

Kvalitetsutvalg Norsk Forening for Lungemedisin

Vurdering av:

Diagnosis and Detection of Sarcoidosis

An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline

Crouser E. D. et al. Am J Respir Crit Care Med Vol 201, Iss 8, pp e26–e51, Apr 15, 2020

Kvalitetsutvalget har innhentet uttalelse fra:

1. Overlege Øystein Rasch-Halvorsen, Lungemedisinsk avd., St. Olavs Hospital
2. Overlege Michael Krauss-Schilling, Lungemedisinsk avd., St. Olavs Hospital

Oppsummering:

Retningslinjen beskriver generelle prinsipper vedrørende diagnostisk grunnlag for sarkoidose og oppsummerer forenlig klinisk presentasjon, histopatologiske funn samt viktigheten av adekvat eksklusjonsdiagnostikk opp mot alternative diagnoser. I tillegg presenteres anbefalinger tilknyttet en rekke diagnostiske tester og prosedyrer ved mistenkt eller erkjent diagnose sarkoidose. Samlet er dokumentet på 26 sider og inkluderer 203 referanser.

Retningslinjens anbefalinger er metodologisk basert på GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation). I denne metoden blir anbefalinger for eller imot de vurderte tiltakene differensiert som enten anbefalt («we recommend») eller foreslått («we suggest»), korrelerende til hhv sterk anbefaling eller betinget anbefaling. Alternativt gis ingen anbefaling. I tillegg blir kvaliteten på foreliggende evidens vurdert. Det bemerkes at evidensgrunnlaget til samtlige angitte diagnostiske tester er vurdert til å være av veldig lav kvalitet.

Diagnostisk grunnlag for sarkoidose

Retningslinjen resymerer innledningsvis generelle forutsetninger for robust diagnostisk grunnlag inkludert forenlig klinisk bilde, typisk histopatologisk bidrag samt nødvendig eksklusjon av andre årsaker til granulomatøs sykdom.

Selv om enkelte kliniske trekk ansees patognomoniske (Løfgren syndrom, lupus pernio, Heerfordt syndrom) poengterer retningslinjen at varierende grad av diagnostisk usikkerhet alltid vil foreligge som en konsekvens av at sarkoidose er en multisystemisk eksklusjonsdiagnose.

Flere multisystemiske manifestasjoner basert på anamnese, klinisk undersøkelse, radiologiske funn og biokjemiske analyser, som med varierende grad av sannsynlighet understøtter diagnosen sarkoidose, er presentert i tabellform (Tabell 1).

Histopatologisk funn ved sarkoidose gjennomgår inkludert typiske morfologiske trekk, cellulær sammensetning samt predileksjonssteder for sarkoid granulomatøs inflammasjon. Sentrale patologiske trekk som taler for og imot sarkoidose er presentert i tabellform (Tabell 2). Retningslinjen fremhever imidlertid også histologiens manglende spesifisitet som diagnostisk verifiserende funn og i den forlengelse behov for nødvendige undersøkelser målrettet mot differensialdiagnostisk avklaring.

Flere aktuelle differensialdiagnoser ved granulomatøs sykdom, dikotomisert til infeksiøs eller ikke-infeksiøs etiologi, er oppsummert i tabellform og stratifisert på hhv distribusjon til vanlige steder for biopsitaking (Tabell 3) og typisk organaffeksjon (Tabell 4).

Diagnostiske tester

Anbefalinger tilknyttet de vurderte diagnostiske testene er i format av PICO (Problem, Intervention, Comparison, Outcome) spørsmål.

Spørsmål 1-2 omhandler invasiv prøvetaking ved mediastinal lymfadenopati som tilfeldig funn eller ved mistenkt sarkoidose.

Retningslinjen gir en betinget anbefaling **MOT** prøvetaking fra lymfeknuter når det foreligger høy klinisk mistanke ved Løfgren syndrom, lupus pernio eller Heerfordt syndrom. Ved tilfeldig funn av bilateral hilær lymfadenopati (BHL) gis **INGEN** anbefaling. Det bemerkes imidlertid at kontroll vurderes rimelig dersom ingen invasiv diagnostikk effektueres innenfor disse rammene. Ved mistenkt sarkoidose og mediastinal og/eller BHL gis en betinget anbefaling **FOR** EBUS-TBNA fremfor mediastinoskopi som modalitet for invasiv prøvetaking når dette vurderes indisert.

Spørsmål 3 omhandler screening for oculær affeksjon ved diagnosetidspunkt. Retningslinjen gir en betinget anbefaling **FOR** baseline oftalmologisk screeningundersøkelse.

Spørsmål 4-7 omhandler bruk av biokjemiske analyser (nyreprøver, leverprøver, kalsium metabolisme, hematologiske cellelinjer) som screening for ekstrapulonale manifestasjoner.

Retningslinjen gir betingede anbefalinger **FOR** biokjemiske baselineundersøkelser med serum kreatinin og alkalisk fosfatase (ALP). For hepatiske transaminaser gis **INGEN** anbefaling. Derimot foreligger en sterk anbefaling **FOR** måling av serum kalsium. Retningslinjen gir **INGEN** anbefaling om rutinemessig testing av vitamin D metabolitter, men gir en betinget anbefaling **FOR** baseline basale hematologiske analyser.

Spørsmål 8-10 omhandler diagnostiske tester rettet mot screening for asymptomatisk kardial affeksjon (EKG, transthorakal ekkokardiografi (TTE), 24 timers EKG/Holter undersøkelse), radiologiske undersøkellesmodaliteter ved mistenkt kardial sarkoidose (MR, TTE, PET) og TTE ved mistenkt sarkoidose assosiert pulmonal hypertensjon (SAPH).

Retningslinjen gir en betinget anbefaling **FOR** baseline EKG og **MOT** baseline TTE samt Holter undersøkelse som screening ved fravær av kardial symptomatologi. Ved mistenkt

kardial sarkoidose gis en betinget anbefaling **FOR** kardial MR (CMR) som førstevalgsundersøkelse fremfor PET (¹⁸F-FDG) og TTE. Ved inkonklusiv CMR eller begrenset tilgjengelighet gis en betinget anbefaling **FOR** PET fremfor TTE. Ved mistenkt SAPH gis en betinget anbefaling **FOR** screening med TTE og ved positive funn videre definitiv undersøkelse med høyresidig hjertekateterisering. Ved negative funn ved TTE bemerkes at behovet for videre utredning med høyresidig hjertekateterisering bør vurderes case-by-case basert på pretest sannsynlighet for SAPH.

Vurdering:

Diagnostisk grunnlag for sarkoidose

Dokumentet fremhever sentrale generelle prinsipper ved diagnostikk av sarkoidose på en anvendelig måte. Sykdommens mangefasetterte klinikk, uttrykt ved varierende naturlig forløp samt grad av multisystemisk affeksjon, er eksemplifisert og kontekstualisert.

Selv om sarkoidosespesifikk behandling ikke er adressert i retningslinjen er ekstrapulmonale manifestasjoner (hyperkalsemi, nevrosarkoidose, kardial sarkoidose og occulær sarkoidose) tradisjonelt ansett som absolutte indikasjoner for systemisk sykdomsmodifiserende behandling inkludert.

Presentasjonen av histopatologiske nøkkelfunn ved granulomatøs sykdom fremstår oversiktelig i tabellarisk form. Relevante differensialdiagnoser er viet plass på en utfyllende måte som bidrar til å poengtere fundamental klinisk tilnærming for robust diagnostisk grunnlag ved funn av granulomatøs inflammasjon etter invasive undersøkelser utført på ulike indikasjoner.

Erfaringsmessig representerer sarkoidoselignende reaksjoner («sarcoid-like reactions» / SLR) ved malignitet og primært ekstrapulmonale inflammatoriske sykdommer samt medikament reaksjoner («drug-induced sarcolid-like reactions» / DISR) tilstander spesielt utsatt for feildiagnostikk. I tillegg vil en rekke granulomatøse sarkoidose «mimics» være i behov for spesifikke tiltak og behandling som er uforenelig med sykdomsmodifiserende strategi ved sarkoidose. Betydningen av korrekt forståelse av sarkoidose som idiopatisk tilstand og eksklusjonsdiagnose kan etter vår oppfatning ikke formidles ettertrykkelig nok.

Diagnostiske tester

Retningslinjen angir intensjon om å belyse momenter som hyppig bidrar til usikkerhet i diagnostisk prosess ved sarkoidose. I så måte oppleves dokumentet hensiktsmessig da evidensgrunlaget for en rekke diagnostiske tester resymeres og danner grunnlaget for en gradert anbefaling for og imot implementering i klinisk praksis.

Testene som vurderes er på ingen måte komplett. Foruten diagnostisk tilnærming ved funn av mediastinal lymfadenopati er eksempelvis ikke anbefalinger tilknyttet vanlige bronkoskopiske prosedyrer som bronkoalveolær lavage (BAL), endobronkial eller transbronkial biopsiering spesifikt adressert. Imidlertid dekker retningslinjen flere momenter som med rimelighet bør inngå i norske pulmologers dominerende rolle i omsorgen for

personer i diagnostisk forløp med spørsmål om sarkoidose. Beste praksis anbefalingen (Tabell 5) skisserer også en akseptabel strategi for gjentatt rutinetesting samt kliniske indikasjoner for repetert testing.

Flere av anbefalingene kan med fordel implementeres i standardiserte forløp for poliklinisk utredning ved norske lungemedisinske avdelinger da de langt på vei understøtter allerede etablert praksis for en rekke av de omtalte testene. For hvert diagnostisk tiltak erkjennes også kunnskapshull med korrelerende forskningsbehov som på nyttig vis komplementerer anbefalingene for øvrig.

Utvikling av prediktive modeller og spesifikke biomarkører som øker evnen til å definere individuelle naturlig forløp og organspesifikk sykdomsaktivitet vil representere fremskritt i diagnostisk prosess og videre oppfølging av pasienter med sarkoidose. Denne ambisjonen fordrer imidlertid en betydelig forskningsmessig innsats for anskaffelse av evidens med tilstrekkelig høy kvalitet.

Referanser

Crouser E. D. et al. Am J Respir Crit Care Med Vol 201, Iss 8, pp e26–e51, Apr 15, 2020