

OPPDATERT  
2022



Norsk forening for lungemedisin

# Faglige retningslinjer for sarkoidose



Norsk Sarkoidose Forening © 2022

Oversatt fra Svensk Lungmedicinsk Förenings Vårdprogram för Sarkoidos 2014 (2018 og 2021).  
Oversetter: Trond Bjørge. Språklig gjennomgang: Karin Saastad-Rühl.

[sarkoidose.no](http://sarkoidose.no) – [sarkoidosefondet.no](http://sarkoidosefondet.no)

## Norsk forening for lungemedisin Faglige retningslinjer for sarkoidose

### Innhold

	* Oppdatert januar 2018
	** Oppdatert januar 2021
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 Ekstrapulmonale	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 – klinisk **	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 mangefasetterte 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 allmenmedisinere, 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 innen- som utenfor 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 tanke på å holde retningslinjene aktuelle er noen kapitler blitt oppdatert to ganger, i 2018\* og 2021\*\*. Den siste oppdateringen omfatter kapitlene Epidemiologi, Immunologi og patogenese, Genetikk, Fatigue, Graviditet og sarkoidose, Diagnostikk – klinisk, samt Behandling. Noen nye forfattere har bidratt til oppdateringen. De sist endrede avsnittene i retningslinjene er markert med \*\*. Solna i januar 2021

Anders Eklund og Susanna Kullberg

### 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 i 2018 og oppdatering i 2021.

Oslo oktober 2021

Trond Bjørge

Navn	Tittel	Arbeidssted
Olov Andersson	Med.dr., överläkare	Tema inflammation och infektion, ME Lung- och allergisjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Elizabeth V Arkema	Docent	Institutionen för medicin, Solna, Karolinska Institutet
Ulrika Bitzén	Med.dr., specialistläkare	BFC, Klinisk Fysiologi och Nuklearmedicin Skånes Universitetssjukhus, Lund
Anders Blomberg	Professor, överläkare	Medicincentrum, Lung- och Allergisektionen, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Lou Brundin	Professor, överläkare	Neurologiska kliniken, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Universitetssjukhuset/Karolinska Institutet, Solna
Pernilla Darlington	Med.dr., bitr. överläkare	Medicinkliniken, Södersjukhuset, Stockholm Institutionen för medicin, Karolinska Institutet
Jonas Geir Einarsson	Specialistläkare	Lung- och allergikliniken
Skånes Universitetssjukhus, Lund	Specialistläkare	Tema Hjärta Kärl Nya Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Anders Eklund	Professor emeritus	Institutionen för medicin/Lung Allergi
Karolinska Institutet/ Karolinska Universitets- sjukhuset, Solna	Docent, överläkare	Röntgenkliniken, Thoraxradiologiska sektionen Universitetssjukhuset, Linköping
Per Eldhagen	Specialistläkare	Tema Hjärta Kärl
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna	Med.dr., specialistläkare	Tema inflammation och infektion, Lung Allergi Nya Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Göran Elmberger	Docent, överläkare	Avdelningen för patologi och cytologi Universitetssjukhuset, Örebro
Sven-Göran Fransson	Docent, överläkare	Röntgenkliniken, Thoraxradiologiska sektionen Universitetssjukhuset, Linköping
Ludger Grote	Adjungerad professor	Sömnmedicinsk Avdelning, Lungkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Johan Grunewald	Professor	Institutionen för medicin/Lung Allergi
Karolinska Institutet/ Karolinska Universitets- sjukhuset, Solna	Med.dr., överläkare	Tema Hjärta Kärl Nya Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Susanna Kullberg	Med.dr., överläkare	Tema inflammation och infektion, ME Lung- och allergisjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Kenneth Nilsson	Med.dr., överläkare	Medicincentrum, Lung- och Allergisektionen ,Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Magnus Nisell	Med.dr., överläkare	Tema inflammation och infektion, ME Lung- och allergisjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Anders Planck	Med.dr., överläkare	Medicinkliniken, Kärnjukhuset, Skövde
Marios Rossides	Doktorand	Institutionen för medicin, Solna, Karolinska Institutet
Olof Selroos	Professor emeritus	Selroos Medical Consulting AB, Lund
Peder Sörensson	Med.dr., överläkare	Tema Hjärta Kärl. Karolinska Universitets-sjukhuset, Solna
Leif Tallstedt	Docent, överläkare	S:t Eriks Ögonsjukhus, Stockholm Karolinska Institutet, Solna
Per Wollmer	Professor, överläkare	Klinisk fysiologi och nuklearmedicin. Diagnostiskt centrum, Skånes Universitetssjukhus, Malmö

## Epidemiologi

\*\* Oppdatert januar 2021

Anders Eklund, Susanna Kullberg, Johan Grunewald, Marios Rossides, Elizabeth V. Arkema

**De siste 30 år fram til 2016** ble det ikke publisert nye epidemiologiske studier om sarkoidose basert på svensk materiale. Den siste undersøkelsen før 2016 var 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 befolkningstall 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 grisgrendte strøk i regioner relativt langt nord i landet (f.eks. Jämtland, Västerbotten), mens andre områder (f.eks. Gotland) oppviste lavere forekomst av sarkoidose (variasjon 105–278/100 000). I en studie publisert i 2020 viste Rossides et al. at forskjeller i diagnostisering og behandling av sarkoidose mellom landets ulike regioner ikke kan forklare den variasjon i prevalens som ble påvist i Arkemas studie. Forekomsten av sykdommen taler ikke for en flåttbåren smitte, idet de områdene som hadde mest flått, hadde lav forekomst av sarkoidose.

Insidensen var gjennomsnittlig 12/100 000, men også den varierte avhengig av hvor strikte kriterier man brukte for diagnosen. 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, da menn oftest fikk sarkoidose flere tiår tidligere enn kvinnene, nemlig ved 30–50 års alder. Kvinnenes sykdom debuterte i et litt bredere aldersspenn, med en alderstopp 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. 10 år høyere. En mulig forklaring kan være at det faktisk over tid har skjedd en aldersforskyvning når det gjelder sykdomsdebut. Ifølge Rossides et al. (2020) har flere individer vært i kontakt med helsevesenet i minst seks måneder før diagnosen ble registrert, og for et mindre antall individer (<10 %) antar man at den prekliniske fasen av sykdommen har pågått i flere år før diagnosen ble etablert.

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 pasienter med Löfgrens syndrom blir syke i vårmånedene dersom de er HLA-DRB1\*03-positive. De som har tilsvarende akutte kliniske bilder, men et annet HLA-oppsett, har en jevnere spredning av sykdomsdebut gjennom året.

Familær forekomst av sarkoidose har, i likhet med tvillingstudier, pekt på en genetisk komponent som øker risikoen for å få sarkoidose. Dersom man har en førstegradsslektning 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. I en studie av Rossides et al. (2018) estimerte man at 39 % av sarkoidosetilfellene i Sverige kunne forklares av arvelige faktorer, mens 61 % ble vurdert å være betinget av miljøfaktorer. Lokale opphopninger av tilfeller taler for at eksponering for et fortsatt ukjent stoff kan spille en rolle. Hvilken betydning genetikken har sammenlignet med andre faktorer, er ennå gjenstand for studier.

I et arbeid som ble publisert i 2008, presenterte Rossides et al. en registerstudie av drøyt 8000 sarkoidosepasienter og ti ganger flere kontroller. De fant her at risiko for prematur død var økt ved sarkoidose. For de pasientene som, antagelig på grunn av alvorlig sykdom, fikk medikamentell behandling mot sarkoidose fra diagnosetidspunkt, var mortaliteten 2,3 ganger høyere enn i den øvrige befolkningen etter at man hadde tatt hensyn til alder, kjønn og sosioøkonomisk status.

### Referanser

- Hillerdal, G., Nöu, E., Osterman, K., Schmekel, B. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130:29–32.
- 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, E.V., Grunewald, J., Kullberg, S., Eklund, A., Askling, J. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur Respir J.* 2016;48:1690–9.
- Rossides, M., Grunewald, J., Eklund, A., Kullberg, S., Di Giuseppe, D., Askling, J. et al. Familial aggregation and heritability of sarcoidosis: a Swedish nested case-control study. *Eur Respir J.* 2018;52:1800385.
- Rossides, M., Kullberg, S., Askling, J., Eklund, A., Grunewald, J., Arkema, E.V. Sarcoidosis mortality in Sweden: a population-based cohort study. *Eur Respir J.* 2018;51:1701815.
- Rossides, M., Kullberg, S., Eklund, A., Grunewald, J., Arkema, E.V. Sarcoidosis diagnosis and treatment in Sweden: A register-based assessment of variations by region and calendar period. *Respir Med.* 2020;161:105846.

# Immunologi og patogenese

\*\* Oppdatert januar 2021

Johan Grunewald

**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 infeksøst agens. I dag mener man at sarkoidose rammer individer med en predisponerende genetisk bakgrunn, som eksponeres for et ukjent stoff eller kombinasjon av stoffer. I senere år har man i økende grad betraktet sarkoidose som en overgripende diagnose som sannsynligvis inkluderer flere distinkte undergrupper av pasienter. Et godt eksempel er Löfgrens syndrom (LS), som oppviser de klassiske kliniske manifestasjonene knuterose og tendovaginit/ankleddesartritt i forbindelse med akutt sykdomsdebut, ofte med feber og med tydelig forstørrede hiluslymfekjertler på røntgen thorax. En stor majoritet av LS-pasientene har HLA-DRB1\*03-allelen som er sterkt assosiert med god prognose. I en bredt anlagt studie med analyse av en betydelig mengde genvarianter, med hensikt å identifisere risikovarianter ved LS, så man en stor andel helt separate genvarianter. Dette gir støtte til hypotesen at LS utgjør en egen sykdom.

Kronisk berylliose er en tilstand som oppstår etter at individer med bestemte HLA-varianter (HLA-DPB1\*02) har blitt eksponert for beryllium, ofte i forbindelse med arbeid i industrier med framstilling av for eksempel datamaskin-komponenter. På grunn av de mange likhetene mellom sarkoidose og berylliose, så vel kliniske som radiologiske og labmessige (kan ha økt ACE-aktivitet), har berylliose tidligere ofte vært feildiagnostisert som sarkoidose. Nå kan tilstanden påvises relativt enkelt med en ganske ukomplisert in vitro-test (jf. quantiferontest ved mistanke om tb).

Sykdommen betraktes ikke som smittsom, selv om det har vært rapportert høy frekvens av sarkoidose blant helsepersonell, og kasuistikker har vist at sarkoidose kan overføres med transplanterte organer. Epidemiologiske studier har påvist assosiasjoner mellom sarkoidose og eksponering for visse stoffer i arbeidsmiljøer som landbruk og ved eksponering for visse stoffer (insekticider). I forbindelse med World Trade Center-katastrofen ble det rapportert om et kraftig økt antall sarkoidosetilfeller.

Boeck beskrev allerede i 1905 sarkoidose som en bakteriell sykdom med store likheter med tuberkulose. Litteraturen omkring mykobakteriers rolle ved sarkoidose er imidlertid langt fra entydig. En metaanalyse med hensikt om å vurdere rapporter som har studert en mulig rolle for mykobakterier ved sarkoidose, fant omkring 10 ganger større sjanse for å identifisere DNA fra mykobakterier ved sarkoidose, sammenlignet med kontrollen. Antibiotika hjelper imidlertid ikke ved sarkoidose. Det spesielle funnet av ansamlede CD4+ T-hjelperceller i lunge passer godt inn i bildet av sarkoidose som en sykdom forårsaket av en mikroorganisme. Ansamlingen av disse T-cellene blir nå brukt som støtte for å stille korrekt diagnose. Dersom den forhøyede CD4/CD8-kvotienten i BAL overstiger 3,5, er sannsynligheten for at pasienten har sarkoidose >90 %. Til tross for mange studier som har forsøkt å identifisere en form for mikroorganisme ved sarkoidose, har man ikke lyktes i å identifisere eller dyrke

fram noe mikrobiologisk agens. Ikke heller ved å analysere det såkalte mikrobiomet har man lyktes med å påvise noe sarkoidosespesifikt agens. Store mengder av T-celler som er spesifikke mot ett eller et fåtall spesielle stoffer, har vært påvist i BAL-væske fra sarkoidosepasienter, men ikke hos kontrollen. Disse T-celler studeres nå i detalj for å identifisere deres spesifisitet, for på den måten å finne et «sarkoidose-agens». Spesielt ett stoff, enzymet mKatG, har kunnet identifiseres i vevsprøver fra sarkoidosepasienter, blant annet med massespektrometri. Dessuten er det rapportert immunaktivitet mot mKatG hos omtrent halvparten av pasientkohorter i så vel USA som i Sverige. Hypotesen er at mKatG er et vanskelig nedbrytbart stoff som blir igjen i kroppen etter eksponering for mykobakterier, og at disse – muligens i forbindelse med en annen, mer immunaktiverende eksponering, slik som øvre luftveisinfeksjon eller støveksposering – initierer en immunrespons som leder til den typiske granulomdannelsen via aktivering av makrofager og T-hjelperceller. Proteiner fra Cutibacterium acnes (tidligere Propionibacterium) har i gjentatte studier vært påvist i vevsmateriale (for eksempel i lymfeknuter) fra sarkoidosepasienter, og har også vært foreslått som et mulig etiologisk mikrobiologisk agens. I Sverige har det vært presentert funn som taler for at flåttbårne bakterier som Rickettsia helvetica skulle kunne forårsake sarkoidose, men disse funn er ikke verifisert.

Ved siden av mikrobiologiske årsaker til sarkoidose har betydningen av autoimmunitet i økende grad vært diskutert, det vil si når immunforsvaret sikter feil og begynner å angripe kroppseget vev. Ved analyse av de stoffene som presenteres via HLA-molekyler på antigen-presenterende celler, har man påvist at blant annet et cytoskjelettalt protein, vimentin, passer perfekt inn i T-cellens reseptor for antigen på den ene siden og HLA-reseptoren (DR3) på den andre. I andre studier er det vist at vimentin, som er et kjent antigen ved SLA og RA, kan stimulere T- og B-celler til immunaktivitet hos sarkoidosepasienter, men ikke hos kontrollen. Disse funnene støtter tanken om at sarkoidose er en autoimmun sykdom der eksponering for et eksogent sarkoidoseutløsende stoff via krysreaktivitet skulle kunne lede til angrep mot et kroppseget stoff som oppviser likheter med det opprinnelige utløsende stoffet. Sannsynligvis spiller flere faktorer inn for å utløse en patologisk reaksjon.

Ved stimulering av immunforsvaret aktiveres og prolifererer særlig T-lymfocytter og makrofager i alveolene, som leder til den typiske alveolitten med den for sarkoidose karakteristiske forhøyede CD4/CD8-kvotienten i BAL-væske. Ennå ukjente stoffer presenteres for T-lymfocytene av HLA-molekyler på antigenpresenterende celler, slik som dendritiske celler, B-celler og makrofager, hvorved en spesifikk immunrespons initieres. Detaljerte analyser av T-cellerreseptoren (TCR), som hjelper T-lymfocytten til å gjenkjenne antigen, viser at disse i noen tilfeller har et meget begrenset repertoar på T-lymfocytter i BAL-væske, men ikke i blod. Dette stemmer bra med hypotesen om stimulering av ett eller et fåtall stoffer (antigen) lokalt i lungene.

Den selektive rekrutteringen av aktiverte og antigenspesifikke lymfocytter til lungene skulle muligens kunne forklare den nedsatte cellulære immunresponsen som gjenspeiles i den utslukkede PPD-reaksjonen som er typisk for sarkoidose. Samtidig anses en overdreven immunreaksjon, som normalt ville blitt undertrykket av regulatoriske T-celler og dempende cytokiner, å lede til en eskalerende inflammatorisk reaksjon med utvikling av granulomer og vevsskade. Blant aktiverende cytokiner bemerkes spesielt INF $\gamma$  og TNF $\alpha$ , som begge har stor betydning for granulomdannelsen. Sistnevnte er av betydelig interesse, ikke minst med tanke på de nylig utviklede TNF $\alpha$ -hemmere som i dag brukes terapeutisk ved behandlingsrefraktær sarkoidose.

Studier pågår for i detalj å kartlegge hvordan behandling med TNF $\alpha$ -antistoffer påvirker cellene som er ansamlet i lungene. Ved å studere begrepet «T-celle-plastisitet» har man funnet at såkalte Th1-celler kan differensiere til Th17-celler, som særlig produserer IL-17 med betydning for forsvar mot luftveisinfeksjoner. Disse Th17-cellene spiller sannsynligvis også en rolle ved sarkoidose. I noen tilfeller differensierer T-cellene videre til Th17.1-celler, som man mener er ansvarlige for en anseelig del av den store mengden INF $\gamma$  som er sentral ved granulomdannelse. Forekomsten av disse Th17.1-cellene har vekket stor interesse, ikke minst på grunn av rapporter om at de kan kobles til pasientens prognose. T-regulatoriske celler har på den annen side til oppgave å dempe immunrespons. De synes å ha en nedsatt funksjon ved sarkoidose, noe man anser å kunne bidra til en forstyrret balanse i immunforsvaret, med en hyperaktiv immunrespons lokalt i lungene som resultat

Granulomene er som regel ikke nekrotiserende og består av en ansamling strukturelle celler av ulik differensieringsgrad, såkalte epiteloidceller. Flerkjernede kjempeceller utgjør et karakteristisk funn. Granulomenes T-celler, mest av CD4+-type, synes ofte som en randsone omkring selve granulomene. Celler i granulomene overproduserer ACE, noe som leder til økt ACE-aktivitet i blod. Det siste skrittet i den immunpatogenetiske prosessen er fibrosedannelse. Den mener man utgår fra granulomene. Faktorer som begunstiger fibroseutvikling, inkluderer for eksempel høy konsentrasjon av TNF $\alpha$ , som kan påvises i BAL-væske. Også kjemokinet CCL18, som produseres av makrofager, antas å stimulere fibroblaster til aktivering, matriksdannelse og fibrosedannelse. TGF $\beta$  har derimot en immundempende funksjon, og man har satt høy konsentrasjon av dette i sammenheng med tilfriskning.

## Referanser

- 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): 713–9.
- 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): 120–3.
- Hunninghake, G.W., 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): 149–73.
- Gupta, D., Agarwal, R., Aggarwal, A.N., Jindal, S.K. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. Eur Respir J 2007; 30(3): 508–16.
- Grunewald, J. and Eklund, A. Role of CD4+ T cells in sarcoidosis. Aspen Lung Conference, Aspen, USA: "Immunologic diseases of the Lung" Proceedings of the American Thoracic Society (PATS) 2007; 4(5):461–4.
- Chen, E.S., Wahlstrom, J., Song, Z., Willett, M.H. et al. T cell responses to mycobacterial catalase-peroxidase profile a pathogenic antigen in systemic sarcoidosis. J Immunol 2008; 181(12): 8784–96.
- Karakaya, B., Kaiser, Y., van Moorsel, C.H.M. and Grunewald, J. Review: Löfgren's syndrome: Diagnosis, Management, and Disease Pathogenesis. Semin Respir Crit Care Med 2017 Aug;38(4):463–76.
- Miedema, J., Kaiser, Y., Broos, C., Grunewald, J., Kool, M. Review: Th17-lineage cells in Pulmonary Sarcoidosis and interstitial lung diseases: Friend or Foe? J Autoimmunity 2018 Feb;87:82–96.
- Kaiser, Y., Eklund, A. and Grunewald, J. Review. Moving target: shifting the focus to pulmonary sarcoidosis as an autoimmune spectrum disorder. Eur Respir J 2019 Jul 11;54(1).
- Grunewald, J., Grutters, J., Arkema, E., Saketkoo, L.A., Moller, D. and Müller-Quernheim, J. Sarcoidosis. Nature Reviews Disease Primers 2019 Jul 4;5(1):45. doi: 10.1038/s41572-019-0096-x.

## Genetikk

Johan Grunewald

### Så vel arv som miljø har betydning for utviklingen av sarkoidose.

For eksempel løper røykende individer med visse genvarianter betydelig større risiko for å få sarkoidose enn det den arvelige disposisjonen og røykingen gir opphav til hver for seg. Mange, og med tiden stadig mer avanserte, teknikker har vært brukt for å kartlegge genetikken ved sarkoidose. Det er beskrevet usedvanlig sterke assosiasjoner mellom noen HLA-varianter og sykdom. Sarkoidose er ansett for å være en genetisk «kompleks» sykdom, det innebærer at genvarianter hver for seg ofte oppviser ganske svake assosiasjoner med sykdommen. Dersom det imidlertid samtidig forekommer flere genvarianter som har sammenheng med sykdommen, kan den sammenlagte assosiasjonen bli sterk.

At den genetiske bakgrunnen er betydningsfull, finner støtte i den tendensen til familær opphopning vi kan observere, samt i det faktum at sykdommen har ulike ytringsformer hos ulike etniske grupper. For eksempel har den afroamerikanske folkegruppen i USA en flere ganger høyere insidens enn den hvite. Sykdomsbildet er også forskjellig i ulike etniske grupper. Skandinaver får oftere Löfgrens syndrom med knuterosen (kvinner) og/eller ankelledsarrtritt (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, så vel som studier av familær utbredelse av sarkoidose, gir også belegg for en genetisk komponent. I en studie av totalt 210 tvillingpar der ett 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 5 ganger økt risiko for sykdommen dersom noen i familien hadde sarkoidose, og lignende resultater er nylig rapportert i Sverige.

Gener som er viktige for utvikling av sarkoidose, er først og fremst lokalisert til den såk. MHC-regionen (major histocompatibility). MHC-genene, som hos mennesker kalles HLA-gener (humane leukocyt-antigener), kan inndeles i HLA-klasse I (HLA-A, -B, -C) og HLA-klasse II (HLA-DR, -DP, -DQ). 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 likevel å oppvise 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, 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 assosiere DRB1\*14 til et mer kronisk sykdomsforløp. Det er rapportert en sterk sammenheng mellom DRB1\*04 og Heerfordts syndrom (HS) og 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 kan medføre en meget distinkt sykdomsutvikling (se faktarute i kapittelet Naturalforløp og prognose). Ved HLA-typing av pasientene kan man altså identifisere pasienter med økt risiko for kronisk sykdom. Dette kan være av verdi ved oppfølgingen og for vurdering om hvorvidt det er nødvendig å behandle.

\*\* Oppdatert januar 2021

Også andre gener som er viktige for at en inflammatorisk respons oppstår, slik som tumor necrosis factor (TNF) og lymfotoksin (LT), er lokalisert i den såkalte MHC-regionen, noe som kompliserer tolkningen av funnene. Ved fenomenet «linkage disequilibrium» (LD, på norsk «koblingslikevekt») som innebærer at nærliggende genvarianter oftere arves samlet enn om hvert enkelt gen skulle arves helt slumpmessig. Det kan da være vanskelig å avgjøre hvilken av de ulike genvariantene som arves samlet, som er assosiert med sykdommen.

BTNL2 koder for et kostimulerende molekyl, som er viktig for interaksjonen mellom antigenpresenterende celler og T-celler 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-kompleksene, er det likevel fortsatt diskutert hvorvidt de rapporterte assosiasjonene med BTNL2s genvarianter skyldes BTNL2s nedsatte funksjon eller om assosiasjonene i virkeligheten skyldes den nære koblingen til HLA (ved LD).

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.

En vanlig teknikk for å studere genetikkens betydning ved ulike sykdommer, inklusive sarkoidose, er en såkalt «genome wide association study» (GWAS). En variant er immunochip, som særlig inkluderer gener som har vist seg betydningsfulle i forbindelse med autoimmunitet. De genvarianter som kartlegges, såkalte SNP (single nucleotide polymorphism), finnes utspredd over hele genomet og inkluderer også dem som ligger inni og mellom gener, og som kan være helt betydningsløse. For tiden benyttes «whole exome sequencing» (WES), som lokaliserer genvarianter lokalisert til eksoner som koder for protein. Genvariantene kan da ikke bare assosiere til sykdom, men også ha funksjonell betydning. Flere studier som benytter disse teknikkene, kommer til å bedre forståelsen for inflammatoriske «pathways» som er viktige ved sarkoidose, og også være til hjelp i klinikken for å forutse pasientens prognose og for å identifisere nye mål for immunmedierende behandlinger.

#### Referanser

- Pietinalho, A., Ohmichi, M., Hiraga, Y., Lofroos, A.B., 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): 159–66.
- Newman, L.S., Rose, C.S., Maier, L.A. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336(17): 1224–34.
- Schurmann, M., Lympny, P.A., 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): 861–4.
- Rybicki, B.A., Kirkey, K.L., Major, M. et al. Familial risk ratio of sarcoidosis in African-American sibs and parents. *Am J Epidemiol* 2001; 153(2): 188–93.
- 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, K.O. et al. Heredity in sarcoidosis: a registry-based twin study. *Thorax* 2008; 63(10): 894–6.
- Grunewald, J., Eklund, A. Löfgren's syndrome: HLA strongly influence the disease course. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 307–12.
- 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): 1151–7.
- Grunewald, J., Grutters, J., Arkema, E., Saketkoo, L.A., Moller, D. and Müller-Quernheim, J. Sarcoidosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019 Jul 4;5(1):45. doi: 10.1038/s41572-019-0096-x.

## 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 tilheler 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 aktiviseres i eksaserbasjoner. Pasienter med Löfgrens syndrom med ovenstående HLA- type får sjelden (-3-4%) tilbakefall i sarkoidose. Derimot residiverer 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 parenchyminfiltrater

##### Fremre uveitt (iridosyklitt)

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

#### Faktarute 2. Smygende sykdomsdebut

Tretthet  
Hoste  
Lavintensiv brystsmerte  
Vekttap  
Dyspné

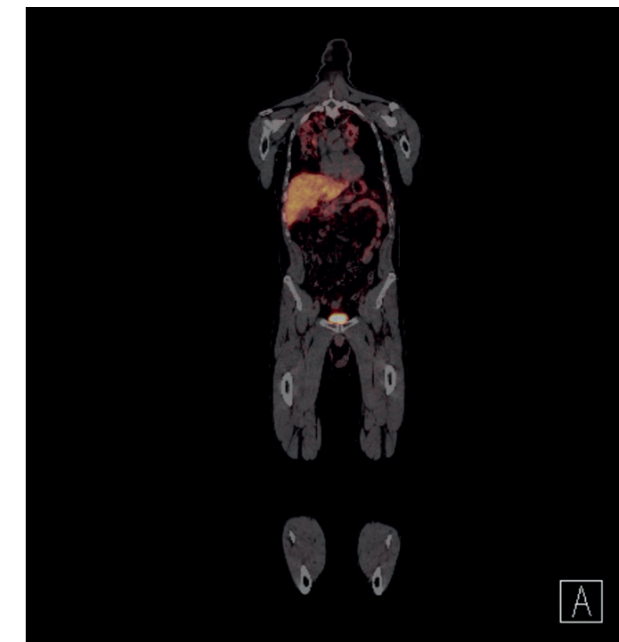
Sarkoidoseengasjement av luftveier og lunger gir sjelden påtagelige funn ved fysisk undersøkelse med auskultasjon. Et unntak er ved obstruktive prosesser der fremmedlyder kan forekomme, og sekretoriske pipelyder høres. Knatrelyder kan oppstå ved mer avansert fibroseutvikling, men er på ingen måte like 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 Naturalforløp og prognose). CT thorax kan av og til supplere bildet, men behøver normalt ikke brukes for å følge et ukomplisert forløp (se avsnitt 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
  - Ultralydveiledede punksjoner (EBUS eller EUS) av intrathorakale lymfeknuder
- I utvalgte tilfeller gjøres (dersom ovenstående ikke har gitt diagnose)*
- VATS (video-assisted thoracoscopic surgery)
  - Åpen lungebiopsi
  - Mediastinoskopi

**Bronkoskopi** bør utføres ved indikasjon på sarkoidose for å skape en oppfatning om endobronkialt 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 omgivende fibrotiserende prosesser, omgivende forstørrede lymfeknuder 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.

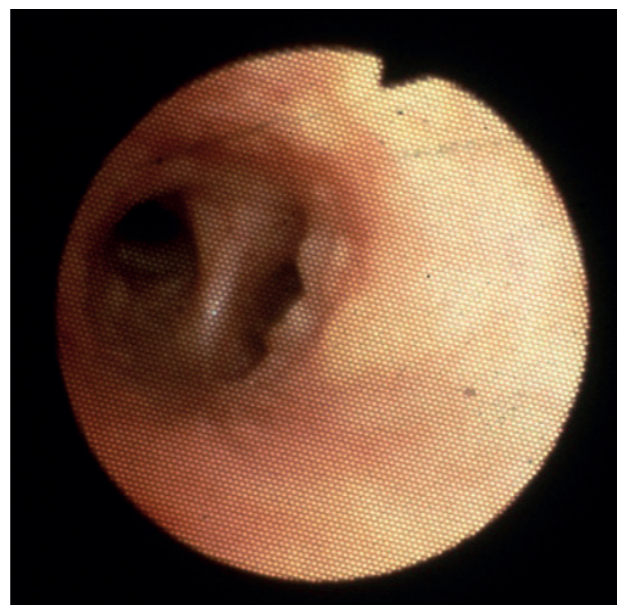
Sarkoidoseengasjement av de øvre luftveiene, supraglottisk, er ikke vanlig, men ses hos ca 5 % av alle pasienter. Granulomatøse forandringer kan vise seg som gulhvite flekker eller opphøyninger i neseslimhinnen. Mer uttalt er kanskje forandringene ved lupus pernio, og da er det også beskrevet destruksjon av neseskinneveggen. 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 sekretstagnasjon. Det gjelder spesielt om de er uttalte eller multiple.

#### Sarkoidose i lungeparenkymet

En effekt av mer uttalt sarkoidose med fibrosedannelse og derav følgende skrumpning, er dannelsen av traksjonsbronkiektasier. Hos en del pasienter oppstår kaviteter, og de koloniseres ikke sjelden av Aspergillus.



Bilde 2. Endobronkiell sarkoidose med plakkdannelse

Av og til dannes sopp-baller, aspergillom, i kavitetene, 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 aspergillusinfeksjon, kan antifungal medisiner og til være effektiv. Ved residiverende hemoptyser bør pasienten behandles med Cyklokapron, og diskusjon bør føres med radiolog om muligheten for å «coile» blodkar. Aspergillusinfeksjon 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 behandelende lege overveier alternative diagnoser.

Heldigvis gir sykdommen seg ofte 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 lymfeknuder
- Forstørrede fremre mediastinale lymfeknuder
- Anemi
- Pleuravæske
- Nattsvette
- 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 – Ekstrapulmonale

Anders Eklund

### Sarkoidose er en granulomatøs inflammatorisk

systemsykdom, der lungeengasjement foreligger hos minst 90 % av alle pasienter, men ekstrapulmonale 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, facialisparese og fremre 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. Milt- og benmargforandringer 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 presipitater 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. iridnoduli. 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 perler på en snor.

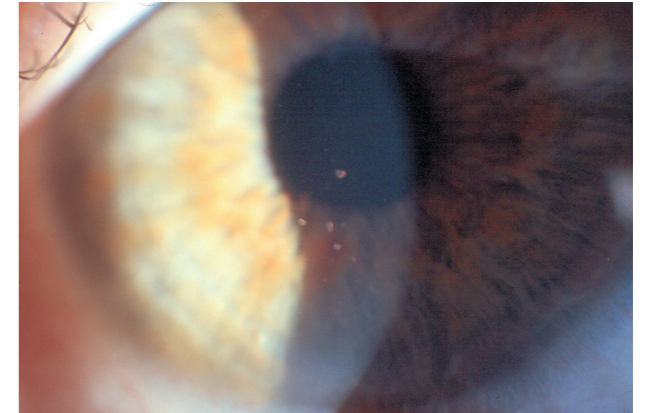
Normalt er det en barriere for celler i retinas pigmentepitel og i de retinale karene, men en betennelse her leder til en skade på denne blod-retinabarrieren, med opalescenser i glasslegemet som resultat. Pasienten opplever dette som svarte flekker eller områder i synsfeltet, eller nedsatt synsskarphet.

### Retinal vaskulitt

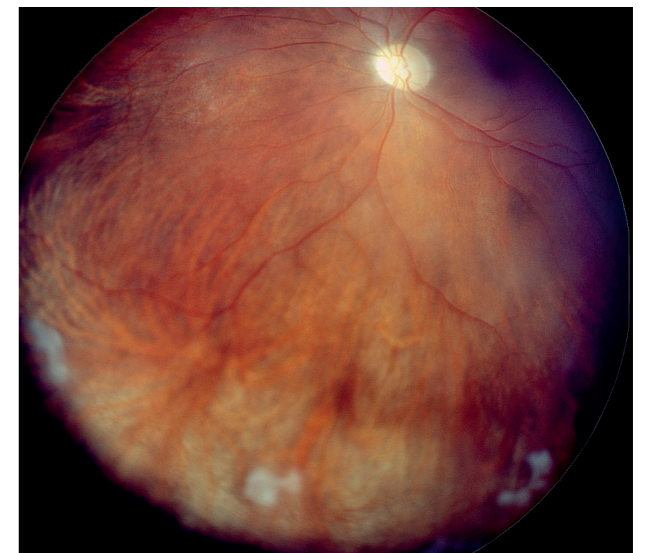
Et vanlig funn ved sarkoidose er vaskulitt, som i praksis alltid forekommer på venesiden. Oftalmoskopisk ses vaskulitten som en utforing av venen, noen ganger som såk. «candle wax dripping». Vaskulitten kan lede til nydannelse av retinale kar, som lett kan blø ut i glasslegemet (Bilde 3).

### Multiple koroidale perifere lesjoner

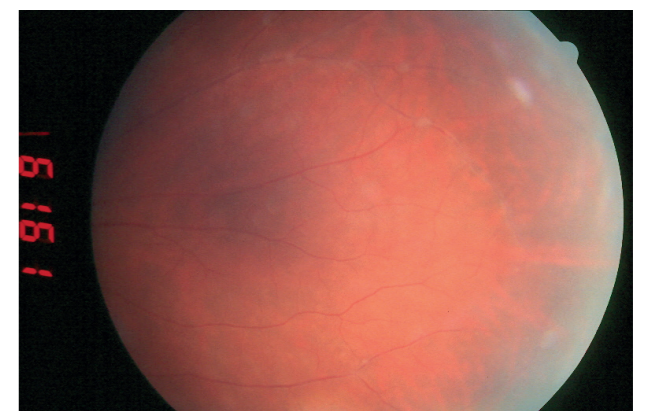
Lesjonene ses som lyse flekker subretinalt (Bilde 4), og disse er til å begynne med diffust avgrenset og kan være vanskelige å oppdage. Fluoresceinangiografi kan av og til være til hjelp for å påvise disse granulomene. Senere atrofierer granulomene, og står da igjen som skarpt avgrensede og delvis pigmenterte 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

### 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. Facialispårese er vanligst, forekommer hos 25-50 %, og er oftest ensidig, men kan være bilateral (ca. 30 %). Isolert facialispårese har god prognose. Optikuspåvirkning er den nest vanligste kranialnerveaffeksjonen. Symptomene kan også simulere hjernetumor med krampes, hodepine eller dobbeltsyn (hjernerstammepåvirkning). 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 opptrer 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: krampes, 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.

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

### 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.

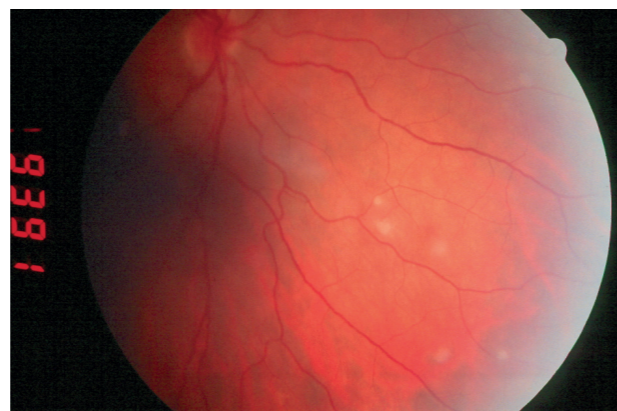
Bakre uveitt behandles med peroral terapi når synet er påvirket. Lettere tilfeller med moderate glasslegemeskyer og fravær av maculødem trenger altså ikke behandling; de må bare observeres. Ved signifikant synspåvirkning må systemisk behandling overveies. Systemterapi kan selvsagt være indisert av samtidige lungeforandringer eller andre sarkoidosemanifestasjoner, men noen ganger er øyeforandringene alene indikasjon for terapi. I første rekke gis steroider, initialt vanligvis 60 mg i nedtrappende 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. Ikke alle pasienter responderer 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. Uopplaget og ubehandlet kan de lede til kroniske forandringer med blindhet som resultat. Sarkoidosepasienter med symptomer fra øynene bør undersøkes av øyelege. Symptomer som kan vekke mistanke om øyeengasjement, er f.eks. episoder av røde øyene og forekomst av svarte prikker og tåkesyn.



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 sarkoidose med manifestasjoner fra flere organ, bør gjennomgå rutinemessig øyeundersøkelse. Behandling skjer i samråd med øyelege.

### 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.



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

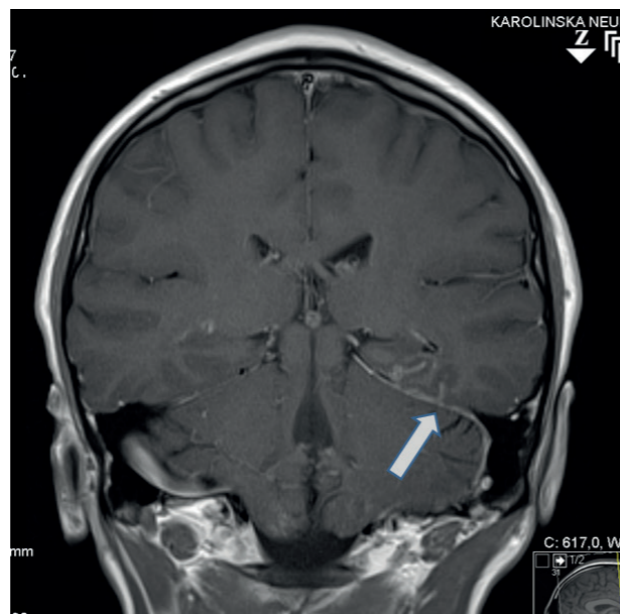
Før behandling påbegynnes, bør tuberkulose være utelukket. Nevrosarkoidose bør prinsipielt alltid behandles, men ettersom sykdommen er uvanlig, mangler prospektive dobbeltblinde terapistudier. Grunnbehandlingen er 40-60 mg prednisolon daglig, dvs høyere dose enn ved kun behandlingstrengende lungesarkoidose. 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 langsomt. Tillegg av bisfosfonater skal gis ved langvarig kortisonbehandling såfremt ikke kalsium-metabolismen 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 universitetssjukhuset 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 neurofysiologisk med kvantitativ sensibilitetstesting. Dersom nye lesjoner 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.

Ung mann som ble syk med konsentrasjonsvansker og absensanfall, med dynamikk som ved temporalappsepilepsi (økende ubehagsfølelse, ubehagelig luktsensasjon, minuttlange absenser, deretter normal).



Bildeeksempel nevrosarkoidose

Pasienten hadde debutert med lungesarkoidose to år forut for debuten av absensanfall. S-ACE var forhøyet, men likvorprøver normale. MR hjerne viser kontrastoppladning i meninger rundt venstre temporallapp og cerebellum (se pilen). 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 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 sarkoidose-manifestasjoner, 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 till år senere. Hos andre pasienter opptrer hudlesjonene først etter lengre tids sykdom.

### Patologi

Ved typisk erythema nodosum (EN) med utbredelse overveiende 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 till at diagnosen sarkoidose kan sikres. Disse forandringene kan ha meget varierende utseende. Biopsiene viser epiteloidecellegranulomer uten nekroser, og med varierende mengde fibrose. Det er som alltid ved sarkoidosediagnostikk vesentlig å utelukke andre årsaker till granulomdannelse, for eksempel soppinfeksjon eller fremmedlegeme.

### Klinisk bilde

De dominerende tegnene på EN, som oftest er en del av Löfgrens syndrom, er initialt blårøde flekkformede, ømme, varmemeførkede 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, bilateralt forstørrede hiluslymfeknuter med eller uten nodulære parenkymfiltrater, ankelartritt og/eller tendovaginit) bør mistanken om sarkoidose være sterk.

Andre sarkoidoserelaterte forandringer kan være meget mer diskrete 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.



Fig.1. Erythema nodosum – knutrosen.

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



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

opptre.

Makulopapuløse og nodulære lesjoner er en vanlig form av spesifikke hudforandringer. De er vanligvis rødbrune/ purpurfargede, 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 teleangiektasier i. De har en tendens til å bli værende, og kan være kosmetisk skjemmende.

Arrosarkoidose. 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 misfarging. 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.

Hudforandringer og andre sarkoidosemanifestasjoner har også



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).

blitt observert i forbindelse med interferon- $\alpha$ -behandling, ofte kombinert med ribavarin eller amantandin 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. Dersom EN er en del i Löfgrens syndrom, kan imidlertid syndromet som sådant 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 bieffekter, 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 hydroksyklorokin 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 ekstrapulmonale manifestasjoner foreligger det også enkelte rapporter om effekt av infliximab ved hudsarkoidose. 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

### Innledning

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 obduksjonsmaterialer av pasienter med sarkoidose er det rapportert at ikke nekrotiserende epiteloidecellegranulomer finnes i hjertet hos nærmere 25 % av pasientene. Andelen pasienter med klinisk påvist hjerteengasjement 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 ventrikel (LVEF) utgjør en vesentlig prediktiv indikasjon på sykdommens alvorlighetsgrad. Moderne bildeframstillingsteknikker som MR (magnetresonansteknikk) og FDG-PET/CT (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 scenariet 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.

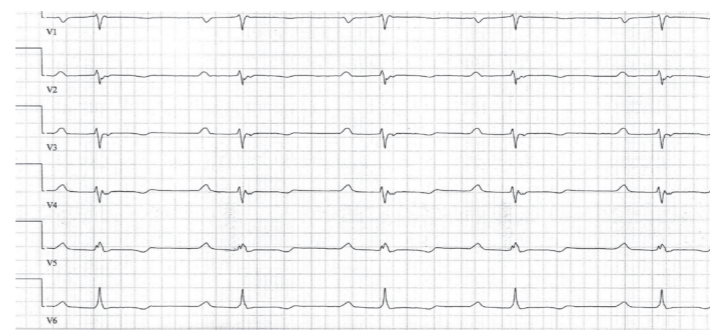
### Utredning/diagnostikk

#### Røntgen thorax

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

#### 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. Hos pasienter med hjertesarkoidose foreligger det en høyere insidens av EKG-forandringer, grenblokk, AV-blokk, sinusbradykardi, atrie- og ventrikkelektropiske slag, og dessuten av patologiske Q-bølger og uspesifikke STT-forandringer. Det bør likevel bemerkes at EKG-forandringene ikke er spesifikke for sarkoidose. Et helt normalt EKG hos en pasient med sarkoidose, uten kardielle symptomer, utelukker derimot



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

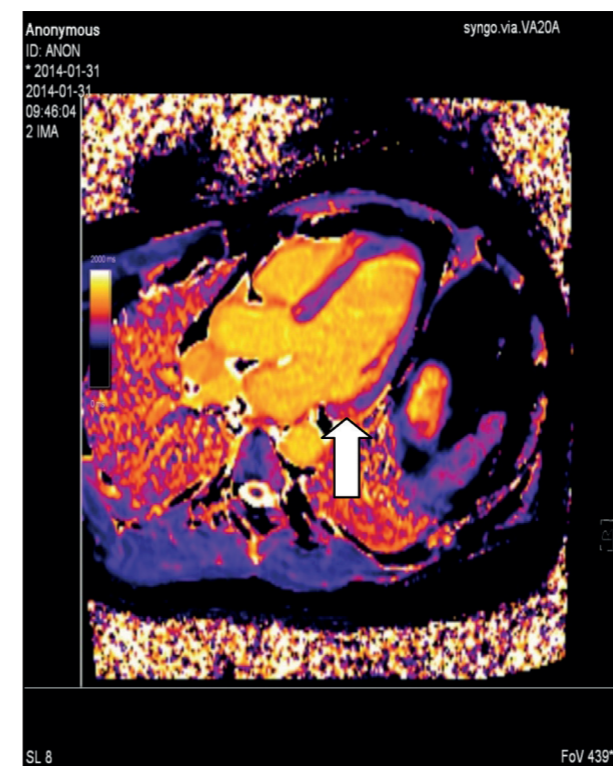
langt på vei et klinisk relevant hjerteengasjement. Derimot bør en pasient som har rapportert symptomer forenlige med hjertesarkoidose utredes videre, selv om hvile-EKG er normalt.

#### 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 veggykkelse. Sistnevnte er gjerne lokalisert basalt, og i sjeldne tilfeller utvikles aneurisme. 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



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

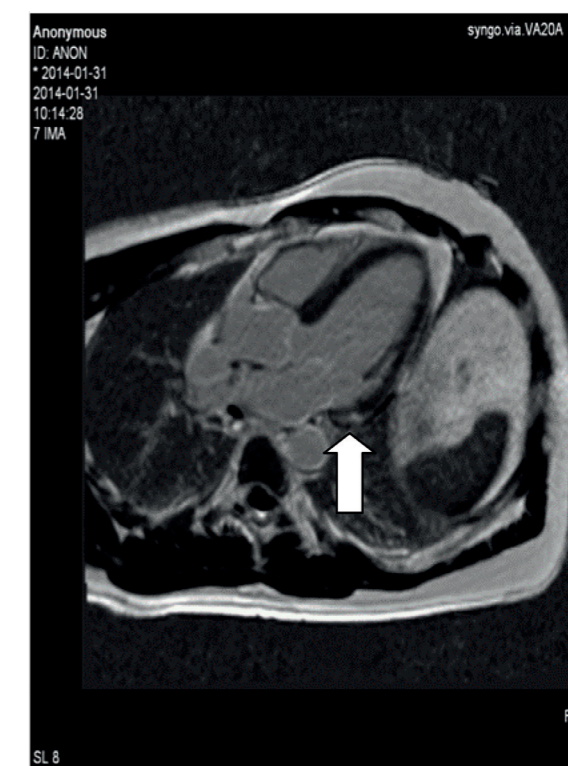
strålebelastning, samt at den er forholdsvis billig og lett kan gjentas. Denne utgjør også et bra alternativ eller supplement ved oppfølging under pågående behandling.

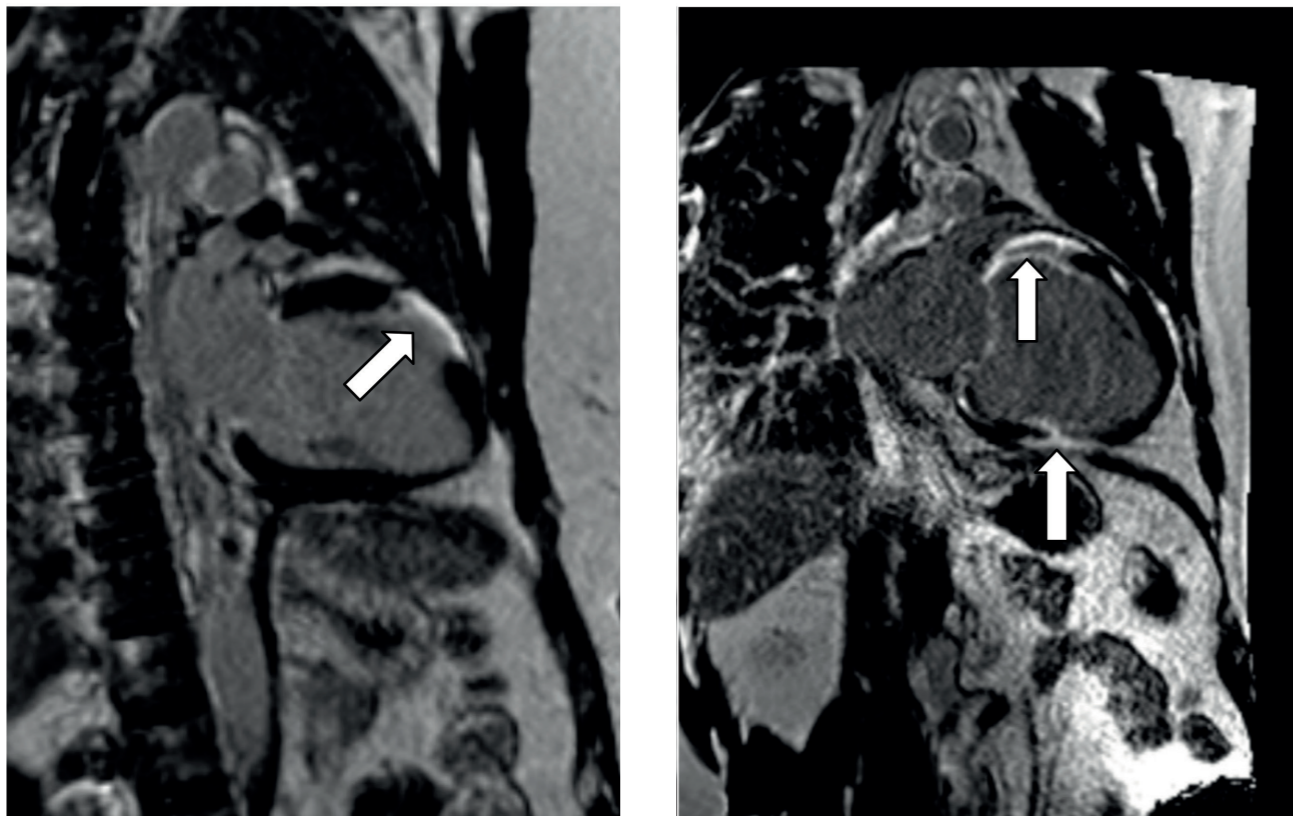
#### Arbeids-EKG

Kan ha en viss differensialdiagnostisk verdi, og gi opplysning om arytmidens 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 ventrikel. 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 ventrikelseptum 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 kammer. En annen stor fordel med MR-teknikken er at den enkelt kan





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

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.

#### 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.

#### Myokardbiopsier

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 ventrikel. 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 granulomasse og/eller aktivitet, men relaterer ganske dårlig til andre utfallsparametre som røntgen thorax og lungefunksjon. ACE-verdien synker under kortisonbehandling, og normaliseres av ACE-hemmere. Økt ACE-aktivitet er heller ikke 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 forhøyede 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 forhøyede 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 væskedrivende 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 verdier 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 forhøyede 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 viktig markør er IL-2R, som secernerer av 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

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 kardiomyopati eller rytmeblokkering
  2. LVEF < 40 % uten annen forklaring
  3. persisterende VT (spontan eller indusert) uten annen forklaring
  4. AV blokk II eller III
  5. LGE-forandringer på MR hjerte, forenlig med hjertesarkoidose
  6. flekkvist opptak på FDG-PET/CT forenlig med hjertesarkoidose

#### OG

(C) andre årsaker til hjertepåvirkning vurderes som usannsynlig

LVEF – left ventricular ejection fraction;  
LGE – late gadolinium enhancement

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.

**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 ventrikeltakykardi. 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 oppfølging 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 normalt 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 heller ikke 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
- ektopiske VES eller kort selvterminerende ventrikulærarytmi
- ikke selvterminerende ventrikulær arytmi
- dysfunksjon av venstre ventrikel

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 omfatning, 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 immundempende 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.

#### Rytmeregulering

Dersom det foreligger indikasjon for pacemaker pga. rytmeforstyrrelser, anbefales oftest ICD, etter som pasientene løper en betydelig risiko for VT-anfall. 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 medikamentell antiarytmisk behandling. Risikoen for residiverende VT er betydelig.

#### ICD-implantasjon

Anbefales (Birnie et al. Heart Rhythm 2014) ved spontan persisterende ventrikulær arytmi og tidligere hjertestans, 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 induseres.

#### 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 ventrikkel og lav LVEF. Før en eventuell transplantasjon må det gjøres en grundig vurdering når det gjelder graden av samtidig lunge-engasjement.

#### 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 tropon-

in 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 ventrikkel (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 ventrikkel i 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.

ins as markers of early treatment response in cardiac sarcoidosis. Am J Cardiol 2015; 116: 960-964.

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

Al-Kofahi K, Korsten P, Ascoli C, Virupannavar S, Mirsaeidi 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

#### 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 et 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.

## 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 hydronefroze. 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 ionisert), 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 nyre-engasjement. 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-lysbestråling. Via en totrinns hydroksyleringsprosess i lever og nyrer, alternativt i bl. a. alveolære makrofager, oppstår den metabolsk aktive formen calcitriol, 1,25 (OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>. Calcitriol øker opptaket av kalk og fosfat i tarmen, stimulerer

osteoklastaktiviteten i skjelettet, og kan også nedregulere lymfocytaktivitet. Også parathyreoideaderivert hormon (PTH) og det parathyreoidea-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 parathyreoideas 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 man prøve hydroksyklorokin (200-400 mg daglig). Preparatet blokkerer den andre hydroksyleringen av vitamin D<sub>3</sub>. I litteraturen har noen tatt til orde for å forsøke antisoppmeddelet 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.

Eksposeringen for sollys på våre breddegrader, og derved eksposeringen for UV- bestråling, har sannsynligvis ganske marginal effekt på dannelsen av aktivt vitamin D<sub>3</sub>.

### Hyperkalsiuri

Hyperkalsiuri er betydelig vanligere enn hyperkalsemi, og kan påvises hos oppimot 30 % av alle sarkoidosepasienter.

Stendannelse med ledsagende symptomer, og også hydronefroze 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 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  $\gamma$ -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 et høyst uspesifikt funn, og sarkoidosediagnose bør ikke stilles alene på grunnlag av dette.

### Milt

En lett forstørret milt (ultral lyd, 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, gir opphav til nedsatt salivasjon, munntørrhet 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 ulcus, og også gi et bilde som minner om linitis plastica.

### Symptomer 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 først og 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 bronkialtreet, 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- og skjelettsystemet er intet unntak. Utviklingen og økt tilgjengelighet av radiologiske og fysiologiske metoder, magnettomografi (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 muskelpåvirkning forekommer imidlertid kun hos noen få pasienter.

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

*Kronisk myopati* er vanligst, og rammer i typiske tilfeller litt eldre kvinnelige sarkoidosepasienter 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 case rapporter 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. Lesjonene 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 forekomme 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 $\alpha$ -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 framgangsrik behandling med methotrexat og andre immundepende 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

\*\* Oppdatert januar 2021

Susanna Kullberg, Ludger Grote

### Innledning

Trøtthet er det vanligste symptomet ved sarkoidose, 50–70 % av pasientene er trøtte. Ofte brukes ordet «fatigue» for å beskrive den sarkoidose-relaterte trøttheten, som karakteriseres av energiløshet, utmattelse og kraftløshet. Å sove mer hjelper ikke.

Hittil har trøtthet mange ganger vært et oversett symptom, delvis på grunn av vanskelighetene med å måle tilstanden og fravær av definisjon. Nå finnes en validert skala, The Fatigue Assessment Scale (FAS), for å vurdere fatigue ved sarkoidose. Den består av 10 spørsmål, og maksimal score er 50 poeng (jo høyere score, desto trøttere pasient). En svensk versjon kan finnes på [www.wasog.com](http://www.wasog.com). En klinisk relevant trøtthet anses å foreligge ved score på mer enn 22 poeng.

### Etiologi

Årsaken til fatigue ved sarkoidose er multifaktorial og til en stor del ukjent. Verken lungefunksjon, radiologisk stadium eller sykdomsvarighet har vist seg å korrelere med fatigue. Symptomet består ofte tross behandling. Nedenfor er det listet opp noen faktorer som sannsynligvis har betydning for utviklingen av fatigue. Det er viktig i hvert enkelt tilfelle så godt som mulig å finne ut hva som er viktigst for nettopp denne pasientens fatigue, for å muliggjøre målrettede behandlingsinnsatser.

### Inflammasjon og cytokinfrisetting

Tross fravær av kliniske og laboratoriemessige tegn på inflammatorisk aktivitet har studier med 18 FDG-PET påvist en hypermetabolisme, som taler 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 dem uten. Cytokinet TNF- $\alpha$  formodes å ha spesiell betydning, det antas bl.a. å delta i søvnregulering og neurotransmittermetabolisme. TNF- $\alpha$  formodes også å kunne bidra til utviklingen av tynnfibernevropati, 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- $\alpha$ -hemmere har vist seg å kunne redusere både tynnfibernevropati og fatigue. Likevel hjelper ikke TNF- $\alpha$ -hemmere 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 søvnnapnesyndrom (OSAS) vist seg å være 6–8 ganger vanligere hos sarkoidosepasienter enn i normalbefolkningen; 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 drøyt 30 % symptomer på depresjon, og 40 % angir angst. Det er vanskelig å avgjøre hva som er hønen og egget. Blir pasientene deprimeret 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 deprimeret 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. Metotreksat kan gi opphav til både depresjon og døsigheit. TNF $\alpha$ -hemmere har vist seg å kunne redusere fatigue, men kan paradoksalt nok også gi opphav til både depresjon, somnolens og apati.

### «The vicious circle»

De senere år har man mer og mer rettet oppmerksomheten mot betydningen av «the vicious circle», «den onde sirkelen», for utvikling av fatigue. Sarkoidose kan ikke bare resultere i dyspne og fatigue, man har i studier også sett at pasienter med sarkoidose er svake i musklene. Kombinasjonen av fatigue, dyspne og muskelsvakhet fører til minsket fysisk aktivitet, som resulterer i enda svakere muskler, svekket kondisjon og økt fatigue.

### Sameksistens av fatigue og økt søvnighet

I en stor undersøkelse av sarkoidosepasienter rapporterte drøyt 25 % ekstrem trøtthet (ESS  $\geq$ 16, FAS  $\geq$ 35). Nærmere analyse viste at denne hos ca. halvparten var betinget av fatigue, mens den andre halvparten skyldtes patologisk søvnighet. Hos ca. 6 % sameksisterte disse to entiteter. En patologisk søvnighet på dagtid karakteriseres av f.eks. at pasienten ufrivillig faller i søvn i monotone situasjoner. Søvnmangel eller søvnfragmenterende sykdommer som søvnapne eller RLS er mulige årsaker til patologisk søvnighet. Utredning kan inkludere en søvndagbok, en langtidsmåling med bevegelsesmåler (aktigrafi) eller en objektiv søvnundersøkelse. Et hyppig brukt og validert spørreskjema er den såkalte Epworth Sleepiness Scale ([www.swedishsleepresearch.com](http://www.swedishsleepresearch.com)), som etterspør innsovningstendens ved 8 monotone situasjoner på dagtid. En summasjons-score av 11 eller flere poeng (maks 24) indikerer en klinisk relevant patologisk søvnighet som bør foranledige en mer systematisk analyse av søvn/våkenhetsmønster (søvndagbok) eller lede til mistanke om søvnapne. Velprøvde behandlingsmuligheter finnes, inklusive terapi av respirasjonsforstyrrelser, søvnmangel, RLS eller – i sjeldne tilfeller – bruk av sentralstimulantia i lav dosering.

(Overs.anm.: Norsk forening for søvnmedisin (nosm.no) har laget anbefalinger for utførelse av søvnundersøkelser, som finnes her: <http://online.fiiphtml5.com/xmiv/rwez/#p=1>.)

### TNF-alfa-hemmere

Behandling med TNF $\alpha$ -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.

### Behandling

Evidensbasert behandling av fatigue eksisterer ikke. Likevel



## Pulmonal hypertensjon ved sarkoidose

### Magnus Nisell

Pulmonal hypertensjon

Pulmonal hypertensjon

**Pulmonal 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.

Pulmonal hypertensjon

**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 kar-remodellering, 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.

Pulmonal hypertensjon

**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.

Pulmonal hypertensjon

**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.

Pulmonal hypertensjon

Ekkokardiografi er den best egnede undersøkelsesmetoden for å påvise hvorvidt PH foreligger. Det gjøres ved beregning

Pulmonal hypertensjon

Pulmonal hypertensjon

Selvfølgelig kan det også bli aktuelt med søvnhygieniske råd. Mer spesifikke behandlingsmuligheter ved søvn sykdommer inkluderer kognitiv adferdsterapi ved insomni (søvnskole), CPAP eller bittskinne ved søvnapne, og dopaminer og medisinering ved uttalte og frekvente RLS-plager som forstyrrer søvnen. Konsultasjon med søvnekspert kan være nyttig, særlig hos pasienter med fatigue og multiple organmanifestasjoner av sarkoidose eller med tydelige søvnrelaterte plager i sykehistorien.

Pulmonal hypertensjon

Pulmonal hypertensjon

#### Referanser

- Sharma, O.P. Fatigue and sarcoidosis. Eur Respir J. 1999;13(4):713–714.
- De Vries, J., Michielsen, H., Van Heck, G.L., Drent, M. Measuring fatigue in sarcoidosis: the Fatigue Assessment Scale (FAS). Br J Health Psychol. 2004;9(Pt 3):279–291.
- de Kleijn, W.P., De Vries, J., Lower, E.E., Elfferich, M.D., Baughman, R.P., Drent, M. Fatigue in sarcoidosis: a systematic review. Curr Opin Pulm Med. 2009;15(5):499–506.
- Mostard, R.L., Vöö, S., van Kroonenburgh, M.J. et al. Inflammatory activity assessment by F18 FDG-PET/CT in persistent symptomatic sarcoidosis. Respir Med. 2011;105(12):1917–1924.
- Sharma, O.P. Fatigue in sarcoidosis: incompletely understood, inadequately treated. Curr Opin Pulm Med. 2012;18(5):470–471.
- Drent, M., Lower, E.E., De Vries, J. Sarcoidosis-associated fatigue. Eur Respir J. 2012;40(1):255–263.
- Heij, L., Dahan, A., Hoitsma, E. Sarcoidosis and pain caused by small-fiber neuropathy. Pain Res Treat. 2012;2012:256024.
- De Kleijn, W.P., Drent, M., De Vries, J. Nature of fatigue moderates depressive symptoms and anxiety in sarcoidosis. Br J Health Psychol. 2013;18(2):439–452.
- Marcellis, R.G., Lenssen, A.F., de Vries, J., Drent, M. Reduced muscle strength, exercise intolerance and disabling symptoms in sarcoidosis. Curr Opin Pulm Med. 2013;19(5):524–530.
- Lower, E.E., Malhotra, A., Surdulescu, V., Baughman, R.P. Armodafinil for sarcoidosis-associated fatigue: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. J Pain Symptom Manage. 2013;45(2):159–169.
- Eklund, A., du Bois, R.M. Approaches to the treatment of some of the troublesome manifestations of sarcoidosis. J Intern Med. 2014;275(4):335–349.
- Dowman, L., Hill, C.J., Holland, A.E. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014(10):Cd006322.
- Marcellis, R., Van der Veeke, M., Mesters, I et al. Does physical training reduce fatigue in sarcoidosis? Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2015;32(1):53–62.
- Strookappe, B., Swigris, J., De Vries, J., Elfferich, M., Knevel, T., Drent, M. Benefits of Physical Training in Sarcoidosis. Lung. 2015;193(5):701–708.
- Lal, C., Medarov, B.I., Judson, M.A. Interrelationship between sleep-disordered breathing and sarcoidosis. Chest. 2015;148(4):1105–1114.
- Bosse-Henck, A., Wirtz, H., Hinz, A. Subjective sleep quality in sarcoidosis. Sleep Med. 2015 May;16(5):570–6.
- Strookappe, B., Saketkoo, L.A., Elfferich, M. et al. Physical activity and training in sarcoidosis: review and experience-based recommendations. Expert Rev Respir Med. 2016;10(10):1057–1068.
- Bosse-Henck, A., Koch, R., Wirtz, H., Hinz, A. Fatigue and Excessive Daytime Sleepiness in Sarcoidosis: Prevalence, Predictors, and Relationships between the Two Symptoms. Respiration. 2017;94(2):186–197.
- Kullberg, S., Rivera, N.V., Eriksson, M.J., Grunewald, J., Eklund, A. High-intensity resistance training in newly diagnosed sarcoidosis – an exploratory study of effects on lung function, muscle strength, fatigue, dyspnea, health-related quality of life and lung immune cells. Eur Clin Respir J. 2020;7(1):1730137.

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 er adekvat behandlet, og at andre årsaker til trøtthet er utelukket. Av ovenstående framgår at psykisk uhelse i form av depresjon og angst bør fanges opp og eventuelt behandles. Andre indremedisinske sykdommer, f.eks. thyreoideaforstyrrelser, anemi, diabetes og hjertesvikt, må også kunne utelukkes som årsak.

#### Neurostimulantia

Både metylfenidat og modafinil, legemidler som hittil er indisert for behandling av henholdsvis ADHD og narkolepsi, har vist seg å kunne redusere fatigue ved sarkoidose. Metylfenidat påvirker nevrotransmitteromsetningen, mens modafinils virkningsmekanisme for en stor del er ukjent, og de studier som hittil har vært utført, er små. Begge preparater har en rekke bivirkninger, og risikoen ved langtidsbehandling er ufullstendig kjent. På nåværende tidspunkt kan behandling ikke anbefales generelt, men det kan muligens prøves i nøye selekterte tilfeller med innslag av patologisk dagsøvnighet og helst innenfor rammen av en klinisk studie.

#### Kortikosteroider

Mot bakgrunn av at inflammasjon kan spille en rolle for persisterende fatigue, kan man prøve en lav dose prednisolon. Hvis pasienten ikke forbedres, bør behandlingen seponeres.

#### Hydroksylorokin

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

#### Fysisk aktivitet

De senere år har fysisk trening for å lindre bl.a. fatigue og forbedre livskvalitet tiltrukket seg en stadig større interesse, ikke bare ved sarkoidose. Hittil har man ikke kunnet påvise noen bivirkninger av fysisk trening. Dette er undersøkt i bl.a. en Cochrane review fra 2014 over fysisk trening og interstitiell lungesykdom. Derimot har flere studier, bl.a. på pasienter med sarkoidose, påvist at fysisk aktivitet kan lindre fatigue, forbedre livskvalitet og øke muskelstyrken. Det bør imidlertid observeres at man i de fleste studiene har benyttet submaksimal trening. I en studie fra Karolinska Universitetssjukhuset, som lot pasienter med sarkoidose anstrenge seg maksimalt, såk. høyintensiv styrketrening, så man ingen alvorlige bivirkninger. Antallet inkluderte pasienter var imidlertid lite, og alle var hjertefriske. Oppsummert skulle fysisk aktivitet kunne være en attraktiv behandling for å bryte «den onde sirkelen» med tungpustethet, fatigue og muskelsvakhet ved sarkoidose. Gitt sykdommens heterogenitet kan man ikke gi generelle råd når det gjelder fysisk trening, og flere studier trengs.

Pulmonal hypertensjon

Pulmonal hypertensjon

Pulmonal hypertensjon

Pulmonal hypertensjon

Pulmonal hypertensjon

Pulmonal hypertensjon

#### Behandling av søvnforstyrrelser

## Graviditet og sarkoidose

\*\* Oppdatert januar 2021

Elizabeth Arkema, Susanna Kullberg, Johan Grunewald, Marios Rossides, Anders Eklund

### Bakgrunn

Det har vært en fremherskende oppfatning at sarkoidose som regel ikke utgjør en alvorlig risiko for kvinnen ved graviditet og fødsel. Man har heller ikke ment at sykdommen innebærer en påtagelig økt risiko for barnet. Dette har imidlertid ikke vært basert på noe gedigent vitenskapelig grunnlag. Man har nok ofte rådet kvinner med aktiv, behandlingssøkende sykdom eller med påtagelig nedsatt lungefunksjon fra graviditet. Rådet har også omfattet kvinner med uttalt ekstrapulmonalt organengasjement i for eksempel hjerte, nyre og nervesystem. Det har også vært en oppfatning om at sykdommen i sin akutte form, Löfgrens syndrom, ikke sjelden har debutert en tid etter nedkomsten, og også at sarkoidose, etter et stille forløp under graviditeten, har tendert til å aktiviseres noe («flare-up») etter fødselen.

### Foreliggende studier

Omfattende registerstudier har nylig blitt gjennomført i Sverige for nærmere å undersøke i hvilken grad de herskende oppfatningene får støtte også når større populasjoner studeres. Undersøkelsene skaper delvis et nytt bilde av hvordan sarkoidose kan påvirke graviditet og fødsel, og hvilken risiko barnet kan løpe. Tidligere rapporter har indikert at symptomer relatert til sarkoidose har holdt seg uforandret og noen ganger til og med avtatt under graviditet, i samsvar med hva man har sett ved en del andre inflammatoriske systemsykdommer. Som kontrast finnes det likevel kasuistikkrapporter der man har sett alvorlige komplikasjoner.

I senere år har to store kohortstudier blitt gjennomført, en i USA i 2015 (Hadid et al., 678 fødsler) og en, som nevnt ovenfor, i Sverige i 2020 (Köcher et al., 182 fødsler). Kohortene har flere ulikheter. I den amerikanske utgjorde afroamerikanere omtrent 30 %, og i den inngikk mødre som hadde født flere ganger. I den svenske studien inkluderte man bare førstegangs fødende, da komplikasjonsrisikoen hos disse er høyere enn hos multipara. I den svenske studien inngikk bare kvinner med etablert diagnose før graviditeten, mens et kriterium i den andre var at diagnosen ble registrert ved utskrivelsen, noe som kan innebære at ikke alle kvinner med sarkoidose ble inkludert.

### Risiko for mor

I den svenske kohorten fant man før graviditeten en overrepresentasjon av diabetes mellitus (2,2 % mot 1,2 % i en kontrollgruppe) og av høyt blodtrykk (5,5 % mot 1,5 %). Under graviditeten fikk 9 % i sarkoidosegruppen preeklampsi/eklampsi, mot 5 % av kontrollene, med en relativ risikoøkning på 60 %. Risikoen for keisersnitt var 30 % ved sarkoidose, mot 21 % blant kontrollene. Risikokvotene ble justert for blant annet alder, BMI, røykevaner og utdanning. Ingen økt risiko forelå for post partum-blødning, placentaavløsning eller venøs tromboembolisme, og ingen dødsfall skjedde blant mødrene. I den amerikanske kohorten ble det derimot rapportert en økt risiko for post partum-blødninger, imidlertid hadde man der et betydelig mindre volum for å registrere det som blødning. I det amerikanske materialet fant man også en klart økt risiko for venøs tromboembolisme, men her kan kohortens sammensetning spille inn på flere måter. Felles for begge studier var likevel sarkoidosemødrenes økte risiko for å få preeklampsi/eklampsi, føde for tidlig og trenge keisersnitt.

### Risiko for barnet

Det foreligger en høyere risiko (11 % mot 6 % hos kontroll) for tidlig fødsel (<37 uker) dersom mor har sarkoidose. I den svenske studien var den risikoen 70 % høyere enn hos kontrollene, men ytterst få var svært premature. Det ble også påvist en noe høyere risiko for ikke-kromosomrelaterede misdannelser (6,1 % mot 3,7 %) ved sarkoidose hos mor, men det gjelder ikke hjerteforandringer. Ifølge studien synes barna ikke å ha større infeksjonstendens de første tre månedene etter fødselen.

### Medikamentell behandling

I den svenske kohorten kontrollerte man forskrivningen av legemidler fra tre måneder før og opptil et år etter graviditeten. Ingen pasient brukte metotreksat, azatioprin eller leflunomid i denne perioden, men nesten 8 % fikk forskrevet kortikosteroider på et tidspunkt. Gjennom graviditeten sank forskrivningene, for å nå et minimum de tre månedene etter forløsningsen. Lave doser kan da utgjøre en mulig forklaring på den «flare-up» som er nevnt tidligere, men som ikke pleier å resultere i en forverring sammenlignet med før graviditeten. Löfgrens syndrom har ikke en egen ICD-kode og kan derfor ikke skilles ut fra de øvrige sarkoidosetilfellene.

### Sammenfatning

Uttalt nedsatt lungefunksjon og påtagelig annet organengasjement gjør at graviditet kan være uheldig og bør overveies nøye. Dette gjelder også åpenbart aktiv og behandlingssøkende sykdom. Det synes å foreligge en noe økt risiko for graviditetskomplikasjoner for kvinner med sarkoidose. Disse bør det være mulig å håndtere dersom pasienten følges nøye opp, gjerne ved svangerskapsomsorg i spesialisthelsetjenesten. Det foreligger risiko for en noe prematur fødsel, og det er registrert noen ikke-kromosomrelaterede misdannelser hos barna, uten at disse synes å ha vært av alvorlig karakter. Pasienter som planlegger graviditet, bør informeres om dette.

### Referanser

- Selroos, O. Sarcoidosis and pregnancy: a review with results of a retrospective survey. *J Int Med* 1990; 227: 221–4.
- Bobbak, V., Neil, M., Sandra, W. Sarcoidosis in pregnancy and postpartum period. *Current Respir Med Rev* 2007; 3(1): 79–83.
- Köcher, L., Rossides, M., Remaeus, K., Grunewald, J., Eklund, A., Kullberg, S., Arkema, E.V. Maternal and infant outcome in sarcoidosis pregnancy: a Swedish population-based cohort of first births. *Respir Res* 2020. DOI 10.1186/s12931-020-01493-y
- Hadid, V., Patenaude, V., Oddy, L., Abenheim, H.A. Sarcoidosis and pregnancy: obstetrical and neonatal outcomes in a population-based cohort of 7 million births. *J Perinat Med* 2015; 43(2): 201–7.
- Arkema, E.V., Grunewald, J., Kullberg, S., Eklund, A., Askling, J. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur Respir J* 2016; 48(6): 1690–9.

## Diagnostikk

\*\* Oppdatert januar 2021

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. Nitti prosent av all sarkoidose 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 engasjere 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 bronko-alveolær lavage (BAL) kombinert med typisk klinisk bilde, ettersom det er disse tre kriterier som diagnosen baseres på.

### Dersom man mistenker sarkoidose, er utredningens mål å:

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

### Utredning

- Anamnese, inklusive arveditet, eksponering i arbeidslivet og privat, samt medisiner de siste årene
- Klinisk undersøkelsesstatus
- Konvensjonell rtg. thorax (ev. CT thorax, høyoppløsnings-CT (HRCT) eller, i utvalgte tilfeller, helkropp PET-CT)
- Fullstendig lungefunksjonsundersøkelse inklusive diffusjonskapasitet

Blodstatus inklusive hvite blodlegemer med differensialtelling, SR, CRP, serumprøver inklusive serum-kreatinin, lever-gallestatus og S-ACE. ACE (angiotensin-converting enzyme) produseres av epiteloïdceller og reflekterer som regel granulomyrden. 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
- Døgnutskillelse av kalsium i urin

- EKG
- Bronkoskopiundersøkelse med slimhinnebiopsier, BAL for differensialtelling og dyrkningsprøver. Eventuelt transbronkiale biopsier (tbb) / transbronkiale kryobiopsier, 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 CT thorax, 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 (se også avsnitt om radiologi). Av tradisjon klassifiseres sarkoidose i ulike stadier basert på konvensjonell røntgen thorax.

Stadium	Røntgenfunn
0	Normalt røntgenbilde
I	Forstørrede lymfeknuter i hili/mediastinum
II	Forstørrede lymfeknuter med parenkymforandringer
III	Kun parenkymforandringer
IV	Fibrose

Ofte er lymfeknuteforstørrrelsene 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 pleuravæske, som er meget uvanlig ved sarkoidose.

### Computertomografiske metoder (CT, HRCT, PET/CT)

CT, og særlig HRCT, bidrar noen ganger til diagnostikken ved å identifisere subtile parenkymforandringer med betydelig større følsomhet enn konvensjonell røntgen thorax. CT har også stor verdi når det gjelder å påvise egnet sted 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 mediastinale lymfeknuter. Lymfeknuter med >5 mm diameter øker sannsynligheten for diagnose ved transbronkial finnålsbiopsi (TBNA) via bronkoskopi med endobronkial ultralyd (EBUS). Det kan derfor ved sarkoidosemistanke anbefales å utføre CT thorax med i.v. kontrast, supplert med HRCT-snitt.

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 identifisere passende lokalisasjoner for biopsi for å stille histologisk diagnose eller for å forklare uklare, oftest ekstratorakale 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 ta biopsier fra de stedene som er lettest tilgjengelige.

#### 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 tydelig plakk. Bronkialslimhinnebiopsier er positive hos 41–57 % av pasientene.

Hittil er fleksibel bronkoskopi den mest brukte diagnostiske metoden, og multiple endobronkiale biopsier anbefales for å utvinne vevsprøver for histologisk identifisering av ikke-nekrotiserende granulomer. Et supplement til endobronkiale biopsier er transbronkiale lungebiopsier (tbb). Dette kan enten gjøres med vanlig teknikk med biopsitang eller med transbronkial lungekryobiopsi. Tbb er positiv hos opptil 90 % av pasientene med radiologiske lungeparenkymforandringer, dersom det tas minst 4 biopsier. Også den diagnostiske sikkerheten ved kryobiopsi er god, ca. 70 %. Verdien av tbb/kryobiopsi er spesielt stor ved sarkoidosemistanke uten forstørrede lymfeknuter i hili/mediastinum. Ved kombinasjon med EBUS kan man stort sett oppnå 100 % diagnostisk sikkerhet. Den vanligste komplikasjonen ved tbb/kryobiopsi er pneumotoraks, i ca. 5–10 % av tilfellene. Resultatene er, slik som ved EBUS, relatert til hvor erfaren undersøkeren er. Behovet for tbb/kryobiopsi har likevel minket klart i og med innføringen av endobronkial ultralydundersøkelse, EBUS, men har sin plass spesielt der mediastinal/hilær lymfeknuteforstørrelse ikke foreligger.

#### Bronko-alveolær lavage, BAL

Bronko-alveolær lavage, BAL, er en relativt noninvasiv 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 midtlappens 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 synes 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. Normalt 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 tas prøver så vel for allmenn bakteriedyrkning som for sopp- og tuberkulosedagnostikk.

#### Analyse av celler i BAL

Når det gjelder celleanalyse, er det viktig å bruke standardisert teknikk, ettersom 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 (FACScan, BD Bioscience) kan man bestemme den relative cellesammensetningen av lymfocyttopulasjonen (subtyping) med henblikk på innhold av T-celler (CD3), B-celler (CD19), T-hjelperciller (CD4), T-cytotoksiske/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:

- 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 histologisk 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 torakoskopi (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 lymfeknutepunktatene, der cytolog/cytotekniker hurtigfarger og gransker preparatens kvalitet og representativitet allerede i bronkoskopirommet. Funn av epiteloidecellegranulomer på de hurtigfargede cytologiske utstrykene gir diagnosen. Den diagnostiske sikkerheten kan økes ytterligere ved at resterende cytologglass 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. EBUS-TBNA er i økende grad en førstehåndsmetode for diagnostikk av suspekt sarkoidose med radiologiske funn av hilære og/eller mediastinale lymfeknuter, og EBUS er innført på stadig flere lungeavdelinger i landet. Ennå har ikke alle lungeavdelingene kapasitet til å utføre EBUS-TBNA. En alternativ metode for å utvinne biopsimateriale fra intratorakale lymfeknuter kan være å punktere disse via ultralydveiledet øsofagoskopi (EUS).

#### Sammenfatning

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 slimhinnebiopsier inklusive bronko-alveolær 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-assisted 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, P.R. and James, D.G. The specificity and sensitivity of serum angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis and other diseases. In: Chretien, J., Marsac, J. and Saliel, J.C. editors. Sarcoidosis. Paris. Pergamon press: 1983. pp 332–44.
- Bjermer, L., Thunell, L., Rosenhall, L. and Stjernberg, N. Endobronchial biopsy positive sarcoidosis: relation to bronchoalveolar lavage and course of disease. *Respir. Med.* 1991;85:229–324.
- Gilman, M.J. and Wang, K.P. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis; an approach to determine the optimal number of biopsies. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991;122:721–4.
- Kantrow, S.P., Meyer, K.C., Kidd, P. and Raghu, G. The CD4/CD8 ratio in BAL fluid is highly variable in sarcoidosis. *Eur Respir J* 1997;10:2716–21.
- Olsen, H.H., Grunewald, J., Tornling, G., Sköld, C.M., Eklund, A. Bronchoalveolar lavage results are independent of season, age, gender and collection site. *PLoS ONE* 7(8):e43644. doi:10.1371/journal.pone.0043644, 2012.
- Karimi, R., Tornling, G., Grunewald, J., Eklund, A., Sköld, C.M. Cell Recovery in Bronchoalveolar lavage fluid in smokers is dependent on cumulative smoking history. *PLoS ONE* 7(3):e34232. doi:10.1371/journal.pone.0034232, 2012.
- 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* Vol 185 Iss 9 pp 1004–14 May 1, 2012.
- Agarwal, R., Srinivasan, A., Aggarwal, A.N., Gupta, D. Efficacy and safety of convex probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2012; 106:883–92.
- Mostard, R.L., van Kroonenburgh, M.J., Drent, M. The role of the PET scan in the management of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 19(5):538–44, 2013.
- Israel-Biet, D., Valeyre, D. Diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 19(5):510–5, 2013.
- Sandström, T., Eklund, A., red. Lungmedicin. Studentlitteratur AB 2009 (nyutgåva 2014).
- Aragaki-Nakahodo, A.A., Baughman, R.P., Shipley, R.T., Benzaquen, S. The complimentary role of transbronchial lung cryobiopsy and endobronchial ultrasound fine needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Respir Med.* 2017 Oct;131:65–9.
- Judson, Marc A. The diagnosis of sarcoidosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, Vol. 25 Issue 5, pp 484–496, 2019.
- Crouser, E.D., Maier, L.A., Wilson, K.C., Bonham, C.A., Morgenthau, A.S., Patterson, K.C. et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Apr 15;201(8):e26–e51.

# Patologisk og cytologisk diagnostikk

Göran Elmberger

## Innledning

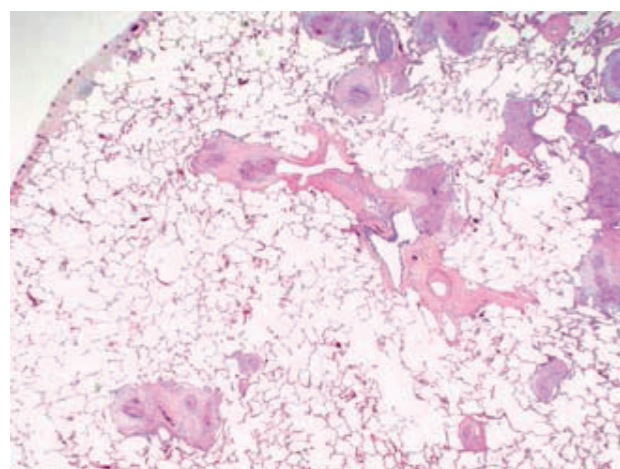
Sarkoidose er en systemisk sykdom karakterisert av ikke nekrotiserende granulomer i ulike organer. Lesjonenes distribusjon taler for at lungene utgjør introduksjonsvei for det formodede eksogene agens som forårsaker sykdommen. Deretter synes det å skje en spredning til de mediastinale lymfeknutene via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

## Histopatologisk og cytologisk bilde

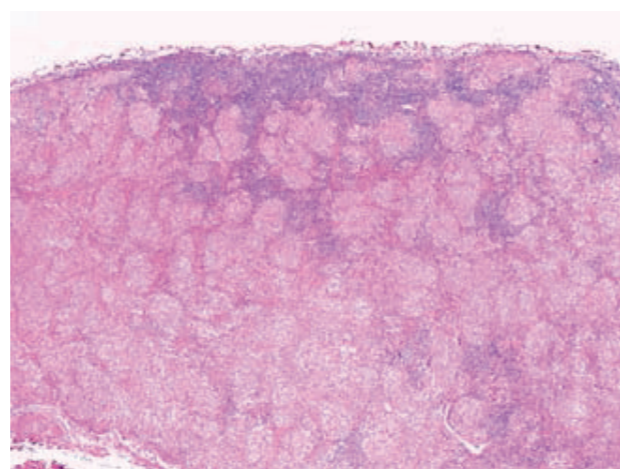
Generelt baseres diagnostikken på funn av ikke nekrotiserende granulomatøs inflammasjon i de affiserte vevene. Granulomet, som er karakteristisk for sarkoidose utgjøres av en skarpt avgrenset, kompakt, ballformet opphopning av epiteloidceller med innslag av multinukleære kjempeceller, oftest av Langerhans type (Figur 1a, b). Epiteloidcellen 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 asteroidlegemer, 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 fargning ses i epiteloidcellene

cytoplasmatiske forekomst av angiotensin converting enzyme (ACE), men det er ikke spesifikt for epiteloidcellegranulomer. Andelen lymfocytter som deltar i granulomdannelsen er i det typiske tilfellet lavt, men sannsynligvis forekommer en betydelig tidsmessig variasjon i løpet av granulomets utvikling. Initialt forekommer mest CD4+T-hjelperlymfocytter. Disse antas å bidra til dannelsen av granulomer ved å attrahere histiocyter og understøtte transformasjonen til epiteloidceller. I det modne granulomet forekommer i stedet for det meste CD8+T-celler. CD4+-cellene tenderer mot å lokaliseres mer sentralt i granulomene enn CD8+-cellene. I opp til en tredjedel av tilfellene ses en fokal koagulativ nekrose med fibrinoiddeposisjon. I motsetning til den ostelignende nekrosen som ses ved tuberkulosegranulomer, forblir det imidlertid et intakt, diskret retikkelnettverk ved sarkoidose. Retikkelfargning, 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 kollagene 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.

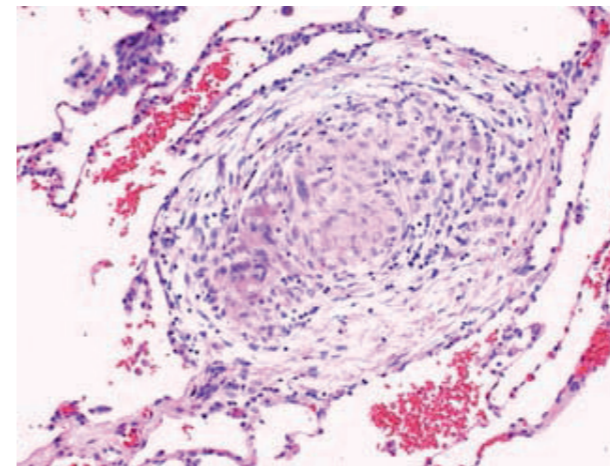


**Figur 1 a, b.** Histologiske bilder av sarkoidose i ulike organer.

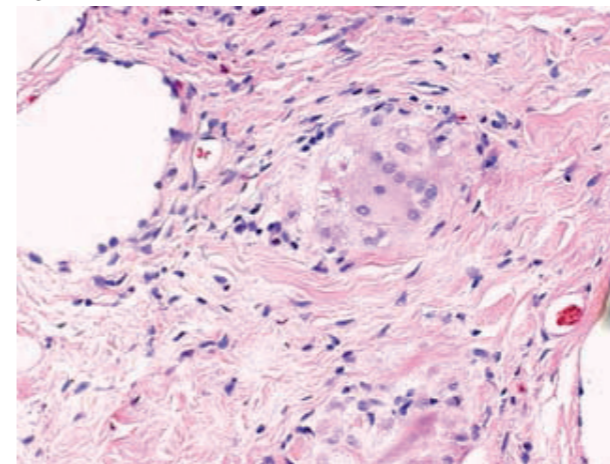
- a.** Lunge. 32 årig kvinne med tørrhøste, tretthet, anstrengelsesdyspné og leddsmerter i cirka ett år. Bilaterale lungeinfiltrater, overveiende i de apikale underlappene. Kile-eksisjon fra underlapp. Mikroskopisk ses rikelig med epiteloidcellegranulomer. Utpreget lymfangittisk distribusjon med engasjement 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 bøyeuren på albuen. 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.)

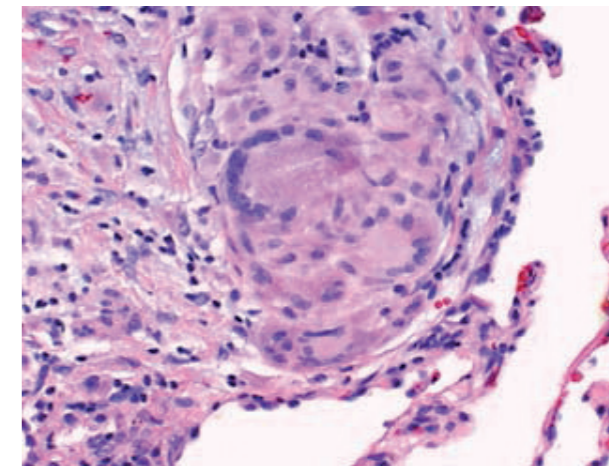
Figur 2 a.



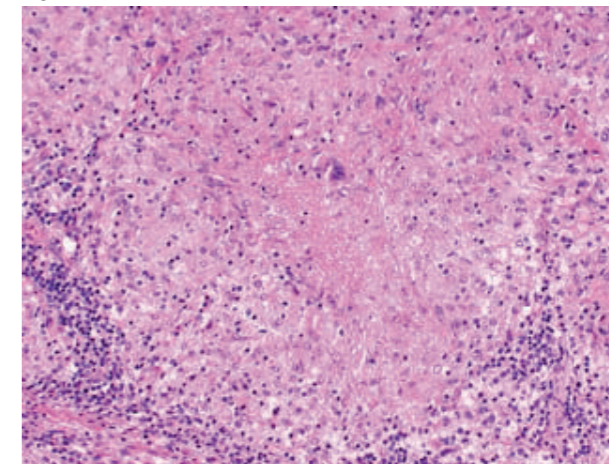
Figur 2 c.



Figur 2 b.



Figur 2 d.



**Figur 2 a-d. Sarkoidosegranulomer i stor størrelse**

- a.** Oversikt. Interstitielt ikke nekrotiserende granulomer i lunge. Sentralt ses epiteloidceller omgitt av løsmaskede lymfocytære infiltrater. Diskret løsmasket fibrose i granulomets periferi. (Htx; X 20)
- b.** Epiteloidcellegranulom med konglomerat av Langerhanske kjempeceller. Kjempecellene oppviser syncytialt cytoplasma med omtrent 20 monomorfe kjerner anordnet i en perifer hestesko-lignende formasjon. (Htx; X 40)
- c.** Langerhanske kjempecelle med to asteroidlegemer (Htx; X 40)
- d.** 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.

## Faktarute 1. Histopatologiske karakteristika ved lunsksarkoidose

### Viktige positive funn

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

### Øvrige positive funn

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

### Viktige negative funn

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

### Komplikasjoner

Interstitiell reorganiserende fibrose av bikakenatur  
Kavernedannelse 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 epiteloidecellereaksjon 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.

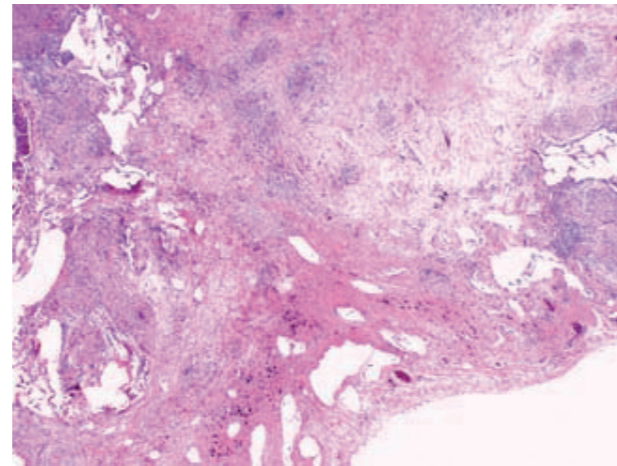
**Morfologisk diagnostikk av sarkoidose**

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).

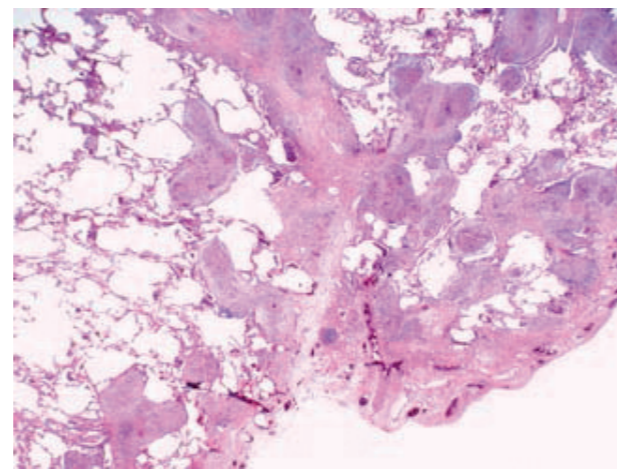
**Faktarute 2.**

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	Kjempecellemyokarditt
Legemiddelreaksjon	Hodgkins lymfom	GLUS
Aspirasjon	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-combing" 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)

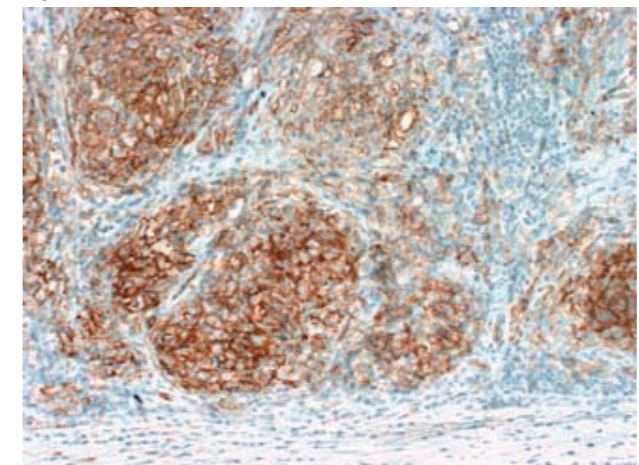
Granulomatøse sykdommer med kjent etiologi og lokale sarkoide reaksjoner bør derfor først utelukkes (Faktarute 3). Sarkoidosegranulomene har riktignok et karakteristisk lysmikroskopisk utseende – diskrete, velavgrensede, kjempecellerike, homogen størrelse, lymfocytfattige, minimal fibrose, ikke-nekrotiserende – men bildet kan ikke sies å være spesifikt. Immunhistokjemiske eller andre spesialundersøkelser tillater heller ikke 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/tilstander med sarkoid vevsreaksjon**

Maligniteter
Lymfom av Hodgkins og Non-Hodgkins type
Lungekreft
Karsinoid
Blastcelletumorer
Granularcelletumor
Autoimmun systemsykdom
Systemisk lupus erythematosus (SLE)
Sjögrens syndrom
Primær biliær cirrhose
Familier 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
Epiteloidecelle	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

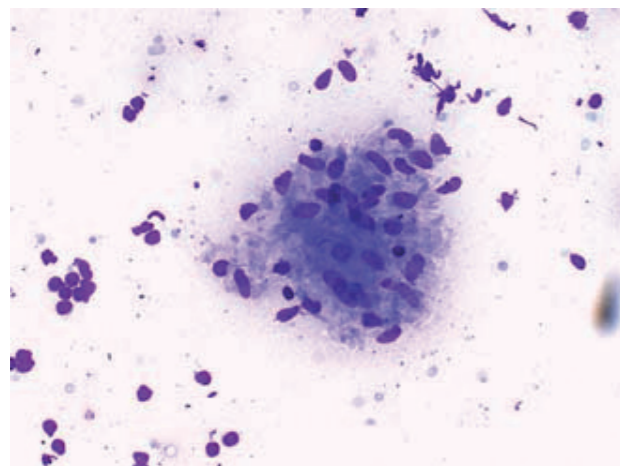
**Lokalisasjoner som egner seg for biopsi**

I første rekke biopsieres 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 få 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 å åpne 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.

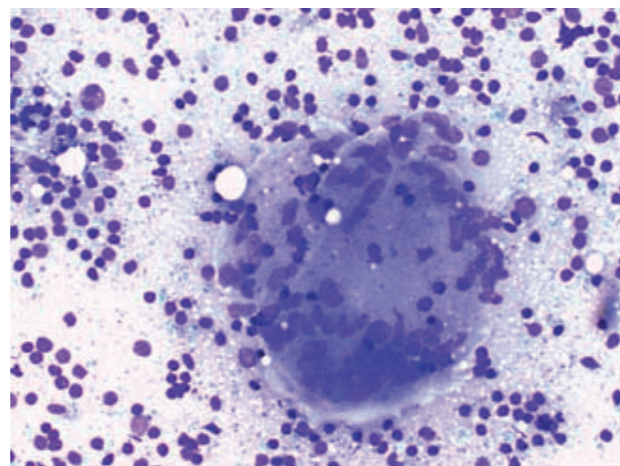


**Figur 5 a,b.** Cytologisk bilde ved sarkoidose. 34 årig kvinne med persisterende lymfadenopati i venstre fossa supraclavicularis. Finnålsaspirasjon visrr ikke-nekrotiserende granulomatøs infeksjon.

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

**b.** Langhansk kjempecelle. Det cytologiske bildet gir nesten et 3-D inntrykk der et 50-talls kjerner ses i den syncytielle cytoplasmanen. (Giemsa; X 40)

Figur 5 b.



benmarg. Sensitiviteten er sterkt varierende, men kan ligge 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 hvordan 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 snitnivåene, bør biopsiene deretter nedsnittes.

Man har med godt resultat 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.

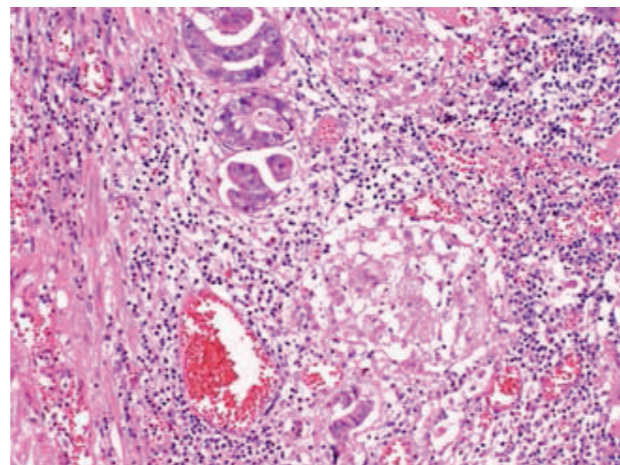
**Differensialdiagnostikk ved granulomatøs inflammasjon**  
Sarkoid reaksjon kan foreligge i de fleste vev, og kan derfor

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 stilles 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.

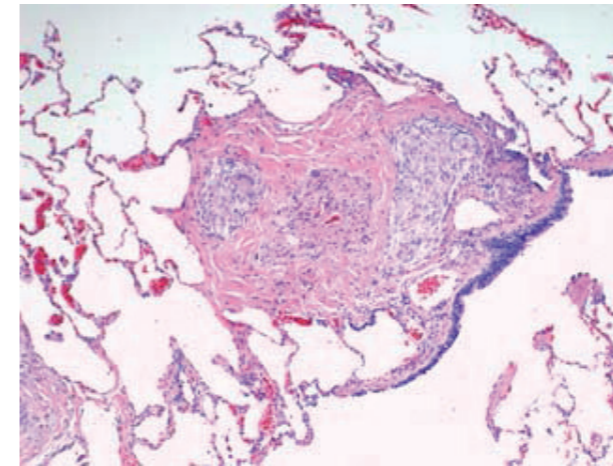
Necrotizing sarcoid granulomatosis (NSG) er en tilstand som hovedsakelig manifesterer seg i lungene i form av konfluerende, nodulære grupperinger av sarkoidlignende epitelioidcellegranulomer. Granulomene ved NSG oppviser oftest ekstensiv nekrose og vaskulitt. Det er ennå omdiskutert

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)

om NSG utgjør en variant av sarkoidose, et vaskulittsyndrom eller et eksempel 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 granulomklassifisering 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 sarkoidosedagnostikk, 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 njespesialister.

#### 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 convex 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. Stadieneinndeling 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	lungfibrose



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 asymmetri 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 dannelse 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

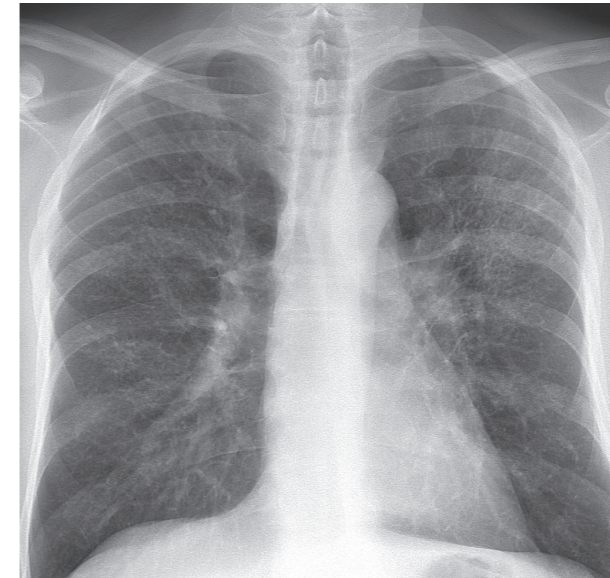


Fig 2 a-b. Nodulære parenkymforandringer med varierende lokalisasjon i to ulike tilfeller. På det nedre bildet ser man også lymfeknuteforstørrelse i mediastinum og begge hili.



uvanlig funn ved sarkoidose. Pleuravæske er uvanlig, med en frekvens mindre enn 10 %. Den kan være så vel enkelt- som dobbeltsidig.

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

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 lungeinfiltrat, 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 heller ikke skilles fra klassisk sarkoidose. Berylliumeksposisjon kan gi et sarkoidoselignende bilde.

## 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,

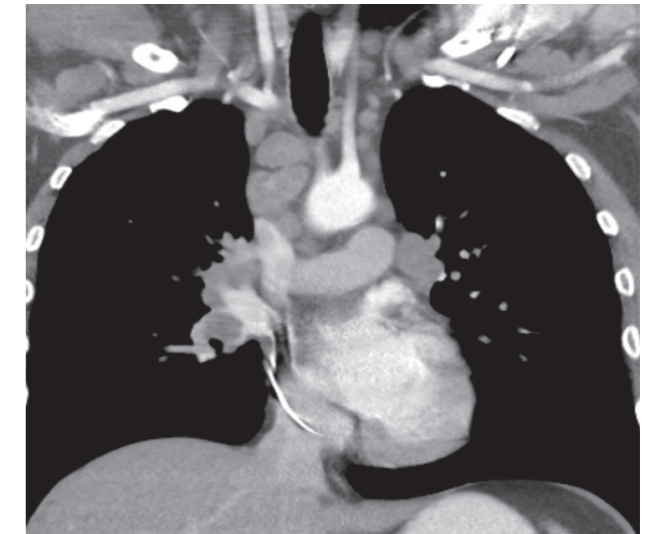


Fig 3. Forstørrede lymfeknuter paratrakealt og i begge hili.

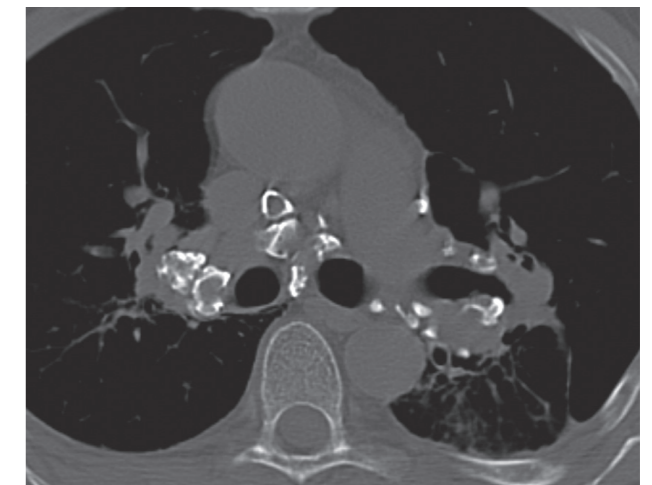


Fig 4. Forkalkede lymfeknuter ved kronisk sarkoidose.

eller med eggeskallform som ved silikose (Fig 4).

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

CT tydeliggjør den typiske perilymfatiske utbredelsen av granulomene, som gir et rosenkranslignende utseende av

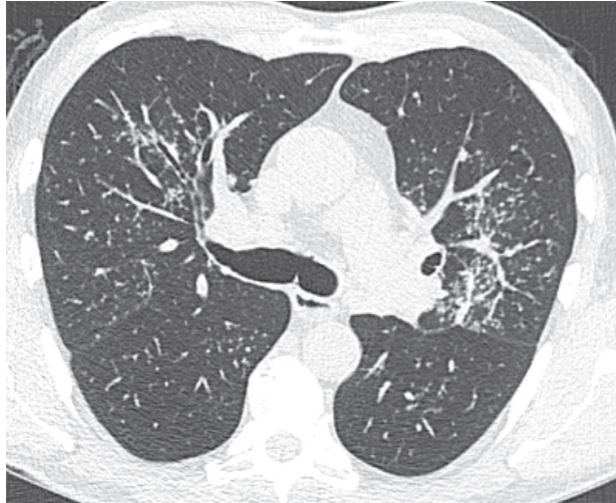


Fig 5. Bronkovaskulær utbredelse av noduli.

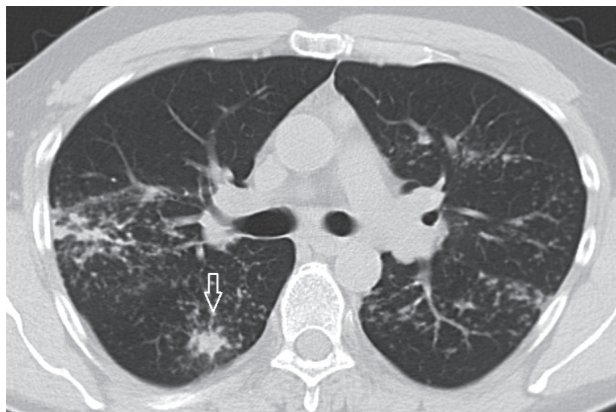


Fig 6. "Galaxy sign" (pil) apikalt i høyre underlapp.

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 lungen. Man kan se lungeforandringer før de er synlige på vanlig røntgen 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 overlappsbronkus 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).

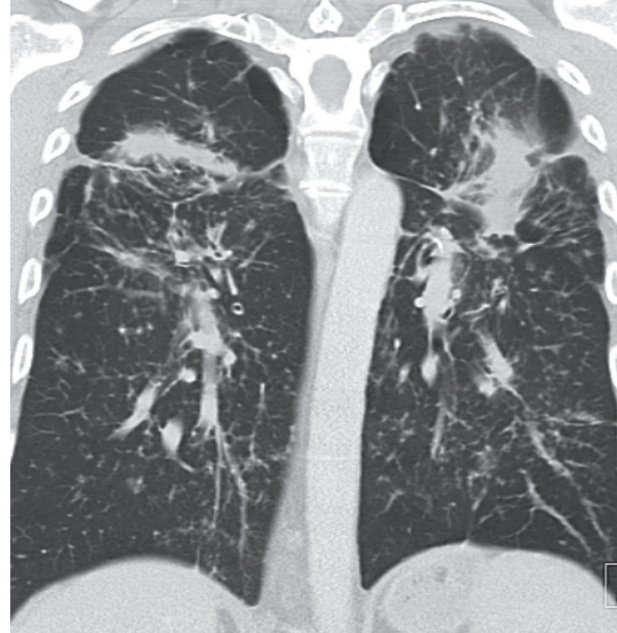


Fig 7. Stadium IV med massiv fibrose, spesielt i overlappene.

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-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 til 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 ischemiske 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 stadieinndelingen 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 diffusjonskapasitet 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 HRCT-funn og lungefunksjon. Ved sarkoidose kan det være stor forskjell mellom de lungemekaniske forandringene og forstyrrelsen i gassutvekslingen. Pasienter med stive lunger og restriktiv 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 2021

Susanna Kullberg, Anders Eklund

I **handlingsprogrammets ulike deler** er det angitt behandlingsanbefalinger for spesifikke organmanifestasjoner. De følgende retningslinjene er mer av allmenn og oversiktlig karakter. Kurativ behandling finnes ikke. Det vitenskapelige grunnlaget for behandlingsanbefalingene er skrale og baserer seg mest på empiri og erfaring fra andre inflammatoriske sykdommer. Mange blir initialt bedre på behandling, men effekten på lang sikt er uklar.

Det foreligger ikke behandlingsbehov hos alle pasienter. Sarkoidose har hos mange pasienter kun en ganske liten påvirkning på allmenntilstand og funksjonsevne, og sykdommen kan tilhale spontant. Hos mange pasienter kan man derfor avvete 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 viktig 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. CT benyttes ikke rutinemessig, men tas ved uklarheter, f.eks. ved diskrepans mellom grad av symptomer og objektivt påvisbare forandringer, nyttilkomne uklare infiltrater, samt ved behov for å undersøke andre organer enn lungene. Ved manglende behandlingssvar bør også andre mulige årsaker til pasientens symptomer overveies. Foreligger hjertesvikt, er pasienten anemisk, har man utelukket pulmonal hypertensjon?

### Inhalerte steroider

Ikke sjelden forekommer en økt tendens til hyperreaktivitet i bronkiene. Da kan inhalasjonssteroider, uansett røntgenstadium, ha en dempende effekt, og derved lindre hoste. Man tror at Budesonid er mer effektivt enn andre inhalasjonspreparater, pga. en esterbinding til lungevevet som gir høy konsentrasjon der.

Noen data tyder også på at inhalasjonssteroider kan utgjøre et godt supplement til perorale kortikosteroider.

### Første behandlingsnivå

Fremdeles utgjør kortikosteroider den medikamentelle behandlingen som i første rekke anbefales ved sarkoidose. Kortikosteroidene har evnen til å slå av og på gener som koder for ulike, henholdsvis pro- og antiinflammatoriske cytokiner. Effekten av behandlingen kan avleses i bl.a. symptomlindring, forbedret lungefunksjon, regress av radiologiske forandringer, og synkende ACE og ionisert kalsium.

En ofte anbefalt initial dose ved lungesarkoidose er 30-40 mg prednisolon daglig, med suksessiv nedtrapping til en

Behandlingsstrategier	
<b>Stadium 0 og I</b>	
symptomfri	ingen behandling
symptomsfri men funksjonstap	vurder perorale kortikosteroider
dyspné, hoste m.m.	tilby perorale kortikosteroider
<b>Stadium II og III</b>	
symptomfri uten funksjonstap	avvent med behandling noen måneder
ved plager eller funksjonstap	perorale kortikosteroider allerede innledningsvis, senere også kortikosteroidsparende medikament (se tekstavsnitt)
<b>Stadium IV</b>	
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.

vedlikeholdsdose på 5-10 mg. (Et forslag på «Prednisolonskjema» som brukes for pasienter ved Karolinska Universitetssjukhuset i Solna er plassert sist i dette kapittelet.)

Selv om man etterstreber en så lav vedlikeholdsdose som mulig (<10 mg/dag), og bare øker dosen i kortere perioder ved exacerbasjoner, så er det en åpenbar risiko for bivirkninger ved langtidsbehandling. Såvel vektøkning, osteoporose og diabetes som hypertensjon, psykisk påvirkning og katarakt utgjør besværlige komplikasjoner av behandlingen. Det finnes også observasjoner som taler for at pasienter med sarkoidose løper en økt risiko for å få diabetes mellitus type 2, og at denne risikoen er størst hos kortikosteroidbehandlede individer de første årene etter diagnose. Dette synes spesielt å gjelde hos menn. Man bør undersøke om det foreligger en uoppdaget diabetes før behandling innledes, og man bør følge opp pasienten med tanke på utvikling av diabetes etter oppstart av behandling. Det foreligger altså 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 24 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 er azatioprin, 50-100 mg dgl. Behandling med azatioprin ved sarkoidose har imidlertid vist seg å være assosiert med høyere infeksjonsrisiko enn for metotrexat, slik at metotrexat anbefales som førstevalg i det andre behandlingsnivået. I en studie 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 minskes dersom pasienten genotypes med tanke på tiopurinmetyltransferase (TPMT), som metaboliserer legemiddelet. Lave TPMT-nivåer medfører økt risiko for bivirkninger.

For begge 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.

Antimalariamiddelet hydroxyklorokin (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. Hydroxyklorokin har okulær toksisitet, og det er nødvendig med undersøkelse av øyelege både før og i løpet av en lengre behandlingsperiode. Også kardial påvirkning, spesielt ved forlenget QT- tid, er rapportert.

#### Tredje behandlingsnivå

##### Biologiske legemidler

Flere alternativer har vært forsøkt, men infliximab er det best undersøkte preparatet. Det synes å være mer effektivt enn adalimumab, i alle fall når det gjelder lungesarkoidose. Derimot synes adalimumab å være spesielt effektivt mot øyesarkoidose. Etanercept anbefales ikke ved sarkoidose.

Infliximab er et kimærisk 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 på rtg. thorax. Preparatet gis intravenøst hver 4. uke etter en innledende fase med kortere intervall, og dosen pleier å være 5 mg/kg kroppsvekt. Optimal dose og behandlingsintervall er ennå ikke fastlagt. Det foreligger en viss risiko for blant annet allergiske reaksjoner, opportunistiske infeksjoner, hjertesvikt, og eventuelt også malignitetsutvikling. Latent tuberkulose må være utelukket, og screening for hepatitt må være gjennomført. En del pasienter kan utvikle antistoffer mot infliximab på grunn av dets kimære karakter. Derfor anbefales at en mindre dose av immunmodulerende preparat blir kontinuert for å motvirke antistoffdannelse når infliximab-behandlingen påbegynnes. Hvor lenge behandlingen bør fortsette, er fortsatt uklart. For tiden anbefales at behandlingen fortsettes 6-12 måneder etter at sykdomsaktiviteten har opphørt, eller tilstanden har stabilisert seg. Deretter kan intervallene forlenges, og dosen dermed reduseres. Tilbakefall etter avsluttet behandling er vanlig. Det har begynt å dukke opp biosimilarer på markedet. Disse er ofte billigere, og hittil har man ikke sett noen ulemper ved bruk av disse.

#### Fjerde behandlingsnivå

*Transplantasjon* utgjør et siste alternativ ved avansert, progredierende lungesarkoidose. Reduksjon av bentettheten på grunn av langvarig kortikosteroidbehandling kan utgjøre et problem, 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.

#### Andre mulige medikamentelle behandlinger

Mykofenolatmofetil benyttes i betydelig utstrekning for immunsuppresjon etter transplantasjoner. I Norden og i USA har preparatet vært brukt i ganske liten utstrekning ved sarkoidose, men både i Hellas og Tyrkia er bruken mer utbredt. Det brukes da som et alternativ til metotrexat.

Ytterligere et alternativ til metotrexat 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 ledsages av mindre risiko for pulmonal toksisitet enn metotrexat.

En rekke andre preparater har også vært forsøkt, og da ofte som supplement til kortikosteroider inntatt per os, men da i små og sjelden randomiserte studier. Et slikt preparat er cyklofosamid, 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 $\alpha$ , og kan dermed også påvirke granulomdannelse. Døsighet og perifer nevropati er plagsomme bivirkninger. heller ikke fosfodiesterasehemmeren pentoxifyllin, en annen substans med hemmende effekt på TNF, har vært brukt i noen

Behandlingsnivå ved sarkoidose			
Første	Andre	Tredje	Fjerde
prednisolon	metotrexat	infliksimab	transplantasjon
	azathioprin	adalimumab	
	hydroksyklorokin		
inhalasjonssteroider	inhalasjonssteroider	inhalasjonssteroider	

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 andre forbindes preparatet med alvorlige bivirkninger med blant annet risiko for opportunistiske infeksjoner og malignitet.

Også et monoklonalt antistoff (rituximab) som retter seg mot det B-cellespesifikke 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 intestinalt peptid (VIP) på alveolærmakrofagenes 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.

I USA er RCI (Repository Corticotropin Injection (Actar gel®)) godkjent for behandling av sarkoidose. Preparatet blir framstilt av hypofyse fra gris, gis subkutant, og er bl.a. vist å kunne redusere den orale kortikosteroiddosen. Preparatet foreligger ikke på det nordiske markedet på nåværende tidspunkt.

En annen behandling som for det meste benyttes i USA er CLEAR, en kombinasjon av antibiotika (concomitant levofloxacin, etambutol, azitromycin, rifampicin). Man har sett en viss forbedring av lungefunksjonen etter behandling, men flere og større studier er nødvendig.

#### Osteoporoseprofylakse

Langvarig kortikosteroidbehandling medfører betydelig risiko for osteoporoseutvikling, ikke minst hos kvinner etter menopausen. Alle pasienter som ordineres prednisolon for lengre tid, bør med jevne intervall (ca. annethvert år) undersøkes med hensyn til bentettheten. Behandlende lege må gjøre en individuell vurdering i hvert enkelt tilfelle når det gjelder behovet for osteoporoseprofylakse, men man bør tenke på at prednisolonbehandling >5 mg/ dag i > 3 måneder utgjør en stor risiko for osteoporosefraktur. I tilstilfeller bør man konsultere endokrinolog.

Substitusjons- og profylaktisk terapi må naturligvis gis med en viss forsiktighet til pasienter med forstyrret kalkmetabolisme, men de fleste burde tåle bisfosfonatprofylakse i tidsbegrensede

## Referenser

- Israel HL, Fouts DW, Beggs RA. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 609-14.
- Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51: 238-47.
- Zabel P, Entzian P, Dalhoff K, Schlaak M. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1665-9.
- 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; 156:1571-6.
- Baughman RP, Lower EE. Alternatives to corticosteroids in the treatment of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14: 121-30.
- 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: 424-31.
- 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): 1117-22.
- 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): 192-7.
- 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: 60-6.
- Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helters RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000; 15(2): 373-81.
- 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: 43-8.
- Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005; 127(3): 1064-71.
- 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: 201-8.
- 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): 51-7.
- 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): 540-8.
- Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 573-81.
- 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: 1214-6.
- 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): 713-20.
- 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): 1424-38.
- Drake WP, Richmond BW, Oswald-Richter K, et al. Effects of broad-spectrum antimycobacterial therapy on chronic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2013;30(3):201-211.
- Vorselaars AD, Cremers JP, Grutters JC, Drent M. Cytotoxic agents in sarcoidosis: which one should we choose? *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20(5): 479-87.
- Drent M, Cremers JP, Jansen TL, Baughman RP. Practical eminence and experience-based recommendations for use of TNF-alpha inhibitors in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014;31(2):91-107.
- Baughman RP, Sweiss N, Keijsers R, et al. Repository corticotropin for Chronic Pulmonary Sarcoidosis. *Lung*. 2017;195(3):313-322.
- Rahaghi FF, Baughman RP, Saketkoo LA, et al. Delphi consensus recommendations for treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir Rev*. 2020;29(155).
- Rossides M, Kullberg S, Di Giuseppe D, Eklund A, Grunewald J, Askling J, Arkema EV. Infection risk in sarcoidosis patients treated with methotrexate compared to azathioprine: A retrospective target trial emulated with Swedish real-world data. *Respirology* 2021, doi:10.1111/resp.14001.
- www.internetmedicin. Primär osteoporos. Lorenzon och Mellström.
- www.internetmedicin. Sekundär osteoporos. Landin-Wilhelmsen.

## Pasientinformasjon

## Kortikosteroidbehandling ved lungesarkoidose

Behandlings skjemaet 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 en gang i uken, 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 i noen uker har vært behandlet med relativt høye doser kortison, er det viktig å kjenne til at et plutselig stopp i 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 samråd 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. 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, besvimelse m.m. (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 ankelledsartritter og/eller knuterosen, samt bilaterale hiluslymfomer 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

### 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 stadium I-IV assosierer med sykdommens prognose. Stadium 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-væsken 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 immundepende funksjoner, og som er funnet å være assosiert med spontan tilheling.

### 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

Noen 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-DRB1\*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 Huddinge ( 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](mailto:postkasse@sarkoidose.no)

**Nettside:** [sarkoidose.no](http://sarkoidose.no)



**... sammen er vi sterke!**

[sarkoidose.no](http://sarkoidose.no) – [sarkoidosefondet.no](http://sarkoidosefondet.no)