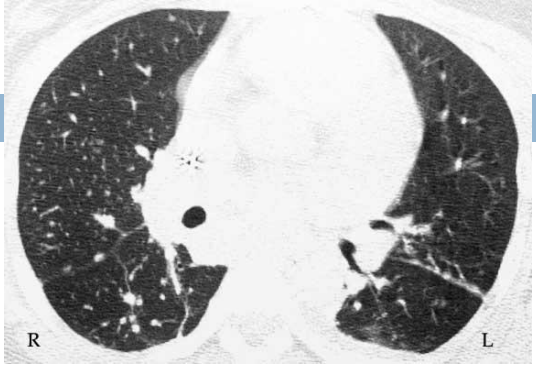
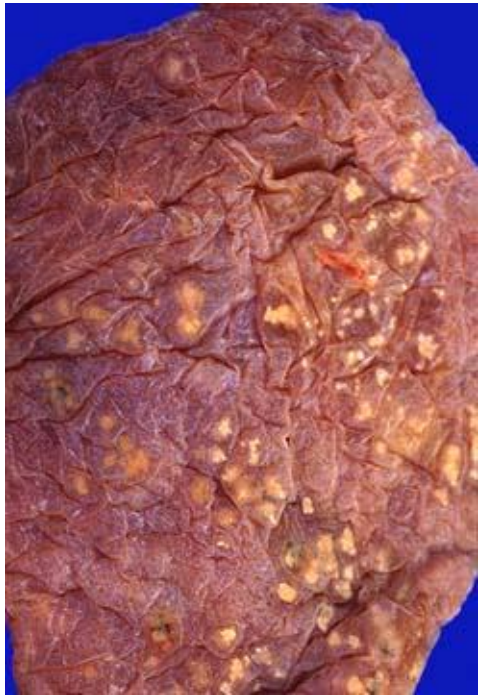
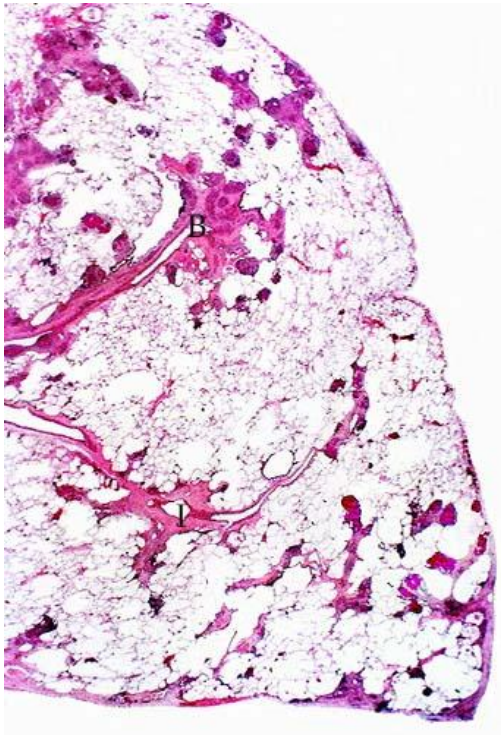
ΤΙ ΝΕΩΤΕΡΟ ΣΤΗ ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ

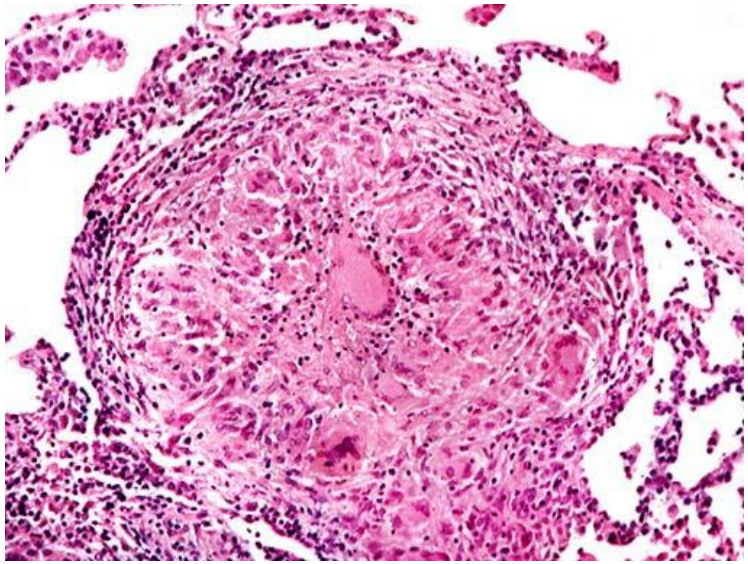
10/11/17
26ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό συνέδριο, Αθήνα

Κατερίνα Μαρκοπούλου
Πνευμονολογική Κλινική ΕΣΥ,
Γ.Ν. «Γ.Παπανικολάου»





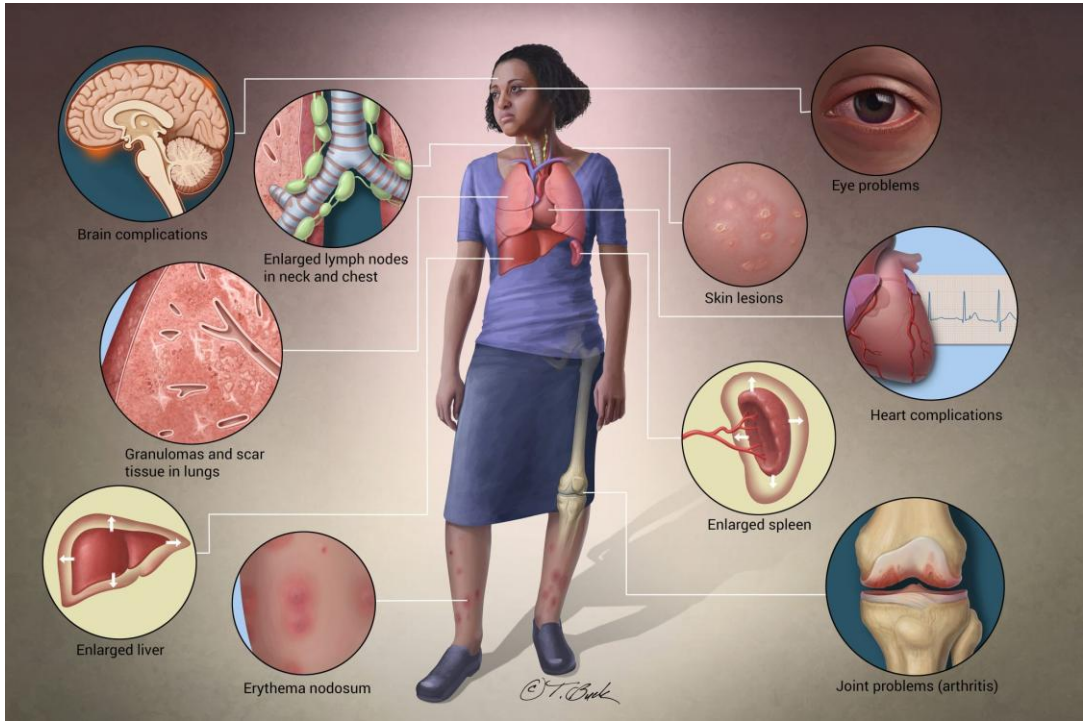




http://pathhsw5m54.ucsf.edu/ctpath/ctpath9.html

Η σαρκοείδωση είναι μια πολυσυστηματική κοκκιωματώδης νόσος άγνωστης αιτιολογίας

- Πνεύμονες-90%
- Λεμφαδένες-80%
- Δέρμα-25%
- ΚΝΣ-10%
- Μάτια-11%
- Καρδιά-5%
- Ήπαρ



Μεθοδική προσέγγιση

- Χαρακτηρισμός ενεργότητας νόσου σε διάφορα όργανα
  - 2014 Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis; 31: 19-27
- Οδηγίες για χορήγηση κορτιζόνης
  - 2010 Respir Med 104: 717-23
- Ορισμός ανθεκτικής (στα κορτικοστεροειδή) νόσου
  - 2016 Clin Pulm Med; 23 (2):67-75
- Οδηγίες για χορήγηση μεθοτρεξάτης
  - 2013 Curr Opin PulmMed 19: 545-61
- Οδηγίες για χορήγηση αντι-TNF παραγόντων
  - 2014 Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis; 31: 91-107
- Οδηγίες για διάγνωση και αντιμετώπιση καρδιακών αρρυθμιών από σαρκοείδωση
  - 2014 Heart Rhythm; 11: 1305-23

- Διάγνωση
- Ακτινολογικά
- EBUS
- FDG-PET/CT scan
- Καρδιακή σαρκοείδωση
- Νεώτερα στη θεραπεία

Διάγνωση

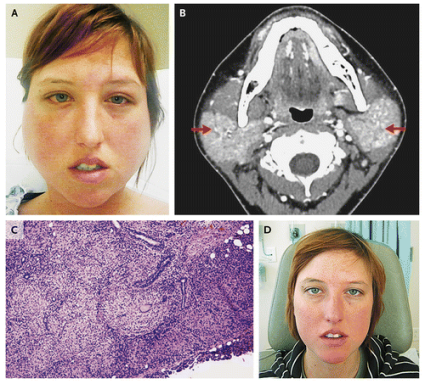
- Συμβατή κλινική, ακτινολογική και ιστολογική εικόνα αφού αποκλειστούν άλλες αιτίες κοκκιωματώδους φλεγμονής

Λοιμώδεις παράγοντες	Μυκοβακτηρίδια Μύκητες Βακτήρια Παράσιτα
Επαγγελματική/ περιβαλλοντική έκθεση	Πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία Βηρυλλίωση Τιτάνιο, αλουμίνιο, ζιρκόνιο Ταλκ, MTX
Άλλα	Κοκκιωμάτωση Wegener, Churg-Strauss κ.α.

Διάγνωση χωρίς βιοψία

- Πυλαία λεμφαδενοπάθεια άμφω χωρίς συμπτώματα
- **Σύνδρομο Löfgren:** πυλαία λεμφαδενοπάθεια άμφω , οζώδες ερύθημα, αρθρίτιδα

- **Σύνδρομο Heerfordt:** παρωτίτιδα, πάρεση προσωπικού, πρόσθια ραγοειδίτιδα, εμπύρετο.



- **Panda και Lambda** σημείο στο σπινθηρογράφημα με Ga^{67}.

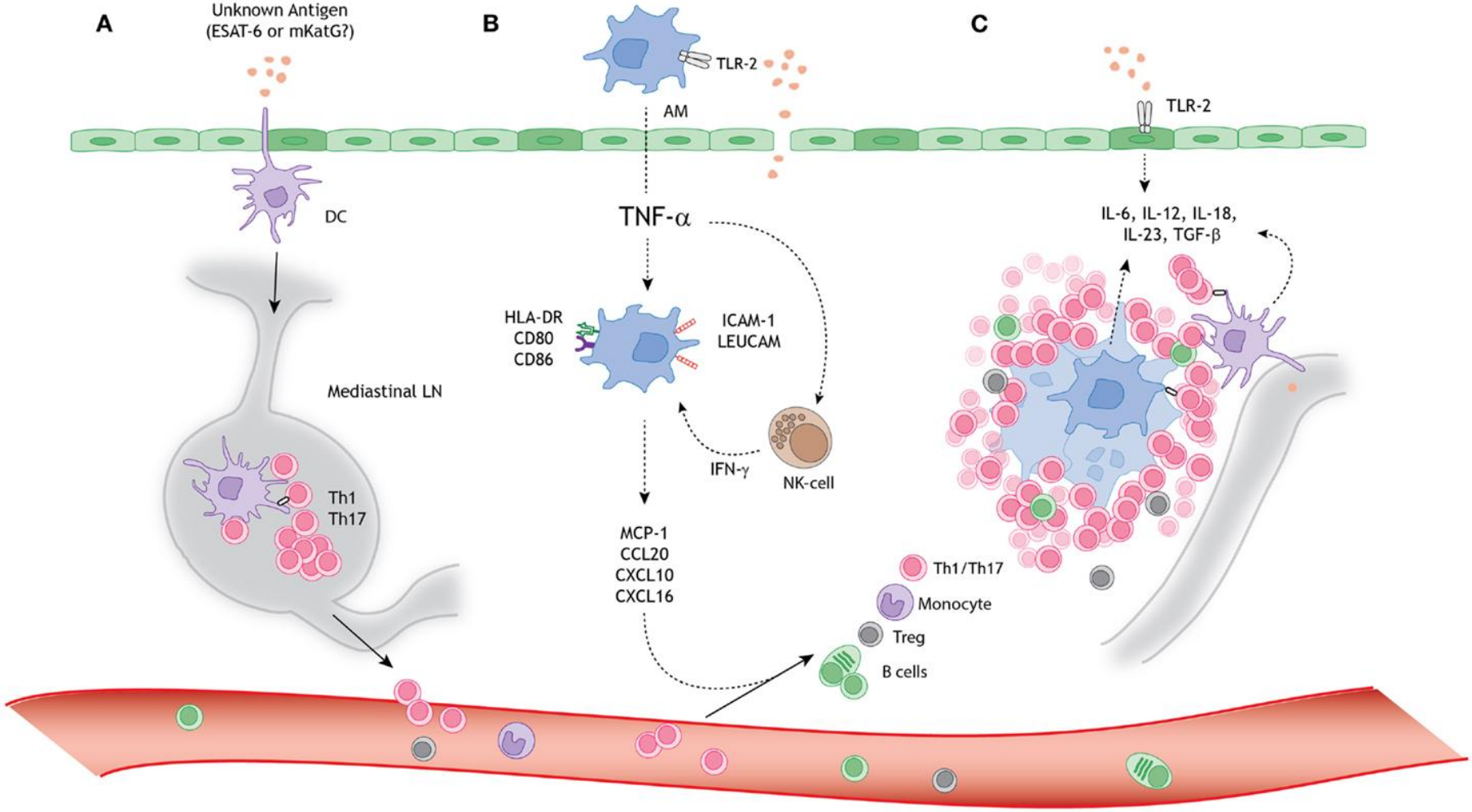
Το μη τυροειδοποιούμενο επιθηλιοειδές κοκκίωμα

- Τυπική ιστική αντίδραση σε ένα αδιάλυτο αντιγόνο με σκοπό να το περιχαρακώσει.

Table 1. Proposed external antigens in the etiology of the disease [5,13,14].

Sarcoidosis: putative triggers	
Infectious agents:	
• *Mycobacterium tuberculosis* and atypical mycobacteria • *Mycoplasma* species • *Corynebacteria* species, spirochetes,,*Propionibacterium acnes*,,*Borrelia burgdorferi* • Viruses (Herpes viruses – Herpers simplex, Epstein–Barr, Cytomegalovirus, Retroviruses, Coxsackie, Rubella) • *Histoplasma*,*Cryptococcus*,*Coccidioides*,*Sporothrix*	
Inorganic agents	**Organic agents**
• Clay, soil • Aluminum, zirconium, titanium, beryllium • Talc • Silicates • Pesticides • Toner dusts • Complex alkaline dusts (World Trade Center)	• Pine tree pollen • Wheat • Molds • Wood dusts

EXPERT REVIEW OF CLINICAL IMMUNOLOGY, 2016
VOL. 12, NO. 9, 973–988
http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2016.1181541


A
Unknown Antigen
(ESAT-6 or mKatG?)
DC
Mediastinal LN
Th1
Th17
B
TLR-2
AM
TNF-α
HLA-DR
CD80
CD86
ICAM-1
LEUCAM
IFN-γ
NK-cell
MCP-1
CCL20
CXCL10
CXCL16
C
TLR-2
IL-6, IL-12, IL-18,
IL-23, TGF-β
Th1/Th17
Monocyte
Treg
B cells

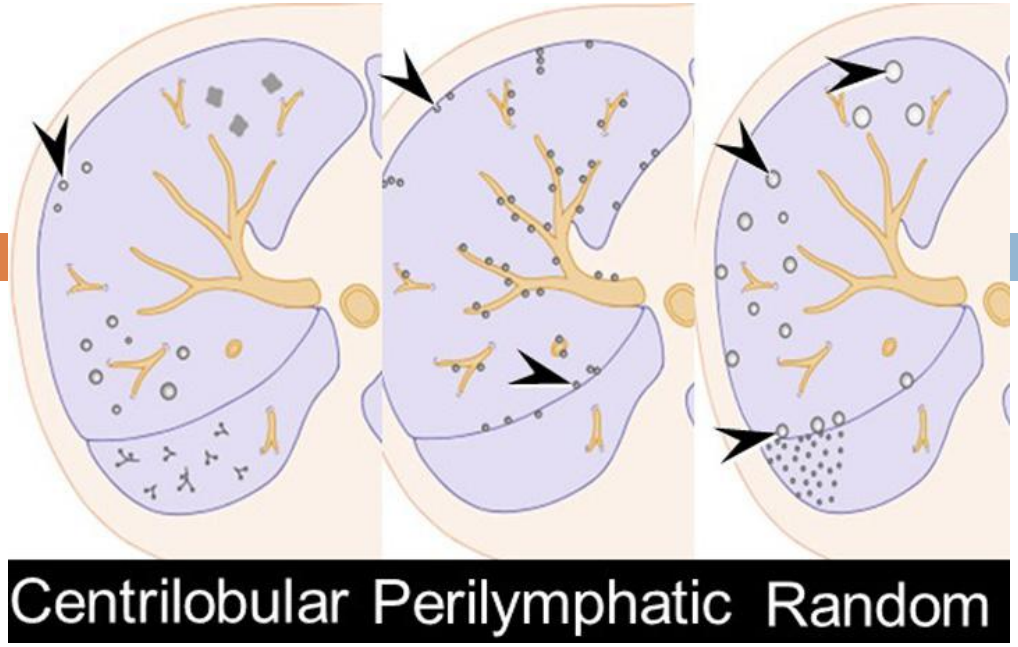
Γενετικοί παράγοντες

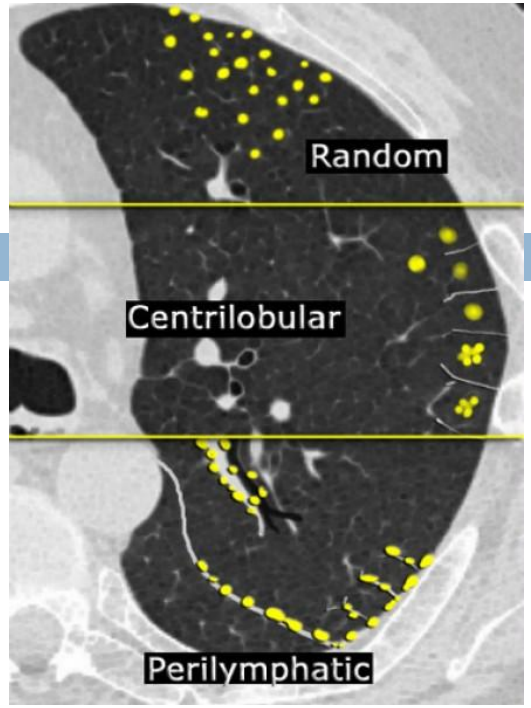
- Οικογενές clustering, φυλετικές διαφορές, αυξημένη συχνότητα σε μονοωογενείς διδύμους
- Παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση σαρκοείδωσης: HLA class II DRB1*11, DRB1*12, DRB1*15
- Προστατευτικοί: DQB1*0201, DRB1*01, DRB1*04
- Σύνδρομο Löfgren: DRB1*03
- Χρόνια πορεία: DRB1*1501
- Γονίδια που ενέχονται στην παρουσίαση του αντιγόνου ή στην Τ-κυτταρική αντίδραση
- Χρωμοσώματα 12q24.12, 5q33.3, 2q33.2,1p31.3

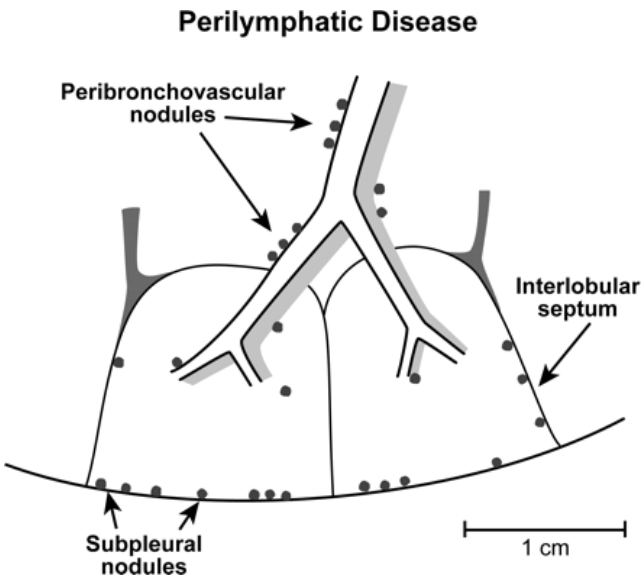
Ταξινόμηση κατά Scadding

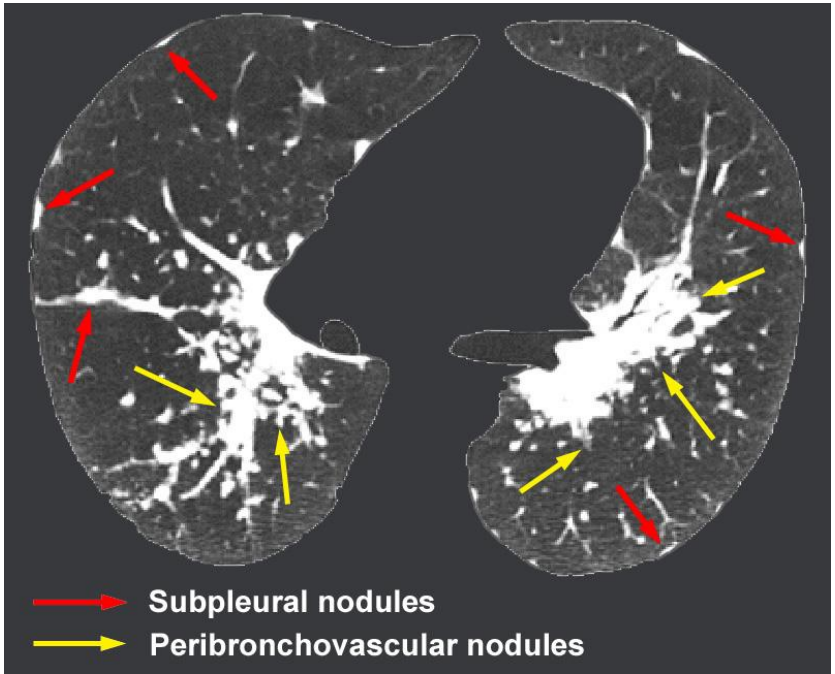
Staging of Sarcoidosis on the Basis of Chest Radiographs

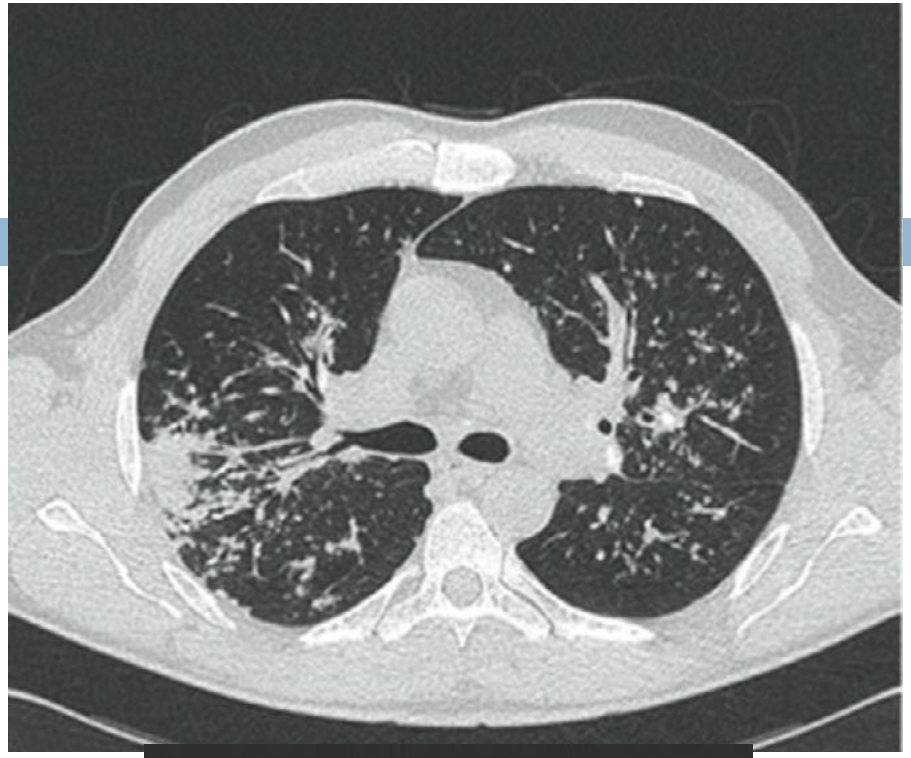
STAGE 0	No abnormalities	5%–10%
STAGE 1	Lymphadenopathy (fig. A)	50%
STAGE 2	Lymphadenopathy + pulmonary infiltration (fig. B)	25%–30%
STAGE 3	Pulmonary infiltration (fig. C)	10%–12%
STAGE 4	Fibrosis	5% (up to 25% during the course of the disease)

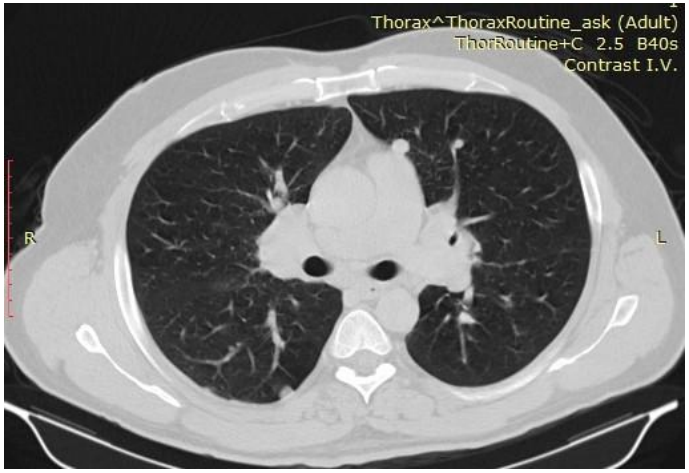

Centrilobular Perilymphatic Random

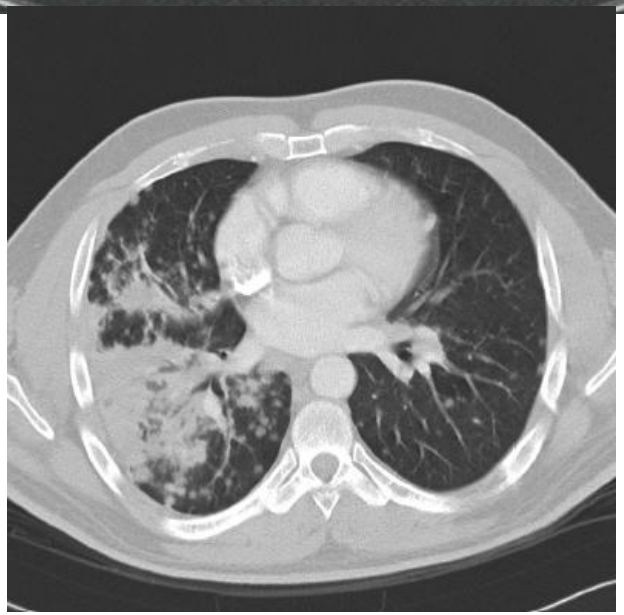

Random
Centrilobular
Perilymphatic


Perilymphatic Disease
Peribronchovascular nodules
Interlobular septum
Subpleural nodules
1 cm


Subpleural nodules
Peribronchovascular nodules







Clin Chest Med 36 (2015) 603–619

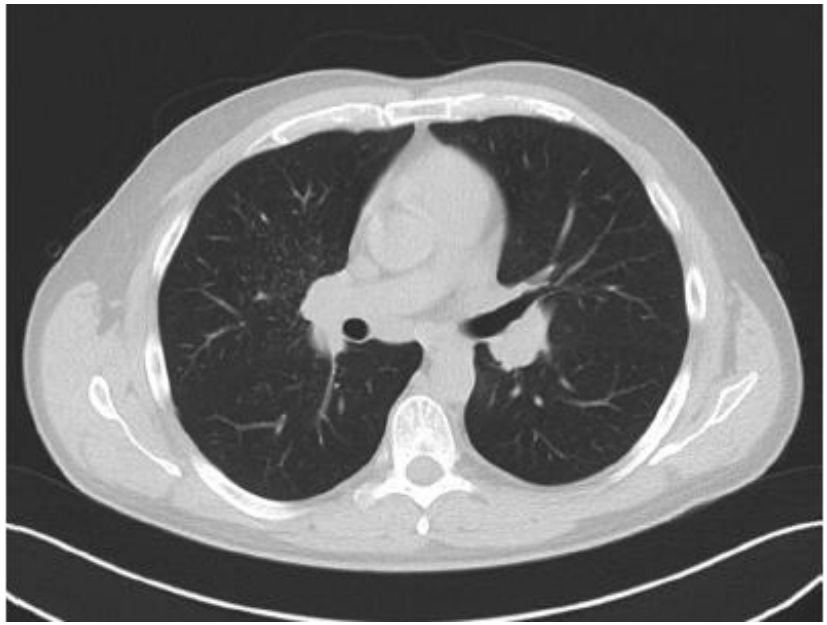
Postgraduate Medicine

http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2017.1251818

Σαρκοείδωση:
2 χαρακτηριστικά σημεία

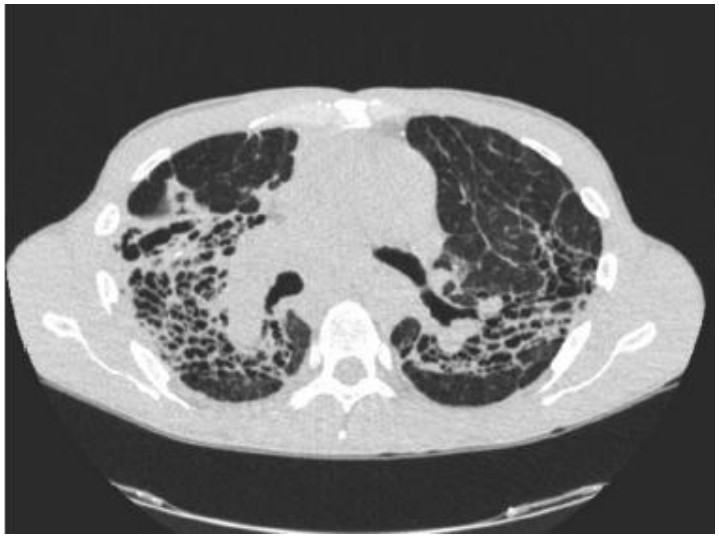
Σημείο «γαλαξία»

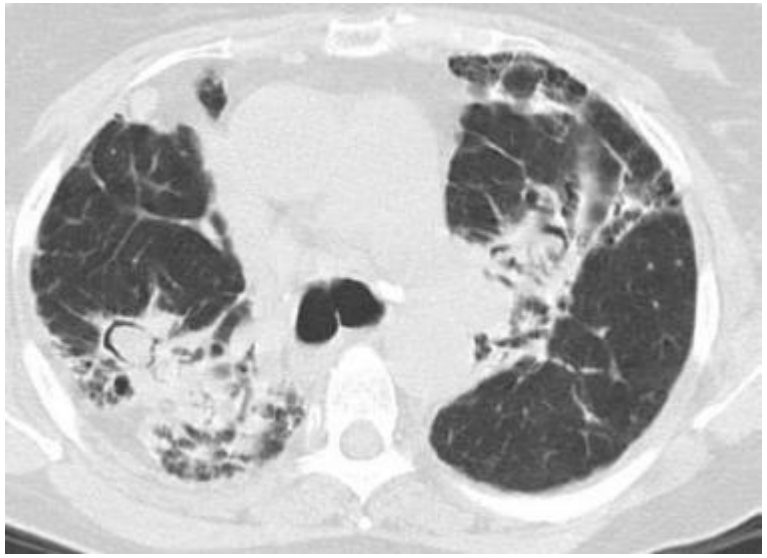
“Cluster sign”



Clin Chest Med 36 (2015) 603–619

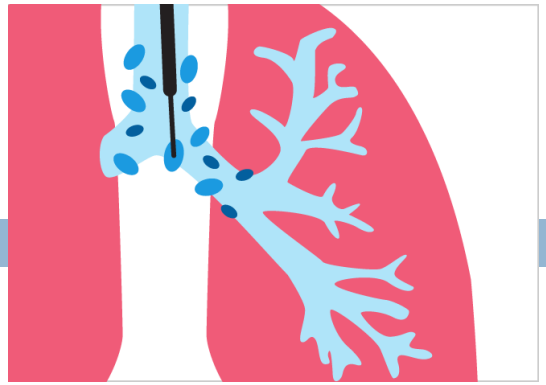
Σαρκοείδωση: Πνευμονική ίνωση

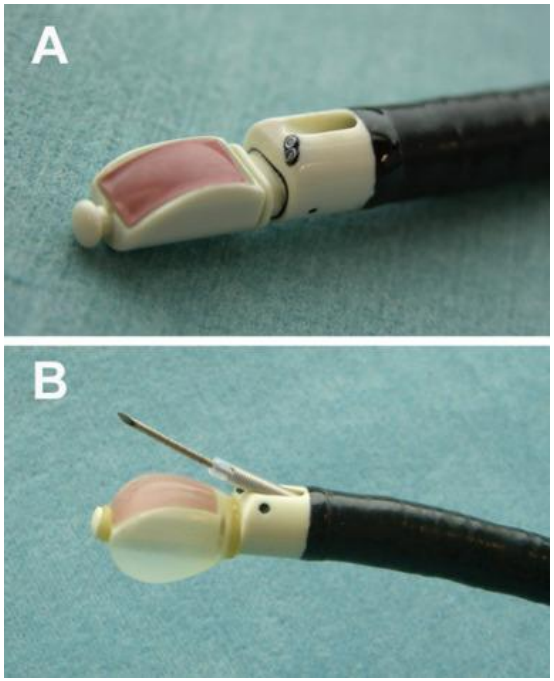


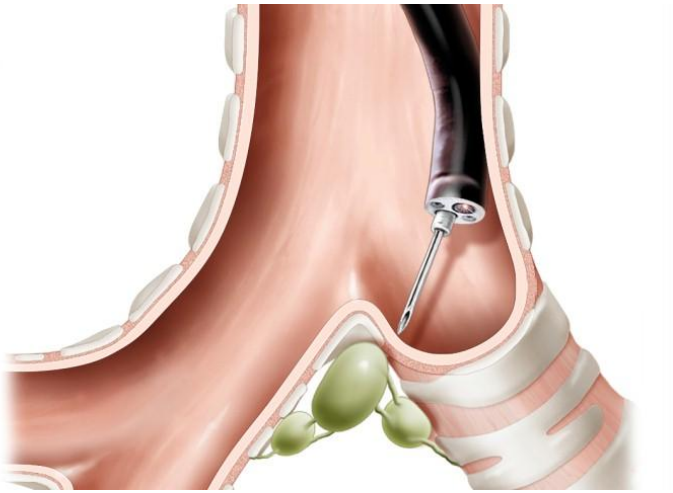


Radiol Clin N Am ■ (2016) ■–■
http://dx.doi.org/10.1016/j.rcl.2015.12.009

Διάγνωση







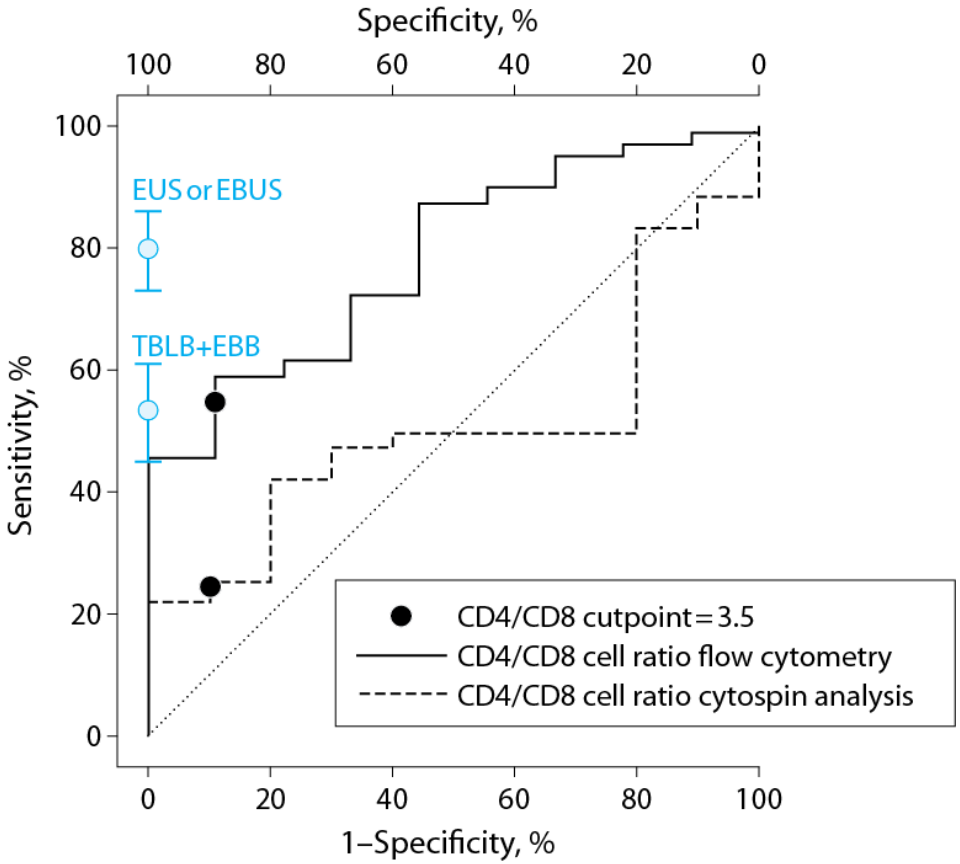
Endo-**B**ronchial **U**ltra**S**ound-E-bus

Διάγνωση

- GRANULOMA trial
- RCT, 14 κέντρα, 6 χώρες
- Σύγκριση διαγνωστικής απόδοσης μεταξύ κοινής βρογχοσκόπησης και EBUS. Ευαισθησία και ειδικότητα BAL.
- 304 ασθενείς σταδ. I-II
- 149 τυπική βρογχοσκόπηση, 155 EBUS

JAMA 2013; 309 (23): 2457-64

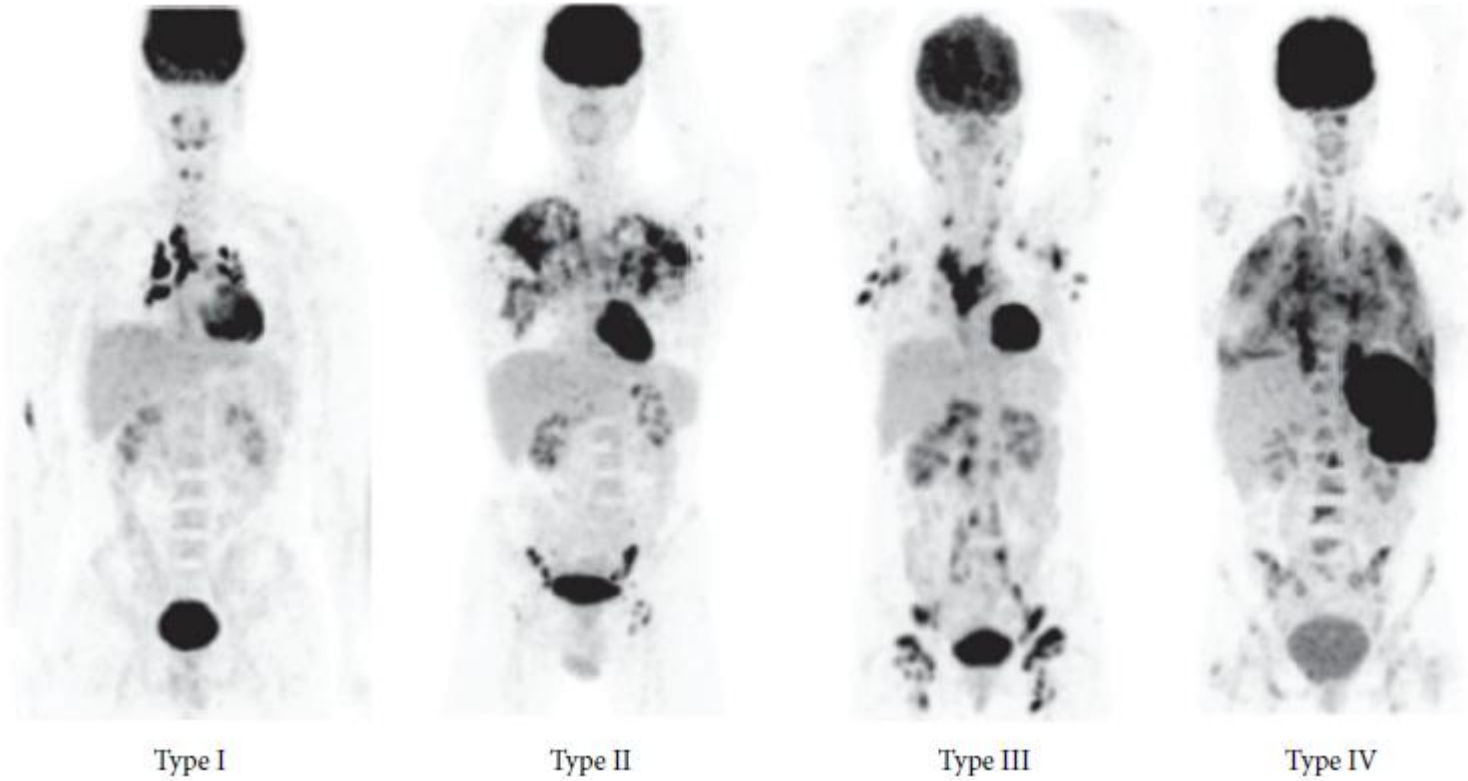
GRANULOMA study



Βρογχοσκόπηση	EBUS	p
Διαγνωστική απόδοση		
53%	80%	<0,001

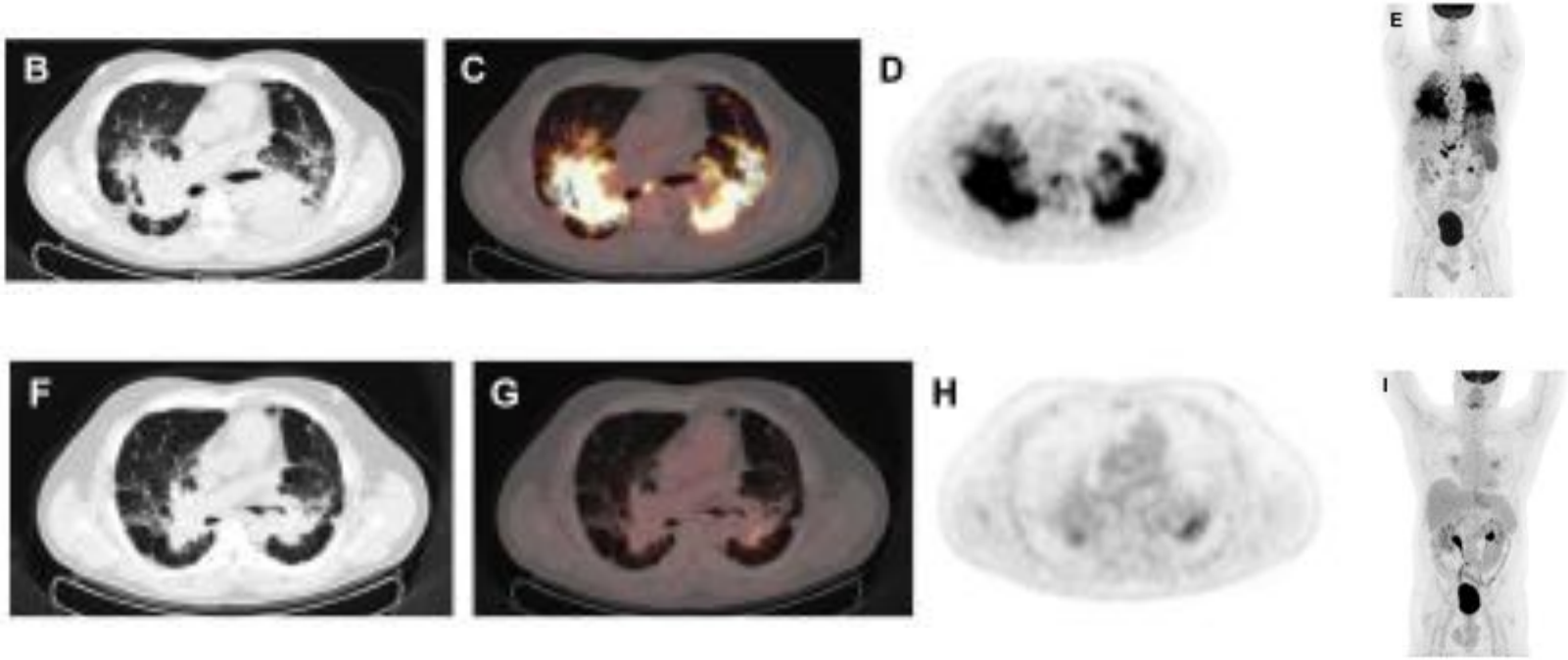
CD4/CD8 >3,5	Κυτταρο-φυγόκεντρος	Κυτταρο-μετρία ροής
Ευαισθησία	24%	54%

Τέσσερις τύποι πρόσληψης



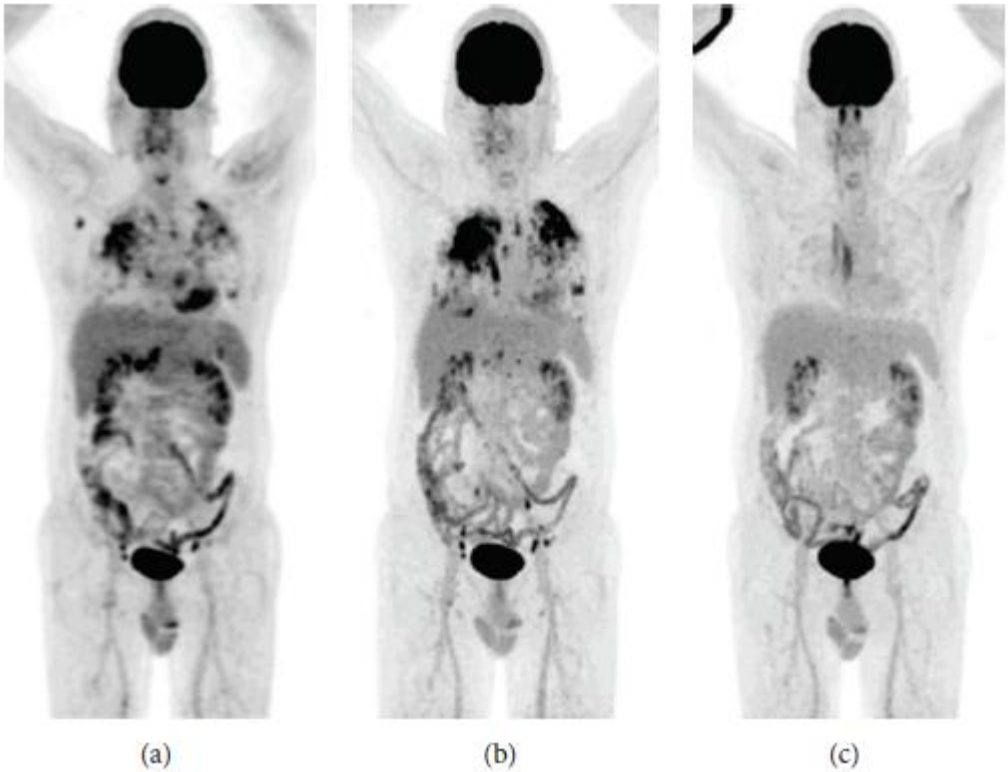
I: Λεμφαδένες μεσοθωρακίου- II:Πνεύμονες- III: Διάχυτα λεμφαδένες- IV: Άλλα όργανα (σπλήνας, οστά)

FDG-PET/CT Scan



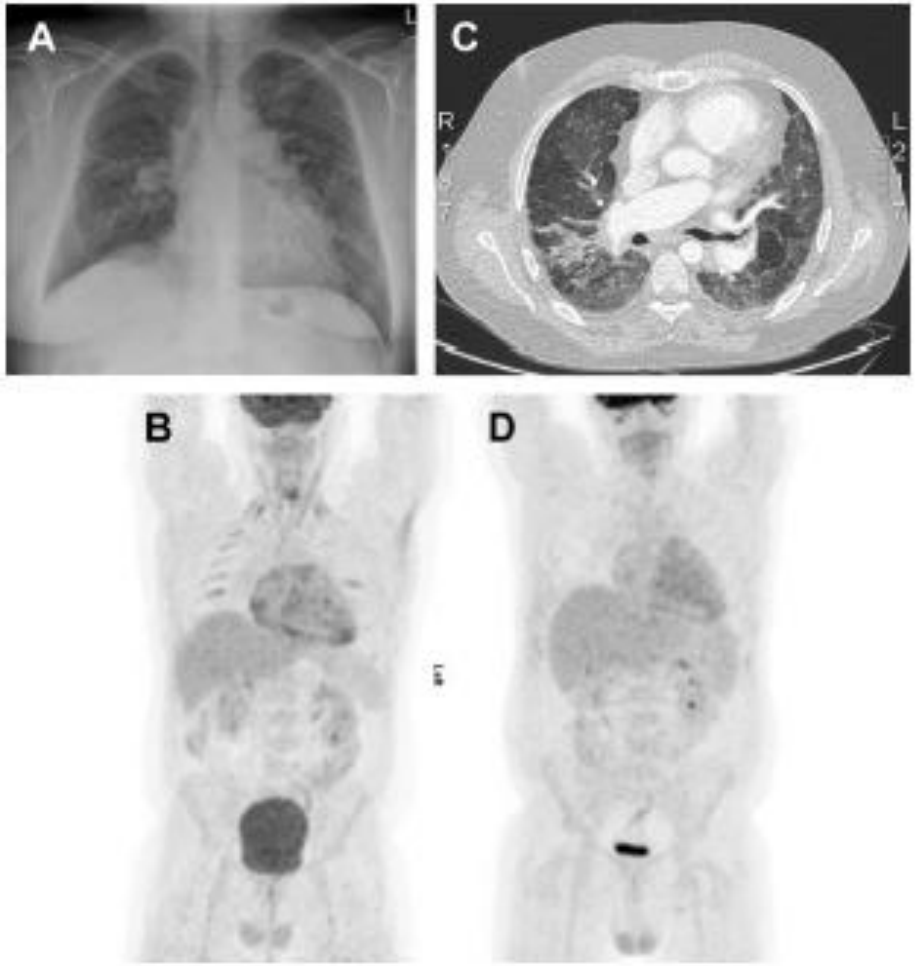
Clin Chest Med 36 (2015) 603–619

FDG-PET/CT Scan



a. Κατά τη διάγνωση
b. Μετά από 3 μήνες πρεδνιζόνη
c. Μετά από 3 μήνες πρεδνιζόνη και MTX

Σαρκοείδωση
χωρίς αυξημένη πρόσληψη στο PET



Clin Chest Med 36 (2015) 603–619

FDG-PET CT

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

•Ψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση εστιών φλεγμονής

•Σημαντικό στην ανίχνευση και παρακολούθηση προσβολής καρδιάς, ΚΝΣ

•Ανάγκη ΔΔ από λέμφωμα, μεταστατικό καρκίνο

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

•Ποσοτικοποίηση επιπέδου φλεγμονής

•Έλλειψη πρόσληψης: ?χωρίς θεραπεία

•Διάχυτη παρεγχυματική πρόσληψη σχετίζεται με μελλοντική ελάττωση της Dlco αν δεν πάρει θεραπεία

•Θέση στην απόφαση για έναρξη/κλιμάκωση θεραπείας

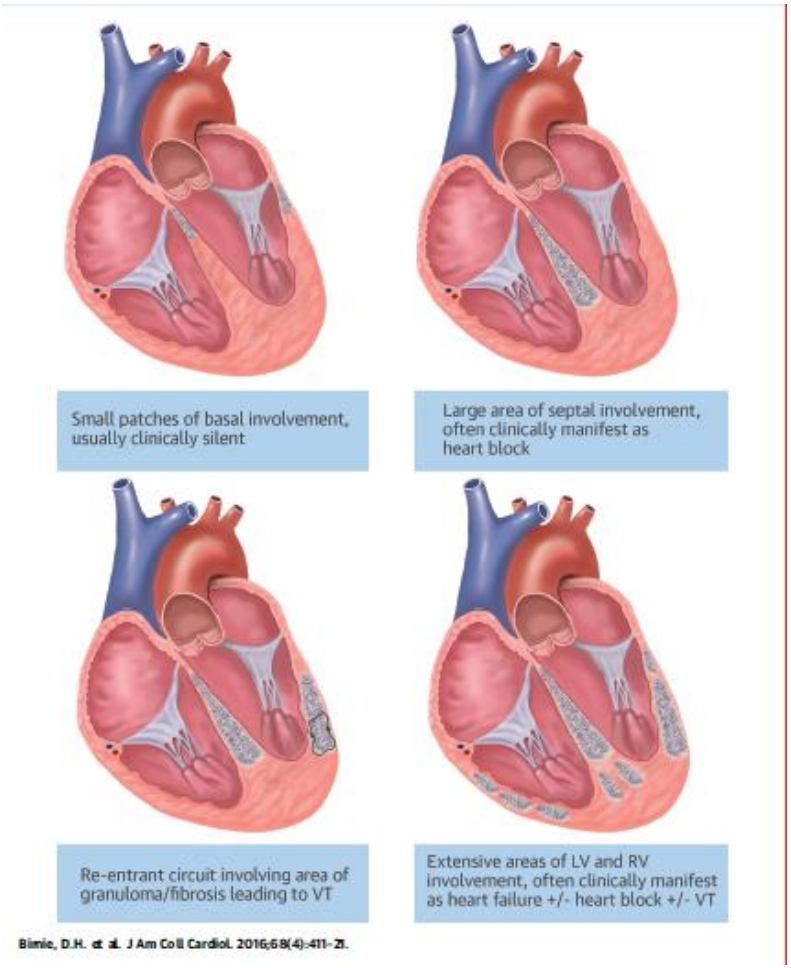
•Μπορεί να προβλέψει υποτροπή της νόσου μετά τη διακοπή θεραπείας

Clinical and Developmental Immunology http://dx.doi.org/10.1155/2013/623036

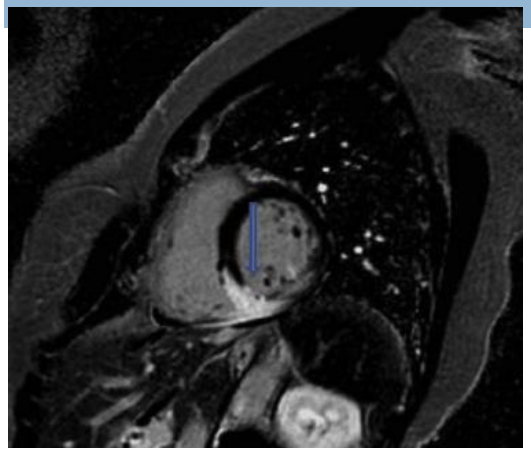
Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2016 Dec 23;33(4):372-380

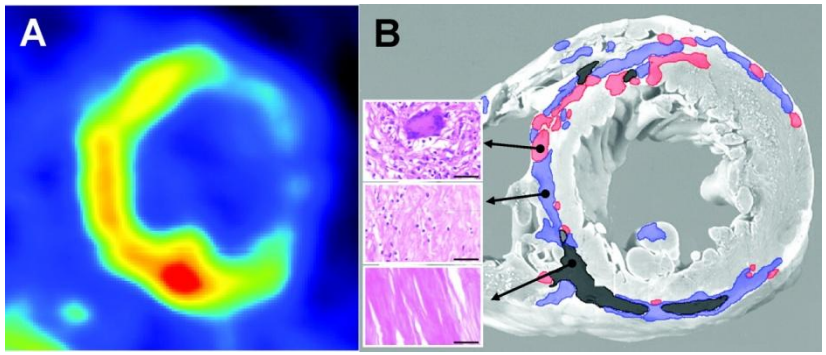
Καρδιακή προσβολή στη σαρκοείδωση

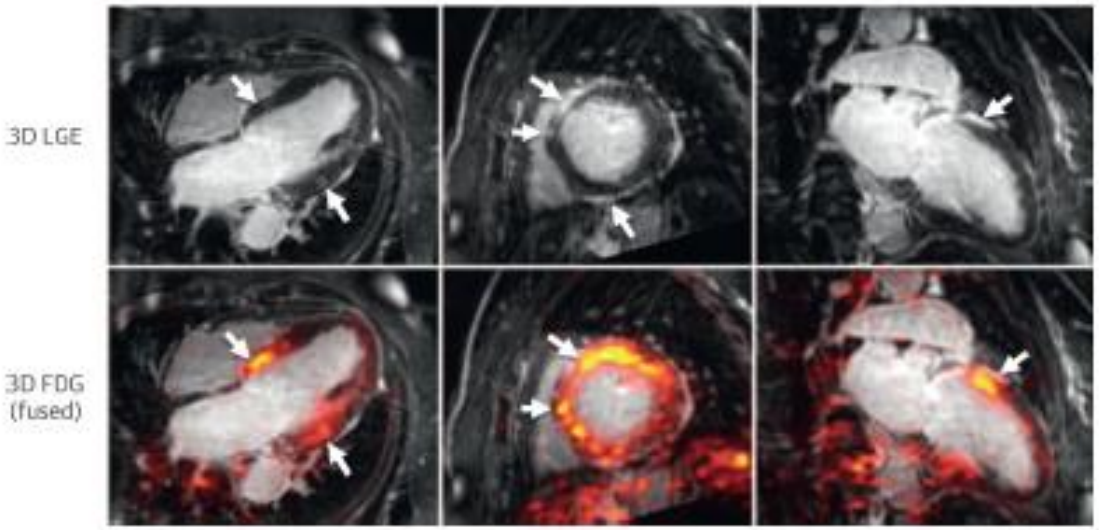
- Εμφανής προσβολή 5%
- Υποκλινική προσβολή 25%
- Μπορεί να είναι η πρώτη ή και η μόνη εκδήλωση της νόσου (30%)
- Ιαπωνία: 90% θανάτων από καρδιακά συμβάματα
- Αυξητική τάση στην Ευρώπη
- Σε 16-35% των περιπτώσεων πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού (<60 ετών) ή κοιλιακής ταχυκαρδίας ανιχνεύθηκε σαρκοείδωση



Καρδιακή σαρκοείδωση







Καρδιακή σαρκοείδωση

Κλινικές εκδηλώσεις

- Ανωμαλίες αγωγής
- Κοιλιακές αρρυθμίες (και αιφνίδιος θάνατος)
- Καρδιακή ανεπάρκεια

Καρδιακή σαρκοείδωση

- Screening

Σε ασθενείς με εξωκαρδιακή σαρκοείδωση και

- Ένα από τα:
  - σημαντικό αίσθημα παλμών,
  - συγκοπή ή
  - προσυγκοπικό επεισόδιο
- 1 παθολογικό τεστ (ΗΚΓ, υπέρηχος, Holter)

➢ Ευαισθησία 100%, ειδικότητα 87% στην ανίχνευση καρδιακής σαρκοείδωσης

TABLE 3 Expert Consensus Recommendations on Criteria for Diagnosis of CS

There Are 2 Pathways to a Diagnosis of CS
1. Histological diagnosis from myocardial tissue
CS is diagnosed in the presence of noncaseating granuloma on histological examination of myocardial tissue with no alternative cause identified (including negative organismal stains, if applicable).
2. Clinical diagnosis from invasive and noninvasive studies
It is probable that there is CS if:
a) There is a histological diagnosis of extracardiac sarcoidosis
AND
b) 1 or more of following is present:
1. Steroid ± immunosuppressant-responsive cardiomyopathy or heart block
2. Unexplained LVEF <40%
3. Unexplained sustained (spontaneous or induced) ventricular tachycardia
4. Mobitz type II second- or third-degree heart block
5. Patchy uptake on dedicated cardiac FDG-PET (in a pattern consistent with CS)
6. LGE on CMR (in a pattern consistent with CS)
7. Positive gallium uptake (in a pattern consistent with CS)
AND
c) Other causes for the cardiac manifestation(s) have been reasonably excluded

JACC VOL. 68, NO. 4, 2016
JULY 26, 2016:411–21

Αντιμετώπιση αρρυθμιών

TABLE 5 Expert Consensus Recommendations on Management of Arrhythmias Associated With Cardiac Sarcoidosis

Diagnosis and Screening	
It is recommended that patients with biopsy-proven extracardiac sarcoidosis should be asked about unexplained syncope/pre-syncope/significant palpitations.	I
It is recommended that patients with biopsy-proven extracardiac sarcoidosis should be screened for cardiac involvement with a 12-lead electrocardiogram.	I
Screening for cardiac involvement with an echocardiogram can be useful in patients with biopsy-proven extracardiac sarcoidosis.	IIa
Advanced cardiac imaging, CMR, or FDG-PET at a center with experience in CS imaging protocols can be useful in patients with 1 or more abnormalities detected on initial screening by symptoms/ECG/echocardiogram.	IIa
Screening for CS in patients age <60 yrs with unexplained second-degree (Mobitz II) or third-degree atrioventricular block can be useful.	IIa
Advanced cardiac imaging, CMR, or FDG-PET is not recommended for patients without abnormalities on initial screening by symptoms/electrocardiogram/echocardiogram.	III
Management of Conduction Abnormalities	
Device implantation can be useful in CS patients with an indication for pacing, even if the atrioventricular block reverses transiently.	IIa
Immunosuppression can be useful in CS patients with second-degree (Mobitz II) or third-degree atrioventricular block.	IIa
ICD implantation can be useful in patients with CS and an indication for permanent pacemaker implantation.	IIa
Management of Ventricular Arrhythmias	
Assessment of myocardial inflammation with FDG-PET can be useful in CS patients with ventricular arrhythmias.	IIa
Immunosuppression can be useful in CS patients with ventricular arrhythmias and evidence of myocardial inflammation.	IIa
Antiarrhythmic drug therapy can be useful in patients with ventricular arrhythmias refractory to immunosuppressive therapy.	IIa
Catheter ablation can be useful in patients with CS and ventricular arrhythmias refractory to immunosuppressive AND antiarrhythmic therapy.	IIa
Risk Stratification for Sudden Cardiac Death	
An electrophysiological study for the purpose of sudden death risk stratification may be considered in patients with LVEF >35%, despite optimal medical therapy and a period of immunosuppression (if there is active inflammation).	IIb
CMR for the purpose of sudden death risk stratification may be considered	IIb
ICD Implantation	
Spontaneous sustained ventricular arrhythmias, including prior cardiac arrest.	I
LVEF ≤35% despite optimal medical therapy and a period of immunosuppression (if there is active inflammation).	I
ICD implantation can be useful in patients with CS, independent of ventricular function and 1 or more of the following: 1. An indication for permanent pacemaker implantation. 2. Unexplained syncope or near-syncope, felt to be arrhythmic in etiology. 3. Inducible sustained ventricular arrhythmias.	IIa
ICD implantation may be considered in patients with LVEF 36% to 49% and/or an RV ejection fraction <40%, despite optimal medical therapy for heart failure and a period of immunosuppression (if there is active inflammation).	IIb

Modified with permission from Birnie et al. (50).

ECG = electrocardiogram; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; RV = right ventricular; other abbreviations as in Table 3.

JACC VOL. 68, NO. 4, 2016
JULY 26, 2016:411–21

Βιοδείκτες

ACE (μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης)

- Επηρεάζεται από γονιδιακό πολυμορφισμό (insertion/deletion).
- Διαφορετικές τιμές αναφοράς σύμφωνα με το γονότυπο.
- Ευαισθησία 41%- ειδικότητα 89%
- Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για παρακολούθηση ενεργότητας νόσου και απάντησης στη θεραπεία

sIL-2r

Θεραπεία

Ενδείκνυται για όσους είναι

- Συμπτωματικοί
- Με ενεργό φλεγμονή και
  - Προοδευτική βλάβη οργάνου
  - Επιδείνωση σπιρομέτρησης
  - Μικρή πιθανότητα αυτόματης ύφεσης

Θεραπεία

- Συστηματικά κορτικοστεροειδή
- Ανοσοκατασταλτικά
- Βιολογικοί παράγοντες

Θεραπεία: κορτικοστεροειδή

- Πολύ αποτελεσματικά, ταχεία έναρξη δράσης
- Δόση έναρξης 20-40 mg πρεδνιζολόνης
- Αποτελεσματικά σε 3-4 εβδομάδες
- Σταδιακή ελάττωση ανά 3-4 εβδομάδες σε δόση συντήρησης 10mg/μέρα
- Θεραπεία για 6 μήνες τουλάχιστο
- Υποτροπή μετά τη διακοπή:
  - Οξεία νόσος (<5 έτη από τη διάγνωση): 14-74%
  - Χρόνια νόσος: 75%
  - Συνήθως 2-6 μήνες μετά τη διακοπή
  - Σε 20% σε> 1 χρόνο μετά τη διακοπή

Semin Respir Crit Care Med 2014; 35 (3):391-406
Respir Med 2010; 104 (5): 717-23
Chest 1997; 111 (3) 6232-31

Θεραπεία: ανοσοκατασταλτικά (Ι)

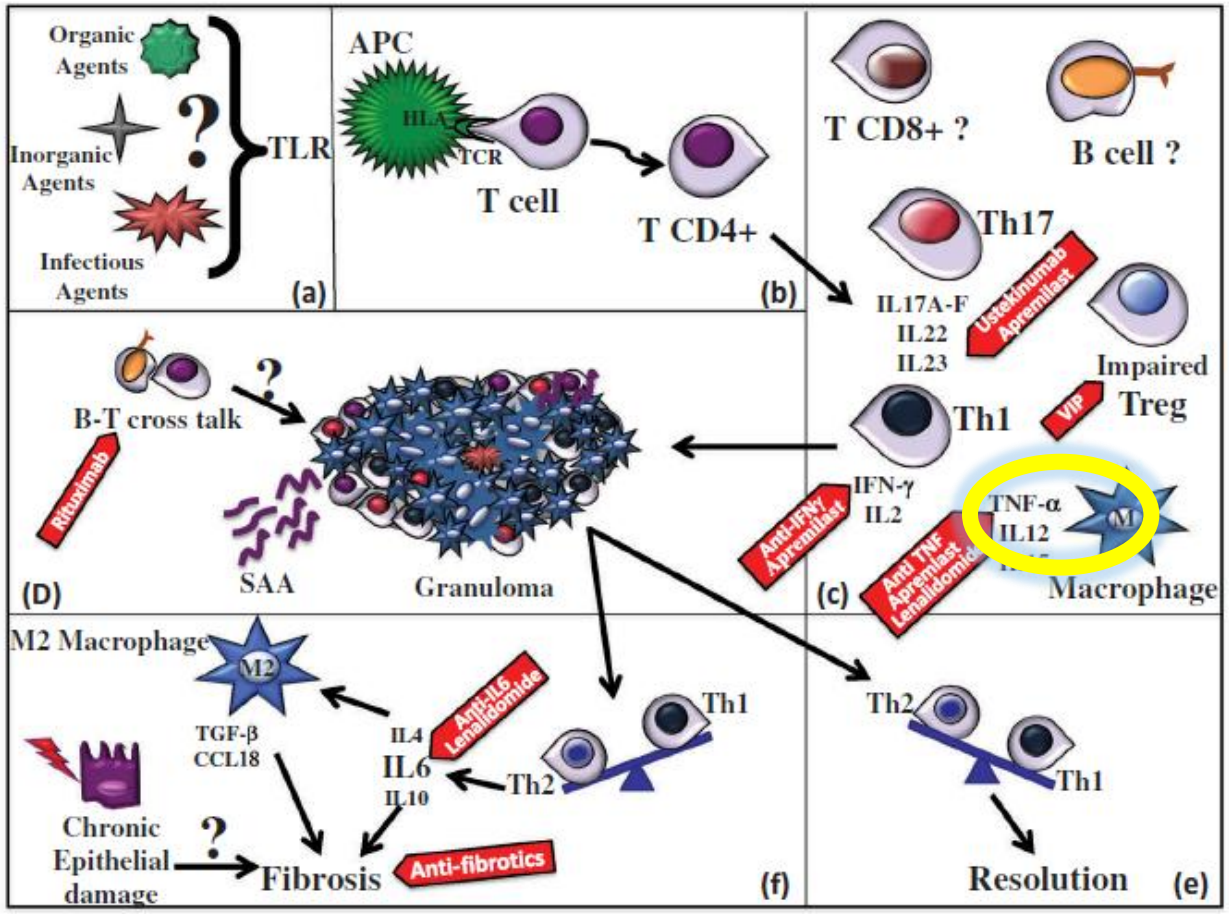
- **Μεθοτρεξάτη:** αντιμεταβολίτης με ανοσοκατασταλτική και αντιφλεγμονώδη δράση
- Ενδείξεις:
  - Μη ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή
  - Επί ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών
  - Για ελάττωση της δόσης των κορτικοστεροειδών
- Το μόνο με RDBCT μελέτη 12 μηνών (+) για steroid-sparing effect
- Χρειάζεται τουλάχιστον 6 μήνες για αποτελεσματικότητα
- Παρενέργειες: λευκοπενία, βλεννογονίτιδα, ναυτία, έμετοι
- Αντενδείξεις: νεφρική, ηπατική ανεπάρκεια, μυελοκαταστολή, οξεία/χρόνια λοίμωξη, κύηση, θηλασμός
- Έναρξη με 5mg/εβδ. ως 10-15mg/εβδομάδα. Φυλλικό οξύ 5mg/εβδομ.
- Τακτικός εργαστηριακός έλεγχος

Θεραπεία: ανοκατασταλτικά (ΙΙ)

- **Αζαθειοπρίνη**
  - Αναστέλλει πολλαπλασιασμό λεμφοκυττάρων μέσω αναστολής σύνθεσης RNA, DNA
  - Ισοδύναμη με MTX σε steroid-sparing effect και σπιρομέτρηση, περισσότερες λοιμώξεις
- **Λεφλουνομίδη**
  - Παρόμοια με τη MTX. Λιγότερο ΓΕΣ αλλά ηπατοτοξικό
  - Σε όσους δεν ανέχονται τη MTX
  - Πιο αποτελεσματική σε συνδυασμό με MTX
- **Mycophenolate mofetil**
  - Κυτταροστατικό για Τ- και Β- λεμφοκύτταρα
  - Δεν υπάρχουν RCT. Δυνατότητα ελάττωσης κορτιζόνης.

Chest 2013; 144(3): 805-12
ERJ 2011; 38 (5): 1145-50
Respir Med 2014; 108 (11): 1663-9

Θεραπεία: αντι-TNF παράγοντες



Θεραπεία: αντι-TNF παράγοντες

- Τρίτης γραμμής θεραπεία, επί αποτυχίας των συνήθων ανοσοκατασταλτικών
- **Infliximab:** χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι TNF
  - 138 ασθενείς, βελτίωση FVC σε 24 εβδ.
  - Χωρίς πρόσθετο αποτέλεσμα σε ασθενείς σε πρεδνιζόνη>15-20mg/d
  - Πνεύμονες, δέρμα, ΚΝΣ, ήπαρ, μυς, μάτια, υπερCa αιμία
  - 3-4mg/kg δις εβδομαδιαίως αρχικά, μετά κάθε 4-8 εβδομάδες
  - Διάρκεια θεραπείας: Σε μη ανταπόκριση: 3-6 μήνες. Σε ανταπόκριση : Μετά από 6-12 μήνες σταθερής νόσου
  - Διακοπή με αύξηση μεσοδιαστημάτων χορήγησης
  - Αναζωπύρωση TB!!!
  - ΟΧΙ σε καρδιακή ανεπάρκεια με NYHA III-IV
- **Adalimumab:** ανθρώπινο ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι TNF
  - Σε ασθενείς που δεν ανέχονται το infliximab (έλλειψη αλλεργικών αντιδράσεων)
  - Βελτίωση αποτελεσματικότητας σε συγχορήγηση με MTX
- **Etanercept:** αναστολέας υποδοχέων TNF
  - Χωρίς αποτελεσματικότητα

Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2014; 31 (2): 91-107

Σας ευχαριστώ!