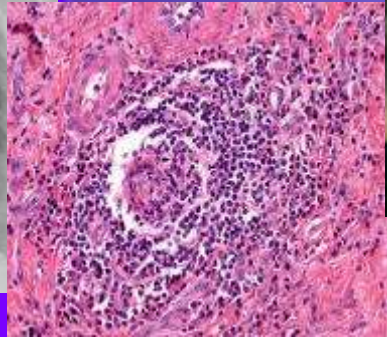
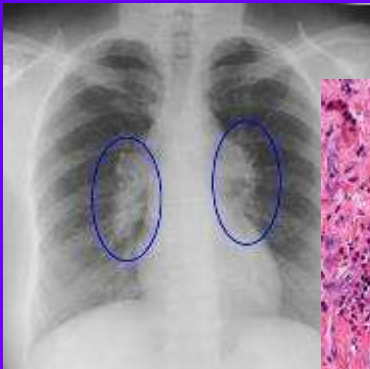


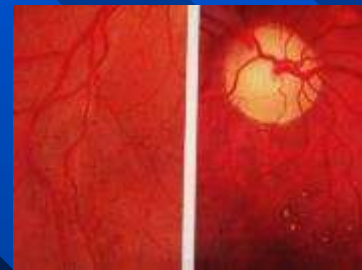
Σαρκοείδωση



Ζαυιήλ Ζωή
Πνευμονολογική Κλινική
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

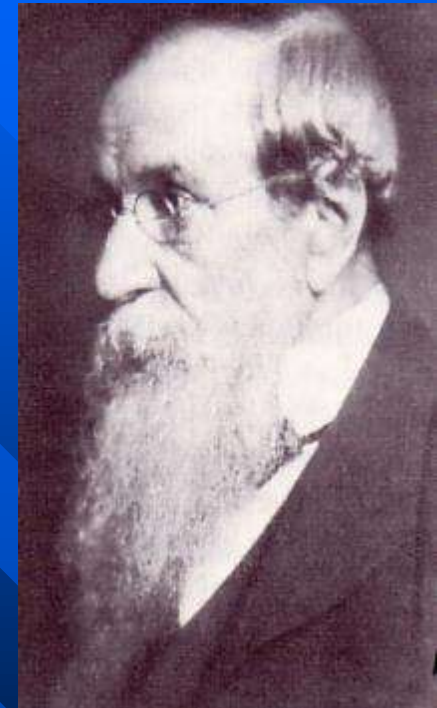
*...Its chameleon-like multisystemic presentation can involve any organ in the body.
..., the disease easily crosses the artificial boundaries of medical specialities,...*

O.P. Sharma



1877 J. Hutchinson – δέρμα

FIGURE 1.2 The first patient with sarcoidosis described by J. Hutchinson had multiple, raised, dusty-red patches on his feet, fingers, and arms.

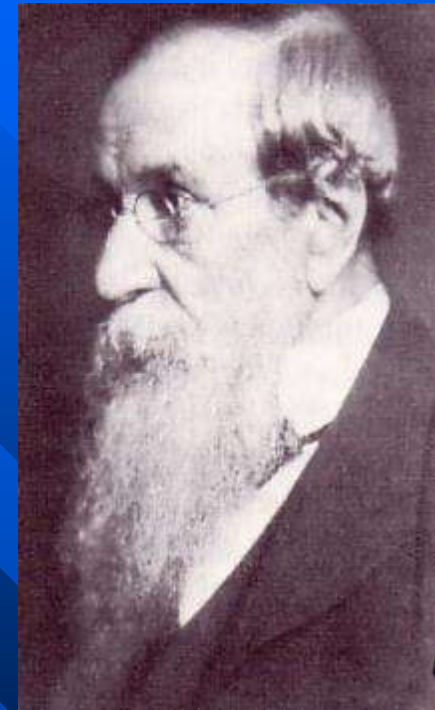


1877 J. Hutchinson – δέρμα



Caesar Boeck, 1845-1917
"multiple benign sarcoid of the skin"

FIGURE 1.2 The first patient with sarcoidosis described by J. Hutchinson had multiple, raised, dusty-red patches on his feet, fingers, and arms.



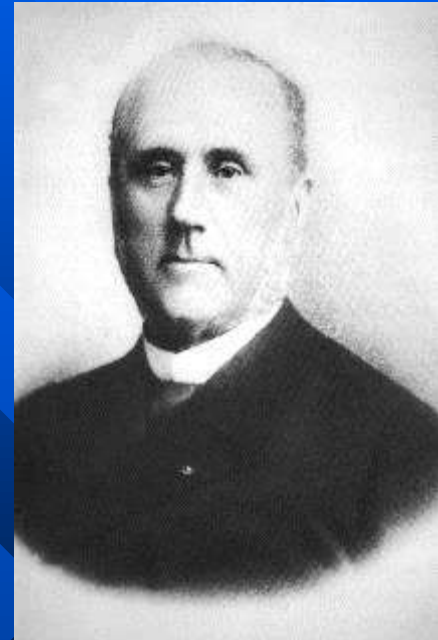
Ιστορική διαδρομή

- 1877 J. Hutchinson – δέρμα
- 1889 E. Besnier – lupus pernio

Ιστορική διαδρομή

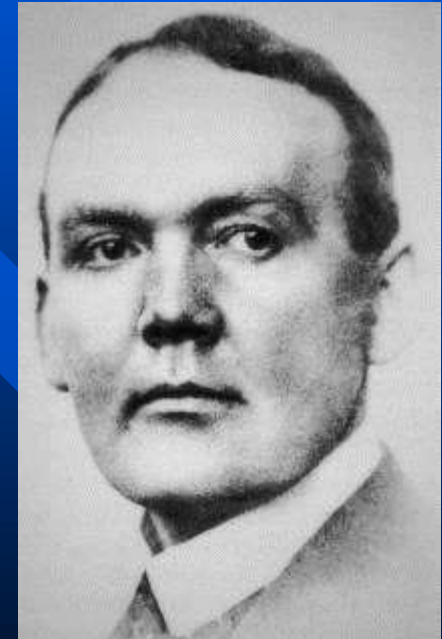
1877 J. Hutchinson – δέρμα

1889 E. Besnier – lupus perniosis



Ιστορική διαδρομή

- 1877 J. Hutchinson – δέρμα
- 1889 E. Besnier – lupus pernio
- 1914 J. Schaumann – πολυσυστηματική ν.:
δέρμα, λεμφαδένες, οστά, πνεύμονες



Ιστορική διαδρομή

1877 J. Hutchinson – δέρμα

1889 E. Besnier – lupus pernio

1914 J. Schaumann – πολυσυστηματική ν.:
δέρμα, λεμφαδένες, οστά, πνεύμονες

1958 1st International Conference on Sarcoidosis: London, UK

Statement on Sarcoidosis

THIS JOINT STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS), THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS) AND THE WORLD ASSOCIATION OF SARCOIDOSIS AND OTHER GRANULOMATOUS DISORDERS (WASOG) WAS ADOPTED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS AND BY THE ERS EXECUTIVE COMMITTEE, FEBRUARY 1999

Η Σαρκοείδωση είναι μία πολυσυστηματική νόσος αγνώστου αιτιολογίας. Συνήθως προσβάλλει νεαρούς ή μέσης ηλικίας ενήλικες και συχνά εκδηλώνεται με αμφοτερόπλευρη πυλαία λεμφαδενοπάθεια, πνευμονικές διηθήσεις και παθολογικά ευρήματα από τους οφθαλμούς και το δέρμα.

Το ήπαρ, ο σπλήνας, οι λεμφαδένες, οι σιελογόνοι αδένες, η καρδιά, το νευρικό σύστημα, οι μύες, τα οστά και άλλα όργανα μπορεί επίσης να προσβληθούν. Η διάγνωση τίθεται όταν συνυπάρχουν συμβατά κλινικοακτινολογικά ευρήματα και παρουσία μη τυροειδοποιημένου επιθηλιοειδούς κοκκιώματος σε ιστολογικό υλικό. Απαιτείται ο αποκλεισμός άλλων κοκκιωματωδών νοσημάτων καθώς και η παρουσία τοπικής κοκκιωματώδους αντίδρασης.

Statement on Sarcoidosis

THIS JOINT STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS), THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS) AND THE WORLD ASSOCIATION OF SARCOIDOSIS AND OTHER GRANULOMATOUS DISORDERS (WASOG) WAS ADOPTED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS AND BY THE ERS EXECUTIVE COMMITTEE, FEBRUARY 1999

Η Σαρκοείδωση είναι μία **πολυσυστηματική νόσος αγνώστου αιτιολογίας**. Συνήθως προσβάλλει νεαρούς ή μέσης ηλικίας ενήλικες και συχνά εκδηλώνεται με αμφοτερόπλευρη πυλαία λεμφαδενοπάθεια, πνευμονικές διηθήσεις και παθολογικά ευρήματα από τους οφθαλμούς και το δέρμα.

Το ήπαρ, ο σπλήνας, οι λεμφαδένες, οι σιελογόνοι αδένες, η καρδιά, το νευρικό σύστημα, οι μύες, τα οστά και άλλα όργανα μπορεί επίσης να προσβληθούν. Η διάγνωση τίθεται όταν συνυπάρχουν συμβατά κλινικοακτινολογικά ευρήματα και παρουσία μη τυροειδοποιημένου επιθηλιοειδούς κοκκιώματος σε ιστολογικό υλικό. Απαιτείται ο αποκλεισμός άλλων κοκκιωματωδών νοσημάτων καθώς και η παρουσία τοπικής κοκκιωματώδους αντίδρασης.

Statement on Sarcoidosis

THIS JOINT STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS), THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS) AND THE WORLD ASSOCIATION OF SARCOIDOSIS AND OTHER GRANULOMATOUS DISORDERS (WASOG) WAS ADOPTED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS AND BY THE ERS EXECUTIVE COMMITTEE, FEBRUARY 1999

Η Σαρκοείδωση είναι μία πολυσυστηματική νόσος αγνώστου αιτιολογίας. Συνήθως προσβάλλει νεαρούς ή μέσης ηλικίας ενήλικες και συχνά εκδηλώνεται με αμφοτερόπλευρη πυλαία λεμφαδενοπάθεια, πνευμονικές διηθήσεις και παθολογικά ευρήματα από τους οφθαλμούς και το δέρμα.

Το ήπαρ, ο σπλήνας, οι λεμφαδένες, οι σιελογόνοι αδένες, η καρδιά, το νευρικό σύστημα, οι μύες, τα οστά και άλλα όργανα μπορεί επίσης να προσβληθούν. Η διάγνωση τίθεται όταν συνυπάρχουν συμβατά κλινικοακτινολογικά ευρήματα και παρουσία μη τυροειδοποιημένου επιθηλιοειδούς κοκκιώματος σε ιστολογικό υλικό. Απαιτείται ο αποκλεισμός άλλων κοκκιωματωδών νοσημάτων καθώς και η παρουσία τοπικής κοκκιωματώδους αντίδρασης.

Statement on Sarcoidosis

THIS JOINT STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS), THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS) AND THE WORLD ASSOCIATION OF SARCOIDOSIS AND OTHER GRANULOMATOUS DISORDERS (WASOG) WAS ADOPTED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS AND BY THE ERS EXECUTIVE COMMITTEE, FEBRUARY 1999

Η Σαρκοείδωση είναι μία πολυσυστηματική νόσος αγνώστου αιτιολογίας. Συνήθως προσβάλλει νεαρούς ή μέσης ηλικίας ενήλικες και συχνά εκδηλώνεται με αμφοτερόπλευρη πυλαία λεμφαδενοπάθεια, πνευμονικές διηθήσεις και παθολογικά ευρήματα από τους οφθαλμούς και το δέρμα.

Το ήπαρ, ο σπλήνας, οι λεμφαδένες, οι σιελογόνοι αδένες, η καρδιά, το νευρικό σύστημα, οι μύες, τα οστά και άλλα όργανα μπορεί επίσης να προσβληθούν. Η διάγνωση τίθεται όταν συνυπάρχουν συμβατά κλινικοακτινολογικά ευρήματα και παρουσία μη τυροειδοποιημένου επιθηλιοειδούς κοκκιώματος σε ιστολογικό υλικό. Απαιτείται ο αποκλεισμός άλλων κοκκιωματωδών νοσημάτων καθώς και η παρουσία τοπικής κοκκιωματώδους αντίδρασης.

Statement on Sarcoidosis

THIS JOINT STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS), THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS) AND THE WORLD ASSOCIATION OF SARCOIDOSIS AND OTHER GRANULOMATOUS DISORDERS (WASOG) WAS ADOPTED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS AND BY THE ERS EXECUTIVE COMMITTEE, FEBRUARY 1999

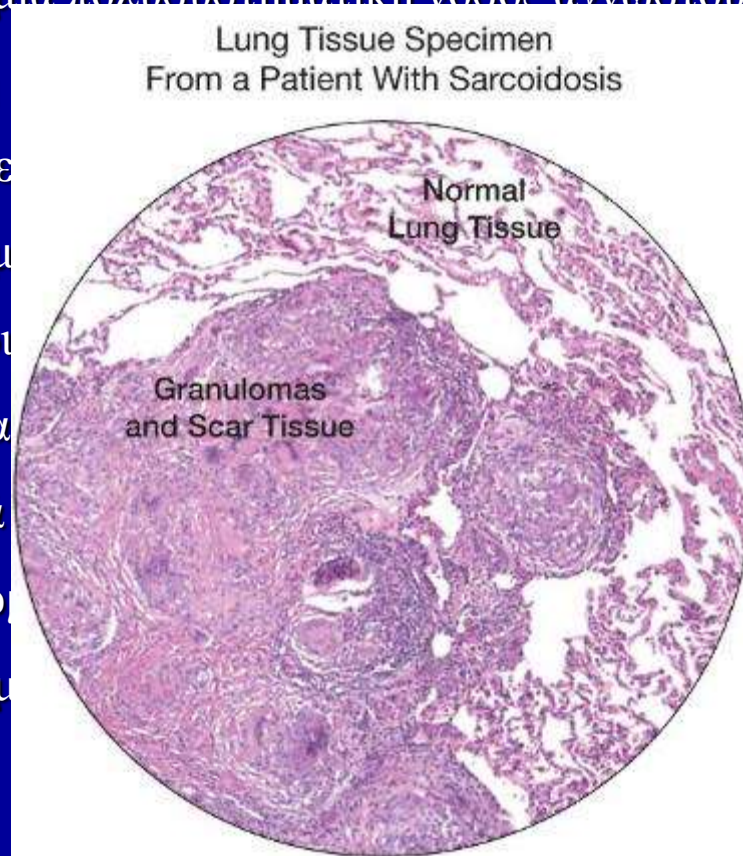
Η Σαρκοείδωση είναι μία πολυσυστηματική νόσος αγνώστου αιτιολογίας. Συνήθως προσβάλλει νεαρούς ή μέσης ηλικίας ενήλικες και συχνά εκδηλώνεται με αμφοτερόπλευρη πυλαία λεμφαδενοπάθεια, πνευμονικές διηθήσεις και παθολογικά ευρήματα από τους οφθαλμούς και το δέρμα.

Το ήπαρ, ο σπλήνας, οι λεμφαδένες, οι σιελογόνοι αδένες, η καρδιά, το νευρικό σύστημα, οι μύες, τα οστά και άλλα όργανα μπορεί επίσης να προσβληθούν. Η διάγνωση τίθεται όταν συνυπάρχουν συμβατά κλινικοακτινολογικά ευρήματα και παρουσία μη τυροειδοποιημένου επιθηλιοειδούς κοκκιώματος σε ιστολογικό υλικό. Απαιτείται ο αποκλεισμός άλλων κοκκιωματωδών νοσημάτων καθώς και η παρουσία τοπικής κοκκιωματώδους αντίδρασης.

Statement on Sarcoidosis

THIS JOINT STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS), THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS) AND THE WORLD ASSOCIATION OF SARCOIDOSIS AND OTHER GRANULOMATOUS DISORDERS (WASOG) WAS ADOPTED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS AND BY THE ERS EXECUTIVE COMMITTEE, FEBRUARY 1999

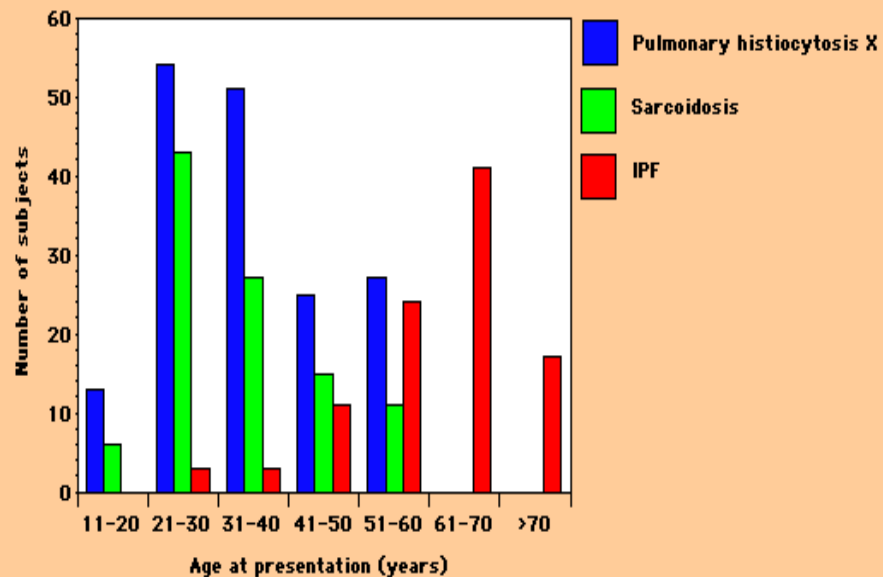
Η Σαρκοείδωση είναι μία πολυσυστηματική νόσος αννώστου αιτιολογίας. Συνήθως προσβάλλει νεαρούς ή μεσήλικες άνδρες. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυλαία λεμφαδενοπάθεια, οφθαλμούς και το δέρμα. Το ήπαρ, ο σπλήνας, οι μύες, τα οστά και άλλα όργανα συχνά συνυπάρχουν συμβατά με επιθηλιοειδούς κοκκίωμα. Η διάγνωση βασίζεται στην ιστοπαθολογία των κοκκιωματώδων νοσημάτων.



Η νόσος χαρακτηρίζεται από αμφοτερόπλευρα ενδοπνευμονικά ευρήματα από τους πνεύμονες. Η νόσος μπορεί να προσβάλλει το καρδιακό σύστημα, το νευρικό σύστημα, τους μύες, τα οστά και άλλα όργανα. Η διάγνωση τίθεται όταν υπάρχει η παρουσία μη τυροειδοποιημένου κοκκιωματώδους αντίδρασης. Η θεραπεία βασίζεται στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.

EPIDEMIOLOGY

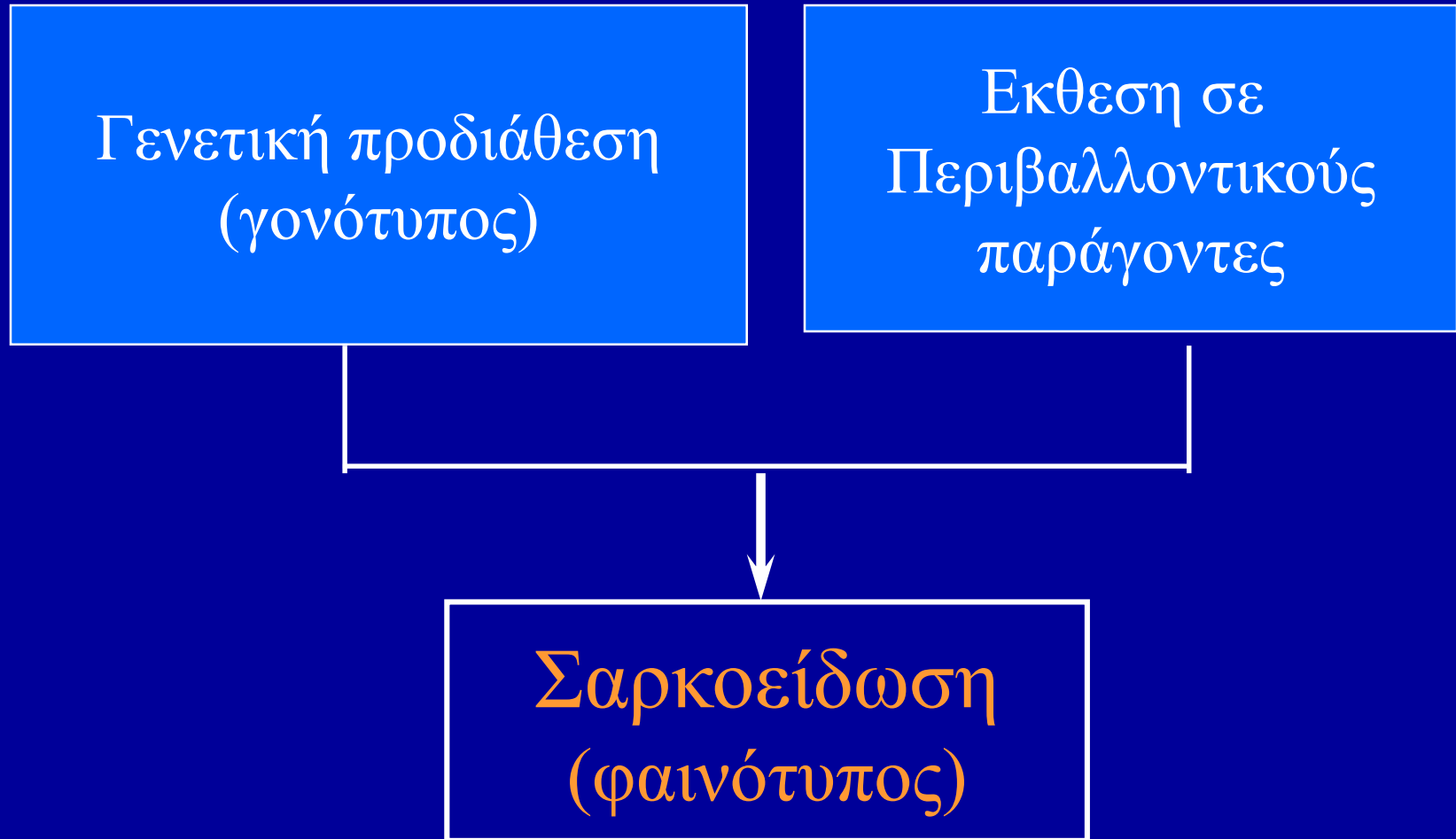
- The highest annual incidence of sarcoidosis has been observed in northern European countries (5 to 40 cases per 100,000 people)
- In Japan, the annual incidence ranges from 1 to 2 cases per 100,000 people
- Annual incidence among black Americans is roughly three times that among white Americans (35.5 cases per 100,000, as compared with 10.9 per 100,000)
- Sarcoidosis is also more likely to be chronic and fatal in black Americans
- A preponderance of cases of sarcoidosis in females is consistent across racial and ethnic groups



Age at onset of presentation in different interstitial lung diseases

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) has an older age distribution than either pulmonary histiocytosis X or sarcoidosis. (Data from King, TE, Jr. Interstitial lung diseases: General approaches. In: Parsons, PE, Heffner, JE, (Eds), Pulmonary and Respiratory Therapy Secrets, Philadelphia, Handley & Belfus, Inc. 1997, p. 234.)

Αιτιολογία Σαρκοείδωσης



Γενετική προδιάθεση

Genetics of Sarcoidosis Candidate Genes and Genome Scans

Michael C. Iannuzzi and Benjamin A. Rybicki

Proc Am Thorac Soc Vol 4, pp 108–116, 2007

TABLE 1. SUMMARY OF HLA ASSOCIATION STUDIES OF SARCOIDOSIS

HLA	Risk Alleles	Finding
HLA-A	A*1	Susceptibility
HLA-B	B*8	Susceptibility in several populations
HLA-DPB1	*0201	Not associated with sarcoidosis
HLA-DQB1	*0201	Protection, Löfgren's syndrome, mild disease in several populations
HLA-DRB1	*0602	Susceptibility/disease progression in several groups
	*0301	Acute onset/good prognosis in several groups
	*04	Protection in several populations
HLA-DRB3	*1101	Susceptibility in whites and African Americans. Stage II/III chest X-ray
	*1501	Associated with Löfgren's syndrome
	*0101	Susceptibility/disease progression in whites

TABLE 2. NON-HLA CANDIDATE GENE ASSOCIATIONS WITH SARCOIDOSIS

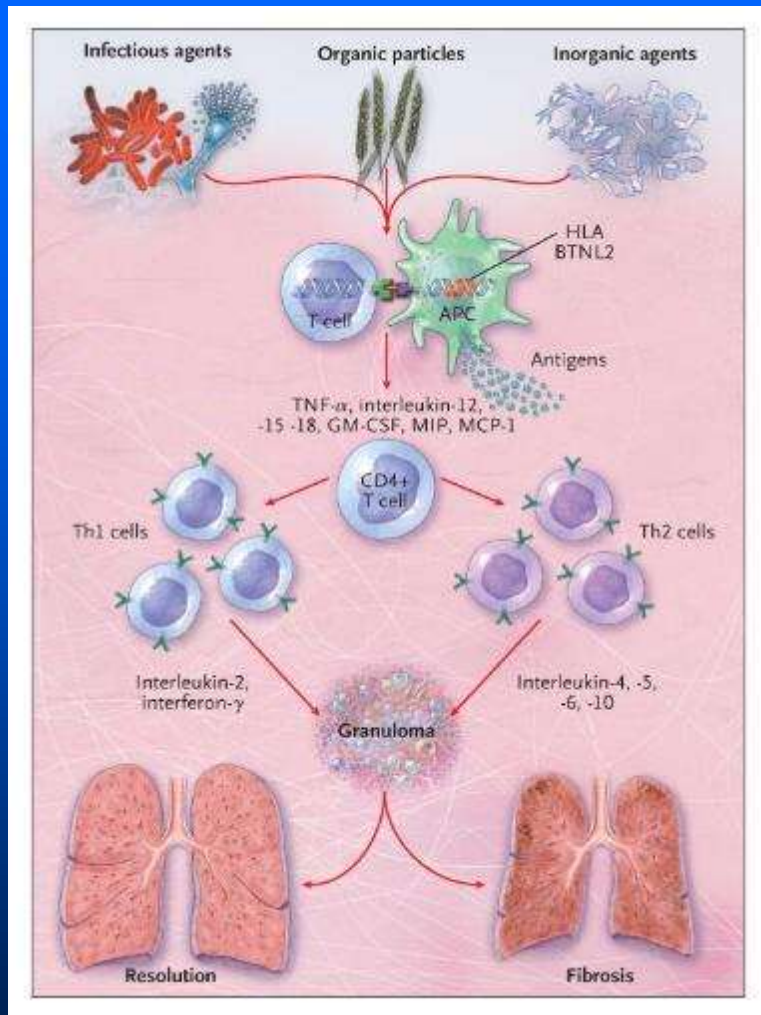
Candidate Gene	Location	Association*	Comment
Angiotensin-converting enzyme	17q23	C	Increased risk for ID and DD genotypes. Moderate association between II genotype and radiographic progression.
C-C chemokine receptor 2	3p21.3	C+/-	Protective/LS association.
C-C chemokine receptor 5	3p21.3	C-	Association of CCR5Delta32 allele more common in patients needing corticosteroid therapy. Retuted with haplotype analysis and larger sample.
CD80, CD86	3q21		No association detected.
Clara cell 10 kD protein	11q12-13	C	A allele associated with sarcoidosis and with progressive disease at 3 yr follow-up.
Complement receptor 1	1q32	A	The CG genotype for the Pro1827Arg(C5,507G) polymorphism was significantly associated with sarcoidosis.
Cystic fibrosis transmembrane regulator	7q31.2	A+/-	R75Q increases risk.
HSPA1L heat shock protein 70.1 like (alias heat shock protein 70-hom)	6p21.3	C	HSP(-2437)C associated with susceptibility and LS.
Inhibitor κB-α	14q13	C	Association with -297T allele. Association of haplotype GTT at -881, -826, and -297, respectively. Allele -827T in Stage II.
IL-1α	2q14	A	The IL-1α -889 1.1 genotype increased risk.
IL-4 receptor	16p11.2		No association detected in 241 members of 62 families.
IL-18	11q22	A+/-	Genotype -607CA increased risk over AA. No association with organ involvement.
IFN-γ	9p22	A	IFNA17 polymorphism (551T→G) and IFNA10 [60A] IFN-α17 [551G] haplotype increased risk.
Natural resistance associated macrophage protein	2q35	A	Protective effect of (CA)n repeat in the immediate 5' region of the NRAM1 gene.
Toll-like receptor 4	9q32	B	Asp299Gly and Thr399Ile mutations associated with chronic disease.
TGF	19q13.2	B	TGF-β2 59941 allele, TGF-β3 4875 A and 17369 C alleles were associated with chest X-ray detection of fibrosis.
TNF-α	6p21.3	C+/-	Genotype -307A allele associated with Löfgren's syndrome and erythema nodosum and -857T allele with sarcoidosis. -307A not associated in African Americans.
VEGF	6p12	C	Protective effect of +813 CT and TT genotypes.
Vitamin D receptor	12q12-14	A-	Bsm1 allele elevated in sarcoidosis patients.

Definition of abbreviations: IL = interleukin; LF = Löfgren's syndrome; TNF = tumor necrosis factor; VEGF = vascular endothelial growth factor.

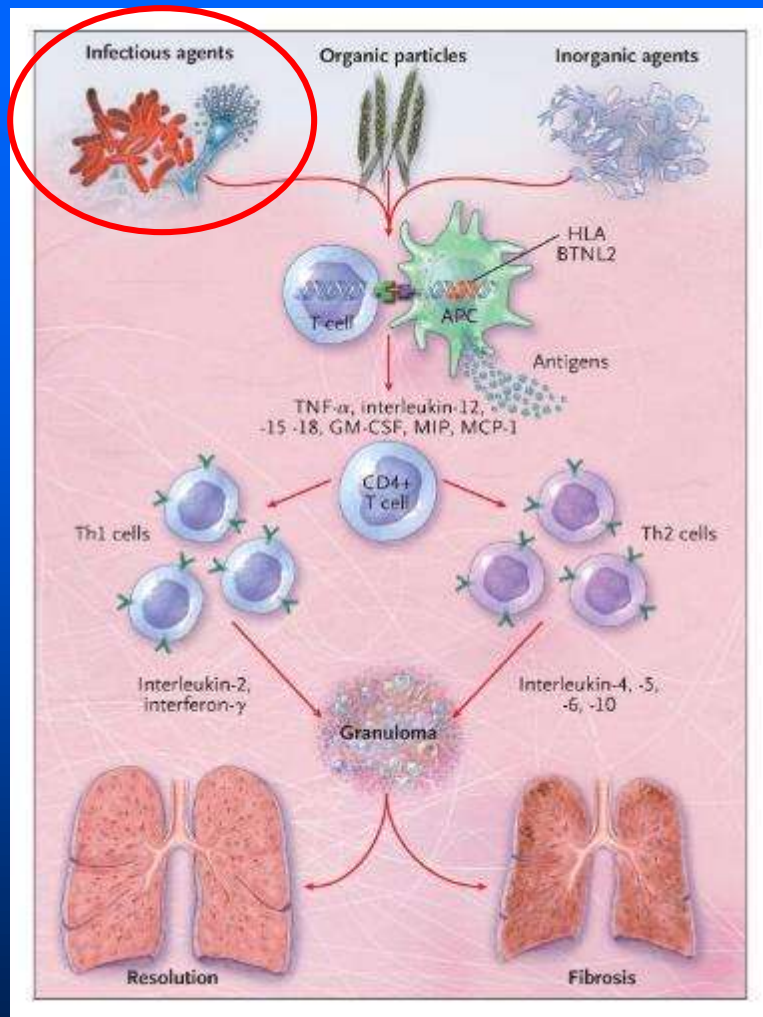
* Type of association: A = susceptibility; B = disease course; C = both.

† - = Association refuted; + = association replicated.

Hypothesized Immunopathogenesis of Sarcoidosis

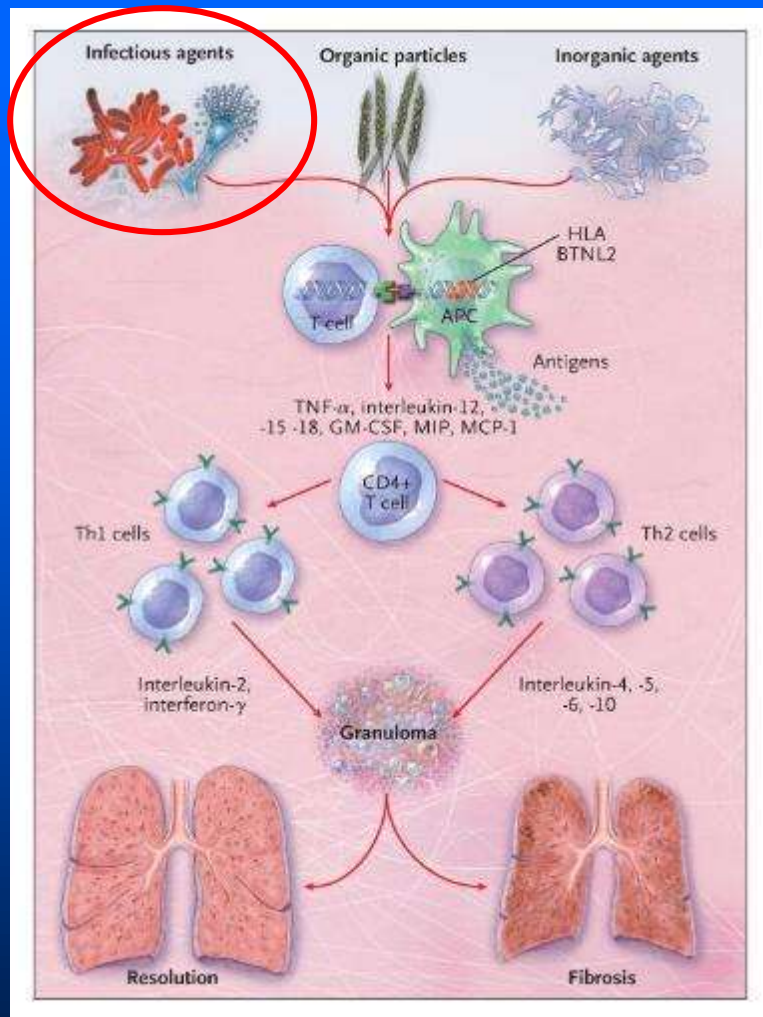


Hypothesized Immunopathogenesis of Sarcoidosis



Infectious agents have long been suspected as possible causes of sarcoidosis, but early studies failed to yield convincing support for various organisms.

Hypothesized Immunopathogenesis of Sarcoidosis



Infectious agents have long been suspected as possible causes of sarcoidosis, but early studies failed to yield convincing support for various organisms.

The DNA of the *mycobacterium tuberculosis* catalase-peroxidase (mKatG) gene has been identified in sarcoidosis biopsy specimens.

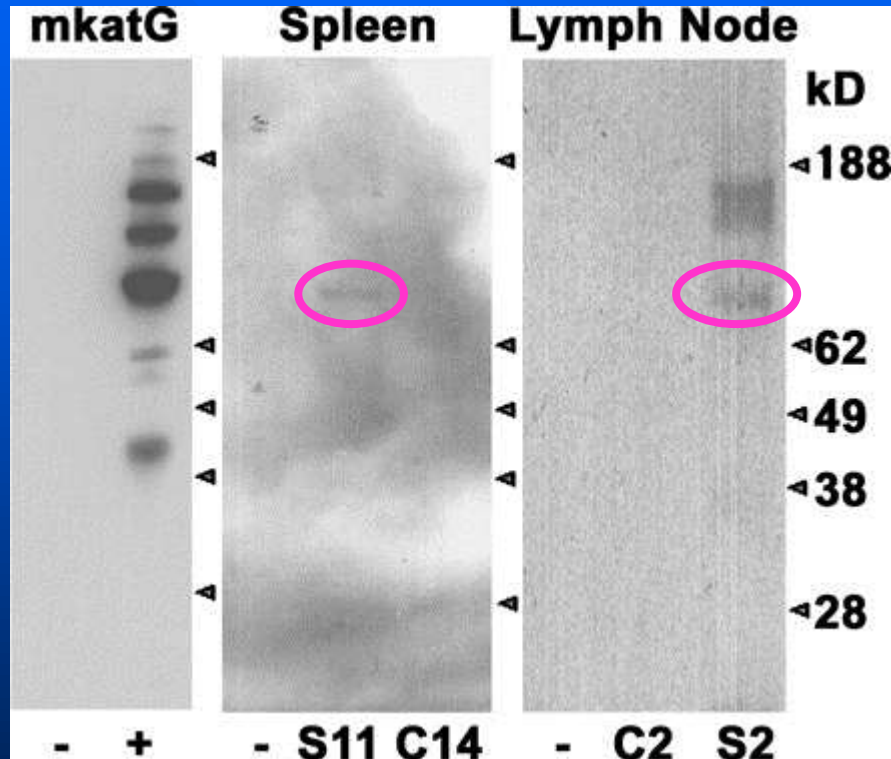
50% of patients with sarcoidosis exhibit anti-mKatG antibodies compared with control subjects.

Song Z et al, J Exp Med 2005 ; 201 (5): 755 - 767 .

Agents suggested to be involved in the etiology of sarcoidosis

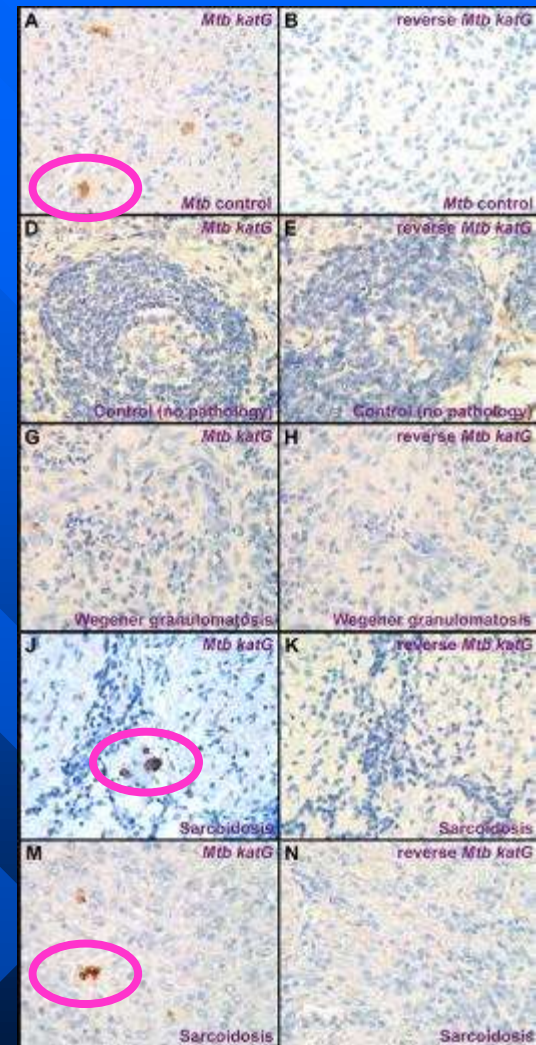
Category of trigger	Trigger
Infectious agents	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Atypical mycobacterial species Cell wall-deficient mycobacterial forms <u><i>Propionibacterium acnes/granulosum</i></u> <i>Rickettsia helvetica</i> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Mycoplasma</i> spp. Viruses (e.g. human herpes viruses, Epstein-Barr)
Inorganic substances	Aluminium Zirconium Man-made mineral fibres Silica Silicone Clay Talc
Organic substances	Pine tree pollen Starch

The initiating event



mKatG protein

Song et al, J Exp Med, 2005



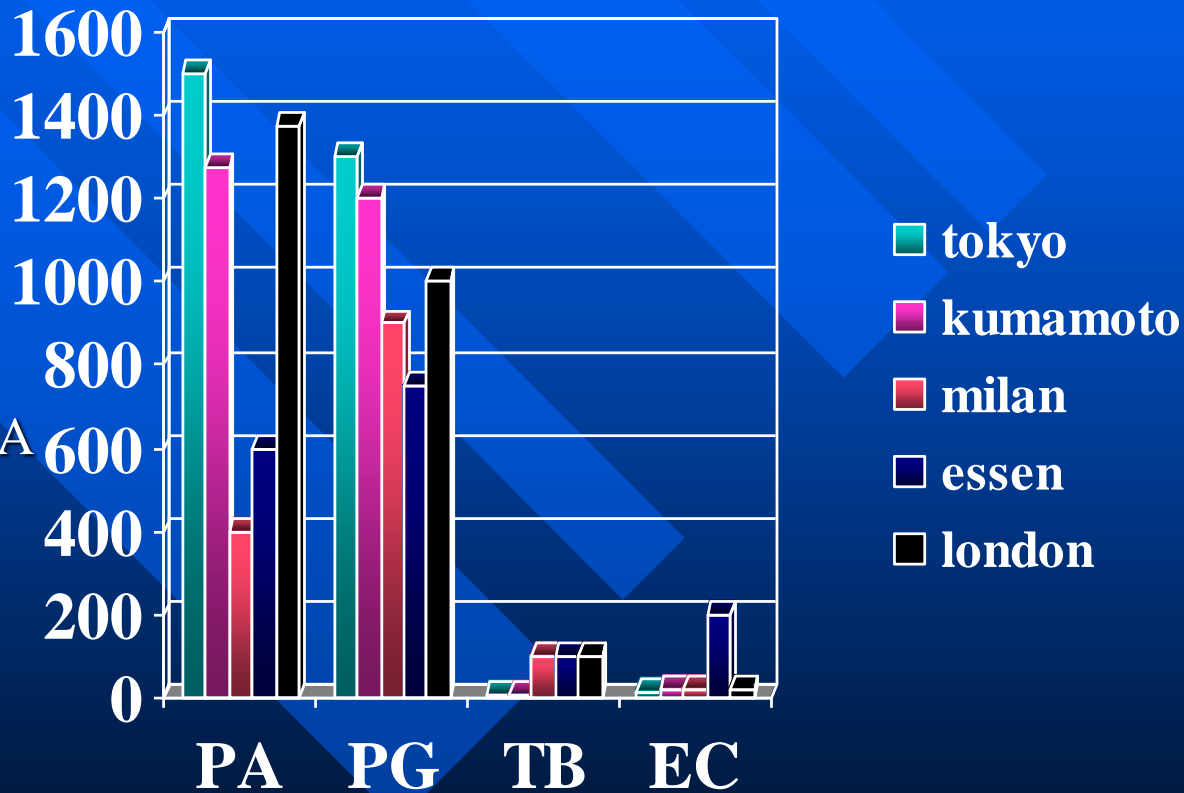
mKatG DNA

Localization of *Propionibacterium acnes* in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium

- **P. acnes is the only microorganism that has been isolated from sarcoid lesions by bacterial culture.**
- ***Immunohistochemistry with PAB antibody revealed small round bodies within sarcoid granulomas in:***
 - **20/27 (74%) in VATS,**
 - **24/50 (48%) in TBBs**
 - **71/81 (88%) Japanese lymph node samples, and 34/38 (89%) German lymph node samples.**
- **PAB antibody did not react with non-sarcoid granulomas in any of the 45 tuberculosis samples or the 34 samples with sarcoid reaction.**

Propionibacteria DNA in sarcoidosis

taqman measures



- international study
- tissue samples from patients with sarcoidosis
- controlled with a variety of other tissue samples
- TaqMan quantification of DNA
- P.acnes, P.granulosum, M. tuberculosis, E.coli

A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis

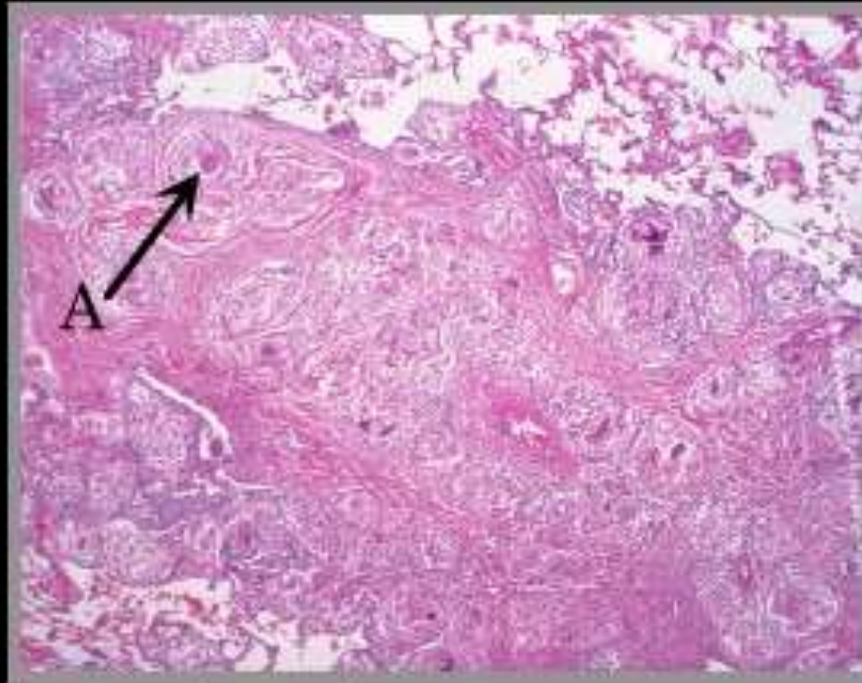
Environmental and Occupational Risk Factors

Lee S. Newman, Cecile S. Rose, Eddy A. Bresnitz, Milton D. Rossman, Juliana Barnard, Margaret Frederick, Michael L. Terrin, Steven E. Weinberger, David R. Moller, Geoffrey McLennan, Gary Hunninghake, Louis DePalo, Robert P. Baughman, Michael C. Iannuzzi, Marc A. Judson, Genell L. Knatterud, Bruce W. Thompson, Alvin S. Teirstein, Henry Yeager, Jr., Carol J. Johns[†], David L. Rabin, Benjamin A. Rybicki, Reuben Cherniack, and the ACCESS Research Group*

Am J Respir Crit Care Med Vol 170. pp 1324–1330, 2004

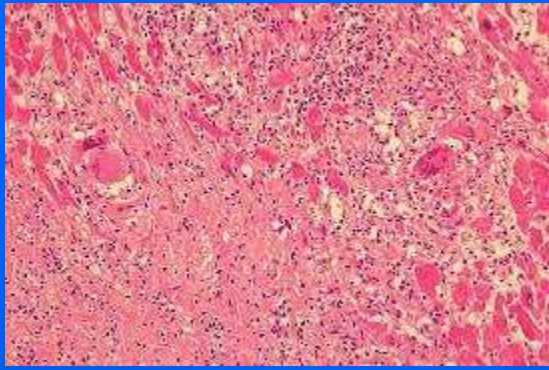
- 704 patients with newly diagnosed, biopsy specimen-proven sarcoidosis
- Control subjects matched by age, sex, race, and geographic area
- The study identified several environmental exposures modestly associated with sarcoidosis risk (OR, ~ 1.5)
- The study identified several exposures associated with sarcoidosis risk, including insecticides, agricultural employment, and microbial bioaerosols

The defining lesion in sarcoidosis

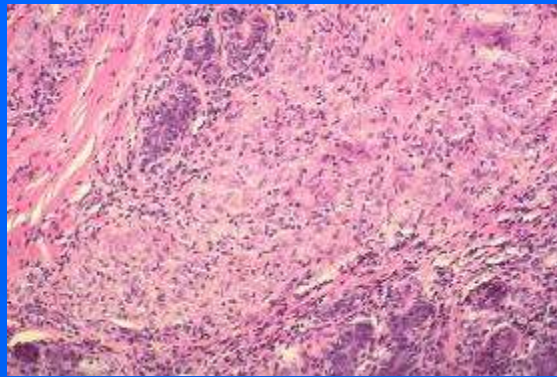


This section of lung shows numerous, rounded coalescing non-caseating granulomas (arrow A). The granulomas are composed of epithelioid histiocytes, multinucleated giant cells, lymphocytes, plasma cells, fibroblasts and collagen.

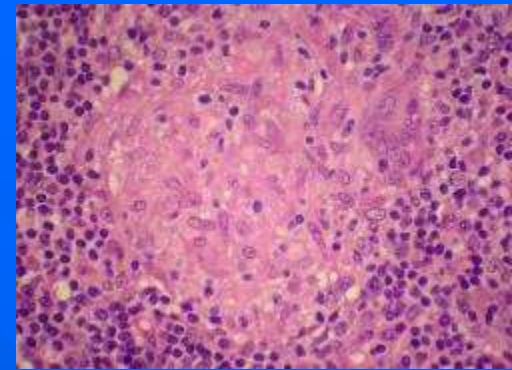
(Digitized with permission from the Lung Pathology kodachrome set for Clinicians-American College of Chest Physicians).



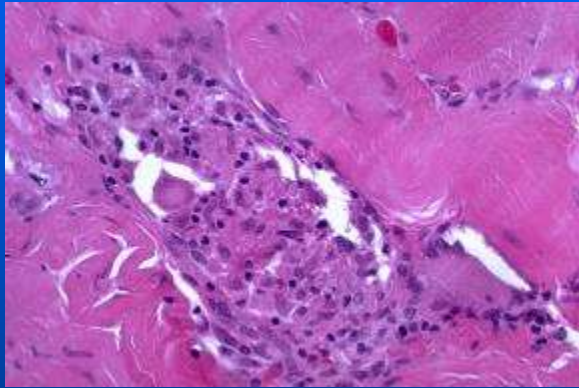
heart



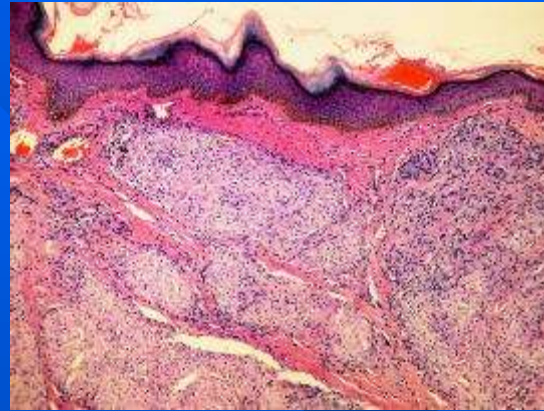
breast



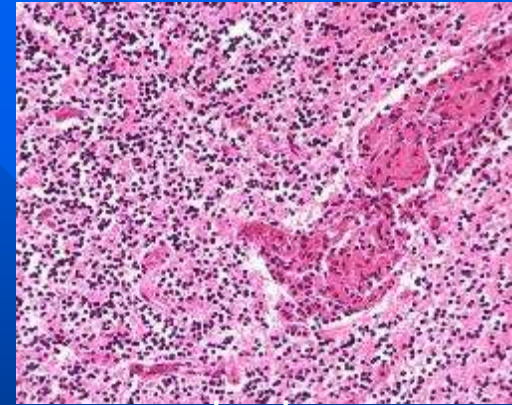
lymph node



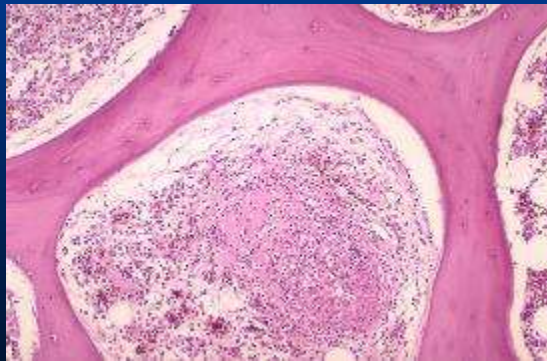
muscle



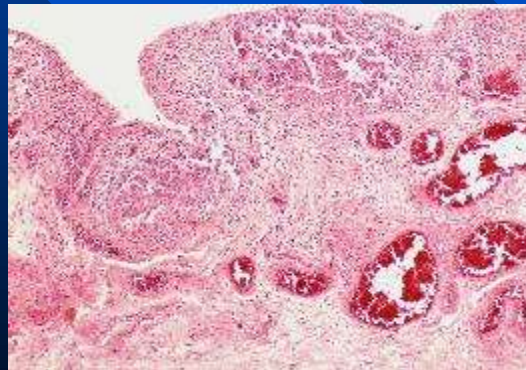
skin



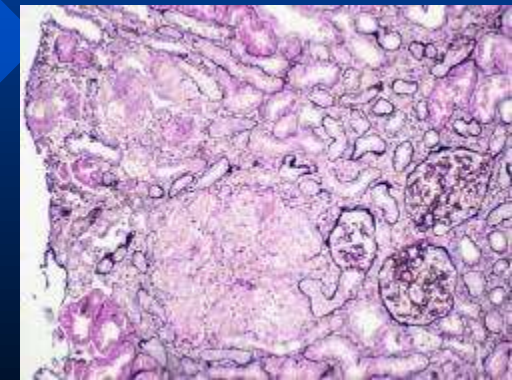
brain



bone marrow



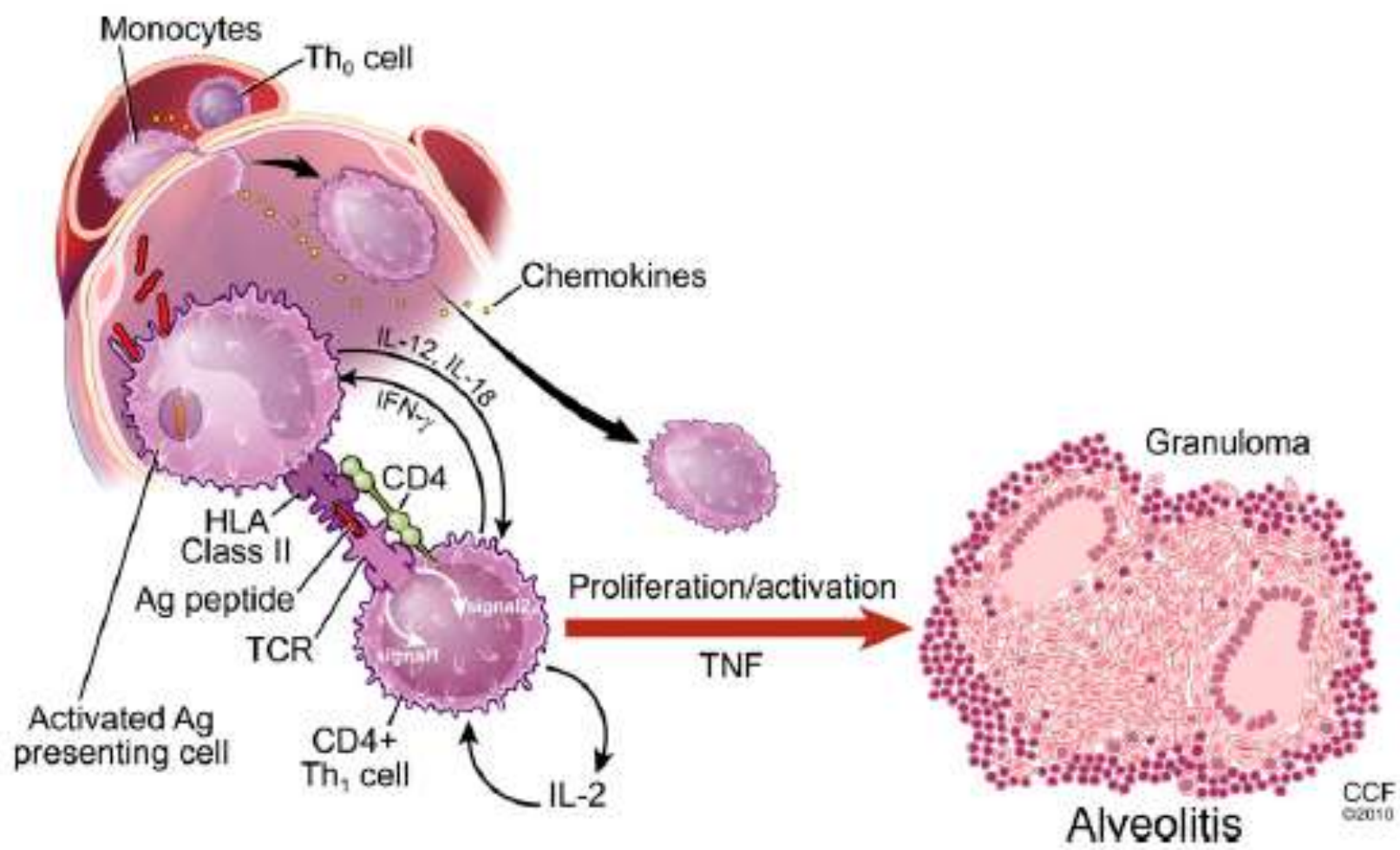
bladder

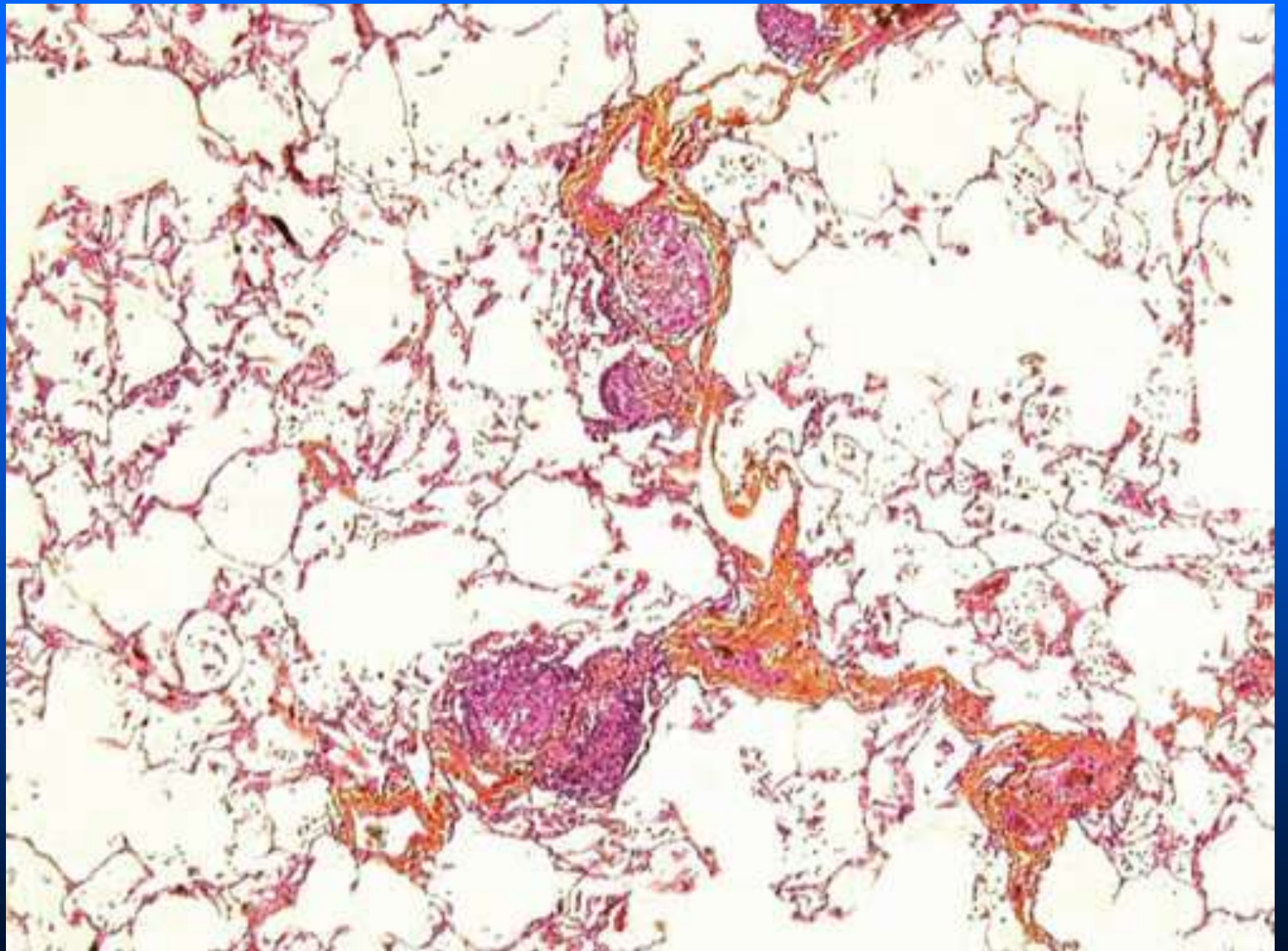


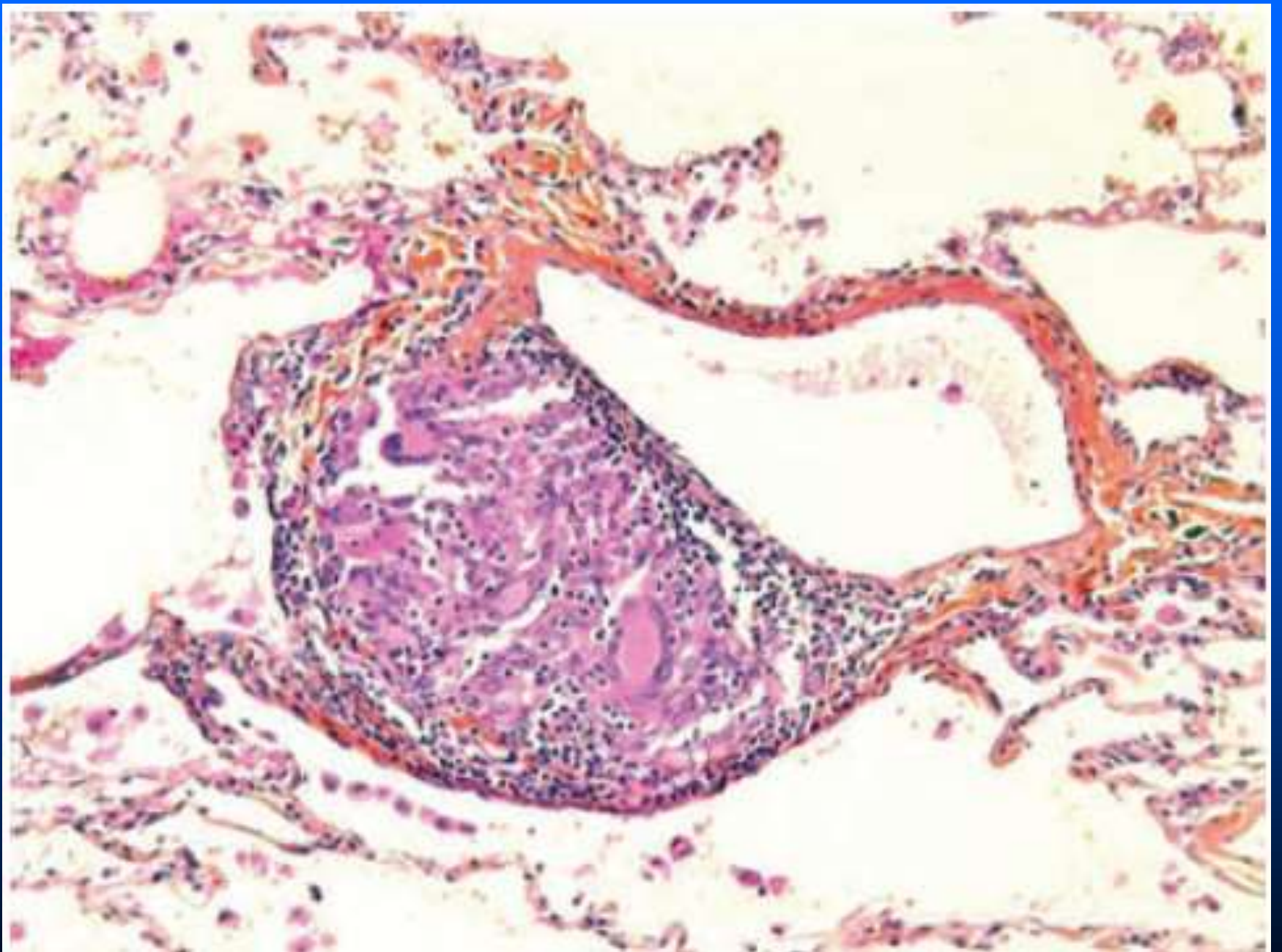
kidney

Pathogenesis

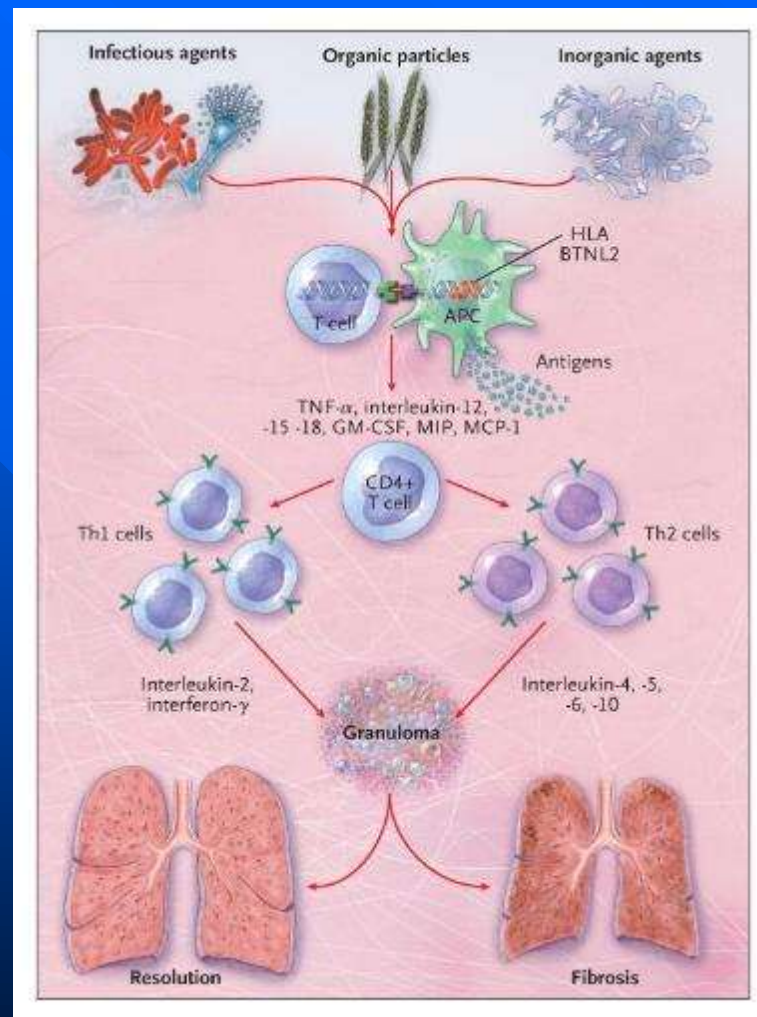
- **May be multiple causes of sarcoidosis, each requiring a specific arrangement of antigen, HLA molecule, and T-cell receptor.**
- **It is likely that specific combinations of these three facets are required for sarcoidosis to develop.**
- **Pathophysiology depends on genetics that determine specific HLA polymorphisms, exposures in the form of putative antigens, and T-cell responses that may be genetically programmed but may also involve memory from previous antigen exposure.**



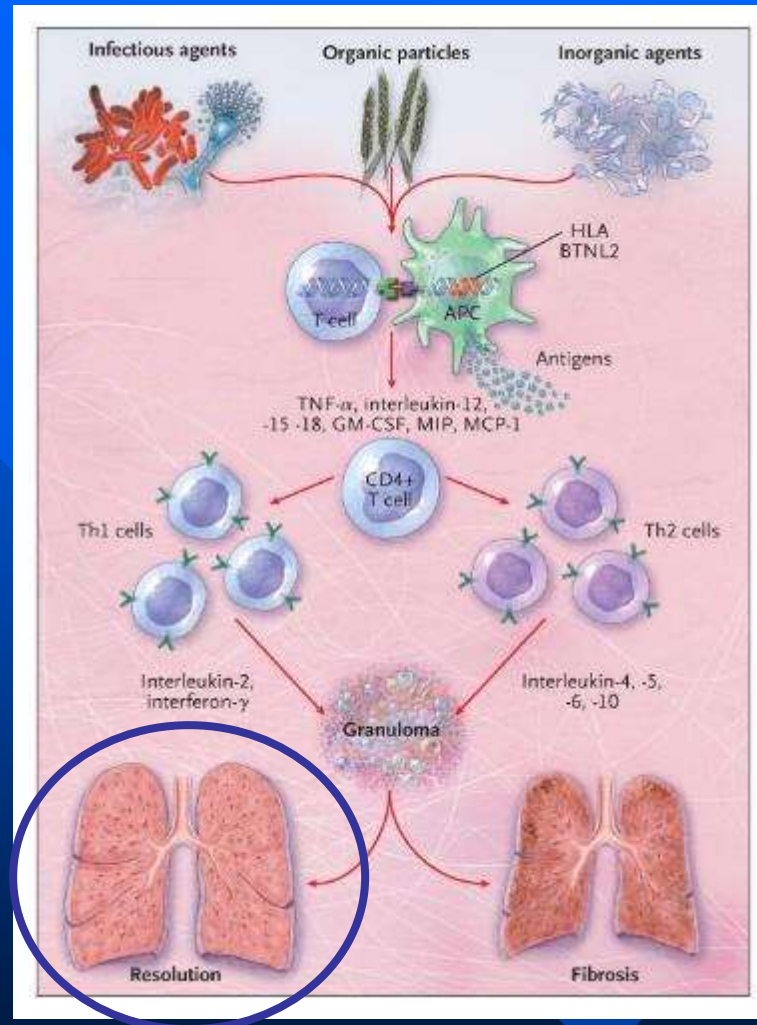




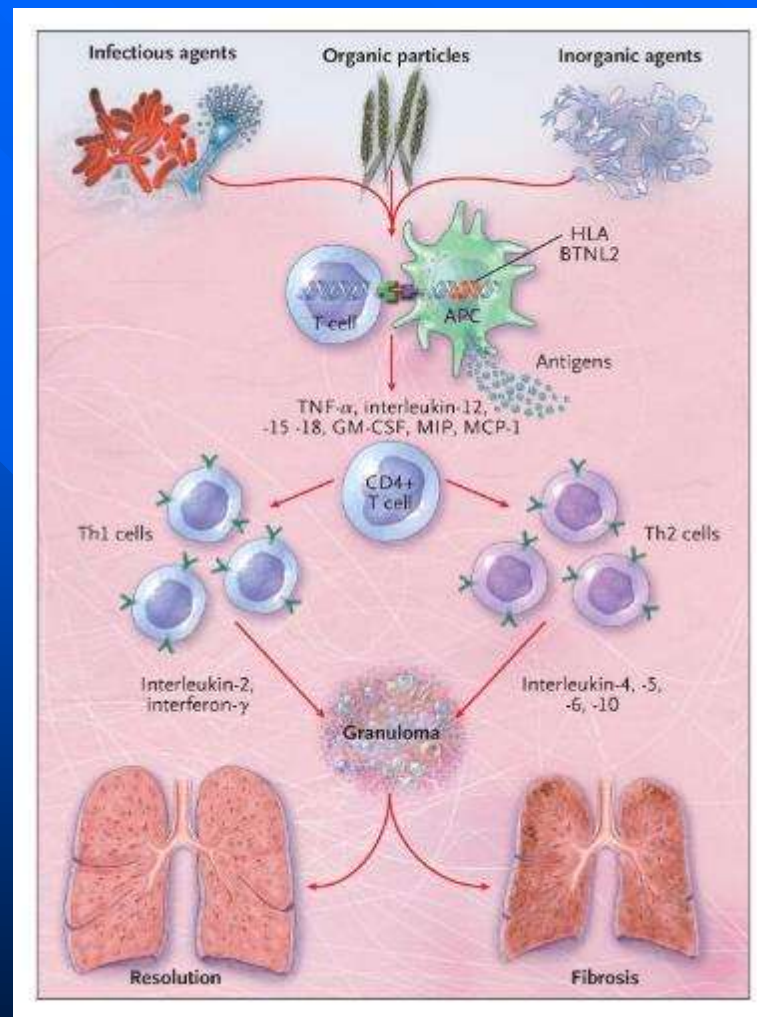
Hypothesized Immunopathogenesis of Sarcoidosis



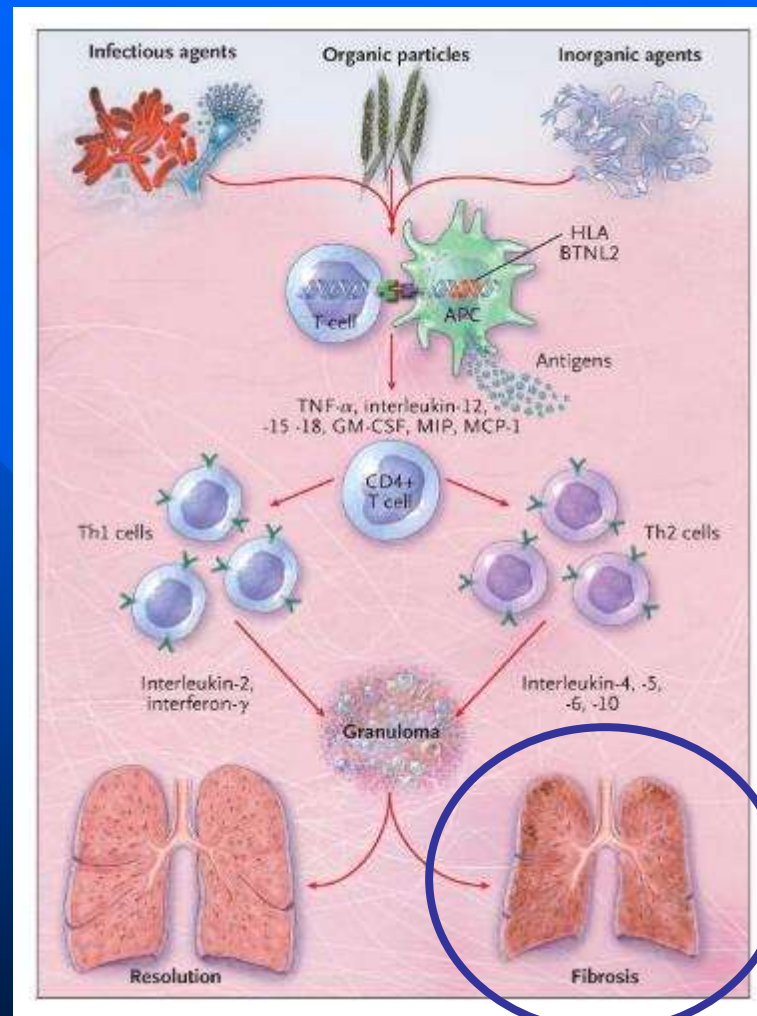
Hypothesized Immunopathogenesis of Sarcoidosis



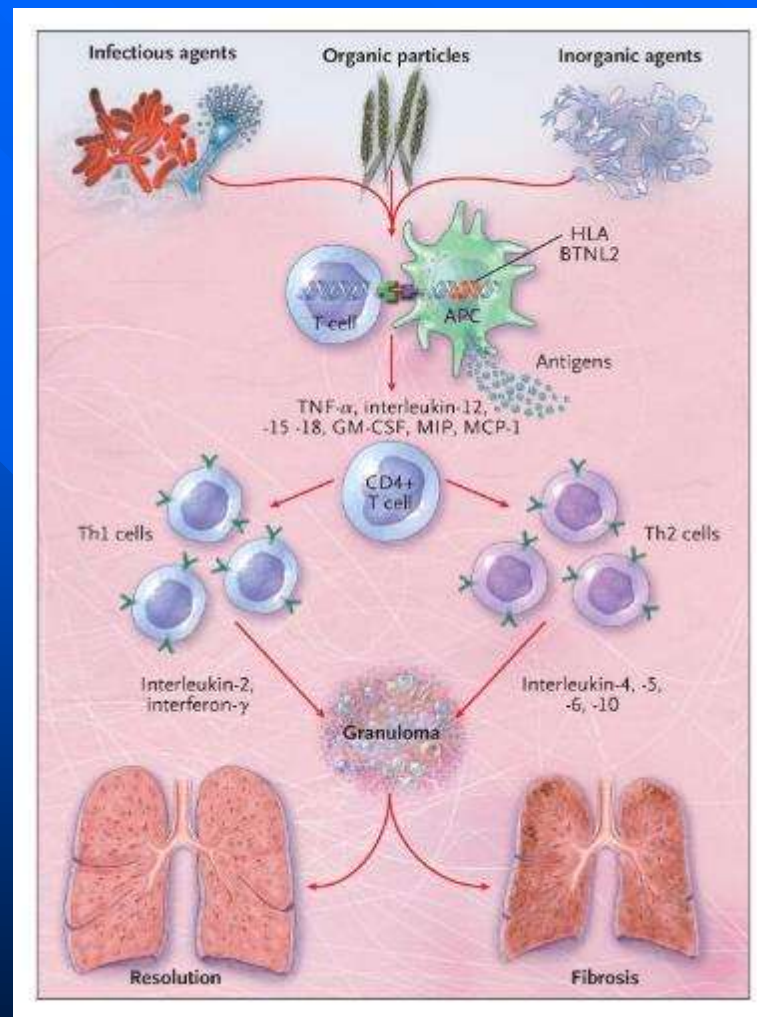
Hypothesized Immunopathogenesis of Sarcoidosis



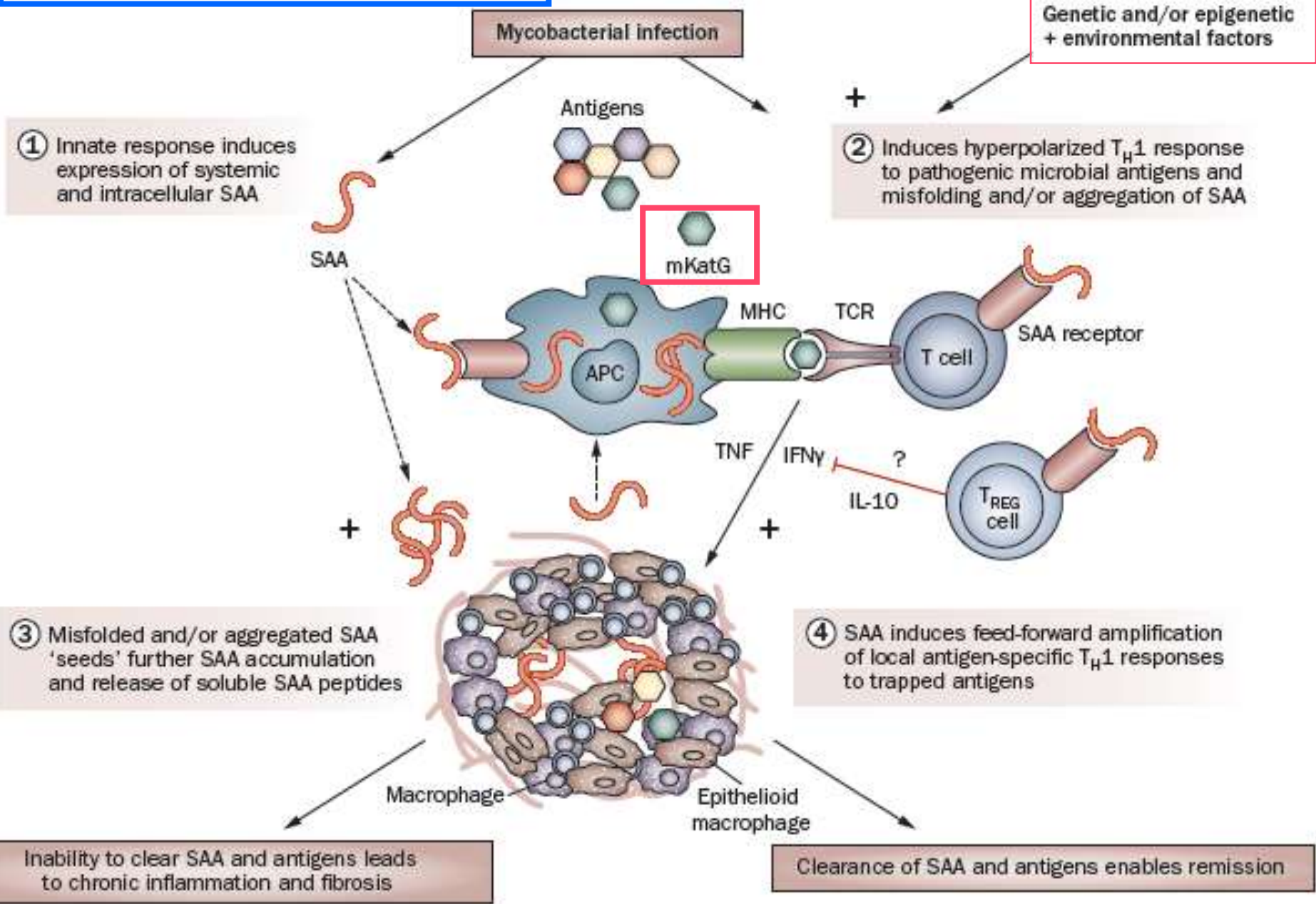
Hypothesized Immunopathogenesis of Sarcoidosis



Hypothesized Immunopathogenesis of Sarcoidosis



Serum amyloid A misfolding hypothesis



ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ

Συστηματική νόσος

Ο ασθενής με τη νόσο
«προσεγγίζει και προσεγγίζεται»
(από) γιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων

General practitioner

Fever, anorexia, weight loss, lymphadenopathy, parotid enlargement, acute arthritis, nasal stuffiness, hoarseness

Dermatologist

Erythema nodosum

Lupus pernio

Maculopapular rash, scars, keloids, nodules

Cardiologist

Dyspnea, cardiac failure, heart block

Arrhythmias, abnormal ECG

Sudden death

Chest physician

Dyspnea, cough, wheezing, abnormal chest X ray, cor pulmonale, lung function impairment

Radiologist

Abnormal chest X-ray, bilateral hilar lymphadenopathy, interstitial fibrosis, bone cysts

Rheumatologist

Arthritis

Bone cysts

Nephrologist

Renal failure

Urologist

Hypercalciuria

Ophthalmologist

Iritis, choroiditis, keratoconjunctivitis, glaucoma, cataract,
enlarged lacrimal glands, dry eye

Neurologist

Cranial nerve palsies, papilledema, meningitis, myopathy,
peripheral neuropathy, space occupying lesions

Endocrinologist

Diabetes insipidus

Hypercalcemia

Hyperthyroidism

Hepatologist

Liver granuloma

Portal hypertension

Abnormal liver function tests

Hematologist

Anemia

Leucopenia

Thrombocytopenia

Hypersplenism

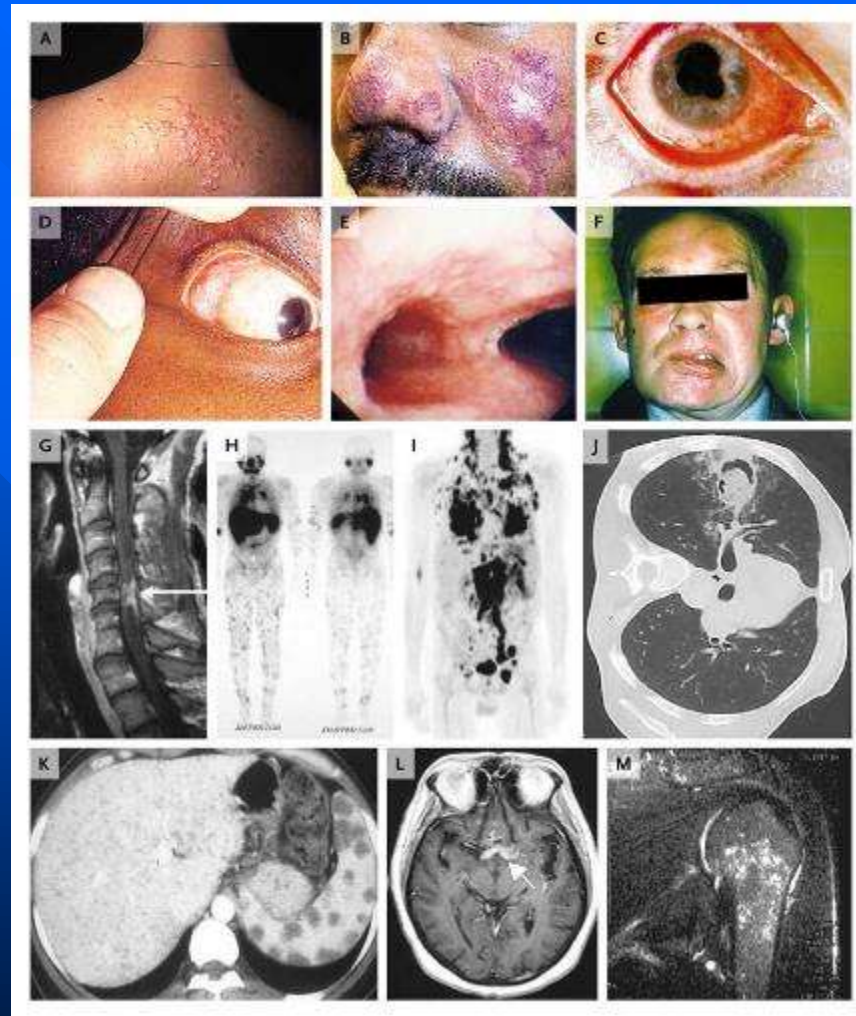
Otorhinolaryngologist

Parotid enlargement

Hoarseness

Nasal stuffiness

Clinical Features of Sarcoidosis.



Iannuzzi MC et al. N Engl J Med 2007;357:2153-2165.



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Συχνότητα προσβολής των διαφόρων οργάνων

- Πνεύμονες 90%
- Λεμφαδένες 75-90%
- Ήπαρ 60-90%
- Σπλήνας 50-60%
- Αρθρώσεις 25-50%
- Δέρμα 25%
- Οφθαλμοί 10-50%
- Ανώτερο αναπνευστικό σ. (5-10%)
- ΝΣ 5-15%
- Καρδιά 2-10% (κλινικά εμφανής)
- Παρωτίδες 10%
- Οστά 5%
- Λάρυγγας 5%
- Υπερασβεστιαμία 11% (2-63%)
- Νεφροί (σπάνια)
- Αιματολογικές διαταραχές
- Γαστρεντερικό σ. <1%
- Ενδοκρινείς αδένες (σπάνια)

Συχνότητα προσβολής των διαφόρων οργάνων

- Πνεύμονες 90%
- Λεμφαδένες 75-90%
- Ήπαρ 60-90%
- Σπλήνας 50-60%
- Αρθρώσεις 25-50%
- Δέρμα 25%
- Οφθαλμοί 10-50%
- Ανώτερο αναπνευστικό σ. (5-10%)
- ΝΣ 5-15%
- Καρδιά 2-10% (κλινικά εμφανής)
- Παρωτίδες 10%
- Οστά 5%
- Λάρυγγας 5%
- Υπερασβεστιαμία 11% (2-63%)
- Νεφροί (σπάνια)
- Αιματολογικές διαταραχές
- Γαστρεντερικό σ. <1%
- Ενδοκρινείς αδένες (σπάνια)

ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ

Συχνό πρόβλημα για το πνευμονολόγο

1. Η πλέον συνήθης διάχυτη πνευμονοπάθεια
2. Ο πνεύμονας και οι λεμφαδένες νοσούν πάντα
3. Η φτωχή πρόγνωση που παρατηρείται σε μειοψηφία ασθενών οφείλεται πρωταρχικά στη προοδευτικά εξελισσόμενη πορεία της πνευμονικής προσβολής

Πνευμονική προσβολή

- Δύσπνοια 50%
- Βήχας
- Θωρακικό άλγος
- Αιμόπτυση σπάνια

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)



Chest radiographic stages in sarcoidosis



stage I



stage II



stage III



stage IV

Chest radiographic stages in sarcoidosis



stage I



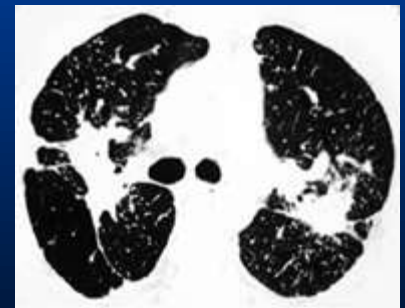
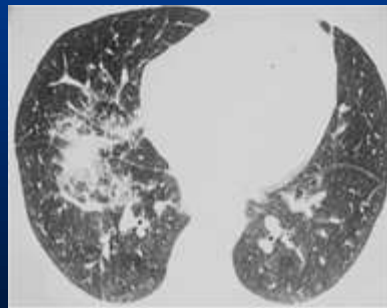
stage II



stage III



stage IV



Chest radiographic stages in sarcoidosis



stage I



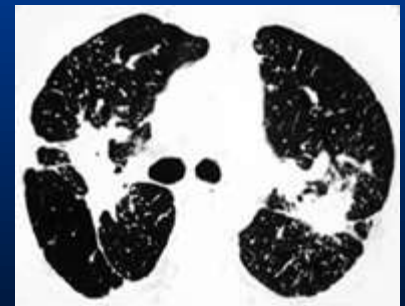
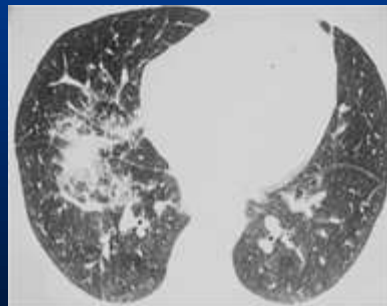
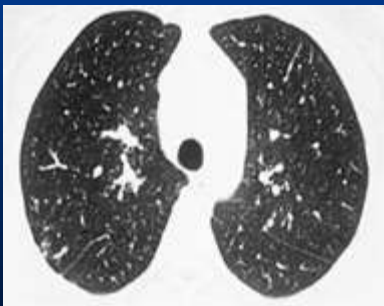
stage II



stage III



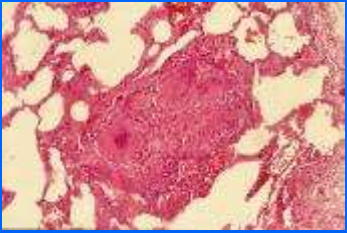
stage IV



ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ

Σταδιοποίηση (Ro θώρακος)

Στάδιο	Συχνότητα	Υποχώρηση
■ I	50%	55-90%
■ II	25%	40-70%
■ III	15%	10-40%
■ IV	5%	0%



Right Paratracheal (60-80%)

Large Nodules (<5%)



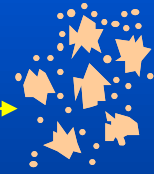
Cavitation (<5%)



Left Paratracheal (60-80%)

Left Hilum (70-90%)

Acinar (10-20%)

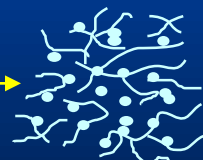


Right Hilum (70-90%)

Atelectasis (<1%)

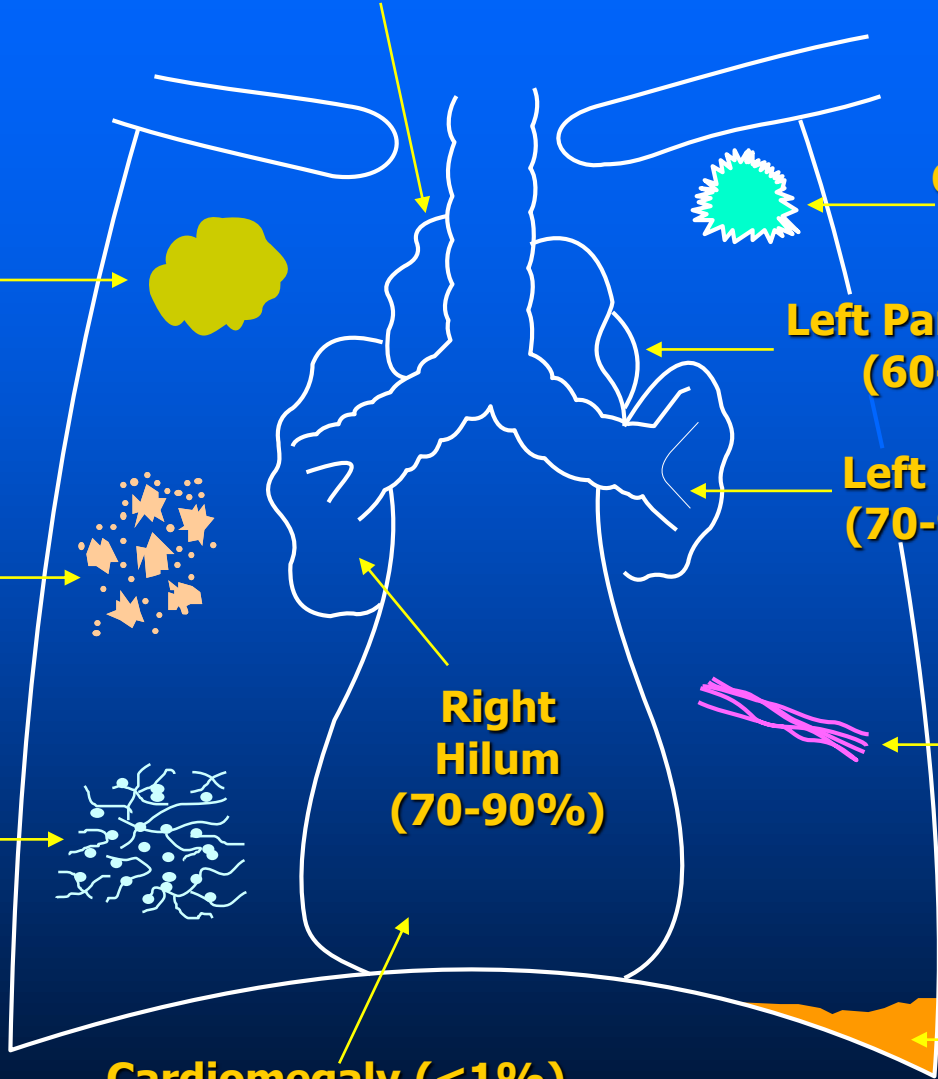


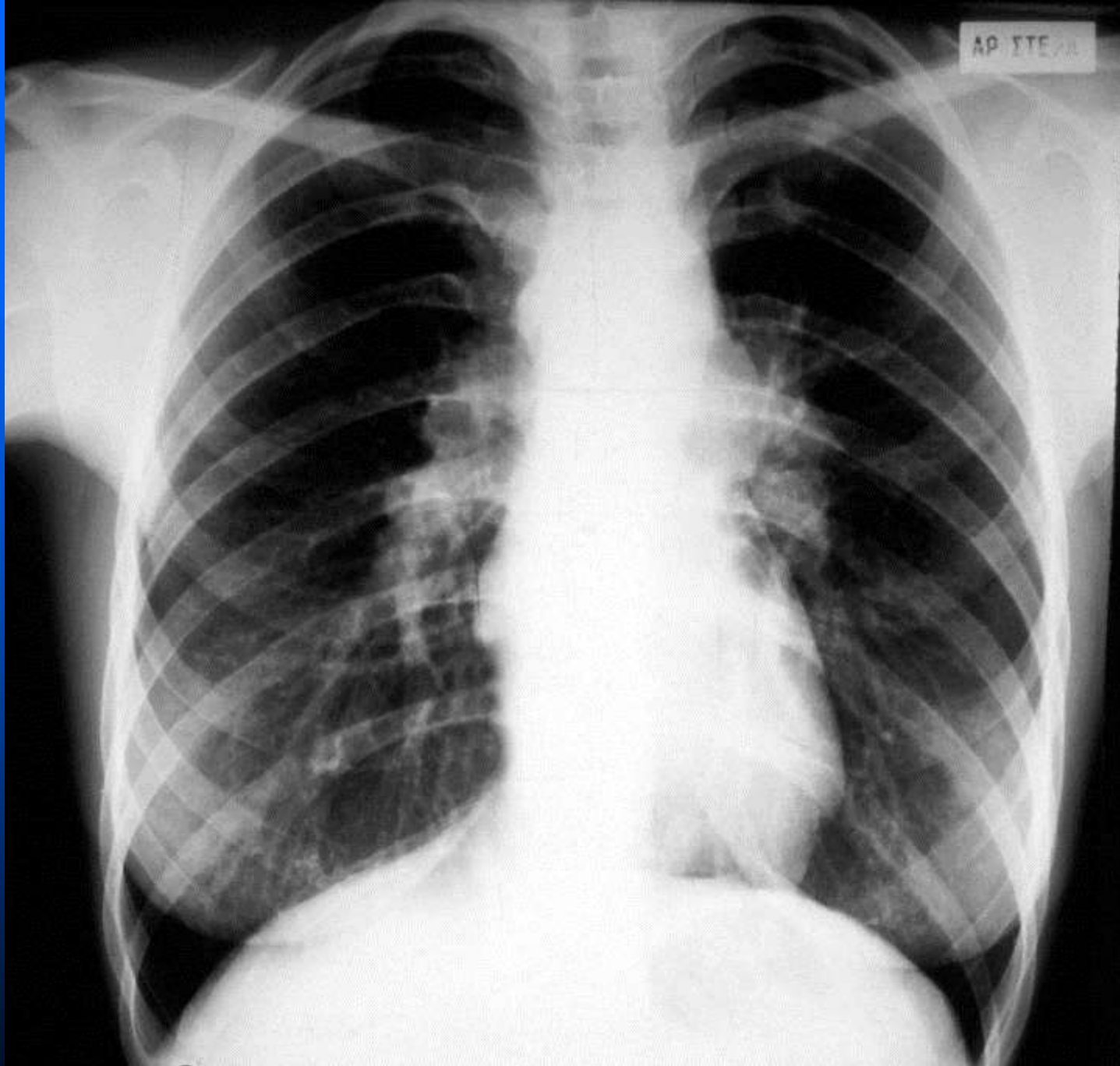
Reticulonodular (60-70%)

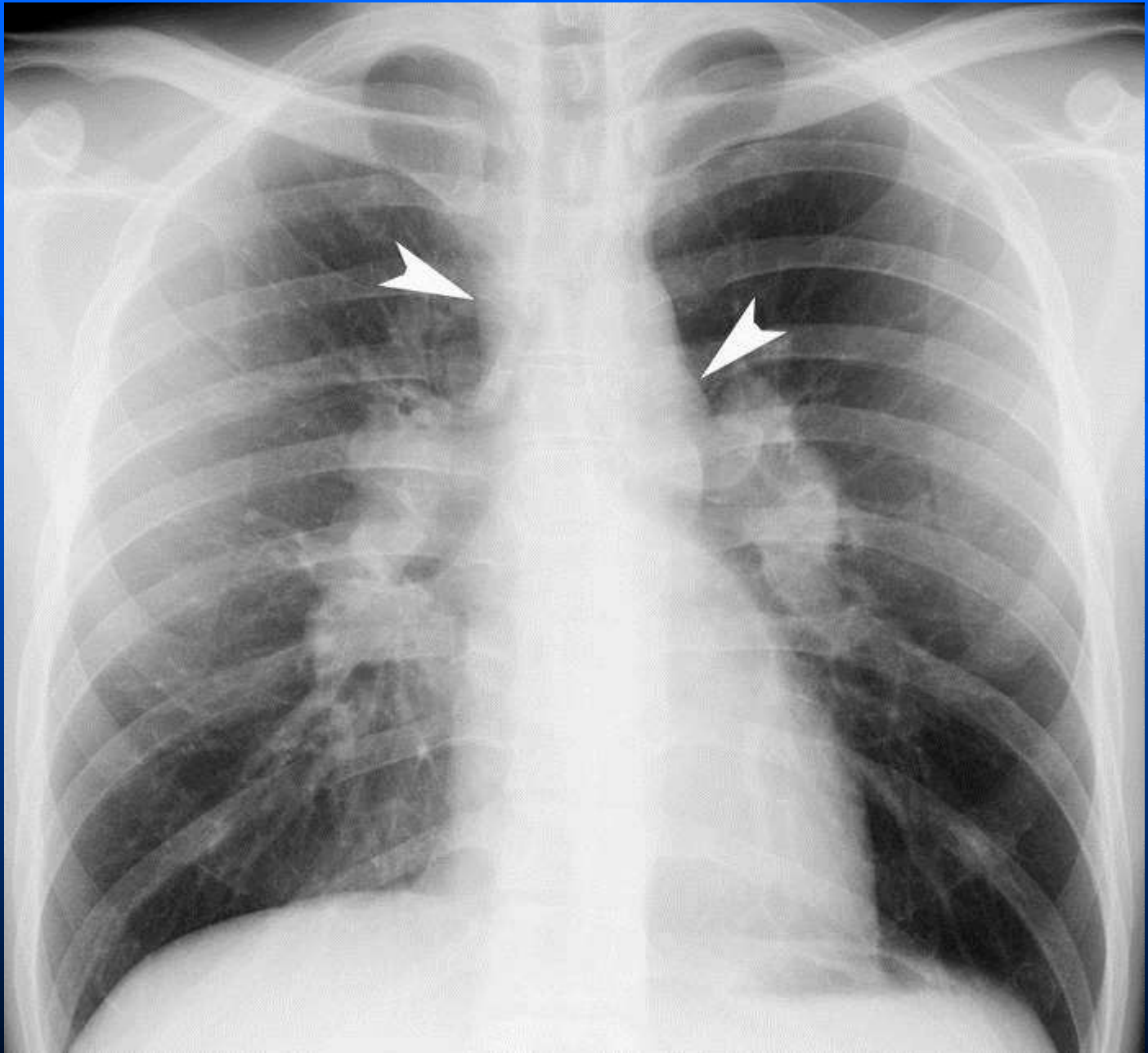


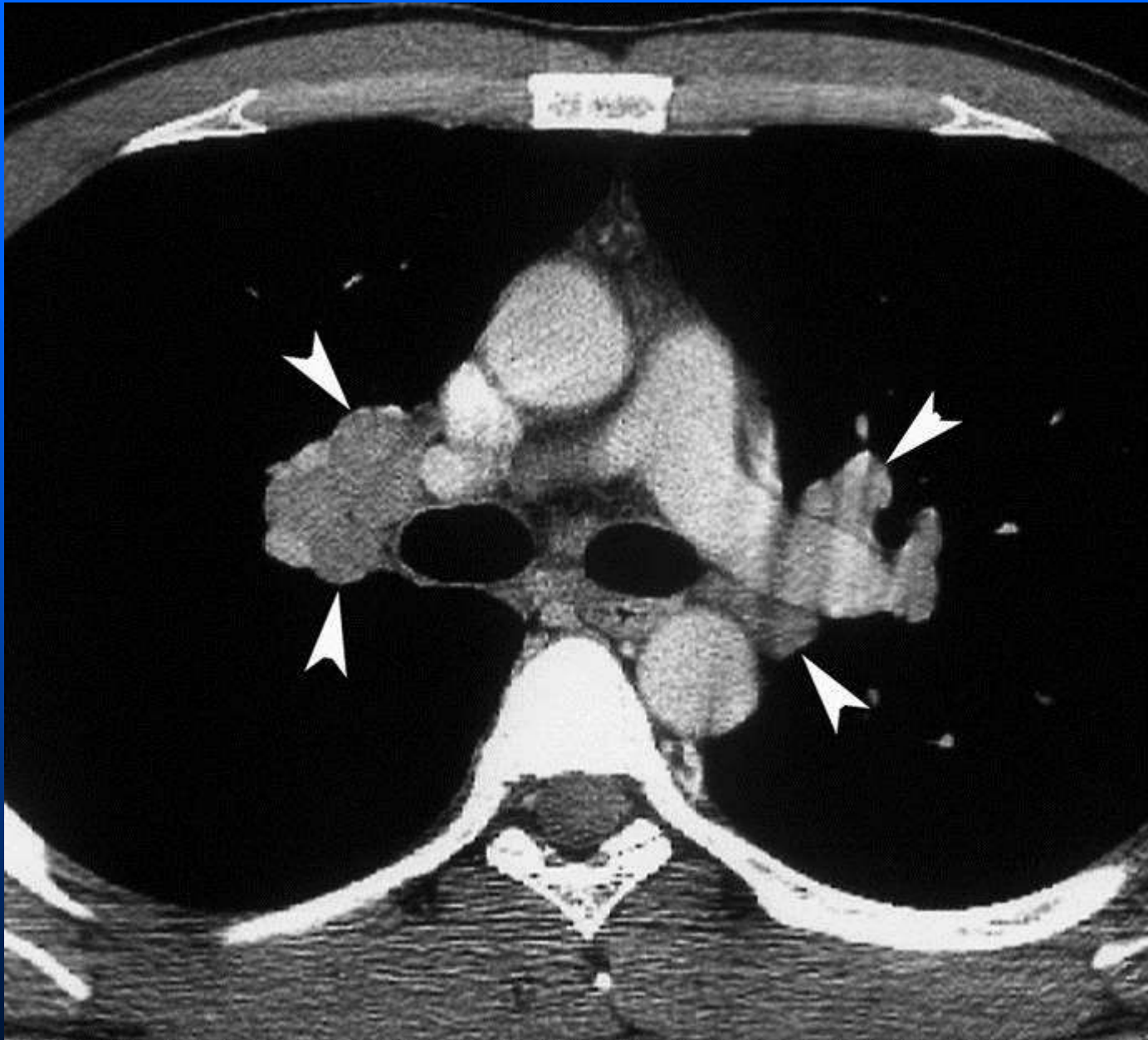
Cardiomegaly (<1%)

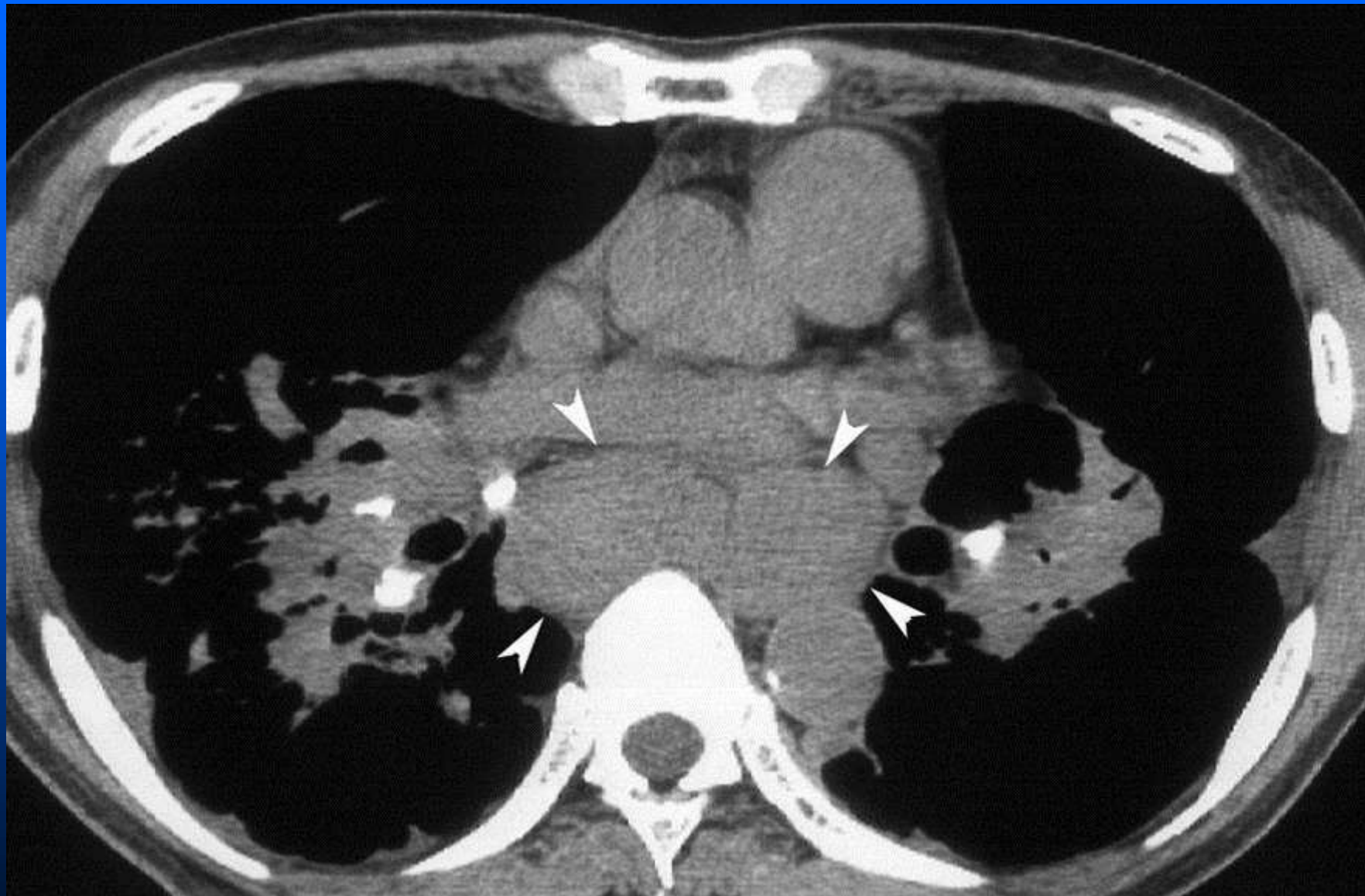
Pleural Effusion (<5%)

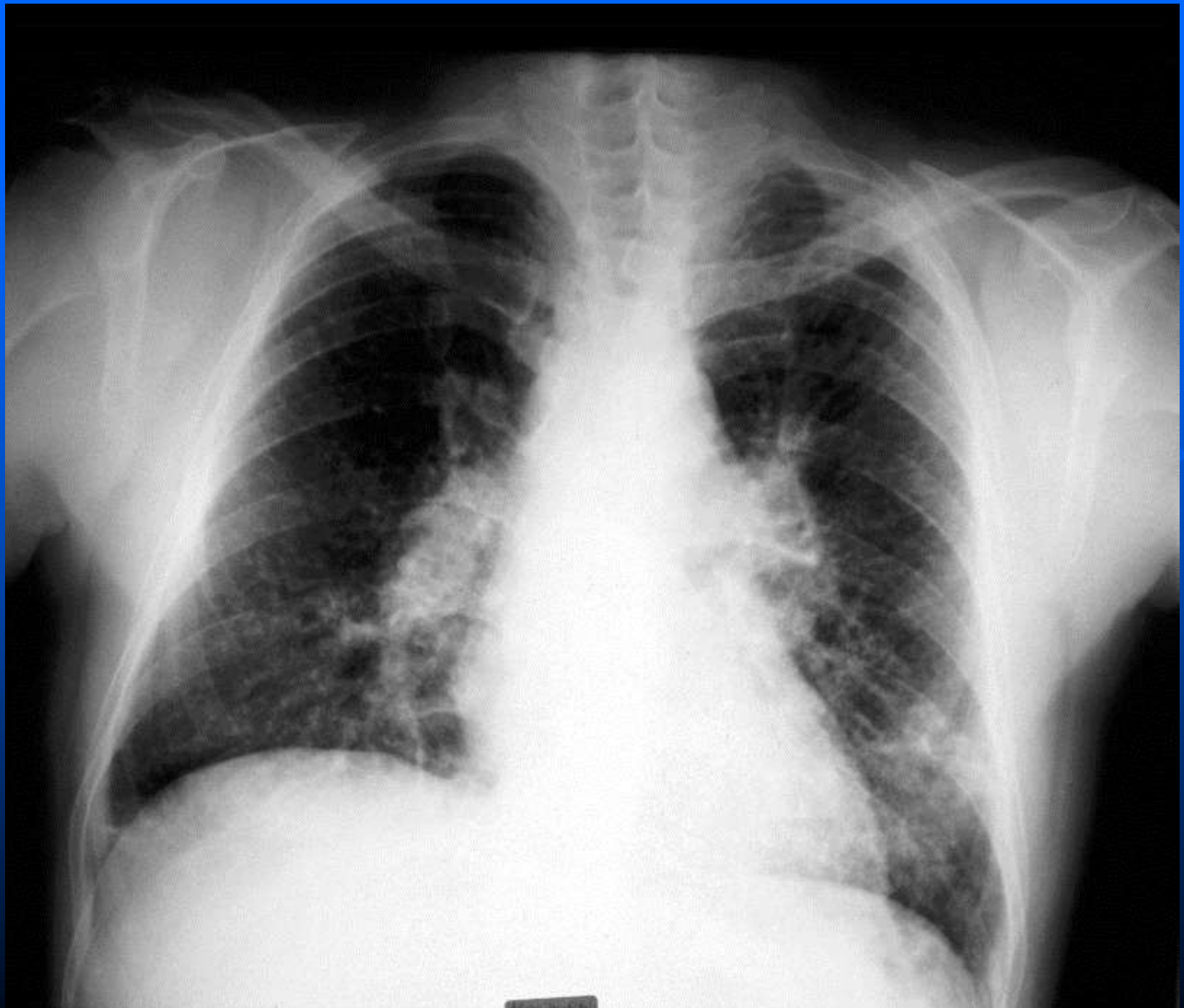


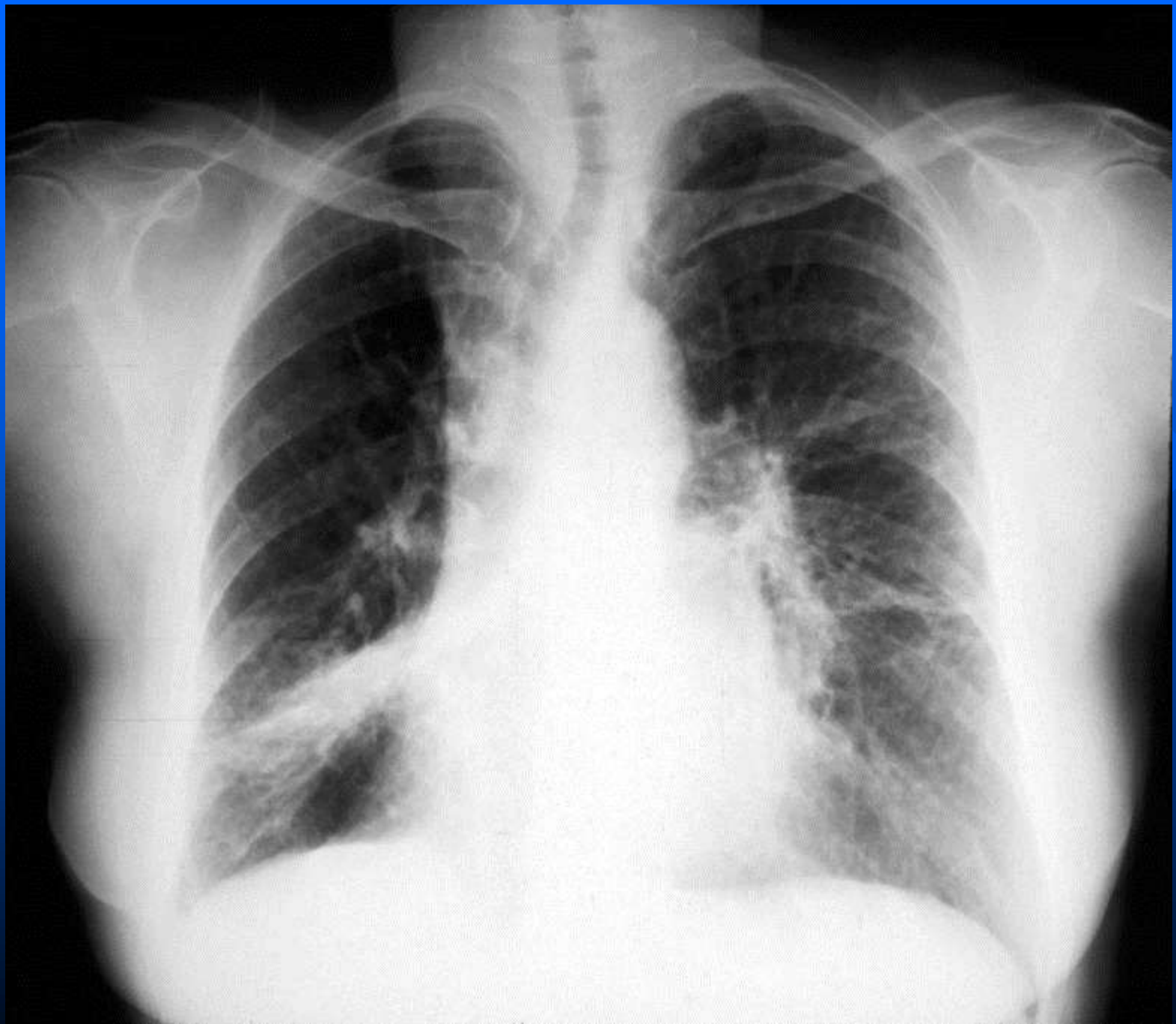












SIARAVA XANTHOULA

10600 0-K

GG1

06-DEC-90

FRONT

1 71

18:12:46

H/SP

DU0:158

SCAN 17



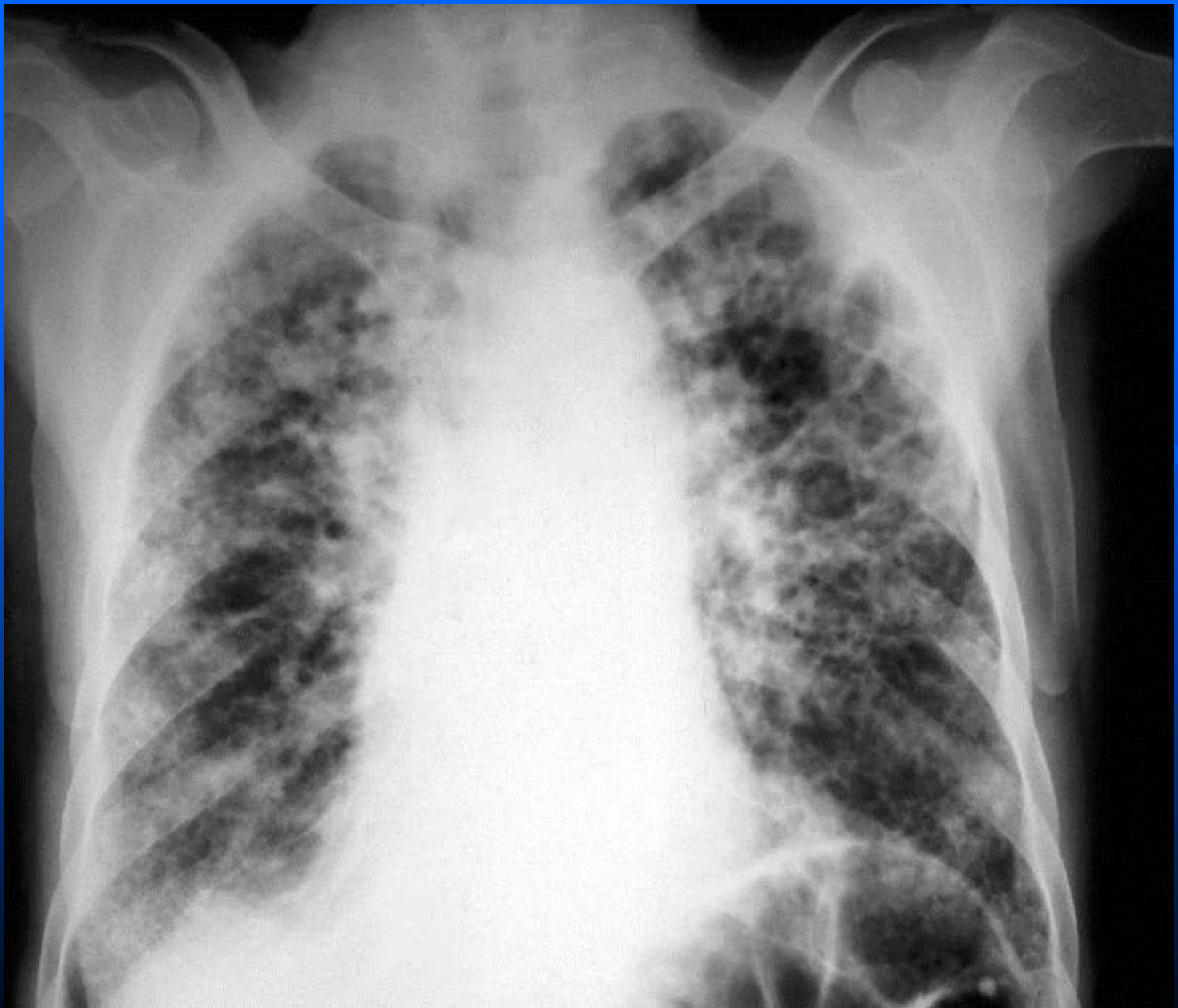
L
E
F
T

5 CM

TI 3
 KV 125
 AS .23
 SL 8
 GT 0
 TP 166

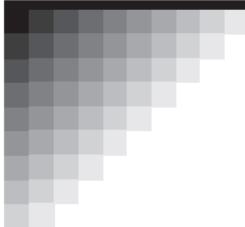
W 1258
 C -422

56 YRS









Pulmonary Sarcoidosis: Typical and Atypical Manifestations at High- Resolution CT with Pathologic Correlation¹

CME FEATURE

See www.rsna.org/education

*Eva Criado, MD • Marcelo Sánchez, MD • José Ramírez, MD, PhD
Pedro Arguis, MD • Teresa M. de Caralt, MD, PhD • Rosario J. Perea,
MD, PhD • Antonio Xaubet, MD, PhD*

October Special Issue 2010

Typical and Atypical Features of Pulmonary Sarcoidosis at High-Resolution CT

Typical features

- Lymphadenopathy: hilar, mediastinal (right paratracheal), bilateral, symmetric, and well defined
- Nodules: micronodules (2–4 mm in diameter; well defined, bilateral); macronodules (≥ 5 mm in diameter, coalescing)
- Lymphangitic spread: peribronchovascular, subpleural, interlobular septal
- Fibrotic changes: reticular opacities, architectural distortion, traction bronchiectasis, bronchiolectasis, volume loss
- Bilateral perihilar opacities
- Predominant upper- and middle-zone locations of parenchymal abnormalities

Atypical features

- Lymphadenopathy: unilateral, isolated, anterior and posterior mediastinal
- Airspace consolidation: masslike opacities, conglomerate masses, solitary pulmonary nodules, confluent alveolar opacities (alveolar sarcoid pattern)
- Ground-glass opacities
- Linear opacities: interlobular septal thickening, intralobular linear opacities
- Fibrocystic changes: cysts, bullae, blebs, emphysema, honeycomb-like opacities with upper- and middle-zone predominance
- Miliary opacities
- Airway involvement: mosaic attenuation pattern, tracheobronchial abnormalities, atelectasis
- Pleural disease: effusion, chylothorax, hemothorax, pneumothorax, pleural thickening, calcification
- Pleural plaquelike opacities
- Mycetoma, aspergilloma

Typical and Atypical Features of Pulmonary Sarcoidosis at High-Resolution CT

Typical features

- Lymphadenopathy: hilar, mediastinal (right paratracheal), bilateral, symmetric, and well defined
- Nodules: micronodules (2–4 mm in diameter; well defined, bilateral); macronodules (≥ 5 mm in diameter, coalescing)
- Lymphangitic spread: peribronchovascular, subpleural, interlobular septal
- Fibrotic changes: reticular opacities, architectural distortion, traction bronchiectasis, bronchiolectasis, volume loss
- Bilateral perihilar opacities
- Predominant upper- and middle-zone locations of parenchymal abnormalities

Atypical features

- Lymphadenopathy: unilateral, isolated, anterior and posterior mediastinal
- Airspace consolidation: masslike opacities, conglomerate masses, solitary pulmonary nodules, confluent alveolar opacities (alveolar sarcoid pattern)
- Ground-glass opacities
- Linear opacities: interlobular septal thickening, intralobular linear opacities
- Fibrocystic changes: cysts, bullae, blebs, emphysema, honeycomb-like opacities with upper- and middle-zone predominance
- Miliary opacities
- Airway involvement: mosaic attenuation pattern, tracheobronchial abnormalities, atelectasis
- Pleural disease: effusion, chylothorax, hemothorax, pneumothorax, pleural thickening, calcification
- Pleural plaquelike opacities
- Mycetoma, aspergilloma

Typical and Atypical Features of Pulmonary Sarcoidosis at High-Resolution CT

Typical features

Lymphadenopathy: hilar, mediastinal (right paratracheal), bilateral, symmetric, and well defined

Nodules: micronodules (2–4 mm in diameter; well defined, bilateral); macronodules (≥ 5 mm in diameter, coalescing)

Lymphangitic spread: peribronchovascular, subpleural, interlobular septal

Fibrotic changes: reticular opacities, architectural distortion, traction bronchiectasis, bronchiolectasis, volume loss

Bilateral perihilar opacities

Predominant upper- and middle-zone locations of parenchymal abnormalities

Atypical features

Lymphadenopathy: unilateral, isolated, anterior and posterior mediastinal

Airspace consolidation: masslike opacities, conglomerate masses, solitary pulmonary nodules, confluent alveolar opacities (alveolar sarcoid pattern)

Ground-glass opacities

Linear opacities: interlobular septal thickening, intralobular linear opacities

Fibrocystic changes: cysts, bullae, blebs, emphysema, honeycomb-like opacities with upper- and middle-zone predominance

Miliary opacities

Airway involvement: mosaic attenuation pattern, tracheobronchial abnormalities, atelectasis

Pleural disease: effusion, chylothorax, hemothorax, pneumothorax, pleural thickening, calcification

Pleural plaquelike opacities

Mycetoma, aspergilloma

Typical and Atypical Features of Pulmonary Sarcoidosis at High-Resolution CT

Typical features

Lymphadenopathy: hilar, mediastinal (right paratracheal), bilateral, symmetric, and well defined

Nodules: micronodules (2–4 mm in diameter; well defined, bilateral); macronodules (≥ 5 mm in diameter, coalescing)

Lymphangitic spread: peribronchovascular, subpleural, interlobular septal

Fibrotic changes: reticular opacities, architectural distortion, traction bronchiectasis, bronchiolectasis, volume loss

Bilateral perihilar opacities

Predominant upper- and middle-zone locations of parenchymal abnormalities

Atypical features

Lymphadenopathy: unilateral, isolated, anterior and posterior mediastinal

Airspace consolidation: masslike opacities, conglomerate masses, solitary pulmonary nodules, confluent alveolar opacities (alveolar sarcoid pattern)

Ground-glass opacities

Linear opacities: interlobular septal thickening, intralobular linear opacities

Fibrocystic changes: cysts, bullae, blebs, emphysema, honeycomb-like opacities with upper- and middle-zone predominance

Miliary opacities

Airway involvement: mosaic attenuation pattern, tracheobronchial abnormalities, atelectasis

Pleural disease: effusion, chylothorax, hemothorax, pneumothorax, pleural thickening, calcification

Pleural plaquelike opacities

Mycetoma, aspergilloma

Reversible and Irreversible Abnormalities of Pulmonary Sarcoidosis at High-Resolution CT

Reversible parenchymal abnormalities*

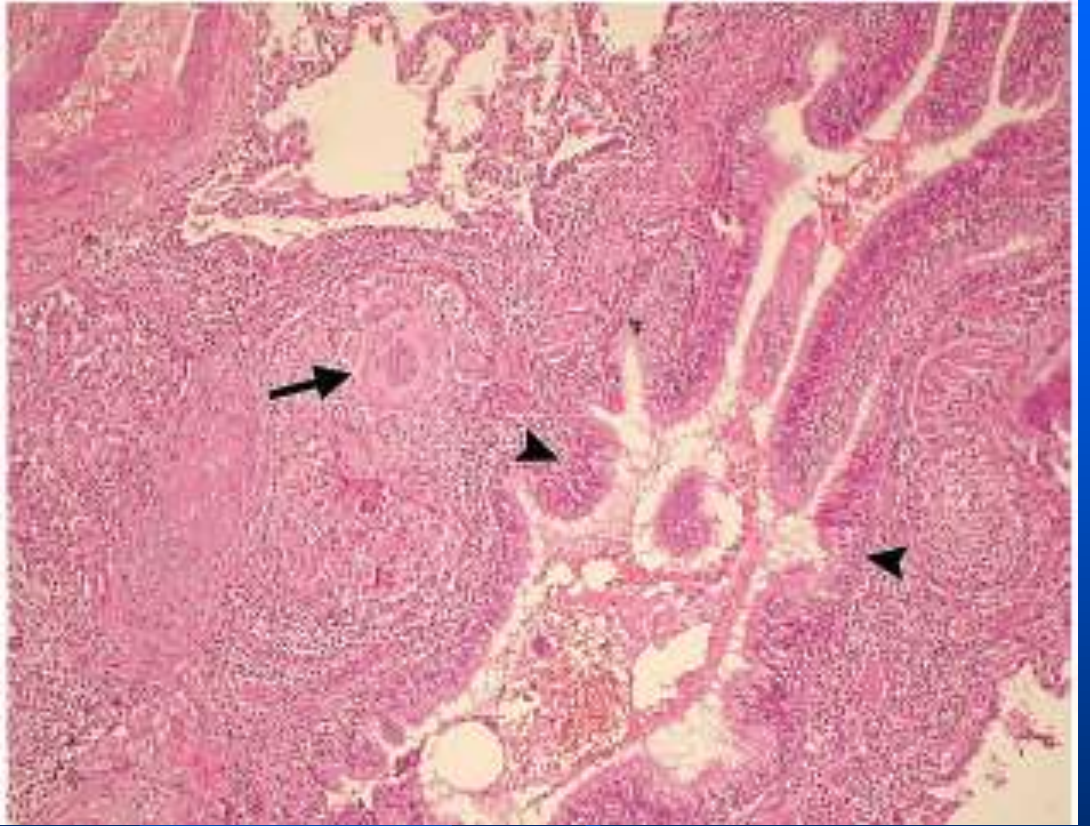
- Micronodules, macronodules
- Airspace consolidation: confluent alveolar opacities
- Ground-glass opacities
- Interlobular septal thickening
- Intralobular linear opacities

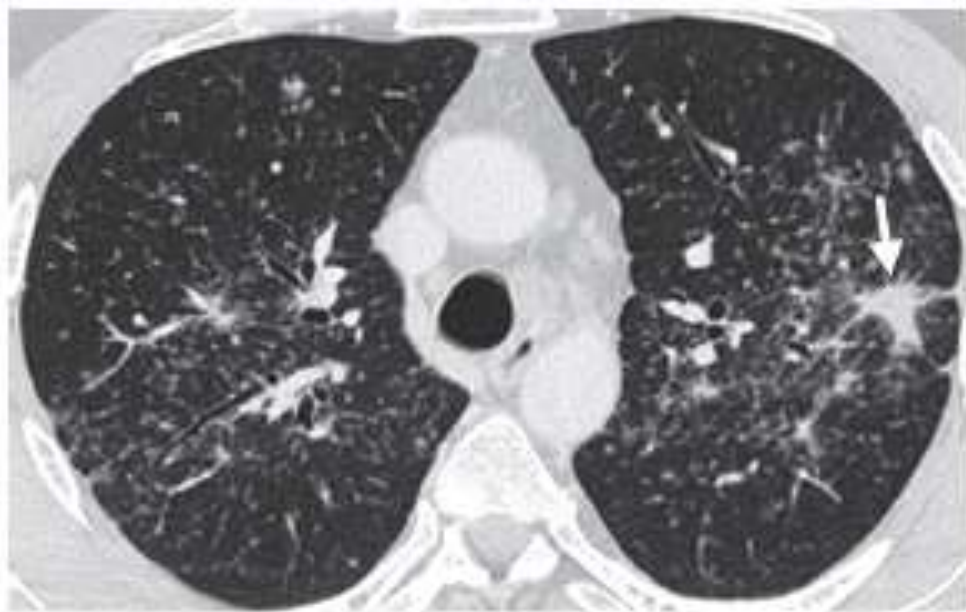
Irreversible parenchymal abnormalities†

- Honeycomb-like opacities, cysts, bullae, emphysema
- Architectural distortion
- Traction bronchiectasis, bronchiolectasis
- Volume loss in upper lobes, retraction of hila
- Mycetoma (in 10% of patients with end-stage sarcoidosis and a preexisting cavity)

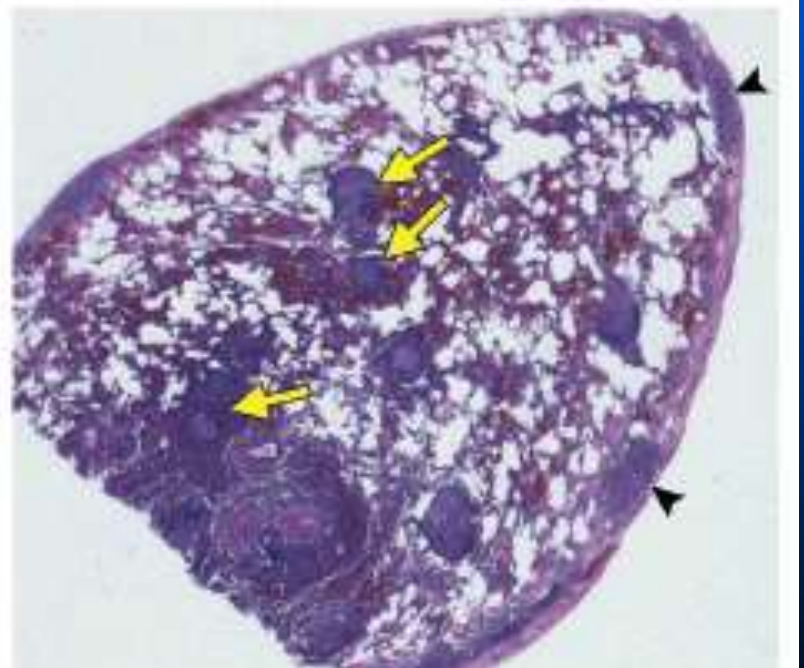
*These features are suggestive of granulomatous inflammation.

†These features are indicative of chronicity and fibrosis.



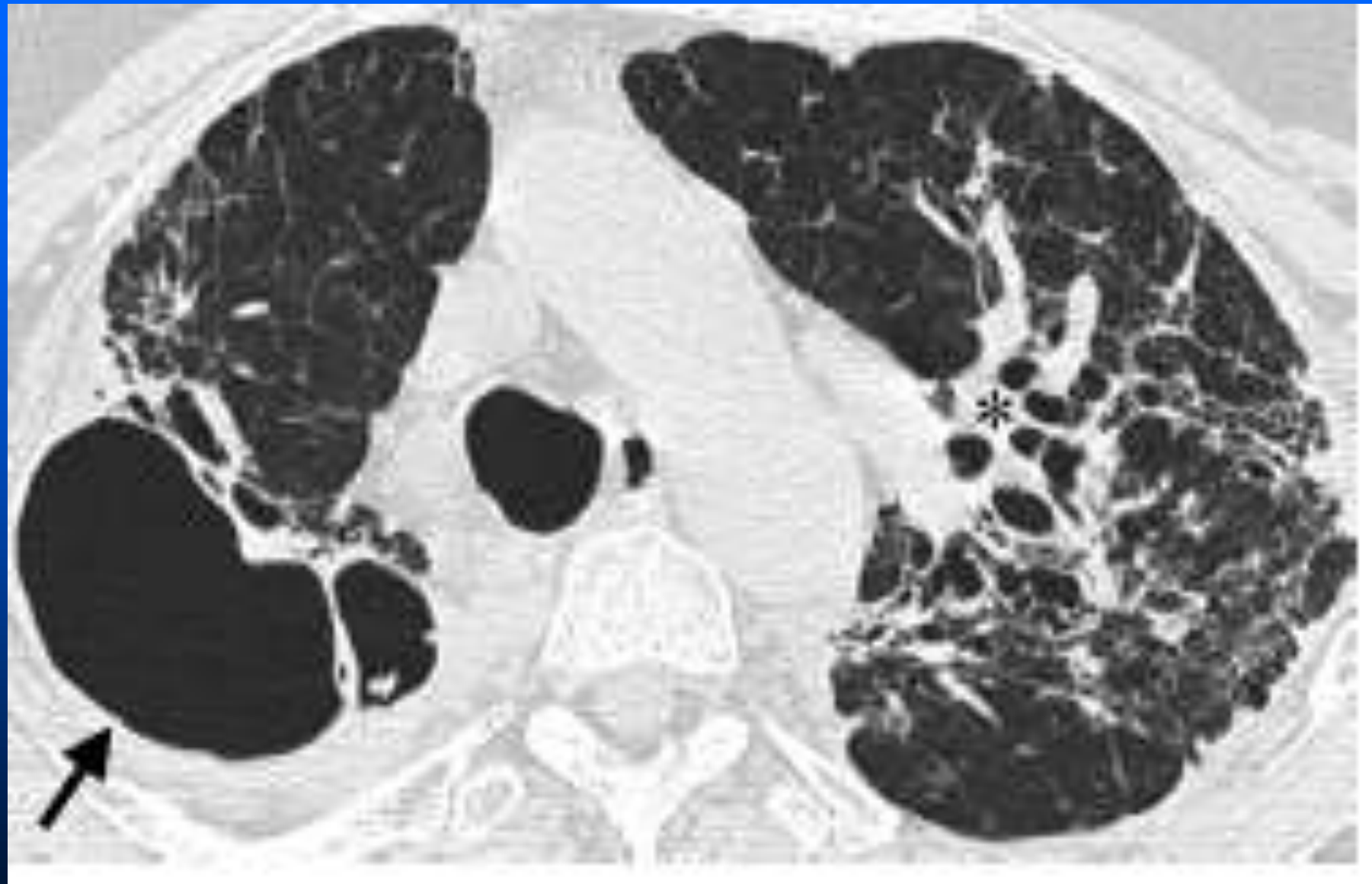


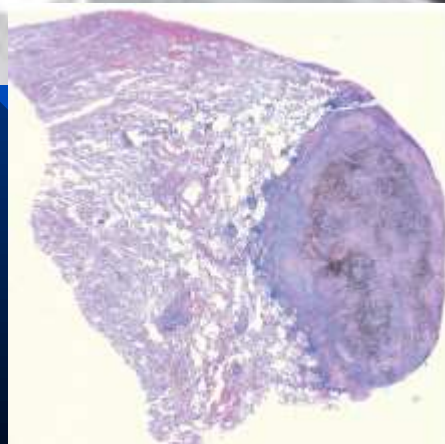
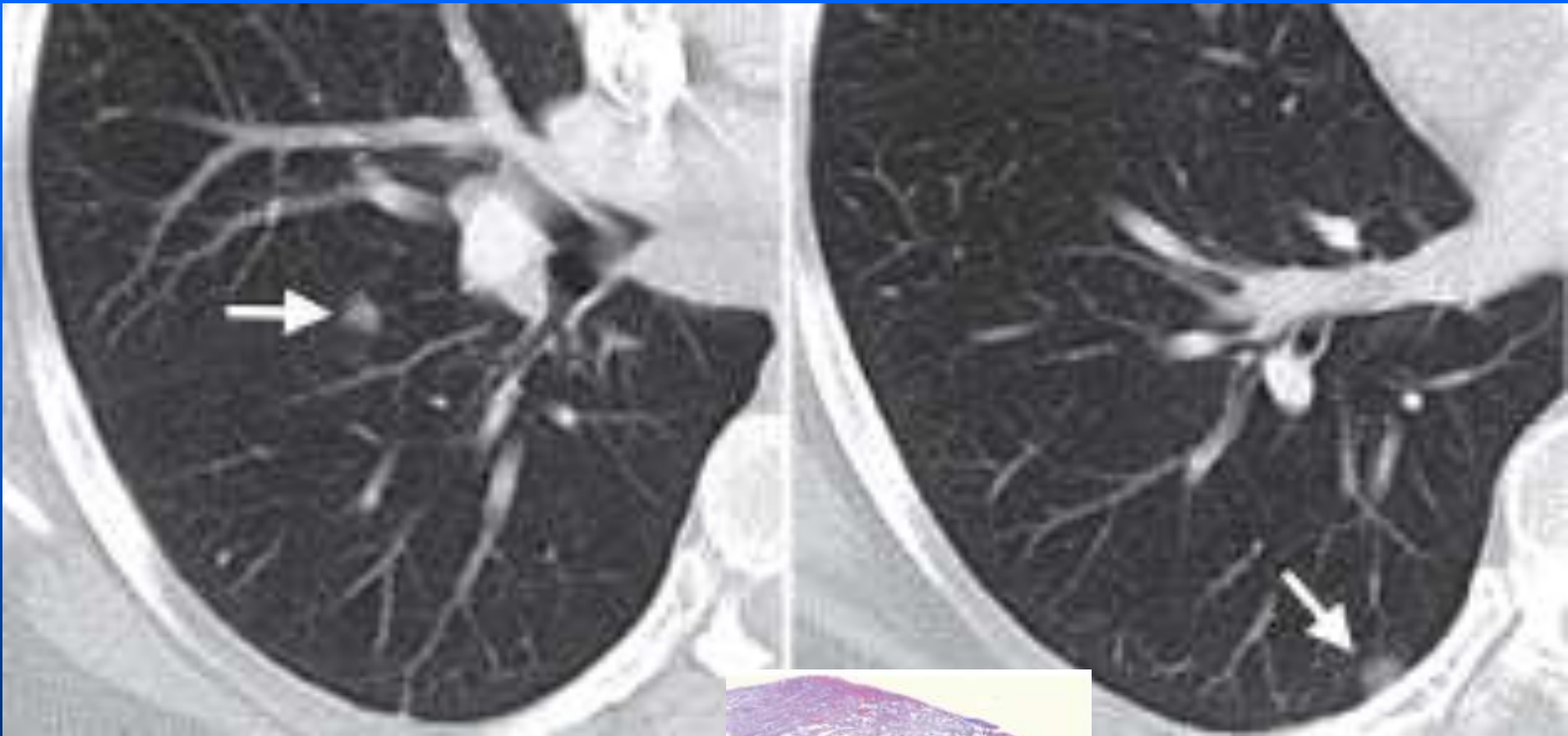
a.

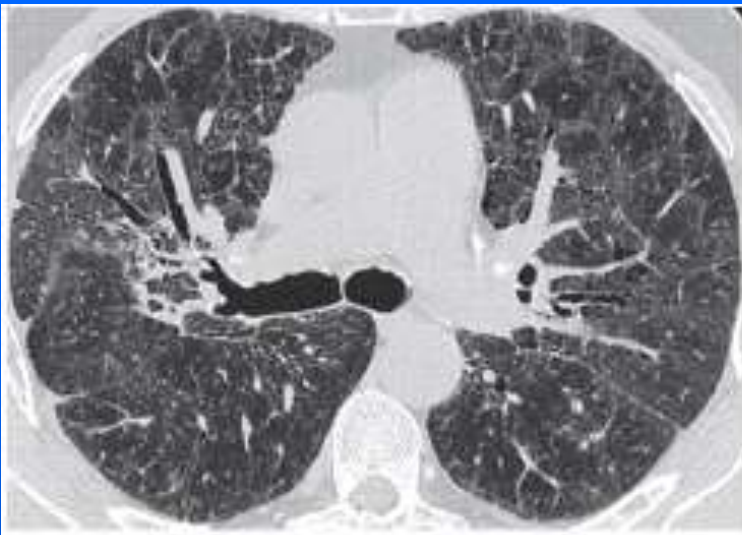




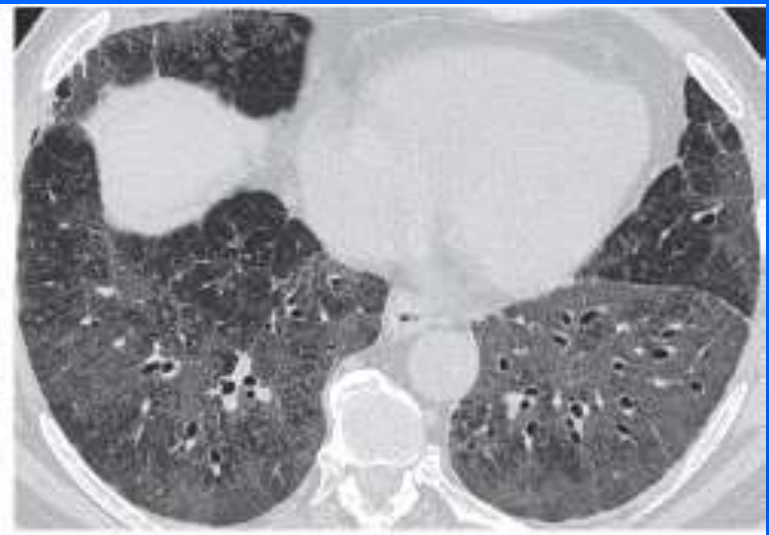




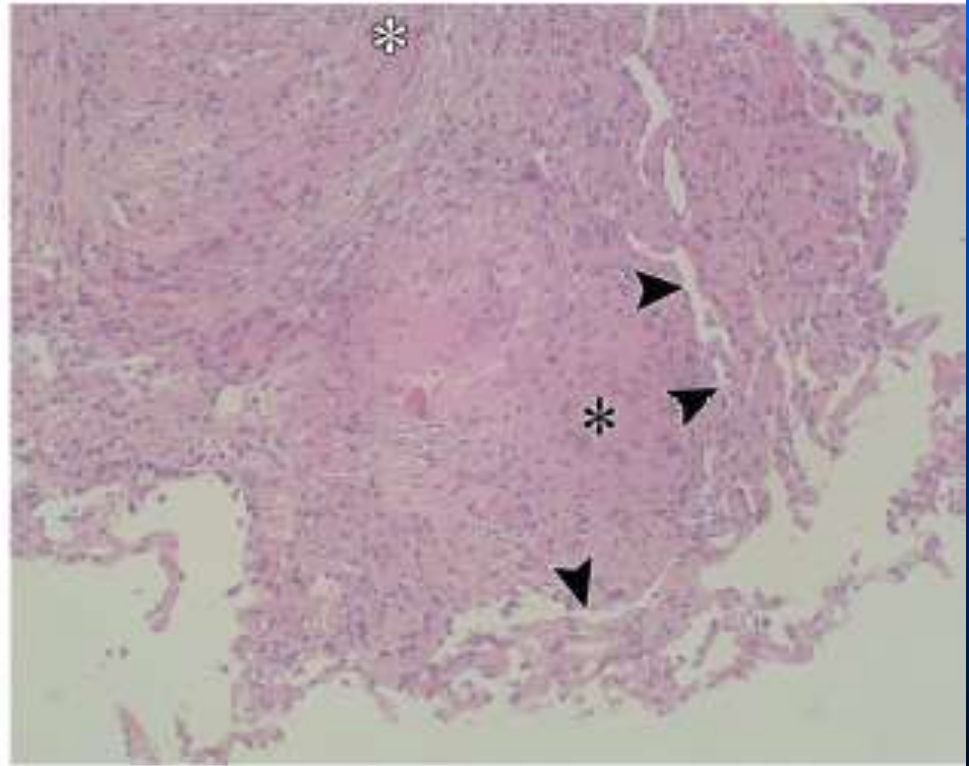




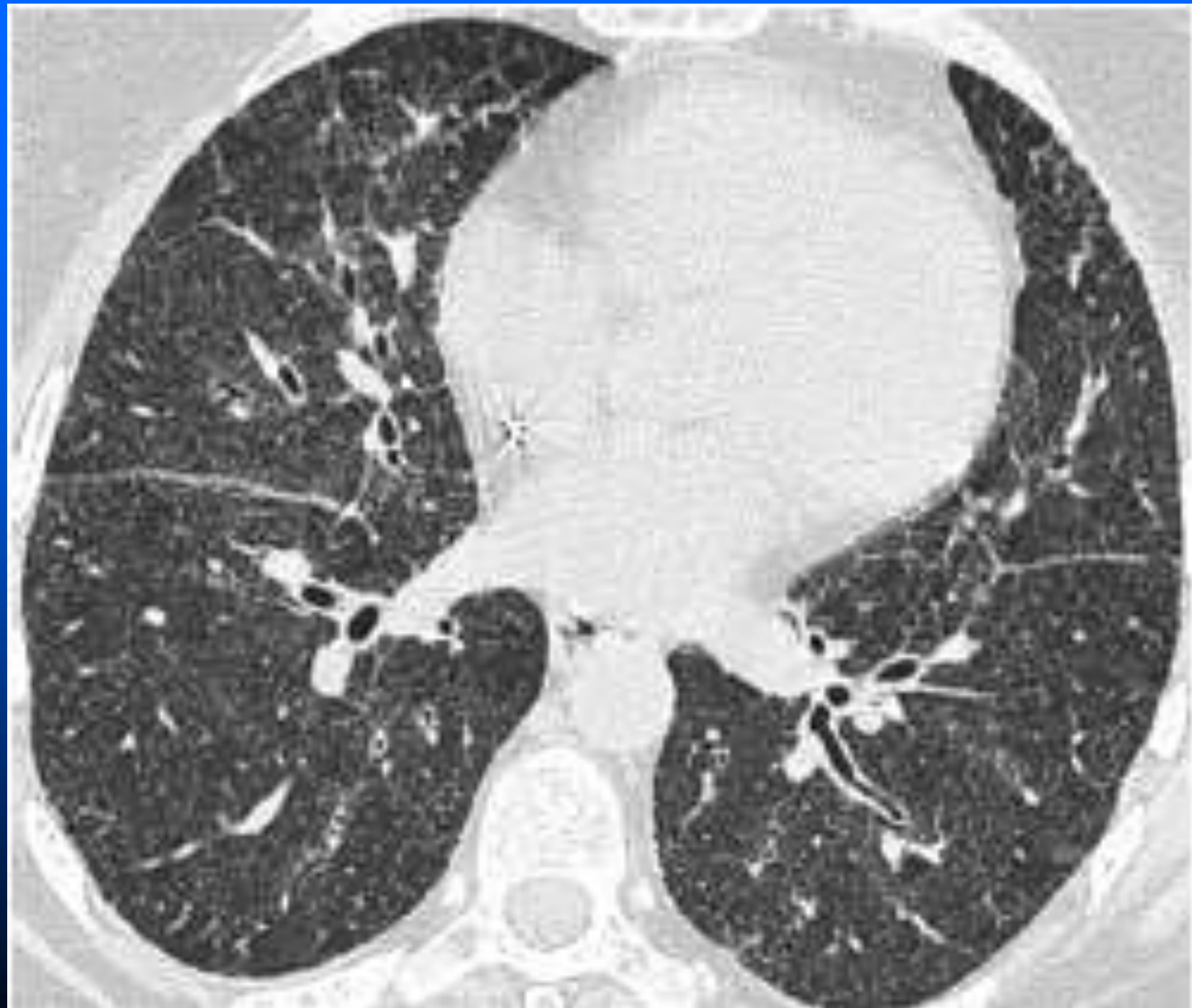
10.

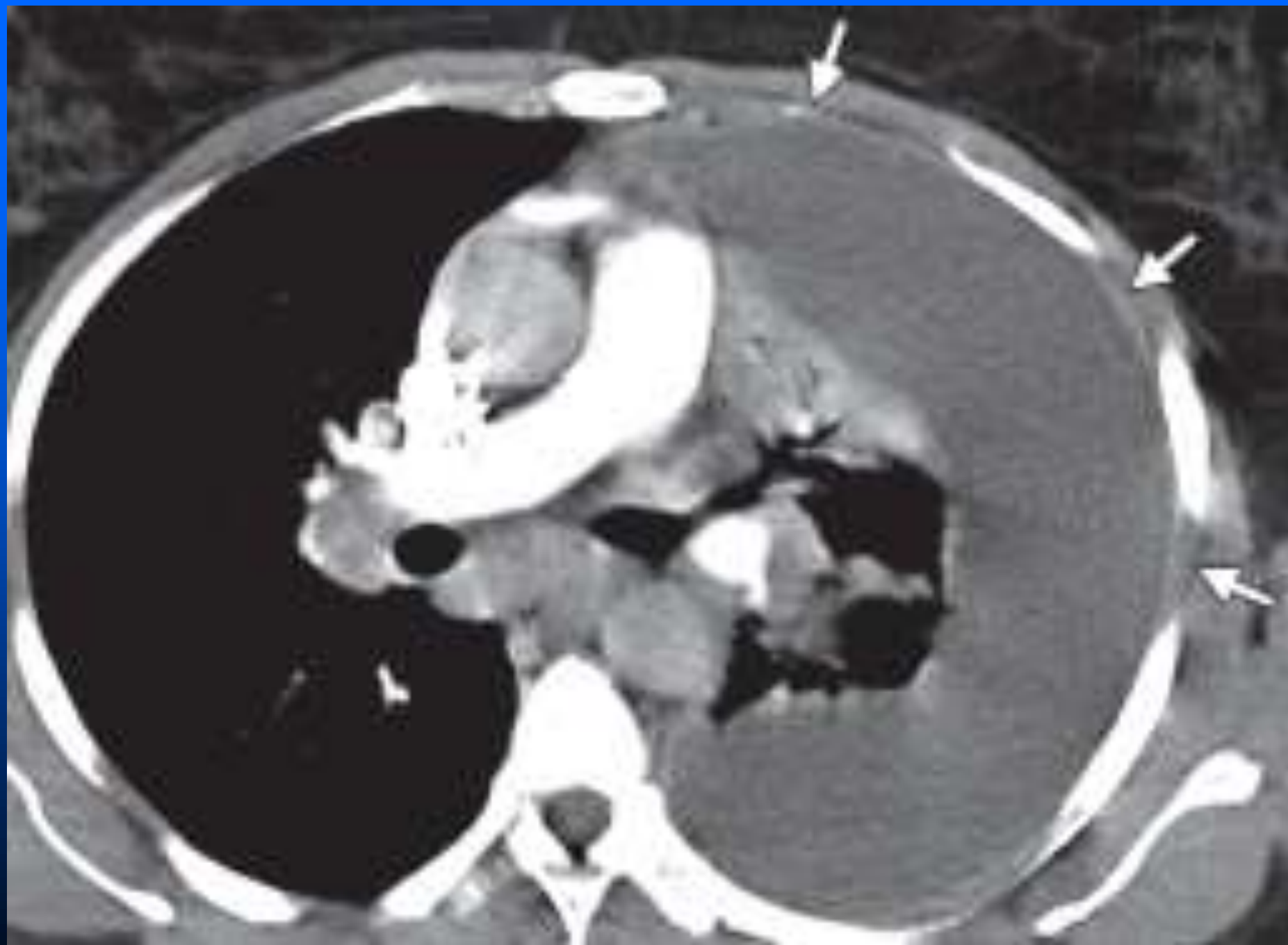


11a.









ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ

Αξονική τομογραφία



ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ

Αξονική τομογραφία

1. Άτυπα κλινικά ή ακτινολογικά ευρήματα
2. Ανίχνευση νόσου επί εδάφους φυσιολογικής Ro θώρακος
3. Ανίχνευση επιπλοκών (βρογχιεκτασίες, ίνωση, εμφύσημα, ασπεργίλλωμα)
4. Λοίμωξη ή νεοπλασία

ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ

Αξονική τομογραφία

1. Άτυπα κλινικά ή ακτινολογικά ευρήματα
2. Ανίχνευση νόσου επί εδάφους φυσιολογικής Ro θώρακος
3. Ανίχνευση επιπλοκών (βρογχιεκτασίες, ίνωση, εμφύσημα, ασπεργίλλωμα)
4. Λοίμωξη ή νεοπλασία

ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ

Αξονική τομογραφία

1. Άτυπα κλινικά ή ακτινολογικά ευρήματα
2. Ανίχνευση νόσου επί εδάφους φυσιολογικής Ro θώρακος
3. Ανίχνευση επιπλοκών (βρογχιεκτασίες, ίνωση, εμφύσημα, ασπεργίλλωμα)
4. Λοίμωξη ή νεοπλασία

ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ

Αξονική τομογραφία

1. Άτυπα κλινικά ή ακτινολογικά ευρήματα
2. Ανίχνευση νόσου επί εδάφους φυσιολογικής Ro θώρακος
3. Ανίχνευση επιπλοκών (βρογχιεκτασίες, ίνωση, εμφύσημα, ασπεργίλλωμα)
4. Λοίμωξη ή νεοπλασία

Serum angiotensin-converting enzyme (SACE)

Serum angiotensin-converting enzyme (SACE)

Elevated serum ACE for the diagnosis of sarcoidosis

- sensitivity 57%
- specificity 90%
- positive predictive value 90%, but
- negative predictive value only 60%

May be used as supportive evidence for or against the diagnosis of sarcoidosis; however, it should not be used in isolation to secure or exclude the diagnosis

Απεικονιστικός έλεγχος



Απεικονιστικός έλεγχος



Απεικονιστικός έλεγχος

Σπινθηρογράφημα με γάλλιο

- Το ^{67}Ga προσλαμβάνεται από τα μακροφάγα
- Καθήλωση πνεύμονες, λεμφαδένες, προσβεβλημένα όργανα
- Lamda sign πυλαίοι και παρατραχειακοί λεμφαδένες
- Panda sign, δακρυϊκοί και παρωτιδικοί αδένες



MRI (καρδιά, ΚΝΣ)

^{18}F FDG-PET (ενεργότητα νόσου, εντοπισμός θέσης βιοψίας)



Απεικονιστικός έλεγχος

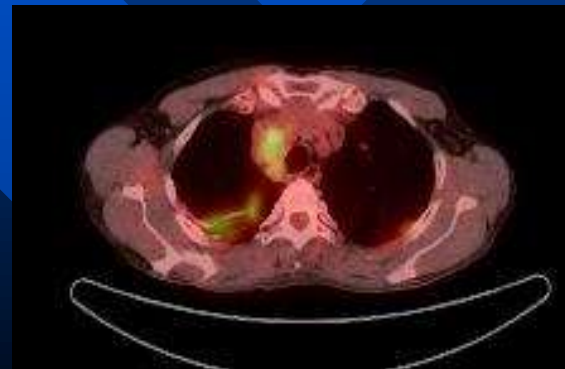
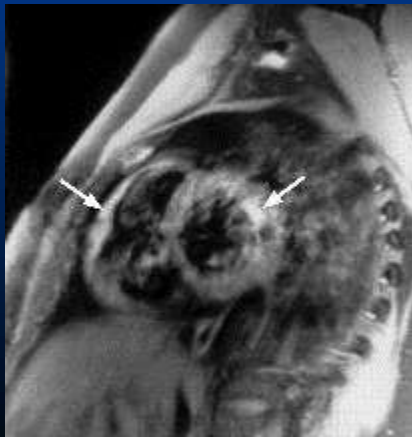
Σπινθηρογράφημα με γάλλιο

- Το ^{67}Ga προσλαμβάνεται από τα μακροφάγα
- Καθήλωση πνεύμονες, λεμφαδένες, προσβεβλημένα όργανα
- Lambda sign πυλαίοι και παρατραχειακοί λεμφαδένες
- Panda sign, δακρυϊκοί και παρωτιδικοί αδένες



MRI (καρδιά, ΚΝΣ)

^{18}F FDG-PET (ενεργότητα νόσου, εντοπισμός θέσης βιοψίας)



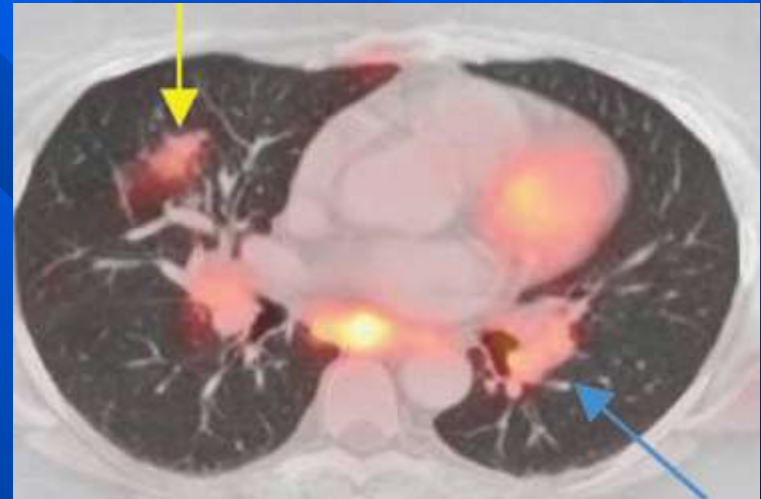
¹⁸FDG-PET (18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography)

- Positive activity in areas with active granulomatous inflammation
- Expensive
- Positive result maybe the result of malignancy or an alternative inflammatory condition
- Useful in the diagnosis of sarcoidosis by identifying potential diagnostic biopsy sites
- Significant clinical role is in the diagnosis of cardiac sarcoidosis
- Can be performed in a patient with a pacemaker or defibrillator



Advances in Imaging - PET

- PET sensitive assesment of inflammatory activity
- Not indicated standard work -up
- Added value:
 - cardiac sarcoidosis
 - unexplained symptoms
 - identify biopsy site outside the thorax



Βρογχοσκόπηση

- BAL
- TBNA
- Βιοψία

Κοκκιώματα στο 30% των περιπτώσεων με φυσιολογικό βλεννογόνο

- Διαβρογχική βιοψία

Θετική στο 60-80%

- EBUS-TBNA

BAL Profile in Sarcoidosis

- Lymphocytes ↑ in 90% of patients
- Clinically active disease:
Lymphocytes range 20~80%, mean ~40%
- Clinically inactive disease:
Lymphocytes lower, mean ~30%, but broad overlap
- Neutrophils may be increased in late or advanced disease

BAL in Sarcoidosis

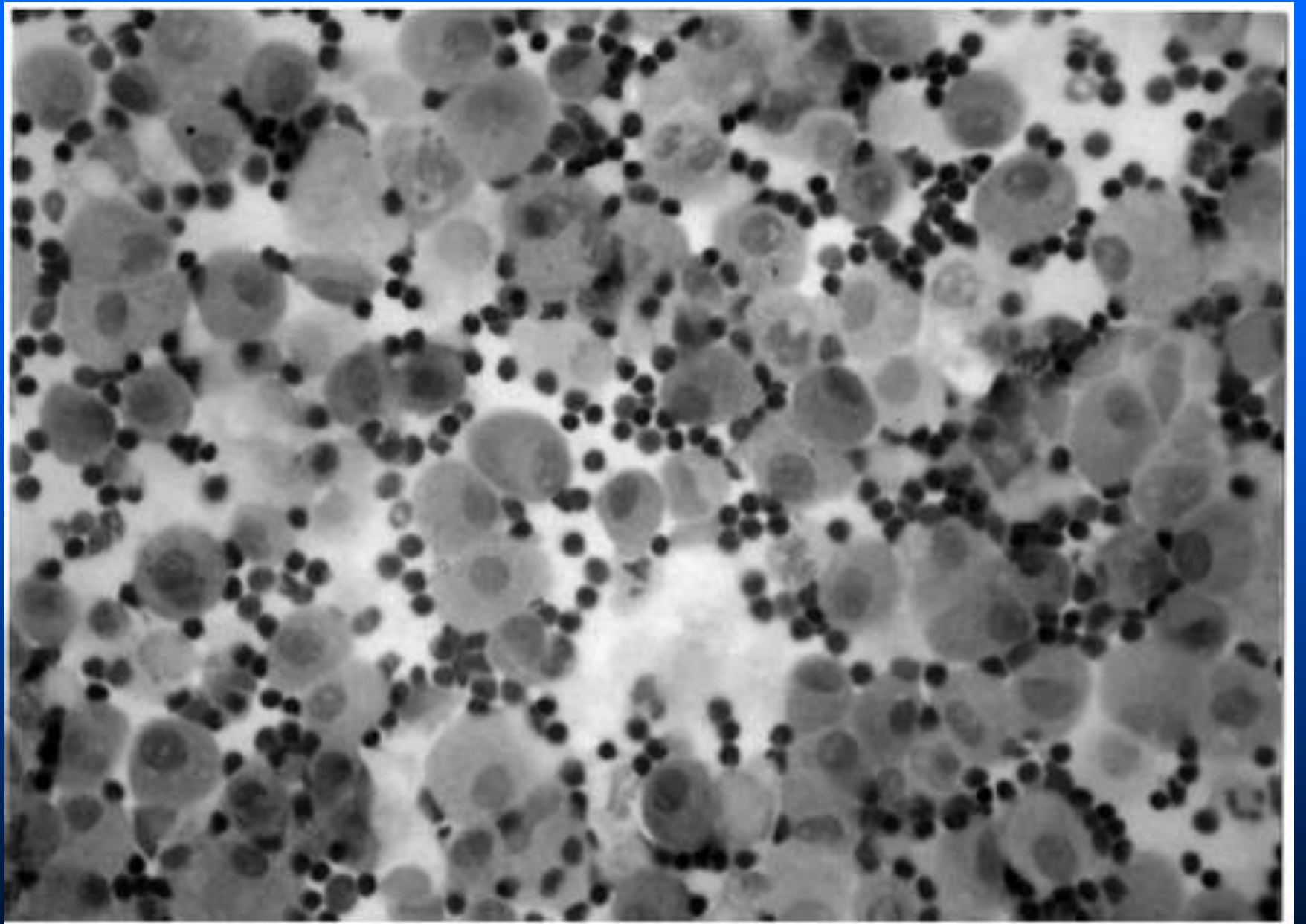
	Cherniack et al 1990	Hunninhake & Crystal 1981	Leatherman et al 1984	Costabel et al 1985
Diagnosis	Normals	Sarcoidosis	Sarcoidosis	Sarcoidosis
TCC (10 ⁶)	18,1 ± 1,9	60 ± 10	18 ± 2	25 ± 4
Macrophages	85,2 ± 1,6	54 ± 10		48 ± 5
Lymphocytes	11,8 ± 1,1	45 ± 10	38 ± 7	49 ± 4
Neutrophils	1,6 ± 0,7	< 1		6 ± 1
Eosinophils	0,2 ± 0,1	1 ± 1		1,1
T cells (% Lys)	70,3 ± 3,6	92 ± 4	80 ± 2	93 ± 1
CD ₄ cells (% Lys)	44,4 ± 3,7	84 ± 4	61 ± 4	78 ± 5
CD ₈ cells (% Lys)	20,7 ± 2,2	7 ± 3	19 ± 3	11 ± 1
CD ₄ /CD ₈	2,6 ± 0,3	10,5 : 1	4 : 1	9 : 1

BAL in Sarcoidosis

	Cherniack et al 1990	Hunninhake & Crystal 1981	Leatherman et al 1984	Costabel et al 1985
Diagnosis	Normals	Sarcoidosis	Sarcoidosis	Sarcoidosis
TCC (10 ⁶)	18,1 ± 1,9	60 ± 10	18 ± 2	25 ± 4
Macrophages	85,2 ± 1,6	54 ± 10		48 ± 5
Lymphocytes	11,8 ± 1,1	45 ± 10	38 ± 7	49 ± 4
Neutrophils	1,6 ± 0,7	< 1		6 ± 1
Eosinophils	0,2 ± 0,1	1 ± 1		1,1
T cells (% Lys)	70,3 ± 3,6	92 ± 4	80 ± 2	93 ± 1
CD ₄ cells (% Lys)	44,4 ± 3,7	84 ± 4	61 ± 4	78 ± 5
CD ₈ cells (% Lys)	20,7 ± 2,2	7 ± 3	19 ± 3	11 ± 1
CD ₄ /CD ₈	2,6 ± 0,3	10,5 : 1	4 : 1	9 : 1

BAL in Sarcoidosis

	Cherniack et al 1990	Hunninhake & Crystal 1981	Leatherman et al 1984	Costabel et al 1985
Diagnosis	Normals	Sarcoidosis	Sarcoidosis	Sarcoidosis
TCC (10 ⁶)	18,1 ± 1,9	60 ± 10	18 ± 2	25 ± 4
Macrophages	85,2 ± 1,6	54 ± 10		48 ± 5
Lymphocytes	11,8 ± 1,1	45 ± 10	38 ± 7	49 ± 4
Neutrophils	1,6 ± 0,7	< 1		6 ± 1
Eosinophils	0,2 ± 0,1	1 ± 1		1,1
T cells (% Lys)	70,3 ± 3,6	92 ± 4	80 ± 2	93 ± 1
CD ₄ cells (% Lys)	44,4 ± 3,7	84 ± 4	61 ± 4	78 ± 5
CD ₈ cells (% Lys)	20,7 ± 2,2	7 ± 3	19 ± 3	11 ± 1
CD₄/CD₈	2,6 ± 0,3	10,5 : 1	4 : 1	9 : 1



Diagnostic value of BAL CD4/CD8 ratio for sarcoidosis

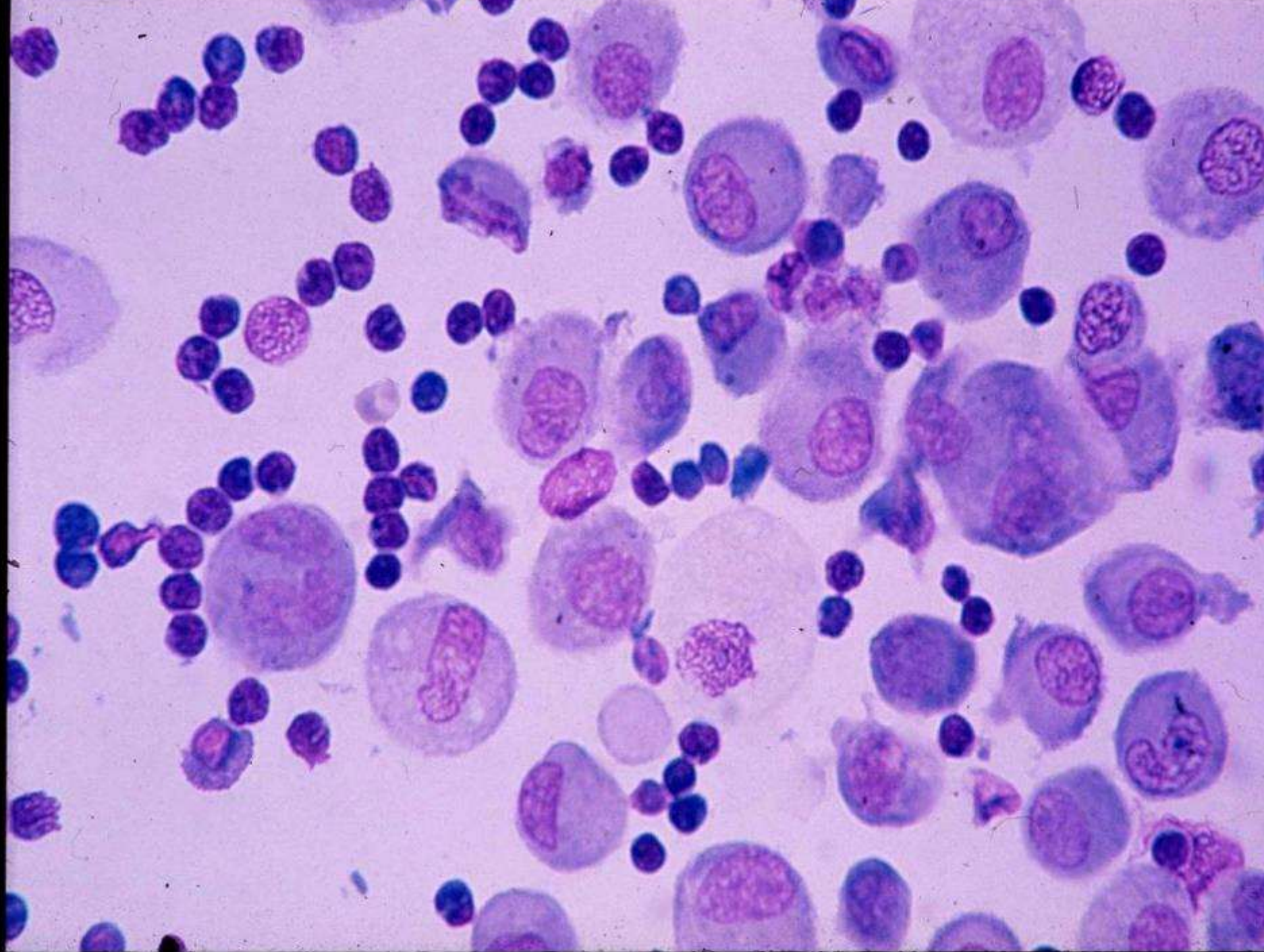
CD4/CD8	Sensitivity	Specificity	Author
> 3.5	59%	92%	Costabel, Milan 1987
> 4.0	59%	96%	Winterbauer Chest 1993
> 4.0	55%	94%	Thomeer WASOG 1997

20% Sarcoidosis $CD_4/CD_8 < 2$
12% EAA $CD_4/CD_8 > 3,5$

Drent et al Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1997

Sarcoidosis CD_4/CD_8 highly variable

Kantrow et al. ERJ 1997



Endoscopy

- Bronchoscopy

(TBLB/TBNA/ EBB)

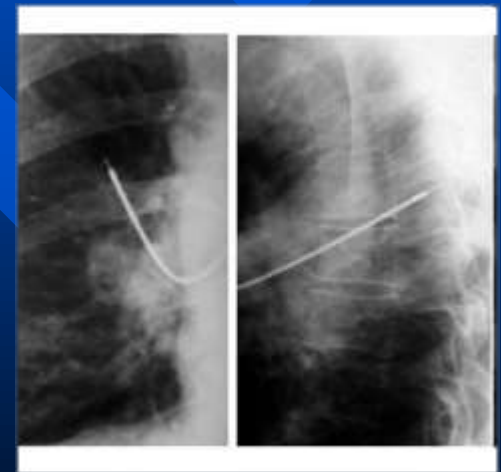
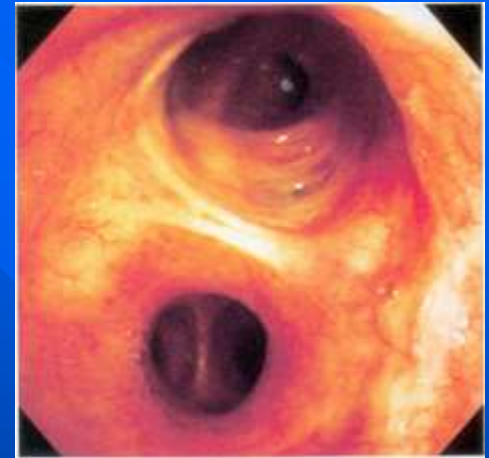


- Endosonography
(EBUS- TBNA and EUS-FNA)



Transbronchial Lung biopsies (TBLB)

- Yield in detecting granulomas
- 60% (range 40 -78%)
- Meta analysis, 15 studies
- Hemoptysis/ pneumothoraces (5 -10%)



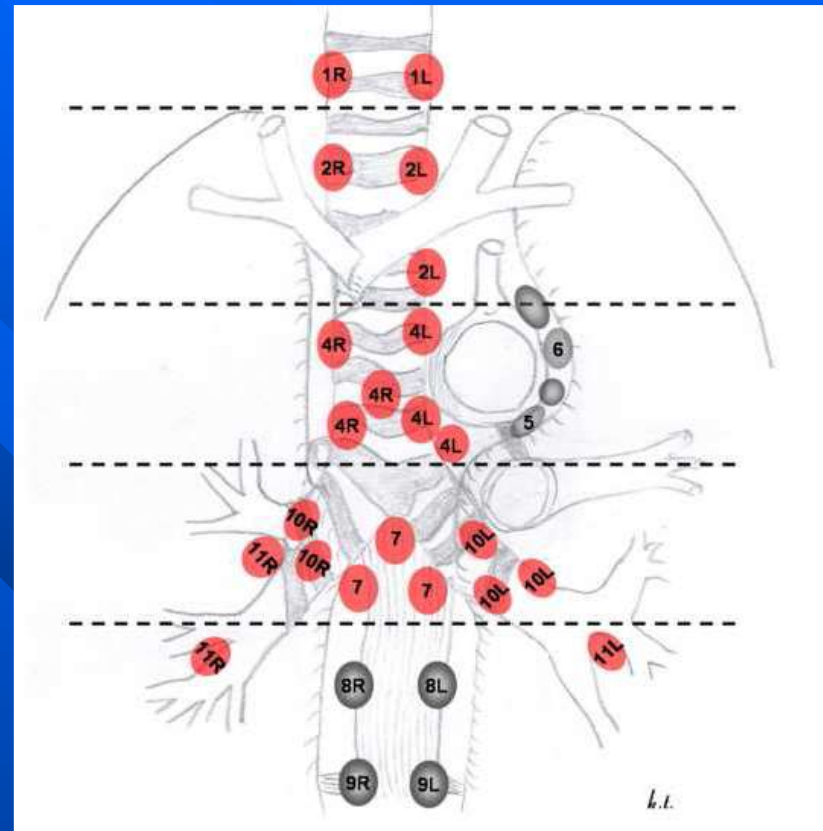
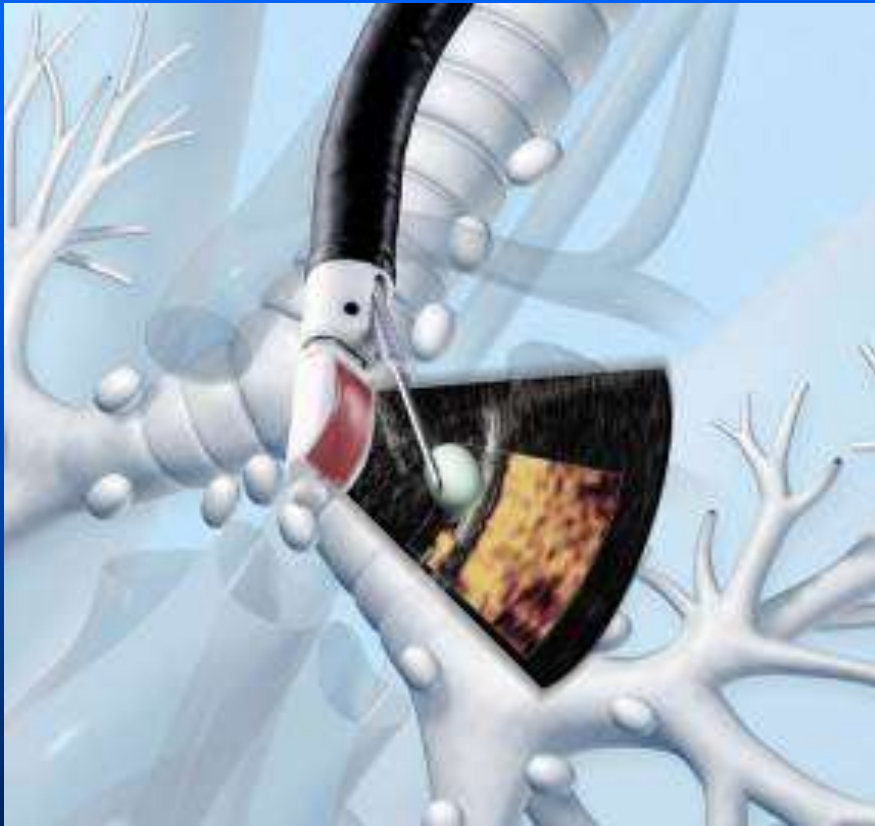
Agarwal R et al, Respir med 2012

Transbronchial Needle Aspiration (TBNA)

- Yield in detecting granulomas
- Meta analysis
- 62 % (range 6-90%)

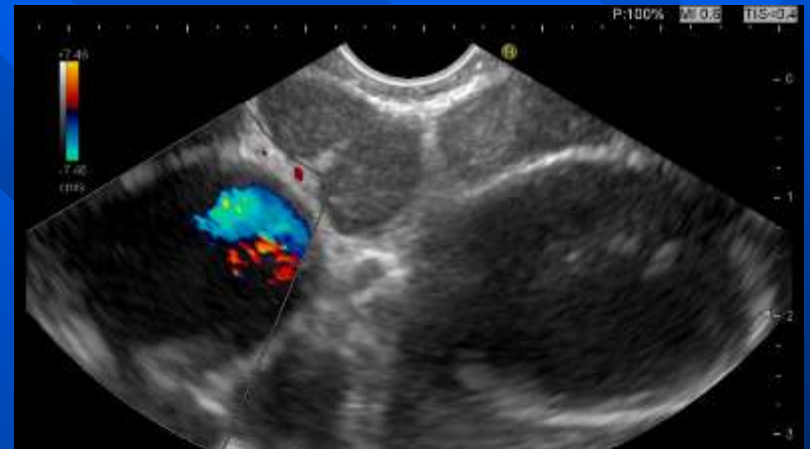


EBUS - TBNA



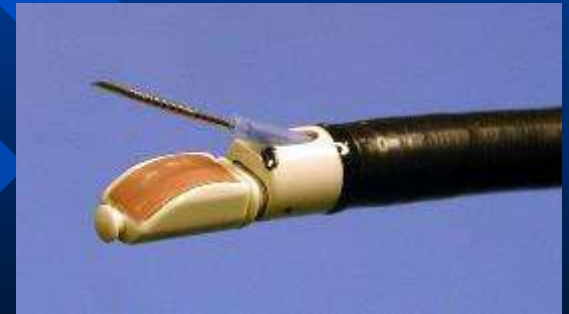
Sarcoidosis: Endosonography features

- Multiple ‘clustered’ nodes
- Iso-echogenic
- Well demarcated
- Well vascularised

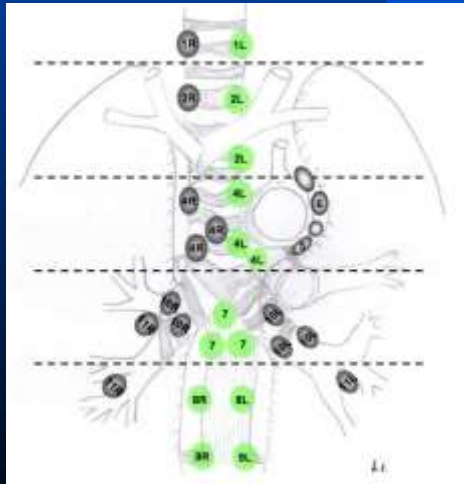


EBUS: Yield in assessing Granulomas

- Meta analysis, 15 studies, 553 patients
- EBUS: yield 79% (range 54- 93%)
- No influence of on site cytology
- 5 minor complications



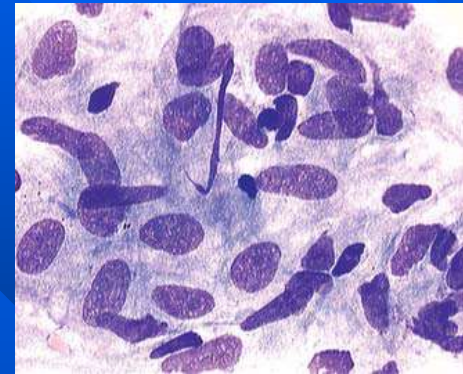
Esophageal Ultrasound (EUS-FNA)



EUS-B

EUS: Yield in assessing Granulomas

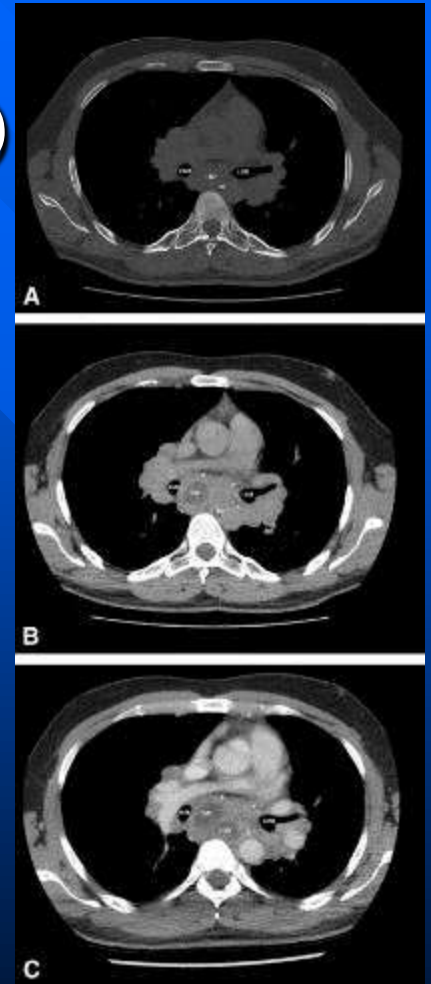
- Sensitivity 82-94%
- Yield Stage I > Stage II



Fritscher- Ravens, Chest 2000, Annema ERJ 2005, Iawasitha Endoscopy 2008, Garewood Chest 2007, von Bartheld Endoscopy 2010

Mediastinal abscess after EUS in sarcoidosis

- Retrospective observation (n=252)
- Mediastinal abscess (n=5)
- Increased risk?
- Prophylactic antibiotics?



Suspected Sarcoidosis: tissue needed: which test?



TBNA vs. EBUS guided TBNA

- Suspected sarcoidosis stage I/II (n=50)

- RCT



- Sensitivity TBNA (53%) vs. EBUS-TBNA (83%)

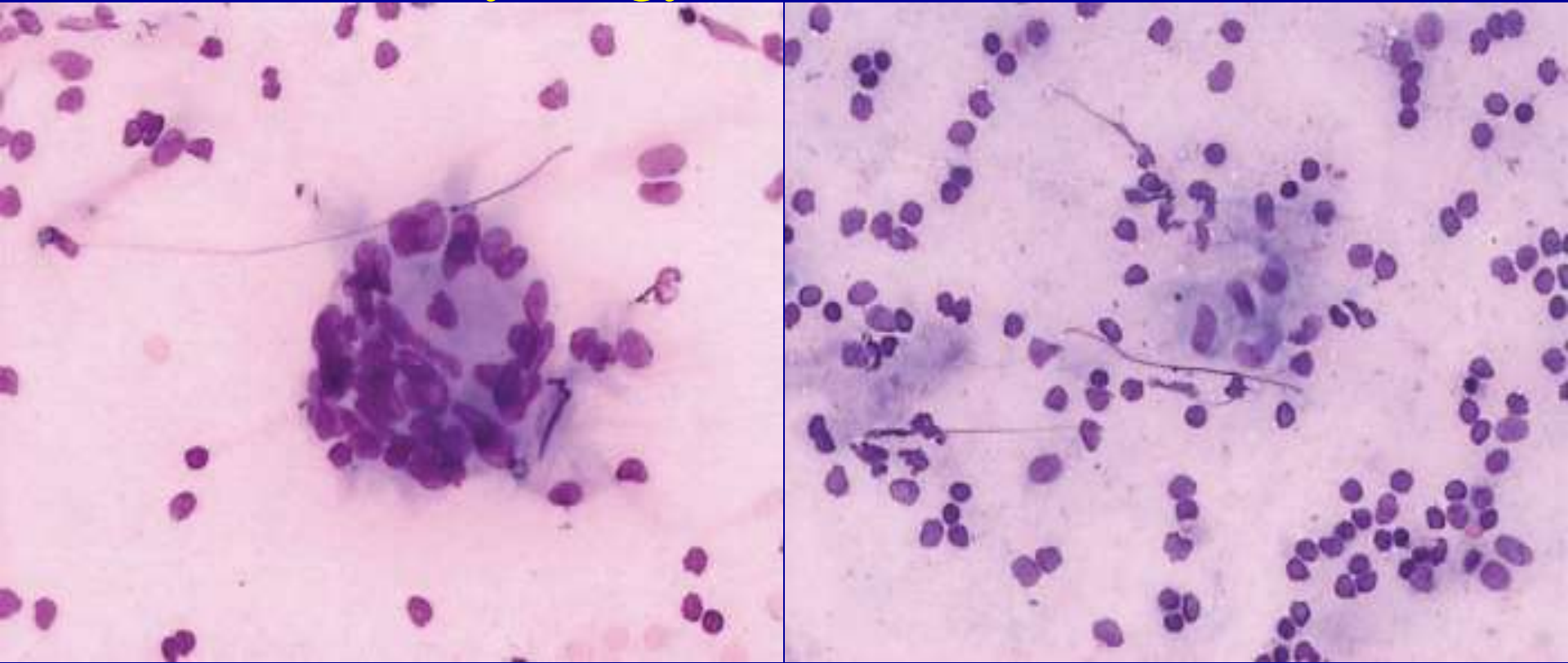
EBUS vs TBLB (1)

- Suspected sarcoidosis (n=40)
Final diagnosis sarcoidosis (n=37)
- Sensitivity EBUS-TBNA vs TBLB 84% vs 87%
- EBUS - TBNA + TBLB 100%

EBUS vs TBLB (2)

- Suspected sarcoidosis stage I and II (n=40)
EBUS-TBNA: 2 x2 LN, TBLB 5 X
- Sensitivity granuloma detection
EBUS vs TBLB 94% vs. 37% (p< 0.001)
- Complications:
 - TBLB: Pneumothorax (n=1), bleeding (n=3)
 - EBUS: Severe cough (n=1)

Transbronchial Needle Aspiration (TBNA) Cytology in Sarcoidosis



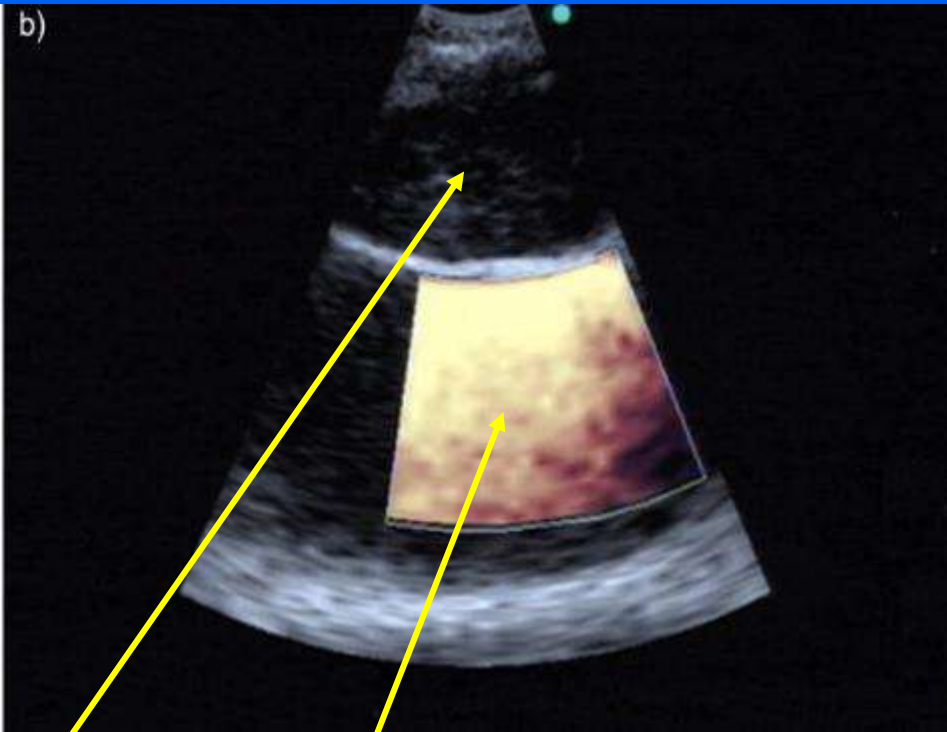
**Multinucleated giant cell
of Langhans type**

**Scattered epithelioid cells
and lymphocytes**

Endobronchial Ultrasound in Sarcoidosis

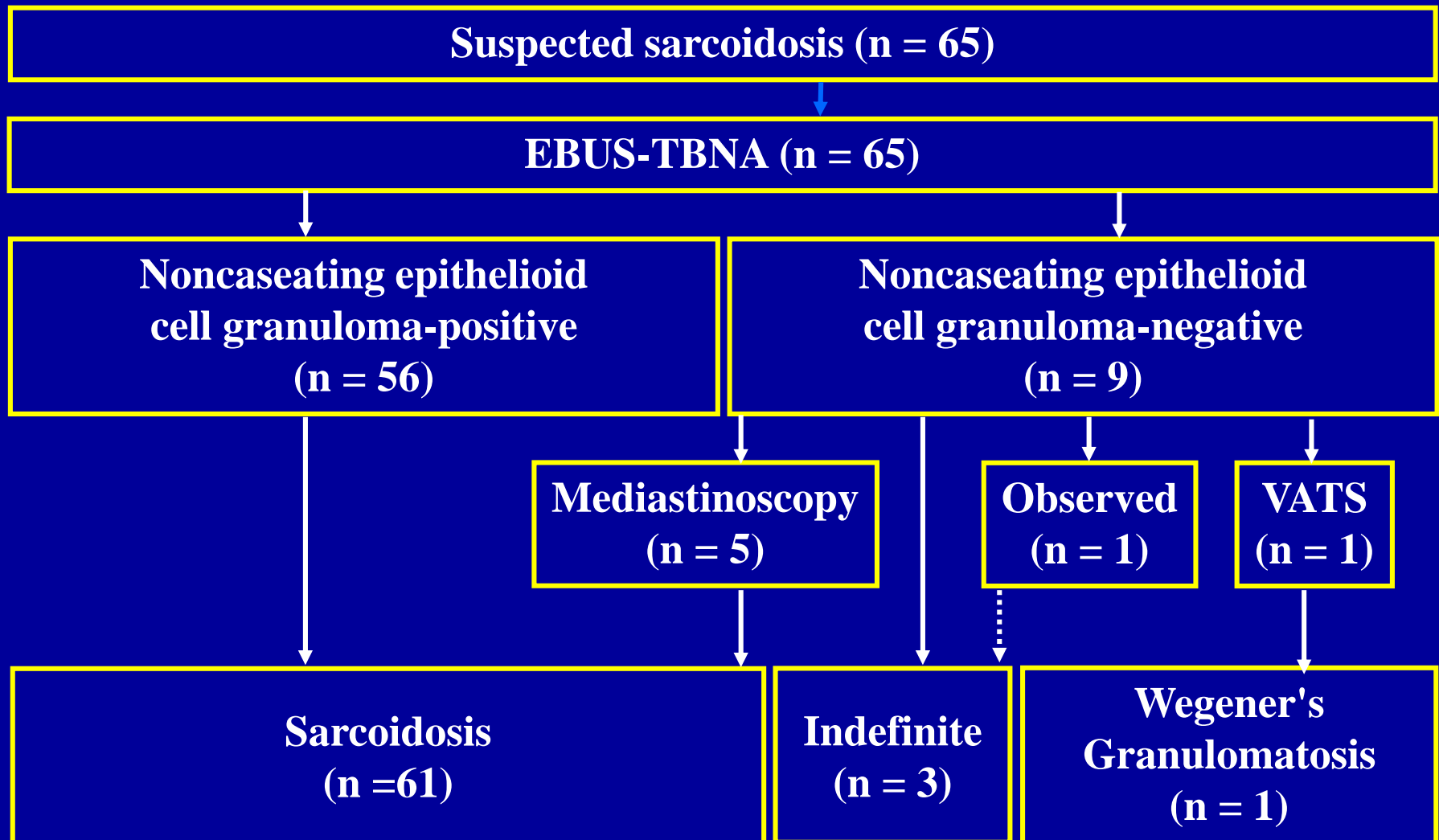


Right paratracheal LN



Vena cava superior

Endobronchial Ultrasound in Sarcoidosis



A Randomized Controlled Trial of Standard vs Endobronchial Ultrasonography-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Patients With Suspected Sarcoidosis

Alain Tremblay, David R. Stather, Paul MacEachern, Moosa Khalil and Stephen K. Field

CHEST 2009, 136: 340-346

Table 2—Main Results

Variables	Standard TBNA (n = 26)	EBUS-Guided TBNA (n = 24)	Difference (95% CI)
TBNA diagnostic yield*	53.8	83.3	29.5 (8.6 to 55.4%)†
TBNA diagnostic yield (after review)	73.1	95.8	22.7 (1.9 to 42.2%)†
TBNA sensitivity for sarcoidosis	60.9	83.3	22.5 (−3.2 to 44.9%)
Node stations aspirated, No.	2.2 (0.77)	4.0 (1.0)	1.8 (1.3 to 2.3%)†
Size of nodes aspirated, mm	17.9 (4.8)	16.5 (5.0)	1.4 (−2.4 to 3.0%)
Needle passes per patient, No.	8.7 (3.3)	10.1 (2.4)	1.4 (−0.3 to 3.0%)
Total procedure length, min	34.0 (8.9)	44.2 (6.6)	10.2 (5.8 to 14.7%)†
TBNA sole diagnostic test	38.5	45.8	7.4 (−18.8 to 32.3%)

Values are given as % or mean (SD), unless otherwise indicated.

*Primary outcome measure.

†p < 0.05.



A Randomized Controlled Trial of Standard vs Endobronchial Ultrasonography-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Patients With Suspected Sarcoidosis

Alain Tremblay, David R. Stather, Paul MacEachern, Moosa Khalil and Stephen K. Field

CHEST 2009, 136: 340-346

Table 2—Main Results

Variables	Standard TBNA (n = 26)	EBUS-Guided TBNA (n = 24)	Difference (95% CI)
TBNA diagnostic yield*	53.8	83.3	29.5 (8.6 to 55.4%)†
TBNA diagnostic yield (after review)	73.1	95.8	22.7 (1.9 to 42.2%)†
TBNA sensitivity for sarcoidosis	60.9	83.3	22.5 (−3.2 to 44.9%)
Node stations aspirated, No.	2.2 (0.77)	4.0 (1.0)	1.8 (1.3 to 2.3%)†
Size of nodes aspirated, mm	17.9 (4.8)	16.5 (5.0)	1.4 (−2.4 to 3.0%)
Needle passes per patient, No.	8.7 (3.3)	10.1 (2.4)	1.4 (−0.3 to 3.0%)
Total procedure length, min	34.0 (8.9)	44.2 (6.6)	10.2 (5.8 to 14.7%)†
TBNA sole diagnostic test	38.5	45.8	7.4 (−18.8 to 32.3%)

Values are given as % or mean (SD), unless otherwise indicated.

*Primary outcome measure.

†p < 0.05.



A Randomized Controlled Trial of Standard vs Endobronchial Ultrasonography-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Patients With Suspected Sarcoidosis

Alain Tremblay, David R. Stather, Paul MacEachern, Moosa Khalil and Stephen K. Field

CHEST 2009, 136: 340-346

Table 2—Main Results

Variables	Standard TBNA (n = 26)	EBUS-Guided TBNA (n = 24)	Difference (95% CI)
TBNA diagnostic yield*	53.8	83.3	29.5 (8.6 to 55.4%)†
TBNA diagnostic yield (after review)	73.1	95.8	22.7 (1.9 to 42.2%)†
TBNA sensitivity for sarcoidosis	60.9	83.3	22.5 (−3.2 to 44.9%)
Node stations aspirated, No.	2.2 (0.77)	4.0 (1.0)	1.8 (1.3 to 2.3%)†
Size of nodes aspirated, mm	17.9 (4.8)	16.5 (5.0)	1.4 (−2.4 to 3.0%)
Needle passes per patient, No.	8.7 (3.3)	10.1 (2.4)	1.4 (−0.3 to 3.0%)
Total procedure length, min	34.0 (8.9)	44.2 (6.6)	10.2 (5.8 to 14.7%)†
TBNA sole diagnostic test	38.5	45.8	7.4 (−18.8 to 32.3%)

Values are given as % or mean (SD), unless otherwise indicated.

*Primary outcome measure.

†p < 0.05.



GRANULOMA Trial

 ORIGINAL CONTRIBUTION

Endosonography vs Conventional Bronchoscopy for the Diagnosis of Sarcoidosis

The GRANULOMA Randomized Clinical Trial

Von Bartheld MB, ..., Annema JT. JAMA 2013

GRANULOMA - Design

- RCT: (TBLB + EBB vs. EBUS/EUS)
 - + BAL was additionally performed in all patients
- Suspected sarcoidosis stage I/II
need for tissue verification
- 14 hospitals across Europe (2009-2011)

GRANULOMA - Endpoints

- Primary endpoint: Granuloma detection
- Secondary endpoints
 - Complications
 - Value of BAL

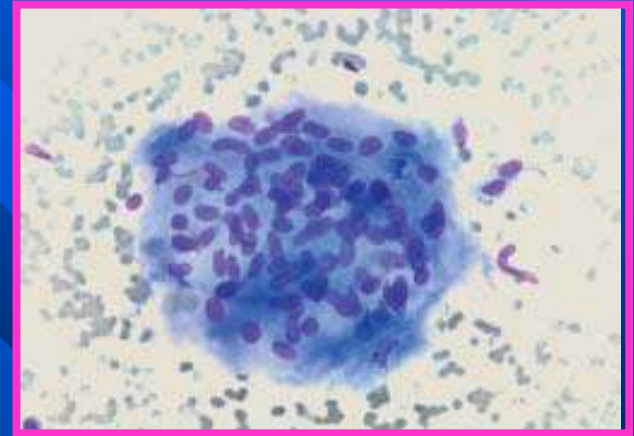
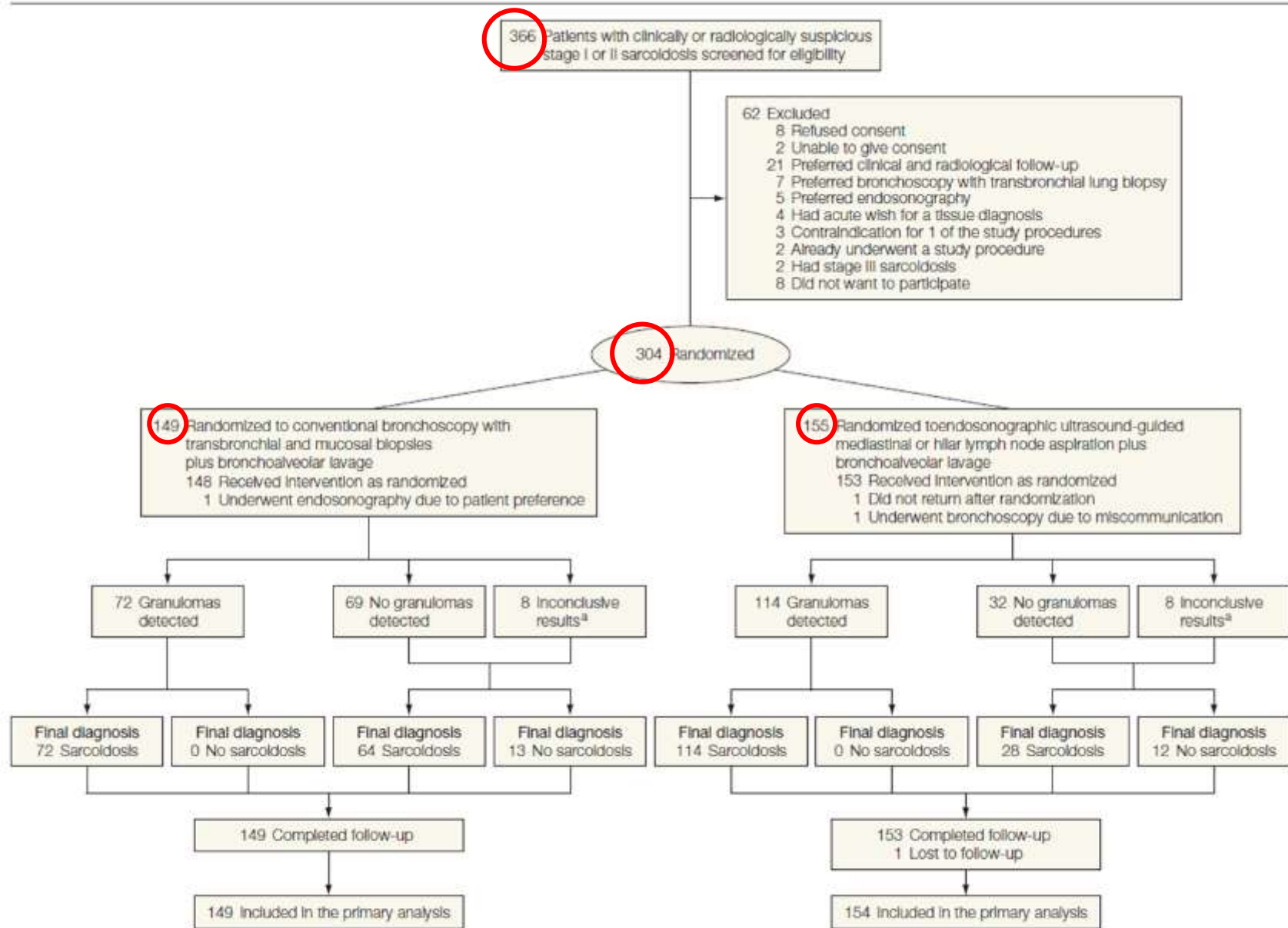


Figure 1. Study Flowchart



Enrollment, randomization, and outcome of study participants. Granulomas were defined as granulomas or clusters of epithelioid cells, as can be observed in patients with sarcoidosis. The box "no granulomas" contains all other outcomes.

^aNo representative biopsy material was present.

Table 1. Baseline Characteristics of All Study Patients (N = 303)

Characteristic	No. (%)	
	Bronchoscopy (n = 149)	Endosonography (n = 154)
Age, mean (SD), y	41.2 (11.6)	44.7 (12.3)
Male sex	92 (62)	90 (58)
Symptoms		
Fatigue	99 (66)	94 (61)
Cough	79 (53)	90 (58)
Dyspnea	83 (56)	72 (47)
Arthralgia	61 (41)	58 (38)
Weight loss	32 (21)	34 (22)
Fever	19 (13)	26 (17)
Night sweats	36 (24)	25 (16)
Skin lesions	28 (19)	25 (16)
Eye lesions	22 (15)	22 (14)
Onset of symptoms, median (25th-75th percentile), mo	4.0 (2-7)	4.0 (2-6)
Smoking history		
Never	92 (62)	94 (61)
Former	39 (26)	36 (23)
Current	18 (12)	24 (15)
Chest radiograph		
Lymphadenopathy	130 (87)	140 (91)
Pulmonary opacities	79 (53)	68 (44)
CT scan of the thorax		
Lymphadenopathy ^a	147 (99)	153 (99)
Maximal nodal short axis, mean (SD), mm ^b	18.8 (6.9)	19.4 (7.0)
Pulmonary opacities	106 (71)	92 (60)
Sarcoidosis stage, based on chest radiograph		
I	69 (46)	85 (55)
II	79 (53)	68 (44)
III	1 (1)	1 (1)

Abbreviations: CT, computed tomography; EBB, endobronchial biopsy; EBUS, endobronchial ultrasonography; EUS, esophageal ultrasonography; TBLB, transbronchial lung biopsy.

Percentages may not sum to 100% because of rounding. Results on 1 patient are missing (see Figure 1).

^aLymphadenopathy was defined as a minimal short axis ≥ 10 mm.

^bMean short-axis for EUS patients was 19.0 mm (SD, 7.0); for EBUS, 20.6 mm (SD, 7.1).

GRANULOMA Trial – Results

Table 2. Characteristics of Endoscopy

	No. (%)			
	Bronchoscopy (n = 149)		Endosonography (n = 154)	
	TBLB	EBB	EUS-FNA	EBUS-TBNA
Procedure performed	143/149 (96) ^{a,b}	138/149 (93) ^a	102/154 (66) ^c	56/154 (36) ^c
No. of biopsies, mean (SD)	5.24 (1.53)	4.10 (1.03)	5.21 (1.40)	5.75 (2.01)
Patients with ≥ 4 biopsy specimens collected	139/149 (93)	121/149 (81)	64/68 (94) ^d	42/43 (98) ^d
Representative material ^e	138/149 (93)	132/149 (89)	97/103 (94)	51/56 (91)

Table 3. Granuloma Detection and Diagnostic Yield for Sarcoidosis and the Final Diagnoses by Group

	No. (%)	
	Bronchoscopy (n = 149)	Endosonography (n = 154)
Detection of granulomas, consistent with the diagnosis of sarcoidosis	72 (48)	114 (74)
Diagnostic yield of granuloma detection in patients with sarcoidosis	72/136 (53)	114/142 (80)
Final diagnosis		
Sarcoidosis	136 (91)	142 (92)
Other diagnoses	13 (9)	12 (8)
Postinflammation/reactive mediastinal nodal disease	5	7
Nonspecific interstitial pulmonary fibrosis	3	0
Tuberculosis	1	1
Lymph node metastasis of non-small cell lung cancer	0	2
Metastatic thyroid cancer	1	0
Metastatic colon cancer	0	1
Wegener disease	1	0
Pneumoconiosis	0	1
Atypical pneumonia	1	0
Atypical interstitial nodules, diagnosis unknown	1	0

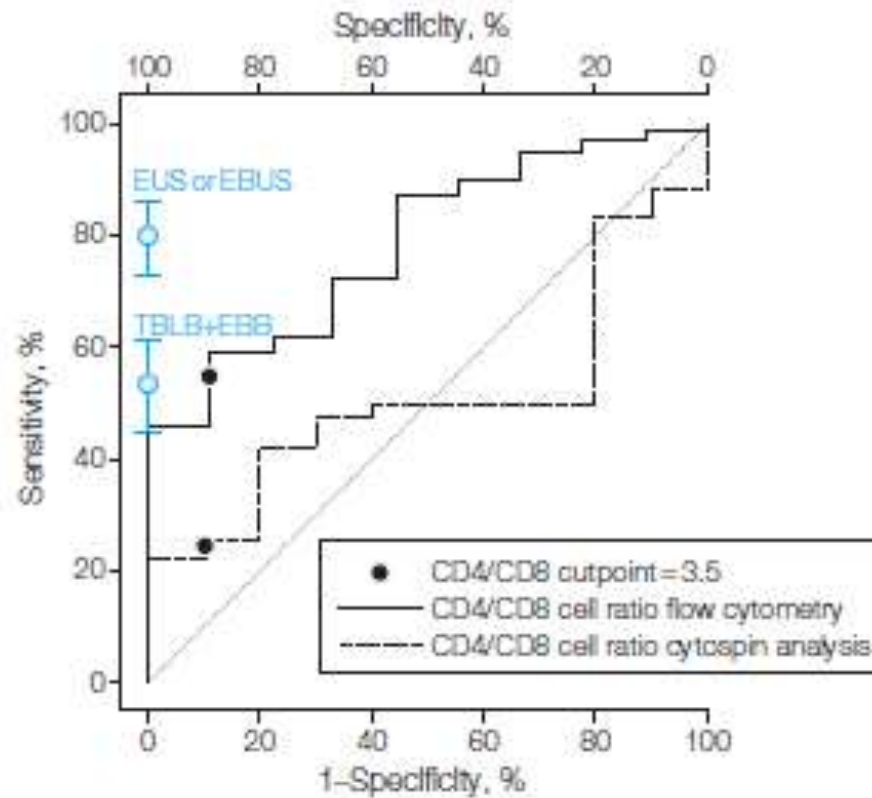
GRANULOMA Trial – Adverse events

Table 4. Adverse Events In Both Groups

	Bronchoscopy (n = 149)	Endosonography (n = 154)
Serious adverse events	n = 2	n = 1
Mediastinal abscess requiring thoracotomy	0	1
Pneumothorax, drain necessary	1	0
Ventilatory insufficiency requiring noninvasive ventilation	1	0
Adverse events	52	30
Ulcer midesophageal	0	1
Pneumothorax, no drain necessary	6	0
Major agitation prohibiting adequate protocol sampling	3	0
Hemorrhage, mL		
>75	1	0
26-75	1	0
5-25	4	0
<5	6	0

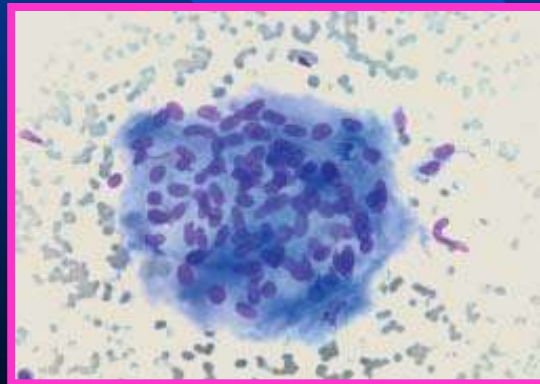
GRANULOMA Trial – Outcome

Figure 2. Diagnostic Outcome of Study Procedures Based on Bronchoalveolar Lavage



GRANULOMA Trial - Conclusion

- Suspected sarcoidosis Stage I/II
- Endosonography (EUS-FNA/ EBUS-TBNA) qualifies as the test of choice when granuloma detection is indicated



GRANULOMA Trial - Limitations

- High % of patients with sarcoidosis
- Low prevalence of TB, no histoplasmosis
- No “blind” TBNA performed

Advances in diagnosing Sarcoidosis

- Improved HRCT imaging
- Tissue sampling (stage I/II)
 - Endosonography (EBUS/EUS) test of choice
- Conventional TBNA + TBLB alternative



EUS vs EBUS

■ Granuloma detection

- EUS-FNA: 88%

- EBUS –TBNA: 66 %

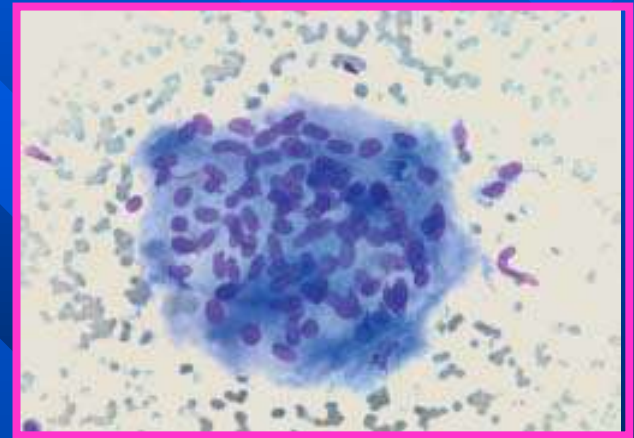


Table 4. Adverse Events In Both Groups

	Bronchoscopy (n = 149)	Endosonography (n = 154)
Serious adverse events	n = 2	n = 1
Mediastinal abscess requiring thoracotomy	0	1
Pneumothorax, drain necessary	1	0
Ventilatory insufficiency requiring noninvasive ventilation	1	0
Adverse events	52	30
Ulcer midesophageal	0	1
Pneumothorax, no drain necessary	6	0
Major agitation prohibiting adequate protocol sampling	3	0
Hemorrhage, mL		
>75	1	0
26-75	1	0
5-25	4	0
<5	6	0
Small mediastinal hematoma	0	1
Saturation decrease, %		
<60	0	1
<80	2	0
80-90	6	2
Loose tooth after endoscopy	0	1
Introduction of EUS scope into trachea	0	1
Intolerable cough	7	6
Sore throat	6	11
Dysphagia	0	2
Minor aspecific thoracic pain	3	0
Temperature <39°C	6	2
Tachycardia	1	0
Technical issues		
Early removal of scope because of technical problem	0	1
Endoscope damage	0	1

Abbreviations: EBB, endobronchial biopsy; EBUS, endobronchial ultrasonography; EUS, esophageal ultrasonography; TBLB, transbronchial lung biopsy.

Yield per stage

Stage I sarcoidosis

Bronchoscopy **38%**

Endosonography **84%**

$P < 0.01$



Stage II sarcoidosis

Bronchoscopy **66%**

Endosonography **77%**

$P = 0.18$

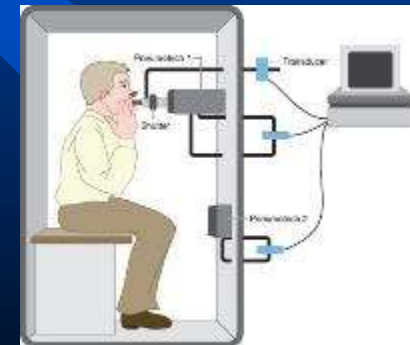
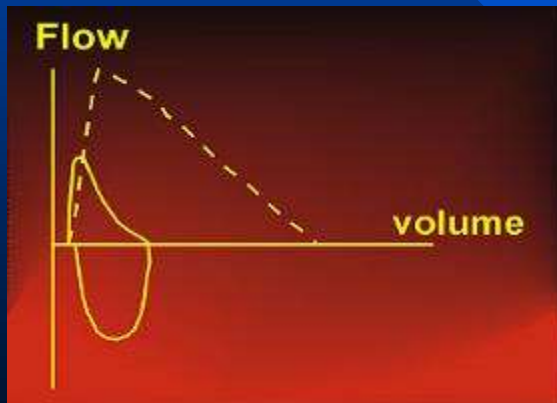


Can EUS differentiate between TB vs sarcoidosis?

- Prospective trial, London
- Mediastinal nodes, no lung cancer, non diagnostic bronchoscopy (n= 72)
- Final diagnosis: Sarcoidosis n= 30, TB n=28
- Sensitivity Sarcoidosis 100% TB 86% (culture 71%)

Δοκιμασίες αναπνευστικής λειτουργίας

- Συνήθως περιοριστικού τύπου διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας και ελάτωση της διαχυτικής ικανότητας
- Αποφρακτικού τύπου διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας στο 30%
- Βρογχική υπεραντιδραστικότητα παρατηρείται στο 20%



pulmonary function changes

“With no other disease did pulmonary physiologists have so much fun as with sarcoidosis.”

Om P. Sharma

ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ

Διάγνωση

ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ

Διάγνωση

Δεν υπάρχει διαγνωστική (gold standard) δοκιμασία

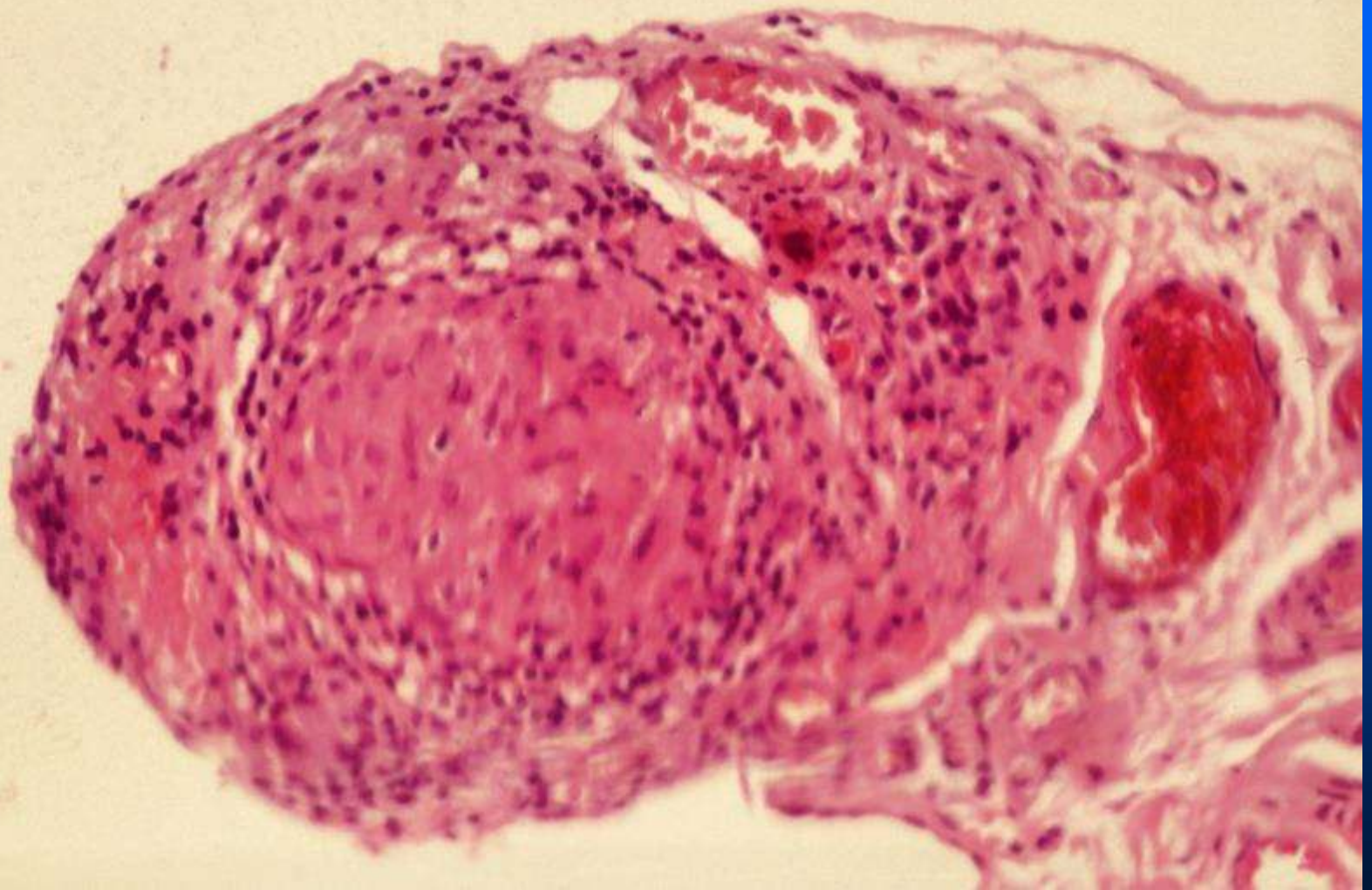
- 1 Συμβατή κλινική και ακτινολογική εικόνα**
- 2 Ιστολογική τεκμηρίωση μη τυροειδοποιημένου κοκκιώματος**
- 3 Αρνητικός έλεγχος για μικροοργανισμούς ή άλλη νόσο**

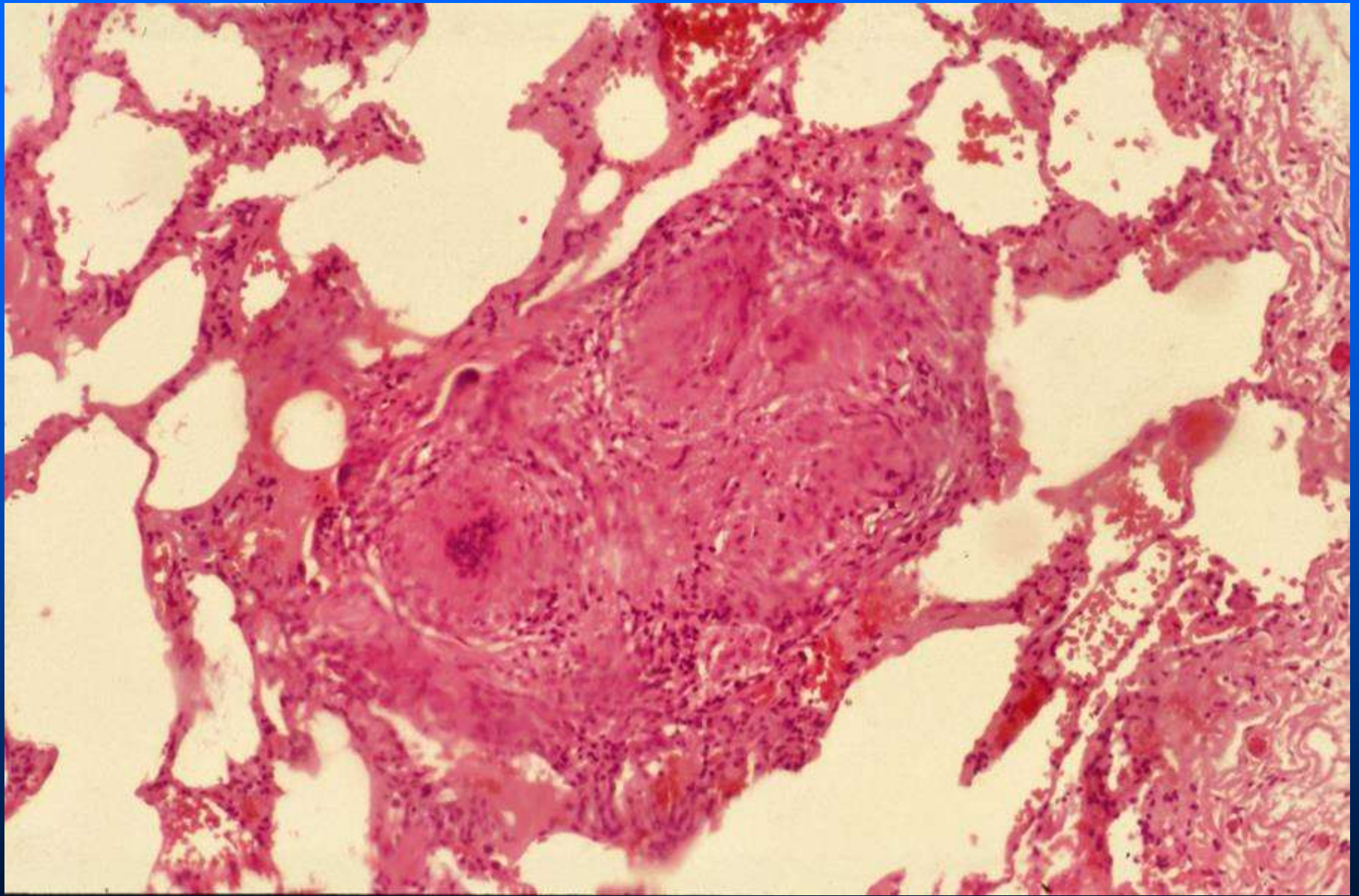
ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ

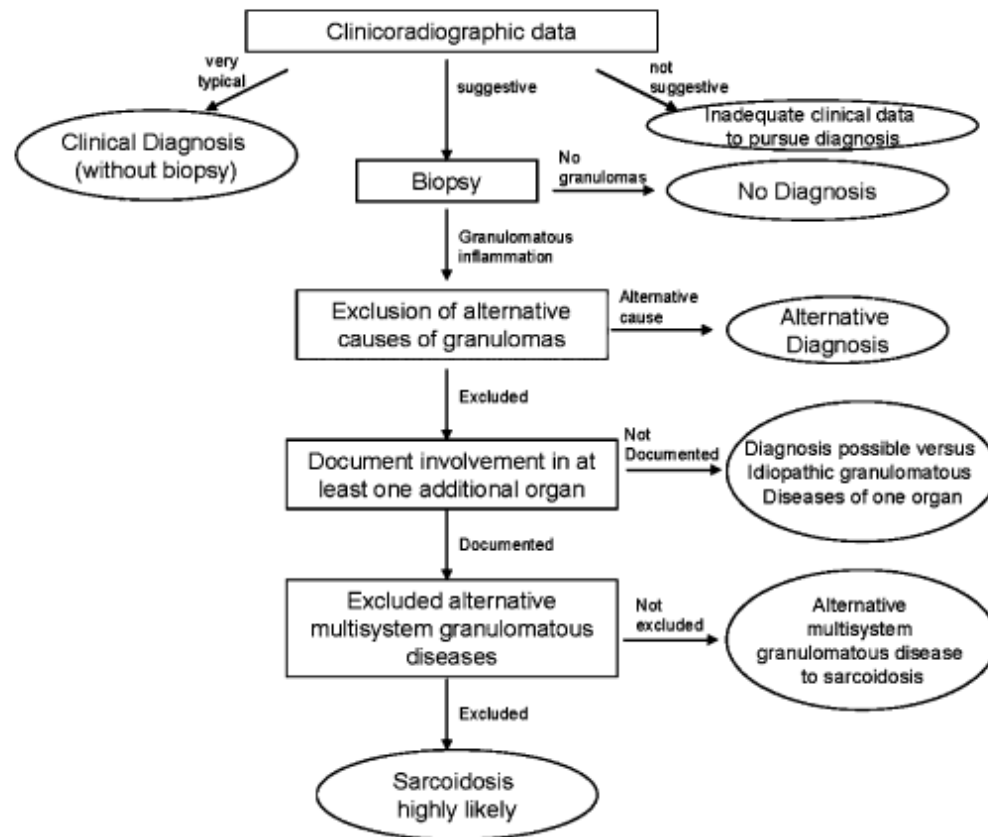
Διάγνωση

Δεν υπάρχει διαγνωστική (gold standard) δοκιμασία

- 1 Συμβατή κλινική και ακτινολογική εικόνα**
- 2 Ιστολογική τεκμηρίωση μη τυροειδοποιημένου κοκκιώματος**
- 3 Αρνητικός έλεγχος για μικροοργανισμούς ή άλλη νόσο**







Diagnostic Problems

- There is no single diagnostic test for sarcoidosis
- Noncaseating granulomas in a single organ, such as skin, do not establish a diagnosis of sarcoidosis
- Such granulomas are not specific for sarcoidosis

Diagnostic approach to sarcoidosis

The diagnostic approach to sarcoidosis is a complex procedure. There is no single diagnostic test for this disease. The diagnosis is based on three criteria: a compatible clinical and/or radiological picture, histological evidence of noncaseating granulomas, and exclusion of other diseases that may produce a similar histological or clinical picture. The diagnostic procedures should accomplish the following goals: 1) provide histological confirmation of the disease; 2) evaluate the extent and severity of organ involvement; 3) assess whether the disease is stable or likely to progress; and 4) determine if the patient will benefit from treatment.

Diagnostic approach to sarcoidosis

The diagnostic approach to sarcoidosis is a complex procedure. There is no single diagnostic test for this disease. The diagnosis is based on three criteria: a compatible clinical and/or radiological picture, histological evidence of noncaseating granulomas, and exclusion of other diseases that may produce a similar histological or clinical picture. The diagnostic procedures should accomplish the following goals. ① provide histological confirmation of the disease; 2) evaluate the extent and severity of organ involvement; 3) assess whether the disease is stable or likely to progress; and 4) determine if the patient will benefit from treatment.

Diagnostic approach to sarcoidosis

The diagnostic approach to sarcoidosis is a complex procedure. There is no single diagnostic test for this disease. The diagnosis is based on three criteria: a compatible clinical and/or radiological picture, histological evidence of noncaseating granulomas, and exclusion of other diseases that may produce a similar histological or clinical picture. The diagnostic procedures should accomplish the following goals. (1) provide histological confirmation of the disease, (2) evaluate the extent and severity of organ involvement; 3) assess whether the disease is stable or likely to progress; and 4) determine if the patient will benefit from treatment.

Diagnostic approach to sarcoidosis

The diagnostic approach to sarcoidosis is a complex procedure. There is no single diagnostic test for this disease. The diagnosis is based on three criteria: a compatible clinical and/or radiological picture, histological evidence of noncaseating granulomas, and exclusion of other diseases that may produce a similar histological or clinical picture. The diagnostic procedures should accomplish the following goals. ① provide histological confirmation of the disease, ② evaluate the extent and severity of organ involvement; ③ assess whether the disease is stable or likely to progress; and 4) determine if the patient will benefit from treatment.

Diagnostic approach to sarcoidosis

The diagnostic approach to sarcoidosis is a complex procedure. There is no single diagnostic test for this disease. The diagnosis is based on three criteria: a compatible clinical and/or radiological picture, histological evidence of noncaseating granulomas, and exclusion of other diseases that may produce a similar histological or clinical picture. The diagnostic procedures should accomplish the following goals. (1) provide histological confirmation of the disease, (2) evaluate the extent and severity of organ involvement; (3) assess whether the disease is stable or likely to progress; and (4) determine if the patient will benefit from treatment.

Sarcoidosis: The patient without histology

Sufficient diagnostic criteria

- Löfgren Syndrome
- Panda + Lambda pattern on gallium scan
- BAL with CD4/CD8 > 3.5

ATS/ERS/WASOG Statement on Sarcoidosis 1999

Clinical Evaluation in Sarcoidosis.

Table 2. Clinical Evaluation in Sarcoidosis.*

Initial assessment

History and physical examination (attention to environmental or occupational exposure and family history)

Biopsy of affected organ, with special stains and culture of specimen

Posteroanterior and lateral chest radiographs

Pulmonary-function tests — spirometry with bronchodilator, total lung capacity, and diffusion capacity

Electrocardiography

Complete ophthalmologic evaluation (slit-lamp, tonometric, and fundoscopic examinations)

Complete blood count with platelet count and measurement of serum calcium, creatine, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, and aspartate aminotransferase levels)

Measurement of serum level of angiotensin-converting enzyme (if elevated, may be useful to monitor patient compliance)

Other tests as indicated for assessment of involved organs:

Heart — Holter monitoring, echocardiography, cardiac PET, MRI, and electrophysiological study for inducible arrhythmias

Lung — right-heart catheterization for pulmonary hypertension

Central nervous system — MRI with gadolinium and cerebrospinal fluid analysis

Monitoring (follow up every 2 to 3 months)

Assessment for decline in physiological function based on initial organ involvement

Further testing in the case of new symptoms or physical findings

Testing to monitor side effects of therapy — for example, bone densitometry for corticosteroid use and semiannual ophthalmologic examination for hydroxychloroquine use

* PET denotes positron-emission tomography.

Diagnostic Procedures

- History and physical examination

(attention to environmental or occupational exposure and family history)

- Chest radiography

- Pulmonary function tests (VC, FEV1, CO-transfer)

- Electrocardiography (\pm 24 hr Holter monitoring, echocardiography)

- Tuberculin test, serum ACE, calcium, liver enzymes, creatinine, urine analysis

- Eye investigation

Systemic symptoms

- Fatigue (up to 70% of patients)
- Fever (usually low-grade, but up to 40° C possible)
- Weight loss (2-6 kg during 10-12 weeks)

Fever of unknown origin: consider sarcoidosis!

Skeletal muscle weakness in sarcoidosis

- Exercise intolerance frequent in sarcoidosis
- “Leg complaints” reason for exercise limitation in up to 67% of patients
- Skeletal muscle weakness is present in patients who complain of fatigue and is associated with reduced health status

Factors responsible for muscle weakness

- Reduced physical activity in patients who suffer from fatigue, malaise and depression

Treatment: controlled physical training

- Steroid induced myopathy

Treatment: reduce/stop corticosteroids

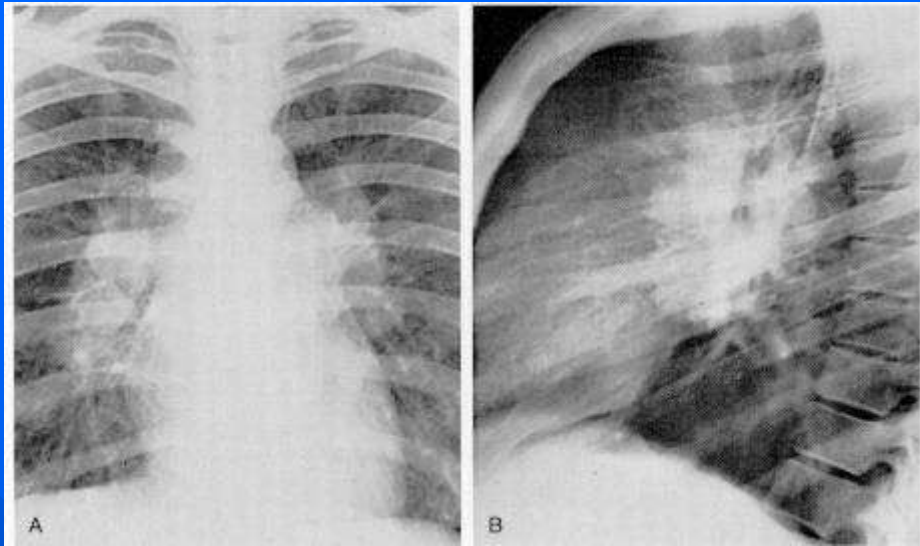
- Sarcoidosis involvement of the muscles

Treatment: corticosteroids

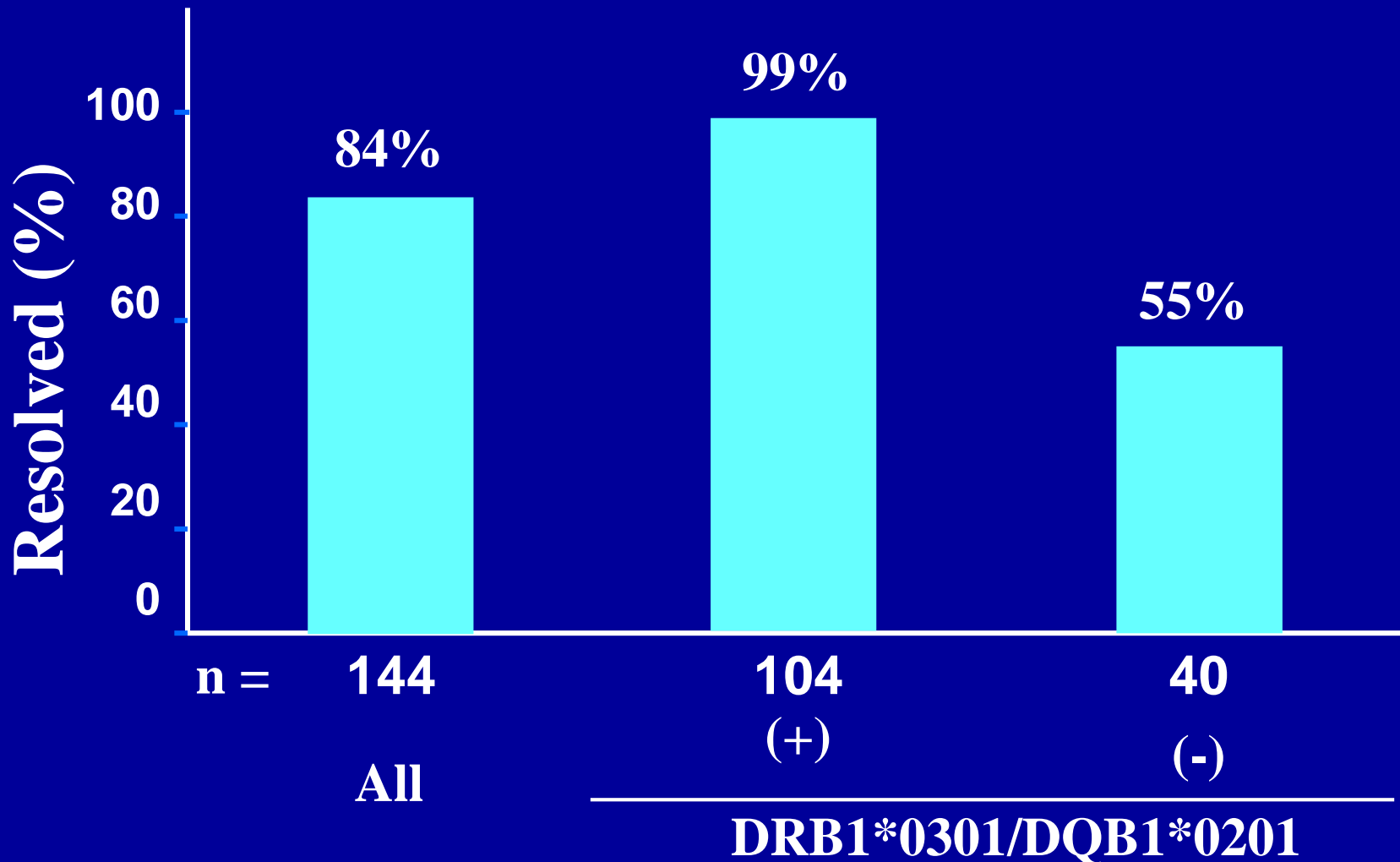
Acute sarcoidosis (Löfgren's syndrome)

- Bihilar lymphadenopathy
- Arthritis
- Erythema nodosum (more frequent in women)
- Frequently fever, myalgia, malaise

- 85% resolution after 2 years
- DRB1*0301/DQB1*0201-pos: 99% resolution
DRB1*0301/DQB1*0201-neg: 55% resolution



Resolution of Löfgren's Syndrome 2 years after onset



Συχνότητα προσβολής των διαφόρων οργάνων

- Πνεύμονες 90%
- Λεμφαδένες 75-90%
- Ήπαρ 60-90%
- Σπλήνας 50-60%
- Αρθρώσεις 25-50%
- Δέρμα 25%
- Οφθαλμοί 10-50%
- Ανώτερο αναπνευστικό σ. (5-10%)
- ΝΣ 5-15%
- Καρδιά 2-10% (κλινικά εμφανής)
- Παρωτίδες 10%
- Οστά 5%
- Λάρυγγας 5%
- Υπερασβεστιαμία 11% (2-63%)
- Νεφροί (σπάνια)
- Αιματολογικές διαταραχές
- Γαστρεντερικό σ. <1%
- Ενδοκρινείς αδένες (σπάνια)

Προσβολή της καρδιάς



Προσβολή της καρδιάς



- Το 1929 (Bernstein M.) σε νεκροτομικό υλικό σαρκοειδικό κοκκίωμα στο περικάρδιο
- Στο 20-27% των ασθενών με σαρκοείδωση στις ΗΠΑ, στο 50-78% στην Ιαπωνία
- Στο 2-10% κλινικά εμφανής
- Μάλλον συχνότερη σε νεαρούς ασθενείς (ακόμα και σε εφήβους)
- Μπορεί να παρουσιαστεί σε οποιαδήποτε φάση της νόσου

Προσβολή της καρδιάς



- Το 1929 (Bernstein M.) σε νεκροτομικό υλικό σαρκοειδικό κοκκίωμα στο περικάρδιο
- Στο 20-27% των ασθενών με σαρκοείδωση στις ΗΠΑ, στο 50-78% στην Ιαπωνία
- Στο 2-10% κλινικά εμφανής
- Μάλλον συχνότερη σε νεαρούς ασθενείς (ακόμα και σε εφήβους)
- Μπορεί να παρουσιαστεί σε οποιαδήποτε φάση της νόσου

Προσβολή της καρδιάς



- Το 1929 (Bernstein M.) σε νεκροτομικό υλικό σαρκοειδικό κοκκίωμα στο περικάρδιο
- Στο 20-27% των ασθενών με σαρκοείδωση στις ΗΠΑ, στο 50-78% στην Ιαπωνία
- Στο 2-10% κλινικά εμφανής
- Μάλλον συχνότερη σε νεαρούς ασθενείς (ακόμα και σε εφήβους)
- Μπορεί να παρουσιαστεί σε οποιαδήποτε φάση της νόσου

Προσβολή της καρδιάς

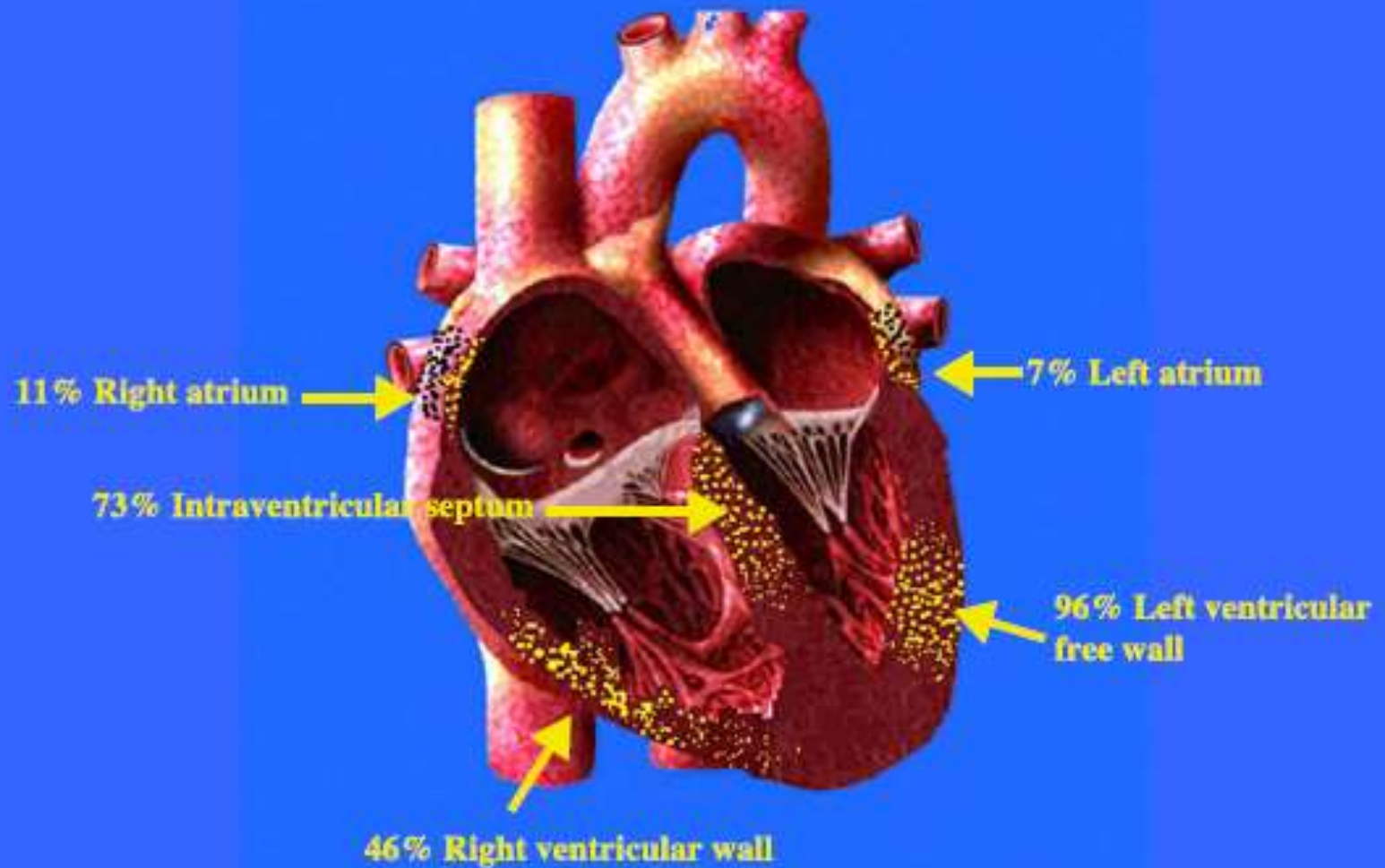


- Το 1929 (Bernstein M.) σε νεκροτομικό υλικό σαρκοειδικό κοκκίωμα στο περικάρδιο
- Στο 20-27% των ασθενών με σαρκοείδωση στις ΗΠΑ, στο 50-78% στην Ιαπωνία
- Στο 2-10% κλινικά εμφανής
- Μάλλον συχνότερη σε νεαρούς ασθενείς (ακόμα και σε εφήβους)
- Μπορεί να παρουσιαστεί σε οποιαδήποτε φάση της νόσου

Προσβολή της καρδιάς



- Το 1929 (Bernstein M.) σε νεκροτομικό υλικό σαρκοειδικό κοκκίωμα στο περικάρδιο
- Στο 20-27% των ασθενών με σαρκοείδωση στις ΗΠΑ, στο 50-78% στην Ιαπωνία
- Στο 2-10% κλινικά εμφανής
- Μάλλον συχνότερη σε νεαρούς ασθενείς (ακόμα και σε εφήβους)
- Μπορεί να παρουσιαστεί σε οποιαδήποτε φάση της νόσου





Εκδηλώσεις καρδιακής προσβολής

- **Ασυμπτωματική παρουσία κοκκιωμάτων**
- **Διαταραχές αγωγιμότητας (23-30%)**
- **Αρρυθμίες (atrial arrhythmias 19%, ventricular tachyarrhythmias 23%)**
- **Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας (<3%)**
- **Κοιλιακό ανεύρυσμα**
- **Καρδιακή ανεπάρκεια**
- **Περικαρδιακό υγρό (19%, συνήθως μικρή ποσότητα και ασυμπτωματικό)**



Εκδηλώσεις καρδιακής προσβολής

- Ασυμπτωματική παρουσία κοκκιωμάτων
- Διαταραχές αγωγιμότητας (23-30%)
- Αρρυθμίες (atrial arrhythmias 19%, ventricular tachyarrhythmias 23%)
- Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας (<3%)
- Κοιλιακό ανεύρυσμα
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Περικαρδιακό υγρό (19%, συνήθως μικρή ποσότητα και ασυμπτωματικό)



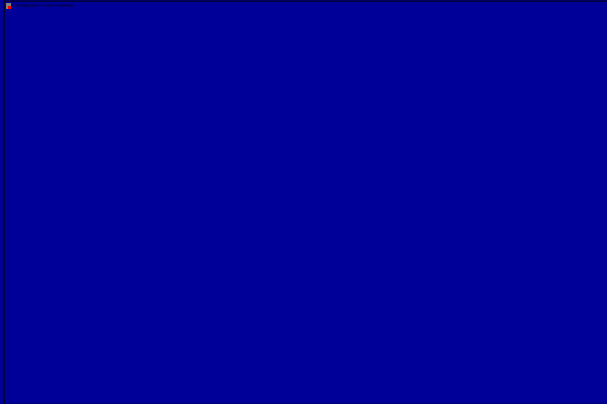
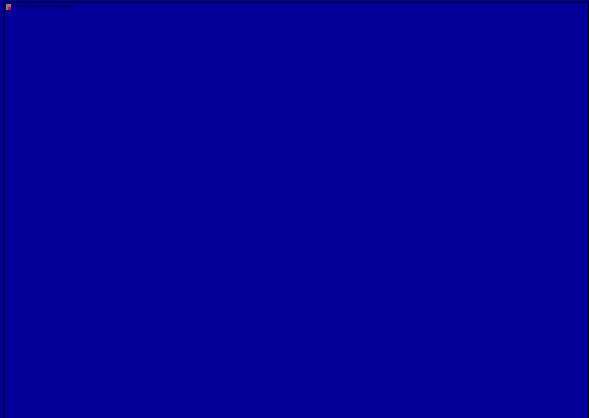
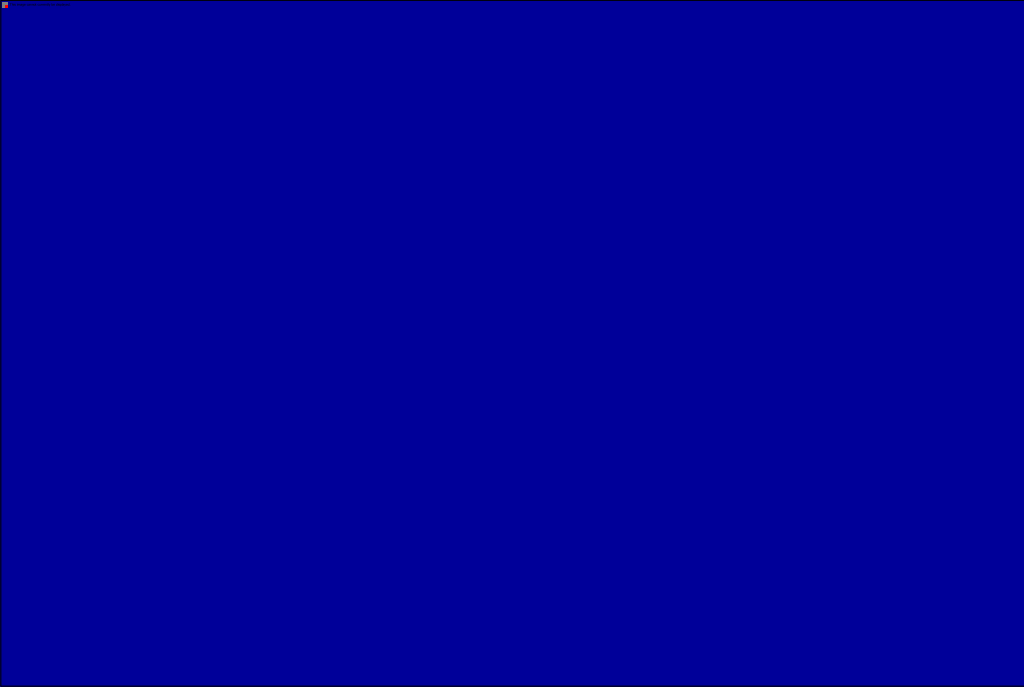
Εκδηλώσεις καρδιακής προσβολής

- Ασυμπτωματική παρουσία κοκκιωμάτων
- Διαταραχές αγωγιμότητας (23-30%)
- Αρρυθμίες (atrial arrhythmias 19%, **ventricular tachyarrhythmias 23%**)
- Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας (<3%)
- Κοιλιακό ανεύρυσμα
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Περικαρδιακό υγρό (19%, συνήθως μικρή ποσότητα και ασυμπτωματικό)



Εκδηλώσεις καρδιακής προσβολής

- **Ασυμπτωματική παρουσία κοκκιωμάτων**
- **Διαταραχές αγωγιμότητας (23-30%)**
- **Αρρυθμίες (atrial arrhythmias 19%, ventricular tachyarrhythmias 23%)**
- **Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας (<3%)**
- **Κοιλιακό ανεύρυσμα**
- **Καρδιακή ανεπάρκεια**
- **Περικαρδιακό υγρό (19%, συνήθως μικρή ποσότητα και ασυμπτωματικό)**



Myocardial Biopsy

- Sensitivity < 25 %
- Stress for patient
- Increased risks

Success rate <25%

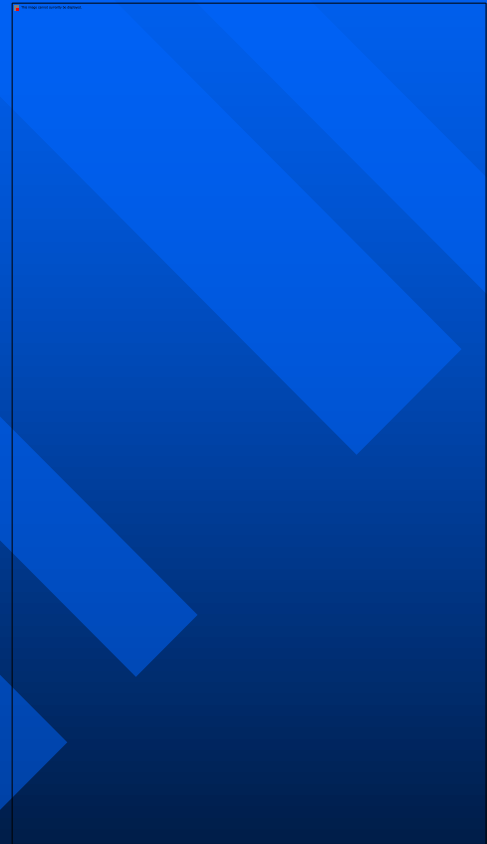


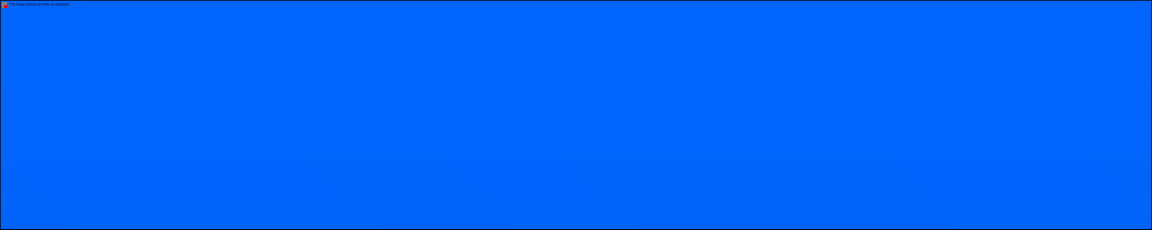
Success rate <25%

...the present authors do not recommend the routine use of biopsy to confirm myocardial involvement if the diagnosis of cardiac sarcoidosis can be substantiated by other techniques.

W. Schulte, D. Kirsten, M. Drent, U. Costabel

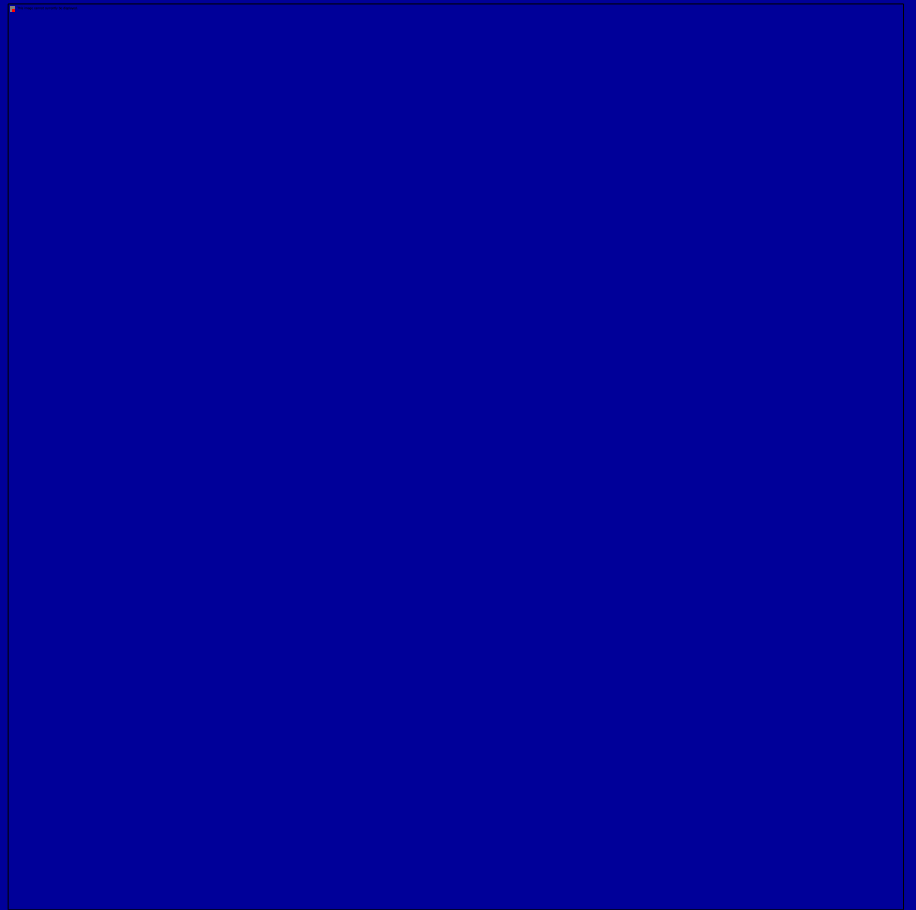
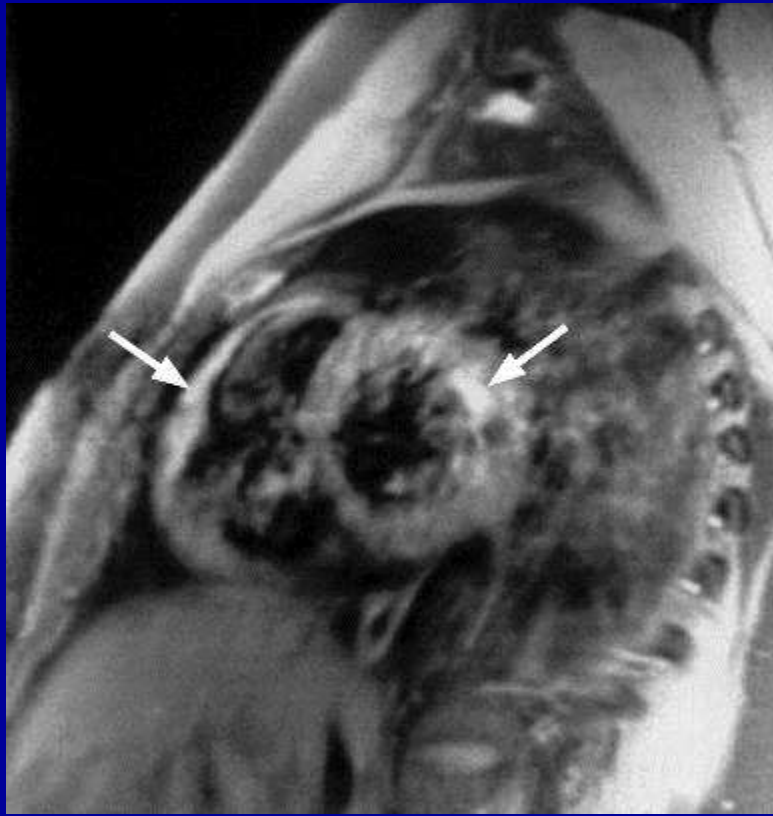






Circulation. 2009;120:1969-1977;







Pulmonary hypertension



Pulmonary hypertension

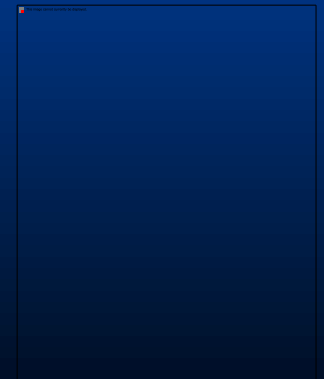


- Η Πνευμονική Υπέρταση αποτελεί σοβαρή επιπλοκή της Σαρκοείδωσης
- Ο επιπολασμός της ΠΥ σε ασθενείς με Σαρκοείδωση κυμαίνεται μεταξύ 1 με 28%



- Η χορήγηση αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων δε βελτιώνει την επιβίωση αυτών των ασθενών, μπορεί όμως να βελτιώσει το αιμοδυναμικό profil σε κάποιους επιλεγμένους ασθενείς

Dobarro D. et al, Am J Cardiology [111, \(2\), 278-285](#) 2013



Νευροσαρκοείδωση

- ~ 5% κλινικές εκδηλώσεις
- 15% νεκροτομικό εύρημα
- Μέση ηλικία εμφάνισης: 44 έτη
- Πλέον συχνή στις γυναίκες
- Πλέον συχνή στη μαύρη φυλή
- Οξεία εμφάνιση ή χρόνια νόσος

Εκδηλώσεις νευροσαρκοείδωσης

- Προσβολή εγκεφαλικών συζυγιών
- Οίδημα οπτικής θηλής
- Άσηπτη μηνιγγίτιδα
- Υδροκέφαλος
- Σαρκοειδικές βλάβες στον εγκέφαλο (άποιος διαβήτης, αμηνόρροια, γαλακτόρροια)
- Επιληπτικές κρίσεις (εκδηλώσεις χρονιότητας με φτωχή πρόγνωση)
- Ψυχιατρικές εκδηλώσεις
- Προσβολή νωτιαίου μυελού
- Περιφερική νευροπάθεια
- Προσβολή μικρών νευρικών ινών (Small fibre neuropathy)
- Μυοπάθεια

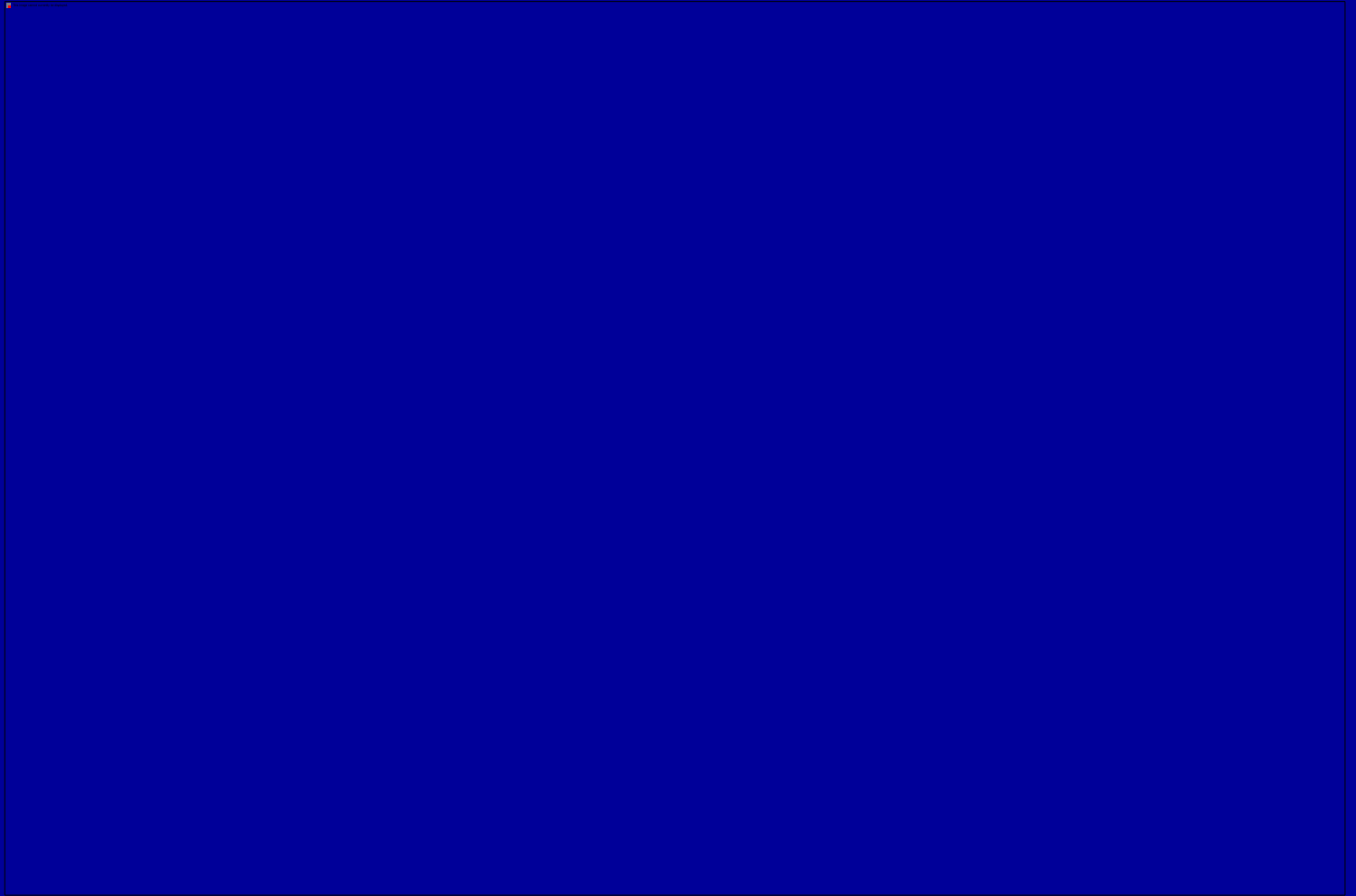
Εκδηλώσεις νευροσαρκοείδωσης

- Προσβολή εγκεφαλικών συζυγιών
- Οίδημα οπτικής θηλής
- Άσηπτη μηνιγγίτιδα
- Υδροκέφαλος
- Σαρκοειδικές βλάβες στον εγκέφαλο (άποιος διαβήτης, αμηνόρροια, γαλακτόρροια)
- Επιληπτικές κρίσεις (εκδηλώσεις χρονιότητας με φτωχή πρόγνωση)
- Ψυχιατρικές εκδηλώσεις
- Προσβολή νωτιαίου μυελού
- Περιφερική νευροπάθεια
- Προσβολή μικρών νευρικών ινών (Small fibre neuropathy)
- Μυοπάθεια

Προσβολή προσωπικού νεύρου: Bell's palsy



Εκδηλώσεις νευροσαρκοείδωσης σε 68 ασθενείς



Νευροσαρκοείδωση: διάγνωση

Features	Neurosarcoidosis	MS	Behcet's Dis	Infection
Age (years)	20-40	30-50	20-40	any
Sex	equal	f>m	m>f	any
Abnormal CXR	+	-	-	-
Hypercalcemia	+	-	-	-
Uveitis	+	±	+	+
Facial Nerve Palsy	+		+	+
Meningitis	+	+	+	+
Cerebrospinal fluid (CSF) ACE	+	-	-	-
CSF Lysozyme	+	-	-	+
CSF B2-Microglobulin	+	-	-	+

MS: Multiple Sclerosis; present + absent -

Νευροσαρκοείδωση: διάγνωση

Features	Neurosarcoidosis	MS	Behcet's Dis	Infection
Age (years)	20-40	30-50	20-40	any
Sex	equal	f>m	m>f	any
Abnormal CXR	+	-	-	-
Hypercalcemia	+	-	-	-
Uveitis	+	±	+	+
Facial Nerve Palsy	+		+	+
Meningitis	+	+	+	+
Cerebrospinal fluid (CSF) ACE	+	-	-	-
CSF Lysozyme	+	-	-	+
CSF B2-Microglobulin	+	-	-	+

MS: Multiple Sclerosis; present + absent -

Νευροσαρκοείδωση: διάγνωση

Features	Neurosarcoidosis	MS	Behcet's Dis	Infection
Age (years)	20-40	30-50	20-40	any
Sex	equal	f>m	m>f	any
Abnormal CXR	+	-	-	-
Hypercalcemia	+	-	-	-
Uveitis	+	±	+	+
Facial Nerve Palsy	+		+	+
Meningitis	+	+	+	+
Cerebrospinal fluid (CSF) ACE	+	-	-	-
CSF Lysozyme	+	-	-	+
CSF B2-Microglobulin	+	-	-	+

MS: Multiple Sclerosis; present + absent -

Νευροσαρκοείδωση: διάγνωση

Features	Neurosarcoidosis	MS	Behcet's Dis	Infection
Age (years)	20-40	30-50	20-40	any
Sex	equal	f>m	m>f	any
Abnormal CXR	+	-	-	-
Hypercalcemia	+	-	-	-
Uveitis	+	±	+	+
Facial Nerve Palsy	+		+	+
Meningitis	+	+	+	+
Cerebrospinal fluid (CSF) ACE	+	-	-	-
CSF Lysozyme	+	-	-	+
CSF B2-Microglobulin	+	-	-	+

MS: Multiple Sclerosis; present + absent -

Νευροσαρκοείδωση: diagnostic work-up

Νευροσαρκοείδωση: diagnostic work-up

Ανάλυση εγκεφαλονωτιαίου υγρού: συνήθως μη ειδική

Απεικονιστικός έλεγχος: η MRI κυρίως (τη μεγαλύτερη ευαισθησία όχι όμως και ειδικότητα)

Νευροφυσιολογικές μελέτες: EEG; EMG και αγωγιμότητα νεύρων

Βιοψία: εγκεφάλου, νεύρου, μυός

Νευροσαρκοείδωση: diagnostic work-up

Ανάλυση εγκεφαλονωτιαίου υγρού: συνήθως μη ειδική

Απεικονιστικός έλεγχος: η MRI κυρίως (τη μεγαλύτερη ευαισθησία όχι όμως και ειδικότητα)

Νευροφυσιολογικές μελέτες: EEG; EMG και αγωγιμότητα νεύρων

Βιοψία: εγκεφάλου, νεύρου, μυός

Νευροσαρκοείδωση: diagnostic work-up

Ανάλυση εγκεφαλονωτιαίου υγρού: συνήθως μη ειδική

Απεικονιστικός έλεγχος: η MRI κυρίως (τη μεγαλύτερη ευαισθησία όχι όμως και ειδικότητα)

Νευροφυσιολογικές μελέτες: EEG; EMG και αγωγιμότητα νεύρων

Βιοψία: εγκεφάλου, νεύρου, μυός

Νευροσαρκοείδωση: diagnostic work-up

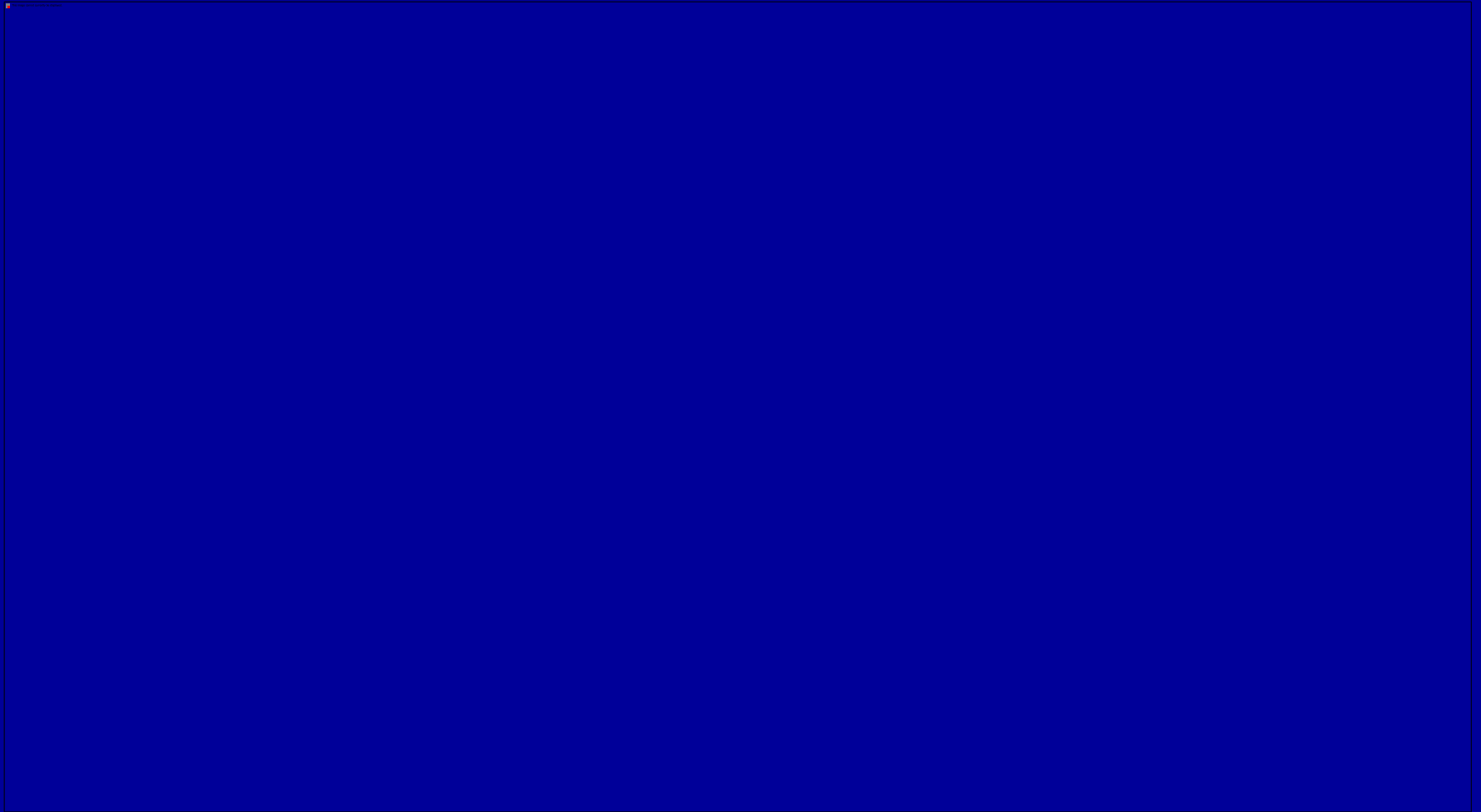
Ανάλυση εγκεφαλονωτιαίου υγρού: συνήθως μη ειδική

Απεικονιστικός έλεγχος: η MRI κυρίως (τη μεγαλύτερη ευαισθησία όχι όμως και ειδικότητα)

Νευροφυσιολογικές μελέτες: EEG; EMG και αγωγιμότητα νεύρων

Βιοψία: εγκεφάλου, νεύρου, μυός

Ευρήματα από την MRI σε 27 ασθενείς με νευροσαρκοείδωση







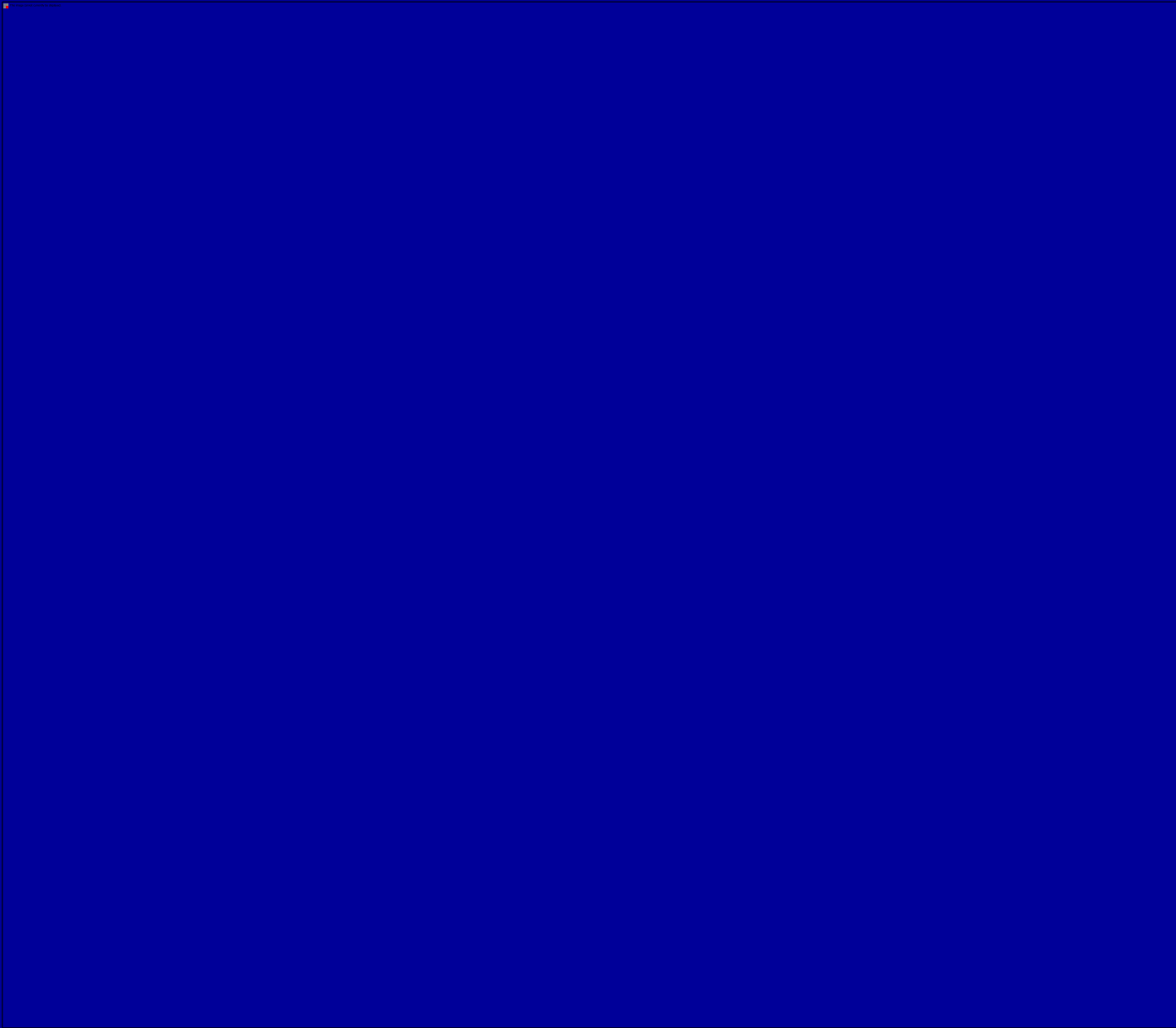
Νευροσαρκοείδωση (συμπεράσματα)

Μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε μέρος του ΝΣ

- Η κλινική της ετερογένεια δυσκολεύει τη διάγνωση
- Σε μεμονωμένη προσβολή του ΚΝΣ η διάγνωση είναι εξαιρετικά δύσκολη
- CT and MRI: διευκολύνουν τη διάγνωση
- Η ιστολογική τεκμηρίωση είναι απαραίτητη για την επιβεβαίωση της διάγνωσης αλλά είναι δύσκολη

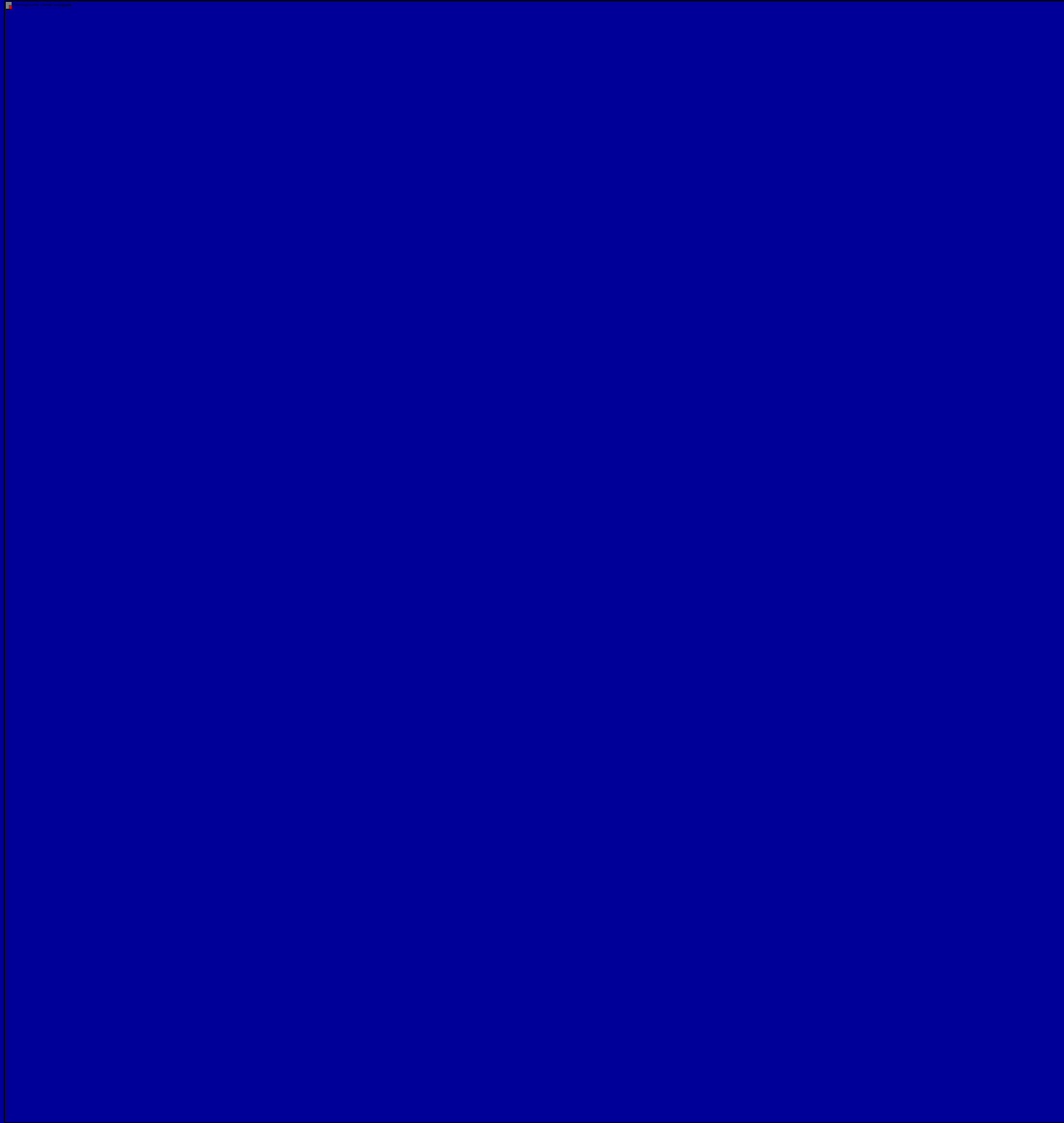
Diagnostic flow chart

for patients with active sarcoidosis and presentation with neurological symptoms



Diagnostic flow chart

for patients not known to have sarcoidosis or with inactive disease with neurological symptoms



Προσβολή οφθαλμών

- 10-50% (American and European studies), 64-89% (Japan)
- Ραγοειδίτιδα (πλέον συχνή εκδήλωση)
 - πρόσθια ραγοειδίτιδα (22-70%)
 - *fluorescence angiography* εάν υπάρχει υποψία οπίσθιας ραγοειδίτιδας
 - Χρόνια ραγοειδίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε γλαύκωμα, καταρράκτη και τύφλωση

Προσβολή οφθαλμών

- 10-50% (American and European studies), 64-89% (Japan)
- Ραγοειδίτιδα (πλέον συχνή εκδήλωση)
 - πρόσθια ραγοειδίτιδα (22-70%)
 - *fluorescence angiography* εάν υπάρχει υποψία οπίσθιας ραγοειδίτιδας
 - Χρόνια ραγοειδίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε γλαύκωμα, καταρράκτη και τύφλωση

Προσβολή οφθαλμών

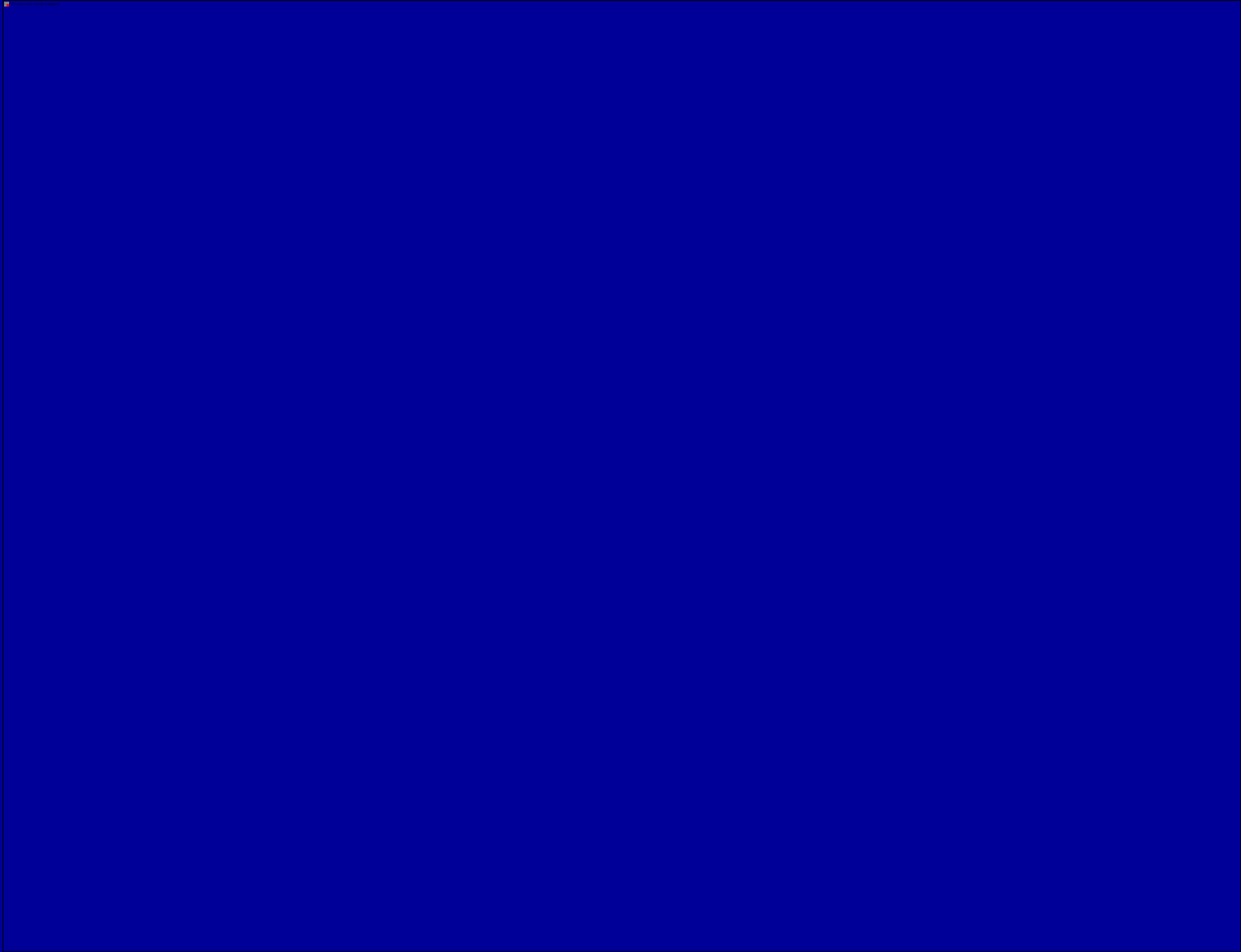
Άλλες βλάβες:

επιπεφυκίτιδα, προσβολή δακρυϊκού αδένος,

ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα, αγγειίτιδα αμφιβληστροειδούς,

προσβολή οπτικού νεύρου

Retinal periphlebitis with candle wax drippings



Fluorescein angiograph: vascular leakage and patchy exudation



- ~ 25% των ασθενών με σαρκοείδωση παρουσιάζουν δερματική προσβολή
- Η δερματική προσβολή μπορεί να συνοδεύει οποιοδήποτε στάδιο της νόσου
- Στο 1/3 των ασθενών η δερματική προσβολή αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου
- Συνήθως ακολουθεί προσβολή και άλλων οργάνων

- ~ 25% των ασθενών με σαρκοείδωση παρουσιάζουν δερματική προσβολή
- Η δερματική προσβολή μπορεί να συνοδεύει οποιοδήποτε στάδιο της νόσου
- Στο 1/3 των ασθενών η δερματική προσβολή αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου
- Συνήθως ακολουθεί προσβολή και άλλων οργάνων

- ~ 25% των ασθενών με σαρκοείδωση παρουσιάζουν δερματική προσβολή
- Η δερματική προσβολή μπορεί να συνοδεύει οποιοδήποτε στάδιο της νόσου
- Στο 1/3 των ασθενών η δερματική προσβολή αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου
- Συνήθως ακολουθεί προσβολή και άλλων οργάνων

- ~ 25% των ασθενών με σαρκοείδωση παρουσιάζουν δερματική προσβολή
- Η δερματική προσβολή μπορεί να συνοδεύει οποιοδήποτε στάδιο της νόσου
- Στο 1/3 των ασθενών η δερματική προσβολή αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου
- Συνήθως ακολουθεί προσβολή και άλλων οργάνων

Οζώδες ερύθημα

Οζώδες ερύθημα

- Η πιο συχνή μη ειδική βλάβη
- Ερυθρή και στρογγυλή βλάβη με υπέγερση η οποία γίνεται επώδυνη.
- Μετά από 1 εβδομάδα γίνεται περισσότερο κυανή και υποχωρεί σε εβδομάδες ή μήνες
- >75% γυναίκες

Οζώδες ερύθημα

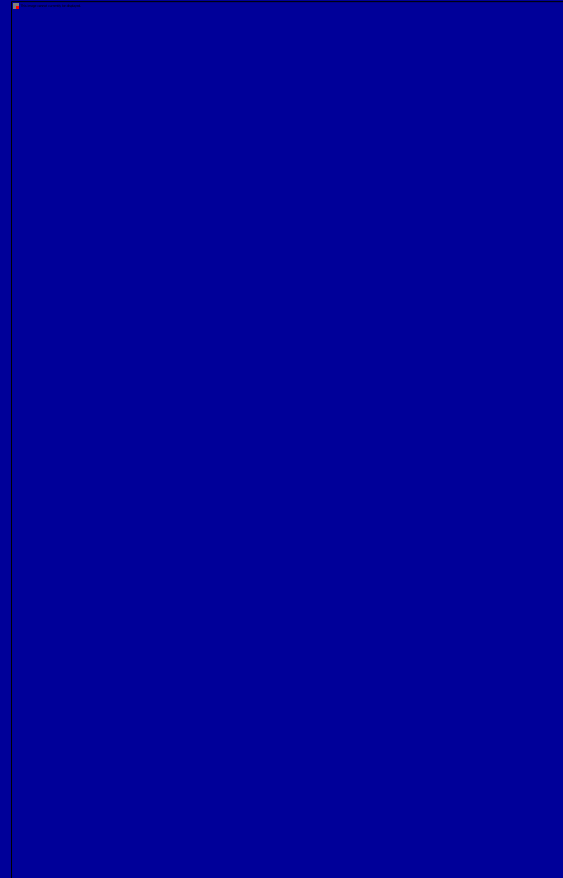
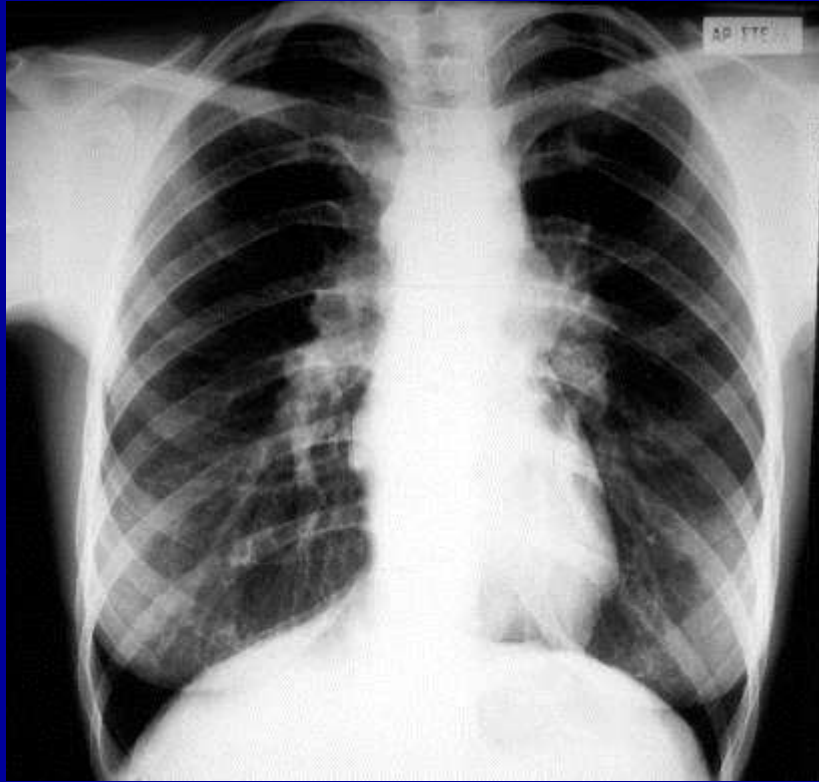
- Η πιο συχνή μη ειδική βλάβη
- Ερυθρή και στρογγυλή βλάβη με υπέγερση η οποία γίνεται επώδυνη.
- Μετά από 1 εβδομάδα γίνεται περισσότερο κυανή και υποχωρεί σε εβδομάδες ή μήνες
- >75% γυναίκες

Οζώδες ερύθημα

- Η πιο συχνή μη ειδική βλάβη
- Ερυθρή και στρογγυλή βλάβη με υπέγερση η οποία γίνεται επώδυνη.
- Μετά από 1 εβδομάδα γίνεται περισσότερο κυανή και υποχωρεί σε εβδομάδες ή μήνες
- >75% γυναίκες

Οζώδες ερύθημα

- Η πιο συχνή μη ειδική βλάβη
- Ερυθρή και στρογγυλή βλάβη με υπέγερση η οποία γίνεται επώδυνη.
- Μετά από 1 εβδομάδα γίνεται περισσότερο κυανή και υποχωρεί σε εβδομάδες ή μήνες
- >75% γυναίκες



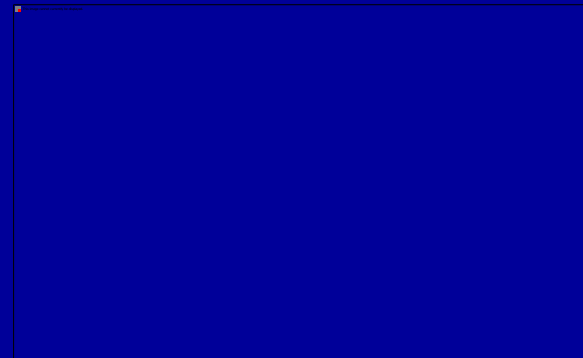
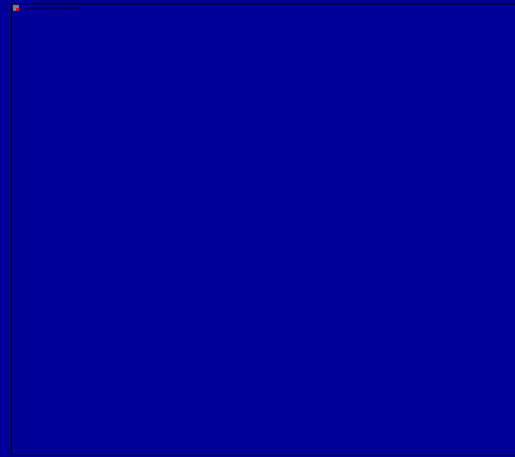
Χειμετλοειδής λύκος (Lupus pernio)

- Ειδική βλάβη
- Παρειές, μύτη, χείλη, μάτια
- Γυναίκες > 40 ετών



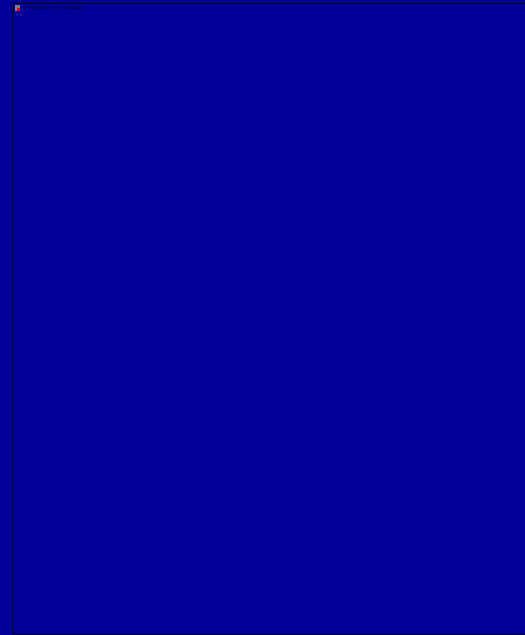
- Επέκταση της βλάβης στους χόνδρους και τα οστά δείχνει χρονιότητα της νόσου

- Συνυπάρχουν: προσβολή ανώτερου αναπνευστικού, έλκη στο βλεννογόνο της μύτης, διάτρηση ρινικού διαφράγματος μπορεί και υπερώας

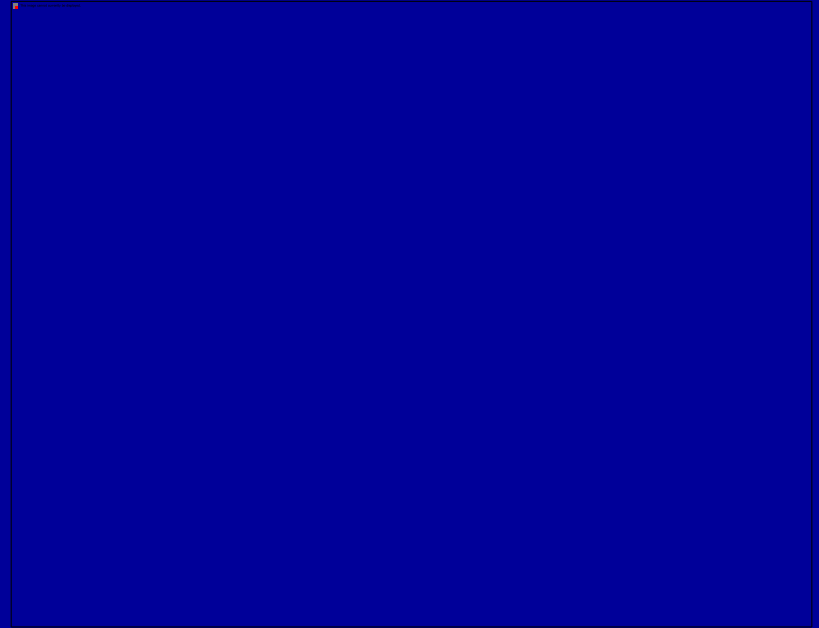
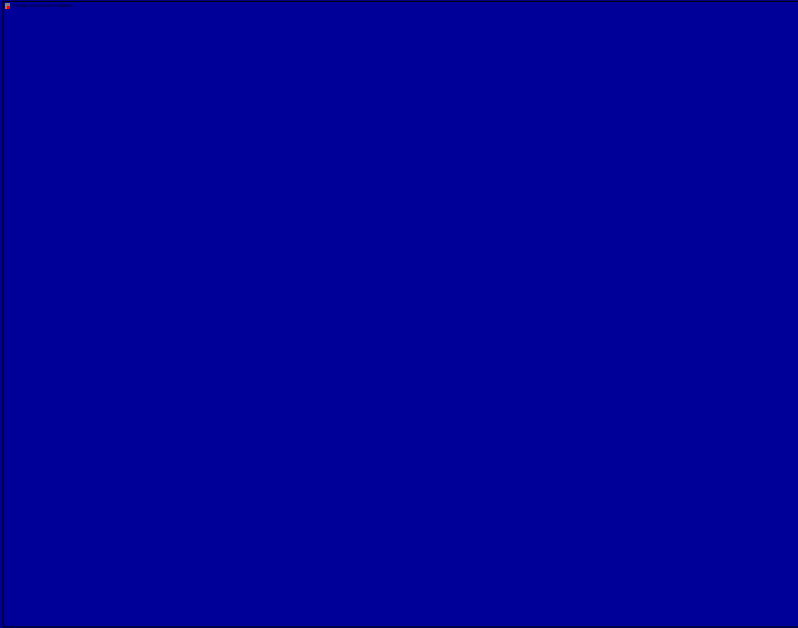


Δερματικές πλάκες

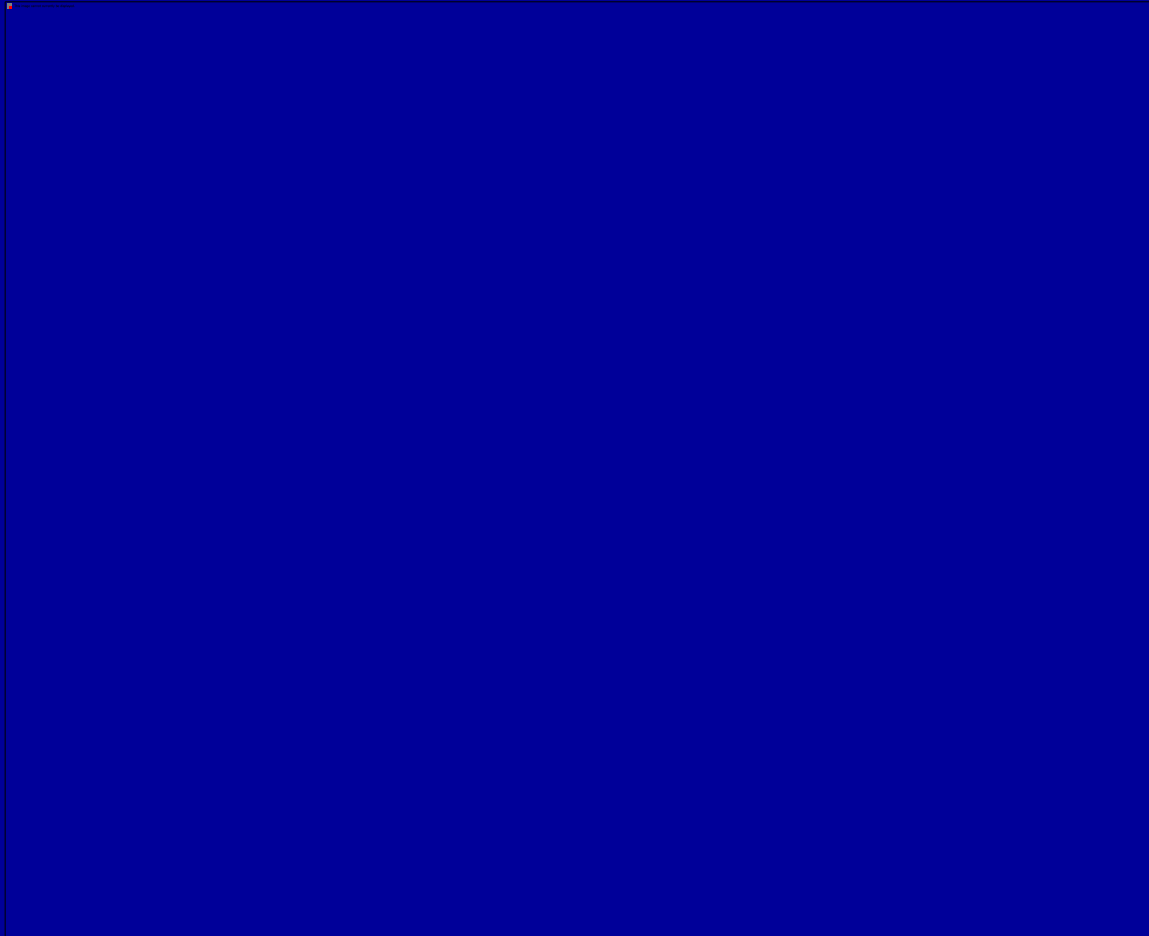
- Ειδικές δερματικές βλάβες
- Στρόγγυλες ή οβάλ βλάβες χωρίς κνησμό
- Μπορεί να παραμείνουν ουλές ή δύσμορφες περιοχές



Αλωπεκία



Μη ειδική υπερχρωμάτωση



Μυοσκελετικό σύστημα

Μυοσκελετικό σύστημα

- Αρθραλγίες: 25-40%
- Καταστροφική αρθρίτιδα: σπάνια
- Οξεία/χρόνια ή παροδική/επιμένουσα

- Συμπτωματική προσβολή των μυών: σπάνια
- Χρόνια μυοπάθεια: αποκλεισμός μυοπάθειας από στεροειδή

- Κυστικές οστικές βλάβες παρατηρούνται σε συνδυασμό με δερματικές βλάβες

Μυοσκελετικό σύστημα

- Αρθραλγίες: 25-40%
- Καταστροφική αρθρίτιδα: σπάνια
- Οξεία/χρόνια ή παροδική/επιμένουσα

- Συμπτωματική προσβολή των μυών: σπάνια
- Χρόνια μυοπάθεια: αποκλεισμός μυοπάθειας από στεροειδή

- Κυστικές οστικές βλάβες παρατηρούνται σε συνδυασμό με δερματικές βλάβες

Μυοσκελετικό σύστημα

- Αρθραλγίες: 25-40%
- Καταστροφική αρθρίτιδα: σπάνια
- Οξεία/χρόνια ή παροδική/επιμένουσα

- Συμπτωματική προσβολή των μυών: σπάνια
- Χρόνια μυοπάθεια: αποκλεισμός μυοπάθειας από στεροειδή

- Κυστικές οστικές βλάβες παρατηρούνται σε συνδυασμό με δερματικές βλάβες

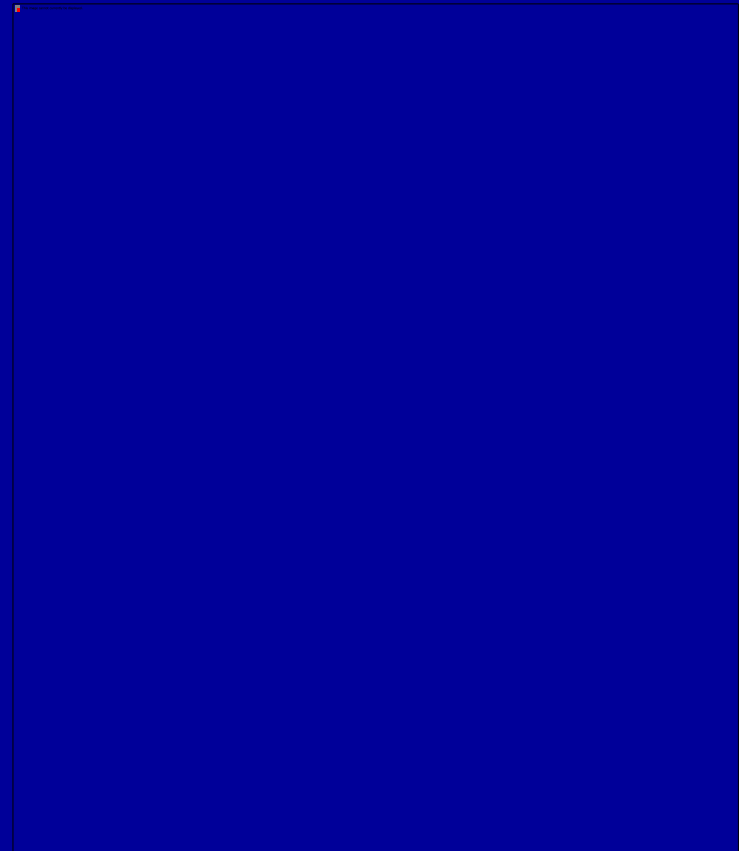
Μυοσκελετικό σύστημα

- Αρθραλγίες: 25-40%
- Καταστροφική αρθρίτιδα: σπάνια
- Οξεία/χρόνια ή παροδική/επιμένουσα

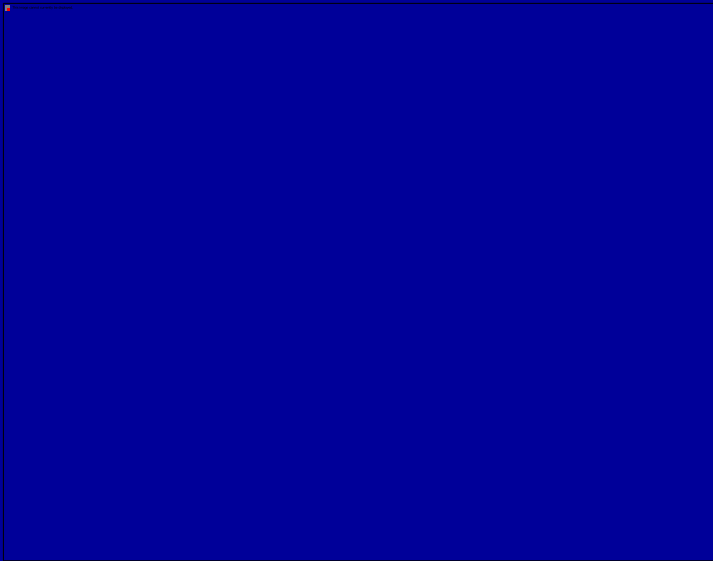
- Συμπτωματική προσβολή των μυών: σπάνια
- Χρόνια μυοπάθεια: αποκλεισμός μυοπάθειας από στεροειδή

- Κυστικές οστικές βλάβες παρατηρούνται σε συνδυασμό με δερματικές βλάβες


Οστά και δέρμα




Οξίδια στον καρπό




Προσβολή ήπατος

- 50-80% κοκκίωμα στη βιοψία ήπατος
- 20% ηπατομεγαλία
- 30%  ALP, SGOT και SGPT

Προσβολή ήπατος

- 50-80% κοκκίωμα στη βιοψία ήπατος
- 20% ηπατομεγαλία
- 30%  ALP, SGOT και SGPT

Προσβολή ήπατος

- 50-80% κοκκίωμα στη βιοψία ήπατος
- 20% ηπατομεγαλία
- 30%  ALP, SGOT και SGPT

Σπανίως πυλαία υπέρταση και ηπατική ανεπάρκεια

Προσβολή ήπατος

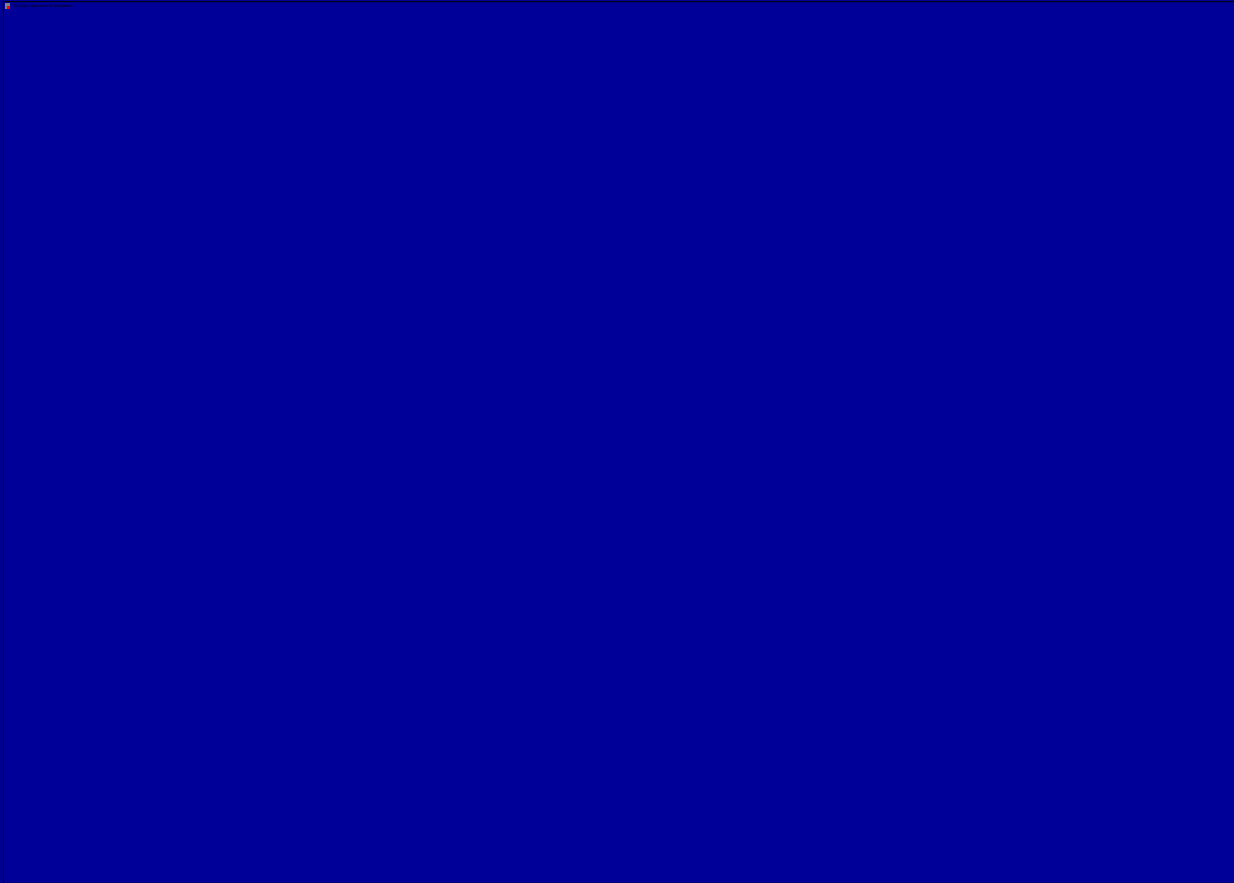
- 50-80% κοκκίωμα στη βιοψία ήπατος

Ασυμπτωματικοί ασθενείς με μικρή διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας δεν χρειάζονται θεραπευτική αντιμετώπιση

Συνήθως ποσοτικά υπερτασθή και ηπατική ανεπάρκεια

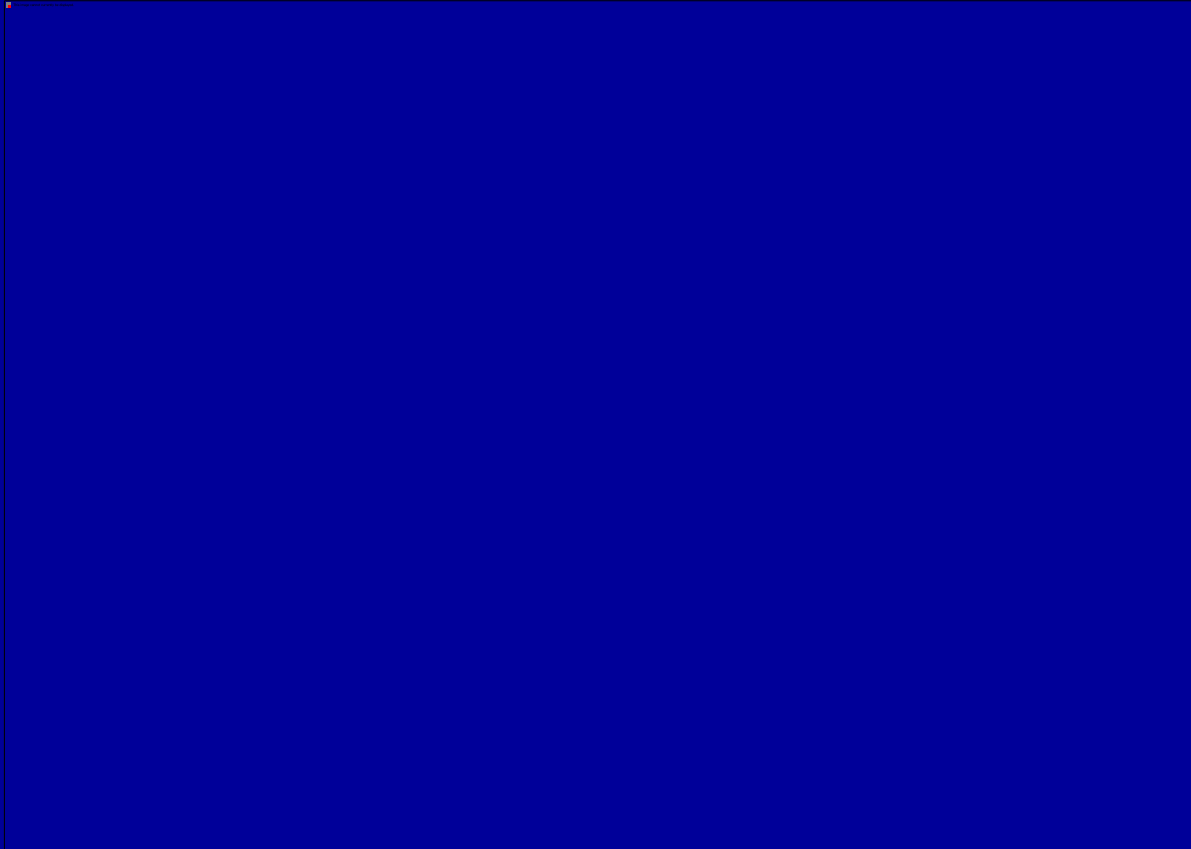
Προσβολή ήπατος και λεμφαδένων

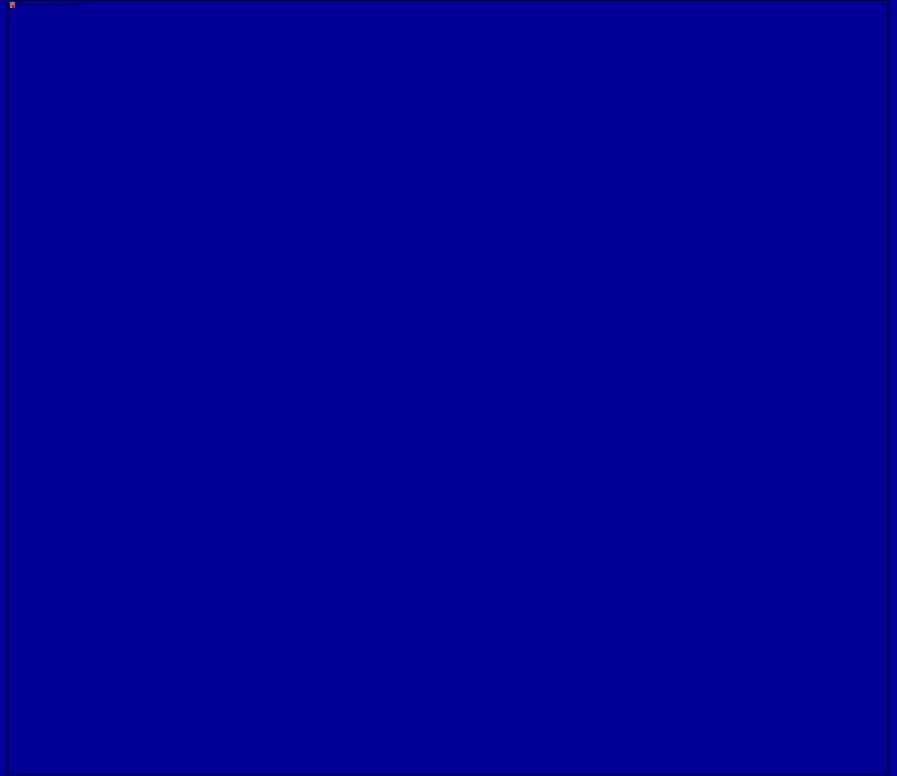
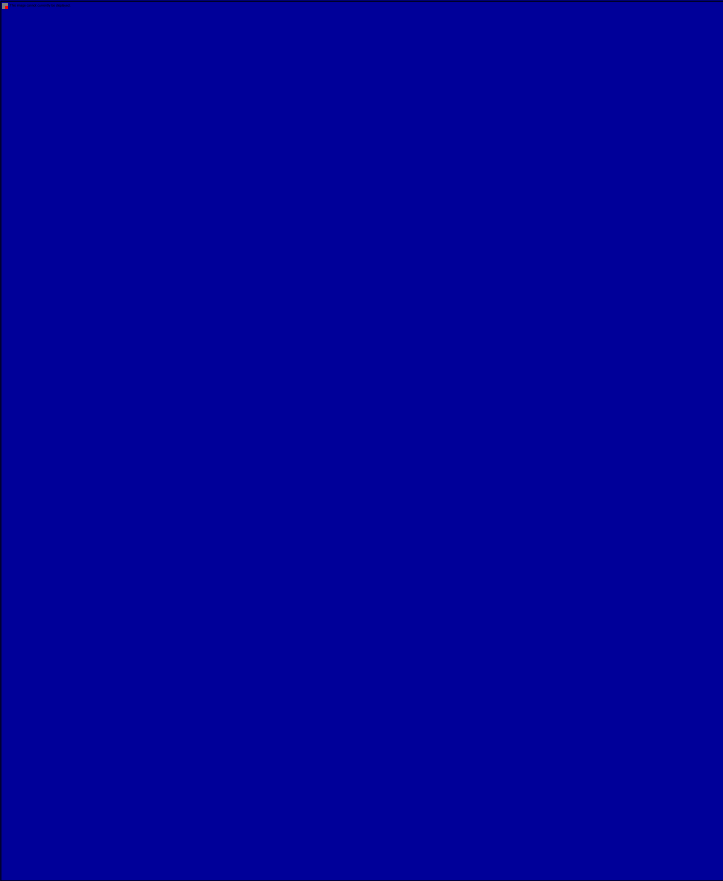




Ασθενής με ίκτερο

Προσβολή ήπατος και σπληνός

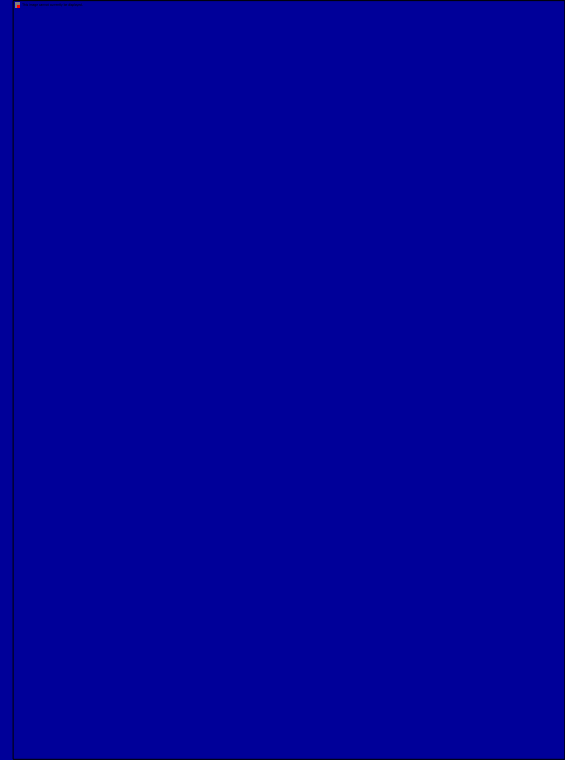
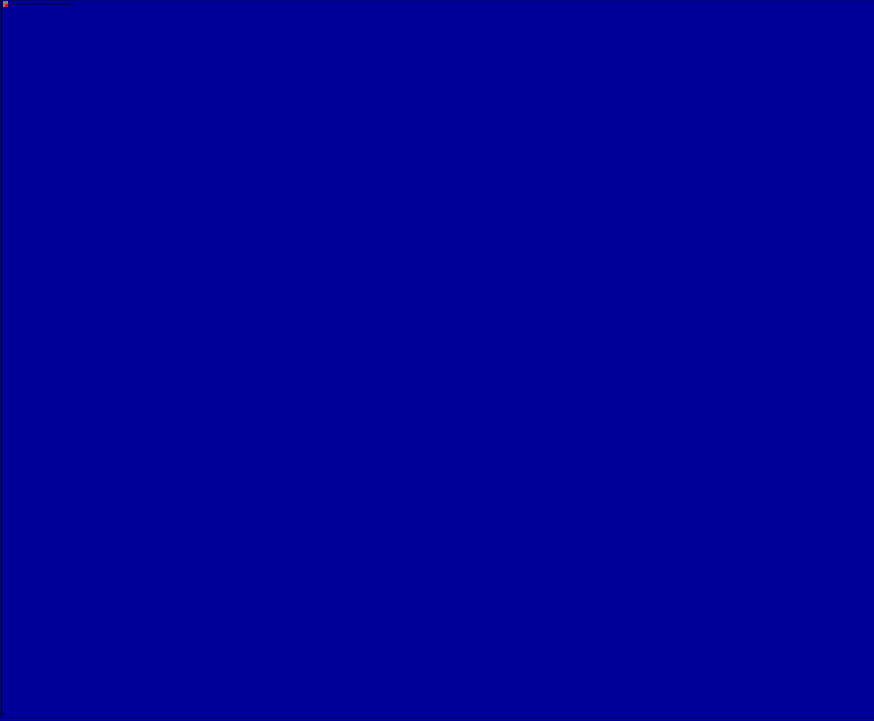




Ασθενής με λευκοπενία και αναιμία

Προσβολή νεφρών

διάμεση νεφρίτιδα: σπάνια



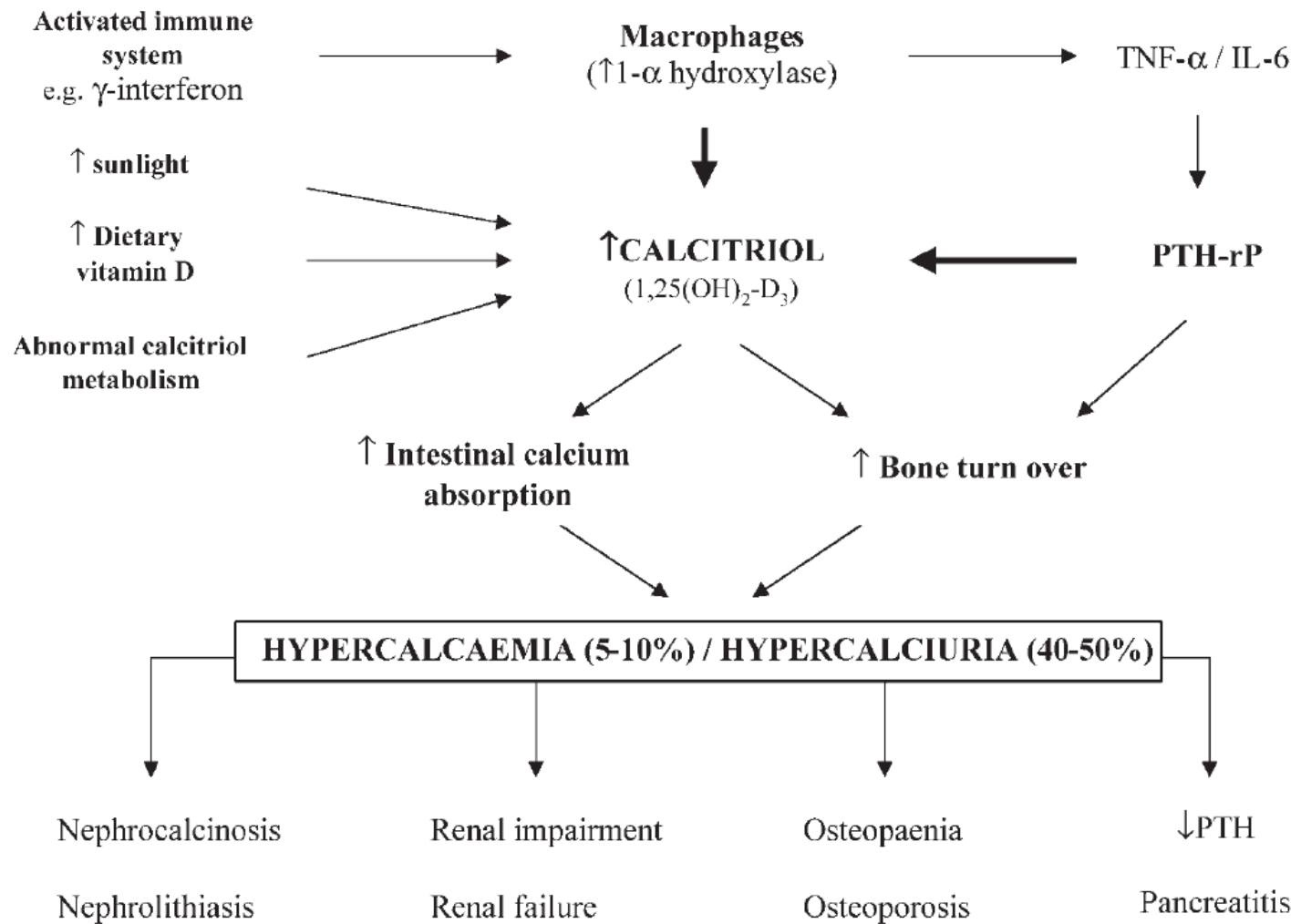
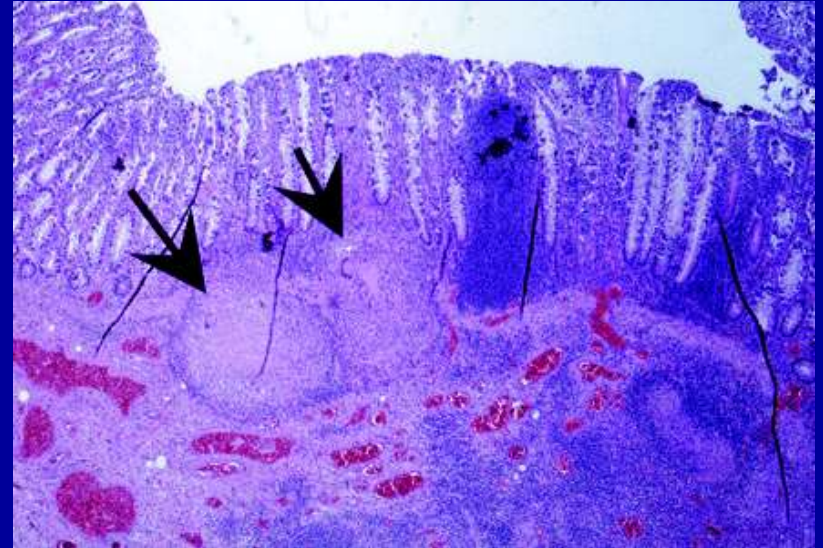


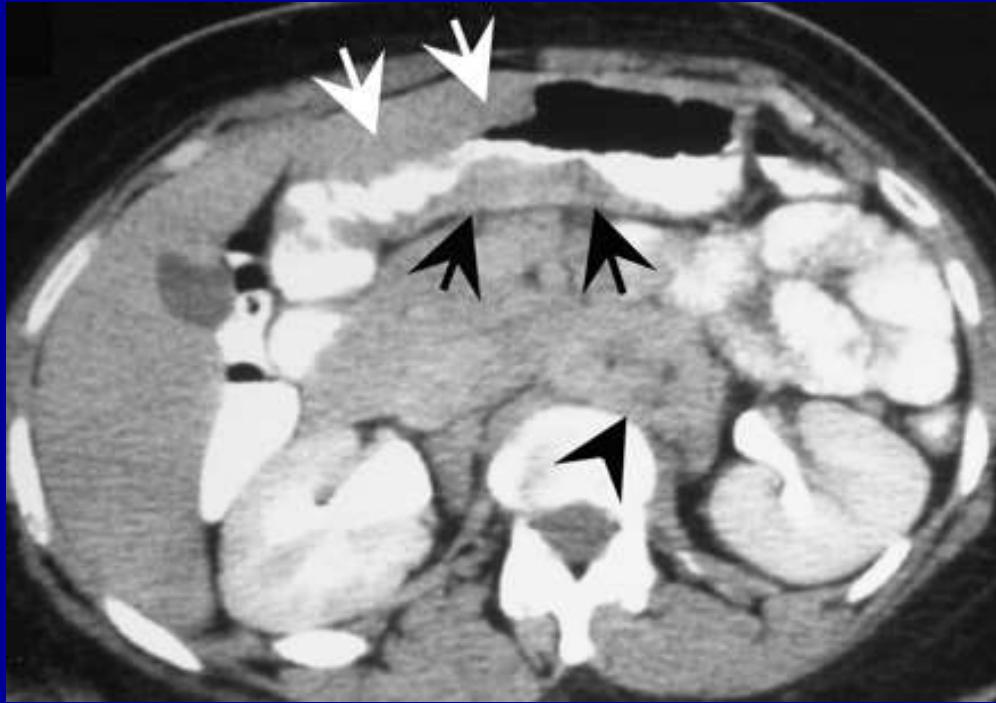
Figure 1. Causes and consequences of abnormal calcium homeostasis in sarcoidosis. PTH-rP, parathyroid hormone (PTH) related protein; $\text{TNF-}\alpha$, tissue necrosis factor- α ; IL-6 , interleukin-6.

Προσβολή παχέος εντέρου



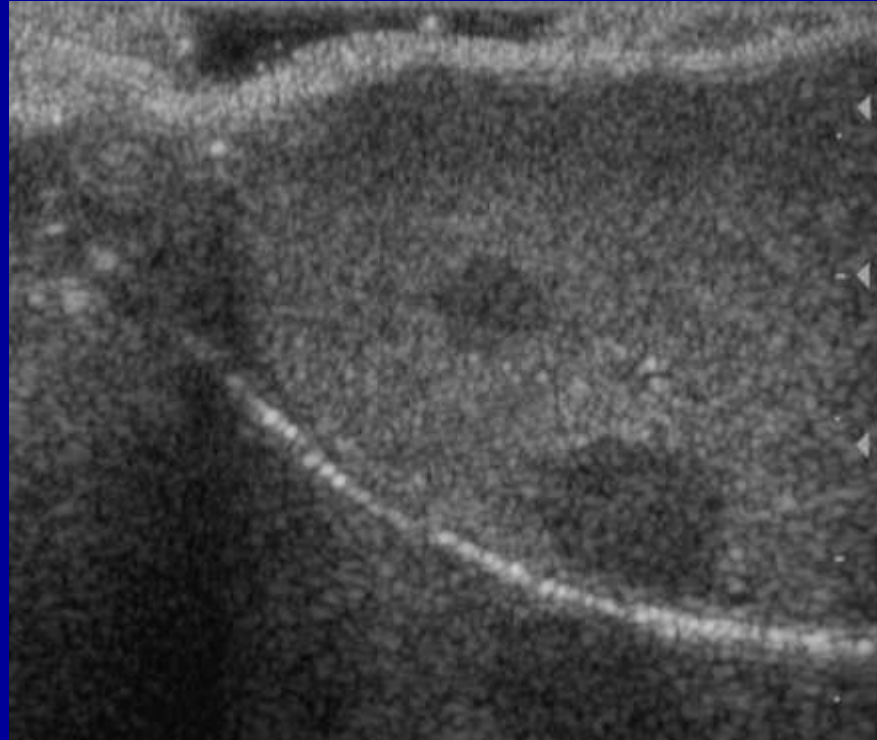
Ασθενής με κοιλιακό άλγος και απώλεια βάρους

Προσβολή στομάχου και παρααορτικοί λαμφαδένες



Ασθενής με ναυτία και εμέτους

Προσβολή όρχεων



Ασθενής με άλγος στους όρχεις άμφω

Άλλες εκδηλώσεις

Άλλες εκδηλώσεις

Αιματολογικές διαταραχές:

- αναιμία: 4-20%;
- αιμολυτική αναιμία: σπάνια
- λευκοπενία: 40%, σπάνια σοβαρή
- προσβολή μυελού των οστών: σπάνια

Άλλες εκδηλώσεις

Αιματολογικές διαταραχές:

- αναιμία: 4-20%;
- αιμολυτική αναιμία: σπάνια
- λευκοπενία: 40%, σπάνια σοβαρή
- προσβολή μυελού των οστών: σπάνια

Άλλες εκδηλώσεις

Αιματολογικές διαταραχές:

- αναιμία: 4-20%;
- αιμολυτική αναιμία: σπάνια
- λευκοπενία: 40%, σπάνια σοβαρή
- προσβολή μυελού των οστών: σπάνια

Άλλες εκδηλώσεις

Αιματολογικές διαταραχές:

- αναιμία: 4-20%;
- αιμολυτική αναιμία: σπάνια
- λευκοπενία: 40%, σπάνια σοβαρή
- προσβολή μυελού των οστών: σπάνια

With rare manifestations of sarcoidosis, a leading concern is whether the specific clinical problem is the result of an alternative, nonsarcoidosis pathological process!

D.R. Moller

Θεραπεία της Σαρκοείδωσης

Ιστορικά στοιχεία

Θεραπεία της Σαρκοείδωσης Ιστορικά στοιχεία

Πριν το 1951: *the dark times* (V. COSTABEL)

Θεραπεία της Σαρκοείδωσης

Ιστορικά στοιχεία

Πριν το 1951: *the dark times* (V. COSTABEL)

- C. Boeck 1899: Arsenic acid
- Calcium, gold, tuberkulin, typhus vaccination, antibiotics, antituberculosics, vitamin D and E, fever therapy, radiotherapy for mediastinal lymphoma.





Θεραπεία της Σαρκοείδωσης



Θεραπεία της Σαρκοείδωσης

- Ποιος ασθενής πρέπει να πάρει θεραπεία;
- Ποιο φάρμακο;
- Ποια θα είναι η δόση του φαρμάκου;
- Ποια θα είναι η διάρκεια της θεραπείας;
- Πώς θα εκτιμηθεί το αποτέλεσμα της θεραπείας;



Θεραπεία της Σαρκοείδωσης

- Ποιος ασθενής πρέπει να πάρει θεραπεία;
- Ποιο φάρμακο;
- Ποια θα είναι η δόση του φαρμάκου;
- Ποια θα είναι η διάρκεια της θεραπείας;
- Πώς θα εκτιμηθεί το αποτέλεσμα της θεραπείας;



Θεραπεία της Σαρκοείδωσης

- Ποιος ασθενής πρέπει να πάρει θεραπεία;
- Ποιο φάρμακο;
- Ποια θα είναι η δόση του φαρμάκου;
- Ποια θα είναι η διάρκεια της θεραπείας;
- Πώς θα εκτιμηθεί το αποτέλεσμα της θεραπείας;



Θεραπεία της Σαρκοείδωσης

- Ποιος ασθενής πρέπει να πάρει θεραπεία;
- Ποιο φάρμακο;
- Ποια θα είναι η δόση του φαρμάκου;
- Ποια θα είναι η διάρκεια της θεραπείας;
- Πώς θα εκτιμηθεί το αποτέλεσμα της θεραπείας;



Θεραπεία της Σαρκοείδωσης

- Ποιος ασθενής πρέπει να πάρει θεραπεία;
- Ποιο φάρμακο;
- Ποια θα είναι η δόση του φαρμάκου;
- Ποια θα είναι η διάρκεια της θεραπείας;
- Πώς θα εκτιμηθεί το αποτέλεσμα της θεραπείας;

Φυσική πορεία της Σαρκοείδωσης

- 60 - 70%: αυτόματη ίαση
- 10 - 30%: χρόνια πορεία ή προοδευτική επιδεινώση
- 4 - 7%: σοβαρή εξωπνευμονική προσβολή κατά την αρχική εκτίμηση
- 10 - 20%: μόνιμες υπολειμματικές βλάβες
- 1 - 5%: θνητότητα (αναπνευστικό, κεντρικό νευρικό, καρδιά)

ATS/ERS/WASOG Statement 1999

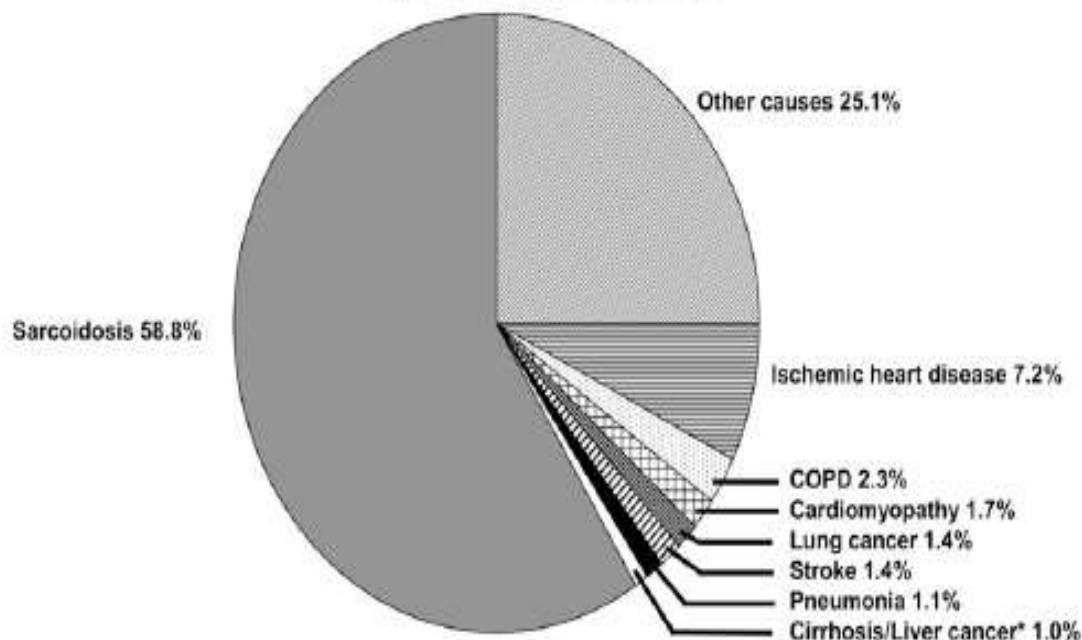
Sarcoidosis-related Mortality in the United States from 1988 to 2007

Jeffrey J. Swigris¹, Amy L. Olson¹, Tristan J. Huie¹, Evans R. Fernandez-Perez¹, Joshua Solomon¹, David Sprunger¹, and Kevin K. Brown¹

¹Autoimmune Lung Center and Interstitial Lung Disease Program, National Jewish Health, Denver, Colorado

We found that mortality rates increased from 1988–2007, particularly in black females. Younger age and black race are risk factors for having pulmonary fibrosis or a cardiac cause contribute to death.

Underlying Causes of Death Among U.S. Decedents with Sarcoidosis from 1988-2007



Ερωτήσεις που πρέπει να απαντηθούν πριν αποφασιστεί η έναρξη θεραπείας

- Έχει ο ασθενής συμπτώματα;
- Μπορεί να αντιμετωπιστεί με τοπική θεραπεία;
- Είναι η νόσος απειλητική για τη ζωή;
- Έχει η νόσος χρόνια μορφή;
- Υπάρχει αντένδειξη για κάποια ειδική θεραπεία;



Baughman/Lower, Eur Respir Monogr 2005

Μετά το 1951: *the golden age of corticosteroids*

Μετά το 1951: *the golden age of corticosteroids*

- Επιτυχής χρήση κορτικοστεροειδών. Πρώτες αναφορές:

Siltzbach et al, JAMA 1951

Small, JAMA 1951

Sones et al, NEJM 1951

Key management difficulties

- The confusions about when and why to treat, and about treatment goals
- The confusion on when to use second-line agents
- The confusion on when to treat fibrotic pulmonary disease

Danger from disease

Quality of life

These are NOT synonymous

Danger from disease

- Life threatening end organ damage - especially cardiac, CNS, liver, kidney
- Other life threatening disease: (e.g. hypercalcaemia)
- Risk of disability: pulmonary fibrosis, blindness etc

Quality of life

- Fatigue
- Arthralgia
- Skin involvement
- Fever/sweats
- Eye morbidity
- Other systemic symptoms

American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous

Disorders criteria for considering corticosteroid treatment in sarcoidosis

Progressive symptomatic pulmonary disease

Asymptomatic pulmonary disease with persistent infiltrates or progressive loss of lung function

Cardiac disease

Neurological disease

Eye disease not responding to topical therapy

Symptomatic hypercalcaemia

Other symptomatic/progressive extrapulmonary disease

**American Thoracic Society/European Respiratory
Society/World Association of Sarcoidosis and Other
Granulomatous**

**Disorders criteria for considering corticosteroid treatment
in sarcoidosis**

Progressive symptomatic pulmonary disease

Asymptomatic pulmonary disease with persistent infiltrates or
progressive loss of lung function

Criteria for corticosteroid treatment of sarcoidosis at St Antonius Hospital

Absolute criteria

- Parenchymal disease with severe functional impairment on presentation (*i.e.* VC and/or DL_{CO} <50% pred)
- Severe airway obstruction on presentation (*i.e.* FEV1 <50% pred)
- Progressive pulmonary disease with functional deterioration in the last 6-12 months (*e.g.* VC \geq 10% and/or DL_{CO} \geq 15% decrease from baseline)
- Evidence for significant and/or progressive lung fibrosis in the context of active disease
- Cardiac localisation
- Central nervous system localisation
- Sight-threatening ocular disease that cannot be controlled by local treatment
- Severe hypercalcaemia (usually $>3.0 \text{ mM}\cdot\text{L}^{-1}$)
- Hypercalcaemia with nephrocalcinosis and renal dysfunction
- Granulomatous interstitial nephritis
- Liver involvement with intrahepatic cholestasis, portal hypertension and/or hepatic failure
- Bone marrow involvement with pancytopenia

Relative criteria

- Symptomatic pulmonary disease with only mild/moderate lung function impairment
- Disfiguring skin involvement
- Symptomatology causing unacceptable reduction in quality of life (*e.g.* fever, fatigue and weight loss)

VC: vital capacity; DL_{CO} : diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; FEV1: forced expiratory volume in one second; % pred: percentage of predicted value. #: Nieuwegein, the Netherlands.

Criteria for corticosteroid treatment of sarcoidosis at St Antonius Hospital

Absolute criteria

- Parenchymal disease with severe functional impairment on presentation (*i.e.* VC and/or DL_{CO} <50% pred)
- Severe airway obstruction on presentation (*i.e.* FEV1 <50% pred)
- Progressive pulmonary disease with functional deterioration in the last 6-12 months (*e.g.* VC \geq 10% and/or DL_{CO} \geq 15% decrease from baseline)
- Evidence for significant and/or progressive lung fibrosis in the context of active disease

Cardiac localisation

Central nervous system localisation

Sight-threatening ocular disease that cannot be controlled by local treatment

Severe hypercalcaemia (usually $>3.0 \text{ mM}\cdot\text{L}^{-1}$)

Hypercalcaemia with nephrocalcinosis and renal dysfunction

Granulomatous interstitial nephritis

Liver involvement with intrahepatic cholestasis, portal hypertension and/or hepatic failure

Bone marrow involvement with pancytopenia

Relative criteria

Symptomatic pulmonary disease with only mild/moderate lung function impairment

Disfiguring skin involvement

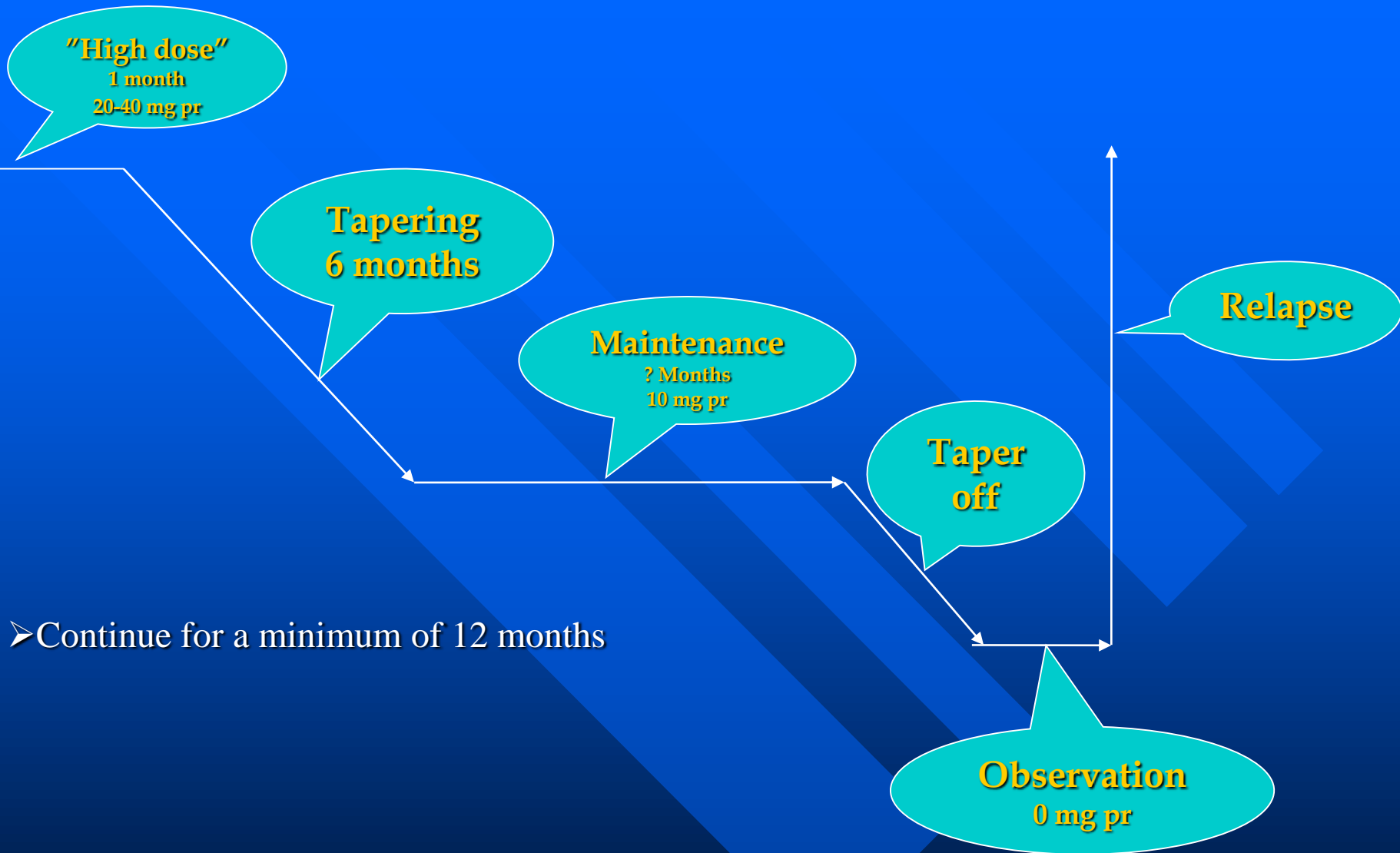
Symptomatology causing unacceptable reduction in quality of life (*e.g.* fever, fatigue and weight loss)

VC: vital capacity; DL_{CO} : diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; FEV1: forced expiratory volume in one second; % pred: percentage of predicted value. #: Nieuwegein, the Netherlands.

Sarcoidosis

Treatment of serious systemic disease

- Heart Steroids, anti-arrhythmics, pacemaker / defibrillator, transplantation
- Liver - Spleen Steroids
- CNS Steroids (pulse), anti-TNF, cyclophosphamide, cladribine, cyclosporine, hydrocephalus (surgery)
- ↑ Ca Diet ↓ Ca & vit. D, reduce exposure to sun light, Plaquenil, steroids
- Skin Plaquenil, topical and systemic steroids
- Eyes Topical and systemic steroids, cycloplegics, surgery



Recommendations for the management of sarcoidosis

- ▶ Because of the high rate of spontaneous remission, treatment is not indicated for asymptomatic stage I disease. [B]
- ▶ Because of high rates of remission, treatment is not indicated in asymptomatic stage II or III disease with mildly abnormal lung function and stable disease. [D]
- ▶ Oral corticosteroids are the first line of therapy in patients with progressive disease determined by radiology or on lung function, significant symptoms or extrapulmonary disease requiring treatment. [B]
- ▶ Treatment with prednisolone (or equivalent) 0.5 mg/kg/day for 4 weeks, then reduced to a maintenance dose which will control symptoms and disease progression, should be used for a period of 6–24 months. [D]
- ▶ Bisphosphonates should be used to minimise steroid-induced osteoporosis. [D]
- ▶ Inhaled corticosteroids, either as initial treatment or maintenance therapy, are not of significant benefit. [B] Inhaled corticosteroids may be considered for symptom control (cough) in a subgroup of patients. [D]
- ▶ Other immunosuppressive or anti-inflammatory treatments only have a limited role in sarcoidosis, but should be considered in patients when corticosteroids are not controlling the disease or side effects are intolerable. At present, methotrexate is the treatment of choice. [C]
- ▶ Lung transplantation should be considered in end stage pulmonary sarcoidosis. [D]

Principles of therapy for dangerous disease

- Do not under-treat initially in mistaken kindness
- Control disease activity rigorously
- Maintain control for a period (usually one year at an intermediate dose)
- Establish minimum required dose

In life-threatening disease

- Consider pulsed IV methyl prednisolone rather than high dose oral treatment (e.g. 500mg at first dose, 750mg weekly thereafter, ancillary oral treatment)
- This approach more effective and probably causes less side effects
- Especially useful in CNS and cardiac sarcoidosis

In life threatening disease

- Decide whether corticosteroid therapy alone sufficient
- If not, introduce second line agents immediately
- Methotrexate versus azathioprine

Alternatives in Sarcoidosis Therapy

Improvement with

- Hydroxychloroquine and chloroquine
- Methotrexate
- Azathioprine
- Cyclophosphamide
- Leflunomide/Arava
- Mycophenolate/Cell Cept
- Thalidomide

TABLE 1. TREATMENT OF PULMONARY SARCOIDOSIS

Chest X-ray stage 0/1

No symptoms

No systemic therapy

Level 1A (123)

Chest X-ray stage 2 to 4

Symptomatic

Treat with corticosteroids

Level 1A (89, 123)

Initial dosage of 20–40 mg prednisone or its equivalent

Level 1B (89, 124)

Treat for 12–24 mo

Level 1C (90, 91, 125)

Steroid-sparing alternatives for chronic pulmonary sarcoidosis

Methotrexate

Dose of 5–15 mg once a week

Level 1A (126–128)

Folic acid 1 mg/d may reduce toxicity

Level 1B (129)

Azathioprine 50–200 mg daily

Level 1B (130, 131)

Leflunomide 10–20 mg daily

Level 1B (132)

Mycophenolate

Level 1C (101, 133, 134)

Treatment of refractory sarcoidosis

Infliximab intravenously 3–5 mg/kg initially, 2 wk later, then once a month

Level 1A (18, 98)

Level A: At least one double-blind, placebo-controlled trial with positive results with one or more case series supporting the results. Level B: Majority of case series showing positive results. Level C: Case series with mixed reports of effectiveness, or only a small number of cases reported. 1A – strong recommendation; 1B – strong recommendation; 1C – strong recommendation; 2A – weak recommendation; 2B – weak recommendation; 2C – weak recommendation. Scoring level of evidence as proposed by Guyatt and coworkers (94).

TABLE 1. TREATMENT OF PULMONARY SARCOIDOSIS

Chest X-ray stage 0/1

No symptoms

No systemic therapy

Level 1A (123)

Chest X-ray stage 2 to 4

Symptomatic

Treat with corticosteroids

Level 1A (89, 123)

Initial dosage of 20–40 mg prednisone or its equivalent

Level 1B (89, 124)

Treat for 12–24 mo

Level 1C (90, 91, 125)

Steroid-sparing alternatives for chronic pulmonary sarcoidosis

Methotrexate

Dose of 5–15 mg once a week

Level 1A (126–128)

Folic acid 1 mg/d may reduce toxicity

Level 1B (129)

Azathioprine 50–200 mg daily

Level 1B (130, 131)

Leflunomide 10–20 mg daily

Level 1B (132)

Mycophenolate

Level 1C (101, 133, 134)

Treatment of refractory sarcoidosis

Infliximab intravenously 3–5 mg/kg initially, 2 wk later, then once a month

Level 1A (18, 98)

Level A: At least one double-blind, placebo-controlled trial with positive results with one or more case series supporting the results. Level B: Majority of case series showing positive results. Level C: Case series with mixed reports of effectiveness, or only a small number of cases reported. 1A – strong recommendation; 1B – strong recommendation; 1C – strong recommendation; 2A – weak recommendation; 2B – weak recommendation; 2C – weak recommendation. Scoring level of evidence as proposed by Guyatt and coworkers (94).

TABLE 1. TREATMENT OF PULMONARY SARCOIDOSIS

Chest X-ray stage 0/1
No symptoms
No systemic therapy
Level 1A (123)
Chest X-ray stage 2 to 4
Symptomatic
Treat with corticosteroids
Level 1A (89, 123)
Initial dosage of 20–40 mg prednisone or its equivalent
Level 1B (89, 124)
Treat for 12–24 mo
Level 1C (90, 91, 125)
Steroid-sparing alternatives for chronic pulmonary sarcoidosis
Methotrexate
Dose of 5–15 mg once a week
Level 1A (126–128)
Folic acid 1 mg/d may reduce toxicity
Level 1B (129)
Azathioprine 50–200 mg daily
Level 1B (130, 131)
Leflunomide 10–20 mg daily
Level 1B (132)
Mycophenolate
Level 1C (101, 133, 134)
Treatment of refractory sarcoidosis
Infliximab intravenously 3–5 mg/kg initially, 2 wk later, then once a month
Level 1A (18, 98)

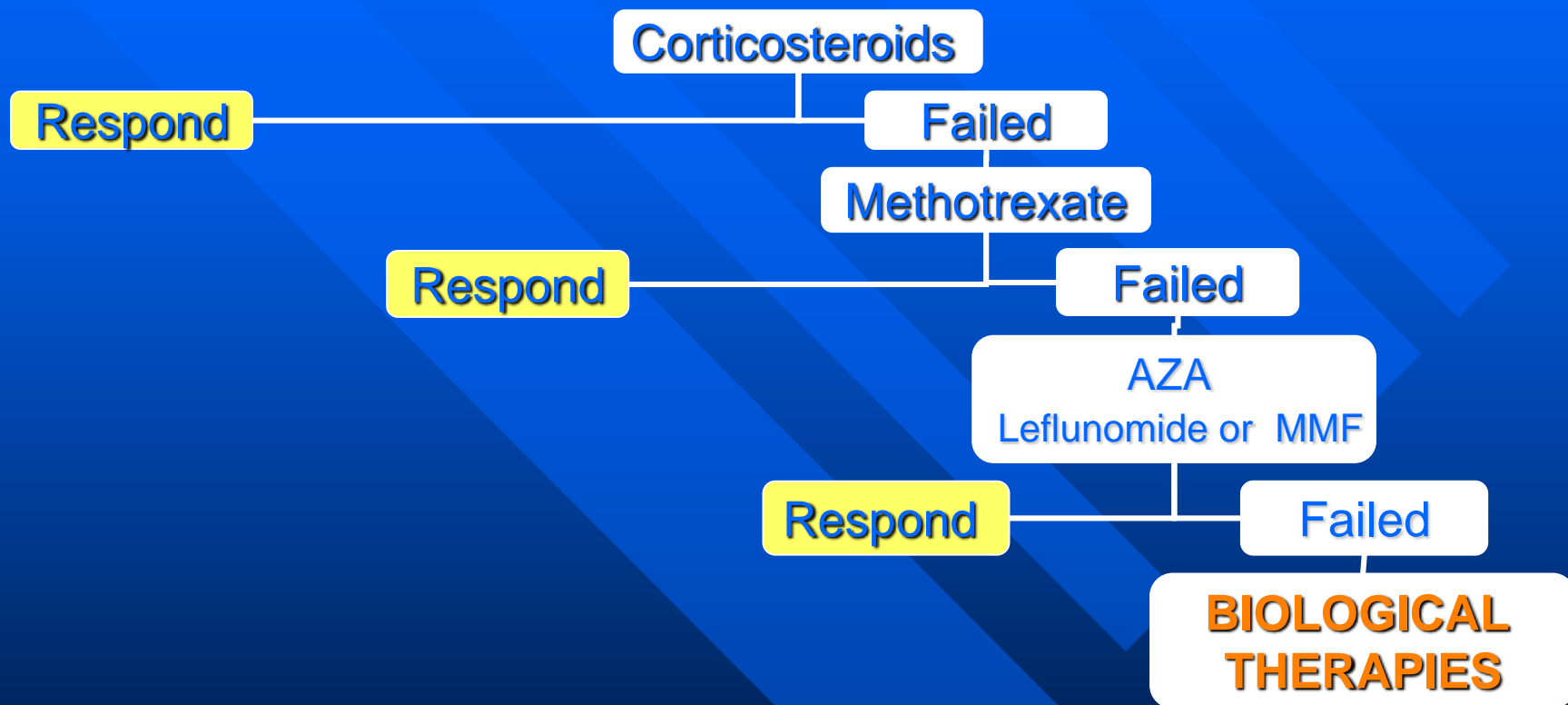
Level A: At least one double-blind, placebo-controlled trial with positive results with one or more case series supporting the results. Level B: Majority of case series showing positive results. Level C: Case series with mixed reports of effectiveness, or only a small number of cases reported. 1A – strong recommendation; 1B – strong recommendation; 1C – strong recommendation; 2A – weak recommendation; 2B – weak recommendation; 2C – weak recommendation. Scoring level of evidence as proposed by Guyatt and coworkers (94).

TABLE 1. TREATMENT OF PULMONARY SARCOIDOSIS

Chest X-ray stage 0/1
No symptoms
No systemic therapy
Level 1A (123)
Chest X-ray stage 2 to 4
Symptomatic
Treat with corticosteroids
Level 1A (89, 123)
Initial dosage of 20–40 mg prednisone or its equivalent
Level 1B (89, 124)
Treat for 12–24 mo
Level 1C (90, 91, 125)
Steroid-sparing alternatives for chronic pulmonary sarcoidosis
Methotrexate
Dose of 5–15 mg once a week
Level 1A (126–128)
Folic acid 1 mg/d may reduce toxicity
Level 1B (129)
Azathioprine 50–200 mg daily
Level 1B (130, 131)
Leflunomide 10–20 mg daily
Level 1B (132)
Mycophenolate
Level 1C (101, 133, 134)
Treatment of refractory sarcoidosis
Infliximab intravenously 3–5 mg/kg initially, 2 wk later, then once a month
Level 1A (18, 98)

Level A: At least one double-blind, placebo-controlled trial with positive results with one or more case series supporting the results. Level B: Majority of case series showing positive results. Level C: Case series with mixed reports of effectiveness, or only a small number of cases reported. 1A – strong recommendation; 1B – strong recommendation; 1C – strong recommendation; 2A – weak recommendation; 2B – weak recommendation; 2C – weak recommendation. Scoring level of evidence as proposed by Guyatt and coworkers (94).

Treatment strategy for sarcoidosis

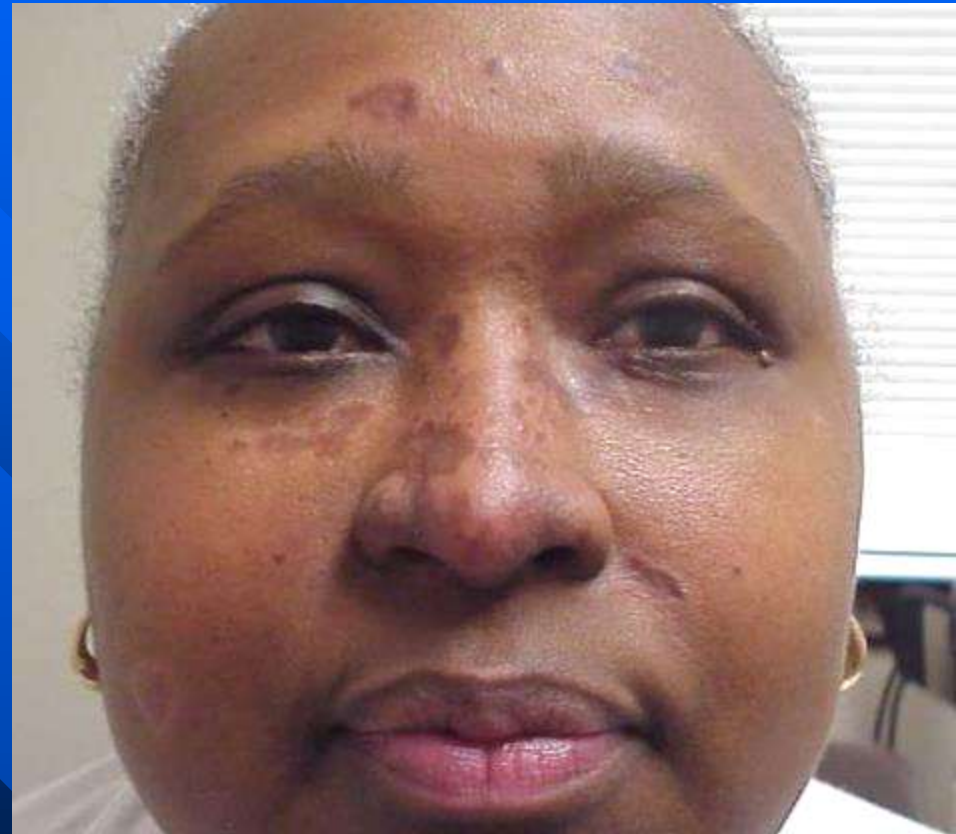


Efficacy and Safety of TNF Antagonists in Sarcoidosis: Data from the Spanish Registry of Biologics BIOBADASER and a Systematic Review

Results: Seven patients treated with infliximab (IFX) and 1 with etanercept (ETN) switched to IFX for inefficacy were registered in BIOBADASER 2.0. In 3, treatment is still ongoing. Reasons for discontinuation were serious adverse events in 2 cases, inefficacy in 2 cases, and complete clinical response in 2 cases. Eight serious adverse events were reported. In the selected 69 of 2262 reports and 1 abstract of the review, 232 patients (89.9%) were treated with IFX and 26 (10.0%) were treated with ETN. In 2 randomized clinical trials, favorable response of the lung disease was reported with IFX. In other randomized clinical trials, no improvement of ocular manifestations was reported with ETN. In the cases series, results were diverse. Mean weighted rates of adverse events, infections, serious infections, and malignancy were 39.9, 22.1, 5.9, and 1.0 per 100 patient-years, respectively.

Conclusions: There is insufficient evidence to ensure the efficacy of TNF antagonists in sarcoidosis. Nevertheless, IFX may be effective in selected manifestations of the disease. Before starting treatment of sarcoidosis with IFX, a careful evaluation of the benefit/risk ratio must be considered on an individual basis.

Before and After two weeks after first dose of Infliximab (Remicade)



Baughman and Lower, Sarcoidosis 2001; 18: 70-74.

Lupus Pernio after 4th dose Infliximab





Fig. 2 A, Bilateral punched out ulcers, exudate, and scarring unresponsive to treatment. This photograph has been published in *Arthritis Care and Research* (October 2005); with permission from the author. B, Complete healing is observed after treatment with infliximab.

Follow - up for sarcoidosis

- Stage I disease: every 6 months
- Other stages: every 3 to 6 months
- Follow-up for a minimum of 3 years after therapy is discontinued
- If radiograph has normalized for 3 years, subsequent follow-up is not routinely required
- Note: Follow-up needs to be more vigilant after corticosteroid-induced remissions than after spontaneous remissions

Table 4. – Adverse prognostic factors in sarcoidosis

Type of factor

Lupus pernio

Chronic uveitis

Age at onset >40 yrs

Chronic hypercalcaemia

Nephrocalcinosis

Black race

Progressive pulmonary sarcoidosis

Nasal mucosal involvement

Cystic bone lesions

Neurosarcoidosis

Myocardial involvement

Transplantation

The background of the slide features a series of parallel, diagonal stripes in various shades of blue, creating a textured, geometric pattern that slopes downwards from left to right.

Transplantation

- About 3% of lung transplantations and less than 1% of heart and liver transplantations are performed in patients with sarcoidosis
- Higher rates of short- and intermediate-term survival than the majority of the other recipients
- An elevated right atrial pressure (>15 mm Hg) is a marker of increased mortality among patients awaiting lung transplantation; a 5.2-fold increase in the risk of death
- Sarcoidosis can recur in lung allografts, but such recurrence does not affect survival or the risk of complications

Transplantation

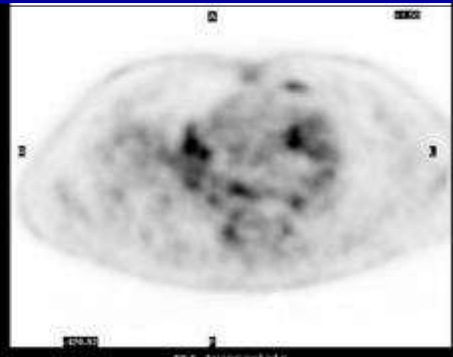
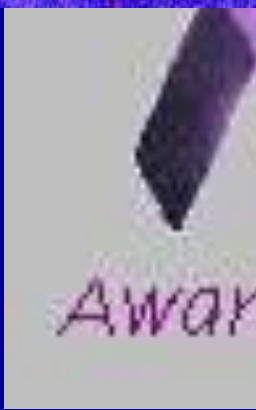
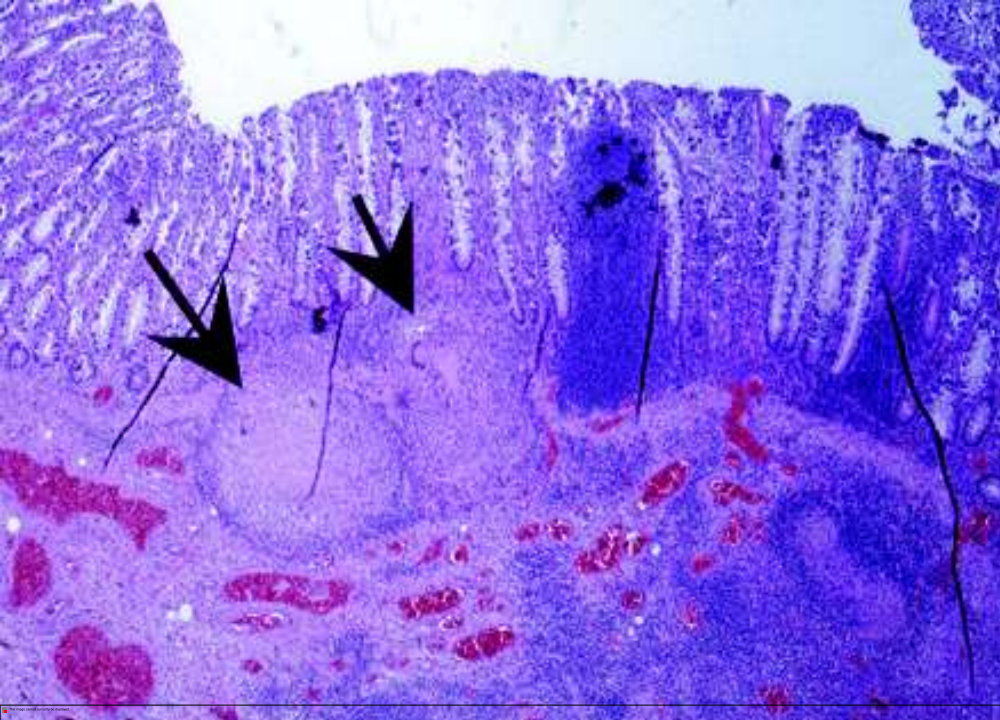
- About 3% of lung transplantations and less than 1% of heart and liver transplantations are performed in patients with sarcoidosis
- Higher rates of short- and intermediate-term survival than the majority of the other recipients
- An elevated right atrial pressure (>15 mm Hg) is a marker of increased mortality among patients awaiting lung transplantation; a 5.2-fold increase in the risk of death
- Sarcoidosis can recur in lung allografts, but such recurrence does not affect survival or the risk of complications

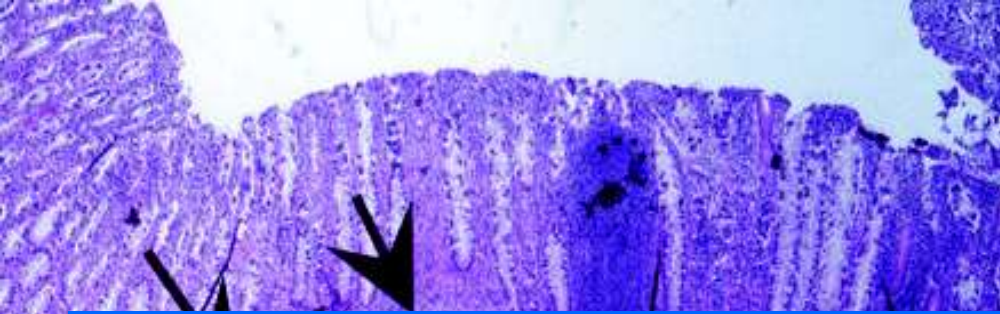
Transplantation

- About 3% of lung transplantations and less than 1% of heart and liver transplantations are performed in patients with sarcoidosis
- Higher rates of short- and intermediate-term survival than the majority of the other recipients
- An elevated right atrial pressure (>15 mm Hg) is a marker of increased mortality among patients awaiting lung transplantation; a 5.2-fold increase in the risk of death
- Sarcoidosis can recur in lung allografts, but such recurrence does not affect survival or the risk of complications

Transplantation

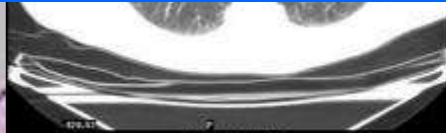
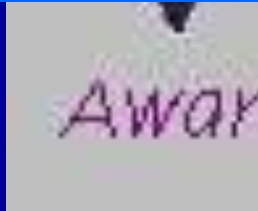
- About 3% of lung transplantations and less than 1% of heart and liver transplantations are performed in patients with sarcoidosis
- Higher rates of short- and intermediate-term survival than the majority of the other recipients
- An elevated right atrial pressure (>15 mm Hg) is a marker of increased mortality among patients awaiting lung transplantation; a 5.2-fold increase in the risk of death
- Sarcoidosis can recur in lung allografts, but such recurrence does not affect survival or the risk of complications





There is not curative treatment for sarcoidosis. The initiation of therapy is only justified when the potential benefits outweigh the risks...

Grutters et al Eur Respir J 2006





- Άνδρας 64 ετών
- Καπνιστής (27 yrs)

ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ

- Μη παραγωγικός βήχας από 3ετίας
- Παραγωγικός βήχας το τελευταίο 15μερο
- Επιδεινούμενη δύσπνοια προσπαθείας από έτους (MRC II)
- Αναφερόμενη απώλεια 6 κιλών το τελευταίο 6μηνο

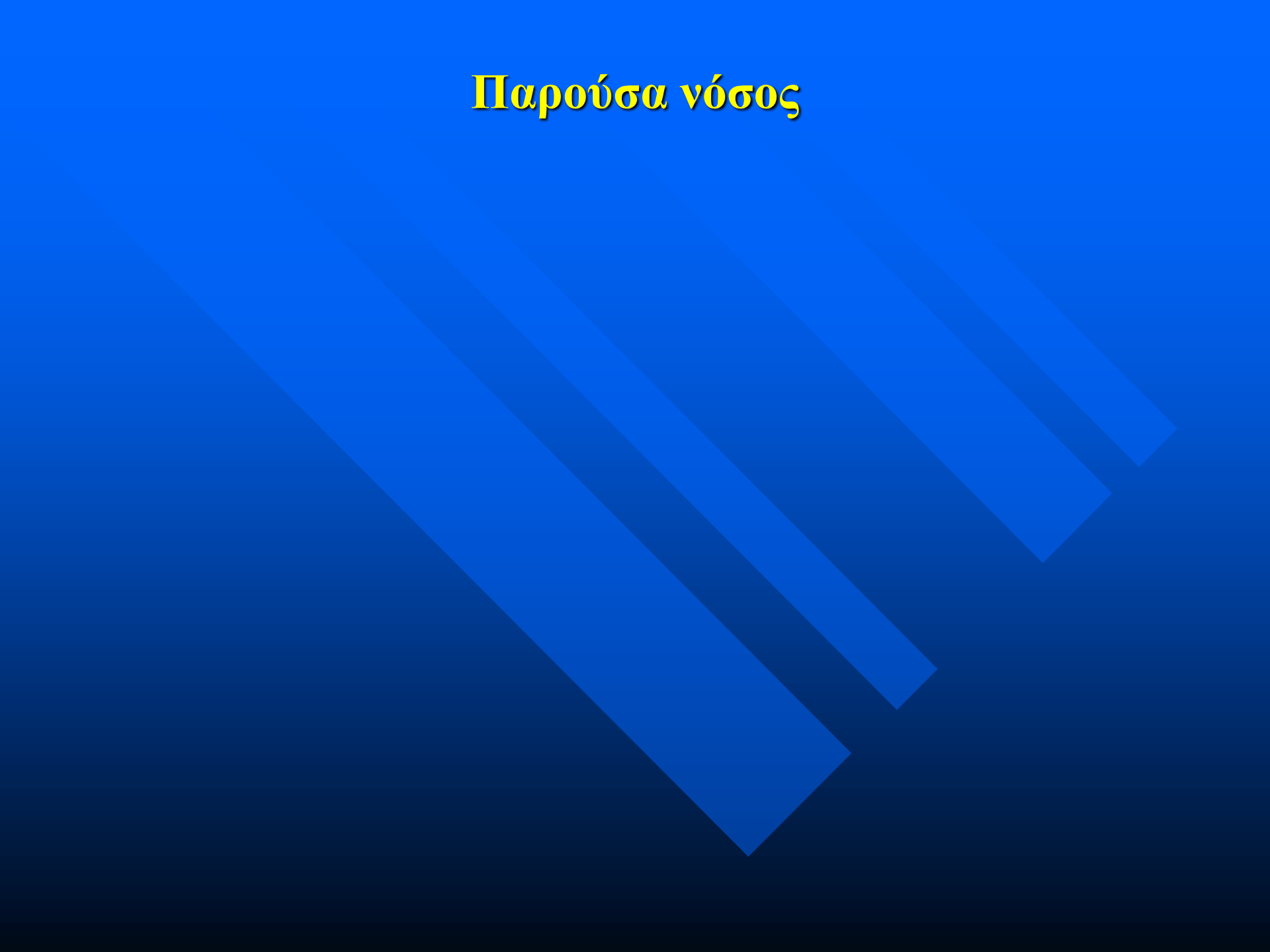
ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

- Χωρίς έκθεση σε ουσίες που να ενοχοποιούνται για πρόκληση αναπνευστικής νόσου
- Περιτονίτιδα προ 20ετίας

Αιτία εισόδου

- Βήχας ξηρός από 3ετίας και παραγωγικός το τελευταίο 15μερο
- επιδεινούμενη δύσπνοια προσπαθείας από έτους
(MRC chronic dyspnea scale: 2)

Παρούσα νόσος



Παρούσα νόσος

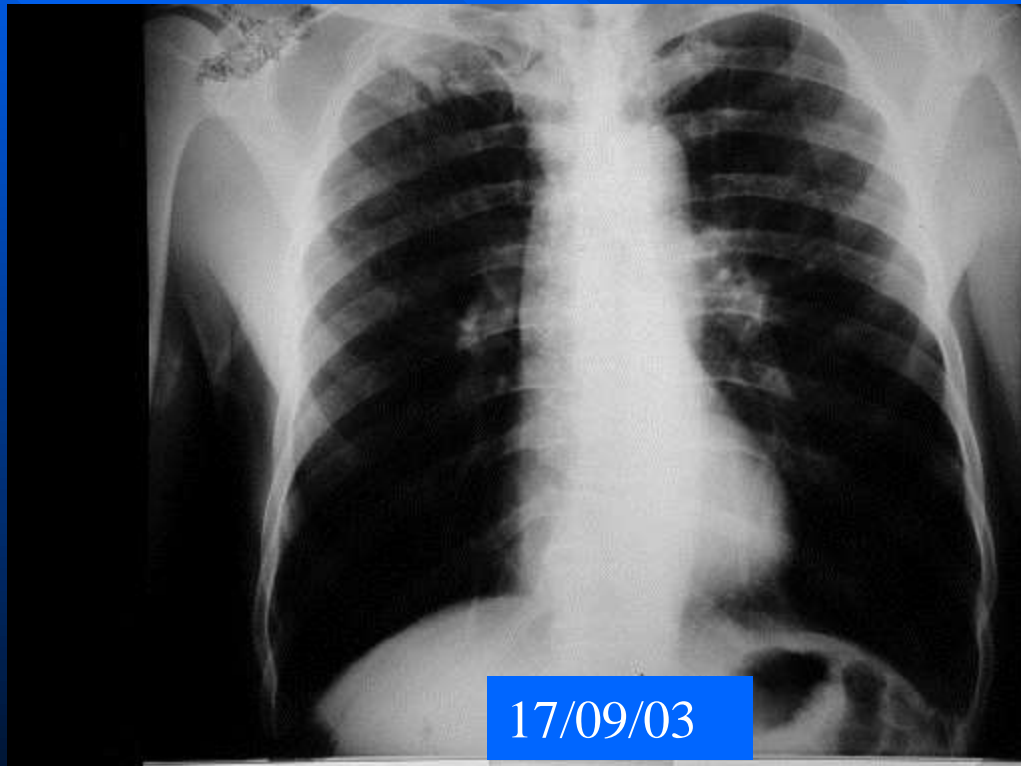
- Πριν 3 χρόνια έναρξη βήχα ξηρού και 1 χρόνο μετά ανεύρεση παθολογικής α/α θώρακα (δεν αντιμετωπίστηκε)

Παρούσα νόσος

- Πριν 3 χρόνια έναρξη βήχα ξηρού και 1 χρόνο μετά ανεύρεση παθολογικής α/α θώρακα (δεν αντιμετωπίστηκε)

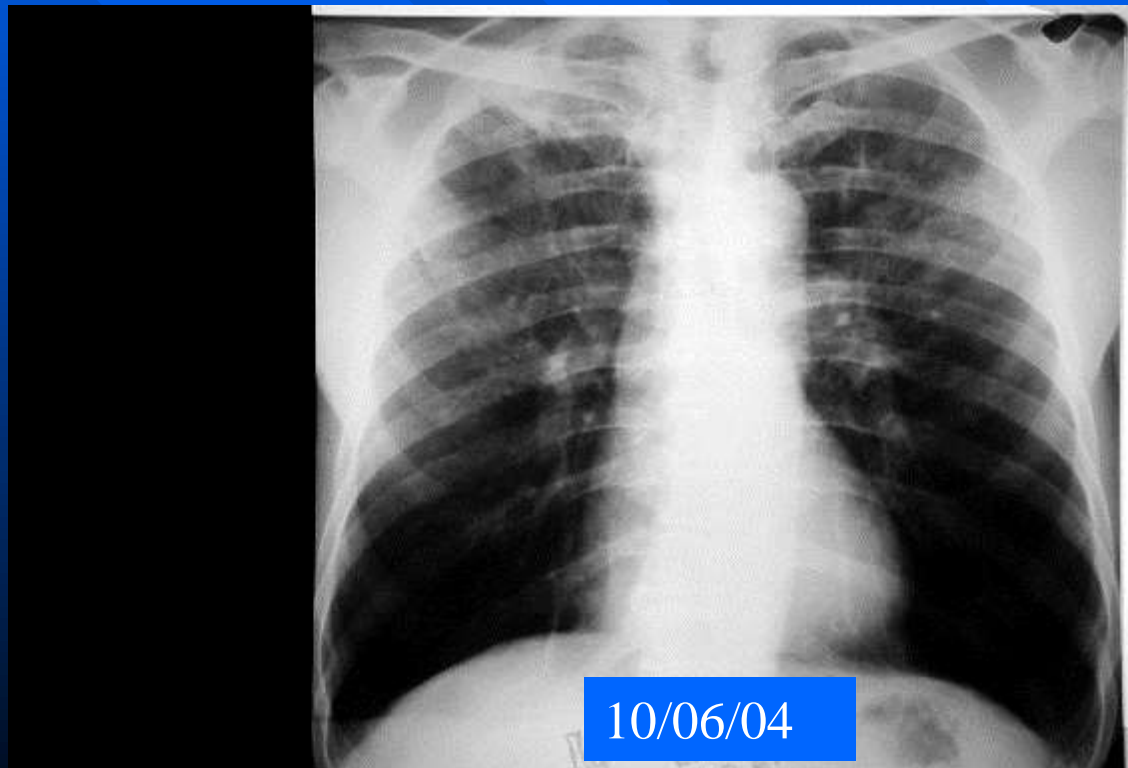
Παρούσα νόσος

- Πριν 3 χρόνια έναρξη βήχα ξηρού και 1 χρόνο μετά ανεύρεση παθολογικής α/α θώρακα (δεν αντιμετωπίστηκε)



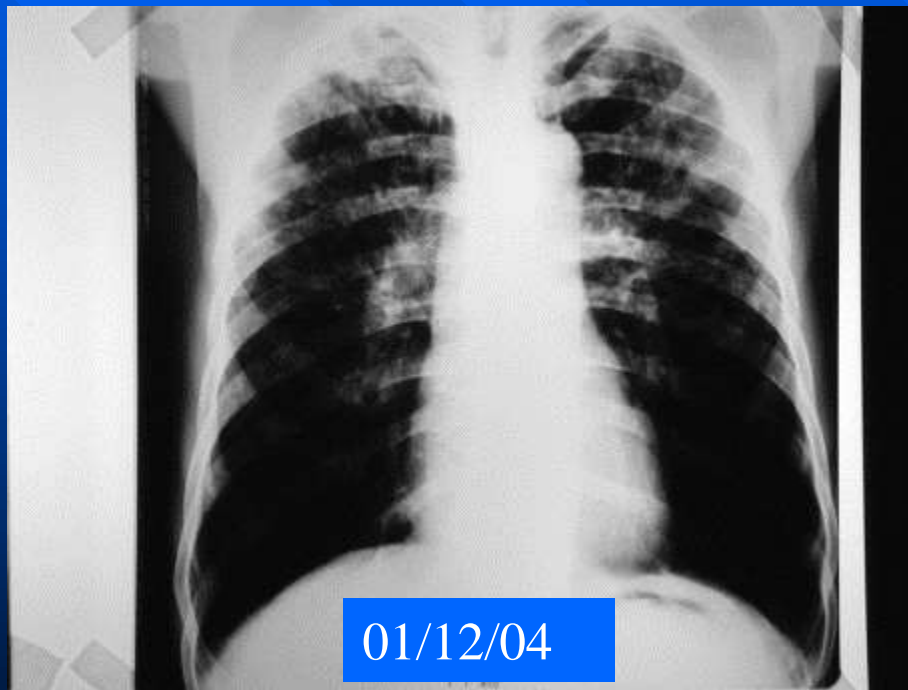
- Πριν 1,5 χρόνο τέθηκε υπόνοια ΤΒC πνευμόνων (δεν αποδείχτηκε ποτέ) και έλαβε αγωγή για 12 μήνες (??), χωρίς αλλαγή στα συμπτώματά του

- Πριν 1,5 χρόνο τέθηκε υπόνοια ΤΒC πνευμόνων (δεν αποδείχτηκε ποτέ) και έλαβε αγωγή για 12 μήνες (??), χωρίς αλλαγή στα συμπτώματά του



- Πριν 1 χρόνο επιδεινούμενη δύσπνοια προσπαθείας

- Πριν 1 χρόνο επιδεινούμενη δύσπνοια προσπαθείας



Στην εισαγωγή:

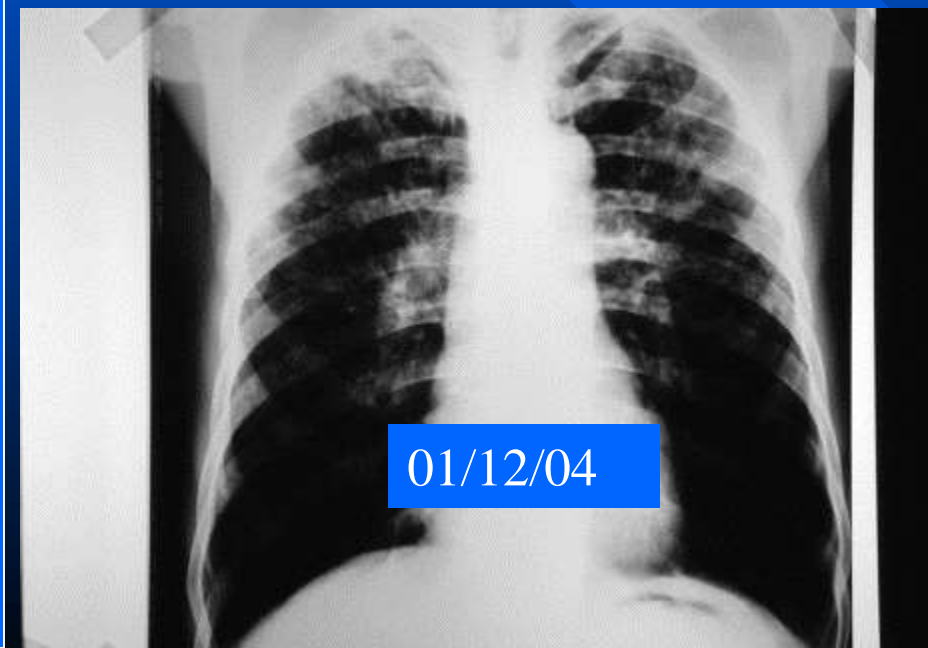
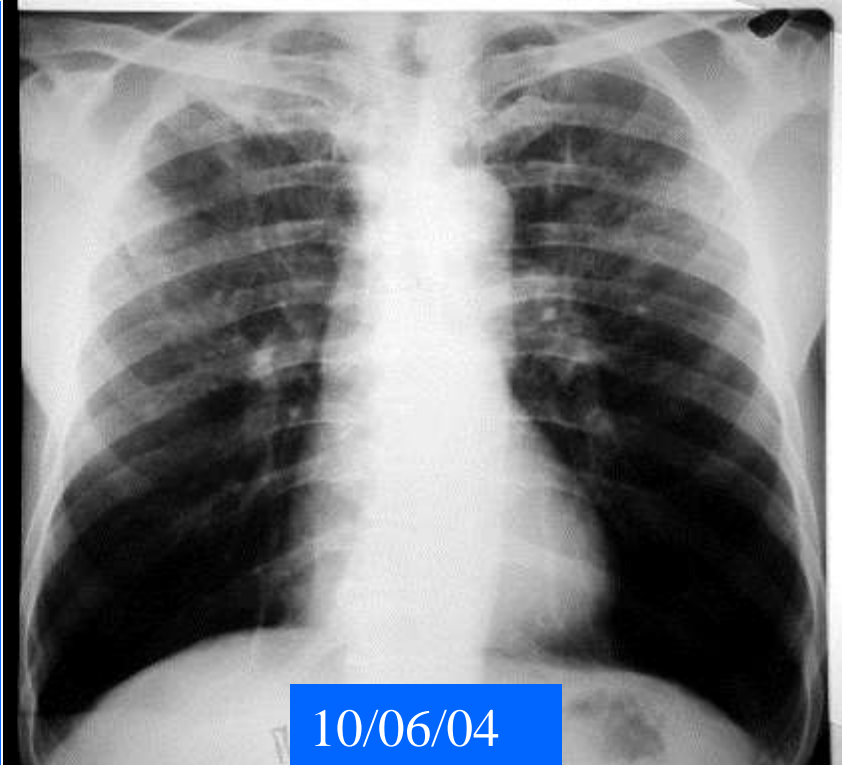
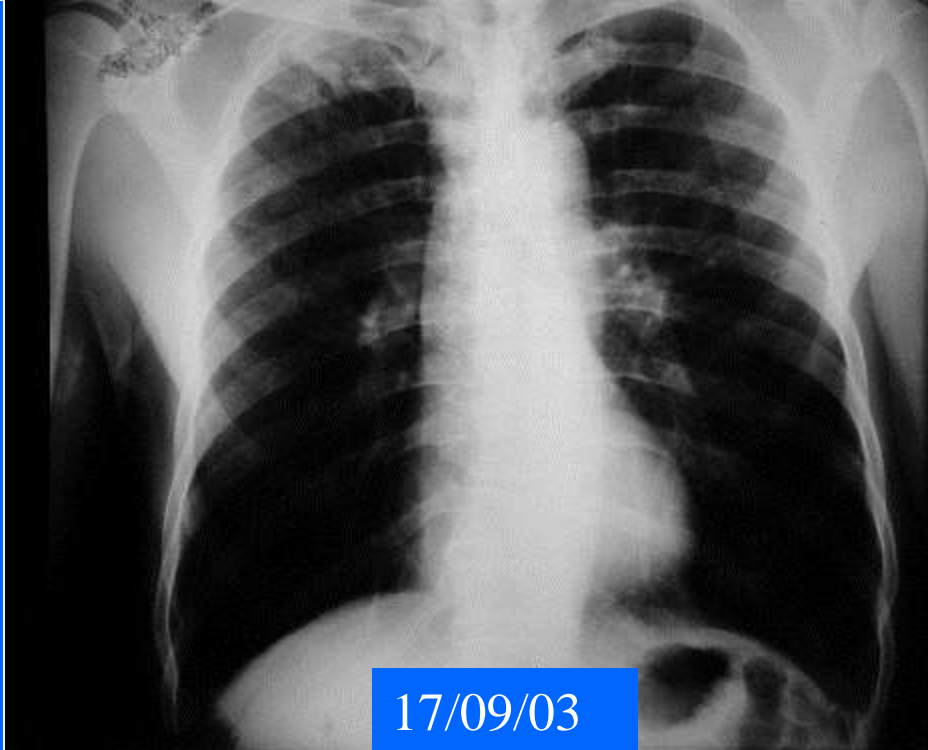
- δύσπνοια (MRC chronic dyspnea scale βαθμού 2)
- βήχας παραγωγικός από 15μέρου.
- Αναφερόμενη απώλεια βάρους (6 kg) το τελευταίο

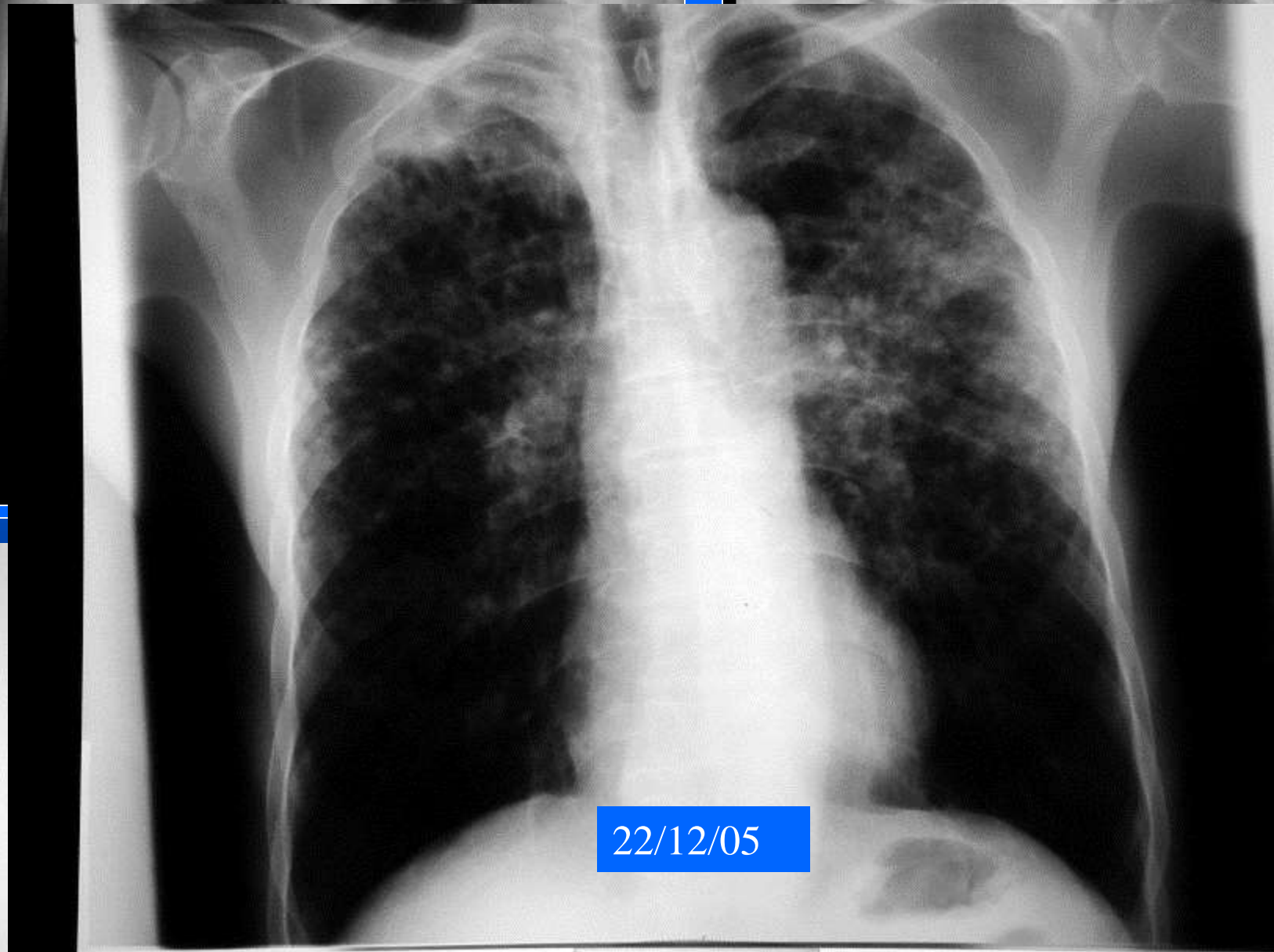
6μηνο

- **Ατομικό αναμνηστικό:** περιτονίτιδα προ 20ετίας
- **Οικογενειακό αναμνηστικό:** ελεύθερο

Κλινική εξέταση

- Αναπνευστικό σύστημα: φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα
- Καρδιαγγειακό σύστημα: κφ (ΗΚΓ: κφ)
- Λεμφαδένες: αψηλάφητοι
- Δέρμα: κφ
- Κοιλιά: κφ
- Υπόλοιπα συστήματα: κφ





22/12/05

Εργαστηριακές εξετάσεις εισόδου

- Hct: 43,7%, PLT: 302000, TKE: 11
- Λευκά: 7600 (GR: 56,2%, LY: 37%, MO: 6,8%)
- Κοινός βιοχημικός έλεγχος: κφ
- Γενική ούρων: κφ

ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ: PO₂: 75mmHg PCO₂: 37,8mmHg, PH: 7,45

Διαφορική διάγνωση

- Σαρκοείδωση
- Φυματίωση (ατελώς θεραπευθείσα ή ανθεκτική)
- Εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτιδα
- Πυριτίαση
- Βηρυλλίωση

Διαφορική διάγνωση

- Σαρκοείδωση
- Φυματίωση (ατελώς θεραπευθείσα ή ανθεκτική)
- Εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτιδα
- ~~■ Πυριτίαση~~
- ~~■ Βηρυλλίωση~~

Διαφορική διάγνωση

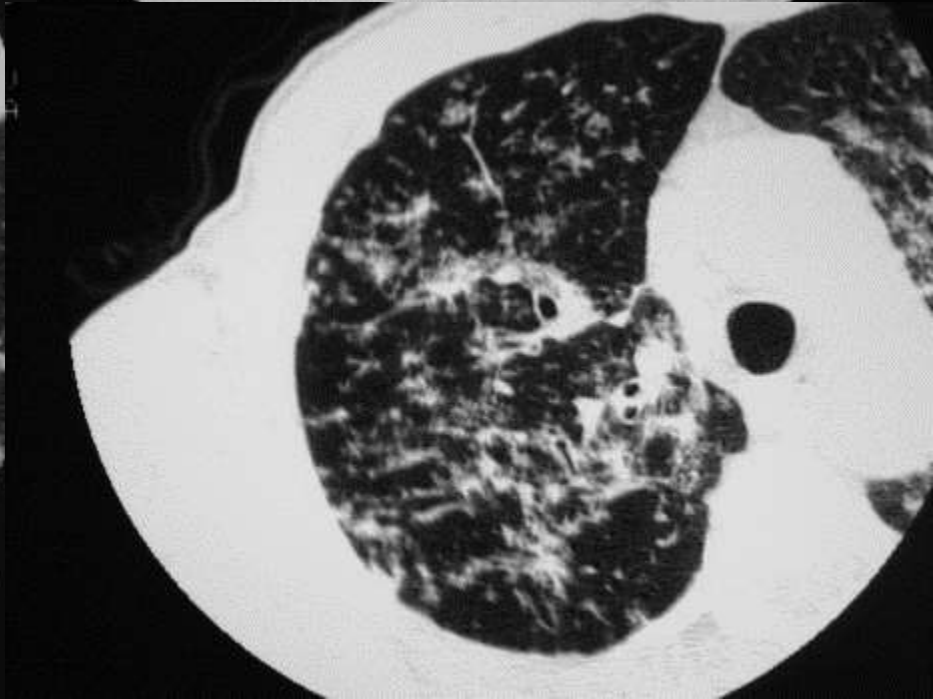
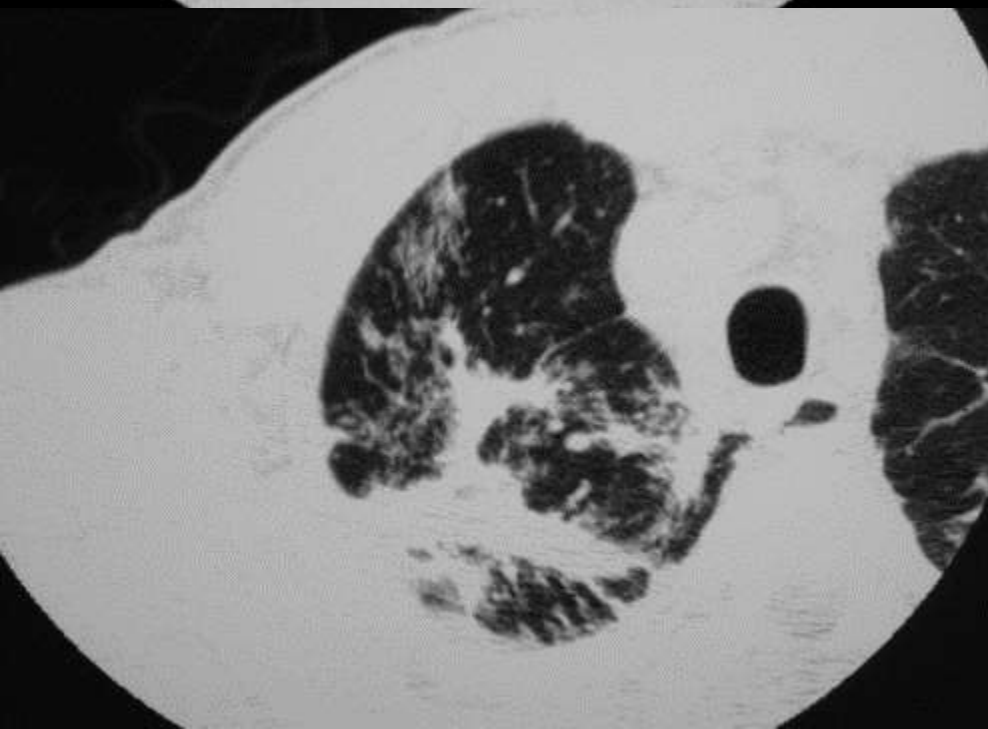
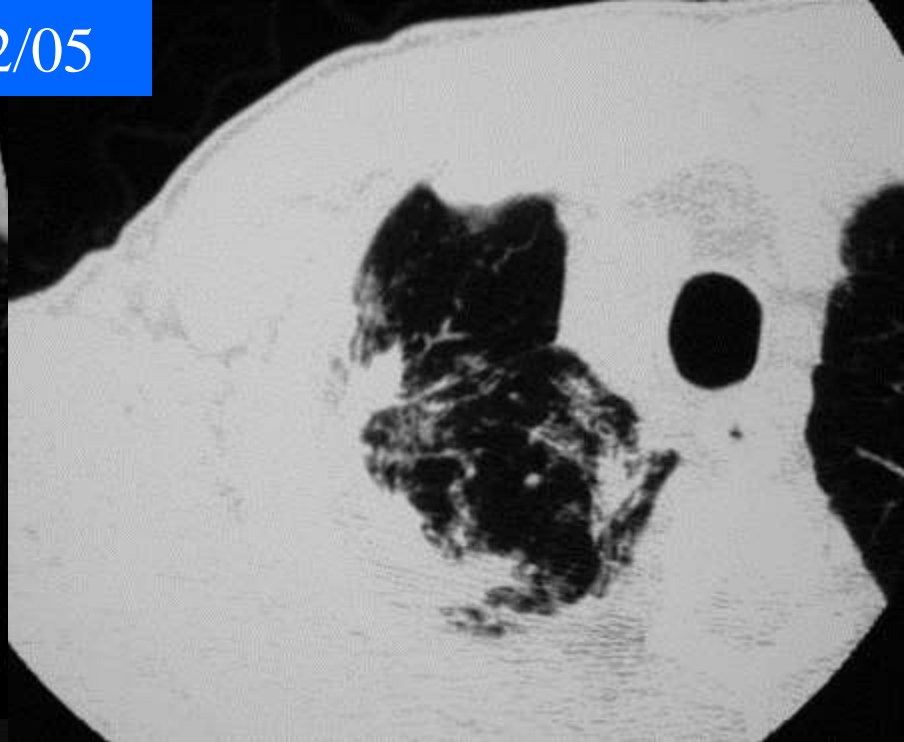
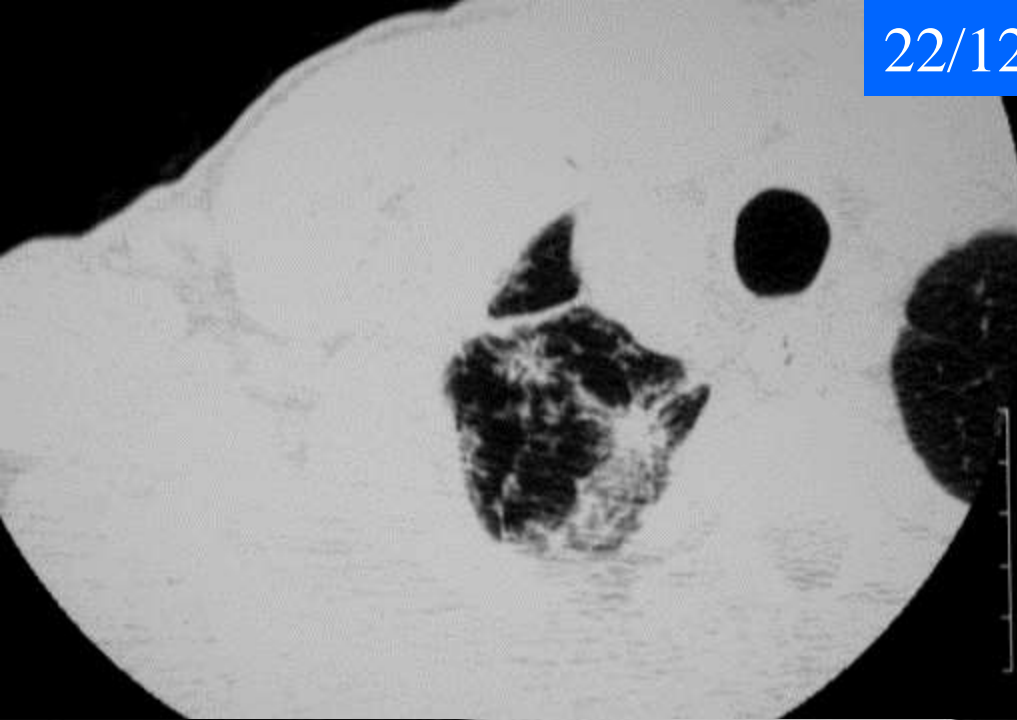
- Σαρκοείδωση
- Φυματίωση (ατελώς θεραπευθείσα ή ανθεκτική)
- Εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτιδα
- ~~■ Πυριτίαση~~
- ~~■ Βηρυλλίωση~~

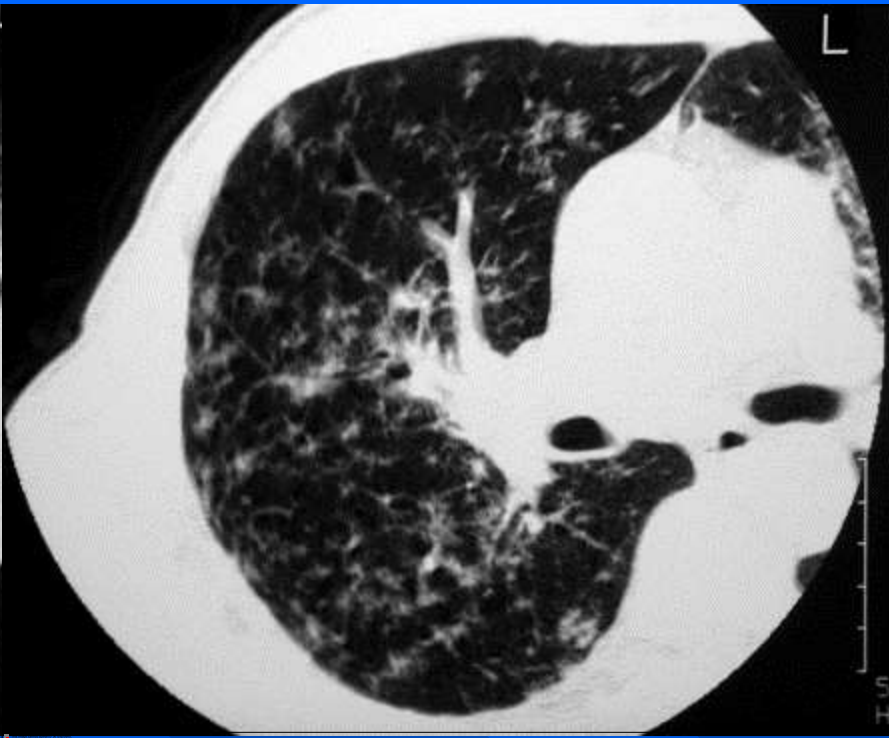
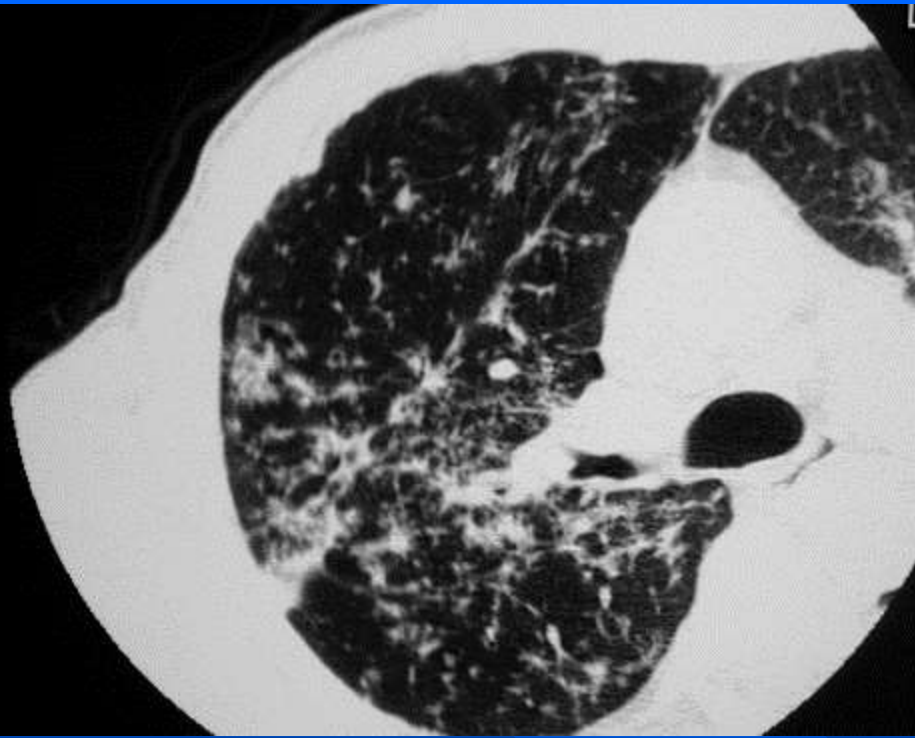
Εξετάσεις πτυέλων

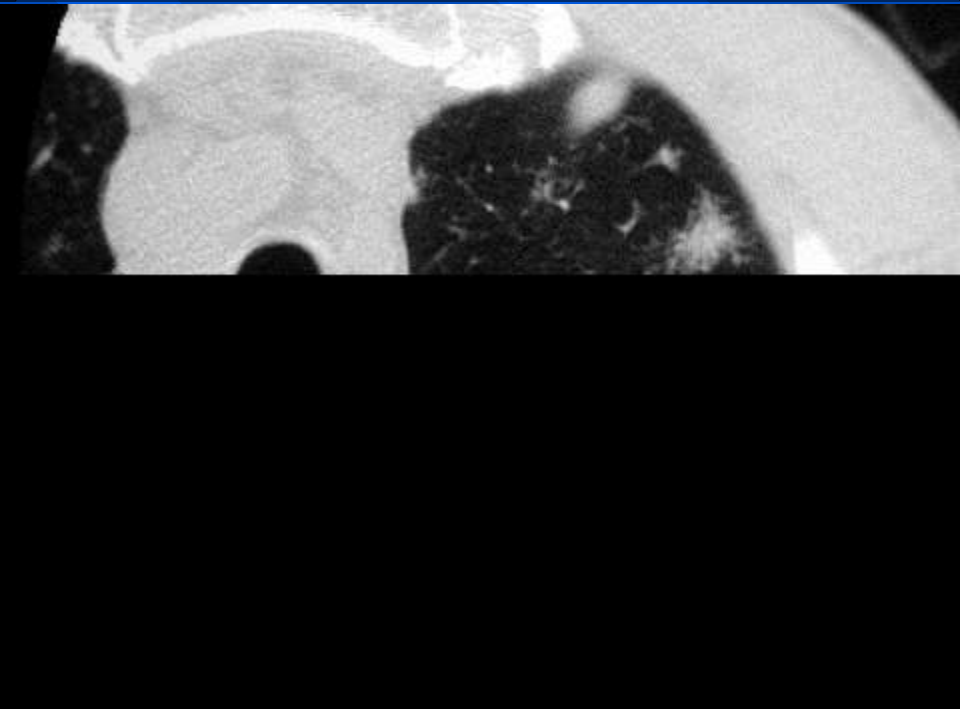
- Καλλιέργεια για κοινά: (-)
- Άμεσο για β-κοχ, και καλλιέργεια: (-)
- Κυτταρολογική: αρνητική για κακοήθεια

Mantoux: αρνητική

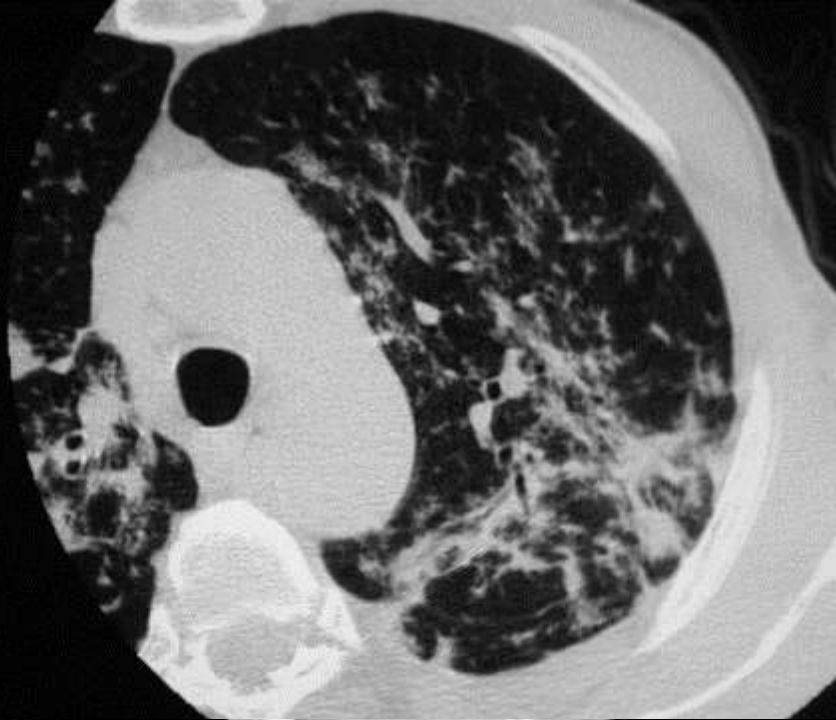
22/12/05







4H
7S
120KV
175MA



P +200.0
FF 0.0
FB 211
4H
7S
120KV
175MA



P +150.0
FF 0.0
FB 211
4H
7S
120KV
175MA



Λειτουργικές δοκιμασίες εισόδου

- FVC: 97%, FEV₁: 81%
- TLC: 110%,
- DLCO: 107%

Έλεγχος για σαρκοείδωση

- **SACE:** 82 U/L (normal values: 12-42) ↑
- **Ασβέστιο ούρων 24ωρου:** 14 mg (50-250)
- **Οφθαλμολογική εξέταση:** κφ
- **ECHO καρδιάς:** χωρίς ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα
- **Ακτινογραφίες άκρων χειρών και άκρων ποδών:**

οστεοαριαιωτικές περιοχές συμβατές με σαρκοείδωση



15/12/03



15/12/03

Βρογχοσκόπηση

- Χωρίς παθολογικά ευρήματα
- Βρογχικές εκκρίσεις: άμεσο και καλλιέργεια για β-koch: (-)
κυτταρολογική: (-)

Διαβρογχική βιοψία...

...Σαρκοειδικού τύπου επιθηλιοειδή κοκκιώματα

Σαρκοείδωση

Λειτουργικές δοκιμασίες (1,5 μήνα μετά τη διάγνωση)

- FVC: 91%, FEV₁:75%
- TLC: 95%,
- DLCO: 67% ↓↓

Εισόδου

FVC: 97%, FEV₁: 81%

TLC: 110%,

DLCO: 107%

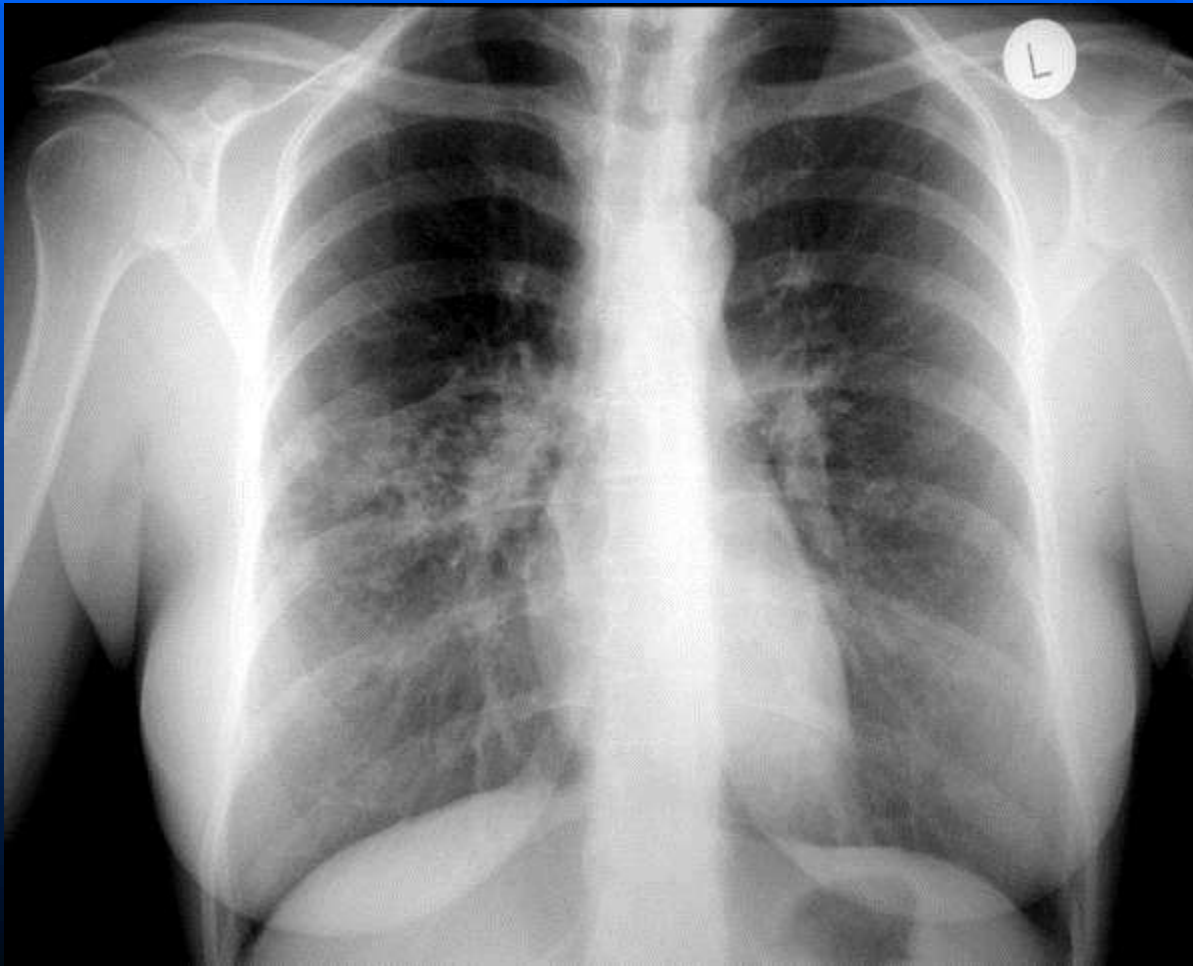
Θεραπεία

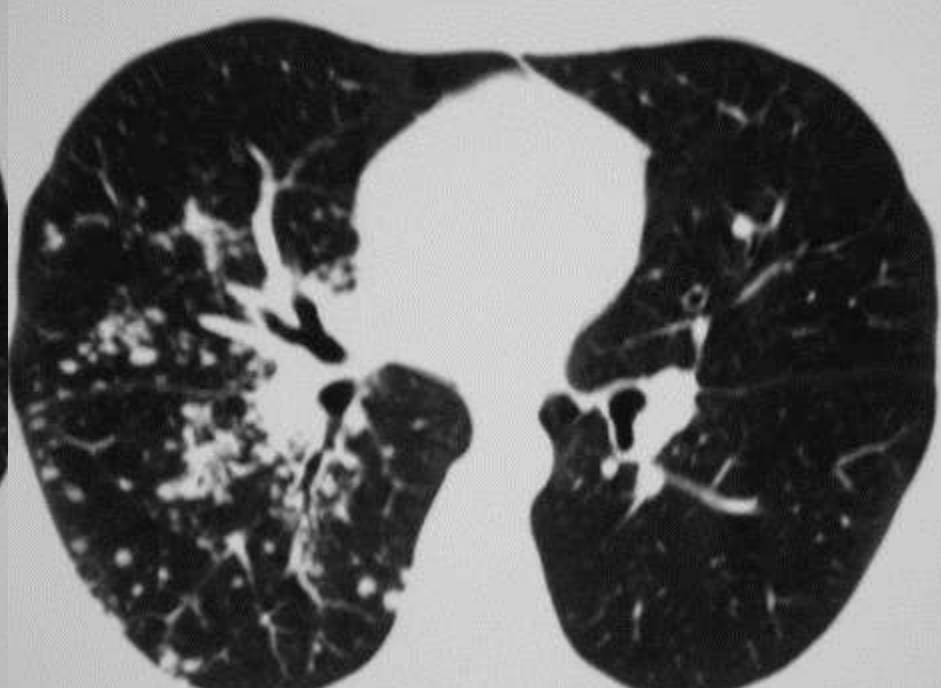
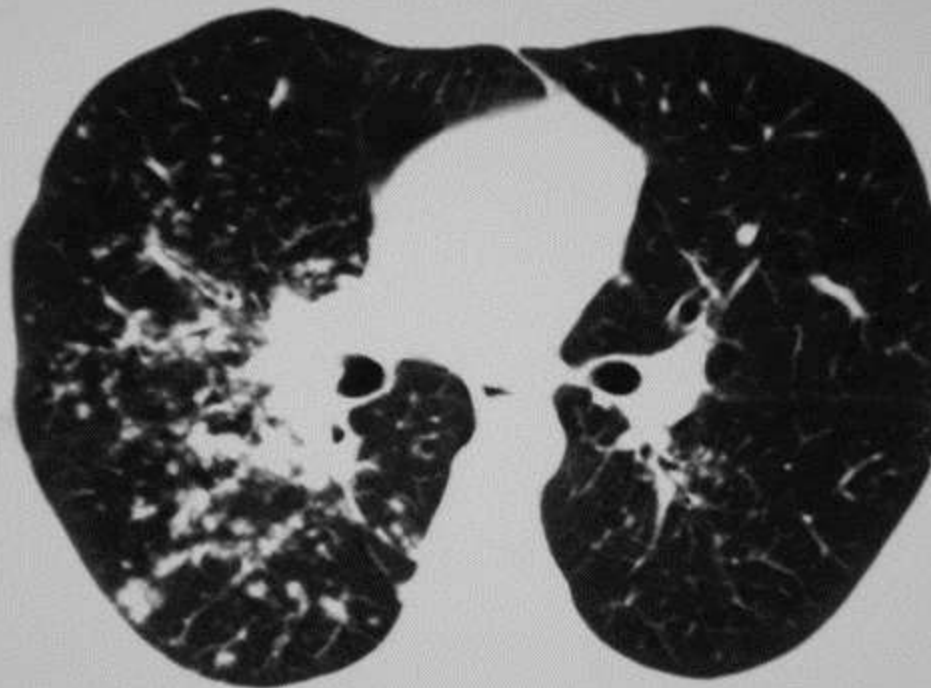
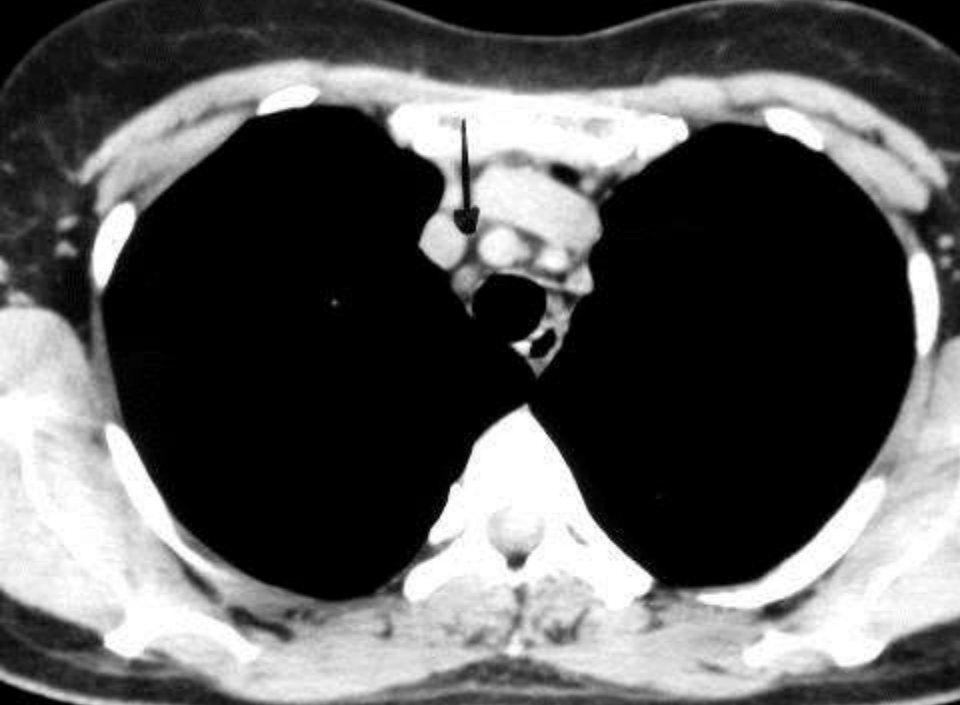
- Μεθυλπρεδνιζολόνη: 32 mg/d
- Προφύλαξη για οστεοπόρωση
- Γαστροπροστασία

■ Γυναίκα 45 ετών, μη καπνίστρια

■ βιοψία ήπατος μετά από χολοκυστεκτομή → **κοκκίωμα**
σαρκοειδικού τύπου

■ ακολούθησε έλεγχος αναπνευστικού συστήματος.

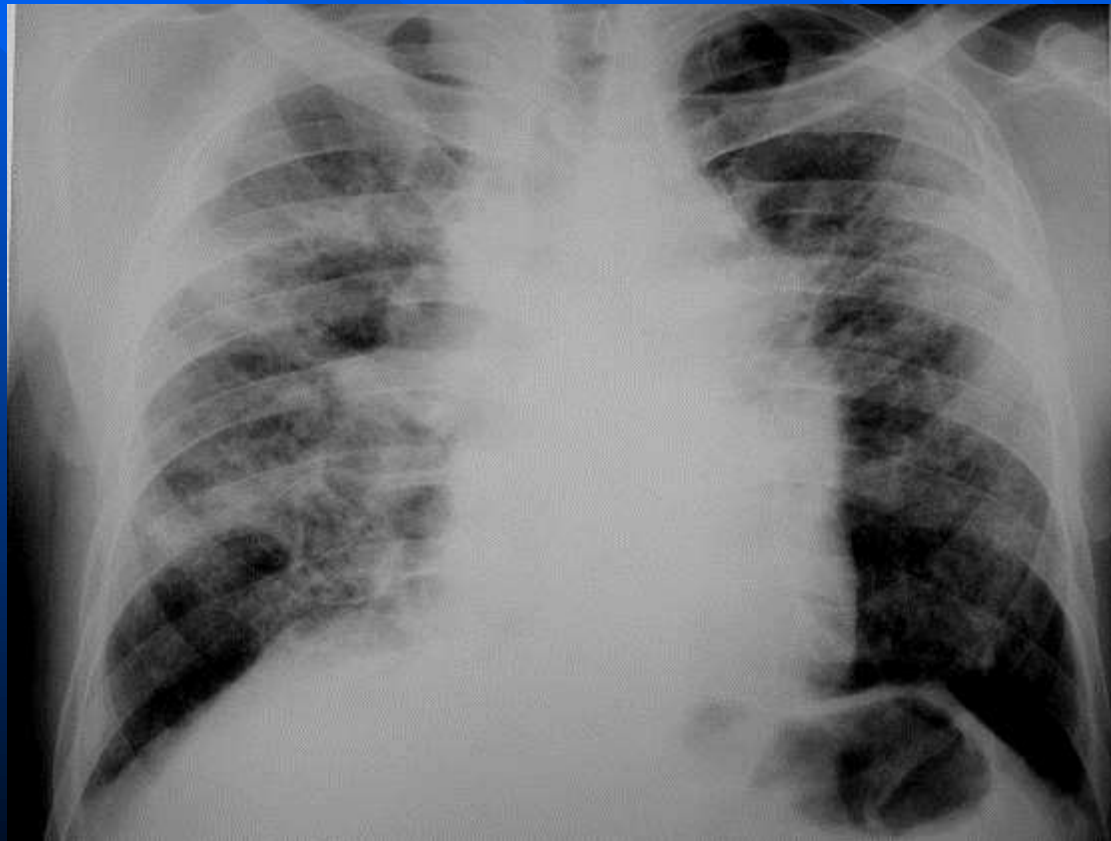




- Σαρκοείδωση (βιοψία λεμφαδένια)

■ Άνδρας 67 ετών

■ προσέρχεται για έλεγχο ακτινολογικού ευρήματος

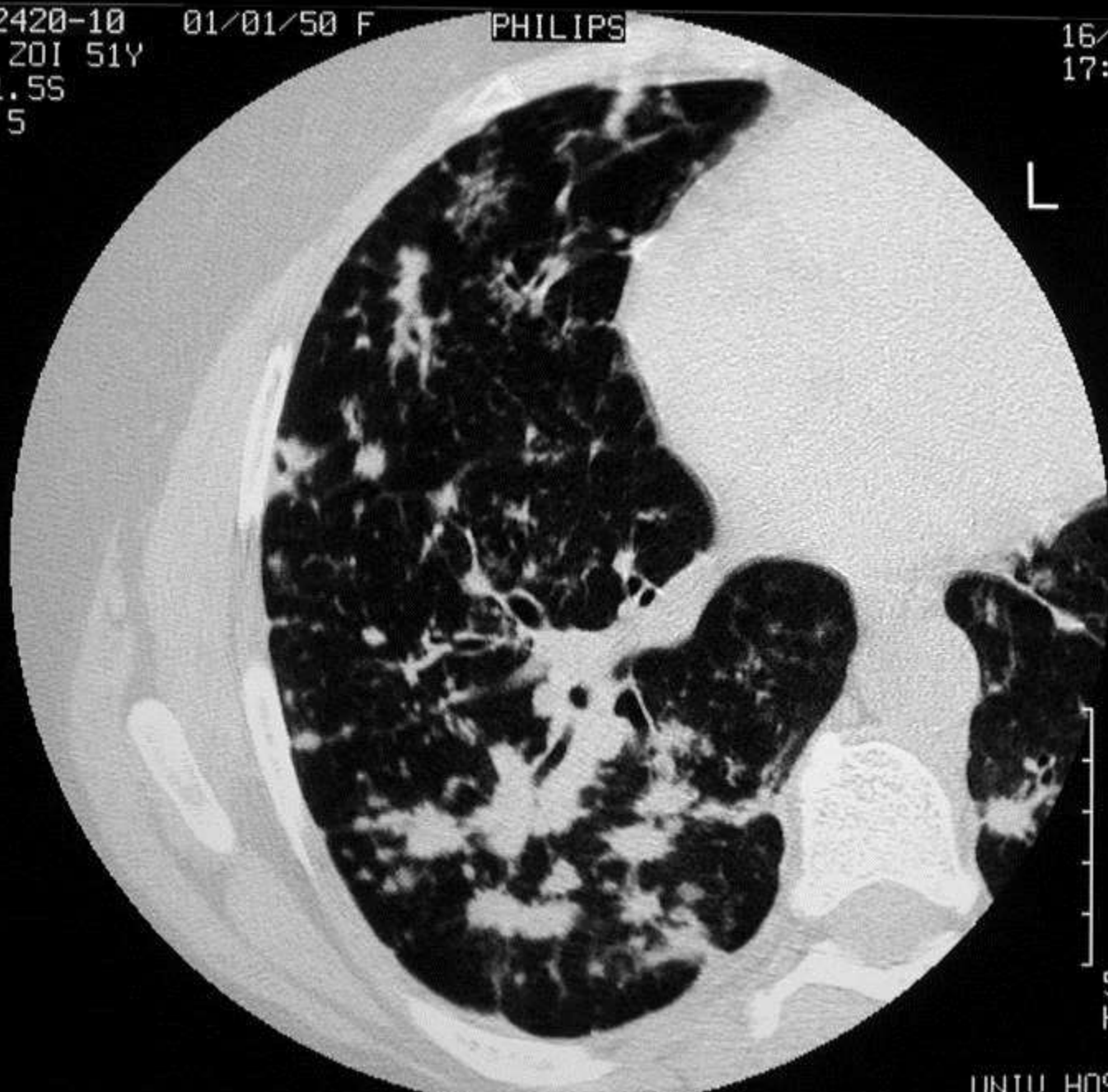




0000002420-10 01/01/50 F
KARALI ZOI 51Y
S 1.5 1.5S
P -108.5
A 0.0
B 213
F 4H
HF/S
120KV
175MA

PHILIPS

16/01/01
17:04:20.3



W1500
-500

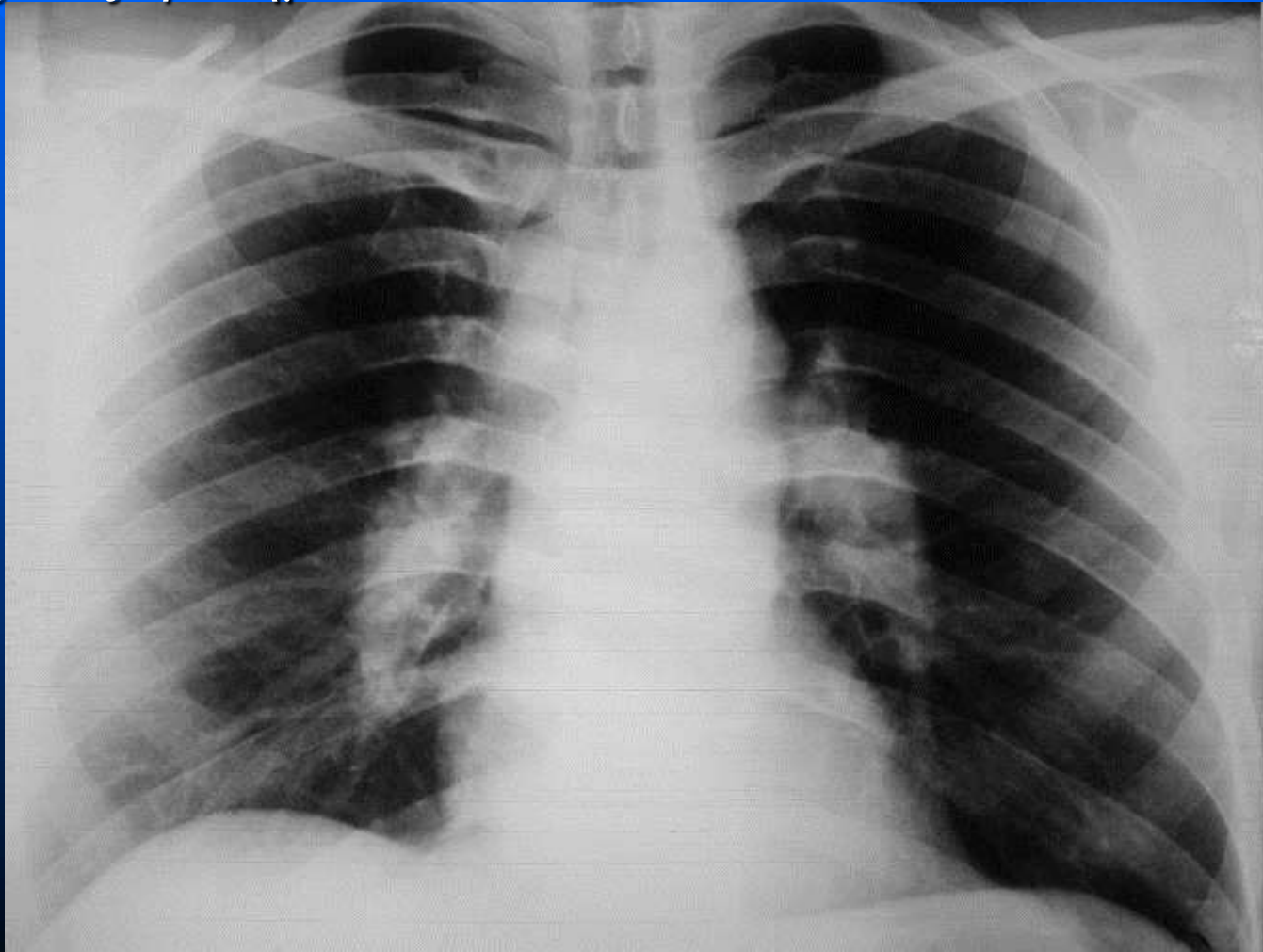
512x512
HZM*1.64

THORAX

UNIV HOS LARISA

- Σαρκοείδωση(διαβρογχική βιοψία πνεύμονος)

- Άνδρας 45 ετών, αγρότης, μη καπνιστής.
- Μη παραγωγικός βήχας από μηνός, δεκαδική πυρετική κίνηση, αρθραλγίες.
- Οζώδες ερύθημα



- Σαρκοείδωση

(ακτινολογική εικόνα, κλινική εξέταση)

- Άνδρας 32 ετών

Αιτία εισόδου

Επεισόδιο Οξείας Νεφρικής Ανεπάρκειας

Παρούσα νόσος

- ✓ Νοσηλεία σε περιφερειακό νοσοκομείο λόγω ΟΝΑ (CR 3.5)
- ✓ Ο ασθενής προ 15ημέρου λόγω οσφυαλγίας έλαβε ΜΣΑΦ

ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

- ελεύθερο

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

- Ήπια ΧΝΑ (μητέρα)

ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ-ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ

- Πρώην καπνιστής 10 yrs

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ

✓ ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ

pO₂: 98 mmHg

pCO₂: 38 mmHg

pH: 7.37

HCO₃⁻: 22 mmol/L

✓ ΗΚΓ:

SR, 86 bpm

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ-ΠΗΞΗ

- WBC: $72 \times 10^3/\mu\text{L}$ (NE: 76%, LY: 16%, MO: 5%, EO: 2,5%, BA: 0.2%)
- RBC: $3,6 \times 10^6/\mu\text{L}$ Hct: **30,4%** Hb: **10,3 g/dl**
- PLT: $186 \times 10^3/\mu\text{L}$
- INR: 1,09

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

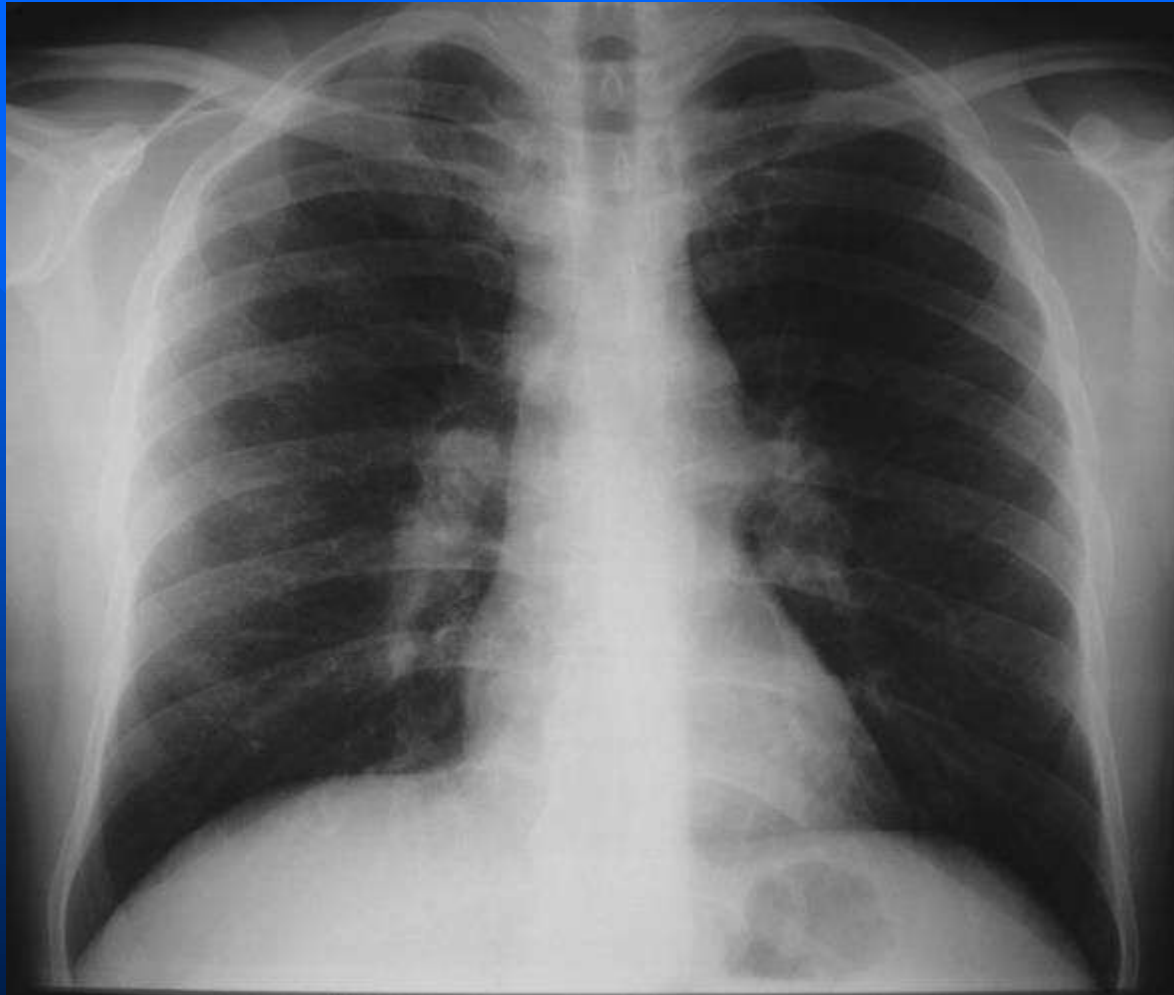
- Na⁺: 135 mmol/L
- K⁺: 4,3 mmol/L
- Ca⁺: **13,9 mg/dl**
- Ουρία: **50 mg/dl**
- Κρεατινίνη: **1,87 mg/dl**
- Γλυκόζη: 89 mg/dl
- Αλβουμίνη: 4,28 g/dl
- Ολικές πρωτεΐνες: **9,0 g/dl**
- ALT: 19 IU/L
- AST: 13 IU/L
- Άμεση χολερυθρίνη: 0.39 mg/dl
- Ολική χολερυθρίνη: 0.10 mg/dl
- ALP: 96 IU/L
- γ-GT: 33 IU/L
- LDH: 116 IU/L
- CPK: 25 IU/L
- CRP: 3mg/dl

Mantoux: 0 mm

ΓΕΝΙΚΗ ΟΥΡΩΝ

- EB: < 1005
- Γλυκόζη: (-)
- Οξόνη : (-)
- Αιμοσφαιρίνη: (-)
- pH: 6.0
- Λεύκωμα: (-)
- Πυοσφαίρια: 0-1 κ.ο.π.
- Ερυθρά : 0-1 κ.ο.π.

ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΟΣ



ΒΑΣΙΚΑ ΚΛΙΝΙΚΟ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

1. ΟΝΑ
2. Υπερασβεστιαμία
3. Λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ (ΟΝΑ)

A. ΠΡΟΝΕΦΡΙΚΑ ΑΙΤΙΑ

- Χαμηλός ενδαγγειακός όγκος
- Υπόταση

B. ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΑΙΤΙΑ

- ΟΞΕΙΑ: Αγγείτιδα (κοκκιωμάτωση Wegener), Θρομβοεμβολική νόσος, Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, κακοήθης υπέρταση, σκληρόδερμα
- ΧΡΟΝΙΑ: νεφροσκλήρυνση, στένωση νεφρικών αρτηριών,

Γ. ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- Σαρκοείδωση

Δ. ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΔΙΑΜΕΣΗ ΝΟΣΟΣ

- ΟΞΕΙΑ: οξεία σωληναριακή νέκρωση, οξεία διάμεση νεφρίτιδα (φάρμακα), πολλαπλόν μυέλωμα, σύνδρομο λύσης όγκου
- ΧΡΟΝΙΑ: πολυκυστική νόσος, Υπερασβεστιαμία, αυτοάνοσα νοσήματα (σαρκοείδωση, Sjogren), νεφρασβέστωση

Ε. ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΟΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ (ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΜΙΑΣ)

A. ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ

- Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
- Οικογενής (MEN I, ΙΙα)

B. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ

- Υπερασβεστιαμία της νεοπλασίας
- Τοξικότητα από τη Βιταμίνη D
- Χρόνια κοκκιωματώδη νοσήματα
- Φάρμακα (θειαζιδικά διουρητικά, λίθιο, τοξίκωση από τη θεοφυλλίνη)
- Διάφορα (υπερθυρεοειδισμός, ακρομεγαλία, φαιοχρωμοκύττωμα, επινεφριδική ανεπάρκεια, ακινησία, παρεντερική διατροφή, σύνδρομο milk-alkali)

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ (ΛΕΜΦΑΔΕΝΟΠΑΘΕΙΑΣ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ)

A. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- Ειδική λοίμωξη (TBC, ιστοπλάσμωση, κοκκιοειδομύκωση)

B. ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

- Μεταστατικό καρκίνωμα

Γ. ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

- Hodgkin
- Non Hodgkin

Δ. ΔΙΑΦΟΡΑ

- Σαρκοείδωση

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ (ΟΝΑ)

A. ΠΡΟΝΕΦΡΙΚΑ ΑΙΤΙΑ

- Χαμηλός ενδαγγειακός όγκος
- Υπόταση

B. ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΑΙΤΙΑ

- ΟΞΕΙΑ: Αγγεΐτιδα (κοκκιωμάτωση Wegener), Θρομβοεμβολική νόσος, Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, κακοήθης υπέρταση, σκληρόδερμα
- ΧΡΟΝΙΑ: νεφροσκλήρυνση, στένωση νεφρικών αρτηριών,

Γ. ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- σαρκοείδωση

Δ. ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΔΙΑΜΕΣΗ ΝΟΣΟΣ

- ΟΞΕΙΑ: οξεία σωληναριακή νέκρωση, οξεία διάμεση νεφρίτιδα (φάρμακα), πολλαπλούν μύελομα, σύνδρομο λύσης όγκου
- ΧΡΟΝΙΑ: πολυκυστική νόσος, Υπερασβεστιαιμία, αυτοάνοσα νοσήματα (σαρκοείδωση, Sjogren), νεφρασθένωση

Ε. ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΟΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ (ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΜΙΑΣ)

A. ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΠΑΡΑΘΩΡΜΟΝΗ

- Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
- Οικογενής (MEN I, ΙΙα)

B. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΑΡΑΘΩΡΜΟΝΗ

- Υπερασβεστιαιμία της νεοπλασίας
- Τοξικότητα από τη Βιταμίνη D
- Χρόνια κοκκιωματώδη νοσήματα
- Φάρμακα (θειαζιδικά διουρητικά, λίθιο, τοξίκωση από τη θεοφυλλίνη)
- Διάφορα (υπερθυρεοειδισμός, ακρομεγαλία, φαιοχρωμοκύττωμα, επινεφριδική ανεπάρκεια, ακινησία, παρεντερική διατροφή, σύνδρομο milk-alkali)

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ (ΛΕΜΦΑΔΕΝΟΠΑΘΕΙΑΣ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ)

A. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- Ειδική λοίμωξη (TBC, ιστοπλάσωση, κοκκιοειδομύκωση)

B. ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

- Μεταστατικό καρκίνωμα

Γ. ΛΕΜΦΟΜΑΤΑ

- Hodgkin
- Non Hodgkin

Δ. ΔΙΑΦΟΡΑ

- Σαρκοείδωση

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Συλλογή ούρων 24ώρου:

Κρεατινίνη ούρων 24h: **2958** mg/24h (600-1600)

Ουρία ούρων 24h: **23026** mg/24h (20000-35000)

Λευκώματα ούρων 24h: **928** mg/24h (0-150)

Ασβέστιο ούρων 24h: **696** mg/24h (50-250)

ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΟΣΚΟΠΗΣΗ

Λήψη λεμφαδένα για καλλιέργεια για μυκοβακτηρίδια και ιστολογική εξέταση

ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ:

Κοκκιώματα μη νεκρωτικά, σαρκοειδικού τύπου

ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΟΣΚΟΠΗΣΗ

Λήψη λεμφαδένα για καλλιέργεια για μυκοβακτηρίδια και ιστολογική εξέταση

ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ:

Κοκκιώματα μη νεκρωτικά, σαρκοειδικού τύπου

ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΙΣΤΟΥ ΓΙΑ B- ΚΟΧΗ:

αρνητική

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Σαρκοείδωση



Ευχαριστώ!