

Nörosarkoidoza Genel Bir Bakış

Sevtap SİPAHİ DEMİRKÖK¹, Gülçin BENBİR², Sibel ERTAN²

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Dahiliye Bilim Dalı İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

² İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Sarkoidoz idiyopatik, kronik, kazeifikasyon göstermeyen granülom oluşumu ile seyreden granülatöz bir hastalıktır. Hemen her organı etkileyebilmekle birlikte en sık akciğer, hiler lenf nodülü ve göz tutulumu izlenir. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu (nörosarkoidoz) vakalarının yaklaşık % 5 - 15'inde gözlenir. Sarkoidozun SSS'ni etkilemesi meninkslerden infiltrasyonuna sekonder pakimeningit, kranyal nöropati, hidrosefali, ensefalopati ve hipotalamik fonksiyon bozukluğu ile kendini gösterir. Sinir sisteminin herhangi bir bölgesinin etkilenebilmesi nedeni ile hastalar çok farklı şikayetler ile başvurabilirler. Klinik ve nöroradyolojik bulgular arasında kranyal nöropati, aseptik menenjit, ensefalopati, vaskülopati, nöbet, hidrosefali, kafa içi kitle, kiazmatik, hipotalamik veya pitüiter lezyonlar, kognitif veya psikiyatrik bulgular, multipl skleroz benzeri özellikler, ekstra-aksiyel kitle lezyonları, miyelopati, periferik nöropati ve miyopati yer almaktadır. Nörosarkoidoz tanısı, özellikle diğer sistemik bulguların yokluğunda oldukça güç olabilmektedir. Tanıda klinik bulguların yanı sıra, uygun görüntüleme incelemeleri, serolojik ve histopatolojik testler kullanılmaktadır. Ayırıcı tanıda infektif, demiyelinizan, granülatöz, neoplastik ve bağ dokusu hastalıkları düşünülmelidir. Tedavisinde kortikosteroidler, sitotoksik ilaçlar, immün baskılayıcı tedaviler ve radyoterapi yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: Santral sinir sistemi; sarkoidoz; Besnier-Boeck hastalığı

Cerrahpaşa Tıp Derg 2006; 37: 23 - 28

A General Approach to Neurosarcoidosis

Abstract

Sarcoidosis is an idiopathic, chronic, granulomatous disease characterized by non-caseating granuloma, affecting almost any organ, but primarily the lungs, hilar lymph nodes, and the eyes. The central nervous system (CNS) is affected only in about 5-15% of cases, called neurosarcoidosis. Involvement of CNS in sarcoidosis arises from the infiltration of the meninges leading to pachymeningitis, cranial neuropathies, hydrocephalus, encephalopathy, hypothalamic dysfunction. As any part of the nervous system could be affected from sarcoidosis, patients could present with a wide variety of symptoms. Clinical and neuroradiological manifestations include cranial neuropathy, aseptic meningitis, encephalopathy, vasculopathy, seizures, hydrocephalus, intracranial mass, cranial polyneuritis, chiasmal, hypothalamic and pituitary lesions, cognitive or psychiatric manifestations, multiple sclerosis-like features, extraaxial mass lesions called local pseudotumors, myelopathy, peripheral neuropathy and myopathy. Neurosarcoidosis especially in the absence of systemic signs of sarcoidosis is a diagnostic challenge, which is made clinically with the aid of appropriate imaging studies, serological evaluation and histopathological studies. Its differential diagnosis should be made with other infectious, demyelinating, granulomatous, neoplastic, and connective tissue disorders affecting the nervous system. Treatment includes corticosteroids, cytotoxic drugs, immunosuppressive agents and radiotherapy.

Key Words: Central nervous system; sarcoidosis; Besnier-Boeck's disease

Cerrahpaşa J Med 2006; 37: 23 - 28

TANI ve EPİDEMİYOLOJİ

Sarkoidoz (Besnier-Boeck Schaumann Hastalığı) idiyopatik, kronik, histolojik olarak kazeifikasyon göstermeyen granülatöz lezyonlar ile şekillenen ve vücutta bir çok organı veya sistemi etkileyebilen bir hastalıktır [1]. Primer olarak akciğerleri, hiler lenf nodüllerini ve gözü etkilemekle birlikte, vücutta hemen her organı tutabilmektedir [2]. Santral sinir sisteminin (SSS) tutulması (nörosarkoidoz) olguların sadece yaklaşık % 5-15'inde görülmektedir [3]. Otopsi çalışmaları SSS tutulumunun daha da fazla olabileceğine işaret etmektedir [4].

Sarkoidozun sistemik bulguları arasında bilateral hiler lenf adenopati, yaygın pulmoner infiltrasyon, deri lezyonları, göz ve karaciğer gibi diğer organ tutulumları yer almaktadır [3]. Ekstrakranyal bulguların yokluğunda nörosarkoidoz tanısı oldukça güçtür [3]. Nörosarkoidozun, hastaların yaklaşık % 70'inde sistemik hastalıklarının ilk iki yılında geliştiği izlenmiştir [2,5]. Ancak tek başına SSS tutulumu sadece birkaç olgu bildirilerinde yer alacak kadar ender görülmektedir [2,6]. Sistemik bulguların eşlik etmediği nörosarkoidoz hastalarının, tüm Sarkoidoz hastalarının % 3'ünü oluşturduğu bildirilmiştir [6,7]. Nörolojik bulgular ender olmakla birlikte Sarkoidoz hastalarında oldukça yüksek morbidite ve mortalite nedenini oluşturmaktadır [2].

Sarkoidoz tüm dünyada görülmektedir ve herhangi bir ırk ya da etnik seçicilik göstermemektedir [8]. Sarkoidoz tüm yaşlarda görülebilmekle birlikte 33 - 44 yaşları arasındaki genç erişkinlerde daha sıktır [2,5,9]. İnsidansı Avrupa'da 20-50 / 100.000 olarak bildirilmekte, Afrikalı Amerikan'larda

Alındığı Tarih: 22 Eylül 2005

Yazışma Adresi (Address): Doç. Dr. Sevtap Sipahi Demirkök

Sübyan Mektep Sok. No: 14 / 2

34149 Yeşilköy - İstanbul

E-posta: sevtap_sipahi@yahoo.com

ve Kuzey Avrupalı'larda daha sık olduğu öne sürülmektedir [5,9]. Hastalık kadınlarda erkeklerden daha sık görülüp [9], göz ve SSS tutulumu da kadınlarda daha sıktır [8]. Nörosarkoidozun tüm sarkoidozlu hastaların yaklaşık % 5-15' inde bulunduğu bildirilmekte ancak genel popülasyondaki sıklığının çok daha az olduğu tahmin edilmektedir [4,5,7].

ETYOLOJİ

Sarkoidozun sebebi bilinmemektedir. Genetik etkenler, muhtemelen majör histokompatibilite kompleks ya da komplement reseptör gen yolu ile yatkınlık oluşturmaktadır [9]. Büyük ihtimalle Sarkoidoz, genetik yatkınlığı bulunan bireylerde, bilinmeyen özgün çevresel faktörlere maruz kalınması sonucu ortaya çıkmaktadır [10].

Daha önceden belirtildiği üzere T lenfositlerinin *Mycobacterium* ve *Propionibacterium*la karşılaşmasının bir neden olarak gösterilmesi, günümüzde halen ispatlanmayı beklemektedir [11,12]. Elimizdeki kanıtlar T hücresi yerleşimi ve fonksiyonu arasında bir denge problemi olduğunu ve bu durumun artmış hücrel immün cevaba yol açtığını göstermektedir [1,13]. İnflamatuar cevap, sinir sistemi de dahil olmak üzere tüm organlarda özellikle tümör nekroz faktörü α 'nın (TNF - α) rol aldığı fibroz ve granülom oluşumuna ilerlemektedir [14].

Sarkoidozun sinir sistemi üzerindeki etkileri çok yönlüdür. Meniskler, beyin parenkimi, periferik sinirler ve spinal kord tutulabilmektedir [15,16]. Nörosarkoidozun temelde leptomeninjal ve vasküler olduğu kabul edilmektedir [7]. Kan beyin bariyerinin bozulması granülatöz enfiltratın beyin parenkimine geçmesine ve perivasküler tutulumuna (media ve adventisyanın dış yüzeyleri) ve vaskülit tablosuna neden olmaktadır [7,8]. Ek olarak, multipl granülomlar ile intra-aksiyel kitleler de oluşabilmektedir [7]. Sarkoidozun önemli bir bulgusu olan nekrotizan özellik taşımayan granülomlar, epiteloit makrofajlar, lenfositler, monositler ve fibroblastlardan oluşmaktadır [8,17]. Zamanla damar çeperlerindeki kalınlaşma fibroz oluşumuna yol açmaktadır [8].

KLİNİK ÖZELLİKLER

Tüm nörosarkoidoz hastalarında zaman içinde ekstra-nörolojik bulgular gelişse de, izole nörolojik tutulum, ender olarak olgu sunumları şeklinde bildirilmektedir [18,19]. Bu olgularda diğer tanıya yardımcı bulguların olmaması nörosarkoidoz tanısını güçleştirmekte ve geç tanı ya da yanlış tanı konmasına neden olmaktadır. Sarkoidoz beyin ve spinal kordun parenkimini, sinir köklerini, leptomeninkslere, Dura mater'i ve çevresindeki kemik dokusunu etkileyebilmektedir [9]. SSS sarkoidozu meninkslere infiltrasyonu sonucu pakimeningit, kranyal nöropati, hidrosefali, ensefalopati veya hipotalamik fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanabilmektedir [20]. Nörosarkoidoz tutulumunun bildirildiği bölgeler arasında parafalsin, konveksite, sfenoid kanat ve serebellopontin açıda yerleşen meninkslere serebrum, hipo-

talamus, pituitar bez ve optik sinir yerleşimli intra-aksiyel serebral kitle lezyonları ve izole intra-aksiyel beyin tutulumu yer almaktadır [3]. Spinal kord lezyonları spinal kord-nörosarkoidozu şeklinde tanımlanılmakta ve radikülopati, periferik nöropati, mononöritis multiplekse yol açmaktadır. Özellikle ilerlemiş evrelerde kas tutulumu görülebilmektedir [3,20]. Sinir sisteminin bu çok çeşitli tutulumlarına ve granülomların büyüklüğüne bağlı olarak hastalar bir çok farklı şikayet ile başvurabilmektedirler [2, 10]. Ayrıca nörosarkoidozun başlangıcı ve seyri de subakut veya kronik olabilmektedir. Akut başlangıç gösteren nörolojik hastalık izole kranyal nöropati veya aseptik menenjit tablosu ile presente olurken, kronik seyri genellikle parenkimal tutulum, hidrosefali veya periferik sinir sistem bulguları ile şekillenmektedir [21].

Yukarıda özetlendiği üzere lezyon lokalizasyonu ile ilişkili olarak, nörosarkoidozun kliniği kranyal nöropati (% 50 - 75; yüz felci % 25 - 50), intrakranyal kitle (% 10-20), ensefalopati / vaskülopati (% 5 - 10), nöbetler (% 5 - 10), hidrosefali (% 10), kiazmatik, hipotalamik ve pituitar lezyonlar, kognitif veya psikiyatrik semptomlar, multipl skleroz (MS) benzeri seyir (% 5), ekstrapedüller veya intra-medüller spinal kanal tutulumuna ait belirtiler, Kauda equina sendromu (< % 5), nöropati / Gullain-Barré sendromu (% 15) ve miyopati / polimiyozit (% 15) gibi oldukça geniş bir spektruma sahip olabilir [1,7,8,18,21,22].

VII. sinir felcinin nörosarkoidozun en sık kranyal sinir tutulumu olduğu bildirilmekle beraber [21,23] bu konudaki bazı yeni çalışmalar [10,11] görsel bozuklukların ve optik sinir tutulumunun daha sık olabileceğini bildirmektedir. Diğer kranyal sinirler ise (III, IV, V, VI, IX ve X) daha ender olarak etkilenmektedirler [4,18,21]. Sarkoidozun optik sinir tutulumu optik başın granülomu, papilödem (artmış kafa içi basınca sekonder), iskemik optik nöropati, kompresif ön veya retrobulbar optik nöropati, optik atrofi ve uzun süreli uveit ve retinal periflebite bağlı optik neovaskülarizasyon şeklinde olabilmektedir [1,7]. Optik sinirlerin intra-aksiyel kısımları ve optik kiazma da nörosarkoidoz tutulum olabilir. Pituitar / parakiazmatik tutulumla bağlı veya optik trakt lezyonları sonucunda görme alan kayıpları ortaya çıkabilir [1, 4]. Pupilla anomalileri de nörosarkoidozda bildirilmiştir. Muhtemel patolojinin orta beyinde veya silier ganglionda olabileceği düşünülmektedir [4]. Asemptomatik optik sinir tutulumu anormal görsel uyandırılmış potansiyeller ile de ortaya koyulabilir [4]. Genel olarak kranyal sinirlerin tutulumunun sinirlerin subaraknoid boşlukta ekstra-aksiyel seyirleri esnasında meninkslere geçerken, buradaki lokal süreçten etkilenmeleri sonucu olduğu düşünülmektedir. Daha ender olmakla birlikte, hipotalamus veya pituitar bezin tutulumu sonucu aşırı susama ve poliüri ile şekillenen diabetes insipidus görülebilmektedir [9]. Hidrosefali bir diğer ender bulgudur [9]. Nöbetler nörosarkoidoz olgularında % 14 - 22 oranında görülmekte ve kötü prognoz işareti olarak kabul edilmektedir [18,24]. Bazı serilerde nöbetler oldukça yüksek mortalite ile ilişkili bulunmakla birlikte, kötü prognoz nöbetlere

neden olan örneğin hidrosefali veya kitlesel lezyon gibi altta yatan tutulumla bağlı da olabilir [18,24]. Spinal kord tutulumu hastaların % 1'inden daha azında görülmektedir, sıklıkla servikal bölgede multipl spinal seviyeleri tutma eğilimindedir [18]. Spinal kord tutulumu klinik olarak alt ekstremitelerde güçsüzlüğü ve miyelopatinin diğer özgül olmayan bulguları ile presente olmaktadır [9].

Periferik sinirlerin tutulumu hastaların % 20 - 40'nda görülmektedir [10,23]. Epinöral ve perinöral granülomdan kaynaklandığı düşünülmekle birlikte, bazen vaskülit ve demiyelinizasyonun da eşlik ettiği görülmektedir [10,23]. Kranyal olmayan periferik nöropati, yama tarzında nöropati veya mononörit, interkostal nörit, akut Gullain-Barré sendromu, kronik duyuşsal motor, motor veya saf duyuşsal nöropati şeklinde kendini gösterebilmektedir [21,25]. Multipl-kranyal ve kranyal olmayan nöropatiler birlikte de görülebilmektedir [21].

MR BULGULARI

Kranyal manyetik rezonans (MR) incelemesi nörosarkoidoz tanısında oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Kesin ya da muhtemel nörosarkoidoz tanısı alan hastaların yaklaşık % 70 - 90'unda kranyal MR'da patolojik bulgular izlenmektedir [10,11]. Nörosarkoidoz için MR'ın hassasiyeti yaklaşık % 82 - 97 olarak bildirilmektedir [7,26]. MR'ın yüksek hassasiyetine karşın, özellikle nöroendokrin bozukluğu veya kranyal nöropatileri olan hastalarda olmak üzere, % 40 - 50 hastada kranyal MR'da anormal bulgu izlenmeyebilir [18]. Kafa içi sarkoid kitleleri MR'da T1-ağırlıklı incelemelerde izointens, T2-ağırlıklı incelemelerde hipointens olarak izlenir, lezyon ve meninklerde kontrast tutulumu sıklıkla eşlik eder [4,27]. Kontrast tutan beyin lezyonları olan hastaların sıklıkla nöbet ile kendini gösterdiği bildirilmiştir [27]. T2-ağırlıklı incelemelerde bildirilen en sık parenkimal anomali hiperintens olarak izlenebilen multipl kontrast tutmayan periventriküler beyaz madde lezyonlarıdır [9].

Leptomeninjal tutulum nörosarkoidozun en tipik bulgusu olarak bildirilmektedir (% 40) ve sıklıkla fokal veya yaygın kalınlaşma ve T1 - ağırlıklı incelemelerde kontrast tutulum gösteren nodül veya plak şeklindedir [7, 9]. Dördüncü ventrikülde geçişin tıkanması ya da sorumlu alanlarda Beyin-Omurilik Sıvısının (BOS) emiliminin bozulmasına sekonder hidrosefali de görülebilir [7]. Dural tutulum tipik olarak baş ağrısı ya da kranyal sinir basısı ile ortaya çıkar ve MR'da fokal kitle ya da yaygın kalınlaşma şeklinde izlenir [9]. Hipotalamik ve infundibular tutulum sıklıkla baziler leptomeninjal tutulum ile birlikte, nadiren izole karşılaşılan bir bulgudur [9].

Kranyal sinir tutulumu da leptomeninjal tutulum ile birlikte ya da izole bir bulgu olarak görülebilir. Klinik olarak en sık fasiyal sinir tutulumu bildirilmekle birlikte, radyolojik incelemelerde en sık gözlenen kranyal sinir tutulumu optik sinire aittir [9,27]. Etkilenme kiazma seviyesinde ya da intraorbital seviyede, bilateral veya unilateral olabilir

[9]. Oldukça ender bir sarkoidoz bulgusu olan intramedüller sarkoidoz sıklıkla servikal ya da üst torasik spinal kordta füziform genişleme veya atrofi şeklinde görülür. T2- ağırlıklı incelemelerde hiperintens, T1- ağırlıklı incelemelerde hipointensdir ve yama tarzında kontrast tuttuğu izlenir [8]. Ekstramedüller intradural lezyonlar leptomeninjal sarkoidoz infiltrasyonuna bağlı olmaktadır [9]. Kemik dokunun etkilenmesi enderdir [28]. Görüntüleme bulguları genellikle multipl hipointens T1 ve hiperintens T2 lezyonları şeklindedir, kontrast tutarlar, ya da T1 ve T2 ağırlıklı incelemelerde sklerotik sınırları iyi belirlenmiş litik lezyonlar olarak izlenebilirler [9].

TANI

Nörosarkoidoz tanısı özellikle sistemik bulguların yokluğunda oldukça güçtür. Tanı klinik olarak, uygun görüntüleme yöntemlerinin, bazı olgularda ise serolojik ve histopatolojik çalışmaların yardımı ile konmaktadır [1].

Nörosarkoidoz için yaygın olarak kabul görmüş ve geçerliliği onaylanmış tanı sınıflama kriterleri yakın bir zamana kadar bulunmamakta. Giderek artan oranlarda MR ve diğer laboratuvar yöntemlerinin kullanılması ve bu tanısal yöntemlerin hastalık kriterleri arasında yer edinmesi yol göstericidir. Zajicek ve ark. [11] patolojik, klinik ve laboratuvar açıdan değerlendirdikleri geniş olgu serilerine ait retrospektif bir data temelinde, nörosarkoidoz için tanı kriterlerini belirlemişler, 'kesin', 'muhtemel' ve 'olası' nörosarkoidoz kavramlarını oluşturmuşlardır (Tablo 1).

Tablo 1. Nörosarkoidozda tanı kriterleri [11].

1. 'Kesin' nörosarkoidoz tanısı için

- Nörosarkoidoz düşündürülen klinik bulgular
- Diğer olası nedenlerin dışlanması
- Santral sinir sistemi biyopsisi ile mikobakteria ve granüloma neden olabilecek diğer durumların yokluğunda sarkoidoz tutulumunun gösterilmesi gereklidir. 'Pozitif histoloji' santral kazeifikasyonun eşlik etmediği, epiteloit hücrelerin ve makrofajların bulunduğu tipik granülom oluşumu ve granülom çevresinde lenfosit, plazma ve mast hücrelerinden oluşan bağ dokusu reaksiyonu varlığı ile şekillenmektedir.

2. 'Muhtemel' nörosarkoidozis tanısı için

- Nörosarkoidoz düşündürülen klinik bulgular
- Diğer olası nedenlerin dışlanması
- SSS inflamasyonunu düşündürülen laboratuvar bulguları (BOS'da protein veya oligoklonal bant artışı, MR'da inflamatuvar lezyonlar) ve
- Sistemik sarkoidozun pozitif histolojik bulguları, pozitif Kveim testi veya şu göstergelerin en az iki ya da daha fazlasının eşlik etmesi gereklidir: galyum sintigrafisi, serumda artmış ACE düzeyi ve akciğer grafisi bulguları.

3. 'Olası' nörosarkoidoz

Nörosarkoidozun tüm klinik bulgularına sahip olan ve alternatif tanıların dışlandığı, ancak yukarıda bahsedilen kriterleri karşılamayan hastalar için kullanılmaktadır.

Histopatolojik olarak kazeifikasyon göstermeyen granülom varlığı tanıyı koydurur. Kontrast tutulumu biyopsi yapılacak bölge açısından yol göstericidir [1,9]. Ender olarak kafa içinde kitle lezyonu ile ortaya çıkan olgularda, eğer geniş laboratuvar ve radyolojik incelemeler ile SSS dışında sarkoidoz tutulumu gösterilemezse, tanı ancak biyopsi ile konabilmektedir [2]. Ayrıca, nörosarkoidozun geniş semptomatolojisi bir çok serebral patolojiyi ayırıcı tanı içine almakta, tanıyı oldukça güçleştirmekte, meninjal veya serebral biyopsiyi gerekli kılmaktadır [18].

Sistemik hastalığın histolojik olarak gösterilemediği olgularda, akciğer bilgisayarlı tomografi incelemesi bilateral hiler lenfadenopati ve/veya parenkim tutulumunu gösterebilir [1]. Ancak tanının doğrulanabilmesi için transbronşial biyopsi ve bronkoalveolar lavaj sıvısı incelemelerinin yapılmasının önemi büyüktür. Tüm vücut galyum taraması hastaların ancak % 5'inden daha azında SSS'nde artmış 'tutulmuş' gösterir, ancak SSS tutulumu olan hastaların % 45'inde sistemik tutulumu gösterebilmesi nedeni ile değerlidir [9,11]. ACE % 5 - 80 hastada anormal derecede yüksek bulunur [3, 9, 22]. Dale ve O'Brian [29] nörosarkoidoz hastalarının BOS'nda yüksek ACE seviyelerinin bulunmasının düşük hassasiyete sahip olduğunu [% 24] ancak özgünlüğünün yüksek olduğunu (% 95) göstermişlerdir. Periferik kanda artmış ACE seviyesi sarkoidozda hastalık aktivitesini göstermektedir ancak tek başına yeterli bir tanısıl kriter olarak kabul edilmemektedir [1].

BOS anomalileri arasında özgün olmamakla birlikte, artmış protein düzeyi ve lenfositöz yer alır [9]. Hastaların yaklaşık üçte birinde SSS'de immünoglobulin ve/veya oligoklonal Ig bandı üretilmektedir [10]. Hafif lökositöz, artmış sedimentasyon hızı ve eozinofili eşlik edebilir [30]. Hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve artmış immünoglobulin düzeyleri de çok ender olmayarak görülebilir [8]. Görsel, işitsel veya somatosensoryel uyandırılmış potansiyeller optik sinir, VIII. sinir ve spinal kord tutulumu olan hastalarda anormal bulgu verebilir [8]. Sinir ileti çalışmaları nöropatinin değerlendirilmesinde yardımcı olabilmektedir [8]. Kazeifikasyon göstermeyen granülomlar ise ender olarak sinir biyopsilerinde gösterilebilir [21].

AYIRICI TANI

Klinik olarak, nörosarkoidozun SSS'ni etkileyen diğer tüm enfektif, demiyelinizan, granümatöz, neoplastik ve bağ dokusu hastalıklarından ayırıcı tanısı yapılmalıdır [18]. Bir çok ayırıcı tanı arasında nörosifilis, nöroborreliozis, HIV (Human Immunodeficiency Virus) enfeksiyonu, toksoplazmozis, bruselloz, multipl skleroz, lenfositik hipofizit, pakimemenjit, Whipple's hastalığı, lenfoma, germ hücreli tümörler, kraniyofarınjiom, SSS'nin izole anjiiti, primer SSS neoplazmları, Behçet hastalığı, Vogt - Koyanagi - Harada hastalığı, Sjögren sendromu, Sistemik Lupus Eritematozis ve düşük BOS basıncına bağlı patolojik kontrast tutulumu yer almaktadır [8]. Bilinen sistemik sarkoidozu olan ve nörolojik şikayetleri gelişen hastada da enfeksiyon ve neo-

plazi gibi diğer hastalıkların ekarte edilmesi gerekmektedir [8]. Nitekim, sarkoidozda lenfoproliferatif hastalıklar ve Hodgkin hastalığının nodüler sklerozan formu dahil olmak üzere diğer malignitelerin gelişme riski artmaktadır [18]. Sistemik sarkoidozun varlığında, beraberinde eşlik eden MS varlığı çok kolay ayırt edilemeyebilir. Güçsüzlük, parezi, parestezi, diplopi ve disartri gibi bulgular nörosarkoidozda da görülebilmektedir [9,18]. Nörosarkoidozda görülen multiplak madde lezyonları MS "plakları"na oldukça benzemektedir ancak kontrast tutulumu kalıcıdır [11].

Sarkoidozun kitlesel lezyonlarında görülen hipointens T2 lezyonları [9], bir çok metastaz ya da lenfomada görülen bulgulara çok benzemektedir. Leptomeningeal tutulum sıklıkla tüberküloz veya lenfomadan ayırılmayacak derecede benzerdir [7,9]. İzole optik sinir tutulumunun ayırıcı tanısında optik nörit ve optik sinir gliomları ya da menenjiomları yer almaktadır [9,11]. İntramedüller sarkoidozun geniş ayırıcı tanı listesi arasında neoplazmlar, multipl skleroz ve mantar enfeksiyonları yer alır. Ekstramedüller sarkoidozun ayırıcı tanısı menenjiom, sinir kılıfı tümörleri, lenfoma, karsinomatöz metastaz, klorom, hemanjioperisitom ve diğer granülatöz hastalıklar ile yapılmalıdır [9]. Sklerotik kemik lezyonları blastik metastazlar, miyelom, lenfoma ve tüberküloz ile karışabilir [9]. Granülatöz lezyonlardaki epiteloid hücreler tarafından üretilen ACE enfeksiyonlar, diabetes mellitus, maligniteler, silikozis, siroz gibi [4,9] ya da hiperkalsemi, hiperkalsiüri, artmış immünoglobulinler ve anjerji gibi bazı patolojik durumlarda da artabilir [8]. Nörosarkoidozda ortaya çıkan BOS anomalileri de subakut menenjit veya malignite durumlarında görülebilmektedir [3,8,30].

TEDAVİ

Nörosarkoidoz tedavisi hakkındaki bilgiler genellikle olgu sunumlarından elde edilmiştir. Mevcut tedavi seçenekleri arasında kortikosteroidler, sitotoksik ajanlar, immüno-supresan ajanlar ve radyoterapi yer almaktadır [1,2,3,7,10,18,21]. Kortikosteroid tedavisi kontra endikasyonun olmadığı durumlarda ilk seçenek ilaç olarak tavsiye edilmektedir [1,7]. Bazı hastalarda oldukça erken yanıt alınmasına karşın, bazı hastalarda uzun süreli tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır [7]. Steroid tedavisi sıklıkla yüksek dozlarda başlanır ve klinik yanıt elde edildikten sonra göreceli şekilde doz azaltılır [21]. İlk hafta prednizon dozu genellikle 0.5 - 1.0 mg / kg / gün şeklindedir. Kranyal nöropatiler ve aseptik menenjit olgularında ikinci hafta boyunca göreceli azaltılır [8]. Periferik nöropati ya da miyopati olguları kortikosteroid tedavisine daha hızlı yanıt verirler ancak sıklıkla tedavinin uzun süre devam ettirilmesini gerektirir. Asemptomatik ventriküler genişleme, genellikle tedavi gerektirmez. Hafif, semptomatik hidrosefali, kortikosteroid tedavisine iyi yanıt vermekle birlikte tedavinin uzun süreli devamı gerekmektedir. Hayatı tehdit edici hidrosefali veya kortikosteroid tedavisine dirençli olgularda ventriküler şant operasyonları uygulanabilir [8].

Optik tutulumun kortikosteroidlere cevabı değişkendir

[11]. Bazı dirençli olgularda, bası etkisi olan granülomun cerrahi olarak çıkartılması oldukça etkili olabilmektedir [18]. Spinal kord tutulumu olan hastalarda optimal tedavi henüz belirsizdir ancak kortikosteroidler ile belirgin düzelme ve uzun süreli remisyon olduğunu bildiren olgu sunumları bulunmaktadır [18].

Kortikosteroidler klasik pulmoner veya oküler tutulumla kıyasla primer SSS hastalığında daha az etkilidirler ve nörolojik semptomların gerilemesi ancak birkaç ay içinde gerçekleşir [2,3,30]. Kortikosteroid tedavisine iyi yanıt veren hastalar genellikle iyi bir prognoz gösterirler, hastaların üçte ikisinden fazlası tam ya da tama yakın remisyon gösterir [2,10]. Ne yazık ki, uzun dönem takiplerde hastaların yaklaşık % 40'ında semptomlar tekrar gelişir [2]. Özellikle kitlesel lezyon ya da hidrosefali şeklinde görülen intrakranyal nörosarkoidozun daha malign seyrettiği ve daha sık ataklarla seyrettiği düşünülmektedir [2,6]. Hastalığın ağır seyretmesi, sık ataklar ya da kortikosteroidlerin yan etkileri nedeni ile immünosupresan ajanlar veya radyoterapi gibi diğer tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır [7]. Alternatif tedavi seçenekleri arasında metotreksat, siklofosfamid gibi kemoterapötik ajanlar, azotiyopirin, siklosporin A gibi immünosupresan ilaçlar ve tüm beyin radyoterapisi yer almaktadır [1,2,3,7,10,18,21]. Daha nadir olarak klorokin, hidroksiklorokin, pentoksifilin, talidomid ve infliksimab da diğer tedavi seçenekleri arasındadır [8, 21]. Bununla birlikte, herhangi bir immünosupresan ajanın ya da radyoterapinin kullanılması ile ilgili kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır [2]. Olgu sunumlarında steroidler ile birlikte immünosupresan ajanların kullanılması halinde tek başına steroid verilen olgulara kıyasla daha erken yanıt elde edildiği bildirilmektedir [3]. Radyoterapi ise steroidler ve immünosupresan ajanların etkili olmadığı olgularda düşünülebilir [3]. Ayrıca, tedavinin yan etkileri en kısa zamanda çözülmeli, egzersiz ve diyet programları düzenlenmelidir. Gerekğinde rehabilitasyon hizmeti verilmelidir. Endokrinolojik bozukluğun tedavisi de eşdeğer önem taşımaktadır. Yine bu hastalarda depresyon ender değildir ve uygun şekilde tedavi edilmelidir [8].

PROGNOZ

Hastaların yaklaşık üçte ikisi monofazik nörolojik bozukluk gösterir. Bunların arasında kranyal nöropati ve aseptik menenjit en iyi prognoza sahiptir. Hastaların yaklaşık % 90'ı tam düzelme gösterir [21]. Ancak, kranyal nöropatili hastalarda daha sık olmakla birlikte hastaların yaklaşık % 32' sinde rekürrens görülür [21,25].

Kronik nörosarkoidozda [7] ve spinal kord sarkoidozunda özellikle de intramedüller lezyonlarda kötü prognoz gözlenir [18]. Periferik sinir sistemi tutulumunda, poliradikülit ve akut miyopati steroidlere iyi yanıt verme eğilimindedir ancak bazı olgularda yavaş ilerleyici seyir gösteren periferik nöropati veya kronik miyopati izlenebilir [21].

KAYNAKLAR

1. Behbehani R., Sergott R.C., Frohman L. Foggy vision. Survey of Ophtalmol 2005;50: 285-289.
2. Bruns F., Pruemer B., Haverkamp U., Fishedick A.R. Neurosarcoidosis: an unusual indication for radiotherapy. The British Journal of Radiology 2004; 77: 777-779.
3. Mahadewa T.G.B., Nakagawa H., Watabe T., Inoue T. Intramedullary Neurosarcoidosis in the medulla oblongata: a case report. Surg Neurol 2004; 61: 283-287.
4. Heuser K., Kerty E.. Neuro-ophthalmological findings in Sarkoidoz. Acta Ophthalmologica Scandinavica 2004; 82: 723.
5. Stern B. J., Krumholz A., Johns C., et al. Sarkoidoz and its neurological manifestations. Arch Neurol 1985; 42: 909-917.
6. Scott T.F. Neurosarcoidosis: progress and clinical aspects. Neurology 1993; 43: 8-12.
7. Fels C., Riegel A., Javaheripour-Otto K., Obenauer S. Neurosarcoidosis Findings in MRI. Clinical Imaging 2004; 28: 166-169.
8. Stern B.J. Neurological complications of Sarkoidoz. Current Opinion in Neurology 2004; 17: 311-316.
9. Smith J.K., Matheus M.G., Castillo M. Imaging Manifestations of Neurosarcoidosis. AJR 2004;182: 289-295.
10. Kellinghaus C., Schilling M., Lüdemann P. Neurosarcoidosis: Clinical Experience and Diagnostic Pitfalls. European Neurology 2004; 51: 84-88.
11. Zajicek J.P., Scolding N.J., Foster O., Rovaris M., Evanson J., Moseley I.F. Central nervous system Sarkoidoz: diagnosis and management. Q J Med 1999; 93: 103-117.
12. Moller D.R., Chen E.S. What causes Sarkoidoz? Curr Opin Pulm Med 2002; 8: 429-434.
13. Semenzato G., Bortoli M., Agostini C. Applied clinical immunology in Sarkoidoz. Curr Opin Pulm Med 2002; 8: 441-444.
14. Carter J.D., Valeriano J., Vasey F.B., Bogner B. Refractory Neurosarcoidosis: A dramatic response to infliximab. Am J Med 2004; 117: 277-279.
15. Dennis A.N., Darius C.W. Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. J Neurol 2001; 248: 363-372.
16. Mark L., Fred J.E., Ali R.R., David Z. Nonneoplastic intramedullary spinal cord lesions mimicking tumors. Neurosurgery 1998; 43: 788-795.
17. Gal A.A., Koss M.N. The pathology of Sarkoidoz. Curr Opin Pulm Med 2002; 8: 445-451.
18. Spencer T.S., Campellone J.V., Maldonado I., Huang N., Usmani Q., Reginato A.J. Clinical and magnetic resonance imaging manifestations of Neurosarcoidosis. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2005; 34: 1-20.

19. Chapelon C., Ziza J.M., Piette J.C., Levy Y., Raguin G., Wechsler B. Neurosarcoidosis: signs, course and treatment in 35 confirmed cases. *Medicine [Baltimore]* 1990; 69: 261-276.
20. Kidd D., Beynon H.L. The neurological complications of systemic Sarkoidoz. *Sarkoidoz Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 85-94.
21. Modi M., Bhatia R., Jain R., Lal V., Radotra B.D., Aggarwal A. Uncommon manifestations of Neurosarcoidosis. *Neurol India* 2004; 52: 280-281.
22. Nowak D.A., Widenka D.C. Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. *J Neurol* 2001; 248: 363-372.
23. Chapelon C., Ziza J.M., Piette J.C., et al. Neurosarcoidosis: Signs, course and treatment in 35 confirmed cases. *Medicine [Baltimore]* 1990; 69: 261-276.
24. Krumholz A., Stern B.J., Stern E.G. Clinical implications of seizures in neurosarcoidosis. *Arch Neurol* 199;48: 842-844.
25. Scott T.F. Neurosarcoidosis. Progress and clinical aspects. *Neurology* 1993; 43: 8-12.
26. Gullapalli D., Phillips L.H. Neurologic manifestations of Sarkoidoz. *Neurol Clin* 2002; 20: 59-83.
27. Christoforidis G.A., Spickler E.M., Recio M.V., Metha B.M. MR of CNS Sarkoidoz: correlation of imaging features to clinical symptoms and response to treatment. *AJNR* 1999; 20: 655-669.
28. Fisher A.J., Gilula L.A., Kyriakos M., Holzaepfel C.D. MR imaging changes of lumbar vertebral sarkoidoz. *AJR* 1999; 173: 354-356.
29. Dale J.C., O'Brien J.F. Determination of angiotensin-converting enzyme levels in cerebrospinal fluid is not a useful test for the diagnosis of Neurosarcoidosis. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 535.
30. Mark S.G. Neurosarcoidosis. In: *Handbook of neurosurgery*. [5th ed.], Greenberg Graphics Inc., Thieme, New York. 2001: 79-80.