

KESİN TANI KONAN SARKOİDOZİSLİ OLGULARIMIZIN İRDELENMESİ

Dr. Ahmet İlvan (*) • Yrd. Doç. Dr. Kunter Balkanlı (**) • Doç. Dr. A. Fevzi Karslı (***)
Doç. Dr. İbrahim Öztekin (****) • Yrd. Doç. Dr. Ergün Uçmaklı (****)

ÖZET: Bu çalışmada, biyopsi ile kesin olarak sarkoidozis tanısı alan 6 olgu çeşitli yönleri ile incelendi. Olguların bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı ve serumunda angiotensin konverteng enzim (ACE) düzeylerine bakıldı. Ayrıca serum Ca seviyeleri ve kompüterize tomografi ile tanıları desteklendi. Genellikle yapılan çalışmalarda sarkoidozis tanısı kesin olarak konmadan ön tanı ile tedaviye başlandığı, bu çalışmada ise kesin sarkoidozis tanısı konarak tedavinin planlandığı vurgulandı.

SUMMARY: In this study, 6 cases which had final diagnosis (i.e. sarcoidosis) have been examined from various aspects. Angiotensin converting enzim (ACE) levels in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid and in serum of cases have been measured. Additionally, diagnoses have been supported by serum Ca levels and CT scanning. Although, in most studies, therapy has been started before certain diagnose, in our study therapy planned and carried on after making sure that the disease is sarcoidosis, so this study put forward the importance of having the final diagnosis before starting therapy.

GİRİŞ

Sarkoidozis ilk defa 1869 yılında J. Hutckinson ve C.W. Boeck tarafından tanımlanmıştır (6). En sık lenf bezleri ve akciğerleri, daha seyrek olarak deri, göz, karaciğer, dalak, muköz membranlar, tükrük bezleri, falanks kemiklerini, kas, kalp ve sinir sistemini tutar (3,6,16,17).

Hastalığın yeryüzünde dağılımı farklılıklar gösterir. Özellikle tüberkülozun sık olduğu bölgelerde insidensini saptamak güçtür. 100.000'de olmak üzere İsveç'te 64, New York'ta 30, İrlanda'da 97, Londra'da 27 oranında görülür. Güneydoğu Asya ve Çin'de pek rastlanmaz. Kadınlarda erkeklerden, zencilerde beyazlardan daha sıktır (6,17). Memleketimizde artan sıklıkla görülmesine rağmen nadir bir hastalıktır.

Etyolojisi bilinmemektedir. Tüberküloz basilinin özel bir

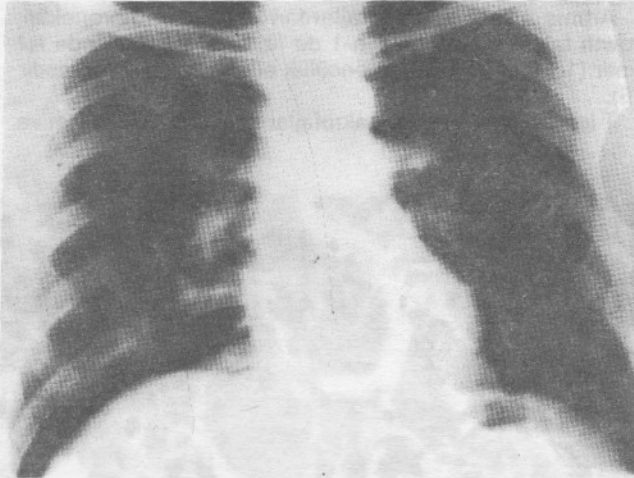
formu, atipik mikobakteriler, Ebstein-Barr virüsü, çam polenleri, genetik bozukluklar, mesleki ve sosyal faktörlerin hastalığın nedeni olabileceği ileri sürülmektedir (3,6,16).

Prognozu nispeten iyidir. Tanı konmuş hastaların üçte ikisi 2-3 yıl içinde tamamen veya hafif sekelle iyileşir. Kalan üçte birinde hastalık yavaş yavaş ilerler. Bu grubun yarısından az bir kısmında kor pulmonale ve solunum yetmezliği ile sonuçlanarak ölümcül gidiş gösterir (9,16,17).

Amacımız, sarkoidozis tanısında histopatolojik incelemenin, özellikle skalen lenf bezi biyopsisinin önemini göstermektedir.

MATERYAL VE METOD

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesinde 1986-1990 yıllarında kesin tanı konulan 6 sarkoidozis olgusu incelendi. Olgular rutin kan ve idrar biyokimyasal çalışmalar yanında, tüberküloz araştırılması, serum ve BAL'daki ACE seviyesi, serum Ca düzeyi, bilgisayarlı tomografileri yönünden değerlendirilmiş, olguların tümüne skalen biyopsi yapılarak, histopatolojik tanıların sarkoidozis olduğu kesin olarak saptanmıştır.



Resim 1. Bir olgunun PA akciğer grafisinde hiler genişleme görüntüsü.



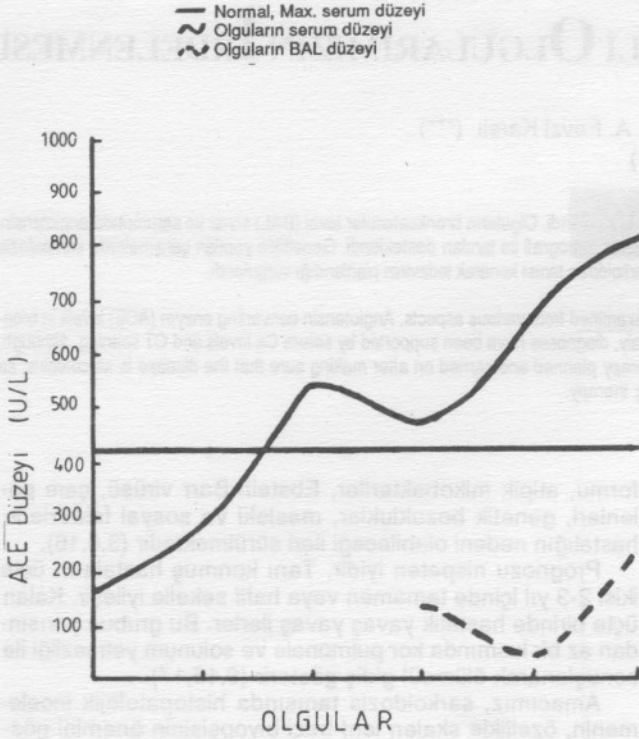
Resim 2. Bir başka olgunun PA akciğer grafisinde yaygın infiltrasyonların görüntüsü.

* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları ABD.

** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Cerrahi ABD.

*** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Radyodiagnostik ABD.

**** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji ABD.



Şekil 1: Olguların ACE Düzeyleri.

BULGULAR

Olgularımızın yaşları 21 ile 64 arasında olup, 3'ü erkek, 3'ü kadın idi. Tüm olgularda öksürük, dispne ve halsizlik gibi yakınmalar mevcuttu. Bir olguda sağ supraklaviküler ve bilateral servikal lenfadenopati saptanmıştır. Akciğer grafilerinde bilateral hilus genişlemesi, perihiler veya yaygın akciğer infiltrasyonları saptanmıştır (Resim-1, Resim-2). rutin kan sayımları, kan biyokimya ve idrar tetkikleri normal değerlerde bulunmuştur. tüm olgularda balgamda tüberküloz

basili saptanmamış, PPD negatif, kan Ca düzeyleri normal olarak bulunmuştur. Protein elektroforezi yapılan 3 olgudan 1'inde hiperglobülinemi saptanmıştır. Bilgisayarlı tomografi çekilen 2 olguda, retikülönodüler görünüm sarkoidozis lehine değerlendirilmiştir. Ölçülen serum ACE düzeyi 4 olguda yüksek (548,456,687,812 Ü/L), 2 olguda normal (167,274 Ü/L) olarak bulunmuştur. 3 olguda BAL sıvısında ACE seviyeleri 167, 26, 290 Ü/L saptanmıştır (Şekil-1). 5 olguya skalen biyopsi, 1 olguya da palpe edilen supraklaviküler lenfadenopatiden yapılan biyopsi sonucu histopatolojik olarak sarkoidozis tanısı kesin olarak konulmuştur (Resim-3, Resim-4).

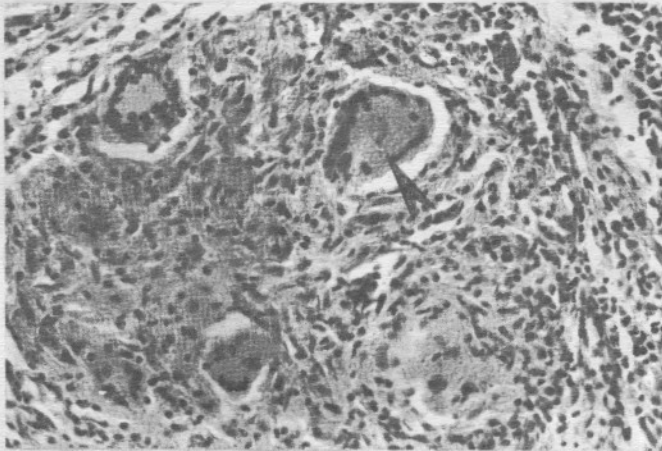
TARTIŞMA

Son yıllarda sarkoidozis etyopatogenezinde immünolojik mekanizmalara ilgi artmıştır. Patogeneze makrofajlar ve T lenfositler anahtar rolü oynar (3,16). Hastalığın yerleştiği doku ve organlarda hücresel cevabın artışı, diğer yünden periferik hiperglobülinemi ile kendini gösteren humöral immünetteki değişim patogenezi açıklamaya yardım eder. Aktive olmuş lenfosit ve makrofajların artışı nonspesifik reaksiyonlara benzer. Ancak sarkoidozis'de inflamatuvar reaksiyonu başlatan stimulus bilinmemektedir. Geç tip hipersensitivite reaksiyonu klasik olarak önceden mevcut olan spesifik ve antijenik hafızaya sahip T hücrelerinin bir antijen ile etkileşmesiyle başlar. sarkoidoziste de böyle bir antijen olduğu düşünülmekte fakat tanımlanamamaktadır. Burada konak faktörlerinin de etkili olması muhtemeldir (1,2,4,8,9, 12,13,14,15).

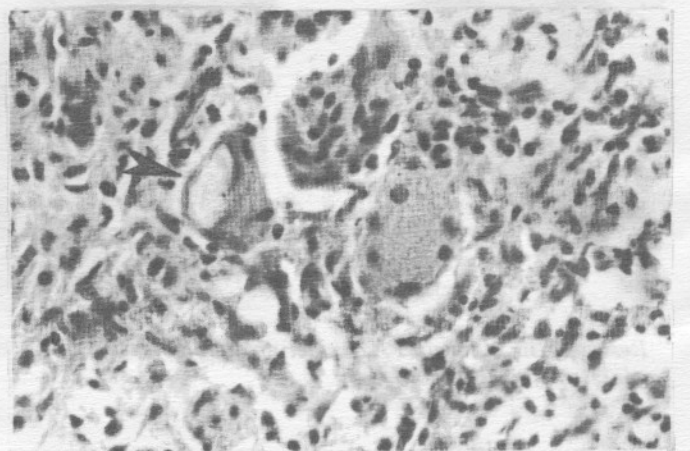
T hücrelerinin aktivasyonu ile spontan olarak salgılanan interleukin-2 T helper veya sitolitik hücrelerin gelişimini stimüle eder ve kan monositlerinin inflamasyonun başladığı doku ve organlara hareketini sağlar. böylece granülom oluşumuna yardım edebilir (4,6,12). Salgılanan bir diğer madde olan gamma veya immüninterferon da bir makrofaj aktivatörüdür (9,13).

Artmış alveoler makrofajlardan salgılanan fibronektin, growth faktör ve interleukin-1 de fibrozis gelişmesinde rol oynar (1,11,14). Fibroze öncülük eden lezyon alveolitidir (16).

T lenfosit ve alveoler makrofajlardaki artış, BAL sıvısı ve



Resim 3. Nonkazeifiye tüberküllerdeki Langhans dev hücreleri içinde Sarkoidozis için özel Astroid cisimciği (HE. x 400).



Resim 4. Langhans dev hücresi stoplazmasını dolduran karakteristik Schaumann cisimciği (HE. x 400).

akciğer biyopsilerinde gösterilebilir (11,15).

Sarkoidoziste immünglobülinler de artmıştır. T hücreleri immünglobülin artışına neden olan bir B hücresi gelişme faktörü salgırlar. Özellikle IgG artar, IgA ve IgM artışı da olabilir (5,6). Olgularımızdan 1'inde hiperglobülinemi saptanmıştır.

Hücrel immünitedeki bozukluk nedeni ile olguların 3/4'ünde PPD menfi bulunabilir. Bizim olgularımızın 6'sında da PPD negatif olarak saptanmıştır.

ACE artışı vücuttaki granülom yüküne bağlı olup tanıda yardımcıdır (2,8,15). Bu enzimin kaynağı olarak epitelioid hücreler gösterilmektedir. Artış serum ve BAL sıvısında gösterilebilmektedir. Olgularımızın 4'ünde serum ACE düzeyi yüksek bulunmuştur. BAL sıvısındaki ACE değerleri de 3 olguda 167, 26, 290 Ü/L olarak saptanmıştır.

Sarkoidoziste hiperkalsemi, granümatöz doku ve alveoler makrofajlarca üretilen 1,25 dihidroksi vitamin D3 etkisi ile olmaktadır (7,10). Çalışmamızdaki tüm olgularda kan Ca seviyeleri normal bulunmuştur.

Tanıda bilgisayarlı akciğer tomografisi yardımcı olabilmektedir. Karakteristik görünüm bronkovasküler ağaç boyunca uzanan lineer dansiteler ve küçük nodüllerdir. Ayrıca konvansiyonel radyolojik yöntemlerle ortaya konamayan lenfadenopatiler de gösterilebilmektedir (10). Olgularımızdan 2'sinde bu bulgularla uyumlu sonuç alınmıştır.

Sarkoidoziste, histopatolojik tanı için yüzeysel deri lezyonları ve lenf biyopsileri ilk tercih yerleridir. Özellikle servikal ve supraklaviküler lenf biyopsisi ile skalen biyopsiler hem kola, hem de % 80-90 oranında pozitif sonuç vermeleri nedeni ile oldukça değerlidir. Gerektiğinde transtorasik, transbronşial ince iğne aspirasyon biyopsileri ile mediastinoskopi ve açık akciğer biyopsiler de uygulanabilmektedir (6,17).

Hastalığın akut döneminde lenf bezleri yumuşaktır, ileri dönemlerde fibrotik hale gelip sertleşirler. Olguların hemen hepsinde lenf tutulumu mevcuttur. sarkoidozisin karakteristik patolojik lezyonu kazeifikasyon içermeyen granülo-madır. Granülomlar 0.5-2 mm. çapında, genellikle lenfositlerle çevrili epitelioid histiosit denilen modifiye makrofaj topluluklarıdır. Granülom içerisinde fibroblast, plazma hücresi ve epitelioid histiositlerin birleşmesinden meydana gelen langhans tipi dev hücreler mevcuttur. Sarkoid granülomalarının % 60'ında bu dev hücreler içinde astroid cisimler bulunur (17). Olgularımızın 6'sına da uygulanan biyopsi sonucu yapılan histopatolojik çalışma ile sarkoidozis tanısı konmuştur.

Sonuç olarak, sarkoidoziste tanı genellikle klinik ve radyolojik bulgulara, tedavi sonuçlarına dayandırılmakta olup bu durum yanlış tanı ve tedavilere yol açabilmektedir. Bu nedenle biyopsi ile yapılacak histopatolojik incelemenin önemi açıktır. Karışabileceği diğer hastalıklardan sağlıklı bir ayırımın yapılabilmesi yönünden, kolaylığı ve yüksek oranda pozitif sonuç vermesi nedeni ile mümkün olan her olguda

skalen biyopsi yapılmasının gerekliliği saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bachwich PR, Lynch JP, Larrick J, Spengler M, Kunkel SI. Tumor necrosis factor production by human sarcoid alveolar macrophages. *Am J Pathol* 125: 421-425, (1986).
2. Butting PS, et al. Diagnostic aspects of angiotensin converting enzyme in pulmonary sarcoidosis. *Clin Biochem* 20: 213-219, (1987).
3. Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, Hance AJ, Keogh BA. Interstitial lung disease of unknown cause: disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. *N Engl J Med* 310: 154-166, (1984).
4. Hunninghake GW, Bedell GN, Zavala DC, Monick M, Brady M. Role of interleukin-2 release by lung T-cells in active sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 128: 634-638, (1983).
5. Hunninghake GW, Crystal RG. Mechanisms of hyperglobulinemia in pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest* 67: 86-92, (1981).
6. Johns CJ. Sarcoidosis. Pulmonary diseases and disorders. ed. Fishman AP. Second edition. New York. Mc Graw Hill, 619-644, (1988).
7. Lemann J Jr, Fray RW. Calcitriol, calcium and granulomatous disease. *N Engl J Med* 311: 1115-1117, (1984).
8. Lieberman J. Elevation of serum angiotensin converting enzyme levels in sarcoidosis. *Am J Med* 59: 365-372, (1975).
9. Moseley PL, Hemken G, Monick M, Nugent K, Hunninghake GW. Interferon and growth factor activity for human lung fibroblasts: release from bronchoalveolar cells from patients with active sarcoidosis. *Chest* 89: 657-662, (1986).
10. Müller NL, Kullnig P, Miller RR. The CT findings of pulmonary sarcoidosis: Analysis 25 patients *AJR* 152: 1179-1182, (1989).
11. O'Conner C, Odum C, van Breda A, Power C, Fitz Gerald MX. Collagenase and fibronectin in bronchoalveolar lavage fluid in patients with sarcoidosis. *Thorax* 43: 393-400, (1988).
12. Pinkston P, Bitterman PB, Crystal RG. Spontaneous release of interleukin-2 by lung T-lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis. *N Engl J Med* 308: 793-800, (1983).
13. Robinson BWS, Mc Lemoire TL, Crystal RG. Gamma interferon is spontaneously released by alveolar macrophages and lung T-lymphocytes in patients with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest* 75: 1488-1495, (1985).
14. Spatafora M, et al. Lung compartmentalisation of increased TNF releasing ability by mononuclear phagocytes in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 96: 542-549, (1989).
15. Study PR, et al. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis-its value in present clinical practise. *Ann Clin Biochem* 26: 13-18, (1989).
16. Thomas PD, Hunninghake GW. Current concept of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 135: 747-760, (1987).
17. Von Lichtenberg F: Fungal, protozoal and helminthic diseases and sarcoidosis. Pathologic basis of diseases. Edt: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, 4 th edition, Philadelphia, WB Saunders 385-443, (1989).