

NÖROSARKOİDOZ

NEUROSARCOIDOSIS

Bülent AKKURT¹(0000-0001-6500-326X), **Coşkun DOĞAN**²(0000-0002-6948-5187),
Kayhan BAŞAK³(0000-0003-1960-8924), **Sevda Şener CÖMERT**²(0000-0002-3334-688X)

¹SBÜ Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İş ve Meslek Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar EAH, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar EAH, Patoloji ABD, İstanbul, Türkiye

Anahtar sözcükler: Nörosarkoidoz, sarkoidoz, EBUS

Keywords: Neurosarcoidosis, sarcoidosis, EBUS

Geliş tarihi: 24 / 08 / 2019

Kabul tarihi: 22 / 11 / 2019

ÖZ

Sarkoidoz nedeni bilinmeyen, sistemik, granülatöz bir hastalık olup en sık tutulan yapılar toraks içi lenf nodları ve akciğerlerdir. Nörosarkoidoz ise sarkoidozun ciddi fakat nadir görülen bir formudur. Sarkoidozda klinik olarak saptanabilen sinir sistemi tutulumu %10'un altındadır. Nörosarkoidozun sık görülen formları kraniyal sinir tutulumu, özellikle fasyal paralizi, hipotalamik ve hipopitüiter lezyonlardır. Klinik tabloda kraniyal sinir paralizisi, baş ağrısı, ataksi, bilişsel işlevlerde bozukluk, kuvvet kaybı ve konvülsiyonlar görülebilir. Erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır. Kraniyal ve göz tutulumu ile seyreden nörosarkoidoz olgusunu nadir görüldüğü için tanı ve tedaviye dikkat çekmek için sunduk.

ABSTRACT

Sarcoidosis is a systemic, granulomatous disease of unknown origin and the most common structures are intrathoracic lymph nodes and lungs. Neurosarcoidosis is a serious but rare form of sarcoidosis. Clinically detectable nervous system involvement in sarcoidosis is less than 10%. Common forms of neurosarcoidosis are cranial nerve involvement, especially facial paralysis, hypothalamic and hypopituitary lesions. Cranial nerve paralysis, headache, ataxia, impairment of cognitive functions, loss of strength and convulsions may be seen in the clinical state. Early diagnosis and treatment is life-saving. We present a case of neurosarcoidosis presenting with cranial and ocular involvement in order to draw attention to diagnosis and treatment because it is rare.

GİRİŞ

Sarkoidoz başta akciğerler olmak üzere tüm organları tutabilen, etiyojisi kesin olarak bilinmeyen, tutulan organda non-kazeifiye granülom infiltrasyonu görülen, sistemik granülatöz bir hastalıktır (1).

Granülomlar akciğerler, gözler, cilt, lenf nodları, karaciğer, dalak, kalp, kaslar, kemikler ve santral sinir sisteminde gelişebilir. Rahatsız edici semptomlar, solunum fonksiyon testlerinde kötüleşme (zorlu vital kapasitede (FVC) %15 veya karbonmonoksit difüzyon (DLCO) testinde %20'den fazla azalma), progresif radyolojik

NÖROSARKOİDOZ

değişiklikler veya pulmoner hipertansiyon bulgularında ilerleme tedavi endikasyonudur. Göz tutulumu, nörolojik tutulum, miyokardiyal tutulum, renal tutulumda ve hiperkalsemi durumunda tedavi endikasyonu vardır (2-3). Nörosarkoidoz; sarkoidozun ciddi bir organ /sistem tutulumu olduğu için tanısı ve tedavisi önemlidir.

Klinik olarak saptanabilen sinir sistemi tutulumu %10'un altındadır. Nörosarkoidozun sık görülen formları kraniyal sinir tutulumu, özellikle fasiyal paralizisi, hipotalamik ve hipopitüiter lezyonlardır. Periferik sinir ve leptomeningeal bölge hastalığın tutabileceği diğer alanlardır. Klinik tabloda kraniyal sinir paralizisi, baş ağrısı, ataksi, bilişsel işlevlerde bozukluk, kuvvet kaybı ve konvülsiyonlar görülebilir. Tanıda beyin omurilik sıvısında (BOS) anjiyotensin converting enzim (ACE) düzeyi ve kraniyal MR yardımcıdır (4). Göz tutulumunun sıklığı %10-80 arasında bildirilmektedir. Gözün her tabakası tutulabilirse de en sık üveit görülür.

Bu yazıda erken tanı ve tedavinin önemine dikkat çekmek için endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) ile tanı konan, kraniyal ve göz tutulumu ile seyreden nadir görülen bir nörosarkoidoz olgusu sunulmuştur. Bu makale sarkoidozun nörolojik tutulumunda erken tanı ve tedaviye dikkat çekmek için yazılmıştır. Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

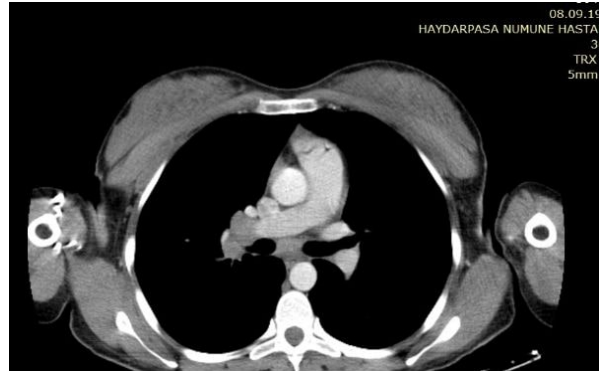
OLGU

İki aydır eklem ağrıları, gece terlemesi, halsizlik, ateş, baş ağrısı ve ara ara denge kaybı, şikayetleri olan 25 yaşındaki kadın hasta dış merkezde çekilen akciğer grafisinde sağ hiler lenfadenopati (LAP) şüphesi ile kliniğimize yönlendirilmişti (Resim 1). Solunum sistemi ve diğer sistem fizik muayeneleri doğaldı. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Sigara öyküsü olmayan olgunun vital bulguları stabildi (ateş: 36.4°C, kalp tepe atımı 80/dk, tansiyon arteriyel 110/70 mmHg, oda havasında oksijen saturasyonu %98). Çekilen toraks bilgisayarlı tomografide (BT) hiler ve medi-

astinel LAP'lar tespit edildi, akciğer parankim yapısı doğaldı (Resim 2). Laboratuvar incelemelerinde; beyaz küre sayısı (WBC): 11.520x10³/µL, hemoglobin (Hb): 12.3 gr/dL, hematokrit (Htc): %36.2, sedimantasyon: 14mm/h, C-reaktif protein(CRP):4mg/L Üre:26mg/dl, Kreatinin:0.9 mg/dl alanin aminotransferaz (ALT):20 U/L aspartat aminotransferaz (AST):29 U/L, laktat dehidrogenaz (LDH):138 U/L, sodyum (Na):135 mEq/L, potasyum (K):4.14mEq/L, kalsiyum (Ca):9.2mEq/dl, klor (Cl):101mEq/L olup anormal bulgu saptanmadı.



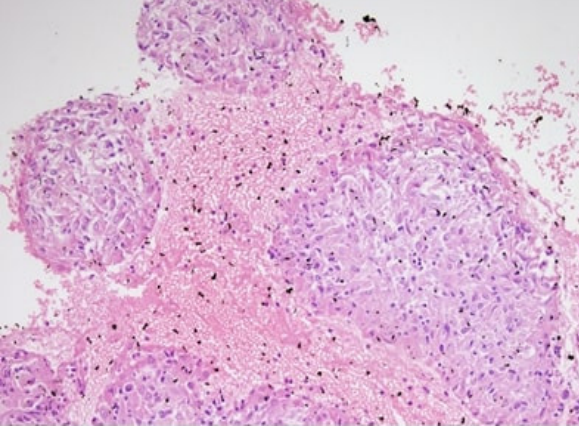
Resim 1. PAAG'de hiler ve mediastinel LAP



Resim 2. Toraks BT'de hiler ve mediastinel LAP

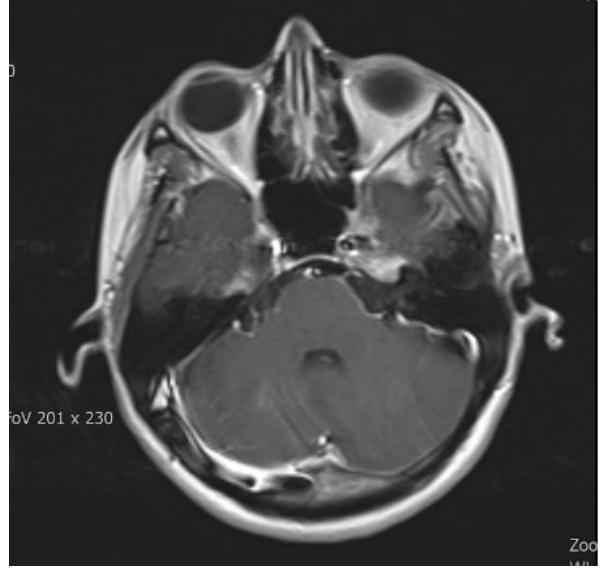
Toraks BT'de tespit edilen LAP'lar için olguya EBUS yapıldı. Yapılan EBUS'ta sağ interlober ve subkarinal lenf nodu istasyonlarından transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) yapıldı. Histopatolojik inceleme sonucu nonkazeifiye

granülom yapıları ön planda sarkoidoz olmak üzere granülomatöz hastalıkları düşündürmüştür şeklinde raporlandı (Resim 3). Sarkoidoz açısından ileri tetkikleri planlanan olgunun PPD'si 0 milimetre olarak ölçüldü, 24 saatlik idrarda kalsiyum değeri 160 mg/gün, serum ACE düzeyi 67 mg/dl idi (erişkin için normal değeri ACE<40 mg/dl). Solunum fonksiyon test (SFT) ve karbonmonoksit difüzyon (DLCO) testinde FEV1/FVC:%83, FEV1:3.22 litre %96, FVC:3.86 litre %100, DLCO:6.34 lt %66, DLCO/VA:%90 olarak ölçüldü.

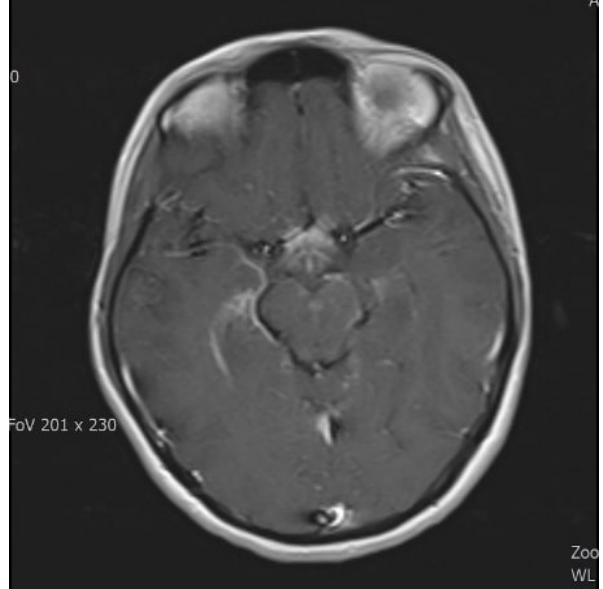


Resim 3. Hücre bloğunda geniş eozinofilik sitoplazmalı epiteloid histiyositlerden oluşan, nekroz içermeyen granülom yapıları (H&E, orjinal büyütme x200)

Sarkoidoz göz tutulumu açısından değerlendirilen olguda göz tutulumu düşündürür posterior üveit ve bilateral papil ödemi bulgusu saptandı. Baş ağrısı ve denge kaybı nedeni ile nöroloji tarafından da eş zamanlı değerlendirilen olgunun kranial MR'ı pons-serebellum bileşkesinde ve leptomeninklerde tutulumla ek olarak yaygın nodüler kontrastlanma saptandı (Resim 4,5). Hasta nöroloji kliniğince de nörosarkoidoz olarak değerlendirildi. Yapılan EMG'de patolojik bir bulgu saptanmayan olguya hem göz tutulumu hem de nörosarkoidoz tanısı almasından dolayı sistemik steroid (önce pulse steroid -3 gün süre ile 750 mg/gün- sonrasında 64 mg/gün idame dozu ile metilprednizolon) tedavisi başlanarak takibe alındı.



Resim 4. Pons-serebellum bileşkesinde tutulum



Resim 5. Leptomeningeal tutulum

TARTIŞMA

Sistemik bir granülomatöz hastalık olmasına karşın çoğunlukla akciğeri tutan sarkoidozun nörolojik tutulumu oldukça nadirdir. Yapılan çalışmalarda semptomatik nörolojik tutulumu %5-10 arasında bildirilmektedir. Nadir görülmesine rağmen nörolojik tutulumun sarkoidozda önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olduğu bilinmektedir (5,6).

Sarkoidozun 20-40 yaşları arasında ve kadınlarda erkeklere oranla görülme sıklığı fazladır. Klinik bulgular çoğunlukla spesifik değildir ve olguların üçte biri solunum sistemine ait semptomlar ile başvurur. Sık görülen solunumsal semptomlar öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısıdır. Sık görülen akciğer dışı ve sistemik semptomlar ise güçsüzlük, yorgunluk, egzersiz toleransında bozulma, ateş ve kilo kaybıdır (7). Konvansiyonel görüntülemelerde sıklıkla bilateral hiler LAP görülen sarkoidozda asimetric hiler LAP daha nadir görülür ve asimetric hiler LAP görülen olgularda sarkoidoz tanısı için histopatolojik verifikasyon genellikle şarttır (8). Akciğer parankim tutulumu olan olguların SFT'lerinde genellikle restriktif fonksiyon bozukluğu görülür. Vital kapasite ve DLCO azalır. Parankimal tutulum olmayan olgularda SFT-DLCO ölçümünde tanısız patern yoktur (9). Sarkoidoz tanısında laboratuvar bulguları spesifik değildir. Serum ACE düzeyi tanıya gitmede yardımcıdır ancak diğer granülomatöz hastalıklarda da yüksek görülebilir ve bu nedenle spesifik değildir (10). Sarkoidozlu hastaların bir kısmında D vitamini karşı artmış hassasiyetten dolayı hiperkalsemi veya hiperkalsiüri saptanmaktadır (11). Bizim olgumuzda literatür ile uyumlu olarak kadın cinsiyette olup, 25 yaşında idi. Daha baskın olarak akciğer dışı semptomlar ile başvurmuştu. Hemogram ve diğer biyokimyasal parametrelerinde anormallik tespit edilmedi. Serum ACE düzeyi normal, hiperkalsiüri yoktu. Literatürde çoğunlukla bilateral hiler LAP olmasına karşın olgumuzda baskın radyolojik bulgu sağ hiler LAP'tı.

Sarkoidoz hastalarının yaklaşık %40-50'sinde göz tutulumu "oküler sarkoidoz" görülür. Sarkoidozda hastaların ilk belirtileri göz tutulumuna bağlı gelişebilir ve erken tedavi edilemezse ciddi görme kayıplarına neden olabilir. İlk belirti olarak üveit ile gelen hastaların oranı %30 olarak bildirilmektedir. Oküler tutulum en sık 20-30 ve 50-60 yaşlarında görülür. Sarkoidoz hastalarında en sık göz tutulumu üveit (%30-70) ve ikinci olarak da konjunktival nodüldür(12).

Hastaların %5-10'unda santral sinir sistemi (SSS) tutulumu mevcuttur (5,6). En sık leptomeningeal tabakalar, bazal sistemalar, hipotalamus, optik kiazma ve infundibular bölge tutulur (13). Bizim olgumuzda da göz ve akciğer tutulumu ile birlikte SSS tutulumu mevcuttu. Klinik olarak SSS tutulumu varlığında %24 oranında meningeal tutulum görüldüğü bildirilmiştir (14). Meningeal tabakaların, özellikle de dura tabakasının tutulumuna bağlı olarak hastalarda kronik baş ağrısı, nöbetler veya fokal nörolojik bulgular görülebilir (15). Olgumuzun da başvuru şikâyetleri arasında baş ağrısı ve denge kaybı mevcuttu.

Nörosarkoidozun mortalite oranları hastanın kliniği ile korele olarak değişmektedir ancak hastalığın kronikleşmesi halinde mortalite belirgin olarak artar. Tedavide temel ilaç kortikosteroidlerdir. Tedavi en az 6 ay, ortalama 3-5 yıl sürdürülmelidir. Üçte bir olguda tedavinin kesilmesinden aylar-yıllar sonra nüks görülür. Prognozu belirlemede klinik önemlidir.

Sharma ve ark.serilerinde nörosarkoidozun mortalitesini %18 olarak bildirmişlerdir (16). Bu çalışmada hastaların çoğuna (25 hasta-%68) steroid tedavisi başlanmakla birlikte 12 (%32) hastaya tedavide klorokin veya hidroklorokin verilmiştir. Bu hastalara klorokin türevi tedavi verilmesinin sebebi ise hastalarda deri lezyonları ve hiperkalseminin mevcut olması olarak bildirilmiştir.

Bakar ve ark. sunduğu bir olgu sunumunda nörosarkoidoz ele alınmış ve tedavide pulse steroid tedavisi verilmiştir (17). Nörosarkoidozda hastaların steroid tedavisini tolere edememesi durumunda alternatif olarak siklosporin kullanılması düşünülebilir. Siklosporin dışında, metotreksat, azotiopirin, siklofosamid, infliximab ve klorambusil gibi immünsüpresifler de tedavide düşünülebilecek ajanlardır (18).

Pereira ve arkadaşlarının yaptığı 3 vakalık olgu sunumunda da tedavide infliximab verilmiş ve faydalı bulunmuştur. Bu çalışma hasta dosyalarından geriye dönük olarak yapılmış ve tedaviye dirençli olup infliximab başlanan hastaları ele almıştır. Hastalara tanı konul-

duktan sonra bir vakaya kortikosteroid tedavisi, diğer iki vakaya ise kortikosteroid tedavisine ek olarak sitotoksik ajanlar da verilmiş olup hastalığın her üç vakada da progrese olduğu görüldükten sonra infliksimab tedavisi başlanmıştır. İnfliksimab ilk etapta 2-4 haftada bir ve 5 mg/kg dozunda 8 hafta verilmiş, daha sonra idame tedavide 8 haftada bir 3-5 mg/kg dozunda 6-16 ay süresince tedavi sürdürülmüştür. Her üç vakada da klinik ve radyolojik iyileşme görülmüş olup; bu çalışmanın sarkoidozun TNF- α artışı ile giden Tip-1 T hücre aracılı bir hastalık olduğunu belirten hipotezi desteklediği belirtilmiştir (19).

Cerrahi tedavi progresif hidrosefali, hızlı progrese olan kitle lezyonu veya intrakraniyal basınç artışına neden olan lezyonlarda endikedir (20). Steroid tedavisine yanıtız ve kliniğin progresyon gösterdiği bazı hastalarda ise düşük dozda beyin radyoterapi denenmiş ve başarılı olunmuştur (21). Olgumuzda nörosarkoidoz tanısı konulduktan sonra 3 gün süre ile pulse steroid tedavisi (750 mg/gün metilprednizolon) intravenöz şekilde başlandı.

Daha sonrasında oral 64 mg metilprednizolon idame tedavisine geçilerek (beraberinde günlük 40mg pantoprazol ile birlikte) hasta taburcu edildi. Hastada latent tüberküloz düşünülmeyi için tüberküloz profilaksi tedavisi eklenmedi. Yakınmasız olarak ayaktan takibine devam edilmektedir. Hastaya taburculuğundan 1 ay sonra göz tutulumu nedeni ile tedavisine metotreksat 15 mg/hafta eklendi. Hastanın klinik durumuna göre steroid dozu 15-30 günde bir 8 mg/gün azaltılacak şekilde planlandı. Halen takiplerine devam etmektedir.

Bu makale çoğunlukla akciğer tutulumu ile seyreden ve yine büyük çoğunlukla tedavi almadan takip edilen sarkoidoz olgularının bütüncül olarak görülmesi, diğer sistem ve organ tutulumları açısından da mutlaka ayırıcı tanıda değerlendirilmesi gerektiğine dikkat çekmek için sunulmuştur. Olgumuzun ateş halsizlik gibi konstitüsyonel semptomların yanı sıra nörolojik semptomları da barındıran bir hasta olması ve bu zeminde nörosarkoidoz hastalığının tanı ve tedavi aşamalarının tekrar gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Lacomis D. Neurosarcoidosis. *Curr Neuropharmacol* 2011;9(3):429-36.
2. Baughman RP, Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3: 813.
3. Talmadge EK, Kevin RF, Helen H. Treatment of pulmonary sarcoidosis with glucocorticoids. <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-pulmonary-sarcoidosis-with-glucocorticoids>.
4. Halaç G, Zengin Z, Er H, Sezer GM. [Neurosarcoidosis]. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2013; 8(2):53-7.
5. Pickuth D, Spielmann DR, Heywang-Köbrunner SH. Role of radiology in the diagnosis of neurosarcoidosis. *Eur Radiol* 2000;10:941-4.
6. Seltzer S, Mark AS, Atlas SW. CNS sarcoidosis: evaluation with contrast-enhanced MR imaging. *Am J Neuroradiol* 1991;12: 1227-33.
7. Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. *Chest* 2007; 132:207-13.
8. Costabel U, Ohshimo S, Guzman J. Diagnosis of sarcoidosis. *Curr. Op. in Pulm. Med.* 2008;14:455-61.
9. Erdoğan, Y. (n.d.). Sarkoidoz güncel tanı ve tedavi yaklaşımları-Pulmoner sarkoidoz-Tanı yöntemleri. Erişim <http://sarkoidoz.respircase.com/tani-yontemleri/>.
10. Baudin B, Beneteau-Burnat B, Vaubourdolle M. Angiotensin I- converting enzyme in cerebrospinal fluid and neurosarcoidosis. *Ann. Biol. Clin.* 2005; 63: 475-480.
11. Maeda K, Kita Y, Uehara S, et al. A case of isolated CNS sarcoidosis with diffuse confluent high intensity lesions at bilateral deep white matter. *No To Shinkei* 2006; 58: 605-610.
12. Jabs DA, Johns CJ. Ocular involvement in chronic sarcoidosis. *Am J Ophthalmol* 1986;102:297-301.

13. Athyal RP, Singh S. Sellar and parasellar neurosarcoidosis: magnetic resonance imaging features. *Indian J Radiol Imaging* 2002; 12: 487-489.
14. Victor, M, Ropper, A. H, & Adams, R. D. (2001). Adams and Victor's principles of neurology.
15. Zouaoui A, Maillard JC, Dormont D, Chiras J, Marsault C. MRI in neurosarcoidosis. *J Neuroradiol* 1992; 19: 271-284.
16. Sharma OP. Neurosarcoidosis: a personal perspective based on the study of 37 patients. *Chest* 1997; 112: 220-228.
17. Bakar, E. E, Selçuki D. Nörosarkoidoz: hipofizer-hipotalamik tutulumlu bir olgu sunumu.
18. Ferriby D, de Seze J, Stojkovic T, et al. Clinical manifestations and therapeutic approach in neurosarcoidosis. *Rev Neurol* 2000; 156: 965-975.
19. Pereira J, Anderson NE, McAuley D, Bergin P, Kilfoyle D, Fink J (2011) Medically refractory neurosarcoidosis treated with infliximab. *Intern Med. J* 41:354–357
20. Şen E, Kumbasar Ö. Ö, Poyraz B, Aydın N, Alper D. Nörosarkoidoz-Bir Olgu Nedeniyle.
21. Scott T. Neurosarcoidosis: Progress and clinical aspects. *Neurology* 1993; 43: 8-12.

Yazışma Adresi:

Dr. Bülent AKKURT
SBÜ Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İş ve Meslek Hastalıkları Kliniği, Ankara
e-mail: bulentakkurt@hotmail.com.tr
