

48 Sarkoidoz Olgusunun Değerlendirilmesi*

Dr. Leyla TUNCER (1), Dr. Tülin SEVİM(2), Dr. Aydanur MİHMANLI (2)

ÖZET

Histopatolojik olarak tanı konulan 48 sarkoidoz olgusu, klinik ve radyolojik bulgular, tanı yöntemleri, uygulanan tedavi ve tedaviye yanıt açısından değerlendirildi. Hastaların 30 (%62.5)'u kadın, 18 (%37.5)'i erkektir. Yaşları 17-61 arasında değişmektedir. Başvuru sırasında %22 olgu asemptomatiktir. Kırk sekiz olgunun 26 (%54.2)'si Evre I olarak sınıflandırılmıştır. Serum angiotensin konverting enzim düzeyi 21 (%63.6) olguda yüksek olarak saptanmıştır. Hiperkalsiuri ise 3 (%8.1) olguda mevcuttur. Akciğer dışı organ tüberkulozu hastalarının %37.5'inde görülmüştür.

Otuz dört hastaya kortikosteroid verilmiştir. Tedavi verilen hastaların 21 (%61.8)'inde tedavi ile klinik ve radyolojik bulgularda düzelme olmuştur. Tedavi verilmeden izlenen 14 hastanın ise 6 (%42.9)'unda spontan düzelme görülürken, 8 (%57.1)'i stabil seyretmiştir.

Anahtar Sözcükler: Sarkoidoz, klinik bulgular, tedavi

SUMMARY

Evaluation Of 48 Patients With Sarcoidosis

Forty eight biopsy-proved sarcoidosis cases (30 females, 62.5%; 18 males, 37.5%; age range 17-61 years) were evaluated respect to clinical and radiological findings, diagnostic procedures, treatment, and treatment outcome. Thirty two percent of the patients were asymptomatic. Of the 48 patients, 26 (54.2%) were classified as Stage I disease. Serum angiotensin-converting enzyme level was increased in 21 (63.6%) patients. Hypercalciuria was detected in 3 (8.1%) patients. Eighteen (37.5%) patients had extrapulmonary organ involvement.

Thirty four patients were received steroid treatment. Clinical and radiological improvement was detected in 21 (61.8%) patients. Among the 14 patients who were followed-up without treatment, 6 (42.9%) were showed spontaneously remission, and 8 (57.1%) remain stable.

Key Words: Sarcoidosis, clinical finding, treatment outcome

GİRİŞ

Sarkoidoz nedeni bilinmeyen granümatöz bir hastalıktır. En sık akciğer parankimi ve mediastinal lenf bezleri tutulmasına rağmen, başta cilt ve göz olmak üzere birçok organ da tutulmaktadır (1,2).

Tanı klinik bulgularla birlikte kazeifikasyon göstermeyen epitelioid hücreli granülomların histopatolojik olarak gösterilmesi ile konulur (3). Tedavide öncelikle tercih edilen ilaç kortikosteroidlerdir. Tedavi endikasyonu oluşturan semptom ve bulgular

tartışmalıdır. Ancak sistemik, semptomatik hastalıkta oral kortikosteroidler sıklıkla kullanılmaktadır. Sistemik tedavinin kesin endikasyonları ise; kardiyak tutulum, topikal tedaviye yanıt vermeyen göz tutulumu, nörolojik hastalık ve hiperkalsemidir (4).

Bu çalışmada da 1990-1995 yılları arasında hastanemizde izlenen, histopatolojik olarak tanı konulan 48 sarkoidoz olgusunun klinik, radyolojik, laboratuvar bulguları, uygulanan tedavi ve tedaviye yanıt retrospektif olarak araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Hastanemizde 1990-1995 yılları arasında histopatolojik olarak tanı konulan 48 sarkoidoz olgusu retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların başvuru yakınmaları, solunum fonksiyon testleri, P-A akciğer grafileri ve bilgisayarlı göğüs tomografileri, tüberkulin deri testi, serum angiotensin konverting enzim (ACE), serum kalsiyum (Ca) ve 24 saatlik idrar Ca ölçümleri,

SSK Sureyyapaşa Göğüs ve Kalp Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi Uzman Doktor (1)

SSK İzmir Eğitim Hastanesi Uzman Doktor (2)

* Bu çalışma XXI. Ulusal Türk Tüberkuloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresinde sunulmuştur.

akciğer dışı organ tutulumu, bronkoskopik bulguları, uygulanan tedavi ve tedaviye yanıt araştırıldı.

Hastalar P-A akciğer grafilerine göre evrelendirilmiştir (4):

Evre 0: Normal akciğer grafisi

Evre I: Bilateral hiler lenf adenopati

Evre II: Bilateral hiler lenf adenopati ve pulmoner infiltrasyonlar

Evre III: Pulmoner infiltrasyonlar (Bilateral hiler lenf adenopati olmaksızın)

Evre IV: Pulmoner fibrozis

Solunum fonksiyon testleri restriktif, obstrüktif veya her iki durumun birlikte olduğu kombine tipte solunum fonksiyon bozukluğu olarak sınıflandırılmıştır. Serum ACE düzeyinin 50 U/L, serum Ca düzeyinin 10.5 mg/dl, 24 saatlik idrar Ca düzeyinin 0.1-0.4 mg/ml üzerinde olması yükselme olarak kabul edilmiştir. Tuberkülün cilt testi için endurasyonun 10mm'nin üzerinde olması (+) sonuç olarak değerlendirilmiştir.

Tanı için uygun klinik bulgularla birlikte; periferik lenf bezi ve cilt lezyonu biyopsilerinde, bronkoskopi, mediastinoskopi veya mediastinotomi ile elde edilen doku örneklerinde nekrozsuz granümatöz iltihap görülmesi koşulu aranmıştır.

Hastalar P-A akciğer grafileri ve solunum fonksiyon testleri ile izlenmiştir.

BULGULAR

Hastaların 30'u (%62.5) kadın 18'i (%37.5) erkektir. Yaş ortalaması 41.9 (17-61)'dur. 15 (%32) olgu başvuru sırasında yakınmasızken, 33 (%68) olguda semptom mevcuttur. Hastaların semptomları tablo 1'de gösterilmiştir.

| Semptom | n | % |
|--------------------------|----|------|
| Oksürük | 18 | 37.5 |
| Nefes darlığı | 15 | 31.3 |
| İştahsızlık ve zayıflama | 10 | 20.8 |
| Ciltte doküntü | 10 | 20.8 |
| Ateş | 8 | 16.7 |
| Artralji | 4 | 8.3 |
| Görme bozukluğu | 2 | 4.2 |

Tablo 1: Hastaların semptomları (n = 48)

Hastalar P-A akciğer grafilerine göre evrelendirilmiştir. Yirmi altı (%54.2) olgu Evre II olarak değerlendirilirken, Evre IV'de yer alan hasta saptanmamıştır (Tablo 2). Kırk bir hastada bilgisayarlı tomografi yapılmıştır. 16 (%39) olguda hiler ve mediastinal lenf adenopati (LAP), 24 (%58.6) olguda LAP ve pulmoner infiltrasyonlar, 1 (%2.4) olguda ise tek başına pulmoner infiltrasyonlar saptanmıştır.

| Evre | n | % |
|----------|----|------|
| Evre 0 | 2 | 4.2 |
| Evre I | 19 | 39.5 |
| Evre II | 26 | 54.2 |
| Evre III | 1 | 2.1 |

Tablo 2: Hastaların radyolojik evrelemesi

Solunum fonksiyon testi 34 hastaya uygulanmıştır. 24 (%70.6) hastada normal olarak değerlendirilmiş, 7 (%20.6) hastada restriktif, 2 (%5.9) hastada obstrüktif, 1 (%2.9) hastada ise kombine tipte solunum fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Evre I (n = 14) olgulardan 1 (%7.1) hastada restriktif tipte; Evre II (n = 19) olgulardan 1 (%5.3) hastada obstrüktif, 7 (%36.8) hastada restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu mevcuttur. Evre III olarak değerlendirilen 1 hastada ise kombine tipte solunum fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir.

Serum ACE düzeyi 33 olguda araştırılmıştır. Yirmi bir (%63.6) hastada yüksek, 12 (%36.4) hastada ise normal sınırlarda bulunmuştur. Evre I olgularda %44.4, Evre II olgularda ise %69.6 oranında ACE yüksekliği tespit edilmiştir. Evre III'de yer alan bir hastada da serum ACE düzeyi yüksek bulunmuştur.

Serum Ca düzeyi 37 hastada ölçülmüş ve tüm hastalarda normal sınırlarda bulunmuştur. 24 saatlik idrar Ca düzeyi 37 olguda bakılmış ve %8.1 (n = 3) oranında yüksek bulunmuştur. Bu 3 olgu da Evre II hastalardır. Tuberkülün deri testi 32 olguda yapılmış ve 23 (%71.9) olguda (-), 9 (%28.1) olguda (+) olarak değerlendirilmiştir.

Akciğer dışı organ tutulumu 18 (%37.5) olguda mevcuttur (Tablo 3). Bronkoskopi 43 hastaya yapılmış, 11 (%25.6) hasta normal endobronşiyal sistem olarak değerlendirilmiş ve 32 (%74.4) olguda ise endobronşiyal lezyon görülmüştür. Mukoza değişiklikleri %60.5 (n = 26), karena genişlemesi % 37.2 (n = 16) ve ince granülomlar %11.6 (n = 5) oranında saptanmıştır (Tablo 4). Mediastinoskopi en sık kullanılan tanı yöntemidir (Tablo 4).

| Organ Tutulumu | n | % |
|------------------------------|----|------|
| Cilt Tutulumu | 10 | 20.8 |
| Eritema nodosum | 5 | |
| Sarkoid nodul | 5 | |
| Göz Tutulumu | 2 | 4.2 |
| Miyokard tutulumu | 1 | 2.1 |
| Artralji | 4 | 8.3 |
| Periferik lenf bezi tutulumu | 5 | 10.4 |
| Servikal lenf bezi | 5 | |
| Epiroklear | 1 | |

Tablo 3: Hastaların akciğer dışı organ tutulumları (n = 48)

| Tanı Yöntemi | n | % |
|--------------------------------|----|------|
| Mediastinoskopi | 23 | 47.9 |
| Skalen lenf bezi biyopsisi | 6 | 12.5 |
| Trans bronşiyal iğne biyopsisi | 5 | 10.4 |
| Cilt biyopsisi | 5 | 10.4 |
| Periferik lenf bezi biyopsisi | 5 | 10.4 |
| Bronş mukoza biyopsisi | 3 | 6.3 |
| Mediastinotomi | 1 | 2.1 |

Tablo 4: Uygulanan tanı yöntemleri

Otuz dört hastaya oral kortikosteroid başlanmıştır. Evre 0'da yer alan 2 hastanın da semptomlarında düzelme görülmüştür. Evre I'de yer alan 19 olgudan 5 (%26.3)'ine tedavi başlanmış, 2 (%40) hastada semptom, radyolojik bulgular ve solunum fonksiyonlarında düzelme olmuş, 2 (%40) hastada bu bulgularla değişiklik saptanmamış, 1 (%20) olgu ise izlenememiştir. Evre II'de yer alan 26 olgunun 15 (%57.7)'inde tedavi ile semptom ve radyolojik bulgularla gerileme, solunum fonksiyonlarında düzelme, 1 (%3.8) hastada nüks saptanmış, 6 (%23.1) hastada tedavi ile değişiklik görülmemiş, 4 (%15.4) hasta ise izlenememiştir. Tedavi başlanan Evre III hastada ise tedavi sonrasında semptom, radyolojik bulgular ve solunum fonksiyonlarında düzelme tespit edilmiştir. Tedavisiz izlenen 14 Evre I hastanın 6 (%42.9)'sında

klirik ve radyolojik düzelme saptanmış, 8 (%57.1) olgu ise stabil seyretmiştir.

TARTIŞMA

Sarkoidoz daha çok kadınlarda ve sıklıkla da 2. ve 3. dekatlarda görülmektedir. Hastaların yaklaşık %25'i asemptomatiktir ve tarama sırasında çekilen akciğer grafilerinde lezyon saptanması ile tanı konulur (3,5). En sık rastlanan yakınmalar ise nefes darlığı ve öksürüktür. Bunun yanında 1/3-1/4 hastada ateş, kilo kaybı gibi semptomlar mevcuttur (5,6). Bu çalışmada da hastaların %62.5'i kadındır ve yaş ortalaması 41.8 olarak bulunmuştur. On beş (%32) asemptomatik hasta iş yeri taraması sırasında çekilen akciğer grafilerinde tesadüfen lezyon saptanması nedeniyle merkezimize gönderilmiştir. En sık saptanan semptom ise öksürüktür, ayrıca %16.7 oranında ateş ve %20.8 oranında iştahsızlık ve zayıflama tespit edilmiştir.

Sarkoidozda en sık tutulan organ akciğerlerdir ve hastaların %90'unda akciğer grafisinde patoloji saptanır. Evre I ve Evre II hastalık görülme sıklığı ise sırasıyla %40 ve %30-50'dir (7). Bizim serimizde de 2 (%4.2) olguda akciğer grafisi normaldir. Evre I ve II hastalık sıklığı ise sırasıyla %39.5 ve %54.2 olarak bulunmuştur.

Olguların %70.6'sında solunum fonksiyon testleri normal bulunmuştur. Evre II olgularda %36.8 oranında restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu saptanırken Evre I olgularda restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu %7.1 olarak bulunmuştur. İki hastada ise hava yolu obstrüksiyonu söz konusudur. Sarkoidozda solunum fonksiyon testleri akciğer grafisinde lezyon saptanmasına rağmen normal olabilir. Ancak özellikle akciğer parankim tutulumu varlığında restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu, fibrokistik hastalıkta, endobronşiyal lezyon varlığında, larenks veya trakea tutulumunda ise obstrüksiyon gelişebilir (4,7). Bu çalışmada da obstrüksiyon saptanan iki hastadan biri Evre II diğeri ise Evre III hastalardır.

Serum ACE düzeyi, oldukça yaygın kullanılan bir testtir. Ancak sensitivitesi %60 civarındadır ve spesifitesi daha da düşüktür. Ayrıca hastalığın aktivitesi ve prognozu ile ilişkisi kanıtlanmamıştır (8). Bizim çalışmamızda da hastaların %63.6'sında serum ACE değerinin yüksek bulunmuştur. Yaygın deri testi anti-jenlerine olan geç tipte hipersensitivite yanıtının sarkoidoz hastalarında %30-70 oranında baskılandığı bildirilmektedir (9). Bizim çalışmamızda da %71.8 oranında (-) tuberkülin testi saptanmıştır.

Sarkoidoz birçok organı tutabilen bir hastalıktır. Hastaların %20'sinde akciğer dışı organ tutulumu söz

konusudur. Servikal, aksillar, epitroklea ve inguinal lenf bezi tutulumu %33, cilt lezyonları %25, göz tutulumu %11-83, karaciğer tutulumu %20, eklem tutulumu %25-39, myokard tutulumu %5, olarak bildirilmektedir. Daha nadir olarak plevra, gastrointestinal sistem, sinir sistemi, parotis bezi, genital organlar ve böbrek tutulumu da görülmektedir. Anemi, lökopeni, eosinofili, trombositopeni hematolojik anomaliler olarak saptanabilir. Aktive makrofaj ve granülomlar tarafından 1,25-(OH)₂-D₃ yapımındaki bozukluğa bağlı hiperkalsemi %2-10 oranında saptanırken, hiperkalsemi üç kat daha siktir (2,4). Çalışmamızda akciğer dışı organ tutulumu %37.5'dir. En sık cilt tutulumu saptanmıştır. Serum kalsiyum düzeyi tüm olgularımızda normal sınırlardadır, hiperkalsemi ise % 8.1 oranında saptanmıştır.

Sarkoidoz tanısı uygun klinik ve radyolojik bulgularla birlikte nonkaseifiye granülomların varlığı ve diğer granümatöz hastalıkların dışlanması ile konulur. Transbronşiyal akciğer biyopsisi parankim lezyonu olan hastalarda %75-89, parankim lezyonu olmayan hastalarda ise %44-66 oranında tanısal bir yöntemdir (8). İntratorasik lenf bezlerinden transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi ve mukozal biyopsileri de tanı amacıyla kullanılmaktadır (7,10). Bu yöntemler kullanıldığında daha invaziv tanısal girişimler olan mediastinoskopi ve mediastiotomi gereksinimi azalmaktadır. Bu çalışmanın yapıldığı yıllarda hastanemizde fiberoptik bronkoskopi ve transbronşiyal akciğer biyopsisinin rutin kullanılmaması nedeniyle hastalarımızın önemli bir bölümüne mediastinoskopi yapılmıştır.

Sarkoidozda tedavi yaklaşımı tartışmalıdır. Bu tartışmaların en önemli nedeni bütün hastalarda tedavi gerekmemesidir. Sarkoidozda spontan remisyona siktir, ayrıca uygulanan tedavinin ciddi yan etkileri vardır. Evre I hastalar için tedavi önerilmemektedir. Parankim lezyonu olan hastalarda ise hastanın 6 ay takip edilmesi önerilmektedir. Takip sırasında bazı hastalarda spontan remisyona gelişir. Hastaların küçük bir kısmında ise semptomlar artar ve bu hastalar tedavi edilmelidir. (4). Kardiyak tutulum, topikal tedaviye yanıt vermeyen göz tutulumu, nörolojik hastalık ve hiperkalsemi ise kesin tedavi endikasyonlarıdır (8). Çalışmamızda yer alan 34 olguya tedavi verilmiştir. Evre II ve III'de yer alan tüm hastalara steroid tedavi başlanmıştır. Evre 0'da yer alan 2 olgu ise akciğer dışı organ tutulumu nedeniyle tedavi edilmiştir. Evre I hastaların ise %26.3'üne tedavi endikasyonu konulmuştur. Evre I'de yer alan ve tedavisiz izlenen 14 hastadan 6 (%42.9)'sında akciğer grafisinde hiler adenopatilerin gerilemesi, 8 (%57.1) olgunun ise stabil seyretmesi sarkoidozda tedavi endikasyonlarının iyi belirlenmesi gerektiği ve birçok hastanın tedavi edilmeden izlenebileceği görüşünün

desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. **Zissel G, Müller J.** Sarcoidosis: Histological perspective and immunopathogenesis. *Respiratory Medicine* 1998;92:126-140.
 2. **Warshauer DM, Molina PL, Hamman SM et al.** Nodular sarcoidosis of the liver and spleen: analysis of 32 cases. *Radiology* 1995;195:757-762.
 3. **Kaya A, Doğanay A.** Sarkoidoz: Tanım, sınıflama, epidemiyoloji. In: Guncel Bilgiler Işığında Sarkoidoz. 1. Baskı Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara, 1999;5-11.
 4. The American Thoracic Society, The European Respiratory Society and The World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736-755.
 5. **Martinetti M, Tinelli C, Kolek V, et al.** The sarcoidosis map: A joint survey of clinical and immunogenetic findings in two European countries. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:557-564.
 6. **Thomas PD, Hunnighake GW.** Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:747-760.
 7. **Moller DR.** Systemic sarcoidosis. In: Fishman AP, editors. *Fishman's Pulmonary disease and disorders*. 3rd Ed. New York: McGraw-Hill Company, 1998;055-1068.
 8. **British Thoracic Society, Standards of Care Committee, The Diffuse Parenchymal Lung Disease Group.** The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. *British Thoracic Society recommendations*. *Thorax* 1999;54 Supp 1:S1-S17.
 9. **Mitchell DN, Scadding JG.** Sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:774-802.
 10. **Leonard C, Tormey VJ, O'Keane C et al.** Bronchoscopic diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 1997;10:2722-2724.
-