

Löfgren Sendromu

LOFGREN SYNDROME

Yusuf KARABULUT*, Mustafa GÜLLÜLÜ**, Ediz DALKILIÇ*, Mahmut YAVUZ**, Kamil DİLEK**, İsmail ASLANHAN***, Ali TAŞ***, Şaduman BALABANADIM****, Mustafa YURTKURAN*****

- * Uz.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ve Romatoloji BD,
** Doç.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ve Romatoloji BD,
*** Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ve Romatoloji BD, Araştırma Görevlisi,
**** Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Araştırma Görevlisi,
***** Prof.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ve Romatoloji BD, BURSA

Özet

Sarkoidoz etiyolojisi bilinmeyen, dokularda non kazeifiye granülomatöz nekroz ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Klinik olarak akciğer bulguları tabloya hakim olsa da giderek artan sıklıkta romatolojik bulguların ön planda olduğu sarkoidoz olguları bildirilmektedir. Biz de Löfgren Sendromu tanısı koyduğumuz olgumuzu tartıştık. Löfgren sendromu artrit, eritema nodozum ve bilateral hiler lenfadenopati ile karakterize akut sarkoidoz tablosudur.

Anahtar Kelimeler: Löfgren sendromu, Akut sarkoidoz

T Klin Tıp Bilimleri 2000, 20:87-91

Summary

Sarcoidosis is a multisystemic disease with unknown etiology, characterised by non caseificatious granulomatous necrosis. Although lung symptoms are clinically dominant, there are increasing rate of case reports with dominant rheumatologic symptoms. We discuss our case who was diagnosed as Lofgren Syndrome. Lofgren syndrome is acute sarcoidosis, characterized by arthritis, erythema nodosum, and bilateral hilar lymphadenopathy.

Key Words: Lofgren syndrome, Acute sarcoidosis

T Klin J Med Sci 2000, 20:87-91

Sarkoidoz etiyolojisi bilinmeyen, dokularda non kazeifiye granülomatöz nekroz ile karakterize multisistemik bir hastalıktır (1). Sarkoidoz için diğer birçok hastalıktan farklı olarak prototip bir klinik tarif edilemez. Genel olarak akciğer tutulumunun ön planda olduğu düşünülse de 1936 yılında sarkoidozlu olgularda artrit tanınmasından sonra literatürde giderek artan sıklıkta lokomotor sistem bulguları ile sunulan sarkoidozlu olgular tanınmıştır (1-3). Löfgren sendromu artrit, eritema nodozum (EN) ve bilateral hiler lenfadenopati ile karakterize akut sarkoidoz tablosudur. Biz de romatolojik yakınmaların ön planda olduğu nadiren

görülen bu sendromu olgumuz nedeniyle literatür bulgularının ışığında tartışmaya uygun bulduk.

Olgu

43 yaşında bayan hasta öksürük, kilo kaybı, gözlerde kızarıklık, ayak bileklerinde ağrı ve şişlik yakınmaları ile değerlendirildi. 2 hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonunu (ÜSYE) takiben topuk ağrısı şeklinde başlayan şikayetlerine son 5-6 gün içerisinde ateş yüksekliği, kilo kaybı yakınmalarının da ilave olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde özellik tespit edilmedi. Fizik muayenesinde; ateş 39°C, TA 100/70, Nabız: 100/dakika, düzenli. Her iki konjonktiva ileri derecede hiperemik. Her iki akciğer bazalinde ince raller, ayak bileklerinde simetrik artrit ve bacak ön yüzde EN ile uyumlu olabilecek hiperemik, ağrılı, ciltten kabarık en büyüğü 3x2 cm çapında lezyonlar izlendi. Hastanın kliniğe yatışı yapıldı.

Geliş Tarihi: 04.10.1999

Yazışma Adresi: Dr.Yusuf KARABULUT
Uludağ Tıp Fakültesi
Nefroloji -Romatoloji BD
16384, Görükle, BURSA

Yapılan laboratuvar incelemede: Lökosit: 9800/mm³, Hb: 14.2g/dl, PLT: 350.000/mm³, sedimentasyon 91/saat. Tam İdrar Tetkiki: Normal, Periferik Yayma: %60 PNL, %6 Çomak, %2 Eozinofil, %32 lenfosit,

Üre: 34mg/dl, Kreatinin: 0.7mg/dl, Ca: 10.1mg/dl, P: 4.2mg/dl, Alb: 3.2gr/dl, Globulin: 4.3mg/dl, ALP: 96Ü/L, CPK: 35Ü/L, Ürik asit: 4.2mg/dl, SGOT: 18Ü/L, SGPT: 21Ü/L olarak bulundu.

Protein elektroforezi: poliklonal gammapati ile uyumluydu

24 saatlik idrarda Ca: 210 mg/ 24 saat (100-300)

Tüberkülin Deri testi:0 mm, Anjiyotensin konverting enzim :44.5 (8-52), Romatoid Faktör (-), C-Reaktif Protein: 12.8mg/dl, Paterji Testi (-), HLA B5 (-), HLA B27 (-)

El ve Ayak Grafipleri normal, Sakroiliak grafi normal.

Akciğer grafisi: Bilateral hiler dolgunluk,

Solunum Fonksiyon Testi: Normal.

Toraks Tomografisi:Hiler ve mediastinal çok sayıda lenfadenopati (LAP)ile uyumlu görünüm, Akciğer parankiminde patolojik lezyon tespit edilmedi.

Bronkoskopi: Kronik enfeksiyon

Bronkoalveoler Lavaj (BAL) CD4/CD8:4

Mediastinoskopi (LAP Biyopsi) Sarkoidoz ile uyumlu

Cilt Biyopsisi: Pannikülit

Göz konsültasyonu: Bilateral Episklerit, kuru göz.

Tartışma

Sarkoidoz 20-40 yaşları arasında sık görülen, sistemik seyirli granümatöz bir hastalıktır (1,2). İnsidansı bölgesel farklılıklar gösterme eğiliminde olup, milyonda 0.4-60 arasında bildirilmektedir (1,2). Sarkoidozlu olgular klinik şikayetler açısından değerlendirildiğinde olguların büyük çoğunluğunun, akciğer bulguları nedeniyle hekime başvurdukları görülür (1). Hastalık genel olarak sessiz bir seyir izlemesine karşılık, bizim olgumuz-

da olduğu gibi ateş, eritema nodozum, artrit gibi bulgularla seyreden ve Löfgren Sendromu adı verilen akut bir tabloda tanımlanmıştır (1,3,4).

Sarkoidozlu olguların %20-25'inde romatolojik bulgular tabloya hakimdir (2-4). Sarkoidozlu olgularda izlenen romatolojik bulgular akut ve kronik artrit, akut miyozit, kronik miyopati, kas nodülleri, kemikte kist oluşumu şeklinde özetlenebilir (3-6). Çalışmalarda %2-38 oranında artrit, periartrit, art-ralji şeklinde yakınmalar sarkoidozlu olgular için tanımlanmıştır (3-6). Hiler LAP, ateş, eritema nodozumla seyreden Löfgren Sendromlu hastaların hemen hemen tamamında eklem bulguları tabloya hakimdir. Hastalarda genellikle bizim olgumuzda olduğu gibi bir ÜSYE yi takiben topuk ağrısı şeklinde entesopatiye ait semptomlar ve takiben eklem ağrısı, şişliği, kızarıklığı izlenebilir. Artrit genellikle sarkoidoz için uyarıcı nitelikte olabilecek diğer bulgulardan önce ortaya çıkar ve simetrik, gezici veya eklenen nitelikte olabilir (4-6). Ayak bileği ve diz en sık tutulan eklemlerdir (3,4,6). Diğer eklemlerin tutulumu oldukça seyrek olup simetrik poli-artrit şeklindedir (4,6). Tutulan eklemde efüzyon genellikle fazla olmaz (3,6). Bizim olgumuzda da literatür bulguları ile uyumlu olarak önce simetrik ayak bileği artrit ortaya çıkmış takiben diğer bulgular izlenmiştir. Löfgren sendromunda monoartrit olağan değildir. Löfgren sendromunda eklem bulguları genellikle 4-6 hafta içinde spontan geriler (4,6,7). Sarkoidozun romatolojik yansımaları arasında sakroiliit bulunmaz. Literatürde 22 yıllık prospektif bir çalışma sonucunda Löfgren sendromu tanısı konulan 186 olgunun hiç birinde sakroiliit bildirilmemiştir(4). Sakroiliit görülen olgularda tüberküloz öncelikli olarak düşünülmelidir (3-6). Bazı olgularda nadiren kronik sarkoid artrit izlenebilir (3-5). Kronik sarkoid artrit erişkinde omuz ve diz eklemlerini sıklıkla tutan mono-oligoartrit şeklinde görülebilir. El eklemleri daha az sıklıkla etkilenir. Remisyon ve alevlenmelerle seyrederek ve nadiren eklemlerde destrüksiyona neden olabilir (3,4,6).

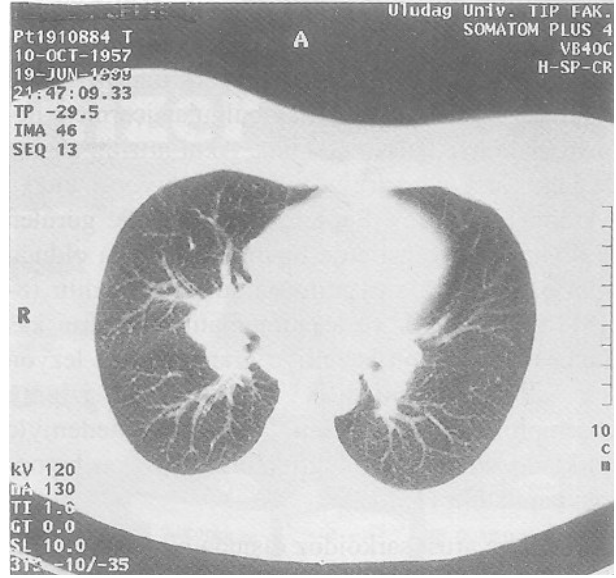
Sarkoidoz seyrinde %30 oranında cilt bulguları görülebilir (8-10). EN en sık görülen cilt lezyonudur. Sarkoidozlu olgularda HLA B8, A1 B8 ve DR3 ile EN birlikteliği ve spontan gerileme dikkati çekmiştir (4). Yine Löfgren sendromunda HLA-DR17 sıklığının arttığı bildirilmektedir (4). EN

genellikle olgularda erken dönemde görülür ve HLA-B17 ile birlikte hastalığın seyrinin iyi olacağını düşündüren verilerdir (4). Sarkoidozda görülen diğer cilt lezyonları lupus pernio ve daha az sıklıkta hiperpigmente papüllerdir. Bizim izlediğimiz olguda artriti takiben EN ortaya çıkmıştır.

Göz tutulumu sarkoidozun seyrinde %25 oranında görülür(11). Granülomatöz üveit en sık görülen lezyondur. Ayrıca konjonktivit, lakrimal kanalın tutulması sonucu kuru göz görülebilir. Löfgren sendromu tanısı koyduğumuz olgumuzun konjonktivit ve takiben kuru göz tanıları literatür bulguları ile uyumludur.

Sarkoidozun seyrinde kas tutulumu %50-80 oranında bildirilmektedir (3,4,12). Genellikle asemptomatik tutulum görülmesine karşın lokal ağrı, hassasiyet, kramp, nodül formasyonu gibi patolojik bulgu ve semptomlarla da izlenebilir. Sarkoidozun seyrinde %14 oranında kemikler tutulabilir (2-4). Kemik tutulumunda falanjial kist görünümü tanıda yardımcı olabilir Kemik tutulumunda korteks korunduğundan genellikle asemptomatiktir. Bizim izlediğimiz akut sarkoidozlu olguda kemik ve semptomatik kas tutulumu düşündürür bulgular tespit edilmemiştir.

Sarkoidozun laboratuvar incelemelerinde akciğer grafisi önemli bir yöntemdir (1,2). Sarkoidozlu olguların %90'ında hiler veya mediastinal LAP, toraks tomografisi veya akciğer grafisi ile gösterilebilir (Şekil 1). Löfgren sendromunun da komponentlerinden biri olan hiler LAP bizim olgumuzda da tespit edilmiştir. Yine sarkoidozda akciğer grafisinde hiler LAP dışında parankimal nodüller, plevral efüzyon, atelektazi, bronşektazi izlenebilir (1-3). Lökopeni, anemi, eozinofili, hiperkalsemi, hiperkalsüri beklenen bulgulardır (1,2). Akut sarkoidozda eritrosit sedimentasyon hızı ve C-Reaktif Protein (CRP) değerleri bizim olgumuzda olduğu gibi yüksektir. Romatoid Faktör (RF) pozitifliği akut sarkoidozda %15 oranında bildirilmiştir (3,4). Galyum (Ga) sintigrafisi aktif sarkoidozlu olguların %97'sinde patolojiktir (1-4). Sintigrafik bulgular BAL sıvısındaki lenfosit oranı ile koreledir. Ga sintigrafisi sarkoidoz için spesifik olmayıp enfeksiyöz ve neoplastik akciğer hastalıklarında da pozitif bulunabilir. Ga sintigrafisinde hiler LAP tutulumuna ilave olarak parotis, lakrimal



Şekil 1.

bez tutulumunun eşlik etmesi sarkoidozu kuvvetle düşündürür. Anjiyotensin Konverting enzim (ACE) düzeyi pulmoner ve artiküler sarkoidozlu olguların %60'ında yüksek bulunabilir (13,14). Löfgren sendromu tanısı koyduğumuz olgumuzun serum ACE düzeyi normal sınırlarda bulunmuştur. Literatürde ACE yüksekliğinin hastalığın aktivitesi ile özellikle de akciğer parankim tutulumuyla ilişkili olduğu belirtilmektedir (4,13). Olgumuzda parankimal tutulum düşündürülen bulguya rastlanılmamıştır. Sarkoidozun tanısında önemli bir destek parametresi olarak kabul edilen tüberkülin deri testi(PPD) %64 olguda anerjiktir (1,3,8). Bizim olgumuzda da literatür bulguları ile uyumlu olarak PPD anerjik olarak bulunmuştur. Sarkoid artritli olgularda sinovial sıvı analizi non spesifik bulgular içermesi nedeniyle tanıya katkı sağlamaz (3,4,6,7).

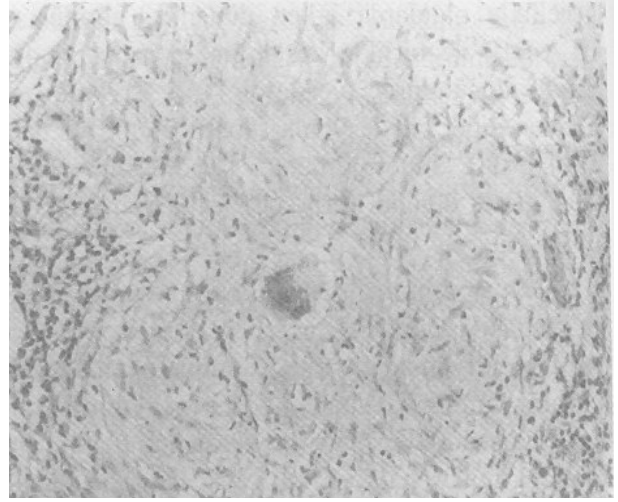
Sarkoidozun tanısında doku biyopsinin katkısı büyüktür (1,2,7). Ancak tipik klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara sahip olgularda histopatolojik doğrulamaya gerek kalmadan özellikle PPD, ACE ölçümü, Ga sintigrafisi gibi non invazif tetkikler kullanılarak tanı konulabileceği belirtilmektedir (4). Tipik tabloya sahip olgularda ACE yüksekliği ve pozitif Ga-67 sintigrafisi %99 spesifiteye sahip bulunmuştur (4). Histopatolojik olarak minimal nekroz ve gerçek kazeifikasyonun olmadığı epitelioid granülomlar sarkoidoz için tanısal önem

taşıır. Sarkoid granülomları sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri içeren Langhans tipi dev hücrelerle karakterizedir (1,2,7). Akut sarkoid artritinde sinovial biyopsi nonspesifik bulgular içermesi nedeniyle tanıya katkı sağlamaz. Akut artrit aksine kronik sarkoid artritinde sinovial biyopsi tanıya yardımcıdır (7,15). Sarkoidozun seyrinde görülen EN yapılan biyopsilerde bizim olgumuzda olduğu gibi pannikülit ile uyumlu bulgular elde edilir (8-10). Semptomatik ve asemptomatik olguların kas biyopsilerinde non kazeifiye granülamatöz lezyon ve çevrede lenfositik infiltrasyon izlenir. Asemptomatik tutulum sıklığı nedeniyle sarkoidozda tanısının doğrulanması için kas biyopsisi yapılabilir (1,3,12).

EN ve artrit sarkoidoz dışında birçok hastalıkta da görülebilir. Ülseratif kolit, Crohn, Behçet, seronegatif spondilit, histoplazmoz, tuberküloz, lenfoma gibi nedenlerle sarkoidoz arasında ayırıcı tanı yapılmalıdır (1-4,7). Genç erişkinde EN, poliartrit veya periartrit tablosu ile karşılaşıldığında reaktif artritlerin ekarte edilmesi koşuluyla sarkoidoz mutlaka düşünülmelidir.

Sarkoidozun seyrinde görülen simetrik eklem tutulum ve RF pozitifliği nedeniyle ayırıcı tanıda Romatoid Artrit (RA) dikkate alınmalıdır. Bizim olgumuzda RF negatif olarak bulunmuş, sabah tutukluğu, el küçük eklemlerinde simetrik artrit radyolojik olarak el ve ayak grafilerinde RA lehine olabilecek bulgular tespit edilmemiştir. Ayrıca olgumuzda izlenen EN, RA seyrinde görülmeyen bir bulgudur. Sarkoidozun seyrinde görülebilen migratuvar artrit nedeniyle Akut Romatizmal Ateş, hiperürisemi ve artrit nedeniyle gut ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer önemli hastalıklardır. Bizim olgumuzda migratuvar artrit, hiperürisemi, tofus tespit edilmemiş ve bu hastalıklar düşünülmemiştir. Sarkoidozun seyrinde görülen üst hava yollarının tutulumu Wegener Granülamatozu ile ayırıcı tanıyı gerektirir. Anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitifliği, renal tutulum, akciğerde izlenen kaviter lezyonlar ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Sarkoidozun kesin tanısı olası nedenler ekarte edildikten sonra nonkazeifiye granülamatöz doku lezyonunun gösterilmesi ile konulur.

Bronko alveoler lavaj (BAL) sarkoidoz tanısı için kullanılabilen kolay ve önemli bir yöntemdir.



Şekil 2.

Tipik klinik tablonun varlığında BAL sıvısında CD4/CD8 oranının 4'ün üzerinde olması sarkoidoz tanısını %60 sensitivite, %95 spesifite ile koydurabilir (16). Mediastinoskopi ile veya açık olarak yapılan akciğer biyopsisi tanının doğrulanması amacıyla uygulanabilir. Bizim olgumuzda mediastinoskopi eşliğinde yapılan biyopsi sonucunda sarkoidoz tanısı histopatolojik olarak gösterilmiştir. Biyopsi materyelinde multinükleer dev hücreler ve bunları çevreleyen epitelioid hücrelerin oluşturduğu granülom izlenmektedir (Şekil 2).

Tedavi

Günümüzde sarkoidoz için küratif tedavi sağlayan bir ajan yoktur (1-3,17,18). Olguların tutulan organa, hastalığın evresine göre tedavi edilmeleri önerilmektedir (1,17,18). Tedavide Kortikosteroidler (KS) temel ilaçlardır (1,17,18). Asemptomatik veya minimal hastalık semptomları taşıyan olgu tedavi edilmemelidir. Pulmoner, parankimal tutulum, üveit, SSS tutulumu, aktif inflamasyon bulgularının varlığında kortikosteroidler etkin tedavi için yeterlidir (1,3,4). Hafif veya orta şiddetteki Sarkoid artritinde steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar veya kolşisin uygun tercihlerdir (1-3). Tedaviye yanıt alınmayan veya şiddetli artiküler semptomları bulunan olgularda KS verilebilir (2,6,18). Nüksü önlemek için gūnaşırı KS önerilir. Klorakin sarkoidozun kutanöz tutulumlarında başarı ile kullanılmaktadır (1,8,9).

Az sayıda çalışmada Metotreksat (MTX) Sarkoidozun pulmoner ve ekstrapulmoner tutulumunda faydalı bulunmuştur (2-4,8). Kronik sarkoid artritinde düşük dozda MTX kullanımı önerilebilir (1,3,4). Yine bu grup hastada antimalaryal ilaçlar denenebilir (1-4). Semptomatik kas tutulumunun, kemik bulguların hakim olduğu olgularda kortikosteroidler etkili bulunmuşlardır (1,2,12).

Bizim izlediğimiz olguda artiküler bulguların şiddetli olması, göz tutulumunun bulunması, mediastinal ve hiler yerleşimli LAP'ların bası semptomlarına sekonder solunum yakınmalarının bulunması nedeniyle tedaviye kortikosteroid ile başlanmıştır. Hastanın artiküler, pulmoner bulguları hızla düzelmiş ancak kuru göze ait yakınmalar devam etmiştir. Olgumuzda izlenen EN tedavinin erken dönemlerinden itibaren gerilemeye başlamış ve tedavinin birinci ayında tamamen kaybolmuştur. Hasta halen idame dozunda steroid tedavisi ve suni göz yaşı desteği ile poliklinik takibindedir.

KAYNAKLAR

1. Newman LS, Rose CS, Mailer LA. Sarcoidosis. NEJM 1997; 336:1224-34.
2. Arnold WJ. Sarcoidosis. Textbook of Rheumatology (Eds: Kelley WN, Harris ED, Ruddy SR, Sledge CB). Philadelphia: WB Saunders Company, 1993: 1429-34.
3. Mitchell DN. Sarcoidosis with skeletal involvement. Rheumatology (Eds: Klippel JH, Dieppe PA), Mosby Year Book Europe Ltd, Hong Kong. 1994: 3-37.1-8.
4. Mana J, Vaquero GC, Montero A et al. Löfgren's Syndrome Revisited: A Study of 186 patients. The American Journal of Medicine 1999; 107:240-5.
5. Johard U, Eklund A. Rekurren Lofgren's syndrome in three patients with sarcoidosis (abstract). Sarcoidosis 1993; 10:125-7.
6. Glennas A, Kvien TK, Melby K et al. Acute sarcoid arthritis: occurrence, seasonal onset, clinical features and outcome. Br J Rheumatology 1995; 34:45-50.
7. Kremer JM. Histologic findings with acute sarcoid arthritis: association with the B8, DR3 phenotype. Rheumatology 1979; 13:593-9.
8. Olive KE, Kataria YP. Cutaneous manifestations of sarcoidosis: Relationship to other organ system involvement, abnormal laboratory measurements and disease course Arch Intern Med. 1985; 145:1811.
9. Hannuksela M. Erythema Nodosum. Clin Dermatol 1986; 4:88.
10. Mana J, Marcoval J, Graells J et al. Cutaneous involvement in sarcoidosis. Relationship to systemic disease. Arch Dermatol 1997; 133:882-8.
11. Weinberg RS. Selected inflammatory disease, of the skin and eye. Ophthalmol Clin North Am 1992; 5:215-26.
12. Ost D, Yeldani A, Cudgel D. Acute sarcoid myositis with respiratory muscle involvement. Chest 1995; 107:879-82.
13. Sequeira W, Stinar D. Serum Angiotensin converting enzyme in sarcoid arthritis. Arch Intern Med 1986; 146:125-7.
14. Mana J, Vaquero GC, Salazar A et al. Periarticular ankle sarcoidosis: a variant of Löfgren's syndrome. J Rheumatology 1996; 23:874-7.
15. Palmer DG, Schumacher HR. Synovitis with non specific histological changes in synovium in chronic sarcoidosis. Ann Rheum Dis 1984; 43:778-82.
16. Laviolette M, La Force J, Tennina S et al. Prognostic value of bronchoalveolar lavage lymphocyte count in recently diagnosed pulmonary sarcoidosis. Chest 1992; 100:380-4.
17. Gran JT, Bohmer E. Acute sarcoid arthritis: a favourable outcome? A retrospective survey of 49 patients with review of the literature. Scand J Rheumatol 1996; 25:70-3.
18. Winterbauer RH, Kirtland SH, Corley DE. Treatment with corticosteroids. Clin Chest Med 1992; 18(4); 843-51.