



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος

Τι νεότερο στη Σαρκοείδωση?

Ηλίας Παπανικολάου
Πνευμονολογική Κλινική
Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας

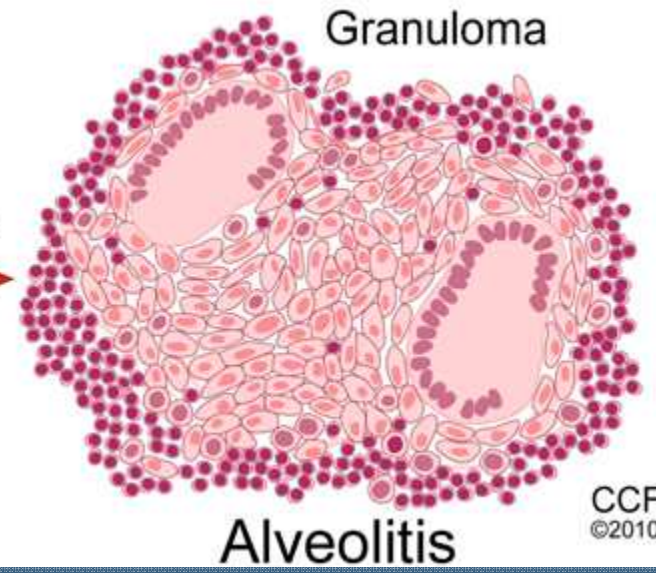
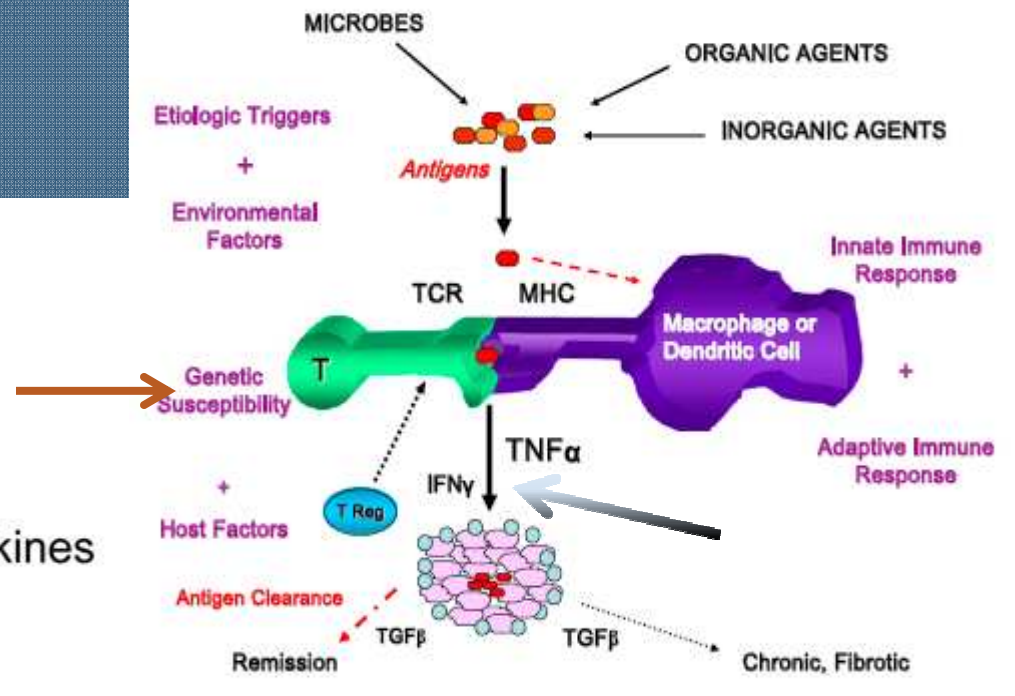
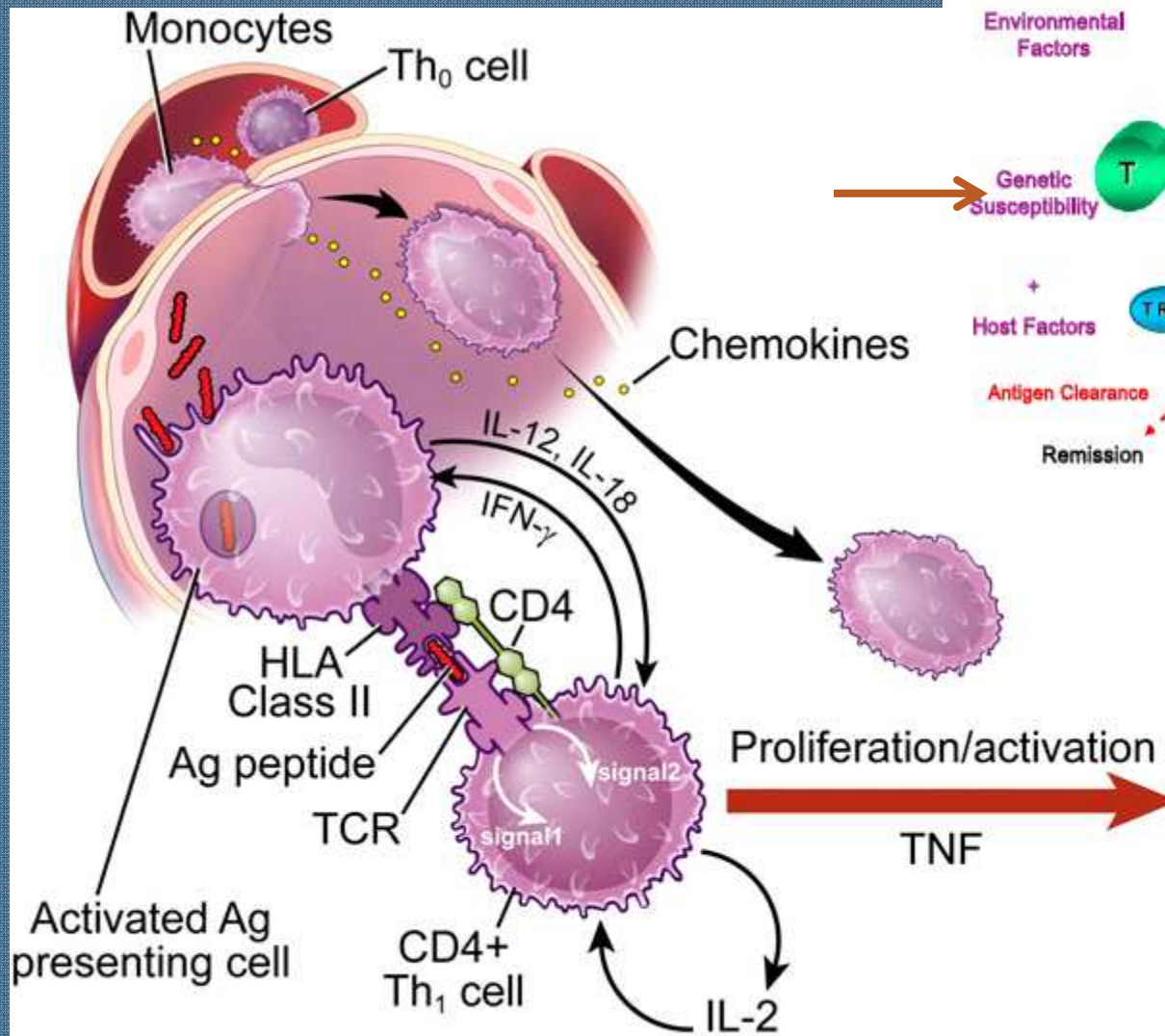
Τι νεότερο στη Σαρκοείδωση

- Αιτιολογία- Παθογένεση
- Διάγνωση
- Θεραπεία

Τι νεότερο στη Σαρκοείδωση

- Αιτιολογία- Παθογένεση
- Διάγνωση
- Θεραπεία

Τρέχουσα Υπόθεση



Η πρόοδος της Γενετικής στη Σαρκοείδωση

- Πολλά γονίδια έχουν αναγνωρισθεί τελευταία σχετιζόμενα με τη νόσο
- *Ο σχετικός κίνδυνος όμως που προκαλούν είναι μάλλον μικρός για το κάθε ένα και δρουν μάλλον συνεργικά μεταξύ τους*
- **Δεν φαίνεται να έχουν απόλυτη αιτιολογική σημασία, παρά προδιαθέτουν (susceptible individuals) στην εκδήλωση της νόσου μετά από έκθεση του ατόμου σε 1 ή περισσότερους εξωγενείς παράγοντες**

Η επίδραση των HLA γονότυπων στη Σαρκοείδωση

Löfgren's Syndrome

Human Leukocyte Antigen Strongly Influences the Disease Course

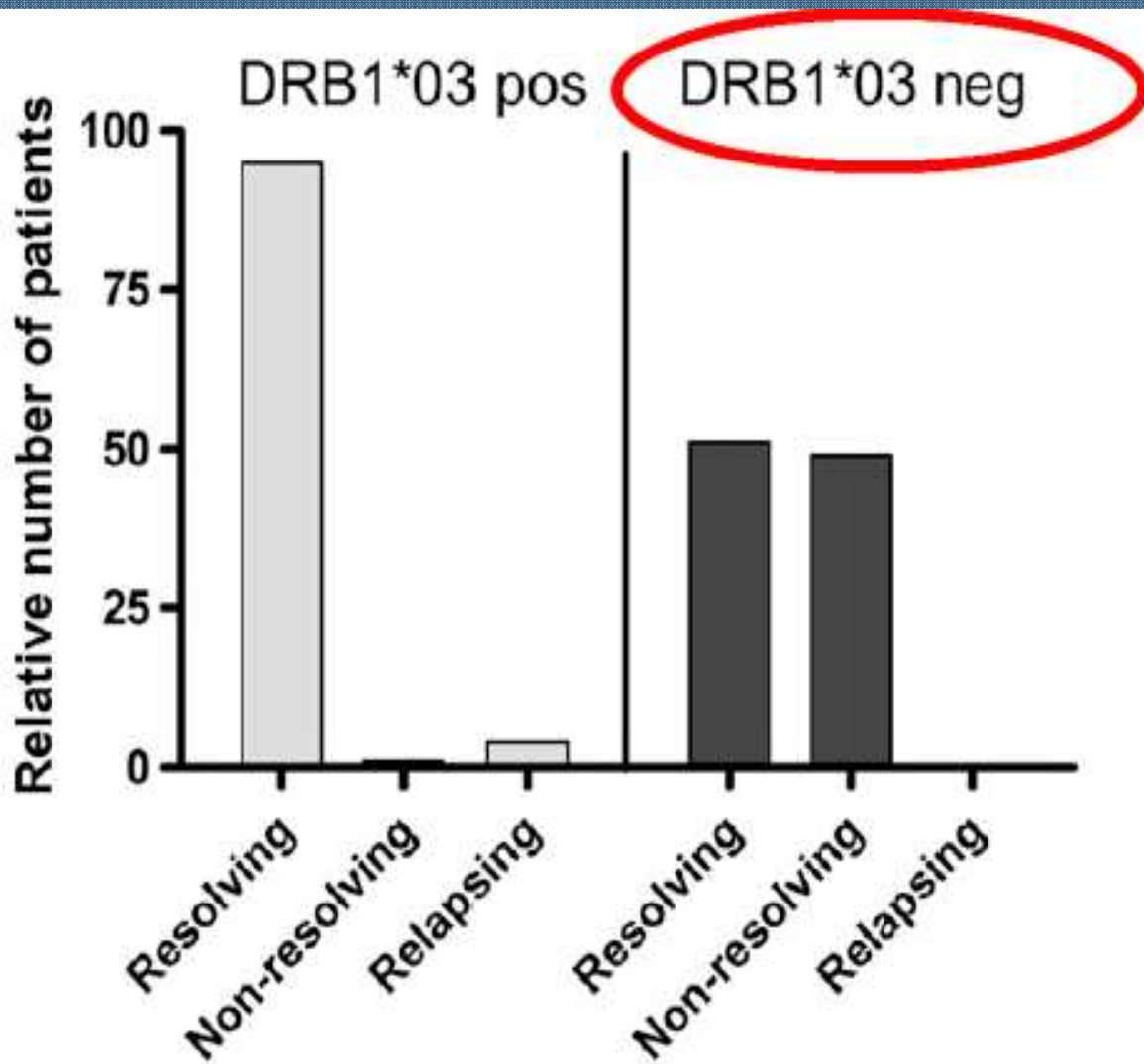


Johan Grunewald¹ and Anders Eklund¹

Am J Respir Crit Care Med Vol 179. pp 307–312, 2009

- Μελετήθηκε η συσχέτιση των HLA αλληλίων με την κλινική πορεία του Συνδρόμου Löfgren (LS) που, παραδοσιακά, έχει καλή πρόγνωση
- Χρόνια μη λυόμενη ορίστηκε η νόσος που επέμενε >2 έτη
- 301 Σουηδοί ασθενείς με LS
- 68% **DRB1*03** positive, 32% **DRB1*03** negative

Το Σύνδρομο Löfgren στους HLA-DRB1*03 θετικούς σχετίζεται με άριστη πρόγνωση



- $p < 0.0001$
- Σαφώς χειρότερη πρόγνωση στους HLA-DRB1*03 negative ασθενείς με LS




Συμπεράσματα

- Οι ασθενείς με LS έχουν στη πλειοψηφεία τους καλή πρόγνωση
- Ωστόσο ο HLA γονότυπος είναι καθοριστικός
- Οι HLADRB1*03+ σχεδόν πάντα έχουν άριστη εξέλιξη και ύφεση της νόσου
- Οι HLADRB1*03- σε 50% των περιπτώσεων παρουσιάζουν χρόνια μη υφιόμενη νόσο

RESEARCH

Open Access

Different HLA-DRB1 allele distributions in distinct clinical subgroups of sarcoidosis patients

*All patients (n = 754)			
<i>DRB1</i> allele	OR	<i>p</i> -value	
*01	0.61	0.003	
*03	1.91	1×10^{-6}	
*04	0.77	0.086	
*07	0.77	0.165	
*08	0.80	0.353	
*11	1.21	0.368	
*14	1.79	0.017	
*15	1.32	0.067	
x	1.09	0.775	

302 με Σύνδρομο Löfgren (LS), 452 χωρίς σύνδρομο Löfgren (non-LS)

Συμπεράσματα

- HLA-DRB1 *01: προστατεύει από Σαρκοείδωση
- HLA-DRB1 *03, *14 και *15: παράγοντες κινδύνου για Σαρκοείδωση
- Η δράση τους όμως είναι διαφορετική στους δύο φαινότυπους που εξετάσθηκαν
- Το *03 προστατεύει από non-LS ενώ προδιαθέτει σε LS
- Τα HLA επηρεάζουν: νόσο ή όχι, μορφή εκδήλωσης νόσου (LS ή non-LS) και κλινική πορεία (οξεία ή χρόνια νόσο)
- Η γενετική ανάλυση πρέπει να γίνεται σε υποομάδες και ορίζοντας πρώτα τους διαφορετικούς φαινότυπους

Άλλες Γονιδιακές Συσχετίσεις

Butyrophilin-like 2 in pulmonary sarcoidosis: a factor for susceptibility and progression?

Human Immunology 72 (2011) 342–347



- Πρόσφατη συσχέτιση της Σαρκοείδωσης με τα γονίδια butyrophilin-like 2 (BTNL-2) και annexin A11 (ANXA11)
- Ο πολυμορφισμός G16071A του butyrophilin-like 2 θεωρείται πως προάγει την ενεργοποίηση των Τ κυττάρων στην TH-1 οδό

Valentonyte R, et al. Nat Genet 2005; 37: 357–364

Hofmann S, et al. Nat Genet 2008; 40: 1103–1106

Πολυμορφισμοί BTNL-2

- Ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός μελετήθηκε μαζί με τον HLA γονότυπο σε 328 ασθενείς με οξεία και 304 ασθενείς με χρόνια νόσο σε σχέση με υγιείς μάρτυρες
- Το BTNL-2 αλληλίο \uparrow x2 τον κίνδυνο για Σαρκοείδωση
- Το BTNL-2 αλληλίο \uparrow x2 οδηγεί σε χρόνια βαριά νόσο
- Επικάλυψη με το HLADRB1*15 (επίσης κακή πρόγνωση)
- Σύμφωνα με τους συγγραφείς, διαθεσιμότητα ενός εκ των δύο αναλύσεων θα ήταν χρήσιμη για τον καθορισμό της πρόγνωσης της νόσου

Γενετική Συσχέτιση της Σαρκοείδωσης με τις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου (IBD)

Eur Respir J 2011; 37: 610–616
DOI: 10.1183/09031936.00049410
Copyright ©ERS 2011



Association of inflammatory bowel disease risk loci with sarcoidosis, and its acute and chronic subphenotypes

A. Fischer*, M. Nothnagel[#], A. Franke*, G. Jacobs*, H.R. Saadati*, K.I. Gaede[¶],
P. Rosenstiel^{*+*}, M. Schürmann[§], J. Müller-Quernheim^f,
S. Schreiber^{*+*} and S. Hofmann*

Αφετηρία:

- Η Σαρκοείδωση και η νόσος Crohn είναι Κοκκιωματώδη νοσήματα
- Χαρτογραφήθηκαν γενετικά 1,996 Γερμανοί ασθενείς με Σαρκοείδωση

3 πολυμορφισμοί σχετιζόμενοι με Σαρκοείδωση και IBD

dbSNP	Locus	Chr	Position	A1	A2	Unaffected controls		Sarcoidosis							
						MAF	MAF	Overall		Acute		Chronic			
								OR (95% CI)	p-value	MAF	OR (95% CI)	p-value	MAF	OR (95% CI)	p-value
rs11209026	IL23R	1	67478546	A	G	0.07	0.05	0.71 (0.59-0.85)	6.71×10^{-2}	0.06	0.84 (0.64-1.09)	>1	0.04	0.63 (0.50-0.79)	1.79×10^{-2}
rs12035082	1q24.3	1	171165000	C	T	0.39	0.42	1.15 (1.06-1.25)	3.73×10^{-1}	0.46	1.36 (1.21-1.54)	2.34×10^{-4}	0.40	1.07 (0.97-1.18)	1
rs916977	HERC2	15	26186959	A	G	0.11	0.13	1.30 (1.15-1.48)	1.44×10^{-2}	0.14	1.35 (1.13-1.62)	3.49×10^{-1}	0.13	1.29 (1.11-1.50)	1

- Πολυμορφισμοί στον IL-23R Arg381Gln, στο γονίδιο 1q24.3 κοντά στο TNFSF18 και στο γονίδιο HERC2
- Απαραίτητη η επιβεβαίωση των ευρημάτων και σε άλλες μελέτες σε άλλους λαούς
- Άγνωστο εάν παριστούν αληθή αιτιολογική συσχέτιση. Απαραίτητη η λειτουργική διερεύνηση/διασύνδεση των SNP με την ίδια τη νόσο

Άλλες Παθογενετικές Οδοί

- Το RNA ασθενών με Σαρκοείδωση εκφράζει φλεγμονή σχετιζόμενη με IFN`s και **επικαλύπτεται με γενετικό υλικό από πνευμονική TBC**

Koth L L, et al. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 1153–63

- Άλλη μελέτη συνδέει γενετικά την προοδευτική **‘ινωτική’ Σαρκοείδωση με την HP** παρά με την IPF

Lockstone H E, et al. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181:1367–75

- **Μεταλλοπρωτεάσες** ανευρίσκονται στον ιστό και το BAL ασθενών με Σαρκοείδωση

Crouser E D, et al. Am J Respir Crit 2009; 179:929–38

- Παράγοντας της μετάφρασης **STAT-1** (Signal Transducer and Activator of Transcription 1)

Rosenbaum J T, et al. Clin Immunol 2009; 132:174–83

- Πολυμορφισμοί στον **VEGF, VEGFR-1 και 2**

Pabst S, et al. Chest 2010; 137:156-63

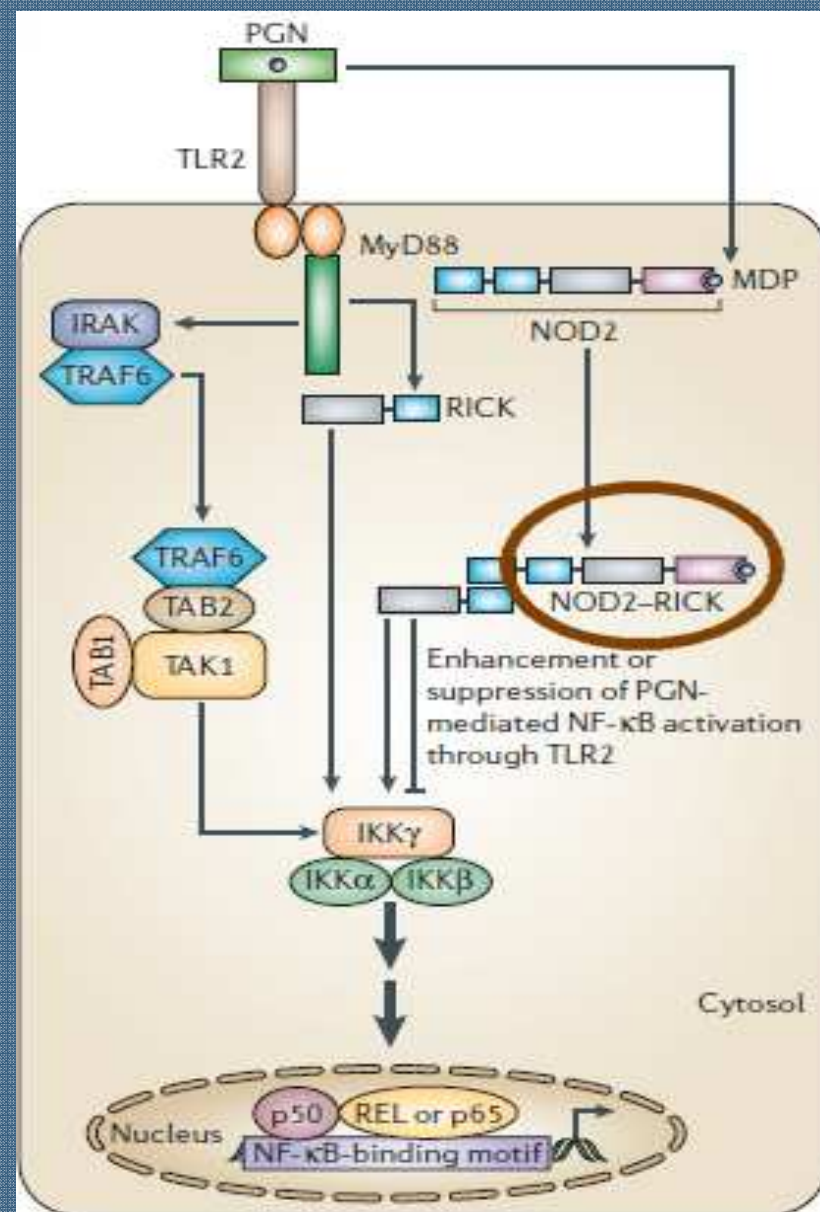
Inhibition of RIP2's tyrosine kinase activity limits NOD2-driven cytokine responses



GENES & DEVELOPMENT 2010; 24:2666–77

- NOD: nucleotide binding oligomerization domain
- Nod Like Receptors παρόμοιοι με τους TLR (Pattern Recognition Receptors)
- **Φυσική ανοσία**
- Ο NOD2 έχει συσχετισθεί με τη Crohn, τη Σαρκοείδωση στα παιδιά και το σύνδρομο Blau

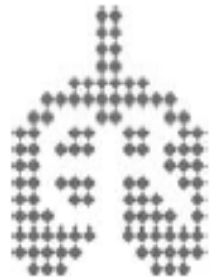
- Η NOD2/CARD (Caspase Recruitment Domain) 15 ενεργοποιεί μία τυροσινική κινάση (RIP-2)
- Η αναστολή της RIP-2 σε μελέτη *in vitro* με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (**gefitinib-Iressa[®]** και **erlotinib-Tarceva[®]**) αναστέλλει τη φλεγμονή και την παραγωγή κυταροκινών
- **Δυνητικές θεραπευτικές εφαρμογές σε ανοσοφλεγμονώδη νοσήματα όπως τη Σαρκοείδωση**



NOD, Κασπάσες, Κινάσες

CARD15/NOD2 polymorphisms are associated with severe pulmonary sarcoidosis

H. Sato^{*,##}, H.R.T. Williams^{*,##,##}, P. Spagnolo^{*,†}, A. Abdallah^{*}, T. Ahmad⁺, T.R. Orchard[#], S.J. Copley[§], S.R. Desai^f, A.U. Wells^{*}, R.M. du Bois^{*,***} and K.I. Welsh^{*}



Dysregulation of p38 and MKP-1 in Response to NOD1/TLR4 Stimulation in Sarcoid Bronchoalveolar Cells



Am J Respir Crit Care Med 2011; 183:500–10

Περαιτέρω συχέτιση της Σαρκοείδωσης με Μυκοβακτηριδιακά Αντιγόνα

INFECTION AND IMMUNITY, Sept. 2009, p. 3740–3748

0019-9567/09/\$08.00+0 doi:10.1128/IAI.00142-09

Copyright © 2009, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 77, No. 9

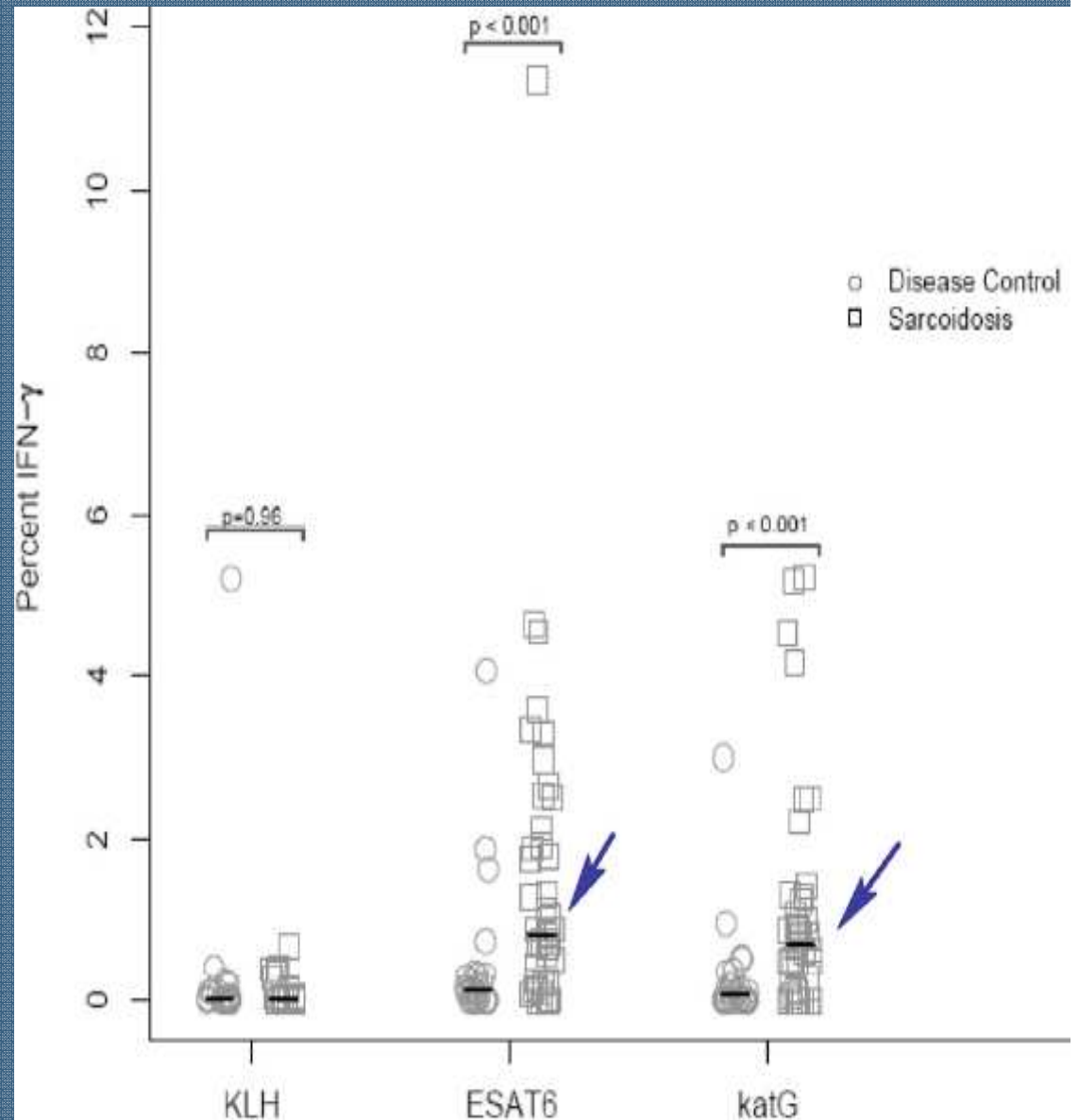
Cellular Responses to Mycobacterial Antigens Are Present in Bronchoalveolar Lavage Fluid Used in the Diagnosis of Sarcoidosis^{∇†}

Kyra A. Oswald-Richter,^{1*} Daniel A. Culver,² Charlene Hawkins,¹ Rana Hajizadeh,¹
Susamma Abraham,² Bryan E. Shepherd,³ Cathy A. Jenkins,³
Marc A. Judson,⁴ and Wonder P. Drake^{1,5}

- Μακρόχρονη η συσχέτιση Φυματίωσης/ Σαρκοείδωσης
- Έγινε λήψη BAL από 44 Σαρκοειδικούς, 27 μάρτυρες
- Το BAL καλλιεργήθηκε παρουσία των μυκοβακτηριδιακών αντιγόνων ESAT-6, καταλάσης-περοξειδάσης KatG

Αναγνώριση των MB αντιγόνων από τα BAL CD4⁺

- ↑ παραγωγή IFN- γ από τα CD4⁺ του BAL 75% των ασθενών σε σχέση με controls
- Η χορήγηση mAb Anti-TLR2 κατέστειλλε την παραγωγή IFN- γ

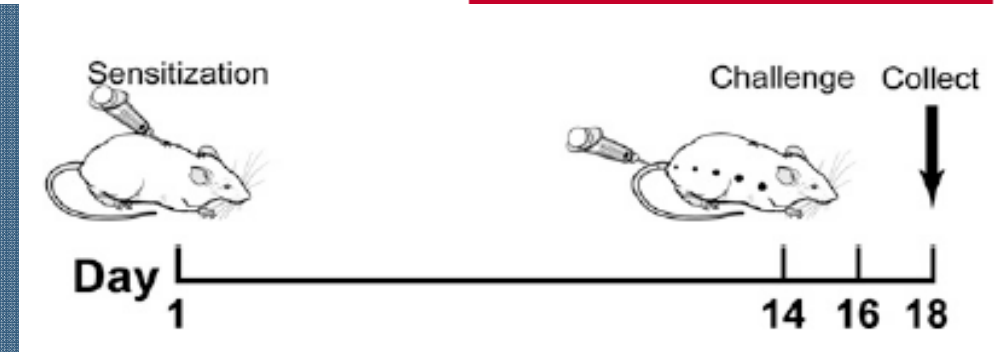
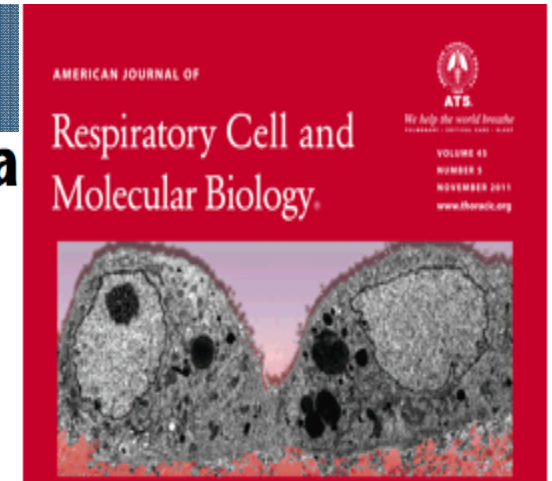


Συμπεράσματα

- Πιθανώς η έκθεση σε μη-ζώντα MB επάγει τη φυσική ανοσία οδηγώντας σε Πνευμονική Σαρκοείδωση
- Τα ευρήματα αυτά δεν τεκμηριώνουν σχέση αιτίας- αποτελέσματος
- Άγνωστο το τι ακριβώς συμβαίνει στην εξωπνευμονική Σαρκοείδωση

Development of a Sarcoidosis Murine Lung Granuloma Model Using *Mycobacterium* Superoxide Dismutase A Peptide

Carmen M. Swaisgood^{1,2}, Kyra Oswald-Richter⁴, Stephen D. Moeller¹, Jennifer M. Klemenc², Lisa M. Ruple¹, Carol F. Farver³, John M. Drake⁵, Daniel A. Culver^{1,2}, and Wonder P. Drake^{4,6}

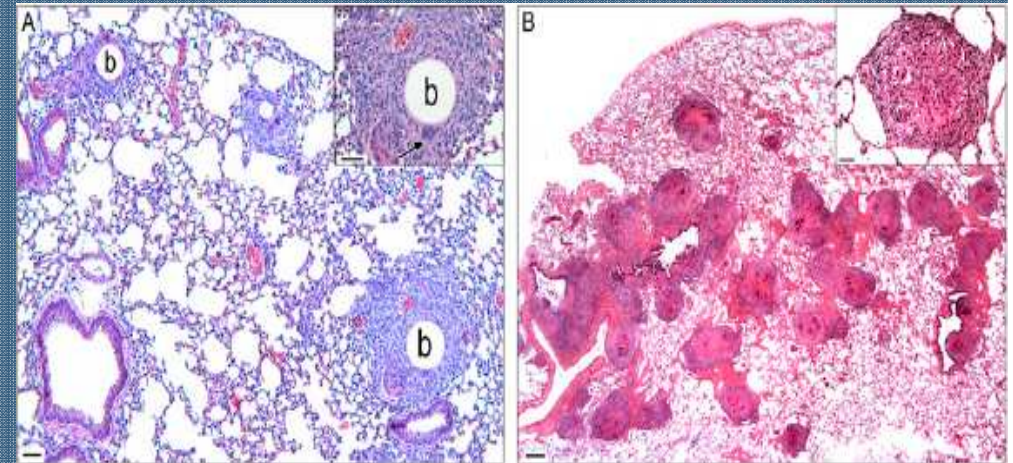


- Απουσία ζωϊκού μοντέλου Σαρκοείδωσης
- ΜΒ αντιγόνα έχουν απομωνωθεί σε ασθενείς με Σ
- Απομώνωσαν το superoxide dismutase A peptide (sodA) από το BAL ανθρώπων με Σαρκοείδωση
- Ευαισθητοποίησαν ποντίκια με το sodA

Ποντίκι

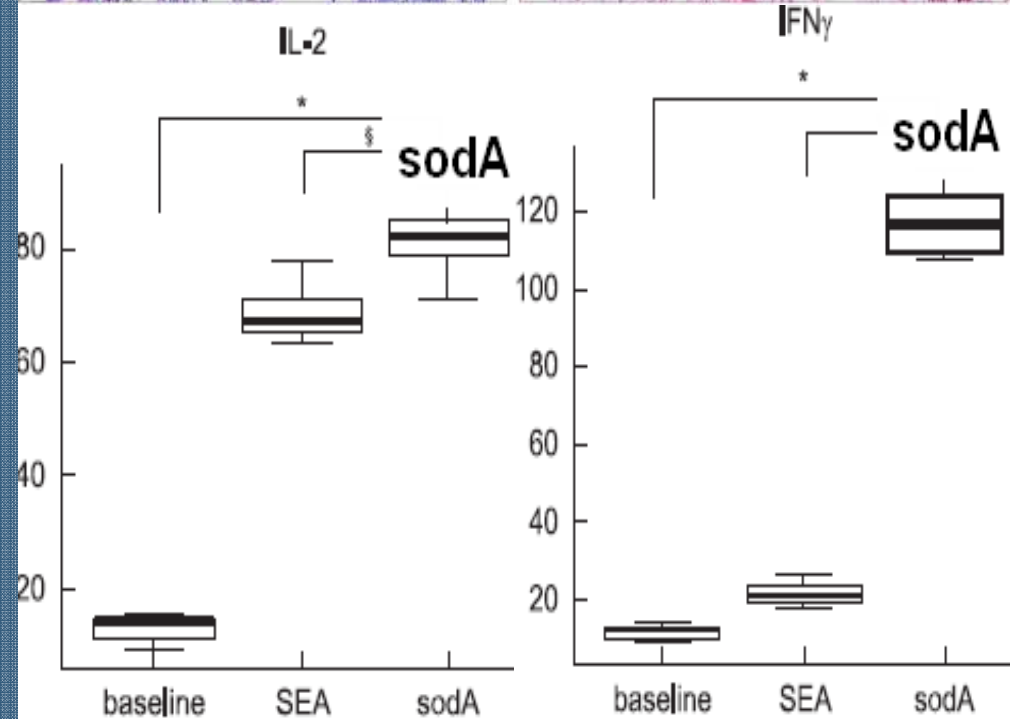
Άνθρωπος

- Τα ποντίκια ανέπτυξαν Τυπική Σαρκοείδωση (BHL, Λεμφοκυτταρική κυψελιδίτιδα) με ισχυρό TH-1 ανοσοφαινότυπο



Συμπέρασμα

- Τα ποντίκια αναπτύσσουν κοκκιωματώδη νόσο απαντώντας σε MB αντιγόνο
- Ζωϊκό μοντέλο που θα βοηθήσει στην κατανόηση της νόσου στο μέλλον



2 νέα-παλαιά πεπτίδια, VIP και SAA

Inhaled Vasoactive Intestinal Peptide Exerts Immunoregulatory Effects in Sarcoidosis



Am J Respir Crit Care Med 2010; 182:540–48

Αφετηρία:

- Στη Σαρκοείδωση τα **Ρυθμιστικά Τ κύτταρα (Treg)** φαίνεται να είναι Δυσλειτουργικά και ίσως μειωμένα σε απόλυτο αριθμό
- **VIP (vasoactive intestinal peptide)**: νευροπεπτίδιο με αντιφλεγμονώδη δράση που επάγει τα Treg σε ζωϊκά πειράματα
- Άγνωστη η δράση του σε ανθρώπους

Μέθοδος

20 ασθενείς με ενεργό Σαρκοείδωση, στάδια II, III και IV

50μg x 4 συνθετικού εισπνεόμενου (nebulizer) VIP για 28 ημέρες

Σημεία/συμπτώματα, εργαστηριακά, PFT`s, PO₂, BAL ημέρα 0 και 29

End-point: επίπεδα TNFα στο υπερκείμενο της κυτταροκαλλιέργειας του BAL

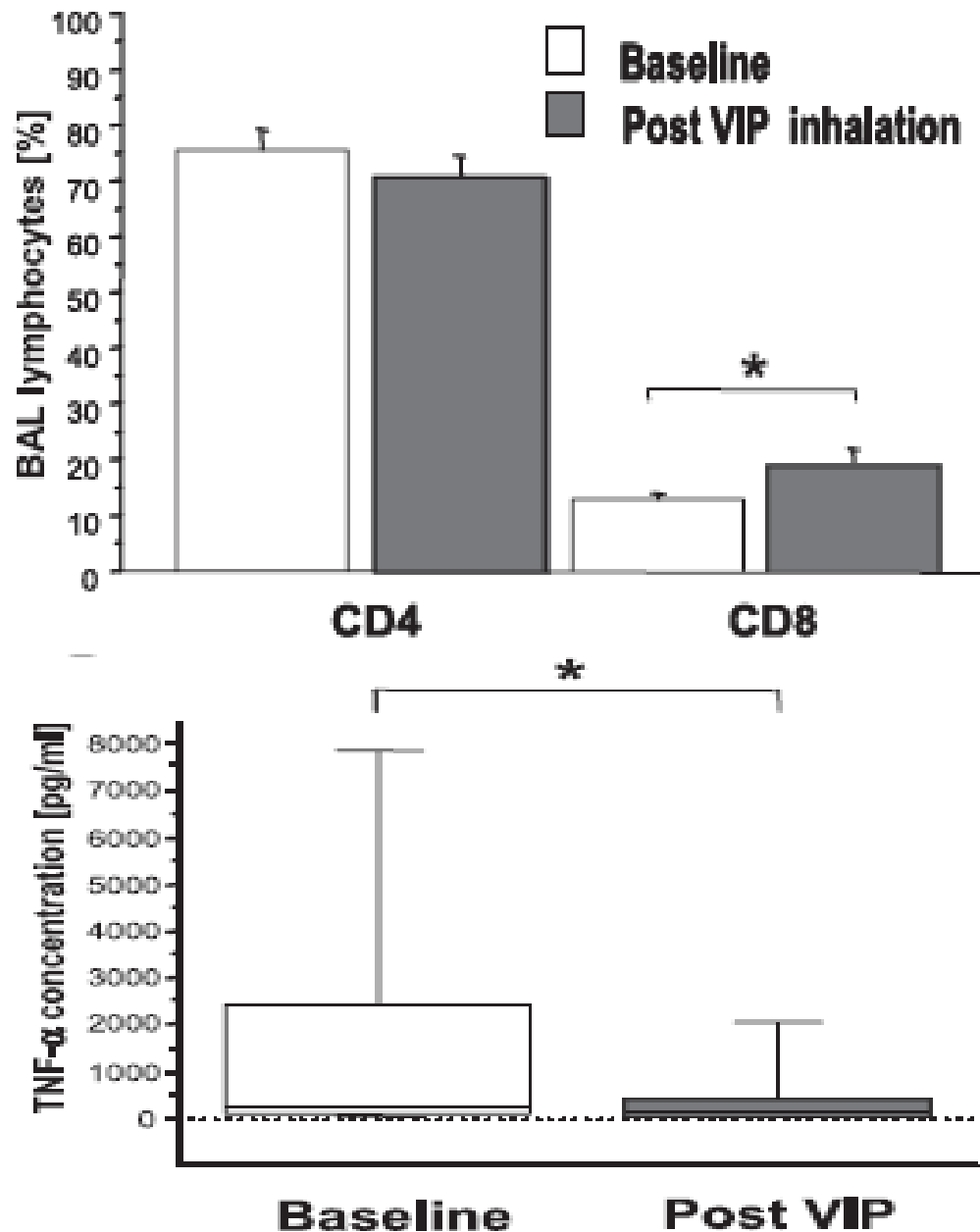
Αποτελέσματα

Χωρίς σοβαρές παρενέργειες

Αναφέρθηκε βελτίωση βήχα και δύσπνοιας σχεδόν σε όλους

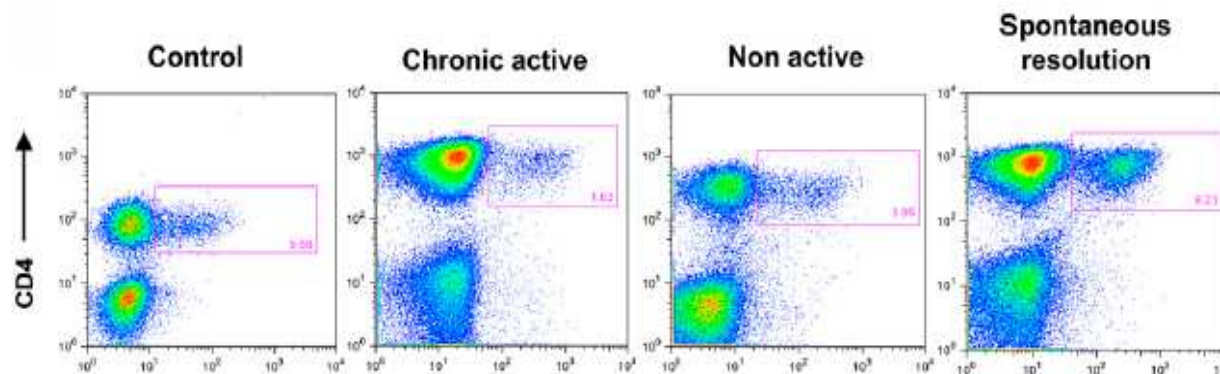
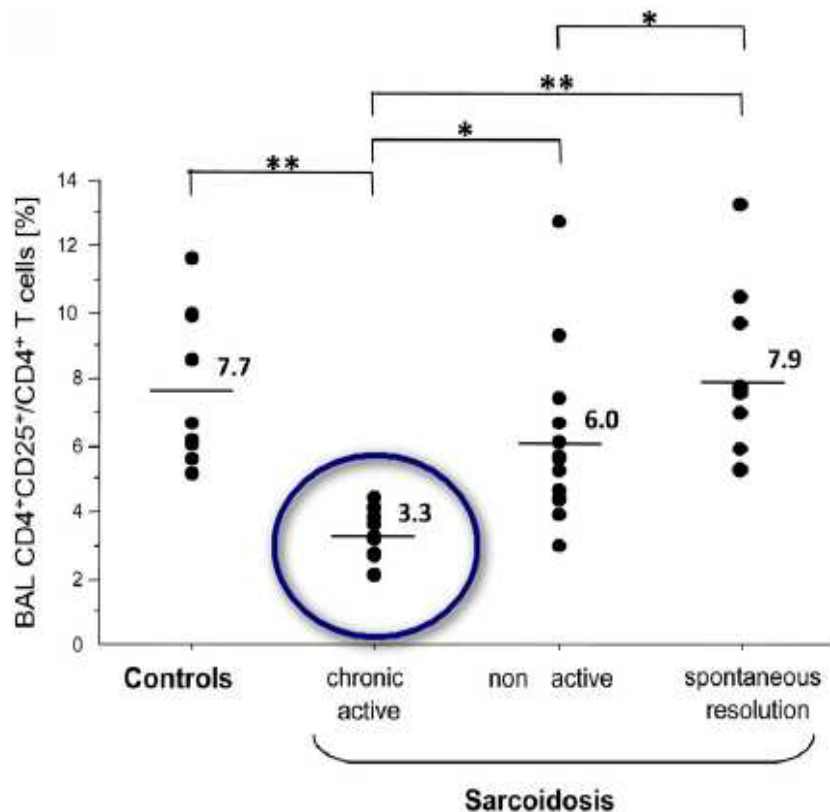
PFT`s, BAL, CRP, s-IL2R, νεοπτερίνη, ACE: χωρίς μεταβολές

BAL: Αύξηση των CD8, Μείωση του TNFα μετά VIP



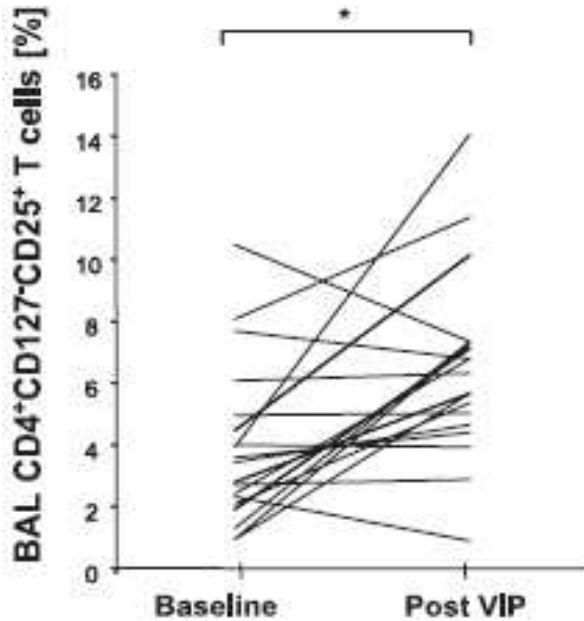
- \uparrow BAL CD8 ($p=0.014$)
- **Μείωση του TNFα** στην κ/α των κυττάρων του BAL ($p=0.04$)
(σκοπός της μελέτης)
- Ειδικότερα \downarrow TNFα σε όλους που είχαν \uparrow TNFα την ημέρα 0

Τα Tregs βρέθηκαν μειωμένα στο BAL ασθενών με χρόνια ενεργό Σαρκοείδωση



- Tregs = CD4⁺CD25⁺CD127⁻
- Ταυτόσημα με CD4⁺FoxP3 T cells
- Στενή συσχέτιση με την ενεργότητα της νόσου
- *Ιδιαίτερα ↓ στην χρόνια ενεργό νόσο*
- *Ιδιαίτερα ↓ στους ασθενείς με ↑ επίπεδα TNFα την ημέρα 0*

Αύξηση των Tregs στο BAL ασθενών με Σαρκοείδωση μετά θεραπεία με VIP

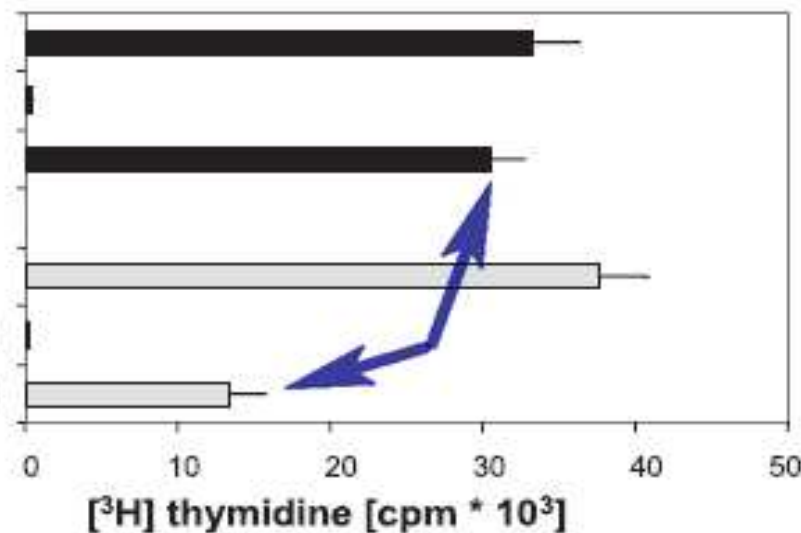


Study entry

Teff
Teff + BAL CD4⁺CD25⁺ ratio 1:1
Teff + BAL CD4⁺CD25⁺ ratio 2:1

Post VIP

Teff
Teff + BAL CD4⁺CD25⁺ ratio 1:1
Teff + BAL CD4⁺CD25⁺ ratio 2:1



- ↑Tregs μετά εισπνοή VIP
- Συν-καλλιέργεια Tregs με T effector κύτταρα ορού (CD25⁻)
- Αυξημένη κατασταλτική δράση των Tregs μετά την εισπνοή VIP και σε αραίωση 2:1

Συμπεράσματα

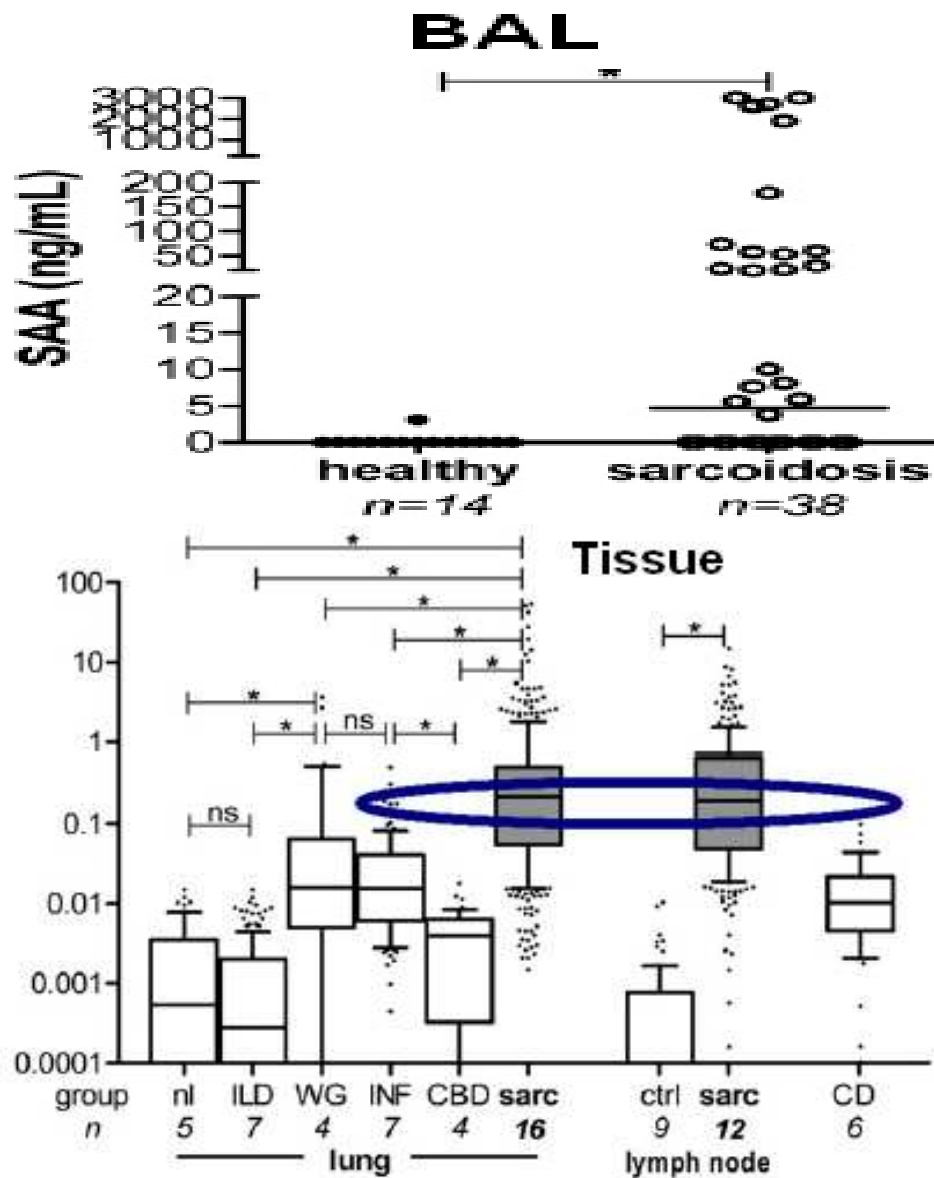
- Το εισπνεόμενο VIP για 28 ημέρες σε ασθενείς με ενεργό Σαρκοείδωση **ελάττωσε τα επίπεδα του TNFα στο BAL**
 - Επίσης **αύξησε τα επίπεδα των Tregs** στο BAL
 - Οδηγεί σε **δημιουργία και ενεργοποίηση νέων Tregs στους πνεύμονες**
 - Τα ευρήματα αυτά παρατηρήθηκαν **ειδικά σε ασθενείς με ενεργό νόσο** και ↑ παραγωγή TNF
- ➔ Νέες πλέον μακρόχρονες κλινικές μελέτες με σκέλος placebo στοχεύοντας σε κλινικές παραμέτρους απαιτούνται για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητάς του VIP στη Σαρκοείδωση

Serum Amyloid A Regulates Granulomatous Inflammation in Sarcoidosis through Toll-like Receptor-2

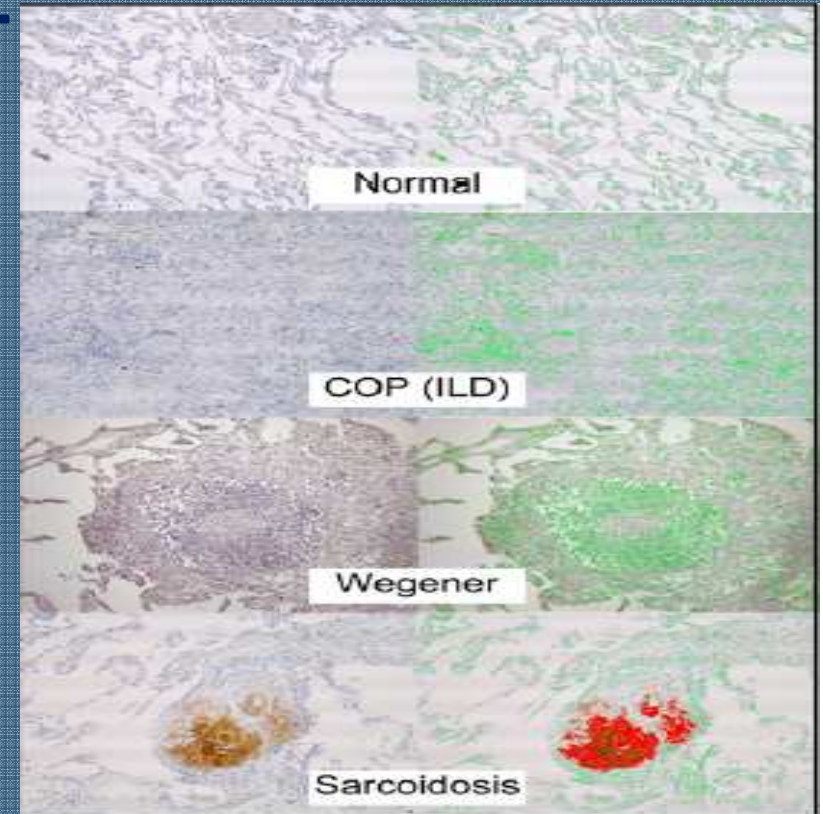
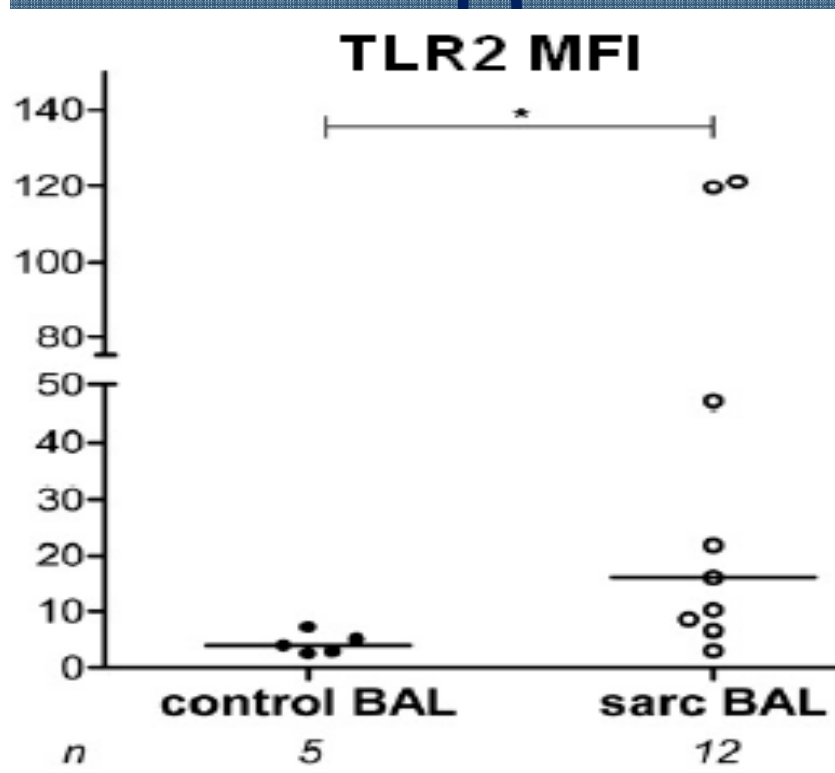


Am J Respir Crit Care Med 2010; 181:360–73

- **SAA** μία πρωτεΐνη οξείας φάσης που έχει σχετισθεί με την TBC
- Μελετήθηκαν 57 ασθενείς/ 29 μάρτυρες
- **↑ έκφραση SAA σε BAL και ιστό**



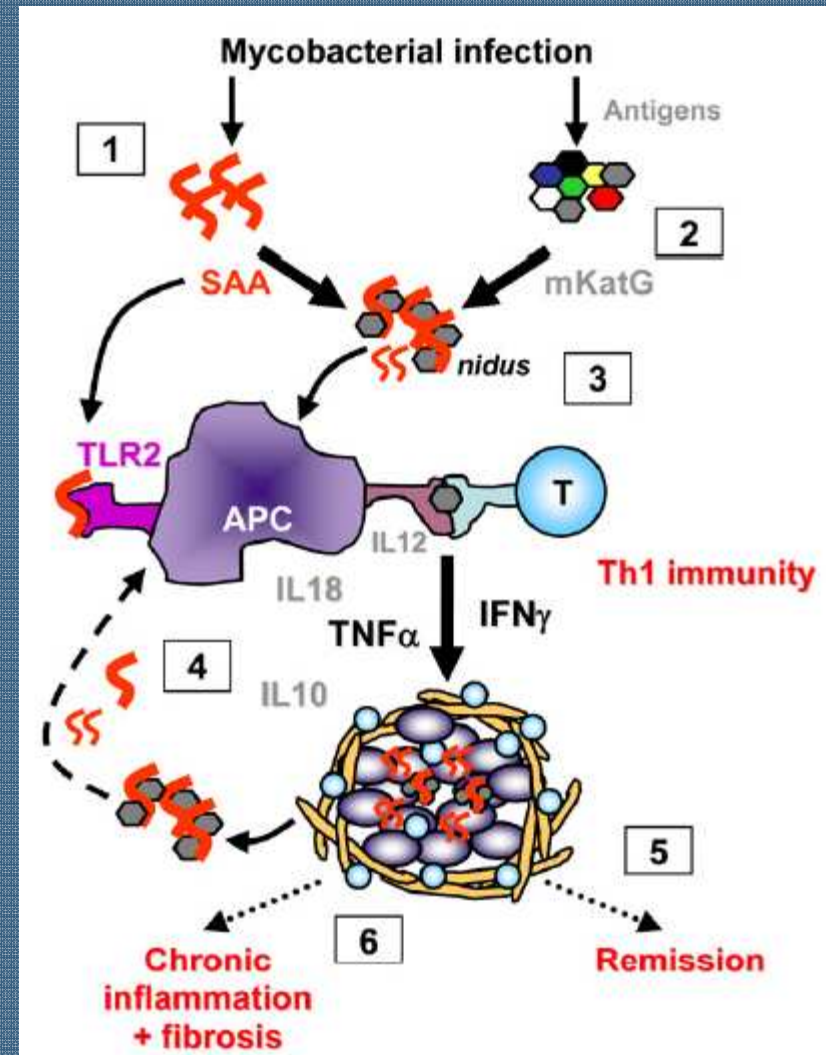
Το SAA ενεργοποιεί τον TLR-2



- Η SAA δεν εκφράζεται το ίδιο σε άλλες κοκκιωματώδεις νόσους
- Η SAA ↑ έκφραση του TLR2 στα κύτταρα του BAL μέσω του NF-κB, ενεργοποιεί την TH-1 οδό και τον TNFα

Συμπέρασμα

- MB λοίμωξη >> SAA, mKat-G
- Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα + TLR2
- TH-1 ανοσία
- Κοκκιωματώδης φλεγμονή



Τι νεότερο στη Σαρκοείδωση

- Αιτιολογία- Παθογένεση
- Διάγνωση
- Θεραπεία

Ενδοβρογχικός Υπέρηχος στη Σαρκοείδωση

CHEST
ONLINE

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

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

Chest 2009;136;340-346;

- Ασθενείς με BHL και/ή μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια και κλινική υποψία για Σαρκοείδωση
- 24 υποβλήθηκαν σε EBUS/TBNA με βελόνα 22 gauge
- 26 υποβλήθηκαν σε TBNA με βελόνα 19 gauge

Η EBUS-TBNA είναι η εξέταση εκλογής για την προσπέλαση πυλαίων ή μεσοθωρακικών λεμφαδένων επί υποψίας Σαρκοείδωσης

	TBNA	EBUS TBNA	p
Διαγνωστικό εύρος	53.8%	83.3%	<0.05
Διαγνωστικό εύρος μετά από expert review	73.1%	95.8%	0.05
Sensitivity	60.9%	83.3%	0.085
Specificity	100%	100%	
No Λεμφαδένες	2.2	4	
Διελεύσεις/ασθενή	8.7	10.1	
Διάρκεια πράξης	34	44.2	
Συμβάματα	2 επεισόδια μέτριας αιμορραγίας	Πλέον συχνή νάρκωση με προποφόλη	

Νέα Κριτήρια Οφθαλμικής Σαρκοείδωσης

International Criteria for the Diagnosis of Ocular Sarcoidosis: Results of the First International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS)

2009, Vol. 17, No. 3, Pages 160-169 (doi:10.1080/09273940902818861)



- 7 σημεία για τον Οφθαλμίατρο
- ΕΕ: (-)Mantoux, sACE/lysozyme, BHL, ηπατικά, CT

Το PET είναι καλός δείκτης ενεργότητας στη Σαρκοείδωση

^{18}F -FDG PET AS A PREDICTOR OF PULMONARY FUNCTION IN SARCOIDOSIS

SARCOIDOSIS

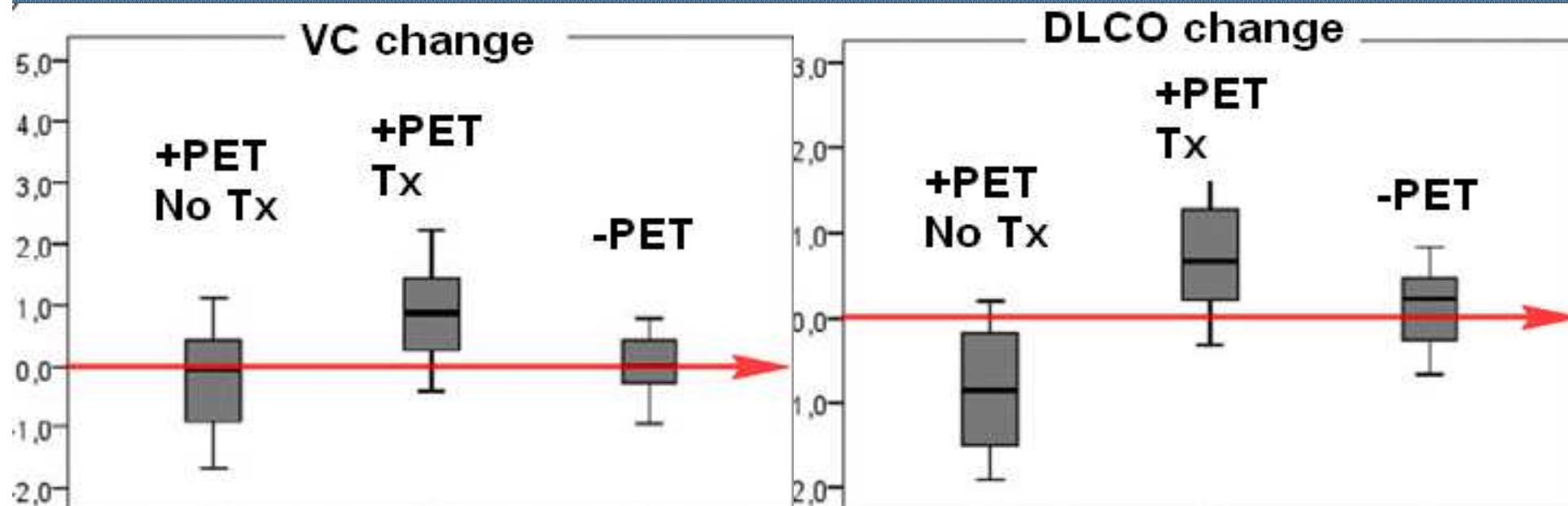
VASCULITIS AND DIFFUSE LUNG DISEASES

- 43 ασθενείς μελετήθηκαν αναδρομικά
- Ημέρα 0: PET, PFT`s
- 1 έτος μετά: PFT`s

- 3 ομάδες ασθενών: αυτοί με θετικό PET για πνευμονικό παρέγχυμα που δεν έλαβαν θεραπεία, αυτοί που έλαβαν και αυτοί με αρνητικό παρέγχυμα



Το PET ως κριτήριο για την έναρξη θεραπείας στην Πνευμονική Σαρκοείδωση



- Πνευμονικό παρέγχυμα (-)PET: περίμενε και δεσ
- Πνευμονικό παρέγχυμα (+)PET: προβλέπει πτώση της DLCO στο εγγύς μέλλον
- Εάν δεν τεθεί θεραπεία: επαναληπτικά PET`s

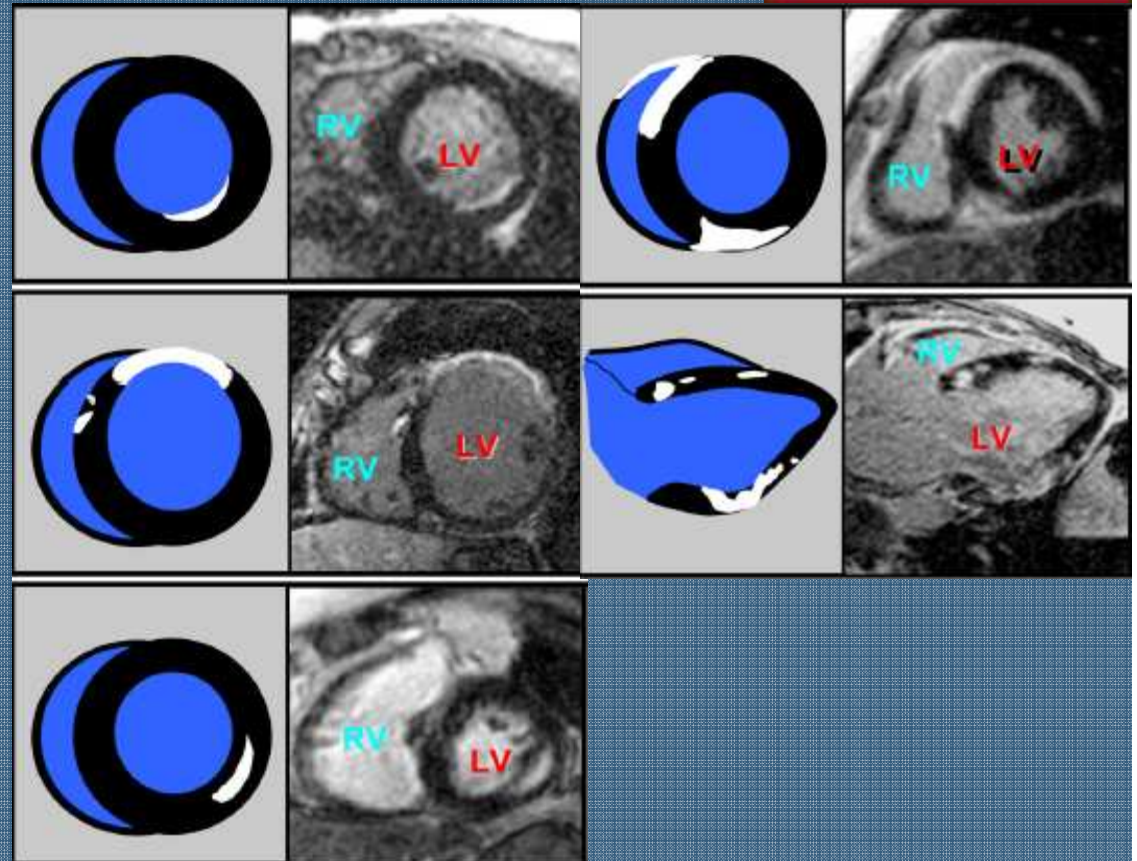
Καρδιακή Σαρκοείδωση-MRI

Detection of Myocardial Damage in Patients with Sarcoidosis

Circulation

Circulation. 2009 November 17; 120(20): 1969–1977

Η C-MR
Καθυστερημένης
Ενίσχυσης Σήματος (DE)
είχε **X2 ευαισθησία** σε
σχέση με τα Ιαπωνικά
Κριτήρια διάγνωσης
Καρδιακής
Σαρκοείδωσης, και
προέβλεπε **↑ κίνδυνο**
μελλοντικού
καρδιακού επεισοδίου



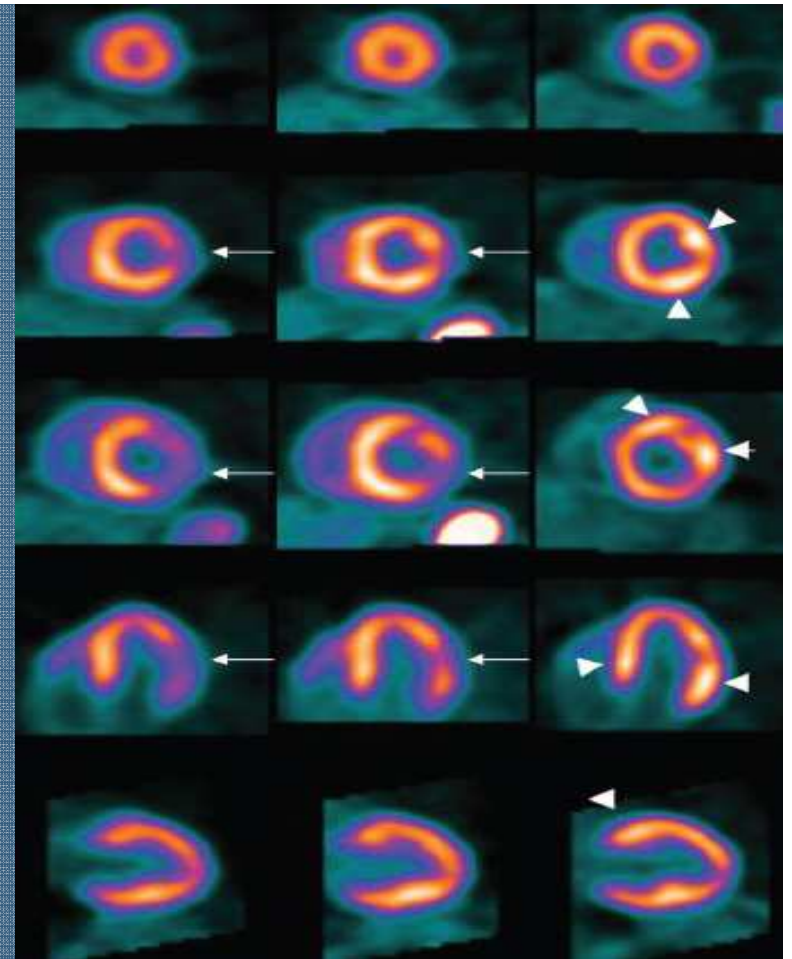
Καρδιακή Σαρκοείδωση-PET scan

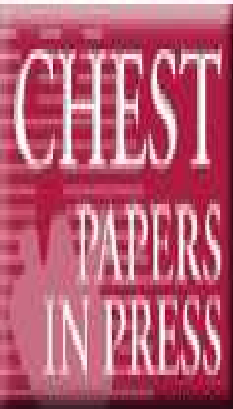


Effectiveness of prolonged fasting 18f-FDG PET-CT in the detection of cardiac sarcoidosis

Rumman Langah, Kenneth Spicer, Mulugeta Gebregziabher and Leonie Gordon

Το FDG-PET (σημεία μειωμένης αιμάτωσης και υπεμεταβολισμού) διέγνωσε καρδιακή Σαρκοείδωση με ακρίβεια 87%, 2πλάσια του Σπινθηρογραφήματος με Ga



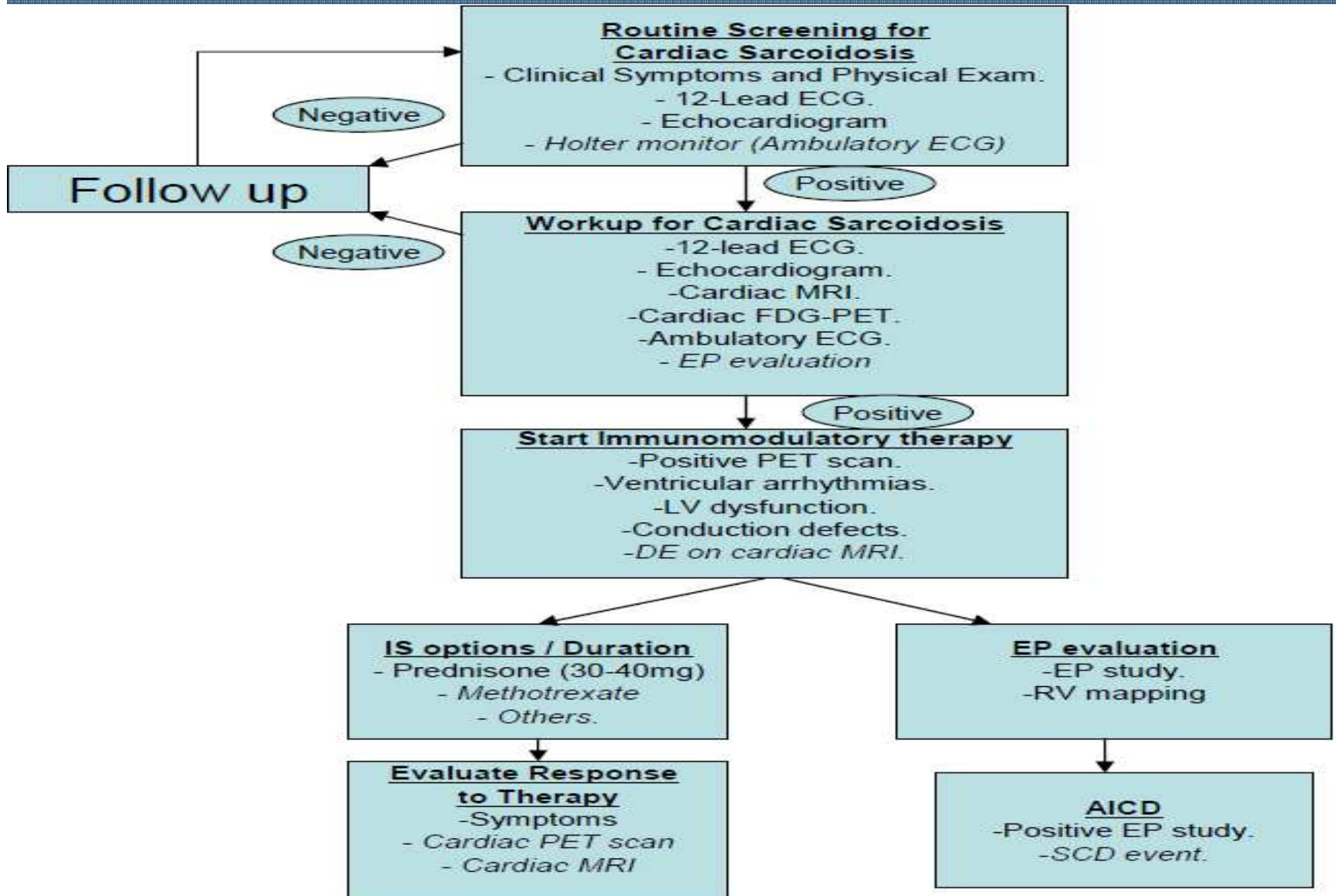


Management Of Cardiac Sarcoidosis in the United States: A Delphi study

DOI 10.1378/chest.11-0263 2011

- 36 ειδικοί στη Σαρκοείδωση
- Πως χειρίζονται την καρδιακή προσβολή?
- Ερωτηματολόγιο
- Μεγάλη ετερογένεια στις απαντήσεις..

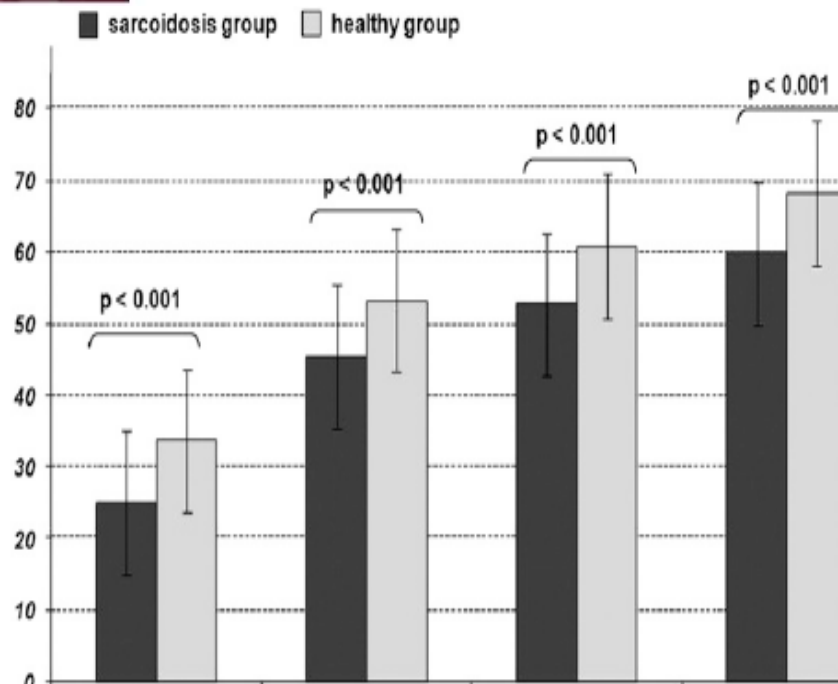
Προτεινόμενος Αλγόριθμος



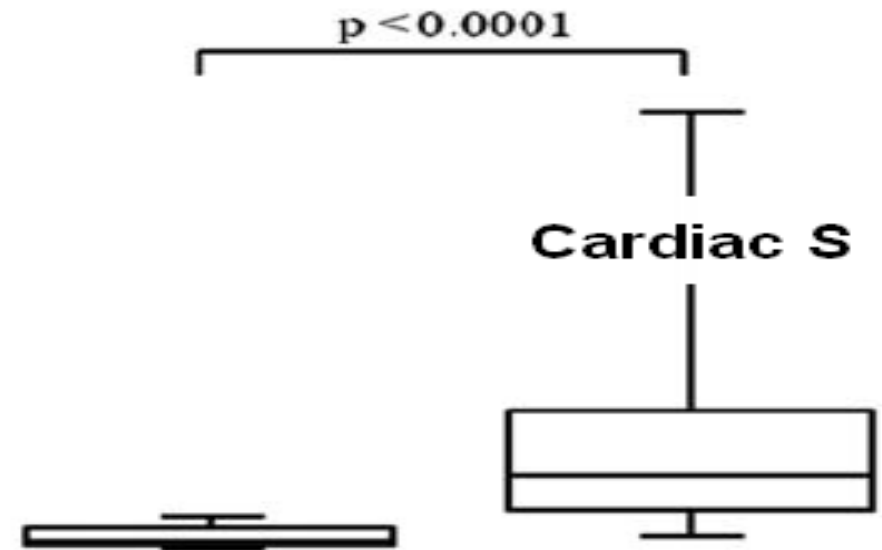
Νέοι Δείκτες για την Καρδιακή Προσβολή?

CHEST
ONLINE

Impaired Heart Rate Recovery Index in Patients With Sarcoidosis



SIGNIFICANCE OF PLASMA NT-proBNP LEVELS AS A BIOMARKER IN THE ASSESSMENT OF CARDIAC INVOLVEMENT AND PULMONARY HYPERTENSION IN PATIENTS WITH SARCOIDOSIS



- HRR: Peak Rate-HR_{1,2,3,5 sec}
- ↓HRR στη σαρκοείδωση
- Πιθανό screening test

- Το NT-proBNP ↑ και στη PH
- Κυρίως όμως στην Καρδιακή Σαρκοείδωση

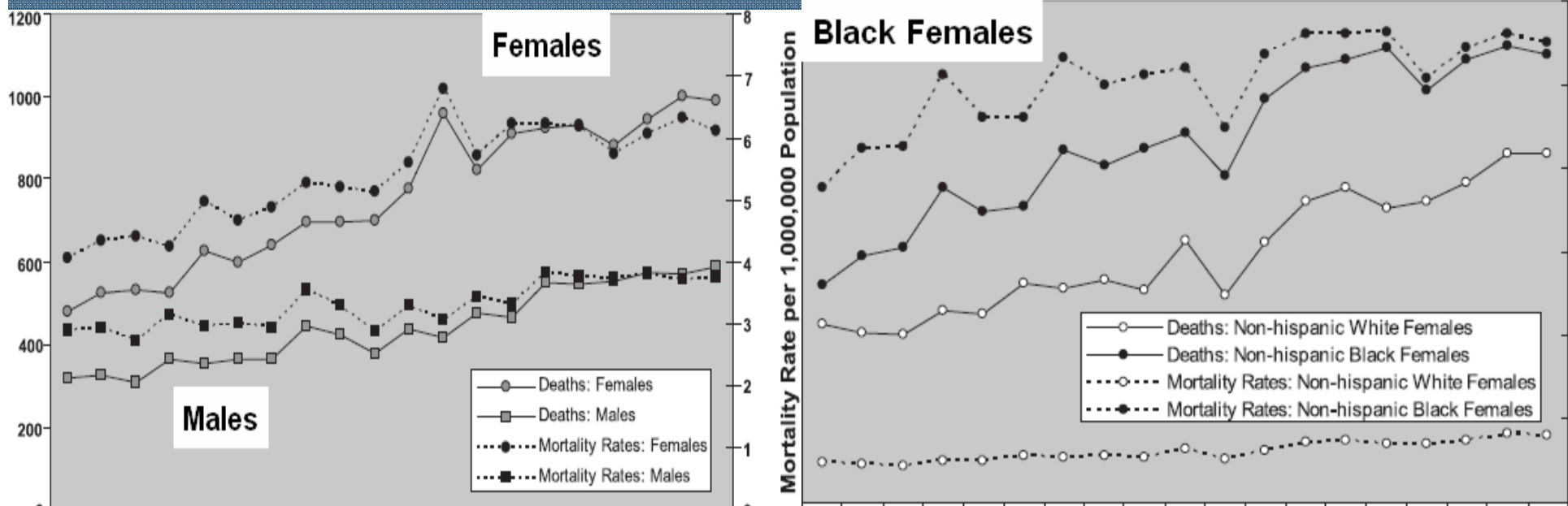
Τι νεότερο στη Σαρκοείδωση

- Αιτιολογία- Παθογένεση
- Διάγνωση
- Θεραπεία

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



Am J Respir Crit Care Med 2011; 183:1524–30



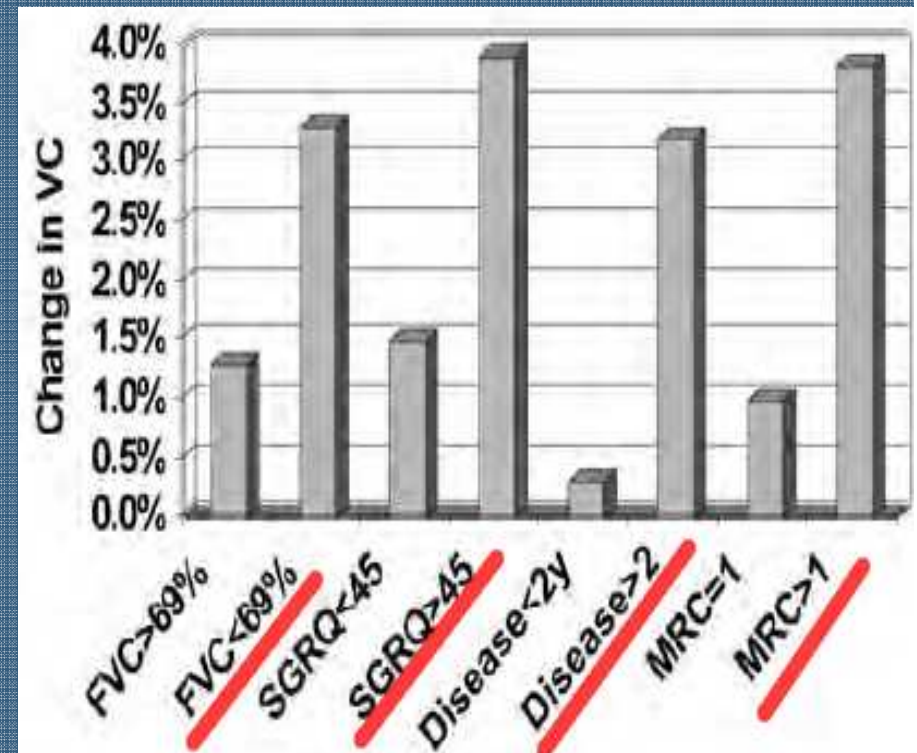
- ↑θνησιμότητας συνολικά
- Ιδίως σε αφρο-αμερικανές, γυναίκες, >55 ετών
- Πνευμονική Ίνωση και Καρδιακή νόσος συνεισφέρουν στη θνησιμότητα και είναι πιο συχνές σε ΑΑ

Γιατί αυξάνεται η θνησιμότητα από Σαρκοείδωση στις ΗΠΑ?

- Αναγνωρίζεται πλέον πιο συχνά η νόσος?
- Έχει αυξηθεί η επίπτωση της νόσου?
- Έχει αλλάξει ο φαινότυπος της νόσου προς το χειρόν?

Ποιοί ασθενείς ωφελούνται περισσότερο και πρέπει επομένως να λαμβάνουν αντι-TNF παράγοντες?

- Εκείνοι με πνευμονική νόσο και:
 1. Χαμηλή ποιότητα ζωής (SGRQ>45)
 2. MRC δύσπνοια>1
 3. FVC<70%
 4. Διάρκεια νόσου>2 έτη
- Με σοβαρή εξωπνευμονική νόσο (χειμετλοειδή λύκο, ΚΝΣ)
- Εκείνοι με αυξημένη CRP



Baughman RP et al. Sarcoidosis 2008; 25: 76-89
Stagaki E et al. Chest 2009; 135: 468-76

Άλλοι παράγοντες που ίσως επηρεάζουν την ανταπόκριση στους αντι-TNF

CHEST
ONLINE

The CD4⁺ Lymphopenic Sarcoidosis Phenotype Is Highly Responsive to Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy

Clinical and Vaccine
Immunology

Inflammatory Profile and Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients with Chronic Pulmonary Sarcoidosis

Σε ασθενείς με Λεμφοπενία και **CD4⁺ Τ κύτταρα < 300/μl** η θεραπεία με infliximab:

- Βελτίωσε την κλινική εικόνα
- Αποκατέστησε τα CD4⁺
- Δεν ανέβασε τα Tregs

Μετά τη θεραπεία με infliximab, **οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα TNF α ορού:**

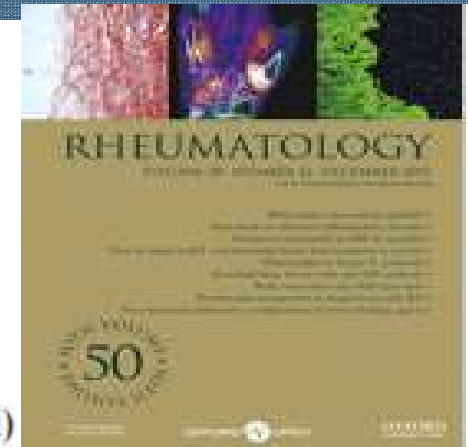
- Είχαν σοβαρότερη νόσο
- Τη μεγαλύτερη \uparrow FVC
- Τη μεγαλύτερη \downarrow στις MIP-1 β και TNF-RII ορού

Αντι-TNF παράγοντες: επιπλοκές

Rheumatology 2009;48:883-886
Advance Access publication 7 May 2009

Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases

Claire Immediato Daïen¹, Agnes Monnier², Pascal Claudepierre³, Arnaud Constantin⁴, Jean-Paul Eschard⁵, Eric Houvenagel⁶, Mahtab Samimi⁷, Stephan Pavy⁸, Edouard Pertuiset⁹, Eric Toussiro¹⁰, Bernard Combe¹, Jacques Morel¹, for the Club Rhumatismes et Inflammation (CRI)



- Αρκετά περιστατικά κοκκιωματωδών νοσημάτων μετά θεραπεία με αντι-TNF για νοσήματα άλλα από Σαρκοείδωση
- Infliximab, etanercept, adalimumab
- Κάποια περιστατικά πληρούν τα ACCESS κριτήρια και κάποια όχι

Fatigue=κόπωση, κούραση, αδυναμία, εξάντληση

CHEST
ONLINE

Characterization of Chronic Fatigue in Patients With Sarcoidosis in Clinical Remission

Chest 2011; 140:441-47

- Μελετήθηκαν 75 ασθενείς με Σαρκοείδωση σε ύφεση
- **1 στους 2 ανέφερε κόπωση (Μέσο FAS=30.5±15)**
- **1 στους 4 πληρούσε τα κριτήρια του Chronic Fatigue Syndrome**
- Άγχος, κατάθλιψη, κακή ποιότητα ζωής

Main criteria (all must be met)

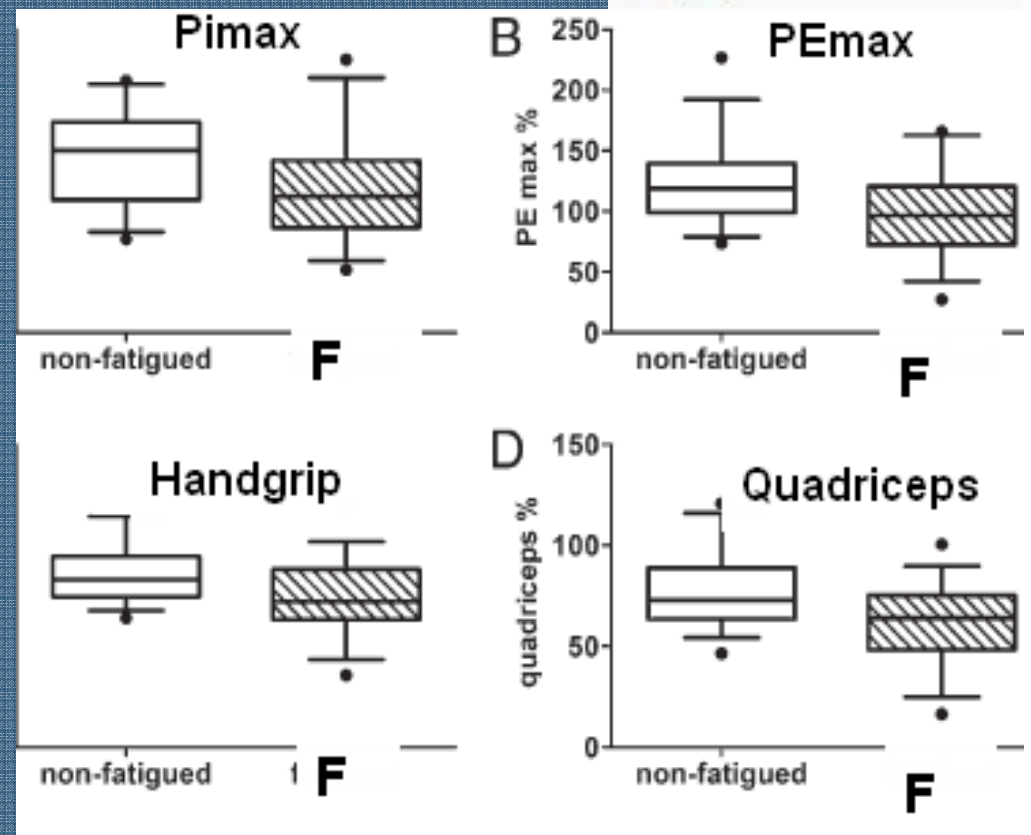
1. Clinically evaluated but unexplained^a
2. Persisting or relapsing during ≥ 6 consecutive mo
3. Of new or definite onset (has not been lifelong)
4. Not the result of ongoing exertion
5. Not substantially alleviated by rest
6. Resulting in substantial reduction in previous levels of occupational, educational, social, or personal activities

Fatigue-related symptoms (four out of eight must be met)

1. Self-reported impairment in short-term memory or concentration, severe enough to cause substantial reduction in previous levels of occupational, educational, social, or personal activities
2. Sore throat
3. Tender cervical or axillary lymph nodes
4. Muscle pain
5. Multijoint pain without swelling or redness
6. Headaches of a new type, pattern, or severity
7. Unrefreshing sleep
8. Postexertional malaise lasting > 24 h

Εξετάσεις μυϊκής δύναμης

- Μείωση σε όλες τις εξετάσεις μυϊκής δύναμης σε σχέση με τους μη-κοπωμένους ασθενείς



Συμπεράσματα

- Η κόπωση είναι **ιδιαίτερα συχνή** και πολλές φορές **πολύ σοβαρή** σε ασθενείς με Σαρκοείδωση που η νόσος τους είναι σε **ύφεση**
- **Συνδυάζεται με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης** (κακής ποιότητας ύπνος, διάχυτους πόνους, διαταραχές προσοχής και μνήμης)
- Επίσης με **άγχος**, κατάθλιψη αλλά και **σημαντική μυική αδυναμία**
- Εμμένουσα φλεγμονή μικρής έντασης?
- Μυοπάθεια μετά την οξεία φάση της νόσου?
- **Απαραίτητη η επαγρύπνιση του κλινικού ιατρού για την αναγνώριση του συνδρόμου**

Στοχευμένη αντιμετώπιση της κόπωσης

CHEST
ONLINE

Double-Blind, Randomized Trial of Dexamethylphenidate Hydrochloride for the Treatment of Sarcoidosis-Associated Fatigue

Chest 2008;133;1189-1195

- 10 ασθενείς με Σαρκοείδωση υπό θεραπεία
- Διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη υδροχλωρικής μεθυλ-φαινιδάτης με placebo για 2 μήνες
- **Σημαντική βελτίωση του FAS σκορ με δόση $\leq 20\text{mg}$**
- *Κυκλοφορεί στην Ελλάδα ως Concerta[®] με ένδειξη στην ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)*

Πνευμονική Υπέρταση στη Σαρκοείδωση: Πολυ-παραγοντική νόσος

CHEST
ONLINE

Survival in Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension : The Importance of Hemodynamic Evaluation

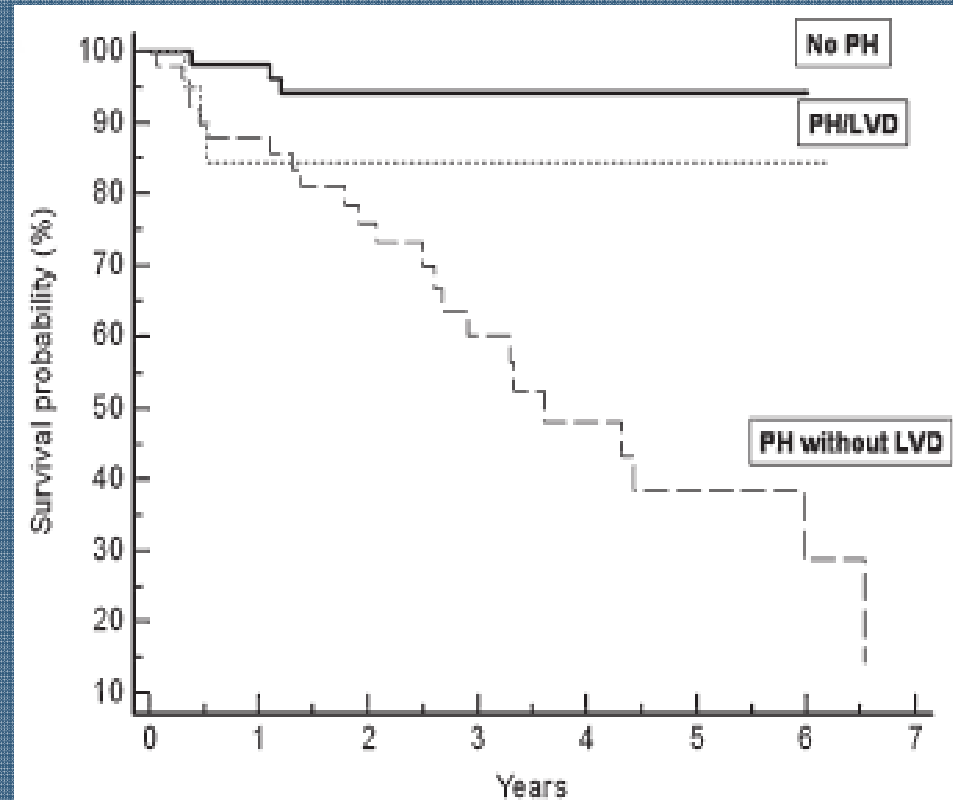
Robert P. Baughman, Peter J. Engel, Lisa Taylor and Elyse E. Lower

Chest 2010;138;1078-1085;

- Αναδρομική μελέτη 130 ασθενών με Σαρκοείδωση που υποβλήθηκαν σε Καθετηριασμό Δεξιάς Καρδίας
- **PH: mPAP \geq 25mmHg, Left Ventricular Dysfunction:
PAO $>$ 15mmHg**
- 38.5% PH χωρίς LVD
- 15.4% PH/LVD

PH-χωρίς LVD: ↑ θνησιμότητας

- Σημαντική ↓ επιβίωσης στους PH χωρίς LVD (μέση επιβίωση 4.2 έτη)
- Scadding στάδιο IV επίσης επηρέασε την επιβίωση



Συμπέρασμα

- PH χωρίς LVD σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα
- Δεξιός Καρδιακός Καθετηριασμός προσφέρει στοιχεία για την πρόγνωση (SAPH: πολλαπλή αιτιολογία)

Είναι η PH χωρίς LVD προγνωστικός δείκτης ή αντανακλά απλώς τη βαρύτητα της νόσου?

Ειδικές Θεραπείες στη Πνευμονική Υπέρταση της Σαρκοείδωσης: Μερική αποτελεσματικότητα

INHALED ILOPROST FOR SARCOIDOSIS ASSOCIATED PULMONARY HYPERTENSION

AMBRISENTAN FOR SARCOIDOSIS ASSOCIATED PULMONARY HYPERTENSION

R.P. Baughman¹, M.A. Judson², E.E. Lower^{1,3}, K. Highland², S. Kwon², N. Craft², P.J. Engel⁴ M.A. Judson¹, K.B. Highland², S. Kwon¹, J.F. Donohue², R. Aris², N. Craft², S. Burt², H.J. Ford²

Προοπτική μελέτη με εισπνεόμενο iloprost και RHC πριν και μετά 4 μήνες

- 6/15 ασθενείς παρουσίασαν ↓PVR, ↓mPAP, ↓SGRQ

Προοπτική μελέτη με ambrisentan για 6 μήνες

- Μεγάλη απόσυρση ασθενών από τη μελέτη (11/21)
- Μερική βελτίωση WHO λειτουργικής τάξης και HRQOL

CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

CHEST
ONLINE

Increased Risk of Pulmonary Embolism Among US Decedents With Sarcoidosis From 1988 to 2007

Jeffrey J. Swigris, Amy L. Olson, Tristan J. Huie, Evans R.
Fernandez-Perez, Joshua J. Solomon, David Sprunger and Kevin K.
Brown

Chest 2011;140:1261-1266;



Letter: Evidence for association between
sarcoidosis and pulmonary embolism from 35-year
record linkage study

Thorax 2011;66:447

Μηνύματα

- Η γενετική μας έχει ανοίξει τα μάτια στη Σαρκοείδωση, τα ευρήματά της όμως θέλουν **προσεκτική αξιολόγηση**
- Ο **HLA γονότυπος** μάλλον ο χρησιμότερος και ίσως και πιο άμεσα εφαρμόσιμος
- Προκλήσεις για το μέλλον από το **VIP και τις Τυροσινικές Κινάσες**
- **Ζωϊκό μοντέλο Σαρκοείδωσης για μελλοντική έρευνα**
- Θέλουμε όλοι **EBUS!**
- **Υψηλή κλινική υποψία για την Καρδιακή Σαρκοείδωση** (PET και MRI πολύ αξιόπιστα)
- **Τα αντι-TNF δεν είναι για όλους**
- **Η κόπωση είναι σημαντική για τον ασθενή** και δεν πρέπει να υποτιμάται
- Πνευμονική Υπέρταση και Σαρκοείδωση: **Παραπομπή σε Ειδικό Κέντρο για Δεξιό Καρδιακό Καθητηριασμό**

Ευχαριστώ

ILLUSTRATIONS
of
CLINICAL SURGERY

CONTAINING
PLATES, PHOTOGRAPHS, WOODCUTS
DIAGRAMS, ETC.
ILLUSTRATING SURGICAL DISEASES, SYMPTOMS AND ACCIDENTS
ALSO OPERATIVE AND OTHER METHODS OF TREATMENT

WITH DESCRIPTIVE LETTERPRESS

BY
JONATHAN HUTCHINSON, F.R.C.S.
SURGEON IN CHIEF TO THE GENERAL HOSPITAL AND SURGEON IN CHIEF TO THE HOSPITAL FOR SKIN DISEASES,
LONDON. BY THE HONORABLE HONORABLE BARONET AND BY THE HONORABLE HONORABLE FRS
FELLOW OF THE ROYAL SOCIETY, AND FELLOW OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE IN LONDON
LTD BY THE ANATOMICAL SOCIETY OF NEW YORK

VOL. I
WITH APPENDIX AND INDEX



LONDON
J. & A. CHURCHILL, NEW BURLINGTON STREET
1878



Figure 2
See Jonathan Hutchinson (1828-1912). From a libograph in the
Wellcome Institute of the History of Medicine.

