

SARKOIDOZ



DR EZGİ DEMİRDÖĞEN



Tanım-Epidemiyoloji



- Sarkoidoz nedeni bilinmeyen, sistemik, granülomatöz bir hastalıktır.
- Sarkoidoz insidansının en yüksek olduğu toplumlar İskandinav ülkeleri ve A.B.D.'deki siyahlardır
- Türkiye'de sarkoidoz tahmini yıllık insidansı 4/100.000*
- Dünyada
 - yıllık insidans 0.1-81/100000
 - prevalansı 0.1-640/100000

Epidemiyoloji



- En sık başlangıç yaşı
 - 20-40 y
 - >50 y (ikinci sıklıkta)
- Kadın cinsiyette daha sık
- Sigara içmeyenlerde daha sık (olguların yaklaşık %75'i)
- Hastalığın şiddeti ırk, yaş ve cinsiyete göre farklılık gösterir
 - Ör/ ACCESS* kadınlarda eritema nodosum, göz ve nörolojik tutulum, erkeklerde hiperkalsemi daha sık bulunmuştur.
 - Japonlarda kalp ve göz tutulumu siktir
 - Siyahlarda EN dışı deri lezyonları, göz, KC, Kİ, toraks dışı LAP daha sık

Etyoloji



- Genetik yatkınlık
 - HLA genleri sarkoidozun fenotipik özellikleri ve prognozu ile de ilişkilidir.
 - HLA-DRB1*03 varlığı Löfgren sendromu ve spontan düzelme
 - HLA tip A1/B8/Cw7/DR3 akut gidişli hastalık ve iyi prognoz göstergesidir
- Enfeksiyon etkenleri:
 - virüs (HSV, retrovirüs, Epstein Barr),
 - bakteri (*Propionibacterium acnes*, *Borrelia burgdorferi*, Mikoplazma, Klamidya, Nokardiya) ve
 - mikobakteriler (M. tuberculosis, Mycobacteria paratuberculosis)
- Çevresel tetikleyici etken
- Çeşitli meslek grupları riskli olarak kabul edilmiştir
 - tarımla uğraşanlar, itfaiyeciler, sağlık çalışanları...vb.
- AntiTNF (etanercept, adalimumab, infliximab) paradoks?

Patogenezi



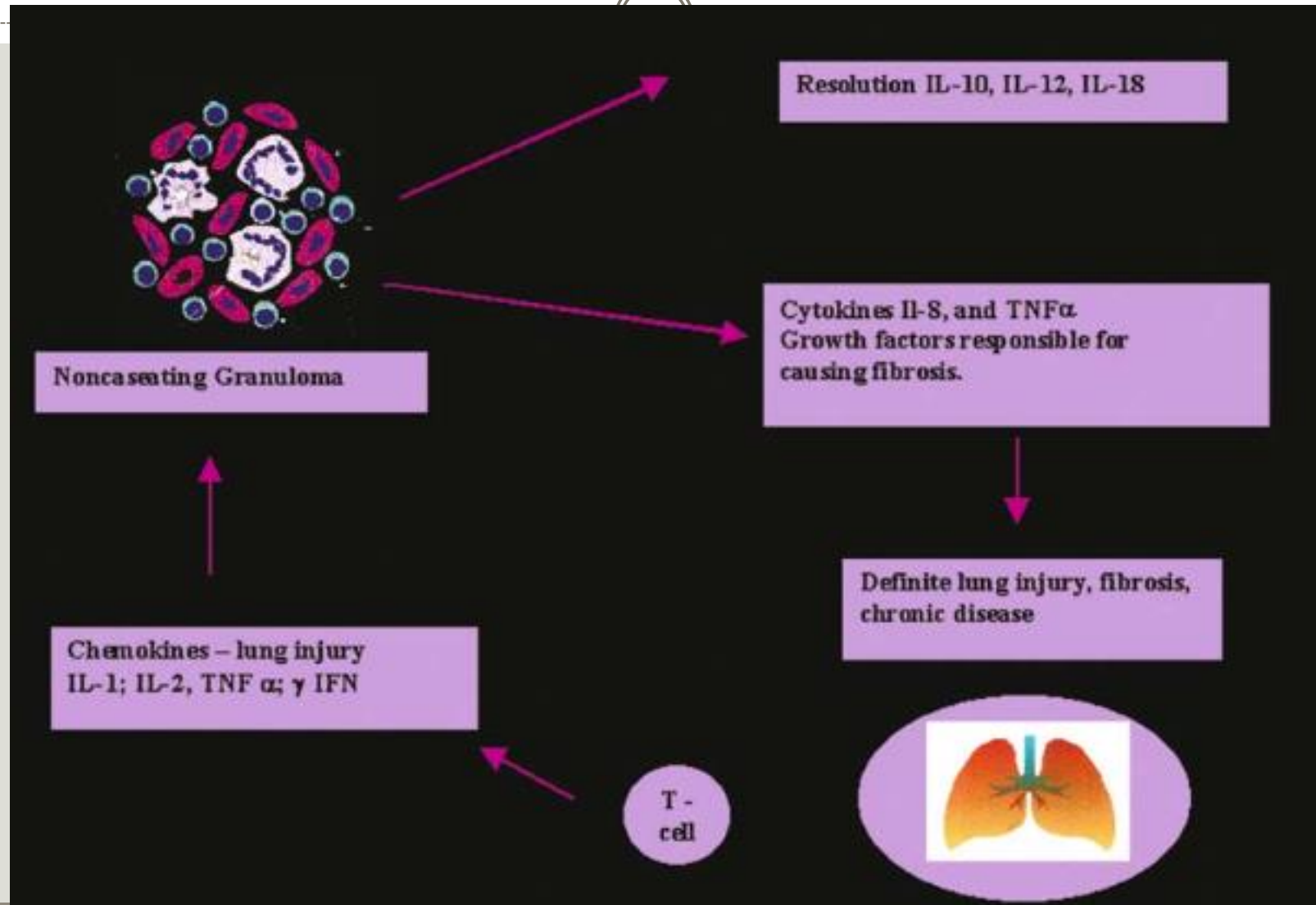
- Sarkoidozda antijenle tetiklenen hücresel bir immün yanıt oluşur.
- Granülom oluşumunun basamakları:
 - immün hücrelerin hastalık bölgesinde toplanması
 - ✦ CD4+ Th1 hücreler ve inflamasyonun belirgin olduğu alanlarda, özellikle akciğerlerde makrofajlar
 - yerel antijen sunan hücreler tarafından T hücrelerin tetiklenmesi
 - sitokinlerin salınımı

Patogeneze



- Makrofajlarda major histokompatibilite kompleksi MHC-classII ve diğ er uyarıcı ek moleküller belirir.
- Sarkoidozun antijen/antijenlerine maruz kalan makrofajların antijen sunma kapasiteleri artar.
- Makrofajlar bu antijenleri işleyerek Th1'lere sunarlar.
- Aktive olan sarkoid makrofajları IL-12 salgırlar bu da Th1'leri arttırıp T hücrelerinden IFN- γ salınmasına yol açar.
- IFN- γ makrofajları aktive eder.
- Aktive T hücrelerinden salınan IL-2 ise, eşitli T hücresi klonlarını arttırır.
- Proinflamatuvar makrofaj sitokinleri olan IL-1, IL-6 ve TNF- α sarkoidozda artar
- Ayrıca aktive makrofajlar fibroblast büyüme faktörleri salgılayarak granülom evresinden fibrozis evresine geçişe yol açabilirler.

Aktive makrofajlardan fibrozise neden olan mediyatörler salınır



Patoloji



- Sarkoidozun tipik histopatolojik lezyonu kazeifikasyon nekrozu içermeyen, sıkı yapıllı epiteloid hücre granülomlarıdır.
- Granülomlar
 - epiteloid hücreler
 - dev hücreler
 - ✦ asteroit cisimcikler ve Schaumann cisimcikleri
 - lenfositler içerir.
- Granülomlar kaybolabilir veya fibrozise ilerleyebilir

Klinik



- Hiçbir yakınma olmayabilir
- Kronik ve yavaş ilerleyici bir tablo
- Konstitüsyonel belirtiler veya
 - Hastaların 1/3'ü ateş, halsizlik, çabuk yorulma, kilo kaybı
- Tutulan organ sistemine ait belirtilerle ortaya çıkabilir
- Sarkoidozda en sık tutulan organ **akciğerlerdir**
 - **Nefes darlığı +/-, öksürük, retrosternal baskı hissi, göğüs ağrısı**

Akciğer Sarkoidozu

- **Evre 0:** Normal akciğer grafisi
- **Evre 1:** Bilateral hiler lenfadenopati
- **Evre 2:** Bilateral hiler adenopati ve parankimal infiltratlar
- **Evre 3:** Sadece parankimal infiltratlar
- **Evre 4:** Fibrozis



Akciğer Sarkoidozu

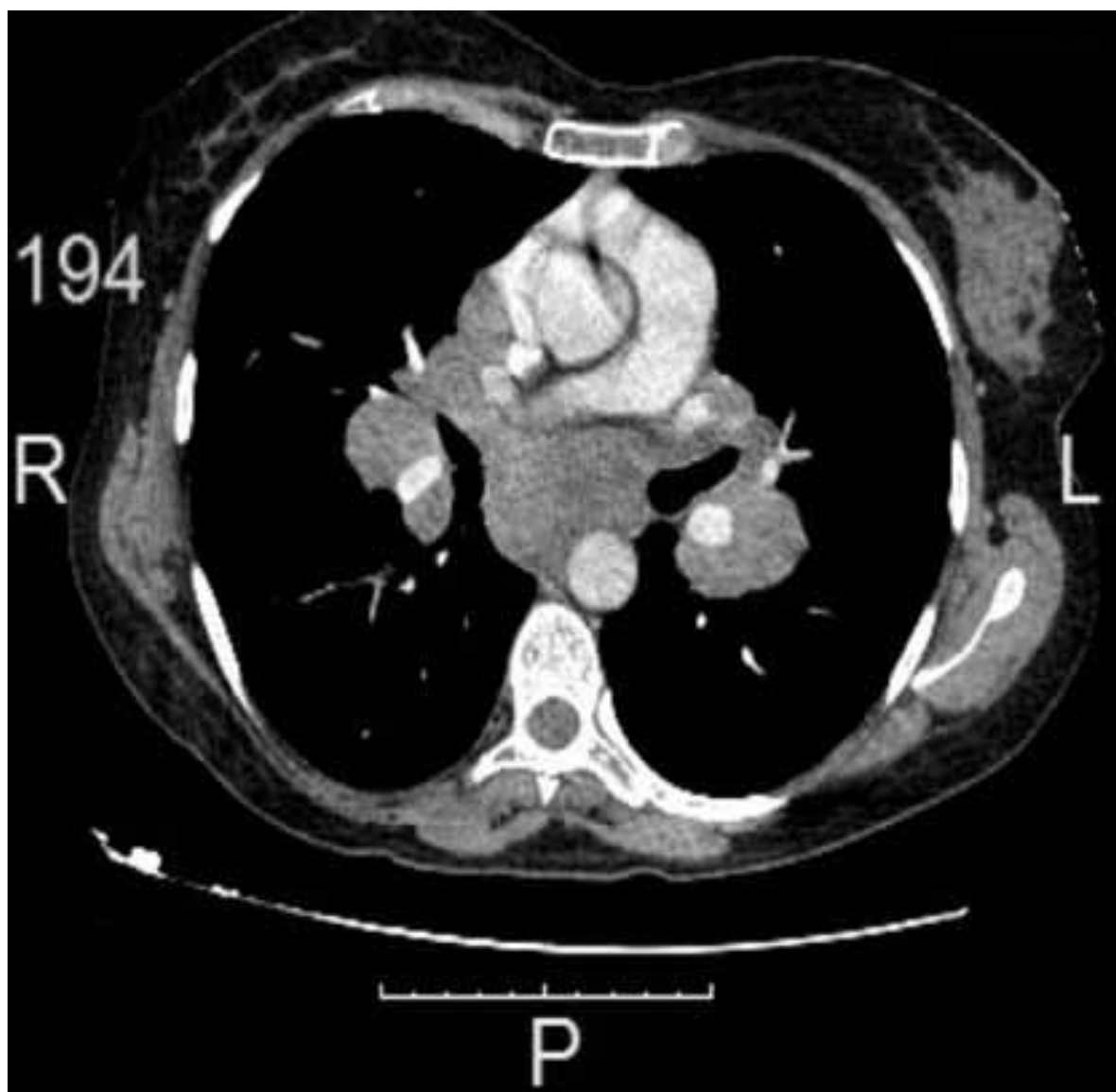
- **Evre 0:** Normal akciğer grafisi
- **Evre 1:** Bilateral hiler lenfadenopati
- **Evre 2:** Bilateral hiler adenopati ve parankimal infiltratlar
- **Evre 3:** Sadece parankimal infiltratlar
- **Evre 4:** Fibrozis



Akciğer Sarkoidozu

- **Evre 0:** Normal akciğer grafisi
- **Evre 1:** Bilateral hiler lenfadenopati
- **Evre 2:** Bilateral hiler adenopati ve parankimal infiltratlar
- **Evre 3:** Sadece parankimal infiltratlar
- **Evre 4:** Fibrozis





Görüntüleme

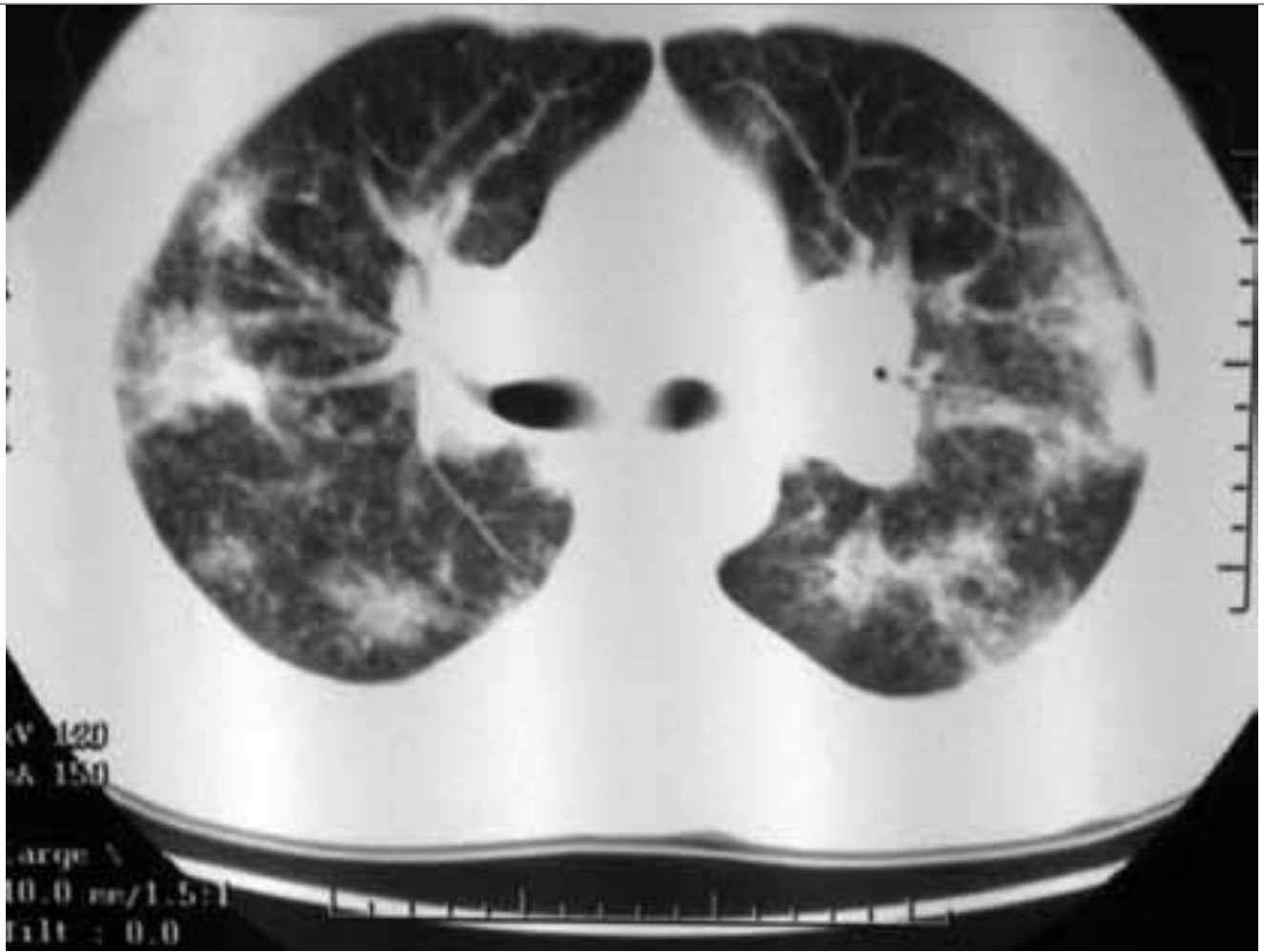


- Bilateral hiler lenfadenopatiye sık olarak sağ paratrakeal LAP eşlik eder.
- Parankimal infiltratlar yamalı veya diffüz
- **En sık üst ve orta zonlar tutulur.**
- Genellikle retikülonodüler interstisyel infiltratlar
- Fibrozis geliştiğinde; hacim kaybı, hiluslarda çekilme, kaba lineer bantlar izlenir.
- Tek veya multiple nodüler
 - perilenfatik dağılım, sınırları düzensiz 1-5 mm
- Kitle benzeri infiltrasyonlar

BT bulguları

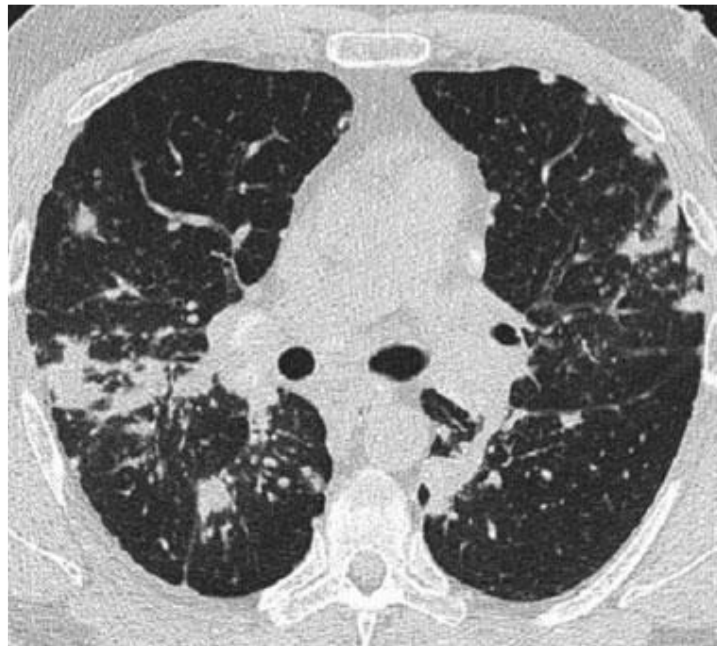
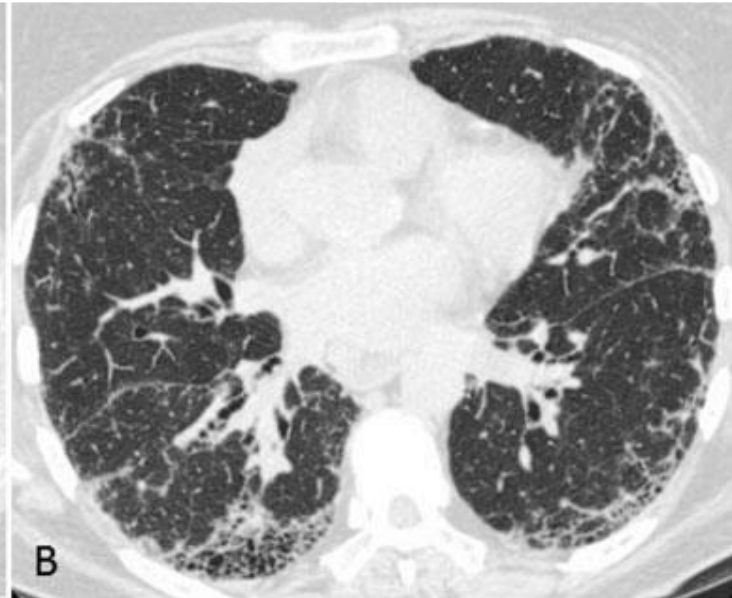
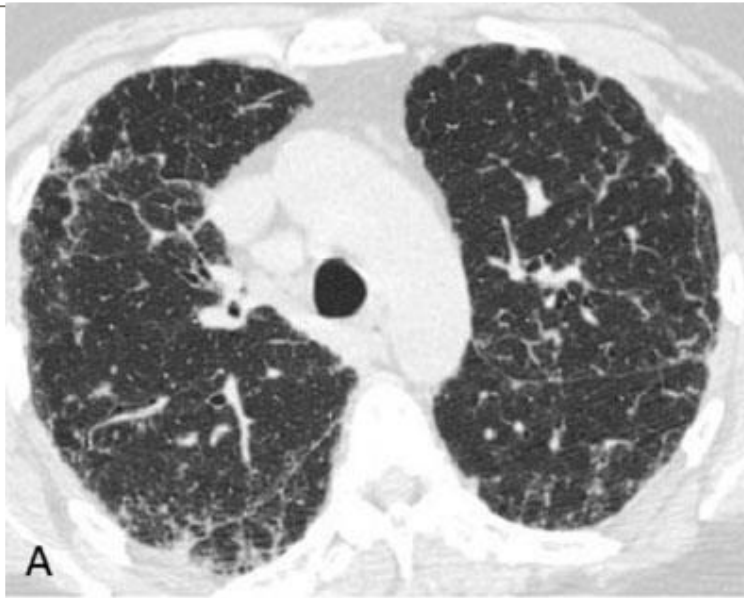


- Bronkovasküler ve subplevral dağılım gösteren nodüller
-
- İnterlobuler septumda kalınlaşma
- Yapısal bozulma
- Konglemere kitleler
- Daha seyrek olarak bal peteği, kist oluşumu ve bronşektazi, alveoler konsolidasyon izlenebilir



Granülomların birleşmesiyle hava bronkogramı içeren veya içermeyen nodül, kitle benzeri görünüm

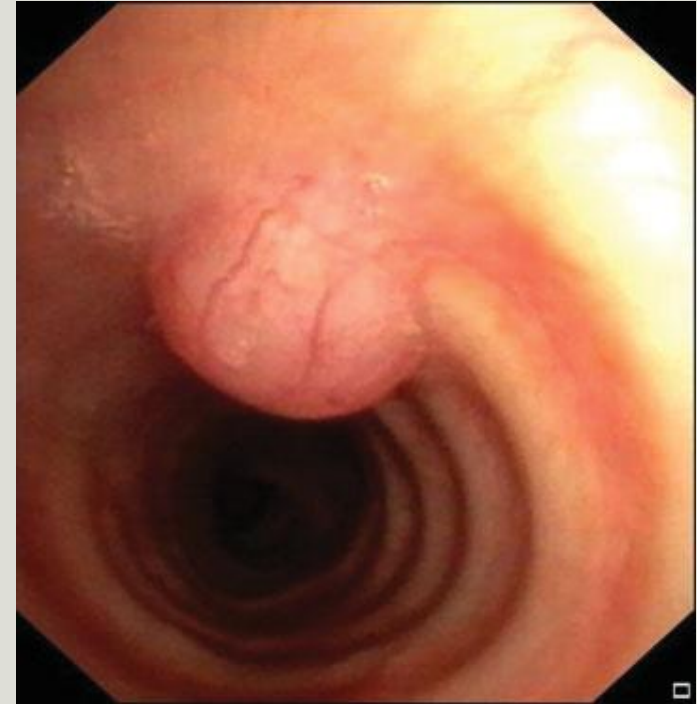
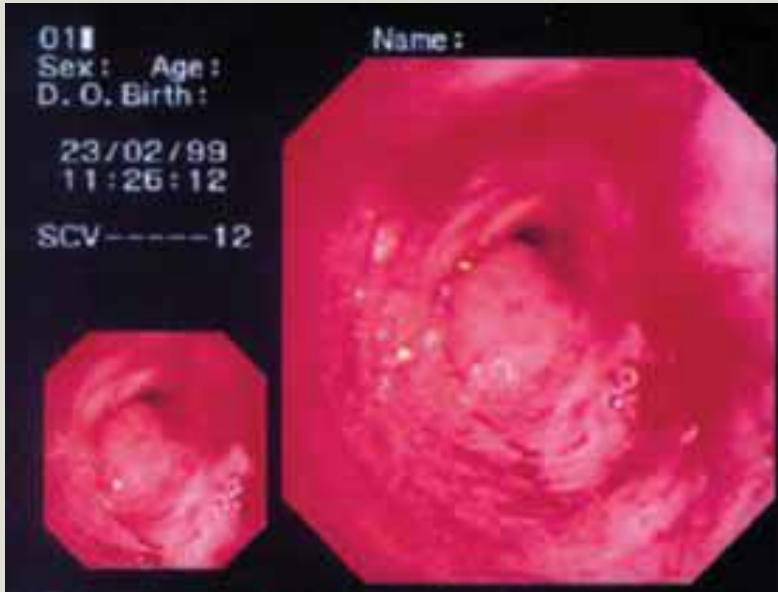
“sarkoid galaksisi”

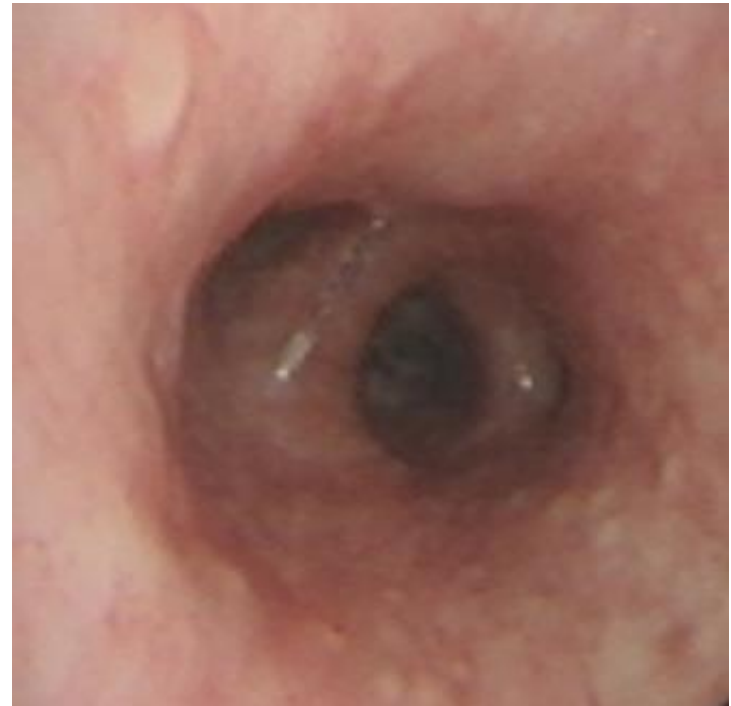
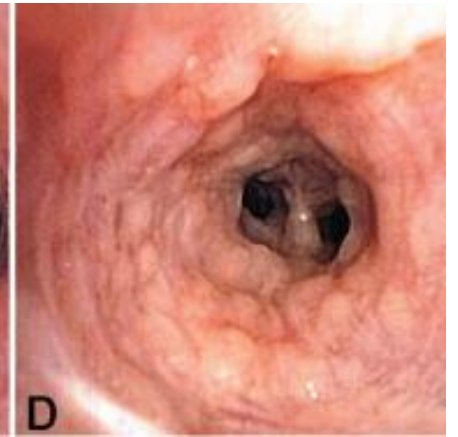
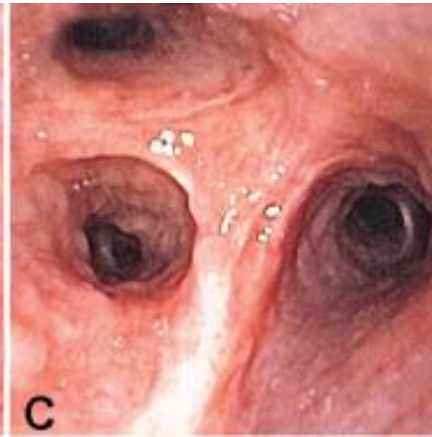
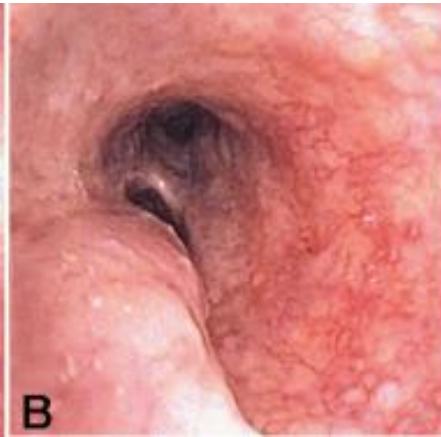
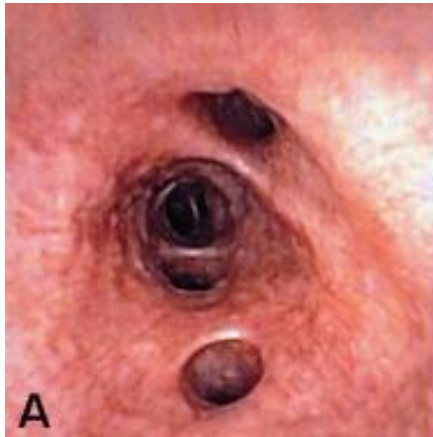


Endobronşial tutulum-FOB Bulguları



- Hava yolu tutulumu
- Bronşiyal kalınlaşma
- Bronş mukozasında nodüler kabarıklıklar
- Bazen kitle lezyonu görünümü





Solunum fonksiyonları



- %20-30 olguda tanı anında restriktif defekt
- Egzersiz kapasitesi düşer, DLCO azalır.
- Nadiren havayolu tutulumunda obstruktif defekt, hatta ileri derecede havayolu distorsiyonu varlığında ciddi obstruksiyon da görülebilir.

- Pulmoner HT gelişebilir.
- Plevra tutulumu nadirdir.
 - Plevra sıvısı
 - Pnx
 - Plevral kalınlaşma
 - Plevral nodüller
 - Hidropnomoraks
 - Şilotoraks
- Klinik olarak anlamlı plevra tutulumu hastaların %2-4'ünde görülmektedir

Lenfatik sistem tutulumu



- > %10 olguda periferde palpe edilebilen LAP
- En sık boyun, aksiller, epitroklea ve inguinal lenf bezleri tutulur.
- Lenfadenopatiler ağrısız ve hareketlidir, ülser olmaz.
- Dalak tutulup büyüyebilir

Cilt tutulumu



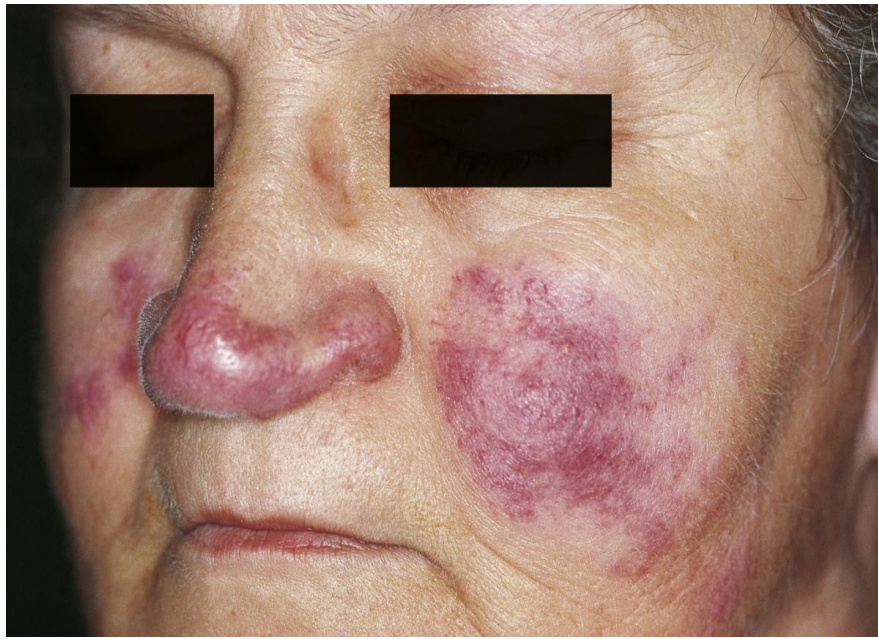
- Eritema nodozum....Bx granülom içermez

- Bilateral hiler LAP
- Eriteme nodozum
- Ateş, artralji



Löfgren Sendromu

- Plaklar
- Makülopapüler döküntüler
- subkutan nodüller
- eski skarların belirginleşmesi
- hipo veya hiperpigmente alanlar
- Alopesi
- **LUPUS PERNİO**





Göz tutulumu



- Sıklığı %10-80 arasında.
- En sık uveit görülür.
- Konjonktival foliküller
- Retinal vaskulit
- Lakrimal bezde büyüme
- Dakriyosistit
- keratokonjonktivitis sikka

Nörosarkoidoz



- Klinik olarak saptanabilen <%10, otopsilerde %25.
- En sık formu kranial sinir tutulumu
 - fasial sinir (en sık)
 - Optik sinir
 - Trigeminal ve vestibulokohlear
- Hipotalamik ve hipopitüiter lezyonlar, kitleler, periferik sinir tutulumu, lenfositik menenjit
- Kranial sinir paralizi, baş ağrısı, ataksi, bilişsel fonk. bozukluk, kuvvet kaybı, konvülziyonlar
- Akut, subakut, kronik
- Tanı: BOS inc (lenfositoz, ACE düzeyi), kranial MR ve PET
- 7.kafa çifti paralizi, üveo-parotid ateş (Herfort sendromu-üveit, parotiste şişme, 7. sinir paralizi)

Diğer organ tutulumları



- Sarkoidozlu hastalarda kemik, kas, eklem tutulumu
- GİS tutulumu nadirdir, nadiren kaşıntı, sarılık, portal HT
- Kalp tutulumu nadirdir (%5) ve yaşamı tehdit eder.
 - Kalbin her tabakasını tutabilir, en sık myokard etkilenir.
 - Benign aritmiler, ileti gecikmeleri, bloklar, kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm
 - Tanıda elektrokardiyografi, 24 saatlik holter monitorizasyonu, ekokardiyografi, talyumlu myokard perfuzyon sintigrafisi, galyum sintigrafisi, elektrofizyolojik çalışma

Diğer organ tutulumları



- Çok ciddi olmayan anemi, lökopeni bulunabilir
- Hiperkalsemi olguların %2-10'unda bulunur, hiperkalsiuru daha sıktır; hiperkalsemi ve hiperkalsiurinin saptanıp düzeltilmemesi bobrek taşları, nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliğine neden olabilir.
- Sarkoidoz tanısı konan tüm hastalarda kan Ca ve 24 saatlik idrar Ca bakılmalıdır.

Ekstrapulmoner sarkoidoz

	Prevalence (%)	Symptoms	Investigations
Skin ⁵⁶	~15	Papules, nodules, plaques, scar sarcoidosis, lupus pernio, subcutaneous sarcoidosis	Biopsy (except for in lupus pernio)
Peripheral lymphadenopathy ^{1,57}	10–20	Mostly cervical or supraclavicular; inguinal, axillary, epitrochlear, or submandibular lymph node sites also possible; painless and mobile	Biopsy
Eye ^{58,59}	10–30	Anterior, intermediate, or posterior uveitis; retinal vascular change; conjunctival nodules; lacrimal gland enlargement	Systematic ophthalmologist examination, slit-lamp examination, fluorescein angiography
Liver ⁶⁰	20–30	Often symptom-free; abnormal liver function tests in 20–30% of patients; hepatomegaly; rarely hepatic insufficiency, chronic intrahepatic cholestasis, or portal hypertension	Systematic liver function tests, abdominal echography and CT, biopsy recommended if moderate or severe abnormalities on liver tests
Spleen ⁵⁷	~10	Splenomegaly; rarely, pain or pancytopenia; very rarely, splenic rupture	Echography and CT
Heart ^{48,49,61,62}	2–5	Atrioventricular or bundle branch block; ventricular tachycardia or fibrillation; congestive heart failure; pericarditis; impairment of sympathetic nerve activity; sudden death	Systematic electrocardiography, echocardiography, 24 h Holter monitoring, concentration of brain natriuretic peptide and pro-brain natriuretic peptide, MRI, perfusion scintigraphy, ¹⁸ F-FDG PET, imaging of sympathetic innervation, biopsy is rarely done
Nervous system ^{63–65}	~5	Facial nerve palsy, optic neuritis, leptomeningitis, diabetes insipidus, hypopituitarism, seizures, cognitive dysfunction, deficits, hydrocephalus, psychiatric manifestations, spinal cord disease, polyneuropathy, small-fibre neuropathy	CSF investigation, MRI, hormonal dose, electromyography, temperature-threshold testing; biopsy is rarely done
Kidney ⁶⁶	0.5–2	Rare symptoms; increased creatininemia sometimes associated with hypercalcaemia; nephrocalcinosis; kidney stones	Systematic renal tests, biopsy analysis
Parotitis ¹	4%	Symmetrical parotid swelling, Heerfordt's syndrome when associated with uveitis, fever, and facial palsy	..
Nose ⁵⁷	0.5–6	Nasal stuffiness, nasal bleeding, crusting, anosmia	Sinus CT, rhinoscopy, biopsy
Larynx ⁵⁷	0.5–1	Hoarseness, breathlessness, stridor, dysphagia	Laryngoscopy, biopsy
Bones ⁶⁷	<5	Often asymptomatic; hands and feet classically most involved, also large bones and axial skeleton	Radiography, MRI, ¹⁸ F-FDG PET, sometimes biopsy is done
Skeletal muscles ⁶⁹	1	Proximal muscle weakness, amyotrophy, myalgia, intramuscular nodules	Creatine phosphokinase test, MRI, ¹⁸ F-FDG PET, electromyography, biopsy
Genitourinary tract ^{1,57}	..	All organs can be involved, including breast, uterus, epididymis, and testicle	Biopsy
Gastrointestinal tract ¹	1	Most often symptom-free, but the oesophagus, stomach, small intestine, and colon can be involved	Endoscopy, biopsy

CSF=cerebrospinal fluid. ¹⁸F-FDG=¹⁸F-fluorodeoxyglucose.

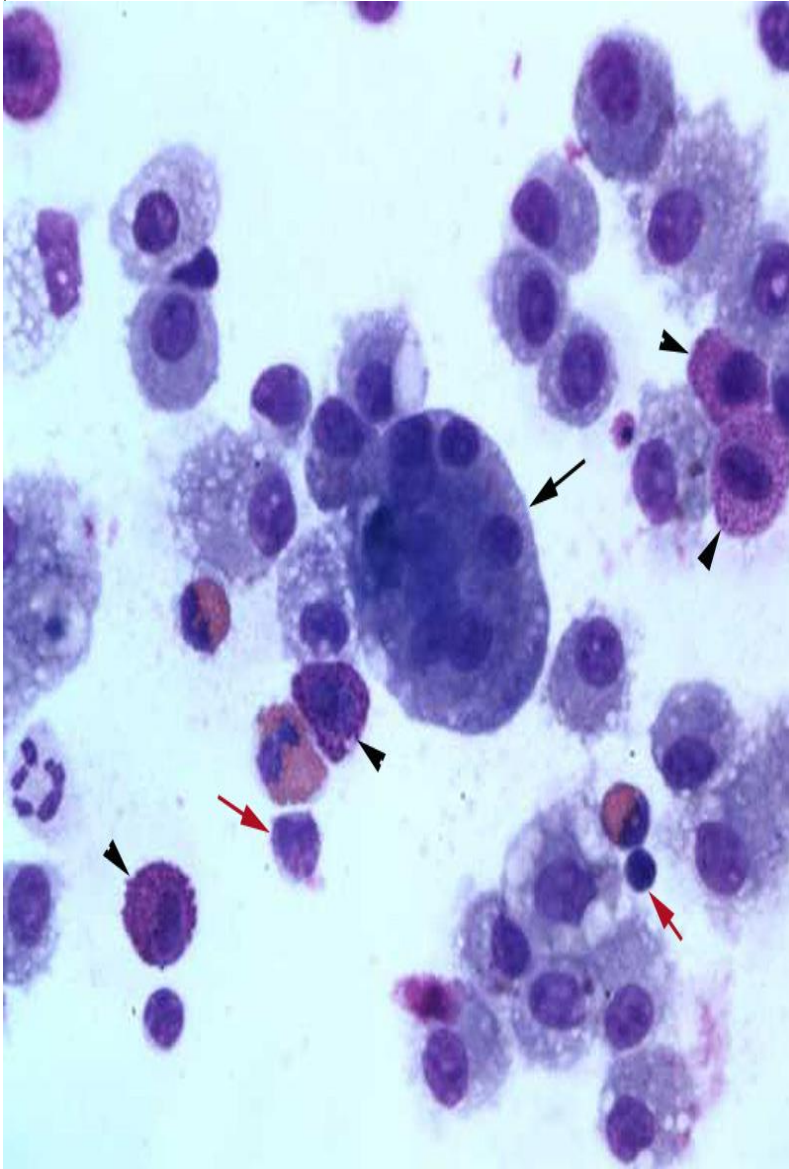
Tanı



- **Sarkoidoz tanısı için uyumlu klinik olarak kazeifikasyon nekrozu içermesi gösterilmesi ve aynı tabloya yol açma dışlanması gerekir**
- Öykü ve FM sonrası tüm hastalara
 - akciğer grafisi,
 - solunum fonksiyon testleri (spirometri, diffüzyon)
 - tam kan,
 - tam idrar tetkiki,
 - biyokimya (karaciğer, böbrek fonksiyonları, ACE düzeyi)
 - 24 saatlik idrar kalsiyumu, EKG, PPD yaptırılmalı
- PPD %85 olguda negatiftir
- Rutin göz konsültasyonu
- FOBbronş mukoza ve transbronşiyal akciğer biyopsisi,
- **BAL....CD4/CD8>3.5 , lenfositik alveolit (>%25)**

ACE, AT I'in vazoaktif AT II'ye dönüşümünü katalize eder ve bradikinini inaktive eder. Enzim, primer olarak pulmoner kapiller endotel ve epitel hücrelerin veya proksimal renal tübüllerin endotel hücrelerinde bulunur. Ayrıca alveoler makrofajlarda az miktarda bulunur.

olojik
in



Sağlıklı kişilerde BAL Bulguları

Total Hücre sayısı	13×10^6
Alveoler makrofaj	%84
Lenfosit	%13
Granülosit	%3
Nötrofil	%0.5
Eozinofil	%0.5
Mast hücresi	%0.5
Plazma hücresi	%0.5

BAL BULGULARI	TANI
Eozinofili $\geq$ %25	Eozinofilik pnömoni
Lenfosit $\geq$ %25	Sarkoidozis, HP, ilaç reaksiyonu, Kronik berilyum hastalığı, lenfoproliferatif hastalıklar, lenfoid interstisyel pnömoni, sellüler NSİP
Nötrofil $\geq$ %50	Akut interstisyel pnömoni, Diffüz alveoler hasar, interstisyel fibrozis (akut atak), infeksiyon
Kanlı sıvı	Pulmoner hemoraji, DAH
Yüksek hemosiderin skoru	DAH, diffüz alveoler hasar
CD1a+ hücreleri $>$ %4	Pulmoner langerhans hücreli histiositozis X
PAS- pozitif süt gibi BAL sıvısı	Pulmoner alveoler proteinozis
Monotipik lenfositoz	Pulmoner lenfomatöz malignite
Skvamöz epitel hücreleri $>$ %5	Üst hava yolu sekresyonlarıyla kontaminasyon
Bronşiyal epitel hücreleri $>$ %5	Uygunsuz BAL analizi
Malign hücreler	Pulmoner malignite

Ayırıcı tanı



GRANÜLOM OLUŞTURAN HASTALIKLAR!!!

Tüberküloz,

Berilyozis başta olmak üzere pnömokonyozlar

Lenfoma, eozinofilik granulom, ilaç reaksiyonları

Bağ doku hastalıkları ve vaskulitler, interstisyel pnomoni

lenfanjitis karsinomatoza

mantar infeksiyonları

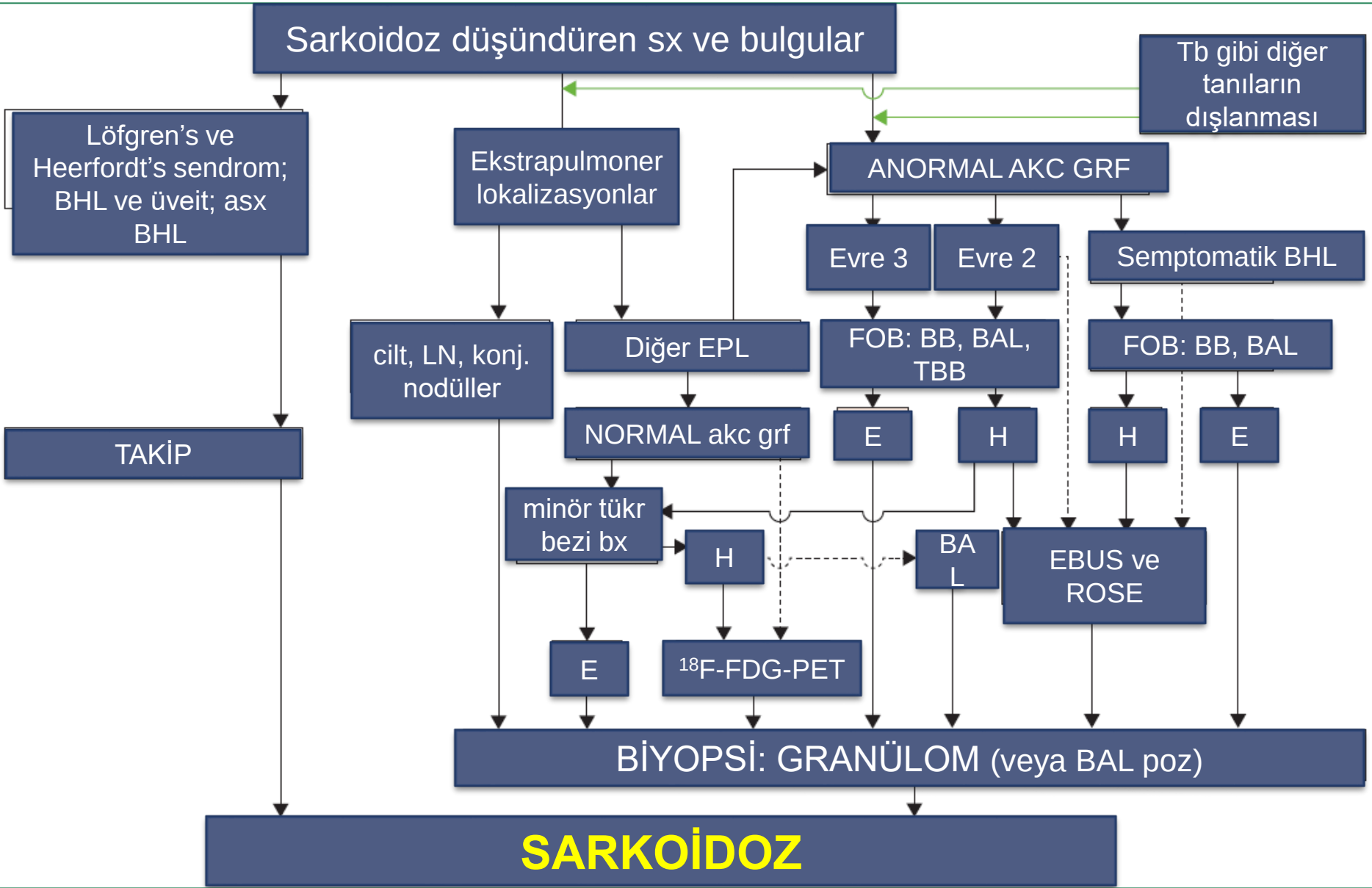
Bruselloz

Atipik mikobakteri infeksiyonları

PCP, toksoplazmoz, Kikuchi hastalığı, kedi tırmığı hastalığı, primer biliyer

siroz, şistozomiyazis, Chron hastalığı

Sarkoidoz Tanısı



TEDAVİ



- **Evre 0:** Normal akciğer grafisi....TEDAVİ YOK
- **Evre 1:** Bilateral hiler lenfadenopati....TEDAVİ YOK
- **Evre 2:** Bilateral hiler adenopati ve parankimal infiltratlar...SEMPTOMATİK İSE TEDAVİ...

Evre II ya da III olgular hafif ya da orta derecede semptomlu ise tedavi kararı yakın bir izlemle 6-12 ayın sonuna bırakılabilir.

- **Evre 3:** Sadece parankimal infiltratlar
- **Evre 4:** Fibrozis

TEDAVİ



- Genellikle başlangıç dozu 30-40 mg/gün prednizon yeterli görülmektedir
 - Toplam tedavi süresi en az 1 yıl olmalıdır.
 - Genellikle 4-8 haftada tedaviye yanıt alınır. 3 ayda yanıt vermeyen olgular steroide dirençli kabul edilmeli ve tedavi kesilmelidir.
 - Hayati tehdit eden organ tutulumlarında (kalp, SSS, böbrek gibi) 1 mg/kg/gün
- Metotreksat (MTX) bir folik asit antagonistidir. Yüksek dozlarda sitotoksik ve sitostatiktir; düşük dozlarda ise güçlü bir antiinflamatuvar ve immünmodulator bir ajandır.
 - Hidroksiklorokin alternatif ajanlar olarak önerilmektedir.
 - Hidroksiklorokin 200 mg/gün kullanılabilir; 6 aylık kullanımdan sonra en az 6 ay ara verilmesi önerilmektedir
 - Siklofosfamidin kardiyak hastalık veya refrakter nörosarkoidoziste de yararlı olduğu bildirilmiştir.

Tedavi başlanması gereken ekstrapulmoner sarkoidoz olguları



- İzole kraniyal sinir paralizisi dışındaki nörosarkoidoz
- Kardiyomyopati veya ciddi ritm bozuklukları bulunan kardiyak sarkoidoz,
- Ağır üst solunum yolu tutulumu,
- Semptomatik karaciğer veya dalak tutulumu,
- Ciddi hiperkalsemi acilen tedavi başlanmasını gerektiren durumlardır
- Görünüm bozan cilt lezyonları,
- Fonksiyon bozukluğu yapan böbrek ve karaciğer tutulumu,
- Myopati ve myozit,
- Ağız ve göz kuruluğu yapan tükürük bezi ve lakrimal bez tutulumları da tedavi düşünülmesi gereken akciğer dışı sarkoidoz formlarıdır.

Tedavide kullanılan steroid dışı tedaviler



- **Sitotoksik ilaçlar**
 - Metotraksat
 - Azotiyopürin
 - Leflunomid
 - Siklofosfamid
 - Mikofenolat mofetil
- **Sitokin modölatörler**
 - Pentoksifilin
 - Talidomid
 - TNF-alfa antagonistler
- **Antimikrobiyal ilaçlar**
 - Antimalaryal ilaçlar (hidroksiklorokin)
 - Tetrasiklin (minosiklin, doksisisiklin)

TAKİP



- 3-6 ayda bir FM ve akciğer grafi
- 6 ayda bir SFT, EKG, Cr, Ca içeren kan testleri
- Seri serum ACE ölçümünün sarkoidoz izleminde yeri yok
- Relaps en sık KS kesildikten 2-6 ay sonra gerçekleşir.



TEŞEKKÜR EDERİM