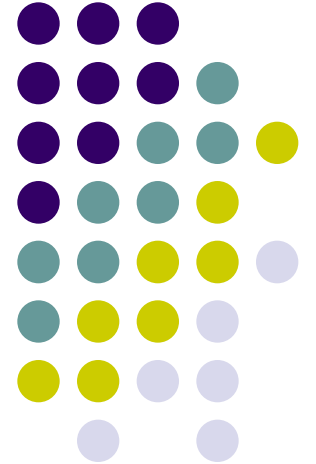


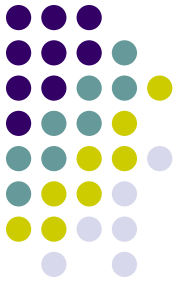
Sarkoidoz

Dr.Özlem Özdemir Kumbasar



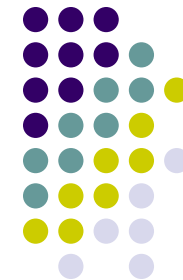
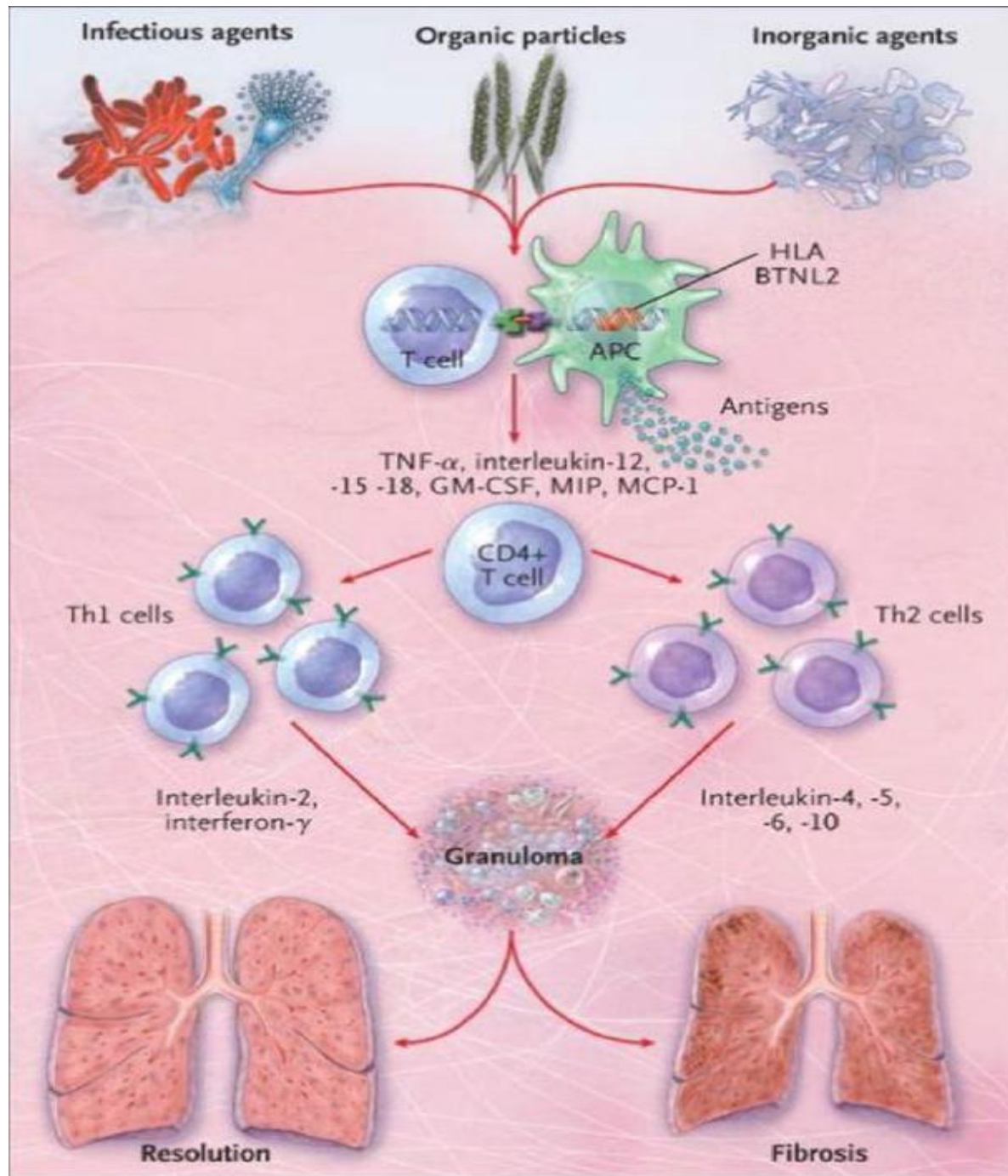


- Sarkoidoz nedeni bilinmeyen, multisistem, granülomatöz bir hastalıktır
- Her organı tutabilirse de en sık akciğerler etkilenir
- Farklı klinik tablolar, farklı klinik seyir ve prognostik özellikler nedeniyle tanı ve tedavide güçlükler yaşanabilir



Patogenez

Genetik olarak yatkınlığı olan bir bireyde bir veya daha fazla antijenin tetiklediği hücreyel immün yanıt sonucunda oluştuğu kabul edilmektedir



Sah BP, Goyal S, Ianuzzi M
 Pharmacology & Therapeutics
 2016;157:1-9



- Tanı:

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

Sarkoidoz bir anlamda diğer olasılıkların dışlanması ile konan bir tanıdır; tanıyı klinisyen koymalıdır



- Tanı:
 - Uyumlu klinik ve/veya radyolojik tablo
 - Histopatolojik olarak kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülomlar
 - Benzer tabloyu yapabilecek diğer nedenlerin dışlanması



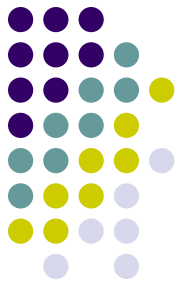
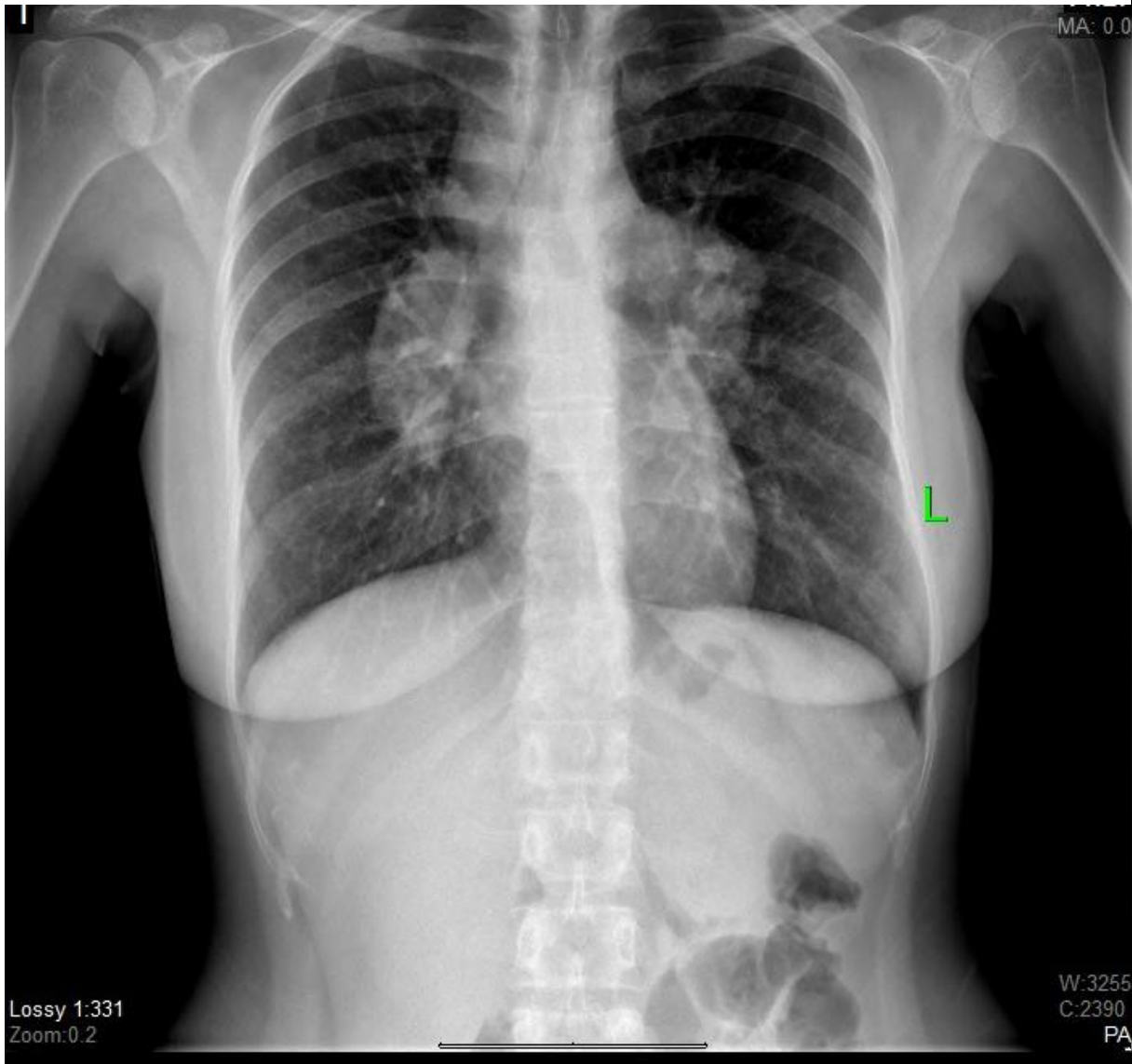
- Uyumlu klinik ve/veya radyolojik tablo?
 - Bir grup hastada herhangi bir yakınma olmadan çekilen akciğer grafisi ile saptanır.
 - Bazı olgular halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı gibi sistemik belirtilerle başvurur.
 - Olguların bir kısmı etkilenen organlara ait yakınmalarla gelir.
 - Solunum sistemi
 - Deri
 - Göz
 - Kas iskelet sistemi
 - Santral veya periferik sinir sistemi
 -

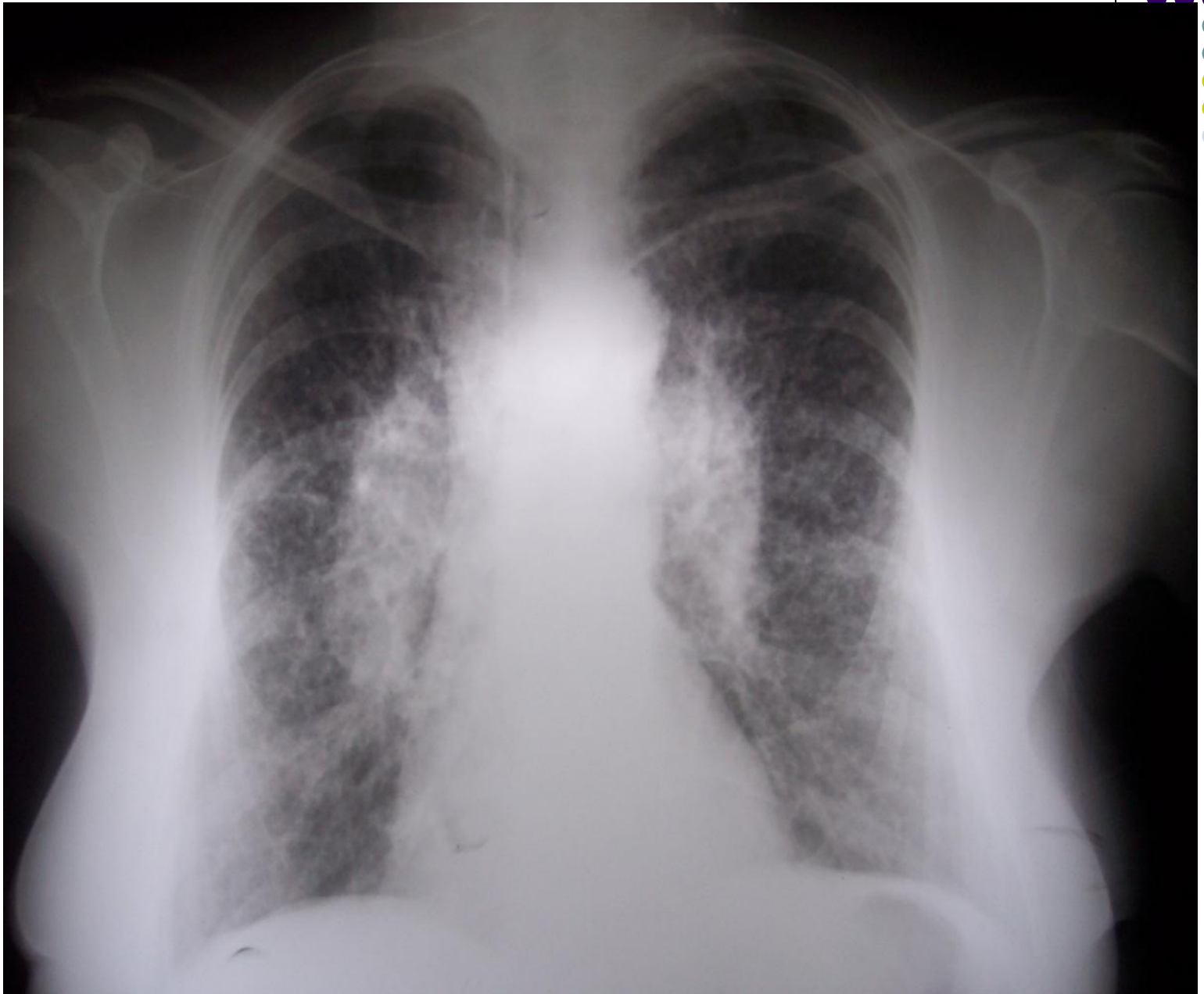


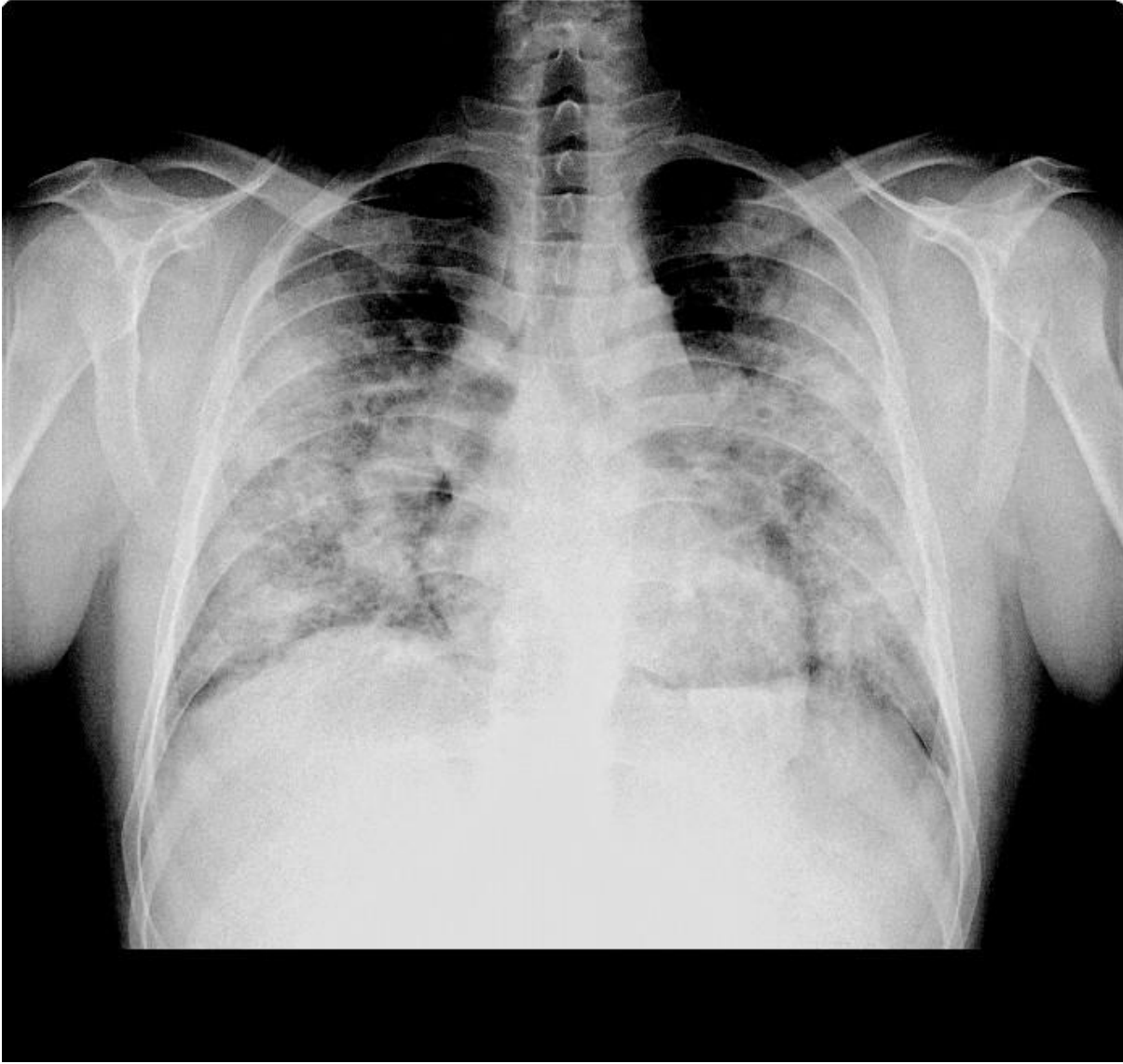
- Uyumlu radyoloji?
 - Akciğer sarkoidozunun klinik ve radyolojik özellikleri birçok başka hastalığı taklit edebilir
 - Farklı hastalıklar da sarkoidozla uyumlu radyolojik görünümler verebilir



- Akciğer grafisine göre radyolojik evreleme:
 - Evre 0- normal radyoloji
 - Evre 1- bilateral hiler lenfadenopati
 - Evre 2- bilateral hiler lenfadenopati+ parankimal infiltratlar
 - Evre 3- bilateral hiler lenfadenopati olmaksızın parankimal infiltratlar
 - Evre 4- fibrotik hastalık











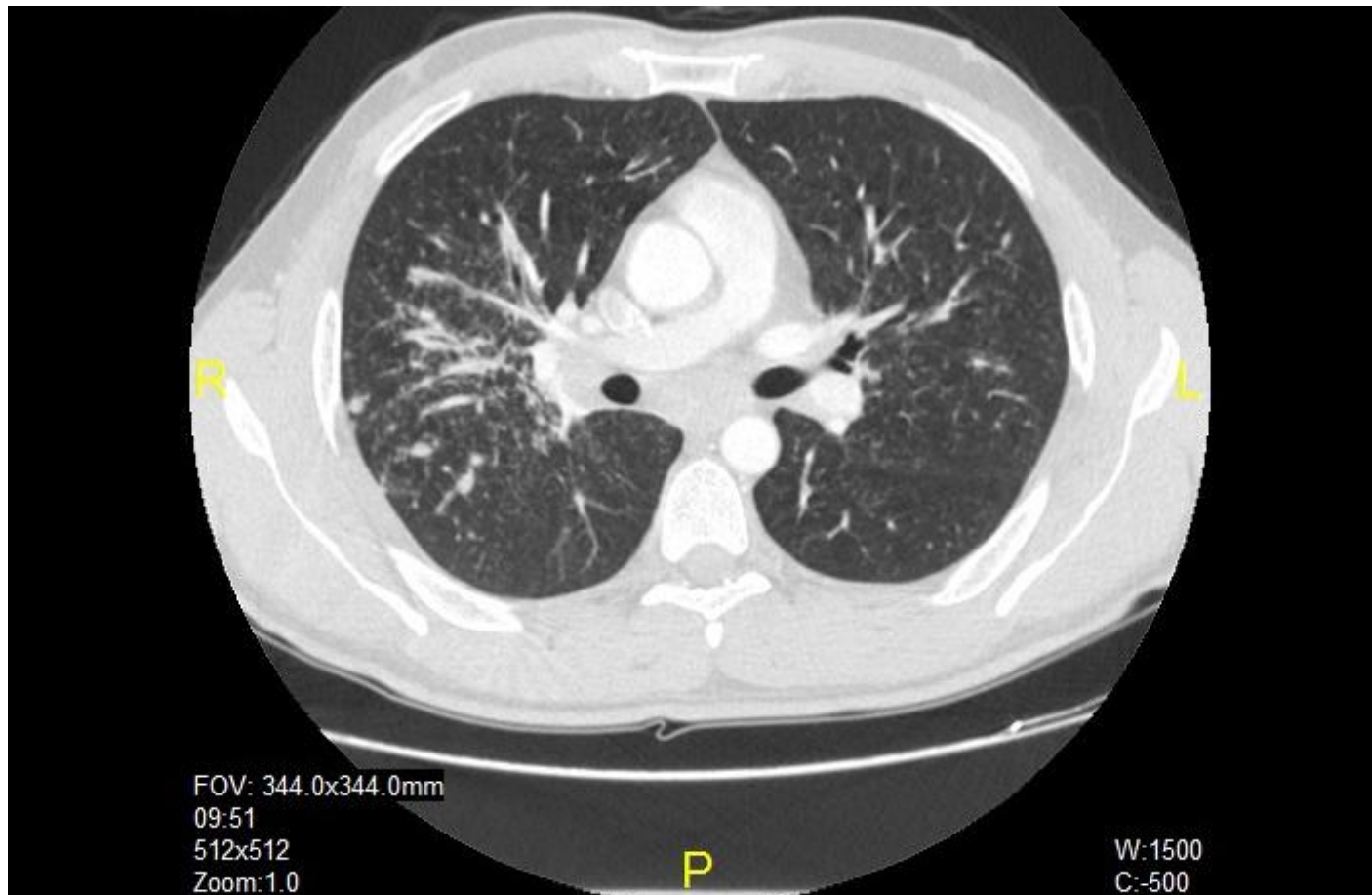


● Bilgisayarlı Tomografi

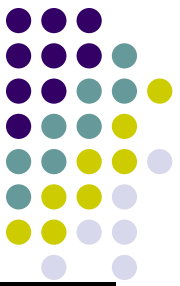
- Tipik olgularda BT gerekmez
- Sarkoidoz kuşku edilen ama akciğer grafisi normal veya normale yakın olgularda BT işe yarar
- Tipik lezyonlar tanımlanabilir
- Doku tanısı gereken olgularda biyopsi yerini belirlemede önemlidir
- Geri dönüşlü veya geri dönüşsüz lezyonları ayırmada yardımcıdır
- Komplikasyonları (miçetoma, bronş stenozu, bronşektazi...) saptamada değerlidir

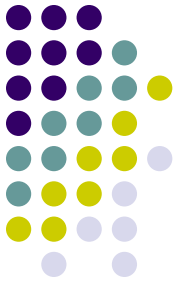


- Tipik BT bulguları
 - Subkarinal ve simetrik bilateral hilar LAP ve tipik perilenfatik nodüllerin bulunması oldukça tipik bir bulgudur
 - Konsolidasyon, kitle, buzlu cam alanları, lokal hava hapsi bölgeleri izlenebilir







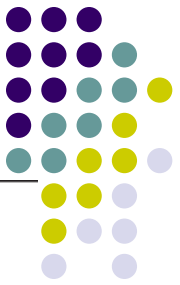


- Tanı:
 - Uyumlu klinik ve/veya radyolojik tablo
 - Histopatolojik olarak kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülomlar
 - Benzer tabloyu yapabilecek diğer nedenlerin dışlanması



- Sarkoidoz tanısı için histopatolojik olarak granülomatöz iltihabın gösterilmesi yeterli değildir
 - Granülomatöz reaksiyon yapan çok değişik nedenler vardır
 - İnfeksiyonlar
 - Çevresel/mesleki maruziyetler
 - Malign süreçler
 - Otoimmün hastalıklar
 - Diğer
 - Granülomatöz hastalık ayırıcı tanısı organa göre değişir

Granülom ayırıcı tanısı



LUNG	LYMPH NODE	SKIN
<ul style="list-style-type: none">• Tuberculosis• Atypical mycobacteriosis• Fungi• Pneumocystis carinii• Mycoplasma• Hypersensitivity pneumonitis• Pneumoconiosis: Beryllium (chronic beryllium disease), Titanium, Aluminum• Drug reactions• Aspiration of foreign materials• Wegener's granulomatosis (Sarcoid-type granulomas are rare)• Necrotizing sarcoid granulomatosis (NSG)	<ul style="list-style-type: none">• Tuberculosis• Atypical mycobacteriosis• Brucellosis• Toxoplasmosis• Granulomatous histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease)• Cat-scratch disease• Sarcoid reaction in regional lymph nodes to carcinoma• Hodgkin's disease• Non-Hodgkin's lymphomas• Granulomatous lesions of unknown significance (the GLUS syndrome)	<ul style="list-style-type: none">• Tuberculosis• Atypical mycobacteriosis• Fungi• Reaction to foreign bodies: beryllium, zirconium, tattooing, paraffin, etc.• Rheumatoid nodules

Granülom ayırıcı tanısı



LIVER

- Tuberculosis
- Brucellosis
- Schistosomiasis
- Primary biliary cirrhosis
- Crohn's disease
- Hodgkin's disease
- Non-Hodgkin's lymphomas
- GLUS syndrome

BONE MARROW

- Tuberculosis
- Histoplasmosis
- Infectious mononucleosis
- Cytomegalovirus
- Hodgkin's disease
- Non-Hodgkin's lymphomas
- Drugs
- GLUS syndrome

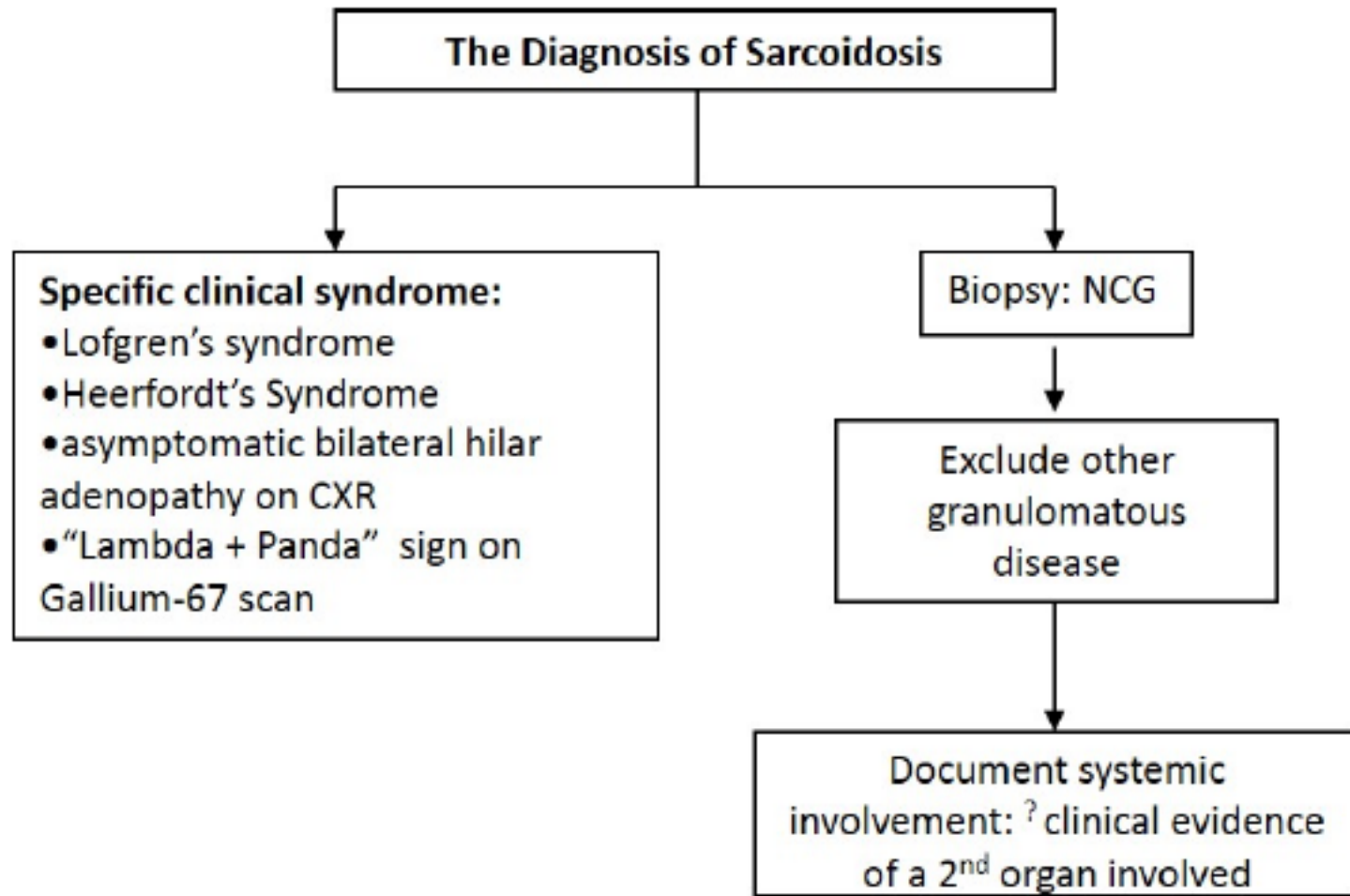
OTHER BIOPSY SITES

- Tuberculosis
- Brucellosis
- Other infections
- Crohn's disease
- Giant cell myocarditis
- GLUS syndrome

ATS/ERS/WASOG Statement on Sarcoidosis Sarc Vasc Diffuse Lung Dis 1999;16:149
Judson MA. F1000Prime Reports 2014;6:89

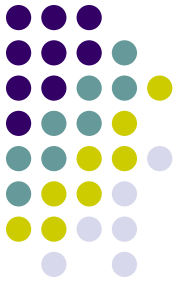


- Sarkoidoz tanısı için her zaman doku tanısı gerekli değildir
 - Akciğer grafisinde bilateral hiler adenopati saptanan asemptomatik olgular
 - Löfgren sendromu
 - Heerford sendromu
 - Galyum67 sintigrafisinde panda ve lambda bulgusu
- Tanıyı destekleyen ipuçları:
 - Uyumlu tablo varlığında:
 - BAL da CD4/CD8 oranı $>3,5$ saptanması
 - ACE düzeyi >2 x normalin üst sınırı olması
 - Tipik kalsiyum metabolizma bozukluğu

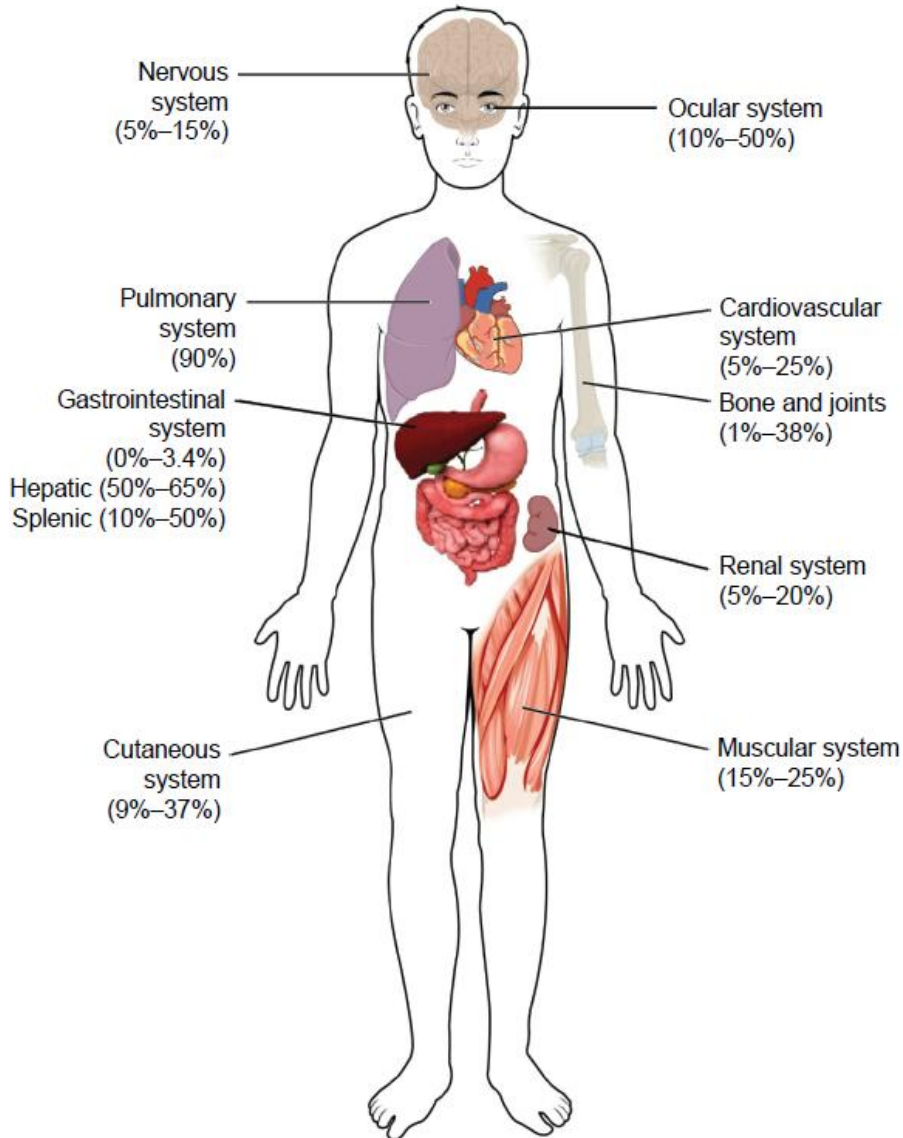




- Doku tanısı için örnek
 - Bronkoskopi
 - BAL
 - Bronş mukoza biyopsisi
 - Transbronşiyal biyopsi
 - TBNA - **EBUS-TBNA**
 - Diğer tutulum bölgeleri
 - Deri
 - Periferik lenf nodu
 - Karaciğer
 -



- Klinik, radyolojik, histopatolojik verilerle hasta sarkoidoz kabul edildiğinde de hastanın tutulan organların saptanması ve tutulumun ciddiyetinin belirlenmesi için tetkik edilmesi gerekir.





Sarkoidozlu olguda ilk değerlendirme

- Ayrıntılı tıbbi öykü
 - Özgeçmiş, çevresel, mesleksel maruziyetler; soygeçmiş...
- Fizik incelemede tüm sistemlerin kapsamlı muayenesi
 - Akciğer, deri, kalp, karaciğer, dalak tutulumu, nörolojik muayene...
- Akciğer grafisi
- Tam kan, tam idrar tetkiki
- Tam biyokimya (karaciğer, böbrek fonksiyonları, ACE düzeyi, kan kalsiyumu, CRP, ESR)
- 24 saatlik idrar kalsiyumu
- SFT
- EKG
- PPD
- Göz konsültasyonu
- Klinik bulguların düşündürdüğü organ tutulumlarına yönelik daha ayrıntılı testler



- Klinik olarak kuşku lanıldığında hastalığın gösterilmesi açısından en zor organ tutulumları
 - Kardiyak sarkoidoz
 - Nörosarkoidoz



- Ekstrakardiyak sarkoidoz tanısı olan hastalar klinik kuşku olduğunda kalp tutulumu için taranmalıdır
- Sarkoidoz tanısı olmayan genç bir olguda açıklanamayan VT, AV blok veya kardiyomyopati varlığında kardiyak sarkoidoz olasılığı akla gelmeli ve bu açıdan incelemeler yapılmalıdır



- Kalp tutulumundan kuşkulanan her hastaya mutlak yapılanlar
 - Kardiyoloji muayenesi
 - Ekokardiyografi
 - 24 saatlik holter kaydı
- Tanı için uygulanan diğer testler
 - **Kardiyak MR**
 - Nükleer tıp tetkikleri:
 - talyum, teknesyum, galyum sintigrafisi
 - **PET-** MR'dan daha duyarlı ama özgüllüğü daha düşük
- Endomyokardiyal biyopsi invazif ve zordur; duyarlılığı düşüktür



WASOG organ-assessment tool¹²⁶

Highly probable

N/A

At least probable

- Treatment-responsive cardiomyopathy or atrioventricular nodal block
- Reduced left ventricular ejection fraction in the absence of other clinical risk factors
- Spontaneous or inducible sustained ventricular tachycardia with no other risk factor
- Mobitz type II or third-degree heart block
- Patchy uptake on dedicated cardiac positron-emission tomography
- Delayed enhancement on cardiac magnetic resonance (CMR) imaging
- Positive gallium uptake
- Defect on perfusion scintigraphy or SPECT scan
- T_2 prolongation on CMR

Possible

- Reduced left ventricular ejection fraction in the presence of other risk factors (eg, hypertension, diabetes mellitus)
- Atrial dysrhythmias

No consensus

- Frequent ectopia (>5% QRS complexes)
- Bundle-branch block
- Impaired right ventricular function with normal pulmonary vascular resistance
- Fragmented QRS or pathologic Q waves in two or more anatomically contiguous leads
- At least one abnormal signal-averaged electrocardiogram
- Interstitial fibrosis or monocyte infiltration

Expert-consensus recommendations on criteria for the diagnosis of cardiac sarcoidosis⁹⁰

1. Histological diagnosis from myocardial tissue cardiac sarcoidosis is performed in the presence of noncaseating granuloma on histological examination of myocardial tissue, with no alternative cause identified (including negative organismic stains if applicable)
2. Clinical diagnosis from invasive and noninvasive studies. It is probable that cardiac sarcoidosis is present if:
 - a) there is histological diagnosis of extracardiac sarcoidosis, and
 - b) one or more of the following is present:
 - corticosteroid-responsive and/or immunosuppressant-responsive cardiomyopathy or heart block
 - unexplained reduced left ventricular ejection fraction (<40%)
 - unexplained sustained (spontaneous or induced) ventricular tachycardia
 - Mobitz II second-degree heart block or third-degree heart block
 - patchy uptake on dedicated cardiac positron-emission tomography (in a pattern consistent with cardiac sarcoidosis)
 - late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance (in a pattern consistent with cardiac sarcoidosis)
 - positive gallium uptake (in a pattern consistent with cardiac sarcoidosis), and
 - c) other causes for cardiac manifestation(s) have been reasonably excluded

Birnie DH et al. Heart 2016;102(6):411-414

Al-Khofani K, et al. Therapeutics and Clinical Risk Management 2016;12:1623

Judson MA et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument. Sarc Vasc Diffuse Lung Dis 2014;31:19



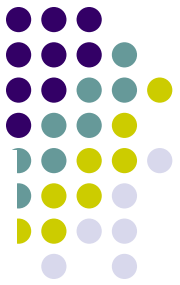
- **Nörosarkoidoz**

- **MR**
- **PET**
- BOS incelemeleri: ACE, CD4//CD8>5 (1/3 olguda BOS bulgusu olmayabilir)
- Nörofizyolojik çalışmalar

- **Olası nörosarkoidoz-** (klinik uyumlu, tetkikler destekliyor, infeksiyon, malignite dışlanmamış veya patolojik tanı yok)

- **Kuvvetle olası nörosarkoidoz-** (klinik uyumlu, tetkikler destekliyor, diğer olası tanıları dışlanmamış, başka organdan patolojik tanı +)

- **Kesin nörosarkoidoz-** (klinik uyumlu, diğer olası tanıları dışlanmamış, SSSden patolojik tanı +)



WASOG organ-assessment tool¹²⁶

Highly probable

Clinical syndrome consistent with granulomatous inflammation of the meninges, brain, ventricular (CSF) system, cranial nerves, pituitary gland, spinal cord, cerebral vasculature, or nerve roots plus

An abnormal MRI characteristic of neurosarcoidosis, defined as exhibiting abnormal enhancement following the administration of gadolinium or a CSF exam demonstrating inflammation

At least probable

Isolated facial palsy, negative MRI

Clinical syndrome consistent with granulomatous inflammation of the meninges, brain, ventricular (CSF) system, cranial nerves, pituitary gland, spinal cord, cerebral vasculature, or nerve roots, but without characteristic cMRI or CSF findings

Possible

Seizures, negative MRI

Cognitive decline, negative MRI

No consensus

Peripheral neuropathy involving large fibers (including axonal and demyelinating polyneuropathies and multiple mononeuropathies)

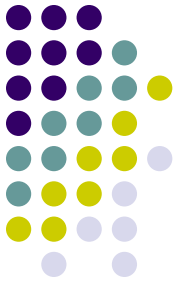
Cranial nerve palsies other than VII, negative MRI

Pleocytosis in the CSF

Low CSF glucose

Al-Khofani K, et al. Therapeutics and Clinical Risk Management 2016;12:1623

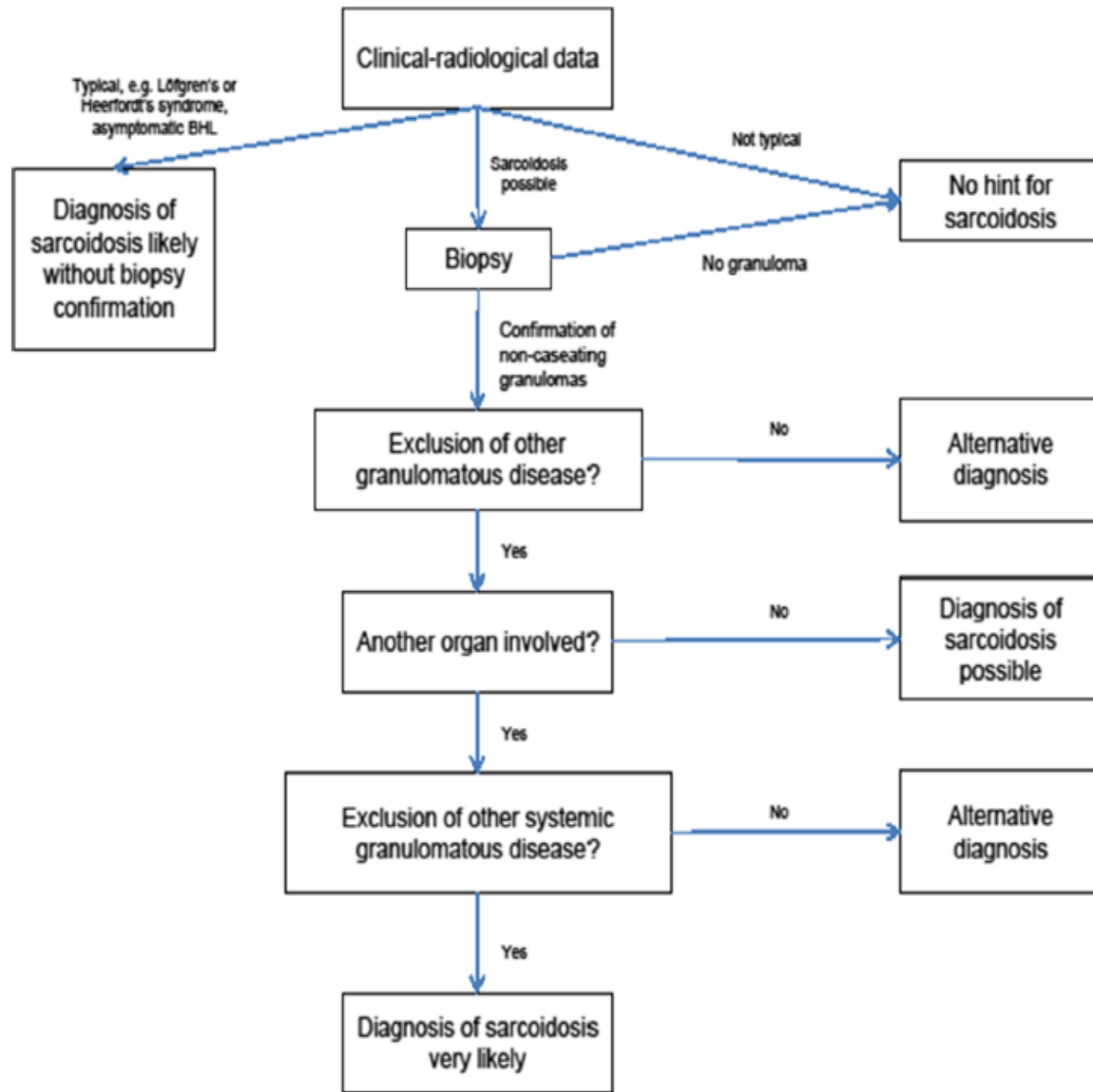
Judson MA et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument. Sarc Vasc Diffuse Lung Dis 2014;31:19

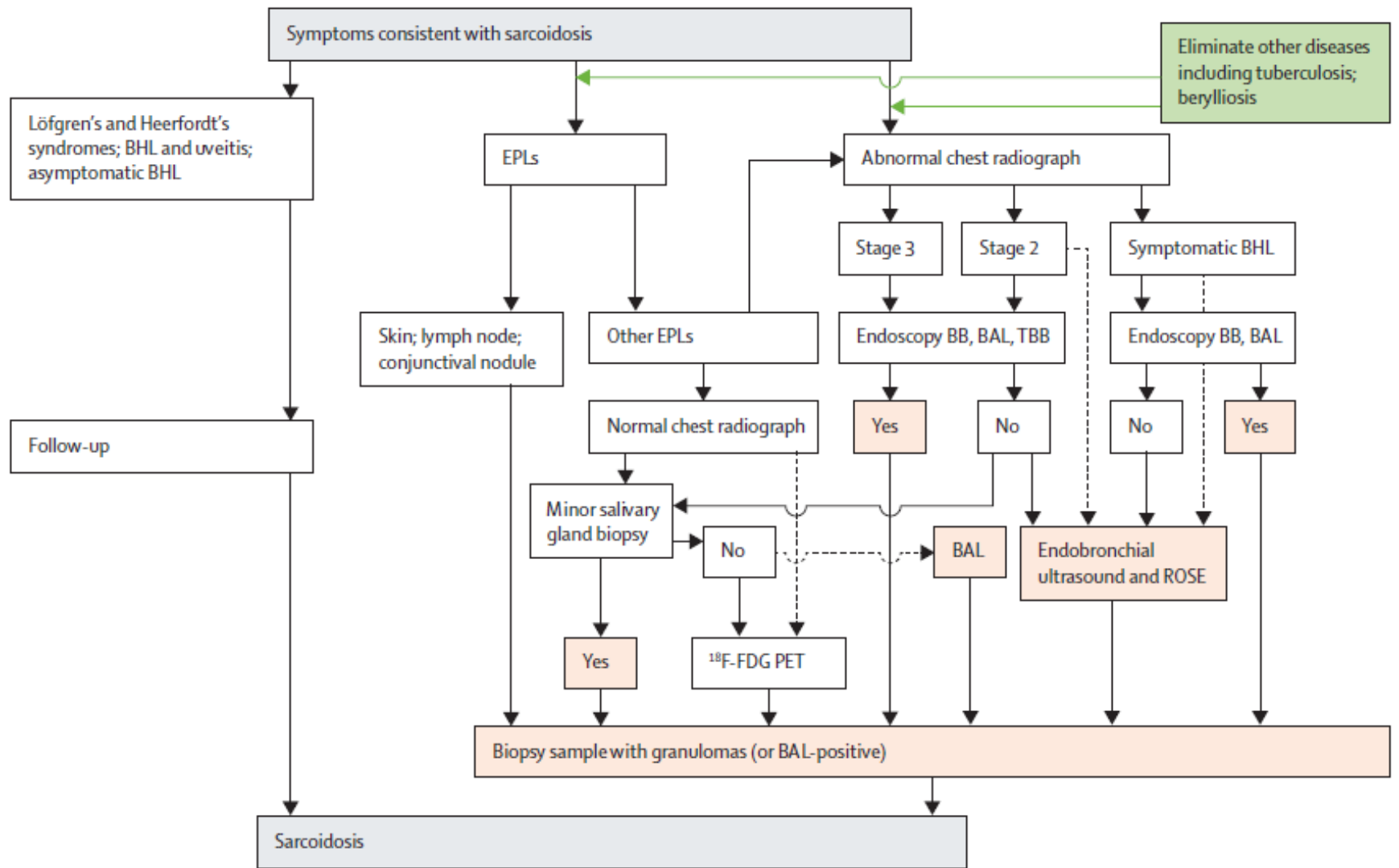


- Sarkoidozlu olgunun yönetiminde PET:
 - PET sarkoidozda inflamatuvar aktivitenin ve hastalık yaygınlığının belirlenmesinde duyarlı bir yöntemdir
 - Ancak sarkoidozlu hastalarda tanı ve tarama amaçlı **kullanılmamalıdır**

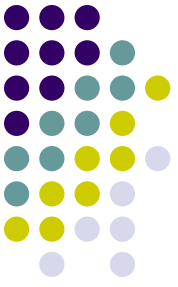


- PET yapılması önerilen durumlar:
 - Aktif kardiyak sarkoidoz
 - Radyolojik olarak fibrozis bulguları olan, aktif inflamasyonun serolojik bulguları bulunmayan; ilerleyici, ciddi semptomları olan olgular





Tedavi

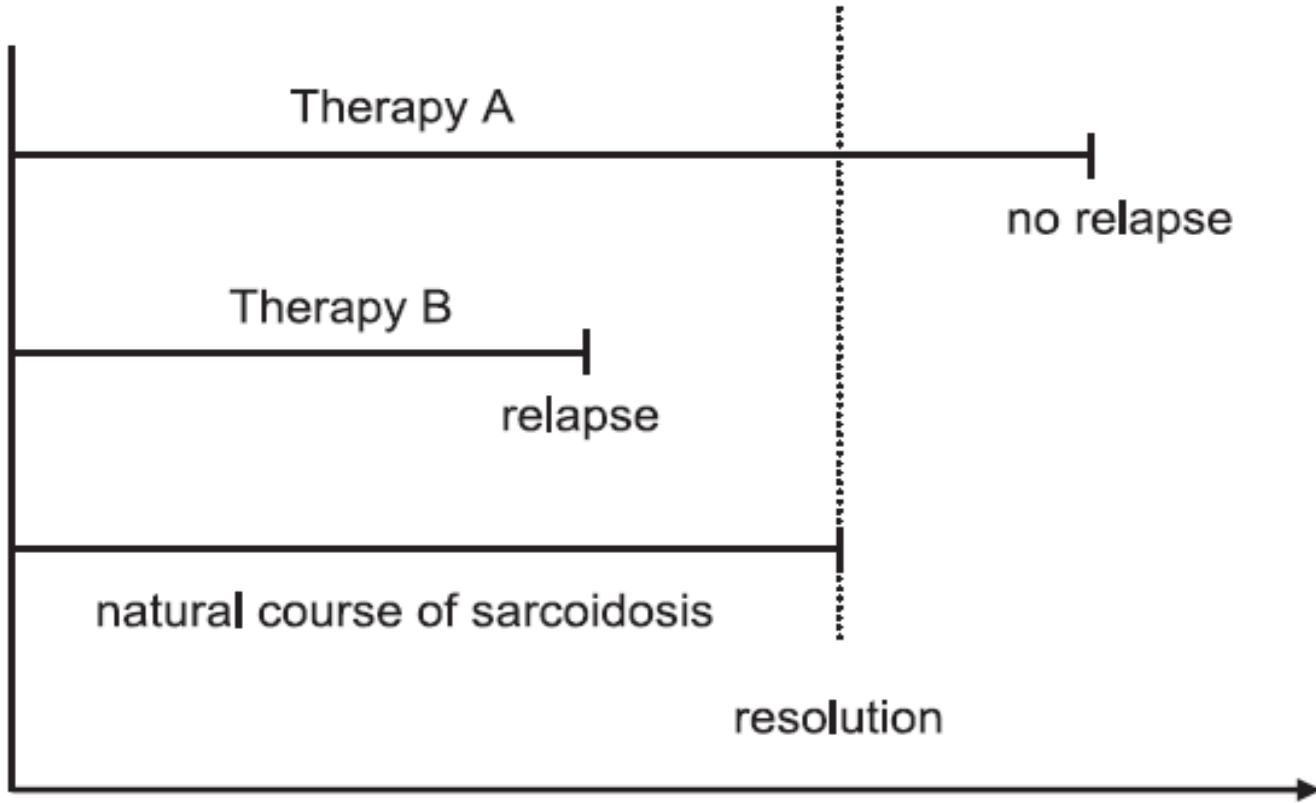


- Sarkoidozun kesin tedavisi yoktur
- Tedavi sadece granülomatöz süreci ve bunun klinik sonuçlarını düzeltir
- Tedavinin sarkoidozun prognozunu, fibrozis gelişimini değiştirip değiştirmediği konusu tartışmalıdır

Tedavi-İzlem



- Tedavi gerekip gerekmediği, tedavinin ne zaman ve nasıl uygulanacağı konusunda kesin kılavuzlar yoktur
- Hastaların %20-70'ine sistemik tedavi gerekir
- Olguların yarısında ilk 2 yılda, bir grubunda da ilk 5 yılda spontan iyileşme olur
 - Spontan iyileşen olgularda nüks nadirdir



Steroidin hastalığın doğal seyrini etkilediğini kanıtlayan net veriler yoktur.

Panselinas E, Judson MA Chest 2012;142:827-36



- Erken tedavi kararı için önemli endikasyonlar
 - Kardiyak, nörolojik, renal tutulum
 - Lokal tedaviye yanıt vermeyen göz tutulumu
 - Ciddi hiperkalsemi
- Hemen tedavi gerektiren bu endikasyonlar yoksa spontan iyileşme olasılığı nedeniyle yeni tanı alan olguları önce tedavisiz izlemek en uygun yaklaşımdır



- Sarkoidozlu olguların kontrol aralıkları ile ilgili standart öneriler yoktur. Genel yaklaşım:
 - 3-6 ayda bir klinik muayene, SFT, akciğer grafisi ile kontrol
 - Olgunun özelliğine, tedavi alıp almadığına göre takip sıklıkları ve kontrolde yapılacak tetkikler değişir
 - Tedavi verilen olgularda ilaç yan etkileri için de izlem gerekir



- Tedavisiz izlenen hastalarda olguların bir kısmında spontan düzelme olur; spontan iyileşen hastalarda nüks çok nadirdir
- İzlemde durumu bozulan hastalar için tedavi planlanır
- İzlemde durumu değişmeyen hastalarda izlemeye devam veya tedavi seçenekleri değerlendirilir



- Bazı durumlarda önce steroid dışı tedaviler denenebilir:
 - Artralji, eritema nodosum:NSAİİ
 - Yaygın deri lezyonları:hidroksiklorokin
 - Karaciğer:ursetodeoksikolik asit
- Uygun durumlarda lokal tedavi kullanılmalıdır:
 - Deri:lokal steroidler
 - Göz:steroidli göz damlaları, göz çevresine steroid enjeksiyonu
 - Öksürük, bronş aşırı duyarlılığı:inhale steroidler



- Sistemik tedavi gereken olgularda 20-40 mg/gün prednison başlanır
 - Genellikle bu dozda 1-3 ay devam edip, 5-10 mg idame dozuna azaltılır
 - Nüksü engellemek için 1 yıl kadar tedavi önerilir. Ancak:
 - Kronik hastalarda yıllarca düşük doz tedavi gerekebilir
 - Akut ve tedavi ile hızlı düzelen hastalarda 3-6 ay tedavi yetebilir



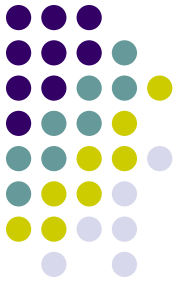
- Tedavi yanıtının izlenmesi
 - FVC
 - FEV1
 - DLCO
 - 6DYT
 - Akciğer grafisi
 - Yaşam kalitesi



- Semptomatik olgularda steroid tedavisinin kısa süreli olumlu etkileri var. Ancak uzun dönem etkisi ile ilgili net veriler yok.
- Tedavi alan olguların akciğer gr, FVC ve DLCO değerlerinde hafif bir artış gösterilmiş ama klinik önemi tartışmalı
- Kalıcı infiltrasyonu olan asemptomatik olgulara tedavi gerekip gerekmediği sorunu çözülememiştir



- Tedavide güçlükler:
 - Steroidin azaltılamadığı, steroid yan etkileri gözlenen hastalar
 - Steroide iyi yanıt vermeyen olgular
 - Nüks olgular



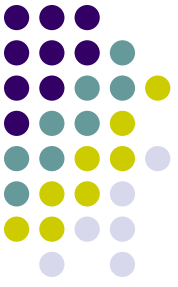
- Steroid yan etkileri
 - GIS yan etkileri
 - Endokrin yan etkileri
 - Sıvı elektrolit bozukluğu
 - Cilt yan etkileri
 - İştah artışı, kilo alımı
 - Metabolik yan etkiler-protein katabolizmasına bağlı negatif nitrojen dengesi
 - Kardiyovasküler yan etkiler
 - Miyopati, tendon rüptürü
 - Osteoporoz, femur başı, humerus başı nekrozu
 - Nöropsikiyatrik sorunlar
 - Göz (glokom, katarakt, santral seröz retinopati)
 - Bağışıklık baskılanması
 -



- Steroid yan etkileri açısından yakın izlem
- Diyet
- PPI, proton pompa inhibitörü
- Enfeksiyonlu bireylerden uzak tutulması
- Latent tb enfeksiyonu açısından değerlendirme
- Kas korumaya yönelik egzersiz programı
- Gelişen komplikasyonları tedavisi (DM tedavisi, osteoporoz tedavisi)
- Kalsiyum, D vitamini desteği???
- Ciddi yan etki varlığında tedaviniz doz azaltılarak kesilmesi



- Tedavi azaltıldıktan veya kesildikten sonra hastalık nüksü – sarkoidozun akut alevlenmesi:
 - Solunum fonksiyonlarında düşme
 - Solunum yakınmalarında artma
 - Hastalığın aktivitesi gösteren biyo-belirteçlerde artış
 - Steroidi artırma veya yeniden başlama gereksinimi
 - Solunum belirtileri ve fonksiyon bozukluğunu açıklayabilecek diğer nedenlerin dışlanması



Nüks sarkoidozun ayırıcı tanısı:

- Bronşektazi
- İnfeksiyonlar
- Sarkoidoza bağlı inaktif fibrozis
- İskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği vb sarkoidoz dışı kalp sorunları
- Obezite
- Steroid myopatisi
- Psikojenik dispne
- Pulmoner hipertansiyon



- Hastalık nüks ettiğinde yeniden tedavi başlama veya tedavi yoğunluğunu artırma kararı verirken dikkat edilecek ilkeler, ilk tedavi başlangıcındaki ilkelerle aynıdır



- Prednizon 20-40 mg
 - Tedavisi kesildikten sonra nüks eden bir olguda yeni tedavi başlar gibi plan yapılır
 - Nüks sonrası 20 mg ile tedaviye başlanan bir grupta 3 hafta içinde spirometrik ölçümlerin bazal değerlere döndüğü ve solunum semptomlarında belirgin düzelme olduğu görülmüştür.
 - Tedavi alırken steroid azaltma sırasında nüks olanlarda 20 mg doza çıkmak, hatta dozu nüksün görülmediği en düşük doza artırmak etkin olur



- Steroid dozu azaltılamıyorsa,
- steroide ait ciddi yan etkiler varsa,
- steroide karşın etkin düzelme sağlanamıyorsa,dirençli sarkoidoz söz konusuysa
steroid seçeneği olan ilaçlar gündeme gelmelidir.



- Steroid seçeneği olarak kabul edilen ilaçlar, nüks sarkoidoz tedavisinde tek başına çok etkili değildir
- Bu ilaçlar steroid dozunun azaltılmasına yardımcı olur
- Bunların çoğunluğunun maksimum etkinliğinin ortaya çıkması için 3-9 ay gerekir



- Nüks sarkoidoz tedavisinde ikincil ilaçların eklenmesi düşünülüyorsa tedaviye steroidle birlikte başlanmalı, (veya kullanılan steroide eklenmeli)
- bu grup ilaçlardan biri eklendikten sonra steroid yavaş yavaş azaltılmalıdır.



- Tedaviye dirençli olgularda da diğer seçenekler gündeme gelmelidir
 - Etkin tedaviye karşın ilerleyen hastalık dirençli hastalık olarak kabul edilir
 - Etkin tedavi protokolü? - Tedavi dirençli kabul etmek için gereken doz ve süre?



- **Dirençli akciğer sarkoidozu tanımlaması için önerilen kriterler** (KorstenP, Strohmayer K, Baughman RP, Sweiss NJ. Clin Pulm Med 2016;23:67-74)

- 1-3 ay 20-40 mg başlangıç dozu sonrası, en az 3 aydır, günde en az 10 mg steroide karşın ilerleyen akciğer hastalığı, ve yetersiz yanıt veya yan etki nedeniyle ek tedavi gereksinimi
- Tedavinin ilerleyen akciğer bulguları nedeniyle yaşam kalitesinin bozulması üzerine başlanması

Tedaviye dirençli hastalık diyebilmek için her iki kriter karşılanmalı ve PAH, kalp tutulumu, infeksiyon gibi diğer nedenler dışlanmalıdır



TABLE 1. Clinical, Functional, Laboratory, and Imaging Features Associated With Refractory Pulmonary Sarcoidosis

Test	Finding	Comments
Clinical findings	Persisting/worsening dyspnea or cough despite treatment Rarely chest pain, wheezing, hemoptysis	Exclude fatigue, infection, and pulmonary hypertension as causes of worsening symptoms
Noninvasive tests	Decline of FVC of $\geq 5\%$ Lack of improvement of 6MWD	Limited data in sarcoidosis Influenced by multiple factors
Biomarkers	Lack of decline of ACE and/or sIL2-R	Only useful when elevated at baseline Serial measurements necessary
Computed tomography	Lack of improvement/progression from reversible to irreversible findings Potentially reversible findings: micronodules, nodules, peribronchovascular thickening Irreversible findings: architectural distortion, bronchial distortion, honeycombing, bullae	Trial of intensified treatment warranted If extensive fibrosis is seen on CT, consider FDG-PET, assess for complications and treat
^{18}F -PET-CT	Search for sites of active inflammation	Consider more intensified immunosuppressive therapy

•(KorstenP, Strohmayer K, Baughman RP, Swiss NJ. Clin Pulm Med 2016;23:67-74)



DIAGNOSTIC APPROACH

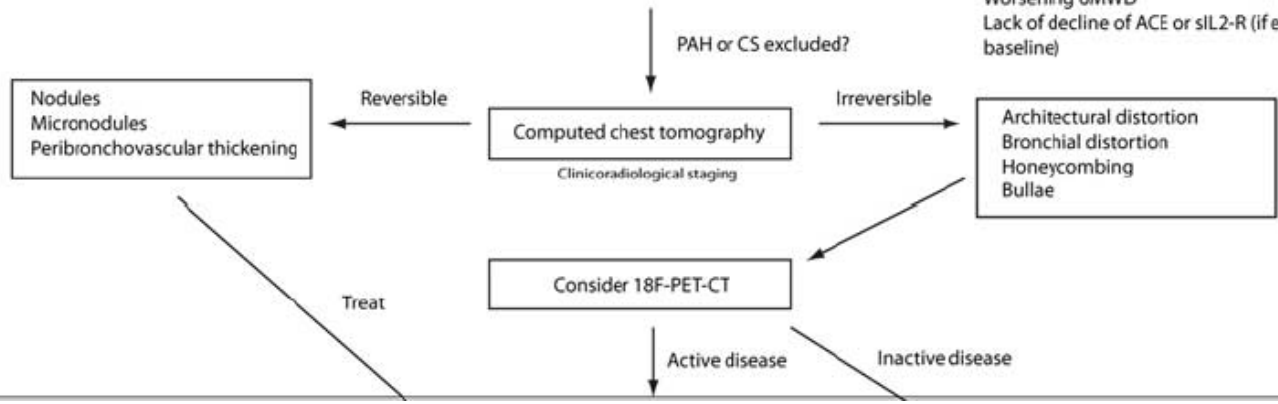
Refractory pulmonary sarcoidosis

Criteria:
(1) Progressive pulmonary disease despite GC treatment (at least 10 mg/d for at least 3 month after initial dosage of 20-40 mg/d) and need for a second line agent due to lack of efficacy, drug toxicity or intolerability?

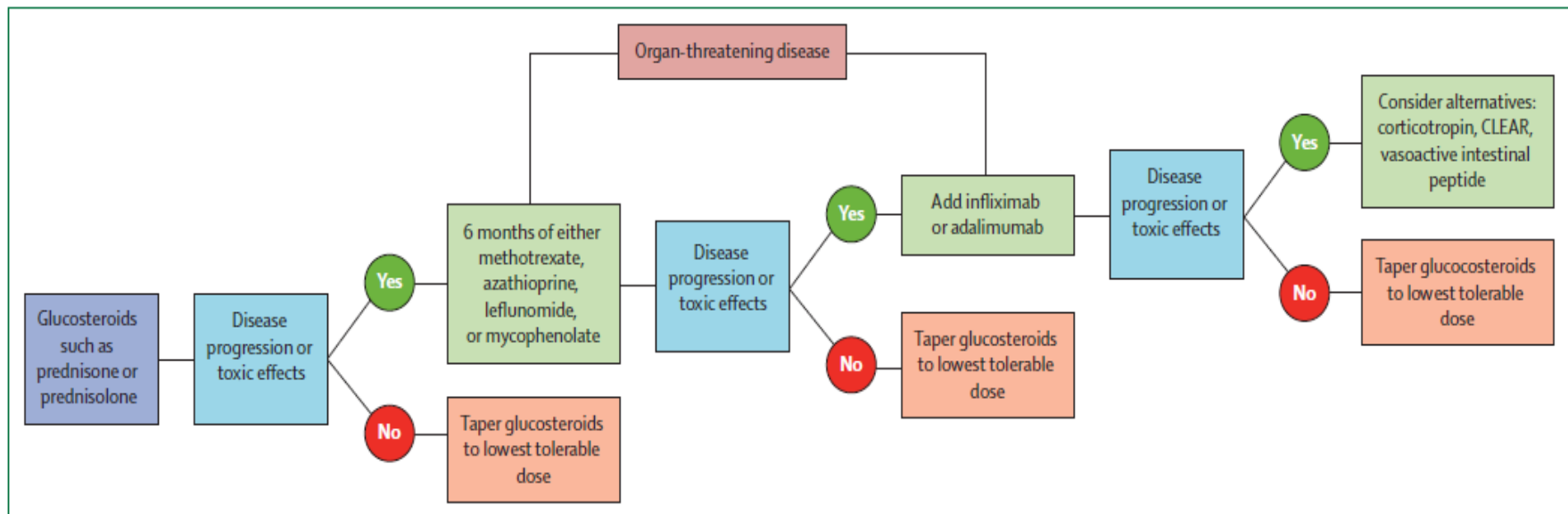
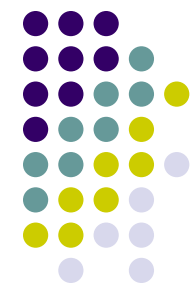
(2) Treatment started for impaired QoL due to pulmonary symptoms and/or additional disease manifestations?

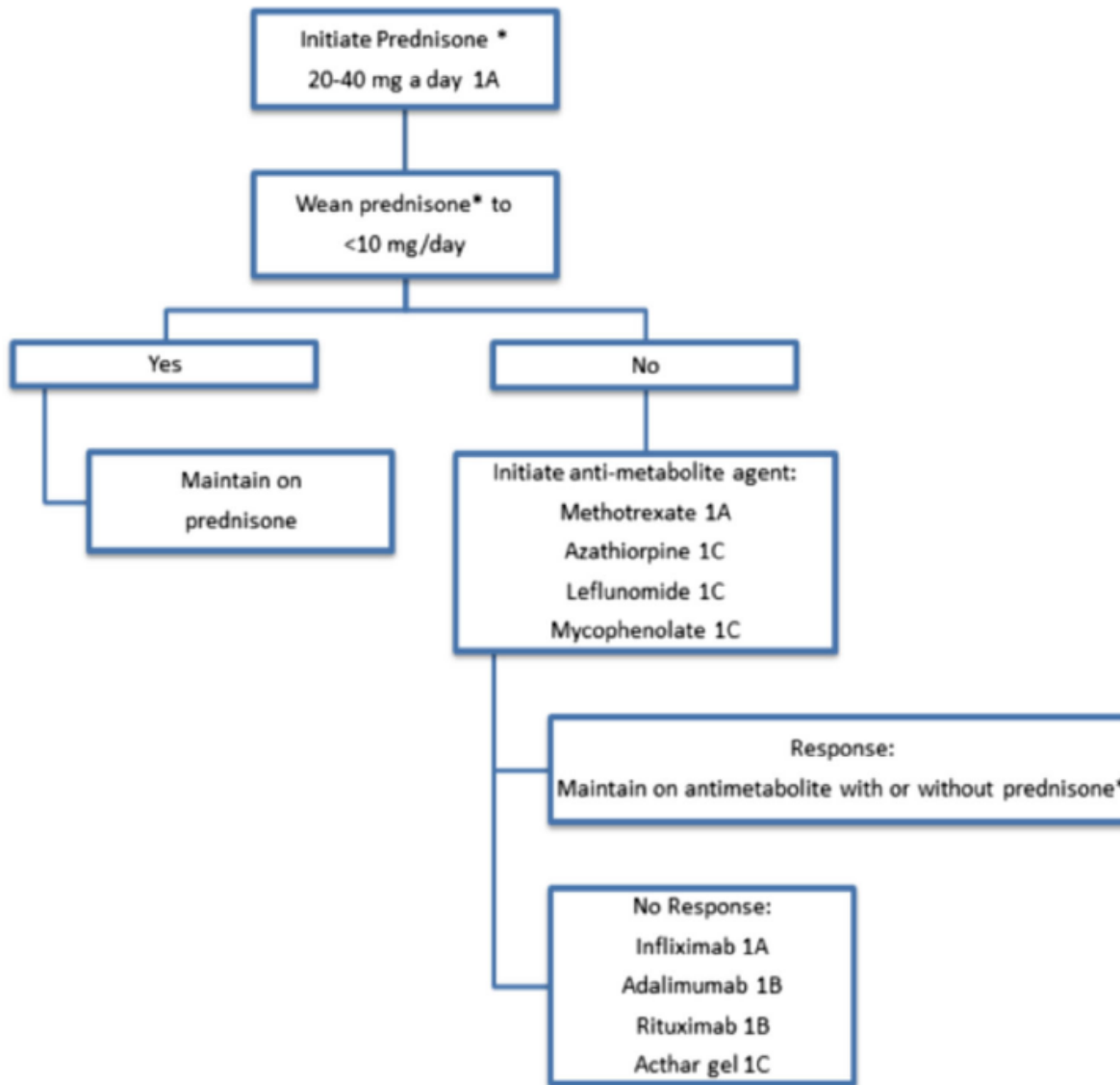
(1) AND (2) fulfilled?

Progressive disease:
Persistent/worsening dyspnea/cough
FVC decline of $\geq 5\%$
Worsening 6MWD
Lack of decline of ACE or sIL2-R (if elevated at baseline)



(KorstenP, Strohmayer K, Baughman RP, Swiss NJ. Clin Pulm Med 2016;23:67-74)







Refractory pulmonary sarcoidosis

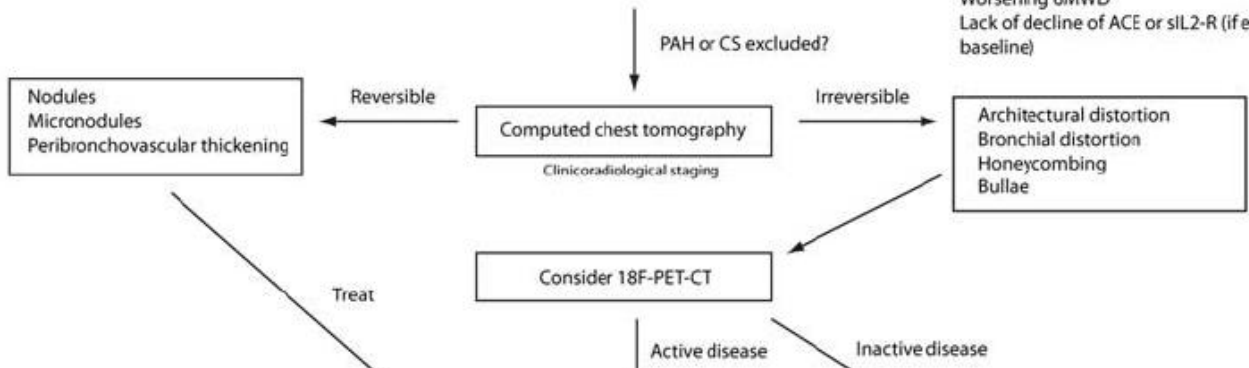
Criteria:

- (1) Progressive pulmonary disease despite GC treatment (at least 10 mg/d for at least 3 month after initial dosage of 20-40 mg/d) and need for a second line agent due to lack of efficacy, drug toxicity or intolerability?
- (2) Treatment started for impaired QoL due to pulmonary symptoms and/or additional disease manifestations?

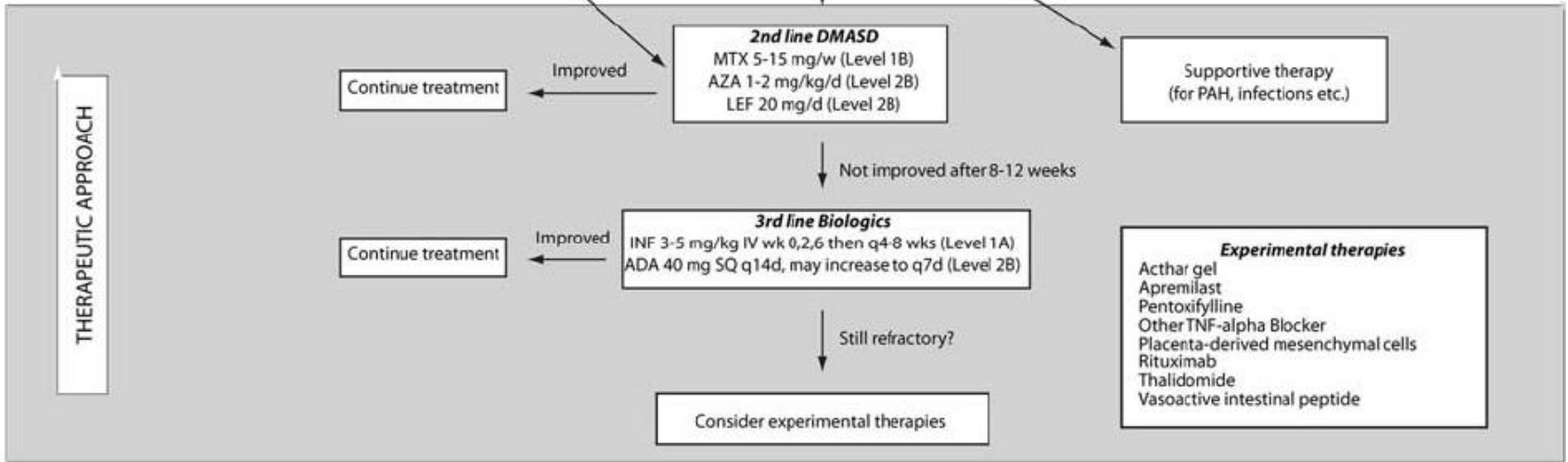
(1) AND (2) fulfilled?

Progressive disease:
 Persistent/worsening dyspnea/cough
 FVC decline of $\geq 5\%$
 Worsening 6MWD
 Lack of decline of ACE or sIL2-R (if elevated at baseline)

DIAGNOSTIC APPROACH



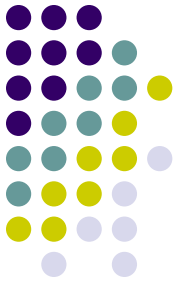
THERAPEUTIC APPROACH





- İkinci sıra ilaçlar

- Metotreksat – 5-15 mg/hafta
- Azatioprin – 100 -150mg/gün (2mg/kg)
- Leflunamid – 10 – 20 mg/gün
- Mikofenolat mofetil – 1000-3000mg/gün
- Siklofosfamid – 1-2mg/kg/gün veya 0.75-1g/ay
- Hidroksiklorokin – 5-7mg/kg



- Üçüncü sıra ilaçlar – biyolojik ajanlar
 - AntiTNF ajanlar
 - İnfliximab
 - Adalumimab



- **Deneyisel tedaviler** (biyolojik ajanlar ve diđerleri)
 - Acthar gel
 - Diğer anti-TNF ajanlar (Golimumab)
 - Rituximab
 - Ustekinumab – anti-IL-12/IL-23
 - Anakinra – IL-1 reseptör antagonist
 - Canakinumab – monoklonal IL-1 β antikoru
 - CLEAR
 - Apremilast
 - Roflumilast
 - Vazoaktif intestinal peptid
 - Nikotin
 - Antifibrotik ajanlar
 - Mezankimal kök hücre
 - Somatostatin reseptör aracılıklı tedavi yaklaşımı
 -



İkinci sıra ilaçlar

- **Sarkoidozda MTX kullanımını için WASOG önerileri** (Cremers JP, et al. Curr Opin Pulm Med 2013;19:545-61)
 - Sarkoidozda MTX endikasyonu steroide dirençli olgularda 2. sıra ilaç olarak; steroid yan etkisi çıkanlarda steroid sparing ajan olarak; çok nadir özel durumlarda steroid+MTX tedavisi şeklinde ilk sıra ilaç olarak kullanılabilir
 - Önerilen başlangıç dozu 5-15 mg/hafta
 - Haftada bir en az 5 mg veya günde 1mg folik asit eklenmelidir
 - MTX başlamadan önce yapılması gereken tetkikler: KCFT, tam kan, kreatinin, gerekli durumlarda HIV, hepatit B/C serolojisi, tüberküloz açısından IGRA testi
 - Tedaviden önce sarkoidoz dışı karaciğer, böbrek hastalığı, kemik iliği baskılanması, akut-kronik infeksiyonlar gibi kontrendikasyonlar dikkate alınmalıdır



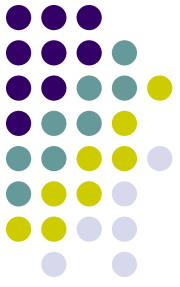
İkinci sıra ilaçlar

- **Sarkoidozda MTX kullanımı için WASOG önerileri** (Cremers JP, et al. Curr Opin Pulm Med 2013;19:545-61)
 - MTX başlarken veya doz artırırken stabil doza ulaşana kadar her 3-6 haftada bir, ardından 1-3 ayda bir ALT, AST, kreatinin, tam kan kontrol edilmeli; stabilizasyon sonrası 6 ayda bir kontrol yapılabilir
 - GIS yan etkileri olursa doz 12 saat arayla bölünebilir. Sorun devam ederse parenteral uygulama veya başka bir immünsüpresif düşünülebilir
 - ALT/AST yükselirse doz azaltma, ilacın bırakılması, karaciğer biyopsisi düşünülmelidir
 - Kabul edilebilir güvenlik profili nedeniyle uzun süre kullanılabilir
 - Gebelikte ve emzirme döneminde kullanılamaz; gebelik planlanıyorsa erkek veya kadın hastada en az 3 ay öncesinden ilaç kesilmelidir



İkinci sıra ilaçlar

- **Azatioprin** etkinliği MTX ile benzer. Azatioprin ile daha fazla enfeksiyon gözlenmiş
 - KCFT üzerine etkisi MTX dan daha az semptomatik kc sarkoidozunda seçilebilir
- **Leflunamid**in steroid sparing etkisi gösterilmiş
 - Tek başına steroidin yanında veya MTX ile kombine kullanılabilir
 - Böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda dikkat edilmeli
- **Mikofenolat mofetil** ile fazla veri yok. Dirençli üveitte, ağır deri lezyonlarında, böbrek sarkoidozunda olumlu sonuçlar bildirilmiş. SFT yi düzeltmemiş ama bazı hastalarda steroid sparing etki gözlenmiş
 - Böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda dikkat edilmeli



- Hidroksiklorokin deri, eklem tutulumları, hiperkalsiüri, hiperkalsemide yeri var. Akciğer tutulumunda yeterli veri yok. Bir çalışmada klorokin ile idame tedavisi SFT bozulma hızını ve nüks oranlarını azaltmış



Üçüncü sıra ilaçlar-biyolojik ajanlar

- Anti TNF ajanlar
 - **Infliximab**
 - **Adalimumab**
 - Etanercept
 - Golimumab

Etanercept – farklı bulgular için olumlu sonuç veren olgu sunuları(mononöritis multiplexli bir olgu) olsa da progresif akciğer sarkoidozunda etkisizlik nedeniyle çalışma erken sonlandırılmış

Golimumab ile cilt ve akciğer sarkoidozunda yapılan çalışmada FVC de düzelme sağlanmamış, bazı deri bulgularında düzelme olmuş, ama istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış



● İnfliximab

- Sarkoidozda en iyi çalışılmış biyolojik ajan
- Çok sayıda olgu sunusu, retrospektif çalışmalar ve çift kör plasebo kontrollü randomize klinik çalışmalar var
 - Çalışmalarda steroid tedavisine karşın ilerleyici olgularda FVC ve radyolojide veya sadece FVC de düzelme sağlamış
 - Akciğer dışı sarkoidoz için de olumlu sonuçlar var



- İnfliximab (1A öneri)

- Endikasyon

- Steroid ve antimetabolitlerle tedavi başarısızlığı
- Akciğer görüntülemesi kötüleşen veya PET pozitif, solunum fonksiyonları bozuk kronik akciğer sarkoidozu olgusu
- Ağır lupus pernio
- Hastalık aktivitesi devam eden nörosarkoidoz
- Hastalık aktivitesi devam eden kardiyak sarkoidoz

- Doz: 3-5 mg/kg iv 0, 2, 6. haftalar, ardından 4 (8) haftada bir

- PET aktivitesi, crp yüksekliği, radyolojik retikülonodüler paterni olan hastalarda infliximaba yanıt daha iyi. Günde 20 mg veya daha fazla steroid alan hastalarda infliximab eklenmesinin plaseboya üstünlüğü yok.



- İnfliximab tedavisi öncesi ve tedavi sırasında yapılması gerekenler

WASOG önerileri (Drent et al. Sarc Vasc Diffuse Lund Dis 2014;31:91-107)

- Enfeksiyon taraması
 - Aktif veya latent tb enfeksiyonu
 - Aktif bakteriyel, viral, fungal veya oportunistik enfeksiyonlar
 - NYHA sınıflamasına göre sınıf III veya IV kalp yetmezliği
 - Malignite



● İnfliximab

- Gebelikte, emzirme döneminde kullanılmaz, gebelik planlayan kadın hastada 3 ay önceden kesilmelidir
- İlaça karşı antikor gelişimini engellemek için düşük doz MTX veya steroidle kombine etmek uygun olur
- Her uygulama öncesinde araya giren enfeksiyonların dışlanması gerekir
- Canlı aşular uygulanmaz; influenza, pnömokok, hepatit aşuları düşünülmelidir



● İnfliximab

● İlacın kesilmesi

- Ciddi yan etki, 3-6 aylık uygulamada etkisizlik, en az 6-12 aylık uygulamada stabil hastalık veya ilaca karşı antikor gelişimi nedeniyle ortaya çıkan ikincil etkisizlik durumlarında ilacın kesilmesi düşünülmelidir
- İlaç kesilirken doz aralıkları açılarak sonunda bırakılır
 - 3 doz 5 haftada bir
 - 3 doz 6 haftada bir
 - 3 doz 8 haftada bir
 - 3 doz 12 haftada bir, ardından bırakılır



- Adalumimab (2B öneri)
 - İnfliximab kadar fazla veri olmasa da üveit, deri lezyonları ve kronik akciğer sarkoidozunda olumlu sonuçlar var
 - İnfliximab ile allerji olduğunda iyi bir seçenek
 - Tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki taramalar, genel yaklaşım infliximab ile benzer
 - Haftada veya 2 haftada bir 40 mg sc
 - WASOG önerisi (Drent et al. Sarc Vasc Diffuse Lung Dis 2014;31:91-107)
 - 0. haftada 80-160 mg, 1. hafta 40 mg, sonra haftada bir 40 mg sc (idame dozu hastalık aktivitesine göre değişebilir)



- Adalumimab

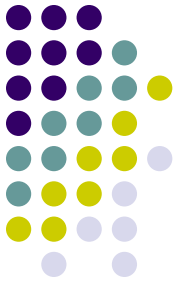
- Klinik olarak stabil ve inaktif hastalıkta doz araları açılarak ilaç kesilir
 - 3 ay 10 günde bir
 - 3 ay 2 haftada bir



- Anti TNF ilaçlarla tedavi süresi bilinmiyor
- Tedavinin 1 yıldan önce kesildiği durumlarda %50 den fazla oranda nüks riski var
- Pek çok hasta yıllarca ilaç kullanıyor
- Kesilme şekli ile ilgili doz aralarını açarak ilacı bırakma programını destekleyen klinik çalışma yok



- Gelecekte hedef odaklı antiTNF tedavisi-kişiyeye özel uygulama söz konusu olabilir
 - Ağır, dirençli sarkoidozu olan olgularda PET ile antiTNF tedaviden yaralanacak olguları veya ilaç kesildiğinde nüks olasılığı yüksek olanları belirlemek
 - Farmakogenetik çalışmalar
 - $TNF\alpha$ Gly308Ala polimorfizmi infliximaba yanıt olasılığının öngörülmesini sağlayabilir (Wijnen PA,et al. Eur Respir J 2014; 43:1730-39)



- Sarkoidozda eşlik eden komplikasyonların tedavisi
 - Yorgunluk
 - Pulmoner hipertansiyon
 - Bronşektazi
 - Miçetoma – hemoptizi
 - Organ yetmezliği



- Sarkoidoz ilişkili yorgunluk tedavisi
 - Nörostimulanlar
 - D-metilfenidat
 - Armadofinil
 - Anti TNF ajanlar
 - Düşük doz naltrexon???



- Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon tedavisi
 - Gerekiyorsa oksijen desteği
 - Eşlik eden sorunların tedavisi
 - PH doğrudan aktif sarkoidozla ilişkili ise veya büyük lenf nodlarının pulmoner artere basısı söz konusuysa steroid verilebilir. Bunun dışında steroidden kaçınılmalıdır
 - Pulmoner vazodilatör tedaviden yararlanan olgular olabilir. Bazı durumlarda denenebilir.
 - PAH tedavisi kısa dönemde hemodinamik düzelme sağlasa da egzersiz kapasitesini artırmıyor. Sarkoidozda PH gelişmesi kötü prognoz göstergesidir

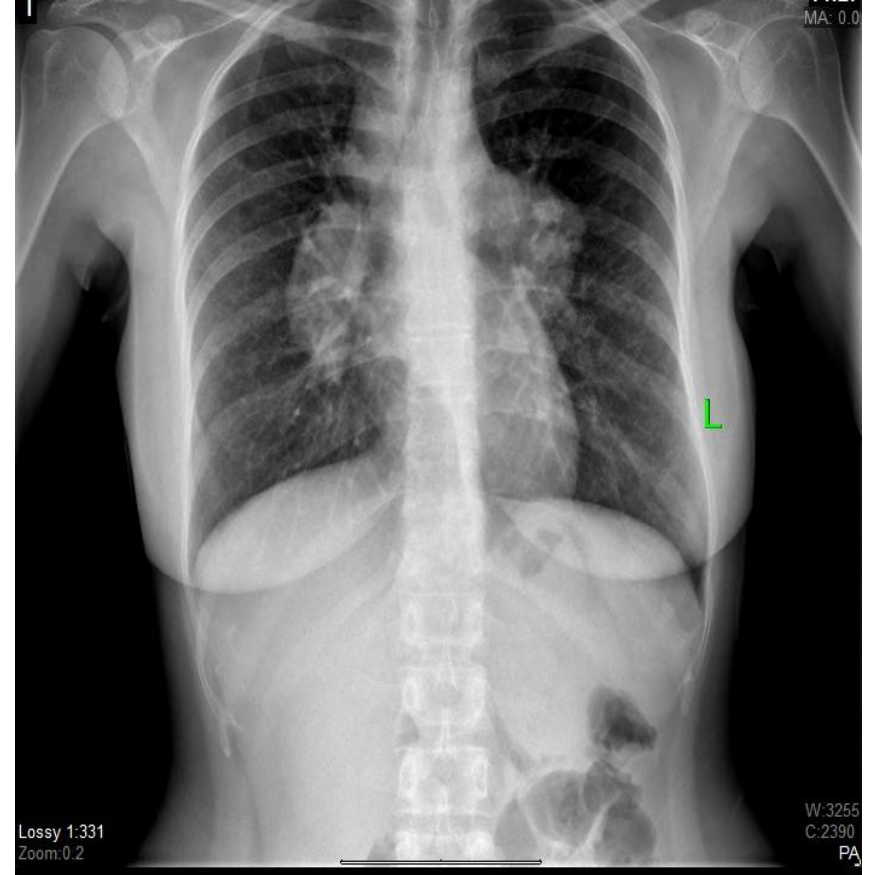


- Son dönem fibrozis gelişmiş olgularda akciğer nakli gündeme gelir.
- Sarkoidozda akciğer nakli endikasyonları
 - NYHA fonksiyonel sınıf 3 ve 4 ve aşağıdakilerden herhangi biri
 - İstirahatte hipoksemi
 - Pulmoner hipertansiyon
 - Sağ atrial basıncın yüksek olması (>15mmHg)

Ortalama $PAB_{\geq 35}$, $SAB > 15$ olanlarda bekleme listesinde mortalite yüksek



- 25 yaşında kadın hasta
 - 2 aydır kuru öksürük, zaman zaman batıcı sırt ve göğüs ağrısı
 - FM:normal
 - Kan tablosu normal
ESR:32 mm/saat

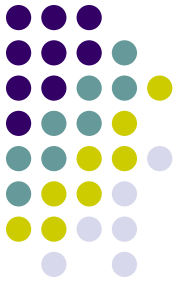




- Semptomlu, bilateral hiler LAP olgusu doku tanısı gerekir
 - Hastaya EBUS-TBNA yapıldı. Sonuç: nonnekrotizan granülomatöz iltihap
 - Kan biyokimyası: normal
 - PPD:0 mm
 - SFT:normal
 - 24 saatlik idrar kalsiyumu: normal
 - EKG:normal
 - Göz: sarkoidoz tutulumu yok



- Hasta fonksiyonel olarak normal, inatçı, kuru öksürük yakınması var.
 - Öncelikle inhaler steroid denenebilir



- 39yaşında kadın hasta
 - Ateş, öksürük, nefes darlığı
 - Antibiyotik tedavisine yanıt yok
 - FM normal sınırlarda



ANK.UNI.CEB.GOGUS HST.

Current

11-12-2012

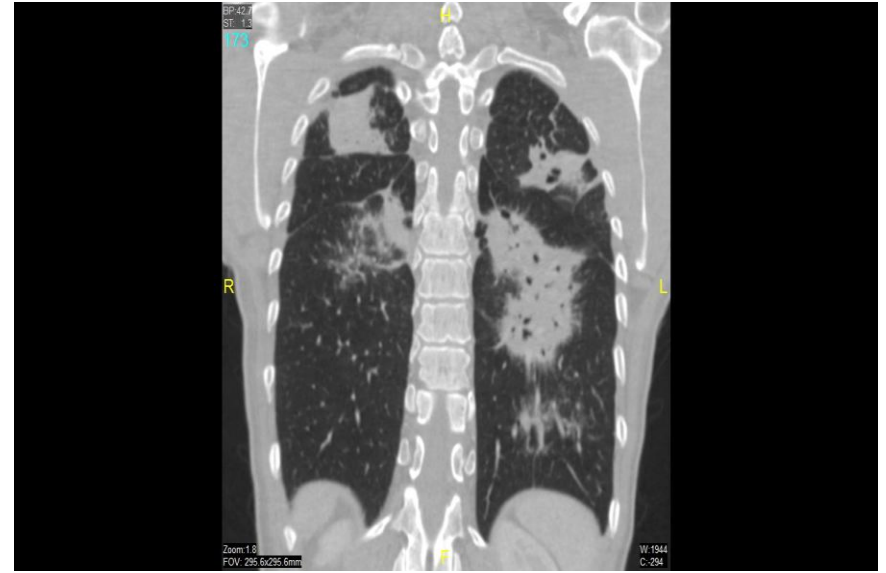
10:16

1001



Zoom:0.4

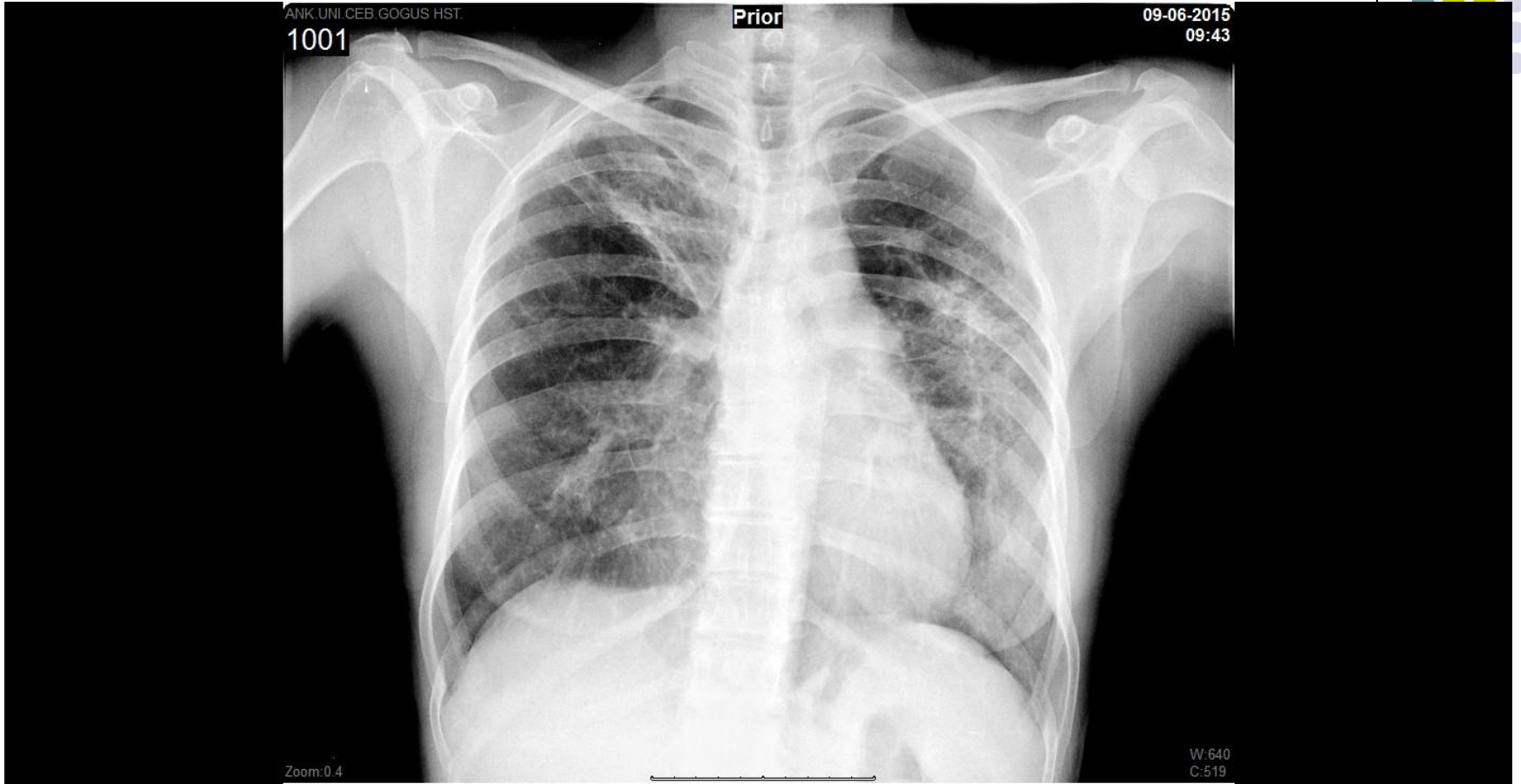
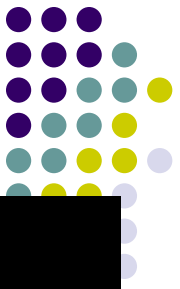
W:806
C:489



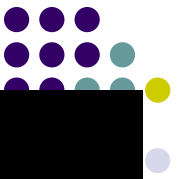
Toraks BT- mediastinal, hiler LAP, parankimde düzensiz infiltrasyonlar



- EBUS: nonnekrotizan granülomatöz iltihap
- SFT: restriktif deęişiklikler
- Ciddi semptomlu, fonksiyonel bozukluğu olan hasta
 - Steroid başlandı
 - Klinik ve fonksiyonel yanıt alındı



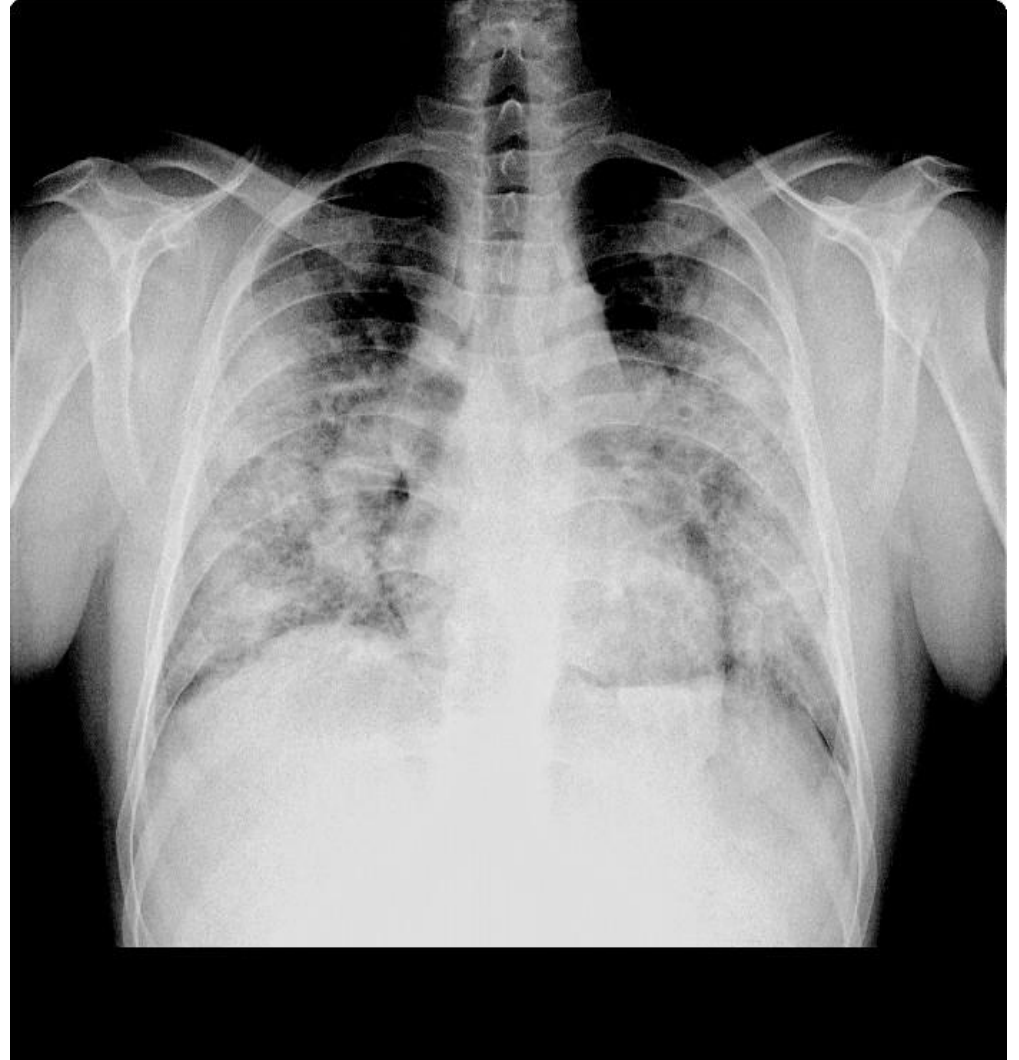
Kontrol BT- infiltrasyonlarda, LAP lerde belirgin gerileme, kistik deęişikliklerde artma

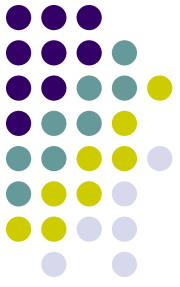


33 y erkek hasta
Dirençli sarkoidoz olgusu
-Akciğer tutulumu,
hiperkalsiüri,
tekrarlayan böbrek taşı,
kardiyak tutulum, optik nörit
atakları

Tedavi

- steroid
- metotrexat
- azatioprin
- siklofosfamid
- mikofenolat mofetil
- pulse steroid
- infliximab
- adalumimab
- rituximab



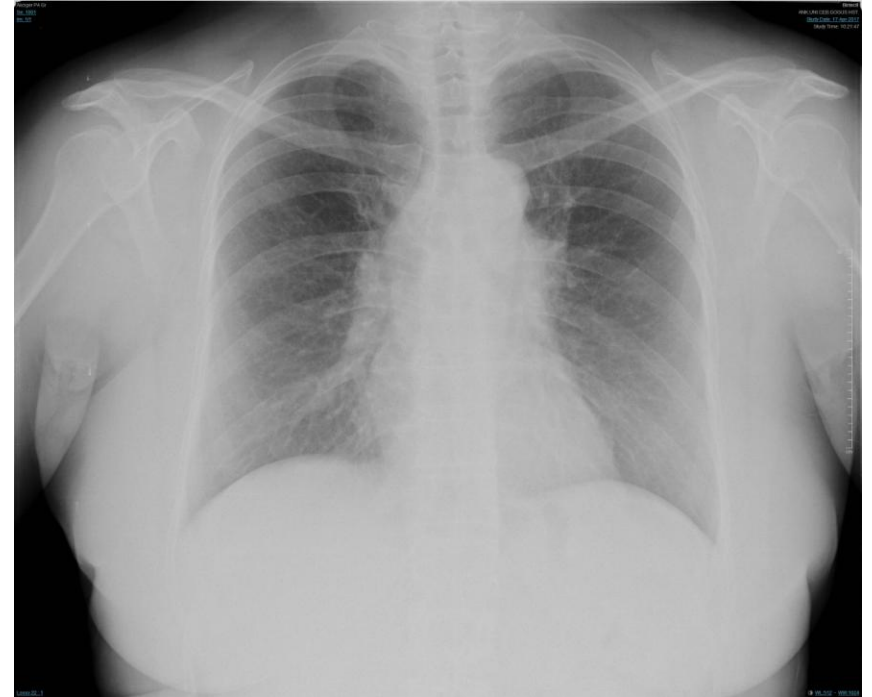


- 31 y erkek hasta
 - 2007 de sarkoidoz tanısı ile 1,5 yıl steroid kullanmış
 - Tedavi kesildikten 2 yıl sonra nüks olmuş
 - Organ fonksiyonları iyi
 - Kuru öksürük için bir dönem inhaler steroid kullanmış
 - Şubat 2016 da epileptik nöbet geçirmiş
 - Kraniyal MR: sağ pariyetal bölgede yamalı hiperintens alanlar
 - Steroid başlandı, belirgin yanıt alındı





- 55 yaşında kadın hasta
 - 2011 de başka bir merkezde sarkoidoz tansı almış
 - 2013 de hiperkalsemi nedeniyle bir romatolog tarafından 6 ay steroid+MTX verilmiş
 - 2016 da kendiliğinden D vit desteği kullanmış. Ciddi hiperkalsemi ile 9 ay steroid kullanmış





- Aralık 2016 da steroidi kesildikten 2 ay sonra hastanemize başvurdu
 - El parmakları, ayak bilekleri ve topuklarda ağrı yakınması vardı. SFT, kan değerleri, 24 saatlik idrar kalsiyumu normaldi.
 - Göz konsültasyonu, görme alanı kontrolü sonrası hidroklorokin başlandı
 - Ağrı yakınması düzeldi



- Kliniğimize ilk başvurusundan 4 ay sonra ayaklarda uyuşma yürüme güçlüğü ile başvurdu.
 - Nöroloji konsültasyonu, ENMG – GBS ile uyumlu
 - Nöroloji öncelikle GBS tanısıyla IVIG önerdi. IVIG tedavisine yanıt alınmadı
 - Pulse steroid ile dramatik yanıt; idame steroidin yanı sıra mikofenolat mofetil uygulandı



- 32 y erkek
 - 2009 yılında sarkoidoz tanısı almış
 - Deri
 - Akciğer tutulumu
 - hiperkalsiüri
 - 1 yıl süreyle steroid kullanmış, kesilmiş. Steroid kullanırken deri lezyonları kısmen gerilemiş, tam kaybolmamış

