

# Neurosarkoidos – inflammation som drabbar nervsystemet

## DIAGNOSTIK OCH BEHANDLING AV EN MÅNGFASETTERAD SJUKDOM

**Sarkoidos** är en multisystemisk, immunmedierad granulomatös inflammation som uppstår som svar på ännu ej identifierade antigener. Sjukdomen beskrevs första gången 1879 av Jonathan Hutchinson. Den drabbar vanligtvis lungorna (95 procent av fallen), men kan också angripa andra organ såsom hud, leder, ögon, skelett, lever och hjärta. I 5–10 procent av fallen drabbar sarkoidos nervsystemet, vilket kallas neurosarkoidos. I de flesta fall av neurosarkoidos finns det tecken på systemisk sarkoidos, då nervsystemet drabbas sekundärt, men isolerad neurosarkoidos, som enbart drabbar nervsystemet, förekommer också [1].

Sarkoidos är vanlig i Skandinavien, med en inci-

**Shala-Ghaderi Berntsson**, docent, överläkare, institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet; neurologikliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala  
 ● shala.berntsson@neuro.uu.se

som svar på ett ännu okänt antigen som presenteras för lymfocyterna av HLA-molekyler på antigenpresenterande celler, det vill säga dendritiska celler, makrofager och B-celler. Detta sätter igång en specifik Th1-dominerad immunrespons, som leder till en anhopning av epiteloida celler som är derivat av differentierade makrofager. Epiteloida celler bildar typiska flerkärniga jätteceller, som tillsammans utgör granulom. Det typiska för granulomen är att de omges av en tunn, perifer randzon av lymfocyter och plasmaceller. T-regulatoriska celler och dämpande cytokiner, som normalt motverkar den kraftiga immunreaktionen, har visat sig ha nedsatt funktion vid sarkoidos. Under den inflammatoriska processen frisätts också en rad cytokiner (TNF-alfa, interferon-delta, IL-1, IL-6 och IL-17) som är delaktiga i granulombildningen. Slutstadiet av den inflammatoriska processen är fibrosbildning [8].

Sjukdomen betraktas som autoimmunt betingad och uppkommer som resultat av en interaktion mellan okända miljöfaktorer och genetisk sårbarhet [9]. År 2018 uppdaterade Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group de kliniska kriterierna för neurosarkoidos (Fakta 1) [10].

### »Neurologiska symtom vid neurosarkoidos kan vara mycket varierande, beroende på vilken eller vilka delar av nervsystemet som drabbas ...«

dens på 11–24/100 000 invånare [2, 3]. Neurosarkoidos är däremot ovanlig, med en incidens på 1–2/100 000 vid samtidigt multiorganengagemang. Incidensen av isolerad neurosarkoidos beräknas till mindre än 0,2/100 000 [4]. Sjukdomen drabbar kvinnor i högre utsträckning än män, och debutåldern är vanligen mellan 50 och 70 år [3]. HLA-typning kan ge information om förloppet vid sarkoidos. HLA-DRB<sub>1</sub>\*14 och HLA-DRB<sub>1</sub>\*15 är associerade med kronisk sjukdom och extrapulmonella organmanifestationer. Förekomsten av HLA-DRB<sub>1</sub>\*03 vid sarkoidos indikerar däremot en god prognos [1, 5]. Syskon till en patient med sarkoidos löper 2–5 gånger högre risk att drabbas av sjukdomen, och risken är betydligt högre för tvillingar. Sjukdomsfenotypen hos syskonen kan vara helt olika [6].

Typiskt för sarkoidos är förekomst av icke-nekrotiserande granulom i de organ som drabbas, men upp till en tredjedel av granulomen kan visa central nekros. Detta kan försvåra särskiljandet av de patologiska fynden från tuberkulos, som bildar granulom med central nekrotisering [7]. Det paradoxala i immunologin vid sarkoidos är den perifera anergin, vilket innebär uteblivet immunologiskt svar vid tuberkulintest (PPD) hos sarkoidospatienter. Detta står i kontrast till den överdrivna immunreaktionen i de drabbade organen [8].

Vid sarkoidos uppstår granulomatös inflammation

### KLINISKA MANIFESTATIONER

Neurologiska symtom vid neurosarkoidos kan vara mycket varierande, beroende på vilken eller vilka delar av nervsystemet som drabbas och i vilken grad den inflammatoriska processen påverkar dessa. Kranialnervspåverkan är det vanligaste symtomet vid neurosarkoidos. Vid inflammation i hjärnparenkymet ses kramper och fokala motorik- eller känselnedsättningar.

### HUVUDBUDSKAP

- Neurosarkoidos är en ovanlig immunmedierad granulomatös inflammation som drabbar nervsystemet.
- Klassifikationen av diagnoserna definitiv, sannolik och möjlig neurosarkoidos uppdaterades senast 2018 av Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group.
- Kliniska manifestationer är mycket varierande och är avhängiga av vilken del av nervsystemet som drabbas av sjukdomen.
- Neurosarkoidos är en stor imitator. Därför innebär diagnostiken ett noggrant och ihärdigt arbete där ett flertal differentialdiagnoser ska uteslutas.
- Hörnstenen i behandlingen av neurosarkoidos är högdossteroider med långsam nedtrappning i kombination med andra immunhämmande medel, bland annat TNF-alfa-hämmare vid ett aggressivt förlopp.

ar. Engagemang av hypofys/hypotalamus och ryggmärgen förekommer i mindre utsträckning, och myopati är sällsynt. Personlighetsförändringar och kognitiva och psykiska symtom har beskrivits. Insjuknandet vid neurosarkoidos är vanligtvis subakut. Ibland kan förloppet vara utdraget och föregås av feber, nattsvettningar, hosta och trötthet innan de neurologiska symtomen uppträder. I 50 procent av fallen finns tecken till multisystemengagemang vid insjuknandet [11].

## Centrala nervsystemet (CNS)

**Kranialnerv.** Samtliga kranialnerv kan drabbas, antingen som mononeuropatier eller multipla neuropatier. Vanligast är recidiverande facialispares (30–40 procent), optikusneuropati med synpåverkan samt vestibulocochlearisneuropati [6, 12].

**Leptomeninger** (pia mater och araknoidea, som tillsammans kallas mjuka hjärnhinnor). Leptomeningealt engagemang är vanligt förekommande vid neurosarkoidos (75 procent) och brukar angripa skallbasen och ibland även ryggmärgen. Detta leder till kronisk meningit med huvudvärk. Vid svårare former, och över tid, kan processen leda till utveckling av hydrocefalus [6]. Både MR och likvor visar en inflammatorisk bild. Leptomeningit är den mest aggressiva formen av neurosarkoidos, varför det är viktigt att man påbörjar behandling så snart som utredningen är avslutad. Pakymeningit, som är mindre vanlig vid neurosarkoidos, innebär en diffus eller lokaliserad förtjockning av dura mater (hjärnans skyddshinna), med bland annat huvudvärk som ett vanligt symtom. Pakymeningit kan också uppkomma i samband med infektioner, tumörer och andra systemsjukdomar, vilket är viktigt att ha i åtanke vid utredningen [13].

**Hypofys/hypotalamus/hjärnparenkym.** Engagemang av hypofys, hypotalamus eller hjärnparenkym förekommer i 10–25 procent av fallen med neurosarkoidos. Patienterna insjuknar med progredierande symtom på hypofyssvikt, såsom diabetes insipidus, hypotyreo, kortisolbrist och andra hormonrelaterade störningar [14]. De neurologiska symtomen utgör bland annat huvudvärk, dubbelseende samt bitemporalt synfältsbortfall vid påverkan på chiasma. Engagemang av hypotalamus är ovanligare; symtomen är mer diffusa och kan förorsaka trötthet, problem med temperaturreglering, törst och apati [14]. Neurosarkoidos i hjärnparenkymet ger upphov till fokala neurologiska symtom, såsom pareser, nedsatt känsel, talpåverkan, epilepsi och koordinationssvårigheter.

**Blodkärlsengagemang (stroke och vaskulit).** Vid ischemisk stroke hos patienter utan kända riskfaktorer bör neurosarkoidos beaktas som en möjlig orsak, särskilt om hjärtsarkoidos förekommer. Inflammationen i de mindre perforerande artärerna eller venerna i hjärnan leder till mikrobldningar [15].

**Ryggmärgen.** Ryggmärgen kan angripas av sjukdomen både i anslutning till leptomeningit i hjärnan och genom isolerad granulomatös inflammation (myelit), oftast i bröstryggen. Sjukdomen kan ge upphov till olika former av myelopati med sensoriska eller motoris-

## FAKTA 1. Kliniska diagnostiska kriterier för neurosarkoidos [10]

### DEFINITIV NEUROSARKOIDOS

- Kliniska manifestationer, MR, likvorfynd och EMG/ENG typiska för granulomatös inflammation i nervsystemet efter noggrant uteslutande av andra orsaker
- Biopsi från centrala/perifera nervsystemet förenlig med neurosarkoidos  
Typ a: förekomst av sarkoidos utanför nervsystemet  
Typ b: Inga tecken till sarkoidos utanför nervsystemet (= isolerad neurosarkoidos)

### SANNOLIK NEUROSARKOIDOS

- Kliniska manifestationer, MR, likvorfynd och EMG/ENG typiska för

granulomatös inflammation i nervsystemet efter noggrant uteslutande av andra orsaker

- Biopsiverifierad systemisk granulomatös sjukdom förenlig med sarkoidos
- ### MÖJLIG NEUROSARKOIDOS
- Kliniska manifestationer, MR, likvorfynd och EMG/ENG typiska för granulomatös inflammation i nervsystemet efter noggrant uteslutande av andra orsaker
  - Inga biopsiverifierade tecken till granulomatös sjukdom

EMG: elektromyografi; ENG: elektroneurografi

ka symtom, torakal radikulopati med subjektiv känsla av smärtsamt band över bröstkorgen eller progressiv ryggmärgsatrofi. Långtidsprognosen är avhängig av symtomens svårighetsgrad vid insjuknandet [13, 16].

## Perifera nervsystemet

Perifert nervengagemang förekommer i 17 procent av fallen [17]. Grovnervfiberpåverkan, som leder till distal sensorimotorisk axonal polyneuropati, är vanligast. Även Guillain-Barrés syndrom och kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP) har beskrivits [18]. Tunnfibroneuropati vid systemisk sarkoidos är vanligare (32–44 procent) och kännetecknas av brännande smärta, domningar i händer och fötter samt dysautonomi [18].

## Myopati

Myopati vid sarkoidos är sällsynt (1,4–2,3 procent) [19]. Två typer av myopati förekommer: en form med proximal svaghet, förhöjda CK-värden och typiska EMG-förändringar, samt en nodulär variant med smärta och palpabla noduli, utan svaghet eller EMG-förändringar. Myositliknande tillstånd har också rapporterats [20].

## DIAGNOSTIK OCH UTREDNING

Det är viktigt att man i sin utredning försöker påvisa extraneuronal sarkoidos, särskilt genom att fokusera på de organ där sjukdomen är vanligast, det vill säga lungorna. Om extraneuronal engagemang påvisas bör biopsi först och främst tas från dessa organ för att bekräfta diagnosen. I de fall där man inte finner engagemang utanför nervsystemet utförs biopsi vid misstänkt neurosarkoidos endast när risken för mortalitet och morbiditet bedöms vara låg. Falskt negativa resultat (30–40 procent) förekommer ofta vid hjärnbiopsi [21]. Biopsi tas i princip aldrig från ryggmärgen och mycket sällan från hjärnstammen. I praktiken kvarstår ett omfattande och detaljerat utredningsarbete, särskilt med tanke på de differentialdiagnoser som kan härma neurosarkoidos (Fakta 2). Utredning och diagnostik av neurosarkoidos bör ske på eller under ledning av specialiserad neurologisk enhet med erfarenhet av tillståndet.

**FAKTA 2. Förslag till utredning vid misstänkt neurosarkoidos****SERUMPROV**

- Blodstatus, B-celler, SR, CRP, kalium, albumin, vitamin D, elektrolytstatus, leverstatus, B-glukos, CK, tyreodeaprov och antikroppar, vitamin B12, folsyra, proteinprofil, ACE, vaskulitscreening, HLA-typning, IgG-subklasser, IgE, kardioprotein- och lupusantikogulansantikroppar, komplementscreening, reumatoid faktor, kryoglobuliner, NMO- (neuro-myelitis optica), MOG- (myelin-oligodendrocytglykoprotein) och neuronala antikroppar
- Infektionsprov: borrelia, TBE, meningoencefalitblock, hiv, hepatit, syfilisscreening, mykobakterier, kryptococker, toxoplasma, blododling
- I selekterade fall (Bartonella, Rickettsia, HTLV-I, HTLV-II, Amoeba, Histoplasma, humant herpesvirus 6)

**LIKVORPROV**

- Öppningstryck, celler, albumin, glukos, laktat, proteinprofil, cytologi, flödescytometri (CD4/CD8), ACE, neuronala antikroppar, NFL (neurofilament light), GFAP (gliafibrillärt surt

protein), mykobakterier, CXCL13-ke-mokin

- Infektionsprov: Borrelia, meningoencefalitblock, kryptococker, svampodling, mykobakterier, Toxoplasma, 16S ribosomalt RNA, likvorodling
- I selekterade fall Histoplasma, HTLV-I, HTLV-II, Acanthamoeba, adenovirus, (JC-virus vid immunhämning)

**AVBILDNING**

- MR av hela CNS (hjärnan och ryggmärgen med och utan kontrast)
- MR av orbita/hypofys, HRCT torax, DT buk/bäcken, FDG-PET helkropp

**BIOPSI**

- Från centrala eller perifera nervsystemet där tuberkulos och svamp ska uteslutas

**ANDRA UNDERSÖKNINGAR**

- EEG vid epileptiska anfall
- Neurofysiologi (neurografi, EMG)
- EKG
- Ögonstatus (oftalmolog) och hormonell utvärdering (endokrinolog)

**Serumprov**

Serumprov tas främst för att utesluta infektioner eller andra autoimmuna sjukdomar som kan utgöra differentialdiagnoser till neurosarkoidos. En genomgång av serummarkörer för neurosarkoidos visade att angiotensinkonvertas (ACE), lysozym och gammaglobuliner hade hög specificitet, medan löslik interleukin-2-receptor (sIL-2R), serumamyloid A (SAA), CRP och kitotriosidas visade hög sensitivitet för systemisk sarkoidos [22]. Hyperkalcemi förekommer hos 6 procent av patienter med systemisk sarkoidos [23]. Det finns inga data vad gäller förekomst av hyperkalcemi vid neurosarkoidos.

**Likvordiagnostik**

Undersökning av cerebrospinalvätskan (CSV) eller likvor är av betydelse för att påvisa inflammatorisk aktivitet i CNS, såsom lätt till måttlig lymfocytär pleocytos, förhöjd proteinhalt och ett ökat IgG-index. Oligoklonala band förekommer i 25-30 procent av fallen vid neurosarkoidos. Ju mer utbredda förändringar som syns på MR, desto större är sannolikheten för att hitta inflammatoriska tecken i likvor. En CD4/CD8-kvot >5 i likvor, i kombination med pleocytos, kan ge stöd för diagnosen neurosarkoidos [24, 25]. CSV-ACE och dess diagnostiska värde har varit föremål för omfattande diskussioner. En positiv korrelation mellan ACE och proteinnivåer i likvor har observerats [13, 26]. CSV-ACE har dock låg sensitivitet (24-55 procent) och kan också vara förhöjt vid tumörer och infektioner i CNS [27]. En genomgång av två stora patientserier visade en hög specificitet (94-95 procent) för neurosarkoidos, varför ett förhöjt värde i kombination med ovanstående fynd kan ge ytterligare stöd för diagnosen [28-30]. sIL-2 kan vara förhöjt vid neurosarkoidos,

men även vid andra inflammatoriska tillstånd [31]. Vid enstaka kranialnervspåverkan kan likvor vara normal.

**Magnetkameraundersökning**

Vid misstanke om neurosarkoidos är det viktigt att utföra en MR-undersökning av hela CNS, det vill säga både hjärnan och ryggmärgen. Dessutom bör MR alltid göras med kontrast. Leptomeningeal uppladdning, både diffus och nodulär i skullbasen, är det vanligaste MR-fyndet (T1-viktad sekvens) vid neurosarkoidos, med en förekomst på 56 procent. Vid spridning till de basala hjärnhinnorna kan man även se påverkan på de lägre kranialnerverna (Figur 1 och 2). Pakymeningit är mindre vanlig som isolerat fynd vid neurosarkoidos (Figur 3) [32, 33]. Kontrastuppladdning i de drabbade kranialnerverna ses ibland vid MR, men inte alltid [34]. MR av hypofysen visar oftast en multifokal förstoring och kontrastuppladdning av främre hypofysen och infundibulum, och ibland även av hypotalamus [35, 36]. Periventrikulära och djupa vitsubstanslesioner, som är högsignalerande på FLAIR- och T2-sekvenser, är vanliga vid neurosarkoidos och kan vara svåra att särskilja från vaskulära förändringar [37]. Hydrocefalus och tumörliknande förändringar förekommer, men är ovanliga fynd vid neurosarkoidos [37]. Vid misstanke om vaskulit bör susceptibilitetsviktad MR-sekvens (SWI), kärlväggsavbildning och konventionell angiografi utföras. Framträdande medullära vener har beskrivits som ett specifikt fynd vid neurosarkoidos [38].

MR av ryggmärgen visar oftast leptomeningeal uppladdningar och kort- eller långsegmentmyeliter (Figur 4) [39]. Treuddstecken på axiala snitt kan användas för att särskilja neurosarkoidos från andra typer av myelit [40].

**HRCT torax**

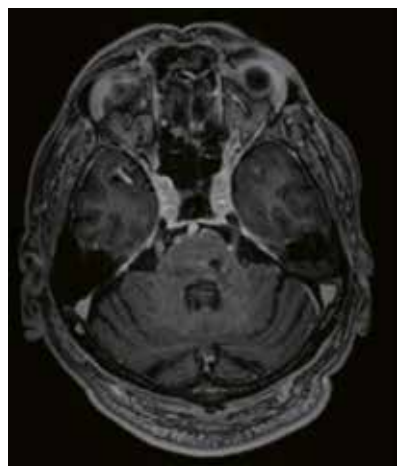
HRCT (högupplösande datortomografi) av torax ingår alltid i utredningen vid misstänkt neurosarkoidos för att påvisa eller utesluta lungengagemang, såsom nodulära förändringar och förstörade perihilära lymfkörtlar. Biopsi från lymfkörtlar eller bronkoalveolärt lavage (BAL) med CD4/CD8-kvot kan verifiera granulomatös inflammation, vilket ger stöd för sannolik neurosarkoidosdiagnos [41]. Vid kardiella besvär eller EKG-förändringar bör ultraljud av hjärtat utföras, och vid stark misstanke om sarkoidos med hjärtengagemang ingår MR hjärta i vidare utredning [42].

**FDG-PET helkropp**

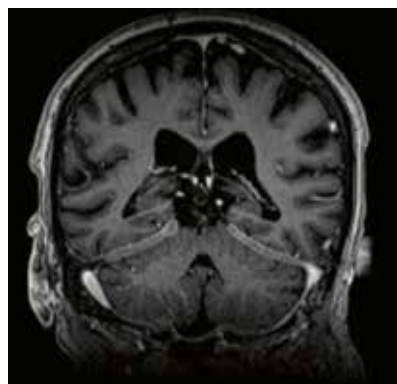
PET/DT med spårämnet <sup>18</sup>F-fluorodeoxiglukos (FDG) används för flera ändamål. FDG-PET av hjärnan kan påvisa upptag motsvarande de förändringar som är synliga vid MR, men den är inte specifik för att påvisa granulomatös inflammation. Helkroppsundersökning med FDG-PET används dels för att utesluta andra tillstånd, som tumörer och infektioner i CNS, dels för att påvisa systemisk sjukdom. Slutligen erbjuder undersökningen möjlighet att identifiera alternativa biopsiställen genom att påvisa ökad metabol aktivitet utanför CNS [17, 43].

**Differentialdiagnoser vid misstänkt neurosarkoidos**

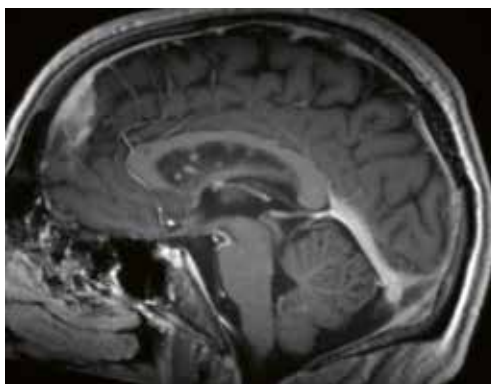
Typen av insjuknande (akut, subakut, långsamt), lokalisationen av de aktuella förändringarna på MR, sym-



**Figur 1.** MR hjärna, T1-viktad, Gd+. Bilden visar leptomeningeal uppladdning i bakre skullgropen, främst längs hjärnstammen men också i lillhjärnsfårer och basala cisterner med engagemang av kranialnerv.



**Figur 3.** MR av hjärnan, T1-viktad, Gd+. Bilden visar utbredda kontrastladdande pakymeningeala förtjockningar bilateralt längs tentoriet, i falx mellan lillhjärns-hemisfärerna och utmed sinus cavernosus, mer uttalade på höger sida.



**Figur 2.** MR hjärna, T1-viktad, Gd+, som visar meningeal kontrastuppladdning, förtjockad dura bilateralt frontalt höger samt medialt i mellersta skullgropen. Små kontrastladdande noduli längs septum pellucidum.



**Figur 4.** MR av ryggmärgen i halsryggs-nivå, T1-viktad, Gd+. Bilden visar utbredd ödem och kontrastuppladdning i nivå C4-C7.

tomatologin och förloppet är avgörande för att lägga huvudtyngden på det inflammatoriska spåret, det infektiösa spåret eller malignitetsspåret. Insjuknandet vid neurosarkoidos är nästan alltid subakut, men ibland tar det månader innan symptomen för patienten till vårdinstanser. Huvudgrupper av differentialdiagnoser, förutom andra inflammatoriska tillstånd i CNS, är andra autoimmuna systemsjukdomar såsom vaskulit, IgG4-relaterad sjukdom, CNS-malignitet,

speciellt lymfom, och CNS-infektioner, främst tuberkulos och svampinfektioner (Tabell 1) [10]. Malignitetsspåret blir mer framträdande vid galoppartade förlopp där patienten försämras snabbt på grund av ökat intrakraniellt tryck. Meningeal carcinomatos kan vara en riktig utmaning att diagnostisera, då likvorcytologi kan vara negativ i början av förloppet. Noggrant utvald FDG-PET helkropp är till stor hjälp vid misstanke om utspridd cancer och besparar onö-

**TABELL 1.** Huvudgrupper av differentialdiagnoser vid utredning av misstänkt neurosarkoidos

| Malignitet i CNS/systemisk                                                                                                         | CNS-infektioner                                                                                                                                                                             | Inflammatoriska sjukdomar i CNS                                                                      | Systemsjukdomar med sekundärt nervsystemengagemang                                                                                                                                                                                                                 | Vaskulära sjukdomar i CNS                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lymfom (primärt CNS/systemiskt)<br>Meningeal carcinomatos<br>Hypofystumörer<br>CNS-tumörer<br>Histiocytos<br>Lung- och bröstcancer | Borrelia<br>Tuberkulos<br>Toxoplasma<br>Svampinfektioner<br>Kryptokocker<br>Histoplasma<br>Listeria<br>Neurosyfilis<br>Whipples sjukdom<br>Bartonella<br>JC-virus (PML)<br>Hiv<br>Parasiter | MS<br>NMOSD<br>MOGAD<br>ADEM<br>GFAP-astrocytopati<br>CLIPPERS<br>SLIPPERS<br>IgG4-relaterad sjukdom | Reumatologiska tillstånd (SLE, RA, Sjögrens syndrom)<br>Behçets sjukdom<br>Granulomatös polyangit (GPA)<br>Langerhans cellhistiocytos<br>Erdheim-Chesters sjukdom<br>Rosai-Dorfman syndrom<br>Immunbristsjukdom (ärfattlig/förvärdad)<br>Intrakraniell hypotension | Stroke<br>Immunbristsjukdom (ärfattlig/förvärdad)<br>Intrakraniell hypotension<br>Primär CNS-vaskulit<br>Dural arteriovenös fistel<br>Arteriovenösa missbildningar (AVM) |

PML: progressiv multifokal leukoencefalopati; NMOSD: neuromyelitis optica-spektrumtillstånd; MOGAD: myelin-oligodendrocytglykoprotein-antikroppssjukdom; ADEM: akut disseminerad encefalomyelit; GFAP: gliafibrillärt surt protein; CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids; SLIPPERS: supratentorial lymphocytic inflammation with parenchymal perivascular enhancement responsive to steroids; SLE: systemisk lupus erythematosus; RA: reumatoid artrit

**TABELL 2.** Huvudsakliga läkemedel vid behandling av neurosarkoidos

| Läkemedel och dosering                                                                              | Biverkningar                                                                                                                        | Regelbundna kontroller/övrig information                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ● Metylprednisolon<br>1 g/dag × 3–5 dagar, infusion                                                 |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                        |
| ● Prednisolon<br>0,5–1,0 mg/kg/dag<br>nedtrappning 5–10 mg/mån                                      | Cushings syndrom, magsår, glaukom, katarakt, avaskulär nekros                                                                       | Blodtryck, B-glukos, lipidstatus<br>Magsårsprefylax<br>Kalcium–D-vitamin-tillägg<br>Osteoporosprofylax, Pneumocystis jirovecii-profylax i utvalda fall |
| ● Metotrexat<br>10–25 mg/vecka                                                                      | Benmärgsdepression, lungfibros, gastrointestinala symtom, risk för fosterskada                                                      | Blodstatus, B-celler, leverstatus, kreatinin<br>Behandlingen bör kombineras med folsyra 10 mg/vecka, dock ej samma dag som metotrexat                  |
| ● Mykofenolatmofetil<br>(Cellcept) 1–2 g/dag                                                        | Anemi, gastrointestinala symtom, leverpåverkan, huvudvärk, risk för fosterskada                                                     | Blodstatus, B-celler, leverstatus                                                                                                                      |
| ● Azatioprin<br>(Imurel) 2–2,5 mg/dag                                                               | Benmärgsdepression, leverpåverkan                                                                                                   | Blodstatus, B-celler, leverstatus, TPMT (tiopurinmetyltransferas) enzymaktivitet före start (1/300 saknar enzymet)                                     |
| ● Infliximab<br>(Remicade) 3–5 mg/kg, infusion<br>Startvecka 0, 2, 6 och därefter var 4:e–8:e vecka | Leverpåverkan, antikroppsproduktion, malignitet, lupus, risk för demyelinisering i CNS, infektioner, infusionsrelaterade reaktioner | Blodstatus, B-celler, leverstatus, uteslut tuberkulos och hepatit före start, Kontraindicerat vid hjärtsvikt och MS                                    |
| ● Adalimumab<br>40 mg, subkutan var 14:e dag                                                        | Samma som infliximab                                                                                                                | Samma som infliximab; används vid biverkningar/uteblivet svar på infliximab                                                                            |

diga undersökningar. Parallellt med det inflammatoriska spåret får man utesluta ovanliga granulomatösa infektioner som kan ge sarkoidosliknande bild. Tuberkulos har en histopatologisk bild som liknar sarkoidos, varför den infektionen alltid måste uteslutas vid misstanke om neurosarkoidos. Noggrann rese- och infektionsanamnes inklusive hiv- och syfilisprov har en självklar plats i utredning av alla oklara CNS-förändringar. Här hänvisas till tabell 1 i en tidigare publikation som sammanställer den utredningsgång som praktiseras sedan 2007 vid neurologikliniken på Akademiska sjukhuset i Uppsala [44]. Immunrekonstitutionssyndrom är en ovanlig komplikation av modern immun- och cancerterapi som kan leda till uppkomst av granulomatös inflammation. TNF-alfa-hämmare (paradoxalt nog används läkemedlet för behandling av neurosarkoidos), IL-6-hämmare (har använts för behandling av neurosarkoidos), interferoner, monoklonala antikroppar (alemtuzumab) och immunkontrollpunktshämmare inom onkologi har blivit förknippade med sarkoidosliknande reaktioner [45, 46]. Det är därför viktigt att inkludera en noggrann läkemedelsanamnes vid utredning av misstänkt neurosarkoidos.

## BEHANDLING AV NEUROSARKOIDOS

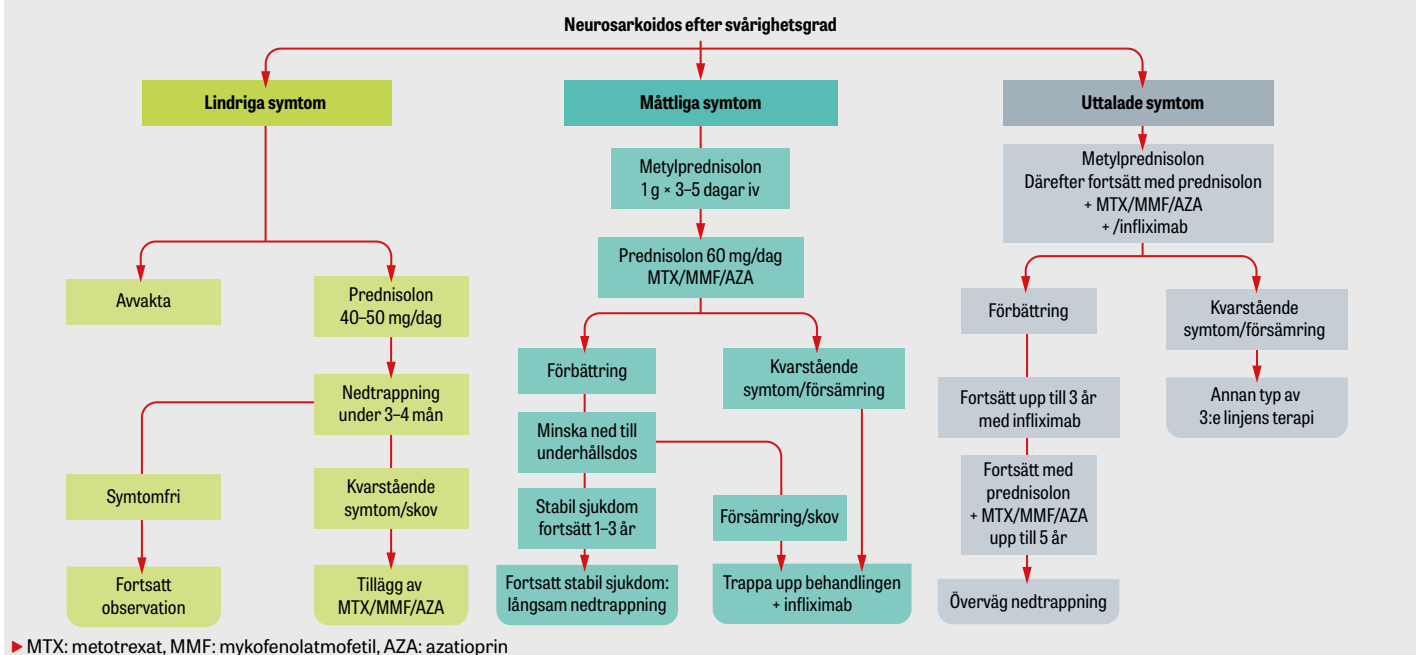
Då sjukdomen är ovanlig saknas prospektiva dubbelblindade behandlingsstudier. Behandlingsrekommendationerna är därför baserade på observationsstudier och beprövad erfarenhet. Behandling av neurosarkoidos är avhängig av symtomens svårighetsgrad, men i stort sett oundviklig då neurologiska symtom är funktionsnedsättande även om det rör sig om enstaka kranialnervspåverkan (Tabell 2). Hörnstenen i behandlingen är hög dos kortikosteroider med långsam nedtrappning, kombinerad med annat immunhämmande/steroidsparande läkemedel tidigt i förloppet, främst metotrexat eller mykofenolatmofetil [47]. Azatioprin kan också användas om patienterna får biverkningar av de andra preparaten. Infektionsrisken är dock högre med azatioprin jämfört med de övriga läkemedlen. Behandling med TNF-alfa-häm-

mare (infliximab) kan påbörjas direkt i kombination med steroider vid aggressivt förlopp och leptomeningealt engagemang/pakymeningit. Infliximab kan också sparas till steroidresistenta fall eller vid biverkningar av steroidbehandling [48]. TNF-alfa-hämmare kan med fördel kombineras med metotrexat och mykofenolatmofetil för att minska risken för antikroppsutveckling [49, 50]. En tidsplan för 3 års behandling är vanlig, därefter fortsätter man med immunhämning i ytterligare 3–4 år (Figur 5). Pulsbehandling

**»Hörnstenen i behandlingen är hög dos kortikosteroider med långsam nedtrappning, kombinerad med annat immunhämmande/steroidsparande läkemedel tidigt i förloppet ...«**

med cyklofosfamid kan sparas till mer allvarliga former, till exempel vid vaskulit, stroke eller kontraindikationer för infliximab. Syftet är att få kontroll över sjukdomsförloppet snarare än att använda cyklofosfamid som underhållsbehandling [51]. Patienter med neurosarkoidos svarar alltid på steroidbehandling på kort tid, och många uppnår ett stabilt tillstånd över tid. Då det saknas riktlinjer för neurosarkoidospatienter vad gäller kalcium- och D-vitamintillägg vid steroidbehandling i dagsläget, rekommenderas att man följer de principer som gäller vid steroiddoser över 20 mg dagligen [23].

Behandling vid perifer nervpåverkan följer samma principer som ovan. Vid smärtsam tunnfiberneuropati har intravenös immunoglobulinbehandling och infliximab visat sig ha effekt [18]. Tocilizumab (IL-6-hämmare) och rituximab (CD20-hämmare) har använts

**FIGUR 5.** Flödesschema för behandling av neurosarkoidos

med framgång i enstaka fall. Övriga läkemedel som är på intåg är kontrollpunkts- och JAK-hämmare. Strålning kan övervägas som en sista utväg för patienter som inte svarar på läkemedelsbehandling [52]. Det finns ingen tillförlitlig biomarkör för uppföljning av behandlingen i nuläget [53]. En individanpassad uppföljning med MR och klinisk kontroll var 4:e månad under första året rekommenderas; därefter glesas kontrollerna ut till 2 gånger/år, och när sjukdomsaktiviteten avtar kan man övergå till årlig MR och klinisk bedömning. Man bör tidigt etablera ett samarbete med övriga specialister inom lungmedicin, endokrinologi, oftalmologi, reumatologi och neurokirurgi.

## FÖRLOPP OCH PROGNOSE

Det saknas validerade instrument eller skattningsskalor för att mäta prognosen hos neurosarkoidospatienter. Varken EDSS (Expanded disability status scale), som används vid MS, eller modifierad Rankinskala, som används vid stroke, är utformad för att

## Läs mer!

Fullständig referenslista och engelsk sammanfattning på [Lakartidningen.se](http://Lakartidningen.se)

kunna fånga upp de breda kliniska manifestationerna vid neurosarkoidos [54]. Vidare är det svårt att tillämpa en enhetlig sjukdomsdefinition på grund av den heterogena kliniska bilden, behandlingsbyten över tid och slutligen selektionsbias i olika studier. Patienter med neurosarkoidos har oftast ett kroniskt sjukdomsförlopp jämfört med andra typer av sarkoidos [55]. Generellt visar en tredjedel av patienter med neurosarkoidos ingen förbättring eller försämras trots avancerad behandling. En metaanalys av studier genomförda mellan 1965 och 2015 innefattande 29 artiklar och 1 088 patienter med neurosarkoidos visade att 27 procent uppnådde fullständig remission, 24 procent stabiliserades med behandling, 32 procent svarade delvis på behandling, 6 procent försämrades stadigt och mortaliteten var 5 procent [17, 56]. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2025;122:24153*

## REFERENSER

1. Svensk lungmedicinsk förening. Vårdprogram för sarkoidos. Uppdaterat oktober 2023. [https://slmf.se/wp-content/uploads/2021/01/vp\\_sarkoidos\\_231103\\_webb.pdf](https://slmf.se/wp-content/uploads/2021/01/vp_sarkoidos_231103_webb.pdf)
2. Byg KE, Milman N, Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980-1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003;20(1):46-52.
3. Arkema EV, Cozier YC. Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(11):227-40.
4. Nowak DA, Widenka DC. Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. *J Neurol.* 2001;248(5):363-72.
5. Darlington P, Gabrielsen A, Sörensen P, et al. HLA-alleles associated with increased risk for extra-pulmonary involvement in sarcoidosis. *Tissue Antigens.* 2014;83(4):267-72.
6. Bradshaw MJ, Pawate S, Koth LL, et al. Neurosarcoidosis: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(6):e1084.
7. Rosen Y. Pathology of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(1):36-52.
8. Miedema J, Cinetto F, Smed-Sörensen A, et al. The immunopathogenesis of sarcoidosis. *J Autoimmun.* 2024;149:103247.
9. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, et al. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):45.
10. Stern BJ, Royal W 3rd, Gelfand JM, et al. Definition and consensus diagnostic criteria for neurosarcoidosis: from the Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. *JAMA Neurol.* 2018;75(12):1546-53.
11. Seve P, Pacheco Y, Durupt F, et al. Sarcoidosis: a clinical overview from symptoms to diagnosis. *Cells.* 2021;10(4):766.
12. Kidd DP. Neurosarcoidosis: clinical manifestations, investigation and treatment. *Pract Neurol.* 2020;20(3):199-212.
13. Kidd DP. Sarcoidosis of the central nervous system: clinical features, imaging, and CSF results. *J Neurol.* 2018;265(8):1906-15.
14. Anthony J, Esper GJ, Ioachimescu A. Hypothalamic-pituitary sarcoidosis with vision loss and hypopituitarism: case series and literature review. *Pituitary.* 2016;19(1):19-29.
15. Cicilet S, Reddy KS, Kancharla M. Insights into neurosarcoidosis: an imaging perspective. *Pol J Radiol.* 2023;88:e582-8.
16. Durel CA, Marignier R, Maucourt-Boulch D, et al. Clinical features and prognostic factors of spinal cord sarcoidosis: a multicenter observational study of 20 BIOPSY-PROVEN patients. *J Neurol.* 2016;263(5):981-90.
17. Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2016;16(1):220.
18. Tavee J. Peripheral neuropathy in sarcoidosis. *J Neuroimmunol.* 2022;368:577864.
19. Maeshima S, Koike H, Noda S, et al. Clinicopathological features of sarcoidosis manifesting as generalized chronic myopathy. *J Neurol.* 2015;262(4):1035-45.
20. Garret M, Pestronk A. Sarcoidosis, granulomas and myopathy syndromes: a clinical-pathology review. *J Neuroimmunol.* 2022;373:577975.
21. Stern BJ, Aksamit A, Clifford D, et al. Neurosarcoidosis Study Group. Neurologic presentations of sarcoidosis. *Neurol Clin.* 2010;28(1):185-98.
22. Ramos-Casals M, Retafozo S, Sisó-Almirall A, et al. Clinically-useful serum biomarkers for diagnosis and prognosis of sarcoidosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(4):391-405.
23. Gwadera L, Bialas AJ, Iwasaki MA, et al. Sarcoidosis and calcium homeostasis disturbances – do we know where we stand? *Chron Respir Dis.* 2019;16:147997319878713.
24. Nordström S, Andersson B, Malmström C. Cerebrospinal fluid CD4(+) /CD8(+) ratio in diagnosing neurosarcoidosis. *Acta Neurol Scand.* 2020;142(5):480-5.
25. Paley MA, Baker BJ, Dunham SR, et al. The CSF in neurosarcoidosis contains consistent clonal expansion of CD8 T cells, but not CD4 T cells. *J Neuroimmunol.* 2022;367:577860.
26. Zajicek JP. Neurosarcoidosis. *Curr Opin Neurol.* 2000;13(3):323-5.
27. Nozaki K, Judson MA. Neurosarcoidosis: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Presse Med.* 2012;41(6 Pt 2):e331-48.
28. Tahmouh AJ, Amir MS, Connor WW, et al. CSF-ACE activity in probable CNS neurosarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2002;19(3):191-7.
29. Khoury J, Wellik KE, Demaerschalk BM, et al. Cerebrospinal fluid angiotensin-converting enzyme for diagnosis of central nervous system sarcoidosis. *Neurologist.* 2009;15(2):108-11.
30. Dale JC, O'Brien JF. Determination of angiotensin-converting enzyme levels in cerebrospinal fluid is not a useful test for the diagnosis of neurosarcoidosis. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(5):535.
31. Petereit HF, Reske D, Tumani H, et al. Soluble CSF interleukin 2 receptor as indicator of neurosarcoidosis. *J Neurol.* 2010;257(11):1855-63.
32. Wengert O, Rothenfusser-Korber E, Vollrath B, et al. Neurosarcoidosis: correlation of cerebrospinal fluid findings with diffuse leptomeningeal gadolinium enhancement on MRI and clinical disease activity. *J Neurol Sci.* 2013;335(1-2):124-30.
33. Chakales PA, Herman MC, Chien LC, et al. Pachymeningitis in biopsy-proven sarcoidosis: clinical course, radiographic findings, response to treatment, and long-term outcomes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022;9(6):e200028.
34. Bathla G, Singh AK, Polliceni B, et al. Imaging of neurosarcoidosis: common, uncommon, and rare. *Clin Radiol.* 2016;71(1):96-106.
35. Ramos-Casals M, Pérez-Alvarez R, Kostov B, et al. SarcoGEAS-SEMI Registry. Clinical characterization and outcomes of 85 patients with neurosarcoidosis. *Sci Rep.* 2021;11(1):13735.
36. Langrand C, Bihan H, Raverot G, et al. Hypothalamo-pituitary sarcoidosis: a multicenter study of 24 patients. *QJM.* 2012;105(10):981-95.
37. Bathla G, Freeman CW, Moritani T, et al. Retrospective, dual-centre review of imaging findings in neurosarcoidosis at presentation: prevalence and imaging sub-types. *Clin Radiol.* 2020;75(10):796.e1-9.
38. Liberio R, Kramer E, Memon AB, et al. Relevance of medullary vein sign in neurosarcoidosis. *Neurol Int.* 2022;14(3):638-47.
39. Fröhlich K, Mrochen A, Wang R, et al. Cerebral lesions sites in neurosarcoidosis: a lesion mapping study. *J Neurol.* 2023;270(12):5392-7.
40. Jolliffe EA, Keegan BM, Flanagan EP. Trident sign trumps aquaporin-4 IgG ELISA in diagnostic value in a case of longitudinally extensive transverse myelitis. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;23:7-8.
41. Marangoni S, Argentieri V, Tavolato B. Neurosarcoidosis. Clinical description of 7 cases with a proposal for a new diagnostic strategy. *J Neurol.* 2006;253(4):488-95.
42. Lynch JP 3rd, Hwang J, Bradfield J, et al. Cardiac involvement in sarcoidosis: evolving concepts in diagnosis and treatment. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35(3):372-90.
43. Régis C, Benali K, Rouzet F. FDG PET/CT imaging of sarcoidosis. *Semin Nucl Med.* 2023;53(2):258-72.
44. Berntsson SG, Elmgren A, Gudjonsson O, et al. A comprehensive diagnostic approach in suspected neurosarcoidosis. *Sci Rep.* 2023;13:6539.
45. Miedema J, Nunes H. Drug-induced sarcoidosis-like reactions. *Curr Opin Pulm Med.* 2021;27(5):439-47.
46. Cabanié C, Ammari S, Hans S, et al. Outcomes of patients with cancer and sarcoid-like granulomatosis associated with immune checkpoint inhibitors: a case-control study. *Eur J Cancer.* 2021;156:46-59.
47. Bitoun S, Bouvry D, Borie R, et al. Treatment of neurosarcoidosis: a comparative study of methotrexate and mycophenolate mofetil. *Neurology.* 2016;87(24):2517-21.
48. Chaiyanarm S, Satirapahan P, Apiraksattayakul N, et al. Infliximab in neurosarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024;11(2):466-76.
49. Moravan M, Segal BM. Treatment of CNS sarcoidosis with infliximab and mycophenolate mofetil. *Neurology.* 2009;72(4):337-40.
50. Gelfand JM, Bradshaw MJ, Stern BJ, et al. Infliximab for the treatment of CNS sarcoidosis: a multi-institutional series. *Neurology.* 2017;89(20):2092-100.
51. Joubert B, Chapelon-Abrie C, Biard L, et al. Association of prognostic factors and immunosuppressive treatment with long-term outcomes in neurosarcoidosis. *JAMA Neurol.* 2017;74(11):1336-44.
52. Menninger MD, Amdur RJ, Marcus RB Jr. Role of radiotherapy in the treatment of neurosarcoidosis. *Am J Clin Oncol.* 2003;26(4):e115-8.
53. Ibitoye RT, Wilkins A, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a clinical approach to diagnosis and management. *J Neurol.* 2017;264(5):1023-8.
54. Gelfand JM. Demystifying neurosarcoidosis and informing prognosis. *JAMA Neurol.* 2017;74(12):1296-8.
55. Baughman RP, Lower EE. Features of sarcoidosis associated with chronic disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2015;31(4):275-81.
56. Mekinian A, Maisonnobe L, Boukari L, et al. Characteristics, outcome and treatments with cranial pachymeningitis: a multicenter French retrospective study of 60 patients. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(30):e11413.

## SUMMARY

### Neurosarcoidosis – inflammatory disease that affects the nervous system

Sarcoidosis is a rare granulomatous inflammatory disease of unknown etiology that affects the nervous system in 5-10% of cases, which is referred to as neurosarcoidosis. The clinical symptoms depend on the localization and the extent of the lesions. Cranial nerves and leptomeninges are the most common sites affected. In rare cases, the disease can also affect the peripheral nervous system. In the updated 2018 classification, the disease is defined as »definite neurosarcoidosis« when confirmed by a biopsy from the nervous system. »Probable neurosarcoidosis« is defined by typical clinical findings and positive pathological findings in biopsy from systemic manifestations of sarcoidosis. »Possible neurosarcoidosis« is diagnosed when clinical observations suggest sarcoidosis, exclude alternative diagnoses, and there is no pathological confirmation. The clinical evaluation includes a thorough medical history, MRI of the central nervous system (CNS) with contrast, blood tests, and cerebrospinal fluid (CSF) analysis to detect signs of inflammation in the nervous system. There are no specific blood or CSF markers for the disease. High-resolution computed tomography (HRCT) of the chest and whole-body FDG-PET scans are used to search for systemic manifestations and find appropriate biopsy sites. A comprehensive differential diagnostic work-up should be part of the disease investigation. The cornerstone of the treatment is initially high doses of steroids, followed by tapering oral steroid doses, usually in combination with other immunosuppressive agents, including TNF-alpha inhibitors.