

Diagnostiek en behandeling van neurosarcoïdose

M.E. van Egmond en J.B.M. Kuks

Neurosarcoïdose is een zeldzame aandoening, met een zeer diverse symptomatologie. De symptomen en bevindingen bij onderzoek zijn niet specifiek, waardoor het aantonen van neurosarcoïdose in veel gevallen moeilijk is en het uitsluiten vrijwel onmogelijk.

Bij de diagnostiek is het raadzaam om eerst op zoek te gaan naar aanwijzingen voor systemische sarcoïdose, en in tweede instantie aanvullend onderzoek in te zetten dat meer gericht is op het centrale of perifere zenuwstelsel.

De behandeling van neurosarcoïdose is vergelijkbaar met die van systemische sarcoïdose, waarbij corticosteroïden centraal staan.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2007;108:309-13)

Inleiding

Sarcoïdose, de ziekte van Besnier-Boeck-Schaumann, is een inflammatoire systeemaandoening met een tot nu toe onbekende verwekker. Bij histopathologisch onderzoek worden niet-verkazende granulomen gevonden. Deze granulomen zijn echter niet pathognomonisch voor sarcoïdose, want ze komen ook voor bij infecties met mycobacteriën, schimmelinfecties, en bij de ziekte van Wegener.

Sarcoïdose komt wereldwijd voor en de eerste symptomen ontstaan vooral tussen 20- en 40-jarige leeftijd. De presentatie en het beloop zijn zeer verschillend. De geschatte prevalentie varieert van 20-40 gevallen per 100.000. Vrijwel alle organen kunnen in het ziekteproces betrokken worden. Het frequentst aangedaan zijn echter de longen, gewrichten, huid (met name erythema nodosum), ogen (met name panuveïtis, retinitis), lever, milt en lymfeklieren.

Slechts 5-10% van de patiënten met sarcoïdose krijgt neurosarcoïdose.¹ In dat geval zijn de neurologische symptomen in ongeveer 50% van de gevallen het eerste verschijnsel van de ziekte.² Dat maakt de diagnose lastig, want de neurologische symptomatologie is zeer divers (van myopathie tot corticale aandoeningen). Dit is de reden waarom neurosarcoïdose in de dif-

ferentiaaldiagnose van een onbegrepen neurologisch ziektebeeld zou moeten worden opgenomen.

Symptomen neurosarcoïdose

Sarcoïdose in de hypothalamus en hypofyse veroorzaakt vooral diabetes insipidus en hypopituitarisme.³ Hersenzenuwuitval kan ontstaan door compressie, granulomateuze infiltratie of ischemie bij granulomateuze vasculitis. Uni- of bilaterale perifere facialisuitval is het meest voorkomende symptoom van neurosarcoïdose.⁴ De nervus opticus is daarna de frequentst aangedane hersenzenuw, meestal unilateraal.⁵ Uitval van andere hersenzenuwen komt ook voor, zowel enkelvoudig als in diverse combinaties. Indien hersenzenuwuitval, uveïtis, parotitis en koorts samen voorkomen (het syndroom van Heerfordt) dan is dit zeer suggestief voor sarcoïdose.

Granulomateuze meningitis uit zich eveneens in hersenzenuwuitval en voorts door hoofdpijn met meningisme, soms door hydrocefalie.⁶

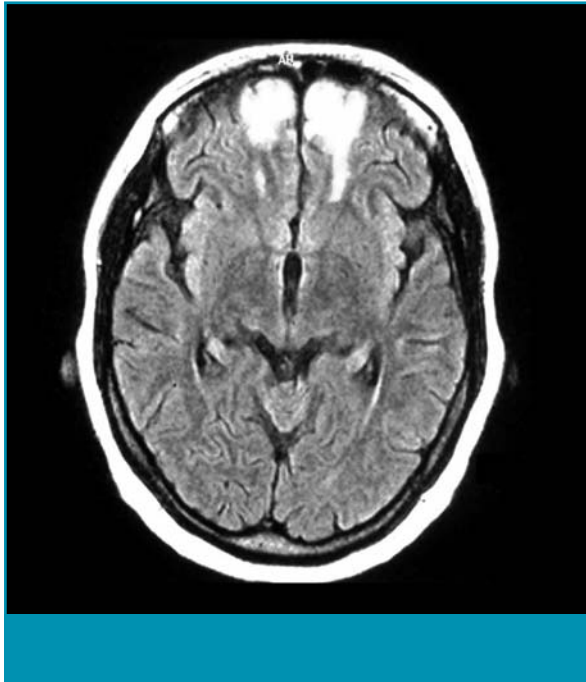
Cerebrale granulomatose ontstaat meestal door verspreiding vanuit de basale meningen langs de ruimtes van Virchow-Robin. Op de MRI zijn dan corticale, subcorticale en periventriculaire wittestoflaesies te

Auteurs: mw. drs. M.E. van Egmond en dhr. prof. dr. J.B.M. Kuks, afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen.

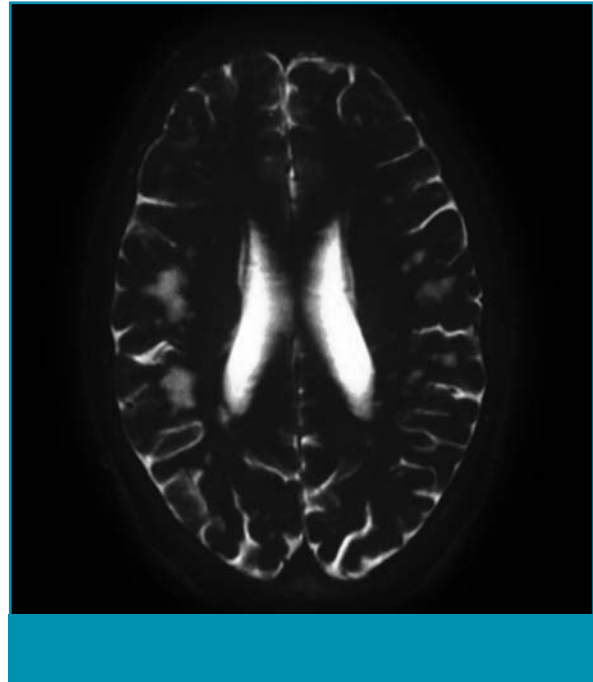
Correspondentie graag richten aan mw. drs. M.E. van Egmond, aios Neurologie, afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, postbus 30.001, 9700 RB Groningen, tel: +31 (0)50 361 61 61, e-mailadres: m.e.van.egmond@neuro.umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Ontvangen 22 november 2006, geaccepteerd 25 september 2007.



Figuur 1. MRI van het cerebrum. Transversale FLAIR-opname met gadolinite: bifrontale laesies.



Figuur 2. MRI van het cerebrum. Transversale T2-gewogen opname: hoog subcorticale vlekkerige afwijkingen.

zien.⁷ De gevolgen zijn focale neurologische afwijkingen, maar een neuropsychiatrisch beeld kan ook ontstaan met delirante verschijnselen en insulden.⁸ Spinale sarcoïdose varieert van arachnoïditis tot myelumcompressie door extra- en intramedullaire granulomen.⁹ Progressieve paraplegie is de meest voorkomende verschijningsvorm van spinale neurosarcoïdose.¹⁰

Perifere neuropathie, veroorzaakt door sarcoïdose, kan zich uiten in mononeuropathieën, mononeuritis multiplex, symmetrische distale sensomotorische polyneuropathieën en dunnevezelneuropathie.¹¹⁻¹³ In zeldzame gevallen treedt een acute polyradiculitis op, die niet te onderscheiden is van het syndroom van Guillain-Barré.¹⁴

Naar schatting komen bij de helft van de sarcoïdosepatiënten musculaire granulomen voor, die meestal geen klachten veroorzaken.¹⁵ In zeldzame gevallen treedt er een klinisch manifeste sarcoïdmyopathie op, met pijn door acute myositis, spierzwakte, krampen, stijfheid en atrofie en ten slotte palpabele noduli (zeer zeldzaam).¹⁶

Diagnose

Het aantonen van neurosarcoïdose is in veel gevallen moeilijk en het uitsluiten vrijwel onmogelijk. Wanneer men op grond van het klinische beeld of de bevindingen bij beeldvorming aan neurosarcoïdose denkt,

hangt de verdere diagnostiek af van het feit of de diagnose sarcoïdose al dan niet al eerder bij de patiënt is gesteld.

Indien de patiënt nog niet bekend is met sarcoïdose moet men de diagnose proberen te stellen door het vinden van kenmerkende afwijkingen buiten het zenuwstelsel. In het geval de anamnese en het lichamelijke onderzoek geen aanknopingspunten bieden, is het nuttig de longarts en de KNO-arts (granulomen in het neusslijmvlies) te raadplegen. Een galliumscan kan onvermoede sarcoïdosehaarden onthullen. Het zogenoemde lambdapatroon (veroorzaakt door bilaterale hilaire- en rechts paratracheale lymfadenopathie) in combinatie met het pandapatroon (hypermetabolisme ter plaatse van traanklieren en parotis beiderzijds) is zeer sensitief en specifiek voor de aanwezigheid van sarcoïdose.¹⁷

Wanneer de patiënt al bekend is met sarcoïdose en de verdenking op neurosarcoïdose bestaat, is, afhankelijk van de klachten, primaire beeldvorming of neurofysiologisch onderzoek nuttig. MRI-onderzoek van het centrale zenuwstelsel brengt vaak afwijkingen aan het licht, maar deze zijn zelden specifiek.^{7,18} Er is een breed spectrum aan mogelijke bevindingen: periventriculaire witte stoflaesies, multiple of solitaire supra- en infratentoriële laesies in het hersenparenchym (zie *Figuur 1* en *2*), leptomenigeale aankleuring, verdikking en aankleuring van de dura (zie *Figuur 3*), aankleuring van de hersenzenuwen, hydrocefalie en

spinale laesies, die extraduraal, intraduraal, extramedullair, intramedullair gelokaliseerd kunnen zijn.⁷ Het geven van gadoliniteum levert dikwijls veel extra gegevens op. Bij myopathie die veroorzaakt wordt door sarcoïdose kan het creatinekinase verhoogd of normaal zijn. Het EMG laat in de meeste gevallen een myopathisch beeld zien en het spierbiopt bevat in bijna alle gevallen granulomen. Geen van deze bevindingen zijn echter specifiek.¹⁹

De diagnostische waarde van liquoranalyse voor het aantonen van neurosarcoïdose is beperkt, maar dit onderzoek is van belang om andere aandoeningen uit te sluiten, met name wanneer behandeling met steroïden wordt overwogen. Bij neurosarcoïdose komen pleiocytose, albuminelekkage en intrathecale Ig-synthese voor, met name de combinatie van deze bevindingen is zeer indicatief.¹³ De sensitiviteit van een verhoogd ACE-gehalte in de liquor wordt op 50% geschat, de specificiteit is niet bekend.^{20,21} Andere mogelijke liquorafwijkingen bij neurosarcoïdose zijn een verhoogde T-helper/-suppressorratio, en verhoging van de concentraties lysozym, β 2-microglobuline of adenosinedeaminase.²²

In ieder geval is het belangrijk dat andere neurologische verklaringen voor de klachten onwaarschijnlijk gemaakt zijn, voordat de diagnose neurosarcoïdose wordt gesteld.

Bij neurosarcoïdose is er vaak een uitgebreide differentieële diagnose. Zo kunnen infecties met protozoën (toxoplasmose), metazoën (echinococci), mycoses, spirochaeten (treponema) en bacteriën (tbc, lepra) bij neurosarcoïdose cerebrale of spinale syndromen veroorzaken. Multipole sclerose moet overwogen worden indien de nervus opticus is aangedaan of wanneer witte stoflaesies op de MRI worden gevonden. Intracerebrale granulomen kunnen gelijkenis vertonen met meningeomen, gliomen, intracerebrale lymfomen of granulomen, zoals die bij de ziekte van Wegener worden gezien.

Behandeling

Het doel van de behandeling van neurosarcoïdose is de zenuwbeschadiging tegen te gaan en, zo mogelijk, te voorkomen dat er irreversibele fibrose optreedt. Aangezien neurosarcoïdose een zeldzame aandoening is, zijn er op dit moment nog geen prospectief gecontroleerde studies voorhanden. Over het natuurlijke verloop van de aandoening is nog niet veel bekend. De hier genoemde adviezen ten aanzien van de behandeling zijn daarom niet 'evidence based' aangetoond. Bij de behandeling staan corticosteroïden centraal.^{2,4,23} Gestreefd moet worden om zoveel mogelijk duidelijke



Figuur 3. MRI van het cerebrum. Coronale T1-gewogen opname met gadoliniteum: basale meningeitis, met invasie van het hersenparenchym.

lijkeheid omtrent de diagnose te hebben en ervan overtuigd te zijn dat de voordelen van de behandeling duidelijk tegen de nadelen van de bijwerkingen opwegen. Verbetering van de klachten betekent niet zo maar een diagnose ex juvantibus, aangezien infecties en lymfomen ook goed op corticosteroïden kunnen reageren. In ernstige gevallen wordt initieel gestart met methylprednisolon i.v. (1.000 mg/dag) gedurende enige dagen, waarna dit wordt omgezet in prednison oraal (1 mg/kg/dag).⁹ Na 6-8 weken kan voorzichtig worden geprobeerd de dosis geleidelijk te verlagen (men adviseert met 5 mg per maand).²³ Hoelang de behandeling moet worden gecontinueerd, is onbekend. Het verdwijnen van de MRI-afwijkingen moet geen behandelingsdoel zijn. Fibrotische afwijkingen kunnen namelijk als litteken achterblijven en deze zijn uiteraard geen aanleiding om de steroïdbehandeling te continueren.

Indien corticosteroïden onvoldoende effect sorteren, kunnen immuunsuppressiva, zoals methotrexaat (mogelijk is intrathecale toediening extra werkzaam), azathioprine, ciclosporine en cyclofosfamide, aan de behandeling worden toegevoegd, hoewel het beschreven effect van deze middelen wisselend is.^{23,24} De keuze voor een van deze middelen wordt vooral bepaald door het bijwerkingenprofiel, met het oog op de orgaansystemen die door sarcoïdose zijn aangedaan.²³

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij onbegrepen neurologische ziektebeelden, moet neurosarcoïdose worden opgenomen in de differentiaaldiagnose.
2. Het is raadzaam om bij het inzetten van diagnostiek eerst op zoek te gaan naar aanwijzingen voor systemische sarcoïdose, en in tweede instantie aanvullend onderzoek in te zetten dat specifiek gericht is op het centrale of perifere zenuwstelsel.
3. Corticosteroiden vormen de hoeksteen van de behandeling van neurosarcoïdose.

Chloroquine en thalidomide zijn ook incidenteel ingezet.⁴ Bij therapieresistente neurosarcoïdose is een gunstig effect van infliximab beschreven.^{25,26} De langetermijneffecten hiervan zijn echter niet bekend. Er bestaat een aantal publicaties over een tijdelijke verbetering van therapieresistente spinale en cerebrale sarcoïdose na radiotherapie.²⁷⁻²⁹

Bij symptomatische hydrocefalie kan een ventriculo-peritoneale drain nodig zijn, andere neurochirurgische interventies zijn zelden geïndiceerd. Resectie van intracraniale of spinale granulomen is alleen zinvol indien er een levensbedreigende situatie ontstaat.⁹

Beloop en prognose

Tweederde van de patiënten met neurosarcoïdose heeft een monofasisch, 'self-limiting' beloop. Bij de overige patiënten is het beloop chronisch progressief of 'relapsing-remitting'.^{23,30} Een geïsoleerde hersenzenuwneuropathie (met name nervus VII) en aseptische meningitis kunnen - ook zonder therapie - voorbijgaand optreden.²³ Afwijkingen in het hersenparenchym, hydrocefalie en multiple hersenzenuwuitval (met name nervus II en VIII), perifere neuropathie en myopathie verlopen vaak meer chronisch.²³ In een ongeselecteerde serie van meer dan 400 patiënten werd een mortaliteit van 12% gevonden.²² De invloed van therapie werd in deze studie niet beschreven.

Conclusie

Neurosarcoïdose is een zeldzame aandoening, die vrijwel alle neurologische aandoeningen kan imiteren. De symptomen en bevindingen zijn bij onderzoek niet specifiek, waardoor neurosarcoïdose vaak een diagnostische uitdaging is. Bij een onbegrepen neurologisch beeld, dient neurosarcoïdose steeds weer in de differentiële diagnostiek te worden betrokken. De behandeling van neurosarcoïdose is vergelijkbaar

met die van systemische sarcoïdose, al zal de behandelingsstrategie enigszins verschillen van de algemene principes, in die zin dat vroeger wordt gestart met corticosteroiden en hogere doses worden gegeven.

Referenties

1. Stern BJ, Krumholz A, Johns C, Scott P, Nissim J. Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol* 1985; 42:909-17.
2. Zajicek JP. Neurosarcoidosis. *Curr Opin Neurol* 2000; 13:323-5.
3. Murialdo G, Tamagno G. Endocrine aspects of neurosarcoidosis. *J Endocrinol Invest* 2002;25:650-62.
4. Sharma OP, Sharma AM. Sarcoidosis of the nervous system. A clinical approach. *Arch Intern Med* 1991;151:1317-21.
5. Wachtel AS, Saunders M. Optic nerve sarcoidosis. *Mayo Clin Proc* 1997;72:791.
6. Akhondi H, Barochia S, Holmstrom B, Williams MJ. Hydrocephalus as a presenting manifestation of neurosarcoidosis. *South Med J* 2003;96:403-6.
7. Lury KM, Smith JK, Matheus MG, Castillo M. Neurosarcoidosis--review of imaging findings. *Semin Roentgenol* 2004;39:495-504.
8. Friedman SH, Gould DJ. Neurosarcoidosis presenting as psychosis and dementia: a case report. *Int J Psychiatry Med* 2002;32:401-3.
9. Vinas FC, Rengachary S. Diagnosis and management of neurosarcoidosis. *J Clin Neurosci* 2001;8:505-13.
10. Ku A, Lachmann E, Tunkel R, Nagler W. Neurosarcoidosis of the conus medullaris and cauda equina presenting as paraparesis: case report and literature review. *Paraplegia* 1996;34:116-20.
11. Gainsborough N, Hall SM, Hughes RA, Leibowitz S. Sarcoid neuropathy. *J Neurol* 1991;238:177-80.
12. Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, Reulen JP, Sommer C, De Baets M, et al. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet* 2002;359:2085-6.
13. Scott TS, Brillman J, Gross JA. Sarcoidosis of the peripheral

- nervous system. *Neurol Res* 1993;15:389-90.
14. Shah JR, Lewis RA. Sarcoidosis of the cauda equina mimicking Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci* 2003;208:113-7.
 15. Stjernberg N, Cajander S, Truedsson H, Uddenfeldt P. Muscle involvement in sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1981;209:213-6.
 16. Jamal MM, Cilursu AM, Hoffman EL. Sarcoidosis presenting as acute myositis. Report and review of the literature. *J Rheumatol* 1988;15:1868-71.
 17. Mana J. Magnetic resonance imaging and nuclear imaging in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:457-63.
 18. Fels C, Riegel A, Javaheripour-Otto K, Obenauer S. Neurosarcoidosis: findings in MRI. *Clin Imaging* 2004;28:166-9.
 19. Wolfe SM. Myopathy in sarcoidosis: clinical and pathologic study of four cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1987;16:300-6.
 20. Oksanen V, Fyhrquist F, Gronhagen-Riska C, Somer H. CSF angiotensin-converting enzyme in neurosarcoidosis. *Lancet* 1985;1:1050-1.
 21. Lynch JP, III. Neurosarcoidosis: how good are the diagnostic tests? *J Neuroophthalmol* 2003;23:187-9.
 22. Mende D, Suchenwirth RM. [Neurosarcoidosis. Comparative analysis of the clinical profile based on 537 cases from the world literature up to 1963 and from 1976-1988]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1990;58:7-18.
 23. Stern BJ. Neurological complications of sarcoidosis. *Curr Opin Neurol* 2004;17:311-6.
 24. Agbogu BN, Stern BJ, Sewell C, Yang G. Therapeutic considerations in patients with refractory neurosarcoidosis. *Arch Neurol* 1995;52:875-9.
 25. Sollberger M, Fluri F, Baumann T, Sonnet S, Tamm M, Steck AJ, et al. Successful treatment of steroid-refractory neurosarcoidosis with infliximab. *J Neurol* 2004;251:760-1.
 26. Pettersen JA, Zochodne DW, Bell RB, Martin L, Hill MD. Refractory neurosarcoidosis responding to infliximab. *Neurology* 2002;59:1660-1.
 27. Bruns F, Pruemmer B, Haverkamp U, Fishedick AR. Neurosarcoidosis: an unusual indication for radiotherapy. *Br J Radiol* 2004;77:777-9.
 28. Menninger MD, Amdur RJ, Marcus RB, Jr. Role of radiotherapy in the treatment of neurosarcoidosis. *Am J Clin Oncol* 2003;26:e115-8.
 29. Kang S, Suh JH. Radiation therapy for neurosarcoidosis: report of three cases from a single institution. *Radiat Oncol Investig* 1999;7:309-12.
 30. Nowak DA, Widenka DC. Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. *J Neurol* 2001;248:363-72.