

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 adrenocorticotrophic 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](https://doi.org/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

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

فرنوش ابراهیم‌زاده¹، سارا صمدی²، زهرا میرفیضی³، کامیلا هاشم‌زاده^{4*}

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): ۱-۱۴.

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، شماره: ۰۵۱۳۸۴۰۱۰۳۶، پست الکترونیکی: Hashemzadehk@mums.ac.ir

مقدمه

سارکوئیدوز یک بیماری التهابی مزمن چندسیستمی است که آسیب‌شناسی آن کاملاً شناخته شده نیست (۱، ۲)، اما در مطالعات متعدد به اساس ژنتیکی سارکوئیدوز و نقش آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (HLA)^۱ در آسیب‌شناسی این بیماری اشاره شده است (۳، ۴). سارکوئیدوز با اپی‌تلیوم گرانولوم غیرکازئیفیه (بدون نکروز) مشخص می‌شود (۵)، گرانولوم‌های آن از سلول‌های غول‌پیکر چندهسته‌ای، فاگوسیت‌های بسیارمتمايز چندهسته‌ای و سلول‌های اپی‌تلیوئید 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).

¹ Human leukocyte antigens

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 کونیتینا بدون تشخیص و یا به عنوان یک عامل مشارکت‌کننده 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 (۱۸، ۱۹).

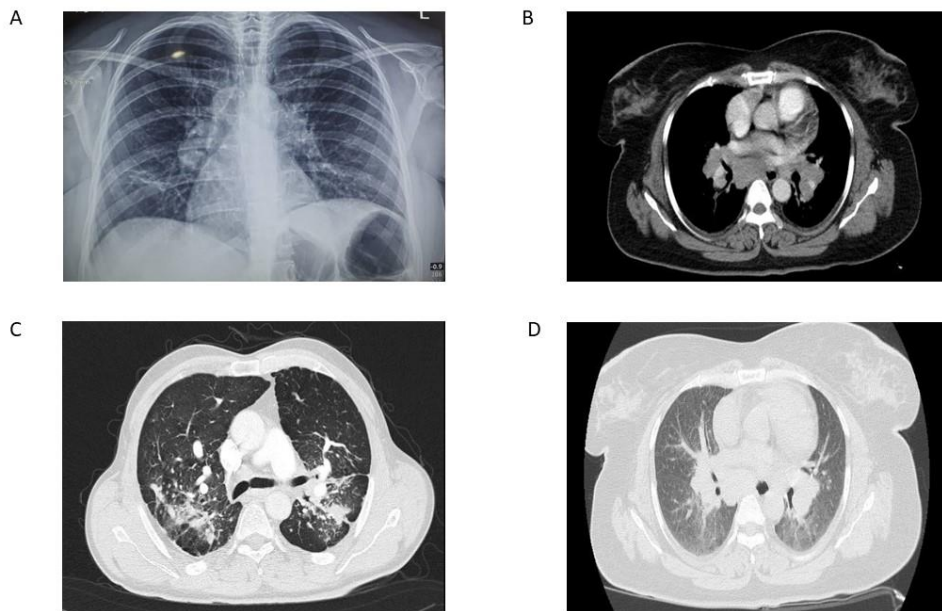
درگیری ریوی در اکثر بیماران اتفاق می‌افتد و شدت آن از درگیری بدون علامت گره‌های لنفاوی مدیاستین تا فیبروز ریوی پیشرونده و نارسایی مزمن تنفسی متفاوت است (۲۱، ۲۰). تصویر ۱ درگیری ریوی در بیماران سارکوئیدوز را نشان می‌دهد. سارکوئیدوز تقریباً در ۲۰ درصد از بیماران، به‌طور مزمن و پیشرونده است و فرد مبتلا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

(فشار خون ریوی مرتبط با سارکوئیدوز که علت مستقل مرگ در سارکوئیدوز پیشرفته ریوی است) و بیماری مزمن آسپرژیلوس اشاره کرد (۲۳-۲۴، 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^۱ (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 ۳-۵٪ 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 وجود دارد که نشان دهنده زمینه‌ای بودن سارکوئیدوز است که از آن جمله می‌توان به رسوبات گرانولوماتوز کراتیک، 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 ضمائم 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 ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی هیدروکسیلاز توسط ماکروفاژهای آلئولار و گرانولوما اغلب با سارکوئیدوز همراه است. هیپرکلسمی و هیپرکلسیوریا یکی از دلایل عمده آسیب کلیه است که زمینه‌ساز ابتلا به ازیمی (افزایش سطح ازت در خون)، نکرز حاد لوله‌ای، نفرولیتیزیس 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 گلوبولونفریت ثانویه را مشاهده نمود. در مواردی که هومئوستاز کلسیم ایجاد نشده است، نفروکلسینوز و نفرولیتیزیس معمولاً بیماری‌های کلیوی قابل تشخیص هستند (۳۰، ۳۱).

¹ Cardiac sarcoidosis



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

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 غیر عفونی با یک زمینه ژنتیکی حساس منجر به مسیری می‌شود که به التهاب گرانولوماتوز سیستمیک می‌انجامد (۳۸، ۳۹). 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).

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، پسوریازیس، هیپوپیگمانته، آتروفیک، ضایعات اولسراتیو و اریترودرمی باشد (۳۶، ۳۷). 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"

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 ارگاناسم‌های میکوباکتریوم یا پروییونی باکتریال در علت سارکوئیدوز مبتنی بر تجزیه و تحلیل بافت و پاسخ‌های ایمنولوژیک 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) 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 STAT $\backslash$ 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، STAT $\backslash$ 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 α -۱ هیدروکسیلاز هستند. آنزیمی که هیدروکسیلاسیون OH-25 ویتامین D را به شکل فعال آن یعنی ۱،۲۵ (OH) دی هیدروکسی ویتامین D کاتالیز می‌کند. تولید بیش از حد α -۱ 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 به دلیل 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 CRP^۲، SIL-2R^۳، SAA^۴ و کیتوتربوسیداز (chitotriosidase) به عنوان بهترین نشانگر برای تأیید سارکوئیدوز (با بالاترین حساسیت) در نظر گرفته می‌شود، در حالی که می‌توان از نشانگرهای ACE^۵، گاماگلوبولین‌ها و لیزوزیم برای رد سارکوئیدوز (با بالاترین ویژگی) استفاده نمود. سایر نشانگرهای زیستی TNF- α ^۶ و CCL18^۷ 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

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

¹ Janus kinase-signal transducer and activator of transcription

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) ^۱ و توموگرافی کامپیوتری با وضوح بالا (HRCT) ^۲ حساسیت بیشتری برای تشخیص و پیش آگهی سارکوئیدوز ریوی و قلبی نسبت به نشانگرهای زیستی ACE و SIL-2R دارند (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 به عنوان نشانگر تشخیصی، بلکه جهت پیش بینی پاسخ به درمان و پیش آگهی بیماری نیز مورد استفاده قرار می گیرد. اگر چه نیاز نیست که برای هر بیمار جدید سارکوئیدوز، تست 18F-FDG PET انجام شود، ولی انجام این تست می تواند 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 آینده نگر 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 می کند (۴۹). مطالعات مختلف نشان داده اند که 18F-FDG PET نقش مهمی در پاسخ به درمان و پیش آگهی در سارکوئیدوز ریوی ایفا می کند. 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 بی شماری در دهه های اخیر برای بیماران مبتلا به سارکوئیدوز ارزیابی شده است، هیچ استاندارد طلایی برای استفاده از آنها در تشخیص یا پیش بینی سیر بیماری تعیین نشده است. تحقیقات آینده می بایست بیشتر بر روی ترکیب سرم یا نشانگرهای زیستی BALF ^۳ و تکنیک های تصویربرداری مانند ^۴CT، MRI و ^۵PET تمرکز

کند. با وجود مطالعات انجام شده بر روی نشانگرهای جدید بیولوژیکی، هیچ آزمایش قابل اعتمادی برای نوروسارکوئیدوز وجود ندارد. پیشرفت های حاصل شده در آزمایشات سرمی و تصویربرداری، روش تشخیص برای شبیه سازی های اصلی نوروسارکوئیدوز را در برخی از حالات بالینی بهبود بخشیده اند، اما بازهم بیوپی به عنوان یک روش مهم در تمایز این بیماری است (۴۰).

درمان های جدید سارکوئیدوز

برای درمان سارکوئیدوز، روش های درمانی متعددی در دسترس است. با توجه به دستورالعمل های جدید در سال ۲۰۲۱ و با توجه به تنوع ویژگی های بیماری، تصمیم گیری درباره درمان، نیازمند ارزیابی میزان درگیری اعضا، خطر ناتوانی و تأثیر بیماری و درمان بر کیفیت زندگی بیماران است (۵۳-۵۱). شکل گیری دستورالعمل های 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 فرد بیمار 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 می دهد. بیماری های ریه و قلب شایع ترین علل موارد مرگ ناشی از سارکوئیدوز هستند. آسیب غیرقابل برگشت در مغز، چشم ها یا کلیه ها همچنین می تواند به بیماری های جدی منجر شود. مطالعات اخیر ویژگی هایی را از جمله فشار خون شریانی ریوی، کاهش عملکرد ریه و فیبروز ریوی شناسایی کرده اند که با خطر بیشتری برای مرگ به دلیل بیماری ریه مرتبط هستند. به طور کلی درمان ضدالتهابی برای بیمارانی که دچار شدت متوسط بیماری هستند، می تواند از پیشرفت غیرقابل برگشت بیماری ممانعت به عمل آورد (۵۵). جدول ۲ توصیه های درمانی برای سارکوئیدوز را نشان می دهد (۵۱).

¹ Fluor-18-deoxyglucose positron emission tomography

² High-resolution computed tomography

³ Bronchoalveolar lavage fluid

⁴ Computed tomography

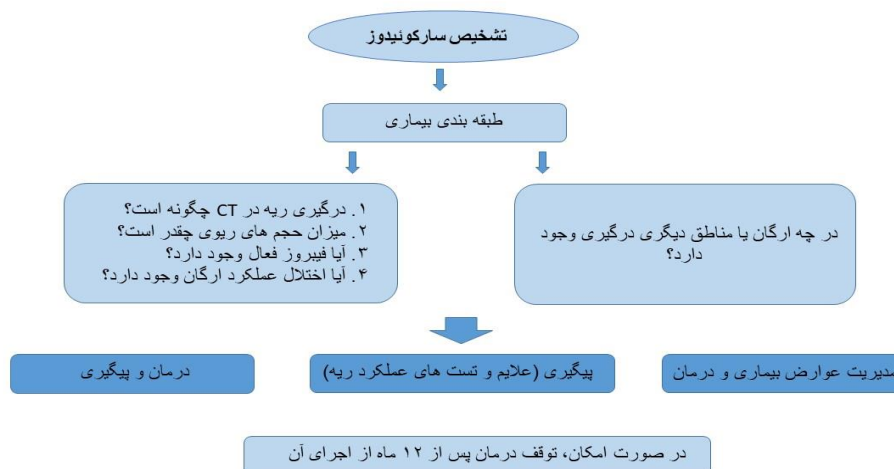
⁵ Magnetic Resonance Imaging

⁶ Positron emission tomography

جدول ۱- شکل گیری دستورالعمل های بیماری سارکوئیدوز در طول زمان

ATS 2020/ERS 2021	ATS/ERS/WSOG 1999	موضوعات مورد بحث در آینده
• شیوع و مرگ و میر بیشتر از قبل گزارش می شود. • ویژگی های بالینی از جمله سندروم لوفگرن، لوپوس پرنیو و سندروم هیپوفورت جزء سارکوئیدوز تلقی شده و نیاز به نمونه برداری بافتی نمی باشد. • توصیه برای غربالگری درگیری extra-pulmonary • EBUS نسبت به مدیاستینوسکپی ترجیح داده می شود. TBLB به عنوان روش انتخابی برای نمونه برداری از گره های لنفاوی استفاده می شود. • درمان بر اساس تظاهرات ریوی، پوستی، قلبی و عصبی مورد بررسی قرار می گیرد.	• سارکوئیدوز یک اختلال چند سیستمی بدون علت مشخص است که هر دو جنس و همه نژادها را در برمی گیرد. • تشخیص زمانی اتفاق می افتد که یافته های بالینی-تصویربرداری همراه با گرانولوم های بدون کازئیفیه در یک یا چند نمونه بافتی تأیید شود و گرانولوم هایی با علت شناخته شده و واکنش های سارکوئید محلی رد شوند. • اسکاکنینگ پیشنهاد کننده X ray staging قفسه سینه برای درگیری داخل سینه می باشد. • در مورد سارکوئیدوز ریوی مشکوک، FOB یا TBLB روش مناسب است. • نشانگرهای فعالیت بیماری: S. ACE، هایپرکلسمی، وخامت عملکرد ریوی، $CD4/CD8 \text{ ratio} > 3.5$ in BAL، تصویربرداری: GGO در HRCT تغییرات پیش رونده اسکن MRI/CT مغز	• بررسی در زمینه علت شناسی، نقش ژنتیک در پاتوژنز بیماری • برنامه ریزی برای انجام کارآزمایی های بالینی تصادفی کنترل شده به منظور بررسی دوز بهینه، مدت زمان و نظارت بهینه بر داروها با تحلیل مقایسه ای بر روی اثربخشی، ایمنی و اثرات بلندمدت داروها • توصیه ها برای سارکوئیدوز چشمی • ارزیابی نقش مداخلات غیردارویی مانند مصرف اکسیژن مکمل و پیوند عضو (ریه/قلب) • 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. • هیچ توصیه ای برای درمان نوروپاتی فیبر کوچک وجود ندارد.		• تهیه معیارهای مشخص برای شروع درمان • ارزیابی نقش داروهایی مانند ضد فیبروتیک ها، داروهای ضد فاکتور نکروز تومور، ریتوکسیماب و غیره در مدیریت سارکوئیدوز • جمع آوری داده های 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 عضوایی که درگیر هستند باید صورت گیرد. عوامل ۱ تا ۴ شکل برای رسیدن به تصمیم مناسب باید مورد بررسی قرار گیرد.

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 مرگ و میر 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 و تحت 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 فعال (لوپوس پرنیو) داشته و از نظر زیبایی 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 پیش‌رونده است و دارای لکه‌های پوستی فعال 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 پیش‌رونده است، افزودن متوترکسات توصیه می‌شود. • برای بیماران سارکوئیدوز عصبی که تحت درمان با گلوکوکورتیکوئیدها و داروهای خط دوم درمان نظیر متوترکسات، آزاتیوپرین و میکوفنولات موافقت شده‌اند ولی سیر بیماری در آن‌ها پیش‌رونده است، افزودن اینفلیکسیمب 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 به 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. در واقع، 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

کورتیکواستروئیدهای استنشاقی است که به طور معمول استفاده می‌شوند (۵۹). مطالعات نشان می‌دهند که دوز آغازین پردنیزون ۲۰ میلی گرم 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 میلی گرم کاهش می‌یابد تا به دوز نگهدارنده بین ۵ تا ۱۰ میلی گرم 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 به عنوان 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). 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 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).

نتیجه گیری

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 و PET 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

مشارکت نویسندگان

مکانیسم‌های زیربنایی بیماری فراهم کند و به توسعه راهبردهای

درمانی جدید منجر شود.

فرونش 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

تقدیر و تشکر

از تمامی اساتید گرامی که در نگارش این مقاله یاری کرده اند،

تشکر و قدردانی می شود.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافی در

پژوهش حاضر وجود ندارد.

حمایت مالی

نویسندگان این مقاله هیچ نوع کمک مالی دریافت نکرده اند.

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](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20198173)
- 2- Seve P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M I. Sarcoidosis: a clinical overview from symptoms to diagnosis. Cells. 2021; 10 (4): 766. DOI: [10.3390/cells10040766](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1136/thx.2010.140319)
- 4- Grunewald J, Spagnolo P, Wahlström J, Eklund AJ, Cria, immunology. Immunogenetics of disease-causing inflammation in sarcoidosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2015; 49(1): 19-35. DOI: [10.1007/s12016-015-8477-8](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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/svdl.v35i4.6757](https://doi.org/10.36141/svdl.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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30064-X)

- 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2008.00381.x)
- 16- Rezazadeh M, Jokar MH, Mehmaz 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](https://doi.org/10.46497/ArchRheumatol.2023.9549). PMID: [38046245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38046245/); PMCID: [PMC10689013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC10689013/).
- 17- Hena KM. Sarcoidosis epidemiology: race matters. *Front Immunol*. 2020; 11: 537382. DOI: [10.3389/fimmu.2020.537382](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000409). PMID: [28622198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28622198/); PMCID: [PMC5642043](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000504)

- 33- Tejera Segura B HS, Mateo L, Pego-Reigosa JM, Camicero 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](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.02.029). Epub 2014 May 22. PMID: [24855899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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](https://doi.org/10.12968/hmed.2015.76.3.154). PMID: [25761805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1111/ijd.12566). Epub 2014 Oct 14. PMID: [25312788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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](https://doi.org/10.1002/jbmr.2262). PMID: [24753153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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](https://doi.org/10.3390/jcm9082363). PMID: [32722050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32722050/); PMCID: [PMC7465477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1568240). Epub 2019 Jan 26. PMID: [30632406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30632406/). DOI: [10.1080/1744666X.2019.1568240](https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1568240)
- 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](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01443). PMID: [32760396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32760396/); PMCID: [PMC7372102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7372102/). DOI: [10.3389/fimmu.2020.01443](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01443)
- 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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1183/09031936.00055213)

- 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1183/23120541.00141-2018)
- 57- Papanikolaou IC, Antonakis E, Pandi A. State-of-the-art treatments for sarcoidosis. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2022; 18(2): 94-105. DOI: [10.14797/mdcvj.1068](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.12703/P6-89)
- 61- James WE, BRTosgteERCPIJ-dE. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018; 11(7): 677-87. DOI: [10.1080/17512433.2018.1486706](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000489). PMID: 29389828.