

Nörosarkoidoz-Bir Olgu Nedeniyle

Elif ŞEN*, Özlem ÖZDEMİR KUMBASAR*, Barış POYRAZ*, Nursel AYDIN**, Doğanay ALPER*

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı,

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Kusma, denge bozukluğu, yürümede güçlük, görmede azalma yakınmalarıyla hastaneye başvuran 36 yaşındaki kadın hastanın kraniyal magnetik rezonans görüntülemesinde hidrosefali ve granümatöz hastalıkla uyumlu lezyonlar saptanmış, transbronşiyal akciğer biyopsisi ile sarkoidozis tanısı konulmuştur. Hidrosefali yönünden ventriküloperitoneal şant takılmış ve steroid tedavi başlanmıştır. Bu olgu, sarkoidozda nörolojik tutulumla ait klinik semptomların %5 oranında nadir olarak görülmesi ve nörolojik belirtilerin, pulmoner veya başka sistemleri tutan sarkoidoz varlığı olmaksızın başlangıç semptomları olarak ortaya çıkabildiğine dikkat çekilmesi amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Nörosarkoidoz, hidrosefali.

SUMMARY

Neurosarcoidosis-A Case Report

At the cranial magnetic resonance imaging of 36 year old female patient who was presented with the complaints of vomiting, balance disorder and difficulty in walking, hydrocephaly and granulomatous lesions were detected, and the diagnosis was established by transbronchial lung biopsy. A ventriculo-peritoneal shunt has been inserted to palliate her hydrocephaly and steroid therapy was administered. This case has been presented with the aim of taking attention for the clinical symptoms related with neurologic involvement in sarcoidosis have been rarely apparent in the rate of 5% and neurological sings could be occurred without the involvement of pulmonary or other systems sarcoidosis.

Key Words: Neurosarcoidosis, hydrocephalus.

Sarkoidozda, nörolojik tutulum nadir görülür. Nörolojik belirtiler hastaların yaklaşık %5'inde ortaya çıkarken, otopsilerde nörolojik tutulum %15-27 dolayında bildirilmektedir (1). Nörosarkoidozun klinik tablosu oldukça değişkendir; çünkü hastalık sinir sisteminin her bölgesini etkileyebilir. Nörosarkoidozlu hastaların yaklaşık yarısı nörolojik semptomlarla başvururlar (1,2). Sinir sistemi tutulumu pulmoner veya diğer sis-

temleri tutan sarkoidoz varlığı olmaksızın görülebilir. Nörosarkoidoz tanısı koymak önceden bilinen, sistemik sarkoidozu olan hastalarda daha kolaydır (3). Eğer nörolojik anomali ortaya çıkış semptomlarını oluştuyorsa bu tanının akla gelmesi güçtür (1). Ayırıcı tanıda; tüberküloz, histoplazmozis, koksidioidomikozis, nörosifiliz, toksoplazmozis, Behçet hastalığının da içinde bulunduğu sistemik vaskülitler, tümörler, lenfoma,

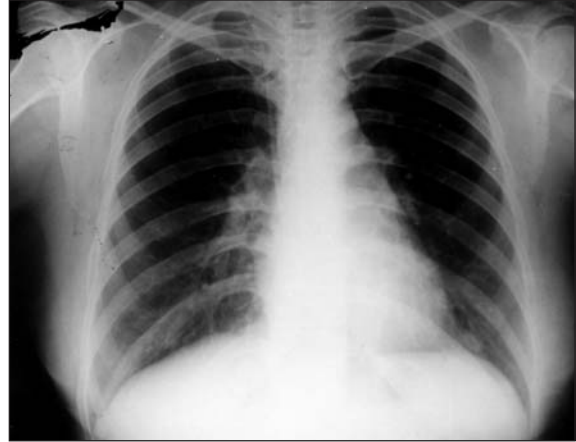
meningeal karsinomatozis, multipl skleroz gibi birçok hastalık dikkate alınmalıdır (1,3).

OLGU SUNUMU

Otuzaltı yaşında kadın hasta Mart 1996'da kusma, denge bozukluğu, yürümede güçlük, görmede azalma yakınmalarıyla nöroloji kliniğine başvurmuş. Hastanın yakınmaları başvurusundan yaklaşık bir ay önce başlamış. Başvurusunda yapılan nörolojik değerlendirilmesinde; bilateral staz papiller, bilateral horizontal ve vertikal nistagmus, dizatri, trunkal ataksi saptanmış. Diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirilmiş. Kraniyal MRG'de; bazal sisternalarda daha yoğun olmak üzere, leptomeningeal yüzeylerde subependimal ve intraparakimal yerleşimli, IV Gad-DTPA enjeksiyonu sonrası homojen opaklaşma gösteren nodüler lezyonlar izlenmiş. Dördüncü ventrikül inferiorunda, beyin sapı önünde ve konveksitede yer yer plak tarzında lezyonlar saptanmış. Ventriküler sistemin genişlediği gözlenmiş. MRG'deki görünüm granüloamatöz lezyonlarla uyumlu bulunmuş. Nöroşirürjide lezyonların vasküler yapılarla ilişkili olması nedeniyle stereotaksik biyopsi alınmamış. Hidrosefali için ventrikülo-peritoneal şant yerleştirilmiş. Lateral ventrikülden alınan BOS sitolojisi; gliosis özellikleri bulunduran materyal olarak değerlendirilmiş. Hastaya postoperatif dönemde antiödem amaçlı steroid tedavi yapılmış.

Şant operasyonu sonrasında, nöroloji kliniğinde izlenen hastanın; tam kan incelemesinde Hb 10.2 g/dL, lökosit 11.100 mm³, sedimentasyon hızı 20 mm/saat olarak saptanmış. Biyokimyasal inceleme sonucu normal olarak gelmiş. BOS incelemesinde; total protein 19.1 g/L (0.15-0.45), glukoz 46 mg/dL (eş zamanlı kan glukozu 89 mg/dL), IgG 13.4 mg/dL (3.3-6.1) IgG indeksi 0.04 (0.2-0.5), serum anjiotensin converting enzim düzeyi 5.0 U/L bulunmuş. BOS'un direkt mikroskopisinde *Cryptococcus neoformans* ve *Mycobacterium* izlenmemiş.

Nörolojide yattığı dönemde göğüs hastalıkları tarafından değerlendirilen hastanın solunum sistemi muayenesi normaldi. PA akciğer grafisinde sağ hilus dolgun, pulmoner konus düzleşmiş görünümde ve bibaziller olarak retiküler gölgeler izlenmekteydi (Resim 1). PPD 0 mm olarak bulun-



Resim 1. Olgunun PA akciğer grafisi.

du. AntiHIV negatifti. Solunum fonksiyon testlerinde; FVC %86, FEV₁/FVC %89, MMF %63, DLCO %88, DLCO/VA %109, arter kan gazlarında pO₂ 89.6 mmHg, pCO₂ 35.7 mmHg idi. Hastanın toraks BT-yüksek rezolüsyonlu toraks BT'sinde; mediastinumda değişik yerleşimlerde ve her iki hilusta büyümüş lenf nodları, parankimde büyüklüğü 10 mm'yi geçmeyen çok sayıda nodüler oluşum varlığı saptandı. Bronkoskopi normal olarak değerlendirildi. Sağ orta lobdan alınan transbronşiyal biyopsi sonucu; alveoller arasında epitelioid histiyositlerin ve multinükleer dev hücrelerin oluşturduğu, kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülasyon yapıları ve iltihabi hücre infiltrasyonunun izlendiği "kronik non-kazeifiye granüloamatöz iltihap" olarak geldi. Nörosarkoidoz tanısı kesinleşen hastaya oral steroid tedavisi başlandı ve kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

Hasta 6 ay sonra, bulantı, kusma ve bir kez generalize tonik klonik nöbet geçirme öyküsü ile başvurduğunda, bir süredir steroid kullanmadığı öğrenildi. Hastanın tekrarlanan kraniyal MRG'de lezyonlarda minimal regresyon izlendi. Ara verilen steroid tedavisine Ocak 1997'de tekrar başlandı. Takip ve tedavisi göğüs hastalıkları tarafından sürdürüldü. Hastanın steroid tedavisinde doz azaltımı, düzenli aralıklarla sürdürülen kontrollerde klinik ve radyolojik olarak değerlendirmelerin ışığında yapıldı. Hastanın takiplerinde kraniyal BT incelemelerinde lezyonlar yönünden farklılık izlenmemekteydi ve toraks BT takiplerinde ise mediastinal, hiler lenfadenopatilerde

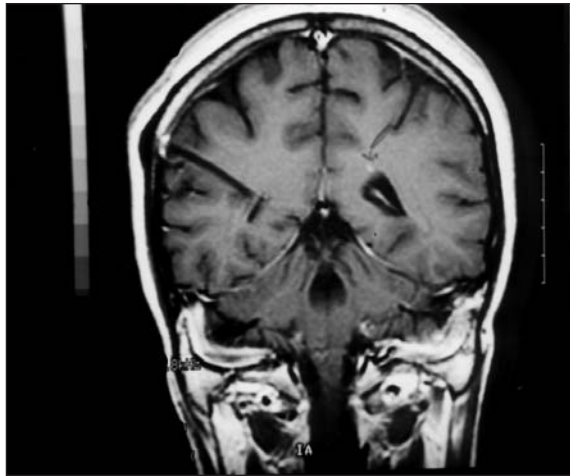
gerileme ve parankimal nodüllerde sayıca azalma saptandı. Hastanın klinik ve radyolojik olarak stabil olduğu dönemde tedavisiz izlenmesine karar verildi. Ancak hasta tedavisiz izlendiği 2. ay sonunda baş dönmesi ve çift görme yakınmalarıyla başvurdu. Kraniyal MRG'de sağda insüler kortekste, solda temporoparietalde oksipital horn komşuluğunda milimetrik nodüler parankimal opaklaşmalar izlendi (Resim 2,3). Toraks BT'de lezyonlar yönünden farklılık yoktu (Resim 4,5). Relaps olduğu kabul edilerek steroid tedaviye Ağustos 1998'de tekrar başlandı. Günümüze kadar olan takibinde, hasta pulmoner ve nörolojik olarak stabil seyretmekte ve steroidle idame tedavisi sürdürülmektedir.

TARTIŞMA

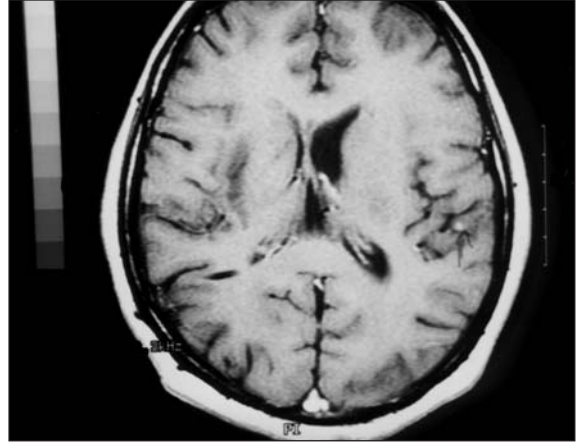
Nörolojik tutulumu ait semptomlar sarkoidozlu hastaların %5'inde görülür ve başvuru yakınmalarını oluşturabilir (1,2). Bizim olgumuzda nörolojik semptomlar, başlangıç semptomları olarak ortaya çıkmıştı, hastanın daha önceden bilinen sarkoidoz tanısı yoktu.

Nörosarkoidozun klinik görünümü oldukça değişkenlik gösterir. Sinir sisteminin herhangi bir bölgesini tutabilir (1,2). SSS'de kraniyal sinirler, meninksler, hipotalamus, pitüiter bez en sık tutulan bölgelerdir (2,5).

SSS lezyonları ensefalopatiye neden olabilir. Özellikle ventriküler sistemin subependimal tabakasını tutan granülomalar intrakraniyal basınç artışı veya hidrosefalusa neden olarak ensefalo-



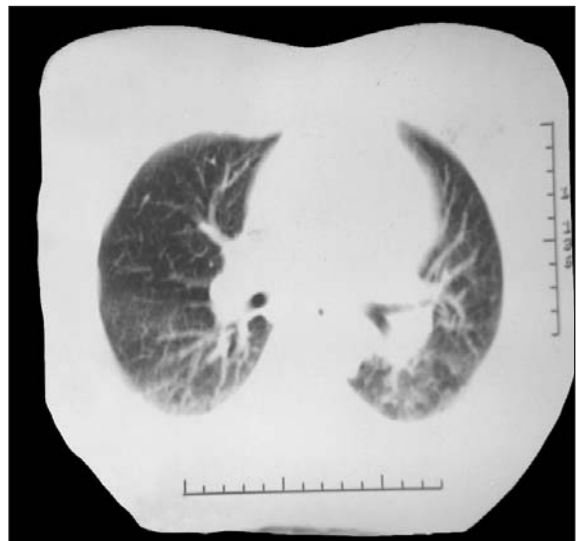
Resim 2. Olgunun kraniyal MRG kesiti.



Resim 3. Olgunun kraniyal MRG kesiti.



Resim 4. Olgunun toraks BT kesiti.



Resim 5. Olgunun toraks BT kesiti.

pati tablosunun gelişmesini sağlayabilirler. Normal BOS ve CT bulguları saptanması ensefalopatide nörosarkoidoz tanısını dışlamaz. Kontrastlı MRG daha sensitif bir görüntüleme yöntemidir (1). Patogenez multifaktöriyeldir; BOS dinamiklerini değiştiren epandim ve koroid pleksusların granülo-matöz infiltrasyonu, subaraknoidal aralıkta tıkanıklığa yol açan kronik menenjit veya akuaduktal stenoz, dördüncü ventrikülün intraventriküler granülo-malarla dıştan obstrüksiyonu nedeniyle oluşabilir (5). Olgumuzda hidro-sefali gelişimini kraniyal MRG'deki lezyonların yerleşim yerleriyle açıklamak mümkündür.

Nörosarkoidoz nadir de olsa yer kaplayan kitle lezyonu oluşumuna neden olabilir (1,2). Supratentoriyal granülo-malar daha sıktır, ama serebellar yerleşimli kitleler de bildirilmiştir (1,5).

Meningeal tutulum otopside sık görülen bir bulgu olmasına rağmen meningeal semptomlar hastaların sadece %3-26'sında görülür. BOS bulguları subakut menenjite benzer; basınç artışı, hafif pleositoz, artmış protein, azalmış glukoz düzeyi olabilir (1). Patolojik incelemelerde bazal leptomeninkslerin öncelikle etkilendiği bulunmuştur (5).

Nöbetler genelde grand mal tipindedir. Nörosarkoidozun hastaların %5-34'de ortaya çıkar (1). Nöbet aktivitesinin meningeal granülo-malar ve kortikal infiltrasyona bağlı kortikal iritasyondan kaynaklandığını düşündürmektedir. Süreç kroniktir ve sıklıkla kötü prognozlidir (5). Hastamızda steroid kullanmadığı dönemde bir kez nöbet geçirme öyküsü olmasına karşın nöbet tekrarlamamıştır.

Beyin sapı ve serebellumun önceden sarkoidoz tarafından nadir tutulduğu düşünülmekteydi, fakat otopsilerle bu bölgelerin tutulumunun daha fazla olduğu saptandı. Kraniyal MRI ve BAEP (Brainstem Auditory Evoked Potential) ile bu bölgelerde değişiklikler de gösterildi (6). Sersemlik, yürüme bozukluğu, nistagmus, ataksi, multipl kraniyal sinir parezileri, beyin sapı lezyonlarının belli başlı semptomlarıdır (1). Hastamızın başvuru semptomları ve kraniyal MRG'de beyin sapı önünde yerleşmiş lezyonların varlığı tutulum olduğunu göstermektedir.

Nörosarkoidozun tanısı sistemik sarkoidozun doğrulanması ve diğer nörolojik nedenlerin dışlanması gerektirir. Nörolojik hastalığı saptanan hastada sarkoid dokusunun histolojik olarak gösterilmesine dayanır. Diğer sistem tutulumları yokluğunda tanı nöral biyopsi veya Kweim testi yapılmasını gerektirir. Beyin biyopsisi, granülo-malar yaygın olarak dağıldıklarından ve tek biyopsinin patolojik dokuyu içermeme olasılığı olduğundan yardımcı olmayabilir. Periferik sinir ve kas biyopsisi kolaydır. Akut sarkoidozlu hastaların %50'sinde kas biyopsisi granülo-mayı ortaya çıkarabilir. Nörosarkoidoz genellikle akut fazda ortaya çıktığından, müsküler semptomlar olmasa da tanısal açıdan yardımcı olabilir (1).

Akciğer grafisi hastaların %70-90'ında anormaldir ve tanısal değerlendirmede ilk kullanılması gereken yöntemdir. Akciğer grafisi normal olan hastalarda CT ve galyum 67 sintigrafisi multisistem tutulumu göstermede yardımcıdır (3). Galyum sintigrafisi tanısal biyopsi için güvenli hedefler sağlamada kullanılabilir (1). Bizim hastamızda toraks BT görünümü pulmoner sarkoidozla uyumlu idi. Transbronşiyal biyopsi ile tanı kondu.

Nörosarkoidozda görüntüleme yöntemi olarak MRG'nin CT'ye göre bazı noktalarda üstünlüğü vardır. MRG, parankimal sarkoid lezyonları görüntülemeye daha iyidir. Hipotalamik ve periventriküler beyaz cevher tutulumunu değerlendirmede daha sensitiftir. Beyin sapı, serebellum, spinal kordu görüntülemeye de tercih edilen yöntem olmaktadır (1). MRG'de meningeal kar-sinomatosis, lösemi ve lenfomadan ayırdedilemez. Tüberküloz, fungal ve bakteriyel infeksiyonlara bağlı difüz leptomenenjit yapabilir ve benzer olarak kontrast tutar (3).

BOS'ta hafif pleositoz, artmış protein, azalmış glukoz düzeyi saptanabilir, ama normal BOS, nörosarkoidoz tanısını ekarte ettirmez (1,3). Artmış IgG indeksi ve oligoklonal bantlar, artmış intratekal Ig sentezini düşündürecek tarzda bazı hastalarda bildirilmiştir. Bu değişiklikler multipl skleroz ile benzerdir ve ayırıcı tanıda sorun yaratabilir. BOS'ta T4/T8 oranındaki artışı gösteren bazı çalışmalar vardır (1-3). Bu multipl sklerozdan ayırımında yardımcıdır (3). Hastamızın BOS

bulguları; artmış protein düzeyi, azalmış glukoz düzeyi, artmış IgG düzeyi ve azalmış IgG indeksi şeklindeydi.

Nörosarkoidoz monofazik, relapslarla veya kronik olarak progresyonla seyredebilir. Nörolojik semptomların 2/3'ünden fazlası iyileşir. Seyir, hastalık tutulum alanlarına göre değişir. Kraniyal sinir lezyonları genellikle düzelirken, SSS ve periferik sinir lezyonları progresyon gösterir. Serebral lezyonlar ve hidrosefalisi olanlarda uzun dönem prognoz kötüdür, relaps olasılığı fazladır. Nöbet varlığı da kötü prognoza işaret eder. Çoğu hasta tedaviye yanıt verse de, 1/3'ünde relaps olabilir. Relaps bölgesi genelde ilk hastalık bölgesiyle aynıdır (2,4). Nörosarkoidoz olan hastaların diğer ekstrasöral sarkoidozu olanlara göre iki kat yüksek mortaliteleri vardır. Hastamızda kötü prognozlu olarak değerlendirilen hidrosefali, serebral tutulum varlığı sözkonusudur. Steroid tedavisi kesildikten kısa bir süre sonra relaps olmuştur.

Nörosarkoidoz tedavisinin temel taşı steroidlerdir. Optimal steroid dozu belirli değildir (3). Konvansiyonel oral steroid tedaviye yanıtı olmayan bazı olgular haftada 1 g IV metil prednisolone ile pulse tedaviye yanıt verebilir (1,3). Cerrahi tedavi, akut ve progresif hidrosefali, büyüme gösteren kitle lezyonu veya intrakraniyal basınç artışına neden olan lezyonlarda endikedir. Hastamızda hidrosefali yönünden cerrahi yapılması gerekmiştir. Steroid yanıtı iyi olmuş ve kesildiğinde relaps ortaya çıkmıştır. Bu nedenle steroidle idame tedavisi sürdürülmektedir. Steroid tedavinin başarısız olduğu veya ciddi yan etkileri-

nin ortaya çıktığı durumlarda tedaviye siklosporin, azotiopürin, metotreksat, siklofosfamid, klorambusil gibi immünsüpresifleri eklemek gerekebilir (2). Siklosporin selektif olarak T helper üzerine etki göstererek IL-2 sekresyonunu inhibe ettiğinden tedavide kullanımı mantıklıdır (1,3). Klorokin, hidroksiklorokin hiperkalsemisi ve deri lezyonları olanlarda etkilidir (3). Düşük doz kafa ışınlaması steroidde yanıtı olmayan progresif hastalığı olan bazı hastalarda faydalı olmuştur (1,2).

KAYNAKLAR

1. Oksanen V. *Neurosarcoidosis: Seminars in Respiratory Medicine* 1992; 13: 459-67.
2. Scott T. *Neurosarcoidosis: Progress and clinical aspects. Neurology* 1993; 43: 8-12
3. Sharma O. *Neurosarcoidosis a, personal perspective based on the study of 37 patients. Chest* 1997; 112: 220-8.
4. Luke R, Stern B. *Neurosarcoidosis: The long-term clinical course. Neurology* 1987; 37: 461-3.
5. Delaney P. *Neurologic manifestations in sarcoidosis: Review of the literature, with a report of 23 cases. Ann Int Med* 1977; 87: 336-45.
6. Oksanen V, Salmi T. *Visual and auditory evoked potentials in the early diagnosis and follow-up of sarcoidosis. Acta Neurol Scand* 1986; 74: 38-42.

Yazışma Adresi:

Dr. Elif ŞEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı

Cebeci, ANKARA