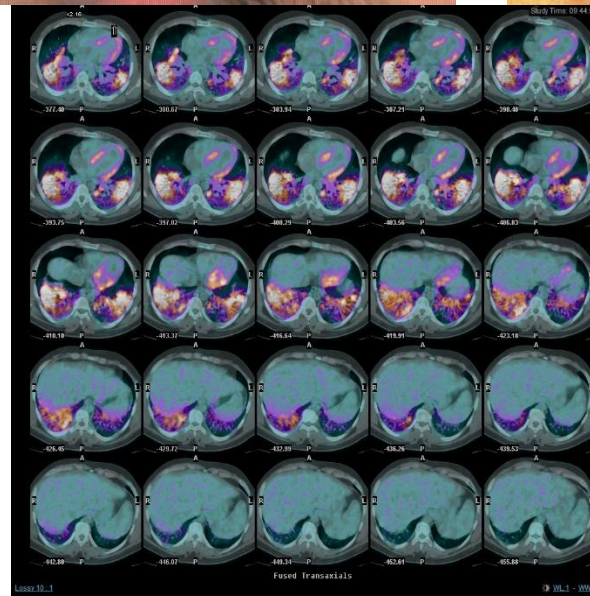
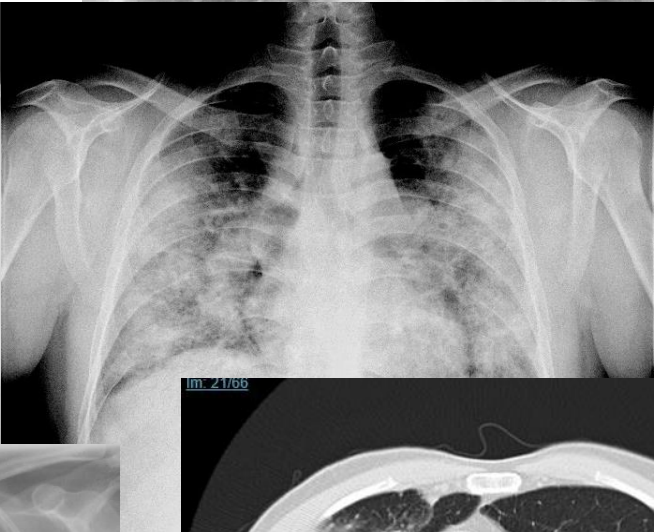
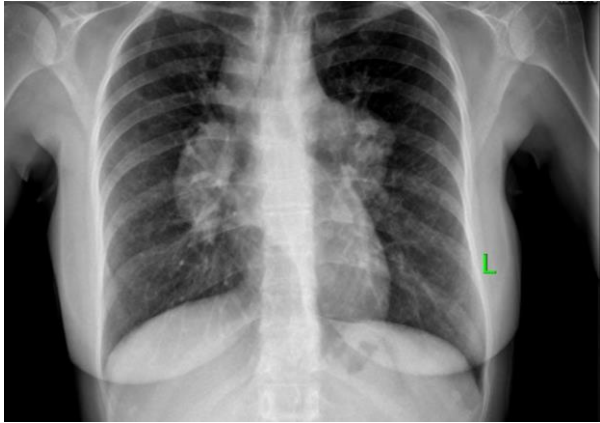


# Rehberler Eşliğinde Sarkoidoz


Özlem Özdemir Kumbasar

- Sarkoidoz multisistem, kronik granülomatöz bir hastalıktır.
- Çok farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilir, her sistem etkilenebilir
- Sarkoidoz için tanısal yaklaşım standart değildir; genel olarak 3 kritere dayanarak sarkoidoz tanısı konmaktadır:
  - Uyumlu klinik ve/veya radyolojik tablo
  - Bir veya daha fazla doku örneğinde nekrozsuz granülomatöz inflamasyon
  - Bu tabloyu ve granülomatöz inflamasyonu yapabilecek diğer nedenlerin dışlanması
- Hastalıkta klinik seyir ve prognoz çok değişkendir
  - Her hastaya tedavi gerekmezken, tedavinin kesilemediği, hatta tedaviye dirençli olgular da vardır



- Bu kadar farklı tablolarla ortaya çıkan, çok farklı klinik seyirler gösteren bu hastalıkta tanı ve tedavi yaklaşımında rehberler çok değerlidir
- Ancak 1999 daki «Statement on Sarkoidosis» sonrası uzun süre tanı veya tedavi ile ilgili rehber çıkmamıştır

## BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis

Muhunthan Thillai,<sup>1</sup> Christopher P Atkins,<sup>2</sup> Anjali Crawshaw,<sup>3</sup> Simon P Hart <sup>4</sup>,  
Ling-Pei Ho,<sup>5,6</sup> Vasileios Kouranos,<sup>7</sup> Karen Patterson,<sup>8</sup> Nicholas J Screatton,<sup>9</sup>  
Joanna Whight,<sup>10</sup> Athol U Wells<sup>7</sup>

Thillai M, *et al.* *Thorax* 2020;**0**:1–17. doi:10.1136/thoraxjnl-2019-214348

In an era in which medical practice is increasingly determined by evidence-based guidelines, it must be acknowledged from the outset that current evidence in sarcoidosis, especially with regard to treatment, is weak. Thus, a number of the conclusions in this Statement are based on expert opinion and accumulated clinical experience.



## Diagnosis and Detection of Sarcoidosis

### An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline

8 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 Hamzeh, W. Ennis James, Marc A. Judson, Liz Kellermeier, Shandra Knight, Laura L. Koth, Venerino Poletti, Subha V. Raman, 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

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 201 Number 8 | April 15 2020

**Results:** The clinical presentation, histopathology, and exclusion of alternative diagnoses were summarized. On the basis of the available evidence, the expert committee made 1 strong recommendation for baseline serum calcium testing, 13 conditional recommendations, and 1 best practice statement. All evidence was very low quality.



## ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis

Robert P. Baughman<sup>1</sup>, Dominique Valeyre<sup>2</sup>, Peter Korsten <sup>3</sup>, Alexander G. Mathioudakis <sup>4</sup>,  
Wim A. Wuyts <sup>5</sup>, Athol Wells<sup>6</sup>, Paola Rottoli<sup>7</sup>, Hiliaro Nunes<sup>8</sup>, Elyse E. Lower<sup>1</sup>, Marc A. Judson<sup>9</sup>,  
Dominique Israel-Biet<sup>10</sup>, Jan C. Grutters<sup>11,12</sup>, Marjolein Drent <sup>11,13,14</sup>, Daniel A. Culver<sup>15</sup>,  
Francesco Bonella <sup>16</sup>, Katerina Antoniou<sup>17</sup>, Filippo Martone<sup>18</sup>, Bernd Quadder<sup>19</sup>, Ginger Spitzer<sup>20</sup>,  
Blin Nagavci<sup>21</sup>, Thomy Tonia<sup>22</sup>, David Rigau<sup>23</sup> and Daniel R. Ouellette<sup>24</sup>

Eur Respir J 2021; 58: 2004079 [DOI: 10.1183/13993003.04079-2020].

In conclusion, we do not feel these guidelines are the final word on the management of sarcoidosis. Through a systematic review of the literature, the Task Force committee identified areas where there is sufficient information to make informed recommendations based on current evidence and our clinical experience. At the same time, areas where research on this topic is lacking or is not sufficient to make recommendations were also identified. We anticipate that an update of this guideline will be needed within the next 5 years as more information becomes available.

# Rehberler Eşliğinde Sarkoidoz Tanısı



# ATS-Clinical Practice Guideline

- Tanı
  - Sarkoidoz tanısı 3 kritere dayanır
    - Uyumlu klinik tablo
    - Bir veya daha fazla doku örneğinde nonnekrotizan granülomatöz inflamasyonun gösterilmesi
    - Granülomatöz inflamasyon yapabilecek diğer nedenlerin dışlanması
  - Bu tanısal kriterlerin yeterli bir şekilde sağlandığını gösteren objektif ölçümler yoktur; bu nedenle sarkoidoz tanısı hiçbir zaman tam güvenilir değildir

- Klinik tablo

- Klinik tablo değişkendir; belirti ve bulgular asemptomatik durumdan progresif veya tekrarlayan hastalığı kadar değişen bir spektrum içinde değişir
- Sarkoidozun küresel sağlık etkileri tam bilinmemektedir; ancak yeni veriler hastalığın eskiden tahmin edilenden daha yaygın olduğunu ve bazı hasta gruplarında mortalitenin eskiden bildirilenden daha yüksek olduğunu göstermektedir
- Birçok olguda tanısal güçlük yaşanırken hastalık için çok spesifik kabul edilen tablolar vardır
  - Löfgren sendromu
  - Lupus pernio
  - Heerford sendromu
  - Bilateral hiler lenfadenopatisi olan B semptomları olmayan hastalık tabloları da kuvvetle sarkoidozla uyumlu kabul edilir

**Table 1.** Clinical Features Supportive of a Diagnosis of Sarcoidosis

	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

(Diagnosis and Detection of Sarcoidosis An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2020; 201:e26-e51)

# BTS-Clinical Statement

- Löfgren sendromlu olgularda, başka tanı düşündüren bir durum yoksa yakın izlem uygundur; biyopsi sadece takipte atipik durumlar geliştiğinde düşünülmelidir
- Tipik tabloyu takiben uzun süren akciğer hastalığı, ve tipik görüntüleme bulgularının stabil olması durumunda başka tanı olasılığı düşüktür. Bu tür olgular multidisipliner ekip tartışması ile değerlendirilebilir
- Bu iki senaryo dışında sarkoidoz tanısı sadece klinik temele dayandırılmamalıdır, en uygun yerden biyopsi alınmalıdır

- Granülomatöz iltihabın gösterilmesi için örnekleme
  - Bronkoskopi
    - BAL
    - Bronş mukozal biyopsisi
    - Transbronşiyal biyopsi
    - TBNA - **EBUS-TBNA**
  - Diğer tutulum bölgeleri
    - Deri
    - Periferik lenf nodu
    - Karaciğer
    - ....

# ATS-Clinical Practice Guideline

- Tanısal testler

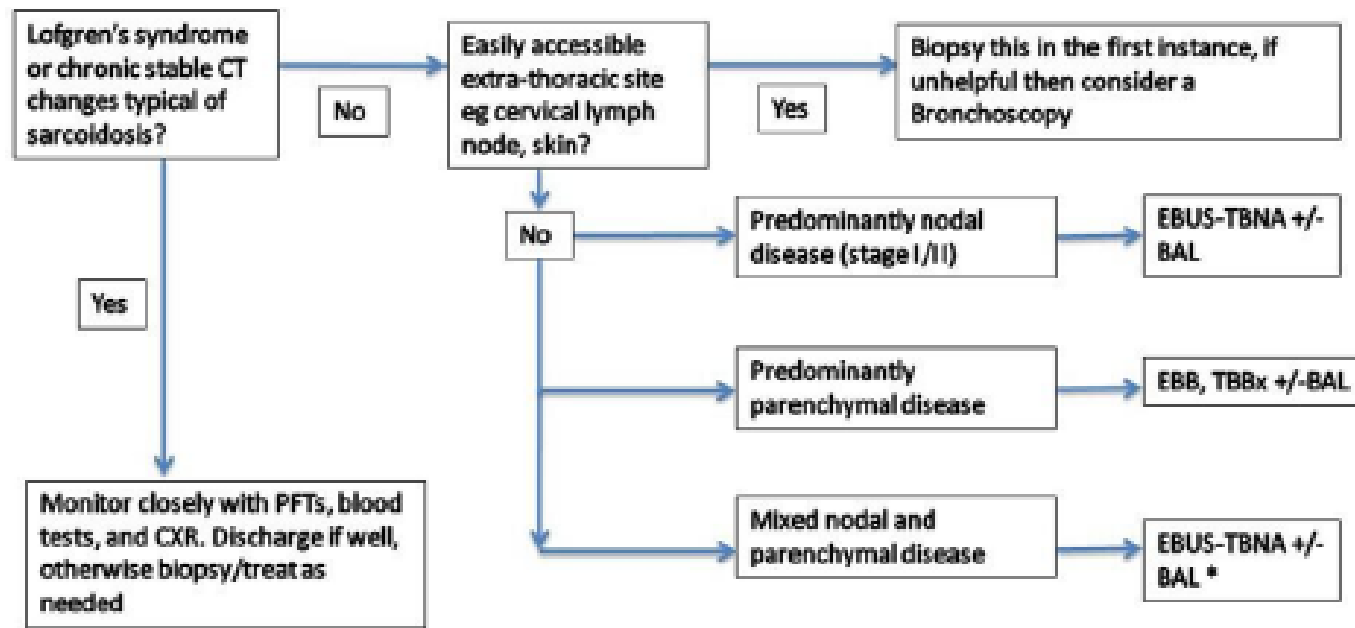
- Asemptomatik bilateral hiler lenfadenopati ile saptana bir hastada lenf bezi örnekleme yapılmalı mıdır?
- Öneriler
  - Yüksek sarkoidoz kuşkusu olan durumlarda (Löfgren sendromu, lupus pernio, Heerford sendromu) lenf bezi örnekleme önerilmemektedir (koşullu öneri, kanıt düzeyi çok düşük) – Uyarı: lenf bezi örnekleme yapılmayan hastalar yakın klinik izlemde tutulmalıdır
  - Asemptomatik bilateral hiler lenfadenopatisi olan olgularda lenf nodu örneklenip örneklenmesi konusunda öneri yapılmamış – Uyarı: lenf bezi örnekleme yapılmadığında, yakın klinik izlem akılcı bir yaklaşım seçeneği olabilir



# ATS-Clinical Practice Guideline

- Sarkoidoz düşünölen, mediastinal ve/veya hiler lenfadenopatisi olan, doku tanısı gereken olgularda lenf nodu örneklemesi için uygun yöntem – EBUS veya mediastinoskopi?
- Öneri
  - İlk yaklaşım olarak mediastinoskopidense EBUS rehberliğinde lenf nodu örneklemesi önerilmiştir (koşullu öneri, kanıt düzeyi çok düşük)

# BTS-Clinical Statement



**Figure 4** Suggested algorithm for bronchoscopy in sarcoidosis. \* A combined EBUS-TBNA/TBBx may be indicated but need to consider the procedure time for a combined procedure. BAL, bronchoalveolar lavage; CXR, chest X-ray; EBB, endobronchial biopsy; EBUS, endobronchial ultrasound; PFTs, pulmonary function tests; TBBx, transbronchial biopsy; TBNA, transbronchial node aspiration.

# ATS-Clinical Practice Guideline

- Histopatoloji
  - Sarkoid granülomu konsantrik olarak immün hücre tabakaları ile iyi biçimli granülomdur
    - Merkezde makrofaj kümeleri ve multinükleer dev hücreler baskındır
    - Dış tabaka gevşekçe organize olmuş, çoğu T hücre olan lenfositlerden oluşur, aralarda birkaç dendritik hücre bulunur
    - Bazı olgularda granulom çevresinde B hücre toplulukları yer alır
    - Sarkoidoz granülomları sıklıkla nekrozsuzdur; bazı formlarda özellikle nodüler sarkoidozda nekrotik ve nonnekrotik granülomlar bir arada bulunabilir

- Sarkoidoz tanısı için histopatolojik olarak granülomatöz iltihabın gösterilmesi yeterli değildir
  - Granülomatöz reaksiyon yapan çok değişik nedenler vardır
    - İnfeksiyonlar
    - Çevresel/mesleksi maruziyetler
    - Malign süreçler
    - Otoimmün hastalıklar
    - Diğer

Granülomatöz hastalık ayırıcı tanısı organa göre değişir

Sarkoidoz bir anlamda diğer olasılıkların dışlanması ile konan bir tanıdır

# ATS-Clinical Practice Guideline

- Diğer nedenlerin dışlanması
  - Sarkoidoz tanısının doğruluğu için diğer nedenlerin dışlanması çok önemlidir.
  - Diğer tanı seçeneklerinin dışlanması ilk tanı döneminde, ve sarkoidoz kabul edilmiş bir olguda atipik özellikler gözleendiğinde (örneğin immünsüpresif tedaviye yanıt alınmaması) gündeme gelmelidir
  - Histopatolojik özellikler bazı olasılıkların dışlanmasında yardımcı olur ama sarkoidoza özel, diğer granülom yapan olasılıklardan ayırt edici özellikler yoktur
  - Sarkoidoz tanısı, diğer granülom yapan durumların dışlanması için, öykü, fizik bulgular ve gerektiğinde ek testler kullanılarak konur
  - Granülom yapan durumların ayırıcı tanısı çok geniştir, granülomun görüldüğü organa göre ayırıcı tanıdaki olasılıklar değişir

## Granulomatous Lesion within These Sites:

	Lung	Lymph Node	Skin	Liver	Bone Marrow	Testing and Clinical Pearls
Infectious etiologies						
Bacteria						
Tuberculosis*	X	X	X	X	X	Culture is diagnostic gold standard; IFN- $\gamma$ release assay used for screening, and preferable to tuberculin skin testing due to anergy
Nontuberculous mycobacteria (MAC and <i>M. kansasii</i> )*	X	X	X	X	X	Culture is the gold standard
Aspiration pneumonia*	X					Culture
<i>Brucella</i>		X	X	X	X	Serum agglutination and ELISA; livestock exposure history
<i>Tropheryma whippelii</i>		X		X		Periodic acid-Schiff stain; immunohistochemistry testing; diarrhea, weight loss, and joint pains
<i>Mycobacterium leprae</i>			X			Culture is the gold standard, but can be difficult; histology; PCR
<i>Francisella tularensis</i>		X	X			Serologic assay, then repeat in 2 wk; rabbit exposure
<i>Bartonella henselae</i>		X	X			Titers >1:256; cat exposure
<i>Coxiella burnetii</i>				X	X	Serology; PCR; livestock exposure
Fungi						
<i>Aspergillus</i> *	X		X		X	Culture; <i>Aspergillus</i> IgG; histology
<i>Histoplasma</i> *	X	X	X		X	Culture; urine histoplasma antigen
<i>Blastomyces</i> *	X		X			Culture; histology; blasto Ag is nonspecific
<i>Coccidioides</i> *	X				X	Serologic tests using EIA for IgM and IgG; then confirmatory immunodiffusion
<i>Cryptococcus</i>	X		X	X	X	Cryptococcal serum antigen
<i>Pneumocystis</i>	X					Histology; screen with $\beta$ -D-glucan assay
Viruses						
Herpes zoster	X		X			Granulomas may occasionally be found
Parasitic						
<i>Toxoplasma gondii</i>		X	X	X		Toxoplasma serologic assay IgM and IgG
Schistosomiasis	X		X	X		Serology and microscopic visualization of eggs in stool or urine
Leishmaniasis			X	X		Histology and PCR for <i>Leishmania</i>
Echinococcosis			X	X		EIA; ultrasound imaging
<i>Enterobius</i>			X	X		Pinworm paddle test, then microscopy
<i>Dirofilaria</i>	X					Histology; eosinophilia



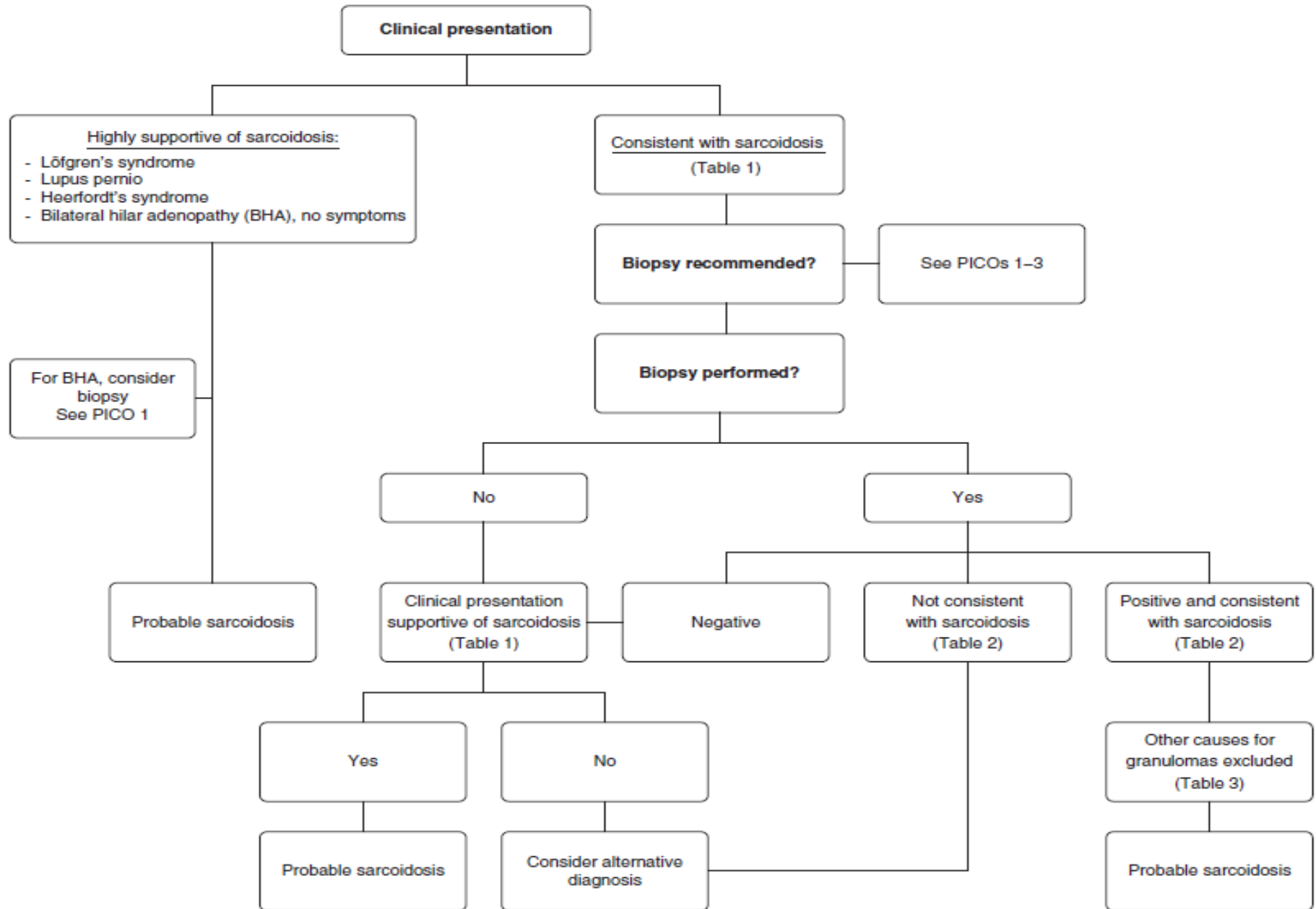
**Granulomatous Lesion within These Sites:**

	Lung	Lymph Node	Skin	Liver	Bone Marrow	Testing and Clinical Pearls
Noninfectious etiologies						
Malignancy						
Lymphoma*	X	X	X	X	X	Clonal cell population; rarely can have elevated serum ACE
Sarcoid-like reaction to tumor*	X	X	X	X	X	PET useful for selecting biopsy site but not diagnostic; biopsy must be performed to diagnose
Lymphomatoid granulomatosis			X			Atypical clonal EBV-positive B cells; multiple pulmonary nodules with lymphocytic transmural angiitis and granulomas noted sometimes in skin
Germ cell tumor		X				Serum $\alpha$ fetoprotein, human chorionic gonadotropin, lactate dehydrogenase
Autoimmune or immune dysfunction						
ANCA-associated vasculitides (GPA, MPA, and EGPA)	X		X			MPO or PR3 ANCA+, renal disease, necrotizing vasculitis; eosinophilic infiltration if EGPA
GLILD associated with CVID	X	X				Nonnecrotizing granulomas, LIP, and follicular bronchiolitis on lung biopsy; hypogammaglobulinemia and recurrent infections
Rheumatoid nodules			X			Multiple subpleural nodules in patient with anti-CCP antibodies, arthralgias; necrotizing granulomas

	Granulomatous Lesion within These Sites:					Testing and Clinical Pearls
	Lung	Lymph Node	Skin	Liver	Bone Marrow	
Langerhans cell histiocytosis	X	X	X	X	X	Young smoker; multiple bizarre-shaped upper lung zone cysts and/or nodules; Langerhans cell stain CD1a and S100 positive; eosinophilic granulomas most common
IgG4-related disease	X	X	X	X	X	Elevated serum IgG4; elevated tissue IgG4 <sup>+</sup> plasma cell count and IgG4:IgG ratio; granulomas rare; differential diagnosis with multicentric Castleman disease
Inflammatory bowel disease	X		X	X		GI symptoms; granulomatous bronchiolitis
Primary biliary cholangitis				X		Cholestasis; antimitochondrial antibodies; portal based, poorly formed granulomas with bile duct destruction
Primary sclerosing cholangitis				X		Cholestasis; P-ANCA <sup>+</sup> ; ulcerative colitis associated; biliary strictures present, granulomas rare and not associated with bile duct destruction
Autoimmune hepatitis						Abnormal liver function tests and autoantibodies (e.g., anti-smooth muscle); syncytial multinucleated giant cells are rare in adults but may be observed in children or adolescents

**Granulomatous Lesion within These Sites:**

	Lung	Lymph Node	Skin	Liver	Bone Marrow	Testing and Clinical Pearls
Exposures						
Hypersensitivity pneumonitis*	X	X				Organic exposure, small poorly formed interstitial granulomas in interstitium, prominent lymphocytic infiltrates, chronic inflammatory infiltrates accentuated around bronchioles
Hot tub lung syndrome (MAC exposure with hypersensitivity features)	X	X				Aerosolized water exposure, MAC cultured from sputum, lung or hot tub, large well-formed granulomas in bronchiole lumens
Pneumoconiosis (such as beryllium, titanium, aluminum, zirconium, cobalt, and others)	X	X	X			Inorganic exposure history
Drug-induced granulomatous disease (including but not limited to IFN, checkpoint inhibitor, anti-TNF, and/or biologic therapies)*	X	X	X	X	X	Usually nonnecrotizing granulomas. Drug exposure history essential. See <a href="http://www.pneumotox.com">www.pneumotox.com</a> for full list
Foreign body granulomatosis (such as talc aspirated or injected, tattoo ink)*	X	X	X			Serum ACE elevated in many patients; particles found on biopsy; perivascular granulomas
Steatosis (lipogranulomas)				X		Central lipid vacuole; ingestion of mineral oil or hepatic steatosis
Idiopathic						
Sarcoidosis	X	X	X	X	X	Multisystemic; well formed, usually nonnecrotic granulomas
Necrotizing sarcoid granulomatosis	X	X				Granulomatous pneumonitis with necrosis and vasculitis; multiple necrotic lung nodules
Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease)		X				Cervical lymphadenopathy and low-grade fever. Granulomas are not found, although necrotic areas with histiocytes are present
GLUS		X	X	X	X	Lacks progressive lung parenchymal disease, elevated serum calcium, 1,25-dihydroxyvitamin D, and ACE
Bronchocentric granulomatosis	X					Associated with asthma and <i>Aspergillus</i> infection in 50%. Necrotizing granulomas exclusively in bronchi and bronchioles



**Figure 3.** Schematic of recommended diagnostic algorithm. The figure outlines a general approach to the diagnosis of sarcoidosis and refers to tables presented with this article. PICO = problem, intervention, comparison, outcome question format.

- Sarkoidoz tanısı konan hastada akciğer dışı organ tutulumlarının taranması çok önemlidir

# ATS-Clinical Practice Guideline

- ATS Tanı Rehberi –Ekstrapulmoner tarama
  - Sarkoidozlu hastaların göz yakınması olmasa da göz tutulumu araştırmak için bazal göz muayenesine gönderilmesi önerilmektedir (koşullu öneri, kanıt düzeyi çok düşük)
  - Böbrek yakınması veya kanıtlanmış renal sarkoidozu olmayan hastalarda bazal kreatinin bakılmalıdır (koşullu öneri, kanıt düzeyi çok düşük)
  - Karaciğer yakınması veya kanıtlanmış hepatik sarkoidozu olmayan hastalarda bazal alkalin fosfataz bakılmalıdır (koşullu öneri, kanıt düzeyi çok düşük)
    - Bu hastalarda bazal transaminaz bakılıp bakılmaması konusunda öneri getirilmemiştir
  - Hiperkalsemi belirti ve bulguları olmayan sarkoidozlu hastalarda anormal kalsiyum metabolizmasını araştırmak için rutin kalsiyum düzeyi bakılmalıdır (**güçlü öneri**, kanıt düzeyi çok düşük)
  - D vitamini replasmanı gerektiğinin düşünülmesi gibi, D vitamini metabolizmasının araştırılması gerektiğii durumlarda hem 25- hem de 1,25-OH D vitamini bakılmalıdır (koşullu öneri, kanıt düzeyi çok düşük)



# ATS-Clinical Practice Guideline

- ATS - Ekstrapulmoner tarama

- Sarkoidozlu hastalara hematolojik anormallikleri saptamak için tam kan sayımı yapılmalıdır (koşullu öneri, kanıt düzeyi çok düşük)
- Kardiyak belirti ve bulgusu olmayan ekstrakardiyak sarkoidozlu hastalara tarama amaçlı bazal EKG çekilmelidir (koşullu öneri, kanıt düzeyi çok düşük)
- Ekstrakardiyak sarkoidozlu kardiyak belirti ve bulgusu olmayan hastalara tarama amaçlı rutin TTE, Holter önerilmemektedir (koşullu öneri, kanıt düzeyi çok düşük)

Uyarı: EKO ve Holter riskli olmayan işlemlerdir; uygulanması kararı hasta bazında verilmelidir

# BTS- Clinical Statement

- Tüm hastalara
  - Tam kan sayımı
  - Biyokimyasal testler (üre ve elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, kalsiyum)
  - Serum ACE düzeyi (oybirliği değil)
  - EKG yapılmalıdır

# ATS-Clinical Practice Guideline

- Kardiyak sarkoidoz düşünölen hastalara ilk tetkik ne olmalıdır?
- Öneri
  - Ekstrakardiyak sarkoidozu olup kardiyak sarkoidozdan kuşkulanan hastalarda hem tanısal hem de prognostik bilgi sağlamak açısından kardiyakPET ve transtorasik EKOdansa öncelikle **kardiyak MR** görüntöleme önerilmektedir (koşullu öneri, kanıt düzeyi çok düşük)
  - Kardiyak MR olanağının olmadığı koşullarda veya MR in sonuç vermediği durumlarda tanısal ve prognostik bilgi sağlamak açısından transtorasik EKOdansa kardiyak PET önerilmektedir (koşullu öneri, kanıt düzeyi çok düşük)

# ATS-Clinical Practice Guideline

- Pulmoner hipertansiyondan kuşkulanan sarkoidozlu hastalarda transtorasik EKO yapılmalı mıdır?
- Öneri
  - Pulmoner hipertansiyondan kuşkulanan hastalarda önerilen ilk tetkik transtorasik EKO'dur (koşullu öneri, kanıt düzeyi çok düşük)
  - Uyarı- Pulmoner hipertansiyondan kuşkulanan hasta özellikleri:
    - Eforla göğüs ağrısı ve/veya senkop
    - P2 de belirginleşme veya S4
    - 6 dakika yürüme mesafesinde düşme, eforla desatürasyon, DLCO da düşme
    - BT de pulmoner arter çapının, çıkan aorta çapına oranında artma
    - BNP de yükselme
    - Fibrotik akciğer hastalığı

# ATS-Clinical Practice Guideline

- Öneri (devam)
  - PH'dan kuşkulanan sarkoidozlu hastada EKO pulmoner hipertansiyon düşündürürse sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyonu kesin kanıtlamak veya dışlamak için sağ kalp kateteri önerilmektedir (koşullu öneri, kanıt düzeyi düşük)
  - PH'dan kuşkulanan hastada EKO pulmoner hipertansiyon düşündürmezse sağ kalp kateteri kararı hasta bazında verilmelidir
  - Asemptomatik hastalarda sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon için rutin tarama gerekli değildir

# BTS-Clinical Statement

- Solunum fonksiyon bozukluğu ile orantısız nefes darlığı olan tüm sarkoidoz hastalarında kardiyak sarkoidoz ve/veya pulmoner hipertansiyon düşünölmelidir
- Kardiyak sarkoidoz düşünölen hastalarda (EKG bozukluğu, kardiyak semptomlar veya solunum fonksiyon bozukluğu ile uyumsuz nefes darlığı olması durumunda) EKG ve EKO yapılmalıdır. EKG veya EKO kardiyak sarkoidoz düşöndürdüğünde kardiyak MR veya PET ile kanıtlanmalıdır
- Çarpıntı yakınması olan tüm hastalara 24 saat Holter bağlanmalıdır
- İleri görüntöleme yöntemleri (KMR, PET) ile kardiyak tutulum düşünölen pulmoner sarkoidoz hastalarında, tanı hem sarkoidoz hem de diğer kardiyak hastalık formlarında deneyimli multidisipliner bir ekip tarafından onaylanmalıdır

# ATS-Clinical Practice Guideline

**Table 5.** Best Practice Recommendations for Detection of Delayed Onset of Extrapulmonary Sarcoidosis Manifestations after Negative Baseline Screening

Test Parameter	Routine Testing for New Sarcoidosis Involvement	New Conditions Triggering a Specific Testing for Extrapulmonary Sarcoidosis Involvement
Calcium	Annually	Kidney stones Acute or acute on chronic renal failure
Creatinine	Annually	—
Alkaline phosphatase	Annually	—
Eye exam	None	Change in vision <ul style="list-style-type: none"> <li>• Floaters</li> <li>• Blurry</li> <li>• Visual field loss</li> </ul> Eye pain, photophobia, or redness (sustained)
Cardiac testing (see Questions 9)	None	Chest pains Palpitations Near syncope/syncope Sustained bradycardia or tachycardia Dyspnea out of proportion to lung disease New ECG findings
Pulmonary hypertension testing (see Question 10)	None	Clinical signs of pulmonary hypertension (see main text)

Approximately 23% of patients with sarcoidosis will develop a new disease manifestation within 3 years of baseline evaluation. Annual testing is recommended for calcium, creatinine, and alkaline phosphatase, because these manifestations are often asymptomatic. In contrast, routine testing is not recommended for ocular or heart sarcoidosis, unless the patient presents with related symptoms, as above.

# Sarkoidoz Tedavisi

- Sarkoidoz klinik özellikleri, seyri ve prognozu açısından farklılıklar gösterir
  - Yakınması olmayan hastalar - ağır sistemik bulgular, organ yetmezliği olan olgular
  - Tedavisiz düzelen olgular - tedavinin kesilemediği / tedaviye yanıtızsız ağır olgular
- Çok farklı seyirler gösterebilen bu hastalık için tedavi kararı zordur
- Tedavi ile ilgili kontrollü, klinik çalışmalar sınırlıdır



- Sarkoidoz tanısı konan her hastaya tedavi gerekmez
- Sarkoidozda kimi, ne zaman tedavi edelim kararı iki majör risk faktörüne dayanır:
  - ölüm veya organ yetmezliği riski
  - yaşam kalitesinde bozulma
- Sarkoidozda acil tedavi kararı için önemli endikasyonlar
  - Kardiyak, nörolojik, renal tutulum
  - Görme kaybı, lokal tedaviye yanıt vermeyen göz tutulumu
  - Ciddi hiperkalsemi
- Acil tedavi endikasyonları, hayati tehlike, organ hasarı riski ve yaşam kalitesinde ciddi bozukluk yoksa spontan iyileşme olasılığı nedeniyle yeni tanı alan olgular önce tedavisiz izlenebilir
  - Tedavisiz izlenen hastalarda olguların bir kısmında kendiliğinden düzelme olur
  - İzlemde durumu bozulan hastalar için tedavi planlanır
  - İzlemde durumu değişmeyen hastalarda izlemeye devam veya tedavi seçenekleri değerlendirilir

# Rehberler Eşliğinde Sarkoidoz Tedavisi

- Sarkoidozlu olguların büyük çoğunluğu kendiliğinden veya tedavi ile düzelir ya da etkin bir şekilde kontrolde tutulur. Ancak olguların %10 kadarında ilerleyici, dirençli hastalık gözlenir
- Sarkoidozlu hastaların %5'i hastalıkları nedeniyle kaybedilir
  - Sarkoidozdan ölümün en sık nedeni akciğer ve kalp hastalığıdır (ERS Guideline. Eur Respir J 2021; 58: 2004079)
- Sarkoidozlu hastaların %6-8'inde hastalığa bağlı olarak yaşam beklentisinde azalma vardır. Sarkoidoz ilişkili ölümlerin %70'i akciğer tutulumu (İAH ve/veya PH) ile ilişkilidir; kalan ölümlerin önemli bir kısmı kalp tutulumuna bağlıdır.
  - Sarkoidoz tedavisi de yaşam kalitesini bozan komorbiditelere hatta ölümlere yol açabilir.(BTS Clinical Statement on pulmonary Sarcoidosis. Thorax 2020;0:1–17. doi:10.1136/thoraxjnl-2019-214348)

- Sarkoidoz tedavisi ile ilgili olarak BTS ve ERS rehberleri çıktı. Ancak tedavi endikasyonları, zamanlama konusundaki tartışmalar hala tam aydınlanmadı

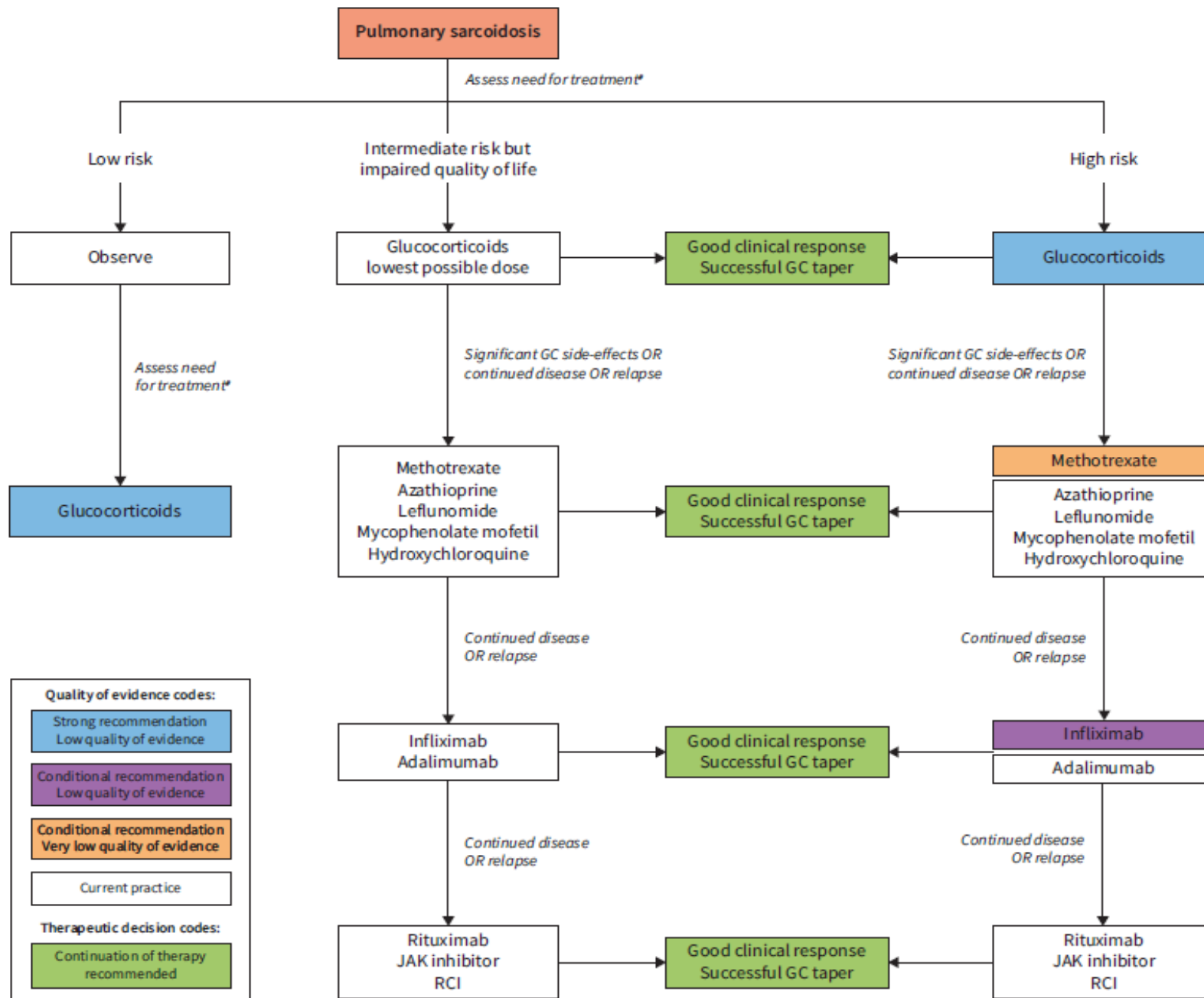
# The treatment of sarcoidosis: translating the European respiratory guidelines into clinical practice

Curr Opin Pulm Med 2022,  
28:451–460

---

*Marc A. Judson*

- ERS Tedavi Rehberinin Kısıtlılıkları
  - Sarkoidoz tedavi endikasyonları ayrıntılı bir şekilde belirtilmemiş
  - Tedavi alan sarkoidoz olgularının nasıl izlenip, değerlendirileceği ayrıntılı tartışılmamış
  - Tedaviyi azaltma ve kesme konusunda çok az bilgi verilmiş
  - Rehberde önerilen tedaviler yetersiz kaldığında uygulanabilecek standart dışı tedavilerle ilgili bilgi yok



ERS Guideline  
Eur Respir J 2021; 58:  
2004079

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 <sup>#</sup>	3–5 mg·kg <sup>-1</sup> 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 <sup>#</sup>	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 <sup>#</sup>	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
ICI <sup>#</sup>	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

ERS Guideline

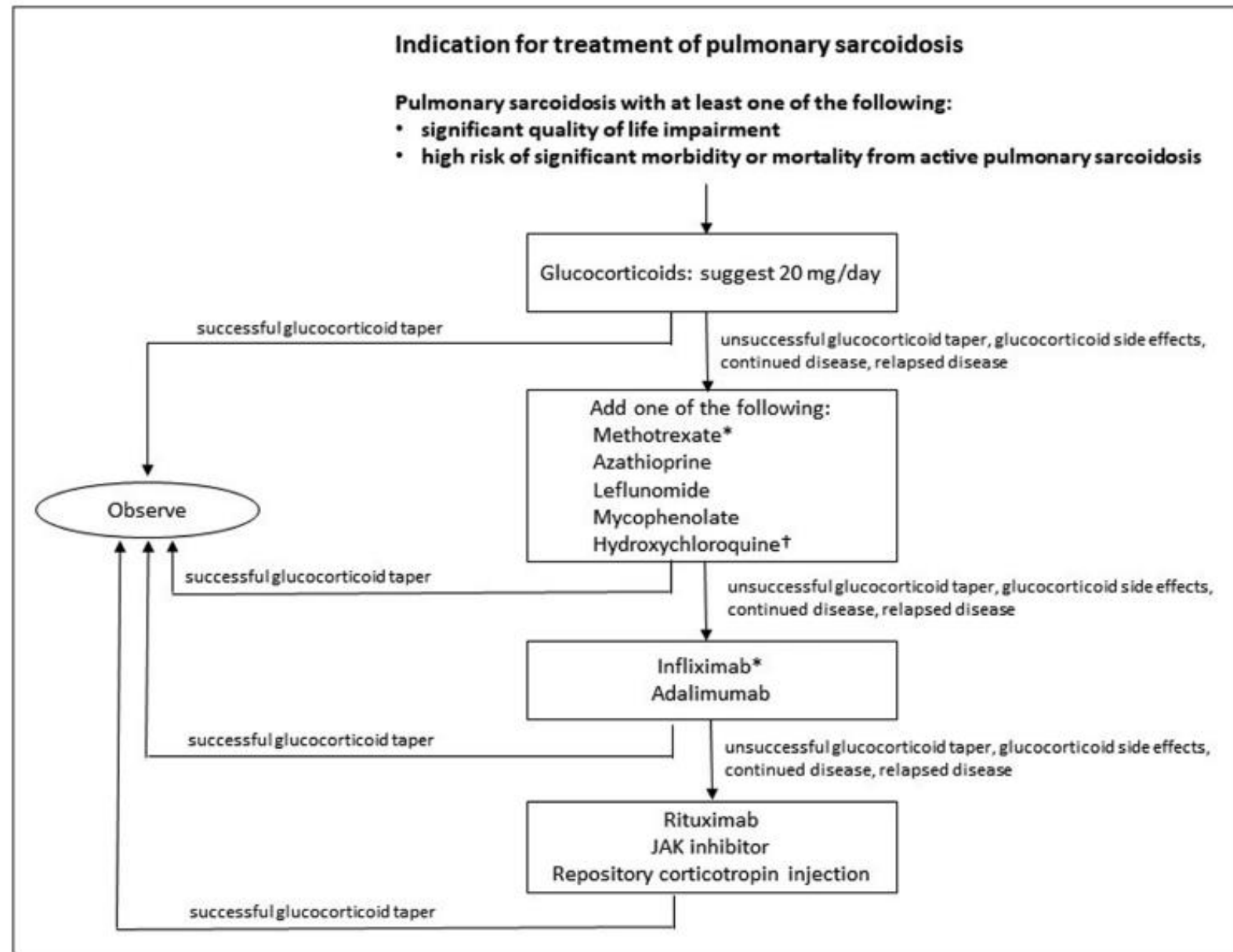
Eur Respir J 2021; 58: 2004079

- ERS steroid dozu önerileri:

- Tedavi gereken yüksek riskli olgularda başlangıç steroid dozu 20 mg/gün (BTS 20-40 mg)
- Orta düzeyde riskli olup yaşam kalitesi bozulduğu için steroid planlanan olgularda başlangıç dozu düşük-orta doz (5-10 mg/gün )
- İnhaler steroid eklenmesi önerilmemiş



Judson MA. The treatment of sarcoidosis: translating the European respiratory guidelines into clinical practice . Curr Opin Pulm Med 2022, 28:451–460



**FIGURE 1.** Outline of the European Respiratory Society treatment of pulmonary sarcoidosis. \*: recommended preferred agent; †: author does not favor this agent because of question of potency for the treatment of pulmonary sarcoidosis; JAK: Janus kinase.

# BTS-Clinical Statement

- Herhangi bir ilaç tedavisi için çok iyi kanıtlar olmasa da tedavi gereken hastalar ilk olarak steroidle tedavi edilir.
  - Steroid dozu klinik tabloya göre ayarlanır
    - Uzun süreli, çok sinsi, yavaş giden tablolarda düşük doz, koruyucu tedavi uygun olur (örn.10 mg)
    - Agresif tedavi akciğer sarkoidozunda pek gerekmez; çok hızlı ilerleyen akciğer dışı bazı tutulumlarda (kardiyak tutulum, nörosarkoidoz, ağır optik nörit) gerekebilir
    - Yaşamı tehdit eden durumun olmadığı tedavi gereken tablolarda başlangıç dozu 20-40 mg arasında değişir. 4-6 hafta bu dozda kullandıktan sonra yavaş azaltarak süreyle 5-10 mg idame dozuna inilir
    - Tedavi süresi doz azaltma sürecinde ortaya çıkabilen nökslere göre değişir. Steroid kesme girişimleri 6-12 ayda bir yapılmalıdır
    - Steroid ilişkili komorbiditelere dikkat edilmelidir.

(Thorax 2020; doi:10.1136/thoraxjnl-2019-214348)

**TABLE 1** Comparison of the treatment guidelines for pulmonary sarcoidosis\*

	ERS guidelines 2021	BTS statement 2020	ATS/ERS/WASOG guideline 1999
<b>Methodology</b>	Task force formulated PICO questions and used the GRADE methodology to rate the level of evidence	Clinical statement group (pulmonologists, nurses, radiologist and patients) provided clinical practice points; the content was developed in accordance with the BTS Standards of Care Committee	Guideline written by sarcoidosis experts; level of evidence is largely based on expert opinion
<b>When to start treatment</b>	Patients with major involvement from pulmonary sarcoidosis believed to be at higher risk of future mortality or permanent disability from sarcoidosis (strong recommendation, low quality of evidence)	Potential danger of a fatal outcome or permanent disability Unacceptable loss of QoL	No clear recommendation when to start treatment for pulmonary sarcoidosis Most healthcare providers prescribe corticosteroids in case of progressive symptomatic disease In asymptomatic patients treatment may be required in case of pulmonary function impairment or persistent pulmonary infiltrates
<b>First-line treatment</b>			
Prednisone	1) High risk: Initial treatment 20 mg per day Maintenance dose 5–10 mg per day to every other day Inhaled steroids not advised 2) Intermediate risk, but impaired QoL: 5 to 10 mg per day	1) Pulmonary sarcoidosis: Initial treatment 20–40 mg per day for 4 to 6 weeks Slow tapering to maintenance dose of 5–10 mg per day Inhaled steroids not advised 2) Loss of QoL: the choice and dose of agent should be negotiated with the patient	Initial treatment 20–40 mg per day Evaluation for response after 1–3 months In responders taper prednisone to 5–10 mg per day or every other day Continue treatment for at least 12 months

Kahlmann V, Moor CC, Miedema JR, et al. Comparison of the treatment guidelines for sarcoidosis: common sense in the search for evidence. *Eur Respir J* 2022; 59: 2103114

## OUTCOMES IN PULMONARY SARCOIDOSIS: RESULTS OF A NEWLY IMPLEMENTED PREDNISONONE PROTOCOL

Sarc. Vasc. Diffuse Lung  
Dis.2023; 40 (1); e2023009

*Nynke A Kampstra<sup>1,2,3</sup>, Philip J van der Wees<sup>3,4</sup>, Frouke van Beek<sup>2</sup>, Douwe H Biesma<sup>5,6</sup>,  
Jan C. Grutters<sup>2,7</sup>, Paul B. van der Nat<sup>1,3</sup>*

Old doses regimen	New doses regimen
- 4 weeks 40 mg/day	- 3 weeks 20 mg/day
- 4 weeks 30 mg/day	- 3 weeks 17,5 mg/day
- 4 weeks 20 mg/day	- 3 weeks 15 mg/day
- -2,5 mg per4 weeks until maintenance dose of 10 mg/day	- 3 weeks 12,5 mg/day
	- Maintenance dose of 10 mg/day

Eski kohort 369 olgu – 182 olguya steroid başlanmış (%49.3)

Yeni kohort 215 olgu- 93 olguya steroid başlanmış (%43.7)

**Table 5.** Characteristics of patients on prednisone old-cohort versus the new-cohort.

	Old-cohort n=182	New-cohort n=93	p-value <sup>§</sup>
<b>Gender</b>			
Male (n, %)	109 (60.2)	50 (53.8)	0.46
Female (n, %)	72 (39.8)	43 (46.2)	
<b>Age (mean, sd)</b>	48 ±12.2	50 ± 12.8	0.18
<b>Mean prednisone dose at start in mg (mean, sd)</b>	32.1 ±14.2	21.4 ±9.8	0.00
<b>BMI at first PFT (mean, sd)</b>	27.6 ±5.6	27.9 ±6.0	0.86
<b>Weight at first PFT (mean, sd)</b>	84.8 ±17.5	84.5 ±18.7	0.74
<b>Treated according to protocol (n, %)</b>			
Yes, %	114 (62.6)	53 (57.0)	0.01
<b>Mean initial prednisone dose (n, %)</b>			
> 10 ≤ 20 mg	45 (24.7)	49 (52.7)	0.00
> 21 ≤ 30 mg	42 (23.1)	16 (17.2)	
> 31 ≤ 40 mg	27 (14.8)	6 (6.5)	
> 41 ≤ 50 mg	1 (0.5)	2 (2.2)	
> 51 ≤ 60 mg	15 (8.2)	1 (1.1)	
> 61 mg	2 (1.1)	0	
Initial dose missing, %	50 (27.5)	19 (20.4)	
<b>Mean first PFT (mean, sd)</b>			
% predicted FVC	94.6 ±19.8	94.1 ±22.0	0.95
% predicted FEV1	84.8 ± 22.0	84.5 ±22.6	0.87
% predicted DLCO	73.2 ±16.5	74.8 ±21.4	0.82
<b>Mean change (mean, sd) R</b>			
% predicted FVC	2.6 ±10.2	2.0 ±9.4	0.25
% predicted FEV1	1.1 ±10.3	1.5 ±9.3	0.89
% predicted DLCO	2.4 ±9.3	-1.3 ±11.4	0.01

<sup>§</sup> p-values were calculated with a Mann-Whitney U test or Chi-square test. R Number of months between 1<sup>st</sup> and last PFT was 24.1 ±15.3 (cohort 2015-2017) and 12.3 ±11.4 (cohort 2017-2019). *Abbreviations:* DLCOc: diffusing capacity of lung for carbon monoxide (corrected for hemoglobin levels), PFT: pulmonary function, FVC: forced vital capacity, FEV1: forced expiratory volume in 1 second, kg: kilograms, mg: milligrams, m: meter.

**Conclusions:** Our results indicate that in more than half of the patients the new protocol was followed. Data support the observation that a more conservative prednisone regimen might be equally effective, looking at changes in pulmonary function and BMI.

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

Dhooria S, Sehgal IS, Agarwal R, et al. High-dose (40 mg) versus low-dose (20 mg) prednisolone for treating sarcoidosis: a randomised trial (SARCORT trial). *Eur Respir J* 2023; 62: 2300198 [DOI: 10.1183/13993003.00198-2023].

## Abstract

**Background** Current guidelines recommend 20–40 mg·day<sup>-1</sup> of oral prednisolone for treating pulmonary sarcoidosis. Whether the higher dose (40 mg·day<sup>-1</sup>) can improve outcomes remains unknown.

**Methods** We conducted an investigator-initiated, single-centre, open-label, parallel-group, randomised controlled trial (ClinicalTrials.gov identifier NCT03265405). Consecutive subjects with pulmonary sarcoidosis were randomised (1:1) to receive either high-dose (40 mg·day<sup>-1</sup> initial dose) or low-dose (20 mg·day<sup>-1</sup> initial dose) oral prednisolone, tapered over 6 months. The primary outcome was the frequency of relapse or treatment failure at 18 months from randomisation. Key secondary outcomes included the time to relapse or treatment failure, overall response, change in forced vital capacity (FVC, in litres) at 6 and 18 months, treatment-related adverse effects and health-related quality of life (HRQoL) scores using the Sarcoidosis Health Questionnaire and Fatigue Assessment Scale.

**Findings** We included 86 subjects (43 in each group). 42 and 43 subjects completed treatment in the high-dose and low-dose groups, respectively, while 37 (86.0%) and 41 (95.3%), respectively, completed the 18-month follow-up. 20 (46.5%) subjects had relapse or treatment failure in the high-dose group and 19 (44.2%) in the low-dose group ( $p=0.75$ ). The mean time to relapse/treatment failure was similar between the groups (high-dose 307 days *versus* low-dose 269 days,  $p=0.27$ ). The overall response, the changes in FVC at 6 and 18 months and the incidence of adverse effects were also similar. Changes in HRQoL scores did not differ between the study groups.

**Interpretation** High-dose prednisolone was not superior to a lower dose in improving outcomes or the HRQoL in sarcoidosis and was associated with similar adverse effects.

# BTS-Clinical Statement

- İkinci sıra tedavi endikasyonları
  - Yeterli steroid tedavisine karşın pulmoner hastalığın ilerlemesi veya ciddi semptom yükü
  - Steroide bağlı ciddi yan etkiler
  - Steroidi 10-15 mg/gün dozunun altına düşmemek
  - Steroidle kötüleşebilecek majör komorbiditelerin (ciddi obezite, diyabet, osteoporoz, hipertansiyon) varlığı
  - Hastanın steroid konusunda ciddi isteksizliği olması

# BTS-Clinical Statement

- İkinci sıra ajanlarla tedavi gereken çoğu hastaya ikinci sıra ilaçların ilk seçeneği olarak metotrexat verilmelidir
  - Haftada 5-10 mg ile başlanır, tolere ediyorsa 2 haftada bir doz artırılarak haftada 15-20 mg hedef doza ulaşılır; haftada 5 mg folik asit eklenmelidir
- İkinci sıra tedavilerin yetersiz kalması durumunda biyolojik ajanlar gündeme gelir
  - İnfliximab başlangıçta 2 haftada bir idamede 4-8 haftada bir uygulanır
- Ağır akciğer fibrozisi ve eşlik eden pulmoner ht olan olgular akciğer nakli için refere edilmelidir
- Sarkoidoz ilişkili yorgunluğu olan hastalara nedene yönelik sistematik yaklaşım uygulanmalı ve uygun tedavi başlanmalıdır
- Hastalara sigara bıraktırılmalı, gerekiyorsa anksiyete ve depresyon için destek sağlanmalıdır



## ERS

## BTS

## Second-line treatment

	ERS	BTS
General statement	<p>Addition of MTX is advised for symptomatic pulmonary sarcoidosis believed to be at higher risk of future mortality or permanent disability from sarcoidosis who have been treated with glucocorticoids and have continued disease or unacceptable side-effects from glucocorticoids (conditional recommendation, very low quality of evidence)</p> <p>AZA, mycophenolate and leflunomide are also effective in pulmonary sarcoidosis; chloroquine was mildly beneficial (not assessed per GRADE methodology)</p>	<p>Review diagnosis and treatment compliance before introducing second-line agents</p> <p>Indications for second-line therapy: 1) uncontrolled disease or unacceptable symptoms, 2) intolerable side-effects, 3) inability to taper prednisone below 10–15 mg per day, 4) presents comorbidities likely related to corticosteroids, and 5) strong patient aversion against steroids (can occasionally be used as first-line treatment)</p>
MTX	10–15 mg once a week	<p>Most frequently used</p> <p>Initiate at 5–10 mg per week and increase every two weeks to a target of 15–20mg</p>
AZA	50–250 mg per day	<p>Initiate at 50 mg per week, increase by 25 mg every 2–3 weeks until the maintenance dose is reached (typically 2 mg per kg)</p>
Mycophenolate mofetil	500–1500 mg twice a day	<p>In general: do not consider before MTX and AZA</p> <p>Usual dose between 1000–1500 mg twice a day</p>
Leflunomide	10–20 mg per day	No advice on treatment dose
Cyclophosphamide	Not mentioned	Rarely used as second-line treatment due to its toxicity profile
Hydroxychloroquine/ chloroquine	200–400 mg per day	<p>Mainly advocated for use in fatigue, joint and skin sarcoidosis; might help reduce prednisone dose in pulmonary sarcoidosis</p> <p>Usual dose 200 mg once or twice per day</p>

Kahlmann V, Moor CC, Miedema JR, et al. Comparison of the treatment guidelines for sarcoidosis: common sense in the search for evidence. Eur Respir J 2022; 59: 2103114

## ERS

## BTS

Third-line treatment		
General statement	Infliximab is advised for symptomatic pulmonary sarcoidosis believed to be at higher risk of future mortality or permanent disability from sarcoidosis who have been treated with glucocorticoids or other immunosuppressive agents and have continued disease (conditional recommendation, very low quality of evidence) Adalimumab was also found to be effective (not assessed per GRADE methodology)	Biological agents are considered third-line therapeutic agents, to be initiated in pulmonary disease only after failure of second line treatment Screen for latent tuberculosis infection
Infliximab	Initiate at a dose of 3–5 mg per kg, second dose 2 weeks later, than once every 4–6 weeks	Improves disease control in combination with MTX and AZA Should initially be given every 2 weeks and then every 4–8 weeks as part of maintenance therapy No advice on treatment dose
Adalimumab	40 mg every 1–2 weeks	Not mentioned
Continued disease after third-line treatment		
General statement	To consider on a case by case basis (not assessed per GRADE methodology)	Not mentioned
Rituximab	Small case series supports the use of rituximab 500–1000 mg every 1–6 months	Not mentioned
Repository corticotropin injection	Retrospective studies showed a steroid sparing effect 40–80 units twice a week	Not mentioned
JAK inhibitor	Response reported in small retrospective case series No advice on treatment dose	Not mentioned
Antifibrotic therapy		
General statement	Future research: also the role of anti-fibrotic agents such as nintedanib and pirfenidone need to be further studied	At time of publication pirfenidone and nintedanib were only registered for idiopathic pulmonary fibrosis

Kahlmann V, Moor CC, Miedema JR, et al. Comparison of the treatment guidelines for sarcoidosis: common sense in the search for evidence. Eur Respir J 2022; 59: 2103114



---

# Hit-hard and early versus step-up treatment in severe sarcoidosis

---

*Adriane D.M. Vorselaars<sup>a,b</sup> and Daniel A. Culver<sup>c,d</sup>*

---

## **Purpose of review**

The treatment of sarcoidosis remains uncertain, despite 70 years of study. The conventional approach is to initiate corticosteroids in individuals who require treatment. The position of more aggressive regimes is unknown.

## **Recent findings**

Recent recognition that many patients will require prolonged therapy, and the observation that corticosteroids lead to overt and insidious toxicities, have led to suggestions that steroid-sparing medications be used earlier in the management of sarcoidosis. Individuals with poor prognostic features, designated as 'high-risk' sarcoidosis may, especially benefit from a broader palette of therapeutic options in the initial treatment regimen. An even more aggressive approach, known as 'top-down' or 'hit-hard and early' therapy has emerged in the fields of gastroenterology and rheumatology in the past 15 years, on the premise that highly effective early control of inflammation leads to better outcomes. These regimens typically involve early initiation of biologic therapies.

## **Summary**

For certain subpopulations of sarcoidosis patients, 'top-down' therapy could be helpful. Severe pulmonary sarcoidosis, neurosarcoidosis, cardiac sarcoidosis and multiorgan sarcoidosis are phenotypes that may be most relevant for revised therapeutic algorithms. Precision medicine approaches and randomized trials will be necessary to confirm a role for top-down therapy in the routine management of sarcoidosis.

**Table 1.** Examples of sarcoidosis manifestations and risk stratification

Low-risk sarcoidosis	Intermediate-risk sarcoidosis	High-risk sarcoidosis • Factors warranting intensive treatment
Lofgrens syndrome		
Nodal sarcoidosis		
Scar sarcoidosis		
(Ankle) arthritis	Osseous sarcoidosis	
Uncomplicated or local cutaneous involvement		Lupus Pernio <i>(known to warrant long-term treatment)</i>
	Uncomplicated uveitis	Chronic or severe uveitis • Loss of vision
	Mild hypercalcemia hypercalciuria with nephrocalcinosis	Severe hypercalcemia <i>(known to warrant long-term treatment)</i>
	Possible cardiac sarcoidosis	Probable or definite cardiac sarcoidosis • Large extent of involvement on CMR or FDG-PET • Rhythm or function abnormalities
	Parenchymal sarcoidosis without impaired PFT	Progressive fibrosing pulmonary sarcoidosis • Impaired pulmonary function • High inflammatory burden and signs of fibrosis on FDG-PET/CT
		Central nervous system sarcoidosis • Spinal cord involvement • Hydrocephalus
	Hepatic sarcoidosis	

Simplified stratification of sarcoidosis examples into risk categories. Risk of organ damage or mortality are taken into account. Low-risk sarcoidosis can be managed by watchful waiting and screening for organ involvement. Intermediate-risk sarcoidosis should be managed case-by-case, some patients warrant systemic treatment following current guidelines with a step-up regime. High-risk sarcoidosis warrants systemic treatment and could potentially benefit from a more aggressive 'top-down' or 'hit-hard' regimen with a more upfront use of steroid sparing agents or in some cases even biologicals. CMR Cardiac Magnetic Resonance Imaging; FDG, fluorodeoxyglucose; PFT, pulmonary function test.



# WASOG statement on the diagnosis and management of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension

Laurent Savale <sup>1</sup>, Marloes Huitema<sup>2</sup>, Oksana Shlobin<sup>3</sup>, Vasilis Kouranos<sup>4,5</sup>, Steven D. Nathan<sup>3</sup>, Hiliaro Nunes<sup>6</sup>, Rohit Gupta<sup>7</sup>, Jan C. Grutters<sup>8</sup>, Daniel A. Culver<sup>9</sup>, Marco C. Post<sup>2</sup>, Daniel Ouellette<sup>10</sup>, Elyse E. Lower<sup>11</sup>, Tamara Al-Hakim<sup>12</sup>, Athol U Wells<sup>4,5</sup>, Marc Humbert <sup>1</sup> and Robert P. Baughman<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Université Paris-Saclay; INSERM UMR\_S 999; Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Service de Pneumologie et Soins Intensifs Respiratoires, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France. <sup>2</sup>Dept of Cardiology, St. Antonius Hospital, Nieuwegein and University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands. <sup>3</sup>Advanced Lung Disease and Transplant Program, Inova Fairfax Hospital, Falls Church, VA, USA. <sup>4</sup>Interstitial Lung Disease/Sarcoidosis Unit, Royal Brompton Hospital, London, UK. <sup>5</sup>National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, UK. <sup>6</sup>INSERM UMR 1272, Université Sorbonne Paris Nord; Service de Pneumologie, Centre de Référence des Maladies Pulmonaires Rares, APHP, Hôpital Avicenne, Bobigny, France. <sup>7</sup>Dept of Thoracic Medicine and Surgery, Lewis Katz School of Medicine at Temple University, Philadelphia, PA USA. <sup>8</sup>Dept of Pulmonology, ILD Center of Excellence, St. Antonius Hospital, Nieuwegein and University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands. <sup>9</sup>Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA. <sup>10</sup>Henry Ford Hospital, Detroit, MI, USA. <sup>11</sup>Dept of Medicine, University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati, OH, USA. <sup>12</sup>Foundation for Sarcoidosis Research, Chicago, IL USA.

Corresponding author: Robert P. Baughman ([baughmrp@ucmail.uc.edu](mailto:baughmrp@ucmail.uc.edu))



Shareable abstract (@ERSpublications)

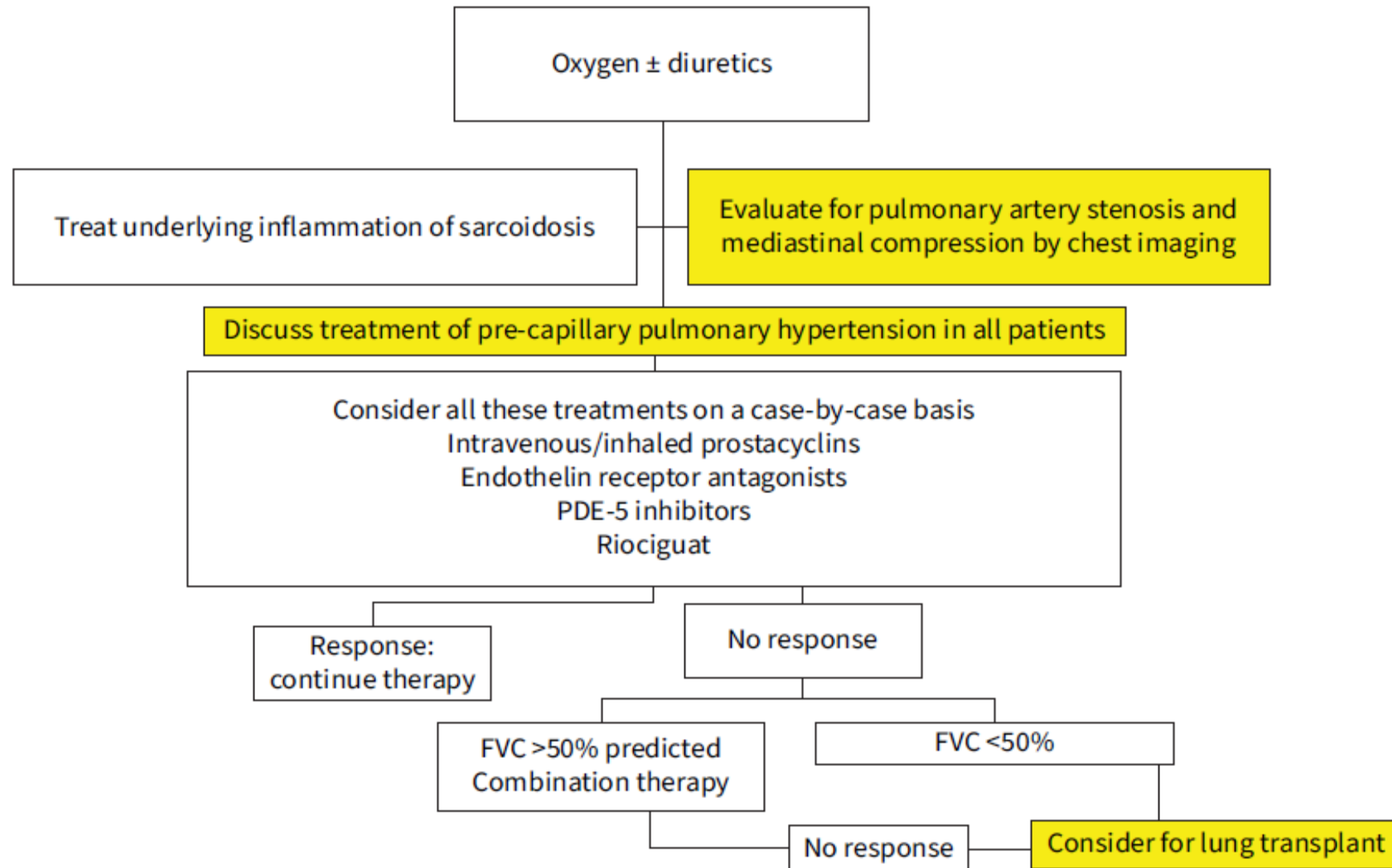
Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension is a significant cause of morbidity and mortality. A guide to screening, diagnosis and treatment has been developed by a team of experts. <https://bit.ly/3FzOcgB>

Cite this article as: Savale L, Huitema M, Shlobin O, *et al.* WASOG statement on the diagnosis and management of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2022; 31: 210165 [DOI: 10.1183/16000617.0165-2021].

**TABLE 2** Causes of pulmonary hypertension in sarcoidosis patients

Condition	Potential treatments
<b>Vascular disease</b>	
Vasculitis	Glucocorticoids and other anti-inflammatory treatments Pulmonary vasodilators
Granulomatous vascular involvement	Glucocorticoids and other anti-inflammatory treatments Pulmonary vasodilators
Veno-occlusive disease	Glucocorticoids and other anti-inflammatory treatments Careful use of pulmonary vasodilators
Pulmonary embolism (CTEPH)	Anticoagulation Balloon pulmonary angioplasty Pulmonary endarterectomy Pulmonary vasodilators
<b>Interstitial lung disease</b>	
Parenchymal lung disease due to granulomas	Glucocorticoids and other anti-inflammatory treatments
Parenchymal lung disease due to fibrosis	Anti-fibrotic agents
Hilar and mediastinal distortion	
Pulmonary artery/vein extrinsic compression	Glucocorticoids and other anti-inflammatory treatments Dilation and/or stenting of compressed vessels
Fibrosing mediastinitis	Dilation and/or stenting of compressed vessels
<b>Extrapulmonary disease</b>	
Left ventricular systolic dysfunction	Glucocorticoids and other anti-inflammatory treatments Diuretics, afterload reduction
Left ventricular diastolic dysfunction	Diuretics
Sleep apnoea	CPAP, oxygen and other measures
Liver disease	Glucocorticoids and other anti-inflammatory treatments

CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CPAP: continuous positive airway pressure.



**FIGURE 7** Proposed algorithm for treating pre-capillary sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. FVC: forced vital capacity; PDE-5: phosphodiesterase 5.

# Fibrotik sarkoidoz

- Tedavi granülomatöz inflamasyonu ve bunun klinik sonuçlarını düzeltiyor
  - Fibrozise gidiş üzerine etkisi???
  - Fibrotik sarkoidozda antifibrotik kullanımı için yeterli, olumlu veri yok
  - Sarkoid granülomunun fibrozise gidişinde genetik yatkınlık olduğu düşünülüyor
    - GREM1, CARD 15 (NOD2), TGF B3
- (Gupta R, Judson M, Baughman RP. Am J Respir Crit Care Med Vol 205, Iss 5, pp 495–506, Mar 1, 2022)



# Özet

- Sarkoidoz tanısı için
  - Uyumlu klinik ve/veya radyolojik tablo
  - Histopatolojik olarak nekrozsuz granülom varlığı
  - Bu tabloyu yapabilecek nedenlerin dışlanması gerekir
- Sarkoidoz düşünülen her hastaya doku tanısı gerekli değildir
- Histopatolojik olarak sarkoidozla uyumlu granülom görünümünün saptanması sarkoidoz tanısı için yeterli değildir

# Özet

- Sarkoidoz çok farklı tablolar, farklı prognoz özellikleri gösterir
- Sarkoidoz tanısı konan her hastaya tedavi gerekmez
- Sistemik tedavi gereken olgularda ilk basamak steroid başlanmasıdır. Olgunun durumuna göre 2., 3. basamak tedaviler gündeme gelebilir.
  - 2.basamak tedaviler: MTX, AZA, MMF
  - 3.basamak tedaviler: AntiTNF ajanlar
  - 3.basamak tedavi ile yanıt alınamayan olgular –deneysel tedaviler
- Komplikasyonlar için uygun tedaviler planlanmalıdır
  - Fibrozis
  - Solunum yetmezliği
  - Pulmoner hipertansiyon
  - Bronşektazi
  - Miçetoma
  - .....
- Uygun olgularda akciğer nakli tartışılmalıdır