



## Sarkoidose

### Überblick<sup>1</sup>

Die Sarkoidose (syn. Morbus Boeck oder M. Schaumann-Besnier) trägt ihren Namen aufgrund der makroskopisch „fleischartigen“ (altgr. *sarkoidés*) Morphologie der Schnittfläche eines betroffenen Organanteils. Sie ist eine **granulomatöse entzündliche systemische Erkrankung ungeklärter Ursache** und somit ohne kausale Therapieoption. Sie fiel dem Dermatologen J. Hutchinson im späten 18. Jh durch ihre ungewöhnlichen Hautläsionen auf. Im Laufe des 19. Jh wurde dann klar, dass die Krankheit den ganzen Körper betreffen kann, also systemisch ist. **Ihre Diagnose verlangt zwingend den vorausgehenden Ausschluss anderer granulomatöser Erkrankungen.**

### Epidemiologie

Mit einer Inzidenz von 1 (in Südkorea) bis 10 (Skandinavien) Fällen pro 100.000 gipfelt die Sarkoidose im 30.-50. Lj. bei Männern sowie im 50.-60. Lj. bei Frauen. Es besteht ein erhöhtes familiäres Risiko für Verwandte ersten Grades von 3,7% und aufgrund diverser ethnischer Prädispositionen, zum Beispiel bei afroamerikanischen Frauen in USA. **Krankheitsrelevante Gene** sind identifiziert worden. Hinzu kommt die **Notwendigkeit einer Belastung durch exogene Trigger** wie Schimmel, Insektizide, Metallstäube, Baustoffe, Chemikalien der Brandlöschung, etc..

### Pathologie und Pathophysiologie

Man geht davon aus, dass der Entwicklung der manifesten Sarkoidose eine niemals abgeschlossene Auseinandersetzung des Immunsystems mit einer exogenen Substanz bzw. fremdem Agens vorausgeht, die in der Ausbildung eines Granuloms mündet. Es existiert kein geeignetes

---

<sup>1</sup> *Challenges of Sarcoidosis and Its Management*, Drent et al., New England Journal of Medicine 385;11 (2021)



Tiermodell, weshalb die pathologische Analyse des Patientenmaterials für das Krankheitsverständnis unumgänglich ist.

Man bedient sich eines **Dreistufen-Modells**, das über viele Jahre hinweg andauert:

**Stufe 1:** Zu Beginn bindet das fremde Agens an Rezeptoren niedriger Selektivität (so genannte *pattern recognition receptors*, PRR) auf ortsständigen und aus dem Blut rekrutierten Makrophagen<sup>2</sup> und lenkt diese in eine pro-inflammatorische Differenzierungslinie (M1 Makrophagen). Sie produzieren eine Reihe von Zytokinen und lösen eine Immunreaktion vom Typ I aus. Die Zytokine rekrutieren und aktivieren CD4 positive T Helfer (Th) Lymphozyten vom Typ I (Th1 Zellen) und differenzieren einen Teil dieser wiederum in eine Interleukin 17 produzierende Variante (Th17 Zellen). Alle gemeinsam sezernieren die wichtigen Zytokine Interferon gamma (IFN $\gamma$ ), IL 2 und Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF  $\alpha$ ) sowie die wichtigen Chemokin Rezeptoren CXCR3 und CCR5.<sup>3</sup> Dieser Prozess wiederholt und verstärkt sich mit wiederkehrender Exposition gegenüber dem fremden Agens.

**Stufe 2:** Im Anschluss kommt es zur (nicht eindeutig erklärbaren) Produktion von Interleukin 13, welches die Makrophagen in eine anti-inflammatorische Richtung polarisiert (M2 Makrophagen) und die T Helferzellen in den Typ 2 (Th2 Zellen) entwickelt. Ein Molekülkomplex namens *mammalian target of rapamycin complex* (mTORC1) wird in Makrophagen unkontrolliert aktiviert. Gemeinsam versuchen sie, eine Stabilisierung des entzündlichen Geschehens zu erreichen, indem sie eine pro-fibrotische Umgebung unter Zuhilfenahme von Fibroblasten erzeugen. Makrophagen erhalten einen epithelartigen Charakter (**epitheloid**), mitunter verschmelzen sie zu multinukleären Riesenzellen (mit hufeisenförmig am Zellrand ausgerichteten Kernen; **Langhans-Riesenzellen**).<sup>4</sup>

5

---

<sup>2</sup> Auch wenn viele Daten an alveolären Makrophagen erhoben worden sind, können Makrophagen eines jeden Organs involviert sein, so zum Beispiel Kupffer-Zellen der Leber oder cerebrale Mikroglia.

<sup>3</sup> Die Produktion dieser löslichen Botenstoffe erfolgt durch die Induktion des Transkriptionsfaktors 21 (TBX21) und dadurch des Janus Kinase und Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK-STAT) Signalweges.

<sup>4</sup> Die Vorgänge der Phagozytose wie auch der Autophagie sind gestört.

<sup>5</sup> Sie produzieren CCL20, welches an den Rezeptor CCR6 der TH17 Zellen bindet und diese aktiviert.



**Stufe 3:** Die optionale dritte Stufe ist von dem Versuch einer spezifischen Immunabwehr geprägt, die durch die Bindung von MHC Klasse II Molekülen der T-Zellen an bestimmte Peptide des fremden Agens gekennzeichnet ist. Doch vor allem bei anorganischen Triggern spielen von diesen induzierte Autoantigene wie Vimentin oder tRNA Synthetasen eine unerwartete Rolle. Tatsächlich kann im Serum von Sarkoidosepatient\*innen eine Vielzahl an Autoantikörpern nachgewiesen werden. Zusätzlich kommt es zu einer ungeklärten Schwächung der T Gedächtnis Lymphozyten und der regulatorischen T-Zellen<sup>6</sup>, die dadurch beide die Immunreaktion nicht ausreichend unterstützen können.

**Die zweite und dritte Stufe ko-existieren und bilden nun das voll entwickelte Granulom aus.** Interessant ist die Tatsache, dass es bei Personen mit bestimmter HLA Ausstattung (HLA-DR3) auf Antigen-präsentierenden Zellen und mit bestimmten Zusammensetzungen von Alpha- und Betaketten der T Zell Rezeptoren auf T-Zellen aufgrund der dadurch entstehenden hochaffinen Antigenpräsentation zu einer Auflösung der Granulome kommen kann. Ist diese Antigenbindung schwächer, gelingt dies nicht und die Granulome bleiben bestehen!

## **Klinik**

Die Sarkoidose gilt als Chamäleon der Medizin, kann sie doch in multiplen Formen von asymptomatisch über klinisch schleichend bis zu akut symptomatisch und chronisch symptomatisch verlaufen, ein oder mehrere Organe betreffen und bei einem großen Teil der Patient\*innen *in sano* remittieren.

Betroffen sind Thorax inklusive Lungen und Lymphknoten (90%), Augen (35%), Haut (40%), Herz, quergestreifte Muskeln, Knochen (20%) und Gelenke, Milz oder Leber (75%), Nieren, Nervensystem, HNO Bereich, etc. Man merke sich auch zwei Syndrome: Löfgren Syndrom (bilaterale hiläre Lymphadenopathie, Erythema nodosum, Arthralgie) und Heerfordt Syndrom (Speichel- und Tränendrüsen, Neuritis facialis, Uveitis anterior).

---

<sup>6</sup> Ein relevanter Signaltransduktionsweg ist dabei der in der Sarkoidose erhöhte induzierbare Co-Stimulator (ICOS).



Die Sarkoidose heilt bei 50% der Patient\*innen spontan, bei 30 % unter Therapie vollständig aus. Bei 20% der Patient\*innen bleibt die Erkrankung jedoch trotz Therapie kontinuierlich (also nicht remittierend) bestehen und senkt die Lebensqualität erheblich. Fünf % der Personen sterben an der Sarkoidose; vor allem der chronisch fibrosierenden pulmonalen Form.

Es gibt keine kausale Therapie. Das Therapieausmaß hängt demnach von der Zuordnung der Patient\*innen zu einer dieser drei Gruppen ab! Keine Therapie wurde durch stringente Studien verifiziert. **Als Therapien kommt die Immunsuppression in drei Linien zum Einsatz:**

1. Steroid-hältige nicht-biologische Immunsuppression: Glucocorticoide in hoher Konzentration (20-40 mg / Tage) mit rascher Absenkung auf 10 mg/ Tag
2. Steroid vermeidende nicht biologische Immunsuppression: Methotrexat, Azathioprin<sup>7</sup>, Leflunomid, Mycophenolat
3. Biologische Immunsuppression: Infliximab, Adalimumab (TNF $\alpha$  Blocker)

---

<sup>7</sup> Cave Personen mit Thiopurin S-methyltransferase (TMPT-) Defizienz sollten aufgrund der daraus erfolgende Abbaustörung eher keine Therapie mit Azathioprin erhalten.



## Diagnose

Neben der Anamnese und der klinischen Symptomatik sowie der sondierenden serologischen Laboranalyse<sup>8</sup> kommt der diagnostischen Bildgebung eine duale Rolle in der Diagnose der Sarkoidose zu.

**1. Die definitive Diagnose verlangt zwingend die Untersuchung des Patientenmaterials am Mikroskop.** Eine Biopsie des betroffenen Gewebes zeigt die Morphologie eines **nicht** nekrotisierenden Granuloms, ein zytologisches Präparat (zum Beispiel aus einer bronchioalveolären Lavage) den daraus abgerungenen Zellverbänden.<sup>9 10</sup> Im Mikroskop konzentriert man sich auf die unmittelbare Umgebung von Gefäßwänden oder Bindegewebssepten; in der Lunge auf das subpleurale und das interstitielle Bindegewebe.

**Morphologie!** Locker mosaikartig angeordnete, aktivierte hoch-differenzierte **Epitheloidzellen** mit je einem hellen ovalen bläschenförmigen Kern, kleinen Nukleolen, breitem Zytoplasma mit reichlich Mitochondrien, großem Golgi Apparat und Mikrovilli an Oberfläche. **Keine Nekrose im Granulom.** Vereinzelt **Langhans-Riesenzellen**. Konzentrisch lamellär geschichtete (Schaumann-Körper) oder rosettenförmige Kalkschollen (*Asteroid Bodies*, 60% der reifen Granulome). Darin eingeschlossen CD4 positive T Helferzellen und abgelagertes Vimentin. Um die Epitheloidzellen herum retikuläre und kollagene Fasern, dann hyaline Transformation mit zentral fibrillären Fibrosen. Der Kern wird umgeben von einem fasrigen Saum aus Kollagen produzierenden Fibroblasten und wenigen hoch ausgereiften CD8 positiven T-Zellen (und minimal B Zellen).<sup>11</sup>

Dennoch muss man im Kopf behalten, dass sich die Erkrankung an unterschiedlichen Stellen des Körpers in unterschiedlich weit fortgeschrittenen Stufen der Granulombildung äußert und die

---

<sup>8</sup> Angiotensin Converting Enzyme (ACE), lösliche Form des Interleukin 2 Rezeptors (sIL2R), Serum Amyloid A. Letzteres ist sogar in den Granulomen nachweisbar.

<sup>9</sup> Klassischerweise kommen hier die endobronchiale Feinnadelpunktion oder die Lymphknotenbiopsie zum Einsatz.

<sup>10</sup> Es gibt die Variante einer nekrotisierenden sarcoiden Granulomatose, bei welcher Granulome Gefäße zerstören und sekundär zu einer Nekrose führen.

<sup>11</sup> Erwähnenswert ist der Anstieg von CD8 CD56 doppelt positiven T Zellen im Granulom und der Anstieg von CCR4+ CD4+ T Zellen im peripheren Blut sowie eine Erhöhung von CCL17.



Symptomatik von der systemischen Entzündungsbelastung sowie vom Ausmass des lokalen Organschadens abhängt. Ausserdem ist die Entnahme von mehr als zwei Biopsien aus mehreren Lokalisationen zumeist schwierig.

Lymphknoten sind nicht wesentlich vergrößert, man sieht jedoch ein feinkörniges Parenchym aus grau-weisslichen Knötchen. Im Spätstadium dann Konsistenzerhöhung. Wann immer möglich, sollte ein Lymphknoten biopsiert werden. Hiläre und mediastinale Lymphknoten sehr häufig betroffen (95%), Tonsillen zu 25%.

Lungengranulome liegen oft submucosal und werden mit der endobronchialen Biopsie erfasst. Die bronchiale Mucosa ist zwar oft nur geringfügig granulär und gerötet, die mikroskopische Aufarbeitung schafft jedoch je nach angewandter Technik sehr hohe diagnostische Sicherheiten. Auch die bronchioloalveoläre Lavage (BAL) kann durch den Nachweis einer Lymphozytose oder aktivierter Makrophagen aufschlussreich sein, auch wenn nicht spezifisch für Sarkoidose.

Bei Löfgren Syndrom und Heerfordt Syndrom kann man (theoretisch) auf ausgiebige Biopsien verzichten.

2. Für die Verteilungsanalyse der Granulome sind **radiologische Verfahren** (insbesondere das hochauflösende Computertomogramm und das 18-Fluorodeoxyglucose PET-CT) demnach unerlässlich.<sup>12</sup>

---

<sup>12</sup> Das HRCT kann auch für sich alleine bereits eine hohe diagnostische Aussagekraft erzielen, zum Beispiel bei der Identifikation von perilymphatischen mikronodulären Veränderungen der perihilären Lymphknoten. Auch das kardiale Magnetresonanzbild kann schon hohe Sicherheit auf eine kardiale Manifestation der Sarkoidose bieten.



## Differentialdiagnosen

**Ist der Verdacht auf eine Sarkoidose nach diesen Schritten konkretisiert, gilt es, die Differentialdiagnosen stringent (!) auszuschließen.** Denn eine daraus folgende falsche Therapie, zum Beispiel Immunsuppression bei einer floriden Infektion, könnte große negative Auswirkungen haben.

- Tuberkulose: zentral nekrotische Granulome
- Infektiöse Mononukleose (EBV Infektion, Pfeiffersches Drüsenfieber)
- Lymphome und nodale Karzinom-Metastasen
- *Sarocid-like Lesions*: Nach Zellzerfall durch Bestrahlung von Lymphknotenmetastasen
- Pneumokoniosen / Staublungen (Silikose, Berylliose,...)
- Inhalative Typ III Allergie (exogen allergische Alveolitis, *Hypersensitivity Pneumonitis*, Farmerlunge, Vogelzüchterlunge)
- ANCA-assoziierte Vasculitis, u.z. (eosinophile) Granulomatose mit Polyangiitis (E/GPA)
- Systemische rheumatische Autoimmunerkrankungen (Kollagenosen)
- Immundefizienz, u.z. *common variable immunodeficiency disease* (CVID)

**Sollte keine der Differentialdiagnosen zutreffen, wird die Diagnose einer Sarkoidose gestellt.**

Es folgt nun die gezielte Untersuchung von risikobehafteten Organen, wie dem Auge, Herzen, Lunge,...

## Praktischer Hinweis für Einsender\*innen

Wir verwenden als Probenmaterial mit bei Raumtemperatur gepuffertem Formalin fixiertes Material der Gewebsbiopsie. Entsprechende Probenfläschchen senden wir Ihnen vorab zu. Eine bronchioloalveoläre Lavage soll optimalerweise 300 ml enthalten und nativ eingesandt werden. Sie wird erst im Labor fixiert.

Die histologische Untersuchung (nicht die Zytologie) kann mit den gesetzlichen Sozialversicherungen abgerechnet werden.