

## Önerilerin özeti

OFFICIAL NOTE

### Lenf Nodu örnekleme

1. Klinik olarak yüksek şüpheli hastalarda ((örn; Löfgren sendromu, lupus pernio veya Heerfordt sendromu) lenf nodlarını örnekleme (şartlı öneri, çok düşük kanıt).  
Notlar: Lenf nodu örnekleme yapılmayan hastalar için yakın takip gerekmektedir.
2. Asemptomatik, bilateral hiler lenfadenopati ile başvuran hastalar için, lenf nodu örneği alma lehinde veya aleyhinde hiçbir tavsiyede bulunmuyoruz.  
Notlar: Lenf nodu örnekleme yapılmazsa, yakın klinik takip uygun bir alternatif yaklaşımdır.
3. Sarkoidoz şüphesi olan ve doku örnekleme gerekliliği belirlenen mediastinal ve / veya hiler lenfadenopatisi olan hastalar için; lenf nodu örnekleme prosedürü olarak başlangıçta mediastinal ve / veya hiler lenf olarak mediastinoskopi yerine endobronşiyal ultrason (EBUS) kılavuzluğunda lenf nodu örnekleme öneriyoruz. (şartlı öneri, çok düşük kanıt).

### Ektrapulmoner Hastalıklar için tarama

1. Oküler semptomları olmayan sarkoidozlu hastalar için, oküler sarkoidozu taramak için temel bir göz muayenesi öneriyoruz (şartlı öneri, çok düşük kanıt).
2. Renal semptomları ve renal sarkoidozu olmayan sarkoidozlu hastalar için, renal sarkoidozu taramak için başlangıç serum kreatinin testi öneriyoruz (şartlı öneri, çok düşük kanıt).
3. Hepatik semptomları ve hepatik sarkoidozu olmayan sarkoidozlu hastalar için, hepatik sarkoidoz taramasında başlangıç serum alkalen fosfataz testi öneriyoruz (şartlı öneri, çok düşük kanıt).
4. Hepatik semptomları ve hepatik sarkoidozu olmayan sarkoidozlu hastalar için, başlangıç serum transaminaz testi lehine veya aleyhine bir tavsiyede bulunmuyoruz.

## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

5. Hiperkalsemi semptomu veya belirtisi sarkoidozlu hastalar için, anormal kalsiyum metabolizmasını taramada başlangıç serum kalsiyum testini öneriyoruz (güçlü öneri, çok düşük kanıt).
6. Sarkoidozlu bir hastada D vitamini replasmanının endike olup olmadığını belirlemek için D vitamini metabolizmasının değerlendirilmesi gerekli görülürse, D vitamini replasmanından önce hem 25- hem de 1,25-OH D vitamini düzeylerinin ölçülmesini öneririz (şartlı öneri, çok düşük kanıt).
7. Sarkoidozlu hastaların hematolojik anormallikleri taramak için başlangıçta tam kan hücreleri sayımı testine tabi tutulmasını öneriyoruz (şartlı öneri, çok düşük kanıt).
8. Ekstrakardiyak sarkoidoz için; kardiyak semptom ve bulguları olmayan hastalara olası kardiyak tutulumu taramada temel EKG yapmayı öneriyoruz (şartlı öneri, çok düşük kanıt).
9. Ekstrakardiyak sarkoidoz için; kardiyak semptom ve bulguları olmayan hastalara; olası kardiyak tutulumu değerlendirmede transtorasik ekokardiyografi (TTE) veya 24 saatlik ambulatuvar EKG (Holter) izleme önermiyoruz (şartlı öneri, çok düşük kanıt).

**Açıklamalar:** Panel, kardiyak sarkoidoz taraması için TTE veya Holter kullanımına bağlı düşük riskler hakkında bilgi sahibidir. Bu nedenle, bu testler duruma göre değerlendirilmelidir.

### Şüpheli Ekstrapulmoner Hastalığın Tanısal Değerlendirmesi

1. Ekstrakardiyak sarkoidozu olan ve şüpheli kardiyak tutulumu olan hastalar için, hem tanısal hem de prognostik bilgi elde etmek amaçlı pozitron emisyon tomografisi (PET) veya TTE yerine kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRI) öneriyoruz (şartlı öneri, çok düşük kanıt).
2. Ekstrakardiyak sarkoidozu olan ve kardiyak tutulum şüphesi olan hastalar için kardiyak MRG'nin mevcut olmadığı durumda, tanısal ve prognostik bilgi elde etmek için TTE yerine özel PET öneriyoruz (şartlı öneri, çok düşük kanıt).
3. Pulmoner hipertansiyondan (PH) şüphelenilen sarkoidozlu hastalar için, TTE ile ilk testi öneriyoruz (şartlı öneri, çok düşük kanıt).

**Açıklamalar:** PH'den şüphelenilen durumlar; egzersizle ilgili göğüs ağrısı ve / veya senkop, belirgin bir P2 veya S4'ün muayene bulguları, 6 dakika yürüme mesafesi azalmış hastalar, egzersizle desatürasyon, azalmış DLCO, asenden aort çapına göre artmış pulmoner arter çapı

## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

(bilgisayarlı tomografi [CT] taraması ile), yüksek brain natriüretik peptit ve / veya fibrotik akciğer hastalığı.

4. PH'dan şüphelenilen ve transtorasik ekokardiyogramın PH'yi düşündürdüğü sarkoidozlu hastalar için, PH'yi kesin olarak doğrulamak veya dışlamak için sağ kalp kateterizasyonunu öneriyoruz (şartlı öneri, çok düşük kanıt).
5. PH'dan şüphelenilen ve transtorasik ekokardiyogramın PH'yi düşündürmediği sarkoidozlu hastalar için, sağ kalp kateterizasyonu ihtiyacı vaka bazında belirlenmelidir (en iyi uygulama beyanı).

### Giriş:

Bu klinik uygulama kılavuzunun amacı, sarkoidozun tanısı ile ilgili olarak klinisyenlerin sıklıkla karşılaştığı belirsizlikleri ele alan önerilerde bulunmaktır. Hedef kitle, pulmoner sarkoidozdan şüphelenilen veya tanı almış hastaları tedavi eden akciğer, romatoloji veya diğer klinisyenlerdir.

Bu kılavuz, mevcut en iyi kanıtları objektif olarak tanımlamak ve özetlemek için deneyimli metodologların rehberliğinde Amerikan Toraks Derneği uzmanlarından oluşan özel bir komite tarafından geliştirilmiştir. Kanıt kalitesi çoğu durumda zayıf ve klinik uygulamaya rehberlik edecek ek yüksek kaliteli araştırmalara duyulan ihtiyacı göstermektedir. Bu nedenle, klinisyenler, hastalar ve diğer paydaşlar, bu önerileri bir zorunluluk olarak kabul etmemelidir.

Ayrıca, hiçbir kılavuz veya öneri tüm potansiyel klinik durumları dikkate alamaz. Bu nedenle, klinisyenlerin önerileri, hastanın değerleri ve tercihleri de dahil olmak üzere her bir hastanın klinik bağlamında uygulamaları için teşvik edilir. Alternatif tanıların yaygınlığı veya tercih edilen tanı yöntemi mevcut olmadığında alternatif tanı yaklaşımlarının dikkate alınması gibi bölgesel faktörlere dayanarak değişik yaklaşımlar uygulanabilir.

### Metodlar:

Sarkoidoz için tanısal testlerle ilgili klinik olarak önemli sorular oluşturmak için sarkoidoz uzmanlarından oluşan multidisipliner bir panel oluşturuldu. **Önerilerin Derecelendirilmesi, Değerlendirme ve Geliştirme** yaklaşımını kullanıldı.

## **Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri**

Kılavuz; kılavuz paneline katılan ve hasta değerleri ve tercihleri hakkında perspektif sağlayan üç hastanın katılımını da içeriyordu. Kılavuz, dört içerik uzmanı ve bir metodolog tarafından anonim olarak değerlendirildi. Çok sayıda gözden geçirme ve revizyon döngüsünden sonra, kılavuz çok disiplinli bir yönetim kurulu tarafından gözden geçirildi ve onaylandı. Kılavuz, yayınlandıktan 3 yıl sonra Amerikan Toraks Derneği tarafından gözden geçirilecek ve güncelleme gerekip gerekmediği belirlenecektir.

### **Tanı:**

Sarkoidoz tanısı standart değildir, ancak üç ana kritere dayanmaktadır;

1. Uyumlu bir klinik prezentasyon
2. Bir veya daha fazla doku örneğinde nekrotizan olmayan granüloamatöz inflamasyon bulgusu (burada daha sonra tartışıldığı gibi her zaman gerekli değildir)
3. Alternatif granüloamatöz hastalık nedenlerin dışlanması.  
şu anda, bu tanı kriterlerinin her birinin karşılanıp karşılanmadığını belirlemek için objektif kriterler yoktur ve bu nedenle sarkoidoz teşhisi hiçbir zaman tam olarak güvenli değildir. Makalenin bu bölümünde, bu üç tanı kriteri ayrı ayrı tartışılacaktır.

### **Klinik Prezentasyon:**

Sarkoidozun klinik görünümü asemptomatik durumdan progresif ve nükseden hastalığa kadar değişen geniş bir spektrumda ortaya çıkar. Hastalığın ilerlemesi sıklıkla solunumsal yetersizliğe veya bazı durumlarda progresif pulmoner fibroz komplikasyonlarına veya ani kardiyak ölüm (aritmiler) veya konjestif kalp yetmezliği (miyokardit) dahil olmak üzere kardiyak tutulumdan kaynaklanan ölüme yol açar.

Sarkoidozun küresel sağlık etkileri bilinmemektedir, ancak yeni kanıtlar hastalığın daha önce tahmin edilenden çok daha yaygın olduğunu ve sarkoidozlu hastalar arasındaki ölüm oranının bazı hasta popölasyonlarında önceden bildirilenden çok daha yüksek olduğunu göstermektedir (örneğin, Sarkoidoz tanısı olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında Afrika kökenli Amerikalı sarkoidoz tanısı alan kadınlarda ölüm oranı 2.4 kat daha yüksektir).

Sarkoidozdan etkilenen organ sayısında büyük bir değişkenlik vardır ve bu durum tanıda belirsizliğe neden olabilmektedir. Pek çok sarkoidoz vakası tanısız bir ikilem iken, sarkoidozun bazı klinik özelliklerinin, hastalık için o kadar yüksek

## **Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri**

düzeyde spesifik olduğu kabul edilir ki, bunlar tanısal olarak kabul edilir. Bunlar arasında Löfgren sendromu, lupus pernio ve Heerfordt sendromu bulunur. B semptomları (ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı) olmayan hastalarda bilateral hiler adenopati gibi diğer özellikler sarkoidoz ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir.

Sarkoidozda organ tutulumunu standartlaştırmak için, konsensüs kriterleri ilk olarak 1999'da oluşturulmuş ve 2014'te güncellenmiştir. 2014 güncellemesi, WASOG (World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders) tarafından desteklenmiştir. Bu belgede, her bir organın sarkoidoz tutulumu için kriterler, yapılandırılmış bir Delphi metodolojisi kullanılarak sarkoidoz uzmanları arasındaki fikir birliğine dayanarak oluşturulmuş ve organ tutulumunun güveni, yüksek olasılıklı, olası veya olası bir ölçekte daha da nitelendirilmiştir. Uzmanların% 70'inden fazlasının hemfikir olması durumunda belirli bir kriter için fikir birliğine ulaşıldığı kabul edildi. Bazı klinik özellikler için bir fikir birliğine varılamadı. Sarkoidoz uzmanlarından oluşan gruptan benzer metodolojiyi kullanan iki yeni rapor, kardiyak ve nörolojik sarkoidoz tanısı için klinik kriterler geliştirmiştir.

Tablo 1'de anamnez, fizik muayene, görüntüleme ve laboratuvar testlerine dayalı bir sarkoidoz tanısını destekleyen klinik özelliklerin ve olasılıkların bir özetini gösterilmiştir. Bu tablo, sarkoidozun klinik belirtilerinin kapsamlı bir listesi değildir, ancak sarkoidozun nispeten yaygın ve hastalığın klinik şüphesini bilgilendirecek kadar spesifik olan klinik özelliklerini kapsar. Bu tablo ayrıca, çeşitli üveit formlarını tek bir başlık altında birleştirmek gibi, daha ayrıntılı (WASOG) belirli kriterleri de basitleştirmiştir.

Sarkoidoz şüphesi olan hastaların ilk tanısal değerlendirmesinde klinisyenlere yardımcı olmak için önerilen klinik özellikler listesini (Tablo 1) onaylıyoruz.

**Tablo 1. Sarkoidoz Teşhisini Destekleyen Klinik Özellikler**

	<b>Yüksek olasılıklı</b>	<b>Olasılıklı</b>
Öykü	Löfgren sendromu *	Yedinci kraniyal sinir felci Tedaviye yanıt veren böbrek yetmezliği Tedaviye duyarlı CM veya AVNB Risk faktörü olmadan spontan / indüklenebilir VT
Fizik Muayene	Lupus pernio Üveit Optik nörit Eritema nodozum	Makülopapüler, eritemli veya morumsu cilt lezyonları Subkutan nodüller Sklerit Retinit Lakrimal bezde şişlik Direkt laringoskopide granülomatöz lezyonlar Simetrik parotis büyümesi Hepato- / splenomegali
Görüntüleme	Bilateral hiler adenopati (CXR, CT ve PET) Perilenfatik nodüller (Toraks BT) MRG'de gadolinyum tutulumu (SSS) Osteoliz, kistler /zimba deliği lezyon, trabeküler kemik paterni (direk grafi, BT ve MRI) Parotis tutulumu (galyum ve PET)	Üst lob veya yaygın infiltratlar (PA AC, CT ve PET) Peribronşiyal kalınlaşma (CT) İki veya daha fazla büyümüş ekstra torasik LAP (CT, MRI ve PET) Kalpte artan inflamatuvar aktivite (MRI, PET ve galyum) Karaciğer veya dalakta büyüme veya nodülleri gösteren görüntüleme (CT, PET ve MRI) Kemikte inflamatuvar lezyonlar (galyum, PET ve MRI)
Diğer testler	Anormal D vitamini metabolizması ile birlikte hiperkalsemi veya hiperkalsiüri †	Risk faktörü olmaksızın azaltılmış LVEF (eko ve MRI) Yüksek ACE seviyesi testi ‡

## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

Kalsiyum taşlı nefrolitiazis, D vitamini testi yapılmamış

BAL lenfositozu veya yüksek CD4/CD8 oranı

Normalin üst sınırının üç katından fazla ALP artışı

Genç veya orta yaşlı yetişkinlerde yeni başlayan, üçüncü derece AV blok

Kısaltmaların tanımı: ACE = angiotensin-converting enzyme; AV = atriyoventriküler; AVNB = atriyoventriküler node bloğu; CM = kardiyomiyopati; SSS = santral sinir sistemi; BT = bilgisayarlı tomografi; LVEF = sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu; MRI = manyetik rezonans görüntüleme; PET = pozitron emisyon tomografisi; VT = ventriküler taşikardi.

\* Löfgren sendromu, eritema nodozum ve / veya periartiküler artritli bilateral hiler adenopati olarak tanımlanır.

† Anormal D vitamini metabolizması normal ila düşük paratiroid hormonu, normal ila yüksek 1,25-dihidroksivitamin D ve normal ila düşük 25-hidroksivitamin D olarak tanımlanır.

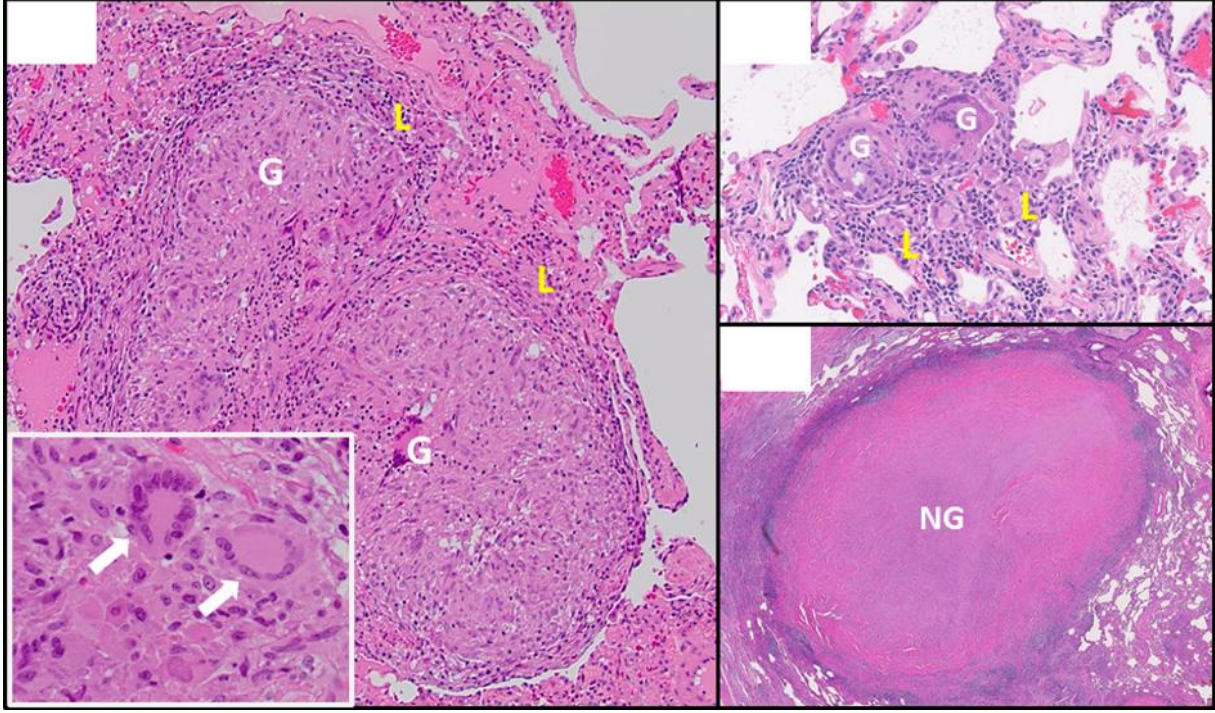
‡ Normalin üst sınırının% 50'sinin üzerine yükselen ACE anormal kabul edildi.

### Histopatoloji

Sarkoidozun klinik belirtilerinin genellikle nonspesifik olduğu düşünüldüğünde, tanıyı koymak için doku granülomlarının histolojik değerlendirmesi sıklıkla gereklidir. Tipik sarkoidoz granülomlarının histolojik özellikleri, iyi yapıda, homojen dağılmış immün hücre tabakaları, merkezde makrofaj kümeleri ve multinükleer dev hücrelerden oluşmasıdır. Dış tabakada T lenfositler ve dentritik hücreler gözlenir. Bazı vakalarda granülomlar izole B lenfositlerle çevrilidir. Sarkoidozun varyantı, nodüler pulmoner sarkoidoz fenotipi, nekrotik ve nonnekrotik granülomların bir karışımı olarak ortaya çıkar.

Granülomatöz hastalıkların ayırıcı tanısı, bir sonraki bölümde belirtildiği gibi genişdir. Şekil 1, sarkoidozu diğer nedenlerden ayırmak için yararlı olan histopatolojik özellikler gösterildi, ancak histopatolojik özellikler tek başına sarkoidozu diğer granülomatöz hastalıklardan ayırt edemez. Bazı granülomatöz hastalıklar, berilyoz (kronik berilyum hastalığı) gibi benzer histolojik özelliklere sahip olabilir.





**Şekil 1.** Pulmoner sarkoidoz granülom histolojisinin diğer granümatöz akciğer hastalıkları ile karşılaştırılması. (A) Makrofaj agregalarından oluşan iyi biçimlendirilmiş granülomlar ile tipik sarkoidoz histolojisi (G) ve çok çekirdekli dev hücreler (beyaz oklar, ek), minimum çevreleyen lenfositik inflamasyon içeren (L). (B) Daha geniş çevreleyen lenfositik alveolit (L) ile daha küçük granümlara (G) sahip hipersensitivite pnömonisi. (C) Pulmoner Histoplazma capsulatum enfeksiyonunun neden olduğu büyük bir aselüler nekrotizan granülom (NG).

### **Alternatif Tanıların Dışlanması:**

Sarkoidozun tanısal doğruluğunu sağlamak için, ilk tanısal değerlendirme sırasında veya immün supresif tedavisine yanıt vermeyenler gibi atipik klinik özelliklere sahip olduğu varsayılan sarkoidoz vakalarında ayırıcı tanı dikkate alınmalı ve alternatif tanıları güvenilir bir şekilde dışlanmalıdır. Doku histopatolojisi alternatif bir tanı ortaya çıkarabilse de (Şekil 1), sarkoidozlu hastalarda bulunan granülomların diğer tüm granümatöz hastalıklardan ayıracak benzersiz histolojik özellikleri yoktur. Bu nedenle sarkoidoz teşhisi, tam bir öykü ve fizik muayene gerektirir ve gerektiğinde diğer bozuklukları, özellikle de granülom üretenleri dışlamak için ek testler gerektirir.

Sarkoidozun ayırıcı tanısı tipik olarak enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan granümatöz nedenler kategorize edilmeli (Tablo 2 her birinin temsili örnekleri verildi). Alternatif bir şema, bu tanıları etkilenen organ sistem (ler) ine göre sınıflandırır (Tablo 3).



## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

**Tablo 2:** Yaygın biyopsi alanlarında granümatöz lezyonlar için enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz ayırıcı tanılar

	BU BÖLGELERDEKİ GRANÜLOMATÖZ LEZYONLAR					TESTLER VE İPUÇLARI
	AK Cİ ĞE R	LE NF NO DU	C İ L T	KA RA CİĞ ER	KE Mİ K İLİ Ğİ	
<b>ENFEKSİYON ETYOLOJİLERİ</b>						
<b>BAKTERİYEL</b>						
TÜBERKÜLOZ	×	×	×	×	×	Kültür altın standart. IFN- $\gamma$ salınım testi tarama testi olarak kullanılır ve anerji nedeniyle tüberkülin cilt testi yerine tercih edilir.
NONTÜBERKÜLOZ MİKOBAKTERİLER	×	×	×	×	×	Kültür altın standart
MAC, M.kansasii						
Aspirasyon Pnömonisi	×					Kültür
Brusella		×	×	×	×	Serum aglütinasyon ve ELİSA; hayvancılık, maruziyet öyküsü
Tropheryma whippelii		×		×		Periyodik Asit Schiff (PAS); immünohistokimya testi; ishal, kilo kaybı ve eklem ağrıları
Mycobacterium leprae			×			Kültür altın standart fakat zor olabilir, Histoloji, PCR
Francisella tularensis		×	×			Serolojik test. ' hafta sonra tekrar et. Tavşan maruziyet
Bartonella henselae		×	×			Titre > 1:256, kedi maruziyeti
Coxiella burnetii				×	×	Seroloji, PCR, Hayvancılık
<b>MANTAR</b>						
Aspergillus	×		×		×	Kültür, Aspergillus IgG, histoloji
Histoplasma	×	×	×		×	Kültür, İdrar histoplazma antijeni
Blastomyces	×		×			Kültür, histoloji, Blasto antijeni nonspesifiktir
Coccidioides	×				×	EIA IgM, IgG gibi serolojik testler. Sonra doğrulayıcı immundifüzyon
Cryptococcus	×		×	×	×	Kriptokok serum antijeni
Pneumocystis	×					Histoloji, $\beta$ -D-glucan ile takip
<b>VİRÜSLER</b>						
Herpes zoster	×		×			Granülomlar bazen görülür
<b>PARAZİTLER</b>						
Toxoplasma gondii		×	×	×		Toxoplazma serolojik testleri. IgM, IgG
Schistosomiasis	×		×	×		Seroloji ya da direk incelemede gaita ve idrarda yumurtaların görülmesi
Leishmaniasis			×	×		Histoloji, Leishmania için PCR
Echinococcosis			×	×		EIA, ultrason görüntüleri
Enterobius			×	×		Selofan bant sonra mikroskopta inceleme
Dirofilaria	×					Histoloji, eozinofili

## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

ENFEKSİYON DIŞI ETYOLOJİLER						
MALİNİTELER						
LENFOMA	x	x	x	x	x	Klonal hücre popülasyonu, nadiren serum ACE yüksekliği
SARKOİD BENZERİ REAKSİYON	x	x	x	x	x	PET biyopsi yapılacak bölgenin tespitinde yararlı ama tanısız değil. Tanı için biyopsi gerekli
LENFOMOİD GRANÜLOMATOZİS			x			Atipik klonal EBV pozitif B hücreleri. lenfositik transmural anjitik granülomlar ile birlikte multiple akciğer nodülleri (bazen deride de görülebilir)
GERM HÜCRELİ TÜMÖR		x				AFP, $\beta$ -HCG, LDH
OTOİMMÜN YADA İMMÜN DİSFONKSİYON						
ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİT (GPA, MPA, EGPA)	x		x			MPO veya PR3 ANCA +, renal hastalık, nekrotizan vaskülit, EGPA ise eozinofilik infiltrasyon
CVID İLİŞKİLİ GLILD	x	x				Nekrotizan granülomlar, Akciğer biyopsisinde LIP ve foliküler bronşiyolit. Hipergamaglobülenemi ve tekrarlayan enfeksiyonlar
ROMATOİD NODUL			x			Multiple subplevral nodüller. AntiCCP + hastalar. Artralji ve nekrotizan granülomatoz
LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZ	x	x	x	x	x	Genç sigara içiciler, Üst zonlarda multiple tuhaf şekilli kist ve/veya nodüller, CD1a ve S100 + langerhans hücreleri. Genellikle eozinofilik granülom
IgG4 İLİŞKİLİ HASTALIK	x	x	x	x	x	Doku ve serum IgG4 düzeyleri artmış. IgG4/IgG oranı artmış. Granülomlar nadir. Ayrıcı tanıda multisentrik Castleman hastalığı
İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI	x		x	x		GİS semptomları, granülomatöz bronşiyolit
PRİMER BİLİER KOLANJİT				x		Kolestaz. Antimitokondrial antikorlar. Safra kanalı destrüksiyonu ile birlikte Portal tabanlı zayıf biçimli granülomlar
PRİMER SKLEROZAN KOLANJİT				x		Kolestaz, P-ANCA+, ülseratif kolit ilişkili. Safra darlıkları mevcut, granülomlar nadirdir ve safra kanalı destrüksiyonu ile ilişkili değildir
OTOİMMÜN HEPATİT						KCFT bozukluğu, ASMA gibi antikor pozitiflikleri, erişkinde nadir çocuk ve adölesanda rastlanabilen sinsityal multinükleer dev hücre.
MARUZİYET						
HİPERSENSİVİTE PNÖMONİSİ	x	x				Organik maruziyet, İnterstisyumda küçük zayıf şekillenmiş interstisyel granülomlar. Belirgin lenfositik infiltratlar, bronşiyol çevresinde kronik infiltrasyon
JAKUZİ AKCIĞERİ (MAC MARUZİYETİ)	x	x				Aerosilize su inhalasyonu, balgam kültürü e jakuzi ya da akciğerde MAC izolasyonu,

## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

						bronşiyol lumeninde büyük iyi gelişmiş granülomlar
PNÖMOKONYOZLAR						
BERİLYUM TİTANYUM, ALEMİNYUM, ZİRKONYUM, KOBALT VE DİĞERLERİ	x	x	x			İnorganik maruziyet hikayesi
İLACA BAĞLI GRANÜLOMATÖZ HASTALIK						
IFN, ANTİTNF, CHEKPOİNT İNHİBİTÖRLERİ VE VEYA BİYOLOJİK TEDAVİLER	x	x	x	x	x	Genellikle nekrotizan granülomlar, ilaç maruziyeti hikayesi gerekli. Tüm liste için <a href="http://www.pneumotox.com">www.pneumotox.com</a>
YABANCI CİSİM GRANÜLOMATOZİSİ (TALC, Dövme mürekkebi)	x	x	x			Çoğu hastada ACE yüksekliği. Biyopside partiküller görülür, Perivasküler Granülomlar
STEATOZ				x		Sentral yağ vakuolü, mineral yağ yenilmesi ya da hepatik steatoz
İDİOPATİK						
SARKOİDOZ	x	x	x	x	x	Multisistemik, iyi şekillenmiş genellikle non nekrotizan granülomlar.
NEKROTİZAN SARKOİD GRANÜLOMATOZİS	x	x				Nekroz ve vasküitle giden granüloamatöz pnömoni, multiple nekrotik akciğer nodülleri
HİSTİYOSİTİK NEKROTİZAN LENFADENİT (KİKUCHİ HASTALIĞI)		x				Servikal LAP, subfebril ateş, histiyositlerin bulunduğu nekrotik alanlar var fakat granülom bulunmaz
GLUS		x	x	x	x	Progresif akciğer parankim hastalığı yoktur, kalsiyum 1-25 dihidroksi vitamin D ve ACE yüksekliği
BRONKOSENTRİK GRANÜLOMATOZİS	x					%50 astım ve aspergilloz ile ilişkili. Sadece bronş ve bronşiyollerde nekrotizan granülomlar

Kısaltmaların tanımı: ACE = angiotensin-converting enzyme; Ag = antigen; EIA = enzyme-linked immunoassays; ANCA= antineutrophil cytoplasmic antibody; CCP= cyclic citrullinated peptide; CVID = common variable immune deficiency; EBV = Epstein-Barr virus; EGPA = eosinophilic GPA; GI = gastrointestinal; GLILD = granulomatous lymphocytic interstitial lung disease; GLUS= granulomatous lesions of unknown significance syndrome; GPA= granulomatosis with polyangiitis; LIP = lymphocytic interstitial pneumonia; MAC= Mycobacterium avium complex; M. kansasii = Mycobacterium kansasii; MPA= microscopic polyangiitis; MPO= myeloperoxidase; p-ANCA = perinuclear ANCA; PR3 = PR3-ANCA; PET = positron emission tomography; TNF = tumor necrosis factor.

# Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

OFFICIAL NOTE

**Tablo 3:** Organ tutulumlarına göre sarkoidoz için anahtar ayırıcı tanılar

Organ Sistem	Enfeksiyon Dışı Ayırıcı Tanı	Enfeksiyon Ayırıcı Tanı
Santral Sinir Sistemi	IgG4 ilişkili hastalık	Bakteri
	Yaygın Değişken İmmünyetmezlik	<ul style="list-style-type: none"><li>Tüberküloz</li></ul>
	Rosai-Dorfman Hastalığı	<ul style="list-style-type: none"><li>Bruselloz</li></ul>
	Histiyositozlar	Mantar
	<ul style="list-style-type: none"><li>Histiyositoz X</li><li>Erdheim-Chester hastalığı</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Aspergillus</li><li>Koksidiodomikoz</li></ul>
	Lenfomatoid Granülomatozis	<ul style="list-style-type: none"><li>Kriptokokoz</li></ul>
	Polianjit ile granülomatoz	Parazit
	Romatoid Nodüller	<ul style="list-style-type: none"><li>Amip</li></ul>
	Amiloidoz	<ul style="list-style-type: none"><li>Toxoplazma</li></ul>
	Kolesterol granüloma	<ul style="list-style-type: none"><li>Şizozoma</li></ul>
	Yabancı Cisim	<ul style="list-style-type: none"><li>Tenya Solium</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>İlaç/Toksin/Ağır metaller</li><li>Tümör nedenli Sarkoid benzeri reaksiyon</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Ekinokok</li><li>Paragonimiazis</li></ul>
	SSS maliniteleri (glioblastom, lenfoma)	Virüsler
		<ul style="list-style-type: none"><li>Varisella Zoster</li><li>Herpes simplex</li></ul>
Göz	İnflamatuvar Barsak Hastalığı	Parinaud oküloglandüler sendromu
	ANCA Vaskülitler	<ul style="list-style-type: none"><li>Bartonella</li></ul>
	Vogt-Koyanagi-Harada Hastalığı	<ul style="list-style-type: none"><li>Fransiella</li></ul>
	Blau sendromu	Bakteri
		<ul style="list-style-type: none"><li>Tüberküloz</li><li>Sfiliz</li></ul>
		Virüs
		<ul style="list-style-type: none"><li>CMV</li><li>Varisella Zoster</li></ul>
Sinonazal	Granülomatozis polianjiti	Bakteri
	Polianjit ile eozinofilik granülomatoz	<ul style="list-style-type: none"><li>Tüberküloz</li></ul>
	Kolesterol granüloma	<ul style="list-style-type: none"><li>Atipik</li></ul>
	NK/T hücreli Lenfoma	Mikobakteri
	Yabancı Cisim	<ul style="list-style-type: none"><li>Klebsiella</li><li>Rhinoskleromatis</li></ul>
	İlaç/Toksin	<ul style="list-style-type: none"><li>Sfiliz</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>Kokain</li><li>Narkotikler</li></ul>	Mantar
		<ul style="list-style-type: none"><li>Aspergillus flavus</li><li>Histoplazmoz</li></ul>
		Parazit
		<ul style="list-style-type: none"><li>Leishmaniasis</li><li>Rinosporidiyoz</li></ul>

## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

<b>Parotis / tükürük / gözyaşı bezleri</b>	Granülomatozis polianjiti	Bakteri
	Duktal obstrüksiyon (taş, tümör)	<ul style="list-style-type: none"><li>Tüberküloz</li></ul>
	Crohn Hastalığı	<ul style="list-style-type: none"><li>Atipik mikobakteriler</li></ul>
<b>Kalp</b>	Büyük Hücreli miyokardit	Bakteri
	ARA	<ul style="list-style-type: none"><li>Tüberküloz</li></ul>
	Polianjit ile granülomatoz	<ul style="list-style-type: none"><li>Sfiliz</li></ul>
	Erdheim-Chester hastalığı	<ul style="list-style-type: none"><li>Tropheryma whippelii</li></ul>
	Aritmojenik sağ ventrikül displazisi	Mantar
	Yabancı Cisim	<ul style="list-style-type: none"><li>Aspergillus</li></ul>
	İlaç/Toksin	Bakteri
	Önemi bilinmeyen granülomatöz lezyonlar	<ul style="list-style-type: none"><li>Tüberküloz</li></ul>
<b>Dalak</b>	Yaygın Değişken İmmünyetmezlik	Mantar
	Tümör nedenli Sarkoid benzeri reaksiyon	<ul style="list-style-type: none"><li>Histoplazmoz</li></ul>
		Parazit
		<ul style="list-style-type: none"><li>Leishmaniasis</li></ul>
<b>Böbrek</b>	Granülomatozis polianjiti	Bakteri
	KLL	<ul style="list-style-type: none"><li>Tüberküloz</li></ul>
	İlaçlar	Mantar
	<ul style="list-style-type: none"><li>Alloprinol</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Histoplazmoz</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>Antiviraller</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Koksidiodomikoz</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>Antikonvülzanlar</li></ul>	Virus
	<ul style="list-style-type: none"><li>B-laktamlar</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Adenovirüs</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>Diüretikler</li></ul>	
	<ul style="list-style-type: none"><li>Eritromisin</li></ul>	
	<ul style="list-style-type: none"><li>Florokinolonlar</li></ul>	
	<ul style="list-style-type: none"><li>NSAID</li></ul>	
	<ul style="list-style-type: none"><li>Proton pompa inhibitörleri</li></ul>	
	<ul style="list-style-type: none"><li>Rifampin</li></ul>	
	<ul style="list-style-type: none"><li>Sülfonamid</li></ul>	
	<ul style="list-style-type: none"><li>Vankomisin</li></ul>	
<b>Kas</b>	Non-Hodgkin Lenfoma	Bakteri
	Crohn Hastalığı	<ul style="list-style-type: none"><li>Tüberküloz</li></ul>
	Timoma-Miyastenia Graves	<ul style="list-style-type: none"><li>Sfiliz</li></ul>
	Yabancı Cisim	<ul style="list-style-type: none"><li>Bruselloz</li></ul>
	Primer bilier siroz (Primer bilier Kolanjit)	Mantar
	Kriyofibrogenemi	<ul style="list-style-type: none"><li>Pneumocystis jirovecii</li><li>Kriptokokoz</li></ul>
		Virus
		<ul style="list-style-type: none"><li>HTLV-1</li></ul>

Kısaltmaların tanımı: ANCA= antineutrophil cytoplasmic antibody; SSS= santral sinir sistemi; NK= natural killer; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs



## **Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri**

Tüberküloz (TB) ve atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar sarkoidozu taklit edebilir. Bu enfeksiyonlar, aside dirençli basil için biyopsiler boyanarak taranabilir ve daha önce olduğu gibi, IFN-g salım testi veya TB antijenlerine gecikmiş tip aşırı duyarlılık deri testi yapılarak latent TB enfeksiyonu tespit edilebilir.

Sarkoidoz şüphesi olan hastalarda standart bir yaklaşım olarak önerilir. Yanlış negatif IFN-g salınımı veya deri testi sonuçlarının, eşzamanlı T hücre anerjisine bağlı olarak akut aktif TB veya sarkoidoz olanlarda ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır; bu nedenle, negatif test sonuçları dikkatle yorumlanmalıdır. Mümkün olduğunda, balgam yayması ve aside dirençli basil için kültür ve tüberküloz için endemik bölgelerde yaşayan hastalar için mikobakteriyel türler için moleküler testler önerilir. Mantar enfeksiyonları için boyama biyopsileri de dahil olmak üzere, sarkoidoz şüphesi olanlarda mantar enfeksiyonları (örn. Histoplazmoz) da düşünülmelidir. Tanıyı doğrulamak için doku kültürü, BAL sıvısı kültürü, idrarda ve / veya kanda antijen tespiti ve fungal spesifik antikolar için serolojik testler kullanılabilir.

Diğer enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz etiyolojiler için ek testler, klinik ve / veya radyolojik bulgularla yönlendirilir (Tablo 2 ve 3). Bu bozukluklarla ilişkili mesleki ve / veya çevresel maruziyet öyküsü olan hastalarda hipersensitivite pnömonisi ve kronik berilyum hastalığı düşünülmelidir. Kan lenfosit proliferasyon testi, kronik berilyum hastalığı için tanısaldır. BAL sıvısı analizi, herhangi bir interstisyel akciğer hastalığının spesifik bir teşhisini oluşturmak için yetersiz olmasına rağmen, BAL, enfeksiyonları veya maligniteyi dışlamak veya eozinofilik veya hipersensitivite pnömonisini düşündüren hücresel kalıpları tanımlamak için faydalı olabilir.

Sarkoidoz benzeri granülomatöz reaksiyonlar, çok sayıda klinik durumda ve immün check-point inhibitörleri gibi immünoterapötikler, anti-TNF-a (tümör nekroz faktörü-a) ve diğer immün modüle edici ilaçlar dahil olmak üzere çeşitli ilaçlarla ilişkilendirilmiştir. Tümöre karşı sarkoid benzeri reaksiyonlar, malignite şüphesi olan granülomatöz adenopatili hastalarda veya yakın zamanda veya eşlik eden neoplazm öyküsü olanlarda düşünülmelidir. Sarkoidoza benzer klinik ve radyolojik özelliklere sahip bir histiyositik bozukluk olan Erdheim-Chester, CD68 belirtecinin histopatolojik boyamasına dayanarak sarkoidozdan ayırt edilebilir. Küçük damar antineutrofil sitoplazmik antikora ilişkili vaskülitler (özellikle polianjit ile granülomatoz) sarkoidoza benzer şekilde üst ve alt hava

## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

yollarını etkileyebilir. Bununla birlikte, bu vasküler enflamatuar hastalıkları olan hastaların çoğu, MPO ve / veya PR3 antineutrofil sitoplazmik antikor pozitifdir.

Common variable immün yetmezliği olan hastalar; multiorgan sarkoidozu taklit eden, granülomatöz-lenfositik interstisyel akciğer hastalığı olarak adlandırılan lenfoid veya solid organlarda non-kazeifiye granülomlar geliştirebilir. Hipogamaglobulinemi, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon öyküsü, otoimmün hastalığı veya splenomegali olan belirgin sarkoidozlu hastalarda Common variable immün yetmezliğe bağlı granülomatöz-lenfositik interstisyel akciğer hastalığından şüphelenilmelidir. IgG4 ile ilişkili hastalık, pulmoner sarkoidoza (bilateral hiler adenopati ve / veya göğüs BT'sinde akciğer nodülleri) ve ekstrapulmoner, multiorgan sarkoidoza benzeyebilir; patoloji genellikle IgG4 ile ilişkili hastalığı sarkoidozdan ayırabilir. Yüksek serum IgG4 seviyeleri (yüksek IgG4/IgG oranı), IgG4 hastalığı olan hastaların yaklaşık% 66'sında mevcuttur ve yüksek doku plazma hücresi IgG4, bu bozukluğu sarkoidozdan daha da ayırt edebilir.

### Tanı Testleri

**Soru 1: Asemptomatik bilateral hiler lenfadenopati ile başvuran bir hastada lenf nodu örnekleme yapılmalı mı?**

**Soru için gerekçe.** Mediastinal ve hiler lenf nodlarının izole tutulumu, sarkoidozun yaygın bir prezentasyonunu ve rutin bir göğüs röntgeni ile kolayca tespit edilir. Bu tür hastaların çoğu asemptomatiktir ve sarkoidozdan bağımsız bir nedenle çekilen radyografik testlere dayanarak şüphelenilir. Asemptomatik lenf nodu tutulumu olan sarkoidozlu hastalar genellikle kendi kendini sınırlayan hastalığa sahiptir ve tedavi gerektirmez. Ancak bulgu radyografik test sırasında genişlemiş hiler ve mediastinal lenf nodlarının görülmesi öncelikle tanı almamış malignite veya latent enfeksiyon gibi alternatif bir tanıda olabilmesi nedeniyle, genellikle sağlık hizmeti sağlayıcıları endişe verici olabilir. Önceki çalışmalar, asemptomatik bilateral hiler lenfadenopatinin neredeyse her zaman sarkoidozdan kaynaklandığını ve bu fenotipin iyi huylu doğası göz önüne alındığında, bu tür hastalarda tanısal örneklem için ısrar etmek için klinik denge olduğunu bildirmiştir.

**Kanıt özeti.** Sistemik incelememiz, potansiyel olarak alakalı 2.106 makale belirledi; 75'in tam metni incelendi. Bir çalışma, bilateral hiler lenfadenopati hastalarının kaydedildiğini bildirdi, ancak hem semptomatik hem de

## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

asemptomatik hastaları içeriyordu, bu nedenle panel, radyografik evre 1 sarkoidozu şüphesi olan hastaları dahil eden 16 çalışmayı ayrı ayrı değerlendirmeye karar verdi. Semptomatik ve asemptomatik bilateral hiler lenfadenopatili hastaları dahil eden çalışma, sarkoidozu% 72 (% 95 güven aralığı [CI],% 61-81) doğruladı, ancak % 10 lenfoma (% 95 CI,% 5.3-19) ve diğer tanılar (lenfomatöz olmayan malignite, silikoz, fibroz ve amiloidoz) % 7.7 (% 95 CI,% 3.6-15.8)sinde bulundu. Radyografik evre 1 sarkoidoz şüphesi olan hastaları içeren 16 çalışma toplu olarak en az 1 örnekleme prosedürü uygulanan 556 hastayı içeriyordu. Hastaların % 85'inde (% 95 CI,% 82-88) sarkoidoz doğrulanmış, hastaların % 1.9'unda (% 95 CI,% 1-3.7) alternatif tanı konulmuş ve % 11'inde (% 95 CI,% 8-14) örnekleme tanısız değildi. Alternatif tanılar arasında,% 38'i (% 95 CI,% 14-69) TB ve% 25'i (% 95 CI,% 7.1-59) lenfoma idi. Bildirilen tek komplikasyon, özofagus endoskopik ultrason prosedüründen sonra meydana gelen bir mediastinit vakasıydı.

**Komite sonuçları.** Komite, bilateral hiler lenfadenopatili hastaların çoğunun, özellikle Löfgren sendromu, lupus pernio veya Heerfordt sendromu ile başvuranlar arasında sarkoidozlu olduğunun doğrulanacağını kabul etti. Asemptomatik bilateral hiler lenfadenopati vakalarında, örnekleme önemli sayıda hastada tanı koyucu olmayacaktır ve birkaç vakada alternatif bir tanı (örn., Malignite veya enfeksiyonlar) tanımlanacaktır, ancak bu birkaç vakanın önemli tedavi sonuçları olabilir. Biyopsinin risklerini ve yararlarını değerlendirirken dikkate alınması gereken faktörler şunları içerebilir: alternatif enfeksiyöz etiyolojilerin bölgesel yaygınlığı; malignite, enfeksiyon veya artmış prosedür riski için hastaya özgü risk faktörleri; genişlemiş lenf nodları; yakın takip elde etme olasılığı; ve hasta tercihi. Son olarak, biyopsi prosedürünün maksimum düzeyde güvenli, etkili ve uygun maliyetli bir yolunun mevcudiyeti düşünülmektedir. Bu nedenle komite, bilateral hiler adenopatili asemptomatik hastalarda biyopsi kararının vaka bazında verilmesi gerektiği sonucuna varmıştır.

### Öneriler.

1. Sarkoidoz için yüksek klinik şüphe bulunan hastalarda (örn., Löfgren sendromu, lupus pernio veya Heerfordt sendromu), lenf nodlarından örnek alma önerilmemektedir (şartlı öneri, çok düşük kaliteli kanıt). Açıklamalar: Lenf nodu örnekleme yapılmayan hastalar yakın klinik takip gerektirir.

## **Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri**

2. Asemptomatik bilateral hiler lenfadenopatili hastalar için biyopsi alınsın ya da alınmasın önerisinde bulunulmamıştır. Eğer örneklem yapılmaz ise yakın klinik takip önerilmektedir

**Araştırma ihtiyaçları.** Sistematik inceleme için seçilen bir çalışma dışında tümü sarkoidoz şüphesi olan hastalar dahil edilmiştir; bu nedenle asemptomatik bilateral hiler lenfadenopatisi olan seçilmemiş hastalarda sarkoidoz ve alternatif tanı bulma olasılığı belirsizdir ve daha fazla araştırma gerektirir. BT veya göğüs radyografik belirtileri dahil hangi klinik faktörlerin ve / veya biyobelirteçlerin sarkoidozun test öncesi olasılığının en iyi belirleyicileri olduğunu ve hangi radyografik özelliklerin hastalığın ilerlemesini öngördüğünü belirlemek için çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tür öngörücü modelleme, bazı hastalara biopsi yapılmamasını sağlarken, diğerlerinde erken tanı ihtiyacını artırabilir. Biyopsinin hem minör hem de majör komplikasyonlarının gerçek insidansını belirlemek için çalışmalara da ihtiyaç vardır. Son olarak, asemptomatik hastalarda erken biyopsinin faydasını belirlemek için tedavi ve hastalık seyri dahil uzun vadeli sonuçları belirleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Soru 2: Mediastinal ve/veya hiler lenfadenopatisi olan şüpheli sarkoidoz hastalarında doku örnekleme gerekli ise ilk tercih EBUS mu, mediastinoskopi mi olmalı?**

**Soru için gerekçe.** Doku örnekleme genellikle şüpheli sarkoidozun tanısal değerlendirmesinde yardımcı olur. Sarkoidozu düşündüren deri veya periferik lenf nodu (örneğin aksiller lenf nodu) anormalliklerinin örnekleme gibi en az riskli ve en az invaziv yöntemle başlar. Bununla birlikte yeni tanı sarkoidoz hastalarında başlangıçta; cilt bulgusu ve periferik lenf nodu yoktur, ve tanı için invazif testler gerekir. Pulmoner sarkoidozda EBUS kılavuzluğunda lenf nodu örnekleme transbronşiyal akciğer biyopsisine üstünlüğü günümüzde artık bilinmektedir. Komite, EBUS kılavuzluğunda lenf nodu örnekleme mi yoksa mediastinoskopinin mi tercih edileceğini sordu.

**Kanıt özeti.** Sistematik incelememiz, konu ile ilgili 703 makale belirledi; 64'ün tam metni gözden geçirildi ve 29 makale seçildi. EBUS kılavuzluğunda örnekleme mediastinoskopi ile karşılaştıran hiçbir çalışma yoktu; tüm çalışmalar, tanısal verimi ve diğer sonuçlarını bildiren nonrandomize çalışmalardı.

## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

EBUS kılavuzluğunda lenf nodu örneklemesinin tanısal verimi % 87 idi (% 95 CI, % 94-91) idi. Tanı örnekleri arasında,% 98'i doğrulanmış sarkoidoz ve % 2'si lenfoma, TB ve akciğer kanseri dahil olmak üzere alternatif bir tanı buldu. EBUS'un bildirilmiş majör komplikasyonları yoktu ve sadece bir işlem sonrası stridor vakası bildirildi ve <% 0,1 oranında rapor edilen bir komplikasyon oranı elde edildi. Sadece bir mediastinoskopi çalışması (2006'da yayınlanmıştır) EBUS çalışmaları ile aynı şekilde sonuçlar bildirmiştir; mediastinoskopinin tanısal veriminin % 98 (% 95 GA, % 90-100) olduğunu bulmuştur. Tanı örnekleri arasında, % 91'i doğrulanmış sarkoidoz ve % 9'u reaktif lenfadenopati buldu. Diğer mediastinoskopi çalışmaları (tümü 1970'den önce yayınlanmıştır), prosedürlerin% 96'sının (% 95 CI, % 94-97) sarkoidozu doğruladığını ve kalan% 4'ün (% 95 CI,% 3-6) alternatif bir tanı bulduğunu veya tanısal olmadığını bildirdi.

**Komite sonuçları.** Komite, mediastinoskopinin EBUS kılavuzluğunda lenf nodu biyopsisinden (sırasıyla % 98 ve% 87) daha yüksek tanısal verime sahip olduğu, ancak EBUS kılavuzlu lenf nodu biyopsisinin mediastinoskopiden daha az invaziv olduğu gözlemlerini değerlendirdi. Komite, sarkoidoz şüphesi olan hastalarda mediastinoskopinin komplikasyon oranlarını EBUS ile doğrudan karşılaştıran veriler yerine, akciğer kanserinin mediastinal evrelemesine tabi tutulan hastalarda mediastinoskopi ve EBUS komplikasyonlarını karşılaştıran 9 çalışmanın (960 vaka) yeni bir sistemik incelemesini değerlendirdi. Sistemik inceleme, mediastinoskopi için istatistiksel olarak daha yüksek bir komplikasyon oranı bulmuştur. Komite ayrıca, mediastinoskopi için bir ameliyathaneye kıyasla bir endoskopi odasında gerçekleştirilen EBUS gibi prosedürler için maliyetlerin tipik olarak daha düşük olduğu ve EBUS'un mediastinoskopiden daha iyi tolere edildiği konusunda fikir birliğine varıldı. Son olarak, lenfadenopatiye parankimal hastalığın radyografik bulguları veya endobronşiyal biyopsi eşlik ettiğinde transbronşiyal biyopsi eklemenin kolaylığına da dikkate alınmalıdır.

EBUS ile bronkoskopi verimini daha da artıran endoskopi sırasında mukozal anormallikler fark edilir. Komite, EBUS kılavuzluğunda lenf nodu örneklemesinin tanısal olduğu hastaların% 87'si için avantajlarının, ek bir örnekleme prosedürüne ihtiyaç duyan hastaların% 13'ü için ek risklerden ve yüklerden ağır bastığı sonucuna varmıştır.



## **Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri**

Geleneksel kör transbronşiyal iğne aspirasyonunun (TBNA) rolü özel olarak araştırılmamıştır. Kör TBNA ile doğrudan karşılaştıran önceki çalışmalar, EBUS kılavuzluğunda yapılan TBNA'nın çok daha yüksek *negatif öngörü değeri ile önemli ölçüde daha iyi olduğunu göstermektedir*. Bununla birlikte, komite, geleneksel TBNA'nın yaygın olarak elde edilebilen düşük riskli bir prosedür olduğuna ve bu nedenle ikincisi bulunmadığında EBUS'a makul bir alternatif olduğunu belirtiyoruz.

### **Öneri.**

1. Doku örneklemesinin gerekli olduğu belirlenen sarkoidoz ve mediastinal ve / veya hiler lenfadenopatiden şüphelenilen hastalar için, ilk mediastinal ve / veya hiler lenf nodu örnekleme olarak mediastinoskopi yerine EBUS kılavuzluğunda lenf nodu örneklemesini öneriyoruz prosedür (şartlı öneri, çok düşük kaliteli kanıt).

**Araştırma ihtiyaçları.** Komite, BT'nin veya göğüs radyografik belirtilerinin veya genomik veya biyokimyasal profillemenin eklenmesinin, EBUS kılavuzluğunda örnekleme yoluyla elde edilen doku örnekleri için tanısal verimi histolojik değerlendirmenin ötesinde artırıp artırmadığını belirlemek için araştırmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varmıştır.

**Soru 3: Oküler semptomu olmayan sarkoidoz tanılı hastalara rutin göz muayenesi ile tarama yapılmalı mı?**

**Soru için gerekçe.** Sarkoidoz; orbita, anterior ve posterior odalar, lakrimal bez, sklera ve konjonktiva dahil olmak üzere gözün hemen hemen her bölümünü tutabilir. Üveit ve retina tutulumu en tartışmalı tutulum körlüğe neden olabilir ve tipik olarak rutin bir fizik muayenede belirgin olmayabilir. Bazı hastalar, ilk klinik bulguları olarak üveit ile başvurur. Oküler tutulumun yaygınlığı cinsiyete ve ırka göre değişir; kadınlarda, Japonlarda ve Afrika kökenli Amerikalı kişilerde daha yüksek oranlar kaydedilmiştir. Bulgu ve semptomlarla sarkoidoz tanısı semptomlar gelişene kadar konulabilir. Komite, oküler semptomları olmayan sarkoidozlu hastaların oküler sarkoidoz için oftalmolojik taramaya tabii tutulup tutulmaması gerektiğini sordu.

**Kanıt özeti.** Sistemik incelememiz, potansiyel olarak alakalı 582 makale belirledi; 25'in tam metni gözden geçirildi ve 18'i seçildi. Çalışmaların hiçbirisinde göz muayenesi ile göz muayenesi olmayanları karşılaştırmamıştı; çalışmaların tümünde, ekstraoküler sarkoidozlu hastaları dahil eden ve anormal

## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

göz muayenelerinin sıklığını ve diğer sonuçları bildiren nonrandomize çalışmalardı. Soru, oküler semptomları olmayan sarkoidozlu hastalara yönelik olsa da, tüm çalışmalar oküler semptomları olan ve olmayan hastaları içeriyordu. Göz muayeneleri sarkoidozlu hastaların% 26'sında (% 95 CI, % 23-29) oküler sarkoidoz ile uyumlu anormallikler tespit etti. En yaygın anormallik hastaların %53'ünde (% -95 CI, % 41-64) saptanan anterior üveit idi. Göz muayenesi anormalliği olan hastaların %78'inde (% 95 CI, % 64-91) oküler semptomlar mevcuttu. Hastaların % 83'ünde (% 95 CI, % 74-93) göz hastalığının topikal veya sistemik kortikosteroid tedavisini gerektirecek kadar şiddetli olduğu görüldü.

**Komite sonuçları.** Sistemik inceleme sonucunda komite, oküler sarkoidoz prevalansını % 26 olarak değerlendirdi. Komite, oküler anormallikleri olan hastaların çoğunda oküler semptomlar olduğundan, %26 değerinin; oküler semptomları olmayan sarkoidozlu hastalar içinde dahil olmak üzere gerçek prevalanstan daha yüksek olmasından endişe etti. Bununla birlikte, diğer çalışmalar benzer şekilde oküler sarkoidoz prevalansını %20-40 olarak belirtmiş ve bir çalışma üveitli bazı hastaların asemptomatik olduğunu göstermiştir. Japon hastalar arasında prevalans > %50 olabilir.

### Komite sonuçları:

1) Göz tutulumunun tespiti için göz muayenesi gereklidir (muayenin zararı yada külfeti yoktur) 2) Görme duyusu hastalar için çok değerlidir ve 3) tedavi ile hastanın uğrayacağı görme kaybı azaltılabilir.

Tedavinin etkisi, komitenin klinik deneyimine ve tedavi edilen hastaların çoğunun görme keskinliğinde iyileşme veya stabilizasyona sahip olduğunu öne süren sistemik incelemeye dayanmaktadır. Bununla birlikte, sistemik derleme tedaviyi hedeflememiştir ve bu nedenle oküler sarkoidoz tedavisi hakkında daha iyi kanıtlar mevcut olabilir. Komitenin tavsiyeleri ayrıca, rutin göz muayenelerinin yardımcı faydalarını da hesaba katmıştır; örneğin, immünoşüpresif olmayan tedaviye (örn. Glokom için) rehberlik edebilecek anormalliklerin belirlenmesi veya sarkoidoz tedavisiyle ilişkili toksisitenin (örn., Hidroksiklorokin kaynaklı retinopati) saptanması gibi görme bozukluğuna neden olabilecek durumların tanımlanması gibi.

## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

### Öneri.

1. Oküler semptomları olmayan sarkoidozlu hastalar için, oküler sarkoidozu taramak için temel bir göz muayenesi öneriyoruz (şartlı öneri, çok düşük kaliteli kanıt).

**Araştırma ihtiyaçları.** Oküler sarkoidoz için risk faktörlerinin belirlenmesi, özellikle hastalığın daha yıkıcı formlarını tanımlamak ve sarkoidoz için göz tutulumunun risk faktörlerini belirleyebilmek sarkoidozlu tüm hastaların göz muayeneleri ile taranması ihtiyacını ortadan kaldırabilir. Oküler sarkoidozun doğal seyrinin daha iyi anlaşılması, hangi hastaların başlangıçta negatif taramadan sonra yeni göz tutulumu geliştireceğinin öngörülmesi, başlangıçta aktif hastalığı olanlarda kalıcı veya tekrarlayan hastalık gelişecek olanların belirlenmesi için yeni tanı yöntemleri gereklidir. Başlangıçta göz tutulumu kanıtı olmayanlarda, komite yeni semptomların gelişmesine dayalı olarak oftalmoloji değerlendirmesi yapılmasını önermektedir (Tablo 4). Bununla birlikte, semptomların gelişimine dayalı muayenelere kıyasla rutin göz muayenelerine daha erken teşhis ve daha etkili tedavi gibi klinik bir fayda olup olmadığını belirlemek için ek araştırmalara ihtiyaç vardır. Son olarak, oküler sarkoidozlu hastaları kaydeden tedavi denemelerine ihtiyaç vardır, çünkü çoğu tedavi denemesinde sarkoidoz dahil birçok nedenden dolayı üveit hastaları kaydedilmiştir.

**Soru 4: Renal semptomu olmayan sarkoidoz tanılı hastalara rutin serum kreatinin ile tarama yapılmalı mı?**

**Soru için gerekçe.** Sarkoidoz, iki mekanizma yoluyla bozulmuş böbrek fonksiyonuna neden olabilir:

- 1) Parankimal granülomatöz enflamasyon veya
- 2) Değişen kalsiyum metabolizmasının (örn., Nefrokalsinoz, nefrolitiazis) sonucu. Doğru zamanda tedavi (örneğin, immün baskılama) ile sarkoidozun neden olduğu böbrek komplikasyonlarını hafifletebilir.

Komite, bilinen böbrek hastalığı olmayan sarkoidozlu hastalarda rutin kreatinin taramasının endike olup olmadığını sordu.

**Kanıt özeti.** Sistemik incelememiz, potansiyel olarak ilgili 469 makale belirledi; 12'nin tam metni gözden geçirildi ve 8 tanesi seçildi. Çalışmaların hiçbirisi böbrek fonksiyon testini test yapılmaması ile karşılaştırmadı; hepsi

## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

anormal böbrek fonksiyonunun sıklığını ve diğer sonuçları bildiren nonrandomize çalışmalardı. Sadece iki çalışma böbrek fonksiyon testi olarak serum kreatinin testini içeriyordu; diğer çalışmalarda tek başına veya diğer testlerle birlikte 24 saatlik idrar toplama şeklindeydi. Seçilen çalışmaların meta-analizi, hastaların% 7'sinde (% 95 CI, % 3-11) anormal böbrek fonksiyonunun tespit edildiğini bulmuştur. Sekiz çalışmadan altısında, anormal böbrek fonksiyonu olanlar arasında böbrek biyopsisi yapılmış. Granülomlar ve nefrokalsinoz, çoğu çalışmada bildirilen bulgulardı, ancak ortaya çıkma sıklığı, granülomlar için %1 ila %63 ve nefrokalsinoz için %0–50 arasında geniş bir aralıkta değişiyordu. Komitenin patolojik anormalliklerin tahmini sıklığına olan güveni, geniş aralıklarla sınırlıydı ve böbrek biyopsisi için ardışık olmayan hasta seçimi nedeniyle seçim yanlılığı olabileceği düşünülürdü.

**Komite sonuçları.** Sarkoidozlu hastalar arasında saptanan renal disfonksiyon prevalansının orta düzeyde olduğunu kabul edildi. Bununla birlikte, komitenin tartışması aşağıdaki sonuçlara yol açtı:

- 1) Renal sarkoidoz genellikle asemptomatiktir
- 2) İlerleyici veya kalıcı böbrek disfonksiyonu kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir
- 3) böbrek fonksiyon testi hasta için zararlı bir test değildir.
- 4) Çoğu hasta tedaviye yanıt verir.

Son sonucumuz, hem komitenin klinik deneyimine hem de sistematik incelemeye dayanmaktadır. Sistematik derleme; granüloamatöz inflamasyonu ve D vitamini aracılı hiperkalsemiyi baskılamak için immünsupresif ajanlar ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %90'ının intravenöz sıvılar ve / veya hiperkalsemiyi (sarkoidozda böbrek fonksiyon bozukluğunun bir nedeni) birlikte var olan böbrek fonksiyon bozukluğunda iyileşme veya düzelme olmuştur. Bununla birlikte, sistematik inceleme, tedavi etkilerini değerlendirmek için tasarlanmamıştır ve bu nedenle, böbrek sarkoidozunun tedavisi hakkında daha iyi kanıtlar mevcut olabilir.

Serum kreatinin testinin güvenli olması ve erken tespit edilirse tedaviye iyi yanıt veren kötü prognozlu bir durumu potansiyel olarak tespit etmeyi sağlaması; böbrek fonksiyon testini istemenin istememekten daha üstün olduğunu düşündürdü.

## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

Komite, serum kreatinininin renal sarkoidozu taramak için en iyi test olup olmadığı konusundaki belirsizliğini belirtti. Çünkü birçok çalışma 24 saatlik idrar toplama kullandı. Kreatinin testinin kolay ve daha az maliyetli olduğunda tercih edilebilir.

Bir ay içinde tedaviye yanıt verilmemesi durumunda, nefrokalsinoz veya glomerüler skleroz gibi irreversible sarkoidozla ilişkili böbrek fonksiyon bozukluğu veya alternatif bir tanı düşünülmelidir. Böbrek yetmezliği ile başvuran ve tanısız böbrek biyopsisi yapılan sarkoidozlu hastaların çalışmalarına göre sarkoidozlu hastalarda alternatif böbrek bozuklukları yaygındır. Bunlar, membranöz glomerülonefrit, IgA nefropatisi ve fokal glomerüler sklerozu içerir. Sarkoidozlu bir hastada böbrek fonksiyon bozukluğunun immünsupresif tedavisine yanıt verememesi durumunda daha ileri tanı testleri yapılmalıdır. Granülomatöz interstisyel nefrit veya hiperkalseminin neden olduğu sarkoidoz kaynaklı renal disfonksiyon tanısı konmuş hastalarda, immünsupresif tedavinin kesilmesinden sonra relapslar yaygındır. Bu nedenle, panel, özellikle immünsupresif tedavinin azalmasından sonra, renal sarkoidozu olan tüm hastalarda ve daha önce böbrek tutulumu öyküsü olmayanlarda yıllık olarak serum kreatininini izlemenin standart uygulama olduğunu düşünmektedir (Tablo 4).

### Öneri.

1. Renal semptomları veya yerleşmiş sarkoidozu olmayan sarkoidozlu hastalar için, renal sarkoidozu taramak için başlangıç serum kreatinin testini öneriyoruz (şartlı öneri, çok düşük kaliteli kanıt).

### Araştırma ihtiyaçları.

Renal sarkoidoz genellikle sinsi seyirlidir ve tedavi edilmediğinde hasarı ilerleyicidir. Yüksek kreatinin veya mevcut görüntüleme teknolojileri renal sarkoidoz için spesifik değildir. Renal biyopsi, renal sarkoidoz tanısının güvenilir bir şekilde konulması için sıklıkla gereklidir, ancak kanama, ağrı ve nadiren arteriyovenöz fistül oluşumu riski taşır. Gelecekteki çalışmalar renal sarkoidozun uygun, invazif olmayan biyobelirteçlerine yönelik olmalıdır (fibroz mekanizmaları, prognoz, tedaviye yanıt, 24 saatlik idrar parametrelerinin değerlendirilmesi)



## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

**Soru 5: Hepatik semptomu olmayan sarkoidoz tanılı hastalara rutin transaminaz ve alkalın fosfotaz (ALP) ile tarama yapılmalı mı?**

**Soru için gerekçe.** Sarkoidozda genellikle karaciğer tutulumu olur ve tutulum Afrikalı Amerikalılarda beyaz bireylerden daha yaygındır. Karaciğer tutulumu fibrozis, siroz ve portal hipertansiyon ve karaciğer transplantasyona neden olabilir. Ancak bunun yaygınlığı ve hepatik sarkoidozun uzun vadeli sonuçları belirlenmemiştir ve hepatik sarkoidozun tedavisi için endikasyonlar net değildir. Bu nedenle, karaciğer fonksiyon testlerine dayalı olarak hepatik sarkoidoz için rutin taramanın faydaları bilinmemektedir. Komite, karaciğer tutulumunun belirtilerini göstermeyen sarkoidozlu hastaların karaciğer fonksiyon testleri ile rutin başlangıç taraması yapılıp yapılmaması gerekliliğini sorguladı.

### **Kanıt özeti.**

Sistemik incelememiz, konu ile ilgili 575 makale belirledi; 15'in tam metni gözden geçirildi ve değerlendirmek için 8 tane makale seçildi. Çalışmalar karaciğer fonksiyon testini test yapılmaması ile karşılaştırmamıştı ve çalışmaların hepsi anormal karaciğer fonksiyonunun sıklığını ve diğer sonuçları bildiren nonrandomize çalışmalardır. Sadece bir çalışmada, hastaların hepatik semptomlarının olmadığını; diğerleri ise hastaların çoğunda karaciğer semptomlarının minimal olduğunu veya hiç olmadığını belirtmişti. Seçilen çalışmaların meta-analizi, karaciğer fonksiyon testinin hastaların% 12'sinde (% 95 CI, % 6-19) anormal olduğunu bulmuştur. Daha sonra karaciğer biyopsisi yapılanların %96'sında granülomlar tespit edildi (% 95 CI, % 88-99). Komitenin bu sonucun genellenabilirliğine olan güveni, karaciğer biyopsisi için ardışık olmayan hasta seçimi nedeniyle seçim yanlılığı konusunda kesin yargıya varılmadı. Sistemik kortikosteroidlerin başlatıldığı anormal karaciğer fonksiyon testlerine sahip hastaların oranı, çalışmalar arasında %25 ila %95 arasında geniş bir alalıkta bildirilmiştir.

### **Komite sonuçları.**

Kanıtlar, karaciğer testi anormalliklerinin çoğu rutin karaciğer fonksiyon testi yapılan hastaların %12'sinde vardı ve bu hastaların çoğunda hepatik granülomlar mevcuttu. Hepatik sarkoidozun göstergesi olan spesifik bir karaciğer fonksiyon anormallığı paterni tanımlamadık, ancak bazı çalışmalar karaciğer granülomlarının daha çok alkalın fosfat (ALP) artışıyla ve daha az sıklıkla transaminaz artışlarıyla ilişkili olduğunu öne sürdü. Komite,

## **Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri**

immünsupresif tedavilerin ve ursodeoksikolik asidin, ilişkili semptomları (kaşıntı) olan hastalarda transaminazları ve kolestazı azalttığı raporlarını tartışarak, tedavinin semptomatik hepatik sarkoidozlu hastalarda hastalık aktivitesini azaltmada etkili olduğunu bildirdi. Bununla birlikte, hem komitenin klinik deneyimine hem de sistematik incelemeye göre, bu etkilerin hepatik sarkoidozlu asemptomatik hastalara ekstrapole edilip edilemeyeceği belirsizdir. Sistematik inceleme, tedavi ile anormal karaciğer fonksiyon testlerinin düzelmesinde -fark bulmadı. Ancak, bu çalışmalar hepatik sarkoidoz tedavisinin etkilerini bildirmek için tasarlanmamıştır ve bu nedenle tedavi hakkında daha iyi kanıtlar mevcut olabilir. Siroz veya karaciğer yetmezliğine bağlı ölümler nadir olduğundan tedavi kararları dikkatlice alınmalıdır, ancak kronik tedavinin riskleri, özellikle immünsupresif tedavinin yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır. Komite ayrıca, transaminazları neden olabileceğinden, prednizon tedavisinin değerlendirmeyi karıştırabileceğini de belirtti. Komite, tedavinin siroza ilerlemeyi etkileyip etkilemediğine ve tranplantasyona ihtiyacı azaltıp azaltmayacağı konusunda karar vermek için kanıtların çok az olduğu konusunda hemfikir idi.

Kanıtlar değerlendirildiğinde; karaciğer fonksiyon testine taraması yapılan her 10 hastadan 1'inden fazlasında karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişebileceğini göstermiştir ancak tedavi üzerindeki etkisi belirsizdir. Komite, ilk tanı anında karaciğer tutulumu olan hastaları belirlemenin ve karaciğer taramasının değerli olduğu sonucuna varmıştır.

### **Öneriler.**

1. Hepatik semtomu ya da karaciğer tutulumu olmayan hastarda da hepatik sarkoidozu taramak için başlangıç serum ALP testini öneriyoruz (şartlı öneri, çok düşük kaliteli kanıt).
2. Hepatik semtomu ya da karaciğer tutulumu olmayan hastarda da hepatik sarkoidozu taramak serum transaminaz testi lehine veya aleyhine bir tavsiyede bulunmuyoruz.

### **Araştırma ihtiyaçları.**

ALP, serum transaminazlar veya diğer testlerden hepatik sarkoidoz için en iyi tarama testini tanımlamak için çalışmalara ihtiyaç vardır. Ek olarak, hepatik sarkoidozun doğal seyri hakkında çok az şey bilinmektedir. Vaka serileri, spontan rezolüsyondan hızlı ilerlemeye ve siroza kadar geniş bir hastalık

## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

sonuçları yelpazesini göstermektedir. Gelecekteki çalışmalar, hepatik sarkoidozun doğal seyrini belirlemek ve genetik ve çevresel faktörlerin etkisini göz önünde bulundurmak için uzun vadeli uzun vadeli takip kullanılmalıdır. Aşağıdakileri yapmak için daha iyi araçlara ihtiyaç vardır:

1) Karaciğer elastografi ultrasonu gibi hepatitten erken dönem fibroz ve siroza ilerlemenin saptanması; 2) hastalık fenotiplerini daha doğru bir şekilde karakterize eder; ve 3) tedaviye ihtiyaç duyabilecek ve tedaviye en iyi yanıt verebilecek hastaları belirleyin.

**Soru 6: Hiperkalsemi semptom ve bulgusu olmayan sarkoidoz tanılı hastalara rutin serum kalsiyum ve vitamin D ile tarama yapılmalı mı?**

**Soru için gerekçe.**

Sarkoidozda anormal kalsiyum metabolizması hiperkalsemiye, hiperkalsiüriye ve bunların böbrek taşları ve böbrek yetmezliği gibi belirtilerine yol açabilir ve bu sarkoidozla ilişkili böbrek yetmezliğinin en yaygın nedenidir. Anormal kalsiyum metabolizması, kemik erimesinde artışa ve kalsiyumun böbrek ve bağırsaktan emiliminde artışa neden olabilir. Anormal kalsiyum metabolizmasının mekanizmaları muhtemelen çok faktörlüdür; muhtemel mekanizmalar; Granülomatöz makrofajlar tarafından artan 1 $\alpha$ -hidroksilaz üretimi, 25-(OH) vitamin D'yi 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamin D'ye dönüştürmesi, artmış paratiroid hormon ilişkili protein ve sitokin ve diğer büyüme faktörü ürünleri.

Hiperkalsemi veya hiperkalsiüri ile ilgili semptomlar soruna dikkat çekebilse de komite, semptomsuz sarkoidozlu hastaların başlangıç serum kalsiyum ve D vitamini testi ile anormal kalsiyum metabolizması taraması yapıp yapmaması gerektiğini sordu.

**Kanıt özeti.**

Sistemik incelememiz, potansiyel olarak ilgili 1531 makale belirledi; 14'ün tam metni gözden geçirildi ve rehber komiteyi bilgilendirmek için 11 tanesi seçti. Çalışmaların hiçbirisi, serum kalsiyum veya D vitamini testini hiçbir testle karşılaştırmamıştı; daha ziyade, hepsi anormal kalsiyum testinin sıklığını bildiren nonrandomize çalışmalardır.

Çalışmalardan biri ayrıca tedavi edilmemiş ve tedavi edilmiş hiperkalseminin sonuçlarını ve ayrıca sarkoidozlu hastalar arasında anormal D vitamini testinin sıklığını bildirmiştir.

## **Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri**

Hastaların % 6'sında (%95 CI, %4-8) hiperkalsemi saptandı ve tedavi edilmeyen hastaların %42'sinde (% 95 CI, % 33-52) böbrek yetmezliği gelişti. D vitamini testi bildiren bir çalışmada, hiçbir hastada yüksek 25-(OH) D vitamini değerleri mevcut değildi, %84'ü (%95 CI, %79-88) düşük 25-(OH) D vitamini seviyesine sahipti, %11 (%95 CI, % 8-15) yüksek 1,25- (OH)<sub>2</sub> vitamin D düzeyine ve %0,4 (% 95 CI, % 0,07-2) düşük 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D düzeyine sahipti.

Hiperkalsemi ve normal serum kalsiyum düzeyleri olan hastalar arasında 25-(OH) D vitamini ve 1,25-(OH)<sub>2</sub> D vitamini düzeylerinde farklılık yoktu. Bununla birlikte, hiperkalsemi öyküsü olan hastalarda 1,25-(OH)<sub>2</sub> D vitamini düzeyleri, hiperkalsemi öyküsü olmayan hastalara göre göreceli olarak 25-(OH) D vitamini düzeylerinden daha yüksekti.

### **Komite sonuçları.**

Sistemik incelememiz, rutin serum kalsiyum testi yapılan sarkoidozlu hastaların %6'sında serum hiperkalsemisinin saptanacağını düşündürmektedir. Bu hastaların neredeyse yarısı böbrek yetmezliği geliştirecek hastalardır. Sistemik incelememizde sarkoidozla ilişkili hiperkalseminin tedavisini değerlendirmiştir. Bununla birlikte, komitenin klinik deneyimine ve sistemik incelememize göre, hiperkalsemi, immünyüpresif tedavi edilen hastaların %90'undan fazlasında iyileşme gösterir. Aksine, hiperkalseminin neden olduğu böbrek yetmezliği ortaya çıktığında, immünyüpresif tedaviye rağmen kronik böbrek yetmezliği gelişimi yaygındır. Komite, hiperkalseminin düşük prevalansına rağmen, yük oluşturmuyacak bir testin erişilebilirliğinin kolay olması ve gelişebilecek komplikasyonları engelleyebileceğinde başlangıç testini ve daha sonra yıllık taramayı gerektirdiği sonucuna varmıştır (Tablo4).

Komite, anormal kalsiyum metabolizması için 1,25- (OH)<sub>2</sub> D vitamini testini destekleyen verilerin ne kapsamlı bir şekilde çalışıldığını ne de sistemik derleme tarafından desteklenmediğini, ancak sarkoidozlu hastalarda 1,25-(OH)<sub>2</sub> D vitamini testi için başka nedenler olabileceğinin kabul edildiğini belirtti.

Örneğin, 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamin D'nin granülomatöz yükün bir biyobelirteci olabileceği varsayılmıştır ve bir çalışmada hastalık kronikliği ile 1,25- (OH)<sub>2</sub> vitamin D seviyeleri arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir.

25-(OH) D vitamini seviyelerinin test edilmesi genellikle birinci basamak ortamında yapılır ve 1,25-(OH)<sub>2</sub> D vitamini seviyeleri ile birlikte

## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

değerlendirildiğinde; ve şiddetli yorgunluğu olan sarkoidozlu hastalarında ve kortikosteroid kullanan hastalarda D vitamini takviyesi faydalı olabilir.

Kalsiyum takviyesine ihtiyaç duyan hastalar hiperkalsiüri ve / veya hiperkalsemi riski altındadır ve kalsiyum ve D vitamini takviyesinin etkileri karmaşık olduğu için yakından izlenmeleri gerekir.

D vitamini takviyesinin neden olduğu hiperkalsemi, sürekli böbrek hasarına neden olmazken, D vitamini takviyesinin, iyileştirilmiş kemik sağlığı veya diğer faydalar açısından etkisiz olduğu gösterilmiştir. Komitenin rutin D vitamini taraması önermek için belirli temeli yoktur, ancak olası vitamin açısından değerlendirilen hastalarda her iki D vitamini testinin (1,25- [OH]<sub>2</sub> ve 25- [OH] D vitamini) yapılmasını tavsiye etti.

### Öneriler.

1. Hiperkalsemi semptomları veya belirtileri olmayan sarkoidozlu hastalar için, anormal kalsiyum metabolizmasını taramak için başlangıç serum kalsiyum testini öneriyoruz (güçlü öneri, çok düşük kaliteli kanıt).

2. Sarkoidozlu bir hastada D vitamini metabolizmasının değerlendirilmesi gerekli görülüyorsa, örneğin D vitamini replasmanının endike olup olmadığını belirlemek için, D vitamini replasmanından önce hem 25-OH hem de 1,25-OH D vitamini seviyelerinin ölçülmesini öneriyoruz (şartlı öneri, çok düşük kaliteli kanıt).

### Araştırma ihtiyaçları.

Anormal kalsiyum metabolizması, hiperkalsemi ve hiperkalsiürinin nedeni çok faktörlü görünse de, genetik varyasyon gibi mekanizmaların daha iyi tanımlanması, daha iyi tarama testlerinin ve / veya sarkoidozun bu belirtisini tedavi etmenin yollarının tanımlanmasına yardımcı olabilir. 24 saatlik idrar kalsiyumunun veya diğer biyobelirteçlerin, anormal kalsiyum metabolizmasının serum kalsiyum veya D vitamini testinden daha iyi değerlendirmeleri olup olmadığı sorusunun değerlendirilmesi gerekir. Kalsiyum ve D vitamini takviyesinin kemik sağlığı üzerindeki potansiyel faydaları ve / veya D vitamini takviyesinin potansiyel antiinflamatuvar etkileri, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri riskine karşı tartılmalıdır ve D vitamini takviyesinden sonra D vitamini metabolizmasının izlenmesinin rolüne de ihtiyaç vardır. Son olarak, düşük 25- (OH) D vitamini mi yoksa yüksek 1,25- (OH)<sub>2</sub> D vitamini düzeylerinin hastalık



## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

şiddeti ve / veya granülomatöz yük için biyobelirteçler olup olmadığı belirlenmelidir.

### **Soru 7: Sarkoidoz tanılı hastalara rutin tamkan sayımı yapılmalı mı?**

#### **Soru için gerekçe.**

Hematolojik anormallikler (yani lökopeni, lenfopeni, anemi, trombositopeni ve / veya pansitopeni), sarkoidozun kemik iliği tutulumunu düşündüren belirtilerdir, ancak bu tür hematolojik anormalliklerin en yaygın nedeni sarkoidoz değildir. Sekestrasyonlu splenomegali, hematolojik anormalliklerin daha yaygın bir nedeni olabilir. Hematolojik anormalliklerin diğer nedenleri hepatik sarkoidoz, sarkoidoz dışı tıbbi problemler ve metotreksat gibi immünosupresif tedavilerdir. Sarkoidoza atfedilen daha az sıklıkta görülen hematolojik anormallikler arasında eozinofili, hemolitik anemi ve idiyopatik trombositopeni bulunur.

Pansitopeni; sarkoidozun bir prezentasyonu olabilir, ancak sitopeni daha çok aktif hastalığı olanlarda ikincil bir bulgu olarak ortaya çıkar. Sonuç olarak komite, sarkoidozlu hastaların hematolojik anormallikleri taramak için temel bir tam kan hücresi sayımı testine tabi tutulması gerekip gerekmediğini sordu.

#### **Kanıt özeti.**

Sistematik incelememiz konu ile ilgili 2.767 makale belirledi; 13 tanesinin tam metni gözden geçirildi ve bunlardan 10 tanesi seçildi. Çalışmaların hiçbirisi tam kan hücresi testini hiç test yapılmaması ile karşılaştırılmamıştı; daha ziyade hepsi anemi, lökopeni veya lenfopeni sıklığını bildiren nonrandomize çalışmalardı. Son 20 yılda çalışmaların sadece dördü, altısı ise 50 yıldan daha uzun bir süre önce yayınlanmıştı.

Tam kan hücresi sayımları ile hastaların %22'sinde (% 95 CI, % 14–30) anemi tespit edilmişti. Anemili hastalar arasında kemik iliği granülomlarının sıklığı ise %38 (% 95 CI, % 13-64) idi.

Tam kan hücresi sayımları 4.000 hücre/mm<sup>3</sup> lökopeni tanımlandığında %4'ünde (% 95 CI, % 1-7), ve 5000 hücre/mm<sup>3</sup> tanımlandığında %30'unda (% 95 CI, % 26-34) lökopeni mevcuttu. Lenfopeni sıklığı, %27'den %55'e kadar değişiklik göstermişti.

Bir çalışmada, sağlıklı kişiler ve sarkoidozlu hastalar karşılaştırıldığında anemi veya lenfopeni sıklığında fark yoktu. İki çalışmada, çoğu anormallik bir kez

## **Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri**

meydana geldi ve devam etmedi. Hiçbir çalışma, tam kan sayımı sonuçlarının tedaviyi veya tedaviye yanıtı değiştirdiğini bildirmemi.

### **Komite sonuçları.**

Kanıtlar, hematolojik anormalliklerin sarkoidozlu hastalarda periferik tam kan hücreleri sayımı ve diferansiyel hücre sayımı ile yaygın olarak tespit edildiğini göstermektedir. Bununla birlikte, anormallikler genellikle geçicidir ve sistematik incelememize göre, sağlıklı kontrol denekleri arasında aynı derecede yaygın olabilir. Komite, lökopeni ve lenfopeninin sarkoidozun yaygın komplikasyonları olduğunu ve hemen hemen tüm vakalarda granülomatöz kemik iliği infiltrasyonu ve TNF-a gibi enflamatuvar araçların sistemik etkileri gibi inflamatuvar mekanizmalarla ilişkili olduğunu kaydetti. Bu nedenle, lökopeninin eşlik ettiği sarkoidoz vakalarında alternatif tanılar için kemik iliğinden numune almak için zorlayıcı bir neden yoktur. Bununla birlikte anemi, hastanın bakımını etkileyebilecek yorgunluk ve nefes darlığı gibi sarkoidoz semptom ve belirtilerine katkıda bulunduğu için yaygın ve önemli bir bulguydu. Ayrıca diğer tıbbi sorunların bir göstergesi olabilir ve sitotoksik immünosüpresif tedavi başlatılırken genellikle tam bir kan hücreleri sayımı gerekir. Komite birlikte ele alındığında, sarkoidoza atfedilebilir bir durum olsun ya da olmasın, aneminin klinik olarak önemli olduğunu ve daha fazla değerlendirme gerektirdiği sonucuna varmıştır.

### **Öneri.**

1. Sarkoidozlu hastaların, hematolojik anormallikleri taramak için başlangıçta tam kan hücreleri sayımı testini öneriyoruz (şartlı öneri, çok düşük kaliteli kanıt).

### **Araştırma ihtiyaçları.**

Sarkoidozdaki hematolojik anormallikleri ele alan literatür onlarca yıllıktır ve şu anda kullanılan farklı laboratuvar testleri ve eşikler göz önüne alındığında, bugün uygulanabilir olup olmadığı belirsizdir. Splenektomi daha önce hipersplenizme bağlı sitopeniyi tedavi etmek için kullanıldı; splenektomi günümüzde daha az yaygın olmasına rağmen, sarkoidoza bağlı hematolojik anormalliklerin tedavisi olarak değerlendirilen kesin alternatif yaklaşımlar yoktur. Lenfopeni ve CD4, CD8 ve CD19 lenfosit alt grupları, daha şiddetli sarkoidozun belirteçleri olarak önerilmiştir ve sarkoidozlu lenfopenili hastalar, ek çalışma gerekmesine rağmen özellikle anti-TNF-a tedavisine yanıt verebilir.

## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

**Soru 8: Kardiyak semptom ve bulgusu olmayan sarkoidoz tanılı hastalara rutin EKG, TTE veya holter ile tarama yapılmalı mı?**

**Soru için gerekçe.**

Kardiyak sarkoidoz, sarkoidozun daha önce belirti vermeyen bir tutulumu olarak ani kardiyak ölümlerle ortaya çıkabilir. Bu özellikler, kardiyak sarkoidozun erken teşhisini ve tedavisini önemli hale getirmektedir. Hastaya özellikle çarpıntı, baş dönmesi, göğüs ağrısı ve senkop semptomları sorulmalıdır, çünkü bu semptom ve semptomlar kardiyak sarkoidoz olasılığını büyük ölçüde artırır. EKG, TTE ve 24 saatlik ambulatuvar EKG (Holter) izleme, asemptomatik hastaları kardiyak sarkoidoz açısından potansiyel olarak taramak için invazif olmayan yöntemlerdir. Bununla birlikte, testler temelde farklı bilgiler sağlar. EKG ve Holter izleme kalp içindeki iletkenliği değerlendirmesine rağmen, TTE kalbin mekanik işlevini değerlendirir. Komite, sarkoidozlu asemptomatik hastaların kardiyak tutulumu taramasında bu testlerden herhangi birinin kullanılması gerekip gerekmediğini sordu.

**Kanıt özeti.**

Sistemik incelememiz, 1.212 konu ile alakalı makale belirledi. EKG için 13 makalenin tam metnini gözden geçirdik ve 4'ü seçti. TTE için 30 makalenin tam metnini gözden geçirdik ve 2 tanesini seçti. Holter izleme için, altı makalenin tam metnini inceledik ve ikisini seçtik. Çalışmaların hiçbirisi tanısal testleri test edilmeyen testlerle karşılaştırmadı; tümü, bir veya daha fazla tanısal testin sonuçlarını bildiren nonrandomize çalışmalardır.

Sarkoidoz veya akciğer kliniğinde takip edilen ardışık hastaların çoğu kaydedildi. Hiçbir çalışma, kardiyak semptomları olmayan sarkoidozlu hastaları özel olarak kaydetmemiştir; çalışmalar ya semptomatik ve asemptomatik hastaları kaydedilmiş ya da hastaların semptomları olup olmadığını bildirmemiştir. Sarkoidozlu hastaların %7'sinde (% 95 CI, % 4-11) EKG anormaldi. Anormalin tanımı çalışmalar arasında değişiklik gösterdi, ancak tümü iletim anormalliklerini ve ventriküler ektoپیyi içeriyordu. İki EKG çalışmasının sonuçları bir araya getirilemeyecek kadar farklıydı: bir çalışma sırasıyla % 9 (% 95 CI, % 1-27) ve %97 (% 95 CI, % 86-100) duyarlılık ve özgüllük rapor ederken, diğeri sırasıyla % 92 (% 95 CI, % 65-99) ve % 73 (% 95 CI, % 54-86) duyarlılık ve özgüllük bildirdi ve potansiyel olarak farklı referans standartlarının kullanımını yansıtıyordu. Anormal bir EKG, atriyoventriküler blok, ventriküler taşikardi ve

## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

sistolik disfonksiyon (risk oranı [HR], 11.27; % 95 CI, 3.29-38.64) ve artmış tüm nedenlere bağlı mortaliteye doğru bir eğilim ( % 44'e karşı% 36; rölatif risk [RR], 1.40; % 95 CI, 0.80-2.42) 27 yıllık bir medyan takip süresince değerlendirildi.

TTE'ler sarkoidozlu hastaların %11'inde (%95 CI, % 5-17) anormaldi ve tipik olarak koroner arter hastalığı ile uyuşmayan, azalmış ejeksiyon fraksiyonu ve /veya duvar hareketi bozukluğu olarak tanımlanmıştır.

Anormal bir TTE, sırasıyla %25 (% 95 CI, % 10-47) ve% 97 (% 95 CI, % 86-99) duyarlılık ve özgüllük ile kardiyak sarkoidozu tanımladı. Aynı zamanda ileti sistemi anormalliklerini de tespit edebildi (% 58'e karşı% 22; RR, 2.6; % 95 CI, 1.38-4.92).

Sarkoidozlu hastaların %5'inde (% 95 CI, % 1-9) holter monitörizasyonu anormaldi. Anormal bir ambulatuvar EKG monitörü, bir çalışmada sık erken ventriküler kontraksiyonlar ve diğer çalışmada ventriküler ektopi veya iletim anormallikleri olarak tanımlandı.

Anormal ambulatuvar EKG monitörizasyonu, sırasıyla %56 (% 95 CI, % 40-70) ve %95 (% 95 CI, % 87-98) duyarlılık ve özgüllük ile kardiyak sarkoidozu tanımladı. Seçilen çalışmalardan sadece biri tek bir popülasyonda üç modalitenin tümünü değerlendirdi ve EKG, TTE ve ambulatuvar EKG izlemenin sensitivitesi sırasıyla %9 (% 95 CI, % 1-27), %25 (% 95 CI, 10-47) ve% 50 (% 95 CI, % 29-71) idi. Spesifitesi; sırasıyla %97 (% 95 CI, %86-100), %95 (%95CI, % 83-99), % 97 (% 95 CI, % 86-100) idi.

### Komite sonuçları.

Komite, çalışmalar arasında tanı testlerini karşılaştırmanın sakıncalı olacağını düşündü (yani, farklılıkların testten mi yoksa popülasyondan mı kaynaklandığı belirsizdir) ve bu nedenle, tek bir popülasyondaki üç testi de değerlendiren sistematik derlemedeki tek çalışmayı daha güçlü bir şekilde değerlendirdi.

Testler tek başına duyarlı olmadıklarından; komite kardiyak sarkoidoz takibi için testlerin kombine şekilde kullanılması ve bu testlerden birinin pozitif olması halinde ileri testlerin yapılması (kardiyak manyetik rezonans [KMR] ve / veya kardiyak PET [cPET]), testlerin hepsi negatifse ileri tetkiklerden vazgeçilmesi olasılığını değerlendirdi.

Komite, EKG ile birlikte ekokardiyografi testini değerlendirdi. Çünkü her iki testin de tarama testlerinden önemli özellikleri vardı (ucuz, invazif değil,

## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

güvenilir ve kolay uygulanabilir gibi). Her iki test de yapılırsa, bunların kombine duyarlılığı (yani, kardiyak sarkoidozlu hastalarda testlerden birinin anormal olma olasılığı) yalnızca %32'dir ve minimum klinik fayda sağlar. Komite daha sonra TTE artı ambulatuvar EKG monitörizasyonunu değerlendirdi, çünkü bunlar en yüksek hassasiyete sahip iki testtir. Özellikle ambulatuvar EKG izleminin genellikle birden fazla muayenehane ziyareti gerektirdiği düşünüldüğünde, bu iki testi duyarlılığı %63'tür. Son olarak, komite EKG ile birlikte ambulatuvar EKG monitörizasyonunu değerlendirdi, ancak yine, kombine duyarlılığın rutin tarama için çok düşük olduğuna karar verildi.

Bu sonuçlar, tek bir popülasyondaki üç testi de benzer şekilde değerlendiren daha yeni yayınlamış bir çalışma tarafından desteklendi; bu çalışma, sistematik gözden geçirmeye dahil edilmemiştir çünkü çalışmanın, sistematik gözden geçirme için önceden oluşturulmuş aynı kriterleri kullanarak testleri anormal olarak tanımlayıp tanımlamadığı belirlenememiştir. Özellikle, tek bir popülasyonda üç testi karşılaştıran ilk çalışmada, üç tanısal testin tümü spesifikti. Bununla birlikte, daha yakın tarihli çalışma, yüksek özgüllüğü doğrulamadı ve bu nedenle, potansiyel rol daha fazla araştırılmadı.

Testlerin kardiyak sarkoidozu tespit edememesine bakılmaksızın, EKG, kardiyak olay riski yüksek olan hastaları tanımladı.

EKG'nin pek çok kurumda, noninvaziv, zararsız ve nispeten ucuz olduğu göz önüne alındığında, komite, ek değerlendirme gerektirebilecek hastaları belirlemek için başlangıç EKG'sinin önerildiği sonucuna varmıştır.

### Öneriler.

1. Kardiyak semptomları veya belirtileri olmayan ekstrakardiyak sarkoidozlu hastalar için, olası kardiyak tutulumu taramak için başlangıç EKG'si yapılmasını öneririz (şartlı öneri, çok düşük kaliteli kanıt).
2. Kardiyak semptomları veya belirtileri olmayan ekstrakardiyak sarkoidozlu hastalar için, olası kardiyak tutulumu (şartlı öneri, çok düşük kaliteli kanıt) taramak için rutin başlangıç TTE veya 24 saatlik sürekli ambulatuvar EKG (Holter monitörü) uygulamamasını öneririz.

### Uyarılar:

Panel, kardiyak sarkoidozu taramak için TTE veya 24 saatlik sürekli ambulatuvar EKG (Holter monitör) kullanımına bağlı düşük risklerin hatırlatır. Bu nedenle, bu testler duruma göre değerlendirilmelidir.

## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

### Araştırma ihtiyaçları.

Komite, sarkoidozlu asemptomatik bireylerde kardiyak sarkoidoz için optimal tarama testlerini belirlemek için tek bir popülasyondaki tanısal testleri karşılaştıran büyük araştırma çalışmalarına ihtiyaç olduğu sonucuna varmıştır. KMR ile taramanın gerekli olup olmadığını belirlemek için araştırma çalışmalarına da ihtiyaç vardır. Kardiyak sarkoidozu semptomlara ve önemli morbidite ve mortaliteye neden olmadan önce tespit etmek için kardiyak sarkoidoz için alternatif tarama testleri geliştirilmeli ve araştırılmalıdır.

### **Soru 9: Kardiyak Sarkoidoz Olduğundan Şüphelenilen Hastalara İlk Görüntüleme Testi olarak Kardiyak MRI, TTE veya PET Uygulanmalı mı?**

#### Soru için gerekçe.

Daha önce tartışıldığı gibi, kardiyak sarkoidozun doğru tespiti için riskler ve tedavi sonuçları göz önüne alındığında, kesin tespit yüksek bir klinik önceliklidir. Endomiyokardiyal biyopsi, elektroanatomik haritalama kılavuzluğuyla desteklendiğinde bile, kardiyak sarkoidozun saptanması için güvenilir değildir (örn.% 13 tanısal verim) ve özel ekipman ve beceriler gerektirir, invazivdir ve potansiyel olarak ciddi komplikasyonları vardır. Bu nedenle, görüntüleme teknikleri daha yaygın olarak kardiyak sarkoidoz tespiti için kullanılmaktadır. TTE, en yaygın olarak bulunan görüntüleme prosedürüdür ve klinik olarak semptomatik kardiyak sarkoidozu saptamak için küçük, izole çalışmalarda gösterilmiştir. KMR ve fludeoksiglukoz F 18 (18F-FDG) cPET'in her ikisinin de kardiyak sarkoidozun saptanmasında etkili olduğu bildirilmiştir; bununla birlikte, özellikle kardiyak tutulumu şüphesi olan ekstrakardiyak sarkoidozu olan hastalar arasında hangi görüntüleme yönteminin tercih edildiğine dair kesin olmayan ve çelişkili raporlar temelinde belirsizlik mevcuttur. Şekil 2, kardiyak sarkoidozun tipik EKG, KMR ve cPET belirtilerini gösterir.



## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri



**Şekil 2.** Kardiyak sarkoidozun tipik EKG ve radyografik özellikleri. (A) EKG, birinci derece A-V bloğu (P-R aralığı, 200 ms) ve sağ dal bloğunu gösterir. (B) Orta ila epikardiyal lateral ventriküler duvarı (ok başları) içeren çok odaklı anormal geç gadolinyum kontrastlanmasını gösteren kardiyak manyetik rezonans. (C) Kardiyak pozitron emisyon tomografisi, sol ventrikül yan duvarında (ok) <sup>18</sup>F florodeoksiglukozun yoğun hipermetabolik alımını gösterir.

### Kanıt özeti.

Sistemik incelememiz, konu ile ilgili 2.152 makale belirledi. Hiçbir çalışma üç yöntemi de içermemiştir; bu nedenle KMR, cPET ve TTE'yi ayrı ayrı değerlendiren çalışmalar aradık. KMR için 45 makalenin tam metnini inceledik ve 11 tanesini seçtik. CPET için 34 makalenin tam metnini inceledik ve 6 tanesini seçtik. TTE için 30 makalenin tam metnini inceledik ve 2 tanesini seçtik. Çoğu çalışma, asemptomatik hastalar sıklıkla semptomatik hastalardan sayıca fazla olmasına rağmen, hastalar anormal EKG veya kardiyak semptomlar olarak tanımlanan "şüpheli kardiyak sarkoidoz" a sahipti.

Kardiyak MRG'ler %27'de anormaldi (% 95 CI, % 23-31). Tüm durumlarda, geç gadolinyum artışı (LGE) varsa KMR anormal kabul edildi. Anormal bir KMR, genel mortalitede artış (% 9.9'a karşı % 4.7; RR, 2.54; % 95 CI, 0.38-17.16) ile ilişkili idi. Kardiyak mortalite (% 13'e karşı % 1.5; RR, 9.00; % 95 CI, 1.93– 41.97), ani kardiyak ölüm (% 28'e karşı % 0), ventriküler aritmiler (% 38'e karşı %3.6; RR, 11.71; %95 CI, 2.59-52.92), diyastolik kalp yetmezliği (%67'ye karşı % 33; RR, 2.0; 95 CI, 1.39-2.88), diğer kalp yetmezliği (% 47'ye karşı % 4; RR, 11.88; %95 CI, 3.69-38.21), atriyal aritmiler (% 36'ya karşı %12; RR, 3.01 ; %95 CI, 1.53-5.93), complete kalp bloğu (% 12'ye karşı% 1.4; RR, 9.5;% 95 CI, 1.10-81.72) ve PH (%25'e karşı %8; RR, 3.17; %95 CI, 1.19–8.39).

## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

Buna ek olarak, üç çalışma, önemli kardiyak olay riskinde (yani ventriküler aritmiler, ani kardiyak ölüm, şok, vb.) önemli ölçüde artmış bir risk bildirmiştir, ancak çalışmalar arasındaki farklı raporlama nedeniyle tahminler havuza alınamamıştır. Duyarlılık ve özgüllük bias tahminler olarak kabul edildi çünkü KMR, referans standardının bir komponenti idi.

Sarkoidozlu hastaların %52'sinde (% 95 CI, %43-60) çeşitli "anormal" tanımları kullanılarak cPET taramaları anormaldi. Anormal bir cPET taraması, majör advers kardiyak olaylarla ilişkiliydi, ancak tahmin, çalışmalar arasındaki farklı raporlama nedeniyle havuzlanamadı ve genel mortalitede artışa doğru bir eğilimle ilişkilendirildi (HR, 1.33; % 95 CI, 0.68-2.26). Duyarlılık ve özgüllük bias tahminler olarak kabul edildi çünkü cPET taraması referans standardının bir komponenti idi.

TTE'ler sarkoidozlu hastaların %11'inde (%95 CI, % 5-17) anormaldi ve tipik olarak koroner arter hastalığı ile uyuşmayan, azalmış ejeksiyon fraksiyonu ve /veya duvar hareketi bozukluğu olarak tanımlanmıştır

Anormal bir TTE, sırasıyla %25 (% 95 CI, %10-47) ve% 97 (% 95 CI, %86-99) duyarlılık ve özgüllük ile kardiyak sarkoidozu tanımladı. Aynı zamanda ileti sistemi anormalliklerini de öngördü (% 58'e karşı %22; RR, 2.6; %95 CI, 1.38-4.92). Üç çalışma hem KMR hem de cPET'i değerlendirdi ve böylece bir popülasyon içindeki testlerin karşılaştırılmasına olanak sağladı. Bir çalışmada, advers kardiyak olaylar KMR (HR, 10.63; %95 CI, 1.4-80.78) ile cPET'den (HR, 2.29; % 95CI, 0.72-7.33) daha iyi tahmin edilmiştir. KMR (RR, 8.33; %95 CI, 1.18-58.51) ve cPET (HR, 3.3; %95 CI, 1.1-10.0) için sonuç ölçüleri farklı olmasına rağmen, bu başka bir çalışma tarafından desteklenmiştir. Üçüncü çalışma, panelin bildiremeyecek kadar önyargılı bulduğu duyarlılık ve özgüllüğü karşılaştırdı.

### Komite sonuçları.

Kılavuz paneli;

1) Her iki testten de bağımsız bir referans standardının olmaması; ve

2) kardiyak sarkoidoz şüphesi olan büyük hasta kohortlarında testleri doğrudan karşılaştıran çalışmaların eksikliği nedeniyle KMR'nin tanısal doğruluğunu LGE ile cPET ile karşılaştırmanın aşağıdakilerden dolayı zor olduğunu fark etti.

## **Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri**

İlki ile ilgili olarak; testlerin kendileri çalışmaların çoğunun incelendiği standart kayanlara (minör tanı kriteri olarak KMR'ı içeren 2006 Japanese Ministry of Health and Welfare tanı kriterleri ve kardiyak sarkoidoz tanısı için KMR veya cPET' e güvenen Heart Rhythm Society) dahil edilmiştir ve bu duyarlılığın ve özgüllüğün yanlı tahminler olduğu anlamına gelir.

Bununla birlikte, seçilen çalışmalar, TTE'nin kardiyak sarkoidoz tespiti için daha düşük bir duyarlılığa sahip olduğunu açıkça göstermektedir.

KMR-LGE anormalliklerinin klinik önemi çeşitli gözlemlerle desteklenmektedir:

- 1) KMR-LGE'nin KS ile doğrudan histopatolojik korelasyonu vardır;
- 2) KMR-LGE anormalliklerinin prevalansı, sarkoidoz, seri otopsilerle bildirilen KS prevalansına yaklaşır;
- 3) KMR-LGE bulgularının yokluğu, takip eden en az 3 yıl boyunca hiçbir ciddi kardiyak olay öngörmez; ve
- 4) LGE'nin kapsamı gelecekteki advers olay riskiyle ilişkilidir.

Benzer şekilde, 18F-FDG PET alımının gelecekteki advers kardiyak olayları tahmin ettiği gösterilmiştir. KMR'nin prognostik kapasitesini destekleyen kanıtlar, cPET'i destekleyenlerden daha büyüktür. Dahası, KMR daha ucuzdur, daha yaygın olarak bulunur ve kardiyak miyosit metabolizmasının karbonhidratlardan tamamen uzağa dönüştürülmemesinden kaynaklanabilenler gibi yanlış pozitif sonuçlara daha az eğilimlidir.

Bu düşünceler temelinde, KMR'nin LGE ile birlikte ileri böbrek hastalığı durumunda kontrendike olduğu uyarısıyla birlikte, CMR, kardiyak sarkoidozdan şüphelenilen hastaların görüntülenmesi için tercih edilen yöntem olarak ortaya çıkmıştır ve yeni ortaya çıkan kanıtlar KMR ve cPET'in, sırasıyla miyokardiyal fibrozis ve inflamasyon saptanması için tamamlayıcı olduğunu düşündürmektedir.

Bu görüntüleme teknolojilerinin sürekli gelişmekte olduğu vurgulanmalıdır; bu nedenle, klinik olarak önemli kardiyak sarkoidoz belirtilerini tespit etme kapasitesinin önümüzdeki yıllarda daha da artması beklenmektedir. Komite, KMR veya cPET gibi gelişmiş görüntüleme yöntemlerine dayanan bazı sarkoidozlu hastalarda subklinik kardiyak tutulumun zamanla gelişebileceğini kabul etmektedir, ancak komite asemptomatik olanlarda sarkoidoz kardiyak için rutin taramayı (örn., EKG, TTE, KMR ve cPET) önermemektedir (Tablo 5). Bu

## **Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri**

öneri, klinik olarak sessiz kardiyak sarkoidozun iyi huylu bir prognozla ilişkili olduğu konusundaki mevcut görüş birliğine dayanmaktadır.

### **Öneriler.**

1. Ekstrakardiyak sarkoidozu ve şüpheli kardiyak tutulumu olan hastalar için, hem tanısal hem de prognostik bilgi elde etmek için cPET veya TTE yerine kardiyak MRI öneririz (şartlı öneri, çok düşük kalitede kanıt).

2. Ekstrakardiyak sarkoidozu olan ve kalp tutulumu şüphesi olan ve kardiyak MRG'nin mevcut olmadığı bir ortamda yönetilen veya KMR sonuçlarının kesin olmadığı durumlarda tanısal ve prognostik bilgi elde etmek için bir TTE yerine özel cPET öneriyoruz (şartlı öneri, çok düşük kaliteli kanıt).

### **Araştırma ihtiyaçları.**

Gelecekteki çalışmalar, mevcut görüntüleme tekniklerinin performansını daha da artıracak granülomatöz inflamasyonun hastalığa özgü biyobelirteçlerini geliştirmeye teşvik edilmektedir. Örneğin, KMR ve cPET'in kombine kullanımı veya KMR-LGE'nin T1 veya T2 parametreleri ile entegrasyonu, akut ve kronik hastalık belirtilerinin saptanmasını iyileştirebilir. 18F-FDG PET uyarınca diyet kısıtlaması gerektirmeme avantajına sahip deoksi-39- [18F] -florotimidin veya 49 [metil-11C] -tiyotimidin alımına dayalı görüntüleme gibi daha yeni PET uygulamaları geliştirilmektedir. Klinik uygulama kılavuzlarının dayandığı sıkı Tavsiye, Değerlendirme, Geliştirme ve Değerlendirme yaklaşımı temelinde güçlü öneriler sunulmadan önce, bu yeni görüntüleme modalitelerini ve kombinasyonlarını daha fazla doğrulamak için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelişmiş görüntüleme modaliteleri için uygun ve daha ucuz olarak hizmet etmek ve tedaviye rehberlik etmek için kolayca bulunabilen biyobelirteçleri (örneğin, kandan elde edilen) geliştirmek için araştırmalara ihtiyaç vardır.

### **Soru 10: PH Şüphesi Olan Sarkoidozlu Hastalara TTE Uygulanmalı mı?**

Sarkoidozla ilişkili PH (SAPH), hastaların %5-20'sinde görülür. Kalıcı nefes darlığı olan sarkoidozlu hastaların yaklaşık yarısında SAPH olduğu bulunmuştur ve SAPH, sarkoidozda artmış mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. Eforla göğüs ağrısı ve / veya senkop dahil diğer klinik belirtiler, belirgin bir P2 veya S4'ün muayene bulguları, 6 dakikalık yürüme mesafesinde azalma, egzersizle desatürasyon, azalmış DLCO, yükselen aort çapına göre artmış pulmoner arter çapı (örn., CT ile tarama), artmış beyin natriüretik faktör ve fibrotik akciğer

## **Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri**

hastalığı, SAPH risk taşıyan hastaları belirleme yöntemleri olarak önerilmektedir, ancak bu klinik parametreler güvenilir değildir.

TTE, başlangıçta PH varlığını taramak için en yaygın olarak önerilen yöntemdir. Bu nedenle, olası SAPH'nin değerlendirilmesinde TTE'nin faydasını araştırdık.

### **Kanıt özeti.**

Sistemik incelememiz, potansiyel olarak alakalı 137 makale belirledi; 13'ün tam metni gözden geçirildi ve 9'u seçildi. Çalışmaların hiçbiri TTE'yi diğer bir testle karşılaştırmadı; daha ziyade, tümü sarkoidozlu hastaları (sarkoidozlarının tedavisine rağmen kalıcı solunum semptomları olan çoğu kayıtlı hasta) seçen ve anormal TTE sonuçlarının sıklığını bildiren nonrandomize çalışmalardır. Bazı çalışmalarda ayrıca sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulama oranı bildirilmiştir. Unutulmamalıdır ki, PH tanımı yıllar içinde değişiklik göstermiştir ve bu da literatür incelememize dahil edilen popülasyonları değiştirebilir. TTE, hastaların % 29'unda (% 95 CI,%20-39) PH'yi düşündüren anormallikler (yani yüksek sistolik pulmoner arter basıncı) tanımlamıştır. Anormal TTE'si olanların% 78'inde (% 95 CI, %67-86) daha sonra sağ kalp kateterizasyonu ile PH olduğu doğrulandı, bu da anormal TTE'lerin %78'inin gerçek pozitif ve %22'sinin yanlış pozitif olduğunu gösterdi. Tedaviye başlanan veya değiştirilen doğrulanmış PH hastalarının oranı hiçbir çalışmada bildirilmemiştir. Sistemik derlemede PH ile akciğer hastalığı şiddeti arasında bir ilişki not edildi. PH hastalarında PH olmayan hastalara göre daha şiddetli akciğer hastalığı vardı, tahmini FVC yüzdesi arasındaki ortalama fark %16,5 (% 95 CI,% 22,4 ila %10,6).

Sistemik incelemede seçilmemesine rağmen komite üyeleri bozulmuş difüzyon kapasitesinin de PH ile ilişkili olduğunu beklide bozulmuş FVC'den daha fazla ilişkili olduğunu fakat TTE ile sağ kalp kateterizasyon basınçları arasındaki korelasyonun en güvenilir yol olduğunu bulmuşlar.

Sistemik incelemenin bazı sınırlamaları vardı. Bunlardan biri TTE ile pH belirlenmesi kriteriydi. Seçtiğimiz çalışmalar, sağ ventriküler end sistolik basıncı triküspit yetersizliği baz alarak tahmin etmektedir. Bununla birlikte hastaların üçte bir kadarının basıncı tahmin etmek için yeterli triküspit yetmezliği akımı yoktu. TTE belki pH'a bakarak sağ ventriküler yüklenmeyi tanımlayabilir fakat bu alternatif ölçüm seçilen çalışmalarda hesaba katılmamıştır. Pulmoner arter



## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

hipertansiyonunu saptamak için sağ ventriküler yüklenmenin kanıtlarının nasıl kullanılacağına dair kılavuz başka bir yerde yayınlanmıştır.

Diğer bir sınırlama, TTE tarafından belirlenen yüksek pulmoner arter basıncının, prekapiller PH ile sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı yüksek basıncı ayırt edememesidir. Bu farklı PH türlerinin farklı nedenleri ve tedavileri ve farklı prognozları vardır. Bir çalışmada, prekapiller PH'li sarkoidozlu hastalar, sol ventrikül disfonksiyonlu hastalardan daha kötü sağkalıma sahipti.

### Komite sonuçları.

Kanıtlar, TTE'nin PH şüphesi olan sarkoidozlu hastalarda (yani sarkoidozlarının tedavisine rağmen kalıcı nefes darlığı) gerçekleştirilmesi durumunda% 29'unun anormal olacağını ve bunların arasında PH'nin kabaca dörtte üçünde sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulanacağını ve dörtte birinde dışlanacağını göstermekteydi. Komite, TTE'nin şüpheli SAPH için değerli bir tarama testi olduğu sonucuna varmıştır, çünkü TTE anormallikleri yaygındır ve doğrudan PH şiddeti ile ilişkilidir. PH'yi doğrulamak ve postkapiller PH'yi (Dünya Sağlık Örgütü grup II PH), farklı şekilde yönetilen prekapiller PH'dan (Dünya Sağlık Örgütü grup V PH) ayırt etmek için sağ kalp kateterizasyonu gereklidir. Uygun tedavinin sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir ancak evrensel değildir.

### Öneriler.

1. PH'dan şüphelenilen sarkoidozlu hastalar için, TTE ile başlangıç testi öneriyoruz (şartlı öneri, çok düşük kaliteli kanıt).

**Açıklamalar:** "PH'den şüphelenilen durumlar; Eforla göğüs ağrısı ve / veya senkop dahil diğer klinik belirtiler, belirgin bir P2 veya S4'ün muayene bulguları, 6 dakikalık yürüme mesafesinde azalma, egzersizle desatürasyon, azalmış DLCO, yükselen aort çapına göre artmış pulmoner arter çapı (örn., CT ile tarama), artmış beyin natriüretik faktör ve fibrotik akciğer hastalığı,

2. PH'dan şüphelenilen ve transtorasik ekokardiyogramın PH'yi düşündürdüğü sarkoidozlu hastalar için, SAPH'yi kesin olarak doğrulamak veya dışlamak için sağ kalp kateterizasyonunu öneriyoruz (şartlı öneri, çok düşük kaliteli kanıt). PH'dan şüphelenilen ve transtorasik ekokardiyogramın PH'yi düşündürmediği sarkoidozlu hastalar için, sağ kalp kateterizasyonu ihtiyacı vaka bazında belirlenmelidir.



## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

3. Son olarak, semptom göstermeyenlerde SAPH için rutin tarama gereksizdir (Tablo 4).

### Araştırma ihtiyaçları.

Sarkoidozda ekokardiyogram daha iyi tanımlanmalıdır. Sarkoidoz, sağ ve sol ventrikül dahil olmak üzere kalbi doğrudan etkileyebilir. Ek olarak, parankimal akciğer hastalığı, özellikle pulmoner fibroz ve hiler adenopati, pulmoner arter yapısını etkiler. Bu tür değişikliklerin ekokardiyogramın doğruluğunu nasıl etkilediğini daha iyi anlamak için gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır. Tahmini pulmoner arter basıncı, şiddeti sağ kalp yetmezliğinden etkilenebilen triküspit yetmezliğine dayanmaktadır. Sağ ventrikül yetmezliğini tahmin etmek için diğer radyografik özelliklerin değeri diğer PH formlarında gösterilmiştir ve bu sarkoidozda dikkate alınmalıdır; örneğin, KMR sağ ventrikülü görselleştirebilir ve sağ ventrikül performansının daha güvenilir bir değerlendirmesini sağlayabilir. Sarkoidozlu hastalarda PH'un saptanması ve yönetimini artırmak için pro-BNP gibi biyobelirteçlerin tanısal ve prognostik değerini değerlendirmek için gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Tablo 4:** Negatif başlangıç tarama testlerinden sonra yeni gelişebilecek tutulumlar için önerilen testler

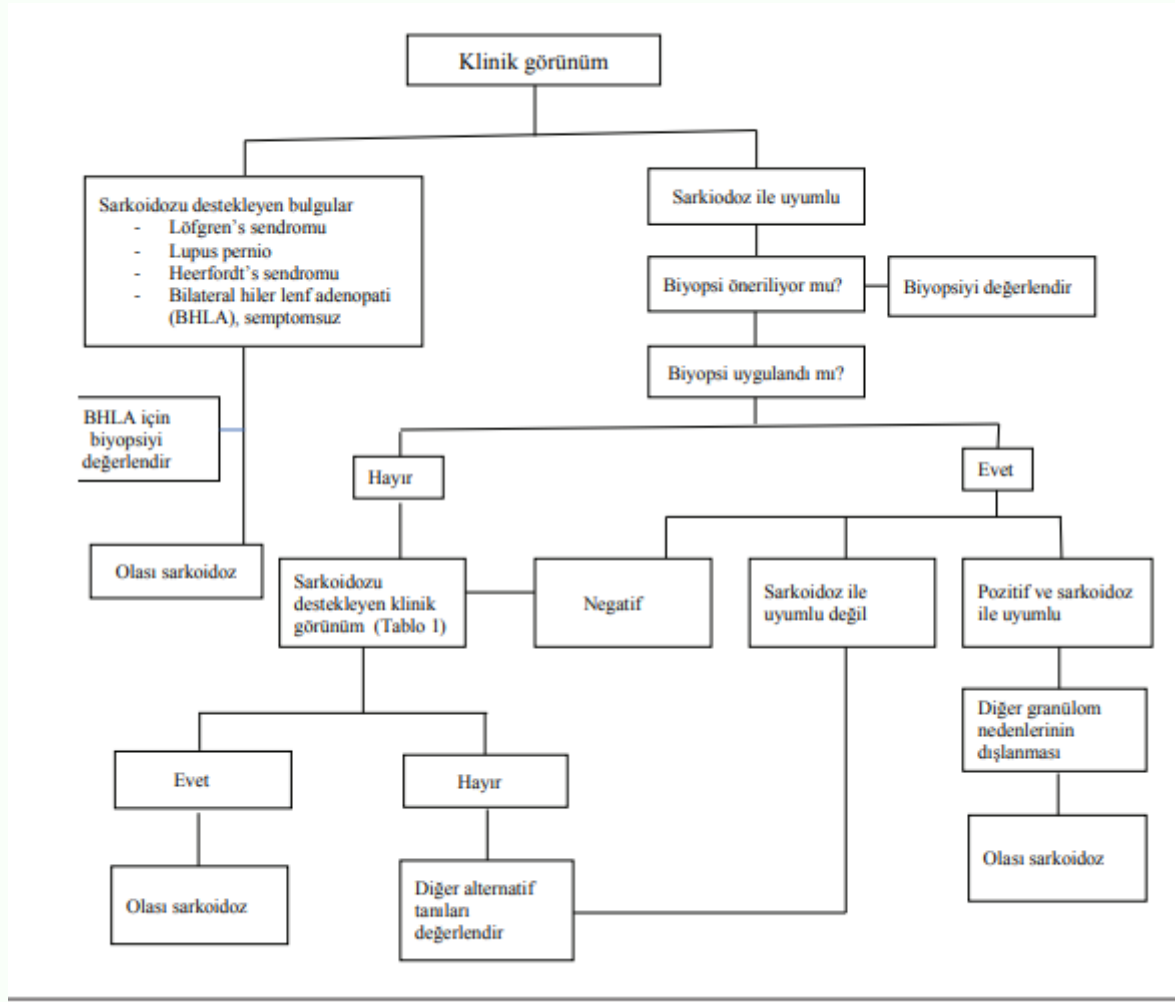
TESTLER	YENİ TUTULUM İÇİN RUTİN TESTLER	EXTRAPULMONER TUTULUM NEDENİYLE TESTLERİ TETİKLEYEN YENİ DURUMLAR
Kalsiyum	Yıllık	Böbrek Taşı
Kreatinin	Yıllık	-
Alkalin Fosfataz	Yıllık	-
Göz Muayenesi	Yok	Görmede değişiklik <ul style="list-style-type: none"><li>• Floaters (Gözde sinek uçuşması)</li><li>• Bulanık görme</li><li>• Görme alanında daralma</li></ul>
		Göz ağrısı, fotofobi veya kızarıklık (sürekli)
Kardiyak Testler	Yok	Göğüs Ağrısı <ul style="list-style-type: none"><li>• Çarpıntı</li><li>• Yeni Senkop/Senkop</li><li>• Sürekli bradikardi ya da taşikardi</li><li>• Pulmoner nedenli olmayan Dispne</li><li>• Yeni EKG bulguları</li></ul>
Pulmoner Hipertansiyon Testleri	Yok	Pulmoner Hipertansiyon klinik bulguları

## Amerikan Toraks Derneği 2020 Sarkoidoz Rehber Önerileri

### Sonuçlar

Rehber, sarkoidozun teşhisi ve tespiti ile ilgili klinik uygulamaya rehberlik edecek daha yüksek kaliteli kanıtlara ihtiyaç duymaktadır. Büyük miktarda veri yayınlanmış, ancak bu çalışmaların çok azı klinik uygulamaya rehberlik etmiştir.

Bu rehber, mevcut verilerin titiz ve tarafsız bir analizine dayanarak mevcut standartları belirler, sarkoidozun tanı ve tespitini sağlamak, klinik pratiği daha da iyileştirmek için gelecekteki araştırmalara yön verir. Şekil 3'de sarkoidozun tanı ve tespiti için rehberin önerilerini içeren bir algoritma sağlar.



Şekil 3: Sistematik öngörülme tanı algoritması