

National behandlingsvejledning

Sarkoidose

Denne NBV omfatter diagnoser med følgende ICD-10 koder:

D86 Sarkoidose

D860 Sarkoidose i lunger

D861 Sarkoidose i lymfeknuder

D862 Sarkoidose i både lunger og lymfeknuder

D863 Sarkoidose i hud

D863A Lupus pernio

D868 Sarkoidose med anden lokalisation eller flere lokalisationer

D868A Febris uveoparotidea (Heerfordt)

D868G Akut sarkoidose UNS

D869 Sarkoidose UNS

Forfattere

Theresa Wilhelm (tovholder), Keld-Erik Byg, Sophine B. Krintel, Niels Lomborg, Lone Salomonsen, Michael Veedfald Sørensen og Jonas Svenningsen (formand).

1. Indledning

Sarkoidose er en granulomatøs, inflammatorisk sygdom, som kan påvirke flere organer i kroppen, herunder lunger, lymfeknuder, hud, øjne og led ved dannelse af ikke-nekrotiserende granulomer. Sygdommen kan have mange forskellige kliniske fænotyper og forløbsformer afhængigt af, hvilke organer der er involveret, hvorfor udredning og opfølgning bør tilpasses det enkelte patientforløb og ofte kræver tæt samarbejde mellem forskellige specialer. I Danmark er incidensen med ca. 14,5 pr. 100.000 personår en af de højeste i verden. Prævalensen er ca. 77 pr. 100.000. Gennemsnitsalderen ved diagnosen er 46 år med en lille overvægt af mænd (1).

2. Visitation

I Sundhedsstyrelsens Specialevejledning for Intern medicin: Reumatologi er sarkoidose udenfor lungerne beskrevet som hovedfunktion (2). Kompliceret sarkoidose er højt specialiseret funktion, og ved mistanke herom henvises til relevant reumatologisk afdeling. Lungeaffektion varetages af det lungemedicinske speciale i tæt samarbejde, ligesom evt. øvrig organpåvirkning varetages i tæt samarbejde med relevante specialer.

3. Åetiologi og patogenese

Åetiologien ved sarkoidose er ukendt. Det antages, at et dysreguleret immunrespons mod antigener i miljøet hos genetisk prædisponerede individer resulterer i en vedvarende granulomatøs inflammation. Det udløsende antigen varierer sandsynligvis, afhængigt af geografi og genetik. Bl.a. fremmedlegemer, tatoveringer og immunterapi kan udløse en granulomatøs inflammation, som kan ligne sarkoidose. Sygdomsriskoen er betydeligt højere hos førstegradsslægtninge til patienter med sarkoidose og er blandt andet associeret med bestemte HLA-alleleler (3, 4).

4. Histopatologi

De histopatologiske fund ved sarkoidose er karakteriseret ved kompakte ikke-nekrotiserende granulomer bestående af mononukleære celler (makrofager eller epiteloide celler), som kan være metabolisk aktive. Fusion af epiteloide celler medfører dannelsen af kæmpeceller. Granulomerne omgives typisk af lymfocytter i form af T-celler og spredte dendritiske celler. Typisk er det sarkoide granulom ikke-nekrotiserende, men let til moderat, centralt spredt nekrose er beskrevet, især ved pulmonal nodulær sarkoidose, hvorimod udbredt konfluerende nekrose er ekstremt sjældent. Over tid kan granulomerne enten forsvinde eller ophele ved gradvis fibrosering. Fundene ved sarkoidose er ikke-specifikke og ikke i sig selv diagnostiske (5, 6).

5. Diagnose

Vævbiopsi er påkrævet i de fleste tilfælde, da diagnosen baseres på histopatologisk fund af ikke-nekrotiserende granulomatøs inflammation, en forenelig klinisk præsentation og udelukkelse af anden årsag til granulomatøs inflammation (7).

Vævbiopsi kan undlades i visse tilfælde, hvor den kliniske præsentation anses for tilstrækkelig diagnostisk sikker: Löfgrens syndrom, Heerfordts syndrom og lupus pernio. Dog forudsætter dette, at patienten følges tæt klinisk. Involvering af lungerne med fx mediastinale eller hilære lymfeknuder, anbefales konfereret med den lokale lungemedicinske afdeling ift. om der ønskes yderligere udredning inkl. bioptering.

Én biopsi med ikke-nekrotiserende granulomatøs inflammation anses generelt for at være tilstrækkeligt. Er klinik og fund forenelige med sarkoidose af øvrige afficerede organer, kan involvering af disse oftest antages uden yderligere biopsi (8).

Valg af biopsisted afhænger af involverede organer og tilgængelighed. Biopsi fra overfladiske strukturer fx udsłæt og overfladiske kirtler eller lymfeknuder anbefales prioriteret. EBUS anbefales ved involvering af mediastinale eller hilære lymfeknuder fremfor bioptering af indre organer, hvis overfladisk biopsi ikke er mulig eller inkonklusiv. (7, 9). Bioptering af visse organer (CNS, PNS, hjerte og øjne) medfører ofte en betydelig risiko, og det bør afklares om biopsi er muligt et andet sted. Diagnosen kan i stedet sandsynliggøres gennem ikke validerede diagnostiske konsensuskriterier: se tabel 1, 2 nedenfor og tabel 10 i appendix. Det anbefales ikke at biptere erytema nodosum, da histologien er uspecifik.

Tabel 1: Forslæde diagnostiske kriterier for neurosarkoidose (10)

Sikker Diagnose	Sandsynlig diagnose	Mulig diagnose
Klinik og diagnostik tydende på neurosarkoidose* efter grundig udelukkelse af anden årsag		
OG		
Histologi fra nervesystemet forenelig med neurosarkoidose	Histologisk bekræftelse af systemisk granulomatøs sygdom forenelig med sarkoidose	Ingen histologisk bekræftelse af granulomatøs sygdom

*: Defineret ved kliniske manifestationer OG MR, CSF og/eller EMG/ENG-fund typiske for granulomatøs inflammation i nervesystemet.

Tabel 2: Forslæde diagnostiske kriterier for kardiel sarkoidose (11)

Histologisk diagnose	Klinisk diagnose (Sandsynlig kardiel sarkoidose)
Endomyokardiel biopsi visende ikke-nekrotiserende granulomer	Histologisk påvist ekstrakardiel sarkoidose
<i>OG</i>	<i>OG</i> ≥ 1 af nedenstående
Histologisk eller klinisk diagnose af ekstrakardiel sarkoidose	<ul style="list-style-type: none"> - Kardiomyopai eller hjerteblok med behandlingsrespons på binyrebarkhormon +/- immundæmpende - Uforklaret nedsat venstre ventrikels EF <40 (%) - Uforklaret sustained VT, Mobitz type II 2. grads eller 3. grads AV-blok - Patchy optag på kardiel 18 F-FDG PET – typisk mønster for kardiel sarkoidose - Sen gadoliniumkontrastforørgelse på kardiel MR – typisk mønster for kardiel sarkoidose - Gallium optag på skintografi – typisk mønster for kardiel sarkoidose
	<i>OG</i>
	Andre årsager rimeligt udelukket

6. Differentialdiagnoser

Mange sygdomme kan præsentere sig med en klinik forenelig med sarkoidose og/eller en sarkoidlignende inflammation ved histologisk undersøgelse. De differentialdiagnostiske overvejelser afhænger af forløb, organinvolvering og kliniske fund. Af tabel 3 fremgår en oversigt over vigtige differentialdiagnoser. I tabel 11 i appendix er der en oversigt fordelt efter organinvolvering.

Efter den endelige diagnose er involvering af nye organer sjældnere forekommende, især ved fravær af aktivitet i organer, hvor aktivitet tidligere er påvist (12). I disse tilfælde må andre årsager overvejes sammen med gentagelse af relevant histologi, mikrobiologi mv, for korrekt diagnostik og udelukkelse af især malignitet (13).

Tabel 3: Oversigt over vigtige differentialdiagnoser (7)

Infektiøse	Tuberkulose Atypiske mykobakterier Aspergillose Actinomycose Pneumocystis Jirovecii CMV Toxoplasmose Herpes simplex virus Varicella Zoster virus Tropheryma whipplei Syphilis Brucellose
Non-infektiøse	Hypersensitivitets pneumonitis Medicinudløst granulomatøs sygdom (anti-TNF, checkpoint inhibitor m.fl) Fremmedlegemereaktion Pneumokoniose
Immunrelaterede	IgG4 relateret sygdom ANCA-associeret vaskulit Inflammatorisk tarmsygdom Primær biliær colangitis CVID
Cancerrelaterede	Lymfom Småceller lungecancer Sarkoidlignende tumorreaktion Langerhans histiocytose Metastaserende cancer

4. Manifestationer og fund

Tabel 4: Klinisk relevant organinvolvering

Organ	Hyppighed (%)
Lunger og mediastinale lymfeknuder	90
Hud	30
Øjne	20
Perifere lymfeknuder	15
Milt	5-20
Øvre luftveje	5-15
Led og sener	5-15
CNS/PNS	5-10
Knogler	1-15
Lever (hepatit)	6
Hjertet	5
Spytkirtler	4-6
Nyrer (interstitiel nefrit)	3
Muskler	<3
Gastrointestinal	Sjældent
Ører	Sjældent

CNS, central nervous system, PNS, peripheral nervous system

Lunger

Lunger og de hilære lymfeknuder er afficeret hos 90% af patienterne, men de kliniske symptomer og forløb af sygdommen er meget variable. 30-60% af patienterne er asymptomatiske. Tør hoste, åndenød og uspecifikke brystsmerter ses hos 30-50% af patienterne.

Mange patienter vil have spontan remission, 30% vil udvikle kronisk sygdom og 20% udvikler lungefibrese (14).

Klassisk inddeltes sarkoidose efter fund på røntgen af thorax (Scadding).

Tabel 5: Radiologiske stadieinddeling ved sarkoidose.

Stadie	Radiologisk fund	Hyppighed (%)	Regression indenfor 5 år (%)
Stadium 0	Normal	5-15	
Stadium I	Bilateral hilusadenit	25-65	60-90
Stadium II	Bilateral hilusadenit og lungeinfiltrater	20-40	40-70
Stadium III	Lungeinfiltrater uden hilusadenit og uden tegn på fibrose	10-15	10-20
Stadium IV	Lungeinfiltrater med fibrose og skrumpning	5	0

Pulmonal hypertension

Pulmonal hypertension associeret med sarkoidose (SAPH) ses især ved lungefibrese (15) og er en uafhængig risikomarkør for mortalitet (16).

Lymfeknuder

Perifer lymfadenopati ses hos ca. 15 % af patienterne og ses oftest sammen med lungeinvolvering. Hyppigst finder man de perifere lymfeknuder på halsen og supraklavikulært, sjældnere axillært eller inguinalt. I disse tilfælde kan de repræsentere en lettere adgang til biopsi. Perifer lymfadenopati ses hyppigere hos yngre kvinder under 40 år ved debut (17).

Forstørrede lymfeknuder i abdomen er et hyppigt fund og ses blandt andet ved leverhilus, langs aorta eller i mesenteriet. De måler oftest mellem 1-2 cm, sjældnere > 2cm. (18).

Hud

Huden er den hyppigste ekstrathorakale sarkoidose manifestation, og involvering ses hos ca. 30% af patienter med sarkoidose. 30 % af patienter med hudsarkoidose har dette som isoleret manifestation. Hudmanifestationerne er til stede på diagnosetidspunktet for 80 % af patienter med hudinvolvering (18, 19).

Hudmanifestationerne deles op i specifikke og non-specifikke elementer. De specifikke elementer viser ikke-nekrotiserende granulomer ved biopsi. De kan præsentere sig på forskellige måder, hvor papler/plaques og subkutane noduli er de hyppigste. De specifikke

elementer ses oftest på ekstremiteter, hoved og hals og kan sjældnere ses i ar og tatoveringer (19). Mindre hyppigt ses lupus pernio, som er en kronisk specifik hudmanifestation med kraftig rød-violet udsłæt på kinder, næse og ører (19). De specifikke hudelementer er som regel indolente og primært af kosmetisk betydning. (18).

Den hyppigste non-specifikke hudmanifestation er erythema nodosum, som typisk er smertefulde knuder, hyppigt lokaliseret anteriort på underekstremiteterne. Erythema nodosum ses hyppigt ved Löfgrens syndrom (beskrevet senere i denne NBV). De enkelte hudmanifestationer kan medvirke til at prædiktere forløbet og alvorsgraden af sygdommen (19).

Øjne

Øjeninvolvering ved sarkoidose forekommer hyppigst bilateralt. Prævalensen hos sarkoidose patienter er op til 20% (20). I 5% af alle sarkoidose tilfælde debuterer sygdommen i øjnene og kan være til stede i flere år inden diagnosetidspunktet (21). Den hyppigste manifestation i øjnene er anterior uveitis (76,4%), herefter intermedier uveit (17,3%) og mest sjælden er posterior uveit (4,7%). Udover uveit kan der ses conjunktivale læsioner samt scleritis. Sjældnere forekommer der øjenmuskelmyositis og dacryadenitis (22).

Symptomer ved den anteriore uveit er nedsat syn, corneal rødme, lysskyhed og smerter. Objektivt er det intraokulære tryk ofte forhøjet. Ved inflammation i glaslegemet oplever patienten uklarheder i synsfeltet (fluer). Posterior uveit kan vise sig med nedsat syn, men kan også være asymptomatisk. Øjentørhed og hævelse af tårekirtlen kan være tegn på dacryadenitis (23). Ubehandlet kan øjeninvolvering medføre katarakt, glaukom, deformitet af pupillen og permanent nedsat syn.

Bevægeapparat

Löfgrens syndrom er en meget karakteristisk klinisk manifestation af sarkoidose, karakteriseret ved bilateral hilus adenit, erythema nodosum og/eller periartrit (hyppigst i anklerne). Det opstår sædvanligvis akut og er ofte ledsaget af almene symptomer som feber og sygdomsformennelse. Löfgrens syndrom ses særligt hos europæiske kaukasiere og er særligt hyppigt i nogle lande (Sverige, Holland) hvor det udgør op til en tredjedel af alle sarkoidosetilfælde (18, 24). Biopsiverifikation kan undlades i klassiske tilfælde under nøje kontrol af patientens forløb. Prognosen er god med høj grad af spontan remission. Behandling med NSAID er ofte tilstrækkelig, sjældent er prednisolon nødvendigt.

Ledinvolvering er en relativt hyppig, non-pulmonal, manifestation og ses hos 5-15% (19). Ledinvolvering ses typisk som akut (peri)artritis, der kan forudgå øvrige symptomer med måneder, akut artrit ses klassisk som Löfgrens syndrom, hvor det ofte er periartikulær bløddelshævelse og tenosynovit og typisk bilateralt svarende til ankler. Kronisk artritis er sjældent og ses oftest sammen med andre systemiske symptomer. Tenosynovit er hyppigere end regelret artritis. Det typiske billede er asymmetrisk oligo-artrit i store og mellemstore led. Symmetrisk polyartrit i småled er sjældnere. Leddestruktion herunder Jaccoud atropati ses. Daktylit og aksial involvering kan forekomme. Ved polyartrit og monoartrit bør differentialdiagnoser overvejes.

Muskelinvolvering ved sarkoidose ses dels som regelret sarkoidoseassocieret myopati eller som led i neuropati, inaktivitet og sekundært til steroidbehandling. Skeletmuskelinvolvering

kan ses hos optil 50 % af patienter med sarkoidose, men symptomatisk hos en meget lille andel (<3 %) (25, 26). Der har været foreslægt følgende inddeling af sarkoidose myopati: Kronisk myopati, nodulær myopati og akut myositis (27). Kronisk myopati er den hyppigste form og viser sig ved en relativ smertefri langsomt indsættende progredierende symmetrisk og proksimal muskelsvækelse oftest med normale til let forhøjede muskelenzymer. Nodulær myopati viser sig ved lokaliserede og palpabel tumorlignende vækst i muskelvævet med normale muskelenzymer. Der findes enkelte eller multiple elementer og oftest symmetrisk svt. ekstremiteterne. Akut myositis er den sjældneste form, oftest smertefuld grundet ødem i den/de involverede muskler, tydelig forhøjelse af muskelenzymer og ses oftest tidligt i forløbet. EMG vil ofte vise et (uspecifikt) myopatisk mønster, fraset ved den nodulære form, hvor den vil være normal. Muskelbiopsi kan vise granulomatøse forandringer.

Knogleforandringer er beskrevet hos op til 15 %, men er muligvis underrapporteret idet forandringerne hos en del er asymptomatiske. De typiske symptomer er smerte og evt. hævelse. Knogleforandringer ses hyppigst svt. hænderne, særligt proksimale og midterste falanges, men kan også ses i det aksiale skelet samt øvrige knogler. Radiologisk beskrives hyppigst cystiske læsioner med kortikalisdefekter i caput af falanges eller runde punch-out læsioner omgivet af normal knogle. I rygsøjlen og bækkenet ses sklerotiske læsioner, som kan ligne forandringer ved metastatisk sygdom (25, 28). Forandringerne kan findes på MR og PET-CT og øget anvendelse af disse undersøgelsesmodaliteter tyder på, at særligt aksiale forandringer nok er hyppigere end hidtil antaget.

Neurosarkoidose

Neurosarkoidose ses hos ca. 5-10% af patienter med sarkoidose og inddeltes i forhold til sarkoidose i centralnervesystemet (CNS) og sarkoidose i det perifere nervesystem (PNS) (29). Neurologiske symptomer er første kliniske manifestation hos minimum 50% af patienterne og 10-20% har isoleret neurosarkoidose. Den kliniske manifestation af neurosarkoidose er heterogen, da granulomer kan påvirke enhver del af nervesystemet, såsom meninges, kranienerver, hjerne, rygmarv, de perifere nerver og muskler. Typiske symptomer ved neurosarkoidose i CNS er hovedpine, tinnitus, kranienevne parese (VII, II, VII, V), hypofysepåvirkning, pareser og føleforstyrrelser.

Polyneuropati ved sarkoidose er hyppigst en langsomt progredierende, distal, axonal sensomotorisk polyneuropati, men andre former ses også.

Small-fibre neuropati kan ses ved patienter med sarkoidose. Symptomerne kan være føleændringer, restless leg, abnorm svædtendens, ortostatismus samt blære- og tarmproblemer. Inflammationsmekanismen er ikke en klassisk granulomatøs inflammation, og tilstanden er vanskelig at behandle.

Lever, milt og gastrointestinal sarkoidose

Leversarkoidose (30) er estimeret til 50-79 % af patienterne, men kun klinisk betydende hos 6-10%. Mellem 5-30 % har uspecifikke systemiske symptomer, abdominalt ubehag eller kløe. Sjældent ses symptomer på cirrose og portal hypertension. Basisk fosfatase og gamma-glutamyl transferase er de levermarkører, som er hyppigst påvirkede.

Miltsarkoidose (30) ses hos 5-20% af patienterne. De fleste er asymptomatiske, men symptomer som nattesved, feber, vægttab er hyppigere blandt patienter med miltinvolvering. 5 % har splenomegali, men symptomer på hypersplenisme ses hos <1 %.

Gastrointestinal sarkoidose er meget sjælden og oftest asymptotisk. Diagnosen stilles derfor ofte i forbindelse med endoskopi af anden årsag (30). Ved affektion af esophagus kan ses dysfagi pga. dysmobilitet eller striktur og i ventriklen kvalme, opkastning og blødning. I tyndtarmen kan ses malabsorption, diarre, smerter og almene symptomer. Ved affektion af colon kan ses smerter, diarre, obstipation og blødning.

Øvre luftveje og larynx

Ca. 5-15 % af patienter med sarkoidose har symptomer fra øvre luftveje (31).

Involvering af larynx er sjælden (0,6%) og ses oftest hos patienter i alderen 20-40 år (32, 33). De hyppigste symptomer er åndenød, hæshed, hoste og dysfagi (33).

Involvering af næse og bihuler ses hos ca. 1-4 % af patienter med sarkoidose (34, 35). Der kan ses sekret og skorpeafgang, nasal stenose, nedsat lugtesans, epistaxis og destruktive forandringer (36).

Involvering af det ydre og indre øre ses sjældent ved sarkoidose (31).

Hjerte

Klinisk betydende involvering af hjertet ses hos ca. 5% af patienter med sarkoidose, men er formentlig underdiagnosticeret (37). Kardiel sarkoidose er hyppigst hos patienter med systemisk involvering af andre organsystemer, men isoleret kardiel sarkoidose kan også ses. Typisk ses overledningsforstyrrelser (2. grads AV-blok type 2 samt 3. grads AV-blok), ventrikulære arytmier og hjerteinsufficiens, men alle rytmeforstyrrelser kan ses. Symptomer på kardiel sarkoidose afhænger af hvilken del af hjertet, som er påvirket og inkluderer bl.a. hjertebanken, brystsmerter, åndenød, svimmelhed og synkope. Pludselig hjertedød kan ligeført være et debutsymptom ved kardiel sarkoidose.

Generelt bør kardiel sarkoidose overvejes hos alle personer med

- 1) uafklaret 2. grads AV-blok (Mobitz type II) eller 3. grads AV-blok hos personer under 60 år.
- 2) idiopatisk momomorf ventrikulær takykardi hos personer uden kardiomyopati eller sygdom i koronarkar.
- 3) non-iskæmisk kardiomyopati (7).

Hos alle patienter med nydiagnosticeret sarkoidose anbefales EKG. Ved kardielle symptomer og/eller unormal EKG anbefales kardiologisk vurdering.

Nyrer

Granulomatøs interstitiel nefrit er den klassiske renale manifestation ved sarkoidose. I nyere studier beskrives nyrepåvirkning med positive biopsifund (granulomatøs interstitiel nefrit og interstitiel nefrit) langt hyppigere end tidligere antaget. Der beskrives nyreinvolvering i helt op til 20-30 % af patienterne, men klinisk betydende nyrepåvirkning er noget sjældnere, formentlig under 5 % (38). Nyrepåvirkningen er ofte ledsaget af almensymptomer, vægttab og feber (17). Nyrepåvirkning ved sarkoidose kan også skyldes nefrolithiasis og nefrocalcinoze grundet hypercalcæmi (19).

Ved uforklaret stigende kreatinin eller vedvarende betydende proteinuri anbefales henvisning til nyremedicinsk vurdering mhp. om der er indikation for nyrebiopsi (19).

Hypercalcæmi

Hypercalcæmi ses hos 5-10 % af patienterne. Hypercalciuria ses hos 20-40 % og øger risikoen for nyresten som ses hos 10-14 % (18). Årsagen til hypercalcæmi er langt hyppigst øget aktivering via 1-alfa-hydroxylering af vitamin-D (særligt calcitriol) i granulomerne, som sker uafhængigt af s-calcium. Initialt kan ses normalt PTH. Der kan ofte observeres sæsonvariation, hvor s-calcium stiger i sommermånederne (39).

Sptykirtler

Sptykirtelinvolvering ses i 4-6% af patienter med sarkoidose. Oftest ses en persisterende uøm fortykkelse af begge glandulae parotis. Sicca symptomer er almindelige. Ved palpation er kirtlerne bløde og faste. Heerfordts syndrom er forekomst af samtidig feber, bilateral parotis hævelse, uveitis og eventuelt facialispares (40).

Ved asymmetrisk involvering af parotis overvejes henvisning til øre-næse-hals-læge til vurdering og stillingtagen til UL/CT/MR og/eller biopsi (41).

Hæmatologi

Lymfopeni og eosinofili er hyppigt forkommende. Anæmi (hæmolytisk eller ikke-hæmolytisk), leukopeni, trombopeni, pancytopeni og monocytose kan blandt andet forekomme (42-46). Hæmatologiske manifestationer kan skyldes granulomatøs knoglemarvsinfiltration (0,3% - 23,4% i forskellige cohorter), granulomatøse forandringer i milten og/eller hypersplenisme (47, 48).

Ikke organspecifikke manifestationer og andre manifestationer

Ikke-organspecifikke manifestationer er hyppige og ses ofte samtidigt. De kræver normalt ikke immunhæmning, men de har stor indflydelse på patienternes livskvalitet (49).

Tabel 6: Ikke organspecifikke manifestationer og andre manifestationer.

Symptom	Hyppighed	Overvejelser	Ved symptomer eller positive fund
Fatigue	30-90%	Overvej andre årsager til fatigue f.eks. søvnapnø, angst, depression, hyperkalcæmi, diabetes Korrelerer dårligt med øvrige sygdomsaktivitet Graden af fatigue kan vurderes med Fatigue Assesment Scale (FAS)	Hvis der ellers er behandlingsindikation, behandles denne.
Angst	30-50%		Behandles via EL
Depression	30-60%		Behandles via EL
Kognitiv dysfunktion	35% 50% ved neurosarkoidose	Ses ofte samtidig med angst, depression og small-fibre neuropati	Ved betydelig kognitiv dysfunktion bør patienten screenes for neurosarkoidose
Søvnapnø	10%		Henvises til søvnapnø undersøgelse

Biomarkører

Angiotensin-converting enzyme, (Peptyldipeptidase A, ACE) og Interleukin-2receptor (IL-2R) er de mest brugte biomarkører til diagnose og monitorering i den kliniske hverdag.

Hverken ACE eller IL-2R er diagnostiske eller specifikke for sarkoidose.

ACE produceres af epitheloide celler og makrofager. ACE niveauer bliver påvirket af genetisk variation og behandling med ACE-hæmmer (50, 51). Hos den enkelte patient med forhøjet serum-ACE kan den bidrage til monitoring.

IL-2R er et udtryk for T-celle aktivitet. Forhøjede niveauer findes ved immunmedierede sygdomme og hos patienter med påvirket nyrefunktion (52, 53). IL-2R niveauer er højere hos patienter med sarkoidose med involvering af flere organer (54). Høje baseline-niveauer er en indikator for udvikling af kronisk sarkoidose og behovet for systemisk behandling (55).

CRP-forhøjelse findes i ca. 30% af patienter, især ved akut sygdomsaktivitet (56).

Hypoalbuminæmi (< 24 g/L) er en prædiktor for en sygdomsvarighed på > 10 år med høj sensitivitet og specificitet (57).

Positron emissions tomografi med 18-F-fluorodeoxyglucose (18 F-FDG PET)

18 F-FDG PET er en pålidelig billeddiagnostisk modalitet, som kan understøtte sarkoidosediagnosen. Undersøgelsen er et værdifuldt redskab til vurdering af organinvolvering og aktivitet af sarkoidose. Ved undersøgelse for hjertesarkoidose kræves særlige foranstaltninger (58). Patologisk aktivitet ved 18 F-FDG PET ved diagnosen korrelerer med øgede niveauer af ACE og IL-2R (59). 18 F-FDG PET som monitoreringsværktøj er ikke endelig afklaret.

7. Forløb og prognose

Forløbet og organinvolvering ved sarkoidose er meget heterogent, og spænder fra et asymptomatisk og selvlimiterende forløb til et kronisk, progressivt forløb medførende funktionstab og organskade uden immundæmpende behandling. Overordnet er prognosen god - generelt har lidt over halvdelen et remitterende forløb i løbet af 12 til 36 mdr. Særligt Löfgrens syndrom, hvor der er fundet komplet remission hos >90 % inden for 2 år, og ofte inden for 6 måneder. Færre har et kronisk forløb, hvor 10-30 % har behov for længerevarende behandling. For patienter, der har været i længerevarende immunsupprimerende behandling, er der en stor relaps risiko. 50% af relaps sker inden for de første 6 måneder og stort set ikke efter 3 år. (60-63, 18). Prognostiske markører er angivet i tabel 7.

Nyere studier demonstrerer gennem clusteranalyser kliniske fænotyper og associationer mellem afficerede organer. Overordnet synes der at være gruppering af patienter med involvering af hhv. øjne- og nervesystemet, muskoloskeletal involvering inkl. Löfgrens syndrom og isoleret lungepåvirkning (64-66).

Sarkoidose medfører en øget risiko for død. Mortalitetsraten grundet sarkoidose er fundet til at være 5-8 % afhængigt af den undersøgte population (67). Omkring 60 % af alle sarkoidoserelaterede dødsfald skyldes respiratorisk svigt pga. svær lungefibrose. Den

næsthypigste årsag er kardiel sarkoidose (68). Ved sarkoidose ses desuden let øget risiko for cancer, størst for hud- og hæmatologiske cancere (69).

Tabel 7: Oversigt over prognostiske faktorer ved sarkoidose[#]

	Dårlige prognostiske faktorer	Gode prognostiske faktorer
Demografi	<ul style="list-style-type: none"> • Alder ≥ 40 år ved debut • Afrikansk afstamning • Afrikansk afstamning og kvindeligt køn • Lav indkomst 	<ul style="list-style-type: none"> • Alder < 40 år ved debut
Lunge- involvering	<ul style="list-style-type: none"> • Scadding stadie III eller IV • Svær dyspnø eller hypoxæmi ved minimal anstrengelse ved debut • Klinisk signifikant nedsat lungefunktion • Pulmonal hypertension 	<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatisk Scadding stadie I eller II
Extrapulmonal involvering	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus pernio • Nasal slimhindeinvolvering • Vitiligo • Kronisk uveit • Kardiel involvering • Hepatomegali • Splenomegali • Neurologisk involvering • Knogleinvolvering • Hypercalcæmi • Nefrolitiasis eller nefrocalcinose • Småfiber-neuropati associerede symptomer 	<ul style="list-style-type: none"> • Akutte inflammatoriske manifestationer (fx Löfgrens syndrom) • Isoleret kranieneveaffektion

#: Efter tabel 1 fra NEJM (70).

9. Behandling

Denne behandlingsvejledning bygger på European Respiratory Society guidelines 2021 (71). Der er behandlingsindikation ved alvorlig organpåvirkning og nedsat livskvalitet.

1. linje-behandling er prednisolon, dosis er afhængig af organpåvirkning. I tilfælde af bivirkning til prednisolon, utilstrækkelig effekt og/eller relaps, tillægges 2. linje-behandling csDMARD og 3. linje-behandling bDMARD.

I tilfælde af alvorlig sygdom med stor risiko for organskade, kan der overvejes tidlig opstart af 2. og eller 3. linje-behandling (72).

Tabel 8: Behandlingsalgoritme for Sarkoidose

	Medicin	Dosis
1. Linje	NSAID¤ Prednisolon	Lav dosis 10-15 mg/dag Intermediær dosis 20-40 mg/dag (lavest dosis tilstræbes) Højdosis 60-75 mg/kg pr. dag
2. Linje	Methotrexat* Azathioprin# Mycophenolatmofetil Leflunomid	7,5-25 mg/uge 50-200 mg/dag 500-3000 mg/dag 10-20 mg/dag
3. Linje	Infliximab* Adalimumab	5 (3-7) mg/kg i uge 0, 2 og så hver 4-8 uge 40 mg hver 1-2 uge
Alternativer	JAK hæmmere Rituximab Cyclofosfamid	

* Primært valg, # Foretrakken valg ved lever-/nyresarkoidose, ¤Primært valg ved Löfgrens syndrom

Specielle overvejelser

Ved patienter, der opstarter behandling for nedsat livskvalitet grundet sarkoidose, anbefales 5-10 mg prednisolon dagligt initialt. Indikation, dosis og længde af behandling skal meget nøje opvejes i forhold til effekt og bivirkninger.

Ved hudsarkoidose: lokal behandling, hydroxychloroquin.

Ved fatique: fysisk træning, ved fortsat betydelig fatigue kan lavdosis prednisolon og/ eller methotrexat forsøges.

Ved neurosarkoidose: Neurologiske sequelae varetages i neurologisk regi.

Ved leverinvolvering: Behandlingsindikation ved $> x 3$ øvre normalgrænse, organ dysfunktion eller progressiv sygdom. Alternativ behandling i samarbejde med gastroenterologer: Ursodeoxycholsyre.

Anti-osteoporotisk behandling

Sarkoidose øger ikke risikoen for osteoporotisk fraktur (73).

Ved glucocortikoidbehandling gælder de samme anbefalinger som ved andre reumatologiske sygdomme, der behandles med glukokortikoid. Alle patienter uden tegn på hypercalcæmi med normal PTH og normal eller lav D-vitamin, som behandles med glucokortikoid, anbefales et tilskud med kalk og D-vitamin (74).

Ved risiko for hyperkalkæmi, bør kalktilskud og D-vitamin undgås og ved T-score lavere end $<-1,0$ (osteopeni eller osteoporose) og abnormt calciumstofskifte, eller høj risiko for dette, anbefales monoterapi med bisfosfonat som førstevalg (18).

10. Baselinescreening og opfølgning

Vurdering af sygdomsaktivitet ved sarkoidose er udfordrende på grund af sygdommens heterogenitet og fordi det kvalitativt kan være vanskeligt at vurdere forskellige former for sygdomsaktivitet. Der foreslås følgende baselinescreening og opfølgning af patienter med sarkoidose.

Tabel 9: Forslag til baselinescreening og opfølgning af patienter med sarkoidose efter klinisk vurdering

Undersøgelse	Baseline	Ambulant kontrol	Årligt	Efter klinisk vurdering
Kliniske manifestationer				
Lunger	X	X		
Hud	X	X		
Øjne	X	X		
Glandler	X	X		
Led	X	X		
Muskler	X	X		
CNS/PNS	X	X		
Biokemi/serologi				
DMARD-prøver*	X	X		
25-OH-Vitamin D	X		X	
Ioniseret calcium	X	X		
ACE	X			X
IL2R	X			X
Undersøgelser				
Røntgen af thorax	X			X
Lungefunktionsundersøgelse				X
EKG	X			X
Holter/EKKO				X
Øjenvurdering				X
DEXA-skanning				X
Komorbiditet				
Infektioner	X			X
Vaccination, influenza			X	
Vaccination, pneumokok				X**
Lipidprofil	X		X	
Rygning	X		X	
BMI	X		X	

*DMARD-prøver indeholder typisk: CRP, ALAT, kreatinin, eGFR, hæmoglobin, trombocytter, leukocytter og differentialtælling.

**Ved alle patienter overvejes pneumokokvaccination. Der henvises til NBV'en "Vaccination af patienter med inflammatorisk artrit".

11. Graviditet

Ift. generelle anbefalinger vedrørende konception og graviditet ved inflammatoriske systemsygdomme og immundæmpende behandling henvises der til NBV'en "[Graviditet, amning og mandlig reproduktion ved autoimmune, reumatologiske sygdomme](#)".

Størstedelen af graviditeter hos kvinder med sarkoidose er ukomplicerede, og graviditetskomplikationer synes være ualmindelige.

Let til moderat sygdomsaktivitet kontraindicerer ikke umiddelbart graviditet, mens svær sygdomsaktivitet og/eller organeskade, som følge af sarkoidose, bør medføre planlægning og drøftelse mellem patient og behandlingsansvarlig læge og evt. inddragelse af øvrige relevante specialer.

Overordnet synes sygdomsaktiviteten for sarkoidose under graviditet at mindskes og opblussen 3-6 måneder efter fødsel kan ses. Den bagvedliggende evidens er modstridende og begrænset til case reports (75).

Der er hos moderen fundet øget risiko for præeklampsi/eklampsi og let øget forekomst af sectio. I et amerikansk cohortestudie fandt man let øget risiko for postpartum hæmoragi, mens risikoen var øget for venøs tromboembolisme. Hos barnet er fundet let øget risiko for præterm fødsel og i det amerikanske cohortestudie fandt man let øget risiko for intrauterin væksthæmning. Et svensk cohortestudie har desuden fundet let øget risiko for nonkardielle misdannelser (76, 77).

12. Forkortelser

ACE, angiotensin-converting enzyme, peptidyldipeptidase A

ANCA, Antineutrophilic cytoplasmic antibody

AV-blok, atrioventrikulært blok

BMI, body mass index

BHL, bilateral hilusadenit

CNS, central nervous system

CK, kreatinkinase

CRP, C-reactive protein

CT, computed tomography

CMV, cytomegalovirus

CVID, Common variable immunodeficiency

DLCO, lunge diffusionskapacitet

DMARD, Disease-modifying antirheumatic drugs

bDMARD, biologisk DMARD

csDMARD, konventionelle syntetiske DMARD

DEXA, dual-energy X-ray absorptiometry

EKG, elektrokardiogram

EMG, elektromyografi

GLILD, Granulomatous–lymphocytic interstitial lung disease

HRCT, high-resolution computed tomography

IL2-R, Interleukin 2-receptor

IGRA, Interferon gamma release assay (TB-relateret test)

JAK, janus kinase inhibitor

LFU, lungefunktionsundersøgelse

NSAID, non-steroid anti-inflammatory drug

OS, økulær sarkoidose

PET-CT, Positron emissions tomografi med 18-F-fluorodeoxyglucose

PTH, parathormone

PNS, peripheral nervous system

MR, magnet resonans skanning

UL, ultralyd

13. Referencer

1. Sikjær, Melina Gade et al. "Sarcoidosis: A nationwide registry-based study of incidence, prevalence and diagnostic work-up." *Respiratory medicine* vol. 187 (2021): 106548.
2. Sundhedsstyrelsen Specialevejledning for Intern medicin: Reumatologi <https://www.sst.dk/-/media/Viden/Specialplaner/Specialeplan-for-intern-medicin-reumatologi/Specialevejledning-for-Intern-medicin-Reumatologi-den-25-juli-2023.ashx>.
3. Grunewald, Johan et al. "Sarcoidosis." *Nature reviews. Disease primers* vol. 5,1 45. 4 Jul. 2019.
4. Chen, Edward S, and David R Moller. "Etiologies of Sarcoidosis." *Clinical reviews in allergy & immunology* vol. 49,1 (2015): 6-18.
5. Rosen, Yale. "Pathology of sarcoidosis." *Seminars in respiratory and critical care medicine* vol. 28,1 (2007): 36-52.
6. Rosen, Yale. "Four decades of necrotizing sarcoid granulomatosis: what do we know now?." *Archives of pathology & laboratory medicine* vol. 139,2 (2015): 252-62.
7. Crouser, Elliott D et al. "Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline." *American journal of respiratory and critical care medicine* vol. 201,8 (2020): e26-e51.
8. Judson, Marc A. "The diagnosis of sarcoidosis." *Clinics in chest medicine* vol. 29,3 (2008): 415-27, viii.
9. Govender, Praveen, and Jeffrey S Berman. "The Diagnosis of Sarcoidosis." *Clinics in chest medicine* vol. 36,4 (2015): 585-602.
10. Stern, Barney J et al. "Definition and Consensus Diagnostic Criteria for Neurosarcoidosis: From the Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group." *JAMA neurology* vol. 75,12 (2018): 1546-1553.
11. Birnie, David H et al. "HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis." *Heart rhythm* vol. 11,7 (2014): 1305-23.
12. Spagnolo, Paolo et al. "Sarcoidosis: challenging diagnostic aspects of an old disease." *The American journal of medicine* vol. 125,2 (2012): 118-25.
13. El Jammal, Thomas et al. "Refractory Sarcoidosis: A Review." *Therapeutics and clinical risk management* vol. 16 323-345. 17 Apr. 2020.
14. James WE, Bonella F. Pulmonary sarcoidosis. In: Bonella F, Culver DA, Israël-Biet D, eds. Sarcoidosis (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2022; pp. 122–141.
15. Huitema, Marloes P et al. "Prevalence of pulmonary hypertension in pulmonary sarcoidosis: the first large European prospective study." *The European respiratory journal* vol. 54,4 1900897. 31 Oct. 2019.

16. Kirkil, Gamze et al. "Predictors of Mortality in Pulmonary Sarcoidosis." *Chest* vol. 153,1 (2018): 105-113.
17. Valeyre, Dominique et al. "How to Tackle the Diagnosis and Treatment in the Diverse Scenarios of Extrapulmonary Sarcoidosis." *Advances in therapy* vol. 38,9 (2021): 4605-4627.
18. Sèvre, Pascal et al. "Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis." *Cells* vol. 10,4 766. 31 Mar. 2021.
19. Ungprasert, Patompong et al. "Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis." *Mayo Clinic proceedings. Innovations, quality & outcomes* vol. 3,3 358-375. 2 Aug. 2019.
20. Jamilloux, Yvan et al. "Sarcoidosis and uveitis." *Autoimmunity reviews* vol. 13,8 (2014): 840-9.
21. Heiligenhaus, Arnd et al. "The eye as a common site for the early clinical manifestation of sarcoidosis." *Ophthalmic research* vol. 46,1 (2011): 9-12.
22. Yee, Arthur M F. "Sarcoidosis: Rheumatology perspective." *Best practice & research. Clinical rheumatology* vol. 30,2 (2016): 334-356.
23. Pasadhika, Sirichai, and James T Rosenbaum. "Ocular Sarcoidosis." *Clinics in chest medicine* vol. 36,4 (2015): 669-83.
24. Baughman, R P et al. "Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis." *American journal of respiratory and critical care medicine* vol. 164,10 Pt 1 (2001): 1885-9.
25. Bechman, Katie et al. "A review of the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis." *Rheumatology (Oxford, England)* vol. 57,5 (2018): 777-783.
26. Silverstein, A, and L E Siltzbach. "Muscle involvement in sarcoidosis. Asymptomatic, myositis, and myopathy." *Archives of neurology* vol. 21,3 (1969): 235-41.
27. Judson, Marc A et al. "The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool." *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG* vol. 31,1 19-27. 18 Apr. 2014.
28. Neville, E et al. "Sarcoidosis of bone." *The Quarterly journal of medicine* vol. 46,182 (1977): 215-27.
29. Tavee J, Voortman M. Granulomatous and nongranulomatous neurological sarcoidosis. In: Bonella F, Culver DA, Israël-Biet D, eds. *Sarcoidosis (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2022; pp. 160–173.
30. Jeny F, Hamzeh N. Hepatic and splenic involvement. In: Bonella F, Culver DA, Israël-Biet D, eds. *Sarcoidosis (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2022; pp. 223–233.
31. Cereceda-Monteoliva, Nicholas et al. "Sarcoidosis of the ear, nose and throat: A review of the literature." *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery* vol. 46,5 (2021): 935-940.
32. Duchemann, Boris et al. "Laryngeal sarcoidosis: a case-control study." *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG* vol. 31,3 227-34. 20 Oct. 2014.
33. Neel, H B 3rd, and T J McDonald. "Laryngeal sarcoidosis: report of 13 patients." *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* vol. 91,4 Pt 1 (1982): 359-62.
34. Braun, Jean Jacques et al. "Sinonasal sarcoidosis: review and report of fifteen cases." *The Laryngoscope* vol. 114,11 (2004): 1960-3.
35. Aubart, Fleur Cohen et al. "Sinonasal involvement in sarcoidosis: a case-control study of 20 patients." *Medicine* vol. 85,6 (2006): 365-371.
36. Gürkov, R, and A Berghaus. "Nasal reconstruction in advanced sinunasal sarcoidosis." *Rhinology* vol. 47,3 (2009): 327-9.
37. Sohn, Dae-Won, and Jun-Bean Park. "Cardiac sarcoidosis." *Heart (British Cardiac Society)* vol. 109,15 1132-1138. 12 Jul. 2023.
38. Bergner, Raoul et al. "Renal disease in sarcoidosis patients in a German multicentric retrospective cohort study." *Respiratory medicine* vol. 209 (2023): 107121.

39. Baughman RP, Lower EE. The calcium–kidney–bone axis. In: Bonella F, Culver DA, Israël-Biet D, eds. Sarcoidosis (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2022; pp. 193–205.
40. Ungprasert, Patompeng et al. “Clinical Characteristics of Parotid Gland Sarcoidosis: A Population-Based Study.” *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery* vol. 142,5 (2016): 503-4.
41. Mrówka-Kata, Katarzyna et al. “Sarcoidosis and its otolaryngological implications.” *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* vol. 267,10 (2010): 1507-14.
42. Sweiss, Nadera J et al. “Significant CD4, CD8, and CD19 lymphopenia in peripheral blood of sarcoidosis patients correlates with severe disease manifestations.” *PloS one* vol. 5,2 e9088. 5 Feb. 2010.
43. Lower, E E et al. “The anemia of sarcoidosis.” *Sarcoidosis* vol. 5,1 (1988): 51-5.
44. Renston, J P et al. “Peripheral blood eosinophilia in association with sarcoidosis.” *Mayo Clinic proceedings* vol. 75,6 (2000): 586-90.
45. Mahévas, Matthieu et al. “Thrombocytopenia in sarcoidosis.” *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG* vol. 23,3 (2006): 229-35.
46. Rømer, F K et al. “Studies of peripheral blood monocytes in pulmonary sarcoidosis.” *Clinical and experimental immunology* vol. 58,2 (1984): 357-63.
47. Peña-Garcia, J Isaac et al. “Bone marrow involvement in sarcoidosis: an elusive extrapulmonary manifestation.” *Journal of community hospital internal medicine perspectives* vol. 9,2 150-154. 12 Apr. 2019.
48. Medhat, Basma M et al. “Sarcoidosis beyond pulmonary involvement: A case series of unusual presentations.” *Respiratory medicine case reports* vol. 34 101495. 21 Aug. 2021.
49. Kahlmann V, Patel DC, Marts LT, et al. Non-organ-specific manifestations. In: Bonella F, Culver DA, Israël-Biet D, eds. Sarcoidosis (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2022; pp. 206–222.
50. Kruit, Adrian et al. “ACE I/D-corrected Z-scores to identify normal and elevated ACE activity in sarcoidosis.” *Respiratory medicine* vol. 101,3 (2007): 510-5.
51. Krasowski, Matthew D et al. “Ordering of the Serum Angiotensin-Converting Enzyme Test in Patients Receiving Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy: An Avoidable but Common Error.” *Chest* vol. 148,6 (2015): 1447-1453.
52. Chopra, Amit et al. “Biomarkers in sarcoidosis.” *Expert review of clinical immunology* vol. 12,11 (2016): 1191-1208.
53. Vorselaars, Adriane D M et al. “Prediction of relapse after discontinuation of infliximab therapy in severe sarcoidosis.” *The European respiratory journal* vol. 43,2 (2014): 602-9.
54. Thi Hong Nguyen, Chuyen et al. “Serum soluble interleukin-2 receptor level is more sensitive than angiotensin-converting enzyme or lysozyme for diagnosis of sarcoidosis and may be a marker of multiple organ involvement.” *The Journal of dermatology* vol. 44,7 (2017): 789-797.
55. Schimmelpennink, M C et al. “Value of serum soluble interleukin-2 receptor as a diagnostic and predictive biomarker in sarcoidosis.” *Expert review of respiratory medicine* vol. 14,7 (2020): 749-756.
56. McDonnell, Melissa J et al. “Predictive value of C-reactive protein and clinically relevant baseline variables in sarcoidosis.” *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG* vol. 33,4 331-340. 23 Dec. 2016
57. Isma, Safayeth Jabeen et al. “Serum Albumin as a Biomarker of Pulmonary Sarcoidosis Chronicity.” *Turkish thoracic journal* vol. 20,4 236-240. 19 Aug. 2019, doi:10.5152/TurkThoracJ.2018.094
58. Manabe, Osamu et al. “Right ventricular (18)F-FDG uptake is an important indicator for cardiac involvement in patients with suspected cardiac sarcoidosis.” *Annals of nuclear medicine* vol. 28,7 (2014): 656-63.
59. Keijsers, Ruth G et al. “18F-FDG PET, genotype-corrected ACE and sIL-2R in newly diagnosed sarcoidosis.” *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* vol. 36,7 (2009): 1131-7.

60. Pereira, Carlos A C et al. "Clinical phenotypes in sarcoidosis." *Current opinion in pulmonary medicine* vol. 20,5 (2014): 496-502.
61. Mañá, J et al. "Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients." *The American journal of medicine* vol. 107,3 (1999): 240-5.
62. "Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999." *American journal of respiratory and critical care medicine* vol. 160,2 (1999): 736-55.
63. Grunewald, Johan, and Anders Eklund. "Löfgren's syndrome: human leukocyte antigen strongly influences the disease course." *American journal of respiratory and critical care medicine* vol. 179,4 (2009): 307-12.
64. Schupp, Jonas Christian et al. "Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis." *The European respiratory journal* vol. 51,1 1700991. 25 Jan. 2018.
65. Lhote, Raphael et al. "Clinical phenotypes of extrapulmonary sarcoidosis: an analysis of a French, multi-ethnic, multicentre cohort." *The European respiratory journal* vol. 57,4 2001160. 1 Apr. 2021.
66. Rubio-Rivas, Manuel, and Xavier Corbella. "Clinical phenotypes and prediction of chronicity in sarcoidosis using cluster analysis in a prospective cohort of 694 patients." *European journal of internal medicine* vol. 77 (2020): 59-65.
67. Gerke, Alicia K. "Morbidity and mortality in sarcoidosis." *Current opinion in pulmonary medicine* vol. 20,5 (2014): 472-8.
68. Rossides, Marios et al. "Sarcoidosis: Epidemiology and clinical insights." *Journal of internal medicine* vol. 293,6 (2023): 668-680.
69. Bonifazi, Martina et al. "Sarcoidosis and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies." *Chest* vol. 147,3 (2015): 778-791.
70. Drent, Marjolein et al. "Challenges of Sarcoidosis and Its Management." *The New England journal of medicine* vol. 385,11 (2021): 1018-1032.
71. Baughman, Robert P et al. "ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis." *The European respiratory journal* vol. 58,6 2004079. 16 Dec. 2021.
72. Vorselaars, Adriane D M, and Daniel A Culver. "Hit-hard and early versus step-up treatment in severe sarcoidosis." *Current opinion in pulmonary medicine* vol. 28,5 (2022): 461-467.
73. Oshagbemi, O A et al. "Use of systemic glucocorticoids and the risk of major osteoporotic fractures in patients with sarcoidosis." *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* vol. 28,10 (2017): 2859-2866.
74. National behandlingsvejledning om "Glukokortikoid-induceret osteoporose, Dansk Endokrinologisk Selskab", (<https://endocrinology.dk/nbv/calcium-og-knoglemetabolisme/4-glukokortikoid-induceret-osteoporose/>)
75. Kobak, Senol. "Regression of Sarcoidosis during Pregnancy: Case Report and Review of the Literature." *Mediterranean journal of rheumatology* vol. 31,4 416-420. 28 Dec. 2020.
76. Hadid, Vicky et al. "Sarcoidosis and pregnancy: obstetrical and neonatal outcomes in a population-based cohort of 7 million births." *Journal of perinatal medicine* vol. 43,2 (2015): 201-7.
77. Köcher, Laura et al. "Maternal and infant outcomes in sarcoidosis pregnancy: a Swedish population-based cohort study of first births." *Respiratory research* vol. 21,1 225. 27 Aug. 2020.

14. Appendix

Tabel 10: Foreslæde diagnostiske kriterier for okulær sarkoidose (OS)

Sikker diagnose	Formodet Diagnose	Mulig diagnose
Udelukkelse af andre årsager til granulomatøs uveitis		
OG		
Støttes af en biopsi med forenelig uveitis	<ul style="list-style-type: none"> • Støttes ikke af en biopsi • Fund af BHL* på RTG/CT • ≥2 intraokulære tegn 	<ul style="list-style-type: none"> • Støttes ikke af en biopsi • Fravær af BHL* på RTG/CT • ≥3 intraokulære tegn • ≥2 systemiske fund

Intraokulære tegn tydende OS	Systemiske fund ved mistænkt OS
<ol style="list-style-type: none"> 1. Mutton-fat præcipitater på hornhindens (store og små) og/eller noduli i iris ved pupilmargin (Koeppe) eller i stromaet (Busacca) 2. Noduli i det trabekkelværk og/eller teltformede perifere anteriore synekisser 3. Snowballs/perlerække af uklarheder i glaslegemet 4. Multiple chorioretinale perifere læsioner (aktive og atrofiske) 5. Nodulær og/eller segmental periflebitis (± “candle wax dripping”) og/eller makroaneurisme i et inflammeret øje 6. Noduli/granulomer i den optiske disk og/eller solitær choroidal nodulus 7. Bilateralitet (vurderet ved oftalmologisk undersøgelse, herunder okulær billeddiagnostik visende subklinisk inflammation) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Negativ tuberkulinprøve eller IGRA[#] 2. Forhøjet serum-ACE 3. Forhøjet serum-lysozym 4. Forhøjet CD4/CD8-ratio (>3,5) i bronkoalveolær skylllevæske 5. Abnormt optag på galium-67-skintografi eller 18F-fluorodeoxyglucose-positronemissionstomografi 6. Lymfopeni 7. Parenkymale lungeforandringer forenelige med sarkoidose vurderet ved lungespecialist eller radiolog

*BHL: bilateral hilusadenit

#IGRA: Interferon gamma release assay (TB-relateret test)

Tabel 11: Oversigt over vigtige differentialdiagnose fordelt efter organsystemer (7)

Organsystemer	Ikke-infektiose differentialdiagnoser	Infektiose Differentialdiagnoser
CNS	IgG4-relateret sygdom Almindelig variabel immundefekt Rosai-Dorfman sygdom Histiocytose <ul style="list-style-type: none"> - Histiocytose X - Erdheim-Chester Lymfoid granulomatose ANCA-associeret vaskulit Reumatoide noduli Amyloidose Kolesterol granulomer Fremmedlegemereaktion Medicin/toksiner/tungmetaller Sarkoidlignende tumorreaktion CNS malignitet	Bakteriel <ul style="list-style-type: none"> - Tuberkulose - Brucella - Syphilis Svampe <ul style="list-style-type: none"> - Aspergillose - Coccidiiodomykose - Cryptococcus Parasitter <ul style="list-style-type: none"> - Amøber - Toxoplasmose - Schistosomiasis - Taenia solium - Echinococcus - Paragonimiasis Vira <ul style="list-style-type: none"> - Varicella zoster - Herpes simplex
Øjne	Inflammatorisk tarmsygdom	Parinauds syndrom

	ANCA-associeret vaskulit Vogt-Koynanagi-Haradas sygdom Blaus syndrom	- Bartonella - Francisella Bakteriel - Tuberkulose - Syphilis Vira - CMV - Varicella zoster Toxoplasmose
Øvre luftveje	ANCA-associeret vaskulit Relapsing polychodritis Kolesterol granulomer NK/T-celle lymfom Fremmedlegemereaktion Medicin/toxiner - Kokain - Narkotika	Bakteriel - Tuberkulose - Atypisk mykobakterier - Klebsiella rhinoscleromatis - Syphilis Svampe - Aspergillus flavus - Histoplasmose Parasitter - Leishmaniasis - Rhinosporidiose
Lunger	Malignitet, fx - Lymfom - Sarkoidlignende tumorreaktion ANCA-associeret vaskulit GLILD associeret CVID Langerhans histiocystose IgG4 relateret sygdom Inflammatorisk tarmsygdom Primær biliær kolangitis Hypersensititets pneumonitis Hot tub lunge Pneumoconiose Medicinudløst granulomatøs sygdom, fx - Checkpoint inhibitor - antiTNF Fremmedlegemereaktion Steatose (lipogranulomer) Nekrotiserende sarkoid granulomatose Bronkokentrisk granulomatose	Bakteriel - Tuberkulose - Atypisk mykobakterier - Aspirationspneumoni Svampe - Aspergillus - Histoplasmose - Blastomyces - Coccidioides - Cryptococcus - Pneumocystis Vira - Herpes zoster Parasitter - Schistosomiasis - Dirofilaria
Parotis spytkirtler tårekirtler	ANCA-associeret vaskulit Duktal obstruktion (sten, tumor) Crohns sygdom Mb. Sjögren Diabetes Alkoholisme IgG4 relateret sygdom (submandibulære kirtler)	Bakteriel - Tuberkulose - Atypisk mykobakterier
Lymfeknuder	Malignitet, fx - Lymfom - Sarkoidlignende tumorreaktion - Germinalcelletumorer GLILD associeret CVID Langerhans histiocystose IgG4 relateret sygdom Hypersensititets pneumonitis Hot tub lunge Pneumoconiose Medicinudløst granulomatøs sygdom, fx - Checkpoint inhibitor	Bakteriel - Tuberkulose - Atypisk mykobakterier - Brucella - Tropheryma whippelii - Francisella tularensis - Bartonella henselae Svampe - Histoplasmose Parasitter - Toxoplasma gondii

	<ul style="list-style-type: none"> - antiTNF Fremmedlegemereaktion Nekrotiserende sarkoid granulomatose Kikuchi-Fujimoto-syndrom GLUS-syndrom 	
Hjerte	<ul style="list-style-type: none"> Kæmpecellemeyokarditis Akut reumatisk hjertesygdom Granulomatøs polyangiitis Erdheim-Chester Arytmogen højre ventrikelf kardiomyopati Fremmedlegemereaktion Medicin/toxiner Granulomatøse af ukendt betydning 	<ul style="list-style-type: none"> Bakteriel <ul style="list-style-type: none"> - Tuberkulose - Syphilis - <i>Tropheryma whippelii</i> Svampe <ul style="list-style-type: none"> - Aspergillus
Milt	<ul style="list-style-type: none"> Almindelig variabel immundefekt Sarkoidlignende tumorreaktion IgG4 relateret sygdom 	<ul style="list-style-type: none"> Bakterier <ul style="list-style-type: none"> - Tuberkulose Svampe <ul style="list-style-type: none"> - Histoplasmose Parasitter <ul style="list-style-type: none"> - Leishmaniasis
Nyrer	<ul style="list-style-type: none"> Granulomatøs polyangiitis Kronisk lymfatisk leukæmi Medicin <ul style="list-style-type: none"> - Allopurinol - Antiviral - Antikonvulsiv - β-laktam - Diureтика - Erytromycin - Fluoroquinoloner - NSAIDs - Protonpumpehæmmere - Rifampicin - Sulfonamider - Vancomycin 	<ul style="list-style-type: none"> Bakterier <ul style="list-style-type: none"> - Tuberkulose Svampe <ul style="list-style-type: none"> - Histoplasmose - Coccidioidomycose Vira <ul style="list-style-type: none"> - Adenovirus
Muskler	<ul style="list-style-type: none"> Non-hodgkins lymfom Crohns sygdom Tymomudløst myastenia gravis Fremmedlegmerekation Primær biliær kolangitis Kryofibrinogenæmi 	<ul style="list-style-type: none"> Bakterier <ul style="list-style-type: none"> - Tuberkulose - Syphilis - Brucella Svampe <ul style="list-style-type: none"> - <i>Pneumocystis jirovecii</i> - <i>Cryptococcus</i> Virus <ul style="list-style-type: none"> - Human T-celle lymfotropisk virus 1