Journal of Birjand University of Medical Sciences

Birjand University of Medical Sciences

Review Article

A clinical overview of sarcoidosis: Pathogenesis, symptoms, diagnosis and treatment

Farnoush Ebrahimzadeh[1], Sara Samadi[1], Zahra Mirfeizi[2], Kamila Hashemzadeh[2]*

ABSTRACT

Sarcoidosis is a granulomatous disorder characterized by non-caseating granulomas in multiple organs and an unknown cause. This chronic inflammatory disease is heterogeneous in terms of manifestations, duration, and severity. Although its aetiology is not well understood, there are indications of the genetic basis and the involvement of specific microorganisms and vitamin D in the development of this disease. Sarcoidosis can affect individuals of any age; however, it is more commonly observed in young adults and middle-aged subjects. The clinical course of the disease is unpredictable; nevertheless, in general, it can manifest as pulmonary, cardiac, cutaneous, ocular, skeletal-muscular, neurological, and renal involvement. Pulmonary involvement occurs in most patients and respiratory failure is the most common cause of death associated with sarcoidosis. Although numerous biomarkers have been evaluated in recent decades for patients with sarcoidosis, the diagnostic method is complex and no single diagnostic test can confirm the disease. Future research should focus on the combination of biomarkers and more refined imaging techniques, such as computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET). By utilizing these techniques and markers, it may be possible to design diagnostic and therapeutic approaches. Corticosteroids are considered the mainstay of treatment for most patients. Moreover, novel therapies, including the administration of rituximab and repository corticotropin injection (a combination of adrenocorticotropic hormone analogs and other pituitary peptides [RCI, Acthar® Gel]), have been reported to be effective in some cases.

Keywords: Diagnosis, Granulomatous, Imaging technique, Pathology, Sarcoidosis

Citation: Ebrahimzadeh F, Samadi S, Mirfeizi Z, Hashemzadeh K. [A clinical overview of sarcoidosis: Pathogenesis, symptoms, diagnosis and treatment]. J Birjand Univ Med Sci. 2024; 31(1): 1-14. [Persian]

DOI 10.61186/JBUMS.31.1.1

Received: October 8, 2023 **Accepted:** April 28, 2024

[1] Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[2] Rheumatic Diseases Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

***Corresponding author:** Rheumatic Diseases Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
Tel: +98-5138598818 Fax: +985138401036 E-mail: Hashemzadehk@mums.ac.ir

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.1.1]

مقاله مروری

مرور بالینی بر سارکوئیدوز: آسیب‌شناسی، علایم بالینی، تشخیص و درمان

فرنوش ابراهیم‌زاده [1]، سارا صمدی [1]، زهرا میرفیضی [2]، کامیلا هاشم‌زاده [2]*

چکیده

سارکوئیدوز یک اختلال گرانولوماتوز غیرکازئیفیه (غیر نکروز) و با علت ناشناخته است که با درگیری چند اندام مشخص می‌شود. این بیماری التهابی مزمن از نظر تظاهرات، طول مدت و شدت بیماری ناهمگن است. هرچند که اتیولوژی آن به خوبی شناخته شده نیست؛ اما اشاره‌هایی به اساس ژنتیکی و نقش برخی میکرو ارگانیسم‌ها و ویتامین D در رخداد این بیماری شده است. این بیماری افراد را در هر سنی درگیر می‌کند؛ اما شیوع بیشتر آن در جوانان بزرگسال و میانسالان مشاهده شده است. سیربالینی این بیماری غیرقابل پیش‌بینی است؛ اما به‌طور کلی می‌تواند به‌صورت درگیری ریوی، قلبی، پوستی، چشمی، اسکلتی –عضلانی، عصبی و کلیوی بروز نماید. درگیری ریوی در اکثر بیماران اتفاق می‌افتد و نارسایی تنفسی شایع‌ترین علت مرگ ناشی از سارکوئیدوز ریوی است. با وجود این‌که نشانگرهای زیستی متعددی در دهه‌های اخیر برای بیماران مبتلا به سارکوئیدوز ارزیابی شده است، روش تشخیصی پیچیده است و هیچ تست تشخیصی واحدی وجود ندارد که بتواند بیماری را تأیید کند. تحقیقات آینده باید بر روی ترکیب نشانگرهای زیستی و تکنیک‌های تصویربرداری بیشتر مانند CT، MRI و PET تمرکز کند تا با استفاده از این تکنیک‌ها و نشانگرها بتوان روش‌های تشخیصی و درمانی را طراحی کرد. کورتیکواستروئیدها درمان اصلی انتخابی برای اکثر بیماران می‌باشند. درمان‌های جدیدتر از جمله تزریق کورتیکوتروپین repository (ترکیبی از آنالوگ هورمون کورتیکوتروپین و پپتیدهای هیپوفیزی دیگر RCI, (Acthar® Gel) و ریتوکسیماب در برخی موارد نیز مؤثر گزارش شده است.

واژه‌های کلیدی: تشخیص، گرانولوماتوز، روش‌های تصویربرداری، آسیب‌شناسی، سارکوئیدوز

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۴۰۳؛ ۳۱ (۱): ۱۴-۱.

دریافت: ۱۴۰۲/۰۷/۱۶ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۰۹

[1] گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های روماتیسمی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

[2] مرکز تحقیقات بیماری‌های روماتیسمی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

***نویسنده مسئول:** مرکز تحقیقات بیماری‌های روماتیسمی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

آدرس: مشهد– دانشگاه علوم پزشکی مشهد– مرکز تحقیقات بیماری‌های روماتیسمی

تلفن: ۰۵۱۳۸۵۹۸۸۱۸ نمابر: ۰۵۱۳۸۴۰۱۰۳۶ پست الکترونیکی: Hashemzadehk@mums.ac.ir

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.1.1]

مقدمه

سارکوئیدوز یک بیماری التهابی مزمن چندسیستمی است که آسیب‌شناسی آن کاملاً شناخته شده نیست (۲, ۱)، امّا در مطالعات متعدد به اساس ژنتیکی سارکوئیدوز و نقش آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (HLA)[1] در آسیب‌شناسی این بیماری اشاره شده است (۴, ۳). سارکوئیدوز با اپی‌تلیوم گرانولوم غیرکازئیفیه (بدون نکروز) مشخص می‌شود (۵)، گرانولوم‌های آن از سلول‌های غول‌پیکر چندهسته‌ای، فاگوسیت‌های بسیارمتمایز چندهسته‌ای و سلول‌های اپی تلوئید تشکیل شده است (۶). اولین توصیف از بیماری سارکوئیدوز توسط هاچینسون (Hutchinson) بیان شده که یک پزشک قرن نوزدهم در لندن است و مهارت‌های مختلفی در زمینه‌های پزشکی داخلی، پوست، بیماری‌های وریدی، چشم‌پزشکی و عمل جراحی پزشکی دارد (۷). تشخیص بیماری سارکوئیدوز، با وجود بسیاری از تظاهرات در سیستم اسکلتی عضلانی چالش‌برانگیز است. نشان دادن شواهد بافت‌شناسی التهاب گرانولوماتوز در تشخیص اهمیت ویژه‌ای دارد. همچنین بسیار مهم است که پزشکان از سایر بیماری‌های گرانولوماتوز که ممکن است تقلیدکننده سارکوئیدوز باشند، آگاه باشند (۷). این بیماری افراد را در هر سنی درگیر می‌کند (۸) و عمدتاً افراد در سنین ۲۰ تا ۵۰ ساله را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۹). تحقیقات ژنتیکی اخیر شواهد جدیدی را به‌ویژه در فنوتیپ‌های بالینی سندرم لوفگرن (Lofgren syndrome) و غیرسندرم لوفگرن برای تفاوت جنسیتی در زمینه ساختار ژنتیکی سارکوئیدوز ارائه کرده است.

مطالعات همبستگی گسترده ژنوم genome-wide (association studies) نشان داده است که جنسیت در مکانیسم‌های بیماری سارکوئیدوز نقش ایفا می‌کند (۱۰). سارکوئیدوز در سراسر جهان و در همه جمعیت‌ها اتفاق می‌افتد؛ اما شیوع آن بسیار متغیر است. همچنین تفاوت‌های قابل توجهی در ویژگی‌های بالینی، شدت بیماری، پیش‌آگهی در بین گروه‌های مختلف قومی و نژادی و درگیری اندام‌ها دارد. سارکوئیدوز می‌تواند اندام‌های مختلف را با تظاهرات بالینی گسترده درگیر کند و درواقع سیر این بیماری غیرقابل پیش‌بینی است؛ از یافته‌های بدون علامت و اتفاقی گرفته تا نارسایی اندام‌ها که به‌طور معمول در ریه‌ها غالب است (۱۳–۱۱, ۴).

تصور بر این است که در بیش از نیمی از بیماران، این بیماری خود به خود برطرف می‌شود (۱۴). سارکوئیدوز می‌تواند علت احتمالی برخی بیماری‌ها باشد. سارکوئیدوز یک بیماری التهابی است که می‌تواند به صورت سیستمیک در سراسر بدن اثر بگذارد و علائم و عوارض متنوعی را در اعضا و سیستم‌های مختلف بدن ایجاد کند. بنابراین، در برخی موارد، سارکوئیدوز ممکن است به عنوان یک عامل اساسی در پیش آمد بیماری‌های دیگر از جمله آکرو درماتیتیس کونتینوا بدون تشخیص و یا به عنوان یک عامل مشارکت کننده در بروز سیستمیک لوپوس اریتماتوس در نظر گرفته شود (۱۶, ۱۵). مطالعات اپیدمیولوژیک می‌تواند برای تدوین استراتژی‌های کنترل، درمان و حتی پیشگیری از فنوتیپ‌های سارکوئیدوزی که می‌توانند زندگی افراد پرخطر را تغییر دهند، استفاده شود. شناسایی و بهبود عوامل خطر قابل‌تغییر مانند وضعیت اجتماعی–اقتصادی، نداشتن بیمه و موانع مالی در درمان، منجر به بهبود نتایج خواهد شد (۱۷).

در این مطالعه از دو پایگاه داده الکترونیکی Google Scholar و PubMed برای جستجوی مقالات مرتبطی که تا ژوئن ۲۰۲۳ منتشر شده بودند، استفاده شد. استراتژی جستجو به این صورت "سارکوئیدوز" و"تشخیص" یا "درمان" یا "آسیب‌شناسی" انجام شد. هیچ محدودیتی در تاریخ انتشار برای انتخاب مقالات در نظر گرفته نشد.

تظاهرات بالینی سارکوئیدوز

سارکوئیدوز یک بیماری التهابی گرانولوماتوز ایدیوپاتیک مزمن است که می‌تواند بسیاری از سیستم‌های اصلی ارگان‌ها و در درجه اول ریه‌ها را تحت تأثیر قرار دهد و از این رو از ناهمگنی بالینی قابل توجهی برخوردار است (۱۹, ۱۸).

درگیری ریوی در اکثر بیماران اتفاق می‌افتد و شدت آن از درگیری بدون علامت گره‌های لنفاوی مدیاستین تا فیبروز ریوی پیشرونده و نارسایی مزمن تنفسی متفاوت است (۲۱, ۲۰). تصویر ۱ درگیری ریوی در بیماران سارکوئیدوز را نشان می‌دهد. سارکوئیدوز تقریباً در ۲۰ درصد از بیماران، به‌طور مزمن و پیشرونده است و فرد مبتلا ممکن است دچار فیبروز ریه شود. از عوارض سارکوئیدوز ریوی فیبروتیک می‌توان به فشار خون ریوی ناشی از انهدام مویرگ‌ها

[1] Human leukocyte antigens

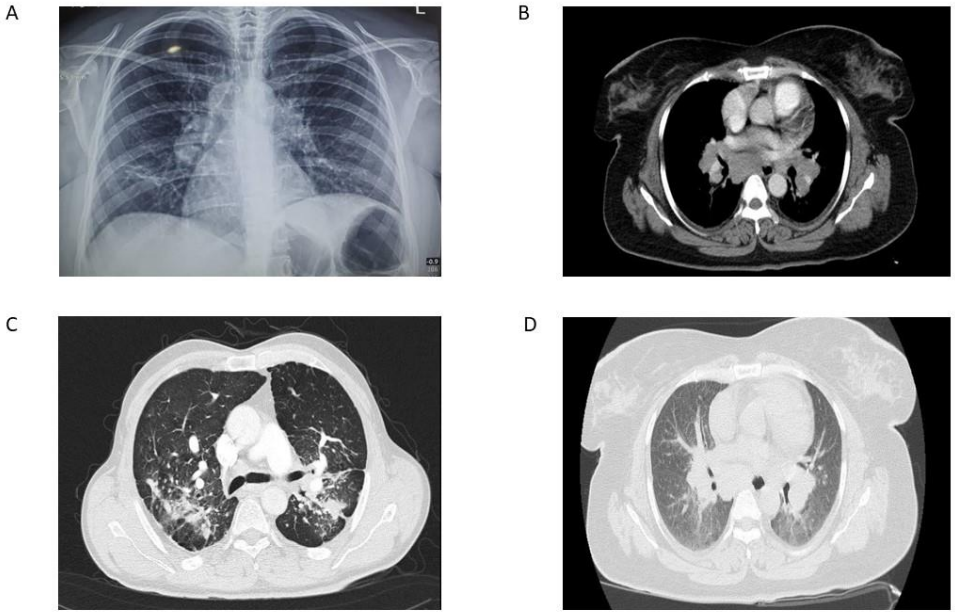
[DOI: 10.61186/JBUMS.31.1.1]

(فشار خون ریوی مرتبط با سارکوئیدوز که علت مستقل مرگ در سارکوئیدوز پیشرفته ریوی است) و بیماری مزمن آسپرژیلوس اشاره کرد (۲۴-۲۲, ۸).به نظر می‌رسد که در سه دهه گذشته مرگ‌ومیر ناشی از سارکوئیدوز افزایش یافته است، به‌طوری که نارسایی تنفسی شایع‌ترین علت مرگ ناشی از درگیری ریوی است (۱۲).

درگیری قلبی آشکارا در ۵٪ بیماران مبتلا به سارکوئیدوز رخ می‌دهد. سه تظاهر اصلی سارکوئیدوز قلبی[1](CS) شامل ناهنجاری‌های هدایتی، آریتمی‌های بطنی و نارسایی قلبی است. تقریباً ۲۰ تا ۲۵٪ بیماران مبتلا به سارکوئیدوز ریوی/سیستمیک درگیری قلبی بدون علامت دارند (۲۵). تظاهرات بالینی CS به محل و میزان التهاب گرانولوماتوز بستگی دارد (۲۶). در بیماران با تظاهرات بالینی CS، به نظر می‌رسد میزان اختلال عملکرد بطن چپ مهم‌ترین پیش‌بینی کننده پیش‌آگهی است (۲۵). بیشتر مرگ‌های منسوب به CS ناشی از آریتمی یا بیماری سیستم هدایتی است و ممکن است نارسایی احتقانی قلب رخ دهد (۲۷). درگیری اسکلتی-عضلانی معمولاً در اوایل دوره بیماری ایجاد می‌شود. تظاهرات اسکلتی عضلانی در یک چهارم تا یک سوم بیماران با درگیری مفصل، استخوان و عضله ممکن است دیده شود. شدت درگیری اسکلتی-عضلانی نیز بسیار متغیر است، به‌صورتی که از آرترالژی (درد مفصلی) تا ضایعات تخریبی گسترده استخوان می‌باشد. ضایعات التهابی تاندون و تورم دور مفصل شایع‌تر از سینوویت مفصل است (۷). به‌طور کلی یک روماتولوژیست ممکن است در چندین حالت با سارکوئیدوز روبرو شود: هنگامی که سارکوئیدوز با علائم اولیه اسکلتی-عضلانی ظاهر می‌شود، هنگامی که یک بیمار مبتلا به سارکوئیدوز برقرارشده، علائم اسکلتی-عضلانی جدیدی پیدا می‌کند و هنگامی که برای سرکوب سیستم ایمنی مشاوره می‌کند (۷). سارکوئیدوز استخوان در ارتباط با چند ارگان و درگیری زیاد گره لنفاوی کبد، طحال یا خارج قفسه سینه می‌باشد. فقط ۵-۳٪ از بیماران سارکوئیدوز بیماری‌های استخوانی دارند. استخوان‌های کوچک دست‌ها و پاها شایع‌ترین مکان‌های درگیری استخوانی است به همراه ستون فقرات، لگن، جمجمه و محل دنده که به ندرت گزارش می‌شود. سارکوئیدوز استخوانی بیشتر در سفیدپوستان و خانم‌ها دیده شده است (۲۸). سارکوئیدوز یکی از دلایل اصلی التهاب چشمی است. چندین یافته چشمی وجوددارد که نشان دهنده زمینه‌ای بودن سارکوئیدوز است که از آن جمله می‌توان به رسوبات گرانولوماتوز کراتتیک، گره‌های عنبیه و التهاب اطراف شبکیه اشاره نمود. یووئیت قدامی شایع‌ترین تظاهر چشمی سارکوئیدوز است که بسته به نژاد مورد مطالعه، شیوع آن متفاوت گزارش شده است. میزان شیوع درگیری چشمی بیماران سارکوئیدوز در ایالات متحده ۳۰٪ بیان شده، در حالیکه در ژاپن این میزان به بیش از ۷۰٪ می‌رسد. سارکوئیدوز مزمن چشم می‌تواند بر روی هر قسمت از چشم و ضمایم آن تأثیر بگذارد و طیف وسیعی از تظاهرات و شدت بالینی را ایجاد کند. در صورت عدم درمان، ممکن است اختلال بینایی دائمی یا حتی کوری ایجاد شود. درگیری عصبی و چشمی در بیش از ۳ درصد موارد سارکوئیدوز رخ می‌دهد و بندرت عصب بینایی را درگیر می‌کند. با در نظر گرفتن پیامدهای درمانی، تشخیص به موقع بیماری زمینه‌ای در بیمارانی که التهاب چشمی دارند، سودمند است (۳۰, ۲۹, ۱۸). تظاهرات کلیوی مختلفی در بیماران مبتلا به سارکوئیدوز گزارش شده است. بسیاری از بیماران مبتلا به سارکوئیدوز کلیوی بدون علائم یا علائم کمی دارند. کار تشخیصی سارکوئیدوز باید همیشه شامل درگیری احتمالی کلیه باشد. اختلالات در متابولیسم استخوان و مواد معدنی مربوط به بیان بیش از حد ۲۵هیدروکسی ویتامین دی هیدروکسیلاز توسط ماکروفاژهای آلوئولار و گرانولوما اغلب با سارکوئیدوز همراه است. هیپرکلسمی و هیپرکلسیوریا یکی از دلایل عمده آسیب کلیه است که زمینه‌ساز ابتلا به ازتمی (افزایش سطح ازت در خون)، نکروز حاد لوله‌ای، نفرولیتیازیس و نفروکلسینوز است (۳۱). شایع‌ترین شکل بافتی سارکوئیدوز کلیه، نفریت بینابینی گرانولوماتوز است. با این حال، گرانولوما ممکن است وجود نداشته باشد. علاوه بر این، می‌توان انواع مختلفی از گلومرولونفریت ثانویه را مشاهده نمود. در مواردی که هومئوستاز کلسیم ایجاد نشده است، نفروکلسینوز و نفرولیتیازیس معمولاً بیماری های کلیوی قابل تشخیص هستند (۳۰, ۳۱).

[1] Cardiac sarcoidosis

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.1.1]



تصویر ۱- درگیری ریوی در بیماران سارکوئیدوز. (A لنفادنوپاتی هیلار دوطرفه (B لنفادنوپاتی هیلار دوطرفه و ساب کارینا (C درگیری لوب فوقانی ریه و فیبروز و ضایعات ندولر در سارکوئیدوز مزمن (D ضایعات ندولر در پارانشیم ریه و لنفادنوپاتی هیلار دو طرفه

سارکوئیدوز یک اختلال التهابی گرانولوماتوز چند سیستمی مزمن است. می‌تواند به شکل حاد ظاهر شود که به سندرم لوفگرن معروف است (۳۴). سندرم لوفگرن با آدنوپاتی‌های هیلار، اریتم ندوزوم و آرتروز مشخص می‌شود و در واقع یک فرم خوش‌خیم سارکوئیدوز می‌باشد که در ناحیه مدیترانه رایج است (۳۵). سارکوئیدوز پوستی در ۳۰٪ از بیماران مبتلا به سارکوئیدوز رخ می‌دهد و یافته‌های پوستی اغلب علائم اولیه آن هستند. مطالعات اپیدمیولوژیک از چندین جمعیت مختلف مجدداً تأیید می‌کنند که سارکوئیدوز پوستی در زنان بیشتر دیده می‌شود و اغلب علامت سارکوئیدوز سیستمیک است. ضایعات پوستی ممکن است موارد مختلفی از جمله پاپول، پلاک، گره، زخم‌های نفوذی، حلقوی، آنژیولوپوئید، پسوریازیفرم، هیپوپیگمانته، آتروفیک، ضایعات اولسراتیو و اریترودرمی باشد (۳۷, ۳۶). سارکوئیدوز اسکار همچنین با عفونت هرپس زوستر، جراحی و خال‌کوبی همراه است. چنین وقایع ناهمگنی، همراه با مواردی که در مکان‌های لنف ادم مزمن، سوختگی‌های حرارتی، درماتیت اشعه و واکسیناسیون و نیز در مناطقی از پوست آسیب‌پذیر که دارای "مناطق با نقص ایمنی" هستند، اتفاق می‌افتد. گزینه‌های زیادی برای درمان سارکوئیدوز پوستی در دسترس می‌باشد. یک فرضیه قابل قبول نشان می‌دهد که یک فعل و انفعال پیچیده از عوامل میزبان، فرآیندهای عفونی و عوامل محیطی غیرعفونی با یک زمینه ژنتیکی حساس منجر به مسیری می‌شود که به التهاب گرانولوماتوز سیستمیک می‌انجامد (۳۹, ۳۸). درگیری عصبی (نوروسارکوئیدوز) در ۵ تا ۱۰ درصد بیماران مبتلا به سارکوئیدوز می‌تواند رخ دهد و هم سیستم اعصاب مرکزی و هم سیستم اعصاب محیطی می‌توانند درگیر شوند. نوروسارکوئیدوز یک بروز نادر از سارکوئیدوز است که تشخیص آن دشوار است. موارد کلیدی افتراقی نوروسارکوئیدوز شامل عفونت‌ها (سل، قارچی)، بیماری‌های ایمنی (واسکولیت، بیماری مرتبط با IgG4 و لنفوما) می‌باشند. از آنجایی که نوروسارکوئیدوز می‌تواند هر بخشی از سیستم عصبی را تحت تأثیر قرار دهد، بیماران باید یک تشخیص افتراقی بر اساس مشخصات بالینی خود داشته باشند (۴۰).

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.1.1]

آسیب‌شناسی سارکوئیدوز

هر چند که گفته شده آسیب‌شناسی سارکوئیدوز شناخته شده نیست؛ اما در مطالعات متعدد به اساس ژنتیکی سارکوئیدوز پرداخته شده است. همچنین چندین عامل محیطی نیز برای ایجاد سارکوئیدوز پیشنهاد شده است. مطالعات انجام شده نشان دهنده نقش چندین گروه ارگانیسم‌های مایکوباکتریوم یا پروپیونی باکتریال در علت سارکوئیدوز مبتنی بر تجزیه و تحلیل بافت و پاسخ‌های ایمونولوژیک در بیماران سارکوئیدوز است. با وجود این مطالعات، در مورد ماهیت آسیب‌شناسی میکروبی سارکوئیدوز اتفاق نظر وجود ندارد (۴۲, ۴۱). تجمع و فعال‌سازی ماکروفاژهایی که گرانولوم‌ها را تشکیل می‌دهند در سارکوئیدوز با ترشح IFN-γ هدایت می‌شوند. مسیر سیگنالینگ IFN-γ تا حدی به یک مسیر سیگنالینگ خاص بستگی دارد که مبدل و فعال کننده سیگنالینگ و فعال کننده جانوس کیناز مسیر رونویسی (JAK / STAT)[1] نام دارد. این مسیر می‌تواند در کل ۶ تا STATs را فعال کند. مطالعات بیان ژن نشان داده است که مسیر سیگنالینگ JAK / STAT به‌طور متفاوت در بیشتر بیماران سارکوئیدوز بیان می‌شود و این مسیر در مقایسه با گروه کنترل سالم بیشتر فعال شده است. به‌ویژه نشان داده شده است که ژن‌های تنظیم شده توسط STAT۱ در خون بیماران مبتلا به سارکوئیدوز افزایش یافته است. علاوه بر STAT1، مشخص شد که STAT3 نیز در تشکیل گرانولوم نقش دارد. درحالی که STAT1 در درجه اول در ماکروفاژهای گرانولوم فعال می‌شود، STAT۳ در بین گرانولوم‌ها در لنفوسیت‌ها فعال می‌شود. نقش ویتامین D در بدن انسان فقط به تنظیم متابولیسم کلسیم و تأثیر ثانویه آن بر استخوان‌ها محدود نمی‌شود. مطالعات اخیر بیانگر تأثیر ویتامین D بر روی ماهیچه‌ها، خطر ابتلا به سرطان، دیابت، فشار خون بالا و بیماری‌های ریوی از جمله بیماری‌های گرانولوماتوز بوده‌اند (۴۳). گرانولوماها در سارکوئیدوز بیانگر سطح بالای ۱-α هیدروکسیلاز هستند. آنزیمی که هیدروکسیلاسیون 25-OH ویتامین D را به شکل فعال آن یعنی ۱،۲۵ (OH) دی هیدروکسی ویتامین D کاتالیز می‌کند. تولید بیش از حد ۱-α هیدروکسیلاز مسئول هیپرکلسمی در بیماران سارکوئیدوز است (۴۴). هیپرکلسمی در طی این بیماری در نتیجه تولید بیش از حد خودمختار این ترکیب است که توسط ماکروفاژهای گرانولومای سارکوئید، تا ۱۰٪ موارد رخ می‌دهد. مکانیسم سارکوئیدوز به‌دلیل خطر ابتلا به هیپرکلسمی چندان روشن نیست. مکمل ویتامین D طبق توصیه‌های فعلی برای جمعیت عمومی فقط بر اساس آزمایش سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D است که به نظر می‌رسد در گروه بیماران سارکوئیدوز ایمن نیست. (۴۳).

پیشرفت‌های اخیر در تشخیص سارکوئیدوز

تشخیص زودرس و دقیق سارکوئیدوز همچنان چالش برانگیز است؛ زیرا ممکن است تظاهرات اولیه متفاوت باشد. بسیاری از بیماران سارکوئیدوز بدون علامت هستند و هیچ آزمایش تشخیصی معتبری وجود ندارد. پیش‌آگهی بیماری متغیر است و به عوامل اپیدمیولوژیک، نحوه شروع، سیر بالینی اولیه و درگیری اندام خاص بستگی دارد (۴۵). تشخیص سارکوئیدوز همیشه باید به عنوان یک فرآیند چند مرحله‌ای مبتنی بر ادغام مورد به مورد داده‌های بالینی، رادیولوژی، بافت‌شناسی و سرولوژی مورد بررسی قرار گیرد که هیچ یک از آن‌ها پاتوگنومونیک (شاخص بیماری) نیستند (۴۶). طبق مطالعات انجام شده، نشانگرهای SIL-2R[2]، CRP[3]، SAA[4] و کیتوتریوسیداز (chitotriosidase) به‌عنوان بهترین نشانگر برای تأیید سارکوئیدوز (با بالاترین حساسیت) در نظر گرفته می‌شود، در حالی که می‌توان از نشانگرهای ACE[5]، گاماگلوبولین‌ها و لیزوزیم برای رد سارکوئیدوز (با بالاترین ویژگی) استفاده نمود. سایر نشانگرهای زیستی TNF-α[6] و CCL18[7] نیز می‌توانند به شناسایی بیمارانی که در معرض خطر ابتلا به فیبروز ریوی یا بیماری پیشرونده هستند، کمک کنند. سناریوی آینده روش تشخیصی سرولوژیکی سارکوئیدوز منوط به استفاده از چندین روش شامل

[1] Janus kinase-signal transducer and activator of transcription

[2] Soluble interleukin-2 receptor
[3] C-reactive protein
[4] Serum amyloid A
[5] Angiotensin-converting enzyme
[6] Tumor necrosis factor alpha
[7] Chemokine (C-C motif) ligand 18

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.1.1]

نشانگرهای زیستی از منابع مختلف سلولی خواهد بود (۴۷). هرچند که ثابت شده است که توموگرافی انتشار پوزیترون فلور ۱۸-دئوکسی گلوکز (18F-FDG PET) [1]و توموگرافی کامپیوتری با وضوح بالا (HRCT)[2] حساسیت بیشتری برای تشخیص و پیش آگهی سارکوئیدوز ریوی و قلبی نسبت به نشانگرهای زیستی ACE و sIL-2Rدارند (۴۸). طی دهه گذشته، 18F-FDG PET به دلیل دقت بالا در نشان دادن ضایعات بیشتر قفسه سینه و کیفیت و کنتراست بالای تصاویر به عنوان یک نشانگر تصویربرداری مهم و مورد اطمینان در سارکوئیدوز حاد مطرح بوده است. 18F-FDG PET نه تنها به‌عنوان نشانگر تشخیصی، بلکه جهت پیش‌بینی پاسخ به درمان و پیش‌آگهی بیماری نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. اگر چه نیاز نیست که برای هر بیمار جدید سارکوئیدوز، تست 18F-FDG PET انجام شود، ولی انجام این تست می‌تواند اطلاعات ارزشمندی در تشخیص فرایند بیماری فراهم نماید. در بیمارانی که مشکوک به سارکوئیدوز هستند، میزان درگیری اندام‌ها و فعالیت بیماری با کمک 18F-FDG PET قابل رؤیت است. در یک مطالعه آینده‌نگر بر روی ۳۶ بیمار تازه تشخیص داده شده و بدون درمان سارکوئیدوز، فعالیت بصری 18F-FDG PET در ۳۴ بیمار (۹۴٪) نشان داده شد. علاوه بر این، در این مطالعه مشخص شد که 18F-FDG PET در تشخیص سارکوئیدوز بسیار حساس تر از ACE و SIL-2R عمل می‌کند (۴۹). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که 18F-FDG PET نقش مهمی در پاسخ به درمان و پیش آگهی در سارکوئیدوز ریوی ایفا می‌کند. به طوری که فعالیت بالای 18F-FDG PET نشان دهنده میزان بالای بار التهابی و در نتیجه افزایش طول دوره درمان است (۵۰). اگرچه نشانگرهای زیستی بی‌شماری در دهه‌های اخیر برای بیماران مبتلا به سارکوئیدوز ارزیابی شده است، هیچ استاندارد طلایی برای استفاده از آن‌ها در تشخیص یا پیش‌بینی سیر بیماری تعیین نشده است. تحقیقات آینده می‌بایست بیشتر بر روی ترکیب سرم یا نشانگرهای زیستی BALF[3] و تکنیک‌های تصویربرداری مانند CT[4]، MRI[5] و PET[6] متمرکز کند. با وجود مطالعات انجام شده بر روی نشانگرهای جدید بیولوژیکی، هیچ آزمایش قابل اعتمادی برای نوروسارکوئیدوز وجود ندارد. پیشرفت‌های حاصل شده در آزمایشات سرمی و تصویربرداری، روش تشخیص برای شبیه‌سازهای اصلی نوروسارکوئیدوز را در برخی از حالات بالینی بهبود بخشیده‌اند، اما بازهم بیوپسی به عنوان یک روش مهم در تمایز این بیماری است (۴۰).

درمان‌های جدید سارکوئیدوز

برای درمان سارکوئیدوز، روش‌های درمانی متعددی در دسترس است. با توجه به دستورالعمل‌های جدید در سال ۲۰۲۱ و با توجه به تنوع ویژگی‌های بیماری، تصمیم‌گیری درباره درمان، نیازمند ارزیابی میزان درگیری اعضا، خطر ناتوانی و تأثیر بیماری و درمان بر کیفیت زندگی بیماران است (۵۳-۵۱). شکل‌گیری دستورالعمل‌های بیماری سارکوئیدوز در طول زمان در جدول ۱ نشان داده شده است.

امروزه تأکید بر این موضوع است که چه فردی و چه موقع باید تحت درمان قرار بگیرد و با چه دیدگاهی باید بیماران سارکوئیدوز را درمان نمود. تصمیم درباره اینکه کدام فردبیمار سارکوئیدوز را چه موقع باید درمان کرد، به دو عامل اصلی یعنی خطر مرگ یا ناتوانی اعضا و اختلال در کیفیت زندگی بیمار بستگی دارد (۵۴). تصویر ۲ نحوه مدیریت بیماری سارکوئیدوز را نشان می‌دهد. بیماری‌های ریه و قلب شایع‌ترین علل موارد مرگ ناشی از سارکوئیدوز هستند. آسیب غیرقابل برگشت در مغز، چشم‌ها یا کلیه‌ها همچنین می‌تواند به بیماری‌های جدی منجر شود. مطالعات اخیر ویژگی‌هایی را از جمله فشار خون شریانی ریوی، کاهش عملکرد ریه و فیبروز ریوی شناسایی کرده‌اند که با خطر بیشتری برای مرگ به دلیل بیماری ریه مرتبط هستند. به‌طور کلی درمان ضدالتهابی برای بیمارانی که دچار شدت متوسط بیماری هستند، می‌تواند از پیشرفت غیرقابل برگشت بیماری ممانعت به‌عمل آورد (۵۵). جدول ۲ توصیه‌های درمانی برای سارکوئیدوز را نشان می‌دهد (۵۱).

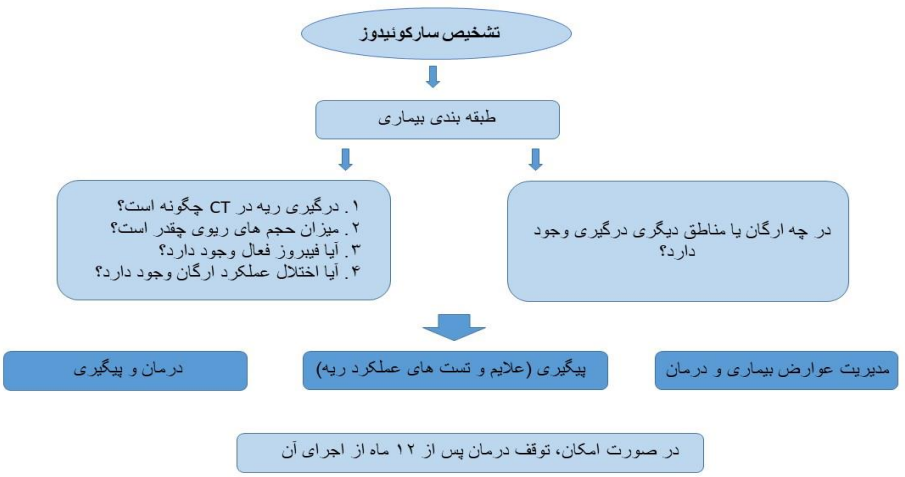
[1] Fluor-18-deoxyglucose positron emission tomography
[2] High-resolution computed tomography
[3] Bronchoalveolar lavage fluid
[4] Computed tomography
[5] Magnetic Resonance Imaging
[6] Positron emission tomography

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.1.1]

جدول ۱- شکل‌گیری دستورالعمل‌های بیماری سارکوئیدوز در طول زمان

ATS/ERS/WSOG 1999	ATS 2020/ERS 2021	موضوعات مورد بحث در آینده
• سارکوئیدوز یک اختلال چند سیستمی بدون علت مشخص است که هر دو جنس و همه نژادها را در برمی‌گیرد.	• شیوع و مرگ‌ومیر بیشتر از قبل گزارش می‌شود.	• بررسی در زمینه علت‌شناسی، نقش ژنتیک در پاتوژنز بیماری
• تشخیص زمانی اتفاق می‌افتد که یافته‌های بالینی- تصویربرداری همراه با گرانولوم‌های بدون کازئیفیه دریک یا چند نمونه بافتی تأیید شود و گرانولوم‌هایی با علت شناخته شده و واکنش‌های سارکوئید محلی رد شوند.	• ویژگی‌های بالینی از جمله سندروم لوفگرن، لوپوس پرنیو و سندروم هیرفورت جزء سارکوییدوز تلقی شده و نیاز به نمونه‌برداری بافتی نمی‌باشد.	• برنامه‌ریزی برای انجام کارآزمایی‌های بالینی تصادفی کنترل شده به منظور بررسی دوز بهینه، مدت زمان و نظارت بهینه بر داروها با تحلیل مقایسه‌ای بر روی اثربخشی، ایمنی و اثرات بلندمدت داروها
• اسکادینگ پیشنهاد کننده X ray staging قفسه سینه برای درگیری داخل سینه می‌باشد.	• توصیه برای غربالگری درگیری extra-pulmonary	• توصیه‌ها برای سارکوئیدوز چشمی
• در مورد سارکوئیدوز ریوی مشکوک، FOB با TBLB روش مناسب است.	• EBUS نسبت به مدیاستینوسکوپی ترجیح داده می‌شود. TBLB به عنوان روش انتخابی برای نمونه‌برداری از گره‌های لنفاوی استفاده می‌شود.	• ارزیابی نقش مداخلات غیردارویی مانند مصرف اکسیژن مکمل و پیوند عضو (ریه/قلب)
• نشانگرهای فعالیت بیماری: بیوشیمیایی: سطح S. ACE، هایپرکلسمی، وخامت عملکرد ریه، CD4/CD8 ratio >3.5 in BAL تصویربرداری: GGO در HRCT تغییرات پیشرونده اسکن MRI/CT مغز	• درمان بر اساس تظاهرات ریوی، پوستی، قلبی و عصبی مورد بررسی قرار می‌گیرد.	• توسعه و اعتبارسنجی نشانگرهای زیستی و امتیازهای ترکیبی (امتیازدهی یا ارزیابی چند نشانگر) برای ارزیابی هدفمند واکنش درمانی
	• خستگی مرتبط با سارکوئیدوز به همراه مدیریت آن مورد بحث قرار گرفته است.	• تهیه معیارهای مشخص برای شروع درمان
	• هیچ توصیه‌ای برای درمان نوروپاتی فیبر کوچک وجود ندارد.	• ارزیابی نقش داروهایی مانند ضدفیبروتیک‌ها، داروهای ضد فاکتور نکروز دهنده تومور، ریتوکسیماب و غیره در مدیریت سارکوئیدوز
		• جمع‌آوری داده‌های بالینی - تصویربرداری و تظاهرات غیرمعمول در بین نژادهای مختلف در سراسر دنیا

FOB, fibre-optic bronchoscopy; TBLB, trans-bronchial lung biopsy; EBUS, endobronchial ultrasound; ACE, angiotensin-converting enzyme; GGO, ground-glass opacity; HRCT, high resolution chest tomography



تصویر ۲- مدیریت سارکوئیدوز. ابتدا تشخیص بیماری و سپس شناسایی عضوهایی که درگیر هستند باید صورت گیرد. عوامل ۱ تا ٤ شکل برای رسیدن به تصمیم مناسب باید مورد بررسی قرار گیرد.

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.1.1]

جدول ۲- توصیه‌های درمانی برای سارکوئیدوز براساس شواهد علمی

نوع بیماری	توصیه
سارکوئیدوز ریوی	• برای بیماران درمان نشده با درگیری شدید سارکوئیدوز ریوی که احتمال مرگ‌ومیر یا ناتوانی دایمی در آنها بالاست، درمان گلوکوکورتیکوئید برای بهبود و یا حفظ ظرفیت حجمی ضروری اجباری* (FVC) و کیفیت زندگی این بیماران توصیه می‌شود. • برای بیماران علامت دار سارکوئیدوز ریوی که احتمال مرگ و میر یا ناتوانی دایمی در آنها بالاست وتحت درمان با گلوکوکورتیکوئیدها بوده‌اند؛ ولی سیر بیماری در آن‌ها پیش‌رونده است یا عوارض جانبی غیرقابل قبولی از گلوکوکورتیکوئیدها دارند، افزودن متوترکسات برای بهبود و یا حفظ FVC و کیفیت زندگی این بیماران توصیه می‌شود. • برای بیماران علامت دار سارکوئیدوز ریوی که احتمال مرگ و میر یا ناتوانی دایمی در آنها بالاست و تحت درمان با گلوکوکورتیکوئیدها یا سایر عوامل سرکوب‌کننده سیستم ایمنی بوده‌اند ولی سیر بیماری در آنها پیش‌رونده است یا عوارض جانبی غیرقابل قبولی از گلوکوکورتیکوئیدها دارند، افزودن اینفلیکسیمب برای بهبود و یا حفظ FVC و کیفیت زندگی این بیماران توصیه می‌شود.
سارکوئیدوز پوستی	• برای بیماران سارکوئیدوز پوستی و بیمارانی که ضایعات پوستی فعّال (لوپوس پرنیو) داشته و از نظرزیبایی برای آن‌ها اهمیت دارد و نمی‌توان با درمان موضعی آن را کنترل کرد، استفاده از گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی جهت کاهش ضایعات پوستی توصیه می‌شود. • برای بیماران سارکوئیدوز پوستی که تحت درمان با گلوکوکورتیکوئیدها یا سایر عوامل سرکوب‌کننده سیستم ایمنی بوده‌اند ولی سیر بیماری در آن‌ها پیش رونده است و دارای لکه‌های پوستی فعّال و مهم از نظر زیبایی هستند، افزودن اینفلیکسیمب در مقایسه با درمان اضافی دیگری جهت کاهش ضایعات پوستی توصیه می‌شود.
سارکوئیدوز قلبی	• برای بیمارانی که شواهدی از ناهنجاری قلبی از جمله بلوک قلبی، دیس‌ریتمی‌ها یا کاردیومیوپاتی دارند، استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها توصیه می‌شود (با یا بدون سایر سرکوب‌کننده‌های سیستم ایمنی).
سارکوئیدوز عصبی	• برای بیمارانی که به لحاظ بالینی سارکوئیدوز عصبی قابل ملاحظه دارند، درمان با گلوکوکورتیکوئیدها توصیه می‌شود. • برای بیماران سارکوئیدوز عصبی که تحت درمان با گلوکوکورتیکوئیدها بوده‌اند ولی سیر بیماری در آن‌ها پیش رونده است، افزودن متوترکسات توصیه می‌شود. • برای بیماران سارکوئیدوز عصبی که تحت درمان با گلوکوکورتیکوئیدها و داروهای خط دوم درمان نظیر متوترکسات، آزاتیوپرین و میکوفنولات موفتیل بوده‌اند ولی سیر بیماری در آن‌ها پیش رونده است، افزودن اینفلیکسیماب توصیه می‌شود.
سارکوئیدوز مرتبط با خستگی	• برای بیماران مبتلا به سارکوئیدوز که به خستگی رنج‌آور مبتلا هستند، یک برنامه توانبخشی ریوی و یا تمرین قدرت عضلات تنفسی به مدت ۶ تا ۱۲ هفته برای بهبود خستگی پیشنهاد می‌شود. • برای بیماران مبتلا به سارکوئیدوز که به خستگی رنج‌آور مبتلا هستند که ارتباطی با فعالیت بیماری ندارد، پس از در نظر گرفتن برنامه ورزشی یا توانبخشی ریوی، استفاده از دی‌متیلفنیدات یا آرمودافینیل به مدت ۸ هفته برای بررسی اثرات آن بر خستگی و تحمل پیشنهاد می‌شود.
سارکوئیدوز نوروپاتی فیبر کوچک	شواهد کافی و مستدلی در این زمینه وجود ندارد.

* ظرفیت حیاتی اجباری (Forced Vital Capacity): حجم هوایی است که بعد از یک دم عمیق می‌توان با شدت هر چه بیشتر و با حداکثر توان از ریه‌ها خارج کرد.

دو عارضه خستگی مرتبط با سارکوئیدوز (sarcoidosis-associated fatigue) -نشانگانی که با هیچ یک از تظاهرات خاص اندامها ارتباطی ندارد- و نیز علائم مرتبط با نوروپاتی فیبر کوچک (small-fibre neuropathy-associated symptoms) در تعداد قابل توجهی از بیماران سارکوئیدوز رخ می‌دهد و درمان جایگاه خوبی برای این بیماران دارد. از آنجایی که خستگی در بیماران رایج است، آن خستگی مورد نظر است که به اندازه کافی شدید و رنج‌آور باشد و نیاز به درمان داشته باشد (۵۶). کورتیکواستروئیدها درمان اصلی انتخابی برای اکثر بیماران هستند. درواقع، در آن دسته از بیماران سارکوئیدوز که به درمان سرکوب‌کننده سیستم ایمنی نیاز دارند، بسته به تظاهر موجود، کورتیکواستروئیدها ابتدا در دوزهای مختلف استفاده می‌شوند. بیماران با درگیری ریوی، قلبی یا عصبی که علامت‌دار هستند، حداقل به مدت یک سال تحت درمان با کورتیکواستروئیدها قرار می‌گیرند (۵۷). ثابت شده است که آنها بهبود کنترل بیماری، علائم، کیفیت زندگی و تصویربرداری ریه را بهبود می‌بخشند و وخامت بیماری را در بیماران علامت دار سارکوئیدوز ریوی به تعویق می‌اندازند. اثرات این دارو کوتاه مدت بوده و برای مدت زمان ۱ تا ۲ سال طول می‌کشد و پس از قطع درمان کاهش می‌یابد (۵۸). باید توجه داشت که کورتیکواستروئیدهای خوراکی ممکن است تأثیری بر فیزیولوژی ریه از جمله ظرفیت حیاتی اجباری و ظرفیت انتشار منوکسید کربن نداشته باشند. علاوه بر این، آزمایشات بالینی حاکی از ناکارآمد بودن

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.1.1]

کورتیکواستروئیدهای استنشاقی است که به‌طور معمول استفاده می‌شوند (۵۹). مطالعات نشان می‌دهند که دوز آغازین پردنیزون ۲۰ میلی‌گرم در روز در مقایسه با دوزهای بالاتر در کارآزمایی بالینی، کنترل بیماری، فیزیولوژی و پارامترهای کیفیت زندگی، برابری دارد. هنگام شروع کورتیکواستروئیدها در بیماران مبتلا به سارکوئیدوز، پیگیری دقیق هر ۳ ماه الزامی است. دوز اولیه پس از ۳ تا ۶ هفته معمولاً به ۵ میلی‌گرم کاهش می‌یابد تا به دوز نگهدارنده بین ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم پردنیزون حدود ۶ ماه پس از شروع درمان برسد. بیشتر بیماران به مدت ۶ تا ۲۴ ماه نیاز به حفظ دوز تعیین شده دارند. کورتیکواستروئیدها به‌عنوان درمان اولیه برای بیماری حاد و مزمن، باید با کمترین دوز قابل قبول استفاده شوند. در مطالعات اخیر نشان داده شده است که دوزهای نسبتاً متوسط کورتیکواستروئیدها در سارکوئیدوز حاد یا عود بیماری مزمن استفاده می‌شوند و در حال حاضر توسط جوامع بزرگ دنیا (انجمن توراکسیک بریتانیا و انجمن تنفس اروپا) به عنوان دوز آغازین به استثناء موارد خاص توصیه می‌شوند (۶۰). این دستورالعمل‌ها به عوامل مضر مهم درمان با کورتیکواستروئیدها که با دوز تجمعی و مدت زمان درمان مرتبط است، توجه داشته‌اند. عوارض جانبی شایع از جمله افزایش وزن، دیابت، گلوکوم، پوکی استخوان و افسردگی به طور متداول در بیماران سارکوئیدوز دیده شده‌اند. پیگیری منظم بیماران به منظور تشخیص زودهنگام التهاب گرانولوماتوز مختص اندام به منظور جلوگیری از پیشرفت بیماری به سمت فیبروز غیرقابل برگشت توصیه می‌شود. بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته، فیبروز ریوی، فشارخون ریوی، سارکوئیدوز قلبی و سارکوئیدوز عصبی باید به طور جامع شناسایی و مورد درمان قرار گیرند. خستگی و نوروپاتی الیاف کوچک بار بیماری قابل توجهی بر افراد وارد می‌کند و باید تلاش برای آرامش دادن به آن‌ها صورت پذیرد (۵۷). درمان خط دوم شامل عوامل سمیت سلولی(سیتوتوکسیک) است. سرکوب‌کننده‌های سیستم ایمنی مانند متوترکسات، آزاتیوپرین، لفلونومید و مایکوفنولات موفتیل همگی در سارکوئیدوز مؤثر گزارش شده‌اند. عوامل بیولوژیک و سایر عوامل درمانی نیز خط سوم هستند. نتایج تحقیقات نشان داده است که آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه فاکتور نکروز تومور (TNF) به‌ویژه برای بیماری پیشرفته مؤثر هستند. اینفلیکسیماب بیشترین داروی مورد مطالعه در این گروه بوده است. اینفلیکسیماب، از جمله عوامل ضد-TNF، در سارکوئیدوزیس تنفسی، پوستی و عصبی مؤثر است. درمان‌های جدیدتر از جمله تزریق کورتیکوتروپین repository (ترکیبی از آنالوگ هورمون کورتیکوتروپین و پپتیدهای هیپوفیزی دیگر RCI, Acthar® Gel) و ریتوکسیماب در برخی موارد مؤثر گزارش شده است (۶۲، ۶۱). درک مکانیسم‌های مولکولی مرتبط با مسیرهای ارتباطی در سارکوئیدوز، می‌تواند بینش ارزشمندی درباره مکانیسم‌های زیربنایی بیماری فراهم کند و به توسعه راهبردهای درمانی جدید منجر شود. اطلاعات مربوط به درمان موفقیت آمیز بیماران مبتلا به سارکوئیدوز با مهار کننده‌های JAK / STAT و mTORC1[1] نشان می‌دهد که این مسیرهای ایمنی جدید نیز می‌تواند برای نشانگرهای زیستی پیش‌آگهی در آینده نزدیک مطرح باشد. اخیراً گزارش‌های مختلفی منتشر شده است که مهارکننده‌های JAK / STAT مانند توفاسیتینیب (tofacitinib) و روکسولیتینیب (ruxolitinib) با موفقیت برای درمان بیماران مقاوم به درمان مبتلا به سارکوئیدوز استفاده شده‌اند (۴۸).

نتیجه‌گیری

سارکوئیدوز یک بیماری التهابی گرانولوماتوز ایدیوپاتیک مزمن است که می‌تواند بسیاری از سیستم‌های اصلی ارگان‌ها و در درجه اول ریه‌ها را تحت تأثیر قرار دهد و از این رو از ناهمگنی بالینی قابل توجهی برخوردار است. تشخیص زودرس و دقیق سارکوئیدوز همچنان چالش برانگیز است زیرا ممکن است تظاهرات اولیه متفاوت باشد. تحقیقات آینده می‌بایست بیشتر بر روی ترکیب سرم یا نشانگرهای زیستی (BALF) و تکنیک‌های تصویربرداری CT، MRI وPET) تمرکز کند. با توجه به تنوع ویژگی‌های سارکوئیدوز، تصمیم‌گیری درباره درمان نیازمند ارزیابی میزان درگیری اعضا، خطر ناتوانی و تأثیر بیماری و درمان بر کیفیت زندگی بیماران است. کورتیکواستروئیدها همچنان درمان اصلی و اولیه سارکوئیدوز را تشکیل می‌دهند. درک مکانیسم‌های مولکولی مرتبط با مسیرهای ارتباطی در سارکوئیدوز، می‌تواند بینش ارزشمندی درباره

[1] Mammalian target of rapamycin complex 1

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.1.1]

مکانیسم‌های زیربنایی بیماری فراهم کند و به توسعه راهبردهای درمانی جدید منجر شود.

تقدیر و تشکّر

از تمامی اساتید گرامی که در نگارش این مقاله یاری کرده اند، تشکر و قدردانی می شود.

حمایت مالی

نویسندگان این مقاله هیچ نوع کمک مالی دریافت نکرده اند.

مشارکت نویسندگان

فرنوش ابراهیم‌زاده: مطالعه و تحقیق، نویسنده فایل اولیه

سارا صمدی: مطالعه و تحقیق، ویرایش علمی فایل نهایی

زهرا میرفیضی: مطالعه و تحقیق، ویرایش علمی فایل نهایی

کامیلا هاشم‌زاده: مطالعه و تحقیق، ویرایش علمی فایل نهایی

تضاد منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

منابع:

1- Bittencourt MD, Anjos AB, Brito FC, Unger DA. Cutaneous sarcoidosis with livedo-like manifestation. An Bras Dermatol. 2019; 94(4): 493-4. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20198173

2- Seve P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-ValentinM I. Sarcoidosis: a clinical overview from symptoms to diagnosis. Cells.2021; 10 (4): 766. DOI: 10.3390/cells10040766

3- Facco M, Cabrelle A, Teramo A, Olivieri V, Gnoato M, Teolato S, et al. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. Thorax. 2011; 66(2): 144-50. DOI: 10.1136/thx.2010.140319

4- Grunewald J, Spagnolo P, Wahlström J, Eklund AJCria, immunology. Immunogenetics of disease–causing inflammation in sarcoidosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2015; 49(1): 19-35. DOI: 10.1007/s12016-015-8477-8

5- Palmucci S, Torrisi SE, Caltabiano DC, Puglisi S, Lentini V, Grassedonio E, et al. Clinical and radiological features of extra-pulmonary sarcoidosis: a pictorial essay. Insights Imaging. 2016; 7(4): 571-87. DOI: 10.1007/s13244-016-0495-4

6- Kempf W, Zollinger T, Sachs M, Ullmer E, Cathomas G, Dirnhofer S, et al. Granulomas are a source of interleukin-33 expression in pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. Hum Pathol. 2014; 45(11): 2202-10. DOI: 10.1016/j.humpath.2014.07.011

7- Bechman K, Christidis D, Walsh S, Birring SS, Galloway J. A review of the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. Rheumatology (Oxford). 2018; 57(5): 777-83. DOI: 10.1093/rheumatology/kex317. PMID: 28968840.

8- Bargagli E, Prasse AJI, medicine e. Sarcoidosis: a review for the internist. Intern Emerg Med. 2018; 13(3): 325-31. DOI: 10.1007/s11739-017-1778-6

9- Seyed AAF, Siamak G, Azita TN, Aydin PK, Ehsan KNL, Alireza J, et al. Comparison of serum interleukin-10 level of fungal exposure among patients with pulmonary sarcoidosis and healthy people. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2018; 35(4): 294-8. DOI: 10.36141/svdld.v35i4.6757.

10- Xiong Y, Kullberg S, Garman L, Pezant N, Ellinghaus D, Vasila V, et al. Sex differences in the genetics of sarcoidosis across European and African ancestry populations. Front Med (Lausanne). 2023; 10: 1132799. DOI: 10.3389/fmed.2023.1132799

11- Jayakrishnan B, Al-Busaidi N, Al-Mubaihsi S, Al-Rawas OAJAotm. Sarcoidosis in the Middle East. Ann Thorac Med. 2019; 14(2): 106-15. DOI: 10.4103/atm.ATM_227_18

12- Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. Lancet Respir Med. 2018; 6(5): 389-402. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30064-X

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.1.1]

13- Ungprasert P, Ryu JH, Matteson EL. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of sarcoidosis. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2019; 3(3): 358-75. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.04.006

14- El Jammal T, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Valeyre D, Sève PJT, management cr. Refractory sarcoidosis: a review. Ther Clin Risk Manag. 2020; 16: 323-45. DOI: 10.2147/TCRM.S192922

15- Mirfeizi Z, Hashemzadeh S, Hashemzadeh K. Undiagnosed acrodermatitis continua leading to amputations of the distal phalanxes. Int J Rheum Dis. 2008; 11: 308-10. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2008.00381.x

16- Rezazadeh M, Jokar MH, Mehrnaz Aghili S, Mirfeizi Z, Mahmoudi M, Morovatdar N, Hashemzadeh K. Association between levels of serum and urinary B cell-activating factor and systemic lupus erythematosus disease activity. Arch Rheumatol. 2023; 38(3): 429-40. DOI: 10.46497/ArchRheumatol.2023.9549. PMID: 38046245; PMCID: PMC10689013.

17- Hena KM. Sarcoidosis epidemiology: race matters. Front Immunol. 2020; 11: 537382. DOI: 10.3389/fimmu.2020.537382

18- Krishna Y, Christou L, Khzouz J, Hussain R, Heimann H, Coupland SE. Optic nerve head sarcoidosis mimicking an intraocular tumour, and occurring as the first manifestation of neuro-ocular sarcoidosis. Am J Ophthalmol Case Rep. 2020; 20: 100988. DOI: 10.1016/j.ajoc.2020.100988.

19- Rossides M, Darlington P, Kullberg S, Arkema EV. Sarcoidosis: Epidemiology and clinical insights. J Intern Med. 2023; 293(6): 668-80. DOI: 10.1111/joim.13629

20- Ramachandraiah V, Aronow W, Chandy D. Pulmonary sarcoidosis: an update. Postgrad Med. 2017; 129(1): 149-58. DOI: 10.1080/00325481.2017.1251818

21- Mirfeizi Z, Abadi RN. Hepatosplenic Sarcoidosis with Pulmonary Involvement: A Case Report on a Concomitant Extrapulmonary Site. Journal of Case Reports in Practice. 2022; 9(1).

22- Patterson KC, Strek ME. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis. Clinical features and outcomes. Ann Am Thorac Soc. 2013; 10(4): 362-70. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201303-069FR

23- Teirstein AT, Morgenthau AS. “End-stage” Pulmonary Fibrosis in Sarcoidosis. Mt Sinai J Med. 2009; 76(1): 30-6. DOI: 10.1002/msj.20090

24- Gupta R, Judson MA, Baughman RP. Management of Advanced Pulmonary Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 2022; 205(5): 495-506. DOI: 10.1164/rccm.202106-1366CI

25- Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RS. Cardiac Sarcoidosis. J Am Coll Cardiol. 2016; 68(4): 411-21. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.605

26- Ricci F, Mantini C, Grigoratos C, Bianco F, Bucciarelli V, Tana C, et al. The Multi-modality Cardiac Imaging Approach to Cardiac Sarcoidosis. Curr Med Imaging Rev. 2019; 15(1): 10-20. DOI: 10.2174/1573405614666180522074320

27- Yatsynovich Y, Dittoe N, Petrov M, Maroz N. Cardiac sarcoidosis: a review of contemporary challenges in diagnosis and treatment. Am J Med Sci. 2018; 355(2): 113-25. DOI: 10.1016/j.amjms.2017.08.009

28- Zhou Y LE, Li H, Farhey Y, Baughman RP. Clinical characteristics of patients with bone sarcoidosis. Semin Arthritis Rheum. 2017; 47(1): 143-8.DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.02.004.

29- Matsou A, Tsaousis KT. Management of chronic ocular sarcoidosis: challenges and solutions. Clin Ophthalmol. 2018; 12: 519-32. DOI: 10.2147/OPTH.S128949

30- Yang SJ, Salek S, Rosenbaum JT. Ocular sarcoidosis: new diagnostic modalities and treatment. Curr Opin Pulm Med. 2017; 23(5): 458-67. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000409. PMID: 28622198; PMCID: PMC5642043.

31- Stehlé T, Boffa JJ, Lang P, Desvaux D, Sahali D, Audard V. Atteintes rénales de la sarcoïdose [Kidney involvement in sarcoidosis]. Rev Med Interne. 2013; 34(9): 538-44. DOI: 10.1016/j.revmed.2012.10.009.

32- Bergner R, Löffler C.. Renal sarcoidosis: approach to diagnosis and management. Curr Opin Pulm Med. 2018; 24(5): 513-20. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000504

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.1.1]

33- Tejera Segura B HS, Mateo L, Pego-Reigosa JM, Carnicero Iglesias M, Olivé A. Síndrome de Löfgren: estudio de 80 casos [Löfgren syndrome: a study of 80 cases]. Med Clin (Barc). 2014 Aug 19; 143(4):166-9. Spanish. DOI: 10.1016/j.medcli.2014.02.029. Epub 2014 May 22. PMID: 24855899. Löfgren syndrome: a study of 80 cases. 2014; 143(4): 166-9.

34- Kirresh O, Schofield J, George G. Acute sarcoidosis: Löfgren's syndrome. Br J Hosp Med (Lond). 2015;76(3): 154-8. DOI: 10.12968/hmed.2015.76.3.154. PMID: 25761805.

35- Holgado S, Mateo L, Pego-Reigosa JM, Olivé A. Löfgren syndrome: a study of 80 cases. Med Clin (Barc). 2014; 143(4): 166-9. DOI: 10.1016/j.medcli.2014.02.029

36- Noe MH, Rosenbach M. Cutaneous sarcoidosis. Curr Opin Pulm Med. 2017; 23(5): 482-6. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000402

37- Karadağ AS, Parish LC. Sarcoidosis: A great imitator. Clin Dermatol. 2019; 37(3): 240-54. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.005

38- Ruocco E, Gambardella A, Langella GG, Lo Schiavo A, Ruocco V. Cutaneous sarcoidosis: an intriguing model of immune dysregulation. Int J Dermatol. 2015; 54(1): 1-12. DOI: 10.1111/ijd.12566. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25312788.

39- Saghafi M, Rezaieyazdi Z, Nabavi Sh, Mirfeizi Z, Sahebari M, Salari M. HTLV-1 seroprevalance in sarcoidosis. A clinical and laboratory study in northeast of Iran. Int J Rheum Dis. 2018; 21(6): 1309-13. DOI: 10.1111/1756-185X.13009

40- Shen J, Lackey E, Shah S. Neurosarcoidosis: Diagnostic Challenges and Mimics A Review. Curr Allergy Asthma Rep. 2023; 23(7): 399-410. DOI: 10.1007/s11882-023-01092-z

41- Chen ES, Moller DR. Etiologies of sarcoidosis. 2015; 49(1): 6-18. DOI: 10.1007/s12016-015-8481-z

42- Mirfeizi Z, Sahebari M, Nabavi S, Salari M, Saghafi M, Rezaieyazdi Z, et al. Human leukocyte antigen-DRB1 alleles in patients with sarcoidosis from Northeast Iran. Rheumatology Research. 2018; 3(3): 119-22. DOI: 10.22631/rr.2018.69997.1052

43- Kempisty A, Lewandowska A, Kuś J. Disturbances of calcium metabolism and vitamin D supplementation in sarcoidosis - two-way street. Pol Merkur Lekarski. 2018; 44(261): 147-9. [Polish]. PMID: 29601566.

44- Kamphuis LS, Bonte-Mineur F, van Laar JA, van Hagen PM, van Daele PL. Calcium and vitamin D in sarcoidosis: is supplementation safe? J Bone Miner Res. 2014; 29(11): 2498-503. DOI: 10.1002/jbmr.2262. PMID: 24753153.

45- Polverino F BE, Spagnolo P. Clinical Presentations, Pathogenesis, and Therapy of Sarcoidosis: State of the Art. J Clin Med. 2020; 9(8): 2363. DOI: 10.3390/jcm9082363. PMID: 32722050; PMCID: PMC7465477

46- Hashemzadeh K, Fatemipour M, Mirfeizi SZ, Jokar M, Shariati Sarabi Z, Hatef Fard MR, et al. Serum B cell activating factor (BAFF) and sarcoidosis activity. Arch Rheumatol. 2021; 36(1): 72-9. DOI: 10.46497/ArchRheumatol.2021.8013

47- Ramos-Casals M Retamozo S, Sisó-Almirall A, Pérez-Alvarez R, Pallarés L, Brito-Zerón P. Clinically-useful serum biomarkers for diagnosis and prognosis of sarcoidosis. Expert Rev Clin Immunol. 2019; 15(4): 391-405. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1568240. Epub 2019 Jan 26. PMID: 30632406.15(4): 391-405.

48- Kraaijvanger R, Janssen Bonás M, Vorselaars ADM, Veltkamp M. Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Sarcoidosis: Current Use and Future Prospects. Front Immunol. 2020; 11: 1443.DOI: 10.3389/fimmu.2020.01443. PMID: 32760396; PMCID: PMC7372102.11:1443.

49- Keijsers RG, Verzijlbergen FJ, Oyen WJ, van den Bosch JM, Ruven HJ, van Velzen-Blad H, et al. 18 F-FDG PET, genotype-corrected ACE and sIL-2R in newly diagnosed sarcoidosis.Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009; 36(7): 1131-7. DOI: 10.1007/s00259-009-1097-x

50- Vorselaars AD, Verwoerd A, van Moorsel CH, Keijsers RG, Rijkers GT, Grutters JC. Prediction of relapse after discontinuation of infliximab therapy in severe sarcoidosis. Eur Respir J. 2014; 43(2): 602-9. DOI: 10.1183/09031936.00055213

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.1.1]

51- Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. Eur Respir J. 2021; 58(6): 2004079. DOI: 10.1183/13993003.04079-2020

52- Fraser E, Weeratunga P, Ho L-P. Management of Sarcoidosis: When to Treat, How to Treat and for How Long? Curr Pulmonol Rep. 2022; 11(4): 151-9. DOI: 10.1007/s13665-022-00298-2

53- Kashyap S, Bhardwaj M. New sarcoidosis guidelines: Are we near to perfection? Lung India. 2022; 39(3): 217–219. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_159_22

54- Rahaghi FF, Baughman RP, Saketkoo LA, Sweiss NJ, Barney JB, Birring SS, et al. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. Eur Respir Rev. 2020; 29(155): 190146. DOI: 10.1183/16000617.0146-2019

55- Baughman RP, Wells A. Advanced sarcoidosis. Current opinion in pulmonary medicine. 2019; 25(5): 497-504.

56- Baughman RP, Barriuso R, Beyer K, Boyd J, Hochreiter J, Knoet C, et al. Sarcoidosis: patient treatment priorities. ERJ Open Res. 2018; 4(4): 00141-2018. DOI: 10.1183/23120541.00141-2018

57- Papanikolaou IC, Antonakis E ,Pandi A. State-of-the-art treatments for sarcoidosis. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2022; 18(2): 94-105. DOI: 10.14797/mdcvj.1068

58- Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson T, Selroos O. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. Chest. 2002; 121(1): 24-31. DOI: 10.1378/chest.121.1.24

59- Broos CE, Poell LH, Looman CW, CCM J, Grootenboers MJ, Heller R, et al. No evidence found for an association between prednisone dose and FVC change in newly-treated pulmonary sarcoidosis. Respir Med. 2018; 138: S31-S7. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.10.022

60- Judson MA. Advances in the diagnosis and treatment of sarcoidosis. F1000prime rep. 2014;6: 89. DOI: 10.12703/P6-89

61- James WE BRTosgteERCPJ-dE. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018; 11(7): 677-87. DOI: 10.1080/17512433.2018.1486706

62- West SG. Current management of sarcoidosis I: pulmonary c, and neurologic manifestations. Curr Opin Rheumatol. 2018; 30(3): 243-8. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000489. PMID: 29389828.

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.1.1]