

# Update: Diagnostik der Sarkoidose





Beitrag (Bild) Dr. Dr. Lukas Frischknecht,  
Dr. Dr. Jakob Nilsson; Klinik für Immunologie,  
Universitätsspital Zürich

Die Sarkoidose ist eine durch die Präsenz von nicht nekrotisierenden Granulomen definierte, entzündliche Erkrankung. Es gibt keinen spezifischen Labortest für die Sarkoidose, jedoch verschiedene Marker, die das Vorhandensein und das Ausmass einer granulomatösen Entzündung anzeigen können.

Die Sarkoidose ist eine akut oder chronisch verlaufende entzündliche Erkrankung, die fast alle Organe des Körpers befallen kann. Die Entzündungsreaktion bei der Sarkoidose wird definiert durch die Präsenz von nicht nekrotisierenden Granulomen. Diese bestehen aus einer Ansammlung von Makrophagen und Epitheloidzellen, umgeben von Lymphozyten (Abb. 1). Granulome entstehen durch die fehlende Eliminierung eines Antigens und dessen persistierender Präsentation durch antigenpräsentierende Zellen mit konsekutiver Aktivierung von naiven CD4+-T-Zellen. Diese CD4+-T-Zellen wiederum führen unter anderem via Produktion und Sekretion von Mediatoren wie Tumornekrose-Faktor (TNF)- $\alpha$  und Interferon (INF)- $\gamma$  zur kontinuierlichen Aktivierung von Makrophagen, was zur Granulombildung führt.<sup>1</sup> Das auslösende Antigen ist bei der Sarkoidose weiterhin unbekannt. Es werden persistierende, nicht degradierbare Bestandteile von Mikroben wie Mykobakterien, Propionibakterien und Aspergillen sowie anorganische Stäube als mögliche Antigene diskutiert.<sup>1,2</sup> Die sehr heterogene klinische Präsentation der Patienten legt nahe, dass es sich um verschiedene Auslöser handeln könnte, die bei genetisch vulnerablen Patienten zu einer granulomatösen Entzündung führen. Die genetische Prädisposition konnte in Zwillingsstudien mit mono- und dizygoten Zwillingen klar aufgezeigt werden.<sup>3</sup> In genomweiten Assoziationsstudien

## «Beim klinischen Verdacht sollte mindestens eine Bildgebung des betroffenen Organsystems sowie ein Screening-Labor auf weitere Organbeteiligungen erfolgen.»

konnte eine Assoziation mit Varianten in humanen Leukozyten-Antigenen (HLA) der Klasse II nachgewiesen werden. Insbesondere konnte eine Assoziation der Variante HLA-DRB1\*03 mit einer akuten Sarkoidose bei skandinavischen Patienten sowie der HLA-DRB1\*15 mit einem chronischen Verlauf gezeigt werden.<sup>1,4</sup> Je nach inflammatorischer Umgebung können die Granulome chronisch persistieren oder sich zurückbilden. Bei einem chronischen Verlauf kann es durch Einwanderung von Fibroblasten zu einer progressiven Fibrosierung und Vernarbung und damit zu einem irreversiblen Gewebeschaden kommen.<sup>1,5</sup>

Die Inzidenz der Sarkoidose variiert je nach Ethnizität von ca. 1 Fall pro 100 000 pro Jahr bei Asiaten bis zu 70 Fällen pro 100 000 bei Afroamerikanern.<sup>6-8</sup>

Klinisch berichten an Sarkoidose erkrankte Personen häufig über allgemeine Beschwerden (B-Symptomatik) wie Fieber, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust oder Nachtschweiss, die bei vielen entzündlichen, aber auch malignen Erkrankungen auftreten können. Diese Symptome können bei der Sarkoidose jedoch auch gänzlich fehlen. Die weiteren Symptome der Erkrankung können sehr unterschiedlich sein und hängen davon ab, welche Organe involviert sind. Die am häufigsten involvierten Organe sind hierbei die Lymphknoten (insbesondere hilär und mediastinal) und die Lunge (bis zu 90%). Ebenfalls häufig kommt es zu einer Mitbeteiligung von Herz (bis zu 25%), Leber, Milz, Haut, Ohrspeicheldrüsen, Nervensystem und der Augen (im Sinne einer Uveitis).<sup>1,5</sup>

### Diagnostik

Beim klinischen Verdacht auf eine Sarkoidose sollten im Minimum eine Bildgebung des betroffenen Organsystems sowie ein Screening-Labor auf weitere Organbeteiligungen und für Hinweise auf eine granulomatöse Entzündung erfolgen. Dieses sollte ein Differenzialblutbild, Leberenzyme, Kreatinin, Serum-Calcium, 25- und 1,25-OH-Vitamin D, Gesamt-IgG, C-reaktives Protein (CRP) und die Biomarker für eine granulomatöse Entzündung wie Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE-)Aktivität, löslicher Interleukin-2 Rezeptor alpha (sIL-2R $\alpha$ ) und Neopterin, enthalten. Zudem sollten ein Urinsediment sowie ein Calcium/Kreatinin- und Albumin/Kreatinin-Quotient bestimmt werden.<sup>5</sup>

Erhärtet sich der Verdacht auf eine Sarkoidose, hat sich als zusätzliche Bildgebung in den letzten Jahren eine 18-F-Fluorodeoxyglucose-Positron-Emissions-Tomografie/Computertomografie (18F-FDG PET/CT), insbesondere zur Mitbeurteilung einer möglichen myokardialen Entzündung im Rahmen der Sarkoidose, zunehmend etabliert.<sup>9,10</sup>

Eine histologische Bestätigung mit dem Nachweis von nicht nekrotisierenden Granulomen sollte bei allen Sarkoi-



## «Spezifische Labortests sind weiterhin nicht verfügbar.»

dose-Patienten mit therapie-bedürftiger Organbeteiligung angestrebt werden. Hierbei sollte die aufgrund der Bildgebung am einfachsten zugängliche Stelle als Ort der Biopsie gewählt werden. Am häufigsten erfolgt dies via Bronchoskopie und gesteuert mit endobronchialen Ultraschall. Gleichzeitig erfolgt eine bronchoalveoläre Lavage. Mögliche infektiöse Ursachen (insbesondere Mykobakterien) für eine granulomatöse Entzündung können mittels PCR direkt im Gewebe gesucht werden. Des Weiteren sollte vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie ein Quantiferon-Test zur Suche einer (latenten) Tuberkulose erfolgen. In diagnostisch unklaren Situationen und insbesondere bei entsprechender Reiseanamnese sind weitere serologische Testungen auf Histoplasma- und Coccidioides-Infektionen indiziert.<sup>5</sup>

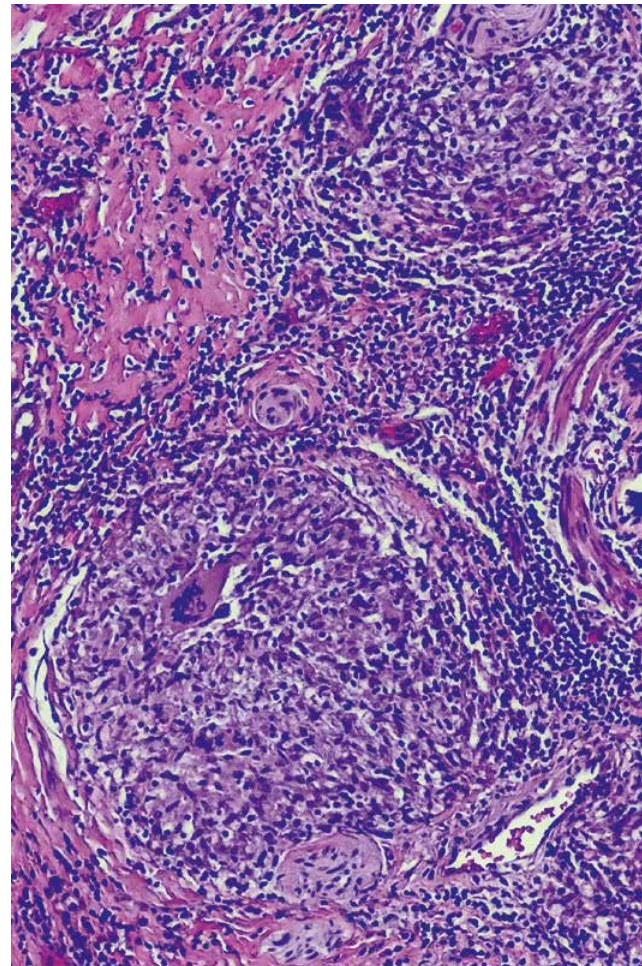
### Typische Laborbefunde bei der Sarkoidose

Bisher gibt es keinen spezifischen Labortest für die Sarkoidose. Es gibt jedoch verschiedene Marker, die das Vorhandensein und das Ausmass einer granulomatösen Entzündung anzeigen können. Wie initial dargelegt, besteht bei der Sarkoidose eine Überaktivität von CD4+-T-Zellen und Makrophagen. Zur Diagnostik können daher von diesen Zellen produziert Zytokine, Hormone, Enzyme oder Stoffwechselprodukte verwendet werden. Wichtig ist jedoch, zu beachten, dass keiner der Marker spezifisch für eine granulomatöse Entzündung ist und auch nicht zur Unterscheidung einer Sarkoidose von einer infektiösen Ursache dienen kann.

Der am längsten verwendete Marker für eine Sarkoidose ist das Enzym ACE, das unter anderem von Epitheloidzellen produziert wird und das aktive 1,25-OH-Vitamin D. Die ACE-Enzymaktivität im Serum korreliert mit dem Ausmass der granulomatösen Entzündung, wird jedoch sowohl durch genetische Polymorphismen als auch durch eine medikamentöse Therapie mit ACE-Inhibitoren beeinflusst.<sup>11, 12</sup>

Die via INF- $\gamma$  und TNF- $\alpha$  aktivierten Makrophagen exprimieren konstitutiv das Enzym 1- $\alpha$ -Hydroxylase, welches das inaktive Vitamin D in das aktive 1,25-OH-Vitamin D umwandelt. Bei chronischer Aktivierung und hoher Granulomlast kann es dadurch via vermehrter intestinaler Calciumaufnahme sowie renaler Reabsorption zu einer Hypercalcämie mit ihren entsprechenden Komplikationen kommen. Diese Veränderungen sind jedoch ebenfalls nicht spezifisch für die Sarkoidose und können zudem nur bei sehr ausgeprägter Sarkoidose-Aktivität nachgewiesen werden.<sup>13</sup>

Zusätzlich kann die direkte Messung von Zytokinen der T-Zell- und Makrophagenaktivierung als Sarkoidose-Marker verwendet werden. Insbesondere die Konzentration des sIL-2R $\alpha$ , der von aktivierten T-Zellen überexprimiert und in löslicher Form aus der Zellmembran sezerniert wird, korreliert

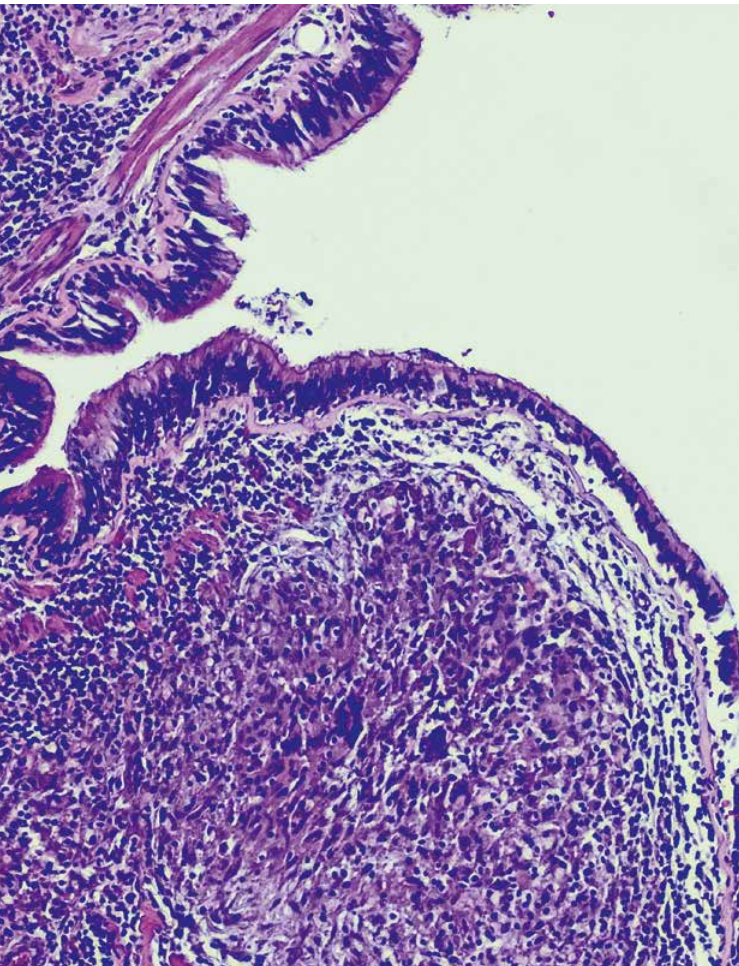


gut mit dem Grad der T-Zell-Aktivierung. Ebenso können INF $\gamma$  und TNF $\alpha$  im Serum bestimmt werden. Deren diagnostische Relevanz ist jedoch zurzeit noch unklar. Die Zytokin-Freisetzung und -Wirkung kann lokal begrenzt sein und ist damit einer serologischen Laboranalytik nicht immer zugänglich.<sup>14, 15</sup> Zur Beurteilung der Makrophagen-Aktivität und als indirekter Marker der INF $\gamma$ -Signalierung kann das Stoffwechselprodukt Neopterin verwendet werden, das in relevanten Mengen ausschliesslich in durch INF $\gamma$ -aktivierte Makrophagen produziert wird. Neopterin ist zudem biochemisch inert und wird rein renal eliminiert. Sein Spiegel korreliert damit direkt mit der INF $\gamma$ -Aktivität, muss jedoch bei Niereninsuffizienz mit dem Kreatinin-Spiegel korrigiert werden.<sup>15-17</sup>

Prinzipiell ist es sinnvoll, initial oder vor Therapieeinleitung die Sarkoidose-Marker möglichst breit zu bestimmen, damit diese im Verlauf nebst dem klinischen und radiologischen Verlauf zur Therapiekontrolle verwendet werden können.

Weitere unspezifische Labormerkmale bei der Sarkoidose sind eine Lymphopenie mit Verminderung der CD4+-T-Zellen. Diese wird durch eine Einwanderung ins entzündete Gewebe erklärt. Typischerweise findet sich denn auch in der bronchoalveolären Lavage eine erhöhte Zahl an CD4+-T-Zellen.

Das CRP als unspezifischer Entzündungsmarker findet sich in der Regel bei der Sarkoidose nicht oder nur leichtgradig erhöht.



Lymphknotenfragment mit nicht nekrotisierenden Granulomen (iStock)

## «Die Aktivität des Enzyms ACE korreliert mit dem Ausmass der granulomatösen Entzündung.»

### Typische Laborveränderungen bei der Sarkoidose

#### sIL2-Rezeptor

Wird von aktivierten T-Zellen freigesetzt. Widerspiegelt damit die Aktivität der T-Zellen. Typischerweise bei aktiver Sarkoidose erhöht. Absinken wird unter erfolgreicher Therapie erwartet.

#### Neopterin

Stoffwechselendprodukt, das in durch INF $\gamma$ -aktivierten Makrophagen produziert wird. Sein Spiegel korreliert damit direkt mit der INF $\gamma$ -Aktivität. Typischerweise bei aktiver Sarkoidose erhöht. Absinken wird unter erfolgreicher Therapie erwartet.

#### TNF-alpha

Wird mehrheitlich von Makrophagen und T-Zellen sezerniert und führt zur Aktivierung von Makrophagen. Typischerweise bei aktiver Sarkoidose erhöht. Absinken wird unter erfolgreicher Therapie erwartet.

#### ACE-Aktivität

Wird von Epitheloidzellen produziert. Die ACE-Enzymaktivität im Serum korreliert mit dem Ausmass der granulomatösen Entzündung. Absinken wird unter erfolgreicher Therapie erwartet.

#### 1,25-OH-Vitamin D

Die via INF $\gamma$  und TNF $\alpha$  aktivierten Makrophagen exprimieren konstitutiv das Enzym 1 $\alpha$ -Hydroxylase, welches das inaktive Vitamin-D in die aktive 1,25-OH-Vitamin-D-Form umwandelt. Normalisierung wird unter erfolgreicher Therapie erwartet.

#### Lymphozyten/CD4+T-Zellen

Verschiebung ins Gewebe bei aktiver granulomatöser Entzündung mit Absinken der Zellzahl im Blut. Ggf. weiteres Absinken unter Therapie mit Kortikosteroiden und/oder Antimetaboliten als Ausdruck des lymphotoxischen Effektes. Anstieg unter TNF $\alpha$ -Hemmern bei erfolgreich kontrollierter Entzündung.

### Therapie der Sarkoidose

Die immunsuppressive Therapie der Sarkoidose basierte historisch vornehmlich auf einer Kortikosteroid-Monotherapie. Verschiedene Guidelines empfehlen weiterhin eine Erstlinientherapie mit Kortikosteroiden.<sup>18</sup> Dies steht im Widerspruch zu Publikationen, die eine hohe Rezidivrate bei Patienten nach Therapieabsetzung zeigen und damit für das rasche Einleiten einer «steroidsparenden» Basistherapie sprechen.<sup>19, 20</sup> Die optimale Basistherapie der Sarkoidose ist aufgrund des Fehlens von grossen, prospektiven, randomisierten Studien weiterhin unklar. Es existieren verschiedene retrospektive Studien sowie eine randomisierte Phase-II-Studie mit dem TNF $\alpha$ -Hemmer Infliximab. Dabei konnte eine Effektivität für Antimetaboliten wie Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolat Mofetil sowie für TNF $\alpha$ -Hemmer gezeigt werden.<sup>1, 21, 22</sup> Insbesondere für die TNF $\alpha$ -Hemmer Infliximab und Adalimumab besteht eine zunehmende Anzahl von Studien, die eine gute Effektivität bei günstigem Nebenwirkungsprofil zeigen.<sup>23, 24</sup> Mit der Hemmung von TNF $\alpha$  kann zielgerichtet in die Pathogenese der Granulombildung eingegriffen werden.

Für wie lange eine Sarkoidose therapiert werden sollte, ist ebenfalls nicht bekannt. Bei Multiorganbefall und bei kardialer Beteiligung wird jedoch über hohe Rezidivraten nach Absetzen der Therapie berichtet<sup>21</sup>, sodass in diesen Fällen eine Therapie über mindestens zwei Jahre gerechtfertigt erscheint. Bei über zwei Jahren entzündungsfreiem Zustand kann ein individueller Therapieauslassversuch, unter regelmässigen klinischen Nachkontrollen, Bestimmung der Sarkoidose-Biomarker sowie je nach Organbefall weiterer radiologischer oder organspezifischer Diagnostik erfolgen.

Zukünftig werden hoffentlich neue Studien über die optimale Art und Länge der Basistherapie der Sarkoidose mehr Klarheit bringen. ●



## Literatur

- Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Sacketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J: Sarcoidosis (Primer). *Nature Reviews: Disease Primers*, 2019
- Greaves SA, Ravindran A, Santos RG, Chen L, Falta MT, Wang Y, et al.: CD4+ T cells in the lungs of acute sarcoidosis patients recognize an *Aspergillus nidulans* epitope. *J Exp Med*, 218, 2021 10.1084/jem.20210785
- Sverrild A, Backer V, Kyvik KO, Kaprio J, Milman N, Svendsen CB, et al.: Heredity in sarcoidosis: a registry-based twin study. *Thorax*, 63: 894-896, 2008 10.1136/thx.2007.094060
- Berlin M, Fogdell-Hahn A, Olerup O, Eklund A, Grunewald J: HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 156: 1601-1605, 1997 10.1164/ajrccm.156.5.9704069
- Franzen DP, Brutsche M, Nilsson J, Boni C, Daccord C, Distler O, et al.: Sarcoidosis – a multisystem disease. *Swiss Med Wkly*, 152: w30049, 2022 10.4414-smw.2022.w30049
- Cozier YC, Berman JS, Palmer JR, Boggs DA, Serlin DM, Rosenberg L: Sarcoidosis in black women in the United States: data from the Black Women's Health Study. *Chest*, 139: 144-150, 2011 10.1378/chest.10-0413
- Dumas O, Abramovitz L, Wiley AS, Cozier YC, Camargo CA, Jr.: Epidemiology of Sarcoidosis in a Prospective Cohort Study of U.S. Women. *Ann Am Thorac Soc*, 13: 67-71, 2016 10.1513/AnnalsATS.201508-568BC
- Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, et al.: Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J*, 31: 372-379, 2008 10.1183/09031936.00075307
- Tuominen H, Haarala A, Tikkakoski A, Kahonen M, Nikus K, Sipilä K: FDG-PET in possible cardiac sarcoidosis: Right ventricular uptake and high total cardiac metabolic activity predict cardiovascular events. *J Nucl Cardiol*, 28: 199-205, 2021 10.1007/s12350-019-01659-2
- Kim SJ, Pak K, Kim K: Diagnostic performance of F-18 FDG PET for detection of cardiac sarcoidosis: A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol*, 27: 2103-2115, 2020 10.1007/s12350-018-01582-y
- Pretorius CJ, Ungerer JPJ: Assessing angiotensin-converting enzyme (ACE) protein is more appropriate than ACE activity when investigating sarcoidosis. *Med J Australia*, 213: 178-179, 2020 10.5694/mja2.50620
- Tomita H, Ina Y, Sugiura Y, Sato S, Kawaguchi H, Morishita M, et al.: Polymorphism in the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene and sarcoidosis. *Am J Resp Crit Care*, 156: 255-259, 1997 DOI 10.1164/ajrccm.156.1.9612011
- Kavathia D, Buckley JD, Rao D, Rybicki B, Burke R: Elevated 1, 25-dihydroxyvitamin D levels are associated with protracted treatment in sarcoidosis. *Respir Med*, 104: 564-570, 2010 10.1016/j.rmed.2009.12.004
- Sweiss NJ, Zhang W, Franek BS, Kariuki SN, Moller DR, Patterson KC, et al.: Linkage of type I interferon activity and TNF-alpha levels in serum with sarcoidosis manifestations and ancestry. *PLoS One*, 6: e29126, 2011 10.1371/journal.pone.0029126
- De Benedetti F, Prencipe G, Bracaglia C, Marasco E, Grom AA: Targeting interferon-gamma in hyperinflammation: opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*, 17: 678-691, 2021 10.1038/s41584-021-00694-z
- Eklund A, Blaschke E: Elevated Serum Neopterin Levels in Sarcoidosis. *Lung*, 164: 325-332, 1986 DOI 10.1007/Bf02713657
- Unuvar S, Aslanhan H: Clinical Significance of Increased Serum Neopterin in Chronic Kidney Failure as a Biomarker of Cell-Mediated Immunity. *J Med Biochem*, 38: 1-5, 2019 10.2478/jomb-2018-0019
- Rahaghi FF, Baughman RP, Sacketkoo LA, Sweiss NJ, Barney JB, Birring SS, et al.: Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir Rev*, 29, 2020 10.1183/16000617.0146-2019
- Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, Triolo J, Patrick H: Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest*, 111: 623-631, 1997 10.1378/chest.111.3.623
- Ballul T, Borie R, Crestani B, Daugas E, Descamps V, Dieude P, et al.: Treatment of cardiac sarcoidosis: A comparative study of steroids and steroids plus immunosuppressive drugs. *Int J Cardiol*, 276: 208-211, 2019 10.1016/j.ijcard.2018.11.131
- Rosenthal DG, Parwani P, Murray TO, Petek BJ, Benn BS, De Marco T, et al.: Long-Term Corticosteroid-Sparing Immunosuppression for Cardiac Sarcoidosis. *J Am Heart Assoc*, 8: e010952, 2019 10.1161/JAHA.118.010952
- Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al.: Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med*, 174: 795-802, 2006 10.1164/rccm.200603-402OC
- Baker MC, Sheth K, Witteles R, Genovese MC, Shoor S, Simard JF: TNF-alpha inhibition for the treatment of cardiac sarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum*, 50: 546-552, 2020 10.1016/j.semarthrit.2019.11.004
- Sweiss NJ, Noth I, Mirsaeidi M, Zhang W, Naureckas ET, Hogarth DK, et al.: Efficacy Results of a 52-week Trial of Adalimumab in the Treatment of Refractory Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 31: 46-54, 2014

## Autorenkontakt

Lukas Frischknecht  
Universitätsspital Zürich  
8091 Zürich

## Mise à jour: diagnostic de la sarcoïdose

Contribution (photo) Dr. Dr. Lukas Frischknecht, Dr. Dr. Jakob Nilsson; Clinique d'immunologie, Hôpital universitaire

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire définie par la présence de granulomes non nécrosants. Il n'existe pas de test de laboratoire spécifique pour la sarcoïdose, mais différents marqueurs peuvent indiquer la présence et l'étendue de l'inflammation granulomateuse. La sarcoïdose est une maladie inflammatoire aiguë ou chronique qui peut toucher presque tous les organes du corps. L'antigène responsable de la sarcoïdose reste inconnu. Souvent, il n'existe que des symptômes non spécifiques tels que fièvre, fatigue, perte de poids ou sueurs nocturnes. Bien que des tests de laboratoire spécifiques ne soient toujours pas disponibles, les tests de laboratoire peuvent aider à déterminer l'implication des organes et l'activité de la maladie. Alors que le marqueur habituel de l'inflammation, la CRP, n'est guère utile ici, l'activité de l'enzyme ACE est bien corrélée à l'activité de la maladie dans la sarcoïdose. Ces dernières années, la tomographie par émission de positons/tomographie informatisée au 18-F-fluorodésoxyglucose (18F-FDG PET/CT) s'est imposée comme la norme en matière de diagnostic. Le traitement standard est l'administration de corticostéroïdes, qui sont toutefois accompagnés d'effets secondaires importants. Différentes substances anti-inflammatoires sont utilisées, mais le traitement optimal reste inconnu en raison du manque d'études randomisées. ●

H00D05162003267463

# Atellica® Integrated Automation Mit weniger Aufwand mehr bewirken

Integrierte Automation auf  
6 m<sup>2</sup> mit der Atellica® Solution



Probenmanagementtechnologie, prä- und postanalytisches Sortieren der Patientenproben und deren Decapping vereint im analytischen Workflow, um auf minimalem Platz maximale Ergebnisse zu erzielen.



**SIEMENS**  
Healthineers



**MAD**  
MACRO ARRAY DIAGNOSTICS

[macroarraydx.com](http://macroarraydx.com)

## MAX 9k AUTOMATIC PROCESSING OF ALLERGY XPLOER

Fully automated batch analyser of Allergy Xplorer (ALEX<sup>2</sup>) capable of processing 10 samples in one run and up to 9,000 results per day.

A smaller benchtop device for laboratories with medium through-put.

New  
for mid  
through-put

