

## Klinični primer

# Sarkoidoza s prizadetostjo centralnega živčnega sistema

## Sarcoidosis and central nervous system involvement

Željko Perdija<sup>1</sup>  
Katja Haložan<sup>2</sup>

Željko Perdija, dr. med., spec. internist  
<sup>1</sup> Pljučni oddelek SBM  
Slivniško Pohorje 7  
2103 Maribor

Katja Haložan, dr. med., zdravnik sekundarij,  
<sup>2</sup> Univerzitetni klinični center Maribor  
Ljubljanska 5  
2000 Maribor

### Izvleček

Sarkoidoza je večorganska bolezen neznanega vzroka. Prizadetost centralnega živčnega sistema pri sarkoidozi je redka. V članku je predstavljen klinični primer bolnika z nevrološkimi simptomi, kot začetnimi kliničnimi znaki sarkoidoze. Diagnoza sarkoidoze je bila potrjena s histološkim pregledom povečane bezgavke iz mediastinuma. Po zdravljenju s sistemskimi glukokortikoidi je prišlo do popolne remisije bolezni.

### Abstract

Sarcoidosis is a multisystem disease of unknown cause. The involvement of central nervous system is rare in sarcoidosis. In the article we report the case of a patient with neurological symptoms as the first manifestation of sarcoidosis. Histological examination of an enlarged lymph node from mediastinum revealed sarcoidosis. Systemic glucocorticoid therapy resulted in disease remission.

### Ključne besede

sarkoidoza, izvenpljučna sarkoidoza, sarkoidoza centralnega živčnega sistema, diagnostične metode, zdravljenje z glukokortikoidi

### Key words

sarcoidosis, extrapulmonary sarcoidosis, sarcoidosis of central nervous system, diagnostic methods, corticosteroid treatment

## Uvod

Sarkoidoza je večorgansko bolezensko stanje neznanega vzroka. Značilno zanjo je zbiranje aktiviranih limfocitov T in mononuklearnih fagocitov ter nastanek nekazeoznih epiteloidnoceličnih granulomov, ki lahko sčasoma spremenijo normalno zgradbo tkiv. Na koži in tudi v krvi se kaže z zmanjšanjem pozne preobčutljivosti, v nasprotju s tem pa imunsko dogajanje v prizadetih organih označuje nabiranje in večja aktivnost limfocitov T, predvsem celic pomagal (1).

Bolezen lahko prizadene različne organe, večinoma pljuča ter intratorakalne bezgavke.

V več kot 80 % se bolezen pojavlja v starostni dobi od 20-45 let. Ženske zbolevajo pogosteje od moških (1).

Klinično se sarkoidoza izraža različno, odvisno od tega, kateri organi so prizadeti. Pri pljučni obliki bolezni so bolniki večinoma brez težav. Če so simptomi prisotni, so najpogostejši suh kašelj, dispneja in prsna bolečina.

Bolezen pogosto odkrijemo pri slučajnem pregledu rentgenske slike (RTG) prsnih organov, kjer so vidne povečane hilusne bezgavke.

Zunajpljučna sarkoidoza lahko prizadene vse organe, vendar so najpogosteje prizadeti koža, oči, retikuloendotelni sistem, mišično-skeletni sistem, žleze z zunanjim izločanjem, srce, ledvici in centralni živčni sistem (CŽŠ).

Sarkoidoza prizadene CŽS le v 5 % (1). Bolezen lahko prizadene vse dele centralnega in perifernega živčnega sistema. Sarkoidoza CŽS oz. nevrosarkoidoza se pogosto izraža z nevrološkiimi simptomi že v zgodnjih stadijih bolezni in lahko prizadene hipotalamus, hipofizo, možgansko skorjo, male možgane, možganske ovojnice in hrbtenjačo. Prizadetost perifernega živčevja in skeletnih mišic se pojavi večinoma v kasnejših stadijih bolezni. Zaradi prizadetosti CŽS so pogosti simptomi neuroendokrine disfunkcije, kot so diabetes insipidus, motnje spanja, apetita, tiroidna, gonadna ali adrenalna disfunkcija.

Granulomatozno vnetje perivaskularnih prostorov CŽŠ privede do parcialnih oz. generaliziranih epileptičnih napadov ali do omejene oz. generalizirane encefalopatije, kar se pri bolnikih izraža v obliki kognitivnih in vedenjskih motenj ter fokalnih nevroloških deficitov (2).

Granulomatozno vnetje hrbtenjače povzroča mielopatijo ali radikulopatijo. Možna je tudi prizadetost caudae equinae (3).

Možen je nastanek obstruktivnega hidrocefalusa. Prizadetost možganskih ovojnic se kaže v obliki akut-

nega ali kroničnega aseptičnega limfocitnega meningitisa.

Pogosta je prizadetost možganskih živcev. V polovici primerov je prizadet obrazni živec, pogosto tudi vidni živec ali katerikoli drug možganski živec.

Periferna nevropatija se pojavlja v obliki mononevropatije, mononevritisa multipleks ali generalizirane senzorične, senzorično-motorične ali motorične nevropatije. Simptomi so lahko akutni, subakutni ali kronični. Elektromielografija (EMG) pogosto odkrije aksonsko nevropatijo (4).

V diagnostiki sarkoidoze uporabljamo različne preiskave, med katerimi so najpomembnejše slikovne metode. Predvsem so to RTG pljuč in računalniška tomografija (CT) prsnega koša. Pri sumu na nevrosarkoidozo opravimo magnetno resonanco (MR) možganov in hrbtenjače, preiskavo cerebrospinalne tekočine, redkeje biopsijo možganov in mening. Biopsija je potrebna večinoma pri izolirani nevrosarkoidozi (5).

Od laboratorijskih preiskav je najuporabnejše določanje vrednosti encima angiotenzinske konvertaze (ACE) v serumu. Pri več kot 75 % nezdravljenih bolnikov je vrednost tega encima povišana. Spremljanje vrednosti ACE v serumu je potrebno tudi ves čas zdravljenja (6).

S preiskavami pljučne funkcije občasno ugotavljamo restriktivne motnje dihanja z znižano difuzijsko kapaciteto za CO, sicer je pljučna funkcija večinoma normalna. Pri endobronhialni obliki bolezni je možna tudi obstruktivna motnja dihanja (7).

Diagnozo sarkoidoze potrdimo z biopsijo prizadetega organa in histološkim pregledom. Biopsijo opravimo na najlažje dostopnem mestu. Večinoma je potrebno opraviti bronhoskopijo pljuč. Ob bronhoskopiji opravimo še bronhoalveolarno lavažo (BAL).

Ob preiskavah, s katerimi dokazujemo sarkoidozo, je potrebno opraviti še dodatne diagnostične preiskave, s katerimi izključimo druga podobna bolezenska stanja, kot so tuberkuloza (TBC), okužbe, predvsem glivične in bakterijske, maligne tumorje, hipersenzitivni pnevmonitis, pnevmokonioze in drugo.

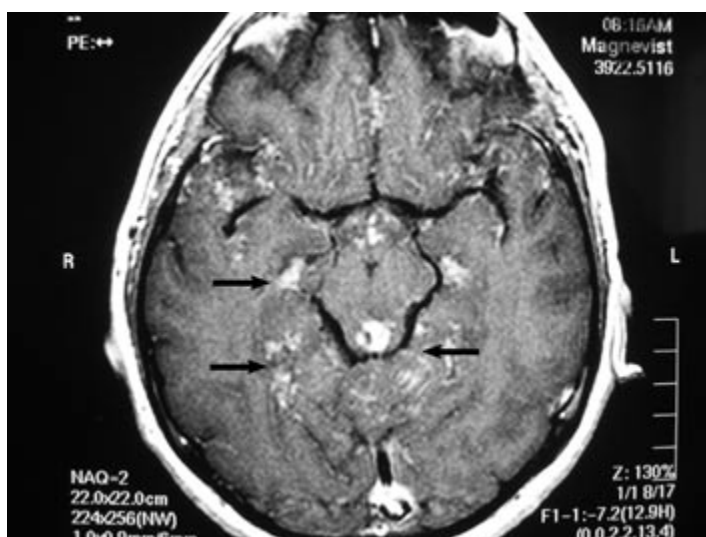
## Prikaz primera

30-letni bolnik je bil sprejet na Oddelek za nevrološke bolezni in kasneje premeščen na Oddelek za pljučne bolezni Splošne bolnišnice Maribor zaradi stanja po nenadni izgubi zavesti. Ob tem so bili prisotni krči in kasneje trzljaji po vseh okončinah. Na ustih je imel peno. Jezika si ni pogrizel, voda mu ni ušla, dogodka se ni spominjal. Ta napad je bil že tretji v zadnjih treh me-

secih. V tem času je imel tudi močne glavobole, ki so ga občasno zbujali iz spanja. En mesec pred sprejemom je opravil CT glave, ki je bil v mejah normale. Prejemal je diazepam 5 mg zvečer.

Ob sprejemu je bil bolnik pri zavesti, neprizadet in vsestransko orientiran. Odgovarjal je s krajšo miselno latenco in v kontaktu deloval rahlo zmeden. V nevrološkem statusu niso ugotavljali nevroloških izpadov. Pregled osnovnih laboratorijskih preiskav krvi in urina je bil v mejah normale.

Od zdravil je bil uveden karbamazepin 200 mg zvečer.



**Slika 1:** MR vidne difuzne spremembe v možganih (puščice).



**Slika 2:** Obojestransko povečane hilusne bezgavke na RTG pljuč.

Na CT glave s kontrastom so bila vidna številna nesimetrična, nehomogena področja v možganih, ki so se s kontrastom močneje obarvala. MR možganov je pokazala številne difuzne spremembe v možganih s povišano jakostjo signala (*slika 1*).

RTG pljuč je pokazal povečane hilusne bezgavke (*slika 2*).

CT prsnega koša je pokazal med seboj zrasle in povečane bezgavke desno pod trahejo, pred desnim glavnim bronhom, nad levim glavnim bronhom, v obeh hilusih in pod glavno karino. V pljučih je bilo vidnih več manjših okroglih sprememb, ki so bile gladke in dobro razmejene proti okolici (*slika 3,4*).

Tuberkulinski test, mikrobiološki testi na *Mycobacterium tuberculosis*, imunološki testi, tumorski markerji, vrednosti serumskega ACE, serumskega Ca ter Ca v 24-urnem urinu so bili v mejah normale. Prav tako opravljeni scintigrafija skeleta, ultrazvok (UZ) trebuha, UZ testisov, okulistični pregled, zobozdravniški pregled niso pokazali patoloških sprememb.

Testi pljučne funkcije, vključno z difuzijsko kapaciteto za CO, so bili v mejah normale.

Bronhoskopski izvid pljuč je bil normalen. V histološkem pregledu vzorca, odvzetega s transbronhialno biopsijo pljuč, ni bilo prisotne kazeozne nekroze, večjedrnih velikank ali tumorske raščice. Bal zaradi tehničnih pomanjkljivosti v tem času nismo opravili.

Pri bolniku je bila opravljena mediastinoskopija, s katero je bilo odvzeto tkivo povečanih bezgavk za histološko preiskavo, ki je pokazala enakomerno posute epiteloidnocelične granulome, ki sodijo v okvir sarkoidoze.

Pri bolniku smo se odločili za uvedbo sistemskega glukokortikoidnega zdravljenja z začetnim dnevnim odmerkom 80 mg metilprednizolona v tabletah. Po enem mesecu smo znižali dnevni odmerek metilprednizolona na 64 mg, nato čez en mesec na 46 mg in po dveh tednih na 32 mg. Pri bolniku smo dnevni odmerek metilprednizolona zniževali hitreje zaradi prehodnega pojava neželenih stranskih učinkov glukokortikoidov (povečana telesna teža, kožni izpuščaji, v laboratorijskih izvidih povišane vrednosti holesterola in trigliceridov), ki so po znižanju odmerka izzveneli. Redno smo spremljali vrednosti serumskega ACE ter Ca v serumu in urinu, ki so bile v mejah normale. Testi pljučne funkcije so bili normalni.

Sedem tednov po uvedbi glukokortikoidnega zdravljenja je bila opravljena kontrolna MR možganov, kjer ni bilo več prisotnih patoloških signalov (*slika 5*).

Ponovni CT prsnega koša je bil opravljen po šestih mesecih zdravljenja. Opisane spremembe so bile bistveno manjše ali popolnoma resorbirane (sliki 6 in 7).

Elektroencefalogram (EEG) po šestih mesecih zdravljenja je bil blago abnormen, vendar aktivnost ni bila zanesljivo epileptiformna. Na podlagi klinične slike, nevrološkega statusa in EEG izvida je bil karbamazepin postopoma ukinjen.

Ob zadnji kontroli, po 14 mesecih od uvedbe zdravljenja, je bil bolnik klinično brez težav. Vzdrževalni dnevni odmerek metilprednizolona je bil 8 mg.

### Povzetek in razprava

Prikazan je primer 30-letnega bolnika s ponavljajočimi se epileptičnimi napadi tipa grand mal. Po opravljenih diagnostičnih preiskavah (laboratorijske preiskave, RTG, CT prsnega koša, MR možganov) so diferencialno diagnostično prišla v poštev različna patološka stanja, kot so razsoj malignega procesa iz pljuč, TBC ali sarkoidoza. Glede na izvid MR možganov je bil postavljen sum predvsem na vnetni proces in manj verjetno tumorsko raščo.

Bolnik v anamnezi ni imel dejavnikov tveganja za razvoj maligne bolezni, saj je nekadilec, star 30 let in v družini niso bila prisotna maligna obolenja.

Razlikovanje med sarkoidozo in TBC sloni predvsem na osamitvi Mycobacterium tuberculosis. Pri bolniku smo odvzeli ustrezne kužnine za mikrobiološke preiskave. Bakterija na gojišču ni porasla, tako smo z veliko verjetnostjo TBC izključili.

Za postavitev diagnoze sarkoidoze so potrebne klinične in radiološke ugotovitve ter histološka potrditev nekazeoznih epitelioidnih granulomov.

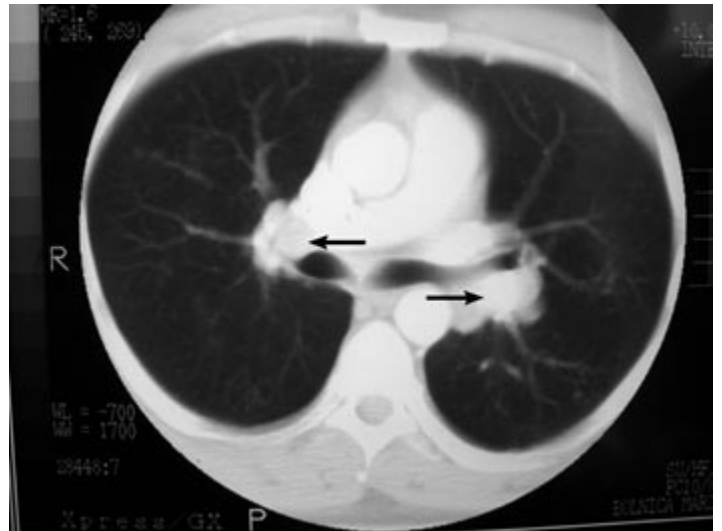
Na RTG pljuč ocenjujemo prizadetost intratorakalnih bezgavk ter prisotnost intersticijskih sprememb. Glede na RTG pljuč delimo sarkoidozo na stadije:

- Stadij 0: RTG pljuč brez patoloških sprememb;
- Stadij I: bilateralna hilusna limfadenopatija, ki jo lahko spremlja tudi paratrahealna limfadenopatija;
- Stadij II: bilateralna hilusna limfadenopatija in infiltrati v pljučnem parenhimu;
- Stadij III: infiltrati v parenhimu brez hilusne limfadenopatije;
- Stadij IV: napredovala fibroza z znaki satastih pljuč, trakcijo hilusov, bulami, cistami in emfizemom.

Pri večini bolnikov ugotavljamo hilarno limfadenopatijo, kar je bilo vidno tudi pri našem bolniku, zato smo ga uvrstili v stadij I.

Za natančnejšo opredelitev uporabljamo CT prsnega koša, ki nam omogoča večjo natančnost pri oceni povečanih bezgavk, njihovo razporeditev, velikost in simetričnost. Omogoča tudi natančnejšo oceno in intenzivnost intersticijskih sprememb. Spremembe, vidne na CT-ju, večinoma dobro korelirajo s histološkim izvidom (8, 9, 10).

Za izvid funkcijskih preiskav pljuč je odločilna razporeditev granulomov v pljučnem parenhimu. Pri sarkoidozi leži večina granulomov subplevalno in ob lo-



Slika 3: Obojestransko povečane mediastinalne bezgavke (puščice) na CT prsnega koša.



Slika 4: Obojestransko vidni številni granulomi pljuč (puščice) na CT prsnega koša.

bularnih septih ter malo na nivoju alveolokapilarne membrane, zato ne vpliva pomembno na pljučno funkcijo. V prvem RTG stadiju je pljučna funkcija pogosto normalna. Veliko število granulomov ali njihovo zlivanje zmanjšuje volumen pljuč, kar ugotavljamo pri testih pljučne funkcije kot restriktivno motnjo dihanja in zmanjševanje difuzijske kapacitete pljuč. Te spremembe so izražene v tretjem in četrtem RTG stadiju, ko je že razvita pljučna fibroza.

Sarkoidozo potrdimos s histološkim pregledom prizadetega organa. Odvzem tkiva za histološki pregled opravimo na najbolj dostopnem mestu. Pri večini bolnikov uspemo v tkivu, odvzetem z bronhoskopsko pljučno biopsijo, histološko potrditi epitelioidnocelične granulome. Kadar so bronhoskopske biopsije nediyagnostične, je ob povečanih mediastinalnih bezgavkah vidnih na CT

prsnega koša, potrebno narediti cervikalno mediastinoskopijo. V našem primeru pljučna biopsija ob bronhoskopiji in histološki pregled pljučnega tkiva nista dala dokončne diagnoze, zato je bila opravljena mediastinoskopija in odvzeta povečana bezgavka. Histološki pregled bezgavke je potrdil diagnozo sarkoidoze (11).

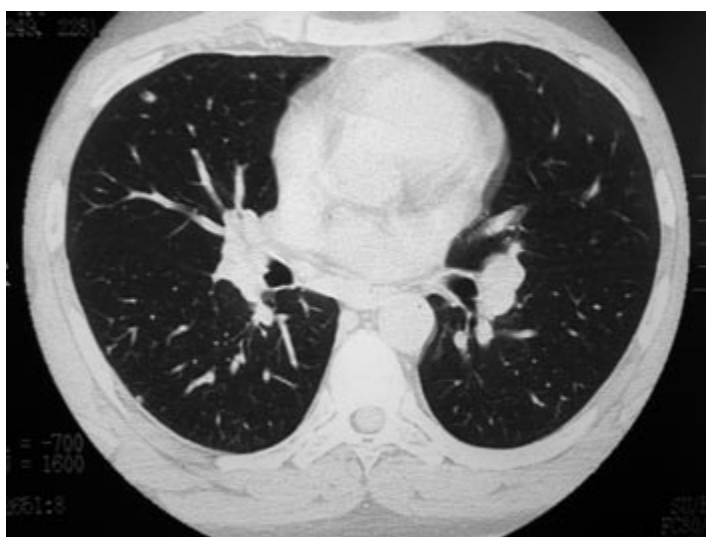
V BAI je pri sarkoidozi prisotna limfocitoza, zato govorimo tudi o limfocitnem alveolitisu. Razmerje med limfociti CD<sub>4+</sub>/CD<sub>8+</sub> je povečano. Pomembno je povečanje tega razmerja na več kot 4:1 (12, 13).

Scintigrafija z galijem se v diagnostiki sarkoidoze redko izvaja (14).

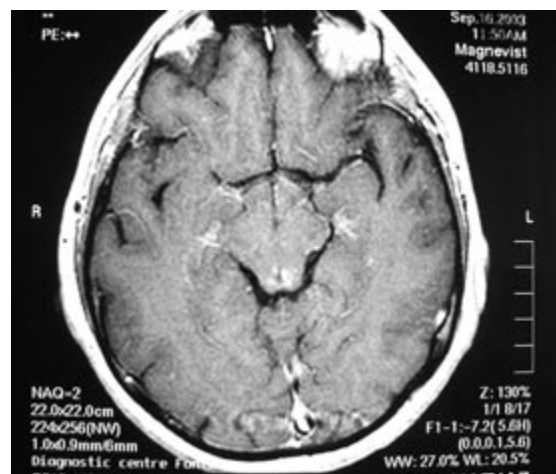
Patohistološko gledano so za sarkoidozo značilni majhni, dobro oblikovani, nekazeozni, epitelioidnocelični granulomi. V granulomih prevladujejo epitelioidne celice, ki se nahajajo večinoma v osrednjem delu granuloma. Med njimi so CD<sub>4+</sub> limfociti in zreli makrofagi. Na periferiji najdemo CD<sub>4+</sub> in CD<sub>8+</sub> limfocite. Prisotne so tudi posamezne večjedrne celice velikanke, ki pogosto vsebujejo citoplazmatske vključke. Granulomi pogosteje nastanejo v alveolarnih septah in stenah bronhov kot v žilnih stenah. V intersticiju je pogosto prisotna infiltracija z mononuklearnimi celicami, predvsem limfociti (15, 16).

Pri zdravljenju sarkoidoze je najpomembnejša odločitev, ali bomo bolnika zdravili ali ne. Sistemsko zdravljenje je nujno pri sarkoidozi CŽS, srca, prizadetosti oči, ki je odporna proti lokalnemu zdravljenju, in pri hiperkalcemiji. Ker je imel bolnik klinične znake prizadetosti CŽS je bil uveden začetni dnevni odmerek metilprednizolona 80 mg (približno 1 mg/kg) na dan.

Pri sarkoidozi pljuč in ostalih izvenpljučnih oblikah se za zdravljenje odločimo po nekajtedenskem ali nekaj-



Sliki 6,7: Kontrolni CT prsnega koša.



Slika 5: Kontrolna MR možganov.

mesečnem opazovanju poteka bolezni, če bolezen napreduje ali se spontano ne izboljšuje.

Klinični potek pljučne sarkoidoze je nepredvidljiv. Do spontane remisije pride pri dveh tretjinah bolnikov, medtem ko je pri ostali tretjini potek bolezni kroničen (17).

Po 1-3 mesecih ocenimo uspešnost zdravljenja. Pri sledenju poteka bolezni uporabimo slikovne metode, meritve pljučne funkcije in aktivnost serumskega ACE. Če ocenimo zdravljenje kot uspešno, odmerek zdravila postopno zmanjšujemo za 4-8 mg vsak mesec. Po ukinitvi zdravljenja je bolnike potrebno spremljati.

### Zaključek

Sarkoidoza s prizadetostjo CŽS je redka. Pri bolnikih z nevrološko simptomatiko in predhodno ugotovljeno

sarkoidozo na drugih organih, je diagnostični algoritem relativno enostaven. Potrditev sarkoidoze pri bolnikih z nevrološko simptomatiko, brez prejšnjih znanih bolezni, lahko predstavlja velik diagnostični problem. Diagnostični algoritmi so zapletenejši in zahtevajo dobro klinično presojo.

Za zdravljenje sarkoidoze s prizadetostjo CŽS, razen začetnega priporočenega odmerka, ni jasno definiranih protokolov. Vsekakor je najpomembnejše doseči remisijo bolezni ter znižati dnevni odmerek glukokortikoidov na najmanjši še vedno učinkoviti odmerek. Potrebno je redno spremljanje bolnika. Kadar se bolniki na glukokortikoidno zdravljenje ne odzovejo pozitivno, je potrebno uvesti druga zdravila, ki so predvidena za zdravljenje te bolezni.

### Literatura:

1. Kocijančič A., Mrevlje F. *Interna medicina*. Ljubljana: EWO: DZS, 1998.
2. Scott TF. *Neurosarcoidosis: Progress and clinical aspects*. *Neurology* 1993; 43: 8.
3. Junger SS., Stern BJ., Levine SR., et al. *Intramedullary spinal sarcoidosis: Clinical and magnetic resonance imaging characteristics*. *Neurology* 1993; 43:333.
4. Zuniga G., Ropper AM., Frank J. *Sarcoidosis peripheral neuropathy*. *Neurology* 1991; 41:1558.
5. Spencer TS, Campellone JV, Maldonado I, Huang N, Usmani Q, Reginato AJ. *Clinical and magnetic resonance imaging manifestations of neurosarcoidosis*. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:649-61.
6. Study PR., Bird R. *Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis-its value in present clinical practice*. *Ann Clin Biochem* 1989; 26:13.
7. Dumm TL., Watters LC., Hendrix C., et al. *Gas exchange at a given degree of volume restriction is different in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis*. *Am J Med* 1988; 85:221.
8. Muller NL., Mawson J., Mathieson J et al. *Sarcoidosis: Corelation of extent of disease at CT with clinical, functional, and radiographic findings*. *Radiology* 1989; 171:613.
9. Muller NL., Kullnig P., Miller RR. *The CT findings of pulmonary sarcoidosis: analysis of 25 patients*. *AJR Am J Rentgenol* 1989; 152:11-79.
10. Nishimura K., Itoh H., Kitaichi M. et al. *Pulmonary sarcoidosis: corelation of CT and histopathologic findings*. *Radiology* 1993; 189: 105.
11. Šuškovič et al. *Smernice za obravnavo bolnika s sarkoidozo*. *Zdrav Vestn* 2001;70:419-24.
12. Winterbauer RH., Lammert J., Selland M., et al. *Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis*. *Chest* 1993; 104:352.
13. Kantrow SP., Meyer KC., Kidd P., Raghy G. *The CD4/CD8 ratio in BAL fluid is highly variable in sarcoidosis*. *Eur Resp J* 1997; 10:2-716.
14. Braude AC., Cohen R.,Rahmani R., et al. *An in vitro gallium-67 lung index for the evolution of sarcoidosis*. *Am Rev Resp Dis* 1984; 130:783.
15. Keogh BA., Huminghake GW., Line BK., Crystal RG. *The alveolitis of pulmonary sarcoidosis. Evaluation of natural history and alveolitis – dependent changes in lung function*. *Am Rev resp Dis* 1983; 128: 256.
16. Tahemura T., Hiraga Y., Oomichi M. et al. *Ultrastructural features of alveolitis in sarcoidosis*. *Am J Respir Cit Care Med* 1995: 152: 360.
17. Lynch JP 3rd, Ma YL, Koss MN, White ES. *Pulmonary sarcoidosis*. *Semin RespirCritCareMed* 2007;28:53-74.