

# Nevrosarkoidose

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Sarkoidose er en idiopatisk systemisk granulomatøs sykdom som affiserer nervesystemet hos omtrent 5 % av pasientene. Hensikten med undersøkelsen var å presentere ulike kliniske manifestasjoner ved nevrosarkoidose, dernest å sammenlikne forekomsten av tilstanden i vårt område med det som er funnet i tidligere studier.

**Materiale og metode.** Vi registrerte alle pasienter med diagnosen nevrosarkoidose ved Universitetssykehuset Nord-Norge i en tiårsperiode.

**Resultater og fortolkning.** Vi identifiserte 104 pasienter med sarkoidose i denne perioden. Av disse hadde fem sannsynlig nevrosarkoidose (5 %). Pasientene presenterte seg blant annet med affeksjon av n. opticus, hypofyse-svikt, oksipitale romoppfyllende lesjoner, generaliserte krampeanfoll og gjen-tatte iskemiske cerebrale lesjoner. Nevrosarkoidose er en sjelden tilstand med stor klinisk variasjon og manglende diagnostiske markører. Det er viktig å stille diagnosen, fordi sykdommen kan behandles.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

## Are Brean\*

*a-brea@online.no*

## Svein Ivar Bekkelund

Nevrologisk avdeling  
Universitetssykehuset Nord-Norge  
9038 Tromsø

\* Nåværende adresse:

Nevrologisk avdeling  
Sykehuset i Vestfold  
3117 Tønsberg

Sarkoidose er en multisystemisk granulomatøs sykdom med ukjent årsak (1). Predilek-sjonsstedene er lunger, hud og øyne, men en lang rekke organsystemer, inklusive sentral-nervesystemet, kan være affisert (2). Sykdommen eksisterer sannsynligvis over hele verden, men prevalenstillene varierer betydelig. Nordiske studier har vist prevalenstill på 27 per 100 000 i Norge (3), 47 i Sverige og 8–102 i Finland (4). Insidensen er i de samme studier angitt relativt likt i de nordiske land og antas å ligge mellom 15 og 20 per 100 000 per år (4). Epidemiologiske studier antas imidlertid å være usikre, dels fordi en betydelig andel av sykdomstilfellene er asymptomatiske, dels fordi de diagnostiske kriterier varierer i de ulike studier (4). Hos omtrent 5 % av sarkoidosepasientene er nervesystemet klinisk affisert (5). Predilek-sjonsstedene for affeksjon av sentralnervesystemet er hjernenerver, spesielt n. opticus, medulla spinalis og de basale meninger. Ved parenkymatøse lesjoner proksimalt for medulla spinalis er oftest hypofyse-hypothalamus-aksen affisert, men det sees også periventrikulær, cerebellær og diffus cerebral affeksjon (2, 6–9).

Hensikten med undersøkelsen var å beskrive symptomspeskeret ved nevrosarkoidose. Vi ønsket også å undersøke hvorvidt hyppigheten av nevrosarkoidose i vårt område samsvarer med data fra andre studier.

## Materiale og metode

Ut fra sykehusets dataarkiv registrerte vi antall innleggelser med alle former for sarkoidose ved daværende Regionsykehuset i Tromsø i tidsrommet 1991–2000. Frem til 1999 ble sykdommer registrert gjennom det internasjonale klassifikasjonssystemet ICD-9 (10). I 1999 ble ICD-10 innført ved sykehuset (11). For å fange opp alle sykdomstilfeller måtte vi derfor anvende begge klassifikasjonssystemene. Vi søkte etter pasienter

## Fakta

- Sarkoidose kan debutere med symptomer fra nervesystemet
- Nevrosarkoidose er en sjelden, men alvorlig tilstand, som rammer ca. 5 % av sarkoidosepasientene
- Nevrosarkoidose er en tilstand med stor klinisk variasjon og uten entydige diagnostiske markører, men diagnosen er viktig å stille fordi sykdommen kan behandles
- I artikkelen gjennomgås forekomst, symptomatologi, diagnostikk, behandling og prognose ved nevrosarkoidose, og symptomer, kliniske og laboratoriemessige funn hos fem nevrosarkoidosepasienter fra et tiårsmateriale ved Universitetssykehuset Nord-Norge blir presentert

ved å anvende alle registrerte sykdomskoder for sarkoidose. Samtlige journaler ble gjennomgått av to nevrologer (AB og SIB) med tanke på nevrosarkoidosesuspekterte symptomer eller funn. I vurderingen av diagnosen ble diagnostiske kriterier for nevrosarkoidose fra Zajicek og medarbeidere (tab 1) benyttet (2).

## Resultater

Det totale antall pasienter innlagt med sarkoidose i den aktuelle tiårsperioden var 104. Av disse hadde tre fått diagnosen nevrosarkoidose. Alle disse tre tilfredsstilte kriteriene for sannsynlig nevrosarkoidose. Ved gjennomgang av pasientjournalene ble det funnet ytterligere to pasienter (pasient 1 og pasient 4) som vi også mener fyller kriteriene (tab 1). Disse to var imidlertid ikke gitt diagnosen ved utskrivning fra sykehuset. Disse fem pasientene viser på en god måte bredden i symptomatologi og kliniske funn ved nevrosarkoidose. Alle pasientene er derfor gjengitt som kasuistikker. To av pasientene som debuterte med nevrologiske manifestasjoner, utviklet senere systemisk sarkoidose. Fire av pasientene hadde fått påvist sarkoidosesuspekterte forandringer intratorakalt ved røntgenundersøkelse, men kun hos én av dem var forandringene symptomgivende. I dette tilfellet var lungerøntgen initialt normalt.

**Tabell 1** Foreslåtte kriterier for diagnostisering av nevrosarkoidose (2)

Definitiv	Klinisk presentasjon forenlig med nevrosarkoidose, ekskludering av andre mulige diagnoser og tilstedeværelse av positiv histologisk prøve fra nervesystemet
Sannsynlig	Klinisk presentasjon forenlig med nevrosarkoidose, ekskludering av andre mulige diagnoser, laboratoriestøtte for betennelsestilstand i sentralnervesystemet (økt protein i spinalvæsken og/eller celler, tilstedeværelse av oligoklonale bånd og/eller MR-lesjoner forenlig med nevrosarkoidose) og holdepunkter for tilstedeværelse av systemisk sarkoidose (enten ved positiv histologi inklusive Kveims test og/eller minst to indirekte indikatorer fra galliumskanning, røntgenundersøkelse av thorax og s-ACE)
Mulig	Klinisk presentasjon forenlig med nevrosarkoidose og ekskludering av andre mulige diagnoser der de ovenstående kriterier ikke er oppfylt

*Pasient 1.* En 49 år gammel mann med psoriasis ble innlagt ved øyeavdelingen etter tre dager med gradvis økende tåkesyn på venstre øye, lysskyhet og smerter i venstre tinningregion. Han hadde dessuten fått påvist ikke-alkoholisk fettlever. Ved klinisk undersøkelse ble det påvist venstresidig papillødem og konsentriske innskrenket synsfelt på venstre øye. VEP (visual evoked potensial) var moderat patologisk, med forlenget latens ved stimulering av venstre øye, forenlig med affeksjon av synsbanene. MR (magnetisk resonanstomografi) av cerebrum var normal. Røntgen thorax viste perihilar lymfeknutesvulst, og transbronkiale biopsier viste funn forenlig med sarkoidose. S-ACE (angiotensinkonverterende enzym i serum) var økt; 172 U/l (20–110 U/l). Pasienten ble ikke spinalpunktert. I løpet av de to første måneder etter utskrivningen utviklet han høyresidig papillødem og tåkesyn. Han ble før utskrivningen behandlet med 40 mg prednisolon daglig i sju måneder. Etter gradvis nedtrapping gikk symptomene tilbake, og han var symptomfri ved behandlingsavslutning. Øyestatus viste da nedre kvadrantanopsi på venstre øye. MR orbita to år etter den primære innleggelse viste bilateral atrofi av n. opticus.

*Pasient 2.* En 32 år gammel mann ble innlagt ved hudavdelingen etter tre ukers gradvis økende tåkesyn på høyre øye. Han hadde de siste 3–4 år hatt symmetriske utslett på ryggen og beina, og hudbiopsi noen uker før innleggelsen hadde vist granulomatøs betennelse, forenlig med sarkoidose. Pasienten hadde ellers vært frisk. Ved undersøkelse ble det påvist nedsatt visus til fingertelling en meter på høyre øye. VEP viste opphevet respons på høyre øye. MR orbita og cerebrum viste multiple kontrastoppladende sarkoidosesuspekterte lesjoner, bl.a. basalt frontalt ved chiasma opticum på høyre side samt i venstre oksipitallapp. Lungerøntgen var normal. S-ACE var økt; 181 U/l. Spinalpunktatet inneholdt 12 histologisk normale celler, forhøyet protein- og albuminnivå – henholdsvis 1 073 mg/l og 615 mg/l. Spinalvæske-ACE var normal – 0,9 U/l (< 1,2 U/l). Syntet bedret seg få dager etter behandling med 60 mg prednisolon daglig. De neste fire år ble det gjort behandlingsforsøk med både azatioprin, ciklosporin og

metotreksat, men disse ble seponert på grunn av bivirkninger. Pasientens synsplager har i hele forløpet svingt, med tendens til forverring da prednisolondosen ble redusert til 5–15 mg daglig. Han hadde også utviklet en betydelig asteni, og ble behandlet for depresjon. Gjentatte spinalpunksjoner i forløpet viste celletall fra 3 til 9 per glass, med proteinnivå fra 503 til 638 mg/l og albuminnivå fra 273 til 367 mg/l. Både spinal- og s-ACE har i ettertid vært normale ved gjentatte målinger. Pasienten har også vært fulgt med MR-undersøkelser av cerebrum. Disse har vist en viss dynamikk i de primært beskrevne lesjoner, så vel som tilkomst av ytterligere lesjoner.

*Pasient 3.* En 38 år gammel mann ble innlagt ved indremedisinsk avdeling til utredning på grunn av tilfeldig påvist hypotyreose. Pasienten var så å si symptomfri. Han stod på lavdose steroidbehandling etter at han fem år tidligere hadde fått diagnostisert sarkoidose ved histologisk undersøkelse av hudbiopsi fra kinnet og neseslimhinnen samt sarkoidosesuspekterte forandringer på lungerøntgen. Den biokjemiske utredningen viste hypofysesvikt, mens CT (computerrøntgen) og senere MR cerebrum viste sarkoidosesuspekterte forandringer i hypothalamusregionen bilateralt så vel som svarende til høyre sides basalganglier og diffust spredt tilsvarende meningene i flere sulci. S-ACE var normal. Det ble startet behandling med prednisolon 120 mg daglig. To år etter den primære innleggelse ble det startet behandling med 12,5 mg metotreksat ukentlig og prednisolon 10 mg daglig. Han fikk dessuten hormonbehandling pga. hypofysesvikt. Senere kontroller har vist tilbakegang av de nevrosarkoidosesuspekterte MR-forandringene. Han har i hele forløpet hatt moderat økt nivå av spinalvæskeprotein og normale ACE-verdier i serum og spinalvæske. Den kliniske situasjonen har i hele forløpet vært stabil og tilfredsstillende.

*Pasient 4.* En 39 år gammel tidligere frisk mann ble innlagt ved neurologisk avdeling for utredning etter et nattlig generalisert tonisk-klonisk anfall med munnfråde og tungebitt. Han hadde i ukene forut for innleggelsen vært betydelig astenisk. Ved inntak ble det bemerkert pal-

pable glandler i lyskene. Standard EEG (elektroencefalogram) og søvndeprivert EEG var normale. MR cerebrum viste to små kortikale/subkortikale lesjoner med lett kontrastopptak beliggende basalt og lateralt i høyre temporal-lapp og temporooksipitalt i venstre hemisfære. Lungerøntgen viste forstørrede hilusglandler, og transbronkial biopsi av disse viste granulomatøs betennelse, forenlig med sarkoidose. Spinalpunksjoner viste 2 og 3 celler per glass og moderat forhøyet proteinnivå; 624 mg/l, mens albuminnivået var normalt. S-ACE var forhøyet; 136 U/l, mens ACE i spinalvæsken var normal. Det ble startet behandling med prednisolon 40 mg daglig. Pasientens asteni bedret seg langsomt, og seks måneder etter innleggelsen var han symptomfri. MR cerebrum var normalisert fem måneder etter primærinnleggelsen. Prednisolondosen ble langsomt trappet ned og seponert etter ett år, og pasienten var ubesværet ved kontroll to og et halvt år senere.

*Pasient 5.* En 45 år gammel tidligere frisk mann ble innlagt ved neurologisk avdeling med akutt oppstått høyresidig hemiparese og dobbeltsyn. Ved innleggelsen hadde han høyresidig homonym hemianopsi, høyresidig abducensparese og sentral høyresidig facialisparese. Pasienten ble bredt utredet, uten andre funn enn en moderat vedvarende hypertensjon og enkelte diskrete flekkformede lavattenuasjonsområder i hvit substans bilateralt på CT cerebrum. Lungerøntgen var normal. Spinalpunktatet inneholdt 21 og 17 celler per glass, det var forhøyet proteinnivå; 1 680 mg/l, og forhøyet albuminnivå; 900 mg/l. Elektroforese av spinalvæsken var normal. MR cerebrum viste utbredte signalintense lesjoner i hvit substans bilateralt. Histologisk undersøkelse av biopsi fra et sår i nesen viste funn forenlig med sarkoidose. Fornyet lungerøntgen viste enkelte smånodulære lungefor-tetninger i høyre overlapp, og transbronkial biopsi av disse viste også funn forenlig med sarkoidose. CT thorax viste betydelig mediastinal lymfadenopati. S-ACE og ACE i spinalvæsken var normal. De neurologiske symptomene avtok etter oppstart med prednisolon 60 mg daglig, men han utviklet depresjon, isolasjonstendens og paranoide forestillinger, som bedret seg etter oppstart av høydose nevroleptika. Pasienten har i de påfølgende år hatt gjentatte innleggelser med apoplektiform symptomatologi i form av høyresidige hemipareser og afasi. Cerebral atrofi, aneurisme i a. basilaris samt multiple periventrikulære signalintense forandringer ble påvist ved MR-undersøkelse. Det fysiske og kognitive funksjonsnivået forverret seg, og ved siste innleggelse ti år etter primærinnleggelsen hadde han tegn til demens og dessuten dårlig gangfunksjon.

**Diskusjon**

Regionsykehuset i Tromsø hadde i den aktuelle periode sentralsykehusfunksjon for Troms og Finnmark fylker samt Svalbard, til sammen en befolkning på ca. 220 000 personer. Dersom vi legger insidenstillene fra Riddervolds undersøkelse (3) og andre skan-

dinaviske studier til grunn, skulle man forvente et totalantall nye sarkoidosetilfeller på ca. 300 i løpet av en tiårsperiode i en norsk populasjon av denne størrelse (3, 4). Ridder-volds materiale omfatter imidlertid både symptomatiske sykdomstilfeller og asymptomatiske sykdomstilfeller, der diagnosen er stilt radiologisk. Selv om vår undersøkelse ikke var designet for å gi et pålitelig estimat av insidensen av systemisk sarkoidose, fant vi fem tilfeller av nevrosarkoidose blant totalt 104 pasienter med verifisert sarkoidose. Dette stemmer godt overens med at nevrosarkoidose antas å ramme 5 % av pasientene (5). Tre av pasientene debuterte med nevrosarkoidose. Dette er også tidligere rapportert, bl.a. av Ferriby og medarbeidere, der neurologiske symptomer var første sykdomstegn hos 74 % av nevrosarkoidosepasientene (12). Det faktum at all patologisk og neurologisk tjeneste i vårt område er sentralisert til Universitetssykehuset Nord-Norge, taler for at materialet er representativt.

MR er en sensitiv undersøkelsesmetodikk for å diagnostisere intrakranial sarkoidose. Ingen MR-forandringer er imidlertid spesifikke for sarkoidose, og normal MR av sentralnervesystemet utelukker ikke sarkoidose i sentralnervesystemet (6). Fire av pasientene hadde sarkoidosesuspekterte lesjoner på MR cerebrum. Det er i Tidsskriftet tidligere presentert en pasient med normal lungerøntgen og sarkoidosesuspekterte forandringer i biopsi fra bronkialslimhinnen (13). Selv om fire av våre pasienter hadde patologisk lungerøntgen, er det derfor viktig å erindre at normal lungerøntgen ikke utelukker sarkoidose.

S-ACE regnes som et nyttig supplement i diagnostikk og behandling av sarkoidose (14). Nytten av spinalvæskeanalyser av ACE er noe mer omdiskutert. Oksanen fant i sitt materiale forhøyet ACE i spinalvæsken hos 18 av 31 pasienter (7). Senere forfattere er noe mer skeptisk til nytteverdien av denne parameteren, hovedsakelig på grunn av lav spesifisitet. Zajicek fraråder av denne grunn rutinemessig diagnostisk måling av ACE i spinalvæsken (9). Ingen av våre pasienter hadde økt ACE-nivå i spinalvæsken, men tre av pasientene hadde økt totalproteinnivå. Slik proteinforhøyelse sees hos 80 % av nevrosarkoidosepasientene (9).

At alle våre pasienter er menn, antas å være en tilfeldighet. I større nevrosarkoidosematerialer er det ingen klare kjønnsforskjeller (2, 7). Det er også verdt å merke seg at ingen av pasientene hadde klinisk affeksjon av det perifere nervesystem. Sarkoidose kan også ramme perifere nerver og er rapportert å kunne gi alle typer mono- og polynevropatier, sjeldnere akutte polyradikulitter (6, 7, 12). Forekomsten av affeksjon av det perifere nervesystem er ukjent, men tilstanden er sannsynligvis underdiagnostisert (6).

Perorale steroider er hjørnesteinen i den medikamentelle behandling av nevrosarkoidose, men det er så langt vi kjenner til ikke

gjort randomiserte placebokontrollerte studier for å dokumentere dette nærmere (6). I et retrospektivt materiale på 26 pasienter var den gjennomsnittlige startdose prednisolon på 55 mg daglig (15). Enkelte forfattere anbefaler å starte med 1 g intravenøs metylprednisolon de første dagene (2). Tilleggsmedikasjon i form av azatioprin, metotrekstat eller ciklosporin har, som hos to av våre pasienter, steroidsparende effekt. Også hydroksyklorokin, cyklofosamid og stråleterapi kan ha liknende effekt (2, 9, 15). Behandlingsvarigheten før full seponering er sjelden kortere enn ett år.

Prognosen ved nevrosarkoidose har, på grunn av tilstandens lave prevalens, i liten grad vært gjenstand for studier. I Oksanens materiale på 50 pasienter ble 70 % bedre eller stabilisert etter behandlingen (7). Sykdommen kan ha et monofasisk eller polyfasisk forløp. I én studie ble det funnet en tilbakefallsrate på hele 32 % etter initial tilbakegang av de primære symptomene (16). Pasienter med sentralnervøs affeksjon har generelt dårligere prognose enn pasienter med affeksjon av det perifere nervesystem (15).

Nevrosarkoidose er en sjelden, men alvorlig sykdom som kan ramme ulike deler av nervesystemet. Effekten av ulike behandlingsformer er ikke tilstrekkelig dokumentert, men antas å begrense sykdommen. Det er viktig å være oppmerksom på at sarkoidose er en sykdom som kan debutere med symptomer fra nervesystemet.

#### Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

1. Pettersen HB. Sarkoidose. Tidsskr Nor Lægeforen 1986; 106: 2831–3.
2. Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, Rovaris M, Evanson J, Moseley IF et al. Central nervous system sarcoidosis – diagnosis and management. Q J Med 1999; 92: 103–17.
3. Ridder-vold L. Sarcoidosis in Norway. Acta Med Scand Suppl 1964; 425: 111.
4. Milman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic Countries 1950–1982. Epidemiology and clinical picture. Sarcoidosis 1990; 7: 50–7.
6. Vinas FC, Rengachary S. Diagnosis and management of neurosarcoidosis. J Clin Neurosci 2001; 8: 505–13.
7. Oksanen V. Neurosarcoidosis: clinical presentations and course in 50 patients. Acta Neurol Scand 1986; 73: 283–90.
9. Zajicek JP. Neurosarcoidosis. Curr Opin Neurol 2000; 13: 323–5.
12. Ferriby D, de Seze J, Stojkovic T, Hachulla E, Wallaert B, Destée A et al. Long-term follow-up of neurosarcoidosis. Neurology 2001; 57: 927–9.
13. Waage A, Sand T. Sarkoidose i nervesystemet. Tidsskr Nor Lægeforen 1986; 106: 1816–7.
14. Johansen KB, Aamodt T. Angiotensinkonverterende enzym ved sarkoidose. Tidsskr Nor Lægeforen 1985; 105: 1601–4.