

Emne: Sarkoidose	Dato: 07.06.2017	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Thomas Kromann Lund, Janne Møller, Saher Shaker, Kirse Bock, Steffen Kristensen og Nils Milman	Næste revision: Juni 2019	Sider: 6

1.1 DEFINITION

Sarkoidose er en systemisk granulomatøs sygdom karakteriseret ved dannelse af epithelioidcellegranulomer med flerkernede kæmpeceller og uden central nekrose i de involverede organer. Stort set alle organer kan være involveret, men sygdommen har en "forkærlighed" for lungerne og de thorakale lymfeknuder.

1.2 ÆTIOLOGI

Årsagen til sygdommen er ukendt. Meget tyder på at den granulomatøse inflammation kan initieres af visse infektiøse organismer såsom svampe og mykobakterier. Udviklingen af sarkoidose kræver også at man er genetisk disponeret til at reagere med et specifikt immunologiske mønster.

1.3 FOREKOMST

I Danmark er incidensen af klinisk manifesteret sarkoidose 7,2 per 100 000 personår, dvs. der bliver årligt diagnosticeret ca. 400 nye tilfælde. Sygdommen er lige hyppig hos mænd og kvinder og kan forekomme i alle aldersgrupper. Der ses et incidensmaksimum i 25-40 års alderen og et mindre maksimum i 60-75 års alderen.

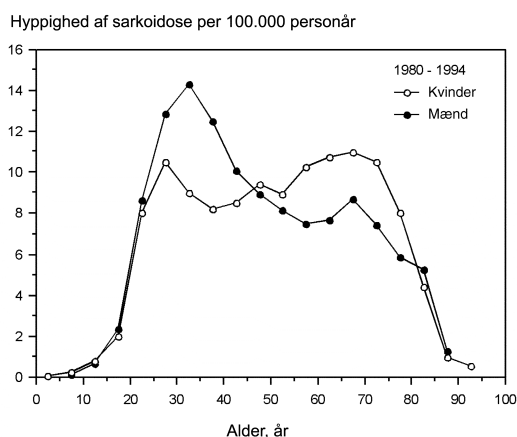


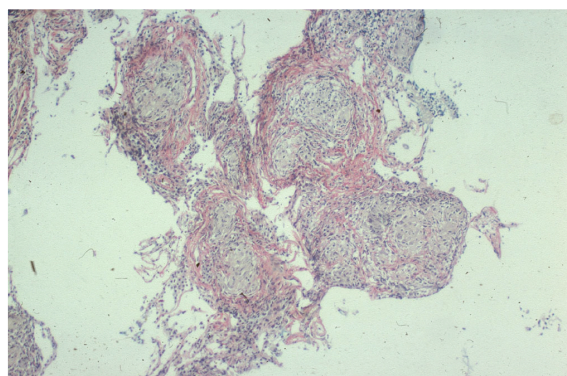
Fig. 1. Incidens af sarkoidose i Danmark i relation til alder og køn.

1.4 PATOGENESE

Patogenesen er ikke fuldt afklaret. Udviklingen af sarkoidose kræver som anført både et antigen og en genetisk disposition. Antigenet er ukendt og den genetiske komponent viser sig ved at sygdommen optræder i familier og forekommer hyppigere hos monozygote end hos dizygot tvillinger. Sarkoidose er også associeret til HLA genotyper. Visse genotyper kan relateres til specifikke kliniske phenotyper af sarkoidose.

Den granulomatøse inflammation reguleres ved et komplekst samspil af immunkompetente celler (T-lymfocytter, makrofager, B-lymfocytter m. fl.) som interagerer gennem frigørelse af cytokiner og chemokiner. Det viser sig i lungerne initialt som en lymfocytær alveolitis. Gennem proliferation af makrofager, transformation til epithelioidceller og fusion til flerkernede kæmpeceller dannes de sarkoide granulomer.

Granulomet er en metabolisk aktiv struktur som danner angiotensin konverterende enzym (ACE), vitamin D₃ og en række cytokiner. Blandt disse spiller specielt interleukin-2 (IL2-receptor) og TNF- α en afgørende rolle for dannelse af granulomer.



Enten regredierer/opheler granulomerne ved cellulær apoptose eller der indtræder kronisk inflammation med fibrose og permanent organskade.

1.5 KLINISK PRÆSENTATION

Sarkoidose er en systemsygdom som kan angribe alle organer, hvilket ofte frembyder differentialdiagnostiske vanskeligheder overfor en række andre sygdomme. Blandt patienterne er 30-50% asymptomatiske på diagnosetidspunktet.

Sygdomsdebut:

Sarkoidose kan debutere med et akut, subakut eller kronisk forløb. Det akutte forløb med erythema nodosum, arthritis/periartitis i de store led, feber og forstørrede mediastinale lymfeknuder ses hyppigst hos yngre patienter (Löfgren's syndrom). Ved subakut debut kommer sygdommen snigende mens der ved den kroniske debut er indtrådt organskade på diagnosetidspunktet.

Pulmonal sarkoidose:

I omkring 90% af tilfældene er lungerne involverede. Respiratoriske symptomer i form af tør hoste og tiltagende funktionsdyspnø optræder hos ~50%

af patienterne. Nogle patienter har uspecifikke bryst smerter og hæmoptyse kan optræde. Lungeparenchymet er oftest ramt, men de større luftveje (larynx, trachea og bronkierne) kan også afficeres og medføre luftvejsobstruktion og bronkiektasier.

Organaffektion ved sarkoidose

	%
Intrathorakal:	
lunger/lymfeknuder/pleura	>90
Øvre luftveje	1
Nyrer	3
Lever (sarkoid hepatitis)	6
Milt	1
Hudsarkoidose	6
Øjne	16
Perifere lymfeknuder	13
Perifere nervesystem	4
Centralnervesystem	1
Hjerte	5
Knogler	4

Ekstrapulmonal sarkoidose:

Patienterne kan have affektion af ét eller flere organsystemer uden at have klinisk betydende lungeaffektion. Hos nogle patienter ses kun klinisk affektion af et enkelt ekstrapulmonalt organ som fx hjerte eller nyrer.

Almensymptomer:

Feber, generel utilpashed og vægttab ses hos 10-15% af patienterne.

Arthritis/periartitis:

Ses i det initiale akutte forløb og rammer ofte større led ledsaget af hævelse og ømhed. Artralgi ses hos ca 10-15%.

Hud:

Sarkoidose er den hyppigste årsag til erytema nodosum, som skyldes vaskulitis. Erythema nodosum ses hos 5-10%. Granulomatøs hudsarkoidose viser sig som faste, eleverede, blåøde huddelementer som kan sidde overalt på kroppen, ofte på skinnebenet og i hovedet.

Øjne:

Alle dele af øjet kan afficeres, men væsentligst er anterior uveitis (iridocyclitis), der ofte er debut-symptom.

Perifere lymfeknuder:

Forstørrede hos ~13% af patienterne.

Lever:

Hos 50% af patienterne findes der granulomer i en leverbiopsi, men kun 6% har klinisk leveraffektion i form af sarkoid hepatitis med abnorme leverprøver.

Nyrer:

Hyppigst ses nefrocalcinose/urolithiasis pga. hypercalcæmi/hypercalcuri. Enkelte patienter udvikler interstitiel granulomatøs nefritis med fibrose og nyreinsufficiens. Hypercalcæmi ses hos ca 5%.

Hjerte:

Ved autopsi findes granulomer i hjertet hos 30% af patienter med systemisk sarkoidose. Dog har kun 5% klinisk hjertesygdom med bl.a. atrioventrikulært blok eller andre former for arytmier og evt hjertesvigt.

Perifere nervesystem:

Mononeuritis ses hos ~4% af patienterne, ofte som perifer facialisparese. Small fiber neuropathy ses hos mange og kan give perifere smerter og påvirkning af autonome funktioner.

Centralnervesystem:

~1% af patienterne har symptomer fra CNS. Alle dele af meninges og hjernen kan være afficeret.

Fatigue:

Er rapporteret hos over 50% af patienterne. Fatigue korrelerer dårligt med den øvrige sygdomsaktivitet og har ofte negativ indflydelse på livskvaliteten.

1.6 UDREDNING OG PARAKLINISKE FUND

Den objektive undersøgelse omfatter øjenundersøgelse, stetoskopi af hjerte og lunger, ledundersøgelse, hudundersøgelse samt evt. perifere lymfeknuder. Udredningen omfatter røntgen af thorax, evt. HRCT/CT skanning af thorax, lungefunktion med spirometri og diffusionskapacitet (D_LCO), EKG (evt. ekkokardiografi og Holter monitorering ved mistanke om kardial sarkoidose). Fuld hæmatologisk status, biokemiske leverprøver, immunoglobuliner, angiotensin konverterende enzym (s-ACE) = serum peptidyl-dipeptidase A, kreatinin og ioniseret calcium, samt evt. IL-2 receptor, urinstix og døgnurin-calcium.

Røntgen af thorax:

Radiologisk inddeles pulmonal sarkoidose i 5 stadier, som har betydning for aktivitetsvurdering, behandling og prognose.

Stadium 0: Normalt røntgen af thorax

Stadium I: Bilateral forstørrelse af lymfeknuder i lungehilus/mediastinum uden lungeinfiltrater

Stadium II: Forstørrede lymfeknuder i lungehilus/mediastinum med lungeinfiltrater

Stadium III: Lungeinfiltrater uden hilusadenitis og uden tegn til fibrose

Stadium IV: Lungeinfiltrater med fibrose, cystedannelse og skrumpning af overlapperne med optrækning af lungehili.

Lungefunktion:

Oftest er der sammenhæng mellem det radiologiske stadium og lungefunktionen, men hos nogle patienter findes dårlig korrelation mellem radiologi og lungefunktion. D_LCO er den mest følsomme parameter til at vurdere påvirkning af lungefunktionen og er vigtig at have som baseline på diagnostidspunktet. Der kan forekomme normale ventilationsparametre men påvirket diffusion (pga lymfocytær alveolitis). Ofte ses en blanding af ob-

strukturelt og restriktivt mønster, og hos 30% af patienterne findes bronkial hyperreaktivitet ved histaminprovokation. Nogle patienter har også astma bronkiale.

Pulmonal hypertension:

Blandt patienter med mere avanceret sygdom udvikler ~75% pulmonal hypertension, hvilket yderligere forringer deres funktionsniveau. Diagnosen stilles initialt ved ekkokardiografi evt. efterfulgt af højresidig hjertekaterisation med trykmåling i a. pulmonalis.

Biokemiske fund:

De akutte fasereaktanter inklusive CRP kan være forhøjede ved akut debuterende sygdom men er herefter oftest normale. Hvis der er mange granulomer i knoglemarven kan det medføre anæmi, leukopeni og trombopeni.

Leukocytdifferentialtælling viser ofte let lymfopeni, og nogle patienter har let eosinofili. Mange granulomer i leveren kan give påvirkede leverprøver med kolestatisk mønster. Pga. en overproduktion af vitamin D₃ i granulomerne ses hypercalcæmi hos ~5% af patienterne. Både hypercalcæmi og granulomatøs nefritis kan medføre nedsat nyrefunktion og forhøjet P-kreatinin. Mange patienter har let forhøjede immunglobuliner, først og fremmest IgG og IgA.

S-ACE er ofte forhøjet på diagnosetidspunktet, men er ikke velegnet som diagnostisk værktøj, da en forhøjet værdi kan ses ved mange andre tilstande. Ved akut debuterende sarkoidose er S-ACE ofte normal og stiger først nogle uger senere når granulomdannelsen er kommet i gang. Serum IL2-receptor er ofte forhøjet ved sygdommens debut som udtryk for den øgede T-lymfocyt aktivitet.

1.7 DIAGNOSEN

Baseres på kliniske og parakliniske fund forenelige med sarkoidose samt påvisningen af ikke-nekrotiserende epithelioidcellegranulomer i et eller flere organer. Granulomerne er ikke patognomonisk for sarkoidose og det er derfor vigtigt at andre mulige årsager til granulomdannelse kan udelukkes, fx infektioner (mykobakterier, svampe), cancerassocierede granulomer (lungecancer, malignt lymfom), allergisk alveolitis, granulomatose med polyangiitis (Wegeners granulomatose) og mb. Crohn. HRCT-skanning af thorax kan vise karakteristiske forandringer, som støtter diagnosen.

Biopsi bør tages fra det nemmest tilgængelige organ, fx fra et sarkoidt hudelement eller fra en perifer lymfeknude. Det er vigtigt at sende materiale til undersøgelse for mykobakterier.

Diagnosen stilles ofte ved bronkoskopi med bronkoalveolær lavage (BAL), bronkiale mukosabiopsier og evt. transbronkiale lungebiopsier (TBB). Differentialtælling af cellerne i BAL væsken viser ofte lymfocytose, dvs. >15% lymfocytter. En BAL med lymfocytose og høj lymfocyt CD4+/CD8+ ratio (>3,5) vil yderligere støtte diagnosen sarkoidose. TBB erstattes i stigende grad af biopsi fra mediastinale lymfeknuder ved transbronkial finnålsaspi-

ration vejledt af endobronkial ultralyd (EBUS-FNA) eller øsofageal ultralyd (EUS); metoden har en høj træfsikkerhed og sensitivitet. Mediastinoskopi bør forbeholdes patienter hvor ovenstående undersøgelser ikke er diagnostiske og/eller med stærk mistanke om malignt lymfom eller lungecancer.

1.8 VURDERING AF SYGDOMSAKTIVITET

Sygdomsaktiviteten vurderes bedst ved at sammenholde patientens symptomer med lungefunktionsundersøgelse og billeddiagnostiske undersøgelser.

Tiltagende dyspnø, hoste og træthed, progredierende infiltrater på røntgen af thorax, faldende lungefunktion (FVC, D_LCO og hos ca. 50% af patienter FEV1) eller andre organspecifikke symptomer viser at sygdommen er aktiv. Biokemisk tyder forhøjede P-IgG/P-IgA, forhøjede leverprøver, hypercalcæmi, forhøjet P-kreatinin m.m. ligeledes på aktivitet.

S-ACE er en makrofagmarkør, der afspejler den aktive granulommasse og s-IL2-receptor afspejler lymfocytaktiviteten. Begge har en begrænset værdi ved monitorering af sarkoidose aktivitet, men kan have en plads hos enkelte patienter.

Der findes ikke et validt HRCT scoringssystem til vurdering af sværhedsgraden af sarkoidose, men fund af noduli, matglastegning og konsolidering korrelerer til histologisk aktiv granulomatøs inflammation, og kan anvendes til at understøtte vurderingen af sygdomsaktivitet.

Hos patienter med langvarig kronisk sygdom kan det være vanskeligt at vurdere aktiviteten, særlig under behandling. Her kan F¹⁸-fluordesoxyglukose-positronemissionstomografi (FDG-PET) være til hjælp, idet aktive granulomer har øget FDG optagelse. Ved CNS- og kardial sarkoidose anvendes magnetresonans (MR)-skanning med kontrastforstærkning til at påvise aktive granulomer.

1.9 BEHANDLING

Generelt bør behandling initieres for at forhindre organskade, lindre symptomer og bedre livskvalitet.

Størstedelen af patienterne, ca. 80 % behøver ingen behandling og kommer sig spontant indenfor nogle år. Indikationer for behandling er udtalte symptomer og/eller progredierende affektion af en eller flere organfunktioner, herunder hyperkalkæmi samt affektion af specielle organer som øjne, hjerte, lever, nyrer og nervesystem.

1. Linie behandling - Prednisolon:

Steroid har en bred antiinflammatorisk virkning og dæmper granulomdannelsen. De fleste sarkoidose centre bruger langtidsbehandling med prednisolon til kronisk aktiv sarkoidose. Startdosis 20-40 mg prednisolon dagligt (0,5 mg/kg legemsvægt/dag) i 4-8 uger. Højere dosis kan være nødvendig ved nogle tilfælde af hjerte-, nyre-, CNS- og øjensarkoidose. Herefter evalueres behandlingseffekten og ved tilfredsstillende respons startes aftrapning, hvor dosis reduceres

med 25-50 % hver 4-8 uge til vedligeholdelse dosis på 5-15 mg/dag. Varighed i alt 6-18 mdr. Ved langvarig prednisolon behandling bør vedligeholdelsesdosis højst være 10 mg/dag.

Kalk og D-vitamin: Kun 5-10 % af sarkoidose patienterne har hyperkalkæmi. Der kan gives kalk og D-vitamin tilskud under prednisolonbehandling hos patienter uden tegn til hyperkalkæmi under monitorering af kalkindhold i blod (ion-calcium) og evt. urin.

Forbedring af livskvalitet:

Livskvaliteten kan være påvirket af træthed, muskel/ledsmerter, hudforandringer m.m. som ikke afspejler organskade. Behandling med lavere dosis steroid (10-15 mg med nedtrapning) kan overvejes individuelt afhængigt af den enkelte patients ønsker og værdier.

Inhalationssteroid:

Har ingen dokumenteret effekt på sygdomsforløbet og kan ikke erstatte systemisk steroid. Bronkial hyperreaktivitet ses hos 30% af patienterne, kan vise sig ved irritativ hoste og astma bronkiale med svingninger i lungefunktionen og positiv reversibilitetstest efter inhalation af β_2 -agonist. Disse patienter kan behandles med inhalationssteroid i høj dosis evt. i kombination med langtidsvirkende β_2 -agonist

2. Linie behandling - Methotrexat:

Indikationer:

- Steroid refraktær sygdom
- Ved uacceptable steroid-inducerede bivirkninger
- Steroidbesparende agens ved vedvarende behov for prednisolon >10 mg
- 1. linie behandling i kombination med steroid ved nogle tilfælde af øjen- neuro- og kardiell sarkoidose.

Methotrexat har steroidbesparende effekt ved sarkoidose. Maksimal virkning ses efter 6 måneders behandling. Startdosis er 5 mg/uge som efter 1 uge kan øges til 10 mg og en uge efter til 15 mg/uge. Behandlingen suppleres med folinsyre 5-10 mg/uge på en anden ugedag end methotrexat. Før og under behandlingen behandles måles: Hb, L+D, trombocytter, væsketal, levertal og kreatinin (kreatinin clearance ved forhøjet P-kreatinin). Blodprøver kontrolleres tæt ved behandlingsstart og med længere intervaller senere (f.eks. ugentligt i den 1. måned og herefter 1 gang hver 2.-3. måned).

Ved gastrointestinale bivirkninger og stomatitis kan dosis forsøges splittet op i to doser (tages inden for 12 timer) eller skift til SC/IM indgift.

Pause MTX: Knoglemarvshæmning eller betydelig leverpåvirkning (ALAT stigning med en faktor > x 2-3). Kan forsøges genoptaget i halv dosis (7,5 mg om ugen).

Seponering: Svær infektion, nyrefunktionspåvirkning, interstitiel pneumonitis samt ved vedvarende lever- eller knoglemarvspåvirkning

Behandlingsvigt/ bivirkninger overvej skift til:

Azathioprin alternativt mycophenolat mofetil eller leflunomid.

Hydroxychloroquin: Anvendes hovedsageligt som 2. linie behandling af hud- og nyresarkoidose. Dosis er 200-400 mg/ dag. Pga. risikoen for retinopati skal der udføres øjenundersøgelse før behandling og herefter hver 12. måned.

Cyclophosphamid: Anvendes ved CNS sarkoidose og kardiell sarkoidose hvis der er utilstrækkeligt respons på steroid og methotrexat/azathioprin. Dosis er 600 mg/m² iv. hver 4. uge.

3. Linie behandling - Anti-TNF- α behandling:

Biologiske lægemidler er introduceret i behandlingen af sarkoidose som tillæg til 2. linie behandling med eller uden prednisolon. De bør forbeholdes patienter med refraktær sygdom overfor konventionel behandling. Der findes flere forskellige TNF-alfa inhibitorer, men ikke alle har effekt ved sarkoidose. Det mest gennemprøvede er infliximab, et humaniseret monoklonalt antistof, der inaktiverer TNF- α . Dosis er 3-5 mg/kg legemsvægt intravenøst 4 gange med 2 ugers interval og herefter hver 8. uge afhængig af terapeutisk effekt. Adalimumab gives som subkutan injektion 40-60 mg hver anden uge. Der bør samtidig gives methotrexat mindst 10 mg/uge, bl.a. for at hindre, at patienten danner antistoffer mod infliximab/adalimumab.

Behandling med TNF- α blokker er en specialopgave. Der er øget risiko for infektioner, herunder mykobakterier. Før behandling tages T-spot/quantiferon og hepatitis screening.

Lungetransplantation - Skal overvejes ved svær fibrotisk pulmonal sarkoidose hvor chancen for at leve mere end 2 år estimeres til at være under 50% og:

Fald i FVC på >10 % over 6 måneder
DLCO < 40 %
Iltbehandling (også funktionsilt)
Pulmonal hypertension

Pulmonal Hypertension:

Der er ikke evidens for specifik behandling af pulmonal hypertension ved sarkoidose. Eksperimentel behandling med en vasodilator kan hos enkelte patienter være en mulighed.

1.10 GRAVIDITET

Let til moderat sygdom er ingen kontraindikation mod graviditet. Der bør holdes pause med immunmodulerende behandling før konception og under amning af hensyn til fosteret/barnet. Der

er ingen risiko for at overføre sygdommen til barnet og ingen øget risiko for misdannelser. Hos de fleste patienter medfører graviditet en bedring i symptomerne og steroiddosis kan ofte reduceres. Der er i et studie påvist øget risiko for eklampsi, præeklampsi, dyb vene trombose, lungeemboli, sectio og for tidlig fødsel hos kvinder med sarkoidose. Hos nogle ses en opblussen af sygdommen 3-6 måneder efter fødslen.

1.11 FORLØB OG PROGNOSE

Prognosen for sarkoidose er generelt god. Op til 80% remitterer inden for 2-5 år og får aldrig nogen behandling. Mortaliteten pga sarkoidose er ca. 5%, dette primært som følge af komplicerende lungefibrosering, hjertesarkoidose eller neurosarkoidose.

Ca. 5% af sarkoidose patienterne der remitterer får let/moderat permanent organskade. Hos ~15-20% forløber sygdommen kronisk aktivt med progredierende organskade.

God prognose ved sarkoidose:

Alder \leq 40 år

Akut/subakut debut

Feber, arthritis, erytema nodosum

Rtg.thorax stadium I, (II)

Regression af lungeinfiltrater indenfor 1-3 år.

Mindre god prognose med kronisk forløb:

Alder $>$ 40 år

Snigende debut

Ekstrapulmonal sygdom

Rtg.thorax stadium (II), III, IV

Lungeinfiltrater stationære eller progredierende indenfor 2-3 år.

1.12 KONTROL

Der er ingen evidens for at tæt kontrol ændrer på prognosen for patienter med sarkoidose.

Der er dog bred enighed om, at patienter bør følges minimum 2 år efter remission og gerne 3 år.

Efter at diagnosen er stillet, kontrolleres patienten ambulant afhængigt af organinvolvering og behov for hurtig opstart af behandling (se behandlingsafsnit).

-Ved patienter uden behov for hurtig iværksættelse af behandling vurderes patienten efter ca. 3-6 måneder med henblik på aktivitet.

-Ved remission (aftagende forandringer på rtg thorax), normale blodprøver (S-ACE, kreatinin, calcium og evt S-IL2-receptor) og normal udvidet lungefunktion kan pt. følges mere løst, dog med rtg thorax og udvidet lungefunktion i min. 2 år.

-Ved fortsat paraklinisk tegn på aktivitet, men normal udvidet lungefunktion kan pt. følges med intervaller på ca. 3-6 mdr.

-Ved sygdomsaktivitet og faldende udvidet lungefunktion bør pt. følges tæt f.eks. hver 3. måned. Patienter der kræver behandling bør ligeledes følges min. hver 3. måned.

Ved stabil ikke-behandlingskrævende sygdom bør patienterne følges med rtg. thorax og udvidet lun-

gefunktion min. hver 6-12. måned.
Supplerende blodprøver vurderes undervejs.

1.13 PATIENTINFORMATION

Ikke to sarkoidose patienter har helt samme symptomer og sygdom, hvorfor det kan være vanskeligt at give patienterne en fyldestgørende forklaring om deres komplicerede sygdom. På Danmarks Lungeforenings internetside (www.lunge.dk) kan man hente informationsbrochurer om sarkoidose og link til det danske Sarkoidosenetværk (www.sarkoidosenet.dk).

Litteratur

Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the ATS/ERS/WASOG. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736-55.

Sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine* 2015;36:549-767.

Drent M, Costabel U. Sarcoidosis. *European Respiratory Monograph* 2005.

Byg KE, Milman N, Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980-1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:46-52.

Milman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. *Epidemiology and clinical picture. Sarcoidosis* 1990;7:50-57.

Milman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. II. Course and prognosis: *Sarcoidosis* 1990;7:113-8.

Celeda LJ, Hawkins C, Drake WP. The Etiologic role of infectious antigens in sarcoidosis pathogenesis. *Clin Chest Med* 2015;36:561-568.

Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 183. pp 573-581, 2011.

Von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A et al. Endosonography vs Conventional Bronchoscopy for the Diagnosis of Sarcoidosis The GRANULOMA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2013;309(23):2457-2464.

Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357:2153-65.

Keijsers RG, Verzijlbergen EJ, van den Bosch JM et al. 18F-FDG PET as a predictor of pulmonary function in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011;28(2):123-9.

Zhou Y, Lower EE, Li H et al. Clinical management of pulmonary sarcoidosis, *Expert Review of Respiratory Medicine* 2016;10:5,577-591.

Cremers JP, Drent M, Bast A et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med.* 2013 Sep;19(5):545-61.

Pilar Brito-Zerón, Roberto Pérez-Alvarez, Lucio Pallarés et al. Sarcoidosis: an update on current pharmacotherapy options and future directions. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* Published online: 24 Nov 2016.

Kamphuis LS, Bonte-Mineur F, van Laar JA et al. Calcium and vitamin D in sarcoidosis: is supplementation safe? *J Bone Miner Res.* 2014(Nov);29(11):2498-503.

Valeyre D, Prasse A, Nunes H et al. Sarcoidosis. *Lancet* 2014;383,Issue 9923,1155-1167.

Vicky Hadid, Valerie Patenaude, Lisa Oddy L et al. Sarcoidosis and pregnancy: obstetrical and neonatal outcomes in a population-based cohort of 7 million births. *J Perinat Med* 2015;43(2): 201-207.

Milman N, Burton CM, Carlsen J et al. Pulmonary hypertension in end-stage pulmonary sarcoidosis: therapeutic effect of sildenafil? *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2008;27:329-34.

Baughman RP, Engel PJ, Nathan S. Pulmonary hypertension in Sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2015;36:703-714.