

deomed®

Deomed Yayıncılık

Kartaloğlu / Okutan (Ed.)

**Sarkoidoz / Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları**

16.5 x 24 cm, X + 170 Sayfa

44 Resim, 25 Tablo, 5 Şekil

32 Yazar Katılımıyla

ISBN 978-975-8882-41-0

Birinci baskı © Deomed, 2012.

www.deomed.com

## 7.1 / Sarkoidozda Doğal Seyir ve Prognoz

Z. Kartaloğlu

Sarkoidoz hastalığı genellikle iyi seyirli ve erken evredeki hastaların çoğunluğunda spontan remisyonun görüldüğü bir hastalıktır. Hastalığın klinik fenotiplerini tanımladıktan sonra doğal seyri ve prognozu ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

### 7.1.1 / Klinik Fenotipler

Sarkoidozun klinik fenotipleri WASOG (*World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*) tarafından standart olarak tanı konmuş hastalar üzerinde tanımlanmıştır.<sup>[1]</sup> Bu tanımlama, hastaların hastalığının saptandığı ya da başladığı tarihten en az 5 yıl geçtikten sonraki durumları göz önüne alınarak yapılmıştır. Akciğer grafisindeki hastalığa bağlı kalıcı gölgelerin 5 yılın sonundaki durumu değerlendirilmiştir. Hastaların aktivasyon durumu 3 ana başlık altında toplanmıştır: (1) İyileşme, (2) Minimal aktif hastalık, (3) Kalıcı hastalık. Minimal aktivasyon, hastalığın başlangıcındaki aktivitenin %25'inden daha az aktivite kalması olarak kabul edilmiştir. Kalıcı hastalık iki alt gruba ayrılmaktadır: (a) Tedavisiz hastalar (Hiç tedavi almamış ya da son 1 yıldır tedavi almayanlar), (b) Halen tedavide olanlar; bunlar da (i) Semptomsuzlar, (ii) Son 1 yıldır kötüleşme göstermeyenler, (iii) son 1 yıldır kötüleşenler olarak ayrılmıştır (**Tablo 7.1**). Bu tabloda 'kötüleşme' tanımı; hastaların son 1 yıldır tedavisinde artışa gerek duyulmasıdır. Bu durumda hastalığın 9 ayrı klinik fenotipi olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu araştırma verileri 8 farklı coğrafik bölgede 400 hasta üzerinde toplanmış ve sonuçlar analiz edilmiştir.<sup>[1]</sup>

Bu klinik fenotiplere göre hastaların durumları ya iyileşme ya minimal hastalık ya da kalıcı hastalık şeklinde olmakta ve bu tablolar tedavisiz veya tedavinin etkisiyle ortaya çık-

maktadır. Hastalığın bu üç temel sonuçlanış şekli alt gruplar ile beraber 9 farklı klinik fenotipini ortaya çıkarmaktadır.

Klinik fenotipleri farklı sınıflayanlar da olmuştur.<sup>[2]</sup> Bir başka sınıflamada hastalığın başlangıçtaki klinik aktivitesine göre yapılmıştır (*Sarcoidosis Clinical Activity Classification*, SCAC). SCAC'ye göre 3 ana kategori vardır. Bunlar: (1) Hastalığın akut veya subakut başlaması, (2) Tedavi gerektirme durumu, (3) Uzun süreli tedavi durumudur. Bu ana kategoriye göre hastalık 6 gruba ayrılmaktadır (**Tablo 7.2**). Bu sınıflama hastalığın başlangıç klinik tablosu göz önüne alınarak yapılmış ve radyolojik veriler kullanılmamıştır.

### 7.1.2 / Sarkoidozda Takip ve Aktivasyon Durumu

Sarkoidoz sadece akciğerler (toraks) ile sınırlı bir hastalık olmadığı için hastalığın şiddeti ve aktivasyonunu belirlemede solunumsal ölçümlerin her zaman yeterli olmadığı düşünülmüştür. Serumda ölçülen biyolojik belirteçler hastalığın immünolojik olarak aktivasyonunu göstermektedir. Akciğer dışı tutulum olduğunda klinik takipte o organa özgü ölçümler kullanılmaktadır (örn. ekokardiyografi, MR, karaciğer fonksiyon testleri gibi). Bu nedenle genel olarak hastalık aktivasyonu

**Tablo 7.1:** Sarkoidozda klinik fenotipler (Hastaların 5 yıllık takibi sonrası elde edilen sonuçlar).<sup>[1]</sup>

1. İyileşme
a. Hiç tedavi verilmeyenler (I)
b. Son 1 yıldır tedavisizler (II)
2. Minimal aktif hastalık
a. Hiç tedavi verilmeyenler (III)
b. Son 1 yıldır tedavisizler (IV)
3. Kalıcı hastalık
a. Tedavisizler
i. Hiç tedavi verilmeyenler (V)
ii. Son 1 yıldır tedavisizler (VI)
b. Tedavidekiler
i. Semptomsuzlar (VII)
ii. Son 1 yıldır kötüleşme olmayanlar (VIII)
iii. Son 1 yıldır kötüleşme olanlar (IX)

**Tablo 7.2:** Sarkoidoz klinik aktivite sınıflaması (SCAC).<sup>[2]</sup>

Sınıf	Tanımlaması
I	Akut başlangıç, immüno-supresif tedavi yok
II	Akut başlangıç, bir yıldan daha kısa süre ve bir kür tedavi
III	Akut başlangıç, birden fazla kür veya bir yıldan uzun süren tedavi
IV	Subakut başlangıç, tedavi yok
V	Subakut başlangıç, bir yıldan daha kısa süre ve bir kür tedavi
VI	Subakut başlangıç, birden fazla kür veya bir yıldan uzun süren tedavi

nun gösteren bir parametreye ihtiyaç duyulmuştur. Hastalığın şiddetini belirlemede son yıllarda geliştirilmiş olan *Sarkoidoz Aktivite Skoru* (SAC) kullanılmaktadır.<sup>[3]</sup> Bu skorda hastalığın demografik özellikleri, solunum fonksiyonları ve organ tutulumları göz önüne alınarak tüm vücudu kapsayan bir şiddet/aktivasyon düzeyi belirlenmektedir. SAC skor formülü aşağıdadır:

$$\text{Skor} = 11.46 + 3.9(\text{C}) + 2.56(\text{N}) + 1.56(\text{IS}) - 0.051(\% \text{FVC}) + 1.75(\text{AA}) - 0.54(\text{FEV}_1/\text{FVC})$$

C: Kardiyak tutulum (Varsa 1, yoksa 0)

N: Nörosarkoidoz

IS: Steroid dışı immüno-supresif tedavi

AA: Afrikan Amerikan (siyah ırk)

Bu formül ile aktivite skoru yaklaşık 3 ile 15 puan arasında değişmekte olup rakamın büyüklüğü hastalığın şiddetini göstermektedir.

Hastalığın genel olarak aktivitesinin belirlenmesi klinik, biyokimyasal ve görüntüleme yöntemleri ile yapılmaktadır. Aktiviteyi gösteren bu belirteçler **Tablo 7.3**'de toplu olarak görülmektedir.

### 7.1.3 / Hastalığın Seyri

Sarkoidoz genelde iyi seyirli bir hastalık olarak kabul edilmekle beraber spontan remisyon dışında, hastalığın kronikleşmesi, nüksü ve kötüleşmesi olabilmektedir.

#### Spontan remisyon (regresyon)

Hastalığın erken evrelerinde (evre I) spontan remisyon daha yüksek oranda görülmektedir (**Tablo 7.4**). Evre IV olgularda spontan remisyon olmadığı kabul edilmektedir. Spontan remisyon birkaç senede oluşmaktadır.<sup>[5]</sup> Bilateral hiler lenfadenopatinin (BHL) uzun süreli takip edildiği çalışmalarda; 10 yılın sonunda hastaların ancak %1'inde BHL'nin devam ettiği görülürken, eğer hastada akciğerde başka opasiteler varsa veya akciğer dışı organ tutulumu bulunuyorsa bunların %33'ünde BHL'nin halen devam ettiği

**Tablo 7.3:** Sarkoidozda hastalık aktivite belirteçleri.<sup>[4]</sup>

#### 1. Klinik

- Ateş
- Üveit
- Eritema nodosum
- Lupus pernio
- Skann değişmesi
- Poliartralji
- Splenomegali
- LAP
- Tükrük bezi veya gözyaşı bezi tutulumu
- Miyokard hastalığı
- Fasiyal felç veya diğer nörolojik semptomlar
- İlerleyici solunumsal semptomlar (dispne, öks. vb)

#### 2. Biyokimyasal veya diğer laboratuvar

- Serum ACE düzeyi
- Hiperkalsemi
- Akciğer fonksiyonlarında düşüş
- BAL'da lenfositik alveolit ve CD4/CD8 oranında artış
- Anormal EKG, EKO, talyum
- Anormal karaciğer fonksiyonları

#### 3. Görüntüleme yöntemleri

- Akciğer grafisi veya BT'de ilerleyici opasiteler
- YRBT'de buzlu cam opasite
- Ga sintigrafisinde tutulum
- Göz anjiyografisinde patoloji
- Beyin MR veya BT'de lezyon
- Kemik kistleri

**Tablo 7.4:** Spontan remisyon görülme oranları.<sup>[7]</sup>

Hastalık durumu	Oran
Löfgren sendromu	%90
Evre I	%50-80
Evre II	%30-60
Evre III	%20-30

görülmüştür. Bu çalışmada ilk 5 yıl içinde BHL'de çok belirgin küçülme olduğu sonraki 5 yılda çok fazla değişiklik olmadığı görülmüştür.<sup>[6]</sup>

### Kronikleşme

Sarkoidoz bazı hastalarda kronikleşmektedir. Ancak hastalarda neden ve ne kadar sürede kronikleştiği konusu tartışmalıdır. Klasik olarak bilinen, remisyonların %85'inin ilk iki yılda görüldüğü ve iki yıl aşan sürede remisyon olmamasının kronikleşme olarak kabul edilmesidir.<sup>[7]</sup> Hastalar üzerinde yapılan çok uzun süreli çalışmalarda genelde gözlenen durum özellikle ilk 5 yılda kalıcı radyolojik değişiklikler oluşmakta daha sonra çok fazla değişiklik görülmemektedir. Bu nedenle kronikleşme tanımı için 5 yıllık sürenin kabul edilmesi gerektiği ileri sürülmüştür.<sup>[5,6]</sup> Akciğer grafisinde kalıcı opasitelerin oluşmasını, ileri yaş, semptomatik hastalık, akciğer dışı tutulumların bulunması ve steroid tedavisi verilmesi kolaylaştırmaktadır.<sup>[6]</sup> Akciğer grafiindeki kalıcı opasiteler kronikleşmeyi göstermekle beraber hastalığın kötüleştiğini göstermemektedir. Radyolojik durum haricinde irksal faktörlerin kronikleşmede etkili olduğu siyah ırkta kronikleşmenin fazla olduğu ve progresyonun daha yüksek oranda görüldüğü belirlenmiştir.<sup>[8]</sup> Hastalığın aktivitesinin devam ettiğini ve kronikleşmeyi kolaylaştıran faktörler olarak şunlar saptanmıştır: Eritema nodosum olmaması, 40 yaş üzeri, serum ACE yüksekliği, hiperglobulinemi, FVC'nin %80'nin altında olması ve erkek cinsiyet.<sup>[9]</sup> Kronikleşmede hastalığın başlangıcındaki immün reaksiyon çok önemlidir. Eğer olay akut enflamasyona giden yoğun hücrese tepki şeklinde ise sonuçta rezolüsyon oluşmakta

ve granülatöz tepki daha az görülmektedir. Araştırmalarda, sınırlı hastalıkta daha fazla etkin hücre aktivasyonu ile başarılı bir antijen eliminasyonu sağlanırken, muhtemelen T hücre aktivasyonu yeterli olmayanlarda immün tepkinin yetersiz kalması sonucu, antijen eliminasyonunun iyi olmadığı ve kalıcı hastalık tablosunun ortaya çıktığı görülmüştür.<sup>[10]</sup>

### Nüks

Tedavi alan ve düzelen veya stabil hale gelen hastaların bir kısmında (%16-74) tedavi kesildikten bir süre sonra nüks görülmektedir.<sup>[11]</sup> Steroid tedavisi sırasında doz azaltılması süreci ve akciğer dışı tutulum hastalık nüksünde önemli olarak görülmüştür.<sup>[5]</sup> Tedavisiz takiplerde bazen 3 yıl sonra bile nüks görülebilmektedir.<sup>[12]</sup> Hastalığın neden nüks ettiği konusu tam olarak bilinmemektedir.

### Kötüleşme

Sarkoidozda kötüleşme denildiğinde; akciğerdeki fibrozisin ilerlemesi, kalp yetmezliğinin gelişmesi, görme keskinliğinde belirgin kayıp, nöromuskuler lezyonu olanlarda günlük aktivitenin bozulması anlaşılmaktadır.<sup>[5]</sup> Hastalarda kötüleşme durumu genelde az bir bölümünde görülür ve hastalığın başlangıcından uzun süre sonra ortaya çıkmaktadır. Solunumsal semptomları olan, akciğer grafiğinde fibrozis ve VC'nin 1.5 litreden az olanlarda solunum yetmezliği gelişebilmektedir. Evre III olguların 10 yıldan daha uzun süren takiplerinde steroid tedavisi alsalar bile solunum yetmezliği gelişmektedir.<sup>[13]</sup> BAL'da saptanan alveolit ile hastalığın fonksiyonel seyri arasında bir ilişki olduğu görülmüştür. Yüksek yoğunluklu alveoliti olanlarda (BAL'da T hücre oranı %28'den fazla ve/veya Ga67 pozitif), düşük yoğunluklu olanlara göre akciğer fonksiyonlarında daha fazla kötüleşme olduğu görülmüştür.<sup>[14]</sup> Hastalığın seyrinde kötüleşme ile ölüm arasındaki süre oldukça uzun olup bu süreçte hastalarda fungal, mikobakteriyel (nontbc.) veya psödomonal enfeksiyonlar gelişmektedir. Steroid tedavisi gerektiren akciğer lezyonları olanlarda solunum yolu enfeksiyon riski artmaktadır.<sup>[15]</sup>