



Nevrosarkoidose – en pasientserie

KORT RAPPORT

EMILIA BØRHAUG

E-post: emilia.borhaug@gmail.com

Klinisk institutt 1

Universitetet i Bergen

Hun har bidratt med datainnsamling, litteratursøk og utarbeiding og revisjon av manus.

Emilia Børhaug er sjettedeårs medisinstudent.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CHRISTIAN ALEXANDER VEDELER

Nevrologisk avdeling

Haukeland universitetssjukehus

og

Klinisk institutt 1

Universitetet i Bergen

Han har bidratt med tolkning av data og utarbeiding og revisjon av manus.

Christian Alexander Vedeler er overlege og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BAKGRUNN

Nevrosarkoidose er en sjelden form for sarkoidose som affiserer nervesystemet. Formålet med studien var å kartlegge kliniske manifestasjoner, utredningsfunn og behandlingsstrategier hos pasienter med nevosarkoidose.

MATERIALE OG METODE

Studien vurderte retrospektivt 17 pasienter med sikker, sannsynlig og mulig nevosarkoidose diagnostisert i perioden 2008–19 ved Nevrologisk avdeling ved Haukeland universitetssjukehus.

RESULTATER

Gjennomsnittlig prevalens av sikker, sannsynlig eller mulig nevosarkoidose i Vestland fylke var 2,7 per 100 000 innbyggere i den aktuelle perioden. Debutform var sentralnervøs affeksjon (8 av 17), hydrocefalus (5 av 17) og kranial nevropati (5 av 17). Det var funn som ved sarkoidose ved kontrastforsterket magnetisk resonanstomografi (MR) av sentralnervesystemet hos 14 av 17 pasienter, funn ved positronemisjonstomografi (PET) hos 7 av 8, og funn ved computertomografi (CT) av thorax hos 12 av 16. Cerebrospinalvæsken hos 15 av 15 pasienter hadde avvik, og biopsiverifisering forelå hos 13 av 15 pasienter. 16 av 17 pasienter hadde symptomforbedring eller stabilisering med prednisolon og/eller annen immunterapi.

Nevrosarkoidose affiserer både det sentrale og det perifere nervesystemet. Cerebrospinalvæskeundersøkelse og kontrastforsterket MR er viktige metoder for å oppdage inflammasjon. Biopsi er nødvendig for å stille sikker diagnose, men lar seg ikke alltid gjennomføre. PET kan brukes som supplement til andre undersøkelser for å vurdere ulike organmanifestasjoner og for å avdekke biopsilokalisasjon. Behandlingsresponsen er god med kortikosteroider og eventuelt annen immunterapi.

Nevrosarkoidose er en sjelden, ikke-nekrotiserende, granulomatøs sykdom, hvor både det sentrale og det perifere nervesystemet rammes. Tilstanden manifesterer seg oftest som ledd i systemisk sarkoidose, og sees hos 5–15 % av sarkoidosepasienter (1). Samtidig sarkoidose sees oftest i lunger, øyne og hud (2). Prevalens av nevroarkoidose er ca. 1 av 100 000 (3), og sykdommen opptrer hyppigst i aldersgruppen 40–50 år (4).

Positiv nervevevsbiopsi gir sikker diagnose (5). CT av thorax og PET samt bronkoalveolær lavage (BAL) med måling av CD4⁺/CD8⁺-ratio kan avdekke ekstranevralt biopsilokalisasjoner. Kontrastforsterket MR er den mest sensitive, ikke-invasive metoden for å utrede nevroarkoidose, og et typisk funn er leptomeningeal kontrastoppladning (2, 6). Analyse av cerebrospinalvæske er viktig for å vurdere differensialdiagnoser. Analysen kan ved nevroarkoidose være normal eller vise lett inflammasjon og forhøyet nivå av angiotensinkonverterende enzym (ACE) (1, 7).

Behandling inkluderer kortikosteroider og eventuelt annen immunterapi, og tilpasses hver enkelt pasient (2, 3). Formålet med vår studie var å kartlegge kliniske manifestasjoner, utredning og behandling ved nevroarkoidose ved Haukeland universitetssjukehus i en elleveårsperiode.

Materiale og metode

Studien er godkjent av personvernombudet ved Haukeland universitetssjukehus (prosjektnr. 292). I perioden 2008–19 var 19 pasienter registrert med ICD-10-diagnosekode D86.8 (sarkoidose med andre og kombinerte lokalisasjoner). Inklusjonsstatus ble vurdert etter de Marangoni-modifiserte Zajicek-kriteriene (5) for sikker, sannsynlig eller mulig nevroarkoidose (tabell 1). Dette medførte inklusjon av 17 pasienter. Behandlingsrespons ble vurdert etter funksjonsskåren *modified Rankin Scale* (mRS) (8). Vi kartla demografi, debutsymptomer, utredning, behandling og oppfølging.

Tabell 1

Inklusjonskriterier for sikker, sannsynlig og mulig nevroarkoidose.

Klassifisering av nevroarkoidose	Marangoni-modifisert Zajicek-kriterium (5)
Sikker	Positiv nervevevsbiopsi
Sannsynlig	Inflammasjon i sentralnervesystemet (MR eller cerebrospinalvæske), positiv histologisk prøve fra ekstranevralt vev og/eller positivt resultat fra to eller flere av følgende: gallium-skann ¹ , CT thorax, bronkoalveolær lavage med CD4 ⁺ /CD8 ⁺ > 3,5 eller cerebrospinalvæske med CD4 ⁺ /CD8 ⁺ > 5
Mulig	Fravær av histologisk bekreftelse på sarkoidose og utelukkelse av andre inflammatoriske sykdommer

¹Ettersom PET er en mer sensitiv metode enn Gallium-skann (6), ble PET brukt som delkriterium i studien.

Resultater

PASIENTDEMOGRAFI

Studien inkluderte ni menn og åtte kvinner, med gjennomsnittsalder for sykdomsdebut på 52 år (standardavvik 12). Gjennomsnittlig prevalens i Vestland fylke var 2,7 per 100 000 innbyggere i den aktuelle perioden. Oppfølgingstid ved Nevrologisk avdeling var i gjennomsnitt 26 måneder (standardavvik 25).

KLINISKE DEBUTFORMER

Sentralnervøs affeksjon med affeksjon av cerebellum eller nervus facialis, myelitt, hypofysesvikt, vaskulitt eller nevropsykiatrisk sykdom (psykose og depresjon) var til stede hos 8 av 17 pasienter (tabell 2). Kranial nevropati (nn. facialis, vestibulocochlearis og opticus) var debutform hos 5 av 17 pasienter, og 5 av 17 pasienter debuterte med hydrocephalussymptom. Gjennom sykdomsforløpet hadde 12 av 17 pasienter flere nevrologiske manifestasjoner.

Tabell 2

Kliniske debutformer av nevrosarkoidose hos pasienter utredet ved Nevrologisk avdeling ved Haukeland universitetssjukehus i perioden 2008–19. Klinisk debutform regnes som første registrerte nevrologiske manifestasjon som skyldes nevrosarkoidose. Én pasient presenterte både cerebellar affeksjon og facialisparese.

Klinisk debutform	Antall pasienter (n = 17)
Hydrocefalus	5
Kranial nevropati ¹	5
Sentralnervøs affeksjon ²	8

¹Affeksjon av nervus facialis, n. vestibulocochlearis eller n. opticus.

²Affeksjon av cerebellum eller nervus facialis, myelitt, hypofysesvikt, vaskulitt eller nevropsykiatrisk sykdom (psykose og depresjon).

UTREDNING

MR viste avvikende funn hos 14 av 17 pasienter, hvorav 8 av 14 hadde leptomeningeal kontrastoppladning, og 5 fikk påvist spinal nevrosarkoidose. PET viste funn forenlige med ekstranevral sarkoidose hos 6 av 8 pasienter, og hos 1 av 8 funn forenlige med nevrosarkoidose. CT thorax viste sannsynlig sarkoidose hos 12 av 16 pasienter. Ekstranevral organmanifestasjon ble påvist med PET eller CT thorax hos 15 pasienter i form av affeksjon av lymfeknuter (11 av 15), lunger (9 av 15), øyne (5 av 15) og milt, lever og neselimhinne (4 av 15). Biopsiverifisering forelå hos 13 av 15 pasienter, og 1 av 2 hadde økt CD4⁺/CD8⁺-ratio i BAL-væske.

Lumbalpunksjon ble utført hos 15 av 17 pasienter, og cerebrospinalvæsken viste én eller flere avvikende parametere: økt nivå av leukocytter (13 av 15), økt nivå av protein (12 av 15), oligoklonale bånd (9 av 15), redusert glukosenivå (3 av 15) og økt ACE-nivå (4 av 12). 3 pasienter hadde sikker, 9 hadde sannsynlig og 5 hadde mulig nevrosarkoidosediagnose etter Marangoni-kriteriene (5) (tabell 1).

BEHANDLING

Alle pasientene fikk første behandling med prednisolon, og hos 13 av 17 var det god initial effekt med minst ett poengs bedring i mRS-skår. 6 av 17 pasienter hadde bivirkninger som vektøkning, diabetes mellitus og psykiske symptomer, og 2 pasienter hadde sykdomsprogresjon til tross for behandlingen. 15 pasienter fikk i tillegg annen immunterapi. 8 pasienter fikk behandling med azatioprin med sykdomsstabiliserende

effekt, men hos 5 pasienter ble behandlingen seponert på grunn av bivirkninger. 5 pasienter fikk mykofenolat, og 4 opplevde symptombedring. 5 pasienter fikk metotreksat, hvorav 3 opplevde symptombedring. 3 pasienter fikk rituksimab, hvorav 2 opplevde symptomstabilisering. 2 pasienter fikk enten ciklosporin eller infliksimab, men infliksimab ble seponert grunnet bivirkning. 6 pasienter prøvde tre eller flere medikamenter. 12 av 17 pasienter brukte minst ett medikament mot nevrosarkoidose ved siste oppfølging. 4 pasienter med hydrocefalus fikk innlagt ventrikuloperitoneal shunt med god effekt. 10 av 17 pasienter opplevde minst ett poengs bedring i mRS-skår fra første til siste registrerte journalnotat, mens 6 pasienter opplevde ingen endring i mRS-skår.

Diskusjon

Vi fant en prevalens av nevrosarkoidose på 2,7 per 100 000, noe som er høyere enn tidligere rapportert (3). Det kan skyldes at vår studie også inkluderte pasienter med mulig nevrosarkoidose.

I vårt materiale var det ulike debutformer av nevrosarkoidose – affeksjon av både det sentrale og det perifere nervesystemet samt hydrocefalus. I andre studier er hydrocefalus rapportert som mindre vanlig (3, 4). Vi fant oftere patologisk cerebrospinalvæske enn det som tidligere har vært rapportert (6). Det kan skyldes ulik hyppighet av perifere nevropatier i forskjellige studier. Nevrosarkoidosepasienter med isolert facialisparesse har ofte normal cerebrospinalvæske (2), men i vår studie hadde flertallet multiple nevrologiske manifestasjoner. Forhøyet ACE-nivå i cerebrospinalvæsken har lav sensitivitet, men høyere spesifisitet for nevrosarkoidose (7). Forhøyet ACE-nivå i cerebrospinalvæsken forsterker derfor mistanken om nevrosarkoidose, men har begrenset nytteverdi.

Kontrastforsterket MR er en sensitiv undersøkelsesmetode for å påvise nevrosarkoidose (6). Kun 3 av våre pasienter hadde MR-funn uten tegn til nevrosarkoidose. PET er en sensitiv metode ved diagnostikk av sarkoidose (9), og 7 av 8 pasienter med PET-undersøkelse hadde funn som indikerte sarkoidose. PET-funn er ikke spesifikke for sarkoidose, og 2 av 7 pasienter fikk ikke PET-funn verifisert med biopsi.

Prednisolon i monoterapi var oftest tilstrekkelig behandling ved isolerte kraniale nevropatier. Det bør tilstrebes langsom nedtrapping av steroidbehandling med kliniske kontroller, og eventuelt med kontrastforsterket MR. Pasienter med multiple og/eller mer alvorlige nevrologiske manifestasjoner hadde behov for langvarig immunterapi. I slike tilfeller bør en gi annen immunterapi for å unngå steroidbivirkninger. Azatioprin er et vanlig brukt steroidsparende medikament som kan forsøkes, men i vår studie måtte flere pasienter seponere behandlingen grunnet bivirkninger. Annen immunterapi som kan være effektiv, er behandling med mykofenolat, metotreksat, infliksimab eller rituksimab (2, 8, 9). Det finnes ikke konsensus for valg av andrelinjebehandling, og dette må ofte prøves ut for den enkelte pasient. I vår studie var disse behandlingene effektive, men kun én pasient forsøkte infliksimab. Årsak til ulike behandlingsvalg var dels kontraindikasjoner for noen av medikamentene, dels manglende effekt som gjorde at man skiftet medikament. Seks pasienter prøvde tre eller flere medikamenter før optimal behandling ble oppnådd. Ventrikuloperitoneal shunt er aktuelt for pasienter med hydrocefalus. Ved nevroendokrin manifestasjon eller annen organmanifestasjon må behandlingen som regel koordineres med andre avdelinger. Behandlingsvalg, varighet og oppfølging må tilpasses hver enkelt pasient, da sykdomsforløp og alvorlighetsgrad av symptomer varierer.

HOVEDFUNN

Hyppige funn ved nevrosarkoidose var kranial nevropati, ulik sentralnervøs affeksjon og hydrocefalus.

Kontrastforsterket MR og analyse av cerebrospinalvæske var viktige diagnostiske

hjelpemidler for å påvise nevrosarkoidose.

Langvarig behandling med prednisolon og/eller annen immunterapi hadde god effekt på nevrosarkoidose.

LITTERATUR:

1. Terushkin V, Stern BJ, Judson MA et al. Neurosarcoidosis: presentations and management. *Neurologist* 2010; 16: 2–15. [PubMed][CrossRef]
2. Nozaki K, Judson MA. Neurosarcoidosis: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Presse Med* 2012; 41: e331–48. [PubMed][CrossRef]
3. Joseph FG, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 297–304. [PubMed][CrossRef]
4. Pawate S, Moses H, Sriram S. Presentations and outcomes of neurosarcoidosis: a study of 54 cases. *QJM* 2009; 102: 449–60. [PubMed][CrossRef]
5. Marangoni S, Argentiero V, Tavolato B. Neurosarcoidosis. Clinical description of 7 cases with a proposal for a new diagnostic strategy. *J Neurol* 2006; 253: 488–95. [PubMed][CrossRef]
6. Hebel R, Dubaniewicz-Wybieralska M, Dubaniewicz A. Overview of neurosarcoidosis: recent advances. *J Neurol* 2015; 262: 258–67. [PubMed][CrossRef]
7. Khoury J, Wellik KE, Demaerschalk BM et al. Cerebrospinal fluid angiotensin-converting enzyme for diagnosis of central nervous system sarcoidosis. *Neurologist* 2009; 15: 108–11. [PubMed][CrossRef]
8. Fritz D, Timmermans WMC, van Laar JAM et al. Infliximab treatment in pathology-confirmed neurosarcoidosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7: e847. [PubMed][CrossRef]
9. Tana C, Wegener S, Borys E et al. Challenges in the diagnosis and treatment of neurosarcoidosis. *Ann Med* 2015; 47: 576–91. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 22. mars 2021. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0361

Mottatt 22.4.2020, første revisjon innsendt 18.7.2020, godkjent 18.1.2021.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no