



# **SARKOİDOZ YÖNETİMİ: ÜÇ SORU ÜÇ ÖNERİ**

**Dr. Gamze KIRKIL**

**Fırat Üniversitesi**

**Göğüs Hastalıkları AD**

# Tanım

Etiyolojisi ve patogenezi bilinmeyen

Genetik yatkınlığın rol oynadığı

Prognozu deęişken

En sık akcięerleri tutan

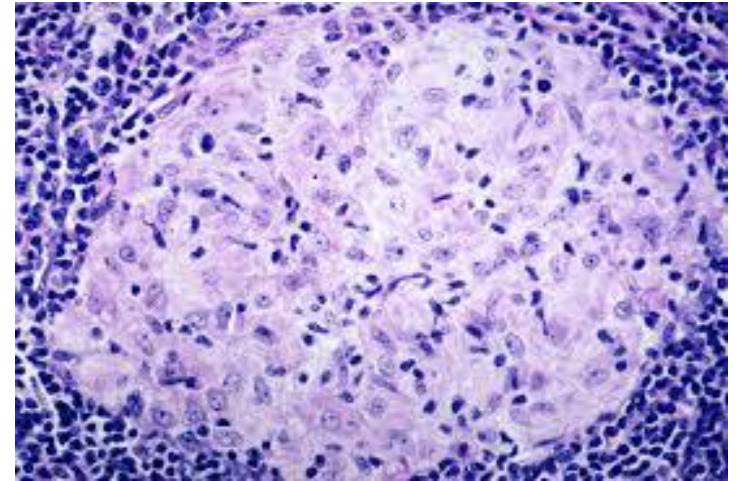
Kronik İAH arasında en sık saptanan

***Sistemik Granüloamatöz*** bir hastalık

# **SORU 1: Sarkoidoz Tanısını Nasıl Koyalım?**

# Tanı

- Uygun klinik/radyolojik görünüm
- Doku biyopsisinde **non-kazeöz granulom** varlığı
- Diğer hastalıkların dışlanması



**Table 1** Summary of the characteristics of the sarcoidosis patient samples from Denmark, Germany and the Netherlands

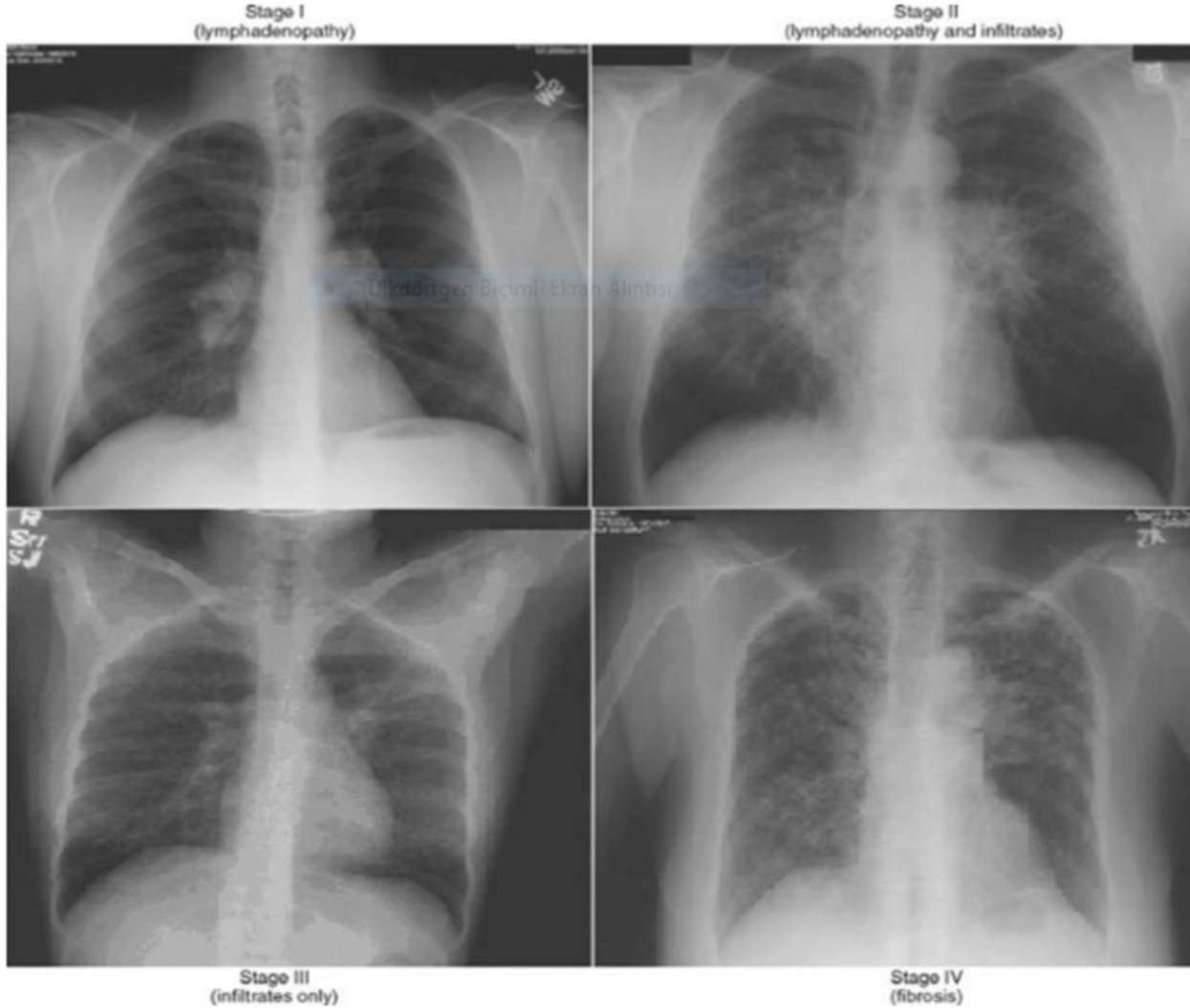
|                                | Denmark            | Germany            | The Netherlands    | p value <sup>#</sup> |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| Number                         | 152                | 532                | 388                |                      |
| Gender, male (%)               | 31.9               | 38.0               | 46.6               | <0.001               |
| Age, years, mean ± SD (range)  | 52.1 ± 9.9 (12–72) | 52.3 ± 9.2 (23–80) | 51.1 ± 9.7 (24–75) | NS                   |
| Symptoms (%)                   |                    |                    |                    |                      |
| None                           | 4.4                | 4.7                | 1.5                | NS                   |
| Organ-related symptoms (%)     | 95.6               | 95.3               | 95.9               | NS                   |
| Pulmonary                      |                    |                    |                    |                      |
| Dyspnoea                       | 65.4               | 62.3               | 61.1               | NS                   |
| Cough                          | 49.3               | 42.1               | 38.1               | 0.05                 |
| Extrapulmonary                 |                    |                    |                    |                      |
| Cardiac arrhythmia*            | 14.7               | 18.7               | 28.4               | <0.001               |
| Dizziness/fainting             | 33.8               | 29.4               | 29.3               | <0.001               |
| Kidney stones                  | 5.1                | 5.1                | 6.2                | NS                   |
| Non-organ-related symptoms (%) | 95.6               | 97.7               | 94.4               | NS                   |
| Fatigue                        | 89.9               | 89.7               | 90.7               | NS                   |
| Pain                           | 74.5               | 68.9               | 62.5               | <0.001               |
| Reduced energy levels          | 80.9               | 82.1               | 78.7               | NS                   |
| Concentration problems         | 51.5               | 54.2               | 56.2               | NS                   |
| Memory problems                | 58.1               | 46.9               | 47.9               | 0.05                 |
| Sleeping problems              | 56.6               | 50.4               | 44.6               | NS                   |

# Uygun Klinik

- Grafide yaygın infiltrasyon varlığına rağmen genellikle oskültasyon normal
- Lupus pernio, üveit, bilateral fasiyal paralizi varlığı önemli
- Çomak parmak, raller nadir



# Uygun Radyoloji

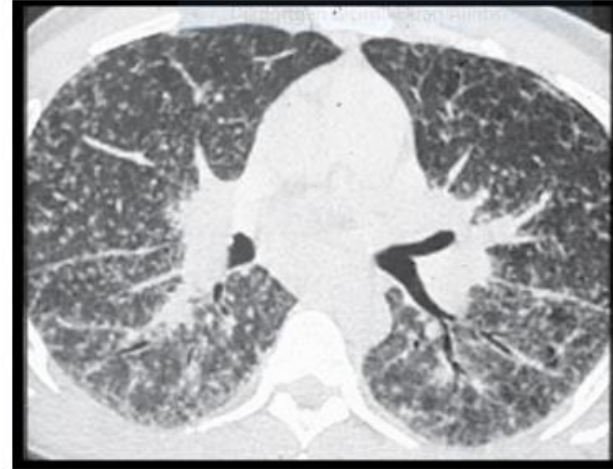


# Uygun Radyoloji

Mediastinal-hiler LAP



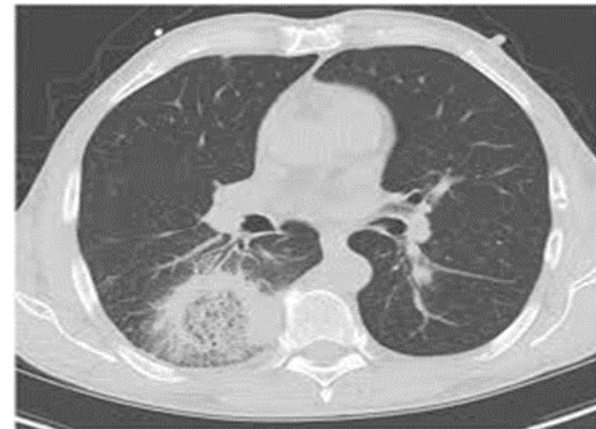
Peribronşiyoler nodüller



Sarkoid Galaksi



Ters Halo





# Grafi mi? BT mi?


## RECOMMENDED INITIAL EVALUATION OF PATIENTS WITH SARCOIDOSIS

---

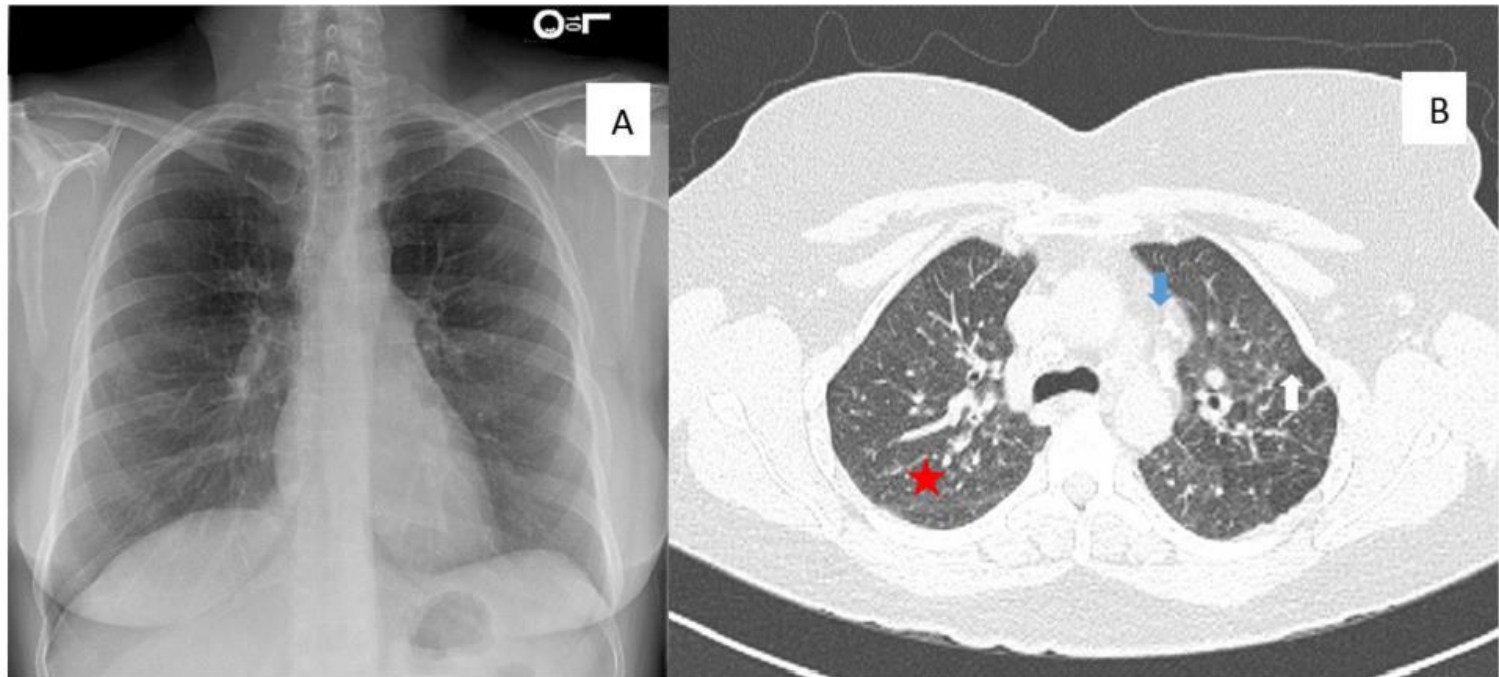
1. History (occupational and environmental exposure, symptoms)
  2. Physical examination
  3. Posteroanterior chest radiography
  4. Pulmonary function tests: spirometry and  $D_{LCO}$
  5. Peripheral blood counts: White blood cells, red blood cells, platelets
  6. Serum chemistries: calcium, liver enzymes (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase), creatinine, BUN
  7. Urine analysis
  8. ECG
  9. Routine ophthalmologic examination
  10. Tuberculin skin test
- 

ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. ERJ 1999

# Is it time to scrap Scadding and adopt computed tomography for initial evaluation of sarcoidosis? [version 1; referees: 2 approved]

Andrew Levy <sup>1,2</sup>, Nabeel Hamzeh<sup>1,2</sup>, Lisa A. Maier<sup>1-3</sup>

F1000Research 2018, 7(F1000 Faculty Rev):600 Last updated: 16 MAY 2018



**Figure 1.** A chest radiograph and high-resolution computed tomography from the same patient are depicted. (A) The chest radiograph would be classified as stage III, as there is mild parenchymal abnormalities but no lymphadenopathy. (B) The high-resolution computed tomography demonstrates numerous nodules that track along the bronchovascular bundle bilaterally (red star), lymphadenopathy (blue arrow) and areas of ground glass opacity (white arrow).

## Conclusions

Current guidelines for the initial evaluation of sarcoidosis are stuck in the 1960s, when Scadding staging with CXR was first derived, recommending CXR for initial evaluation of patients diagnosed with sarcoidosis. We recommend HRCT of the chest during initial evaluation, as it offers better definition of lung parenchymal and airway abnormalities as well as vascular structures (which were beyond the discussion we could undertake in this article), detection of reversible versus irreversible disease, and some prediction of disease course. We recognize the risks of HRCT, including radiation and the possibility of unnecessary workup for incidental findings. For follow-up, patients with remitting or stable disease would be well served by a yearly CXR, although when there are changes in clinical course or suspicion for new complications of their underlying disease, repeat HRCT may be of use. As we further understand abnormalities in pulmonary sarcoidosis and develop new targeted treatments,

Figure 2. .  
interpreted  
distortion (  
fibrotic sar

st X-ray was  
ichovascular  
re advanced

## YRBT bulguları hastalık aktivitesi ile ilişkilidir

**Table 2**

**Scoring system for abnormalities on HRCT.**

| Abnormalities                               | Score for extent  |
|---|---|
| <u>GGO (or nodules &lt; 1 mm)</u>           | One zone 1–25% =1 point; one zone 26–50%=2 point; one zone 51–75%=3 point; one zone 76–100%=4 point |
| <u>Consolidation</u>                        | One zone 1–25%=1 point; 1 zone 26–50%=2 point; 1 zone 51–75%=3 point; 1 zone 76–100%=4 point        |
| <u>Interlobular septal thickening (IST)</u> | One zone, up to 5=1 point; 1 zone >5=2 point  |
| <u>Nodules 1 mm or greater</u>              | One zone 1–25 nodules=1 point; 1 zone 26–50 nodules=2 point; 1 zone >50 nodules=3 point;            |
| <u>Conglomeration</u>                       | Yes =1 point; no =0 point; each 2.5 cm dimension (right or left) =1                                 |
| <u>Lymphadenopathy</u>                      | Yes =1 point; no =0 point.  |

**Table 5**

**Correlation between pulmonary function changes, SACE values, and CT activity score (CTAS).**

| Variables              | Correlation to CTAS    |                |
|------------------------|------------------------|----------------|
|                        | Coefficient ( $\rho$ ) | <i>P</i> value |
| $\Delta\%VC$           | 0.543                  | <.001          |
| $\Delta FEV_{1.0}/FVC$ | 0.417                  | .001           |
| $\Delta\%TLC$          | 0.309                  | .019           |
| SACE                   | 0.435                  | .001           |

# Doku biyopsisi Sarkoidoz düşünülen her hastada gerekli mi?

**Klinik/radyolojik Bulgular**  
(Hikaye, FM, Görüntüleme, Başlangıç temel değerlendirme)

**Doku biyopsisinin gerekmediği spesifik durumlar:**

1. Löfgren sendromu
2. Heerfordt's sendromu
3. CXR'de asemptomatik bilateral hiler LAP
4. Gallium 67 sintigrafide «Lambda+Panda» bulgusu

**Doku biyopsisi gereken klinik durumlar**

1. Şüphelenilen lezyonun biyopsisi
2. Akciğer ve/veya hiler/mediastinal lenf nodunun biyopsisi
3. Ulaşılabilir dokudan kör biyopsi

Diğer granülomatöz hastalıkları dışla

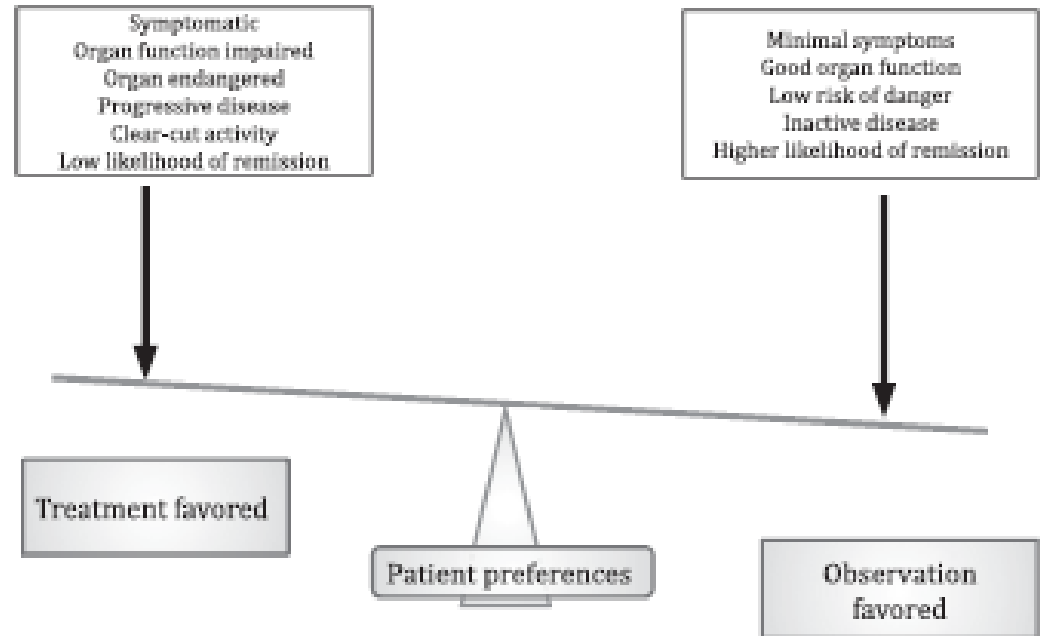
Sistemik tutulumu araştır

**ÖNERİ 1:** Uygun klinik/radyolojik bulgular varlığında, biyopsi yapılması gerekli durumlarda non-kazeöz granulom saptandığında diğer granülomatiz hastalıklar dışlandıktan sonra **Sarkoidoz** tanısı konabilir

**SORU 2:** Her Sarkoidoz hastası tedavi edilmeli mi?

# Tedavi kararı belirlenirken;

- Hastalığın yaygınlığı
- Hastalığın aktivitesi
- Hastanın tercihi
- Beklenen prognoz





## Prognozun kötü olması beklenen hastalar

Scadding evresi III/IV olanlar

Pulmoner HT varlığı

> 3 organ tutulumu

Miyokardiyal hastalık

İleri yaş, hastalık başlangıç yaşı > 40

Nörosarkoidoz

Kronik renal disfonksiyon (nefrokalsinozis gibi)

Kronik hiperkalsemi

Lupus pernio

Splenomegali

İskelet tutulumu (yaygın kistik kemik lezyonları)

Progresif solunum semptomları

Giderek artan oksijen ihtiyacı

## ÖNERİ 2: Tedavi başlanması önerilen hastalar

- Yaşamı tehdit eden organ yetmezliği
- Yaşam kalitesinde bozulma
- Progresif semptomatik hastalık
- Kardiyak/nörolojik tutulum
- Hiperkalsemi

### Pulmoner Sarkoidoz

- Solunum semptomlarında kötüleşme
- Solunum fonksiyonlarında bozulma (FVC'de >%10, DLCO'da >%15 bozulma)
- Major radyolojik progresyon (kavite/bal peteği gelişimi, interstisyel patolojilerde artış)

**SORU 3: Sarkoidoz hastasının tedavisini nasıl düzenleyelim?**

Semptom

Evet

Semptom oluřturacak diğer nedenleri  
dışla\*

Sadece **Glukokortikoidler** (1A)

Prednisone < 10 mg/gün veya eřdeęeri olacak  
řekilde doz azalt

\* PH, KKY, kas  
güçsüzlüęü,  
yorgunluk,  
enfeksiyon

# Glukokortikoidler

- Semptomatik progresif hastalıkta ilk basamak
- Başlangıç dozu 20-40 mg/gün prednizon
- Her 3-4 haftada doz azaltımı
- Tedavi süresi en az 6 ay (hastalık süresi < 5 yıl olanlarda)
- Kesin kontrendikasyonu; anstabil psikiyatrik hastalık

Wijsenbeek MS, et al. Clin Chest Med 2015

# Prednizon yan etkilerini unutma



# Steroid dışı tedavi hangi durumlarda?

- En az 3-6 ay süre ile 0.5 mg/kg/gün prednizon kullanma zorunluluğu veya prednizon dozunu 10 mg/gün dozuna düşürememe
- >1 yıl prednizon kullanma ihtiyacı
- Progresif hastalık
- Sık relaps
- Steroid yan etkileri ortaya çıktığında
- Steroid tedavisi hasta tarafından istenmediğinde

**Alternatif tedavi**

**Anti-TNF**

**Antimetabolitler  
(MTX, AZA, Lef, Myco)**

**Steroidler**



# ANTİMETABOLİTLER



**METOTREKSAT**

LEFLUNOMİD

AZATIOPÜRİN

MİKOFELONAT  
MOFETİL



# Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide

---

*Johanna P. Cremers<sup>a</sup>, Marjolein Drent<sup>a,b</sup>, Aalt Bast<sup>b</sup>,  
Hidenobu Shigemitsu<sup>c,d</sup>, Robert P. Baughman<sup>e</sup>, Dominique Valeyre<sup>f,g</sup>,  
Nadera J. Sweiss<sup>h</sup>, and Tim L. Jansen<sup>i</sup>*

---

## Öneri 1

Stereoide dirençli/steroid yan etkilerinin geliştiği/steroid dozunun azaltılması gereken hastalarda MTX **ilk tercih** ikinci basamak tedavi seçeneğidir

Bazı durumlarda (topikal steroidin faydasız olduğu **üveit, nörosarkoidoz, kardiyak tutulum**, DM veya aşırı kilolu hastalar) MTX/steroid kombinasyonu veya monoterapi şeklinde **ilk basamak** tedavi seçeneğidir

## Öneri 2

Başlangıç dozu oral 5-15 mg/hafta

## Öneri 3

MTX ile birlikte en az 5 mg/hf veya 1mg/gün **folik asit**

## **Öneri 4**

**Tedavi öncesi; AST, ALT, ALP, bilirubin, CBC, Cr ve endike durumlarda HIV, HBV/HCV için seroloji, *Myc Tbc* için IGRA**

## **Öneri 5**

**Kontrendikasyonlar: Belirgin Böbrek/KC hastalığı, Kİ depresyonu, akut veya kronik enfeksiyon**

## **Öneri 6**

**Stabil doza ulaşana kadar her 3-6 haftada, daha sonra her 1-3 ayda, stabilizasyon sonrası 6 ayda bir ALT, AST, Cr, CBC çalışılmalı**

### **Öneri 7**

**GIS yan etkileri geliştiğinde oral doz ikiye bölünebilir  
Persistan intolerans varlığında parenteral uygulamaya/başka  
bir immünsüpresif ilaca geçilebilir**

### **Öneri 8**

**AST/ALT yükseldiğinde KC biyopsisi yapılmalı veya ek folik asit  
verilmeli, MTX dozu azaltılmalı/kesilmeli**

### **Öneri 9**

**MTX uzun dönem kullanım için uygundur**

### **Öneri 10**

**MTX gebelik planlamasından en az 3 ay önce kesilmeli,  
gebelik veya emzirme döneminde kullanılmamalı**

# AZATIOPÜRİN

## MTX'a karşı en önemli üstünlüğü?

*If azathioprine is required for control of the inflammatory disease or the graft, it may be used during pregnancy, but an ultrasound monitoring should be proposed. Amniocentesis may be discussed but can only discard usual caryotypic alterations. A sperm cryopreservation is recommended before instauration of the treatment in a male subject because of the mutagenic effect. If a treated male subject wishes a conception, the treatment should be stopped if possible at least 3 months before conception*

Leroy et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2015) 10:136  
DOI 10.1186/s13023-015-0332-8



REVIEW

Open Access

## Immunosuppressive drugs and fertility



Clara Leroy<sup>1,2</sup>, Jean-Marc Rigot<sup>2</sup>, Maryse Leroy<sup>3</sup>, Christine Decanter<sup>4</sup>, Kristell Le Mapihan<sup>1</sup>, Anne-Sophie Parent<sup>1</sup>, Anne-Claire Le Guillou<sup>1</sup>, Ibrahim Yakoub-Agha<sup>5</sup>, Sébastien Dharancy<sup>6</sup>, Christian Noel<sup>7</sup> and Marie-Christine Vantghem<sup>1,8\*</sup>

# Azotiopürin

## Tedavi süresince

- Eş zamanlı Allopürinol uygulanmamalı
- Lökopeni açısından monitörizasyon
- Pankreatit, hepatotoksik etki takibi
- Cilt kanseri, Lenfoma!!!

# LEFLUNOMİD

## MTX ile karşılaştırıldığında;

- Lökopeni ve hepatotoksik etki benzer
- İnterstisyel pnömoni oranı daha az
- MTX alırken inatçı öksürüğü olan hastalarda LEF ile semptom kontrolü sağlanabilir
- Nadiren periferik nöropati
- Renal disfonksiyon varlığında kontrendike

**Baughman RP. Chest 2012; 142: 1S–111S.**

**Osiri M. J Rheumatol 2003; 30: 1182–90.**

**Roubille C. Semin Arthritis Rheum 2014; 43: 613–26.**

**Baughman RP, et al. Eur Respir J 2013; 41:1424–1438.**



## MİKOFELONAT MOFETİL

- Kronik oküler inflamasyon varlığında **ilk tercih** antimetabolit
- Renal disfonksiyon varlığında **güvenle** kullanılır
- Nörosarkoidoz varlığında infliximab ile birlikte etkin
- AZA ile karşılaştırıldığında fırsatçı enfeksiyon ve malignite riski (deri kanseri) daha fazla, lökopeni riski daha az

Galor A. Ophthalmology 2008; 115: 1826–32.

Baughman RP. Chest 2012; 142: e1S–111S.

Moravan M. Neurology 2009; 72: 337–40.

Almeida CC. Pharmaceuticals (Basel) 2013; 6: 1170–94.

**Anti-TNF** →

**infliximab**

**Adalimumab**

**Antimetabolitler  
(MTX, AZA, Lef, Myco)**

**Steroidler**

# Hangi hastalarda TNF $\alpha$ inhibitörü kullanalım?

- Prednizolon ve antimetabolit tedavisinde başarısızlık
- Kronik pulmoner hastalık
- Lupus pernio
- Nörosarkoidoz
- Kardiyak sarkoidoz

# Anti-TNF yanıtını artıran durumlar

- Belirgin dispne
- FVC <%70
- CRP yüksekliği
- sIL-2 R yüksekliği
- TNF $\alpha$  Gly308Ala polimorfizmi
- Nörolojik hastalık
- Lupus pernio
- AC grafisinde retikülonodüler infiltratların varlığı
- >2 yıl süreli hastalık

Baughman RP, et al. Am J Respir Crit Care Med 2006  
Sweiss NJ, et al. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2010;27:49-56.  
Wijnen PA, et al. Eur Respir J 2014; 43(6):1730-1739.  
Stagaki E, et al. Chest 2009; 135(2):468-476.  
Baughman RP, et al. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2016; 32(4):289-295.  
Sodhi M, et al. Respir Med 2009; 103(2):268-273.  
Baughman RP, et al. Chest 2009; 136: 526–35.

# Anti-TNF tedavisinin sınırlılıkları

- Fiyat (İnfliximab 1966.3 TL, Adalimumab 2628.59 TL)
- Allerjik reaksiyonlar
- Enfeksiyon oranında artış
  - TB, mantar
- Malignite riskinde artış (Lenfoma)
- Sarkoidoz benzeri reaksiyon
- Paradoksal otoimmün hastalıklar (Lupus benzeri sendrom, vaskülit, yeni başlangıçlı psöriazis)

**Drent M, et al. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2014; 31(2):91-107**

**Ramos-Casals M, et al. Medicine (Baltimore) 2007; 86: 242–51.**

# Anti-TNF tedavisinin kullanılmayacağı durumlar

- Aktif enfeksiyon varlığı
- Hepatit B/C
- $\leq 5$  yıl içinde malignite öyküsü
- İleri evre KKY
- Gebelik

Robert P Baughman, Jan C Grutters. Lancet Respir Med 2015

# Anti-TNF tedavisini ne zaman sonlandıralım?

- Ağır kontrolsüz yan etki geliştiğinde
- Tedavinin ilk 3-6 ayında etkinlik gösterilemezse
- Antikor oluşumuna bağlı etkisizlik
- En az 6-12 aylık tedavi süresince stabil hastalık

Robert P Baughman, Jan C Grutters. Lancet Respir Med 2015

# Anti-TNF tedavisini nasıl sonlandıralım?

**Infliximab:** Doz aralığı uzatılacak

- İki doz arası 5 hafta (3 doz için), 6 hafta (3 doz için), 8 hafta (3 doz için), 12 hafta (3 doz için), sonra doz azaltmaksızın kes

**Adalimumab:** Doz aralığı uzatılacak

- 3 ay her 10 günde bir, 3 ay her 2 haftada bir, sonra doz azaltmaksızın kes



# Akciğer Transplantasyonu

- Sarkoidozlu hastaların %3'üne AC transplantasyonu uygulanıyor
- Genellikle bilateral transplantasyon öneriliyor
- Transplantasyon sonrası ortalama surveyey 6.1 yıl
- Allograftta sarkoidoz rekürrensi %14-35 ancak surveyeye etkisi yok
- Sağ atriyum basıncının >15 mm Hg olması durumunda mortalite riski 5.2 kat artıyor

2006 Annual report of the U.S.

Shorr AF, et al. Chest 2003;124:922-8.

Banga A, et al. Transplantation 2015; 99:1940-45

Yusen RD, et al. J Heart Lung Transplant 2015; 34(10): 1264-77.

# Transplantasyon merkezine yönlendirme

- Dispne/fonksiyonel kısıtlanma
- FVC <%80, DLCO <%40
- Oksijen desteđi ihtiyacı
- Pulmoner HT varlığı
- NYHA sınıf III-IV semptomlar
- Hızlı progresif hastalık
- Farmakolojik tedavilere yanıtsızlık
- Süpüratif bronşektazinin hayatı tehdit eden komplikasyonları

# Bekleme listesine alınma için kriterler

- 6 aylık takipte FVC'de >%10 azalma
- 6 aylık takipte DLCO'da >%15 azalma
- 6 aylık takipte 6DYT mesafesinde >50 m azalma veya mesafe <250 m veya SaO<sub>2</sub><%88
- Kardiyak indeks < 2 L/dk/m<sup>2</sup>
- Ortalama sağ atriyum basıncı >15 mmHg
- Anlamlı hemoptizi, perikardiyal efüzyon, progresif sağ kalp yetmezliği

## **ÖNERİ 3:**

**Sarkoidoz tedavisinde 1. basamak tercih steroidlerdir**

**Steroide yanıt vermeyen/yan etki gelişen hastalarda antimetabolitler tercih edilmelidir**

**Antimetabolitler içinde **MTX** ilk tercihtir**

**Antimetabolitlere yanıtsızlık durumunda antiTNF tedavisine geçilmelidir**

**Medikal tedavi ile yanıt alınamayan hastalarda akciğer transplantasyonu düşünülmelidir**



***Sabrınız için teşekkür ederim.....***