

Ailesel sarkoidoz

Durdu Mehmet Yavşan¹, Mustafa Göktepe¹, Nadir Koçak², Mustafa Dinç¹, Ayşe Uyanmış¹, Kürşat Uzun¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya

Sarkoidoz, nedeni tam olarak bilinmeyen ancak etiyolojisinde genetik, enfeksiyöz ajanlar, mesleki maruziyet ve çevresel faktörlerin rol oynadığı multisistemik granümatöz bir hastalıktır. Sarkoidozda ailesel yatkınlık bilinmekle beraber kalıtım şekli tam olarak tanımlanamamıştır. Bu makalede histopatolojik olarak sarkoidoz tanısı koyduğumuz iki kız kardeşi sunduk. Yapılan genetik inceleme sonucunda her iki kardeşte de Human Lökosit Antijen (HLA) HLA A24, B51, Cw07, DRB1 15, DQB1 06 genleri ortak olarak saptandı. Her iki olguya steroid tedavisi başlandı ve takibe alındı. Sonuç olarak her iki kız kardeşte tesbit edilen bulgulara göre sarkoidozda ailesel genetik yatkınlık olabileceği ve sarkoidoz tanısı alan bireylerin ailesinin sarkoidoz yönünden değerlendirilmesi gerektiği kanısına varıldı.

Anahtar sözcükler: Sarkoidoz, ailesel, HLA

Hereditary sarcoidosis

Sarcoidosis is a multisystemic, granulomatous disease with an unknown etiology, but genetic factors, infectious agent occupational exposure and environmental factors may play a role in etiology. Although familial predisposition is known in sarcoidosis, the type of inheritance is not defined exactly. In this article we reported two sisters with the diagnosis of sarcoidosis confirmed histopathologically. The result of genetic analysis revealed that were common in human leucocyte antigen (HLA) HLA A24, B51, Cw07, DRB1 15, DQB1 06 genes both of the sisters. Steroid therapy was initiated to both patients and they were followed up. In conclusion, according to findings found in both sisters, we thought that genetic predisposition could be seen in sarcoidosis and the family members of the sarcoidosis cases should be evaluated for sarcoidosis.

Keywords: Sarcoidosis, hereditary, HLA

Giriş

Sarkoidoz, etyolojisi bilinmeyen multisistemik granülamatoz bir hastalıktır (1). Hastalık %80'den fazla 20-50 yaş arası kadınlarda görülmektedir (2). Etiyolojide genetik faktörler, çevresel ajanlar, enfeksiyöz ajanlar (3), mesleki maruziyet (4) gibi bazı kanıtlar olmasına rağmen kesin nedeni bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda sarkoidozda ailesel yatkınlık bildirilmiştir. Ailesel sarkoidoz sıklığı tüm ırklarda %2.4, siyah ırkta %19, beyaz ırkta %5 oranında görülmüştür (5). Pietinalho ve ark.'nın yaptığı bir araştırmada ise ailesel sarkoidoz prevalansı Finlandiyalı hastalarda %3.6, Japon hastalarda %4.3 olarak; Okkaido'da %2.9-4.3 olarak belirlenmiştir. Literatürde ailesel sarkoidoz olgusu olan kız-kız kardeş, erkek-kız kardeş, anne-çocuk, erkek-erkek kardeş, baba-çocuk olguları bildirilmiştir.

Bizim olgumuz iki kız kardeşti. Ailesel sarkoidozun tek yumurta ikizlerinde ve aynı ırk içinde prevalansının yüksek olması genetik yatkınlığın etyolojide sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (5). Hastalığa karşı duyarlılık, progresyon ve prognoz çeşitli HLA fenotipleri ile ilişkilendirilmiştir. Rossman ve ark.'nın sarkoidoz tanılı hastalarda yaptığı Vaka Kontrollü Etiyolojik Sarkoidoz Çalışması'nda (ACCESS) DRB1 E74 ve DPB1 V76 antijenlerinin; Amerikada yaşayan siyahilerde sık görüldüğü, DRB1 F47, A71, R70, DQB1 A57 ve DPB1 F35 antijenlerinin ise beyaz popülasyon ile korele olduğu tespit edilmiştir. Sonuçta sarkoidozlu olguların birinci ve ikinci derece akrabalarında, kontrol grubunun yakınlarına göre sarkoidoz riskinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (6). Bilir ve ark.'nın yaptığı çalışmada HLA A2, B8, B22, B38 sınıf I antijenleri ile HLA DR4 ve DR14 sınıf II antijenlerinin sarkoidoz tanılı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür. (7). Sarkoidozun aynı ailenin iki ya da daha fazla bireyini etkileyebileceği bilinmektedir, fakat bu tür ailesel vakalar nadirdir. Örneğin Birleşik Krallıkta yapılan geniş bir araştırmada indeks vakaların ailelerinin

Yazışma Adresi:

Durdu Mehmet Yavşan
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

E-posta: drdmy46@yahoo.com.tr

deki bireylerin sadece %1.7 sinde etkilenme görülmüştür (8). Bizde bu çalışmada nadir görülen sarkoidozlu iki kız kardeş olgusunu sunduk.

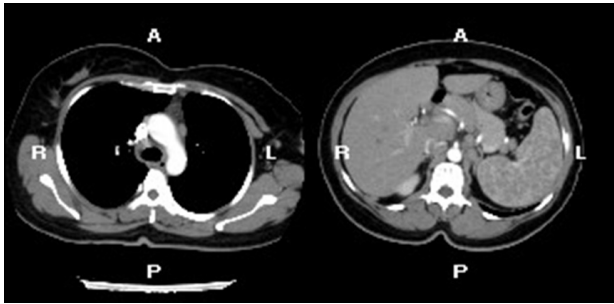
Olgu sunumları

Olgu 1

Birinci olgumuz 48 yaşında kadın hasta idi. Ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı ve halsizlik yakınmaları ile dış merkezde tetkik edilirken çekilen toraks tomografisinde mediastinal lenfadenopatileri ve dalakta infiltratif değişiklikler ile birlikte splenomegali saptanması (Resim1) üzerine kliniğimize başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde sol supraklavikuler bölgede lenfadenopatisi tespit edildi. Diğer fizik muayene bulguları normaldi. Fiberoptik bronkoskopik (FOB) incelemede endobronşial lezyon saptanmadı. Tanı amaçlı sol supraklavikuler lenf nodundan eksizyonel biyopsi yapıldı. Histopatolojik incelemede non-kazeifiye granülomatoz iltihap rapor edilmesi üzerine hastaya sarkoidoz tanısı konuldu. Solunum Fonksiyon Testinde (SFT) obstrüktif tipte bozukluk vardı. Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi düzeyi (DLCO) %33, 9 idi. 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi normal sınırlardaydı. Diğer laboratuvar testleri normaldi. PPD negatifti. Aktif cilt lezyonuna ve göz taramasında üveite rastlanmadı. Hasta evre 1 Sarkoidoz olarak kabul edildi. Radyolojik incelemelerde hastada dalak tutulumu olması nedeniyle steroid tedavisi başlandı. Hastanın kız kardeşinde de sarkoidoz tespit edilmesi üzere ailesel sarkoidoz araştırmak amacıyla HLA testleri gönderildi. HLA A24, B39, B51, Cw07, Cw14, DRB1 04, DRB1 15, DQB1 03, DQB1 06 pozitif olarak saptandı.

Olgu 2

İkinci olgumuz ilk olgumuzun kız kardeşi olan 43 yaşında kadın hasta idi. Sol göz kapağında düşüklük ve halsizlik yakınmaları nedeniyle nöroloji servisinde Miyastenia Gravis ön tanısı ile takip edilirken etyoloji saptamak amacıyla çekilen toraks tomografisinde multiple mediastinal lenfadenopatileri saptanmış. Elektromyografi incelemesinin normal olarak değerlendirilmesi ve yapılan tetkiklerinde Myastenia Gravis düşünülmeyen hasta mediastinal len-

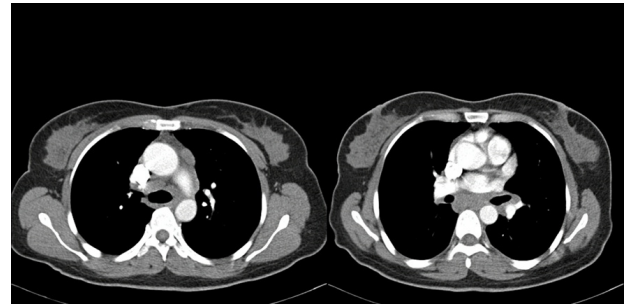


Resim 1: Mediastinal LAP ve splenomegali ile birlikte infiltrasyon

fanenopatilerin araştırılması amacıyla göğüs hastalıkları servisine müracaat etti. Hastanın yaklaşık 8 ay kadar önce başlayan eforla olan nefes darlığı ve halsizlik şikayetleri de vardı. Fizik muayenesinde sol göz kapağında düşüklük dışında patolojik bulgusu yoktu. Toraks tomografisinde mediastinal kompartmanlarda en büyüğü prevasküler bölgede 17x10 mm ebadında, subkarinal bölgede 16x16 mm ebadında ve her iki hilusta yine en büyüğü 19x10 mm ebadında çok sayıda LAP izlendi (Resim 2). FOB yapıldı, endobronşial lezyon görülmedi. Tanı amaçlı sağ akciğer üst lob bronşunun segment ağız mukozasından biyopsi örneği alındı. Histopatolojik inceleme sonucunun epiteloid hücreler ve dev hücreler içeren non-kazeifiye granülomatoz iltihap olarak rapor edilmesi üzerine sarkoidoz tanısı konuldu. Rutin laboratuvar incelemelerinde patoloji saptanmayan hastanın serum Angioconverting Enzim (ACE) düzeyi (136 u/Lt) yüksekti. SFT normal olan hastanın DLCO düzeyi %48 saptandı. Kan kalsiyum ve 24 saatlik idrarda kalsiyum değerleri normal, PPD negatifti. Aktif cilt lezyonu yoktu. Göz taraması sonucu üveite saptanmadı. Hastanın kardeşine 1 yıl önce kliniğimizde sarkoidoz tanısı konulmuştu (1. olgu). Ailesel sarkoidoz tanısı araştırmak amacıyla, hastadan HLA testleri istendi. HLA A 01, A 24, B 15, B 51, Cw 07, Cw 14, DRB1 13, DRB1 15, DQB1 06 pozitif olarak saptandı. Hasta evre 1 sarkoidoz olarak kabul edildi. Göz kapağı düşüklüğü sarkoidozun nörolojik tutulumu olarak değerlendirildi. Bu nedenle steroid tedavisi başlandı. İki kız kardeşde çalışmıyor ve ev kadını idi. Çevresel maruziyet açısından özellik saptanmadı.

Tartışma

Sarkoidoz histolojik olarak non-kazeifiye granülomlarla karakterize, etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış multisistemik granülomatoz bir hastalıktır. Farklı çalışmaların sonuçlarına göre sarkoidoz prevalansı 100 000'de 0.03 ile 640 arasında değişmektedir (9, 10). Portekiz'de sarkoidoz prevalansı 100.000'de 0.2-64 arasında iken , ABD'nin kuzeybatısında sarkoidoz prevalansı 100.000 de 4.8 olarak bulunmuş. Danimarka'da yapılan bir çalışmada sarkoidoz prevalansı 100.000 de 5, 7-8, 4 arasında bulunmuştur (10). Ailesel sarkoidoz sıklığı ise tüm ırklarda %2.4, siyah ırkta %19, beyaz ırkta %5 oranında görülmüştür. Pieti-



Resim 2: Mediastinal ve Subkarinal LAP

nalho ve ark.'nın yaptığı bir araştırmada ailesel sarkoidoz prevalansı Finlandiyalı hastalarda %3.6, Japon hastalarda %4.3 olarak; Hokkaido da %2.9-4.3 olarak belirlenmiştir (5). Ailevi sarkoidoz olgularının varlığı etyolojide genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Bu nedenle insan lökosit antijenleri ile sarkoidoz arasındaki ilişkisi uzun yıllardır araştırılmıştır. İlk olarak akut sarkoidoz ile HLA-B8 ilişkisi bildirilmiştir. Sarkoidozda HLA'nın rolü ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda HLA-A A*1 alleli hastalığa duyarlılıkla, HLA-B B*8 alleli yine pek çok toplulukta hastalığa yakınlıkla ilişkili bulunmuştur (11).

Bilir ve ark. Türkiye'deki sarkoidoz hastalarında yaptığı çalışmada HLA A2, B8, B22, B38 sınıf I antijenleri ile HLA DR4 ve DR14 sınıf II antijenlerinin görülme oranı, sarkoidozlu hastalarda daha sık tespit edilmiştir (12). Uyar ve ark.'nın yaptığı ailesel sarkoidoz çalışmasında ise HLA gen analizinde HLA DPB1, HLA DQB1, HLA DRB1 ve HLA DRB5 allellerin ortak olduğu tespit edilmiştir (13). Bizim olgularımızda HLA A*24, B*51, Cw*07, DRB1*15, DQB1*06 ortak olarak tespit edildi. Diğer yazarlar tarafından ailevi sarkoidoz ve ailevi olmayan sarkoidoz vakaların arasında klinik olarak farklılık saptanmamıştı. Bizim olgularımız da alışımlı sarkoidoz vakalarından farklı değildi. Dünyada ilk ailesel sarkoidoz vakası 1923 yılında Almanya'da iki kız kardeşte tanımlanmıştır (14). Ailesinde ve kardeşlerinde sarkoidoz olan Afro-Amerikalarda aynı etnik kökünde olan kontrol popülasyona göre 2, 5 kat daha fazla risk söz konusu olduğu görülmüştür (15). Ülkemizde ise ailesel sarkoidoz olgusu olarak birkaç adet seri tanımlanmıştır. Bunlar Özteke ve ark. tarafından tanımlanan beş sarkoidoz olgusu ile Uyar ve ark. tarafından tanımlanan baba-oğul sarkoidoz olgusudur. Bizim çalışmamızda da iki kız kardeş sunulmuştur. Literatürdeki vakalar incelendiği zaman ailesel sarkoidozda tedavi modaliteleri açısından farklılık saptanmamıştır. Bizim iki olgumuza da steroid tedavisi başlandı. Khalil ve ark.'nın yaptığı çalışma ile Uyar ve ark.'nın yaptığı çalışmada steroid tedavisi her vaka için bireysel olarak değerlendirilmiş olup ailesel olması tedavi açısından farklılık göstermemiştir.

Bizim olgu sunumumuzda olduğu gibi iki kız kardeşte sarkoidoz varlığı, etyolojide genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. HLA gen analizinde HLA A 24, B 51, Cw 07, DRB1 15, DQB1 06 ortak olarak tespit edildi. Bulgular literatürdeki diğer vakalar ile benzer özelliklere sahipti.

Sonuç olarak ailesel sarkoidozda genetik yakınlık olabilir. Ancak diğer çalışmalarda görüldüğü gibi farklı antijen gruplarının hastalık ile korele olduğu tespit edilmiştir. Ke-

sin olarak genetik yakınlığı kanıtlamak ve kalıtım şeklini tam olarak tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Baughman RP, Lower EE, Du Bois RM. Sarcoidosis. Lancet 2003;61:1111-8.
2. Moller D. Sarcoidosis. In: Albert (eds). Clinical Respiratory Medicine. Mosby. 2004;565-58.
3. Kucera GP, Rybicki BA, Kirkey KL et al. Occupational risk factors for sarcoidosis in African-American sibilings. Chest 2003;123:1527-35.
4. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA et al.; ACCESS Research Group. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:1324-30.
5. Harrington DW, Major M, Rybicki B, Popovich J, et al. Familial sarcoidosis: analysis of 91 families. Sarcoidosis 1994;11 (1Suppl):240-3
6. 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
7. Smith G, Brownell I, Sanchez M, Prystowsky S. Advances in the genetics of sarcoidosis. Clin Genet 2008;73:401-12.
8. Brennan NJ, Crean P, Long JP, et al. High prevalence of familial sarcoidosis in an Irish population. Thorax 1984;39:14-8.
9. Reid JD. Sarcoidosis in coroner's autopsies: a critical evaluation of diagnosis and prevalence from Cuyahoga County, Ohio. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1998;15:44-51.
10. Thomeer M, Demedts M, Wuyts W. Epidemiology of sarcoidosis. Eur Respir Mon 2005;32:13-22
11. Iannuzzi MC, Rybicki BA. Genetics of sarcoidosis: candidate genes and genome scans. Proc Am Thorac Soc 2007;4:108-16.
12. Bilir M, Sipahi S, Yılmaz E, ve ark. Association of HLA class I and II antigens with sarcoidosis. Cerrahpaşa J Med 1999;30:163-6.
13. Uyar M, Elbek O, Tükenmez E, ve ark. Familial Sarkoidoz. Solunum 2006;8:174-8.
14. du Bois RM, Goh N, McGrath D, et al. Is there a role for microorganisms in the pathogenesis of sarcoidosis? J Intern Med 2003;253:4-17.
15. Rybicki BA, Kirkey KL, Major M, et al. Familial risk ratio of sarcoidosis in African-American sibs and parents. Am J Epidemiol 2001;153:188-93.