

Nörosarkoidoz: hipofiziyer-hipotalamik tutulumlu bir olgu sunumu

Ebru Ergin Bakar (*), Deniz Selçuki (*)

ÖZET

Otuz sekiz yaşındaki bayan hasta başağrısı ve tüm vücutta yaygın kaşıntı şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Başağrısı etiyolojisine yönelik tetkikleri sırasında çekilen kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde hipotalamik şüpheli kitle lezyon görünümü ve leptomeningeal sarkoid odakları saptandı. Olguya klinik, laboratuvar bulguları ve radyolojik görüntüleri eşliğinde nörosarkoidoz tanısı konuldu. Hipotalamik kitle lezyonu görünümünde sarkoid odakları olan olgulara literatürde oldukça nadir rastlanmaktadır. Bu nedenle vasküler başağrısı etiyolojisine yönelik yapılan tetkikleri sırasında tesadüfi olarak saptadığımız, hipofiziyer-hipotalamik tutulumlu olan, nadir görülen nörosarkoidoz olgusunu sunmayı ve sarkoidoz hastalığının tanı ile tedavi aşamalarını gözden geçirmeyi istedik.

Anahtar kelimeler: Başağrısı, hipofiz bezi, hipotalamus, nörosarkoidoz

SUMMARY

Neurosarcoidosis: report of a case with pituitary-hypothalamic involvement

A 38-year-old female patient admitted to our clinics with headache and itching in whole body. In cranial magnetic resonance imaging performed for the investigation of headache, hypothalamic mass lesion and leptomeningeal sarcoid foci were detected. The diagnosis of neurosarcoidosis was made on the basis of clinical and laboratory findings and radiological imaging. Cases with sarcoid foci in the form of hypothalamic mass lesion are very rare in the medical literature. We, thus, aimed to present our very rare neurosarcoidosis case with pituitary-hypothalamic involvement, which we detected incidentally during the investigation of vascular headache and to review the diagnosis and treatment of sarcoidosis.

Key words: Headache, pituitary gland, hypothalamus, neurosarcoidosis

Giriş

Sarkoidoz 1889 yılında tanımlanmış, solunum sistemi başta olmak üzere birçok sistemi tutabilen, kaizefiye olmayan, epitelioid hücre odağı ve bu odağı çevreleyen lenfositlerden oluşan granülomlarla karakterize bir hastalıktır (1). Sarkoidozda en sık mediastinal ve periferik lenfatik sistem tutulur. Cilt (%20-35), kardiyovasküler sistem (%25), göz (%25), iskelet sistemi (%20), gastrointestinal sistem (GIS) (%1) tutulan diğer sistemlerdir (1). Hastaların yaklaşık %7'sinde periferik sinir sistemi (PSS) ve santral sinir sistemi (SSS) tutulumu vardır (1). İntrakraniyal tüm yapıların sarkoidozda tutulabileceği bilinmektedir, ancak hipofiz veya hipotalamus etkilenme sıklığı tüm vakalarda %0.5'dir (2). SSS tutulumları en sık kraniyal sinirler (%52) olmak üzere, meninksler, beyin parankimi, hipotalamus ve hipofiz bezi, periferik sinirler şeklindedir. Kraniyal sinirler içinde en sık tutulan ise fasiyal sinirdir. Klinik olarak hastalarda kronik başağrısı, parankimatöz tutulumla bağlı olarak nöbetler veya fokal nörolojik bulgular, hipofiziyer infundibulumun tutulumuna bağlı olarak da diyabetes insipidus (DI) görülebilir. Optik sinirleri saran bazal infiltrasyon varlığında, körlük gelişebilir. Sarkoidozda nadir de olsa, tekrarlayan menenjit tablosu görülebilir. Prognozun belirlenmesinde klinik önemlidir ve mutlaka kortikosteroidler (KS) ile erken dönemde tedaviye başlanmalıdır.

Nörosarkoidoz tanısı koymak, pulmoner veya sistemik sarkoidoz bulgularının görülmediği durumlarda oldukça güçtür (1). Şüphelenilen olgularda rutin tetkiklerin dışında, serum ile beyin omurilik sıvısındaki (BOS) ACE düzeyi, nörogörüntülemeler ve Galyum 67 sintigrafisi gibi ileri tetkikler yapılmalıdır (1).

Hipotalamik kitle lezyonu görünümünde sarkoid odakları olan olgulara literatürde oldukça nadir rastlanmaktadır. Bu yazıda hipofiziyer-hipotalamik tutulumlu olan bir nörosarkoidoz olgusu nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

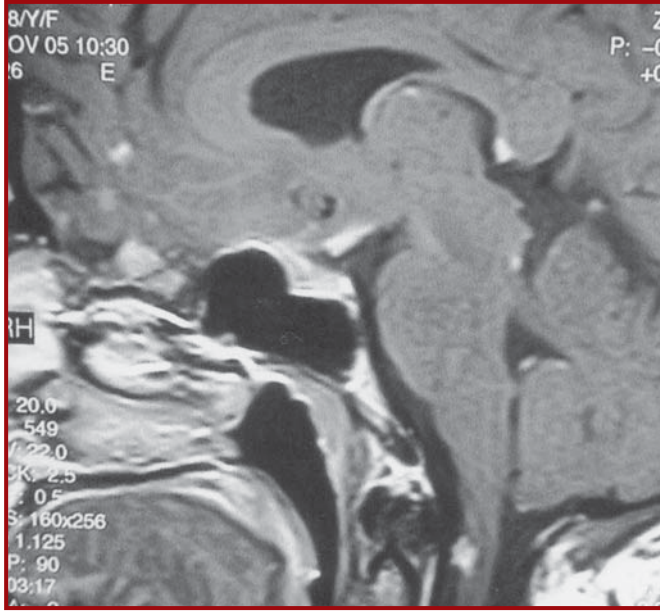
Aynı basım isteği: Dr. Ebru Ergin Bakar, Savaştepe Lojmanı B4 / Deniz Ana Üs (Donanma) Komutanlığı, Gölçük, Kocaeli
E-mail: ebrubakar@yahoo.com

Makalenin geliş tarihi: 17.06.2008 • **Kabul tarihi:** 06.10.2008

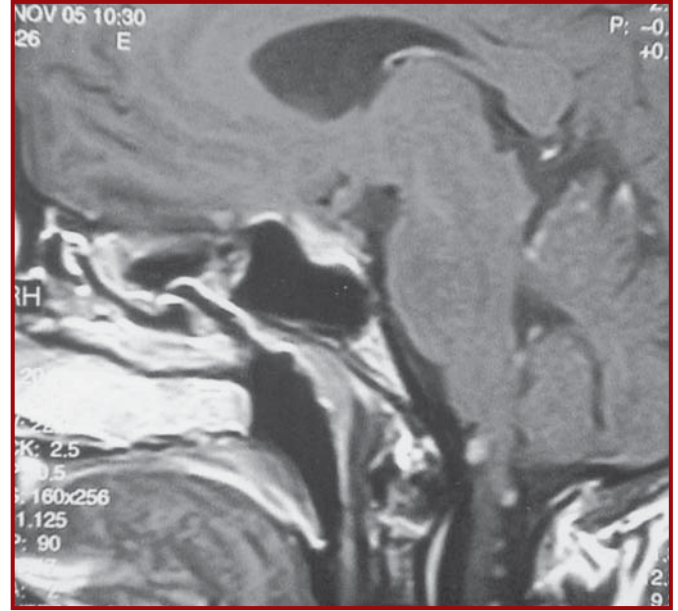
Olgu Sunumu

Otuz sekiz yaşında bayan hasta, kliniğimize 7 yıldır ayda bir sıklıkla ortaya çıkan, tek taraflı, zonklayıcı, eforla artan, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği, uykusuzluk, soğuk/sıcak ile tetiklenen, analjezik almadığında 24 saat, alırsa 3-4 saat süren, tipik aurasız migreni düşündüren vasküler karakterde baş ağrısı ve tüm vücutta yaygın kaşıntı şikayetleriyle başvurdu. Öz geçmişinde 9 yaşında traktörden, 12 yaşında ağaçtan düşme öyküsü vardı. Fizik muayenesinde tüm vücudunda yay-

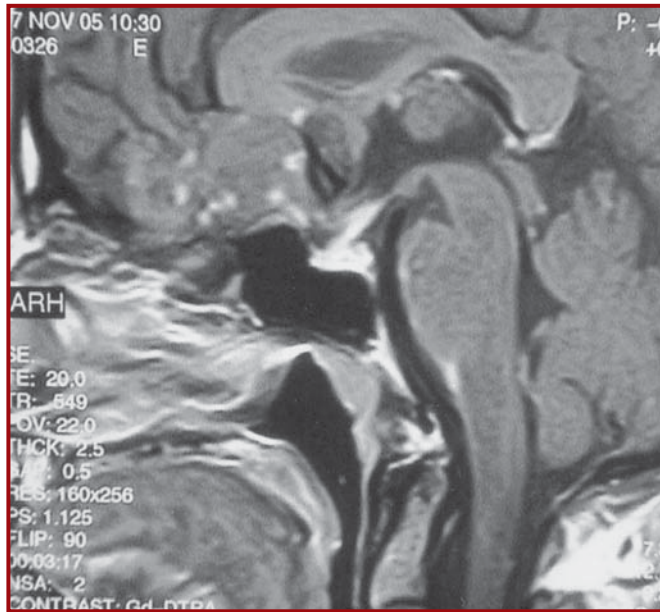
gın eritemli lezyonlar (semptomatik dermatografizm) ve depigmente maküller (vitiligo) saptandı. Nörolojik muayenesi bilateral postüral tremor dışında normaldi. Lökopeni (Beyaz küre sayısı 2900-3600/mm³) dışında laboratuvar değerleri normaldi. Baş ağrısı etiyojisi araştırılırken çekilen kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) hipotalamik şüpheli kitle görünümü olması üzerine hipofiz-hipotalamus MRG çekildi ve leptomeningeal sarkoid odaklar görüldü. (Şekil 1,2,3,4,5). TDT negatif, serum ACE düzeyi (48.60)



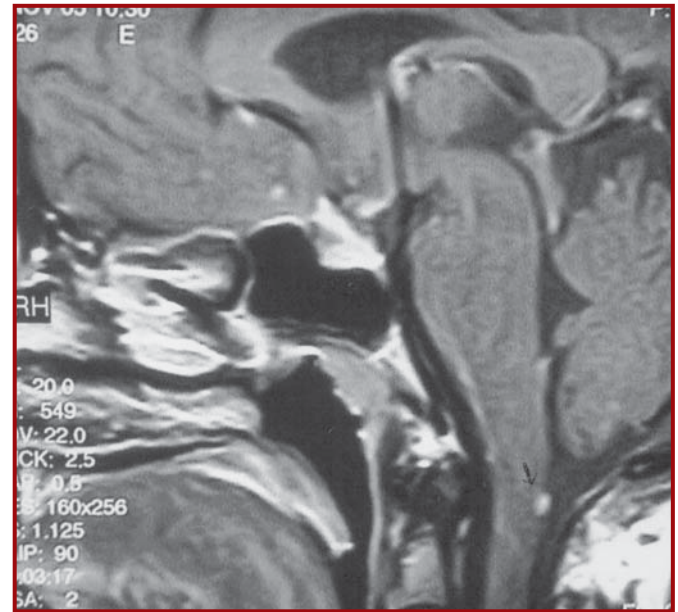
Şekil 1. Kontrastlı T1 ağırlıklı sagittal manyetik rezonans görüntülemesinde frontalde, kraniyoservikal bileşkede kontrast tutulumu gösteren, nodüler granülomatöz lezyonlar



Şekil 2. Kontrastlı T1 ağırlıklı sagittal manyetik rezonans görüntülemesinde supraserebellar sistemada ve kraniyoservikal bileşkede kontrast tutulumu gösteren, nodüler leptomeningeal sarkoidler



Şekil 3. Kontrastlı T1 ağırlıklı sagittal manyetik rezonans görüntülemesinde frontal lobda multipl kontrast tutan nodüler lezyonlar ve pons çevresinde leptomeningeal kalınlaşma



Şekil 4. Kontrastlı T1 ağırlıklı sagittal manyetik rezonans görüntülemesinde anterior parasellar alanda ve kraniyoservikal bileşkede nodüler kontrast tutan lezyonlar ve hipotalamik bölgede, hipotalamus-hipofiziyer hattın infiltrasyonuna bağlı kontrast tutulumu



Şekil 5. Aksiyal flair manyetik rezonans görüntüleme parasellar alanda, bazal meninkslerde kalınlaşma

normaldi. Hasta onay vermediğinden lomber ponksiyon yapılamadı ve BOS ACE düzeyi ölçülemedi. Akciğer grafilerinde hilar lenfadenopati (LAP) vardı. Bu nedenle çekilen toraks BT'de mediyastende çok sayıda patolojik boyutlarda lenf bezi saptandı. Lenf bezleri sağ paratrakeal alanda 2 cm, prevasküler alanda 2.5 cm, koronel alanda 3 cm, sol hilar yerleşimde 1 cm çapında olup, patolojik boyutta idi, ancak akciğer parankim alanlarında aktif infiltrasyon izlenmedi. Mediasten dışında sol aksiller bölgede 1.5 cm çapında nodüler tarzda, sağ aksiller bölgede milimetrik boyutlarda lenf bezleri vardı. Solunum fonksiyon testleri normaldi. Bronkoalveolar lavaj (BAL) yapıldı ve CD4: %75, CD8: %8, CD4/CD8: 9.3 düzeyleri artmış olarak bulundu. Olguda deri, GIS, kardiyovasküler sistem ve göz muayenelerinde sistemik sarkoidoz bulgusu yoktu. Göğüs Hastalıkları AD ile birlikte değerlendirilen hastada mevcut klinik tablo sarkoidoz ile uyumlu bulundu, evreleme için skalen lenf nodu biyopsisi yapılması önerildi. Ancak olgu, biyopsiyi kabul etmedi ve zaman kaybedilmeden 1000 mg/gün dozunda puls KS tedavisi 5 gün süre ile uygulandı. Puls tedavi bitiminde oral steroid önerilerek taburcu edildi. Bir ay sonra olguya telefon ile ulaşıldı ve şikayetlerinin tamamen geçtiği öğrenildi.

Tartışma

Sarkoidozun 20-40 yaşları arasında ve kadınlarda erkeklere oranla görülme sıklığı fazladır (1,3,4). Olgumuz kadın cinsiyette olup, 38 yaşında idi.

Bilateral hilar LAP 2/3 olguda izlenmektedir ve %90 oranında akciğer grafilerinde patoloji vardır. Olgumuzun akciğer grafisinde hilar LAP, toraks BT'de mediyastende çok sayıda patolojik boyutlarda lenf

bezleri, mediyasten dışında sol aksiller ve sağ aksiller bölgelerde nodüler tarzda lenf bezleri vardı, ancak parankim infiltrasyonu yoktu. Hastaların %7'sinde SSS tutulumu mevcuttur (5). En sık leptomeningeal tabakalar, özellikle de bazal sisternler, hipotalamus, optik kiazma ve infundibular bölge tutulur. Hipofiziyer tutulum, tüm vakalarda %0.5 oranında sella yerleşimli kitle veya yalancı kitle görünümüleri olarak karşımıza çıkabilir (2). Olgumuzda GIS, deri ve göz gibi diğer sistem tutulumlarına rastlanmadı, ancak oldukça nadir görülen SSS ve hipofiziyer-hipotalamik aks tutulumu vardı. Kranial MRG ve sonrasında çekilen hipofiz MRG'lerinde kitle görünümündeki sarkoid odakların gösterilmesi sonrası diğer sistemleri taramaya yönelik ileri tetkikleri planlandı.

Klinik olarak SSS tutulumu varlığında %24 oranında meningeal tutulum görüldüğü bildirilmiştir (1,3). Nörosarkoidozda meningeal tabakaların, özellikle de duranın tutulumuna bağlı olarak hastalarda kronik baş ağrısı, parankim tutulumuna bağlı olarak nöbetler veya fokal nörolojik bulgular, hipofiziyer infundibulumun tutulumunda DI görülebilir, nadir durumlarda ise ek olarak panhipopitüiterizm bulguları izlenebilmektedir (6-8). Bizim olgumuzun kliniğimize başvuru nedeni vasküler özellik gösteren kronik baş ağrısı idi. Kranial MRG'de leptomeningeal tutulumlar ve sarkoid odakları izlendi, ancak panhipopitüiterizm bulguları veya DI saptanmadı.

Sarkoidoz tanısında laboratuvar bulguları nonspesifiktir. Kan sayımında lökopeni (%5-10) ve anemi (%4) görülebilir. Olgumuzda tekrarlanan incelemelerle kesinliği saptanan belirgin lökopeni vardı. Sarkoid granülomlardan ACE sentezlenmesi ve vücut sıvılarına yayılması nedeniyle serum ve BOS'da ACE seviyelerinin hastaların %70-80 kadarında arttığı izlenmekle birlikte, serum ACE seviyesindeki yükseklikler, aktif histoplazmozis ve diğer granümatöz hastalıklarda da görülebilir ve bu nedenle spesifik değildir. Bir başka önemli bulgu olan serum ACE düzeyinin normal olması da, tanıyı ekarte ettirmez (9). Literatürde serum ACE düzeyi normal olan izole SSS sarkoidozlu olgu örnekleri bulunmaktadır (10). Olgumuzda serum ACE düzeyi normal bulundu, ancak bu değer normal olması tanıyı ekarte ettirmeden, yaklaşımımızda değişiklik olmadı (9,10). Sarkoidozlu hastaların %2-15 kadar küçük bir grubunda D vitaminine karşı artmış hassasiyetten dolayı hiperkalsemi ve %15-40 oranında da hiperkalsiüri saptanmaktadır (1,11). Olgumuzun serum kalsiyum değeri ve 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı normal olarak saptandı.

Olgumuzda sarkoidoz tanısında önemli oranda tanı değeri olan TDT sonucu, literatürle uyumlu olarak negatifti. Uygulanması zaman alan, güncelliğini kay-

betmiş bir test olan Kweim testini ise, antijenini elde etmenin zor olması ve sonucun tanıya yardımcı olmayabileceği nedenleriyle uygulamadık.

Sarkoidozda BAL sıvısının özellikleri, CD4/CD8 oranındaki artış ile birlikte olan lenfositik alveolit olarak bildirilmektedir. CD4/CD8 oranının >3.5 olması durumunda özgülüğün %93 olduğu bildirilmiştir (12). Olgumuzun BAL sonucu CD4: %75, CD8: %8, CD4/CD8: 9.3 (>3.5) aktif sarkoidozla uyumlu olarak bulundu.

Kraniyal MRG ile hipotalamik-hipofiziyer aksın infiltran lezyonları, serebral parankimal kitleler, leptomeningeal lezyonlar, fokal ak madde lezyonları saptanabilir, aynı zamanda geri dönüşümlü ve dönüşümsüz lezyonlar ayırt edilebilir (13). Lezyonlar MRG çalışmalarında T1 ağırlıklı kesitlerde genellikle kortikal gri maddeye göre hafif hipointens veya izointens karakterde izlenirken, T2 ağırlıklı kesitlerde sinyal intensiteleri oldukça değişkenlik göstermektedir. Nörosarkoidoz şüphesi olan hastalara intravenöz Gadolinium uygulanması sonrası lezyonların yoğun kontrast tutulumu göstermesi, gizli kalabilecek lezyonların görülebilmesi açısından önemlidir (3,4,6,10). Olgumuzun kraniyal MRG'de izlenen hipotalamik kitle lezyonu görünümü ve kontrast tutan leptomeningeal odakları nörosarkoidoz ile uyumlu olarak bulundu.

Nörosarkoidoz tanısı, pulmoner veya sistemik sarkoidoz bulgularının görülmediği durumlarda oldukça güçtür ve meningeal tabakalardan, serebral dokudan biyopsi alınması gerekli olabilir (3,4). Olgumuza skalen lenf nodu biyopsisi yapmak ve klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak koyduğumuz tanımızı desteklemek istedik. Olgu biyopsiyi kabul etmedi, zaman kaybedilmeden puls KS tedavisi başlandı. Puls tedavi bitiminde oral idame tedavisine geçilerek hasta taburcu edildi. Bir ay sonra olguya telefon ile ulaşıldı ve şikayetlerinin tamamen geçtiği öğrenildi. Bu olgumuzda da gördüğümüz ve bilinen bir gerçek sarkoidoz vakalarında erken dönemde KS tedavisine başlanması gerektiğidir (1). Olguların KS tedavisini tolere edememeleri halinde, ya da doz azaltılması sırasında siklosporin kullanılması da seçenekler arasındadır (14). Tedavi en az 6 ay, ortalama 3-5 yıl sürdürülmelidir. Üçte bir olguda tedavinin kesilmesinden aylar-yıllar sonra nüks görülür. İzole kitle lezyonlarının KS tedavisine yanıtı çok daha iyidir. Menenjitli olgularda yüksek dozda KS tedavisine yanıt alınamaz ise, total beyin irradilyasyonu denenmiş ve semptomatik iyileşme sağladığı, yan etkilerin minimal olduğu belirtilmiştir (15).

Prognozu belirlemede klinik önemlidir. Ateş, eritema nodozum, poliartrit ve hılar LAP iyi prognoz; kemik tutulumu, lupus pernio, kronik hiperkalsemi ve kronik pulmoner sarkoidoz ise kötü prognoz be-

lirtisidir ve tüm hastaların %1-6'sı kaybedilir (16). Olgumuz bu yönden değerlendirildiğinde, kötü prognoz belirtisi olan iskelet sistemi ve cilt tutulumu ile kronik hiperkalsemi saptanmazken, iyi prognoz göstergelerinden olan hılar LAP'leri vardı.

Bu yazıda aurasız migren semptomlarıyla başvuran olgunun sunulması, bu zeminde nörosarkoidoz hastalığının tanı ve tedavi aşamalarının tekrar gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Kaynaklar

1. Ropper AH, Victor M. Adam's and Victor's Principles of Neurology. Emre M (Çeviri ed) 8nci baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006: 612-614.
2. Athyal RP, Singh S. Sellar and parasellar neurosarcoidosis: magnetic resonance imaging features. Indian J Radiol Imaging 2002; 12: 487-489.
3. Sharma OP. Neurosarcoidosis: a personal perspective based on the study of 37 patients. Chest 1997; 112: 220-228.
4. Zylberberg F, Meary E, Cerez D, Meder J, Frédy D. MRI aspects of central nervous system sarcoidosis. J Radiol 2001; 82: 623-631.
5. Schelhorn J, Smesny U, Fitzek C, et al. Differential diagnosis of solitary neurosarcoidosis. Nervenarzt 2005; 76: 984-987.
6. Zouaoui A, Maillard JC, Dormont D, Chiras J, Marsault C. MRI in neurosarcoidosis. J Neuroradiol 1992; 19: 271-284.
7. Sato N, Sze G, Kim JH. Cystic pituitary mass in neurosarcoidosis. Am J Neuroradiol 1997; 18: 1182-1185.
8. Loh KC, Green A, Dillon WP Jr, Fitzgerald PA, Weidner N, Tyrrell JB. Diabetes insipidus from sarcoidosis confined to the posterior pituitary. Eur J Endocrinol 1997; 137: 514-519.
9. Baudin B, Beneteau-Burnat B, Vaubourdoille M. Angiotensin I-converting enzyme in cerebrospinal fluid and neurosarcoidosis. Ann Biol Clin 2005; 63: 475-480.
10. Maeda K, Kita Y, Uehara S, et al. A case of isolated CNS sarcoidosis with diffuse confluent high intensity lesions at bilateral deep white matter. No To Shinkei 2006; 58: 605-610.
11. Sakuta M, Kumamoto T, Iizuka T, Nishiyama K, Oritsu M. Diagnostic criteria of neurosarcoidosis. No To Shinkei 2006; 58: 471-476.
12. Costabel U, Zaiss A, Wagner DJ, et al. Value of BAL lymphocyte subpopulations for the diagnosis of sarcoidosis. In: Grassi C, Rizzatu C, Pozzi G (eds). Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Amsterdam: The Netherlands Elsevier, 1988: 429-432.
13. Dumas JL, Valeyre D, Chapelon-Abrieu C, et al. Central nervous system sarcoidosis: follow-up at MR imaging during steroid therapy. Radiology 2000; 214: 411-420.
14. Ferriby D, de Seze J, Stojkovic T, et al. Clinical manifestations and therapeutic approach in neurosarcoidosis. Rev Neurol 2000; 156: 965-975.
15. Kang S, Suh JH. Radiation therapy for neurosarcoidosis: report of three cases from a single institution. Radiat Oncol Investig 1999; 7: 309-312.
16. Karouache A, Mounach J, Aziz N, et al. A report of 9 cases of neurosarcoidosis. Rev Neurol 2005; 161: 1091-1101.