

## Romatolog gözüyle sarkoidoz

### Sarcoidosis: rheumatological perspective

Figen Tarhan<sup>1</sup>, Gökhan Keser<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir  
<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir

#### Özet

Sarkoidoz histopatolojik olarak non-kazeifiye granümatöz inflamasyonla seyreden, etyolojisi tam bilinmeyen, otoimmün doğada sistemik bir inflamatuvar hastalıktır. En sık akciğerler ve solunum sistemi tutulsa da, sarkoidozda lokomotor sistem dahil çeşitli sistem ve organlar tutulabilir. En sık romatolojik bulgu, eritema nodosumun eşlik ettiği, ayak bileği ve diz eklemlerini tutan artritir. Kas tutulduğu asemptomatik olabileceği gibi, akut veya kronik miyozit veya nodüller kas kitleleri şeklinde de olabilir. Kemik tutulduğu daha çok eski ve ilerlemiş olgularda görülür ve deri lezyonlarıyla birliktelik gösterir. Bazan aksiyal tutuluş, daktilit, ekzokrin bez tutulduğu, damar duvar infiltrasyonu görülebilir. Bu nedenle, sarkoidoz inflamatuvar miyopatileri, kemik metastazlarını, psoriyatik artrit gibi spondilartitleri, Sjögren sendromunu veya vaskülitleri taklit edebilir. Hiperürisemi nedeniyle, gut ile de karışabilir. Sarkoidozda klinik seyir genelde iyidir ve spontan remisyonlar görülebilir. Tanıda altın standart histopatolojik özelliklerdir. Sarkoidoz tedavisinde kanıt düzeyi düşüktür; sınırlı sayıda klinik çalışma sonuçlarını, olgu sunumlarını ve uzman görüşünü yansıtır. En sık kullanılan tedavi ajanları kortikosteroidler ve klasik immunosupresif ilaçlardır. Seçilmiş olgularda, tümör nekrotizan faktör inhibitörleri gibi çeşitli biyolojik ajanlar umut verici görünmektedir. Lokomotor sistem tutulduğu açısından, genelde sarkoid artrit ve miyoziti tedaviye daha iyi yanıt verirken, kemik lezyonları tedaviye daha dirençlidir.

**Anahtar sözcükler:** Sarkoidoz, artrit, tanı, tedavi

#### Summary

Sarcoidosis is a systemic autoimmune disease characterized by non-caseating granulomatous inflammation with unknown etiology. Although the lungs and respiratory system are most commonly involved, sarcoidosis may involve virtually any part of the body, including the locomotor system. The most common rheumatological presentation of sarcoidosis may be considered as arthritis involving ankles and/or knees, frequently associated with erythema nodosum. Muscle involvement may be asymptomatic, or may cause acute or chronic myositis or nodular masses. Bone lesions tend to occur in chronic cases having additional skin involvement. Occasionally, axial skeletal involvement, dactylitis, exocrine gland involvement or blood vessel infiltration may also occur. Therefore, sarcoidosis may sometimes mimic inflammatory myopathies, metastatic bone diseases, and spondylarthritis including psoriatic arthritis, Sjögren's syndrome or vasculitis. Presence of hyperuricemia may cause misdiagnosis of gout. Sarcoidosis generally follows a benign course with occasional spontaneous remissions. Histopathological features remain the gold standard in diagnosis. Level of evidence for management of sarcoidosis is low, generally reflecting the results of limited number of clinical studies, case series and expert opinion. The most commonly used agents include corticosteroids and conventional immunosuppressive agents. In selected cases, biological agents including, tumour necrosis factor inhibitors, seem to be promising. With regard to locomotor system involvement, sarcoid arthritis and myositis generally respond to treatment better, while bone lesions are commonly treatment-resistant.

**Key words:** Sarcoidosis, arthritis, diagnosis, treatment

#### İletişim / Correspondence:

Dr. Figen Tarhan, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, İzmir.  
e-posta: eminefigentarhan@hotmail.com

**Çıkar çakışması / Conflicts of interest:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org  
doi:10.2399/raed.13.00001  
Karekod / QR code:



Sarkoidoz birçok organ ve sistemi tutabilen, etiyojisi kesin olarak bilinmeyen, histopatolojik olarak non-kazeifiye granülatöz inflamasyonla seyreden, otoimmün doğada bir hastalıktır. Sarkoidozun en iyi bilinen özelliği başta akciğerler olmak üzere, solunum sistemini tutmasıdır. Bununla birlikte, aralarında lokomotor sistemin de olduğu, çok sayıda farklı organ ve sistem tutulabilir ve tıbbın çeşitli uzmanlık alanlarını ilgilendiren farklı sorunlar gelişebilir. Hastalığın en ilginç özelliği, bazen spontan remisyonlar gösterebilmesidir. Göreceli olarak sık görülen bir hastalık olmasına ve tedavisinde başta kortikosteroidler (KS) olmak üzere çok değişik ajanlar kullanılmasına rağmen, sarkoidoz tedavisinde *Food and Drug Administration* (FDA) tarafından onaylanmış hiçbir ilaç olmaması ilginçtir.<sup>[1,2]</sup>

Pratik olarak sarkoidoz denildiğinde, romatoloji hekiminin aklına, öncelikle ayak bileklerini tutan renkli artrit, bacaklarda eritema nodosum lezyonları, sistemik inflamasyon bulguları, hiperkalsemi, akciğer grafisinde bilateral hiler dolgunluk ve serum anjiyotensin konverting enzim (ACE) düzeyinde yükseklik gelir. Ancak, eklem bulguları dışında, sarkoidoz romatoloji hekiminin karşısına kas, kemik, damar ve tükürük bezi tutuluşuyla da gelebilir. Sonuçta miyozit, daktilit, sakroiliit, kemik lezyonları, vasküler sorunlar ve sikka semptomları ortaya çıkabilir. Bu nedenle sarkoidoz; romatoid artrit (RA), inflamatuvar kas hastalıkları, spondilartitler, sistemik vaskülitler ve Sjögren sendromu (SjS) gibi bazı romatolojik hastalıkları ve kemik tümörlerini taklit edebilir. Hiperürisemiye neden olabildiği için, gut hastalığı ile karışabilir.<sup>[2]</sup>

Bu derlemenin amacı başta göğüs hastalıkları olmak üzere, tıbbın birçok uzmanlık alanını ilgilendiren ve çok farklı klinik tablolarla neden olabilen sarkoidozun tüm yönleriyle tartışılması değildir. Bu derlemede özellikle sarkoidozun romatoloji uzmanını ilgilendiren yönlerinin üzerinde durulması hedeflenmiştir. Ancak, hastalığın temel klinik özellikleri ve etyopatogenezi hakkında da özet bilgi verilecektir.

## Temel Bilgiler ve Genel Klinik Özellikler

Tüm dünya ülkelerinde, her ırkta, her yaş ve cinsiyette görülebilir. Bununla birlikte, hastaların %70 kadarı 20-40 yaş arası genç erişkinlerdir.<sup>[1]</sup> Ülkemizde sarkoidoz insidansı 4/100.000 olarak bildirilmiştir.<sup>[3]</sup> ACCESS (*Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis*) çalışmasında, hastalığın 35-45 yaş ve 50 yaş üstü olmak üzere iki farklı dönemde ortaya çıkma eğiliminde olduğu gösterilmiştir.<sup>[4]</sup> Kadınlarda erkeklere göre biraz daha sık görüldüğü ve daha ileri yaşlarda ortaya çıktığı bildirilmiştir.<sup>[5]</sup>

Sarkoidozda en sık tutulan organ akciğerlerdir. Gerçekten de, tüm olguların %95'inde akciğer tutuluşu olur ve

bu nedenle göğüs hastalıkları hekimleri için sarkoidoz önemli bir hastalıktır.<sup>[5]</sup> Akciğer tutuluşu; bilateral hiler lenfadenopati, pulmoner parankimal nodüller veya difüz intersisyal fibrozis şeklinde olabilir. Akciğer tutuluşu olan olgularda kuru öksürük (%30), dispne (%28), göğüs ağrısı (%25), hırıltılı solunum ve nadiren hemoptizi gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Endobronşial granülomlar sonucu küçük ve büyük hava yolları obstrüksiyonu gelişebilir.<sup>[1]</sup>

Sarkoidozun klinik spektrumu oldukça değişkendir. Madalyonun bir tarafında, hiç yakınması olmayan ve tesadüfen çekilmiş bir akciğer grafisi ile sarkoidoz olasılığının gündeme geldiği, asemptomatik bireyler varken, diğer tarafta yaygın organ ve sistem tutuluşuyla seyreden ağır olgular bulunur.<sup>[6,7]</sup> Sarkoidozda akciğer-dışı organ tutuluşu sıklığı, Okumuş ve ark. tarafından %61.8 olarak bildirilmiştir.<sup>[8]</sup> Lokomotor sistem dışında; göz, deri, kardiyak ve nörolojik tutuluş hastalığın iyi bilinen özellikleri arasındadır. Göz tutuluşu %25-50 sıklığında görülür ve %5 olguda ilk bulgudur.<sup>[9]</sup> Gözün herhangi bir tabakası tutulabilir. Akut anterior üveit en sık görülen bulgudur ve genellikle bilateraldir. İntersisyal keratit, posterior üveit, skleral plaklar, pars planit, optik nöropati, lâkrimal bez büyümesi ve korneal/konjonktival nodüller de görülebilir.<sup>[1]</sup>

Sarkoidozda deri tutuluşu %30 sıklığındadır ve her türlü morfolojide deri lezyonlarına raslanılabilir.<sup>[10]</sup> Sarkoidoz için oldukça tipik olan "lupus perniyo" ifadesi, özellikle yüz bölgesinde görülen kronik, deriden hafif kabarık, sert ve morumsu deri lezyonlarını ifade eder. Esas olarak burun, yanaklar, kulaklar, dudaklar ve parmaklarda lokalizedir. Sıklıkla zenci ırktan kadınlarda görülür. Lupus perniyo ile kronik üst solunum yolu tutulumu, pulmoner fibrozis ve falanklardaki kemik lezyonları arasında birliktelik söz konusudur. Annüler ve plak şeklindeki deri lezyonları daha çok kronik sarkoidozda görülür. Bu lezyonlar baş ve boyun yerleşimli olduklarında, kötü prognoza işaret edebilir.<sup>[1]</sup> Sarkoidozda, yüzde genellikle hiperpigmente makülopapüler lezyonlar ön planda iken, gövdede nodüler lezyonlara daha sık rastlanır.

Sarkoidozun önemli deri lezyonları arasında olan eritema nodosumun %21.5 sıklığında görüldüğü bildirilmiştir (**Şekil 1**).<sup>[8]</sup> ACCESS çalışmasında, eritema nodosumun kadınlarda ve kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık görüldüğü bildirilmiştir.<sup>[4]</sup> Daha çok akut ve benign seyirli olgularda görülür. Bilateral hiler lenfadenopati, eritema nodosum, akut artrit veya artraljinin birlikteliğiyle seyreden akut sarkoidoz tablosu "Löfgren sendromu" olarak da bilinir.

Nörosarkoidoz, hastaların %5'inde santral ve periferik sinir sistemi tutulumu şeklinde görülür. Aslında nörosarkoidoz sıklığı otopsi serilerinde üç kat daha fazladır.<sup>[11]</sup> Sarkoid granülomlarının beyin tabanına yerleşme eğilimi vardır. En sık yedinci kafa çifti tutulur, bunu üçüncü ve sekizinci

zinci kafa çifti tutuluşu takip eder. Yedinci kafa çifti tutuluşu, artrit, üveit, ateş ve parotis büyümesi ile birlikte olduğunda “Heerforth sendromu” olarak adlandırılır. Periferik nöropati, nörosarkoidoz hastalarının %8-24’ünde görülür. Leptomeningeal tutulum, hipotalamik ve pitüiter lezyonlar ve diğer kafa çifti tutuluşları da görülebilir.<sup>[1]</sup>

Sarkoidozda daha nadir de olsa, kardiyak, gastrointestinal ve renal tutuluş da görülebilir. Semptomatik kardiyak tutuluş sıklığı %5’dir. Kalp kapakları hariç, kalbin herhangi bir tabakası ve özellikle sol ventrikül duvarı tutulabilir.<sup>[1]</sup> Özafagustan rektuma kadar tüm gastrointestinal sistemde tutuluş görülebilir. Hepatomegali (%3.8), splenomegali (%4.1),<sup>[6]</sup> hepatik hiler adenopati, kolestaz ve granülatöz kolanjit gelişebilir. Hepatik veya portal venlerin granülatöz flebiti sonucu portal hipertansiyon görülebilir.<sup>[1]</sup> Renal tutuluş glomerülofrit veya granülatöz interstisyel nefrit şeklinde olabilir. Hiperkalsemi nedeniyle, hiperkalsiüri (%40-60), nefrolityazis (%10) ve nefrokalsinozis gelişebilir. Hiperkalseminin nedeni, alveoler makrofajlardan 1-alfa hidrosilaz enzim aktivitesinin ve sonuçta 1.25-dihidroksi vitamin D3 üretiminin artışıdır.<sup>[1]</sup> Kronik sarkoidozda AA tipi amilozis de gelişebilir ve bu da böbrek tutuluşuna neden olabilir. Sarkoidoz seyrinde ağırlı periferik lenfadenopati, depresyon, uyku bozuklukları ve uyku apne sendromu da görülebilir.<sup>[7,12]</sup>

Sarkoidozun klinik bulguları ve hastalık şiddeti, ırksal ve etnik farklılıklar gösterir. Diğer ırklara kıyasla, beyaz ırkta eritema nodosum daha sık, ekstrapulmoner tutuluş daha az ve mortalite daha düşüktür. Buna karşılık Afrika kökenli Amerikalılar’da hastalık şiddeti ve mortalite sıklığı daha fazladır. Hastalık seyrinde ırkın önemini gösteren diğer bir gözlem de, kardiyak ve oküler tutuluşun Japonlar’da daha fazla görülmesidir.<sup>[1]</sup> Klinik açıdan; akut poliartrit, bilateral hiler lenfadenopati ve eritema nodosum birlikteliği sıktır. Diğer yandan sarkoid kemik lezyonları da, lupus perniyo ve diğer granülatöz deri lezyonları ile birliktelik gösterir.

## Kas İskelet Sistemi Bulguları

### Eklemler tutulumu

Olguların %25’inde görülmektedir. En sık diz ve ayak bileği eklemleri tutulursa da; el bileği, diz ve metakarpofalangiyal eklemler de tutulabilir.<sup>[13,14]</sup> En sık görülen eklemler tutuluş örneği akut poliartrit ve/veya periartritir. Akut poliartrit genellikle benign seyredir ve olguların çoğunda haftalar içinde geriler; %10 olguda nüksler görülebilir, ancak genellikle eklem hasarı yapmaz. Akut romatizmal ateş benzer şekilde gezici artrit, palindromik romatizmaya benzer şekilde intermitan artrit veya RA’ya benzer şekilde eklenici bir artrit söz konusu olabilir.<sup>[1]</sup> Eklem bulgularına sıklıkla ateş, hiler lenfadenopati, eritema nodosum veya



Şekil 1. Eritema nodosum.

üveit gibi bulgular eşlik eder. Akut sarkoid artrit çoğunlukla ilkbahar aylarında ortaya çıkması ilginç bir gözlemdir.<sup>[13-15]</sup> Tanı anında serum ACE düzeyi normal olan olgularda artrit daha iyi seyrettiği bildirilmiştir.<sup>[1]</sup>

Kronik sarkoid artrit omuz, diz, el-ayak bileği ve parmak eklemlerini tutan ve kalıcı hasar yapmayan oligo veya monoartrit şeklindedir. Akut forma göre daha nadir görülür.<sup>[1]</sup> Sinsi başlangıçlı ve yavaş seyirlidir. Nadir de olsa, eklem yıkımına veya “Jaccoud” deformitesine neden olabilir. Eklemlerde efüzyon, sinovit ve sinovyumda nodüler proliferasyon gelişebilir.<sup>[2]</sup> Kronik sarkoid artrit, tipik olarak sistemik tutulumla seyreden sarkoidoz olgularında görülür. Genellikle parankimal akciğer hastalığı ve ACE yüksekliği ile birliktelik gösterir. Kronik sarkoid poliartrit, RA’yı taklit edebilir. Nadir de olsa, spondilartitleri taklit eden sakroiliit; ayrıca daktilit, tenosinovit ve periartiküler inflamasyon görülebilir.<sup>[16,17]</sup> Bir çalışmada sarkoidozda sakroiliit sıklığı %6.6 olarak bildirilmiştir.<sup>[18]</sup> Ankilozan spondilit’ten farklı olarak, bilateral ve simetrik olması beklenmez; ancak yine de bazan ayırımı zor olabilir. Spondilartit grubu hastalıkların bazan sarkoidoz ile birlikte görülebilmesi, karışıklığı daha da artırır. Teorik olarak, biyopside kazefiye olmayan granülomların görülmesi ile tanı doğrulanabilir. Sarkoidozda kostokondral bileşke tutulumu (kostokondrit) nedeniyle göğüs kafesinde ağrı olabilir; genellikle ikinci ve üçüncü kostokondral bileşkelere tutulur.<sup>[2]</sup>

Visser ve ark.’nın tanımladığı sarkoid artrit kriterleri **Tablo 1**’de verilmiştir. Dört kriterin üç tanesinin olması

**Tablo 1.** Visser ve ark.’nın sarkoid artrit tanı kriterleri.<sup>[13]</sup>

- Eritema nodosum olması
- Semptomların 2 aydan daha kısa sürmesi
- Hastanın 40 yaşından genç olması
- Simetrik ayak bileğinde artrit

durumunda sarkoid artrit tanısı konulabilir; duyarlılık %99 ve özgüllük %93 bulunmuştur.<sup>[13]</sup>

### Kemik tutulumu

Literatürde kemik tutuluş sıklığı %3 ile %13 arasında bildirilse de,<sup>[19]</sup> çoğu olgu asemptomatik olduğu için gerçek prevalans tam olarak bilinmemektedir.<sup>[20]</sup> Kadınlarda ve Afrika kökenli Amerikalılar'da daha sık görülür.<sup>[1]</sup> Genel kural olarak kemik lezyonları, kronik deri lezyonları da olan, ilerlemiş ve eski olgularda görülür; prognozun kötü ve mortalitenin yüksek olduğunu gösterir.<sup>[16,21]</sup> Kemik tutuluşu en çok parmaklarda görülür ve klinik olarak daktilit tablosuna neden olabilir. Tendon kılıflarının granülatöz inflamasyonu da daktilit tablosuna katkıda bulunur. Distal falankslar tutulduğunda tırnaklar kalınlaşabilir; distrofik bir görünüm ve hatta çomak parmak oluşabilir.<sup>[22]</sup> Radyolojik olarak falankslarda bilateral kistik ve litik kemik lezyonları görülmesi tipiktir. Dantelimsi (permeatif) kemik lezyonları da görülebilir. Falanksların niçin sık tutulduğu bilinmemektedir.<sup>[1]</sup> Kemik iliğindeki granülatöz infiltrasyonun trabekül yoğunluğunu azalttığı, Haversian kanalları genişlettiği ve kortikal kemikte düzensizlik oluşturduğu kabul edilmektedir. Falankslara göre daha nadir olsa da, kafatası, maksilla ve diğer yüz kemikleri, vertebralar, kostalar, sternum, pelvik kemikler ve uzun kemiklerin distal uçları da tutulabilir.<sup>[19,20]</sup> Özellikle lupus perniyolu hastalarda nazal kemikler ve kalkaneus tutulumu görülebilir.<sup>[1]</sup> Kemik tutuluşu olan bölgelerde lokal ağrı, şişlik ve deride eritem de görülebilir.<sup>[21]</sup> Tutulan kemiklerde radyolojik olarak, yukarıda da bahsedilen zımba ile delinmiş gibi litik lezyonlar ve dantelimsi lezyonlar dışında, skleroz da gelişebilir. Primer veya metastatik kemik tümörleri ile ayırıcı tanıya girer. Sarkoid kemik lezyonlarının önemli bir özelliği radyolojik olarak periostit görülmemesidir. Bu bulgu kronik osteomyelitten ayırıcı tanı yapılmasında yardımcıdır. Sarkoidoz seyri osteopeni veya osteoporoz da görülebilir. Bunun başlıca nedenleri kalsiyum metabolizması bozukluğu ve tedavide kullanılan kortikosteroidlerdir.<sup>[1]</sup>

Aksiyel iskelet tutulumu nadir de olsa görülebilir ve bel-sırt ağrısına neden olabilir.<sup>[8]</sup> Radyolojik olarak üst dorsal, alt lomber ve servikal vertebralarda litik, sklerotik veya miks lezyonlar görülebilir.<sup>[23]</sup> İntervertebral disk aralıkları genellikle korunur.<sup>[24]</sup> Ayırıcı tanıda spondilartitler, lenfoma, myelom, tüberküloz ve metastatik kanserler akla gelmelidir ve kesin tanı için biyopsi gerekebilir.

### Kas tutulumu

Sarkoidozlu hastaların %75'inde görülür ve genelde asemptomattır.<sup>[2]</sup> Bu nedenle tanısı güçtür. Semptomatik sarkoid miyozit %1-5 sıklığında bildirilmiştir<sup>[1]</sup> ve akut granülatöz miyozit, kronik miyopati ve nodüler miyopati olmak üzere üç formda ortaya çıkar.<sup>[25]</sup> En sık görülen form

kronik miyopati olup, özellikle alt ekstremitte proksimal kas gruplarında sinsi seyirli güçsüzlük, miyalji, derin tendon reflekslerinde azalma ve zayıflama ile kendini gösterir.<sup>[1,26]</sup> Kas enzimleri normal veya hafif yüksektir; elektromiyografide (EMG) miyopati bulguları saptanır.<sup>[1]</sup> Kas biyopsisinde kazeifiye olmayan granülomlar vardır. Kalp kası tutuluşu da olabilir. Solunum kasları tipik olarak korunur.

Akut granülatöz miyozit daha seyrek görülür. Hastalığın erken döneminde ve akut sarkoid artrit de olan 40 yaşından genç hastalarda daha olağandır.<sup>[27,28]</sup> Uyluk ve baldırlarda ağrı, bazen kaslarda kontraktür ve hipertrofi,<sup>[29]</sup> nadir olarak yaygın kas güçsüzlüğü, halsizlik ve ateş yüksekliği görülebilir.<sup>[28]</sup> Polimiyozite benzer şekilde kas enzimleri yükselebilir ve EMG'de miyopati bulguları görülebilir.<sup>[2]</sup> Belirli bir kas grubunu inerve eden sinirlerde granülatöz infiltrasyon olması kaslarda atrofiye katkıda bulunur. Kas biyopsisinde kazeifiye olmayan granülatöz infiltrasyonun görülmesi tanıda önemlidir. MRG, bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi görüntüleme yöntemleri de hem tanıda (kas içinde yıldız şeklinde lezyonlar), hem de biyopsi yapılacak kas bölgesinin seçiminde yardımcı olabilir.<sup>[16,30,26]</sup>

Nodüler miyopati ise, kaslarda tümör benzeri ele gelen nodüler lezyonlar ile karakterizedir.<sup>[26]</sup> Kesin tanı histolojik olarak konulur.

Sarkoidozlu olgularda, sekonder fibromyaljiye bağlı yaygın kas ağrıları olabilir.<sup>[31]</sup> Ancak miyozitte kas ağrısından ziyade kas güçsüzlüğünün daha ön planda olduğu unutulmamalıdır. Literatürde nadir de olsa, sarkoidoz ile miyastenia gravis birlikteliği gösteren<sup>[32]</sup> ve ayrıca sarkoidoz ile inklüzyon cisimcikli myozit birlikteliği<sup>[33,34]</sup> gösteren olgu sunumları vardır.

### Parotis ve Minör Tükürük Bezi Tutulumu

Sarkoidozda %6 sıklığında parotis ve minör tükürük bezi tutuluşu tanımlanmıştır.<sup>[35]</sup> Sjögren sendromu gibi, sarkoidoz da sinsi başlangıçlı, tükürük bezlerini etkileyebilen ve sıkka semptomlarına yol açabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Parotis bezinde büyümeye neden olabilir.<sup>[36]</sup> Romatoid faktör de pozitif olabileceği için primer SjS'nu taklit edebilir. Ancak anti-Ro ve anti-La antikor pozitifliği beklenmez.<sup>[2]</sup>

### Vasküler Tutulum

Sarkoidoza bağlı vaskülit gelişimi nadirdir, ancak küçük ve büyük tüm damarlarda granülatöz lezyonlar görülebilir. Vaskülitik lezyonlar deriye sınırlı olabileceği gibi, nöropati, pulmoner hipertansiyon veya diğer sistemik vaskülit bulguları da görülebilir.<sup>[25]</sup> Büyük damar tutuluşu olması, Takayasu arteriti ile karışıklığa yol açabilir. Glomerulonefrit ve geçici serebral iske mi kliniği görülebilir.<sup>[37]</sup>



Antisitoplazmik antikor (ANCA) pozitifliği olabilir. Ancak ANCA pozitifliği, vaskülit olmayan sarkoidoz hastalarında da görülebilir.<sup>[2,37]</sup>

## Tanı

Sarkoidoz tanısı klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularının birleşmesiyle konulur; ancak altın standart histolojik tanıdır. Sarkoidoz olasılığı genellikle rutin veya kuşku üzerine çekilen standart akciğer grafisi ile gündeme gelir. Çünkü hastaların %90-95'inin göğüs radyografilerinde patolojik değişiklikler vardır. Bu patolojik değişiklikler bilateral hiler dolgunluk, pulmoner nodüller ve diffüz pulmoner fibrozis şeklinde özetlenebilir. Hiler lenfadenopati genellikle bilateraldir. Parankimal lezyonlar orta ve üst loblara yerleşme eğilimi gösterir. Akciğer radyografisi normal olduğunda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ile patolojik değişiklikler daha hassas bir şekilde ortaya konulabilir. Solunum fonksiyon testleri restriktif bir patern gösterir. Scadding isimli araştırmacı, akciğer grafisinde görülen değişikliklere göre, sarkoidozu dört evreye ayırmıştır (**Tablo 2**).<sup>[38]</sup>

Sarkoidoz sistemik, otoimmün bir inflamatuvar hastalık olduğu için laboratuvar incelemelerinde sistemik inflamasyon varlığını gösteren testler pozitif bulunacaktır. Sedimantasyon ve CRP yüksekliği ve %30-80 olguda hiper-gamaglobulinemi görülür. Kronik hastalık anemisi, lenfopeni, eozinofili (%25) olabilir. ACE serum düzeyinin yükselmesi sarkoidozda önemli bir özelliktir ve %40-90 sıklığında bildirilmiştir.<sup>[1,6,7]</sup>

Hiperkalsemi varlığı sarkoidoz tanısını desteklemede önemli bir bulgudur. Artmış 1-alfa hidroksilaz aktivitesine bağlı olarak alveolar makrofajlardan 1.25-dihidroksi vitamin D3 üretiminin artması sonucunda oluşur. Hiperkalsemiye bağlı hiperkalsüri de olur. Alkalen fosfataz olguların %33'ünde yüksektir; gamaglutamil transferaz yüksekliği de görülebilir. Kemik iliği etkilenmedikçe, hipersplenizm veya başka bir otoimmün hastalık olmadıkça lökosit ve trombosit sayıları normaldir. Düşük titrede romatoid faktör pozitifliği ve düşük titrede granüler boyanan antinükleer antikor pozitifliği de görülebilir.<sup>[1,6,7]</sup>

Radyolojik yöntemler ve diğer laboratuvar yöntemleri ile sarkoidoz kuşkusunu olan hastalarda kesin tanı için biyopsi gereklidir. Gerçekten de, tanının doğrulanmasında histopatoloji altın standarttır. Biyopsi materyali hastalığın tutmuş olduğu herhangi bir organdan veya dokudan alınabilir. Örneğin servikal veya aksiler lenfadenopati varlığında bu lenf bezlerinden, deri lezyonu varlığında bu bölgeden biyopsi yapılabilir. Benzer şekilde karaciğerde granümatöz lezyonlar nedeniyle karaciğer fonksiyon testleri bozulmuş olan bir hastada yapılacak karaciğer biyopsisi sarkoidoz tanısı koydurabilir. Akciğer lezyonlarına yönelik histolojik tanıda ise, transbronşiyal biyopsiler önemlidir. Bu açıdan,

**Tablo 2.** Sarkoidozda akciğer grafisi bulgularına göre Scadding evrelemesi.

Evre 0: Normal
Evre 1: Bilateral hiler adenopati, normal akciğer parankimi
Evre 2: Pulmoner infiltrasyonla birlikte hiler adenopati
Evre3: Hiler adenopati olmaksızın pulmoner infiltrasyon
Evre 4: Pulmoner fibrozis

endobronşial ultrasonografi (EBUS) son yıllarda önem kazanmıştır. Sarkoidozda bronşlara komşu alanlardaki lenf bezleri sıklıkla büyür; EBUS ile bu lenf bezlerine ulaşılabilir ve iğne biyopsisi yapılabilir. Ülkemizde de belirli merkezlerde uygulanabilen bu yöntem sayesinde, sarkoidoz hastalarının çoğunda daha ileri bir işleme gerek kalmadan tanıya ulaşılmaktadır. Ancak bu yöntemle tanıya ulaşılamayan sınırlı sayıdaki hastada ameliyathane koşullarında genel anestezi ile mediastinoskopi yapılarak, mediastendeki lenf bezlerinden biyopsi alınabilir. Tipik histopatolojik bulgu, iyi sınırlı epitelioid tipte nonkazeifiye granülomlardır.<sup>[1]</sup>

Bronkoalveoler lavaj sıvısında CD4/CD8 hücre oranının 3.5'dan ve lenfosit oranının %30-50'den yüksek olması da sarkoidoz tanısını destekler, fakat mutlak tanısal değildir.<sup>[20]</sup> Tüberkülin deri testi özellikle aktif hastalığı olan hastalarda anejik bulunur.<sup>[1]</sup>

Seçilmiş olgularda galyum 67 sintigrafisi de tanıya yardımcı olabilir. Parotis ve lakrimal bezlerde aktivite tutulumuna bağlı gelişen görünüm nükleer tıp terminolojisinde "panda bulgusu" olarak adlandırılır. Benzer şekilde paratrakeal ve her iki yandaki hiler lenf bezlerinde aktivite tutulumuna bağlı gelişen sintigrafik görüntü, "lambda (İ)" harfine benzediği için, "lambda bulgusu" olarak adlandırılır. "Panda" ve "lambda" bulguları, sarkoidoz tanısını destekleyen sintigrafik bulgular olarak klasik kitaplara geçmiştir.<sup>[1]</sup>

MRG ve direk radyografiler kemik lezyonlarının tespitinde yararlıdır; fakat henüz özgün tanısal bir algoritma tanımlanmamıştır. Teknesyum-99 difosfat sintigrafisi de, kemik tutuluşunun tespitinde kullanılabilir. Sarkoid kas tutuluşunun gösterilmesinde MRG, BT ve PET yardımcı olabilir. Aslında PET birçok dokuda sarkoid lezyonların varlığını araştırmada kullanılabilir. Eklem ultrasonografisi de, periartrit ayırıcı tanısında yardımcı olabilir.<sup>[22,24]</sup>

Kveim-Siltzbach deri testi hastaların %50-70'inde hastalığın erken döneminde pozitifdir. Ancak iyi standardize edilmediği ve %5 oranında yanlış pozitiflik gösterdiği için günümüzde pek kullanılmamaktadır.<sup>[1,6,7]</sup>

## Ayırıcı Tanı

Sarkoidozda granülomlar birçok sistemi tutabildiği ve çok farklı bulgular ortaya çıkabildiği için, ayırıcı tanı listesi

oldukça geniştir. Sistemik inflamasyon bulguları ile seyrettiği için öncelikle sistemik enfeksiyonlar, diğer otoimmün hastalıklar ve maligniteler ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Eritema nodosum ve artrit birlikteliğinde, hiler lenfadenopati yok ise, sarkoidoz ayırıcı tanısında inflamatuvar barsak hastalıkları, ilaç reaksiyonları ve koksidiomikozis, histoplazmozis, psittakozis gibi sistemik mantar enfeksiyonları dışlanmalıdır. Yapısal semptomlar ve periferik, ağrısız lenfadenopatiler nedeniyle lenfomalar ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Gastrointestinal sistemde granümatöz ülserler veya kitleler nedeniyle gastrointestinal sistem maligniteleriyle karışabilir. Hepatosplenomegali, kolestaz ve portal hipertansiyon nedeniyle de kronik karaciğer hastalıkları ile karışabilir. Tiroid bezi, pankreas, periton ve böbrek tutuluşları da karışıklıklara yol açabilir. Sarkoidozun litik ve/veya sklerotik kemik lezyonlarının ayırıcı tanısında özellikle multiple myelom, lenfoma ve kemik metastazları akılda bulundurulmalıdır. Ayırıcı tanıda histolojik tanı önemlidir.<sup>[1,2,7]</sup>

Serum ACE yüksekliğinin, sarkoidoz dışında Gaucher hastalığı, lepra, silikozis, karaciğer sirozu, histoplazmozis, aspergillozis, diabetes mellitus ve HIV enfeksiyonu gibi hastalıklarda da olabileceği unutulmamalıdır.<sup>[1]</sup>

Sarkoidozun periferik artriti, romatoid faktör pozitifliği de olduğu için RA ile karışabilir. Ayak bileği artriti, aksiyal tutuluş, sakroiliit ve sosis parmak gibi bulgular nedeniyle, spondilartirit grubu hastalıklarla karışabilir. Artritli bir sarkoidoz olgusunda, sarkoid deri lezyonları da olduğunda, psoriyazis ve psoriyatik artrit tanıları akla gelebilir.<sup>[2]</sup>

Sarkoidoz seyrinde bazı olgularda tükürük bezleri tutulabildiği, parotis bezinde büyüme olabildiği ve sıkka semptomları ortaya çıkabildiği için, SJS ile de ayırıcı tanı gereklidir. Bazı ipuçları ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Örneğin üveit varlığı sarkoidoz lehine; anti-Ro ve anti-La antikor pozitifliği SJS lehine kabul edilebilir. Minör tükürük bezi biyopsisi de ayırıcı tanıda önemli olabilir. Hem sarkoidozda, hem de SJS'da parotis bezinin uyarılmış salgı fonksiyonu azalır; fakat bezde globüler siyalektazi olması ve azalmış salgıda sodyum yoğunluğunun yüksek olması SJS lehinedir.<sup>[39]</sup>

Sarkoidoza bağlı vaskülitin, primer granümatöz vaskülitlerden ayırt edilmesi çok zordur. Çünkü histolojik olarak ikisinde de granümatöz lezyonlar görülecektir. Gerçekten de, sarkoidozun oral, faringeal ve nazal mukozaya tutuluşu, sınırlı Wegener granümatozu (granümatöz polianjiit) ile karışabilir Damar duvarında nekroz olup olmaması, anjiyografik bulgular, diğer sistemlerle ilgili klinik ve laboratuvar bulgular ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Özellikle pANCA pozitifliğinin vaskülit olmayan sarkoidoz hastalarında da görülebileceği unutulmamalıdır.<sup>[2,37]</sup>

Multisistemik tutuluş ve özellikle deri lezyonları nedeniyle, sarkoidoz SLE ile de karışabilir. Ancak SLE serolojisi ayırıcı tanıda yardımcı olacaktır. Bunun da ötesinde,

SLE ve sarkoidoz birlikte de görülebilir. Sarkoidozlu hastalarda yüzde kelebek deri döküntüsü ve diskoid lezyonlar birlikte görüldüğü zaman bu olasılık akla gelmelidir.<sup>[40]</sup>

Sarkoid artrit ve gut artriti birlikte olabileceği gibi, sarkoid artrit gut artriti taklit de edebilir. Sarkoidoz ile gut artritinin karışabilmesinin en önemli nedeni hiperürisemidir ve muhtemelen sarkoidozda urat metabolizmasında bozukluk olmasına bağlıdır. Eklem ponksiyonuyla alınacak sinoviyal sıvıda fagosite edilmiş monosodyum urat kristallerinin varlığı akut gut artriti tanısında kıymetlidir. Aslında sarkoid artrit ve gut artriti arasındaki ilişki ilk defa 120 yıl önce Jonathon Hutchinson tarafından bir olgu sunumunda ortaya konulmuştur. Bu olguda hastanın böbrek yetmezliğinin gut hastalığına bağlı olabileceği bildirilmiştir. Ancak sarkoidozda, hiperürisemi, hiperkalsemi ve böbrek taşları nedeniyle böbrek yetmezliği de gelişebilir.<sup>[2,25,26,41]</sup>

Sarkoid myopati, polimyozi klinikleri ile karşımıza gelebilir. Sarkoid myopatide de, EMG anormallikleri ve kas enzim yüksekliği görülebildiği için, ayırıcı tanıda altın standart kas biyopsisidir.<sup>[2,25,26]</sup>

## Etyopatogenez

Birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi, sarkoidoz da genetik yatkınlığı olan bireylerde uygun çevresel faktörlerin eklenmesiyle ortaya çıkar. Havayolu ile alınan çam poleni, yer fıstığı tozu ve berilyum gibi çeşitli unsurların ve ayrıca bazı enfeksiyöz ajanların etiopatogenezde önemli olduğu düşünülmektedir. Özellikle Ebstein-Barr, Herpes ve Adenovirüs gibi çeşitli viral ajanlar ve ayrıca mikobakteriler bu konuda daha ön plana çıkmaktadır.<sup>[1]</sup> Newman ve ark.'nın çalışmasında; tarımla uğraşanlarda, küflü ortamlarda çalışanlarda ve böcek ilaçlarıyla temas öyküsü olanlarda sarkoidozun daha çok görüldüğü bildirilmiştir. Buna karşılık, sigara içimi ile sarkoidoz arasında negatif bir ilişki olduğu iddia edilmiştir.<sup>[42]</sup> Musellim ve ark.'nın çalışmasında da, sarkoidoz hastalarının %75'inin sigara içmediği gösterilmiştir.<sup>[3]</sup>

Sarkoidozdan sorumlu tek bir gen gösterilememiştir. HLA-A1, B8, DR3 haplotipi ve DR17 beyazlarda; DRw52 Japon'larda; DPB1\*0201 Afrika kökenli Amerika'lı hastalarda, artmış sarkoidoz riski ile ilişkili bulunmuştur. HLA-DR3 ve DQ2 ile Löfgren sendromu arasında ve HLA-DR5 ile kronik hastalık arasında ilişki gösterilmiştir.<sup>[13]</sup> Son çalışmalarda annexin 11 geni üzerinde de durulmaktadır.<sup>[43]</sup>

Birinci dereceden akrabalarda sarkoidoz riskinin artmış olduğu ve monozigotik ikizlerdeki konkordansın (0.148), dizigotik ikizlerden (0.012) daha yüksek olduğu gözlenmiştir.<sup>[44]</sup> Ailesel birliktelik %1-3 olarak bildirilmiştir.<sup>[3,4]</sup>

Sarkoidoz TH1 ağırlıklı bir hastalıktır. Antijenin CD4 pozitif T lenfositleri tarafından tanınması hastalığın tetiklenmesinde kritik basamaktır. İnflamatuvar süreç esnasında

da TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-2, TGF- $\beta$ , IL-8, IL-12, IL-10 ve IL-23 gibi sitokinlerin üretimi artar.<sup>[20]</sup> Bu sitokinler arasında özellikle IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  granülom oluşmasında ve idamesinde önemli sitokinlerdir. IL-12 düzeyi de, hem hasta serumlarında, hem de bronko alveoler lavaj mayilerinde yüksek bulunmuş olup, hastalığın patogeneğinde önemli yeri olduğu gösterilmiştir.<sup>[45]</sup>

## Tedavi

Sarkoidozun kesin sebebi bilinmediğinden tedavisi de ampiriktir. Kortikosteroidler dahil, sarkoidoz tedavisinde kullanılan hiçbir ajan için FDA onayı yoktur.<sup>[1]</sup> Bununla paralel olarak, sarkoidoz tedavisinde kontrollü çalışmalar ve kanıta dayalı tıp verisi de azdır. Bu nedenle tedavi planlanmasında uzman görüşü ve bilgi birikimi önemlidir. Tedaviyi planlarken hastalığın başlangıç şekli, ilerlemesi, organ tutulumları ve mevcut semptomlar göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalık başlangıcında şiddetli semptomları ve ciddi organ tutuluşu olan hastalarda tedaviye hemen başlanmalıdır. Bu bağlamda semptomatik pulmoner tutuluş, malign hiperkalsemi, üveit, nörosarkoidoz, ciddi kardiyak tutuluş, lupus perniyo gibi kutanöz bulgular, karaciğer ve dalak tutuluşu, şiddetli üst hava yolu tutuluşu ve ciddi lokomotor sistem tutuluşu gibi bulguların varlığında ilaçsız izlem süreci olmamalıdır. Diğer yandan bazı yazarlar iyi prognozlu hastaların spontan remisyona girme ihtimali olduğundan, yaşamsal organ tutuluşu ve önemli yakınması olmayan hastaların 3-6 ay süreyle tedavisiz izlenebileceğini öne sürmektedir.<sup>[46]</sup> Bu nedenle asemptomatik, radyolojik olarak akciğer tutuluşu olan hastalarda tedaviye karar vermek için hastaların belirli bir süre izlenmesi önerilmektedir.<sup>[46]</sup> Örneğin ACCESS kohort'unda iki yıl takip edilen hastaların sadece %16'sında göğüs radyografisinde progresyon ve %11'inde spirometrik değerlerde bozulma görülmüştür.<sup>[47]</sup> Önerilen iki yıllık izlem süresi, yeni organ tutuluşunu tespit etmek açısından da önemlidir. ACCESS çalışmasında 2 yıllık izlem süresince %23 oranında yeni organ tutulumu saptanmıştır.<sup>[47]</sup>

Sarkoidozda tedaviye erken başlanmasının, remisyon açısından bir avantaj olup olmadığıyla ilgili veriler de çelişkilidir. Afrika kökenli Amerika'lı hastalarda yapılan bir çalışmada KS ile remisyon sağlanan hastaların %74'ünde; spontan remisyon sağlanan hastaların ise %8'inde relaps görüldüğü ortaya konulmuştur.<sup>[48]</sup>

Sarkoidoz tedavisinde genel kabul gören bir tedavi algoritması ve tedavide kullanılan ilaçların uygun doz ve kullanım süresi ile ilgili tam bir fikir birliği yoktur. Kortikosteroidler bu hastalık için ilk basamakta ve en yaygın kullanılan ajanlardır. Pulmoner tutulumda hastaların %70'inden fazlası KS tedaviye olumlu yanıt verir. Fakat doz azaltımında veya kesme durumunda %25-50 oranında nüks bildirilmiştir.<sup>[1]</sup> Kullanılacak KS dozu ve konusunda tam bir

fikir birliği olmamasına rağmen, günlük 20-40 mg prednizolon tedavisi ile başlanabilir.<sup>[38]</sup> Pulmoner tutulumlu hastalarda günlük 20 mg üzerinde dozlar genellikle gerekmesine rağmen, kardiyak ve nörolojik tutulumlarda günlük prednizolon doz gereksinimi 20 mg üstüne çıkabilir. Sonrasında, semptomları kontrol altına tutacak en düşük KS dozuna inmek hedeflenmelidir. Önerilen KS tedavi süresi ve doz azaltma şemaları farklıdır. Bazı yazarlar tedavinin başlamasından sonra 6 ay içinde KS dozunun azaltılarak kesilmesini önerirken, bazı yazarlar ise relaps riskine karşı tedavinin en az 1 yıl sürdürülmesini önermektedir.<sup>[46,49]</sup>

Kortikosteroid tedavisi ile hastalık aktivitesi ve bulguları kontrol altına alınamayan, KS dozunun azaltılma aşamasında sarkoidozun alevlendiği ve KS tedavisine bağlı yan etkilerin ön planda olduğu hastalarda, ikinci basamak ilaçlar kullanılabilir. Bu grup ilaçlar arasında klorokin (KQ), hidroksiklorokin (HKQ), metotreksat (MTX), azatiyopirin (AZA), leflunomid (LEF), mikofenolat mofetil (MMF), siklosporin (CSA), pentoksifilin ve minosiklin sayılabilir. Tedaviye dirençli ve daha ağır olgularda siklofosfamid (CYP), anti-TNF ajanlar, rituksimab (RTX) ve talidomid kullanımı da bildirilmiştir.<sup>[50]</sup>

Antimalaryal ilaçlardan KQ ve HKQ'in etkinliği kutanöz sarkoidoz ve hiperkalsemi tedavisinde gösterilmiştir.<sup>[51,52]</sup> Ciddi pulmoner, kutanöz, hepatik, nörolojik, oküler ve kardiyak sarkoidoz olgularında MTX tedavisi etkili bulunmuştur.<sup>[53-55]</sup> Pulmoner sarkoidozlu 11 hastada yapılan bir çalışmada, AZA ve KS kombinasyon tedavisine olumlu yanıt alındığı bildirilmiştir.<sup>[56]</sup> Sarkoid üveitli yedi hastada, MMF tedavisine olumlu yanıt bildirilmiştir.<sup>[57]</sup> Bir başka çalışmada da, pulmoner ve oküler tutulumu olan 32 sarkoidoz hastasına tek başına veya MTX ile birlikte LEF tedavisi verilmiştir. Sadece LEF verilen 17 hastanın 12'sinde; MTX + LEF kombinasyonu verilen 15 hastanın 13'ünde remisyon saptanmıştır.<sup>[58]</sup> Siklofosfamid tedavisinin nörosarkoidozda,<sup>[59]</sup> minosiklin tedavisinin ise kutanöz sarkoidozda<sup>[60]</sup> etkili olduğu bildirilmiştir.

Sarkoidozun lokomotor sistem tutuluşunun tedavisine göz atıldığında, akut sarkoid artritinin seyrinin iyi olduğu ve tedavide genellikle indometazin gibi NSAİİ'lerin yeterli olduğu söylenebilir. Bazı olgularda kolşisin tedavisinin de atak süresini kısalttığı bildirilmiştir.<sup>[1]</sup> Kronik sinovit varlığında ise, ek olarak düşük doz KS tedavisi gerekebilir. KS tedavisine de direnç gösteren artrit varlığında, başta MTX ve antimalaryal ajanlar olmak üzere, LEF ve AZA gibi temel etkili ve İS ajanlar kullanılabilir.<sup>[2]</sup>

Sweiss ve ark. sarkoid artritli hastalarda, ilk aşamada NSAİİ ve KS tedavisinin başlanmasını, yanıt alınırsa bu şekilde devam edilmesini, direnç veya yan etki varlığında MTX tedavisine geçilmesini, gerekirse KS dozunun artırılmasını ve MTX etkisiz kalırsa veya sorun çıkarsa diğer bir temel etkili ilacın kullanılmasını önermiştir.<sup>[2]</sup> Bu da sonuç vermez ise, bu durumda biyolojik ajanlar önerilmektedir.



Osteosarkoidozun tedavisi ise daha zordur. Kortikosteroidler şişliği geriletse de, kemik yıkımını tamamen düzeltemezler. Bazı olgularda MTX ve antimalaryal ajanların yararlı olabildiği bildirilmiştir.<sup>[1]</sup>

Akut sarkoid miyozit KS tedavisine, kronik ve nodüler miyopatilere göre daha iyi yanıt vermektedir. Akut sarkoid miyozit tedavisinde MTX'in etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[25]</sup> Şiddetli ve semptomatik kronik ve nodüler miyozit tedavisinde de MTX ve AZA kullanılmaktadır, fakat ideal bir tedavi stratejisi henüz oluşturulamamıştır.<sup>[61]</sup>

Eritema nodosum tedavisinde indometazin gibi NSAİİ'ler, kolşisin ve düşük doz KS'ler yararlı olur. Sarkoid vaskülitinin tedavisinde KS'ler ilk seçenektir, fakat doz ve kullanım süresi hakkında kesin bir veri yoktur.<sup>[2]</sup> Relaps sık görülmektedir. Dirençli olgularda AZA, CYP gibi İS ajanlar ve RTX denenebilir.<sup>[62]</sup>

TNF- $\alpha$  sarkoidozda granülom oluşmasında ve granülomun varlığının sürdürülmesinde önemli bir stokindir. Anti TNF- $\alpha$  tedaviler, dirençli olgularda kullanılmaktadır. İnfliximab konvansiyonel tedaviye dirençli deri, kalp, göz, eklem ve nörolojik tutulumlu hastalarda etkili bulunmuştur.<sup>[63,64]</sup> Etanersept ile yapılan çalışmalarda sonuçlar çok iyi olmamasına rağmen, olgu bildirimlerinde tedaviye dirençli sarkoid artrit<sup>[65]</sup> ve sarkoid vaskülit<sup>[66]</sup> tedavisinde başarılı olduğu bildirilmiştir. Adalimumab ile sarkoid vaskülitli bir olguda<sup>[67]</sup> ve multisitemik tutulumla seyreden sarkoidozlu üç hastada başarılı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>[68]</sup> Alveoler makrofajlardan TNF salınımını baskılayan talidomid deri sarkoidozunda;<sup>[69]</sup> TNF üretimini baskılayan pentoksifilin ise pulmoner sarkoidozda kullanılmış ve etkili bulunmuştur.<sup>[70]</sup> RTX tedavisinin etkinliğini gösteren klinik bir çalışma yoktur; veriler olgu sunumları ile sınırlıdır.<sup>[71,72]</sup> Sarkoidoz tedavisinde umut verici görünen diğer biyolojik tedavi ajanları arasında ustekinumab, apremilast, certolizumab, golimumab ve bir fosfodiesteraz 4 inhibitörü olan apremilast sayılabilir.<sup>[73,74]</sup>

Sonuç olarak; sarkoidozun tedavisi bireyseldir; semptomlara ve organ tutuşuna göre belirlenir. Asemptomatik hastaların bir süre izlenmesi önerilir. Bazı olgularda spontan remisyon gelişebileceği unutulmamalıdır. Sarkoidozda standardize edilmiş tedavi protokolleri de yoktur. Tedavi alan veya almayan tüm hastalar, yeni organ tutulumları açısından izlenmelidir.

### İlacı bağı sarkoidoz

Anti-TNF ajanlar tedaviye dirençli sarkoidoz hastalarının tedavisinde başarıyla kullanılsa da, sarkoidoz hastalığı olmayan ve başka nedenlerle anti-TNF ajanları kullanan bazı hastalarda bu tedaviye bağı sarkoidoz gelişebileceği de bildirilmiştir.<sup>[75]</sup> Bunun mekanizması tam olarak bilinmese de, anti-TNF tedavisi sonucunda TNF- $\alpha$  ile IFN- $\alpha$  sito-

**Tablo 3.** Sarkoidozda kötü prognoz göstergeleri.

- 40 yaş üzeri
- Afrika kökenli Amerikalılar
- Steroid tedavisi ihtiyacı olanlar
- Ekstra pulmoner tutulumu olanlar
  - Kardiyak
  - Nörolojik
  - Lupus Pernio
  - Splenomegali
  - Hiperkalsemi
  - Kemik tutulumu
- Pulmoner tutulum olanlar
  - Evre 3-4 göğüs radyografi bulguları
  - Pulmoner Hipertansiyon
  - Belirgin akciğer fonksiyon bozukluğu
  - Dispne (orta-şiddetli)
  - Bronkoalveoler lavaj sıvısında nötrofil varlığı

kinleri arasındaki dengenin bozulması ve sonuçta IFN- $\alpha$  düzeyinin yükselmesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Gerçekten, IFN- $\alpha$  tedavisinde de sarkoidoz ortaya çıkabilmektedir. Anti-TNF tedavisi zemininde gelişen sarkoidozun, patogenetik süreç açısından anti-TNF tedaviye bağı psoriyazis veya lupus tablosu ile de benzerlik gösterdiği düşünülmektedir.<sup>[76]</sup>

### Prognoz

Çoğu hastada spontan remisyon görülür (%60). Akut sarkoidozlu hastalar spontan remisyona girme olasılıkları daha fazladır. Löfgren sendromlu hastalar genellikle tedavisiz ve spontan remisyona girerler; prognoz iyidir.<sup>[46]</sup> Sarkoidoz hastalarının %10-20'sinde KS tedavisi gerekir. %10-30 olgu kronikleşir. Mortalite oranı %1-5 oranında bildirilmiştir.<sup>[77]</sup> Tüm ölümlerin yarısı ilerleyici pulmoner hastalık, diğer yarısı kardiyak/nörolojik hastalık kaynaklıdır. **Tablo 3**'te sarkoidozda kötü prognoz ile ilişkili özellikler gösterilmiştir.<sup>[50]</sup>

### Kaynaklar

1. West SG. Sarcoidosis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. Edinburgh: Mosby; 2011:1641-51.
2. Sweiss NJ, Patterson K, Sawaqed R, et al. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med 2010;31: 463-73.
3. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. Respir Med 2009; 103:907-12.
4. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al.; Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1885-9.



5. Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2004;25: 521-30.
6. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997;336:1224-34.
7. Cox CE, Davis-Allen A, Judson MA. Sarcoidosis. *Med Clin North Am* 2005;89:817-28.
8. Okumus G, Musellim B, Cetinkaya E, et al. Extrapulmonary involvement in patients with sarcoidosis in Turkey. *Respirology* 2011;16:446-50.
9. Rothova A. Ocular involvement in sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 2000;84:110-6.
10. English JC 3rd, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:725-43.
11. Gullapalli D, Phillips LH 2nd. Neurologic manifestations of sarcoidosis. *Neurol Clin* 2002;20:59-83.
12. Baughman RP, Lower EE. Six-minute walk test in managing and monitoring sarcoidosis patients. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13:439-44.
13. Visser H, Vos K, Zanelli E, et al. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Ann Rheum Dis* 2002;61:499-504.
14. Spilberg I, Siltzbach LE, McEwen C. The arthritis of sarcoidosis. *Arthritis Rheum* 1969;12:126-37.
15. Gran JT, Bøhmer E. Acute sarcoid arthritis: a favourable outcome? A retrospective survey of 49 patients with review of the literature. *Scand J Rheumatol* 1996;25:70-3.
16. Chatham W. Rheumatic manifestations of systemic disease: Sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:85-90.
17. Anandacoomarasamy A, Peduto A, Howe G, Manolios N, Spencer D. Magnetic resonance imaging in Löfgren's syndrome: demonstration of periarthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:572-5.
18. Erb N, Cushley MJ, Kassimos DG, Shave RM, Kitas GD. An assessment of back pain and the prevalence of sacroiliitis in sarcoidosis. *Chest*. 2005;127:192-6.
19. Wilcox A, Bharadwaj P, Sharma OP. Bone sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:321-30.
20. Bargagli E, Mazzi A, Rottoli P. Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL, sputum and exhaled gas. *Clin Chest Med* 2008;29:445-58.
21. Ugwonalu OF, Parisien M, Nickerson KG, Scully B, Ristic S, Strauch RJ. Osseous sarcoidosis of the hand: pathologic analysis and review of the literature. *J Hand Surg Am* 2005;30:854-8.
22. Shorr AF, Murphy FT, Kelly WF, Kaplan KJ, Gilliland WR, Shapeero LG. Osseous sarcoidosis clinical, radiographic, and therapeutic observations. *J Clin Rheumatol* 1998;4:186-92.
23. Binicier O, Sari I, Sen G, et al. Axial sarcoidosis mimicking radiographic sacroiliitis. *Rheumatol Int* 2009;29:343-5.
24. Koyoma T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. *Radiographics* 2004;24:87-104.
25. Torralba KD, Quismorio FP Jr. Sarcoidosis and the rheumatologist. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:62-70.
26. Zisman DA, Shorr AF, Lynch JP 3rd. Sarcoidosis involving the musculoskeletal system. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23: 555-7.
27. Le Roux K, Streichenberger N, Vial C, et al. Granulomatous myositis: a clinical study of thirteen cases. *Muscle Nerve* 2007; 35:171-7.
28. Fayad F, Lioté F, Berenbaum F, Orcel P, Bardin T. Muscle involvement in sarcoidosis: a retrospective and followup studies. *J Rheumatol* 2006;33:98-103.
29. Sève P, Zénone T, Durieu I, Pillon D, Durand DV. Muscular sarcoidosis: apropos of a case. *Rev Med Interne* 1997;18:984-8.
30. Moore SL, Teirstein AE. Musculoskeletal sarcoidosis: spectrum of appearances at MR imaging. *Radiographics* 2003;23:1389-9.
31. Hoitsma E, De Vries J, van Santen-Hoeufft M, Faber CG, Drent M. Impact of pain in a Dutch sarcoidosis patient population. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:33-9.
32. Kurukumbi M, Weir RL, Kalyanam J, Nasim M, Jayam-Trouth. A rare association of thymoma, myasthenia gravis and sarcoidosis: a case report. *J Med Case Rep* 2008 25;2:245.
33. Vattemi G, Tonin P, Marini M, et al. Sarcoidosis and inclusion body myositis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1433-5.
34. Larue S, Maisonobe T, Benveniste O, Chapelon-Abrie C, Lidove O, Papo T, et al. Distal muscle involvement in granulomatous myositis can mimic inclusion body myositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:674-7.
35. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Garcia-Carrasco M, Font J. Sarcoidosis or Sjögren's syndrome? Clues to defining mimicry or coexistence in 59 cases. *Medicine* 2004;83:85-95.
36. Rudralingam M, Nolan A, Macleod I, Greenwood M, Heath N. A case of sarcoidosis presenting with diffuse, bilateral swelling of the salivary glands. *Dent Update* 2007;34:439-42.
37. Fernandes SR, Singen BH, Hoffman GS. Sarcoidosis and systemic vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:33-46.
38. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736-55.
39. van de Loosdrecht A, Kalk W, Bootsma H, Henselmans JM, Kraan J, Kallenberg CG. Simultaneous presentation of sarcoidosis and Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40: 113-5.
40. Maples CJ, Counselman FL. Lupus pernio. *J Emerg Med* 2007; 33:187-9.
41. Baughman RP, Iannuzzi MC. Diagnosis of sarcoidosis: when is a peek good enough? *Chest* 2000;117:931-2.
42. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, et al.; ACCESS Research Group. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1324-30.
43. Hofmann S, Franke A, Fischer A, et al. Genome-wide association study identifies ANXA11 as a new susceptibility locus for sarcoidosis. *Nat Genet* 2008;40:1103-6.
44. Sverrild A, Backer V, Kyvik KO, et al. Heredity in sarcoidosis: a registry-based twin study. *Thorax* 2008;63:894-6.
45. Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M, et al. IL12 and IL18 are increased and stimulated IFN $\gamma$  production in sarkoid lungs. *J Immunol* 2003;166:642-9.
46. Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:893-8.
47. Judson MA, Baughman RP, Thompson BW, et al. ACCESS Research Group. Two year prognosis of sarcoidosis: the ACCESS experience. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20:204-11.
48. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, Triolo J, Patrick H. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997;111:623-31.
49. Winterbauer RH, Kirtland SH, Corley DE. Treatment with corticosteroids. *Clin Chest Med* 1997;18:843-51.

50. Lazar CA, Culver DA. Treatment of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:501-18.
51. Zic JA, Horowitz DH, Arzubagi C, King LE Jr. Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine. Review of the literature. *Arch Dermatol* 1991;127:1034-40.
52. Adams JS, Diz MM, Sharma OP. Effective reduction in the serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium concentration in sarcoidosis-associated hypercalcemia with short-course chloroquine therapy. *Ann Intern Med* 1989;111:437-8.
53. Baughman RP, Lower EE. Alternatives to corticosteroids in the treatment of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997;14:121-30.
54. Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995 24;155:846-51.
55. Dev S, McCallum RM, Jaffe GJ. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. *Ophthalmology* 1999;106:111-8.
56. Müller-Quernheim J, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J* 1999;14:1117-2.
57. Bhat P, Cervantes-Castañeda RA, Doctor PP, Anzaar F, Foster CS. Mycophenolate mofetil therapy for sarcoidosis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17:185-90.
58. Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21:43-8.
59. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of corticosteroid-resistant neurosarcoidosis with a short-course cyclophosphamide regimen. *Chest* 2003;124:2023-6.
60. Bachelez H, Senet P, Cadranet J, Kaoukhov A, Dubertret L. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001;137:69-73.
61. Nemoto I, Shimizu T, Fujita Y, et al. Tumour-like muscular sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:298-300.
62. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-32.
63. Agarwal S, Bhagat S, Dasgupta B. Sarcoid sacroillitis: successful treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2009;68:283.
64. Sodhi M, Pearson K, White ES, Culver DA. Infliximab therapy rescues cyclophosphamide failure in severe central nervous system sarcoidosis. *Respir Med* 2009;103:268-7.
65. Hobbs K. Chronic sarcoid arthritis treated with intraarticular etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52:987-8.
66. Sweiss NJ, Welsch MJ, Curran JJ, Ellman MH. Tumor necrosis factor inhibition as a novel treatment for refractory sarcoidosis. *Arthritis Rheum* 2005;53:788-91.
67. Bejerano C, Blanco R, González-Vela C, Agüero R, Carril JM, González-Gay MA. Refractory polymyalgia rheumatica as presenting manifestation of large-vessel vasculitis associated to sarcoidosis. Successful response to adalimumab. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(1 Suppl 70):94-7.
68. Lahmer T, Knopf A, Lanzl I, Heemann U, Thuermel K. Using TNF-alpha antagonist adalimumab for treatment of multisystem sarcoidosis: a case study. *Rheumatol Int* 2012;32:2367-70.
69. Carlesimo M, Giustini S, Rossi A, Bonaccorsi P, Calvieri S. Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1995;32(5 Pt 2):866-9.
70. Zabel P, Entzian P, Dalhoff K, Schlaak M. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1665-9.
71. Lower EE, Baughman RP, Kaufman AH. Rituximab for refractory granulomatous eye disease. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1613-8.
72. Dasilva V, Breuil V, Chevallier P, Euller-Ziegler L. Relapse of severe sarcoidosis with an uncommon peritoneal location after TNF-alpha blockade. Efficacy of rituximab, report of a single case. *Joint Bone Spine* 2010;77:82-3.
73. Bargagli E, Olivieri C, Rottoli P. Cytokine modulators in the treatment of sarcoidosis. *Rheumatol Int* 2011;31:1539-44.
74. Baughman RP, Judson MA, Ingledue R, Craft NL, Lower EE. Efficacy and safety of apremilast in chronic cutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2012;148:262-4.
75. Gifre L, Ruiz-Esquide V, Xaubet A, Gómez-Puerta JA, Hernández MV, Sanmartí R. Lung Sarcoidosis induced by TNF antagonists in rheumatoid arthritis: a case presentation and a literature review. *Arch Bronchoneumol* 2011;47:208-212.
76. Fok KC, Ng WW, Henderson CJ, Connor SJ. Cutaneous sarcoidosis in a patient with ulcerative colitis on infliximab. *J Crohns Colitis* 2012;6:708-12.
77. Dempsey OJ, Paterson EW, Kerr KM, Denison AR. Sarcoidosis. *BMJ* 2009;339:b3206.