



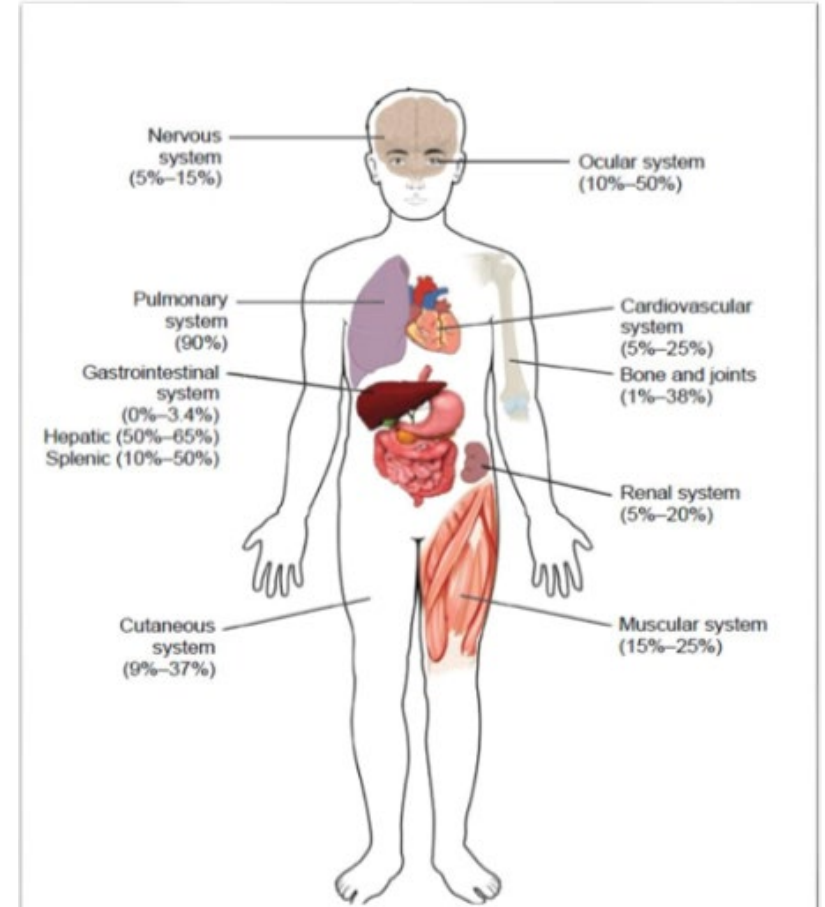
Güncel Rehberler Eşliğinde Sarkoidoz

Dr. Ceyda ANAR

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sarkoidoz

- Nedeni bilinmeyen
- Non-nekrotizan granülomlar ile karakterize
- Multisistemik
- Genç erifkinlerde daha sık
- Kadınlarda daha sık

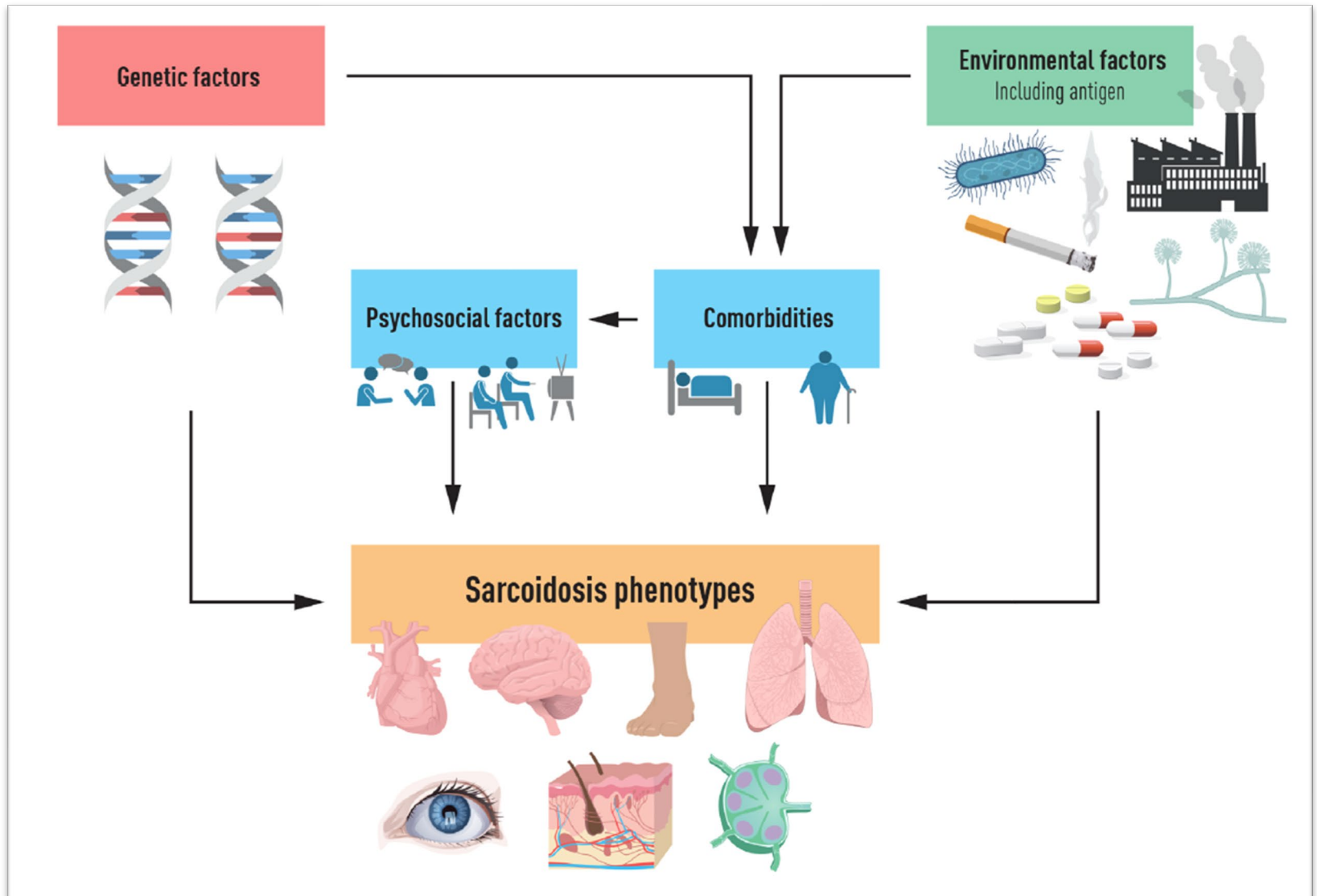


Epidemiyoloji

- Sarkoidozun insidans ve prevalansı ile ilgili çok net bilgi yok
- İnsidans Avrupa' da 5-40/100.000, Japonya' da 1-2/100.000
- Ülkemizde yıllık insidans 100.000 de 4
- Olguların %75' i sigara içmeyen bireyler
- Sarkoidozlu hastaların aile bireylerinde sarkoidoz görülme olasılığı normal topluma göre yüksektir
- Coğrafi ve ırksal farklılıklar gözlenir
- Hastalığın seyri, tutulum şekilleri ırklara göre değişiklik gösterir

Respir Med 2009; 103:907-912
J Autoimmun. 2018 Feb;87:82-96

Etyoloji



Drug-induced sarcoidosis-like reactions

Miedema, Jelle^a; Nunes, Hilario^b

[Author Information](#) ✓

Current Opinion in Pulmonary Medicine 27(5):p 439-447, September 2021. | DOI:
10.1097/MCP.0000000000000800 ©

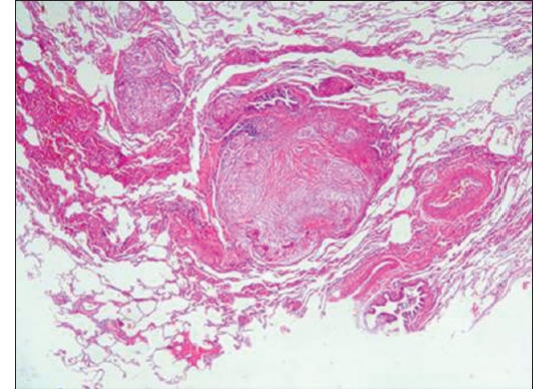
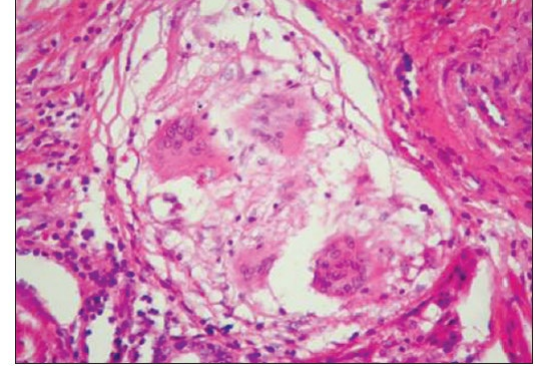
Table 1 - Drugs classes associated with sarcoid-like reaction

Drug class	Drugs	Proposed mechanisms
Combination antiretroviral therapy (cART)	Variable	Increased CD4+ T cell immunity/immune reconstitution
Immune checkpoint inhibitors (PD1)	NivolumabPembrolizumab	Increased immune activationAltered T cell polarizationNeoantigen exposure
Immune checkpoint inhibitors (PD-L1)	AtezolizumabAvelumabDurvalumab	Increased immune activationAltered T cell polarizationNeoantigen exposure
Immune checkpoint inhibitors (CTLA4)	ipilimumab	Increased immune activationAltered T cell polarizationNeoantigen exposure
Tumor necrosis factor- α antagonist	Etanerceptadalimumab,infliximab	Cytokine disbalanceAltered T cell polarization
Interferons	Interferon α , interferon β	Cytokine disbalanceAltered T cell polarization



Patoloji

- Tipik histopatolojik özelliği aktive makrofajlar olan epiteloid histiositler ve multinükleer dev hücrelerden oluşan, lenfositler ile çevrelenmiş genellikle **nekroz içermeyen granülomlar**
- **Schaumann cisimcikleri %48-88**
- **Sarkoidoz granülomlarının %6-35'i fibrinoid nekroz içerir,**
- Retiküler paternin korunması ile kazeifikasyon nekrozundan ayrılır



Tanı

- Uyumlu klinik ve/veya radyolojik tablo
- Histopatolojik olarak kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülomların gösterilmesi
- Benzer tabloyu yapabilecek diğer nedenlerin dışlanması



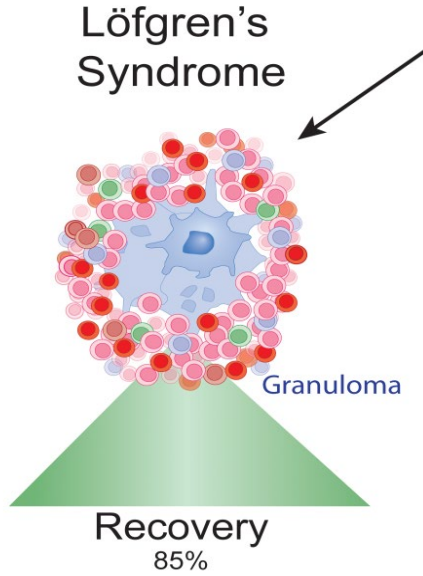
**Sarkoidoz bir
dışlama tanısıdır**

Tanı

- Öykü ve fizik muayene
- Akciğer grafisi
- Solunum fonksiyon testleri (spirometri, diffüzyon testi)
- Tam kan, tam idrar tetkiki, tüm biyokimya (karaciğer, böbrek fonksiyonları, anjiyotensin converting enzyme-ACE düzeyi)
- 24 saatlik idrar kalsiyumu
- EKG
- PPD, IGRA
- Tüm hastalar rutin göz konsültasyonuna gönderilmeli
- Ruh hali ve yorgunluk her vizitte sorgulanmalı

Klinik

- Akut, subakut veya kronik
- Asemptomatik
- Konstitüsyonel belirtiler
 - ✓ Hastaların 1/3'ü ateş, halsizlik, kilo kaybı, gece terlemesi
 - ✓ Yorgunluk %90
- Tutulan organ sistemine ait belirtilerle ortaya çıkabilir
 - ✓ Öksürük, hırıltı, nefes darlığı, balgam, hemoptizi, retrosternal baskı hissi, göğüs ağrısı



- Eritema nodozum
- Bilateral hiler adenopati
- Ayak bileđi simetrik artriti
- Anterior üveit



- 25-40 yaş, 40-60 yaşlarda ikinci bir zirve
- Kadınlarda %70
- % 79–82.5 Evre I
- % 14.6–23 Evre II
- Evre III/IV görülmez



- Bell paralizisi
- Ateş
- Anterior üveit
- Parotis bezlerinin büyümesi

DR BHATIA
MEDICAL TEACHING RESOURCES
"Best Facilitator, make Best Institute"
M.D.S. Expert

HEERFORDT'S SYNDROME

Aka **Uveoparotid Fever**.
Rare manifestation of sarcoidosis.

Clinical Features:

Uveitis

Parotid gland enlargement

Facial nerve palsy

Fever

For Queries Call or Whatsapp:
9712243448 | 7428037771 | 9666036745 | 8350256286

Sarkoidoz neredeyse tüm organları etkileyebilir

Organ	% Patient
Mediastinal lymph node	95-98
Lungs	90
Liver	50-80
Spleen	40-80
Eyes	10-80
Peripheral lymph node	30
Skin	25
Nervous system	10
Heart	5
Muscle-skelatal system	1-5

Eritema nodosum

Lupus Pernio



Sarkoidozis Plakları-Kutanöz Papüller

Lakrimal Bez Genişlemesi



Göz Tutulumu



Figure 4 - Uveitis with hypopyon

- Anterior veya posterior granülomatöz üveit (en sık)
- Konjonktival lezyonlar ve skleral plaklar
- Optik nörit, band keratopati, katarakt, glokom ve retinal vaskülit

Karaciğer tutulumu

- %10 ALP ve aminotransferaz yüksekliği
- %10 Kolestatik sendrom, portal HT,

Endokrin tutulum

- ✓ Diyabet insipidus
- ✓ Hipotalamik hipopituitarizm
- ✓ Amenore-galaktore
- ✓ Hipogonadotropik hipogonadizm
- ✓ Sekonder hipotiroidizm



Nefrolojik tutulum

- **1. Parankimal granüloamatöz enflamasyon**
 - Membranöz nefropati,
 - Proliferatif veya kresantik glomerulonefrit,
 - Fokal segmental glomerüloskleroz,
 - Poliüri (nefrojenik ve / veya merkezi diyabet insipidusuna bağlı),
 - Hipertansiyon ve
 - Çeşitli tubüler defektler bulunur.

Stehlé et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013, **8**:65
<http://www.ojrd.com/content/8/1/65>

 ORPHANET JOURNAL
OF RARE DISEASES

RESEARCH

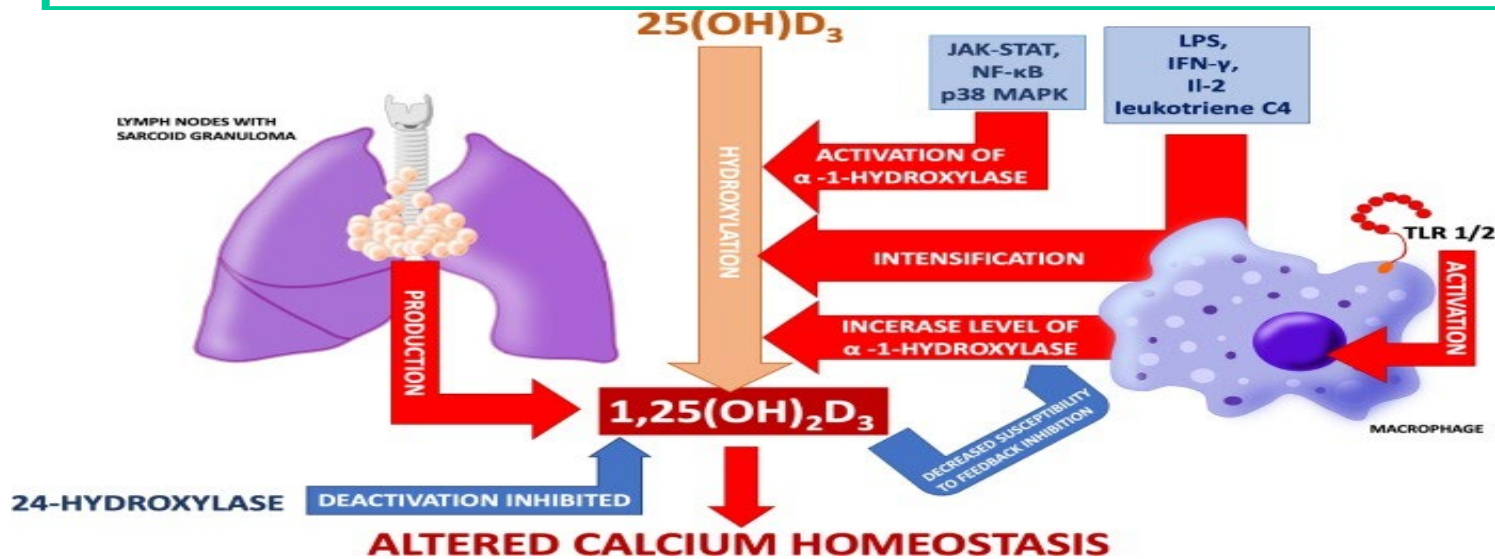
Open Access

Clinicopathological study of glomerular diseases associated with sarcoidosis: a multicenter study

Thomas Stehlé¹, Dominique Joly², Philippe Vanhille³, Jean-Jacques Boffa⁴, Philippe Rémy¹, Laurent Mesnard⁵, Maxime Hoffmann⁶, Philippe Grimbert¹, Gabriel Choukroun⁷, François Vrtovsnik⁸, Jérôme Verine⁹, Dominique Desvaux¹⁰, Francine Walker¹¹, Philippe Lang¹, Matthieu Mahevas¹², Dil Sahali¹ and Vincent Audard^{1*}

2. Değişen Kalsiyum Metabolizması

- **Aktif makrofajlar** tarafından **kalsitriol (1,25) ekstrarenal** üretimine bağlıdır.
- Anormal kalsiyum metabolizmasıyla ilgili artmış bağırsak kalsiyum emilimi, hiperkalsiüri (%50), hiperkalsemi (%10-20), nefrokalşinoz ve nefrolitiazis sayılabilir.
- Tedavi edilmezse, böbrek kalsiyum **birikimi** **kronik böbrek yetmezliğine** ve **son dönem böbrek hastalığına** yol açabilir.



Hematolojik tutulum

- Sarkoidozlu hastaların üçte birinde
- Anemi, lenfopeni ve lökopeni (%30-%50), monositoz ... trombositopeniden daha yaygındır.
- Periferik adenopati... bulky adenopati vakaların %10'unda
- Masif splenomegali

Sarcoidosis: Internal medicine perspective

Mehtap Tinazli, Gaukhar Bakhtiyarova
Near East University Hospital, Internal Medicine Department, Northern Cyprus, Nicosia

Kas-İskelet tutulumu

- Akut ve kronik artrit

SARCOID MUSCULAR PATTERN	CLINICAL	EMG	MRI	TREATMENT
Nodular	Painful growing nodules ⁴⁴ Young African Americans ² No motor deficit ⁴²	Myopathic changes ⁴²	Star-shaped areas of low signal intensity surrounded by areas of high signal intensity on T2-weighted images ⁴²	Glucocorticosteroids ⁴⁵ Immunosuppression ⁴²
Chronic myopathic	Elderly women ⁴⁶ Bilateral and symmetrical proximal muscle weakness and wasting ⁴⁶ Progressive ⁴⁴	Myopathic changes ⁴²	Homogeneous bright signal intensity on the T2-weighted image ⁴⁷	Glucocorticosteroids ⁴⁸ Methotrexate ⁴⁹⁻⁵³ Azathioprine ^{49,51,54} Hydroxychloroquine ⁴⁵
Acute myositis	Acute or insidious respiratory problems, as well as proximal muscle weakness and pain ⁵⁵	Myopathic changes ⁴²	Diffusely increased signal intensity on T2-weighted images ⁴⁴	Glucocorticosteroids ⁴⁴

Musculoskeletal Manifestations of Sarcoidosis

Georges El Hasbani¹ , Imad Uthman² 
and Ali SM Jawad³

¹Department of Internal Medicine, St. Vincent's Medical Center, Bridgeport, CT, USA.

²Department of Internal Medicine, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon.

³Department of Rheumatology, The Royal London Hospital, London, UK.

Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders
Volume 15: 1–7
© The Author(s) 2022
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/11795441211072475



Fizik Muayene

Nonspesifik

Normal olabileceği
gibi fibrozise bağlı
inspiratuvar raller
duyulabilir

Hava yolu
darlığına bağlı
wheezing, squake
işitilebilir

Çomak parmak
nadirdir

Laboratuvar

- Kemik iliği tutulumu %0.3-2 ► sitopeni
- T hücrelerinin inflamasyon bölgesinde aşırı birikimi
► lenfopeni
- CD4+ T-helper lenfositler granülomda birikir
- Dalak tutulumu %10-50, hipersplenizm %0-22
► sitopeni
- Sedim ve CRP yüksekliği
- AST/ALT/GGT/ALP yükseksebilir
- PPD: 0 mm (2/3 hastada negatif)

Laboratuvar

1- α hidroksilazın alveoler makrofajlardan up-regülasyonu

25-hidroksi vitamin D3 → 1,25 dihidroksi vitamin D3 kalsitriol'e dönüşümü artar

Kalsiyum emilimi artar,
Hiperkalsemi (%7-18)
Hiperkalsiüri (%20-40)

Laboratuvar

- Serum ACE düzeyinde artış (>40)
- BAL' da lenfosit artışı ve CD4/CD8>3.5
- Serum KL-6 düzeyi artışı
- Serum Amiloid A (SAA), sIL-2R artar
- NLR ve PLR artar

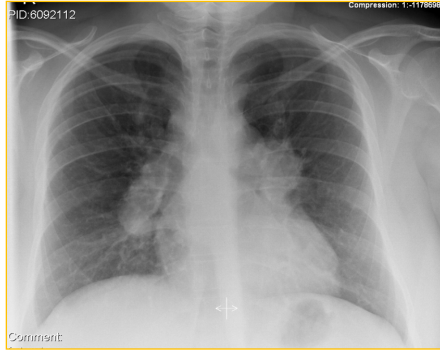
Solunum Fonksiyon Testleri

- Normal, obstrüktif veya restriktif olabilir
- İzole Dlco' da azalma
- Endobronşiyal tutulumla ilişkili %20 BHR
- Fibrotik evrede ve/ veya PHT' da hipoksemi

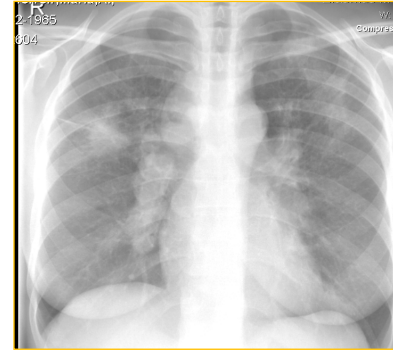
- RADYOLOJİ

Remisyon scadding evresine göre değişir

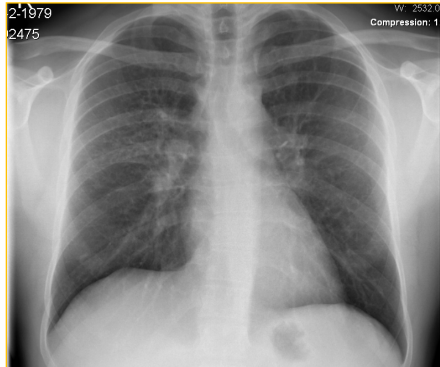
I. 55 - 90%



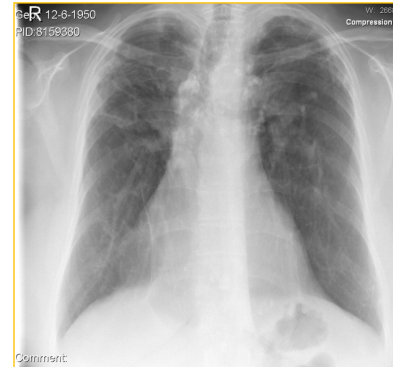
II. 40 - 70%



III. 10 - 20%



IV. 0%



Sarcoidosis: A Diagnosis of Exclusion

Gregory M. Lee¹
Kristen Pope²
Lucas Meek²
Jonathan H. Chung³
Stephen B. Hobbs⁴
Christopher M. Walker²

OBJECTIVE. This article will review the typical and atypical imaging features of sarcoidosis, identify entities that may be mistaken for sarcoidosis, and discuss patterns and clinical scenarios that suggest an alternative diagnosis.

CONCLUSION. Radiologists must be familiar with the characteristic findings in sarcoidosis and be attentive to situations that suggest alternative diagnoses. The radiologist plays a major role in prompt diagnosis and one that may help reduce patient morbidity and mortality.

TABLE 2: Features of Pulmonary Sarcoidosis Findings as Seen on Chest CT Imaging

Findings	Imaging Features
Common	
Lymphadenopathy	Bilateral, symmetric, hilar and mediastinal, well-defined, and may have calcifications
Micronodules	Perilymphatic distribution, mid and upper lung zone predominance, and bilateral
Nodules and masses	Multifocal parenchymal abnormalities, peripheral and parahilar distribution, appearance of consolidation, galaxy sign, and in rare cases may cavitate
Less common	
Reticulation and fibrosis	Upper lung zone predominance, architectural distortion, traction bronchiectasis, volume loss, upward retraction of the hila, may be associated with honeycombing, and mycetoma can be seen within cavities
Ground-glass opacity	Can be patchy or extensive, results from tiny granulomas, and is usually associated with other abnormalities or interstitial micronodules
Airway abnormalities	Endobronchial granulomas, nodular bronchial wall thickening, air trapping and mosaic attenuation, and may have atelectasis
Pleural abnormalities	Rare (approximately 1%), usually manifests as pleural effusion or pleural thickening

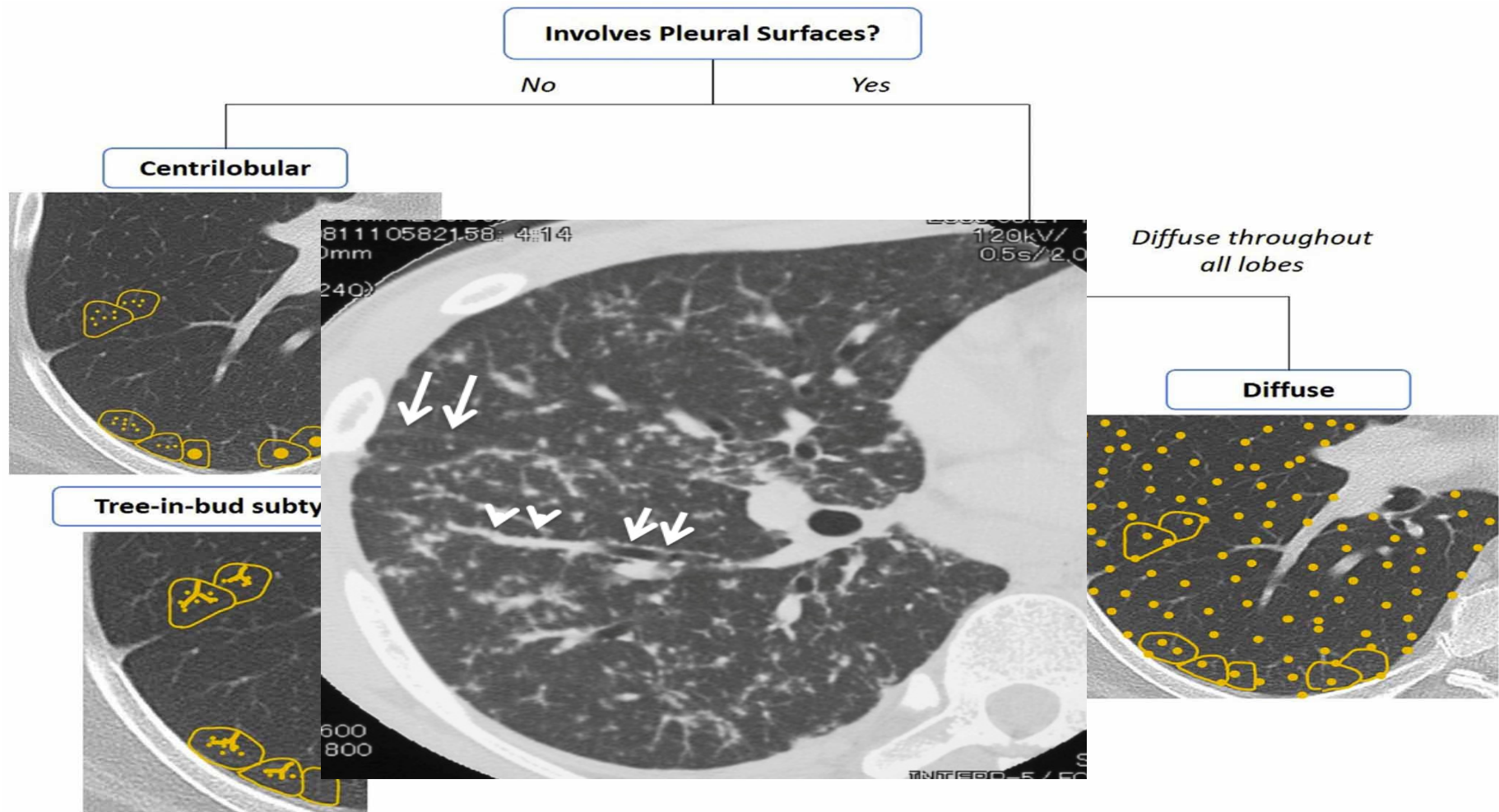
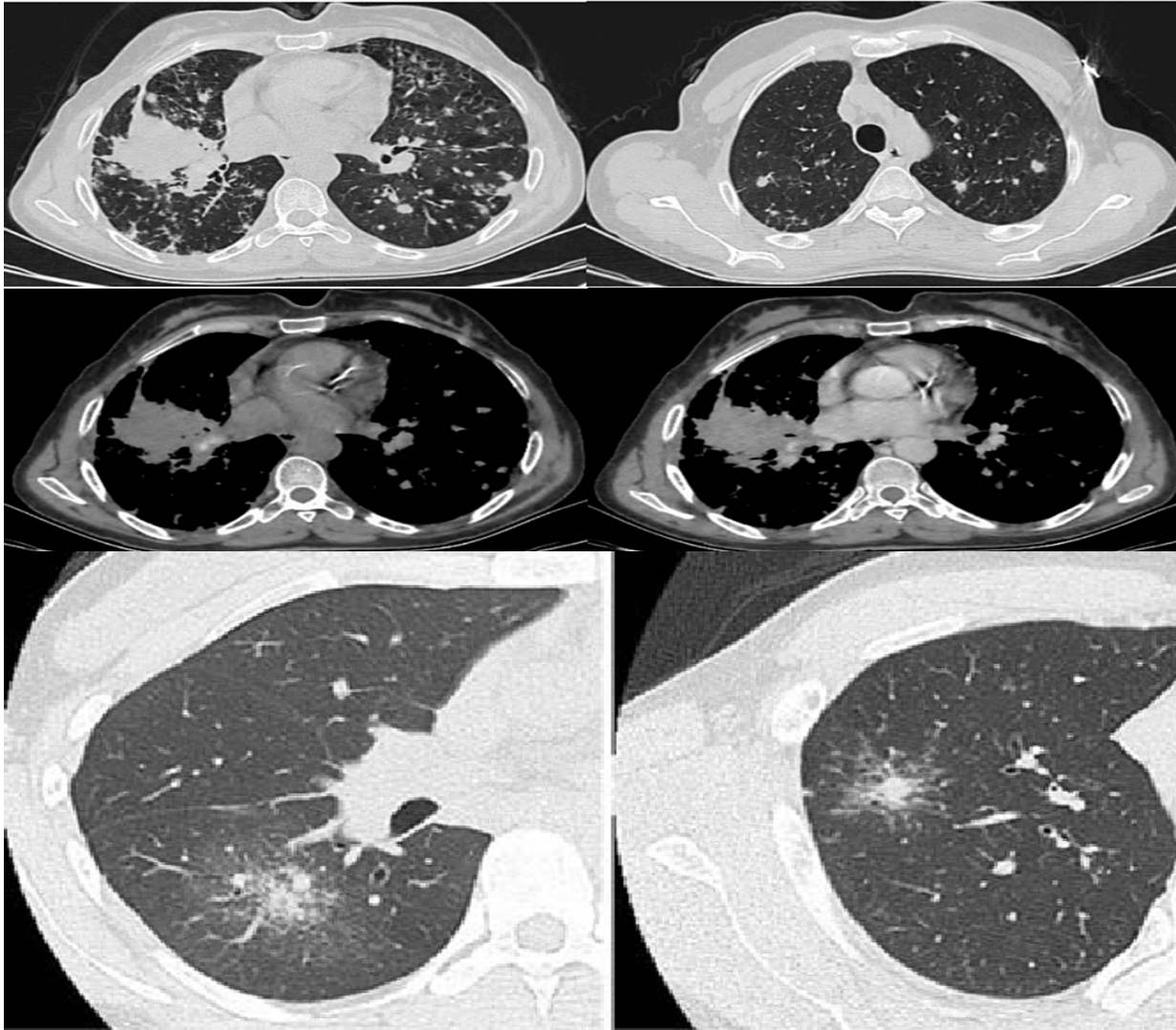


Figure 2 Algorithm for identifying micronodular patterns.

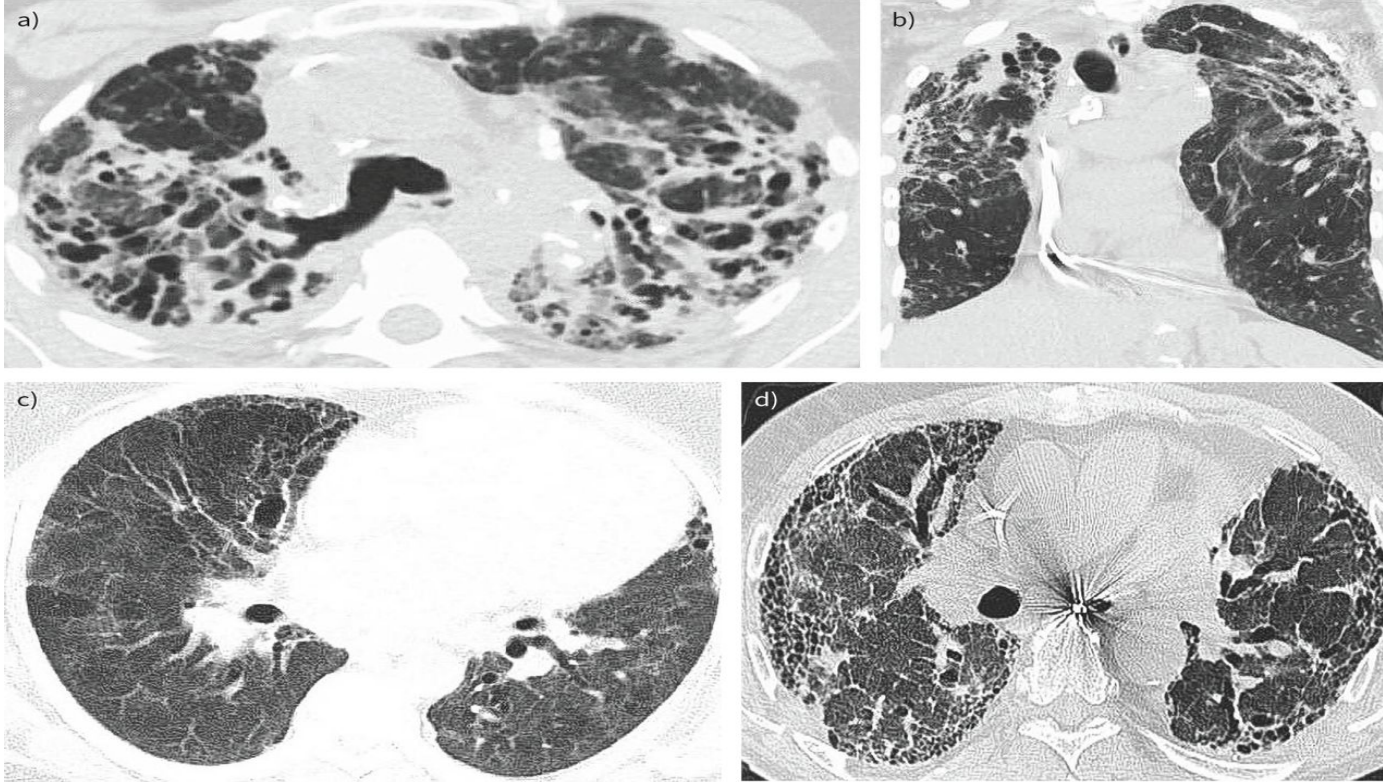
Kim J, Dabiri B, Hammer MM. PMID 33563413



Sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis: joining the dots

Debabrata Bandyopadhyay ¹ and Mehdi S. Mirsaeidi ²

¹Pulmonary Critical Care, University of South Florida, Tampa, FL, USA. ²Division of Pulmonary and Critical Care, University of Florida, Jacksonville, FL, USA.

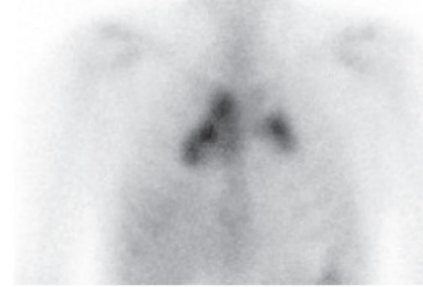


- Sarkoidozlu hastaların yaklaşık %10-20'sinde pulmoner fibrozis gelişir
- İki yıldan daha uzun süre tedavi almak, fibrotik bir hastalığa ilerleme riski ile ilişkilendirilmiş

Tanı

- Toraks bilgisayarlı tomografisi
- Galyum sintigrafisi
- PET-BT
 - Aktif granülom varlığı
 - Kardiyak sarkoidoz şüphesi

Lambda(λ)sign

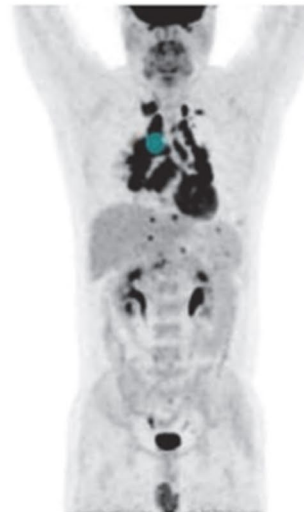
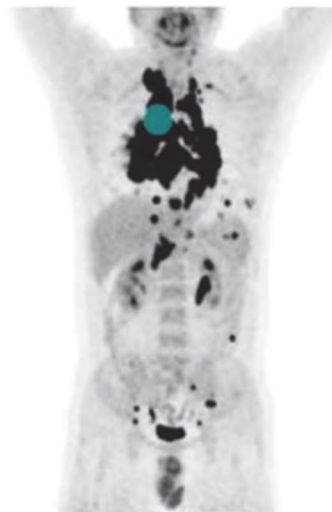
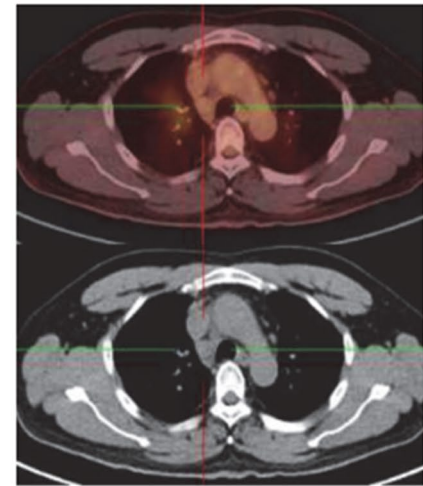
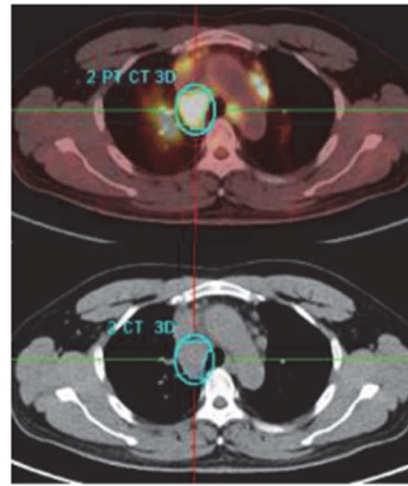
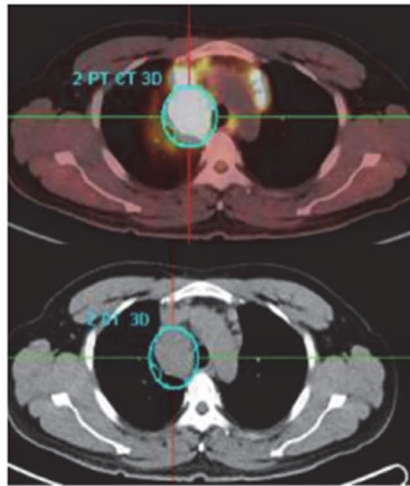


Panda Face



Çarpıntı yakınması olan bir hastada

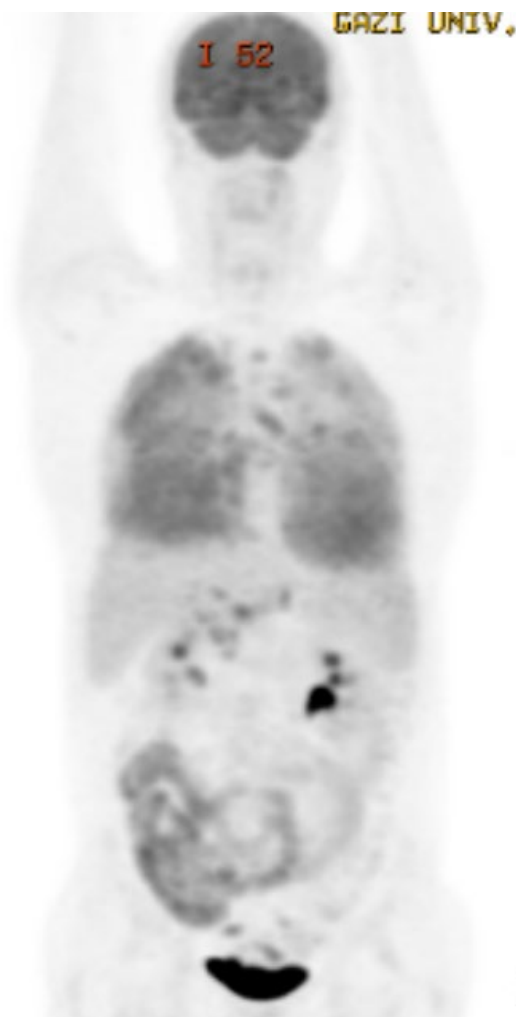
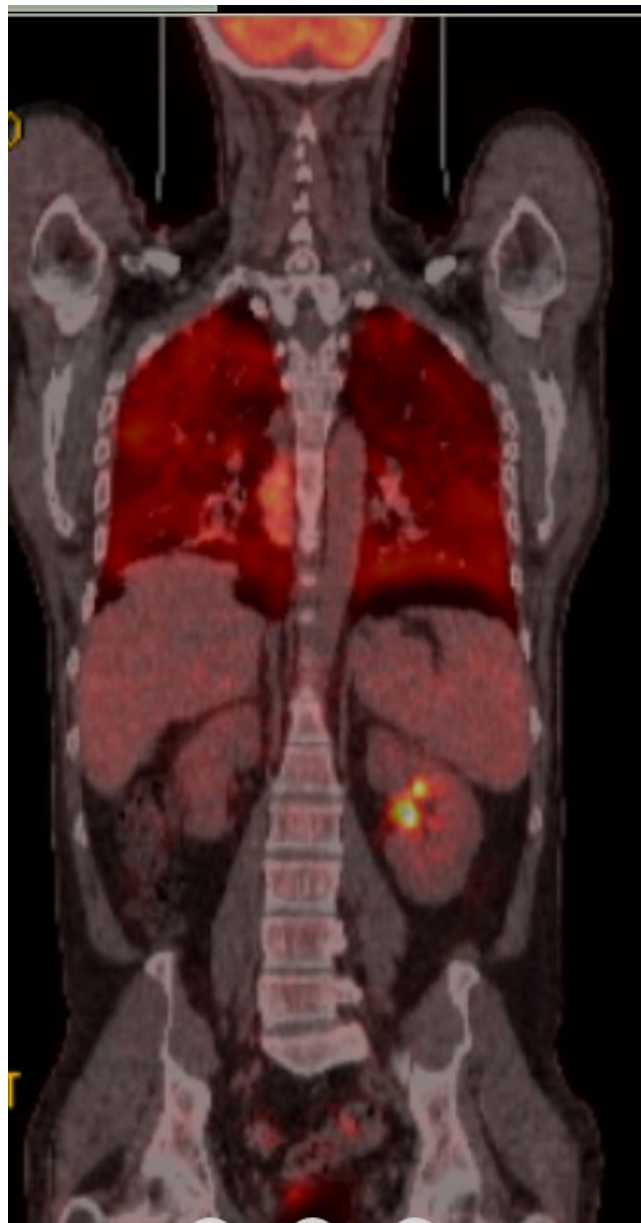
- 24 saatlik holter monitörizasyonu
- Ekokardiyografi
- Kardiyak tutulum açısından kuşku duyulursa talyum sintigrafisi, MR, PET planlanmalı



(a)

(b)

(c)



Kardiyak semptom ve bulgusu olmayan sarkoidoz tanılı hastalara rutin EKG, TTE veya holter ile tarama yapılmalı mı?

- Kardiyak semptom ve bulgusu olmayan kardiyak dışı sarkoidoz tanılı hastalara EKG ile tarama yapılması **önerilmektedir (şartlı öneri, çok düşük kalite kanıt).**
- Kardiyak semptom ve bulgusu olmayan kardiyak dışı sarkoidoz tanılı hastalara olası kardiyak tutulumu taramak için TTE veya holter yapılması **önerilmemektedir (şartlı öneri, çok düşük kalite kanıt)**

Am J Respir Crit Care Med. 2020;201:e26-e51

Kardiyak sarkoidoz (CS) olduğundan şüphelenilen hastalara kardiyak MR (CMR), TTE veya kardiyak PET'den hangisi ilk olarak uygulanmalı?

- Kardiyak dışı sarkoidoz tanılı, kardiyak tutulumdan şüphelenilen hastada hem tanısal hem de prognostik bilgi elde etmek için cPET veya TTE yerine **CMR önerilmektedir (şartlı öneri, çok düşük kalite kanıt).**
- Kardiyak dışı sarkoidoz tanılı, kardiyak tutulumdan şüphelenilen hastada hem tanısal hem de prognostik bilgi elde etmek için CMR bulunmadığında veya CMR sonuç vermediğinde TTE yerine **cPET önerilmektedir (şartlı öneri, çok düşük kalite kanıt).**

Tanı

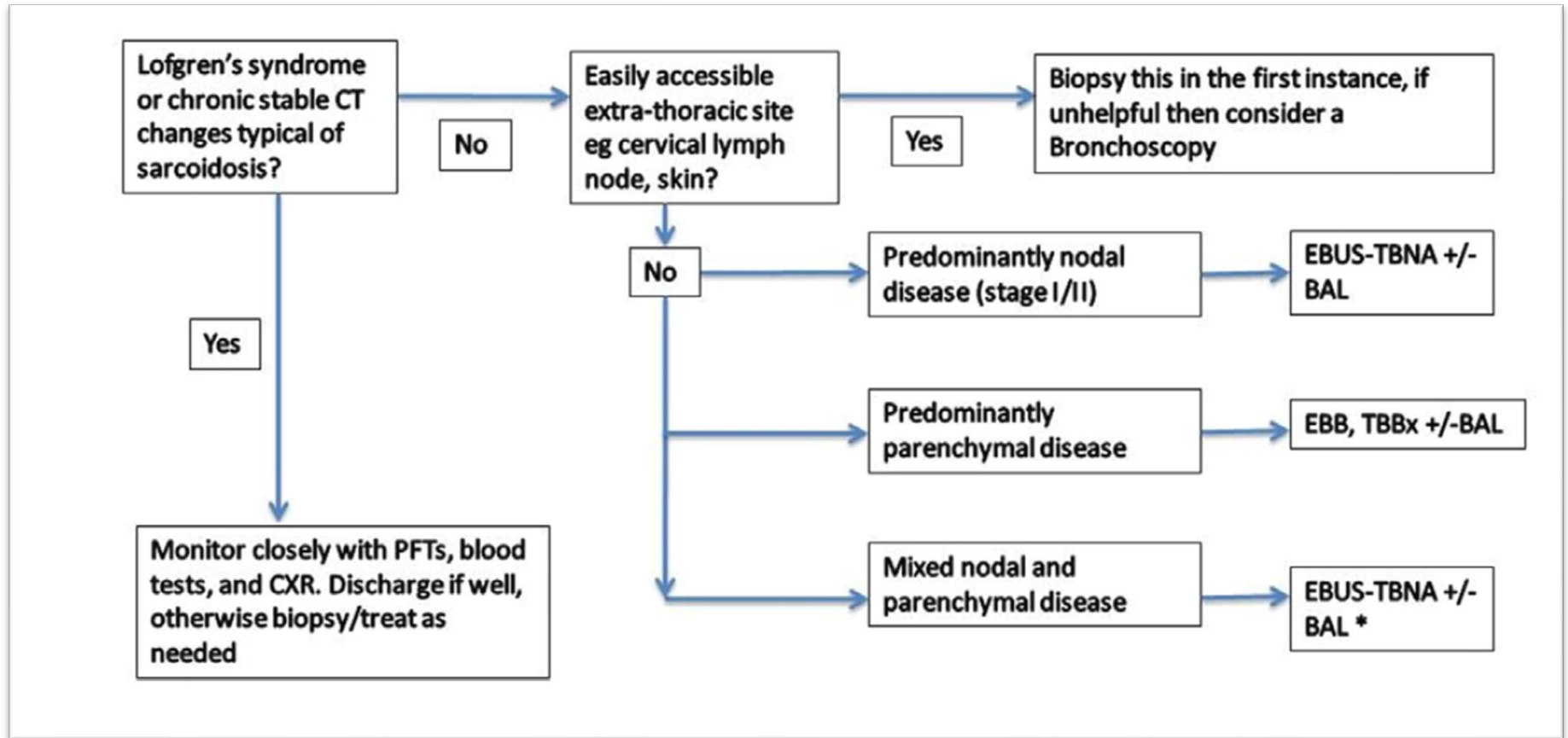
Bronkoskopi

- İlk morfolojik lezyon mukozal ödemdir
- Granülom/nodül görülür
- Parke taşı (cobblestone pattern) görünümü tipik
- İzole ve birleşmiş granülomlar bronş lümeninde daralmaya ve oklüzyona yol açabilir
- Mukoza bx: %40-60 tanısal
- TBBx: %40-90 tanısal
- **BAL'da**
 - CD4/CD8 oranının >4 olması %95 spesifik
 - Lenfosit oranının %15-25

Tanı

- EBUS %54- 93 tanı değeri (sensitivite>%90
Evre 1: %97, Evre 2: %88)
- Kriyobiopsi
- Mediastinoskopi
- Cerrahi

FOB? EBUS?

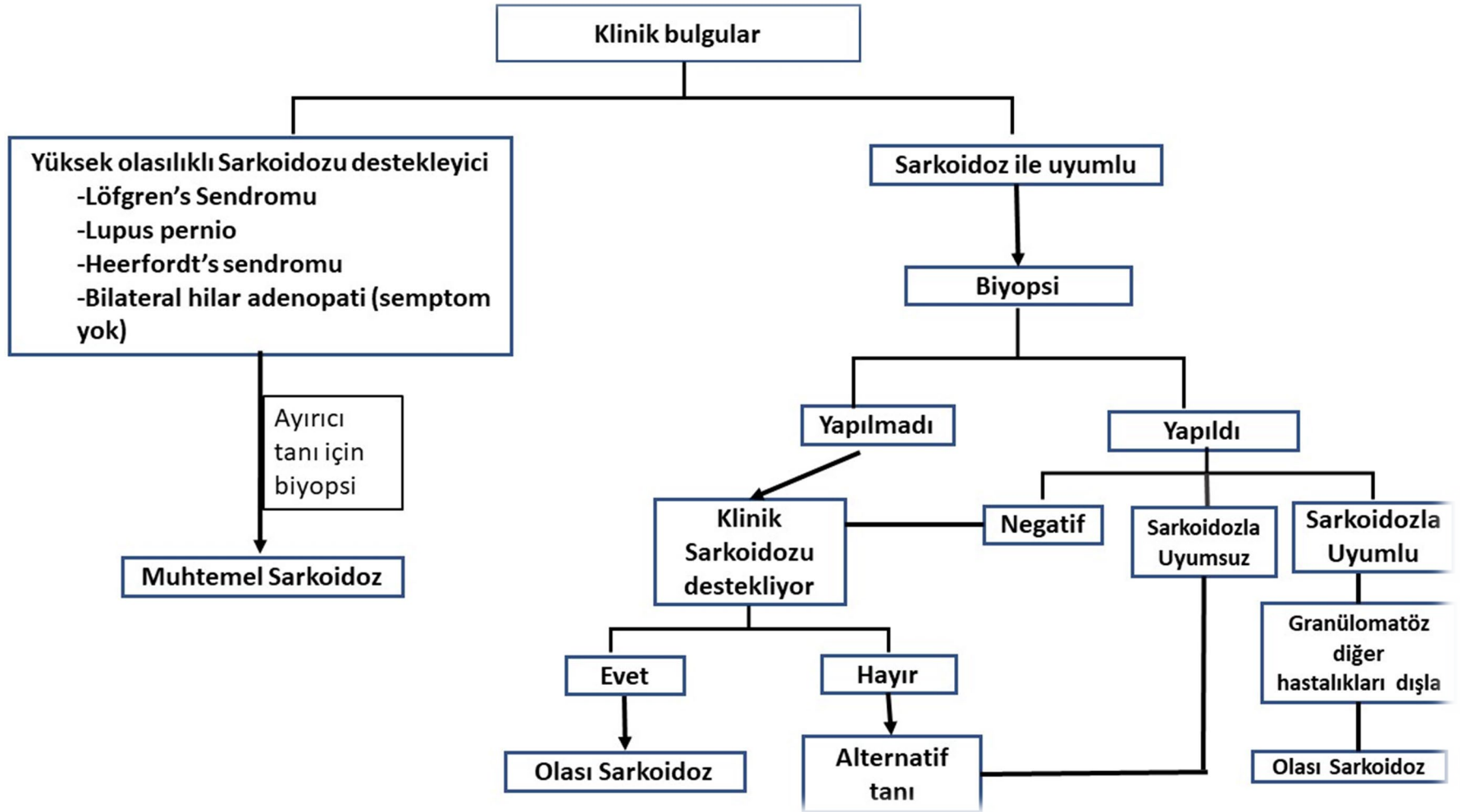


Ayırıcı Tanı



- Hipersensitivite pnömonisi
 - İnorganik toz maruziyeti
 - Granülomatöz poliangitis
 - Fungal enfeksiyonlar ve tüberküloz
 - Yaygın değişken immün yetmezlik
 - İlaç ilişkili sarkoid benzeri reaksiyon
 - Langerhans hücreli histiyositozi
 - IGG4 ilişkili hastalık
 - İnflamatuvar barsak hastalıkları
- ❖ Granülomatöz hastalık ayırıcı tanısı organa göre değişir

Sarkoidoz Tanısı



Diagnosis and Detection of Sarcoidosis An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline

© Elliott D. Crouser*, Lisa A. Maier*, Kevin C. Wilson*, Catherine A. Bonham, Adam S. Morgenthau, Karen C. Patterson, Eric Abston, Richard C. Bernstein, Ron Blankstein, Edward S. Chen, Daniel A. Culver, Wonder Drake, Marjolein Drent, Alicia K. Gerke, Michael Ghobrial, Praveen Govender, Nabeel Hantzen, W. Ennis James, Marc A. Judson, Liz Kellermeier, Shandra Knight, Laura L. Kott, Venerio Poletti, Subha V. Ramani, Melissa H. Tukey, Gloria E. Westney, and Robert P. Baughman; on behalf of the American Thoracic Society Assembly on Clinical Problems

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE WAS APPROVED BY THE AMERICAN THORACIC SOCIETY FEBRUARY 2020

	Highly Probable	Probable
History	Löfgren's syndrome*	Seventh cranial nerve paralysis Treatment-responsive renal failure Treatment-responsive CM or AVNB Spontaneous/inducible VT with no risk factors
Physical	Lupus pernio Uveitis Optic neuritis Erythema nodosum	Maculopapular, erythematous, or violaceous skin lesions Subcutaneous nodules Scleritis Retinitis Lacrimal gland swelling Granulomatous lesions on direct laryngoscopy Symmetrical parotid enlargement Hepato-/splenomegaly
Imaging	Bilateral hilar adenopathy (CXR, CT, and PET) Perilymphatic nodules (chest CT) Gadolinium enhancement on MRI (CNS) Osteolysis, cysts/punched-out lesion, trabecular pattern bone (X-ray, CT, and MRI) Parotid uptake (gallium and PET)	Upper lobe or diffuse infiltrates (CXR, CT, and PET) Peribronchial thickening (CT) Two or more enlarged extra thoracic nodes (CT, MRI, and PET) Increased inflammatory activity in heart (MRI, PET, and gallium) Imaging showing enlargement or nodules in liver or spleen (CT, PET, and MRI) Inflammatory lesions in bone (gallium, PET, and MRI)
Other testing	Hypercalcemia or hypercalciuria with abnormal vitamin D metabolism [†]	Reduced LVEF with no risk factors (echo and MRI) Elevated ACE level test [‡] Nephrolithiasis with calcium stone, no vitamin D testing BAL lymphocytosis or elevated CD4:CD8 ratio Alkaline phosphatase greater than three times the upper limit of normal New-onset, third-degree AV block in young or middle-aged adults

Definition of abbreviations: ACE = angiotensin-converting enzyme; AV = atrioventricular; AVNB = atrioventricular node block; CM = cardiomyopathy; CNS = central nervous system; CT = computed tomography; CXR = chest X-ray; LVEF = left ventricular ejection fraction; MRI = magnetic resonance imaging; PET = positron emission tomography; VT = ventricular tachycardia.

*Löfgren's syndrome is defined as bilateral hilar adenopathy with erythema nodosum and/or periarticular arthritis.

[†]Abnormal vitamin D metabolism is defined as normal to low parathyroid hormone, normal to elevated 1,25-dihydroxyvitamin D, and normal to low 25-hydroxyvitamin D.

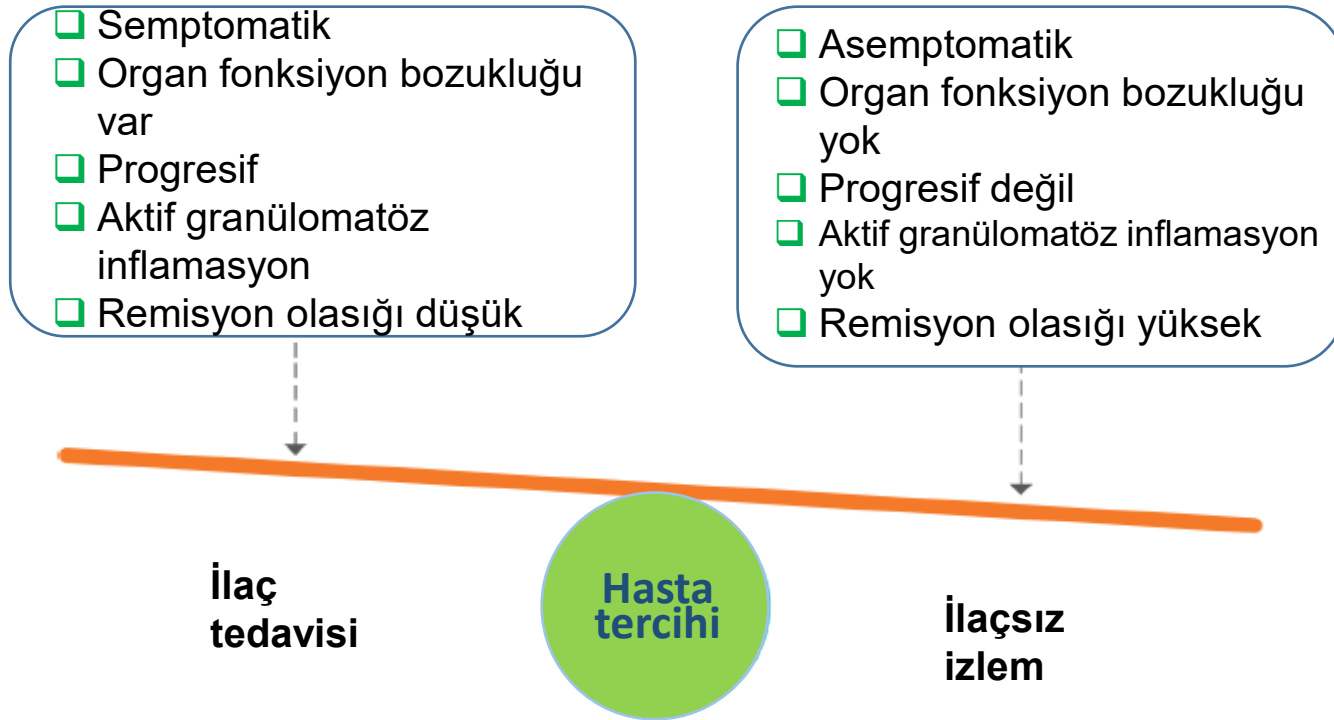
[‡]ACE elevated above 50% of the upper limit of normal was considered abnormal.

- **Her Sarkoidoz hastası tedavi edilmeli mi?**

Pulmoner Sarkoidoz Tedavisi

- Sarkoidozun kesin bir tedavisi yoktur
- Verilen tedavilerin ortak hedefi granülomatöz inflamasyonu ve infiltrasyonu durdurarak fibrotik hastalık ve organ hasarını önlemeye yönelik
- Tedaviye bağlı komorbidite gelişimini ve hayat kalitesi azalmasını önlemek
- Hangi hastaya tedavi başlanmalı, hangi hasta tedavisiz izlenmeli konusunda net görüş birliği yoktur

Hangi hastaya tedavi başlamak gerekir?



Sarkoidozda Tedavi

Sistemik tedavi endikasyonları

1. Pulmoner semptomların varlığı (öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı gibi)
2. Kontrollerde (3-6 aylık arayla yapılan) kötüleşen akciğer fonksiyonları; FVC'de en az %10 ve DLCO'da en az %15 azalma olması veya pulse oksimetre ile oksijen saturasyonunda %4 veya daha fazla azalma
3. Progresif radyolojik değişiklikler; İnterstisyel opasitelerde kötüleşme, kavitelerde ilerleme, bal peteği görünümü ile ilerleyici fibrozis
4. Kardiyak sarkoidoz
5. Nörolojik sarkoidoz
6. Topikal tedavilere yanıt vermeyen göz tutulumu,
7. Dvitamini ve kalsiyum kısıtlamasına yanıt vermeyen hiperkalsemi/hiperkalsiüri

Pulmoner sarkoidoz tedavisinde neler kullanıyoruz?

1 Topikal tedavi

2 Sistemik tedavi

→ kortikosteroidler

→ sitotoksikler

→ Biyolojik ajanlar

→ “anti-fibrotikler”?

3 AC Transplantasyonu

Pulmoner sarkoidoz tedavisinde neler kullanıyoruz?

1 Topikal tedavi

2 Sistemik tedavi

→ kortikosteroidler

→ sitotoksikler

→ Biyolojik ajanlar

→ “anti-fibrotikler”?

3 AC Transplantasyonu

Metotreksat

Azathiopirin

Mycophenolate

Siklofosfamid

Siklosporin

Leflunomide

Pulmoner sarkoidoz tedavisinde neler kullanıyoruz?

1 Topikal tedavi

2 Sistemik tedavi

→ kortikosteroidler

→ sitotoksikler

→ Biolojik ajanlar

→ “anti-fibrotikler”?

3 AC Transplantasyonu

Infliksımab

Etanercept

Adalimumab

Thalidomide

Pentoksifilin

Golumimab

Ustekinumab

Kanakunimab?



ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis

Robert P. Baughman¹, Dominique Valeyre², Peter Korsten³, Alexander G. Mathioudakis⁴, Wim A. Wuyts⁵, Athol Wells⁶, Paola Rottoli⁷, Hiliaro Nunes⁸, Elyse E. Lower¹, Marc A. Judson⁹, Dominique Israel-Biet¹⁰, Jan C. Grutters^{11,12}, Marjolein Drent^{11,13,14}, Daniel A. Culver¹⁵, Francesco Bonella¹⁶, Katerina Antoniou¹⁷, Filippo Martone¹⁸, Bernd Quadder¹⁹, Ginger Spitzer²⁰, Blin Nagavci²¹, Thomy Tonia²², David Rigau²³ and Daniel R. Ouellette²⁴

TABLE 2 Immunosuppressive therapies for sarcoidosis

Drug	Usual dosage	Major toxicities	Recommended monitoring	Comments
Prednisone/ prednisolone	Initial 20 mg once a day; follow-up 5–10 mg once a day to once every other day	Diabetes; hypertension; weight gain; osteoporosis; cataracts; glaucoma; moodiness	Bone density; blood pressure and serum glucose	Cumulative toxicity
Methotrexate	10–15 mg once a week	Nausea; leukopenia; hepatotoxicity; pulmonary	CBC, hepatic, renal serum testing	Cleared by kidney, avoid in significant renal failure
Leflunomide	10–20 mg once a day	Nausea; leukopenia; hepatotoxicity; pulmonary	CBC, hepatic, renal serum testing	Cleared by kidney, avoid in significant renal failure
Azathioprine	50–250 mg once a day	Nausea; leukopenia; infections; malignancy	CBC	
Mycophenolate mofetil	500–1500 mg twice a day	Diarrhoea; leukopenia; infections; malignancy	CBC	Less experience in sarcoidosis than other agents
Infliximab or biosimilars*	3–5 mg·kg ⁻¹ initially, 2 weeks later, then once every 4–6 weeks	Infections; allergic reaction	Screen for prior TB; monitor for allergic reactions; contraindicated in severe CHF, prior malignancy, demyelinating neurologic disease, active TB, deep fungal infections	Allergic reactions can be life threatening
Adalimumab*	40 mg every 1–2 weeks	Infections	Screen for prior TB; monitor for allergic reactions; contraindicated in severe CHF, prior malignancy, demyelinating neurologic disease, active TB, deep fungal infections	Less toxic than infliximab
Rituximab*	500–1000 mg every 1–6 months	Infections	Screen for viral hepatitis; check IgG level with chronic therapy	High risk for viral reactivation; can lead to IgG deficiency
RCI*	40–80 units twice a week	Diabetes; hypertension; oedema; anxiety	Monitor glucose and blood pressure	Most of toxicity is on day of injection
Hydroxychloroquine	200–400 mg once a day	Loss of vision	Ocular exams periodically depending on age and renal function	Minimal impact on cardiac and neurologic disease

More details regarding dosages, major toxicities and monitoring are given in supplement S1 in the supplementary material and adapted from prior reports [4, 39–48]. CBC: complete blood count; TB: tuberculosis; CHF: congestive heart failure; RCI: repository corticotropin injection. *: use reserved for patients who have failed prior treatments with steroids and/or antimetabolites.

Birinci Tercih İlaçlar: Kortikosteroidler

➤ 20-40 mg/g Prednizon şeklinde başlanır (0.5 mg/kg/g)

(Sadece pulmoner tutulumda 20 mg/g'den yüksek dozda tedavinin FVC'ye etkili olmadığı gösterildi.)

- Kardiyak sarkoidoz, SSS tutulumu ve optik sinir tutulumunda 1 mg/kg/g şeklinde yüksek dozlarda başlanması önerilir.
- İleri yaş sarkoidoz olgularında 0.3 mg/kg/g dozunun etkili olduğu gösterildi.

High-dose (40 mg) *versus* low-dose (20 mg) prednisolone for treating sarcoidosis: a randomised trial (SARCORT trial)

Sahajal Dhooria ¹, Inderpaul Singh Sehgal ¹, Ritesh Agarwal¹, Valliappan Muthu¹,

Eur Respir J 2023; 62: 2300198

- Tek merkezli, RKÇ
- 42 olgu 40 mg, 43 olgu 20 mg prednizolon
- Primer sonlanım nüks ve tedavi başarısızlığı, 18 ay takipte
- Yüksek doz grupta 20 (%46.5) olguda, düşük doz grupta 19(%44.2)olguda nüks veya tedavi başarısızlığı (p=0.75)
- Nükse/ tedavi başarısızlığına kadar geçen süre benzer (yüksek doz 307 gün, düşük doz 269 gün, p=0.27)
- Genel yanıt, 6 ve 18.ayda FVC değişimi, yan etki insidansı benzer
- **Sonuç olarak 40 mg, klinik-radyolojik ve fizyolojik tedavi yanıtı açısından üstün değil**

Birinci Tercih İlaçlar: Kortikosteroidler

➤ 1-3 ay 20-40 mg/gün ile devam edilir

- Hastaların %80-90'ında semptomatik ve fizyolojik yanıt platosu (FVC'de %90 iyileşme) 3-6 haftada ortaya çıkar.

➤ 1-3 ay sonunda 5-10 mg/gün idame dozuna titre edilir.

- Genellikle 6-12 ay idame dozunda devam edilir.
- İdame tedavisinin sonlandırılma zamanı hastalığın şiddeti, tedavi cevabı, hekim veya hastanın seçimine bağlı olmakla birlikte 12 aydan uzun gerek yok

Birinci Tercih İlaçlar: Kortikosteroidler

Glukokortikoid tedaviye yanıt kriterleri

1. Semptomlarda özellikle yorgunluk, göğüs ağrısı, dispne, öksürük şikayetlerinde azalma
2. Radyolojik bulgulara gerileme veya iyileşme
3. FVC %10-15 iyileşme, DLCO 'da %20 veya daha fazla artış

İlk 3 ayda tedavi yanıtının alınamadığı olgularda kortikosteroid tedavisine dirençli sarkoidoz (refrakter pulmoner sarkoidoz) açısından hasta değerlendirilmeli

Birinci Tercih İlaçlar: Kortikosteroidler

Sarkoidoz alevlenmesi/Nüks

- Semptomlarda artış
 - Fizyolojik progresyon
 - Radyolojik progresyon
-
- Nüks, hastaların yarısından fazlasında KS tedavinin kesilmesini takiben ilk 6 ay içinde görülür, 2 yılda %60-80
 - KS alanlarda nüks daha sık
 - Bu olgularda 10- 20 mg/g prednizon ile tedaviye yeniden başlamak, nüksün görülmediği en düşük doz ile tedaviyi devam ettirmek ya da steroid sparing ilaçlara geçmek gerekli

Sharma OP. Pulmonary sarcoidosis and corticosteroids. Am Rev Respir Dis. 1993; 147:1598-1600.



ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis

Robert P. Baughman¹, Dominique Valeyre², Peter Korsten³, Alexander G. Mathioudakis⁴, Wim A. Wuyts⁵, Athol Wells⁶, Paola Rottoli⁷, Hiliaro Nunes⁸, Elyse E. Lower¹, Marc A. Judson⁹, Dominique Israel-Biet¹⁰, Jan C. Grutters^{11,12}, Marjolein Drent^{11,13,14}, Daniel A. Culver¹⁵, Francesco Bonella¹⁶, Katerina Antoniou¹⁷, Filippo Martone¹⁸, Bernd Quadder¹⁹, Ginger Spitzer²⁰, Blin Nagavci²¹, Thomy Tonia²², David Rigau²³ and Daniel R. Ouellette²⁴

Glukokortikoidlere Alternatif Olabilecek İlaçların Başlıca Kullanım Endikasyonları

- Yeterli steroid tedavisine rağmen hastalığın progresyonu
- Stabilitenin sağlandığı steroid dozunun yüksek olması
- Steroidlerin neden olduğu tolere edilemeyen yan etkiler
- Hastanın steroid tedavisini kabul etmemesi

İkinci Tercih İlaçlar

İmmünsüpresif ve İmmünomodülatör Ajanlar

- Metotreksat
 - Azatiopirin
 - Leflunomide
 - Mikofenolat mofetil (MMF)
 - Antimalaryal ilaçlar
(Klorokin/hidroksiklorokin)
 - Talidomid
 - Siklofosfamid
- ✓ Genellikle tek başına etkili değil Birçoğunun etkinliğinin ortaya çıkması için 6-9 ay gerekli
 - ✓ İkinci basamak ajanların tedaviye eklenmesi planlanıyorsa steroidle birlikte kullanılmalı
 - ✓ İkincil ajan eklendikten sonra steroid dozu titre edilerek azaltılmalı

İkinci Tercih İlaçlar: Metotreksat

- Pulmoner sarkoidozda en sık kullanılan ikincil ajan
- Kortikosteroide dirençli olgularda %60-80 tedavi yanıtı
- Tedavi yanıtı en erken 6. ayda ortaya çıkar
- RKÇ' da FVC artışı izlenmese de steroid dozunun azaltılması ve kilo artışının engellenmesi sağlanmıştır

İkinci Tercih İlaçlar: Metotreksat

- Tedavi başlangıcında CBC, BFT-KCFT ve latent tüberküloz taranmalı
- Tedavi süresince doz artırma aşamasında stabil doza ulaşana kadar 3-6 haftada bir, daha sonra 1-3 ayda bir CBC ve KCFT takibi
- Önerilen başlangıç dozu 5-15 mg/hafta (Haftalık 5 mg folik asit takviyesiyle birlikte)

Metotreksat yan etkileri

- Hepatotoksisite
- Ciltte raş, saç dökülmesi
- Lökopeni
- Bulantı
- Mukozit
- Pnömonitis
- Teratojenik
- Genel olarak uzun kullanım için güvenli bir ilaç

İkinci Tercih İlaçlar: Azatiopirin

- MTX toksisitesi veya intoleransı halinde alternatif ajan
- Önerilen doz: 50-250 mg/g
- Yapılan çalışmalar pulmoner sarkoidoz tedavisinde MTX'a üstünlüğü olmadığını gösterdi
- MTX ile AZA karşılaştıran çalışmalarda enfeksiyon ve kutanöz karsinom geliştirme riskinin azatiopirin kullanan olgularda daha yüksek olduğu görüldü
- TPMT genetik polimorfizminde ciddi myelosüpresif etki
- MTX aksine teratojenik değil

İkinci Tercih İlaçlar

- **Leflunomid:** Steroid dozunu azaltmada etkili, göz tutulumunda etkili. Pulmoner sarkoidozda etkisi minimal. Ancak bazı refrakter olgularda tedavi yanıtı görülmüş
- **MMF:** üveit, kutanöz sarkoidoz, renal sarkoidozda olumlu sonuçlar. Etkisinin hızlı başlaması, hematolojik yan etki ve enfeksiyon komplikasyonunun daha az olması olumlu özellikleri
- **Siklofosfamid:** geçmişte kardiyak sarkoidoz ve nörosarkoidozda kullanıldı. Ciddi yan etkileri nedeniyle artık tedavide kullanılmıyor
- **Hidroksiklorokin:** Deride birikimi nedeniyle kutanöz sarkoidozda tercih edilebilir. Eklem tutulumu veya hiperkalsemi ön planda olan sarkoidoz olgularında kullanılabilir. (SFT'de düzelme gösterilen çalışmalar mevcut)



REVIEW

A Comprehensive Review of Sarcoidosis Treatment for Pulmonologists

Andrea S. Melani · Caterina Bigliazzi · Flora Anna Cimmino ·
Laura Bergantini · Elena Bargagli

Anti-TNF Tedavisi Başlama İçin Tedavi Endikasyonları

- Birinci ve ikinci seçenek tedavilere dirençli, 1 yıldan uzun süredir aktif hastalık
- FVC <55%
- Orta ila şiddetli dispne
- Yaygın retiküler-nodüler akciğer nodülleri
- PET'te high baseline lung inflammation
- CRP seviyelerinin yüksek seyretmesi
- Chronic uveitis
- Lupus pernio
- Ciddi neurolojik tutulum

Üçüncü Tercih İlaçlar: Biyolojik Ajanlar

- Infliximab
- Adalimumab
 - Golimumab (pulmoner sarkoidozda etkinliği gösterilmemiş)
 - Etanercept (pulmoner sarkoidozda etkinliği gösterilmemiş)
- Tedavi öncesi latent tbc dışlanmalı veya tedavi edilmeli
- Aktif enfeksiyon, HCV, HBV, Herpes Zoster ve aktif malignensi anti-TNF tedavi için kontrendikasyon oluşturur
- Tedavi süresince canlı aşılar kontrendike
- Tedavi süresince ve tedavi bittikten sonraki 3 ay boyunca mutlak kontrasepsiyon gerekli

Üçüncü Tercih İlaçlar: Biyolojik Ajanlar

Infliximab

- 0, 2. ve 6. haftalarda 3-5 mg/kg yükleme dozu; 4-8 haftada idame dozu
- 6 haftalık tedavi sonunda radyolojik gerileme, 24. haftada FVC'de %2.5 iyileşme gösterilmiş
- TNFa Gly308Ala polimorfizmi infliximaba yanıt olasılığının öngörülmesini sağlayabilir

Üçüncü Tercih İlaçlar: Biyolojik Ajanlar

Infliximab

- CRP yüksekliği, PET aktivitesinin yüksek oluşu, retikülonodüler patern olan, FVC<%70, hastalık süresi >2 yıl olan olgularda infliksimab yanıtı daha iyi
- Tedavi yanıtı alındıysa önerilen tedavi süresi: stabilite sağlandıktan sonra 6-12 ay
- Tedavi kesildikten sonra %50 olguda relaps gösterilmiş
- Uzun dönemde anti-infliximab antikor oluşumu riski
- Pulmoner sarkoidozda adalimumaba göre daha etkili ve güvenli

Eur Respir J 2014; 43: 1730–1739

Eur Respir J 2014; 43: 602–609

Clin Chest Med - (2023) <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2023.08.010>

Semin Arthritis Rheum. 2019 Jun;48(6):1093-1104

Üçüncü Tercih İlaçlar: Biyolojik Ajanlar

Adalimumab

- 0. haftada 80-120 mg yükleme dozu (sc), haftalık 40 mg idame dozu
- Infliksimab alerjisinde alternatif ajan
- 52. haftada FVC'de artış, 24. haftada yaşam kalitesinde yükselme gösterilmiş

Y. Jamilloux et al. / Seminars in Arthritis and Rheumatism 47
(2017) 288–294

Üçüncü Tercih İlaçlar: Biyolojik Ajanlar

Adalimumab

- Randomize kontrollü bir çalışmada cilt tutulumu olan olgularda tedavinin 12. haftasında lezyonların gerilediği ancak pulmoner fonksiyonların değişmediği gösterilmiş
- İnfliksimabın aksine şimerik yapıda olmadığı için daha az alerjik yan etki
- Enjeksiyon bölgesinde reaksiyon ve artmış enfeksiyon riski

Y. Jamilloux et al. / Seminars in Arthritis and Rheumatism 47
(2017) 288–294

Diğer İlaçlar

Rituximab; CD20+ B hücreleri baskılayan bir monoklonal antikor

- Olgu serilerinde rituximab ile olumlu sonuçlar bildirildiği için ERS rehberinde 1-6 ayda bir 500- 1000 mg kullanılabileceği belirtilmiştir

Repository korticotropin enjeksiyonu (RCI)

- Dirençli sarkoidozda çalışılmış ve olumlu etkileri bildirilmiştir
- ERS rehberinde Haftada 2 kez 40 U yer almakta, çok pahalı olduğu için kullanımı çok sınırlı

Tofasitinib, ruxolitinib ve barisitinib JAK inhibitörleri

- 3. basamak tedaviye yanıt alınamayan olgularda olgu bazında değerlendirilip kullanılabilir

Diğer İlaçlar

- CLEAR (concomitant levofloxacin, ethambutol, azithromycin, rifabutin) protokolü
- Tosilizumab IL-6 reseptörüne karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor
- Fosfodiesteraz-4 (PDE-4) inhibitörlerinden pentoksifilin, apremilast pulmoner sarkoidozda olumlu etkilerini bildiren çok sınırlı veri
- Antifibrotik kullanımı ile ilgili yeterli veri yok, INBUILD çalışmasında progresif fibrotik interstisyel akciğer hastalıklarında nintedanibin FVC düşüşünü azalttığı gösterilmiş, ancak olgu sayısı az

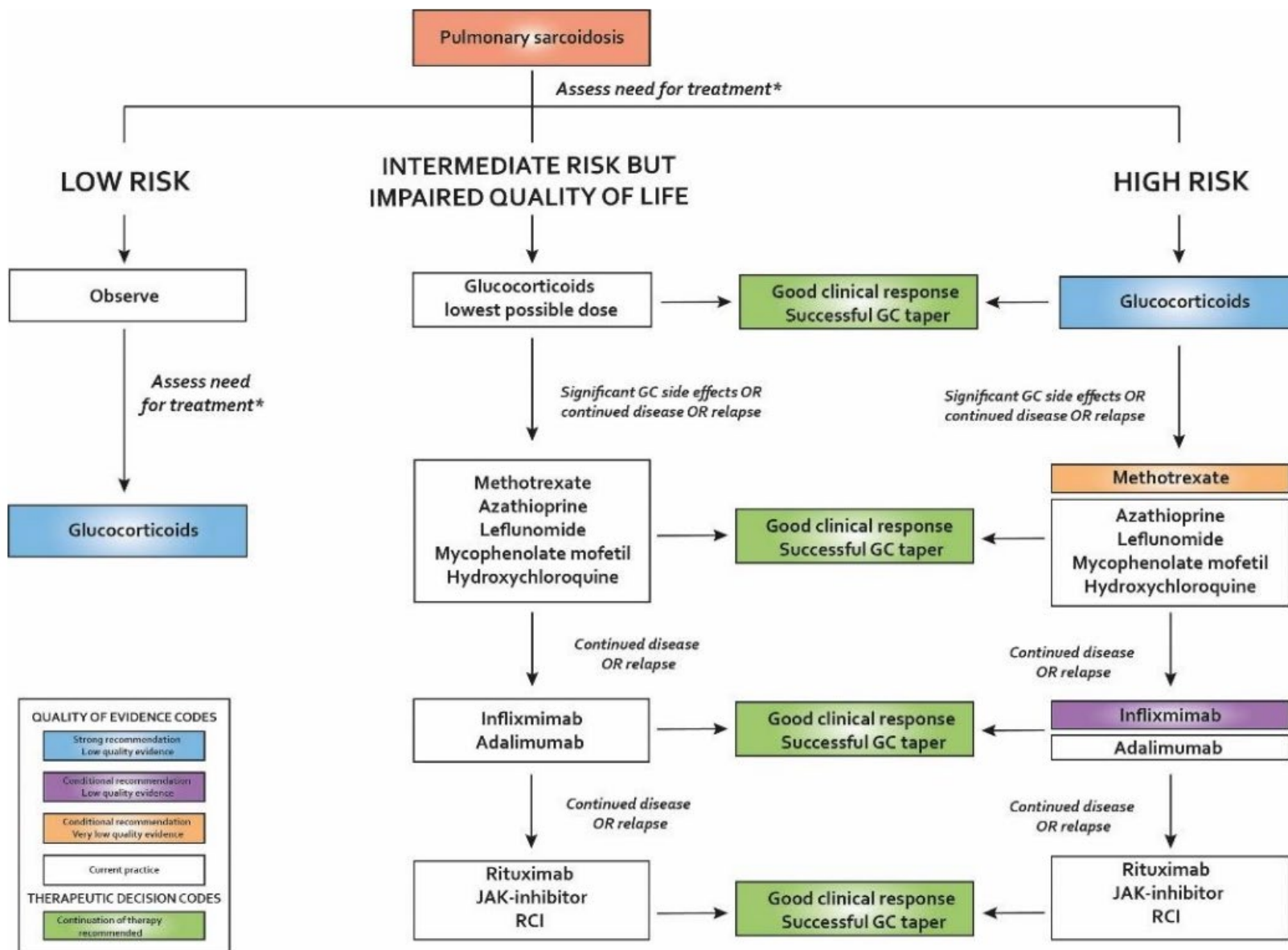


Table 3
New and emerging therapeutic molecules in sarcoidosis³⁷

Study Title	NCT Number/ Study Phase	Therapeutic Molecule/ Route of Administration	Target Pathway/ Mechanism of Action	Outcome Measures (Primary/ Secondary)	Study Phase
Safety and Efficacy of Efzofitimod in Pulmonary Sarcoidosis	NCT05415137	Efzofitimod IV	Neuropilin 2	Steroid tapering Change in FVC Change in KSQ-Lung	Phase 3
Safety and Efficacy of Namilumab in Chronic Pulmonary Sarcoidosis (RESOLVE-Lung)	NCT05314517	Namilumab SQ	Anti-IL-18	Change in FVC Steroid sparing, Change in HRCT and PET imaging, Change in 6MWD	Phase 2
Safety, Efficacy, and Tolerability of SQ Namilumab in Active Cardiac Sarcoidosis. (RESOLVE-Heart)	NCT05351554	Namilumab SQ	Anti-IL-18	Change in cPET imaging, arrhythmia burden and echocardiogram findings. Hospitalization for cardiac events. Cumulative steroid dose and toxicity.	Phase 2
Safety, Efficacy and Tolerability of CMK389 in Chronic Pulmonary Sarcoidosis	NCT04064242	CMK389 IV	Anti-GM-CSF	Change in FVC Steroid tapering, Change in FEV1 and 6MWD Change in PET imaging	Phase 2
Tofacitinib Hypothesis- generating, Pilot Study for Corticosteroid-Dependent Sarcoidosis	NCT03793439	Tofacitinib PO	JAK1/JAK 3 inhibitor	Steroid-sparing	Phase 1
Interleukin-1 Blockade (Daily SQ Anakinra for 4 wk) for Treatment of Cardiac Sarcoidosis (MaGiC-ART)	NCT04017936	Anakinra SQ	IL-1 blockade	Change in C-reactive protein	Phase 2
Study of Efficacy, Safety and Tolerability of ACZ885 (Canakinumab) in Patients with Pulmonary Sarcoidosis	NCT02888080	ACZ885 (Canakinumab) SQ		Change in FVC Change in PET/CT, HRCT Change in 6MWD Change in FEV1, DLCO	Phase 2 (completed)

Steroid Dışı Tedaviler

- Artralji, eritema nodosum: NSAİİ, hidroksikolorokin
- Yaygın deri lezyonları: Hidroksiklorokin
- Karaciğer tutulumu: Urseodeoksikolik asit
- Hafif hiperkalsemi: hidroksikolorokin
- Sarkoidoz ilişkili yorgunluk: egzersiz programı uygulanması, armodafinil, d-metilfenidat ile olumlu sonuçlar

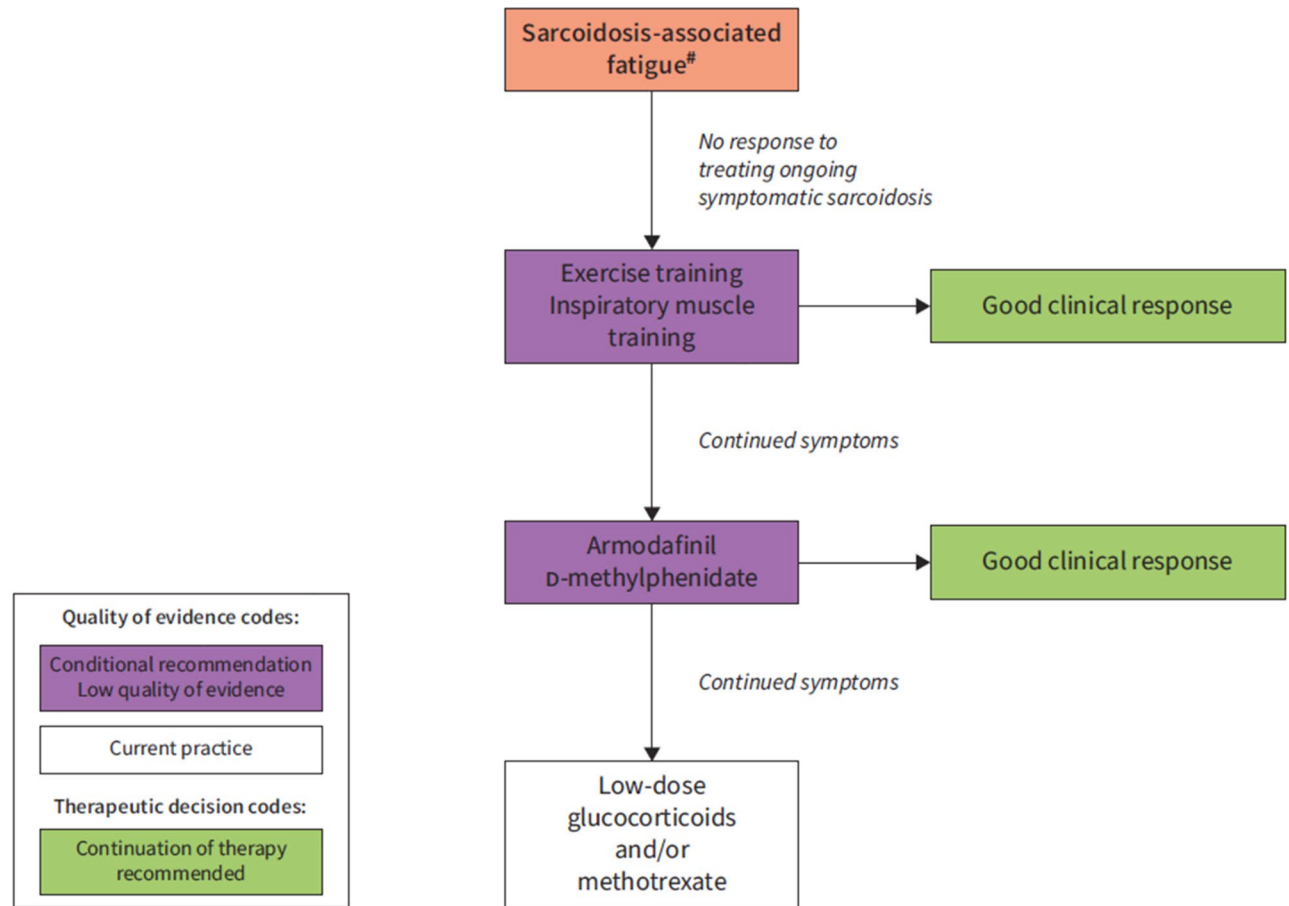
Uygun durumlarda lokal tedavi kullanılmalıdır

- Deri: lokal steroidler
- Göz: steroidli göz damlaları, göz çevresine steroid enjeksiyonu
- Öksürük, bronş aşırı duyarlılığı: inhale steroidler

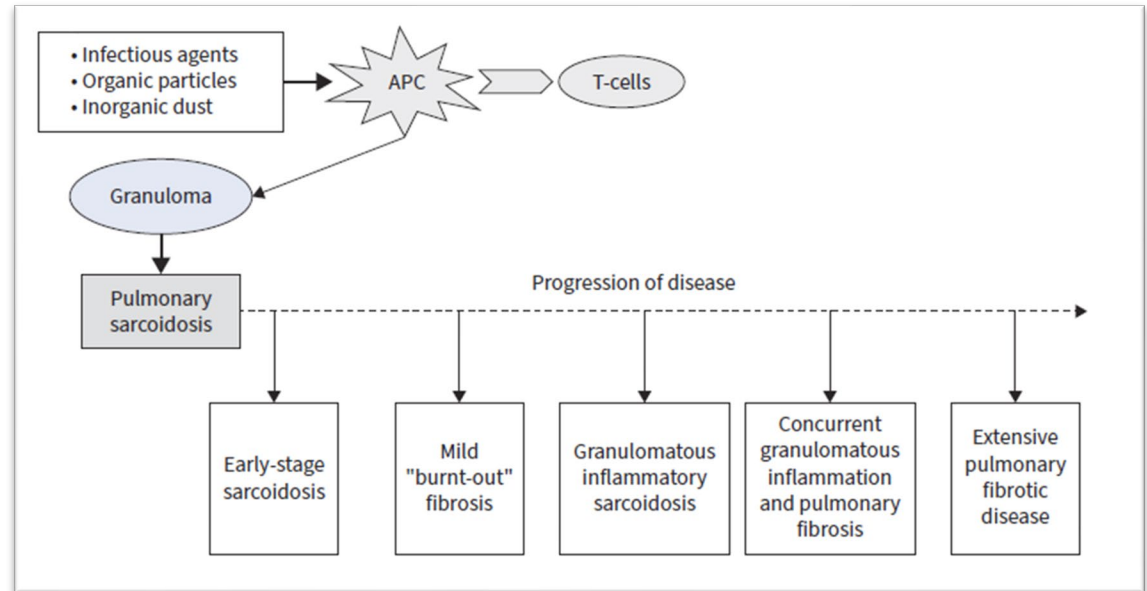
Sarkoidoz İlişkili Yorgunluk

EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL

ERS GUIDELINES | R.P. BAUGHMAN ET AL.



Prognoz



- %65- 70 spontan remisyon
- %16-30 progresif hastalık
- %8 spontan relaps
- Tedavi sonrası 2-6 ayda >%50, 1. yıl % 16-74 nüks
- ≤ 2 yıl akut, $\geq 3-5$ yıl kronik

Prognoz

- Sarkoidoza bağlı mortalite %5
- Sarkoidoza bağlı ölümlerde
 - > %50 ağır akciğer fibrozisi ve pulmoner hipertansiyona bağlı
 - > %25 kardiyak sarkoidoz

Kötü prognoz kriterleri

- Evre 4 sarkoidoz
- PHT
- Lupus pernio
- Kardiyak aritmi
- Kemik kistleri
- Nörolojik tutulum
- Siyah ırk
- Kronik üveit
- Kronik hiperkalsemi/
nefrokalosinozis

Kronik Sarkoidoz

- ≤ 2 yıl akut
- Kronik sarkoidoz, semptomların 2 yıldan uzun süre devam etmesi, gizli başlangıç, yavaş ilerleme ve persistan akciğer tutulumu ile karakterizedir
- Hastalığın 5 yıldan fazla aktif kalması kronik hastalık olarak kabul edilmektedir

Hastalığı 2-5 yıldan uzun süre aktif kalan kişilerde sarkoidoz kronik kabul edilir

1-J. Pers. Med. **2024**, 14(6), 616; <https://doi.org/10.3390/jpm14060616>

2-Baughman RP, Lower EE. Features of sarcoidosis associated with chronic disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2015 Jan 5;31(4):275-81. PMID: 25591138.

Lupus pernio

Kronik göz tutulumu

Kemik tutulumları

Başlangıçta çoklu organ tutulumu

- ✓ Tekrarlayan inflamasyon
- ✓ Progresif hastalık (organ disfonksiyonları)
- ✓ Pulmoner fibrozis
- ✓ Steroid ve 2. basamak tedaviye minimal yanıt veya yanıtızsızlık

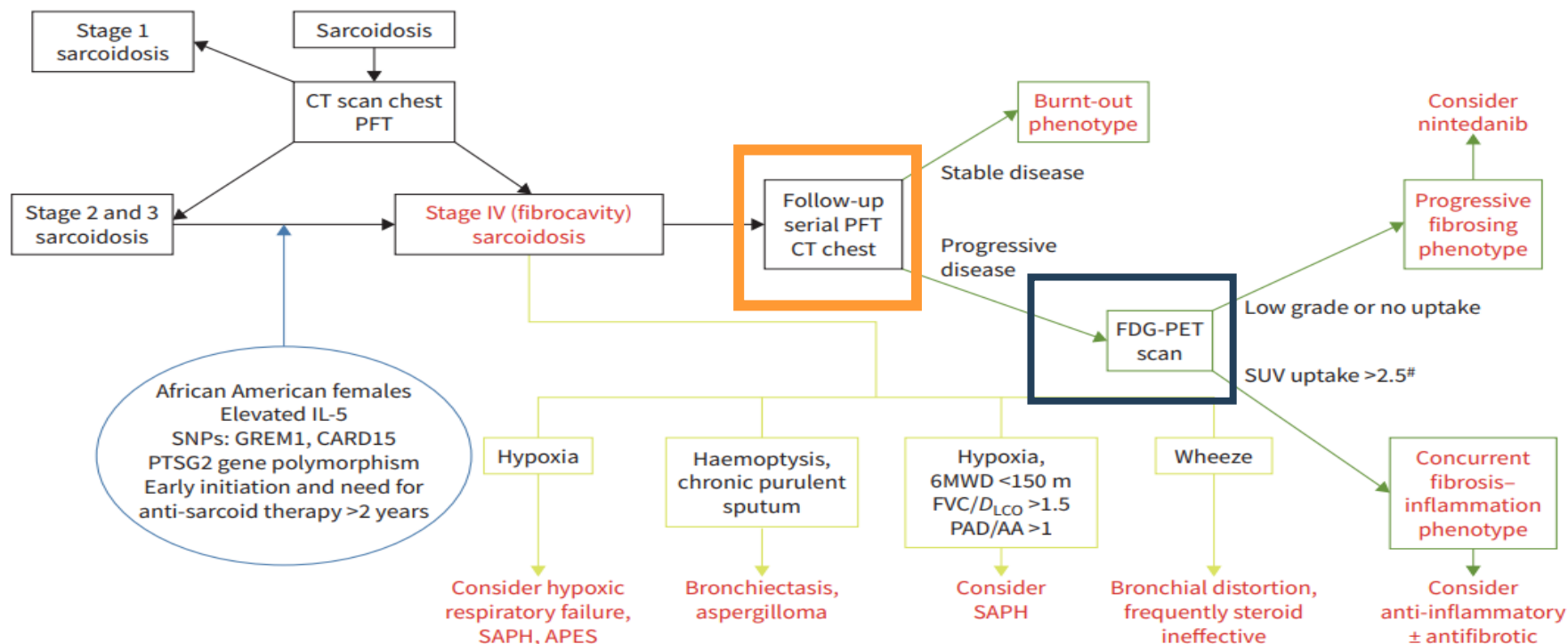


FIGURE 4 A proposed approach for management of fibrotic sarcoidosis and its complications. The factors in the blue circle are likely prognostic indicators for progression to sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis (SAPF). The green arrows indicate progression to various phenotypes of SAPF. The mustard yellow lines describe the complications of SAPF. 6MWD: 6-min walk distance; APES: acute pulmonary exacerbation of sarcoidosis; CARD15: caspase-recruitment domain-containing protein 15; CT: computed tomography; D_{LCO} : diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; FDG-PET: fluorodeoxyglucose-positron emission tomography; FVC: forced vital capacity; GREM1: gremlin 1, DAN family BMP antagonist; IL-5: interleukin-5; PAD/AA: pulmonary artery diameter/ascending aorta diameter; PFT: pulmonary function test; PTSG2: prostaglandin-endoperoxide synthase 2; SAPH: sarcoidosis-associated pulmonary hypertension; SNP: single nucleotide polymorphism. #: this standardised uptake value (SUV) cut-off needs to be validated.

Refrakter sarkoidoz

- Refrakter sarkoidozun kılavuzlarda ve tıbbi literatürde üzerinde fikir birliğine varılmış bir tanımı bulunmamaktadır
- Steroid ve ikinci basamak tedavinin (metotreksat, azatioprin, leflunomid, antimalaryaller veya mikofenolat mofetil) (10 mg/gün altındaki KKS dozajıyla) klinik remisyona ulaşmak için yeterli olmadığı durum

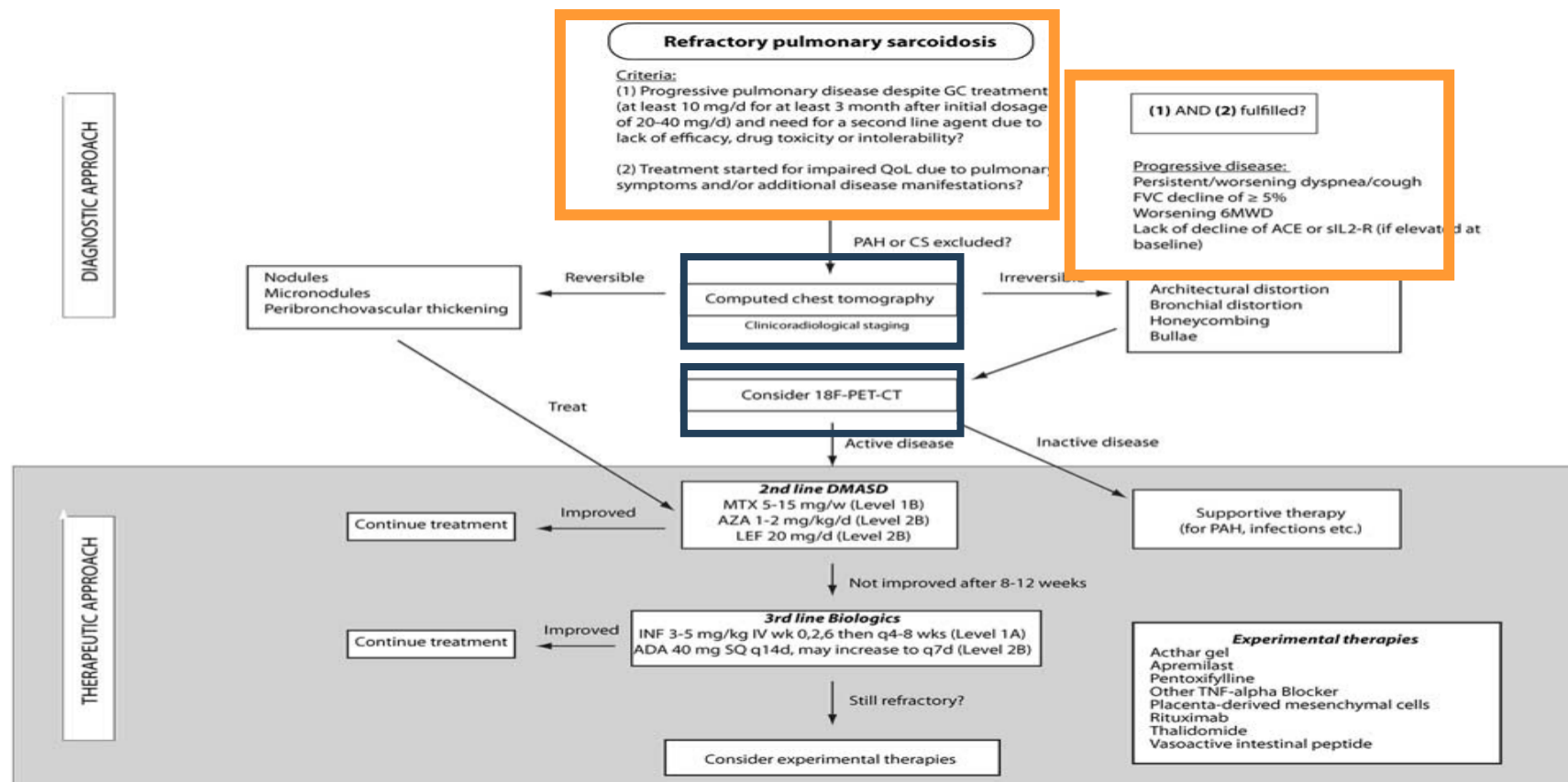
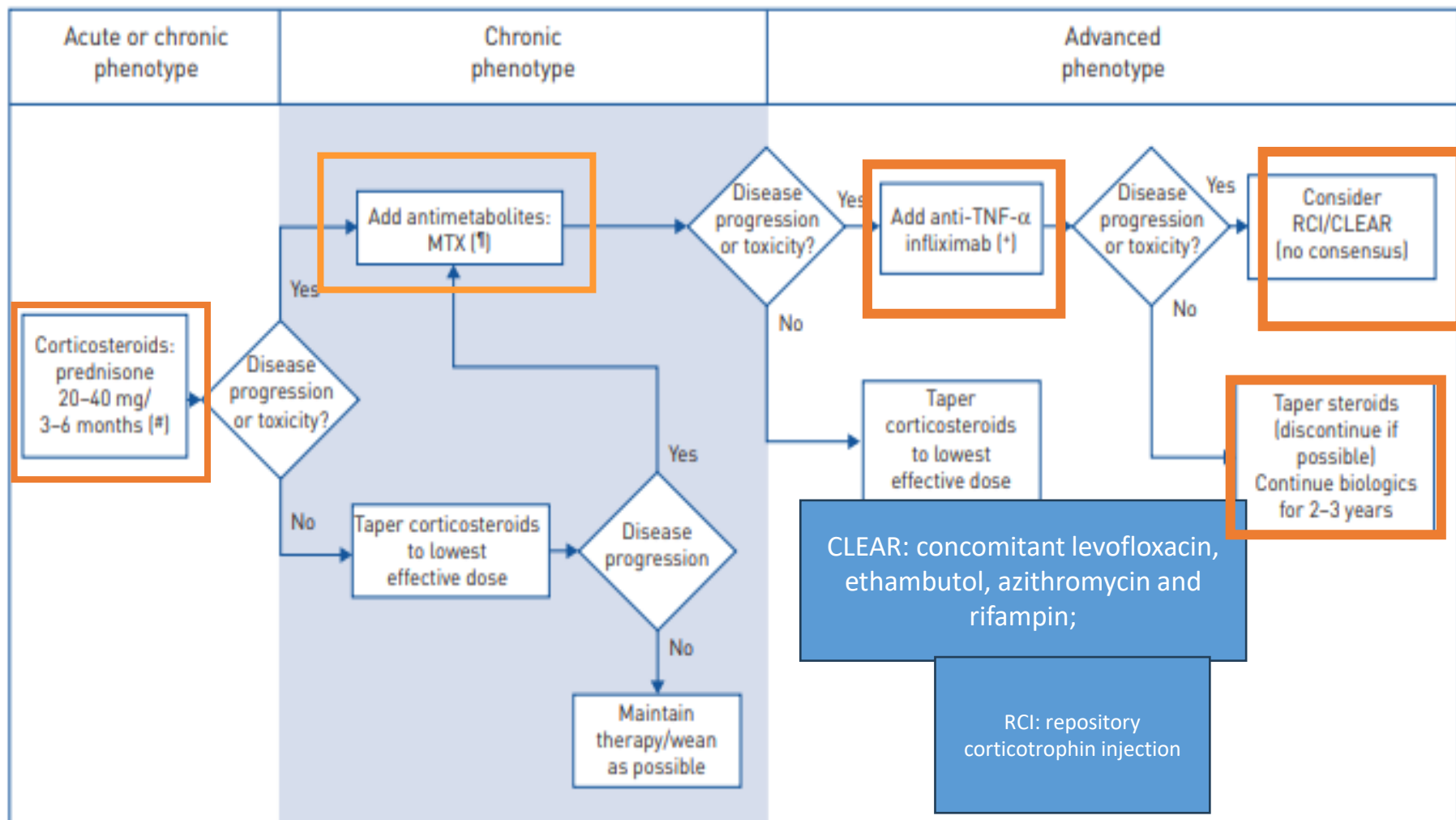


FIGURE 1. The proposed diagnostic and therapeutic approach to refractory pulmonary sarcoidosis. ^{18}F -PET-CT indicates ^{18}F -positron emission computed chest tomography; 6MWD; 6-minute walk test; ADA, adalimumab; AZA, azathioprine; CS, cardiac sarcoidosis; DMASD, disease-modifying antisarcoid drugs; INF, infliximab; IV, intravenously; LEF, leflunomide; MTX, methotrexate; PAH, pulmonary arterial hypertension; QoL, quality of life; SQ, subcutaneously. Level of evidence: A: at least 1 double-blind placebo-controlled randomized trial with positive results with ≥ 1 case series supporting the results; level B: the majority of the case series showing positive results; level C: case series with mixed reports of effectiveness or only a small number of case reports. Recommendations are further differentiated into strong (1A, 1B, 1C) or weak (2A, 2B, 2C).



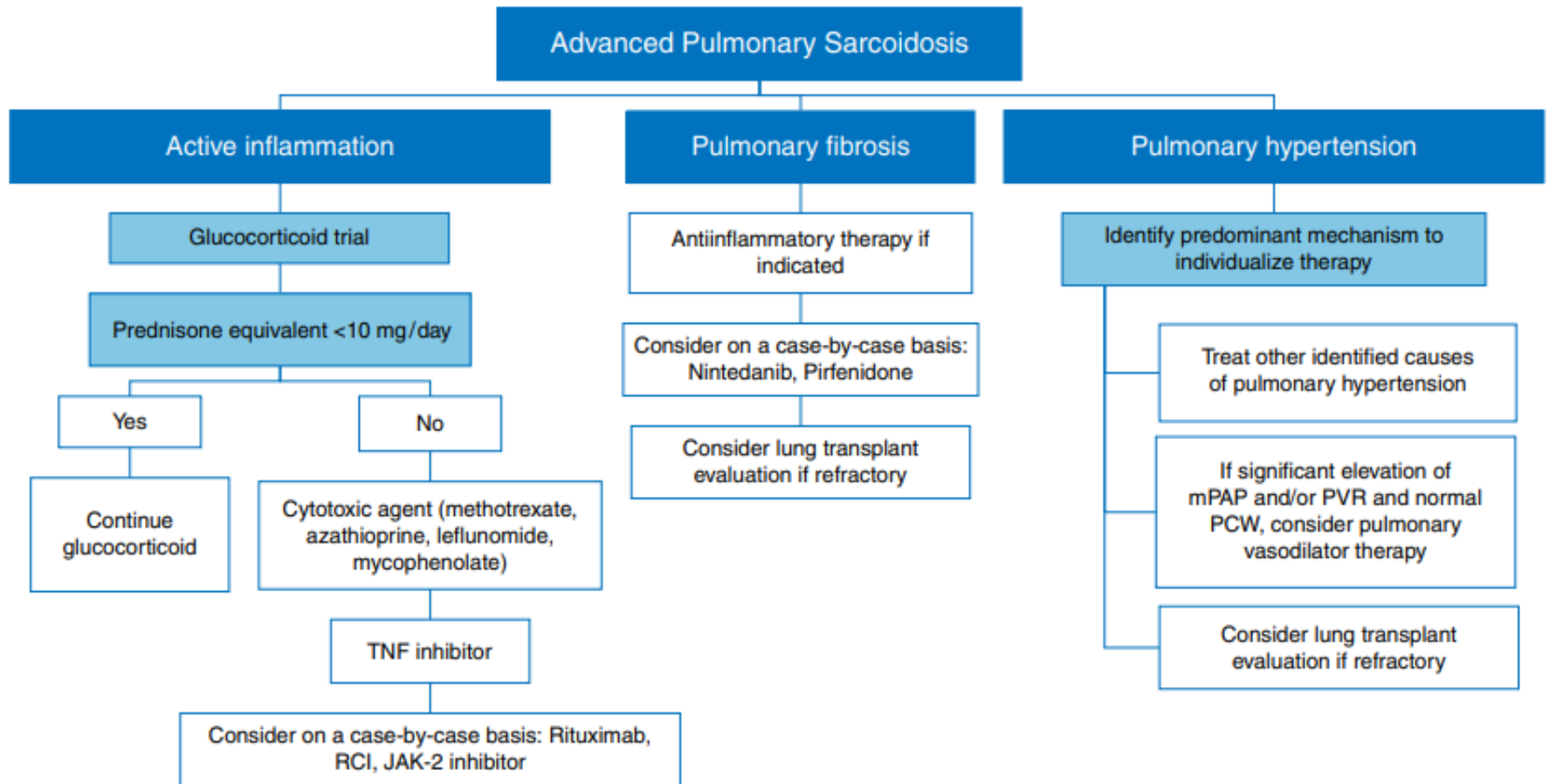
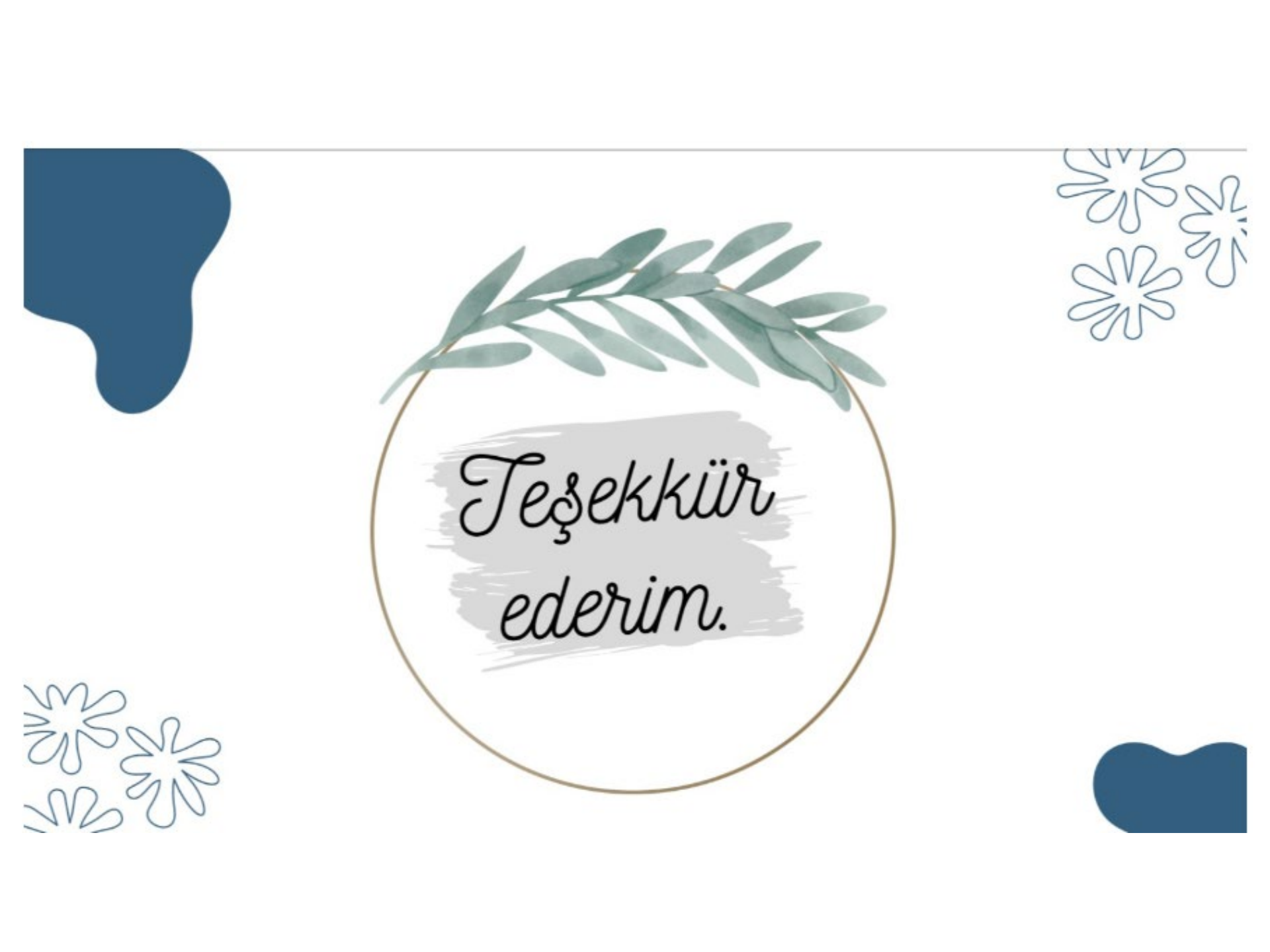


Figure 5. An approach to the three major treatment issues in advanced pulmonary sarcoidosis. JAK = Janus kinase; mPAP = mean pulmonary artery pressure; PCW = pulmonary capillary wedge; PVR = pulmonary vascular resistance; RCI = repository corticotropin injection; TNF = tumor necrosis factor.

Takip

- Evre 1; 6 aylık kontrol
- Evre 2-3-4; her 3 ayda
- Tedavi verilen olgularda ilaç yan etkileri için de izlem
- Tedavi bitiminden sonra 3 yıl
- Relaps tedavisi sonrası; ömür boyu?
- Takipte; fizik muayene, SFT-DLCO, akciğer grafisi, EKG, rutin kan testleri, 6DYT
- PHT ve kardiyak sarkoidoz açısından özellikle dikkat edilmeli
- Son dönem fibrozis gelişmiş olgular akciğer nakli için yönlendirilmeli!!!!





Teşekkür
ederim.