

Üç Sarkoidozlu Olguda Serebral Tutulum

Sevtap SİPAHİ, M. BİLİR, H. YANADAĞ, T. ÇAĞATAY, S. DEMİRCİ, T. KARAYEL

ÖZET

Sarkoidozlu olgularda nörolojik sistem tutulumu % 1 ile % 5 arasında olarak bildirilmiştir. Sarkoidoz hastalığında hem santral hem periferik sinir sistemi tutulabilir. Bu yazıda değişik evrelerde akciğer tutulumu gösteren iki fasial paralizili olgu ile bir diabetes insipitulu olgu nedeniyle sarkoidoz hastalığında serebral tutulumun özellikleri, seyri ve tedaviye yanıtı incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Serebral sarkoidoz

Düşünen Adam; 1998, 11 (2): 59-63

SUMMARY

The nervous system is affected in 1-5 % of patients with sarcoidosis. Neurologic findings reflect involvement of any part of the nervous system both central and peripheral. In this study aspects of serebral involvement in patients with sarcoidosis including general features, natural history and response to therapy are evaluated in the vicinity of two patients with pulmonary involvement at various stages and facial nerve palsy and one patient with diabetes insipidus.

Key words: Cerebral sarcoidosis

GİRİŞ

Santral sinir sistemi sarkoidozu iki başlık altında toplanabilir. Birincisi nöropatiler, ikincisi santral sinir sisteminin infiltrasyonudur. hem kranial, hem periferik sinirler etkilenebilir. Bu değişiklikler granulomatöz veya nongranulomatöz olabilir. Santral sinir sisteminde daha çok meninkslerin granulomatöz infiltrasyonu ve beyinde diffüz ve fokal grunolamatisis daha nadir olarak da m.spinalis etkilenmesi görülür.

Değişik tutulum patternleri görülür, örneğin fasial tutulum ve uveo-parotid sendrom içinde kranial sinir tutulumları, beyin kökünde meninkslerin granulomatöz infiltrasyonları ve hipotalamustaki tutulumla bağlı olarak çeşitli nöroendokrin ve vizuel bozukluklar meydana gelir. Tanıdaki güçlük, görülen de-

ğişik klinik tabloların sarkoidoz miyopatisine mi veya kortikosteroid tedavinin nöropsikiyatrik etkilerine mi veya hiperkalsemiye mi bağlı olduğu konusundadır.

Olgu 1: Bel ağrısı, karın ağrısı şikayetleriyle kliniğimize başvuran hasta, 2 aydır belden karına yayılan ağrı tanımlıyordu. Ayrı yayılımı kuşak tarzındaydı. Fizik muayenesinde arteriyel tansiyon 140/90 mmHg, nabız 82/dk/ritmikti. Solunum sayısı dakikada 22 idi. Baş-boyun muayenesinde multinodüler guatr mevcuttu. Lenfaadenopatisi yoktu.

Fizik muayenesinde başka bir özellik yoktu. EKG' sinde sinüs ritmi mevcuttu. V1, V2, V3'de T negatifliği mevcuttu. PPD'si negatifti. Biyokimyasında glukoz; 231 mg/dl idi, diğer biyokimya değerleri normal sınırlar arasında idi. Hct % 35 idi. Lökosit

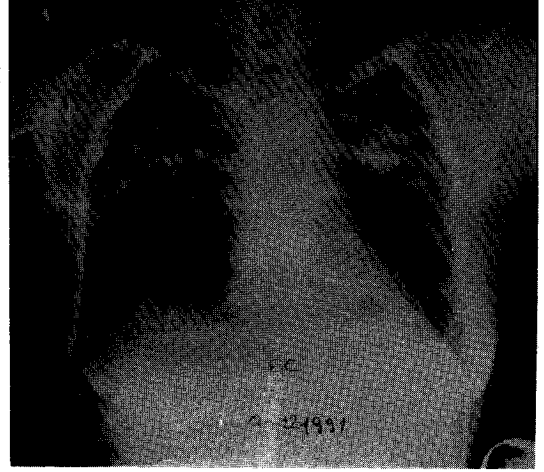
4600/mm idi. Periferik formülünde PML % 78, lenfositler % 22 idi. Karın ağrısı nedeniyle bakılan gaitada gizli kan üç kez negatif geldi. Amilaz 80 Ü/lt idi. Hastanın rutin olarak çekilen akciğer grafisinde, bilateral hiler lenfadenopati, sağ bazalde retikulonoduler görünüm mevcuttu. Toraks bilgisayarlı tomografisinde ise intratorasik guatr, mediastende pre-vasküler ve pretrakeal bölgede lenfadenopatiler, sol hiler lenfadenomegali saptandı.

Yapılan özofagogastroskopisinde ise gastroduodenit saptandı. Hastanın bu tetkikleri yapılırken hastada önce solda sonra da sağda fasial paralizi gelişti. Bilateral fasial paralizisi olan hastada başka nörolojik defisit yoktu. Çekilen kranial MR'da mikroanjipatiyle uyumlu odaklar dışında bir özellik saptanmadı. Akciğer grafisinde ve akciğer CAT'indeki BHL nedenini aydınlatmak amacıyla fleksibl fiberoptik bronkoskopi ile transbronşial biyopsi ve bronkoalveoler lavaj sıvısı alındı.

BAL sıvısının flowsitometre ile yapılan analizinde CD4 (helper T lenfositleri)/CD8 (supressor T lenfositleri) "5" olarak saptandı. BAL sıvısında m.tuberculosis saptanmadı, kültürde üretilmedi. Transbronşial biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi sonucu normal bronş epitel hücreleri görüldü. Bu odaklarda granulomatöz iltihap bulguları yoktu. Sarkoidoz ön tanısı kuvvetle pozitif olan hastaya karaciğer iğne biyopsisi yapıldı.

Histopatolojisinde; parenkim hücrelerinde hafif şişme, birçoğunda yağlanma, lobül içi kordon düzeninde bozulma, lobüller arasına serpiştirilmiş ve bazıları portal alanlara bitişik epiteloïd hücreler lengershans tipi dev hücreler, çok sayıda granulomlar görüldü. Göz muayenesinde bir özellik yoktu. Solunum fonksiyon testleri normaldi. Hastaya 64 mg prednison/gün başlandı. Sağ periferik fasial paralizisi geriledi, sol fasial paralizisinde kısmi regresyon oldu.

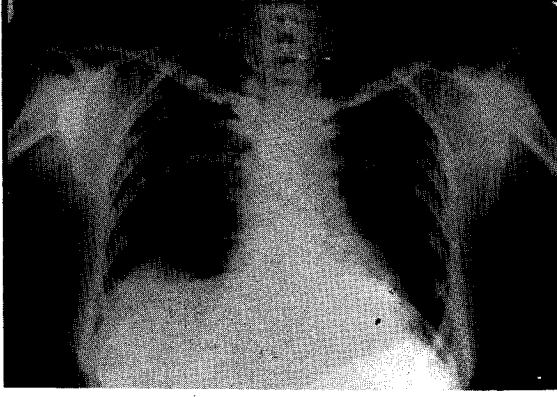
Olgu 2: 43 yaşında kadın hastada gelişen sağ fasial paralizisi sonrası öksürük, balgam, ateş, terleme yakınmaları başlamış, PPD'si 22 mm imiş. Akciğer grafisinde yaygın retikülodüler görünüm saptanmış. Bir yıl antitüberkülo tedavi uygulanmış (strep-tomisin 75 gr, INH 300 mg/gün, rifampisin 600 mg/gün). Ancak iyileşme olmamış, progresyon saptan-



Resim 1. Akciğer grafi (PA). Her iki orta zonda daha fazla olmak üzere orta çapta nodüler görünüm.

ması üzerine açık akciğer biyopsisi yapılmış. Histopatolojisinde minimal nekrozlu granülomatöz doku saptanmış. Bu tablo ile kliniğimize başvuran hastada tekrarlanan PPD negatifti. Akciğer grafisinde her iki orta zonda daha fazla olmak üzere orta çapta nodüler görünüm saptandı (Resim 1). Yapılan fizik muayenesinde nörolojik sistem dışında diğer sistem muayenelerinde bir özellik yoktu. Nörolojik muayenesinde sağda fasial paralizi, sağ yüzde duyu azalması (trigeminal) ve sağda sola oranla iştirme azalması saptandı. Göz muayenesi normaldi. Vertigosu ve kulak çınlaması nedeniyle yapıla KBB muayenesinde 8. sinire bası olabileceği düşünüldü. Sedimentasyonu 76 mm/saat idi, balgamda üç kez tüberküloz basili negatifti balgamın Loweinsten Jensen besiyerinde yapılan kültürü negatif geldi. Hct % 38, lökosit 6200/mm³ idi. Periferik formülü polm % 70, lenfo % 26, monosit % 2, eozinofil % 2 idi. EKG normaldi.

Diğer tüm biyokimya değerleri normal sınırlar arasında idi. Solunum fonksiyon testlerinde orta derecede restriktif ve obstrüktif tipte ventilasyon eksilmesi vardı. El-ayak grafilerinde solda birinci distal falanksında, 2. ve 5. parmakların orta falanklarında kistik rezorpsiyon alanları mevcuttu. Fleksibl fiberoptik bronkoskopi ile alınan transbronşial biyopsi histopatolojisinde nonkazeifiye granulomatöz doku tespit edildi. Serebral bilgisayarlı tomografide ise sağ serebello-pontin köşe yerleşimli kitlesel lezyon saptandı. Petros kemikte ve akustik kanalda değişim yoktu. Bu bulgulara dayanılarak prednisolon 64 mg/gün başlandı. İki ay sonra tekrarlanan serebral BT'de



Resim 2. Akciğer grafi (PA). Lezyonlarda tümüyle gerileme.



Resim 3. Akciğer grafi (PA). Bilateral hiler adenopati.

patolojik bulgu saptanmadı. Hastanın başdönmesi ve kulak çınlaması yakınmaları geçti. İştihayı azalma, ağız kuruluğu şikayetleriyle CTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji kliniğinde santral diabetes insipidus tanısı konulmuş. Minirin nasal spray 2x2 şeklinde başlanmış. Kranial bilgisayarlı tomografide ve MR'da patolojik bir özellik saptanamadığından etyoloji belirlenememiş. O dönemde T3, T4, TSH, FSH, LH, DHEA-SO₄, östradiol, prolaktin hormon düzeyleri ve diğer biyokimya değerleri normal sınırlar arasında imiş.

Olgu 3: 43 yaşında 1992'de tip II diabetes mellitus tanısı alan kadın hastada, 1994'de çok su içme, çok idrara çıkma, ağız kuruluğu şikayetleriyle CTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji kliniğinde santral diabetes insipidus tanısı konulmuş. Minirin nasal spray 2x2 şeklinde başlanmış. Kranial bilgisayarlı tomografide ve MR'da patolojik bir özellik saptanamadığından etyoloji belirlenememiş. O dönemde T3, T4, TSH, FSH, LH, DHEA-SO₄, östradiol, prolaktin hormon düzeyleri ve diğer biyokimya değerleri normal sınırlar arasında imiş.

1995'de eforla gelen nefes darlığı şikayetleriyle CTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Pnömoloji kliniğine başvuran hastanın çekilen akciğer grafisinde bilateral hiler lenfadenopati (BHL) (Resim 3), toraks CT'sinde ise BHL, paratrakeal-retrokaval, aortopulmoner en büyüğü 3 cm çapında multipl lenfadenopatiler saptandı. PPD'si negatifti. Sarkoidoz, histiositosis, lenfoma ön tanıları düşünülerek fleksibl fiberoptik bronkoskopi ile transbronşial biyopsi ve bronkoaleoller lavaj sıvısı alındı. Transbronşial biyopsi histopatolojisinde bronş duvarında kronik iltihap ve nonkazeifiye granümatöz odaklar saptandı.

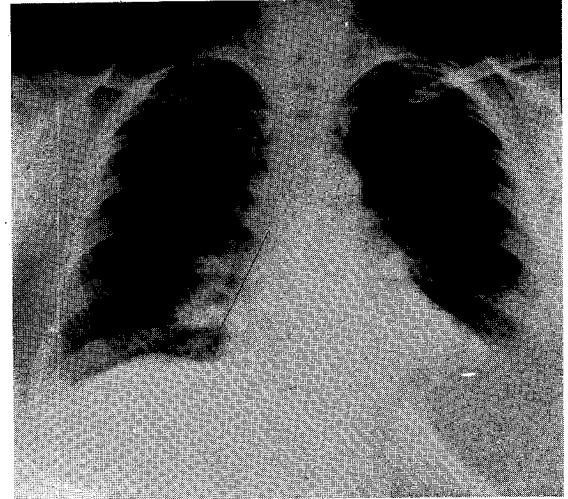
BAL sıvısının flowsimetre ile analizinde ise, CD4/CD8 3.20 idi. Göz muayenesi normaldi. Hct % 35, lökosit 7300/mm³ idi. Polimorflar % 75, lenfositler % 25 idi. Sedimentasyonu 22 mm/sa idi. Glukoz 145 mg/dl, alkalin fosfataz 348 Ü/L (70-306 Ü/L), trigliserid 204 mg/dl idi. Diğer biyokimya değerleri normaldi. İdrar sedimentinde bir özellik yoktu. İdrarda Ca, Na, K miktarları normal sınırlar arasında idi. Solunum fonksiyon testlerinde zorlu vital kapasite % 81 (2.910 lt), 1 saniye zorlu ekspirasyon hacmi % 86 (2.410 lt) idi. EKG'si normaldi.

1995 yılında çekilen sella MR tetkikinde hipofiz bezi kontrast tutulumu göstermekte ve hipotalamus kalın olup, kontrast tutulumu göstermekte idi. Transbronşial biyopsi ile sarkoidoz tanısı konulan hastaya prednisolon 60 mg/gün başlandı. Ancak hasta tedaviyi reddetti. 1997 yılında çekilen kranial MR'da sağ posterolateral konveksitede fokal nodüler meningeal kalınlaşma ve kontrast tutulumu, granümatöz leptomenenjit ile uyumlu bulundu, infundibulum kalındı (Resim 4).

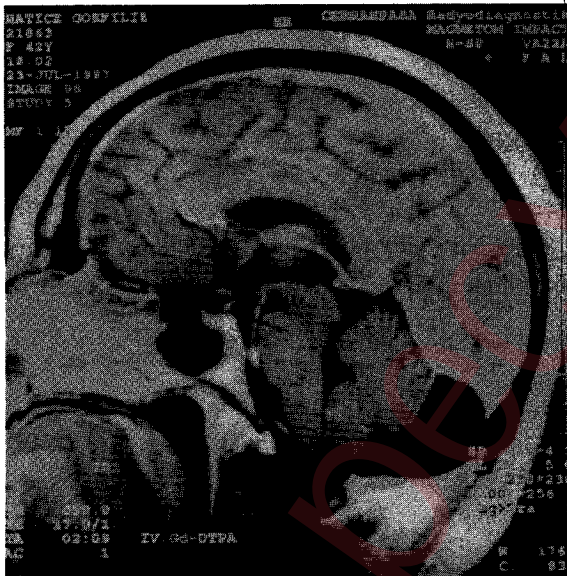
Hastaya tekrar 60 mg prednison/gün başlandı. Klinik olarak diabetes insipidus tanısı ile beraber bu bulgular sarkoidozun kranial tutulumu ile uyumlu bulundu. Prednison tedricen 32 mg/gün'e azaltıldı. İki ay sonra solunum şikayetleri geriledi, akciğer grafisindeki bilateral hiler lenfadenopati kısmen regrese oldu (Resim 5) tekrarlanan sella MR'ında infundibu-



Resim 4. Serebral MR. Sağ posterolateral konveksitede fokal meningeal kalınlaşma, hipofiz bezi kontrast tutulumu, hipotalamus kalın.



Resim 5. Akciğer grafisi (PA). Bilateral hiler adenopatide kısmi regresyon.



Resim 6. Sella MR. İnfundibulumdaki lezyonda kısmi regresyon, leptomeningeal yapının düzelmesi.

lumdaki lezyonda kısmi regresyon olduğu, leptomeningeal yapının da kontrast tutmadığı saptandı (Resim 6).

TARTIŞMA

Çalışılan geniş bir sarkoidoz serisinde santral sinir sistemi tutulumu % 5 olarak bildirilmiştir (1). Geçici nöropatiler, özellikle de fasial sinir tutulumu en çok rastlanan bildiriler arasındadır (2). Genellikle aşağı

motor nöron çekirdek tutulumu şeklindedir. Fasial sinir tutulumu, Heerfordt'un uveo-parotid sendromu şeklinde de görülebildiği gibi, bizim olgumuzda olduğu gibi izole fasial sinir tutulumu şeklinde de görülebilir (2).

Fasial paralizi genellikle unilateral başlar ancak olguların üçte birinde belli bir süre sonra karşı tarafta tutulabilir, fakat bazen de simultane olabilir (2). Fasial sinire komşu anatomik bölgelerde sarkoidoza ait granulomatöz odaklara rastlanabilir, ancak birçok olgudaki hızlı iyileşme sinirin nongranulomatöz inflamasyonla etkilendiğini düşündürmektedir (2).

Sarkoidoz hastalığının erken evrelerinde geçici olarak oluşan nöropatiler nongranulomatözde olabilir ve diğer nongranulomatöz hastalıklarla karışabilir, o nedenle sinir biopsileri tanıda yardımcı değildir (2). Birinci olgumuzda fasial paralizi steroid tedavisinden sonra hızla geriledi; serebral MR'ında saptanan mikroanjyopatiyle uyumlu lezyonların diabete bağlı değişiklikler olduğu ve ikisinin beraberliğinin koincidans olabileceği düşünüldü. Gerçi yayınlanan değişik çalışmalarda, serebral damarlarında sarkoidozdan etkilendiği, daha sıklıkla damar adventisiyasında, daha az olarak da intima ve mediada granuloamların varlığı bildirilmiştir (3).

İkinci olgumuzda olduğu gibi, sarkoidoz bazen de birden fazla kafa çiftini tutabilir ve beyinde değişik

bölgelere lokalize tümöre benzer kitleler oluşturabilir (4). Bizim olgumuzda olduğu gibi serebello-pon-tin köşedeki granulomatöz doku hem n.trigeminusu hem vestibloklar siniri, hem de fasial siniri etkileyebilir. Yapılan çalışmalarda n.trigeminusun motor fonksiyonlarından çok sensoriyal fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir (5).

Aynı çalışmada 118 sarkoidoz vakasının 5'inde yüzde duyu kaybı, 3'ünde ise korneal refleksin bozulduğu saptanmıştır (5). Yapılan diğer bir çalışmada ise 23 sarkoidoz vakasının 3'ünde sağırılık bildirilmiştir (6). Diğer kranial sinirler gibi 8. sinirde, kendi divizyonunda, sarkoidozun erken döneminde reversibl patolojik olarak ispatlanamayan değişiklikler meydana gelir. Bu vakaların kortikosteroid tedaviye yanıtları oldukça iyidir.

Sarkoidoz hastalığında hipotalamus ve/veya hipofiz bezi tutulumuna bağlı olarak meydana gelen değişiklikler % 0.5 ile % 1.3 arasında bildirilmiştir (1). Diabetes insipidusla sonuçlanan hipotalamo-hipofizer aksın fonksiyon bozukluğu sarkoidozda en sık rastlanan endokrinopatidir. Bu hastaların çoğunda bazal menenjit tutulumu, uveoparotitis ve sarkoidozun diğer sistem tutulumlarında görülebilir.

Değişik yayınlarda hipotalamo-hipofizer orijinli polidipsi ve ön hipofiz hormonları ile hipotalamustaki releasing hormonların eksikliğine bağlı klinik tablo-

ların beraber görüldüğü olgularda bildirilmiştir (7). Eğer tek görülen semptom diabetes insipidus sarkoidoz tanısı koymak oldukça güç olur. Ayırıcı tanıda histiositosis X ve lenfoma gibi hastalıkların düşünülmesi gerekir.

Bizim olgumuzda, akciğer radyografisinde BHL ve diffüz retikülodüler pattern görünümü, PPD negatifliği ve transbronşial biyopside ise histopatolojik olarak nonkazeifiye granulomatöz doku saptanması, bu olgudaki diabetes insipidus etyolojisini aydınlatmıştır. Bizim üçüncü olgumuzdaki gibi hipofiz bezinin granulomatöz odaklarla kalınlaşması yanında fokal nodüler meningeal kalınlaşma ve granulomatöz leptomeninjit saptanan diğer olgularda bildirilmiştir (2).

KAYNAKLAR

1. Stern BJ, Krumholz A, Johns C, Scott P, Nissim J: Sarcoidosis and its neurological manifestations. Arch Neurol 42:909-17, 1985.
2. Scadding JG, Mitchell DN: Sarcoidosis (2nd ed). 303-48, 1985.
3. Camp WA, Frierson JG: Sarcoidosis of the central nervous system. Arch Neurol 7:432-41, 1962.
4. Case Records of the Massachusetts General Hospitals (case 39, 1996). N Engl J Med 335:1906-14, 1996.
5. Colover J: Sarcoidosis with involvement of the nervous system. Brain 71:451-75, 1948.
6. Delaney P, Henkin RI, Manz H, Satterley RA, Bauer H: Of-factory sarcoidosis. Rch Otolaryngol 103:717-24, 1977.
7. Verhage TL, Godfried MH, Albert C: Hypothalamic-pituitary dysfunction with adrenal insufficiency and hyperprolactinaemia in sarcoidosis. A case report. Sarcoidosis 7:139-41, 1990.