

Emne: <b>Sarkoidose</b>	Dato: 17. 12. 2007	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Nils Milman	Revision: 17.12.2009	Sider: 5

### 1.1 DEFINITION

Sarkoidose er en systemisk granulomatøs sygdom karakteriseret ved rekruttering og aktivering af T-lymfocytter og makrofager i de involverede organer med dannelse af epithelioidcellegranulomer med flerkernede kæmpeceller og uden central nekrose.

### 1.2 ÆTIOLOGI

Årsagen til sygdommen er ukendt. Mange indicier peger på en infektiøs genese. Det histologiske billede ligner en atypisk form for mykobakteriel infektion, men det endelige bevis herpå mangler.

### 1.3 FOREKOMST

I Danmark er incidensen af klinisk manifest sarkoidose 7,2 per 100 000 personår, dvs. der bliver årligt diagnosticeret ca. 400 nye tilfælde.

Sygdommen er lige hyppig hos mænd og kvinder og kan forekomme i alle aldersgrupper. Der ses et incidensmaksimum i 25-40 års alderen og et mindre maksimum i 60-75 års alderen.

### 1.4 PATOGENESE

Udviklingen af sarkoidose kræver både et antigen og en genetisk disposition til at reagere med et specifikt immunologisk reaktionsmønster. Antigenet er ukendt, den genetiske komponent viser

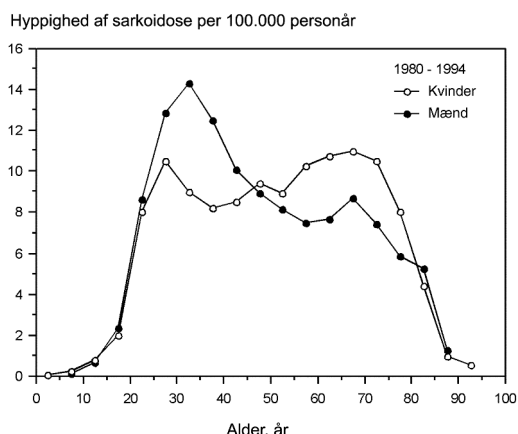


Fig. 1. Incidens af sarkoidose i Danmark i relation til alder og køn.

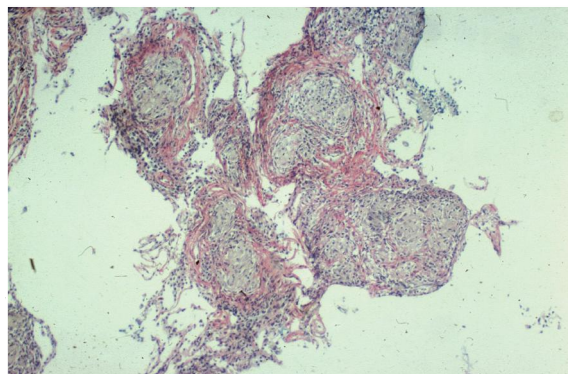
sig ved at sygdommen optræder i familier og forekommer hyppigere hos monozygote end hos dizygot tvillinger. Sarkoidose er også associeret især HLA klasse II (HLA-DR, HLA-DQ).

Den granulomatøs inflammation reguleres ved et

komplekst sammenspil af immunkompetente cel

ler (T-lymfocytter, makrofager, B-lymfocytter m. fl.) som interagerer gennem frigørelse af cytokiner og chemokiner. Det viser sig i lungerne som en lymfocytær alveolitis. Gennem proliferation af makrofager, transformation til epithelioidceller og fusion til flerkernede kæmpeceller dannes de sarkoide granulomer.

Granulomet er en metabolisk aktiv struktur som danner angiotensin converterende enzym (ACE), vitamin D<sub>3</sub> og en række cytokiner. Blandt disse spiller interleukin IL-1, IL-2 og specielt det proinflammatoriske cytokin tumor nekrose faktor alpha (TNF- ) en afgørende rolle for dannelse af granulomer.



Enten regredierer/opheler granulomerne ved cellulær apoptose eller der indtræder kronisk inflammation med bindevævsdannelse, fibrose og permanent organskade.

### 1.5 KLINISK PRÆSENTATION

Sarkoidose kan angribe alle organer og frembyder ofte differentialdiagnostiske vanskeligheder overfor en række andre sygdomme.

#### Sygdomsdebut:

Sarkoidose kan debutere med et akut, subakut eller kronisk forløb. Det akutte forløb med feber, erythema nodosum, arthritis/periartitis i de store led og forstørrede mediastinale lymfeknuder ses hyppigst hos yngre patienter. Ved subakut debut kommer sygdommen snigende, men det er ofte muligt at fastlægge starttidspunktet. Ved den kroniske debut er der indtrådt organskade på diagnosetidspunktet og patienten har ofte ingen fornemmelse af hvornår sygdommen startede.

#### Pulmonal sarkoidose:

Respirationsvejssymptomer i form af irritativ hoste

og tiltagende funktionsdyspnø optræder hos ~50% af patienterne. Nogle patienter har uspecifikke

### Organaffektion ved sarkoidose

<u>Symptomer/organaffektion</u>	<u>%</u>
Almensymptomer og feber	12
Artralgi	14
Erythema nodosum, mænd	10
Kvinder	6
Hypercalcæmi	5
Intrathorakal:	
lunges/lymfeknuder/pleura	>90
Øvre luftveje	1
Nyrer	3
Lever (sarkoid hepatitis)	6
Milt	1
Hudsarkoidose	6
Øjne	16
Perifere lymfeknuder	13
Perifere nervesystem	4
Centralnervesystem	1
Hjerte	5
Knogler	4

thoraxmerter. Ved fremskreden sygdom forværres dyspnøen og hosten kan blive produktiv, med små hæmoptyser pga. recidiverende nedre luftvejsinfektioner med purulent bronkitis og udvikling af bronkiektasier.

#### *Ekstrapulmonal sarkoidose:*

Man kan finde et vekslende antal granulomer i de fleste organer. Der skelnes mellem subklinisk affektion hvor der påvises granulomer i et organ med ellers normalt funktion og klinisk affektion hvor der er påvirket organfunktion. Mange patienter har affektion af ét eller flere organsystemer uden at have klinisk betydende lungeaffektion. Hos nogle patienter ses kun klinisk affektion af et enkelt ekstrapulmonalt organ som fx hjerte eller nyrer.

#### *Almensymptomer:*

Feber, generel utilpashed, træthed og vægttab ses hos ~15% af patienterne.

#### *Arthritis/periartitis:*

Ses i det initiale akutte forløb. Granulomatøs arthritis forekommer sjældent.

#### *Hud:*

Sarkoidose er den hyppigste årsag til erythema nodosum, som skyldes vaskulitis. Granulomatøs hudsarkoidose viser sig som faste, eleverede, blå-røde hudlementer som kan sidde overalt på kroppen, ofte i hovedet.

#### *Øjne:*

Væsentligst er anterior uveitis (iridocyclitis), der ofte er debutsymptom.

#### *Perifere lymfeknuder:*

Forstørrede hos ~15% af patienterne.

#### *Lever:*

Hos 50% af patienterne findes der granulomer i en

leverbiopsi, men kun 6% har klinisk organaffektion i form af sarkoid hepatitis med abnorme biokemiske leverprøver.

#### *Nyrer:*

Hyppigst ses nefrocalcinose/urolithiasis pga. hypercalcæmi/hypercalcuri. Enkelte patienter udvikler interstitiel granulomatøs nefritis med fibrose og nyre-insufficiens.

#### *Hjerte:*

Ved autopsi findes granulomer i hjertet hos 30% af patienter med systemisk sarkoidose. Dog har kun 5% klinisk påvirket organfunktion bl.a. med atrio-ventrikulært blok eller arytmier.

#### *Perifere nervesystem:*

Mononeuritis ses hos ~4% af patienterne, ofte som perifer facialispærese.

#### *Centralnervesystem:*

~1% af patienterne har symptomer fra CNS. Alle dele af meninges og hjernen kan være afficeret.

## 1.6 PARAKLINISKE FUND

Ved den objektive undersøgelse ses efter sarkoide hudlementer og perifere lymfeknuder. Udredningen omfatter røntgen af thorax, evt. HR-CT skanning af thorax, lungefunktion med spirometri og kullitediffusionskapacitet (D<sub>L</sub>CO), EKG (evt. ekkokardiografi og Holter monitorering ved mistanke om kardial sarkoidose). Fuld hæmatologisk status, biokemiske leverprøver, immunglobuliner, serum angiotensin konverterende enzym = serum peptidyl-dipeptidase A (S-ACE), serum soluble IL-2 receptor (S-sIL-2R), P-ioniseret calcium, P-kreatinin, urinstix.

#### *Røntgen af thorax:*

Selv om de radiologiske fund hos mange patienter frembyder typiske træk som peger på sarkoidose, er radiologien ofte uspecifik eller ligner en række andre sygdomme (tumor, pneumoni, miliær tuberkulose mm.). Radiologisk inddeles pulmonal sarkoidose i 5 stadier, som har betydning for aktivitetsvurdering, behandlingsniveau og prognose.

Stadium 0: Normalt røntgen (HR-CT skanning) af thorax

Stadium I: Bilateral forstørrelse af lymfeknuder i lungehilus/mediastinum uden lungeinfiltrater.

Stadium II: Forstørrede lymfeknuder i hilus/mediastinum med lungeinfiltrater

Stadium III: Lungeinfiltrater uden hilusadenitis og uden tegn til fibrose

Stadium IV: Lungeinfiltrater med fibrose, cystedannelse og skrumpning af overlapperne med optrækning af lungehili.

#### *Lungefunktion:*

Sædvanligvis består der en sammenhæng med det radiologiske stadium og lungefunktionen, dvs. patienter i stadium I har normal/let nedsat og i stadium IV betydeligt nedsat lungefunktion, men hos en del

patienter findes dårlig korrelation mellem radiologi og lungefunktion. Nogle patienter har diskrete radiologiske forandringer og betydelig nedsat lungefunktion mens andre har betydelige infiltrative forandringer og kun let påvirket lungefunktion.

I lette sygdomstilfælde ses normal lungefunktion eller let nedsættelse af  $D_LCO$ , som er den mest følsomme parameter til at vurdere ændringer i lungefunktionen. Ved mere fremskreden sygdom ses varierende grader af nedsat lungefunktion med ukarakteristisk mønster, ofte en blanding af obstruktivt og restriktivt mønster.

Overvejende obstruktivt mønster ses ved endobronkial sarkoidose og ved samtidig forekomst af astma bronkiale. Hos 30% af patienterne findes bronkial hyperreaktivitet ved histaminprovokation.

#### *Pulmonal hypertension:*

Blandt patienter med svært nedsat lungefunktion udvikler ~75% pulmonal hypertension, hvilket yderligere forringer deres funktionsniveau. Diagnosen stilles initialt ved ekkokardiografi (obs. forhøjet tryk i højre hjertehalvdel) efterfulgt af højresidig hjertekarakterisation med trykmåling i a. pulmonalis.

#### *Biokemiske fund:*

De akutte fasereaktanter inklusive blod-sænkning og P-C-reaktivt protein kan være forhøjede ved akut debuterende sygdom men er herefter oftest normale. Hvis der er mange granulomer i knoglemarven kan det medføre anæmi, leukopeni og trombopeni.

Leukocytdifferentialtælling viser ofte let lymfopeni, og nogle patienter har let eosinofili. Mange granulomer i leveren kan give påvirkede leverprøver med kolestatisk mønster. Pga. en overproduktion af vitamin  $D_3$  i granulomerne ses hypercalcæmi hos ~5% af patienterne. Både hypercalcæmi og granulomatøs nefritis kan medføre nedsat nyrefunktion og forhøjet P-kreatinin. Mange patienter har let forhøjede P-immunglobuliner, først og fremmest P-IgG og P-IgA.

S-ACE er ofte forhøjet på diagnosetidspunktet, men er ikke velegnet som diagnostisk redskab. Dels afhænger S-ACE niveauet af patientens ACE genotype og dels kan S-ACE være forhøjet ved en række andre sygdomme (fx allergisk alveolitis, silikose, tuberkulose, histoplasmose, levercirrose). Ved akut debuterende sarkoidose er S-ACE ofte normal og stiger først nogle uger senere når granulomdannelsen er kommet i gang. S-sIL-2R er ofte forhøjet ved sygdommens debut som udtryk for den øgede T-lymfocyt aktivitet.

### **1.7 DIAGNOSEN**

Baseres på kliniske og parakliniske fund forenelige med sarkoidose samt påvisningen af ikke-nekrotiserende epitheloidcellegranulomer i et eller flere organer. Histologien er ikke patognomonisk for sarkoidose og det er derfor vigtigt at andre mulige årsager til granulomdannelse kan udelukkes, fx infektioner (mykobakterier), allergisk alveolitis, Wegeners granulomatose, mb. Crohn, cancerassocierede granulomer. HR-CT-skanning af thorax

kan vise karakteristiske forandringer, som støtter diagnosen.

Biopsi bør tages fra det nemmest tilgængelige organ, fx fra et sarkoidt hudelement eller fra en perifer lymfeknude. Det er vigtigt at sende materiale til dyrkning for mykobakterier.

Leverbiopsi indeholder ofte granulomer, men fundet er mere uspecifikt end i andre organer. Hos de fleste patienter stilles diagnosen ved bronkoskopi med bronkoalveolær lavage (BAL), multiple bronkiale mukosabiopsier og evt. transbronkiale lungebiopsier (TBB). Differentialtælling af cellerne i BAL væsken viser ofte lymfocytose, dvs. >15% lymfocytter. En høj lymfocyt CD4+/CD8+ ratio (>3,5) vil yderligere støtte diagnosen sarkoidose.

Mediastinale lymfeknuder kan biopteres ved transbronkial finnålsaspiration vejledt af endobronkial ultralyd (EBUS-FNA). Mediastinoskopi bør forbeholdes patienter hvor ovenstående undersøgelser ikke er diagnostiske og/eller med stærk mistanke om malignt lymfom eller lungecancer.

### **1.8 VURDERING AF SYGDOMSAKTIVITET**

Sygdomsaktiviteten vurderes ved at sammenholde patientens symptomer med kliniske og parakliniske fund.

Tiltagende dyspnø, progredierende infiltrater på røntgen af thorax, faldende lungefunktion eller andre organspecifikke symptomer viser at sygdommen er aktiv. Biokemisk tyder forhøjede P-IgG/P-IgA, forhøjede leverprøver, hypercalcæmi, forhøjet P-kreatinin m.m. ligeledes på aktivitet.

S-ACE er en makrofagmarkør, der afspejler den aktive granulommasse og kan derfor hos den enkelte patient bruges til at monitorere behandlingseffekt og exacerbation i sygdommen. S-sIL-2R afspejler lymfocytaktiviteten specielt ved kronisk sarkoidose. Hos patienter med langvarig kronisk sygdom kan det være vanskeligt at vurdere aktiviteten, særlig under behandling. Her kan  $F^{18}$ -fluordesoxyglukose-positronemissionstomografi (FDG-PET) være til hjælp, idet aktive granulomer optager FDG. Ved CNS- og kardial sarkoidose anvendes magnetresonans (MR)-skanning med kontrastforstærkning til at påvise aktive granulomer.

### **1.9 BEHANDLING**

Størstedelen af patienterne behøver ingen behandling og kommer sig spontant indenfor nogle år. Indikation for behandling er udtalte symptomer og/eller progredierende affektion af en eller flere organfunktioner, herunder hypercalcæmi samt affektion af specielle organer som øjne, hjerte og nervesystem. Behandling er indiceret hos ~25% af patienterne.

#### *Prednisolon:*

Er hjørnestenen ved behandling af sarkoidose. Steroid har bred antiinflammatorisk virkning og dæmper granulomdannelsen. De fleste sarkoidosecentre bruger langtidsbehandling med prednisolon til kronisk aktiv sarkoidose. Startdosis skal være høj ca. 0,5 mg/kg legemsvægt/dag i 1-2 måneder.

Herefter evalueres behandlingseffekten og ved tilfredsstillende respons startes aftrapning med 5 mg hver 2.-3. uge til foreløbig vedligeholdesdosis på 10 mg/dag - som, hvis alt går vel, efter 6 måneder kan reduceres til 5-7,5 mg/dag. Behandlingen bør forsøges udtrappet efter 12-18 måneder, afhængigt af forløbet. Ved langvarig prednisolonbehandling bør vedligeholdelsesdosis være højst 10 mg/dag.

#### *Inhalationssteroid:*

Ingen sikker effekt på sygdomsforløbet og kan ikke erstatte systemisk steroid. Bronkial hyperreaktivitet ses hos 30% af patienterne, kan vise sig ved irritativ hoste og astma bronkiale med svingninger i lungefunktionen og positiv reversibilitetstest efter inhalation af  $\beta_2$ -agonist. Disse patienter kan behandles med inhalationssteroid i høj dosis evt. i kombination med langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonist.

Hos patienter med manglende respons på prednisolon og progredierende organskade, eller hos patienter, der kræver høje steroiddoser for at dæmpe sygdomsaktiviteten, bør behandlingen suppleres med et cytostatikum.

#### *Methotrexat:*

Steroidbesparende effekt ved sarkoidose. Maksimal virkning efter 6 måneders behandling. Startdosis er 10 mg/uge som efter 4 uger kan øges til 12,5 mg og senere til 15 mg/uge. Patienterne skal følges med blodprøver (B-hæmoglobin, B-leukocytal, B-thrombocytal B-leukocytdifferentialtælling, biokemiske leverprøver, P-kreatinin m.v.) hver 3. måned. Hvis B-leukocytallet falder bør dosis reduceres. Ved gastrointestinale bivirkninger gives folinsyre 5 mg/uge på en anden ugedag end methotrexat. Methotrexat kan hos enkelte patienter forårsage medikamentel alveolitis og leverfibrose som kræver seponering af behandlingen.

#### *Azathioprin:*

Steroidbesparende effekt ved sarkoidose. Startdosis er 2 mg/kg legems-vægt/dag, efter 6 måneder bør dosis reduceres til 1 mg/kg/dag. Patienterne skal i starten følges med blodprøver (se under methotrexat) hver 2. uge, senere hver 3. måned. Azathioprin kan forårsage leukopeni, trombopeni og anæmi, i sådanne tilfælde må dosis reduceres. Ved leverpåvirkning og pankreatitis skal behandlingen seponeres.

#### *Hydroxychloroquin:*

Anvendes hovedsageligt til behandling af hud-sarkoidose. Dosis er 200-400 mg/ dag. Pga. risikoen for retinopati skal der udføres øjenundersøgelse før behandling og herefter hver 12. måned.

#### *Cyclophosphamid:*

Anvendes ved CNS sarkoidose og kardial sarkoidose hvis der er utilstrækkeligt respons på steroid og methotrexat/azathioprin. Dosis er 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. hver 4. uge.

#### *Infliximab:*

Humaniseret monoklonalt antistof, der inaktiverer TNF. Det bør forbeholdes patienter hvor sygdommen er refraktær overfor konventionel behandling. Dosis er 3 mg/kg legemsvægt intravenøst 4 gange med 2 ugers interval og herefter hver 8. uge afhængig af terapeutisk effekt. Der skal samtidig gives methotrexat 10-15 mg/uge, bl.a. for at hindre, at patienten danner antistoffer mod infliximab. Behandling med TNF-blokker er en specialopgave. Den medfører en øget risiko for infektioner, herunder mykobakterier, hvorfor infektion med mykobakterier og andre mikroorganismer skal udelukkes før start af behandling.

#### *Lungetransplantation:*

Hvis sygdommen progredierer til svær lungeinsufficiens hvor patienten er i New York Heart Association (NYHA) funktionsklasse III-IV, ses pulmonal hypertension hos 75%, som kan forsøges behandlet med sildenafil og bosentan eller prostanoider. Den ultimative behandling er lungetransplantation, ofte dobbeltsidig pga. pulmonal hypertension og øget pulmonal vaskulær modstand.

#### *Hjertetransplantation:*

Ved dilateret kardiomyopati med udtalt hjerteinsufficiens og NYHA funktionsklasse III-IV er patienten kandidat til hjertetransplantation.

## **1.10 GRAVIDITET**

Let til moderat sygdom er ingen kontraindikation mod graviditet. Der bør holdes pause med cytostatikum før konception og under amning af hensyn til fosteret/barnet. Der er ingen risiko for at overføre sygdommen til barnet og ingen øget risiko for misdannelser. Hos de fleste patienter medfører graviditet en bedring i symptomerne og steroiddosis kan ofte reduceres.

## **1.11 FORLØB OG PROGNOSE**

Der findes ingen markører, som kan forudsige hvilke patienter der bliver raske og hos hvilke sygdommen progredierer. Der findes en association imellem kliniske/parakliniske parametre og forløbet, som kan bruges til at skønne over prognosen, som generelt er god. Hos ~80% remitterer sygdommen indenfor 2-5 år efter sygdomsdebut. Hos ~5% stopper sygdomsaktiviteten men patienterne får let/moderat permanent organskade. Hos ~15-20% forløber sygdommen kronisk aktivt med progredierende organskade, og det er blandt disse patienter, der forekommer dødsfald. Mortaliteten er ~5%, pga. kardial sarkoidose (pludselig død pga. ventrikulær arytmi eller pga. dilateret kardiomyopati med hjerteinsufficiens), pulmonal sarkoidose (respirationsinsufficiens, pulmonal hypertension med cor pulmonale) og CNS sarkoidose.

Ved pulmonal sarkoidose er prognosen relateret til præsentationen på diagnosetidspunktet. Patienter med pulmonal sarkoidose stadium II-IV har en overdødelighed i forhold til patienter med stadium I.

*God prognose ved sarkoidose:*

Alder  $\leq$  40år  
Akut/subakut debut  
Feber, arthritis, erytema nodosum  
Rtg./HR-CT thorax stadium I, (II)  
Regression af lungeinfiltrater indenfor 1-3 år.

*Mindre god prognose med kronisk forløb:*

Alder  $>$ 40 år  
Snigende debut  
Ekstrapulmonal sygdom (hjerte, CNS, nyre, lever, hypercalcæmi)  
Rtg./HR-CT thorax stadium (II), III, IV  
Lungeinfiltrater stationære eller progredierende indenfor 2-3 år.

#### **Radiologisk stadium ved diagnose og stadierelateret regression**

	Rtg. thorax ved diagnose % patienter	Regression % patienter
Stadium I	50	80-88
Stadium II	35	50-60
Stadium III	11	30-35
Stadium IV	2	0

#### **1.12 KONTROL**

Umiddelbart efter at diagnosen er stillet, kontrolleres patienten ambulant hver 3. måned. Der udføres en klinisk vurdering, tages røntgen af thorax (hvis der er lungeforandringer), måles lungefunktion (spirometri - og hver 6. måned  $D_LCO$ ) og tages blodprøver til vurdering af sygdomsaktivitet (S-ACE, S-sIL-2R, P-Immunglobuliner, P-ioniseret calcium, biokemiske leverprøver, P-kreatinin evt. andre blodprøver afhængig af sygdomsforløbet). Er der faldende aktivitet i sygdommen (aftagende hilusadenitis og/eller lungeinfiltrater, faldende serummarkører og pæn lungefunktion) skiftes til kontrol hver 6. måned, og hvis bedringen fortsætter til kontrol én gang om året.

Når tilstanden har været stabil i ~3 år uden behandling, regner man med, at sygdommen er  $\neq$ brændt ud+og ikke blusser op igen. På dette tidspunkt kan størstedelen af patienterne afslutte den ambulante kontrol.

Patienter med kronisk aktiv sygdom (~20%) har behov for langvarig ofte livslang kontrol ca. hver 6. måned. Ved behandling med cytostatikum bør der kontrolleres blodprøver hver 3. måned.

#### **1.13 PATIENTINFORMATION**

Det kan være vanskeligt at give patienterne en fyldestgørende forklaring om den komplicerede sygdom. På Danmarks Lungeforenings internetside [www.lungeforening.dk](http://www.lungeforening.dk) kan man hente informationsbrochurer om sarkoidose og link til det danske Sarkoidosenetværk ([www.sarkoidosenet.dk](http://www.sarkoidosenet.dk)).

## Litteratur

Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders: Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999;16:149-173.

Ianuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. New Engl J Med 2007;357:2153-65.

Byg K-E, Milman N, Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980-1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2003;20:46-52.

Milman N, Selroos O: Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. Epidemiology and clinical picture. Sarcoidosis 1990;7:50-57.

Milman N, Selroos O: Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. II. Course and prognosis: Sarcoidosis 1990;7:113-118.

Milman N, Mortensen SÅ. Kardial sarkoidose. Ugeskrift Læger 2006;168:3801-6.

Milman N, Andersen CB, Mortensen SÅ. Kardial sarkoidose . en vanskelig diagnose. Beskrivelse af otte patienter med arytmihjerteinsufficiens udløst af sarkoidose. Ugeskrift Læger 2006;168:3822-4.