastceller. Dersom man utfører BAL, er det en åpenbar fordel om de cellene man har utvunnet ikke bare differensialtelles, men også analyseres med flowcytometri. Ved hjelp av immunfluorescensfarging med passende panel av monoklonale antistoffer rettet mot fenotype- og aktiveringscellemarkører, og analyse i flowcytometer (FACSscan, BD Bioscience), kan man bestemme den relative cellesammensetningen av lymfocyttopulasjonen (subtyping) med henblikk på innhold av T- celler (CD3), B- celler (CD19), T- hjelperceller (CD4), T- cytotoxicke/suppressorceller (CD8), og NK-celler (CD16/56), samt for aktivitetsmarkører, som IL-2-reseptoruttrykk (CD25) og HLA-DR. Et passende standardpanel for lymfocyt-subtyping ved sarkoidosemistanke kan derfor være CD3 /CD19, CD3 /CD4, CD3 /CD8, CD3 /CD16/56,CD3 /CD25, samt. CD3 /HLA-DR.

Ved differensialdiagnostiske overveielser taler følgende cellebilde i BAL sterkt for sarkoidose:

- BAL lymfocytose >25%
- CD4+ /CD8+ ratio >3,5
- Kombinasjonen av BAL lymfocytose >25% og økt CD4+ / CD8+ ratio (>3,5) øker sannsynligheten for sarkoidose, spesielt dersom også de øvrige kriteriene på sykdommen er oppfylt. Det finnes likevel et ikke neglisjerbart antall pasienter med sarkoidose som har normal eller lav ratio. Denne kan dessuten variere gjennom ulike sykdomsfaser.

- Få eosinofile (<1%), B- celler, plasmaceller og nøytrofile (<2%). Vær likevel oppmerksom på at økt antall nøytrofile (i fravær av infeksjon) kan forekomme ved sarkoidose, og er i så fall et prognostisk ugunstig tegn.

EBUS-TBNA

Internasjonalt akseptert konsensus for diagnosen sarkoidose krever histologiske funn av ikke-nekrotiserende granulomer sammen med typiske kliniske og radiologiske funn. Biopsier for histologisk diagnostikk er derfor nødvendig for å sikre diagnosen, med unntak av Löfgrens syndrom, som nevnt ovenfor. Det er derfor av stor verdi å finne den beste strategien for å få representative biopsier for histologisk bekreftelse. Den økte kliniske bruken av EBUS med transbronkiale finnålspunksjoner (TBNA) av hilære og mediastinale lymfeknuter har en særlig stor verdi. Det har klart minsket behovet for kirurgiske diagnostiske inngrep som mediastinoskopi, videoassistert thorakoskopi (VATS) eller åpen lungebiopsi, metoder som både er invasive, mer risikable og kostbare.

EBUS med TBNA er en godt tolerert metode. Den har i erfaringer, sammen med sedvanlig bronkoskopisk prøvetagning en sensitivitet på over 90% når det gjelder å stille diagnose ved sarkoidose i stadium I og II. Den diagnostiske sikkerheten ved EBUS-TBNA øker klart dersom den kombineres med «rapid onsite evaluation» (ROSE) av lymfeknutepuntatene, der cytolog/ cytotekniker hurtigfarger og gransker preparatene kvalitativt og representativitet allerede i bronkoskopirommet. Funn av epiteloidecellergranulomer på de hurtigfargede cytologiske utstrykene gir diagnosen. Den diagnostiske sikkerheten kan økes ytterligere ved at resterende cytologiglass fikseres for supplerende fargninger på laboratoriet, og at det spares celler i suspensjon for senere flowcytometriske immunfluorescensanalyser og/eller immunhistokjemiske fargninger av celleblokk. Samlet taler tilgjengelige studier for at EBUS-TBNA har høy diagnostisk sikkerhet når en erfaren bronkoskopist og cytolog/patolog samarbeider. Sannsynligvis kommer EBUS-TBNA i økende grad til å bli en førstehåndsmetode for diagnostikk av suspekt sarkoidose med radiologiske funn av hilære og/ eller mediastinale lymfeknuter. Alle lungeavdelingen har ennå ikke kapasitet til å utføre EBUS-TBNA. En alternativ metode for å utvinne biopsimateriale fra intrathorakale lymfeknuter kan da være å punktere disse via ultralydsveiledet øsofagoskopi (EUS).

Sammenfattning

Typiske radiologiske og histologiske funn sammen med klinikk må sikres ved utredning av sarkoidosemistanke. Radiologi med CT thorax kan påvise typiske sarkoidoseforandringer med forstørrede hilære/mediastinale lymfeknuter og/eller parenkymforandringer, og kan gi veiledning for passende lokalisasjon for prøvetaking. Bronkoskopi med «blinde» endobronkiale slimhin-

nebiopsier inklusive bronkoalveolær lavage og eventuelle tbb tilhører rutineutredningen ved sarkoidose. Funn av ikke-nekrotiserende granulomer i bronkialslimhinnen er diagnostisk ved typisk klinisk bilde, og også lymfocytose i kombinasjon med CD4+ /CD8+ ratio >3,5 i BAL styrker sarkoidosemistanken. BAL er også av stor verdi ved differensialdiagnostiske overveielser. Endobronkial ultralyd med transbronkial finnålsbiopsi, EBUS-TBNA, er videre en godt tolerert og følsom metode for å identifisere granulomer i mediastinale og hilære lymfeknuter. Dette har minsket behovet for mer invasive metoder, som mediastinoskopi, video- assistert thoracoscopic surgery (VATS), og åpen lungebiopsi. Videre er PET/CT en temmelig ny og meget følsom metode for å identifisere sarkoidoseaktivitet og også for å avdekke ukjente områder med aktivt sarkoidosebilde.

Referanser

- Studdy PR, James DG. The specificity and sensitivity of serum angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis and other diseases. In: Chretien J, Marsac J and Saliel JC, editors. Sarcoidosis. Paris. Pergamon press 1983; pp 332-344.
- Bjermer L, Thunell L, Rosenhall L, Stjernberg N. Endobronchial biopsy positive sarcoidosis: relation to bronchoalveolar lavage and course of disease. *Respir Med* 1991; 85: 229-324.
- Gilman MJ, Wang KP. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis; an approach to determine the optimal number of biopsies. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 122: 721-724.
- Kantrow SP, Meyer KC, Kidd P, Raghu G. The CD4/CD8 ratio in BAL fluid is highly variable in sarcoidosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 2716-21. Sandström T, Eklund A, red. Lungmedicin. Studentlitteratur, Lund. 2009 (nyutgåva 2014).
- Olsen HH, Grunewald J, Tornling G, Sköld CM, et al. Bronchoalveolar lavage results are independent of season, age, gender and collection site. *PLoS ONE* 2012; 7(8):e43644. doi:10.1371/journal.pone.004364.
- Karimi R, Tornling G, Grunewald J, Eklund A, Sköld CM. Cell recovery in bronchoalveolar lavage fluid in smokers is dependent on cumulative smoking history. *PLoS ONE* 2012; 7(3):e34232. doi:10.1371/journal.pone.0034232
- An official American Thoracic Society Clinical practice guideline: The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1004-1014.
- Agarwal R, Srinivasan A, Aggarwal AN, Gupta D. Efficacy and safety of convex probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2012; 106: 883-892.
- Mostard RL, van Kroonenburgh MJ, Drent M. The role of the PET scan in the management of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19(5): 538-544.
- Israel- Biet D, Valeyre D. Diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2013; 19(5): 510-515.

Patologisk og cytologisk diagnostikk

Göran Elmberger

Innledning

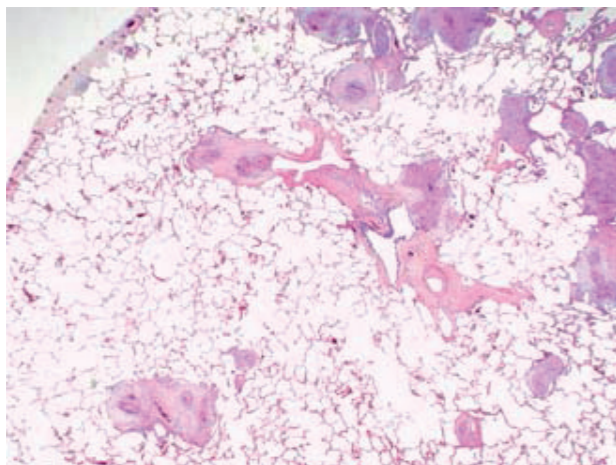
Sarkoidose er en systemisk sykdom karakterisert av ikke nekrotiserende granulomer i ulike organer. Lesjonenes distribusjon taler for at lungene utgjør introduksjonsvei for det formodede eksogene agens som forårsaker sykdommen. Deretter synes det å skje en spredning til de mediastinale lymfeknutene via lymfen. Øvrige organer rammes deretter ved en kombinasjon av lymfogen og hematogen spredning. Utviklingen ligner den vi ser ved tuberkulose.

Histopatologisk og cytologisk bilde

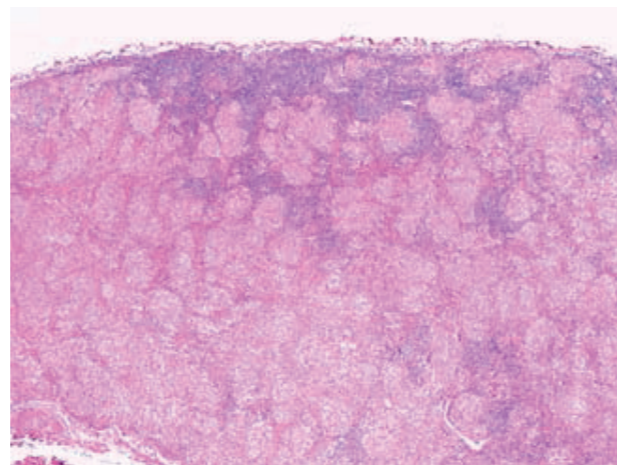
Generelt baseres diagnostikken på funn av ikke nekrotiserende granulomatøs inflammasjon i de affiserte vevene. Granulomet, som er karakteristisk for sarkoidose, utgjøres av en skarpt avgrenset, kompakt, ballformet opphopning av epiteloideceller med innslag av multinukleære kjempeceller, oftest av Langerhans type (Figur 1a, b). Epiteloideceller er en cytoplasmarik, høyt differensiert mononukleær histiocytt (Figur 2 a-d). Den oppviser ultrastrukturelt en transformasjon fra fagocytiserende til sekretorisk fenotype. De flerkjernede kjempecellene kan inneholde cytoplasmatiske inklusjoner som asteroidelegemer, forkalkede Schaumannlegemer, eller dobbeltbrytende endogene krystaller av kalsiumoksalat- eller kalsiumkarbonat-type. Slike krystaller kan for patologen være vanskelig å skille fra eksogent materiale, derfor risikerer han å oppfatte dem som materiale fra fremmedlegemer. Ved immunhistokjemisk farging ses i epiteloidecellene cytoplasmatisk forekomst av angi-

otensin converting enzyme (ACE), men det er ikke spesifikt for epiteloidecellegranulomer. Andelen lymfocytter som deltar i granulomdannelsen er i det typiske tilfellet lavt, men sannsynligvis forekommer en betydelig tidsmessig variasjon i løpet av granulomet utvikling. Initialt forekommer mest CD4+ T- hjelperlymfocytter. Disse antas å bidra til dannelsen av granulomer ved å attrahere histiocyter og understøtte transformasjonen til epiteloideceller. I det modne granulomet forekommer i stedet for det meste CD8+ T- celler. CD4+ -cellene tenderer å lokaliseres mer sentralt i granulomene enn - CD8+ cellene. I opp til en tredjedel av tilfellene ses en fokal koagulatv nekrose med fibrinoiddeposisjon. I motsetning til den ostelignende nekrosen som ses ved tuberkulosegranulomer, forblir det imidlertid et intakt, diskret retikkelnettverk ved sarkoidose. Retikkelfarging, for eksempel etter Gordon-Sweet, kan derfor ha en viss differensialdiagnostisk verdi. Granulomene kan med tiden enten gjennomgå resolusjon, eller utvikle et fibroseinnslag, som initialt tar form som konsentriske kollegene lameller langs granulomenes periferi. Etter hvert kan fibrose progrediere sentralt, og i sluttstadiet gjenstår ofte kun et ballformet hyalinisert fibrotisk område, eventuelt med innslag av resterende Schaumann-legemer. I det enkelte tilfellet ses ofte granulomer av forskjellig modningsgrad- temporal heterogenitet; dette antyder at den ikke identifiserte årsaksfaktoren er kontinuerlig aktiv.

Figur 1a.



Figur 1b.



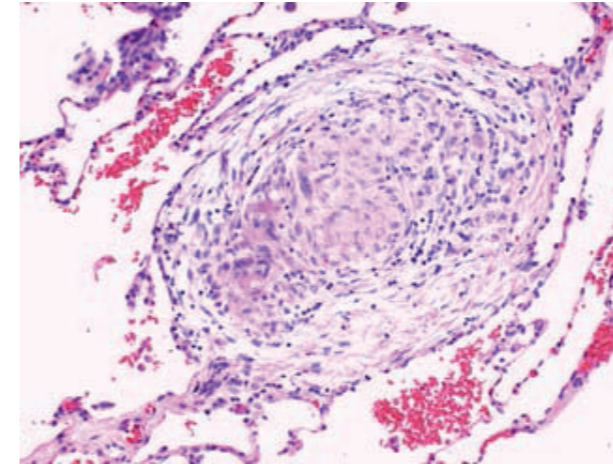
Figur 1 a, b. Histologiske bilder av sarkoidose i ulike organer.

a. Lunge. 32 årig kvinne med tørrhøste, tretthet, anstrengelsesdyspné og leddsmerter i cirka ett år. Bilaterale lungeinfiltrater, overveiende i de apikale underlappene. Kile-eksisjon fra underlapp. Mikroskopisk ses rikelig med epiteloidecellegranulomer. Utpreget lymfangittisk distribusjon med engasjement av pleura, peribronkiolære sentrilobulære strukturer og septa i lobulis periferi. (Htx; X 2)

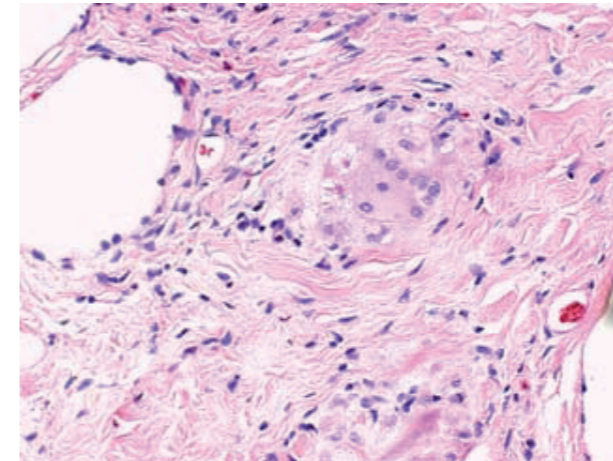
b. Lymfeknute. Tidligere frisk 17 årig mann som ble syk tre måneder tidligere, med lymfeknutehevelser på halsen og ved bøyefuren på albue. Videre bilaterale lungeinfiltrater. Lymfeknute ekstimert fra halsen viser rikelig med små diskrete ballformede granulomer av jevn størrelse. Ingen nekrose. Et visst fibroseinnslag. Lungebiopsi senere viser også granulomforekomst. (Htx; X 4)

(Samtlige bilder i kapitlet er hentet fra Selroos O, Eklund A. Sarkoidos. Studentlitteratur, Lund 2008.)

Figur 2 a.



Figur 2 c.



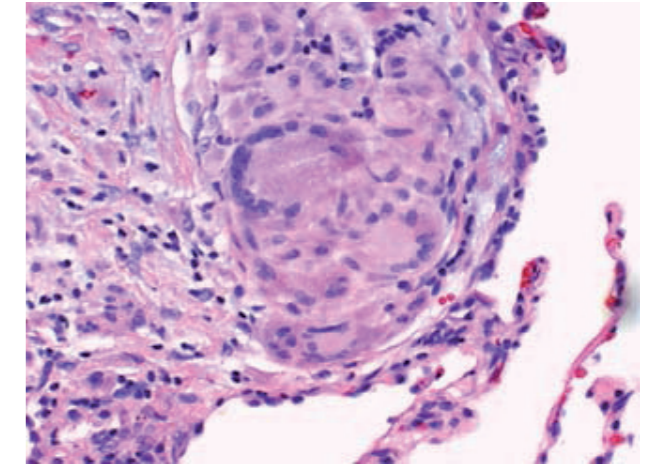
Figur 2 a-d. Sarkoidosegranulomer i stor forstørrelse

- Oversikt. Interstitielt ikke nekrotiserende granulomer i lunge. Sentralt ses epiteloideceller omgitt av løsmaskede lymfocytære infiltrater. Diskret løsmasket fibrose i granulomets periferi. (Htx; X 20)
- Epiteloidecellegranulom med konglomerat av Langerhanske kjempeceller. Kjempecellene oppviser syncytialt cytoplasma med omtrent 20 monomorfe kjerner anordnet i en perifer hestesko-lignende formasjon. (Htx; X 40)
- Langerhans kjempecelle med to asteroidelegemer (Htx; X 40)
- Fibrinoid nekrose ses sentralt i dette lymfeknutegranulomet. (Htx; X 20)

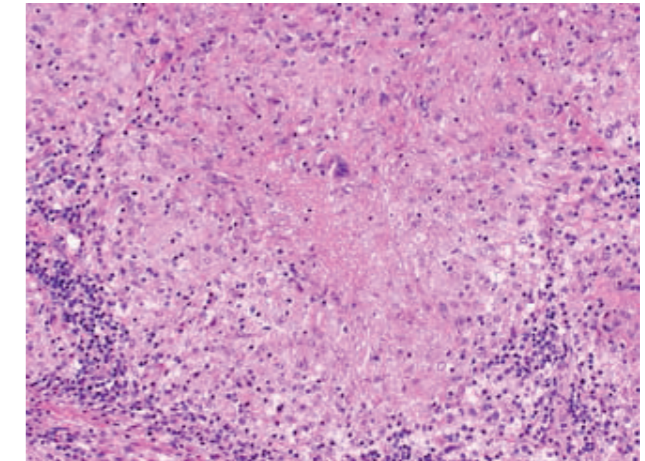
Respirasjonsorganene

Sarkoidose rammer sjelden slimhinnene sinonasalt, men kan i enkelte tilfeller forårsake erosjon av ben og luftveisobstruksjon. Det er rapportert subglottisk stenose og larynxpolypper. Ved lungeengasjement finnes ofte granulomer med såkalt lymfangittisk distribusjon (Faktarute 1). Dette innebærer at de fleste granulomene ses i tilknytning til større bronkier, i nærheten av bronkioli, subplevralt eller perivenulært i interlobulære septa. Ved nodulær sarkoidose, som forekommer i 5% av tilfellene, preges bildet av større, makroskopisk synlige områder med konfluerende granulomer, med relativt normalt lungeparenkym imellom. I en del tilfeller foreligger endobronkial sarkoidose med risiko for utvikling av obstruktivitet. Med unntak av i svært tidlig fase av sykdommen, er interstitiell, uspesifikk inflammasjon ikke noe fremtredende trekk ved sarkoidose.

Figur 2 b.



Figur 2 d.



Faktarute 1. Histopatologiske karakteristika ved lunsksarkoidose

Viktige positive funn

Ikke-nekrotiserende granulomer
Velavgrensede, tett liggende, eventuelt hyalinisert
Lymfangittisk distribusjon

Øvrige positive funn

Vaskulitt i 1/3 av de åpne lungebiopsiene
Punktføremet fibrinoid nekrose i 1/3 av de åpne lungebiopsiene
Inklusjonslegemer Schaumannlegemer
Asteroidelegemer
Dobbeltbrytende krystaller (kalsiumkarbonat eller -oksalat)
Mikroforkalkninger
Hamazaki-Wesenberglegemer

Viktige negative funn

Fravær av mikroorganismer ved spesialfarging og dyrkning
Ingen eksposisjon for mineralstøv (beryllium, talkum, aluminium)
Kun lett kronisk interstitiell inflammasjon

Komplikasjoner

Interstitiell reorganiserende fibrose av bikakenatur
Kaverndannelse med saprofyttisk vekst av Aspergillus

I lungebiopsier som er tatt ved åpen kirurgi eller ved videoassistert thorakoskopi (VATS) kan vaskulitt, delvis av granulomatøs karakter, påvises i en drøy tredjedel av tilfellene. Avansert vaskulitt er antatt å kunne lede til pulmonal hypertensjon og cor pulmonale. Vanligvis utgjør interstitiell fibrose ikke noe problem ved sarkoidose, men unntaksvis kan progressiv lungefibrose med utvikling av reorganiserende bikakemønster komplisere forløpet (Figur 3 a, b).

Plevralt engasjement ved sarkoidose er svært uvanlig, men kan gi opphav til bilateral eksudasjon, chylothorax, pleurafortykkelse, forkalkning og «spontan» pneumothorax.

Lymfeknuter

Lymfeknutene er nesten alltid engasjert ved sarkoidose. De mest uttalte forandringene ses peribronkialt og mediastinalt. Blant de overflatiske stasjonene ses oftest engasjement på halsen, fossa supraclavicularis og i aksiller, men alle perifere lymfeknutestasjoner kan rammes. Lymfeknutene er som regel moderat forstørrede, (<20 mm), faste i konsistensen, og ofte ikke adherente, i motsetning til reaksjonen for eksempel ved tuberkulose.

Sarkoidose og kreft

Ved sarkoidose foreligger en økt risiko for at maligne tumores kan oppstå. Intervallet mellom sarkoidosediagnose og tumor er ikke sjelden omkring ti år. Dette faktum er det viktig at både klinikere og patologer kjenner til, slik at unødvendig «doctor's delay» ved prøvetagning og vurdering ikke oppstår. I denne sammenhengen er det også viktig å nevne at en sarkoid reaksjon med epiteloidcellereaksjon ikke sjelden forekommer i direkte tilknytning til mange tumores og i de drenerende lymfeknutene. Noen ganger kan nodulær sarkoidose i lunge og andre organer simulere kreft såvel klinisk som radiologisk. Det foreligger altså en risiko for overdiagnostikk av sarkoidose og feildiagnose av malignitet.

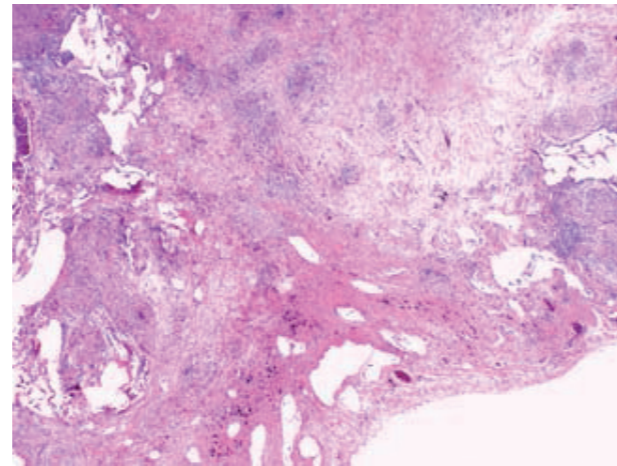
Morfologisk diagnostikk av sarkoidose

Diagnosen sarkoidose kan ikke fastslås på grunnlag av det histologiske bildet alene. Funn av ikke nekrotiserende granulomer med typisk utseende i to eller flere organsystemer støtter konsensusdiagnose under forutsetning av at morfologiske differensialdiagnoser kan utelukkes (Faktarute 2).

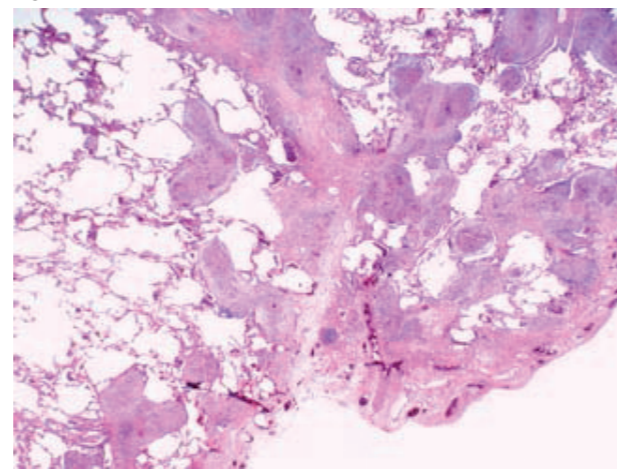
Faktarute 2.

Lunge	Lymfekjertler	Øvrige organer
Tuberkulose	Tuberkulose	Tuberkulose
Atypisk mykobakteriose	Atypisk mykobakteriose	Brucellose
Soppinfeksjon	Toksoplasmose	Øvrige infeksjoner
Eksogen alveolitt	Kikuchis sykdom (benign subakutt nekrotiserende lymfadenitt)	Morbus Crohn
Pneumokoniose (berylliose)	Cat-scratch disease	Kjempecellemykarditt
Legemiddelreaksjon	Hodgkins lymfom	GLUS
Aspiration	Non-Hodgkins lymfom	
Wegeners granulomatose	Langerhans cell histiocytosis	
Idiopatisk interstitiell pneumoni	GLUS (granulomatous lesions of unknown significance)	

Figur 3 a.



Figur 3 b.



Figur 3 a,b. Histopatologisk bilde ved sarkoidose i lunge hos 33 år gammel mann med ankelartritt 6 måneder tidligere. Røntgen viser kraftig forstørrede mediastinale lymfeknuter og parenkymfiltrat.

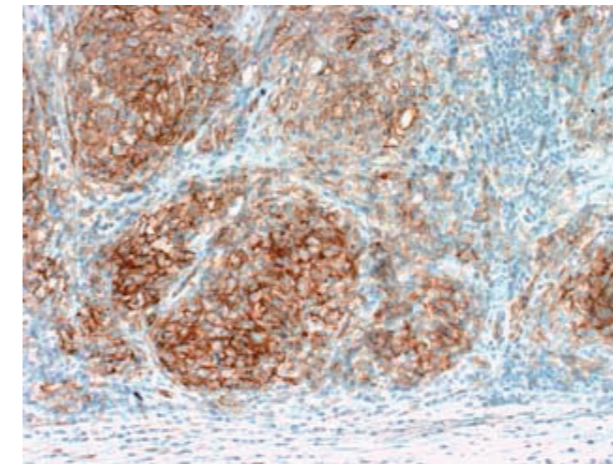
- a. Interstitiell fibrose kompliserer her bildet. Nærmest reorganiserende fibrose av "honey-coombing" karakter. Granulomer består imidlertid fortsatt i bakgrunnen. (Htx; X 4)
- b. I andre områder er bildet ikke fullt så uttalt, men radiologisk påvisbare og makroskopisk synlige områder ses i flere deler av lungen. Snitt fra disse partier viser nærmest nodulær sarkoidose. (Htx; X 4)

Granulomatøse sykdommer med kjent etiologi og lokale sarkoid reaksjoner bør derfor først utelukkes (Faktarute 3). Sarkoidosegranulomene har riktignok et karakteristisk lysmikroskopisk utseende – diskre, velavgransede, kjempecellerike, homogen størrelse, lymfocytfattige, minimal fibrose, ikke-nekrotiserende - men bildet kan ikke sies å være spesifikt. Immunhistokjemiske eller andre spesialundersøkelser tillater ikke heller en positiv konklusjon angående granulomenes årsak, selv om ACE-positivitet og T-lymfocyttdominans kan gi en pekepinn (Figur 4; Faktarute 4). Infeksjon utgjør en spesielt vanlig differentialdiagnose mot sarkoidose. Derfor bør en morfologisk evaluering av et panel med histokjemiske og eventuelt immunhistokjemiske fargninger alltid utføres på vevsprøven, med tanke på å avsløre mikroorganismer av ulike typer (Faktarute 5). Det foreligger i dag visse muligheter til å utføre avansert mikrobiologisk molekylær diagnostikk på paraffinblokket materiale. Sarkoidose er imidlertid fra morfologisk synsvinkel en såkalt utelukkelsesdiagnose.

Faktarute 3. Sykdommer/tillstander med sarkoid vevsreaksjon

- Maligniteter**
 - Lymfom av Hodgkins og Non-Hodgkins type
 - Lungecancer
 - Karsinoid
 - Blastcelletumorer
 - Granularcelletumor
- Autoimmun systemsykdom**
 - Systemisk lupus erythematosus (SLE)
 - Sjögrens syndrom
 - Primær biliær cirrhose
 - Familiær granulomatøs artritt
- Hiv infeksjon**
- Vaskulittsyndrom**
 - Wegeners granulomatose
 - Disseminert visceral kjempecelleartritt
 - Systemisk nekrotiserende vaskulitt
 - Takayasu arteritt
 - Transplantasjon

Figur 4.



Figur 4. Immunhistokjemisk bilde av lymfekjertel der ACE viser et sterkt membranaksentuert innfargingsmønster av granulomet. (ACE; X 20)

Faktaruta 4.

Spesialfargninger for å etablere diagnose	
Vev/cellettepe	Fargning
Epiteloidcelle	CD68; ACE
T-lymfocyt	CD3; CD5
T-helper cell	CD4
T-suppressor cell	CD8
B-lymfocyt	CD20; CD79a

Faktaruta 5.

Spesialfargninger for å utelukke infeksjose organismer	
Mikroorganismer	Fargning
Bakterier	Gram
Mykobakterier	Putt
Sopp	Grocotte; PAS + diastas
Parasitter	Giemsa
Spirocheter	Warthin-Starry

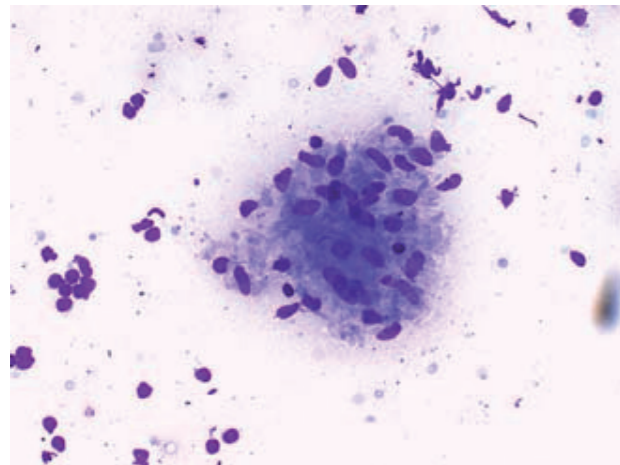
Lokalisasjoner som egner seg for biopsi

I første rekke biopses slike vev eller organer der patologiske forandringer kan mistenkes ved klinisk eller radiologisk utredning. Dersom det foreligger forstørrede overfladiske lymfeknuter eller hudforandringer, er biopsier fra dem den enkleste måten å bekrefte granulomforekomst på. Tidligere utgjorde også biopsier av scalenuslymfeknutene (ad modum Daniel) et vanlig utredningsinnslag ved sarkoidose, men det er nå som i dag er lært opp til å ta slike biopsier.

Bronkialslimhinnebiopsier og transbronkielle lungebiopsier (TBB) utgjør fremdeles, i kombinasjon med typisk klinikk og radiologi, et vanlig grunnlag for diagnose. TBB kan hos trenede skopister gi en sensitivitet > 90 %, dersom pasienten har sarkoidose-typiske radiologiske lungeinfiltrater. Dersom bilateral lymfeknuteforstørrelse foreligger alene, synker sensitiviteten markant til ~ 50 %. For å oppnå høy sensitivitet, kreves at biopsiene initialt snittes i nivåer, og at nedsnitting deretter utføres dersom ingen granulomer sees primært. Ultralydveiledning muliggjør punksjoner av mediastinale lymfeknuter via luftveiene (EBUS) eller øsofagus (EUS), som gir gode forutsetninger for å påvise granulomer. Det er ganske uvanlig at åpen lungebiopsi eller prøvetagning fra lungeparenkymet via videoassistert thorakoskopi (VATS) kreves for å bekrefte diagnosen sarkoidose. Mediastinalt forstørrede lymfeknuter kan også undersøkes ved at biopsi tas ved mediastinoskopi. Indikasjonen for mediastinoskopi øker dersom det er mistanke om malign genese, f.eks. dersom kliniske tegn på lymfom foreligger. Dersom man får tilstrekkelig utbytte ved prøvetagningen, er det tilrådelig at man også undersøker materialet med flowcytometrisk teknikk, for å påvise tegn på for eksempel klonal celle-ekspansjon.

Av og til kan man være nødt til å overveie slumpmessig biopsi fra organer som ikke oppviser tydelige forandringer, og ikke sjelden påvises da selv tidlig i sykdomsforløpet granulomer. Eksempel på organer som kan være aktuelle for blind biopsi er lever, milt, konjunktiva, tverrstripet muskulatur og

Figur 5 a.

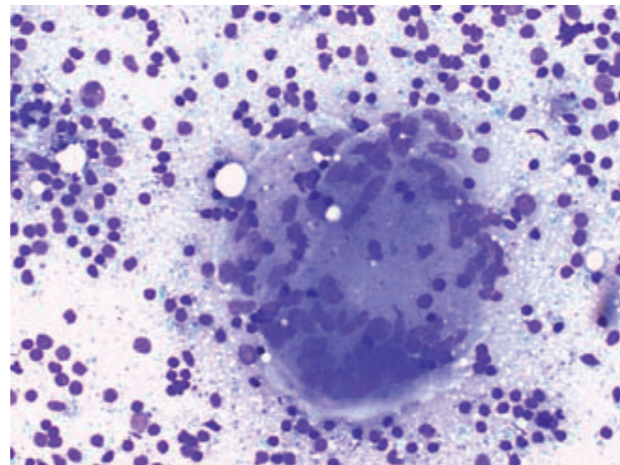


Figur 5 a,b. Cytologisk bilde ved sarkoidose. 34 årig kvinne med persisterende lymfadenopati i venstre fossa supraclavicularis. Finnålsaspirasjon viser ikke-nekrotiserende granulomatøs infeksjon.

a. Fragmenter av epitelioidcellsgranulom. I bakgrunnen ses lymfocytter og enkelte røde blodceller. (Giemsa; X 40)

b. Langhans kjempecelle. Det cytologiske bildet gir nesten et 3-D inntrykk der ett 50-talls kjerner ses i den syncytiella cytoplasman. (Giemsa; X 40)

Figur 5 b.



benmarg. Sensitiviteten er sterkt varierende, men kan ligga i størrelsesorden 50- 60%.

Risikoen med blind biopsi av spesielt parenkymatøse indre organer gjør imidlertid at denne framgangsmåten for tiden er relativt uvanlig.

Det diagnostiske utbyttet ved biopsi er ikke alene avhengig av hvor biopsien er tatt, men også av sykdomsaktiviteten. Av avgjørende betydning for sensitiviteten er måten biopsien utføres teknisk. Det må tas tilstrekkelig mange biopsier av god størrelse, og materialet må ivaretas på en skånsom måte for å unngå artefakter. Ofte foreligger ikke noe åpenbart behov for analyse av ferskt materiale, og da anbefales formalinfiksering av biopsiene i 24 timer. På patologilaboratoriet bør biopsiene gjennomgå vanlig parafininnstøpning, og det bør gjøres forsiktige snitt for foreløpig vurdering om granulomer forekommer eller ikke. Ved granulomforekomst bør de videre diagnostiske tiltakene innrettes mot å påvise eventuelle infeksjøs agens. Dersom granulomer ikke kan påvises i de initiale snittnivåene, bør biopsiene deretter nedsnittes.

Man har framgangsrikt utført finnålsaspirasjon (FNA) ved ultralydsveiledet prøvetagning fra mediastinale lymfeknuter, som nevnt ovenfor, men også fra retroperitoneale, abdominale og intrapelvine lymfeknuter (Figur 5 a, b). Finnålsaspirasjon av milt, lever, spyttkjertler og selvsagt fra perifere lymfeknuter har også vært beskrevet ved morfologisk diagnostikk av sarkoidose. Metoden passer også godt når man ønsker å ivareta materiale for mikrobiologisk diagnostikk. En begrensning ved morfologisk analyse basert på FNA, er at sensitiviteten for en stor del er operatørsavhengig, og at det begrensede utbyttet sjelden tillater en adekvat framføring med vanlige infeksjonsfargninger.

Differensialdiagnostikk ved granulomatøs inflammasjon

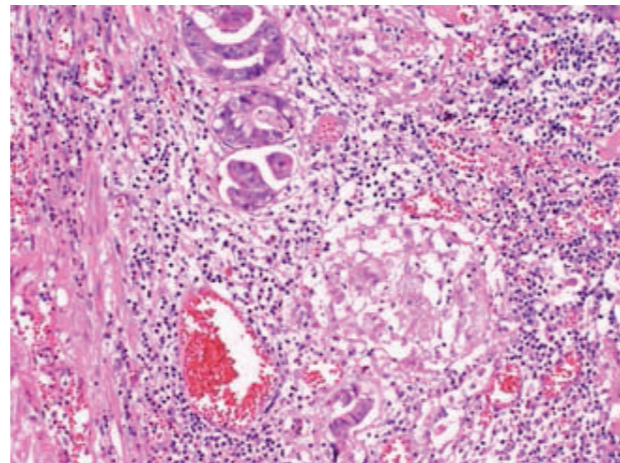
Sarkoid reaksjon kan foreligge i de fleste vev, og kan derfor simulere sarkoidose uansett hvor biopsien tas (Figur 6;

Faktarute 3). Differensialdiagnostikken for øvrig er ulik, delvis avhengig av hvilket organ som er engasjert (Faktarute 2).

Til tross for adekvat utredning, kan en spesifikk diagnose av granulomatøs inflammasjon ikke stillas hos 15-20 % av tilfellene. Disse pasientenes sykdomsprosess kalles ofte GLUS syndrom (Granulomatous Lesions of Unknown Significance). Granulomene ved GLUS, toksoplasmose og de sarkoide vevsreaksjonene oppgis å inneholde B-lymfocytter, i motsetning till de T-lymfocyttdominerte granulomene ved sarkoidose og tuberkulose.

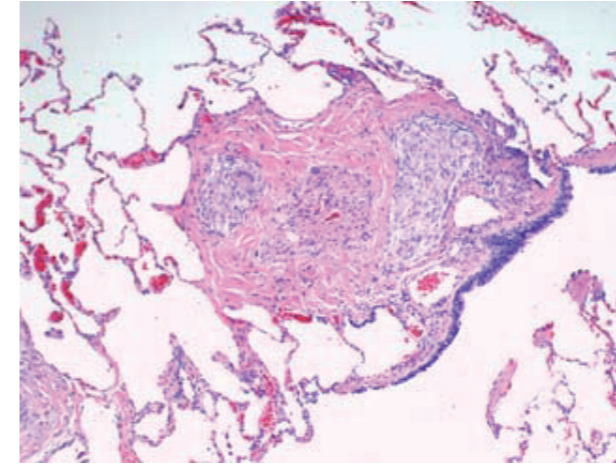
Necrotizing sarcoid granulomatosis (NSG) er en tilstand som hovedsakelig manifesterer seg i lungene i form av konfluente, nodulære grupperinger av sarkoidlignende epitelioidceller-granulomer. Granulomene ved NSG oppviser oftest ekstensiv nekrose og vaskulitt. Det er ennå omdiskutert om NSG utgjør en variant av sarkoidose, et vaskulittsyndrom eller et eksem-

Figur 6.



Figur 6. Bilde som viser differensialdiagnostisk problematikk, med sarkomatoid reaksjon ved primært adenokarsinom i lunge. (Htx; X 20)

Figur 7.



Figur 7. Bilde av granulomatøs vaskulitt hos 33-årig mann med bilaterale hiluslymfom. I nær tilknytning til en respiratorisk bronkiolus ses en reorganiserende arteriolitt med rikelig forekommende granulomer i den umiddelbare nærheten. (Htx; X 10)

pel på nekrotiserende, inaktiv granulomatøs inflammasjon sekundært til et uidentifisert infeksjøs agens (Figur 7).

Hva som bør framgå av den patologisk-cytologiske uttalelsen (PAD)

Uttalelsen bør gi informasjon om biopsienes antall, størrelse, representativitet og sammensetning som tilbakemelding til prøvetageren. Frekvensen av granulomer, tilblending av lymfocytter og fibrosegraden kan eventuelt være veiledende i aktivitetsvurderingen. Resultatene av gjennomførte immunhistokjemiske og histokjemiske spesialfarginger for granulomklassifikasjon og vurdering av eventuell forekomst av infeksjon bør dokumenteres.

Da sarkoidose jo er en morfologisk utelukkelsesdiagnose, kan diagnosen aldri entydig fastslås av patologen. Ved typisk morfologisk bilde og i fravær av støtte for mikrobiell eller annen differensialdiagnose, kan den patologiske uttalelsen for eksempel formuleres: «Ikke nekrotiserende granulomatøs inflammasjon der det morfologiske bildet kan passe godt med sarkoidose.»

Konsultasjon, konferansevirksomhet og konsensusdiagnostikk

Dersom den enkelte patologen har lite erfaring med sarkoidose diagnostikk, kan konsultasjonsvirksomhet innen spesialiteten være bra ved mer uvanlige sykdomsmanifestasjoner. Som ved all diagnostikk av ikke-neoplastisk lungesykdom, er samlede vurderinger ved konferanser av multidisiplinær type å anbefale. Sammenfatning av klinisk informasjon, BAL- data, radiologisk og morfologisk bilde gir forutsetninger for god konsensusdiagnostikk. Arbeidsmetodikken er også meget stimulerende og lærerik for alle deltagende nisjespesialister.

Referanser

- Fabian E, Vezendi S, Kormos M, Kiss I. Cytological investigation of biopsy performed in sarcoidosis. *Z Erkr Atmungsorgane* 1977; 149:91-93.
- Selroos O. Fine-needle aspiration biopsy of spleen in diagnosis of sarcoidosis. *Z Erkr Atmungsorgane* 1977; 149:109-111.
- Truedson H, Stjernberg N, Thunell M. Scalene lymph node biopsy. A diagnostic method in sarcoidosis. *Acta Chir Scand* 1985; 151:121-123.
- Brincker H. Granulomatous lesions of unknown significance in biopsies from lymph-nodes and other tissues: the GLUS-syndrome. *Sarcoidosis* 1990; 7:28-30.
- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du BR, Eklund A, Kitaichi M, Lynch J, Rizzato G, Rose C, Selroos O, Semenzato G, Sharma OP. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16:149-173.
- Fritscher-Ravens A, Sriram PV, Topalidis T, Hauber HP, Meyer A, Soehendra N, Pforte A. Diagnosing sarcoidosis using endosonography-guided fine-needle aspiration. *Chest* 2000; 118:928-935.
- Gal AA, Koss MN. The pathology of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8:445-451.
- Sato Y, Sasano S, Oyama K, Sakaruba M, Onuki T, Nitta S. Lung cancer associated with sarcoidosis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51:21-24.
- Wildi SM, Judson MA, Fraig M, Fickling WE, Schmulewitz N, Varadarajulu S, Roberts SS, Prasad P, Hawes RH, Wallace MB, Hoffman BJ. Is endosonography guided fine needle aspiration (EUS-FNA) for sarcoidosis as good as we think? *Thorax* 2004; 59:794-799.
- Agarwal R, Srinivasan A, Aggarwal AN, Gupta D. Efficacy and safety of probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2012; 106: 883-892.

Radiologi

Sven-Göran Fransson

Sarkoidose er en multiorgansykdom som likevel rammer lunger eller intrathorakale lymfeknuter hos majoriteten av pasientene. Det er derfor naturlig at røntgen thorax er med som en del av den diagnostiske utredningen. Stadielinndeling av sykdommen baseres dessuten på funn ved røntgen thorax, og kan brukes for vurdering av prognose. Computertomografi, (CT), spesielt HRCT (high-resolution computed tomography) med mm-tynne snitt, øker i høy grad det diagnostiske utbyttet, men med ulempen av høyere stråledose til pasienten. CT utgjør derfor ennå ingen rutineundersøkelse i den initiale utredningen, men er betydningsfull i uklare tilfeller. Den følgende beskrivelsen handler om røntgenfunn av den intrathorakale sarkoidosens manifestasjoner.

Røntgen thorax

Lymfeknuter

Forstørrede lymfeknuter er et av de vanligste funnene ved sarkoidose (Fig 1a-b). I fallende frekvens ses disse i form av polysyklisk og symmetrisk forstørrede hiluslymfeknuter, såk. hiluslymfomer (etter Löfgrens beskrivelse av det syndromet som ble oppkalt etter ham). Andre forstørrede lymfeknuter er vanligvis lokalisert paratrakealt, framfor alt på høyre side, og i det aortopulmonale vinduet. Subcarinale lymfeknuter kan derimot være vanskelige å oppdage på røntgen thorax. Persisterende forstørrede hiluslymfeknuter er ikke nødvendigvis ensbetydende med sykdomsaktivitet.

Stadieinndeling	Lungerøntgenfunn
0	normalt funn
I	bilateralt forstørrede lymfeknuter i hilus
II	bilateralt forstørrede lymfeknuter i hilus + parenkymforandringer
III	kun parenkymforandringer
IV	lungefibrose



Fig 1a-b. Forstørrede hilus- og øvre mediastinale lymfekjertler med tydelig regress hos pasient med Löfgrens syndrom.

Noduli

Granulomdannelsen ved lungesarkoidose skjer perilymfatisk langsmed bronkovaskulære strukturer, interlobærsepta, fissurer og subpleuralt. Dette gir opphav til nodulære eller retikonodulære parenkymforandringer, ofte konsentrert perihilært eller til overlappene (Fig 2a-b). Størrelsen på noduli varierer fra 2-10 mm i diameter. Dersom de større granulomene er velavgrensede, kan de differensialdiagnostisk oppfattes som metastaser. Parenkymfortetningene kan oppvise lett assymetri mellom lungene, og betydelig variasjon mellom pasienter, avhengig av fordelingen av henholdsvis noduli og retikulære forandringer, samt graden av eventuell fibrose. I enkelte tilfeller er det rapportert ensidige forandringer.

Lungefibrose

Lungeforandringene kan i 10-15% av tilfellene gå over i fibrose med konsentrasjon perihilært og dorsalt i overlappene. Fibrosen kan lede til traksjonsbronkiektasier og hulrom som predisponerer for dannelsen av mycetom (aspergillom). En annen komplikasjon er pulmonal hypertensjon, funn som imidlertid er vanskelige å vurdere med sikkerhet radiologisk. En spesiell variant av infiltrater utgjøres av massiv fibrose som minner om funn ved komplisert silikose.

Uvanlige funn

Ensidig forstørrelse av hiluslymfeknuter forekommer kun i noen få prosent, og bør vekke mistanke om en annen grunnsykdom enn sarkoidose. Det samme er tilfelle ved mediastinal lymfeknuteforstørrelse uten samtidig engasjement av hiluslymfeknutene.

Bronkial kompresjon av forstørrede lymfeknuter med påfølgende atelektase forekommer, men atelektase er et uvanlig funn ved sarkoidose. Plervavæske er uvanlig, med en frekvens mindre enn 10%. Den kan være så vel enkelt- som dobbeltsidig.

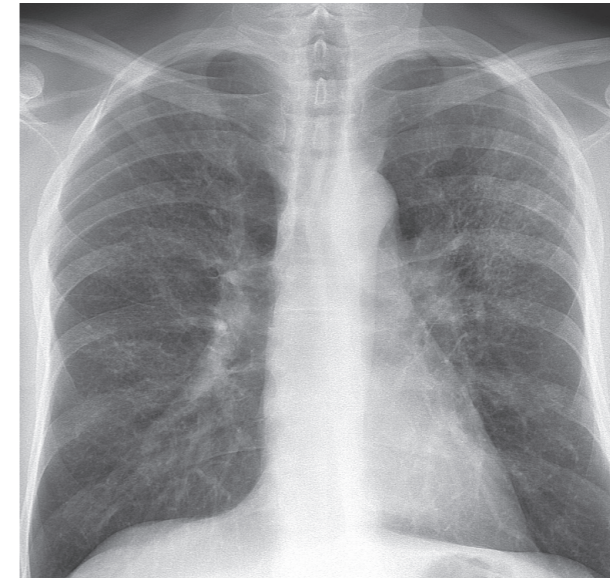
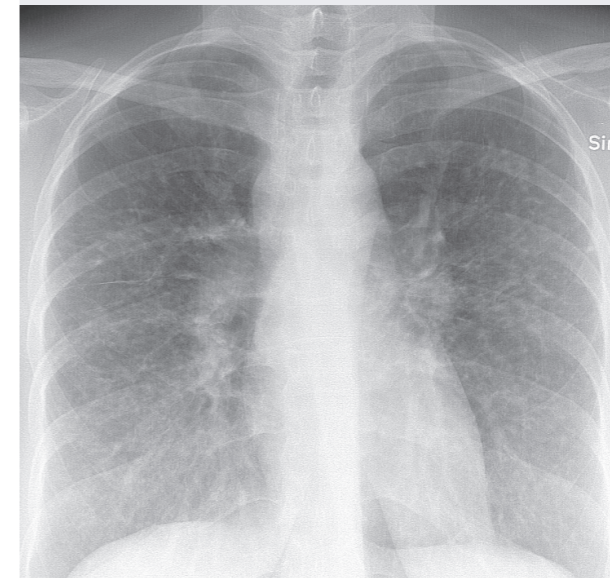


Fig 2a-b. Nodulære parenkymforandringer med varierende lokalisasjon i to ulike tilfeller. På det nedre bildet ser man også lymfeknuteforstørrelse i mediastinum og begge hili



Computertomografi og HRCT

Generelt øker CT det diagnostiske utbyttet ved sin høyere oppløsning, og fravær av summasjonseffekten av ulike anatomiske strukturer, som er en ulempe ved vanlig røntgen thorax. Lymfeknuteutbredelsen i hele mediastinum framstilles tydeligere enn ved røntgen thorax, og ved hjelp av intravenøs kontrasttilførsel blir lymfeknutene enda lettere å vurdere (Fig 3). Oppladningsmønsteret er ofte homogent, til forskjell fra tuberkuløse lymfeknuter, som ofte lader opp kontrastmiddel ringformet på grunn av sentral nekrose. Ved kroniske former kan lymfeknutene forkalkes, enten amorf lignende tuberkulose, eller med eggeskallform som ved silikose (Fig 4).

HRCT innebærer 1-1,5 mm tynne snitt med en spesiell teknikk (algoritme) som gir ytterligere detaljerikdom.

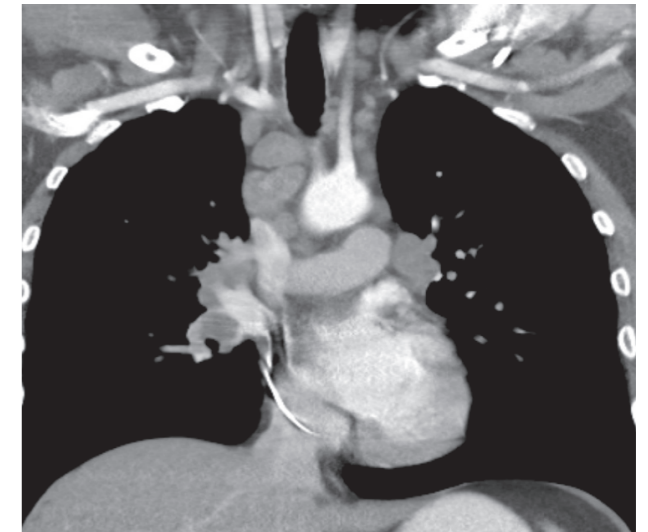


Fig 3. Forstørrede lymfeknuter paratrakealt og i begge hili.

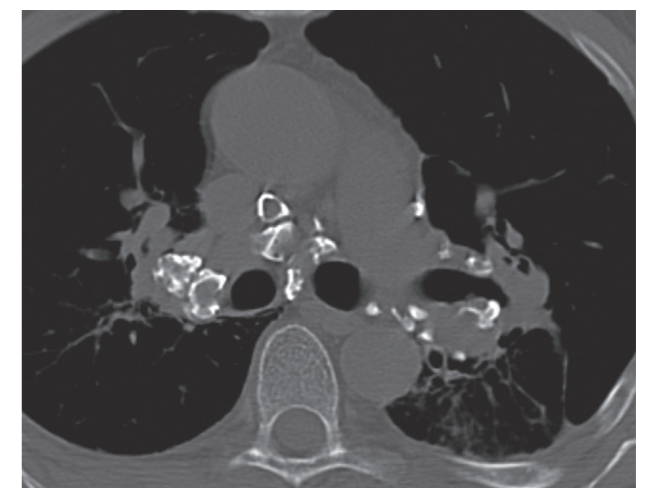


Fig 4. Forkalkede lymfeknuter ved kronisk sarkoidose.

Engasjement av sternum, ribben eller thorakalcolumna er uvanlig. Vaskulær infiltrasjon med okklusjon av større kar er meget sjelden forekommende.

Nekrotiserende sarkoid granulomatose er en meget uvanlig tilstand med granulomer i kombinasjon med vaskulitt, og betraktes som en variant av sarkoidose. Radiologisk beskrives lymfeknuteforstørrelse og nodulære lungeinfiltrater, noen ganger i kombinasjon med pleuralt engasjement.

En annen uvanlig ytringsform er såk. sarkoidlignende reaksjon i forbindelse med malignitet. Pasientene oppviser lymfeknuteforstørrelse og/eller lungegranulomer, men mangler for øvrig kliniske tegn på klassisk sarkoidose. Differensialdiagnostisk kan forandringene oppfattes som metastaser, og radiologisk kan de ikke heller skilles fra klassisk sarkoidose.

Berylliumeksposisjon kan gi et sarkoidoselignende bilde.

CT tydeliggjør den typiske perilymfatiske utbredelsen av granulomene, som gir et rosenkranslignende utseende av bronkovaskulære strukturer og septa, på samme måte som den perihilære utbredelsen. Dette kan ligne lymfangitt, som imidlertid oftere er lokalisert til en lapp eller den ene lungene. Man kan se lungeforandringer før de er synlige på vanlig røntgen

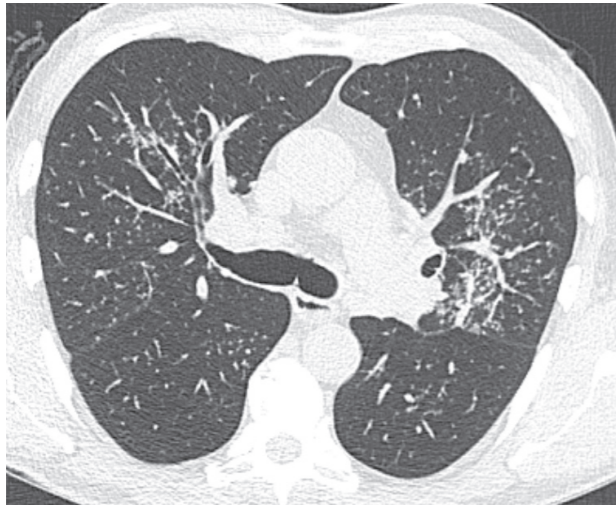


Fig 5. Bronkovaskulær utbredelse av noduli.

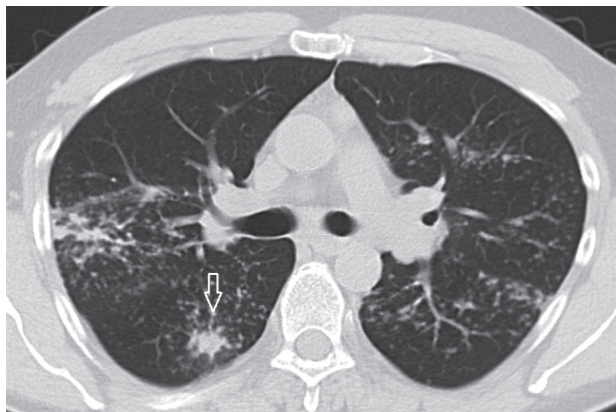


Fig 6. "Galaxy sign" (pil) apikalt i høyre underlapp.

thorax. Noduli varierer i størrelse, noen ganger kan det dannes store infiltrater; dette kalles da alveolær sarkoidose. Disse er ofte uskarpt begrensede. Ved en spesiell variant består de av et stort antall konfluerende granulomer, som radiologisk antar formen av konsolidering omgitt av små satellitter, og kalles for «galaxy sign» (Fig 6). Luftbronkogram kan ses i større noduli, men kavitering er uvanlig.

Ved sarkoidose er «end stage» fibrose i form av bikakedannelse mindre omfattende, og har heller ikke den dominerende basale utbredelsen som kjennetegner andre fibroseformer. Dessuten gir bronkial distorsjon en dorsal dislokasjon av overlappbronkus ved sarkoidoserelatert fibrose. Utseende av noduli, bronkiektasier, septale cystiske og bulløse forandringer samt aspergillom framstår tydeligere, og muligheten for å skille fibrosen ved sarkoidose fra idiopatisk lungefibrose eller silikose øker (Fig 7).

Ved hjelp av HRCT- bilder i ekspirasjonsfase, kan man se såk. «air trapping», som forekommer bl.a. ved sarkoidose. Det kan være uttrykk for sykdom i de små luftveiene, men den kliniske betydningen av dette funnet er uklar. Utseende av slipt glass, såk. «ground-glass», betraktes som tegn på sykdomsaktivitet ved ulike typer av alveolitt, men studieresultatene har variert ved sarkoidose. En troligere forklaring kan være at «ground-

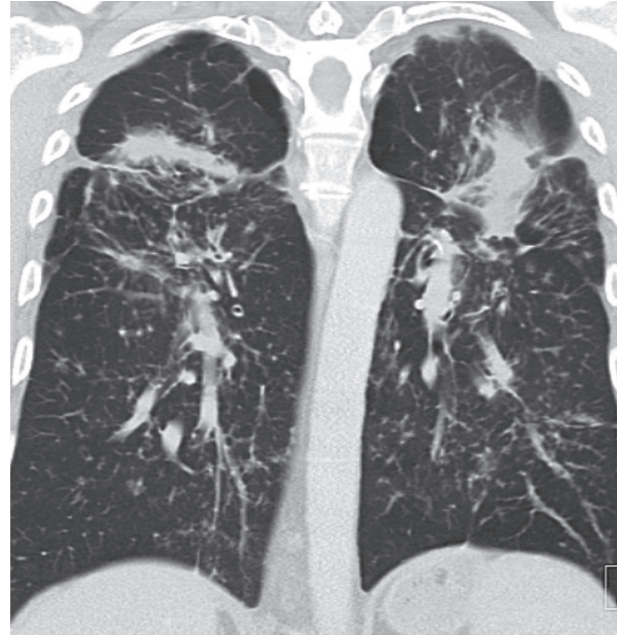


Fig 7. Stadium IV med massiv fibrose, spesielt i ovanloberna.

glass» ved sarkoidose kun representerer konglomerat av meget små noduli. Selv om visse HRCT- funn overensstemmer med resultatene fra lungefunksjonstester, utelukker ikke heller en normal HRCT- undersøkelse sarkoidose.

I tvilstilfeller er CT en motivert undersøkelse form kartlegging av sykdomsutbredelsen, planlegging av bronkoskopisk eller kirurgisk prøvetagning, og for differensialdiagnostiske vurderinger i uklare tilfeller. Like eksempler er pneumokonioser, tuberkulose, fibroserende alveolitt, hypersensitivitetspneumonitt og andre mer uvanlige former av granulomatøse tilstander, samt malignitet i form av metastaser, lymfangitt eller lymfom. «Atypisk» utseende av sarkoidose på røntgen thorax oppgis dessuten å forekomme hos nesten en tredjedel av pasientene. Også i disse tilfellene er undersøkelse med computertomografi verdifull.

Hjertesarkoidose gir ingen, eller kun uspesifikke forandringer på røntgen thorax, for eksempel hjerteforstørrelse. Magnetresonanstomografi (MR) er da en mer anvendelig undersøkelsesmetode som kan vise signalforandringer i myokard eller fortykket perikard. MR kan vise ødem og arrdannelse. Granulomenes utbredelse skiller seg fra iskemiske skader ved lokalisasjon epikardielt og basalt i hjertet ved forsinket eksponering etter intravenøs gadoliniumkontrast. På grunn av sin lavere spatielle oppløsning er derimot MR- metoden foreløpig mindre skikket for undersøkelse av lungeparenkymet.

For å sammenfatte: Røntgen thorax er en billig og enkel undersøkelse med stort diagnostisk utbytte i utredningen av sarkoidose, og stadielinndelingen baseres fortsatt på denne teknikken. Lunge- og mediastinale forandringer framstilles enda bedre med CT. HRCT øker detaljframstillingen ytterligere, men en normal røntgenundersøkelse utelukker likevel ikke sarkoidose.

Referanser

- Hunninghake GW et al. American Thoracic Society. Statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-755.
- Vagal AS, Shipley R, Meyer CA. Radiologic manifestations of sarcoidosis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 312-325.
- Nunes H, Brillet PY, Valeyre D et al. Imaging in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 102-120.
- Park HJ, Jung JI, Chung MH. Typical and atypical manifestations of intrathoracic sarcoidosis. *Korean J Radiol* 2009; 10: 623-631.
- Criado E, Sánchez M, Ramirez J et al. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. *Radiographics* 2010; 30: 1567-1586.
- Nishino M, Lee KS, Itoh H et al. The spectrum of pulmonary sarcoidosis: Variations of high-resolution CT findings and clues for specific diagnosis. *Eur J Radiol* 2010; 73: 66-73.
- Hawtin KE, Roddie ME, Mauri FA et al. Pulmonary sarcoidosis: the great pretender. *Clin Radiol* 2010; 65: 642-650.
- Youssef G, Beanlands RSB, Birnie DH et al. Cardiac sarcoidosis: applications of imaging in diagnosis and directing treatment. *Heart* 2011; 97: 2078-2087.
- Judson MA. The treatment of pulmonary sarcoidosis. *Respir Med* 2012; 106: 1351-1361.

Fysiologi

Jonas Geir Einarsson, Ulrika Bitzén, Per Wollmer

Sarkoidose påvirker lungene i over 90% av tilfellene. Lungefunksjonsundersøkelser er derfor en viktig brikke ved vurdering av aktivitetsgrad og sykdomsutvikling.

Ved sarkoidose i stadium I foreligger lungefunksjonsnedsettelse hos ca. 20% av pasientene. Ved stadium II-IV har 40-80% av pasientene nedsatt lungefunksjon. Også når røntgen thorax er helt normal (stadium 0), har det vist seg at lungefunksjonen er nedsatt hos 15-25% av pasientene. Både restriktiv og obstruktiv lungefunksjonsnedsettelse kan forekomme, og det gjør at FEV1/VC kan være vanskelig å tolke. Det er likevel ikke uvanlig med normal lungefunksjon ved sarkoidose.

I overensstemmelse med at sarkoidose er en interstitiell lungesykdom, der granulomdannelse og fibroseutvikling i lungene sporenkym kan forårsake økt stivhet i lungene, er det vanligste avviket ved lungefunksjonstest et restriktivt mønster med senket vitalkapasitet (VC), total lungekapasitet (TLC) og diffusjonsskapasitet for kulldioksid (DLCO). Senket DLCO avspeiler redusert diffusjonsoverflate, forlenget diffusjonsvei eller minsket lungekarseng. Et annet uttrykk for redusert lungekarseng kan være pulmonal hypertensjon.

Obstruktiv lungefunksjonsnedsettelse med senket FEV1 har vært rapportert hos 30-50% av sarkoidosepasientene, og er vanlig ved akutt sarkoidose i stadium I. Årsaken til obstruksjon kan være fortregninger av luftveier pga endobronkiale eller peribronkiale granulomer, forstørrede lymfeknuter som trykker på luftveier, samt luftveisdilatasjon pga fibrose og arrdannelse. Også hyperaktivitet kan foreligge ved sarkoidose, genesen er imidlertid ikke helt klarlagt.

Korrelasjonen mellom lungefunksjonsnedsettelse og røntgenforandringer er vanskelig å tolke i det enkelte tilfellet. Det er ikke uvanlig at pasienter med lette forandringer på røntgen thorax har uttalt lungefunksjonsnedsettelse, og pasienter med ganske uttalte radiologiske forandringer kan ha velbevart lungefunksjon. Det er vist at korrelasjonen er bedre mellom HR-CT-funn og lungefunksjon. Ved sarkoidose kan det være stor forskjell mellom de lungemekaniske forandringene og forstyrrelsen i gassutvekslingen. Pasienter med stive lunger og res-

triktiv spirometri kan ha brukbar gassutveksling, og omvendt.

Ved mistanke om sarkoidose bør spirometri inklusive statiske lungevolumer og DLCO inngå i utredningen, ikke bare for å belyse lungefunksjonen på diagnosetidspunktet, men også for å gi en utgangsverdi for senere oppfølging.

Ved oppfølging av sykdommen bør i det minste enkel spirometri utføres. Utover spirometri bør spesielt måling av DLCO overveies.

Hos selekterte pasienter kan man ved primær utredning og oppfølging overveie belastningstest med måling av arteriell blodgass, som gir best informasjon om gassutvekslingen. Et enklere, men ikke like informativt alternativ for oppfølging av disse selekterte pasientene, er å måle saturasjon med pulsoksymetri stedet for arteriell blodgass.

Det finnes ingen konsensus om hva signifikant forandring av lungefunksjonen er. Generelt tolkes imidlertid 10-15% forandring av VC og FEV1, og 20% forandring av DLCO som signifikant. Opp til 80% av sarkoidosepasientene har stabil eller bedre VC og FEV1 etter 2 år. Ved oppstart av behandling pleier FVC å forbedres tidligere enn DLCO, og dersom både VC og FEV1 er nedsatt før behandling, er det vanligst at begge verdiene blir bedre. Behandlingseffekt kan forventes etter 6-12 ukers behandling.

Referanser

J.P. Lynch 3rd, E.S. White. Pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis. Sheffield: European Respiratory Society Journals. 2005; p 105-129.
 Brådvik I, Wollmer P. Klinisk fysiologiske undersøkingar. Sarkoidos. Lund: Studentlitteratur [i samarbeid med] Scandinavian Sarcoidosis Association (SSA). 2005; p. 63-69.
 Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. N Engl J Med 2007; 22; 357(21): 2153-2165.
 Mihailovic-Vucinic V, Jovanovic D. Pulmonary sarcoidosis. Clin Chest Med 2008; 29(3):459-473, viii-ix.
 Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A Concise Review of Pulmonary Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183(5): 573-581.
 King TE Jr. Clinical manifestations and diagnosis of sarcoidosis. In: UpToDate, Basow DS (red), UpToDate, Waltham, MA.

Behandling

* oppdatert januar 2018

Susanna Kullberg, Anders Eklund

I behandlingsprogrammets ulike deler er det angitt noen behandlingsanbefalinger for spesifikke organmanifestasjoner. De følgende retningslinjene er mer av allmenn og oversiktlig karakter. I mangel av noen kjent etiologi ved sarkoidose, finnes det ingen målrettet, kurativ behandling. Det foreligger kun et fåtall dobbeltblinde, randomiserte studier, slik at behandlingsanbefalinger ofte baseres på empiri og erfaringer fra andre inflammatoriske sykdommer.

Det foreligger ikke ett behandlingsbehov hos alle pasienter. Sarkoidose har ikke sjelden ganske liten påvirkning på allmenntilstand og funksjonsevne, og sykdommen kan tilhelle spontant. Hos mange pasienter kan man derfor avvente med behandling, og følge forløpet. I andre tilfeller kreves derimot raske tiltak (for eksempel påtagelig hyperkalsemi, alvorlig hjertearytmi). Dersom det foreligger åpenbar påvirkning på livskvaliteten, eller om organer risikerer å svikte, er forsøk på å bryte sykdomsforløpet også sterkt motivert. Dyspné, som ikke har annen påviselig årsak enn sarkoidose, er en viktig grunn til å overveie behandling, liksom også ulike typer av organmanifestasjoner.

Det er betydningsfullt at det foretas en veloverveid vurdering av hvilke gevinster en behandling kan tenkes å gi, og hvilke bivirkninger den kan medføre. Naturligvis må pasienten være velinformert og delaktig i beslutningsprosessen. Det er også viktig å være bevisst på at selv om terapien gir symptomlindring, så er den ingen garanti for at symptomene ikke kommer

tilbake når behandlingen avsluttes. Behandlende lege bør ha god kunnskap om sykdommens varierende naturforløp for å kunne evaluere effekten av terapien korrekt. **Alle skal følges etter individualisert behov** med konvensjonell røntgen thorax og lungefunksjon, samt med utvalgte blod- og urinparametre. Hos enkelte benyttes ved behov også CT thorax.

Første behandlingsnivå

Fremdeles utgjør kortikosteroider den medikamentelle behandlingen som i første rekke anbefales ved sarkoidose. Det finnes få randomiserte, placebokontrollerte studier. Flere av disse har vært publisert av finske kolleger med Selroos og Pietinalho i spissen. Kortikosteroidene har evne til å slå av og på gener som koder for ulike, henholdsvis pro- og antiinflammatoriske cytokiner. Effekten av terapien kan avleses i symptomlindring, forbedret lungefunksjon og regress av lungeforandringer (tydeligst i stadium II og III), samt av og til ved påvirkning på blodparametre (f.eks. s-ACE, s-Ca).

En ofte anbefalt initial dose ved lungesarkoidose er 30-40 mg prednisolon daglig, med suksessiv nedtrapping til en vedlikeholdsdose på 5-10 mg. (Et forslag på «Prednisolonskjema» som brukes for pasienter ved Nya Karolinska Universitetssjukhuset i Solna er plassert sist i dette kapitlet.) Det er vist at behandling i lang tid (~18 måneder) gir bedre effekt enn om kortikosteroidene bare gis i kortere tid enn ett år.

Behandlingsstrategier	
Stadium 0 og I	
symptomfri	ingen behandling
symptomsfri, men funksjonstap	vurderer perorale kortikosteroider, (utelukk annen genese enn sarkoidose, ekspekter noen måneder)
hoste	vurderer inhalasjonssteroider
dyspné, hoste mm	tilby perorale kortikosteroider
Stadium II og III	
symptomfri uten funksjonstap	avvent med behandling noen måneder
ved plager eller funksjonstap	perorale kortikosteroider allerede innledningsvis, senere også kortikosteroidsparende medikament (se tekstavsnitt)
Stadium IV	
de aller fleste bør tilbys	behandlingsforsøk med perorale kortikosteroider, senere eventuelt også kortikosteroidsparende legemiddel (se tekstavsnitt), da det kan finnes områder med inflammatorisk aktivitet og ikke kun fibrose. Ved uteblitt effekt avsluttes behandlingen etter noen måneder.



Selv om man etterstreber en så lav vedlikeholdkeholdsdose som mulig (<10 mg/dag), og bare øker dosen ved eksaserbasjoner, så er det en åpenbar risiko for bivirkninger ved langtidsbehandling. Såvel vektøkning, osteoporose og diabetes som hypertensjon, psykisk påvirkning og og katarakt utgjør besværlige komplikasjoner av behandlingen. Derfor foreligger et åpenbart behov for å forsøke å redusere dosen kortikosteroider, eller helt erstatte disse med andre preparat. En kombinasjon av kortikosteroider og steroidsparende preparat utgjør et mulig alternativ.

Andre behandlingsnivå

Det supplerende alternativet til en redusert dose med kortikosteroider som oftest benyttes, er folsyreantagonisten metotrexat, som påvirker aktivt prolifererende celler. Den dosen som oftest anbefales, er 7,5-15 mg én gang pr uke, ledsaget av folsyresubstitusjon (5 mg) etter henholdsvis 4 og 48 timer. Behandlingen krever regelmessig oppfølging av blod,- nyre- og leverstatus. De første tre månedene kan man ta prøver annenhver uke, deretter en gang pr måned i tre måneder. Deretter anbefales prøver hver tredje måned resten av behandlingstiden. Pasient og behandlende lege skal være observant på om det oppstår dyspné eller hoste som kan reflektere legemiddelbivirkning. Kvalme kan reduseres ved at metotrexat inntas om kvelden. Noen tar til orde for leverbiopsi når den kumulative dosen overstiger 1,5 gram, men andre anser det tilstrekkelig med ultralydundersøkelse ved stabile leververdier, dette kan ved behov følges opp med biopsi via punksjon.

Et alternativ til metotrexat, dersom preparatet ikke tolereres, er leflunomid. Preparatet gis i en dose på 10-20 mg daglig. Det kan gi gastrointestinale bivirkninger, leverpåvirkning og også nevropati. Derimot synes det å innbære mindre risiko for pulmonal toksisitet enn metotrexat.

Et ytterligere alternativ som immundempende medikament, er azatioprin, 50-150 mg/dag. I en publikasjon ble det vist at omtrent halvparten av de pasientene som ikke responderte på metotrexat, hadde positiv effekt av azatioprin, men antallet pasienter var lite, og materialet inhomogent. Leukopeni kan oppstå, og blodbildet må monitoreres. Risikoen for alvorlig toksisitet kan reduseres dersom pasienten genotypes mot tiopurinmetyltransferase (TPMT), som metaboliserer medikamentet. Lave TPMT- nivåer medfører økt risiko for bivirkninger. Klinisk farmakologisk laboratorium kan bistå med informasjon. For samtlige av disse preparatene gjelder at det kan ta opp til seks måneder før deres effekt kan påvises. Kombinasjon av to cytotoxiske preparater kan muligens forbedre effekten. Antimalariamidlene klorokin og hydroksyklorokin (200-400 mg/dag) anbefales av noen for behandling av hudsarkoidose, og også ved hyperkalcemi i forbindelse med sarkoidose, men det skjer uten tung dokumentasjon. Det har også vært rapportert en viss positiv effekt på lungefunksjonen. Hydroksyklorokin er å foretrekke, etter som den okulære toksisiteten synes mindre enn for klorokin.

Inhalerte steroider

Et viktig supplement til kortikosteroider inntatt per os, er inhalerte kortikosteroider, og da framfor alt budesonid, som i

esterform kan nå så pass høye konsentrasjoner i lungevevet at sarkoidosens parenkymengasjement kan påvirkes. Inhalasjonssteroider skal nok mest ses som steroidsparende terapi når sykdommens aktivitet først er bremsert med en annen immunmodulerende behandling. Ved sarkoidose foreligger dessuten økt tendens til hyperreaktivitet i bronkiene, og da kan inhalasjonssteroider ha en bremsende effekt, og behandlingen skal startes tidlig.

Ved manglende behandlingsrespons bør også andre tenkbare årsaker til pasientens symptomer overveies. Foreligger hjertesvikt, er pasienten anemisk, har man utelukket pulmonal hypertensjon?

Tredje behandlingsnivå

Biologiske legemidler

En rekke biologiske legemidler for behandling av inflammatoriske sykdommer har kommet ut på markedet de siste årene. Flere av dem har vært prøvd ved ulike typer av organmanifestasjoner i studier som omfatter få pasienter. Preparatene er dyre, og de vitenskapelige beleggene for god effekt er foreløpig få. Derfor bør det inntil videre bare bli aktuelt å bruke dem dersom kortikosteroider alene eller i kombinasjon med andre immunmodulerende preparater ikke har gitt tilstrekkelig effekt. Ved sarkoidose er infliksimab det best undersøkte preparatet. Det er et kimærisk anti-TNF monoklonalt antistoff som binder seg til TNF, og som derved teoretisk kan påvirke granulomdannelsen. Et par randomiserte kontrollerte studier har vært utført, og fra en av disse ble det rapportert en viss positiv effekt på lungefunksjonen og det radiologiske bildet ved kronisk lungesarkoidose. Preparatet gis intravenøst hver 4. uke etter en innledende fase med kortere intervaller, og dosen pleier å være 5 mg/kg kroppsvekt, men optimal. Dose og behandlingsintervall er ennå ikke fastlagt. Det er en viss risiko for blant annet allergiske reaksjoner, opportunistiske reaksjoner, hjertesvikt og eventuelt også malignitetsutvikling. Man må ha utelukket latent tuberkulose og gjennomført screening for hepatitt. En del pasienter kan utvikle antistoffer mot infliksimab på grunn av dets kimære karakter, og derfor anbefales at en mindre dose av tidligere gitt immunmodulerende medikament beholdes, for å motvirke antistoffdannelse når infliksimabterapien påbegynnes. Hvor lenge behandlingen bør pågå, får man bestemme ut fra klinisk respons, radiologisk og lungefunksjonens utvikling samt eventuelle bivirkninger. Når sykdomsaktiviteten har eb- bet ut og/eller tilstanden har stabilisert seg, bør behandlingen fortsette ytterligere 6-12 måneder, hvorpå intervallene kan forlenges og dosen dermed reduseres. Tilbakefall etter avsluttet behandling er rapportert. Ulike biosimilærer kan utgjøre økonomisk tiltalende, men vitenskapelig fortsatt ganske uprøvde alternativ.

Et preparat som har en mer beskjedne bivirkningsprofil, er adalimumab, som er et humanisert anti-TNF monoklonalt antistoff. Det gis subkutant med et par ukers mellomrom. Passende dose er foreløpig usikker. Den protokoll man har fulgt, ligner den som har vært brukt ved reumatoid artritt, men muligens kan den protokollen med høyere dose som brukes ved Crohns sykdom, være mer effektiv. I likhet med det som har vært rap-

Behandlingsnivå ved sarkoidose			
Første	Andre	Tredje	Fjerde
prednisolon	metotrexate	infliksimab, (eller biosimilær)	transplantasjon
	leflunomid		
	azathioprin		
	inhalasjonssteroider	adalimumab	
	hydroxiklorokin	rituximab	

portert etter infliksimabterapi, har det vært rapportert positiv effekt ved like ekstrapulmonelle manifestasjoner i åpne studier med adalimumab.

Andre mulige medikamentelle behandlinger

Mykofenolatmofetil benyttes i betydelig utstrekning for immunsuppresjon etter transplantasjoner, men har hittil vært brukt i beskjedne grad ved sarkoidose. Det har vært forsøkt ved sarkoidose, men foreløpig uten overbevisende effekt. En rekke andre preparater har også vært forsøkt, men da ofte som supplement til kortikosteroider inntatt per os, men da i små og sjelden randomiserte studier. Et slikt preparat er syklofosfamid, men bivirkningsprofilen er ugunstig og indikasjonene meget få. Dette gjelder også talidomid, som på grunn av sin teratogene toksisitet brukes i meget begrenset utstrekning, og da for det meste ved avanserte hudforandringer, lupus pernio. Talidomid påvirker frisettingen av TNF α og kan dermed også påvirke granulomdannelse. Døsighet og perifer nevropati er plagsomme bivirkninger. Ikke heller fosfodiesterasehemmeren pentoksyfyllin, en annen substans med hemmende effekt på TNF, har vært brukt i noen større grad. En årsak er uttalte gastrointestinale bivirkninger. Ciklosporin A har, til tross for sine immunmodulerende egenskaper, vært brukt i svært liten grad ved sarkoidose. For det første kunne en randomisert dobbeltblind undersøkelse ikke vise noen additiv lungefunksjonsbevarende effekt når preparatet ble brukt sammen med prednisolon ved kronisk lungesarkoidose. For det annet forbindes preparatet med alvorlige bivirkninger, med blant annet risiko for opportunistiske infeksjoner og malignitet.

Også et monoklonalt antistoff som retter seg mot det B-cel-lespesifikke proteinet CD20, har vært forsøkt. Behandlingen skulle kunne være effektiv på bakgrunn av den rolle som B-celler formodes å kunne spille i sykdomsutviklingen. Preparatet er imidlertid foreløpig kun forsøkt i sparsom utstrekning ved sarkoidose.

I en studie som også innbefattet BAL-undersøkelse, testet man effekten av inhalasjon av et vasoaktivt intestinale peptid (VIP) på alveolæmakrofagenes frisetting av cytokiner. Til tross for at man påviste en klar effekt, fikk man ingen påvirkning på FVC, men oppfølgingstiden var kort, og antallet individer i studien var få. Fremtidige studier kan tenkes å gi tydeligere svar.

Fjerde behandlingsnivå

Transplantasjon utgjør et siste alternativ ved avansert, progredierende lungesarkoidose. Reduksjon av bentettheten på grunn av langvarig kortikosteroidbehandling kan utgjøre et problem, og derfor bør behandlende lege ha dette i tankene når kortikosteroider ordineres en lengre tid. Det foreligger en risiko for en viss, som regel ikke alvorlig, granulomdannelse i transplantatet, men det er ikke spesielt overraskende, da det lenge har vært kjent at det finnes en «transmittable agent» ved sarkoidose.

Osteoporoseprofylakse

Langvarig kortikosteroidbehandling medfører betydelig risiko for osteoporoseutvikling, ikke minst hos kvinner etter menopause. Alle pasienter som ordineres prednisolon for lengre tid, bør med jevne intervaller undersøkes med hensyn til bentettheten. Intervallene kan være ganske lange (2-3 år), under forutsetning av den første undersøkelsen viser normal tetthet.

Substitusjons- og profylaktisk terapi må naturligvis gis med en viss forsiktighet til pasienter med forstyrret kalkmetabolisme, men de fleste burde tåle bisfosfonatprofylakse. Yngre pasienter og kvinner før menopause trenger ikke få bisfosfonat dersom prednisolondosen er relativt beskjedne (<10 mg). Kalciumsubstitusjon bør bare gis dersom serumkalciumverdiene er lave eller normale, og behandlende lege må være bevisst på risikoen for at hyperkalcemi kan oppstå. Serumkalciumnivået og nyrefunksjonen skal følges regelmessig.

Sammenfatning

Fraværet av solide randomiserte og velkontrollerte terapistudier ved sarkoidose gjør det vanskelig å trekke opp strikte retningslinjer for behandlingen. Sykdommens variable forløp og forskjellige uttrykksformer i ulike genetiske populasjoner, kompliserer gjennomføringen av slike studier. Ambisjonen må likevel være å få i gang felles internasjonale behandlingsstudier, ikke minst når nye, ofte kostbare legemidler kommer ut på markedet. Vi har behov for mer kunnskap om hvilke preparater som har best effekt ved ulike former av sarkoidose, i hvilke doser de bør gis, og i hvor lang tid. Jo mer kunnskap vi samler inn om sykdommens utbredelse og aktivitet, samt hvordan den best monitoreres hos den enkelte pasienten, desto sikrere og mer effektivt vil vi kunne målrette behandlingen.

Referenser

- Israel HL, Fouts DW, Beggs RA. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 609-614.
- Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51: 238-247.
- Zabel P, Entzian P, Dalhoff K, Schlaak M. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1665-1669.
- Wyser CP, van Schalkwyk EM, Alheit B, Bardin PG, Joubert JR. Treatment of progressive pulmonary sarcoidosis with cyclosporin A: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1571-1576.
- Baughman RP, Lower EE. Alternatives to corticosteroids in the treatment of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14: 121-130.
- Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson T, Selroos O. Oral prednisolone followed by inhaled budesonide in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. *Chest* 1999; 116: 424-431.
- Nunley DR, Hattler B, Keenan RJ, Iacono AT, Yousem S, Ohori NP, Dauber JH. Lungtransplantation for end-stage pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 93-100.
- Müller-Quernheim J, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J* 1999; 14(5): 1117-1122.
- Baltzan M, Mehta S, Kirkham TH, Cosio MG. Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(1): 192-197.
- Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17: 60-66.
- Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000; 15(2): 373-381.
- Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson T, Selroos O. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest* 2002; 121: 24-31.
- Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 43-48.

- Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005; 127(3): 1064-1071.
- Rossmann MD, Newman LS, Baughman RP et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in patients with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23: 201-208.
- Baughman RP, Drent M, Kavuru M et al. Sarcoidosis Investigators Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 795-802.
- Judson MA, Silvestri J, Hartung C, Byars T, Cox CE. The effect of thalidomide on corticosteroid-dependent pulmonary sarcoidosis. *Sarc Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23(1): 51-57.
- Prasse A, Zissel G, Lutzen N et al. Inhaled vasoactive intestinal peptide exerts immunoregulatory effects in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(4): 540-548.
- Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 573-581.
- Kamphuis LS, Lam-Tse WK, Dik WA et al. Efficacy of adalimumab in chronically active and symptomatic patients with sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1214-1216.
- Erckens RJ, Mostard RL, Wijnen PA, Schouten JS, Drent M. Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmology* 2012; 250(5): 713-720.
- Brill AK, Ott SR, Geiser T. Effect and safety of mycophenolate mofetil in chronic pulmonary sarcoidosis: a retrospective study. *Respiration* 2012; PMID 23295253.
- Baughman RP, Nunes H, Sweiss NJ, Lower EE. Established and experimental therapy of pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2013; 41(6): 1424-1438.
- Drent M, Cremers JP, Jansen TL, Baughman RP. Practical eminence and experience-based recommendations for the use of TNF-alpha inhibitors in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31(2): 91-107.
- Vorselaars AD, Cremers JP, Grutters JC, Drent M. Cytotoxic agents in sarcoidosis: which one should we choose? *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20(5): 479-487.

Patientinformasjon**Kortikosteroidbehandling ved lungesarkoidose**

Behandlingssskjemaet justeres ut fra den enkelte pasientens forutsetninger.

Noen ganger foreligger indikasjon for peroral behandling med kortikosteroider (oftest Prednisolon*) ved sarkoidose som har engasjert blant annet lungevevet. Vanligvis anbefales behandling i minst et år, som innledes med en relativt høy dose, hvorpå dosen gradvis trappes ned. Skulle sykdommen forverres når prednisolondosen er lav, eller vise tegn til aktivering etter at tablettbehandlingen er avsluttet, kan det bli aktuelt med ny behandling. Vanligvis gis da en dose tilsvarende den dosen som forrige gang syntes å holde sykdommen under kontroll. Kortisonbehandlingen kan være beheftet med en del bivirkninger, der vektøkning kanskje er den pasienten opplever sterkest. Det forekommer også at man får en økt mengde acne, blodtrykket kan stige, humøret svinge, og i enkelte tilfeller utløses en latent diabetes mellitus. Dessuten opplever en del pasienter ubehagsfølelse fra magen, og derfor kombineres ofte kortisonbehandlingen, i alle fall de innledende månedene, med medisin som beskytter magen (for eksempel Lanzo*, Omeprazol* eller Novalucol*). I forbindelse med at en lengre tids

kortisonbehandling planlegges, pleier man også å gjøre en bentetthetsmåling (en slags røntgenundersøkelse). Dersom bentettheten er lav, ordineres ofte en tablettbehandling én gang i ka, med såkalte bisfosfonater (for eksempel Alendronat*, Fosamax*), og tilførsel av kalk i tablettform kan også bli aktuelt for å styrke skjelettet. Ved eventuelle bivirkninger bør du diskutere disse med den behandlende legen.

For pasienter som har vært behandlet med relativt høye doser kortison i noen uker, er det viktig å kjenne til at et plutselig stopp i inntak av medikasjonen kan være forenet med risiko. Preparatet bør derfor trappes ut gradvis dersom behandlingen av en eller annen grunn skal opphøre, og det bør gjøres i samarbeid med behandlende lege. Ved infeksjoner eller i forbindelse med kirurgiske inngrep, kan man måtte øke kortison dosen midlertidig. Du skal derfor opplyse helsepersonell som du kommer i kontakt med om at du behandles med kortison.

Nedenfor følger et prednisolonskjema, som anbefales ved behandling av pasienter med lungesarkoidose ved Nya Karolinska Universitetssjukhuset, Lung Allergi, i Solna. . Det kan være nødvendig å modifisere det i det enkelte tilfelle.

Prednisolonskjema		
Uke 1–2	tabl Prednisolon 5 mg	6 tabletter på morgenen
Uke 3–4	tabl Prednisolon 5 mg	5 tabletter på morgenen
Uke 5–6	tabl Prednisolon 5 mg	4 tabletter på morgenen
Følgende 3 måneder	tabl Prednisolon 5 mg	3 tabletter på morgenen
Følgende 6 måneder	tabl Prednisolon 5 mg	2 tabletter på morgenen
Følgende måned	tabl Prednisolon 5 mg	1 tablett på morgenen
Følgende måned	tabl Prednisolon 5 mg	1/2 tablett på morgenen

Naturalforløp og prognose

Johan Grunewald, Anders Planck

Naturalforløpet ved sarkoidose er vanskelig å avgjøre, etter som de fleste pasienter behandles med i hovedsak kortikosteroider i forbindelse med klinisk sykdomsprogress. Dessuten synes det å foreligge store individuelle forskjeller. Sykdommen oppdages av og til tilfeldig hos pasienter uten noen symptomer. Det angis som regel at omtrent 2/3 av pasientene blir friske spontant, og at andelen pasienter med en kronisk eller progressiv sykdom er omtrent 10-30%. Anslagsvis 10-15% av sarkoidosepasientene utvikler fibrose i lungene. Knappt halvparten av pasientene trenger behandling, oftest med kortikosteroider. Dødeligheten ved sarkoidose er vanskelig å anslå, men man har beregnet mortaliteten til mellom 1 og 5%. Det har for det meste sammenheng med respiratorisk insuffisiens, hjertesarkoidose eller engasjement av CNS. I Skandinavia, med en stor andel pasienter med god prognose, er mortaliteten beregnet til ca. 1%. I Japan har man beregnet at 75% av dødsfallene skyldes hjertesarkoidose, men i USA ligger de tilsvarende tallene lavere. Etter som hjertesarkoidose er en potensielt dødelig tilstand, anbefales i Sverige screening med hvile-EKG i forbindelse med sykdomsdebut, og deretter ved behov ved mistanke om hjerte-engasjement ved symptomer som palpitasjoner, beviselse mm (se avsnitt om hjertesarkoidose).

Spontan remisjon skjer vanligvis innen to år etter sykdomsdebut (85%), og pasienter som oppviser tegn til gjenværende sykdom >2 år etter sykdomsdebut får ofte en kronisk/progressiv sykdom. Mindre enn 10% av de pasientene som går i spontan remisjon får tilbakefall. Pasientens etniske tilhørighet spiller en rolle for prognosen. Afroamerikanere har, sammenlignet med hvite amerikanere, en høyere grad av ekstrapulmonelle sykdomsmanifestasjoner, oftere en kronisk progressiv sykdom, dårligere langtidsprognose, og større andel tilbakefall.

Betydningen av kliniske symptomer

Akutt sarkoidose med feber, bilaterale ankelledsartitter og/eller knuterosen, samt bilaterale hiluslymfeknuter med eller uten samtidige parenkymfiltrater (Löfgrens syndrom (LS)), forbindes med god prognose, og omtrent 80% går i spontan remisjon. Blant HLA-DRB1*03- positive LS- pasienter går >95% i remisjon innen to år. Syndromet opptrer mest blant kaukasiere (20-30%), sjeldnere hos fargede (4%) individer med sarkoidose. Mens knuterosen og feber ofte klinger av innen 1-2 måneder etter sykdomsdebut, kan de forstørrede lymfeknutene (ofte i hilusområdet) bestå i mer enn ett år. Behandling med kortikosteroider er sjelden nødvendig ved Löfgrens syndrom. En rekke symptomer assosierer i stedet med et kronisk, og av og til progressivt sykdomsforløp (Faktarute 1).

Betydningen av røntgenfunn

En lang rekke studier har vist at utbredelsen av inflammasjon i lungene i henhold til klassifisering med røntgen thorax i stadium I-IV assosierer med sykdommens prognose. Stadium

Faktarute 1

Kliniske symptomer som assosierer til et

kronisk sykdomsforløp:

Smygende sykdomsdebut

Lupus pernio

Kronisk uveitt

Alder >40 år ved sykdomsdebut

Kronisk hyperkalsemi

Nefrokalsinose

Progressiv lungesarkoidose

Engasjement av neselimhinne

Bencyster

Neurosarkoidose

Hjerte-engasjement

I, med radiologiske tegn kun på forstørrede bilaterale lymfeknuter, er sterkt assosiert med god prognose. I en stor studie av Hillerdal og kolleger på totalt 505 sarkoidosepasienter i Uppsala, ble det vist at 82% av disse pasientene hadde blitt friske etter 5 år. Milmans og Selroos viste lignende resultater i sin undersøkelse, der man hadde sammenstilt resultater fra studier av sarkoidose i Danmark, Sverige og Finland mellom 1950- 1982; også her ble det rapportert at 82% av pasientene ble friske innen 5 år.

Blant pasienter med stadium II, der røntgen thorax foruten forstørrede lymfeknuter viser tegn til engasjement av lungeparenkymet, ble i Hillerdals studie 68,3% friske innen 5 år. I Milman og Selroos' undersøkelse var tilsvarende tall 66%. Blant pasienter med radiologisk stadium III, med engasjement av lungeparenkym og med normalstore lymfeknuter, hadde henholdsvis 33% (Hillerdal) og 30% (Milman og Selroos) blitt friske etter 5 års oppfølging. I andre studier har man angitt tilsvarende tall til kun 10-20%.

Betydningen av funn i BAL- væske

Foreløpig finnes det ingen enkel, klinisk anvendelig prognostisk markør i bronkoalveolær lavagevæske (BAL). En CD4/CD8-kvotient >3,5 støtter sterkt diagnosen sarkoidose, og høy kvotient ses ofte ved akutt sarkoidose (Löfgrens syndrom). Den er da assosiert med god prognose. Lav cellekonsentrasjon i BAL-væske har også vært assosiert med god prognose. Høy andel lymfocytter i BAL- væsleken er rapportert å være assosiert med dårligere prognose, men det finnes også studier som viser motsatt resultat. Kanskje kan visse proteiner av betydning for granulom- og fibrosedannelse, slik som henholdsvis TNFalfa og CL18 i framtiden bli brukt som markører for lungefibrose. TGFbeta er et signalstoff med immundempende funksjoner, og som er funnet å være assosiert med spontan tilheling. Noen

Faktarute 2. Moderne og eldre HLA- nomenklatur samt assosiasjon til klinikk i Sverige

Moderne nomenklatur	Eldre nomenklatur	Klinisk kobling
HLA-DRB1*03	HLA-DR3	Assosiasjon med god prognose
HLA-DRB1*04	HLA-DR4	Assosiasjon med øyesarkoidose
HLA-DRB1*14	HLA-DR14	Assosiasjon med kronisk sykdom
HLA-DRB1*15	HLA-DR15	Assosiasjon med kronisk sykdom

klinisk anvendelig prognostisk markør som bygger på sammenhengen mellom høye nivåer av TGFbeta og tilheling er likevel (ennå) ikke påvist. Oppløselig reseptor for IL-2, et cytokin som er viktig for stimulering av T-lymfocytter, og som er rapportert å være assosiert med progressiv sykdom, har også vært foreslått som en mulig klinisk anvendelig biomarkør, men denne har heller ikke kommet i klinisk bruk.

Betydning av genetiske faktorer

Ved sarkoidose foreligger sterke assosiasjoner mellom visse varianter av HLA- molekylene (alleler) og sykdommens forløp. I Sverige er sammenhengen sterkest mellom HLA-DRB1*03 (DR3) og god prognose, spesielt blant pasienter med LS, samt mellom HLA-DRB*14 (DR14) og DRB1*15 (DR15) og kronisk sykdom. En sterk sammenheng mellom DR1*04 (DR4) og øyesarkoidose er også rapportert (se Faktarute 2).

Konklusjonen er at HLA klasse II- typing (HLA-DR) gir relevant informasjon når det gjelder prognose og organengasjement ved sarkoidose. I kombinasjon med kliniske opplysninger, leder HLA- typing til at man med god sikkerhet kan forutse sykdommens forløp. HLA klasse II-typing utføres for eksempel ved Klinisk Immunologi, Karolinska Universitetssjukhuset i Hudinge (tlf. 0046 8 58585800).

Betydningen av serum ACE

Angiotensin-converting-enzyme (ACE) er en metallopeptidase som uttrykkes i flere av kroppens organer, bl a i lungenes endotelceller, der det katalyserer omdannelsen av angiotensin I til angiotensin II. Ved sarkoidose, som også ved flere andre granulomatøse sykdommer, uttrykkes ACE også av granulomenes epiteloidceller, et uttrykk hvis patogenetiske betydning ennå er uklar. Sannsynligvis avspeiler nivåene av serum-ACE mengden granulomer i kroppen. ACE- aktiviteten påvirkes også av andre faktorer, blant annet av en polymorfisme i ACE- genet, og av legemiddelbehandling med steroider og ACE- hemmere (som begge reduserer aktiviteten).

Flere forsøk på å relatere serum- ACE- aktiviteten til prognosen ved sarkoidose har vært presentert. I en studie ble det bemerket at det forelå en korrelasjon mellom pasientens maksimale serum- ACE over en lengre tids oppfølging, og durasjonen av aktiv sykdom. En annen gruppe foreslo at en økning av ACE- aktiviteten hos pasienter med stabil sykdom predikerer en klinisk forverring. Som oppsummering må man likevel konkludere med at det mangler overbevisende støtte for en sikker vurdering av prognosen ved hjelp av serum-ACE. Gjentatte analyser av serum-ACE hos den enkelte pasienten kan likevel bidra med informasjon når det gjelder sykdomsaktiviteten, og

det kan være spesielt verdifullt dersom det klinisk- radiologiske bildet er vanskelig å vurdere.

Referanser

- Grönhagen-Riska C, Selroos O. Angiotensin converting enzyme. IV. Changes in serum activity and in lysozyme concentrations as indicators of the course of untreated sarcoidosis. Scand J Respir Dis 1979; 60(6): 337-344.
- Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, Hance AJ, Keogh BA. Interstitial lung diseases of unknown cause. Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. N Engl J Med 1984; 310(4): 235-244.
- Hillerdal G, Nou E, Osterman K, Schmekel B. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. Am Rev Respir Dis 1984; 130(1): 29-32.
- Milman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. II. Course and prognosis. Sarcoidosis 1990; 7(2): 113-118.
- Milman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. Epidemiology and clinical picture. Sarcoidosis 1990; 7(1): 50-57.
- Takada K, Ina Y, Noda M, Sato T, Yamamoto M, Morishita M. The clinical course and prognosis of patients with severe, moderate or mild sarcoidosis. J Clin Epidemiol. 1993; 46(4):359-366.
- Drent M, van Velzen-Blad H, Diamant M, Hoogsteden HC, van den Bosch JM. Relationship between presentation of sarcoidosis and T lymphocyte profile. A study in bronchoalveolar lavage fluid. Chest 1993; 104(3): 795-800.
- Zissel G, Homolka J, Schlaak J, Schlaak M, Muller-Quernheim J. Anti-inflammatory cytokine release by alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154(3 Pt 1): 713-719.
- Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, Zabel P, Schlaak M, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156(5): 1586-1592.
- Berlin M, Fogdell-Hahn A, Olerup O, Eklund A, Grunewald J. HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156(5): 1601-1605.
- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999; 6(2): 149-173.
- Drent M, Jacobs JA, de Vries J, Lamers RJ, Liem IH, Wouters EF. Does the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile reflect the severity of sarcoidosis? Eur Respir J 1999; 13(6): 1338-1344.
- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier J, du Bois R, Eklund A, Kitaichi M, Lynch J, Rizzato G, Rose C, Selroos O, Semenzato G, Sharma OP. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999; 16(2): 149-173.
- Grunewald J, Eklund A. Löfgren's syndrome: human leukocyte antigen strongly influences the disease course. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179(4): 307-312.
- Darlington P, Tallstedt L, Padyukov L et al. HLA-DRB1* alleles and symptoms associated with Heerfordt's syndrome in sarcoidosis. Eur Respir J 2011; 38(5): 1151-1157.

Kontakt oss:

Norsk Sarkoidose Forening
Kvennbergvegen 28
2682 Lalm

Telefon: 61 23 25 00

E-post: postkasse@sarkoidose.no

Nettside: www.sarkoidose.no



... sammen er vi sterke!