

## YÜZ SARKOİDOZ OLGUSU: KLİNİK, TANI ve PROGNOZ

Muammer BİLİR\*  
Sevtap SİPAHİ\*  
Tülin ÇAĞATAY\*  
Halil YANARDAĞI\*  
Ali MERT\*\*  
Sabriye DEMİRCİ\*  
Tuncer KARAYEL\*

### ÖZET

Sarkoidozun klinik özellikleri ve radyolojik evrelerinin dağılımı bölgelere göre farklılık göstermektedir. Çalışmamızda kliniğimizde izlenen 100 sarkoidoz olgusunun (72 kadın, 28 erkek, ortalama yaş: 40, yaş aralığı: 15-66) kliniği, tanısı ve prognozu geriye dönük olarak değerlendirildi. Sarkoidoz tanısı; klinik, radyolojik ve histopatolojik (nonkazeöz granülom) uygunluğa göre konuldu. Tüm olgulara bronkoalveolar lavaj (BAL) ve transbronşiyal biyopsi yapıldı. Olgularımızın klinik ve laboratuvar bulguları; öksürük (%24), dispne (%21), eritema nodozum (%20), artralji (%20), deri bulgusu (%15), ateş (%8), ronküs ve ral (%16), lenfadenomegali (LAM) (%15), hepatomegali (%15), splenomegali (%10), üveit (%10), Löfgren sendromu (%10), anemi (%17), lenfopeni (%46), sedimentasyon yüksekliği (%50), transaminaz ve alkali fosfataz yüksekliği (%7), kalsiyum yüksekliği (%2) ve anjiyotensin- konverting enzim yüksekliği (%50;8/16) idi. Tüberkülin deri testi pozitifliği oranı %17 bulundu. Olguların %64'ünde evre I, %28'inde evre II ve %5'inde evre III'e uyan radyolojik bulgular saptandı. Bir olguda izole sağ paratrakeal genişleme görüldü. Akciğer grafisi normal olan 2 olguda intratorasik LAM toraks BT ile belirlendi. Hastaların 36'sında BAL sıvısında lenfosit alt grupları "flowcytometry" ile çalışıldı ve CD4+/CD8+ lenfosit oranı yaklaşık olarak 4.5/1 olarak bulundu. Biopsi örneklerinde granülomlara; akciğerde %70 (70/100), mediasten lenf düğümünde %100 (22/22), deride %100

\* İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, \*İç Hastalıkları ABD  
ve \*\*Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon ABD İSTANBUL.

### Yazışma Adresi:

Dr. Muammer Bilir İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL.

(20/20), periferik lenf bezinde %100 (9/9), karaciğerde %54 (20/37) ve kemik iliğinde %7 (3/43) oranında rastlanıldı. Evre I'deki olguların %87'si (34/39) ortalama 10 ay içinde spontan geriledi. Evre II'deki olguların %85'i (17/20) steroid (prednizolon) ile geriledi. Olgulardan biri tanıdan 1 yıl sonra over kanserinden, diğeri ise 5 yıl sonra akciğer kanserinden kaybedildi.  
**Anahtar Kelimeler:** Sarkoidoz, Klinik bulgular, biopsi

### SUMMARY

#### 100 SARCOIDOSIS PATIENTS: CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS AND PROGNOSIS

The clinical features and the distribution of the radiologic stages of sarcoidosis varies according to the geographic regions. The diagnosis, clinical course and prognosis of 100 sarcoidosis patients followed by our clinic (72 females, 28 males; mean age 40 years; the range of age 15-66) were evaluated respectively. Sarcoidosis was diagnosed based on clinical, radiological and histopathological (non-caseating granulomas) findings. In all patients transbronchial biopsy specimens and bronchoalveolar lavage (BAL) fluid were obtained. The clinical and laboratory findings of our patients were as following: cough (24 %), dyspnea (21 %), erythema nodosum (20 %), arthralgia (20 %), skin involvement (15 %), fever (8 %), ronchi (16 %), lymphadenomegaly (LAM) (15 %), hepatomegaly (15 %), splenomegaly (10 %), uveitis (10 %), Löfgren's syndrome (10 %), anemia (17 %), lymphopenia (46%), high erythrocyte sedimentation rate (50 %), increased transaminase and alkaline phosphatase levels (7 %), hypercalcemia (2 %) and increased angiotensin-converting enzyme levels (8/16; 50 %). In 17% of the cases tuberculin skin test was positive. The distribution of the radiological stages were as following: in 64 % of patients stage I, 28 % of patients stage II and 5 % of patients stage III. In one case, isolated paratracheal enlargement was noted. In two cases with normal chest x-rays, intrathoracic LAM was diagnosed through computerized tomography examination of the thorax. In 36 of 100 sarcoidosis patients, lymphocyte subpopulation with flowcytometry in BAL fluid was studied and CD4+/CD8+ lymphocyte ratio was found approximately 4.5/1. 70% (70/100) of lung biopsy specimens, 100% (22/22) of mediastinal lymph node biopsy specimens, 100% (20/20) of skin biopsy specimens, 100% (9/9) of peripheral lymph node biopsy specimens, 54% (20/37) of liver biopsy specimens, 7% (7/43) of bone marrow specimens revealed granulomas. 87% (34/39) of

patients in radiological stage I showed spontaneous remission within 10 months after the diagnosis, whereas 85% (17/20) of patients in radiological stage II showed remission following steroid (prednisolone) treatment. One of the patients died from ovary cancer one year later after the diagnosis, an another patient died from lung cancer at five year following the diagnosis.  
**Key Words:**Sarcoidosis, clinical findings, biopsy

## GİRİŞ

Sarkoidoz kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülomlarla karakterize ve etiyojisi bilinmeyen sistemik bir hastalıktır. Sıklıkla intratorasik lenf düğümü tutulumu, akciğer, cilt ve göz lezyonlarıyla karşımıza çıkar. Tanısı klinik, radyolojik ve patolojik bulgularla konur. Kazeifikasyon içermeyen granülomlar karakteristik olmakla birlikte özgül değildir. Klinik olarak olguların ortalama yarısı yakınmasıdır ve tanı rastlantı sonucu konur. Oldukça iyi seyirlidir ve genellikle kendiliğinden iyileşir. Ayrıca nüks ve remisyonlarla seyreden kronik formu da vardır. Bu hastalık ender olarak organ yetersizliği ve ölüme yol açabilir (1). Sarkoidozun klinik özellikleri, radyolojik evrelerinin dağılımı ve akciğer dışı tutulum oranı bölgesel faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilir (1,2).

Bu çalışmamızda bilim dalımızda izlenen sarkoidoz olgularının kliniği, tanısı ve prognozu değerlendirilmiş, sonuçlar benzer çalışmalarla karşılaştırılarak irdelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kliniğimizde 1985-1998 yılları arasında yatırılarak izlenen 100 sarkoidoz olgusu dosya ve poliklinik kartlarından retrospektif olarak incelendi. Olgular; cinsiyet ve yaşa göre dağılımları, başvuru yakınmaları, fizik muayene ve laboratuvar bulguları anjiyotensin-konverting enzim değerleri, PPD deri testi, solunum fonksiyon testleri, akciğer grafileri, bakteriyolojik ve histopatolojik sonuçların tedavi ve prognozları yönünden değerlendirildi.

Sarkoidoz tanısı; klinik ve radyolojik uygunluk ve de başka nedenlere bağlanamayan nonkazeöz granülomların gösterilmesiyle konuldu (1,3). Akciğer grafileri DeRemee'ye (4) göre evre I (Bilateral hiler lenfadenopati-BHL), evre II (BHL ve parankimal infiltrasyon) ve evre III (hiler lenfadenopati olmaksızın parankimal infiltrasyon) olarak sınıflandırıldı. Tüm olgulara; fiberoptik bronkoskopi ile transbronşiyal biyopsi

yaşandı. Bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvı örnekleri alındı ve bu örneklerde aside-dirençli basil (ADB) arandı, ayrıca BAL sıvısı örneği tüberküloz besiyerine (1985-1990 arası Löwenstein-Jensen besiyerine, 1991'den sonra BACTEC'e) ekildi. Hastaların 36'sında BAL sıvısında lenfosit alt grupları monoklonal antiorlar kullanılarak indirekt immünfloresans "flowcytometry" tekniği ile çalışıldı. İncelenen lenfosit alt grupları; lökosit belirleyicileri (CD45+ / CD14+), total T lenfositleri (CD3+), helper T lenfositleri (CD4+;TH), supresor T lenfositleri (CD8+;TS), aktif T lenfositleri (HLA-DR+-CD3+), B lenfositleri (CD19+) ve doğal öldürücüler (CD16/56+) idi. Transbronşiyal biyopsi sonucunda granülom saptanmayan olgularda histopatolojik tanı için mediastinoskopi, deri, lenf bezi ve karaciğer biyopsileri uygulandı. Ayrıca hematolojik bulguları gözönüne alınmaksızın 43 olguya kemik iliği biyopsisi yapıldı.

## BULGULAR

**Demografik özellikler (Tablo I):** Olguların 72'si kadın, 28'i erkek olup ortalama yaş 40 (yaş aralığı:15-66) idi.  
**Klinik belirti ve bulgular (Tablo II):** Olguların %80'i semptomlu, %20'si ise semptomsuzdu. Hastalar da rastlanılan başlıca yakınmalar; öksürük, eritema nodozum (EN), dispne, artralji ve deri lezyonları idi. Yakınmaların başlaması ile kliniğimize başvuru arasında geçen süre 1-4 ay arasında değişiyordu.

**Tablo I.** Sarkoidozlu 100 olgunun demografik özellikleri

	Özellik (Yıl)	Oran (%)
Ortalama yaş	40±12	
Yaş aralığı	15-66	
	10-20	5
	21-30	17
	31-40	34
	41-50	24
	51-60	13
	>60	7
	≤40	56
	>40	44
Erkek		28
Kadın		72

En sık rastlanılan fizik muayene bulgusu EN'du (%20). Daha sonra sıklık sırası ile fizik muayenede ronkus ve raller (%16), EN dışı cilt bulguları (%15), lenfadenopati (%15) ve hepatomegali (%15) saptandı. Deri lezyonlarına sıklıkla burun, yüz ve kulaklarda rastlanıldı. İki olgunun sikatriş yerinde (1 apendektomi, 1

tiroidektomi sikatris yeri) sarkoidozla uyumlu granülasyon dokusu belirlendi. Üç olgunun deri bulgusuna lupus pernio tanısı konuldu. Hepatomegalisi olan 15 olguda karaciğer büyüklüğü 2-9 cm, splenomegalisi olan 10 olguda ise dalak büyüklüğü 1-3 cm arasında değişiyordu. Lenfadenomegali; %5 iki taraflı epitrokleal, %5 servikal, %3 supraklavikular, %1 aksiller ve %1 sistemik idi. Onar olguda Löfgren sendromu (EN+ates+poliartrit ve/veya poliartralji+BHL) ve ön üveit (iridosiklit) saptandı.

**Tablo II.** Sarkoidozlu 100 hastanın klinik belirti ve bulguları

Özellik	Oran (%)
<b>Yakınmaları</b>	
Öksürük	24
Dispne	21
Eritema nodozum	20
Artralji	20
Deride lezyon	15
Dermansızlık/halsizlik	12
Istahsızlık	8
Kilo kaybı	8
Ates	8
Gözde ağrı ve bulanık görme	5
Tek veya iki taraflı boyunda şişlik	5
<b>Yakınmasız</b>	20
<b>Bulgular</b>	
Eritema nodozum	20
Akciğer oskültasyonu (ronkus ve raller)	16
Deri bulguları (papül, eritemli lezyonlar, plak nodüller, lupus pernio)	15
Lenfadenomegali	15
Hepatomegali	15
Splenomegali	10
Üveit	10
Löfgren sendromu	10
Ateş	4
Bilateral parotis büyümesi	2
Lakrimal bez büyümesi	2
Skatris yerinde granülasyon	2
Periferik yüz felci	1
Diabetes insipitus	1
<b>Tüberkülin deri testi pozitifliği</b>	17

Bir olguda başvuru değerlendirmesinde iki taraflı periferik yüz felci belirlendi. Poliüri, polidipsi yakınmasıyla başvuran diğer bir hastada; çekilen akciğer grafisinde BHL saptandı ve transbronşiyal biyopsi ile sarkoidoz tanısı konuldu.

**Laboratuvar verileri (Tablo III):** Olguların yarısında lenfopeni bulunmasına karşın hiçbirinde pansitopeniye rastlanmadı. Yedişer hastada normalin 8 katını aşmayan transaminaz yüksekliği ve 4 katını aşmayan alkali fosfataz yüksekliği saptandı. ESH>100mm/saat olan 2 hasta; nedeni bilinmeyen ateş tanısıyla izlenip sarkoidoz

tanısı alan olgulardı. Anjiyotensin-konverting enzim değerleri, bakılan olguların yarısında yüksek bulundu. Olgularımızın 75'inde solunum fonksiyon testleri çalışıldı. Restriktif patern %13 (10/75), osbrüksiyon %7 (5/75) ve kombine yetmezlik %4 (3/75) oranında bulundu.

**Tablo III.** Olgularımızın laboratuvar verileri

Laboratuvar	Olgu sayısı n = 100	Oran %
<b>Hematoloji</b>		
Hematokrit; erkek/kadın		
>42/>37	83	83
<42/<37	17	17
Lökosit, /ml		
<4500	5	5
4500-11000	91	91
>11.000	4	4
Lenfosit, /ml		
<1500	28/61	46
1500-5000	33/61	54
Monosit (>800/ml)	0/50	0
Trombosit, /ml		
150.000-400.000	100/100	100
Pansitopeni	0	0
<b>Eritrosit sedimentasyon hızı, mm/saat</b>		
<20	50	50
20-100	48	48
>100	2	2
<b>Biyokimya</b>		
Transaminaz yüksekliği	7	7
Alkali fosfataz yüksekliği	7	7
Bilirubin yüksekliği	0	0
Albumin düşüklüğü (<3.5 /dl)	3	3
Kalsiyum yüksekliği	2	2
Anjiyotensin konverting		
Enzim yüksekliği	8/16	50

**Radyolojik bulgular (Tablo IV):** Akciğer grafisi ile olguların %64'ünde evre I, %28'inde evre II ve %5'inde evre III'e uyan bulgular saptandı. Bir olguda izole sağ paratrakeal genişleme görüldü. Akciğer grafisi normal olan 2 olguda BHL ve mediastinal LAM toraks BT ile saptandı. BHL'si olan olguların %37'si (34/92) sağ paratrakeal genişleme ile birlikteydi.

**Tablo IV.** 100 sarkoidozlu hastanın akciğer grafisi bulguları

Radyolojik bulgu	Oran (%)
Normal (Evre 0)	2
Evre I	64
Evre II	28
Evre III	5
izole sağ paratrakeal genişleme	1
BHL* ve sağ paratrakeal LAM birlikteliği	37 (34/92)

\* BHL: Bilateral hiler lenfadenomegali

**Mikrobiyolojik inceleme sonuçları:** Olguların hiçbirinin BAL sıvı örneğinde ADB görülmedi ve tüberküloz (TB) besiyerinde üreme olmadı.

**BAL sıvısında lenfosit alt grup dağılımı (Tablo V)** Hastalarda BAL sıvısında TH (CD4+) / TS (CD8+) oranı yaklaşık 4.5/1 olarak bulundu.

**Biyopsi verileri (Tablo VI):** Sarkoidoz tanısını doğrulamada biyopsi yerleri önemlidir. Akciğer, mediastinal lenf bezi, periferik lenf bezi, karaciğer ve kemik iliği biyopsi örneklerinde granülomlara sırasıyla %70 (70/100), %100 (22/22), %100 (20/20), %100 (9/9), %54 (20/37) ve %7 (3/43) oranında rastlanıldı. Toplam 144 granülomun bir tanesinde nekroz görüldü. Akciğerde granülomlar evre I'de %59 (38/64), evre II'de %93 (26/28) ve evre III'de %100 (5/5) olarak bulundu.

**Klinik izleme sonuçları (Tablo VII):** Olgulardan 74'ü izlenebildi. Otuzdokuzunun tedavisiz izlenmesine karşın, 35'ine steroid tedavisi (prednizolon) verildi. Her iki grupta iyileşme oranı benzer bulundu (%90). PPD deri testi 17 olguda (%17) pozitif bulundu. Bu olgulardan sarkoidoz hastalığı nedeniyle kortikosteroid verilen 3'üne aynı zamanda izoniazid (INH) (300 mg/gün, 1 yıl) profilaksisi uygulandı ve bunların hiçbirinde TB gelişmedi. Ancak bu test negatif olan ve deri tutulumu nedeniyle steroid verilen olgulardan 2 tanesinde tedavinin 6. ayında postprimer akciğer TB'u gelişti. Evre II'de yer alan olgulardan biri tanıdan 1 yıl sonra over kanserinden, diğeri ise 5 yıl sonra akciğer kanserinden kaybedildi.

**Tablo V.** 36 sarkoidozlu hastanın BAL\* sıvısında lenfosit alt gruplarının dağılımı

Lenfosit alt grubu	Yüzde değerlerinin ortalaması
CD45+/CD14+	%81.8±11.2
CD3+	%67.8±19
CD19+	%4.1±6.8
CD4+	%48±20.6
CD8+	%16.2±9.8
CD4+/CD8+	%4.4±3.6
CD16+/CD56+	%5.3±5.6
HLA-DR+ CD3+ aktif T lenfositleri	%22.8±15.8

\*BAL: Bronkoalveolar lavaj

**Tablo VI.** Sarkoidozlu olgularda biyopsi sonuçları

Biyopsi yeri	Granülom görülme oranı	Granülomda nekroz
Transbronşiyal biyopsi	70/100 (70)	0/70
Mediastinoskopi	22/22 (100)	0/22
Deri	20/20 (100)	0/20
Lenf bezi	9/9 (100)	0/9
Karaciğer	20/37 (54)	*1/19
Kemik iliği	3/43 (7)	0/3
Toplam	144/227 (63)	1/144

\*Doku EZN boyası negatif

**Tablo VII.** Sarkoidoz hastalarından izlenebilen 74'ünün prognozu

Klinik parametre	Oran (%)
<b>Tedavisiz izlenenler</b>	<b>39 (53)</b>
Ortalama spontan remisyon süresi (ay)	10.84.3 (aralık: 1-18)
Evre I'de spontan gerileme	34/39 (87)
BHL'de gerileme yok	4/39 (10)
Evre I'den II'ye ilerleme	1/39 (3)
<b>Steroid verilenler</b>	<b>35 (47)</b>
Evre I'de gerileme*	9/10 (90)
Evre II'de gerileme	17/20 (85)
Evre III'de gerileme	1/5 (20)
Yanıt vermeyenler	8/35 (23)
<b>Ölenler</b>	<b>2</b>
Over kanseri (tanıdan 1 yıl sonra)	1
Akciğer kanseri (tanıdan 5 yıl sonra)	1

\*Üveit veya deri tutulumu nedeniyle steroid (prednizolon) verildi  
Not: Evre I'de 16, evre II'de 10 olgu izlenmedi.

## TARTIŞMA

Sarkoidoz tanısı klinik, radyolojik ve histopatolojik (kazeifikasyon içermeyen granülomlar) bulguların uygunluğu ile konulmaktadır. Ayrıca PPD deri testi, anjiyotensin-konverting enzim seviyesi, BAL'da lenfosit alt gruplarının belirlenmesi ve Gallium 67 sintigrafisi yardımcı tanı yöntemleridir (3).

Sarkoidozun klinik ve radyolojik özellikleri bölgesel farklılık göstermektedir (2,3). Yapılan çalışmalarda, sarkoidoz olgularına sıklıkla 40 yaş altında (%66-76) (özellikle 20-40 yaş arası) rastlanıldığı ve kadınlarda biraz daha fazla görüldüğü (%49-70) bildirilmiştir (2,5-8). Çalışmamızda demografik özellikler literatür bulgularıyla uyumluydu (40 yaş altı: %56, kadın oranı: %72). Sarkoidoz hastalarında; semptomlar %60 (45-80), deri tutulumu %30 (25-37), periferik lenfadenomegali (LAM) %30 (16-100), hepatomegali %20 (3-30), splenomegali %10 (3-18) ve göz tutulumu %25 oranında saptanmıştır (1-3, 5-8). Bu hastalarda başlıca yakınmalar; akut hastalık (ateş, artralji ve EN), kronik akciğer tutulumu (dispne, öksürük, göğüs ağrısı) ve konstitüsyonel (yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı) semptomlar olmak üzere 3 başlık altında toplanabilmektedir (2,3). Akut semptomlarla başvuran olguların %20-50'sinde Löfgren sendromu olarak isimlendirilen EN, poliartralji veya poliartrit ve BHL birlikteliği belirlenmiştir (1,3). Amerika Birleşik Devletleri'nde olguların yarısından fazlası kronik akciğer tutulumu ve konstitüsyonel semptomlarla basvurmaktadır (1,3). Hastalarımızın %80'inde semptomlara, %20'sinde EN'a, %15'inde LAM'ye, %15'inde hepatomegaliye ve %10'unda splenomegaliye

rastlanıldı.

Sarkoidozda deri tutulumuna %30 (25-37) oranında rastlanılmaktadır ve deri lezyonları çok çeşitlidir (1-3, 5-8). En sık görülen deri bulguları EN, plaklar, makülopapüler döküntüler, subkutan nodüller olup, lupus pernio bunlara göre daha nadir görülmektedir. Lupus pernio mavi morumsu renkte olup daha çok burunda görülen deri lezyonudur. Bu lezyon burnu sarıp yanak ve göz çevresine uzanır. Deri lezyonları içinde EN en sık olanıdır. EN bulgusu karşısında hemen akciğer grafisi çektilerilerek hiler LAM araştırılmalıdır. Serimizde EN'a %20, EN dışı deri lezyonlarına ise %15 (papül, eritemli lezyonlar, plak, nodül, lupus pernio) oranında rastlanıldı. EN tanısı klinik olarak konuldu ve diğer deri lezyonlarının hepsine biyopsi yapıldı ve nonkazeöz granülomatöz iltihap saptandı. Sarkoidozda en sık rastlanılan bulgu intratorasik LAM'dir ve olguların %57-100'ünde görülür (1-3, 5-8). Intratorasik tutulumu olan olguların ise %95'inde (%74-97) BHL'ye rastlanılmaktadır (1-3, 5-7). İzole tek taraflı hilus tutulumu nadirdir; yalnızca %1-3 olguda saptanmıştır (9). Sarkoidozda hiler ve orta mediastinal (paratrakeal, subkarinal, aortopulmoner ve retroazigos) LAM birlikteliği de sık bir bulgudur ve olguların %30-75'inde bildirilmiştir (7). Buna karşın hiler LAM olmaksızın yalnızca mediasten tutulumu nadirdir ve yaptığımız literatür taramasında bu özellikte 18 olguya ulaşabildik (5,9,10). Bu hastalıkta akciğer parenkim tutulumu ise %50 (41-65) oranında bildirilmiştir. Asemptomatik sarkoidoz olguları; başka nedenlerle çekilen akciğer grafisinde rastlantısal BHL saptanmasıyla da yakalanabilmektedir. Serimizde ise akciğer grafisi ile intratorasik LAM %93, BHL %92, izole mediasten tutulumu (sağ paratrakeal genişleme) %1 ve akciğer parenkim tutulumu %33 oranında bulundu. Akciğer grafisi normal olan 2 olguda toraks BT ile BHL ve mediastinal LAM'ler saptandı. Hastalık radyolojik evrelemesine göre incelendiğinde; evre 0 %5-10, evre I %40, evre II %30-50 ve evre III %15 oranında bildirilmiştir (3). Yapılan 715 ve 555 olguyu içeren 2 büyük çalışmada; evre I, II ve III sırasıyla; %35 ve %57, %51 ve %35, %14 ve %6 oranında bulunmuştur (2,6). Hastalarımızda ise bu oranlar evre I'de %64, evre II'de %28 ve evre III'de %5 olarak saptandı (tablo 4). İki olgumuz evre 0 idi. Bir olguda ise hiler LAM olmaksızın sadece sağ paratrakeal genişleme görüldü. Ayrıca BHL'si olan olgularımızın %37'sinde (34/92) sağ paratrakeal genişleme saptadık. Sarkoidoz hastalarının %25'inde göz tutulumuna rastlanılmaktadır (1,3). En sık rastlanılan göz bulgusu ön üveittir. Ayrıca granülomatöz konjonktivit, ağır korioretinit ve optik nörit görülebilir. Olgularımızın %10'unda göz tutulumu olarak sadece ön üveit saptandı.

Sarkoidozda sinir sistemi tutulumu %5 oranında bildirilmiştir (1,3). Sıklıkla kranial nöropatiye yol açmakta ve kranial sinirlerden de en sık 7.siniri (tek taraflı fasial sinir paralizi) tutmaktadır. Ayrıca ender olarak santral sinir sistemini tutarak yer kaplayan lezyona, aseptik menenjitte ve hipotalamik veya hipofizer disfonksiyona yol açabilmektedir. Olgularımızdan birinde iki taraflı fasial paralizi (7.sinir tutulumu) ve diğer bir olgumuzda ise diabetes insipitus saptandı. Bu 2 olguda steroid tedavisi ile klinik tablo düzeldi.

Sarkoidoz olgularının %5'inden daha azında parotis ve lakrimal bez tutulumu bulunmuştur (3). Olgularımızdan birinde iki taraflı parotis ve lakrimal bez tutulumu, yine bir olguda iki taraflı lakrimal bez tutulumu ve diğer bir olguda ise iki taraflı parotis bezi tutulumu saptandı. Ateş, parotis büyümesi, fasial paralizi, üveit ve BHL birlikteliği olarak isimlendirilen Heerfordt's sendromuna olgularımızda rastlanılmadı.

Sarkoidozda; 1,25 (OH<sub>2</sub>) aktif D vitamini (1,25 dihidroksi kolekalsiferol) sentezi epiteloid histiositler tarafından aşırı derece üretilmektedir. Bunun sonucu oluşan hiperkalsemi ve hiperkalsüri, nefrokalsinoz, nefrolitiaz ve de nadiren böbrek yetersizliğine yol açabilmektedir. Ayrıca bu hastalıkta ender de olsa nefrotik sendrom, kronik glomerulonefrit ve böbreklerin granülomatöz tutulumu görülebilmektedir. Olgularımızdan 2'sinde hiperkalsemi saptandı. Bu olguların birinde nefrokalsinoz, diğerinde ise nefrolitiaz belirlendi. Ayrıca başka bir olguda segmental fokal glomerulonefrite bağlı nefrotik sendrom (hastalığının 10.yılında) gelişti. Sarkoidoz tanısı; klinik, radyolojik ve histopatolojik (diğer nedenlere bağlanamayan nonkazeöz granülomlar) uygunluğa göre konulmaktadır (1,3). Bazen doku tanısı olmaksızın, Löfgren sendromu tanı için yeterli olabilmektedir. Olgularımızın %10'unda bu sendroma rastlanılmasına karşın sarkoidozun kesin tanısı için yine de biyopsi yapıldı. Yakınma ve fizik muayene bulgusu olmayan, izole BHL'li olgularda biyopsi yapılması tartışmalıdır. Eğer LAM tek taraflı, ön veya arka mediastende ise, ya da BHL'ye ateş, göğüs ağrısı ve konstitüsyonel semptomlar eşlik ediyorsa lenfoma ya da TB olasılığına karşı biyopsi mutlak önerilmektedir. Bunlara karşın bazı otörler tüm BHL'li olgularda lenfomayı dışlamak için biyopsi önermektedirler. Biz de olgularımızın tümüne biyopsi yaptık ve tanıyı histopatolojik olarak doğruladık.

Genellikle, sarkoidozun doku tanısını koymada biyopsinin en kolay ulaşılabilen yerden yapılması önerilmektedir. Eğer yüzeysel LAM, deri tutulumu, lakrimal veya parotis bezi büyümesi varsa biyopsiler öncelikle buralardan yapılmalıdır.

Akciğer parenkim tutulumu olan BHL'li olgularda (Evre

II) transbronşiyal biyopsi ile granülomlar saptama oranı %90 iken, sadece BHL'li olgularda (Evre I) bu oran en az %50 saptanmıştır. Buna karşın ileri evre sarkoidoz olgularında ise yaygın fibrozis nedeniyle transbronşiyal biopsinin tanı değeri düşüktür (3). Olgularımızın tümüne transbronşiyal biyopsi yapıldı ve %70'inde nonkazeöz granülom saptandı. Bu oranlar evre I'de %59 (38/64), evre II'de %93 (26/28) ve evre III'de %100 (5/5) idi. Evre I ve II'deki olgularımızda oranlar literatürle uyumluyken, evre III'ün uyumsuzluğu olgu azlığı nedeniyle değerlendirilemedi. Transbronşiyal biyopsi sonucu negatif olan 30 olgunun 22'sinde mediastinoskopi, 5'inde yüzeysel lenf bezi ve 3'ünde de deri biyopsisi ile tanı konuldu.

Normalde BAL sıvısı hücrelerinin %90'i alveoler makrofajlar, %10'u lenfositler ve %1'inden azı ise polimorf nüveli lokositlerden oluşmaktadır. Sarkoidozlu hastalarda BAL sıvısında TH ile CD3+ HLA DR+ aktif T lenfositleri artmıştır (11). Yapılan çalışmalarda TH/TS oranı 3/1 ile 10/1 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (12,13). Çalışmamızda ise olgular evrelerine ayrılmaksızın bu oran (TH/TS) yaklaşık 4.5/1 olarak bulundu. Böylece sarkoidoz olayının patogenezinde helper T lenfosit ve aktif T lenfosit artışının önemli bir faktör olduğu saptanmıştır. Buna dayanarak sarkoidozun başlangıcının helper T lenfosit ve özellikle aktif T lenfosit birikimine bağlı bir alveolit olduğu kabul edilmektedir (11).

Aktif sarkoidoz hastalarının %30-80'inde granülomlardan sentezlenen serum anjiyotensin-konverting enzim düzeyleri yüksek bulunmuştur (3). Bu enzim bir aktivasyon göstergesi olarak önerilmiş, fakat özgüllüğü düşük olarak belirlenmiştir. Loddenkemper ve ark. (2) anjiyotensin-konverting enzim düzeylerini olgularının %62'sinde (n=641) yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda ise, hastalığın aktif döneminde olgularımızın yarısında (8/16) bu enzim düzeyi yüksek bulundu.

Sarkoidozda bozulmuş gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonuna olguların %30-70'inde rastlanılmaktadır (3). Bu hastalıkta genellikle tüberkülin deri testine karşı anergi saptanır. Bir çalışmada, tüberkülin deri testi 0.1 IU PPD ile hastaların %2.2'sinde, 1 IU ile %9.7'sinde, 10 IU ile %29.1'inde ve 100 IU ile %59'unda pozitif bulunmuştur (n=268) (2). 1963'de yapılmış bir literatür derlemesinde, tüberkülin deri testi pozitifliği %6.4-28.4 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (8). Serimizde ise, bu test 5 IU PPD ile olgularımızın %17'sinde pozitif (10 mm endürasyon) olarak saptandı. Bu olgulardan sarkoidoz hastalığı nedeniyle kortikosteroid verilen 3'üne aynı zamanda izoniazid (INH) (300 mg/gün, 1 yıl) profilaksisi uygulandı ve bunların hiçbirinde TB gelişmedi. Buna karşın bu test negatif olan ve deri

tutulumu nedeniyle steroid verilen olgulardan 2'sinde tedavinin 6. ayında postprimer akciğer TB'u gelişti. Sarkoidoz hastalarında göğüs grafisinde interstisyel tutulum görüldüğü zaman bile akciğer fonksiyon testleri normal olabilir (3). Buna karşın özellikle pulmoner infiltrasyonların olduğu dönemde restriktif tipte solunum yetersizliği sıklıdır. Sarkoidozlularda bronşiyal aşırı duyarlılığa bağlı obstrüksiyon da olabilir. Loddenkemper ve ark. (2) sarkoidoz serilerinde; restriktif paterni %19, obstrüksiyonu %4 ve kombine yetersizliği %2 oranında bildirmişlerdir. Serimizde ise restriktif patern %13, obstrüksiyon %7 ve kombine yetmezlik %4 oranında bulundu.

Sarkoidozda hematolojik değişiklikler (anemi, lökopeni veya trombositopeni) seyrek olarak bildirilmektedir (3,14). Lenfopeni ise bu hastalıkta en sık rastlanılan hematolojik bulgudur (3). Bunun nedeni lenfositlerin hastalığın aktif döneminde granülomlarda toplanması olabilir. Sarkoidozda anemi; hastalığın aktif evresinde ve kemik iliğinde (Kİ) nonkazeöz granülomların bulunduğu dönemde gelişebilmektedir. Ayrıca otoimmün trombositopeni ile birlikte hemolitik anemisi olan olgular da bildirilmiştir. Hipersplenizm de pansitopeniye neden olabilir. Trombositopeni sarkoidozun nadir bir komplikasyonu olup olguların yaklaşık %2'sinde görülebilir (15). Sarkoidozda Kİ tutulumunun sıklığını irdeleyen çok az çalışma vardır (16). Bu tutulum otopsi serilerinde %30, anemisi olan sarkoidozlarda ise %50 olarak bildirilmektedir (14,16). Kİ granülomları nondiagnostiktir ve hematolojik değerleri pek etkilemez. Olgularımızın ise %17'sinde anemi (%5'i kronik hastalık anemisi, %12'si demir eksikliği anemisi), %5'inde lökopeni ve %46'sında (28/61) lenfopeni saptandı. Hiçbir olguda trombositopeni ve pansitopeni görülmedi. Sarkoidozda Kİ tutulumu oranını ve Kİ'nde granülom saptanan olguların hematolojik bulgularını değerlendirmek amacıyla yaptığımız 43 biyopsiden 3'ünde (%7) nonkazeziye granülom saptandı. Kİ'nde tutulumu olan bu olgulardan 2'sinde anemi, lökopeni, lenfopeni saptanırken diğer olguda hematolojik değişiklikler yoktu.

Sarkoidoz olgularında karaciğer tutulumu daha çok granülo-matoz hepatit şeklinde olup, bu oran %40-70 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (1). Sarkoidoz granülomları genellikle kazeifikasyon nekrozu içermemektedir. Devaney ve ark. (17) 100 sarkoidozlu hastaya karaciğer biyopsisi yapmışlar ve hepsinde granülom saptamışlardır, ancak bunlardan sadece bir karaciğer biyopsisi olgusunda kazeifikasyon nekrozlu granülom görülmüştür. Klinik olarak ciddi karaciğer disfonksiyonu nadirdir ve olgular genellikle asemptomatiktir. Olguların yaklaşık olarak %30'unda

hepatomegali veya hafif transaminaz yüksekliği ile birlikte olan kolestatik karaciğer tutulumu göstergeleri (alkali fosfataz ve GT yüksekliği) rastlanılmaktadır. Olgularımızda ise karaciğer ile ilgili klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgular; hepatomegali %15, serum transaminaz yüksekliği %7, alkali fosfataz yüksekliği %7 ve karaciğerde granülomlar %54 (20/37) oranında saptandı. Kliniği yönünden asemptomatik olan olgularımızın hiçbirinde bilirubin yüksekliği saptanmadı. Radyolojik olarak evre I sarkoidoz olgularında spontan remisyon oranı %60-80 olarak bildirilmiştir (3). Evre II olgularında %50-60 oranında spontan remisyon bildirilmesine karşın, akciğer kaynaklı ilerleyici semptomları (öksürük ve dispne gibi) olanlarda, akciğer grafisinde radyolojik progresyon saptananlarda ve akciğerde fibrozis oluşumunu önlemek amacıyla kortikosteroid kullanımı önerilmektedir (3). Evre III olgularında ise spontan remisyon enderdir ve kortikosteroid tedavisine genellikle yanıt yoktur. İleri dönemdeki akciğer fibrozunda, akciğer yetersizliği ve kor pulmonale gelişmektedir. Bu hastalıktan ölüm oranı %5 olarak bildirilmiştir. Ölüm genellikle solunum yetersizliği, kor pulmonale, masif hemoptizi, kalp durması ve üremiden olmaktadır. Ayrıca sarkoidoz hastalığının kansere yol açtığı hipotezi yıllardır tartışılmasına karşın, bu ilişki kanıtlanamamıştır (6). Sarkoidoz tedavisinde kullanılan temel ilaç kortikosteroidlerdir. Semptomatik (ateş, artralji, öksürük, dispne) ve/veya ilerleyici akciğer hastalığı olanlarda (evre II ve III), ciddi göz tutulumu (lokal steroide yanıtız ön üveit, arka üveit), merkezi siniri sistemi ve kalp tutulumunda, dirençli hiperkalsemide, hipofiz hastalığında, hipersplenizmde, parotis büyümesinde, fasial paralizde ve ciddi deri lezyonlarında önerilmektedir. Tedavi en az 6-12 ay sürdürülmelidir. Yüz sarkoidoz hastamızın 74'ü izlenebildi. İzlenenlerden 39'u tedavisiz olup (hepsi evre I'de), 35'i kortikosteroid (prednizolon; 1 mg/kg/gün) olmaktadır. Tedavisiz izlenenlerde ortalama 11 ay'da %87 (34/39) oranda spontan gerileme olurken, %10'unda BHL'de değişiklik olmadı ve 1 olguda (%3) ise evre I'den II'ye ilerleme saptandı. Steroid verilenlerde gerileme evre I'de %90 (9/10), evre II'de %85 (17/20) ve evre III'de %20 (1/5) olarak bulundu. Evre I olgularında kortikosteroid verilme nedeni üveit veya deri tutulumuydu. Olgularımızdan hiçbiri primer hastalıktan kaybedilmezken, 2 olgumuz kanserden (biri over diğeri akciğer) kaybedildi. Sonuç olarak; akciğer grafisinde bilateral hiler lenfademegali saptanan semptomlu veya semptomsuz olgularda öncelikle sarkoidoz düşünülmesi ve kesin tanı için biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi için öncelikle en kolay ulaşılabilen ve tanı duyarlılığı en yüksek dokular

seçilmelidir. Yüzeysel LAM veya deri tutulumu olmayan olgularda tanı duyarlılığı yüksek olan ve kolay uygulanabilen transbronşiyal biyopsiye başvurulmalıdır. Sarkoidoz tanısında kemik iliği biyopsisinin tanı değeri düşük olduğundan hematolojik değişiklikler dışında yapılmamalıdır.

Akciğer kaynaklı ilerleyici semptomları olanlarda, akciğer grafisinde radyolojik progresyon saptananlarda (evre II ve III olgularında), ciddi göz (üveit) ve deri tutulumunda, merkezi sinir sistemi tutulumunda, dirençli hiperkalsemide ve fasial paralizde kortikosteroid verilmelidir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. N Engl J Med 1997; 336: 1224-1234.
- 2- Loddenkemper R, Kloppenborg A, Schoenfeld N, Grosser H, Costabel U. Clinical findings in 715 patients with newly detected pulmonary sarcoidosis-results of a cooperative study in former West Germany and Switzerland. Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Disease 1998; 15:178-182.
- 3- Moller DR. Systemic sarcoidosis. In: Fishman AP. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill, 1998: 1055-1068.
- 4- De Remeé RA. The roentgenographic staging of sarcoidosis. Historic and contemporary perspectives. Chest 1983; 1: 128-133.
- 5- Bein ME, Putman CE, McCloud TC, Mink JH. A reevaluation of intrathoracic lymphadenopathy in sarcoidosis. Am J Roentgenol 1978; 131: 409-415.
- 6- Romer FK, Hommelgaard, Schou G. Sarcoidosis and cancer revisited: a long-term follow-up study of 555 Danish sarcoidosis patients. Eur Respir J 1998; 12:906-912.
- 7- Winterbauer RH, Belic N, Moores K. A clinical interpretation of bilateral hilar adenopathy. Ann Intern Med 1980; 92: 406-416.
- 8- Mayock RL, Bertrand P, Morrison CE, Scott JH. Manifestations of sarcoidosis: analysis of 145 patients, with a review of nine series selected from the literature. Am J Med 1963; 35:67-89.
- 9- Rockoff SD, Kohatgi PK. Unusual manifestations of thoracic sarcoidosis. AJR 1985; 144:513-528.
- 10- Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 4-1998). N Engl J Med 1998; 338:313-319.
- 11- James DG, Rizzato G, Sharma OP. Bronchopulmonary lavage (BAL). A window of the lungs. Sarcoidosis 1992; 9:3-14.

- 12- Van Maarseveen TC, Mullink H, Stam J, de Groot J. Macrophage-T suppressor cell interference in the lungs of steroid-treated sarcoidosis patients. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:839-843.
- 13- Laviolette M, La Forge J, Tennina S, Boulet LP. Prognostic value of bronchoalveolar lavage lymphocyte count in recently diagnosed pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1991; 100:380-384.
- 14- Lower EE, Smith JT, Martelo DJ, Boughman RP. The anaemia of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1988; 5:51-5.
- 15- Semple P. Thrombocytopenia, hemolytic anemia, and sarcoidosis. *BMJ* 1975; 4:440-441.
- 16- Levy TM, Blundell E, Slade R, Burton P, Hows J. Diagnosis of sarcoidosis by bone marrow trephine biopsy. *Br J Hematol* 1993; 80: 179-181.
- 17- Devaney K, Goodman ZD, Epstein MS, Zimmerman HJ, Ishak GK. Hepatic sarcoidosis. Clinicopathologic features in 100 patients. *Am J Surg Pathol* 1993; 17 (2): 1272-1280