

## FAMİLYAL SARKOİDOZ

Meral UYAR<sup>1</sup>, Osman ELBEK<sup>1</sup>, Erol TÜKENMEZ<sup>1</sup>, Şule EKİZ<sup>2</sup>, Ramazan UÇAK<sup>3</sup>, Öner DİKENSÖY<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, GAZİANTEP

<sup>2</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, GAZİANTEP

<sup>3</sup> Gaziantep 25 Aralık Devlet Hastanesi Patoloji Kliniği, GAZİANTEP

### ÖZET

Sarkoidoz, etyolojisinde çevresel ve genetik etmenlerin rol oynadığı granülomatoz bir hastalıktır. İnsan lökosit antijenleri (HLA) ile saptanan bazı bağlantılar ve ırksal dağılım nedeniyle hastalıkta genetik etkenlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ülkemizde ailevi sarkoidoz sadece iki seride tanımlanmıştır. Bu makalede literatür bilgileri eşliğinde sarkoidoz tanısı alan bir baba-oğul sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** ailesel, HLA, sarkoidoz

### SUMMARY

#### Familial Sarcoidosis

Sarcoidosis is a granulomatous disorder which enviromental and genetic factors play role. Racial distribution and detection of relationship with human leukocyte antigens (HLA) suggest that genetic factors act a main role. Familial sarcoidosis is described just in two series in our country. In view of literature we presented a son and a father diagnosed as sarcoidosis.

**Key words:** familial, HLA, sarcoidosis

### GİRİŞ

Sarkoidoz sebebi bilinmeyen, T lenfositlerin, mononükleer fagositlerin ve nonkazeifiye granülomların dokularda birikimi ile karakterize multisistemik bir hastalıktır<sup>(1)</sup>. Familial sarkoidoz olgularının siyah ırkta %19, beyaz ırkta %5 oranında görüldüğü bildirilmektedir<sup>(2)</sup>. Hastalığın prevalansının etnik dağılım göstermesi ve tek yumurta ikizlerinde saptanması nedeniyle genetik yatkınlığın hastalıktan sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

### OLGU SUNUMU

İlk olgu öksürük yakınması ile Ocak 2000 tarihinde tarafımıza başvuran 60 yaşında erkek hastadır. Hastanın öyküsünden iki yıl önce yapılan skalen lenf nodu biyopsisinde kazeifiye granülomatoz iltihap saptandığı, tüberküloz lenfadenit tanısıyla bir yıl antitüberküloz tedavi aldığı ve tedavi sonrası tüm yakınmalarının düzeldiği öğrenildi. Hastanın fizik bakışında üst ve alt ekstremitelerin ekstensör yüzlerinde yaklaşık bir santimetre çapında çok sayıda kırmızı renkte makülopapüler erüpsiyonlar saptandı. Çekilen akciğer grafisinde bilateral hiler genişleme ve parakardiyak alanlarda retiküler opasiteler saptandı.

**Yazışma adresi:** Meral Uyar, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, GAZİANTEP

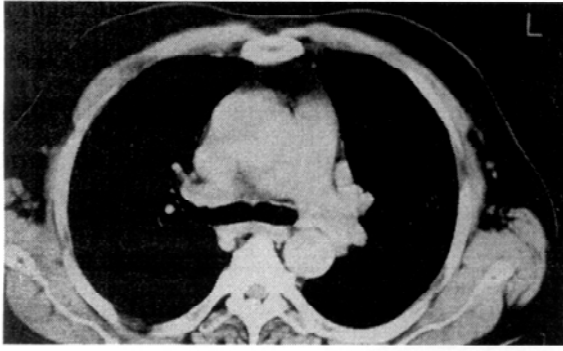
Tel: (342) 3606060 / 76183

e-mail:meraluyar1@yahoo.com

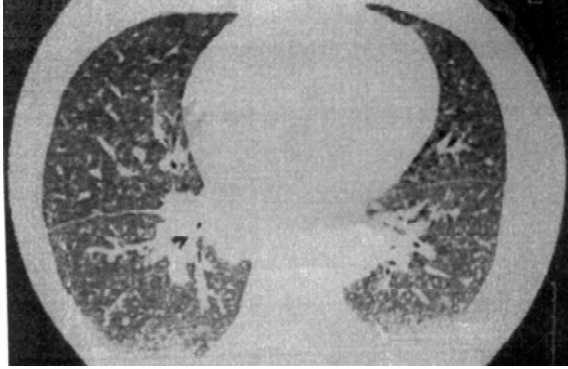
Alındığı tarih: 13. 06. 2006, kabul tarihi: 12. 09. 2006

\* Bu makale Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği'nin 27. yıllık kongresinde sunulmuştur.

Toraksın bilgisayarlı tomografik incelemesinde prevasküler, paratrakeal, bilateral hiler ve sol aksiller multipl lenfadenopati ve her iki alt lobda interstisyel yoğunluk artışları (Resim I); yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografik incelemesinde ise sağ orta ve her iki alt lobda retikülonodüler opasiteler ve infiltrasyon alanları ile buzlu cam dansiteli alanlar tespit edildi (Resim II).

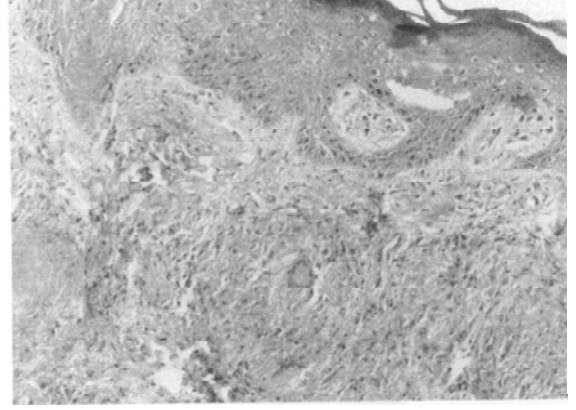


**Resim 1:** Toraks bilgisayarlı tomografide mediastinel multipl lenfadenopatiler izleniyor



**Resim 2:** Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide sağ orta ve her iki alt loblarda retikülonodüler infiltrasyonlar ve buzlu cam alanları mevcut

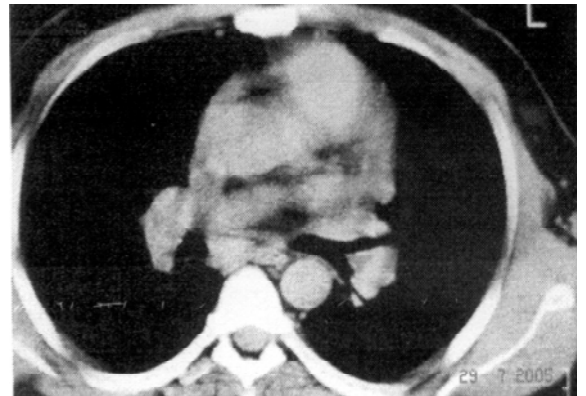
Rutin laboratuvar incelemelerinde patoloji saptanmayan hastanın serum ACE düzeyi yüksek (196U/L) ve PPD yanıtı anerjikti. Solunum fonksiyon testinde patoloji saptanmayan olgunun CO difüzyon kapasitesi %48 olarak tespit edildi. Bronkoskopik incelemeyi kabul etmeyen hastanın cilt lezyonundan alınan biyopsi örneklerinde nonkazeifiye granümatöz inflamasyon saptanması üzerine (Resim III) evre II sarkoidoz tanısı kondu.



**Resim 3:** Nonkazeifiye granümatöz inflamasyon

Başlanan kortikosteroid tedavisi steroid dozunun azaltılıp kesilmesi planlandığı dönemde klinik ve radyolojik progresyon görülmesi sebebiyle ancak 21 ay sonra şifa ile kesildi. Hasta halen ilaçsız takip altındadır.

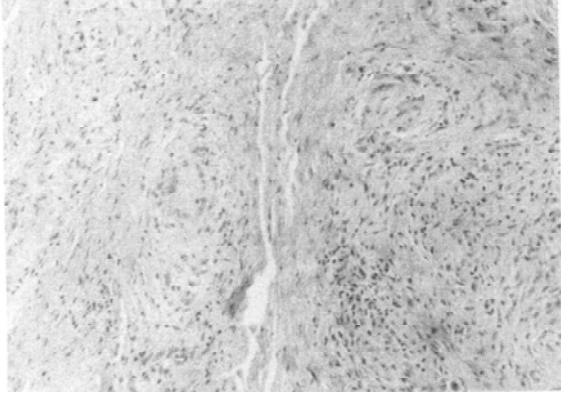
İkinci olgumuz ilk sunduğumuz vakanın 38 yaşındaki oğludur. Her iki ayak bileğinde ve bacaklarında kırmızı-beyaz renkli şişlikler gelişmesi nedeni ile başvurduğu sağlık birimince reaktif artrit tanısı almış ve salazopirin tedavisi başlanmıştır. Tedavi altında şişlikleri kaybolmasına rağmen eforla nefes darlığı gelişmesi üzerine kliniğimize Kasım 2002'de başvuran hastanın fizik muayenesinde glabellanın sol lateralinde bir adet subkütan nodül saptandı. Rutin laboratuvar incelemelerinde ve difüzyon testinde patoloji saptanmayan olgunun toraksın bilgisayarlı tomografi incelemesinde bilateral hiler lenfadenopati mevcuttu (Resim IV).



**Resim 4:** Toraks bilgisayarlı tomografide saptanan bilateral hiler lenfadenopatiler

PPD yanıtı anerjik olan olgunun bronş lavajı örneklerinin mikrobiyolojik tetkikinde etken izole edilmedi. Alınan bronş biyopsi örneği kronik iltihap;

glabellanın sol lateralinde saptanan nodülün ekzisyonel biyopsisi nonkazeifiye granülatöz inflamasyon olarak raporlandı (Resim V). Preparatın Ziehl-Nielsen ile boyanmasında asidorezistan bakteri saptanmadı.



**Resim 5:** Nonkazeifiye granülatöz inflamasyon

Evre I sarkoidoz tanısı alan olgu halen nonsteroid antiinflamatuvar tedavi altında asemptomatik olarak izlenmektedir. İki yıl ara ile baba ve oğulun sarkoidoz tanısı alması üzerine yaptığımız aile taramasında başka bir olgu saptanmadı. İki hastanın HLA gen analizinde HLA DPB1, HLA DQB1, HLA DRB1 ve HLA DRB5 allellerin ortak olduğu tespit edildi.

## TARTIŞMA

Sarkoidoz histolojik olarak non-kazeifiye granülomlar ile karakterize sebebi bilinmeyen multisistemik bir hastalıktır. Olguların %80'den fazlası 20-50 yaş arası kadınlardır<sup>(3)</sup>. Makalede sunduğumuz iki olgu da erkekti. İlk olgu 60, diğeri 38 yaşında idi. İlk olgumuz sarkoidoz tanısı almadan iki yıl önce histopatolojik olarak tüberküloz lenfadenit tanısı almış ve önerilen antitüberküloz tedavi ile şifaya kavuşmuştu. Bu durum sarkoidoz etyolojisini araştıran pek çok literatür çalışmasında tartışıldığı gibi<sup>(4)</sup> mikobakteriyel enfeksiyonların olası rolünü hatırlatması açısından değerlidir.

Sarkoidoz gelişiminde genetik etmenlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Literatürde bildirilen ailevi sarkoidoz olguları bu genetik etmenlerin bir yansıması olarak yorumlanmaktadır. Dünyada bildirilen ilk ailevi sarkoidoz olgusu 1923 yılında Almanya'dan bildirilen iki kızkardeştir<sup>(4)</sup>. Bugüne kadar benzer biçimde literatürde birkaç ailevi

sarkoidoz olgusu sunulmuştur<sup>(5)</sup>. Dünyada en sık İrlanda'dan ailevi sarkoidoz olguları bildirilmektedir. Amerika'da 727 sarkoidoz olgusunu kapsayan bir araştırmada tüm popülasyonda ailevi sarkoidoz prevalansı %13.5 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada familial sarkoidoz prevalansı Amerika'da yaşayan siyahi popülasyonda %18.9, beyaz popülasyonda %5.2'dir<sup>(2)</sup>. Pietinalho ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada familial sarkoidoz prevalansı Finlandiya'da %3.6-4.7, Hokkaido'da %2.9-4.3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ailevi sarkoidoz olgularının daha sıklıkla erkek-kız kardeşler ve anne-çocuklar arasında olduğu tespit edilmiştir<sup>(6)</sup>.

Ülkemizde bugüne kadar sadece iki seride ailevi sarkoidoz olgusu bildirilmiştir<sup>(7,8)</sup>. Özteke ve arkadaşları tarafından bildirilen beş sarkoidoz olgusu ülkemizden bildirilen ilk olgudur<sup>(7)</sup>. Bu makalede sunulan iki sarkoidoz olgusu literatürde daha az sıklıkta saptanan bir baba-oğuldur.

Sarkoidoz multisistemik bir hastalık olmasına rağmen olguların %90'dan fazlasında akciğer tutulumu vardır<sup>(9)</sup>. Nefes darlığı ve non prodüktif öksürük yakınması pulmoner sarkoidoz olgularının karakteristik semptomlarıdır. %5-10 olgu dışında göğüs radyografisinde bilateral hiler lenfadenopati ve/veya interstisyel infiltrasyonlar sıklıkla saptanır. Göz, deri, karaciğer, dalak, lenf nodları, tükürük bezleri, kalp, sinir sistemi, kaslar, kemikler ve diğer organ tutulumları da görülebilir<sup>(3, 10, 11)</sup>. Deri tutulumu sıklıkla saçlı deri sınırı, göz, kulak, burun çevresi veya kol-bacakların ekstensör yüzlerine yerleşmiş plak ve/veya derialtı nodül biçimindedir. Sarkoidozlu olgularda cilt tutulumu sık ve şiddetli olarak genellikle Amerika'da yaşayan siyahi popülasyonda gözlenir<sup>(3)</sup>. Her iki olgumuzun bilgisayarlı tomografi incelemelerinde; öksürük yakınması ile başvuran ilk olguda multipl mediastinel, aksiller ve bilateral hiler lenfadenopati ile interstisyel infiltrasyonlar; nefes darlığı yakınması ile başvuran ikinci olguda bilateral hiler lenfadenopatiler saptanmıştır. Her iki olguda da sarkoidozun cilt tutulumu mevcuttu. İlk olgumuzda tutulum üst ve alt ekstremitelerin ekstensör yüzlerinde makülopapüler erüpsiyonlar; ikinci olgumuzda glabellanın lateralinde subkütan nodül biçimindeydi. Ayrıca ikinci olgumuz burun çevresinde saptadığımız nodüler lezyonun benzerlerinin tarafımıza başvurmadan önce alt ekstremitelerinde de var

olduğunu ve önerilen immünsüpressif tedavi ile kaybolduğunu ifade etmekteydi. Her iki olgunun da cilt lezyonlarından alınan biyopsi örnekleri nonkazeifiye granülomatoz inflamasyon olarak rapor edildi. Sarkoidozun prevalansı dünya genelinde coğrafik dağılım farklılığı göstermektedir. Kuzey Amerika, Britanya ve Güney Avrupa'da prevalans 10-40/100.000 iken, Japonya'da bu oran 10/100.000'nin altındadır. Benzer biçimde hastalık ırksal dağılım paterni de göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan siyahi popülasyonda sarkoidoz insidansı 35.5/100.000 iken, beyaz popülasyonda 10.9/100.000'dir<sup>(3)</sup>. Bu prevalans farklılığının nedeni henüz tam olarak yanıtlanmış değildir<sup>(12)</sup>. Tüm bu farklılıklar familyal sarkoidoz olguları ile birlikte değerlendirildiğinde hastalığın etyolojisinde etnik faktörler ile genetik yatkınlığın var olduğunu düşündürmektedir<sup>(13, 14)</sup>. Konu hakkında yapılan çalışmaların çoğu HLA genleri üzerine yoğunlaşmıştır. Bilir ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada<sup>(15)</sup> HLA A2, B8, B22, B38 sınıf I antijenleri ile HLA DR4 ve DR14 sınıf II antijenlerinin; Akokan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada<sup>(16)</sup> HLA B5 ve A9 antijenlerinin sıklıkları sarkoidoz tanılı hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Japonya'da Abe ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada<sup>(17)</sup> ise DRwS2 ve DRSJ antijenleri ile sarkoidoz arasında korelasyon saptanmıştır. Japonya'da yapılan başka bir çalışmada ise sarkoidoz ile DRwS2 ilişkisi teyit edilmiş ancak HLA sınıf I antijenleri ile korelasyon saptanmamıştır<sup>(18)</sup>. Elford ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptıkları bir çalışmada<sup>(19)</sup> ise ailevi sarkoidoz ile HLA A2 antijeni arasında ilişki saptanmıştır. Vaka Kontrollü Etiyolojik Sarkoidoz Çalışması'nda (ACCESS) sarkoidoz tanılı hastalarda DRB1 E74 ve DPB1 V76 antijenlerinin Amerika'da yaşayan siyahi topluluk ile, DRB1 F47, A71, R70, DQB1 A57 ve DPB1 F35 antijenlerinin beyaz popülasyon ile korele olduğu gösterilmiştir<sup>(20)</sup>. İki olgumuzun HLA gen analizinde literatürdeki çalışmalar ile benzer biçimde HLA DPB1, HLA DQB1, HLA DRB1 ve HLA DRB5 allellerin ortak olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak ırksal ve coğrafik dağılım gösteren sarkoidoz etyolojisinde genetik yatkınlığın önemi bilinmekle birlikte farklı ülkelerde veya aynı ülkedeki farklı popülasyonlar arası yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda hastalık ile farklı antijenlerin korele

olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde hastalığın ailesel dağılımı ve genetik yatkınlığını ortaya koymak için daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Baughman RP, Lower EE, Du Bois RM. Sarcoidosis. Lancet 2003;361:1111-8.
2. Harrington DW, Major M, Rybicki B, Popovich J, et al. Familial sarcoidosis: analysis of 91 families. Sarcoidosis 1994; 11(1 Suppl): 240-3.
3. Moller D. Sarcoidosis. In: Albert (eds). Clinical Respiratory Medicine. Mosby. 2004;565-58.
4. Du Bois RM, Goh N, McGrath D, Cullinan P. Is there a role for microorganisms in the pathogenesis of sarcoidosis? J Intern Med 2003;253:4-17.
5. Luisetti M, Beretta A, Casali L. Genetic aspects in sarcoidosis. Eur Respir J 2000;16:768-80.
6. Pietinalho A, Ohmichi M, Hirasawa M, et al. Familial sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan a comparative study. Respir Med 1999;93:408-12.
7. Özteke Ş, Kalaycıoğlu O, Beder S, ve ark. Familyal sarkoidozis. Tüberk Toraks 1992;40:298-306.
8. Çelik G, Özdemir Ö, Kaya A, ve ark. Familial Sarcoidosis. Eur Res Journal Abstract Book 1996:319.
9. Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. Clin Chest Med 2004; 25:521-30.
10. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:736-55.
11. Müller-Quernheim J. Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical application. Eur Respir J 1998; 12:716-38.
12. Schurmann M, Reichel P, Müller-Myhsok B, Dieringer T, Wurm K, Schlaak M et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphisms and familial occurrence of sarcoidosis. J Intern Med 2001;249:77-83.
13. Rybicki BA, Harrington D, Major M, et al. Heterogeneity of familial risk in sarcoidosis. Genet Epidemiol 1996;13: 23-33.
14. Fite E, Alsina JM, Anto JM, Morera J. Sarcoidosis: family contact study. Respiration 1998;65:34-9.
15. Bilir M, Sipahi S, Yılmaz E. Sınıf I ve II HLA antijenleri ile sarkoidoz arasındaki ilişkinin araştırılması. Cerrahpaşa Tıp Dergisi

- 1999;30:151-98.
16. Akokan G, Çelikođlu S, Göksel F, Demirci S. Antigens in Turkish patients with sarcoidosis. *N Engl J Med* 1977;296: 759.
  17. Abe S, Yamaguchi E, Makimura S, et al. Association of HLA-DR with sarcoidosis. Correlation with clinical course. *Chest* 1987;92:488-90.
  18. Kunikane H, Abe S, Tsuneta Y, et al. Role of HLA DR antigens in Japanese patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:688-91.
  19. Elford J, Fitch P, Kaminski E, et al. Five cases of sarcoidosis in one family: a new immunological link? *Thorax* 2000; 55:343-4.
  20. Rossman M, Thompson B, Frederick M, et al. Sarcoidosis: association with human leukocyte antigen class II amino acid epitopes and interaction with environmental exposures. *Chest* 2002;121(3 Suppl): 14S.