

Sarkoidose

Janne Møller¹, Vibe Hellmund¹, Ole Hilberg² & Anders Løkke¹



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

1) Lungemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
2) Lungemedicinsk Afdeling, Sygehus Lillebælt

Ugeskr Læger
2018;180:V10170777

Sarkoidose er en kronisk granulomatøs sygdom med ukendt ætiologi. Sygdommen har en stor diversitet og et variabelt forløb: fra asymptomatisk og selvlimiterende til progredierende sygdom med alvorlig organskade. Sygdommen kan afficere alle organer, men hyppigst afficeres lunger og lymfeknuder omkring lungerne [1-3] (**Figur 1**).

Incidensen er høj i de skandinaviske lande. Den fænotypiske præsentation varierer geografisk. Löfgrens syndrom, der har en god prognose, forekommer hyppigt i de nordeuropæiske lande og sjældent hos afrikanere, mens multiorganinvolvering hyppigere ses hos negroide og japanere [4-6]. I Danmark er incidensen 7,2 pr. 100.000 personår, og der diagnosticeres ca. 400 tilfælde af sarkoidose om året [7]. Der er øget fore-

komst af sarkoidose blandt personer, der er beslægtede med patienter med sarkoidose, og sygdommens forløb og graden af organinvolvering er relateret til visse HLA-genotyper [1, 8, 9]. Flere opdages tilfældigt i forbindelse med undersøgelse af anden årsag, f.eks. ved røntgenoptagelser af thorax forud for en operation. Sygdommen kan forekomme i alle aldersgrupper, men ses oftest i 25-40-årsalderen, og hos kvinder ses et incidens-*peak* i 65-69-årsalderen. Sygdommen forekommer lige hyppigt hos mænd og kvinder.

Sarkoidose er resultatet af et overaktivt immunrespons, der er medieret af både det cellulære og det adaptive immunsystem [1, 2, 10]. Årsagen er ukendt, men sygdommen menes at være initieret af et antigenrespons hos genetisk disponerede individer. Antigenet er muligvis infektiøst, og mykobakterier samt propionibakterier har været i søgelyset [10].

Tilstedeværelse af samtidig antigeneksposition og genetisk disposition menes at være obligat for manifest sygdomsudvikling.

Patologisk ses der akkumulering af T-lymfocytter, mononukleære makrofager og granulomer. Granulomerne består af en kerne af epiteloide celler, makrofager og flerkernede kæmpeceller omgivet af *cluster of differentiation* (CD)⁴⁺-T-lymfocytter. De centrale områder er omgivet af CD8- og CD4-positiv T-lymfocytter, B-lymfocytter, monocytter, mastceller samt fibroblaster og yderst findes ringe af hyalint bindevæv.

Der er ingen central nekrose. Granulomerne kan være metabolisk aktive og kan danne angiotensin-konverterende enzym (ACE), D₃-vitamin og cytokiner som interleukin (IL) 1, IL6, tumornekrosefaktor (TNF) og interferon-gamma.

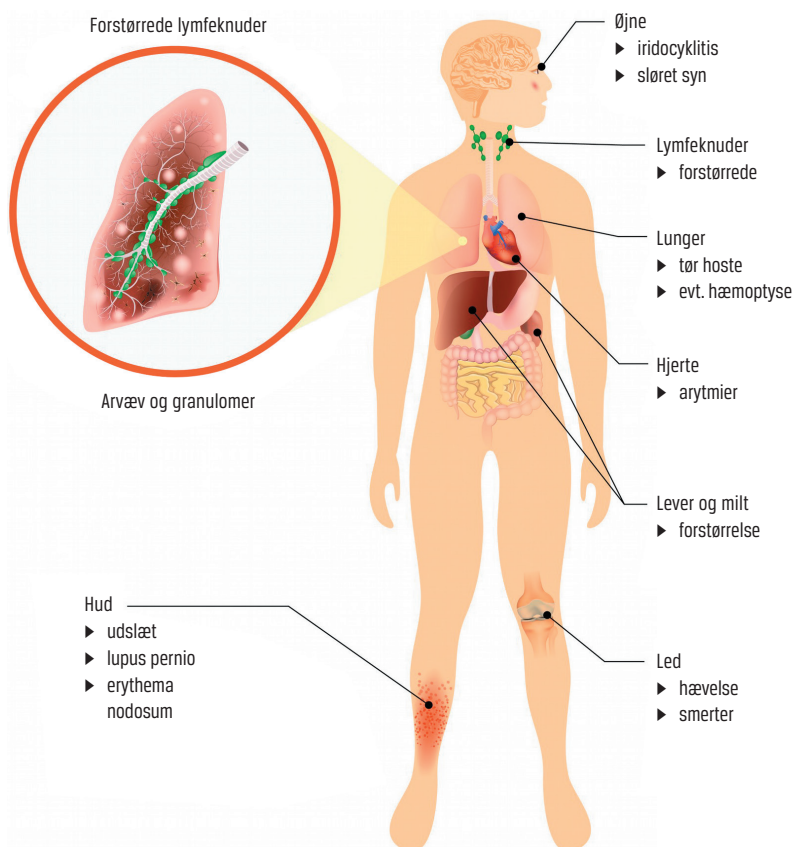
KLINIK

Sarkoidose kan debutere akut med Löfgrens syndrom i form af erythema nodosum, arthritis i store led, feber og forstørrede hilære lymfeknuder, som ses på røntgenoptagelser af thorax. Oftest er forløbet dog subakut med gradvis udvikling af symptomer, og der kan være permanente organskader på diagnosetidspunktet. 30-50% har ingen symptomer. Symptomerne afhænger af, hvilke organer der er involverede (**Tabel 1**). 30-50% er uden symptomer.

Lungerne er afficerede hos > 90% af patienterne, men mange har få eller ingen symptomer. Funktionsdyspnø og tør hoste samt hvæsende vejrtrækning ved

FIGUR 1

Organpåvirkning ved sarkoidose. (Illustration: Designua/Shutterstock.com).



TABEL 1

Organinvolvering ved sarkoidose [11].

Organ	Symptomer	Hyppighed, %
Lunger og mediastinale lymfeknuder	Tør hoste, funktionsdyspnø Sjældent brystmerter og hæmoptyser	90
Øjne	Iridocyclitis	16
Led, især større	Smerter	10-15
Hud	Erythema nodosum: smertefulde røde knuder oftest på benene	5-10
Lever	Hepatitis	6
Hjerte	Arytmier, evt. hjertesvigt	5
Perifere nervesystem	Mononeuritis, oftest perifer facialispårese <i>Small fibre neuropathy</i>	4
Perifere lymfeknuder	Forstørrede	3
Nyrer	Nefrokalcinose, urolithiasis, nyreinsufficiens, hyperkalcæmi	3
Centralnervesystem	Neurologiske symptomer	1

involvering af luftvejene er de hyppigst rapporterede. Pleurale og substernale smerter uden relation til de granulomatøse læsioner forekommer, og sjældent ses hæmoptyser. Symptomerne ved lungesarkoidose er således uspecifikke, og tilstanden kan forveksles med andre lungesygdomme f.eks. astma.

Ekstrapulmonale symptomer ses oftest fra hud og øjne (Tabel 1), men opmærksomhed på symptomer fra organer som hjerte og nervesystem er vigtig, da involvering her vil være behandlingskrævende.

Kardial sarkoidose er klinisk betydende hos 5% og kan medføre pludselig død. Patienterne bør henvises til kardiologisk vurdering på lav indikation. Ved ekg-forandringer, palpitationer, (nær)synkoper og/eller ekkokardiografiske forandringer anbefales det at foretage MR-skanning eller positronemissionstomografi (PET) [12].

Neurosarkoidose kan manifestere sig ved facialispårese eller andre kranienervepåreser, hovedpine og neuropati, men et bredt spektrum af symptomerne er afhængige af sygdommens lokalisering [1].

Ved opfølgning for pulmonal sarkoidose screenes der for ekstrapulmonale manifestationer med objektiv undersøgelse, ekg, blodprøver og evt. øjenundersøgelse [1].

Almensymptomer som generel utilpashed og vægttab er hyppige. Mange patienter (> 50%) er plaget af *fatigue*, der kan påvirke livskvaliteten og erhvervsevnen samt medføre social dysfunktion og depression. *Fatigue* er multifaktoriel og kan skyldes vægtøgning og diabetes som følge af steroidbehandling, søvnforstyrrelser og hypothyreose [13, 14]. *Small fiber neuropathy* (SFN) med perifere smerter, paræstesier og autonom dysfunktion ses hyppigt ved sarkoidose og kan forværre træt-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Sarkoidose er en kronisk granulomatøs sygdom, der har ukendt ætiologi og oftest involverer lungerne. Den har et variabelt sygdomsforløb.
- ▶ Ultralydvejledt transbronkial nåleaspirationsbiopsi er blevet en vigtig diagnostisk procedure ved sarkoidose. Positronemissionstomografi-CT bidrager til diagnostik. Øget fokus anbefales på ekstrapulmonale symptomer fra øjne og led samt på neuropati.
- ▶ Opfølgning og behandling af sarkoidose bør systematiseres og centraliseres pga. sygdommens sjældenhed, uforudsigelighed og de differentialdiagnostiske faldgruber.

heden og livskvaliteten [15]. *Fatigue*, livskvalitet og SFN er eksempler på *patient-reported outcome measures* (PROMs), der i de senere år er kommet i fokus som udtryk for en mere helhedsorienteret tilgang til patienten. Der er udviklet forskellige skalaer til objektivisering af PROMs [16]. PROMs korrelerer dårligt med de øvrige parametre for sygdomsaktivitet og responderer ofte dårligt på behandlingen.

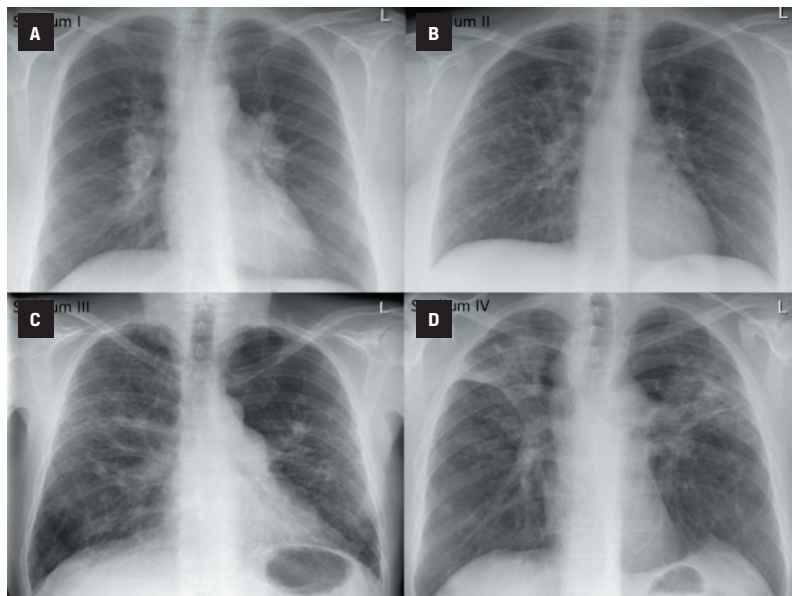
PARAKLINISKE UNDERSØGELSER

Biokemiske markører

Biokemiske markører kan støtte diagnosen sarkoidose. Angiotensinkonverterende enzym (ACE) bruges til vurdering af granulombyrden og som markør for sygdomsaktivitet. Sensitiviteten af ACE er 57% og specificiteten 90% [2, 17]. Der findes forskellige genotyper af ACE. Niveaueet i serum er derfor både relateret til sarkoido-

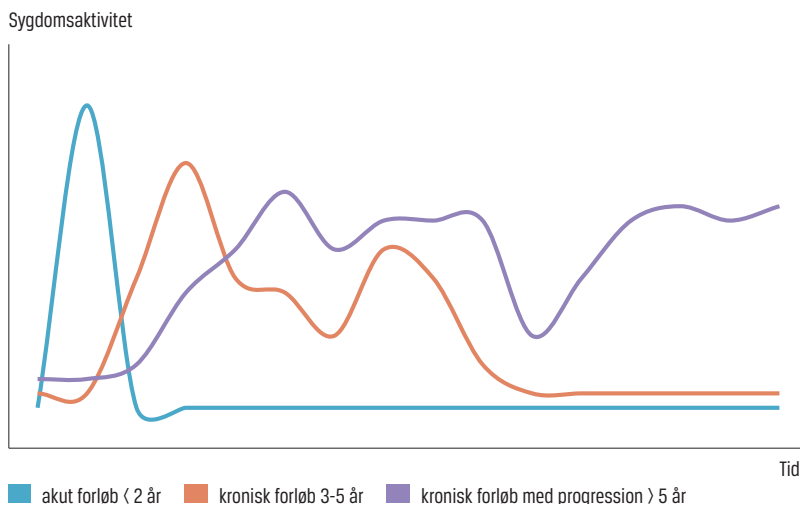
FIGUR 2

Radiologiske stadier ved sarkoidose. A. Bilateral hilusadenitis. B. Bilateral hilusadenitis og lungeinfiltrater. C. Lungeinfiltrater uden hilusadenitis. D. Lungeinfiltrater med fibrose og optrækning af lungehili. (Billeder fra Lungemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital).




FIGUR 3

Forskellige forløb af sarkoidose. (Illustration: Anders Løkke).



sens aktivitet og ACE-genotypen, hvilket limiterer brugen af de gængse referenceværdier for ACE [18, 19]. Interleukin 2-receptorniveauet kan være forhøjet som udtryk for aktivitet af T-cellekomponenten, men markøren har ikke høj specificitet. Typisk ses der hypergammaglobulinæmi og lymfopeni [1, 20].

Billeddiagnostik

Radiologisk inddeles pulmonal sarkoidose i fem stadier, som ses ved røntgenoptagelse af thorax i to plan og har betydning for vurdering af aktivitet, behandling og prognose (**Figur 2**): Stadium 0: normalt røntgenbillede af thorax. Stadium I: bilateral forstørrelse af lymfeknuder i lungehilus/mediastinum uden lungeinfiltrater. Stadium II: forstørrede lymfeknuder i lungehilus/mediastinum med lungeinfiltrater. Stadium III: lungeinfiltrater uden hilusadenitis og uden tegn til fibrose. Stadium IV: lungeinfiltrater med fibrose, cystedannelse og skrumpning af overlapperne med optrækning af lungehili (*end-stage disease*).

På *high resolution-CT* (HRCT) af thorax ses parenkymforandringer som perihilære infiltrater og mikronoduli med perilymfatisk distribution (stadium II, III og IV) og apikale fibrotiske forandringer (stadium IV).

Med PET kan man som led i diagnostikken identificere okkulte organmanifestationer forud for planlægning af egnet biopsilokalisering. PET anvendes desuden til vurdering af sygdomsaktivitet og behandlingsrespons, og ved kardial sarkoidose er den sammen med MR-skanning med gadoliniumkontrast et vigtigt led i diagnostikken [21, 22]. MR-skanningsbilleder med *late gadolinium enhancement* (LGE) i hjertet prædikerer høj risiko for pludselig død, mens MR-skanningsbillede uden LGE udelukker kardial sarkoidose [23-25].

LUNGEFUNKTION

Der ses nedsat lungefunktion hos ca. 20% af patienterne med stadium I- og hos 40-70% af patienterne med stadium II-, III- og IV-sarkoidose [3]. Hyppigst ses der et restriktivt mønster med nedsat diffusionskapacitet, mens et obstruktivt mønster ses hos 30-50% og kan være forårsaget af endobronkial involvering, stenoser, peribronkial fibrose og hyperreaktivitet i luftvejene [17].

Fald i lungefunktion kan ske ganske gradvist, hvorfor sammenligning af lungefunktionsmålinger over tid anbefales som hjælp til at erkende langsom forværring.

Ultralydvejledt transbronkial nåleaspirationsbiopsi er i løbet af de senere år blevet standardundersøgelse ved mediastinal lymfeknudeinvolvering pga. høj sensitivitet og lav komplikationsrate [26]. Bronkoalveolær lavage vil typisk vise lymfocytær inflammation og forhøjet CD4/CD8-ratio > 3,5.

DIAGNOSE

Sarkoidose er en udelukkelsesdiagnose, og den kræver som udgangspunkt histologisk verifikation af ikke-nekrotiserende granulomatøs inflammation med udelukkelse af andre årsager til denne. I følgende tilfælde kan diagnosen dog baseres på det kliniske og radiologiske billede alene [2]: Löfgrens syndrom, Heerfords syndrom (facialisparese, forstørrede parotisglandler anterior uveitis og subfebrilia), bilateral uveitis og hilusadenitis samt ved bilateral hilusadenitis hos en yngre, asymptomatisk patient.

Differentialdiagnostisk bør man overveje: mykobakterier, kronisk pulmonal aspergillose ved stadium IV, granulomatøs polyangiitis, lymfom, granulomatøs og lymfocytær interstitiel lungesygdom og sarkoidreaktion sekundært til f.eks. onkologisk stråle- og kemoterapi [1].

Til vurdering af ekstrapulmonal organinvolvering uden histologisk verifikation findes der kriterier til klassificering af fundene som sikker, sandsynlig eller mulig sarkoidose [27].

Diagnostikken ved sarkoidose kan være udfordrende, da symptomerne ofte er uspecifikke og ligeledes ses ved andre sygdomme, og sarkoidose kaldes også »den store imitator«. Der findes ikke en enkelt test, hvormed man kan sikre diagnosen, og det kan resultere i fejl-, under- eller overdiagnostik. Ved sygdomsmanifestationer i flere organer og/eller manglende respons på behandling kan en multidisciplinær tilgang med vurdering og input fra relevante specialer være givtig.

BEHANDLING OG PROGNOSE

Størstedelen af patienterne, ca. 80%, behøver ingen behandling og kommer sig spontant inden for nogle år, af dem får ca. 5% let permanent organskade. I disse til-

fælde følges patienterne typisk i 2-3 år. De resterende har et kronisk forløb med progredierende organskade (Figur 3). Her bør behandling initieres for at forhindre organskader, lindre symptomerne og bedre livskvaliteten. Indikationer for behandling er (udtalte) symptomer og/eller progredierende affektion af en eller flere organfunktioner, herunder hyperkalcæmi samt affektion af organer som øjne, lunger, hjerte, lever, nyrer og nervesystem. Flere markører er associeret til prognosen ved sarkoidose (Tabel 2).

Prednisolon er førstevalg. Behandlingen dæmper granulomdannelsen og tåles godt af de fleste. Initialt gives der 20-40 mg dagligt i 6-8 uger efterfulgt af langsom aftrapning, hvor dosis reduceres med 25-50% hver 4.-8. uge, til man når en vedligeholdelsesdosis på 5-15 mg dagligt. Varigheden er i alt 6-18 måneder. Ved langvarig prednisolonbehandling bør vedligeholdelsesdosis højst være 10 mg dagligt [28, 29]. Ved almensymptomer, træthed, artralgi m.m. uden tegn til organpåvirkning kan behandling med 5-10 mg prednisolon dagligt forsøges. Hos 5-10% af patienterne med sarkoidose ses hyperkalcæmi, hvorfor kalkindholdet i blodet skal følges.

Der bør suppleres med *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARDs) i steroidbesparende øjemed ved bivirkninger, manglende symptomkontrol og indikation af sygdomsprogression trods steroidbehandling og/eller vedvarende behov for $\geq 7,5$ mg prednisolon dagligt [28, 29]. Methotrexat er førstevalg, fraset ved lever- og neurosarkoidose, hvor azathioprin anvendes. Alternativt kan mycophenolatmofetil, leflunomid eller hydroxychloroquin overvejes. Ved behandlingsrefraktær sygdom eller intolerable bivirkninger af steroid eller DMARDs kan der ved pulmonal sarkoidose, hud-sarkoidose og neurosarkoidose tillægges biologisk behandling med TNF-alfa-hæmmer (infliximab eller adalimumab) [28]. I sjældne tilfælde, hvor sarkoidosen progredierer på trods af behandling, kan lungetransplantation komme på tale.

TABEL 2

Prognostiske sygdomsmarkører ved sarkoidose.

Kilde: Dansk Lungemedicinsk Selskab.

	God prognose	Mindre god prognose
Alder, år	≤ 40	> 40
Debut	Akut/subakut	Snigende
Symptomer	Feber, arthritis, erythema nodosum	Ekstrapulmonal sygdom
Røntgenstadium	I (II)	(II) III, IV
Lungeinfiltrater	Regression inden for 1-3 år	Stationære eller progredierende efter 2-3 år

KONKLUSION

Sarkoidose er en kronisk systemsygdom med variabelt forløb og klinisk præsentation. Histologisk er sygdommen karakteriseret ved ikknekrotiserende granulomatøs inflammation. Symptomerne er ofte uspecifikke, og sarkoidose kan forveksles med andre (system)sygdomme. Diagnostikken kræver integration af klinisk, biokemisk og patologisk information, billeddiagnostik samt udelukkelse af differentialdiagnoser. HRCT og PET indgår i den samlede diagnostik, men bidrager også til vurdering af sygdomsmonitorering- og udbredelse.

Løbende monitorering af de kliniske og parakliniske manifestationer er en vigtig del af evalueringen. Patienter med svære symptomer, truende organpåvirkning og/eller kronisk forløb med progredierende organskade behøver behandling.

SUMMARY

Janne Møller, Vibe Hellmund, Ole Hilberg & Anders Løkke:

Sarcoidosis

Ugeskr Læger 2018;180:V10170777

Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disease of unknown cause, histologically characterised by non-caseating granulomas. Sarcoidosis most commonly affects the lungs, but all organs can be involved, and there is a variable natural course from an asymptomatic state to a progressive disease. Sarcoidosis is a diagnosis of exclusion, and CT scan, endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration and fluorodeoxyglucose positron emission tomography facilitate the diagnostic work-up. Patients with severe symptoms or threatening organ damage require systemic treatment.

KORRESPONDANCE: Janne Møller. E-mail: jannmoel@rm.dk

ANTAGET: 7. juni 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 20. august 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Valeyre D, Prasse A, Nunes H et al. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014;383:1155-67.
- Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:573-81.
- Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736-55.
- Milman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. *Sarcoidosis* 1990;7:50-7.
- Hosoda Y, Yamaguchi M, Hiraga Y. Global epidemiology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997;18:681-94.
- Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997;145:234-41.
- Byg KE, Milman N, Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980-1994. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:46-52.
- Grunewald J. Review: role of genetics in susceptibility and outcome of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:380-9.
- Rossman MD, Thompson B, Frederick M et al. HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *Am J Hum Genet* 2003;73:720-35.
- Chen ES, Moller DR. Etiologies of sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;49:6-18.

11. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1885-9.
12. Birnie D, Ha MC, Gula LJ et al. Cardiac sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2015;36:657-668.
13. Michielsen HJ, Drent M, Peros-Golubicic T et al. Fatigue is associated with quality of life in sarcoidosis patients. *Chest* 2006;130:989-94.
14. Drent M, Lower EE, De Vries J. Sarcoidosis-associated fatigue. *Eur Respir J* 2012;40:255-63.
15. Tavee J, Culver D. Sarcoidosis and small-fiber neuropathy. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:201-6.
16. Bendstrup E, Thunold RF, Løkke A et al. Patient reported outcome measures (PROMs) in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2017;34:2-17.
17. Lynch JP, Ma YL, Koss MN et al. Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:53-74.
18. Fløe A, Hoffmann HJ, Nissen PH et al. Genotyping increases the yield of angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis – a systematic review. *Dan Med J* 2014;61(5):A4815.
19. Nissen PH, Campbell NB, Højskov CS et al. Development of a high-resolution melting genotyping assay for the angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and establishment of genotype-specific reference intervals in a Danish population. *Ann Clin Biochemistry* 2015;52:105-12.
20. Grutters JC, Fellrath JM, Mulder L et al. Serum soluble interleukin-2 receptor measurement in patients with sarcoidosis: a clinical evaluation. *Chest* 2003;124:186-95.
21. Adams H, Keijsers RG, Korenromp IHE. FDG PET for gauging of sarcoid disease activity. *Semin Respir Crit Care Med* 2014;35:352-61.
22. Treglia G, Annunziata S, Sobic-Saranovic D et al. The role of 18F-FDG-PET and PET/CT in patients with sarcoidosis: an updated evidence-based review. *Acad Radiol* 2014;21:675-84.
23. Neilan TG, Farhad H, Mayrhofer T et al. Late gadolinium enhancement among survivors of sudden cardiac arrest. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:414-23.
24. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP et al. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1683-90.
25. Coleman GC, Shaw PW, Balfour PC et al. Prognostic value of myocardial scarring on CMR in patients with cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:411-20.
26. von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A et al. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis the granuloma randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2457.
27. Judson MA, Costabel U, Drent M. The WASOG sarcoidosis organ assessment instrument: an update of a previously clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014;31:19-27.
28. Pilar Brito-Zerón, Roberto Pérez-Alvarez, Lucio Pallarés et al. Sarcoidosis: an update on current pharmacotherapy options and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:2431-48.
29. Cremers JP, Drent M, Bast A et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:545-61.