

# Sarkoidoz

## Sarcoidosis

Nilgün Solak Tekin

### Özet

Sarkoidoz, non-kazeifiye epiteloïd granülomlarla karakterize etyolojisi bilinmeyen multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Sistemik sarkoidozlu hastaların yaklaşık üçte birinde değişik morfolojilerde deri bulguları gözlenir. Deri sarkoidozu, son derece heterojen bir klinik tabloya sahiptir, bu yüzden "büyük taklitçi" ya da "klinik bukailemun" olarak tanımlanmaktadır. (*Turk J Dermatol 2012; 6: 80-6*)

**Anahtar kelimeler:** Sarkoidoz, kutanöz, deri

### Abstract

Sarcoidosis is a multisystemic, inflammatory disease of unknown etiology that is characterized by noncaseating granulomas. Approximately, one-third of the patients with systemic sarcoidosis are observed cutaneous manifestations of different morphologies. Skin sarcoidosis have extremely heterogeneous clinical picture, so it is defined as "The Great Imitator" or "clinical chameleon". (*Turk J Dermatol 2012; 6: 80-6*)

**Key words:** Sarcoidosis, cutaneous, skin

### Öğrenme hedefleri

Deri sarkoidozunun heterojen kliniğini tanımlayabilmek, epidemiyolojisini, muhtemel etyolojik ajanları ve deri sarkoidozunun tedavi yaklaşımlarını tartışabilmektir.

### Giriş

Sarkoidoz nonkazeifiye granülomların varlığı ile karakterize bir multiorgan hastalığıdır. Akciğer, lenf bezleri ve deri en sık etkilenen organlardır. Hastalık genellikle bu organlardan başlar. Genetik olarak yatkın bireylerde, bir veya birden fazla ekstrensek antijenin inflamatuvar yolların aşırı aktivasyonuna neden olarak, sarkoidal granülomların oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. Çalışmalar mikrobiyal antijenlere ve çevresel maddelere maruz kalan bireylerin artmış riskine işaret etmektedir (1-4). Hastalığa yatkınlığın genetik olarak belirlendiği, çeşitli genlerin sarkoidozun prevalansını ve seyrini etkileyebileceği bildirilmektedir. Özellikle, insan lökosit antijeni (HLA) genleri sarkoidoz

gelişimi ve seyrini etkilemektedir (1). Sistemik sarkoidozlu hastaların %20 ila %35'i değişik formlarda deri tutulumu gösterir. Deri lezyonları hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabileceği gibi genellikle başlangıcından itibaren bulunur (5). Akciğer tutulumu olguların %90 ila %95'inde görülmektedir. Bu nedenle, kutanöz sarkoidoz hastalarının ekstrakutanöz hastalık açısından değerlendirilmeleri gerekir (6, 7). Kutanöz sarkoidozda standart tedavi kortikosteroidler, antimalaryaller, metotretsat, tetrasiklinler ve inatçı olgularda TNF-alfa inhibitörlerini içermektedir (1-4).

### Epidemiyoloji

Sarkoidoz sıklığı coğrafi konum, ırk ve cinsiyete göre değişir. İskandinav ülkeleri 50-60/100.000 ile dünyanın en yüksek prevalansına sahiptir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde, hastalığın prevalansının 10-40/100.000 olduğu tahmin edilmektedir (1, 8). Beyazlara göre Afrika kökenli Amerikalılarda daha yüksek bir yıllık insidans (10-14/100.000 karşı 35-64/100.000) mevcuttur (9, 10). İnsidans kuzey Avrupa ülkelerinde 20-64/100.000, İspanya'da 1.4/100.000, Japonya'da 1.4/100.000, Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda 30-39 yaşlar arasında 107/100.000 olarak bildirilmiştir. İnsidans kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Hastalığın görülme sıklığı 25-35 ve özellikle kadınlarda 45-65 yaşları arasında iki pik yapar (11).

Sarkoidozun fenotipik özellikleri ırk ve etnik farklılıklara göre değişmektedir. Beyazlar ile karşılaştırıldığında, Afrika kökenli Amerikalılar daha şiddetli ve hızlı ilerleyen bir hastalık seyri gösterirler. Toraks dışı organ tutulumu ve lupus pernio, plak, nodül ve tırnak distrofi gibi kronik deri lezyonları, Afrika kökenli Amerikalılarda beyazlara göre daha siktir (1, 8). Japon hastaların yarısından fazlası göz tutulumu gösterirken diğer etnik gruplarda sadece %10 oranında göz tutulumuna rastlanır. Japon hastalar

### Önemli Noktalar

- Sarkoidoz nonkazeifiye granülomlar ile belirlenir.
- Granülomlar sarkoidoz olgularının %60'ında ortadan kalkar, ancak bazı hastalarda fibrozise ilerler.
- En sık; deri, akciğer ve lenf bezleri tutulur.
- Genetik olarak yatkın bireylerde mikrobiyal ve çevresel ajanlara maruziyet sonrasında immünolojik yollarla oluştuğu düşünülmektedir.
- HLA genleri ve diğer birçok gen sarkoidozla yatkınlık ve prognozdeki farklılıklarla ilişkilidir. Hastalık şiddeti ve ekstratorasik tutulum ırk ve etnik farklılıklar gösterir.
- Görülme sıklığı 25-35'dir ve özellikle kadınlarda 45-65 yaşları arasında iki pik yapar.

aynı zamanda en yüksek kardiyak tutulum oranına sahiptirler, ki bu yüksek mortalite ile ilişkilidir. İskandinavlar diğer etnik gruplardan daha sık oranda eritema nodozum ile başvururlar (1, 12).

### Etyopatogenez

Sarkoidozdaki klasik patolojik bulgu, etrafını lenfosit, makrofaj ve fibroblastların sardığı, ortada epitelioid histiyosit ve nadiren Langhans tipi dev hücrelerin bulunduğu nonkazeöz granülomadır (11).

Sarkoidozun etyopatogenezini tam olarak açıklanamamış olsa da bugün için bilinen; genetik olarak yatkın bireylerde ne olduğu henüz bilinmeyen bir antijene maruziyet sonrası antijen sunucu hücreler (makrofaj ve dendritik hücreler) ve antijene spesifik T helper-1 lenfositler yoluyla hücre immünite, ve nonspesifik inflamatuvar yanıtı düzenleyen immün efektör hücrelerin gelişmesi ve granüloma yapısının oluşmasıdır (5, 13, 14).

Sorumlu antijen olarak enfeksiyöz ajanlar (mikobakteriler, streptokok türleri, HHV8, HCV, HIV, vb) ve çevresel inorganik maddeler (berilyum, zirkonyum, nikel, krom, talk, titanyum, vb) suçlanmaktadır. Ayrıca sağlık çalışanları, itfaiyeciler ve bazı askeri personelde görülmesi sebebiyle mesleki ilişkiler kurulmuştur (5, 11, 15).

Genetik araştırmalarda, Avrupalı olgularda HLA-1, HLA-B8 ve HLA-DR3 ile, akciğere sınırlı olgularda HLA-B27 arasında ilişki saptanmıştır (11).

Sarkoidoz olgularının %60'ından fazlasında granümatöz değişiklikler 2 ile 5 yıl içerisinde rezidüesiz ortadan kalkmaktadır. Ancak %10-30 olguda hastalık kronikleşir veya fibroze ilerler. Fibrozisiz granümatöz inflamasyon geri dönüşümlüyen fibrozis kalıcı doku hasarına neden olur (1).

### Kutanöz Sarkoidozun Klinik Belirtileri

Sistemik sarkoidozlu hastaların %20 ila %35'i değişik formlarda deri tutulumu gösterir. Deri lezyonları hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabileceği gibi genellikle başlangıcından itibaren bulunur. Deri lezyonlarındaki çeşitlilik sebebiyle bu hastalık dermatolojide "büyük taklitçi"lerden kabul edilir (5). Deri lezyonları doku örneklerinde tipik granülomanın olup olmasına göre "spesifik" ve "nonspesifik" olarak sınıflandırılır. Spesifik lezyonlar; makül, papül, nodül, plak, subkutan nodül, infiltrate skar ve lupus pernioidur. Nonspesifik lezyonlar; eritema nodozum, iktiyoz, eritema multiforme, eritrodermi, pruritus, kalsifikasyonlar ve Sweet sendromudur (1, 3, 16). Lupus pernio ve eritema nodozum dışındaki deri lezyonlarının prognostik bir anlamı olmadığı, sistemik hastalığın yaygınlığıyla bir korelasyon göstermediği bilinmektedir. Eritema nodozum iyi prognozu gösteren bir deri bulgusuysen, lupus pernio kronik hastalık habercisidir (17).

Sarkoidozda maküller genellikle koyu tenli kişilerin ekstremitelerinde hipopigmente şekilde görülürler. Papüller ve makülopapüller lezyonlar en sık görülen lezyon grubudur. Genellikle baş-boyun bölgesinde kırmızı kahverengiden morumsu renge kadar değişken renklerde görülürler (Resim 1-3). Lezyonlar birleşip büyüyebilir ve annüler lezyonlar oluşturabilir. Plaklar kırmızı-kahverengi infiltrate lezyonlardır ve sikatriks bırakma eğilimleri vardır. (Resim 4) Genellikle bilateral simetrik şekilde ekstremiteler, yüz, saçlı deri, gövde ve gluteal bölgeye yerleşirler. Papül ve plaklar diyaskopide elma jölesi rengi verirler (5, 13, 18).

Subkutan nodüller ekstremiteler ve gövdede yerleşen, deri renginde 0.5-2 cm çaplı lezyonlardır (Darier-Roussy sarkoidozu) (Resim 5). Sistemik sarkoidozu olan vakaların %1.4 ila %6'sında gözlenebilen nadir bir durumdur. Genellikle sistemik hastalığın başlangıcında ortaya çıkar ve şiddetli olmayan sistemik tutulumla ilişkilidir (19).

İnfiltratif sikatriysel sarkoidoz eski sikatrikslerin üzerinden gelişebileceği gibi deriye uygulanan bir pikür, tatuaj, herpes zoster enfeksiyonu sonrası da keloidden klinik olarak ayırt edilemeyen lezyonlar gelişebilir (1, 5, 20).

### Klinikte Önemli

- Deri lezyonları tipik granülom yapısının varlığı veya yokluğu ile ilişkili olarak "Spesifik" ya da "Nonspesifik" olarak sınıflandırılır.
- Deri lezyonlarının tipine göre şiddetli sistemik tutulum riski belirlenebilir:
  - o Lupus pernio kronik ve sistemik hastalık habercisidir.
  - o Eritema nodozum nonspesifik lezyonların en sık görülenidir ve iyi prognozla ilişkilidir.

Lupus pernio sarkoidozun en karakteristik deri lezyonudur. Burun, kulak, yanak ve dudaklarda kahverengi-mor renkte endüre papül, plak veya nodüler fibrotik lezyonlar şeklindedir. Lupus pernio üst solunum yolları (burun, oral mukoza, larinks, farinks, tükürük bezleri, tonsil ve dil) tutulumu, pulmoner parankimal tutulum ve fibrozis, kronik üveit ve kemik kistleri ile ilişkili olup kronik hastalık habercisi olarak kabul edilmektedir (11, 16).

Nonspesifik deri lezyonları içerisinde en sık görüleni eritema nodozumdur. Sıklıkla sarkoidozun akut döneminde ortaya çıkar ve iyi prognozla ilişkilidir (17). Daha nadir görülen nonspesifik deri lezyonları; edinsel iktiyoz, eritema multiforme, eritrodermi, pruritus, kalsifikasyonlar ve Sweet sendromudur (1).

Löfgren sendromu; daha çok İskandinav kökenli hastalarda görülen sarkoidozun akut başlangıcıdır. Bilateral hiler lenfadenopati, ateş, artralji, eritema nodozum ve üveiti içerir. Bu klinik tabloyla başlayan sarkoidozun 2 yıl içinde yaklaşık %80 düzelme şansı vardır (21).

Heerfordt sendromu; daha çok kadınlarda ve 20-40 yaşlarında görülen; üveit, fasiyal paralizi, ateş ve parotis bezi şişmesiyle kendini gösteren bir sarkoidoz varyantıdır. Santral sinir sistemi tutulumu da bu tabloda oldukça sıktır (22).

### Histopatoloji

Sarkoidozdaki klasik histopatolojik bulgu, etrafını lenfosit, makrofaj ve fibroblastların sardığı, ortada epitelioid histiyosit ve nadiren Langhans tipi dev hücrelerin bulunduğu nonkazeöz granülomadır. Tipik olarak granülomanın çevresindeki lenfosit ve inflamatuvar hücre sayısı azdır (çıplak granüloma). Langhans tipi dev hücreler genellikle eski lezyonlarda bulunur ve Schaumann ve asteroit cisimciklerini içerir. Bu histopatolojik bulgular sarkoidoz için spesifik değildir. Tüberküloz, atipik mikobakteri enfeksiyonları, fungal enfeksiyonlar, yabancı cisim reaksiyonları ve romatoid nodüller histopatolojik ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (11, 13, 16).

### Histopatolojide Önemli

- Ortadaki epitelioid histiyosit ve Langhans tipi dev hücrenin etrafını lenfosit, makrofaj ve fibroblastlar sarmıştır.
- Langhans tipi dev hücreler Schaumann ve asteroit cisimciklerini içerir.
- Histopatolojik bulgular sarkoidoza spesifik değildir.

### Tanı ve Değerlendirme

Sarkoidoz tanısı, uyumlu klinik ve radyolojik bulgulara ek olarak bir veya daha fazla dokuda (deri, paratrakeal lenf nodları, tükürük bezleri) nonkazeifiye granülom yapısının gösterilmesiyle konur. Deri belirtileri olan olgularda, sistemik tutulum açısından özellikle akciğerler, göz, karaciğer ve kalp değerlendirilmelidir (23). Çeşitli serilerde tanı esnasında hastala-

rın %30-50'sinin asemptomatik olduğu, ancak hastaların tama yakınında 3 yıl içinde iç organ tutulumunun geliştiği bildirilmektedir (24).

Akciğerler değerlendirilirken, akciğer radyografisinde hiler ve/veya paratrakeal lenf nodları, parankim değişikliği olsun olmasın sarkoidoz tanısını destekler. Bronkoskopik muayene ile transbronşiyal lenf nodu biyopsisi ve bronkoalveoler lavaj (BAL) yapılabilir. BAL'da CD4/CD8 oranının 3.5'un üzerinde olması sarkoidozu destekler. Bilgisayarlı tomografi atipik klinik ve radyolojik bulgular varsa, malignite ve komplikasyondan şüpheleniliyorsa yapılabilir. Akciğer fonksiyon testleri ile vital kapasite, rezidüel volüm ve total akciğer kapasitesindeki azalma gösterilebilir. **Gallium-67** tarama sintigrafisi ile yüzde panda (parotis ve lakrimal glandlarda gallium tutulumu ile oluşan görüntü) ve göğüste lambda (bilateral hiler lenf nodlarında gallium tutulumu ile oluşan görüntü) görünümünü göstermek özellikle tanıda zorlanılan olgularda uygulanabilir (11).

#### Tanıda Önemli

- Deri belirtileri olan olgularda akciğer, göz, karaciğer ve kalp değerlendirilmelidir.
- Tuberkülin deri testi negatifliği belirlenebilir (Gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarında azalma).
- Akciğer grafisinde hiler ve/veya paratrakeal lenf nodları sarkoidoz tanısını destekler.
- Tanıda zorlanılan olgularda destek bulguları;
  - Bronkoalveolar lavajda CD4/CD8 oranının 3.5'un üzerinde olması.
  - Gallium-67 tarama sintigrafisinde; parotis ve lakrimal bezlerde gallium tutulumu (Panda görünümü), göğüste bilateral hiler lenf nodlarında gallium tutulumu (Lambda görünümü) izlenir.
- Hiperkalsemi ve ACE yüksekliği görülebilir.

Hastaların şikayeti olmasa bile biyomikroskopla göz muayenesi, karaciğer tutulumu açısından karaciğer fonksiyon testleri, kardiyak tutulum açısından ise elektrokardiyografi, **Holter** izlemi ve **Doppler** ekokardiyografi yapılmalıdır (5, 24).

Sarkoidoz hastalarında periferik dokularda granülom oluşturmak üzere toplanan T lenfositler ve monositler nedeniyle gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarında azalma ortaya çıkar. Bu "**tuberkülin deri testi**" ile gösterilebilir. Tanıda yardımcı diğer bir test "**Kveim-Siltzbach testi**"dir. Tarihi önemi olan bu test rutinde kullanılmamaktadır (11).

Sarkoidal histiyositlerdeki kalsitriol sentezindeki artış nedeniyle kalsiyum metabolizmasında değişim olmaktadır. Hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve nefrolitiazis sarkoidoz olgularında görülebilen bulgulardır (1, 11, 24).

Sarkoidal granülomlardan salınan "angiotensin converting enzim" (ACE) hastaların %40-80'inde serum ACE seviyesini normalin %50'sinin üzerine çıkarır (4).

Hemogramda anemi, lenfopeni, lökopeni, eozinofili ve sedimentasyon yüksekliği görülebilir (24).

#### Ayırıcı Tanı

Sarkoidoz deri bulgularının zenginliği nedeniyle dermatolojide "büyük taklitçi" veya "klinik bukalemun" olarak kabul edilmektedir. Lezyonların tipine ve yerleşim yerine göre ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken pek çok hastalık vardır (5).

Makülopapüler lezyonlar; ksantelazma, akne, granülatöz rozase, trikoepitelyoma, sifiliz, polimorf ışık erüpsiyonu, lupus eritematozus, sebace adenom, liken planus, siringoma, granüloma anülaire, lupus miliaris disseminatus faciei ve granülatöz periorifisiyal dermatit, lokalize yabancı cisim reaksiyonu, tatauajın indüklediği granülatöz reaksiyon ile ayırıcı tanıya girer (13).

#### Sarkoidoz....Klinik Bukalemun

Sarkoidoz dermatolojide "büyük taklitçi" hastalıklardan biridir.

Deri lezyonlarının tipine ve lokalizasyonuna göre çok sayıda dermatolojide ayırıcı tanıya girer.

Plaklar; lupus vulgaris, nekrobiyozis lipoidika, morfea, lepra, layşmanyazis, liken planus, numuler ekzema, kutanöz T ve B hücreli lenfoma, Kaposi sarkoma, sekonder sifiliz ve eritema giratum repens ile benzerlik gösterebilir. Anuler ve serpinjinöz plaklar; granüloma anülaire, aktinik granüloma, anüler elastolitik dev hücreli granüloma ve malignitelere ayırt edilmelidir (25).

Nodüler lezyonlarda; tüberküloz, derin mantar infeksiyonları, kutane metastatik lezyonlar, melanom, epidermoid kist, lipom, romatoid nodüller ve eritema induratum akılda tutulmalıdır (1, 25).

İnfiltratif sikatriyel sarkoidoz klinik olarak keloidden ayırtedilemeyebilir (5).

Sarkoidozun en karakteristik deri lezyonu olan lupus pernio yerleşim yerine göre değişik hastalıklarla ayırıcı tanıya girer. Buruna lokalize olduğunda; lupus eritematozus, benign ve malign lenfositik infiltrat ve rinofima, kulak lobuna yerleştiğinde lepra akılda tutulmalıdır. Nadir görülen mutilan lupus pernio ise malign pleomorfik lenfoma, Wegener granülatozu ve tersiyer sifiliden ayırt edilmelidir (13, 25).

Saçlı deri sarkoidozu; alopesi areata ve seboreik dermatiti andıran eritemli, hafif skuamli skarsız alopesik plaklar şeklinde görülebileceği gibi, lupus eritematozus, liken pilanopilaris, psödopelad ve alopesi neoplastikadan ayrımı zor yapılan sikatriksli progressif alopesi şeklinde de görülebilir (1, 25).

Hipopigmente maküllerin ayırıcı tanısında; postinflamatuar hipopigmentasyon, pitriyazis alba, pitriyazis likenoides kronika, mikozis fungoides, pitriyazis versikolor, layşmanyazis, sifiliz, lepra, vitiligo ve idiyopatik guttat hipomelanozis düşünülmelidir (13).

Ayrıca sarkoidozda nadir de olsa ülser, iktiyoz, eritroderma, psoriasis ve morfea benzeri lezyonlar, alt ekstremitelerde ödem olabileceği unutulmamalıdır (4).

#### Tedavi

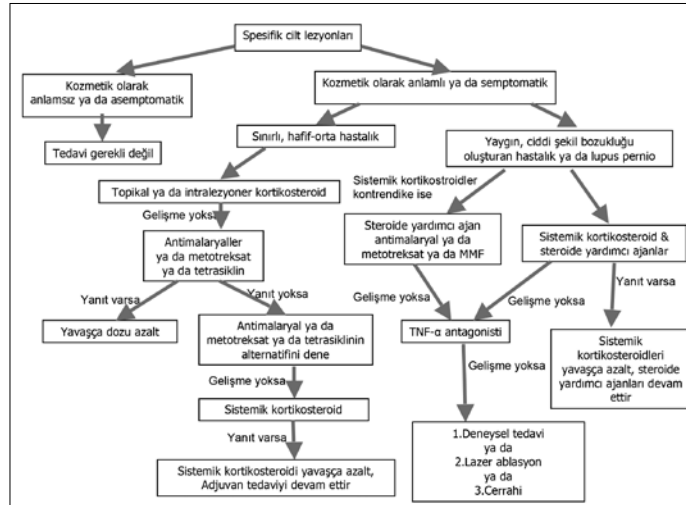
Sarkoidoz tedavisinde temel amaç; hastalık aktivitesini baskılamak, progresyon yüzünden gelişecek hasarları önlemek ve semptomatik düzelme sağlamaktır. Bugün için tüm dünyada kutanöz sarkoidoz için kabul edilmiş standart tedaviler kortikosteroidler, antimalaryaller ve metotreksattır. Standart tedavilere verilen cevabın değişkenliği ve potansiyel yan etkiler sebebiyle alternatif tedavi yaklaşımları vardır. Tablo 1'de kutanöz sarkoidozda kullanılan tedaviler özetlenmiştir (26-29).

**Kortikosteroidler:** İmmünsupresif ve antiinflamatuar etkileri ile granüloma formasyonunu inhibe eden kortikosteroidler topikal, intralezyonel veya sistemik olarak kullanılabilirler. Lokalize küçük papül ve plaklarda güçlü topikal steroidler veya 2-10 mg/mL triamsinolon asetonid intralezyonel olarak uygulanabilir. Kronik ve cevapsız olgularda sistemik prednizon 20-40 mg/gün başlanıp 4-6 hafta kullandıktan sonra klinik cevaba göre haftalar/aylar içinde doz düşürülerek kesilir (26).

**Antimalaryaller:** Granüloma formasyonunun ilk aşaması olan antijen işleme ve sunma aşamasına etkili olan antimalaryaller küratif olmaktan çok supresif etkilidirler. Klorokin 250-500 mg/gün ve hidroksiklorokin 200-400 mg/gün kullanılmaktadır. Bu ajanların potansiyel oftalmolojik yan etkileri sebebiyle tedaviye başlarken ve her 6 ayda bir göz muayenesi önerilmektedir (27).

**Tablo 1. Kutanöz sarkoidozda tedavi (26-29)**

| İlaç                     | Doz   |
|--------------------------|---|
| <b>Kortikosteroidler</b> |   |
| Topikal/İntralezyonel    |   |
| Prednizon                | 20 mg-40 mg/gün                                 |
| <b>Antimalaryaller</b>   |   |
| Klorokin                 | 250-500 mg/gün                                  |
| Hidroksiklorokin         | 200-400 mg/gün                                  |
| Metotreksat              | 10-15 mg/hafta                                  |
| <b>Tetrasiklinler</b>    |   |
| Minosiklin               | 200 mg/gün                                      |
| Doksisiklin              | 200 mg/gün                                      |
| Mikofenolat mofetil      | 30-45 mg/kg/gün                                 |
| Pentoksifilin            | 3x400 mg/gün                                    |
| Talidomid                | 50-200 mg/gün                                   |
| Leflunomid               | İlk 3 gün 100 mg/gün sonra 10 mg/gün            |
| Takrolimus               | Topikal   |
| İsotretinoin             | 0.4-1.3 mg/kg/gün                               |
| <b>Anti-TNF ajanlar</b>  |   |
| İnfliksımab              | 5 mg/kg IV (0-2 ve sonraki her 4-8 haftada bir) |
| Adalimumab               | 40 mg subkutan (her 1-2 haftada bir)            |
| Klorambusil              | 4-12 mg/gün                                     |
| Siklosporin              | 100-600 ng/mL serum düzeyi                      |
| Melatonin                | 20 mg/gün                                       |
| Allopurinol              | 100-300 mg/gün                                  |
| Fototerapi               | PUVA veya UVA                                   |
| Lazer tedavisi           |   |

**Resim 1. Alın ve sol göz altı iç kısmında eritemli papular lezyonlar****Resim 2. Alında eritemli papul ve plaklar****Şekil 1. Kutanöz sarkoidozun algoritmik tedavisi (1)**

**Metotreksat:** Antiinflamatuvar etki ile granüloma oluşumunu inhibe eder. Steroide dirençli olgularda ikinci seçenektir. Haftada 10-15 mg şeklinde 6 ay ile 2 yıl arasında kullanılır. Kronik fasiyal granülomatöz lezyonlar ve ekstrasfasial ülseratif lezyonlar metotreksata iyi yanıt verirler (28).

Hem metotreksat hem de antimalaryaller kortikosteroidlerle kombine kullanılabilir (26-28).

**Tetrasiklinler:** Antiinflamatuvar özellikleriyle minosiklin ve doksisiklin 200 mg/gün dozunda kullanılmıştır. Etkili olabilmeleri için 2 yılın üzerinde kullanılmaları gerektiği bildirilmiştir (26).

**Mikofenolat mofetil:** Mikofenolat mofetil (MMF) diğer sistemik tedavilere dirençli kutanöz ve sistemik sarkoidozu olan hastalarda 30-45 mg/kg/gün dozda kullanılmış ve 3 ila 6 ay içerisinde hastalıkta %70-%90 oranında düzelmeye olduğu bildirilmiştir. MMF'in sarkoidozu bağlı üveit, nörosarkoidoz ve renal sarkoidozda da başarıyla kullanıldığı bildirilmektedir (1).



**Resim 3. Kulakta eritemli papular lezyonlar**



**Resim 4. Göz kapağı üzerinde eritemli papular ve sikatriks belirlenen lezyonlar (Dokuz Eylül Üniversitesi arşivinden alınmıştır)**

**Pentoksifilin:** TNF- $\alpha$ , IL-12 ve IFN- $\gamma$  inhibisyonu yaptığı bilinen pentoksifilin günde 3 kez 400 mg şeklinde kullanılmıştır. Pulmoner sarkoidozlu hastalarda yapılan bir çalışmada, 25 mg/kg/gün dozunda 6 ayda hastaların çoğunda etkili olmuştur. Steroidlerle de kombine olarak kullanılabilen pentoksifilin kutanöz sarkoidozda etkisini göstermek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (30).

**Talidomid:** TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  inhibisyonu yapan talidomid 50-200 mg/gün dozda uygulanmış ve hastaların çoğunda etkili bulunmuştur (26).

**Leflunomid:** Romatoid artritte FDA onayı olan bu ilaç pirimidin sentez inhibitörüdür. Sarkoidozda sınırlı sayıda yapılan çalışmalarda ilk 3 gün 100mg/gün sonraki günler 10 mg/gün veya 20 mg/gün şeklinde uygulanmış, olumlu yanıtlar alınmıştır (26-29).



**Resim 5. Her iki kolda çok sayıda subkutan nodül**

**Takrolimus:** Kutanöz sarkoidozda topikal takrolimusun başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir (26).

**İsotretinoin:** Retinoidlerin T hücre aracılı immün cevabı suprese ettikleri bilinmektedir. Olgu sunumları şeklinde olan yayınlarda isotretinoinin 0,4-1,3 mg/kg/gün dozunda 6 ay ya da daha uzun süre kullanımla faydalı olduğu bildirilmiştir (26, 27).

**Anti-TNF- $\alpha$  ajanlar:** İnfliksimab ve Adalimumab direkt TNF- $\alpha$ 'ya karşı geliştirilmiş monoklonal antikordlardır. Bu iki ajan hem sistemik hem de kutanöz sarkoidozda başarıyla kullanılmaktadır. TNF- $\alpha$  reseptör antagonisti olan etanerseptin sarkoidoz tedavisinde etkili olmadığı bildirilmektedir (26, 27).

**Klorambusil:** DNA ve RNA sentezini durduran bir alkilleyici ajan olan klorambusil 4-12 mg/gün dozunda başarıyla kullanılmıştır. Ancak bu olgularda özellikle hematolojik malignite ve infeksiyon riskinde artış, herpes zoster ve fatal herpes simpleks infeksiyonu rapor edilmiştir (26-29).

**Siklosporin:** Tek başına veya steroidlerle kombine edilerek denenmiştir. Ancak etkinliği ile ilgili birbirine zıt raporlar ve yan etkileri sebebiyle kullanımını sınırlıdır (27).

**Melatonin:** 20 mg/gün dozunda 8-12 aylık uygulama ile yararlı olduğu bildirilmiştir. Ancak ilacın kesimini izleyen günlerde nöks gelişmiştir (31).

**Allopurinol:** 100-300 mg/gün şeklinde kutanöz sarkoidozda kullanılmıştır. Etkinliği ile ilgili birbiriyle çelişen raporlar bulunmaktadır (26).

#### Tedavide Anahtar Noktalar

- Lokalize ve deriye sınırlı hafif hastalıkta yerel ve intralezyonel steroidler birinci basamak tedavidir.
- Oral kortikosteroidler hızla ilerleyen veya yerel tedaviye yanıt vermeyen lezyonlarda tercih edilir.
- Anti-inflamatuar ve immunsupresif ajanlar monoterapi veya sistemik kortikosteroidlere adjuvan olarak kullanılırlar.
- TNF-alfa inhibitörleri dirençli deri sarkoidozunda yararlıdır.

**Fototerapi:** PUVA hipopigmente maküler lezyonlarda ve sarkoidoz eritrodermisinde başarıyla kullanılmıştır. UVA1 generalize lezyonları olan bir olguda ve alın lokalizasyonlu bir olguda kullanılmış tam remisyon bildirilmiştir (26-29).

**Lazer tedavisi:** Farklı lazer tiplerinin kullanımıyla ilgili çelişkili raporlar bulunmaktadır (26).

**Cerrahi tedavi:** Sarkoidal deri lezyonlarının cerrahi olarak çıkarılması nadiren yapılır. Tedaviye dirençli, şiddetli şekil bozan lezyonlar rekonstrüksiyona veya cerrahi ekizyon ve flep çevirmeye ihtiyaç duyabilirler (32, 33).

Sarkoidozun tedavisinde algoritmik bir yaklaşım düşünülmelidir (Şekil 1). Özgün lezyonlarının belirlendiği olgularda lezyonlar kozmetik olarak sorun oluşturmuyor ya da asemptomatik ise tedavi yapılmayabilir. Ancak semptomatik ve kozmetik sorun yaratan lezyonların varlığında, yaygınlık ve şiddet değerlendirilir. Hastalık sınırlı, hafif ya da orta şiddette ise yerel kortikosteroidlerin uygulanması önerilir. Bu olgularda yerel tedaviye yanıt alınmadığı takdirde antimalaryal veya metotreksat ya da tetrasiklinler uygulanabilmektedir. Bu ajanların dönüşümünden de yanıt alınmadiysa sistemik kortikosteroidlere geçilebilmektedir.

Yaygın ve şiddetli olgularda veya lupus pernio belirlenen olgularda sistemik kortikosteroidler ve yardımcı ajanların kullanımı önerilmektedir. Sistemik kortikosteroidlere kontrendikasyon durumlarında antimalaryaller veya metotreksat yada mikofenolat mofetil uygulanması gündeme gelebilir.

## Kaynaklar

- Haimovic A, Sanchez M, Judson MA, et al. Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part I. Cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:699.
- Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1324-30. [\[CrossRef\]](#)
- Lazarus A. Sarcoidosis: epidemiology, etiology, pathogenesis, and genetics. *Dis Mon* 2009;55: 649-60. [\[CrossRef\]](#)
- Lodha S, Sanchez M, Prystowsky S. Sarcoidosis of the skin: a review for the pulmonologist. *Chest* 2009;136:583-696. [\[CrossRef\]](#)
- Tchernev G. Cutaneous sarcoidosis: the "great imitator": etiopathogenesis, morphology, differential diagnosis, and clinical management. *Am J Clin Dermatol* 2006;7: 375-82. [\[CrossRef\]](#)
- Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2004;25:521-30. [\[CrossRef\]](#)
- Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(10 pt 1):1885-9.
- Hosoda Y, Sasagawa S, Yasuda N. Epidemiology of sarcoidosis: new frontiers to explore. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:424-8. [\[CrossRef\]](#)
- Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997;145:234-41. [\[CrossRef\]](#)
- Reich JM, Johnson RE. Incidence of clinically identified sarcoidosis in a northwest United States population. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996;13:173-7.
- English JC 3rd, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:725-43. [\[CrossRef\]](#)
- Sharma OP. Sarcoidosis around the world. *Clin Chest Med* 2008;29:357-63. [\[CrossRef\]](#)
- Tchernev G, Patterson JW, Nenoff P, et al. Sarcoidosis of the skin - A dermatological puzzle: important differential diagnostic aspects and guidelines for clinical and histopathological recognition. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;24:125-37. [\[CrossRef\]](#)
- Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357:2153-65. [\[CrossRef\]](#)
- Brownell I, Ramirez-Valle F, Sanchez M, et al. Evidence for mycobacteria in sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;45:899-905. [\[CrossRef\]](#)
- Marchell RM, Judson MA. Chronic cutaneous lesions of sarcoidosis. *Clin Dermatol* 2007;25:295-302. [\[CrossRef\]](#)
- Giuffrida TJ, Kerdel FA. Sarcoidosis. *Dermatol Clin* 2002;20:435-47. [\[CrossRef\]](#)
- Judson MA. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. *Am J Med Sci* 2008;335:26-33. [\[CrossRef\]](#)
- Marcovall J, Moreno A, Mañá J, et al. Subcutaneous sarcoidosis. *Dermatol Clin* 2008;26:553-6. [\[CrossRef\]](#)
- Sorabjee JS, Garje R. Reactivation of old scars: inevitably sarcoid. *Postgrad Med J* 2005;81:60-1. [\[CrossRef\]](#)
- Yanardag H, Pamuk ON, Karayel T. Löfgren syndrome in Turkey. *Intern Med J* 2003;33:535-7. [\[CrossRef\]](#)
- Kittisupamongkol W. Heerfordt syndrome. *QJM* 2009;102:149 [\[CrossRef\]](#).
- Costabel U, Ohshimo S, Guzman J. Diagnosis of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:455-61. [\[CrossRef\]](#)
- Costabel U, Guzman J, Baughman RP. Systemic evaluation of a potential cutaneous sarcoidosis patient. *Clin Dermatol* 2007;25:303-11. [\[CrossRef\]](#)
- Fernandez-Faith E, McDonnell J. Cutaneous sarcoidosis: differential diagnosis. *Clin Dermatol* 2007;25:276-87. [\[CrossRef\]](#)
- Doherty CB, Rosen T. Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis. *Drugs* 2008;68:1361-83. [\[CrossRef\]](#)
- Baughman RP, Lower EE. Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis. *Clin Dermatol* 2007;25:334-40. [\[CrossRef\]](#)
- Badgwell C, Rosen T. Cutaneous sarcoidosis therapy updated. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:69-83. [\[CrossRef\]](#)
- Young RJ 3rd, Gilson RT, Yanase D, et al. Cutaneous sarcoidosis. *Int J Dermatol* 2001;40:249-53. [\[CrossRef\]](#)
- Zargari O. Pentoxifylline: a drug with wide spectrum applications in dermatology. *Dermatol Online J* 2008;14:2.
- Cagnoni ML, Lombardi A, Cerinic MC, et al. Melatonin for treatment of chronic refractory sarcoidosis. *Lancet* 1995;346:1229-30. [\[CrossRef\]](#)
- Gurkov R, Berghaus A. Nasal reconstruction in advanced sinonasal sarcoidosis. *Rhinology* 2009;47:327-9.
- Smith R, Haeney J, Gulraiz Rauf Kh. Improving cosmesis of lupus pernio by excision and forehead flap reconstruction. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:e25-7. [\[CrossRef\]](#)

|   |  |
|---|--|
| <p>1. Sarkoidoz hastalığı genellikle hangi organdan başlar?</p> <p>a. Akciğer, deri ve/veya lenf bezleri<br/>b. Kalp<br/>c. Böbrek<br/>d. Dalak<br/>e. Karaciğer</p>                          | <p>6. Aşağıdakilerden hangisi sarkoidoz histopatolojisinde yoktur?</p> <p>a. Langhans tipi dev hücre<br/>b. Schaumann ve asteroit cisimcikler<br/>c. Granüloma çevresinde yoğun lenfosit ve inflamatuvar hücre<br/>d. Çıplak granüloma<br/>e. Epiteloid histiyosit</p> |
| <p>2. Sarkoidoz için en yüksek prevalans nerededir?</p> <p>a. Güney Afrika ülkeleri<br/>b. İskandinav ülkeleri<br/>c. Japonya<br/>d. İspanya<br/>e. Beyaz Amerikalılar</p>                    | <p>7. Aşağıdakilerden hangisi sarkoidozun spesifik deri belirtilerinden değildir?</p> <p>a. Papül<br/>b. Lupus pernio<br/>c. Subkutan nodül<br/>d. Eritema nodozum<br/>e. İnfiltrate skar</p>  |
| <p>3. Göz tutulumu hangi toplumda daha sık görülür?</p> <p>a. Afrika kökenli Amerikalılar<br/>b. İskandinavyalılar<br/>c. Japon<br/>d. İspanyol<br/>e. Beyaz Amerikalılar</p>                 | <p>8. Aşağıdakilerden hangisi sarkoidoz tanısını desteklemez?</p> <p>a. Non-kazeifiye granülom<br/>b. Bilateral hiler lenfadenopati<br/>c. Bronkoalveoler lavajda CD4/CD8 oranının 3.5'un üzerinde olması<br/>d. Hipokalsemi<br/>e. Serum ACE yüksekliği</p>           |
| <p>4. Deri sarkoidozu sistemik sarkoidozlu hastalarda hangi sıklıkta görülür?</p> <p>a. %10<br/>b. %20-%35<br/>c. %50-%65<br/>d. %75<br/>e. %95</p>   | <p>9. Lokalize ve deriye sınırlı sarkoidozda birinci basamak tedavi nedir?</p> <p>a. Topikal ve intralezyonel steroidler<br/>b. Oral kortikosteroidler<br/>c. Antimalaryaller<br/>d. Metotreksat<br/>e. Tetrasiklin</p>  |
| <p>5. Aşağıdaki sarkoidoz tiplerinden hangisinin prognozu en iyidir?</p> <p>a. Löfgren sendromu<br/>b. Lupus pernio<br/>c. Nörosarkoidoz<br/>d. Heerfordt sendromu<br/>e. Kalp sarkoidozu</p> | <p>10. Aşağıdakilerden hangisi sarkoidozun sistemik tedavisinde kullanılmaz?</p> <p>a. Prednizon<br/>b. Hidroksiklorokin<br/>c. Pentoksifilin<br/>d. İnfliksımab<br/>e. Bleomisin</p>  |