

OLGU SUNUMU

CASE REPORT

NÖBET İLE PREZENTE OLAN NÖROSARKOİDOZ OLGUSU

Can ÇUBUK¹, Kezban ASLAN², Duruhan Meltem DEMİRKIRAN², Arbil AÇIKALIN², Hüseyin Tuğsan BALLI², Yunus Kenan BIÇAKCI², Oya BAYDAR², Ahmet Turan EVLİCE², Hacer BOZDEMİR²

¹Çankırı Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, ÇANKIRI

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ADANA

ÖZ

Sarkoidoz öncelikli olarak akciğer ve lenf nodlarının tutulumu ile giden ve pek çok sistemi etkileyebilen bir granülamatoz hastalıktır. Nörolojik olarak, santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemini tutarak farklı tablolarla prezente olabilir. Bu çalışmada epileptik nöbetlerle başvuran ve ileri tetkikler sonucunda nörosarkoidoz tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Sarkoidoz, nörosarkoidoz, epilepsi, ensefalopati, nöroromatoloji, lenfadenopati.

NEUROSARCOIDOSIS PRESENTING WITH SEIZURE: CASE REPORT

ABSTRACT

Sarcoidosis is a granulomatous disease primarily affecting the lungs and lymph nodes as well as several other systems. By affecting both the central and the peripheral nervous system, it may present with various different neurological features. We report a case with neurosarcoidosis presenting with seizures.

Keywords: Sarcoidosis, neurosarcoidosis, epilepsy, encephalopathy, neurorheumatology, lymphadenopathy.

GİRİŞ VE AMAÇ

Sarkoidoz, etyolojisi bilinmeyen, sıklıkla akciğer, deri ve göz tutulumunun yanı sıra pek çok sistemi ve organı etkileyebilen granülamatoz bir hastalıktır. Ülkemizde sarkoidoz insidansı 4/100.000 olarak tahmin edilmektedir. Genellikle 50 yaşın altındaki genç erişkinlerde görülür ve 20-40 yaş arasında oldukça sıktır. Kadınlarda erkeklerle göre biraz daha sıktır (1).

Sistemik sarkoidozu olan hastaların %5-20'sinde santral ve/veya periferik sinir sistemi tutulumu bildirilmiştir. Nörosarkoidoz klinik olarak; kranial nöropati, aseptik menenjit, hidrosefali, baş ağrısı, nöbet, nöropsikiyatrik semptomlar, nöroendokrin disfonksiyonlar, myelopati ve periferik nöropati ile prezente olabilir. Nörosarkoidoz tanılı hastaların %50-75'inde kranial nöropati (genellikle periferik fasiyal paralizi) görülmekle birlikte, yaklaşık %20 hastada periferik nöropati saptanmaktadır.

Hastaların yaklaşık %20'sinde fokal veya jeneralize nöbetler gözlenmektedir. Epileptik nöbet ile başlayan nörosarkoidoz ise nadirdir (2,4-7).

OLGU SUNUMU

54 yaşında kadın hasta 2 ay önce başlayan sabit bir noktaya bakma, kasılma şeklinde nöbetler ve 20 gündür eklenen bilinç bozukluğu ve yürüme güçlüğü yakınması ile kliniğimize başvurdu. Öyküsünde 12 yıl önce ateş, halsizlik, uyku hali, eklem ve baş ağrısı nedeniyle bir merkezde Brusella tedavisi aldığı ancak fayda görmediği, daha sonra başka bir merkezde beyin ödemi ve ensefalit tanısıyla tedavi edildiğinde, düzeldiği bildirildi. Bundan sonra yıllarca hiç bir yakınması olmayan olgunun, 1 yıl önce bilinç kaybı ile birlikte 1-2 dakika süren, çenede kilitlenme ve ellerde kasılmanın ardından yaklaşık 10 dakika süreli postiktal konfüzyonun da eşlik ettiği bir nöbeti

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Can Çubuk, Çankırı Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kirkevler Mahallesi, Kastamonu Caddesi 18100, Çankırı.

Telefon: 0376 213 27 27

E-posta: cancubuk@hotmail.com

Geliş Tarihi: 20.09.2019

Kabul Tarihi: 12.11.2019

Tüm yazarlar ORCID ID: Can Çubuk 0000-0001-6311-0387, Kezban Aslan 0000-0002-3868-9814, Duruhan Meltem Demirkıran 0000-0002-4649-5315, Arbil Açıkalin 0000-0001-6118-9853, Hüseyin Tuğsan Ballı 0000-0002-5324-0097, Yunus Kenan Bıçakçı 0000-0002-2689-8598, Oya Baydar 0000-0001-7320-976X, Ahmet Turan Evlice 0000-0002-4451-9475, Hacer Bozdemir 0000-0001-8402-4277.

Lütfen bu makaleyi şu şekilde atıf edin: Çubuk C, Aslan K, Demirkıran DM, Açıkalin A, Ballı HT, Bıçakçı YK, Baydar O, Evlice AT, Bozdemir H. Nöbet ile prezente olan nörosarkoidoz olgusu. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2021; 27(1): 60-64. doi: [10.5505/tbdhd.2020.83436](https://doi.org/10.5505/tbdhd.2020.83436)

Çubuk ve ark.

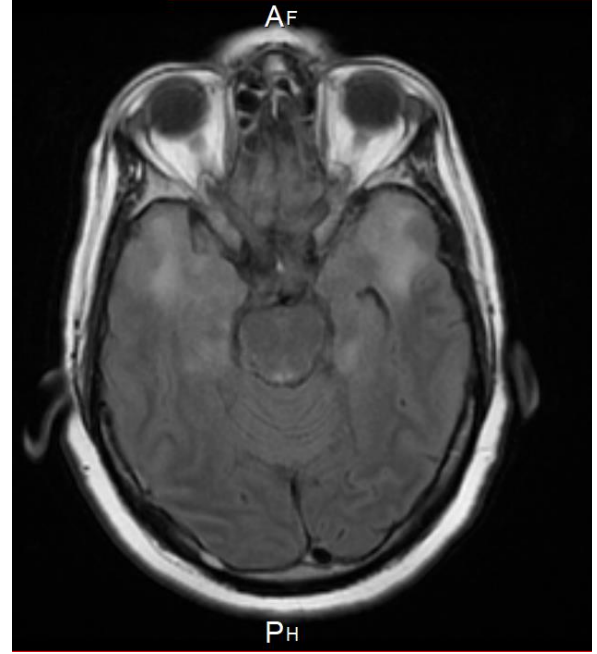
olduğu öğrenildi. O dönemde yapılan çeşitli tetkiklerinin normal olduğu bildirildi.

İki ay önce dalma atakları başlayan hastanın, son 20 gündür sırtta yanma hissi, dalma nöbetlerinde artış ve kasılma ile giden, kısa süreli bilinç yitiminin eşlik ettiği atağı olduğu ve daha sonra tabloya yürüme güçlüğü eklenerek, dalgalı bir bilinç durumunun ortaya çıktığı öğrenildi. Dış merkezde bir enfeksiyon servisine beyin manyetik rezonans (MR) bulguları ile ensefalit ön tanısıyla yatırılan hastanın lomber ponksiyonunda yüksek protein düzeyi, düşük glukoz saptanarak (eş zamanlı parmak ucundan bakılan glukoz değeri 118 mg/dl), seftriakson, asiklovir ve levitirasetam tedavisinin başlandığı görüldü. Bilinç bozukluğu ve nörolojik bulgularında artış olan olgu ileri tetkik ve tedavi amacıyla kliniğimize sevk edildi. Nörolojik muayenesinde bilinç hafif apatik ve reaksiyon zamanı uzamıştı ancak koopere-oryante idi. Proksimal kaslarda 3/5, distal kaslarda 4/5 düzeyinde bilateral simetrik paraparezi, bilateral DTR hiperaktivitesi, bilateral tromner pozitifliği, bilateral ılımlı kinetik tremor saptandı. Vibrasyon duygusu bilateral alt ekstremitelerde azalmıştı ve destekle kısa mesafe yürüyebiliyordu.

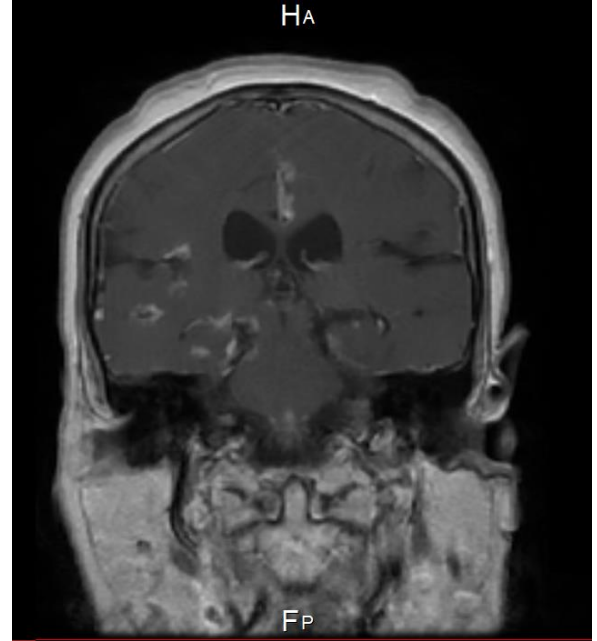
Beyin kontrastlı MR'ında; bilateral serebral hemisferlerinde parasellar bölgede, santral sulkusta belirgin olmak üzere beyin sapı etrafında nodüler ve leptomeningeal tutulumla ait bulgular izlendi (Resim 1,2). Ayrıca servikal, torakal spinal lokalizasyonlarda da leptomeningeal kontrast tutulumu izlendi (Resim 3).

Laboratuvar incelemesinde; pansitopeni (Hb:10,9 g/dl [N:11,67-15,47], WBC:3,81 103/mcL [N:4,07-11,23], PLT: 151 103/mcL [N:158,7-387,7]), D vitamini düşüklüğü (3,5 ng/ml [N:10-60]) ve hiperlipidemisi (Total Kolesterol:247 mg/dL [150-240], LDL:150 mg/dl, Trigliserit:316 mg/dl) mevcuttu. Enfeksiyöz (Salmonella, Brusella, Lyme, VDRL, herpes, Toxo, HIV, Tbc) ve kollajen doku testleri (ANA, Anti-ds DNA, ANCA, anti-RNP, Anti-SSA, Anti-SSB, Anti SM) negatifti. Balgamda ARB ve PPD negatifti. Protein elektroforezi normaldi, immünfiksasyon testinde paraproteinemi saptanmadı. İdrarda Bence-Jones negatifti. Anjiyotensin converting enzim (ACE) düzeyi 100 U/L (N:9-67) idi.

Lomber ponksiyonunda protein yüksekliği (247 mg/dl) ve glukoz düşüklüğü (25 mg/dl) saptandı (eş zamanlı parmak ucundan bakılan glukoz değeri 124 mg/dl). BOS direk bakısında



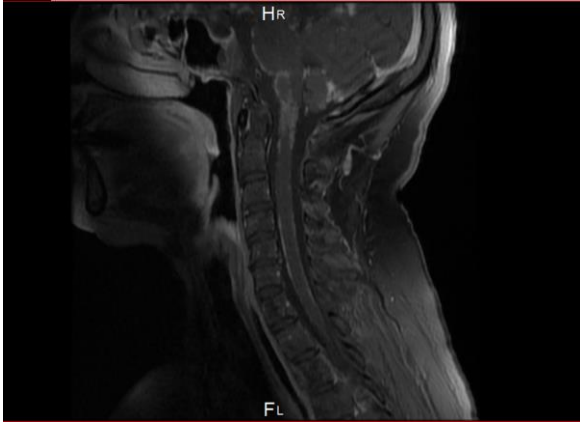
Resim 1. Bilateral temporal, hipokampal ve parasellar bölgede beyin parankiminde T2 FLAIR sekanslarda tutulum bulguları.



Resim 2. T1 ağırlıklı koronal kesitlerde bazal sisternalar ve santral sulkus çevresinde nodüler leptomeningeal kontrast tutulumu bulguları.

hücre gözlenmedi. BOS hücre sitolojisinde seyrek kan hücreleri saptandı.

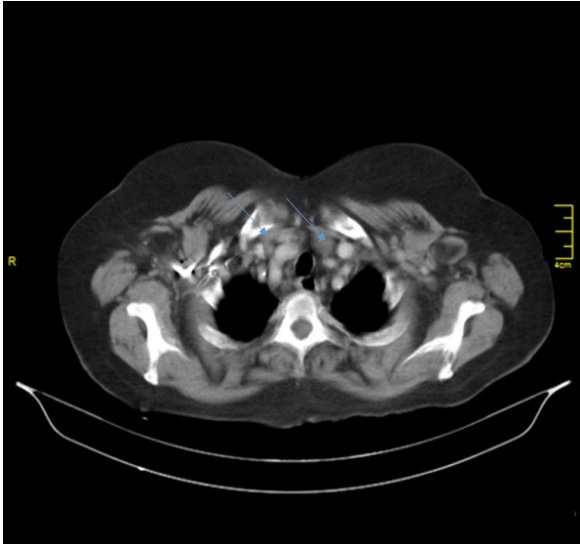
EEG, subkortikal özellikte yavaş aktivite (Sükünette ve HPV de keskin karakterli teta aktivitesinin 1 - 1,5 sn süreli diffüz bilateral



Resim 3. T1 ağırlıklı görüntülemelerde servikal spinal kordda kısa segmentte ve beyin sapında kontrast tutulumu bulguları.

senkron deşarjları izlendi) paroksizmlerinin izlendiği EEG incelemesi olarak raporlandı.

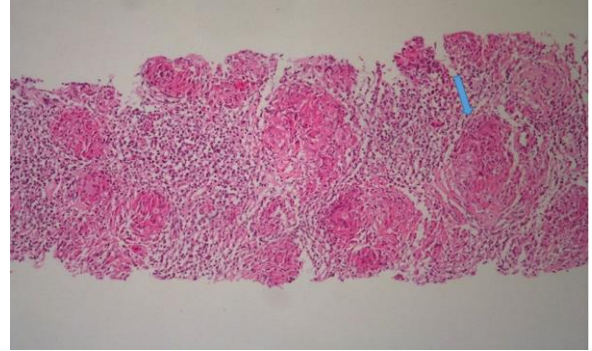
Toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'de paratrakeal lenfadenomegaliler saptandı (Resim 4). Abdomen BT'de; splenomegali ve peripankreatik, periçölyak, paraaortik, bilateral iliak ve inguinal multipl lenf nodları mevcuttu. İnguinal lenf nodundan yapılan biyopside non kazeifiye granülomlar saptandı (Resim 5).



Resim 4. Toraks BT de paratrakeal lenfadenomegaliler.

Ayrıca göz konsültasyonu ile kronik üveit bulguları saptandı. Klinik, radyolojik ve histopatolojik bulgularla olguda nörosarkoidoz tanındı ve hastaya intravenöz metilprednizolon 20 mg/kg/gün den 3 gün verildi. Sonrasında 1 mg/kg/gün den 80 mg prednizolon 4 hafta verildi.

Tedavi sonrası kontrol beyin MR çekildi ve lezyonlarında belirgin düzelme saptandı. Levitirasetam 2000 mg/gün tedavisine devam edildi. Nöbeti gözlenmeyen olgu poliklinik kontrollerine gelmek üzere taburcu edildi. Ayrıca hastanın idame tedavisinde immunsupresif ajan kullanılmadı. Bu olgu sunumu için hastaya bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.



Resim 5. İnguinal lenf nodu biyopsisinde görülen non kazeifiye granülomlar.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Öyküsünde tekrarlayan nöbet, bilinçte dalgalanma ve yürüme bozukluğu bulguları olan, klinik olarak ensefalomyelopatisi, radyolojik olarak ise yaygın beyaz cevher tutulumu ve leptomeningeal tutulum ile birlikte belirgin nodüler kontrastlanmaları saptanan olgumuzda, ayırıcı tanıda, akut dissemine ensefalomyelit, nörobruselloz, tüberküloz menenjit, viral ensefalit, vaskülit, nörosarkoidoz, santral sinir sistemi (SSS) vaskülit, SSS Lenfoması ve paraneoplastik süreçlerin araştırılması planlandı. Yapılan tetkiklerde saptanan pansitopeni, BOS bulguları, toraks ve batında yaygın lenfadenopati ve ACE yüksekliği nörosarkoidozu telkin etmekteydi. İnguinal LAP biyopsisinde saptanan non-kazeifiye granülomlar ile sarkoidoz tanısı kesinleştirildi. Kliniği, BOS ve MR bulguları ile nörosarkoidoz tanısı kondu.

Sarkoidoz, non-kazeifiye granülomlarla karakterize, enfeksiyöz olmayan inflamatuvar bir hastalıktır. Birçok sistemi tutabilmekle beraber %87 intratorasik (hiler nod %72, akciğer parankimi %46) , %18 deri ve %28 periferik lenf nodlarını etkilemektedir (2).

Klinik olarak sıklıkla aylar içinde yavaş progresif bir tablo olarak karşımıza çıkar. Ancak akut veya subakut formları olabileceği gibi

asemptomatik hastalar da bildirilmiştir. Genellikle ateş, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı gibi belirtilerle ortaya çıkar. Daha sonra tutulan organa göre bulgular verir. Olguların %90'ında hastalığın bir döneminde akciğer tutulumu görülür. Bu durumda dispne ve kuru öksürükle kendini gösterir. Hemoptizi ve balgam nadirdir. Plevra tutulumu seyrek ancak gerek toraksta gerekse batında lenfadenomegali sık görülür. Cilt tutulumu olarak eritema nodozum, makülopapüler döküntü ve cilt altı nodülleri gelişebilir. Üveit %25 olguda görülebilir. Ayrıca kemik kistleri, eklem tutulumu ve asemptomatik miyozit görülebilir. Karaciğer tutulumu sık olmakla birlikte ancak nadiren klinik bulgulara yol açar. Böbrek, gastrointestinal sistem ve kalp tutulumu da nadirdir (3).

Nörosarkoidozu bulunan hastaların %50'sinden fazlasında BOS anormallikleri mevcuttur. Bu anormallikler; pleositoz, artmış protein ve azalmış glukoz seviyeleridir. Ayrıca nörosarkoidozu bulunan bazı hastalarda, BOS'ta oligoklonal band veya IgG indeksi artışı görülebilir. ACE düzeyleri, laktik asit ve interlökin 2 reseptör seviyelerinde de artış görülebilir. Fakat bu anormalliklerin hiçbiri nörosarkoidoz için spesifik değildir (2,5)

Sarkoidoz histopatolojik tanı ile doğrulanır. Bu nedenle, hastada SSS dışında organ tutulumu varsa buradan biyopsi materyali alınabilir. Sistemik sarkoidoz açısından akciğer grafisi veya Toraks BT yapılmalıdır. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde kanda ACE düzeyi artar ancak diğer granümatöz hastalıklarda da pozitif olabilir (3). Olgumuzda da ACE düzeyi yüksek olarak gözlenmiştir.

Nörosarkoidoz, sistemik sarkoidozu olan hastaların yaklaşık %10'unda görülmektedir. Çeşitli nörolojik tutulumlar görülmekle beraber, sıklıkla kranial sinir tutulumu, özellikle periferik fasyal paralizisi ve aseptik menenjitte prezente olmaktadır. Leptomeningeal tutulum %40 oranında ve sıklıkla bazalde görülmektedir. Hipopituitarizm veya diensefalik sendromlar, nöbet, kognitif yıkım, myelopatik semptomlar görülmektedir. Nörosarkoidozlu %25 hastada, servikal ve üst torakalde intramedüller tutulum gözlenmektedir. Hidrosefali % 5-12 olguda bildirilmiştir (4).

Literatürde, epilepsi ile prezente olan nörosarkoidoz olguları nadirdir (7,8). Nörosarkoidoz olgularının %5-20'sinde epileptik nöbetlerin ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (9).

Bu konuda yapılan en kapsamlı çalışmada; nörosarkoidoz tanılı 79 olgunun 13'ünde (%15) epileptik nöbetlerin olduğu görülmüş ve bu olguların 8'inde (%10), hastalık epileptik nöbet ile prezente olmuştur. En sık jeneralize tonik klonik (%92) ve ikinci sıklıkta parsiyel nöbet (%31) gözlenmiştir. Hastaların % 85'inin nöbetleri steroid tedavisi ve antiepileptik tedavi ile kontrol altına alınmıştır (10).

Nörosarkoidoz tedavisinde genellikle seçilen tedavi yüksek doz intravenöz veya oral metilprednizolon tedavidir. Metotreksat, siklofosdamid, azatiopurin, leflunamid, infliximab, hidroksiklorokin, adalimumab, mikofenalat mofetil gibi immunsupresan ajanlar tedaviye eklenebilir (11-12). Nörosarkoidozda metotreksatın etkinliği pulmoner sarkoidoza benzer şekilde yaklaşık %60 oranındadır (13). Kortikosteroide dirençli nörosarkoidoz vakalarında infliximab ile birkaç vakada olumlu cevaplar alındığı gözlenmiştir (13). TNF alfa blokerleri ile, kognitif bozukluğu bulunan hastalarda pozitif sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (13). İlaç tedavisine yanıt vermeyen olgularda ise 20-25 Gy radyoterapi düşünülebilecek tedaviler arasında yer almaktadır (13).

Bu olgu nedeniyle, ileri yaşta parsiyel nöbetle prezente olan ve SSS'nin radyolojik ve klinik olarak yaygın ve dağınık bir şekilde etkilendiği durumlarda, nörosarkoidoz olasılığının mutlaka düşünülmesi gerektiği görülmüştür. Tedavisi konusunda standardize edilmiş bir tedavi protokolü bulunmamakla beraber, immunsupresan ajanlar öncelikli seçeneklerdir (11). Antiepileptik tedavi planlaması yapılırken hastanın nöbet tipi ve diğer sistemik tutulumları da göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Müsellim B, Kumbasar OO, Ongen G, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2009; 103(6): 907-912.
2. Krumholz A, Stern BJ. Neurologic manifestations of sarcoidosis, *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 119 3rd series. 2014; 119: 305-333.
3. Emre M. Nöroloji Temel Kitabı. 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Evi, 2013; 1155.
4. Bathla G, Singh AK, Policeni B, et al. Imaging of neurosarcoidosis: common, uncommon and rare. *Clinical Radiology* 2016; 71(1): 96-106.
5. Tavee JO, Stern BJ. Neurosarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine*. 2015; 36(4): 643-656.
6. Fritz D, Van de Beek D, Brouwer MJ. Clinical features,

- treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. BMC Neurol 2016; 16(1): 220.
7. Besur S, Bishnoi R, Talluri SK. Neurosarcoidosis: rare initial presentation with seizures and delirium. Q J Med 2011; 104(9): 801-803.
 8. Maeda J, Moriwaki Y, Tamura S, et al. A case of central nervous system sarcoidosis, presenting with psychomotor seizure. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1992; 30(11): 2002-2006.
 9. Jeffrey L, Sponsler A, Mary Ann Werz B, et al. Neurosarcoidosis presenting with simple partial seizures and solitary enhancing mass: case reports and review of the literature. Epilepsy & Behavior 2005; 6(4): 623-630.
 10. Krumholz A, Stern BJ, Stern EG. Clinical Implications of Seizures in Neurosarcoidosis. Arch Neurol 1991; 48(8): 842-844.
 11. Lazar CA, Culver DA. Treatment of sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med 2010; 31(4): 501-518.
 12. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A Concise Review of Pulmonary Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183(5): 573-581.
 13. Al-Kofahi K, Korsten P, Ascoli C, et al. Management of extrapulmonary sarcoidosis: challenges and solutions. Swiss NJ 2016; 12: 1623-1634.

Etik Bilgiler

Aydınlatılmış Onam: Hastaya aydınlatılmış onam formu imzalatıldığı beyan edilmiştir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: CÇ, KA, DMD, AA, HTB, YKB, OB, ATE, HB, Konsept: CÇ, KA, DMD, AA, HTB, YKB, OB, ATE, HB, Tasarım: CÇ, KA, DMD, AA, HTB, YKB, OB, ATE, HB, Veri Toplama veya İşleme: CÇ, KA, DMD, AA, HTB, YKB, OB, ATE, HB, Analiz veya Yorum: CÇ, KA, DMD, AA, HTB, YKB, OB, ATE, HB, Literatür Taraması: CÇ, KA, DMD, AA, HTB, YKB, OB, ATE, HB, Yazma: CÇ, KA, DMD, AA, HTB, YKB, OB, ATE, HB.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

*52. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde e-poster bildiri olarak sunulmuştur.