

ARAŞTIRMA

Primer Sjögren sendromu olan 25 hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

Ayşe Çefle, Ayten Yazıcı, Tuğba Turgut

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli

Özet

Amaç: Primer Sjögren sendromu (pSS) tanısıyla takip edilen hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini ortaya koymayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Romatoloji Polikliniği'ne başvuran ve Avrupa-Amerika sınıflandırma kriterlerine göre pSS tanısı konulan 25 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların tamamı kadın olup ortalama yaş 47.16 ± 13.58 idi. Hastaların tamamında ağız ve göz kuruluğu vardı. Artralji/artrit, halsizlik, yaygın vücut ağrısı, tekrarlayan parotit atakları ve kilo kaybı en sık görülen bulgularıydı. Romatoid faktör (RF) % 80 ve anti-nükleer antikorlar (ANA) % 92 hastada pozitif bulundu. Hastaların % 64'ünde anti-Ro, %56'sında anti-La antikorları pozitif idi. Bir hastada otoimmün hepatit, 2'sinde primer biliyer siroz ve 1 hastada da otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi) tespit edildi.

Sonuç: pSS'de ağız-göz kuruluğu gibi spesifik bulgular yanında halsizlik, yaygın vücut ağrısı, artralji gibi nonspesifik bulgular da sık görülmektedir. Bu durum tanıda güçlükler sebeplenebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: *primer Sjögren sendromu*

Yazışma Adresi:

Dr. Ayşe ÇEFLE
İnönü cad. Çamlı park sok. Koru apt. No:2 D:31
34734 Sahrayıcedid-İSTANBUL
Tel: 0262 303 75 24 Fax: 0262 303 80 03
e-mail: acefle@hotmail.com

Evaluation of clinical and laboratory characteristic in patients with primary sjogren's syndrome

Objective: Evaluation of the clinical and laboratory characteristics of patients with primary Sjogren's syndrome (pSS). **Methods:** Clinical records of 25 patients were evaluated retrospectively; all the patients had been diagnosed with pSS according to European-American classification.

Results: All the patients were female with a mean age of 47.16 ± 13.58 years. All of them had keratoconjunctivitis sicca and xerostomia. The most frequent findings were arthralgia/arthritis, weakness, generalized body pain, recurring attacks of parotitis and weight loss. Rheumatoid factor (RF) and anti-nuclear antibodies (ANA) were positive in 80% and 92% of the patients, respectively. Anti-Ro and anti-La antibodies were detected in 64% and 56% of the patients, respectively. One patient was diagnosed with autoimmune hepatitis, two with primary biliary cirrhosis and another one with autoimmune thyroiditis (Hashimoto thyroiditis).

Conclusion: In addition xerostomia and keratoconjunctivitis sicca, which are the specific signs of pSS, non-specific findings such as weakness arthralgia and generalized body pain are also frequent in this disorder.

Key Words: *primary Sjogren's syndrome*

Primer Sjögren sendromu (pSS) nedeni bilinmeyen egzokrin bezlerde lenfositik infiltrasyona bağlı olarak ağız ve göz kuruluğu

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Demografik Bulgular	Ort ± sd
Ortalama yaş (yıl)	47.16 ± 13.58
Semtom başlangıç yaşı (yıl)	43.04 ± 13.13
Tanı konulma yaşı (yıl)	45.68 ± 13.10
Tanı konulma süresi (ay)	32.48 ± 42.88
Toplam hastalık süresi (ay)	50.56 ± 43.04

Tablo 2. Hastalığın başlangıç bulguları

Klinik Bulgular	% (hasta sayısı)
Artralji	% 44 (11)
Ağız kuruluğu	% 28 (7)
Yaygın vücut ağrısı	% 16 (4)
Artrit	% 12 (3)
Göz kuruluğu	% 12 (3)
Raynaud fenomeni	% 8 (2)
Halsizlik	% 4 (1)
Parotitis	% 4 (1)

Tablo 3. Hastaların laboratuvar bulguları

Laboratuvar Bulguları	% (n)
Schirmer ≤5mm	% 100 (25)
Tükrük bezi biyopsisi	% 100 (25)
Tükrük bezi sintigrafisi	% 88 (15/17)
Lökopeni (<4000/mm ³)	% 20 (5)
Lenfopeni (<1500/mm ³)	% 20 (5)
Anemi (Hb<12gr/dl)	% 24 (6)
Transaminaz yüksekliği	% 24 (6)
Hipergammaglobülinemi	% 64 (16)
ESH >50mm/s)	% 56 (14)
CRP pozitifliği	% 20 (5)
RF pozitifliği	% 80 (20)
ANA pozitifliği	% 92 (23)
Anti-Ro pozitifliği	% 64 (16)
Anti-La pozitifliği	% 56 (14)

bulgularına yol açan, kronik otoimmün bir hastalıktır. Gözyaşı ve tükrük bezleri dışında diğer egzokrin bezler, akciğer, böbrek, kan damarlarını da etkileyebilmekte ve nörolojik, gastrointestinal hematolojik bulgular görülebilmektedir. Hastalığın tek başına bulunması “primer” Sjögren sendromu olarak tanımlanırken eşlik eden başka bir otoimmün

hastalığın varlığında “sekonder” Sjögren sendromu tanımı kullanılır. Hastalık kadınlarda erkeklere göre daha sık (9/1) görülmektedir (1,2,3). Başlangıç yaşı da genellikle 4. ve 6. dekatlara rastlar. Yapılan çalışmalarda pSS prevalansı % 0.6 ile % 4 arasında bildirilmiştir (3-6).

Bu çalışmada Romatoloji Polikliniği'nde takip edilen pSS'li hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Romatoloji Polikliniği'ne 2001-2007 yılları arasında başvuran ve Avrupa-Amerika sınıflandırma kriterlerine (7) göre primer Sjögren sendromu tanısı konulan 25 hastanın dosyaları standart protokolle retrospektif olarak gözden geçirildi. Tüm hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri kaydedildi. Hastaların hiç birinde başka bir otoimmün hastalık bulgusu yoktu ve tamamında anti-HCV, anti-HIV testleri negatif idi.

Klinik ve laboratuvar bulgularının sıklığı için yüzde oranlarına bakıldı. Klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki için Pearson ve ki-kare kullanıldı.

Bulgular

Hastaların tamamı kadın olup ortalama yaş 47.16 ± 13.58 (20-86 yaş arası), semptomların başlama yaşı 43.04 ± 13.13 (20- 82 yaş arası, medyan 42) ve tanı konulma yaşı 45.68 ± 13.10 (21-82 yaş arası, medyan 45) bulundu. Semptomların başlangıcı ile tanı konulması arasında geçen süre 32.48 ± 42.88 ay (3-180 ay arası, medyan 12) ve toplam hastalık süresi 50.56 ± 43.04 ay (4-182 ay arası, medyan 36) idi (Tablo 1).

Hastaların prezentasyon bulgularına bakıldığında en sık başvuru şikayeti artralji idi (%44). Ağız kuruluğu ve göz kuruluğu nedeniyle başvuru sıklığı sırasıyla %28 ve %12 olarak bulundu. Hastaların %16'sında yaygın vücut ağrısı, %12'sinde artrit, %8'inde Raynaud fenomeni ve %4'ünde tekrarlayan parotis başlangıç bulgusu idi.

Hastaların takipleri boyunca görülen kümülatif klinik bulgularına bakıldığında ağız ve göz kuruluğu bütün hastalarda vardı. Bunu artralji (% 68), halsizlik (% 32), tekrarlayan parotis şişliği (%28), yaygın vücut ağrısı (% 28) artrit (% 20), kilo kaybı (% 20) ve Raynaud fenomeni (%8) izledi (Tablo 2). Hastaların tamamında Schirmer testi pozitif idi ve tükrük bezi biyopsisinde lenfositik infiltrasyon vardı. Tükrük bezi sintigrafisi yapılabilen 17 hastanın 15'inde (%88) azalmış aktivite saptandı (Tablo 3). Toraks BT incelemesi yapılan hastaların 4'ünde patolojik boyuta ulaşmayan mediastinal lenfadenopati tespit edildi. Batın ultrasonografisi tüm hastalara yapıldı ve birinde paraaortik lenfadenopati (patolojik boyutta olmayan) saptandı. Karaciğer

enzim yüksekliği olan 6 hastanın 1'inde otoimmün hepatit, 2'sinde de primer biliyer siroz tespit edildi (biyopsi ve serolojik bulgular ile). Ayrıca tiroid stimulan hormon düzeyleri yüksek ve anti-tiroid antikoları pozitif olan 1 hastada otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi) mevcuttu. Diğer hastalarda tiroid hormon düzeyleri normaldi ve bu hastalarda tiroid otoantikolarına bakılmamıştı. Hiçbir hastada vaskülit, lenfoma, nefropati ve nöropati tespit edilmedi.

Hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında 6 hastada (% 24) anemi saptanmış olup yapılan ileri tetkiklerinde 5'inin demir eksikliği, 1 tanesinin de kronik hastalığı anemisi ile uyumlu olduğu görüldü. Hastaların % 20'sinde lökopeni, % 20'sinde lenfopeni saptandı. Hastaların % 64'ünde protein elektroforezinde poliklonal gammapati tespit edildi. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) % 56 hastada 50mm/s üzerinde bulunurken C-reaktif protein (CRP, normal değer:<0.5 mg/dl) % 20 hastada yüksekti. Romatoid faktör (RF, normal değer:<20 IU/ml) % 80 ve anti-nükleer antikolar (ANA) % 92 hastada pozitif bulundu. Hastaların % 64'ünde anti-Ro, %56'sında anti-La antikoları pozitif idi. Ayrıca karaciğer enzimleri yüksek olan altı hastada anti-mitokozomal antikor (AMA) bakıldı ve hastaların 3'ünde pozitif bulundu (Tablo 3). Hastaların % 96'sı klorokin, % 75'i düşük/orta doz kortikosteroid kullanmakta olup 6 hasta azatiyoprin almaktaydı.

Klinik ve laboratuvar bulgular arasındaki ilişki incelendiğinde artrit CRP pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulundu (%40 ve %15, p=0.046). Diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tartışma

Avrupa ülkelerinde sık görülen bağ dokusu hastalıklarından biri olan pSS'nin prevalansı % 0.6-4 arasında bildirilmektedir (2,3,4). Ancak hastalığın başlangıcının tanımındaki güçlükler ve başlangıç ile tanı arasında geçen sürenin uzunluğu epidemiyolojik çalışmaları güçleştirmektedir. Tanı konmadan önce genellikle hafif yakınmalar ve özgül olmayan klinik bulgularla seyreden egzokrin glandlarla sınırlı bir dönem söz konusu olup bu süre genellikle 8-10 yıl sürebilmektedir (8,9). Türk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalığın başlangıç bulguları ile tanı arasında geçen süre ortalama 5.7 yıl olarak bildirilmiştir (10). Bu çalışmada başlangıç-tanı arasında geçen süre ortalama 32 ay olarak bulunmuştur. Gondran ve arkadaşlarının çalışmalarında ise tanıya kadar geçen süre

kadınlarda 31 ay, erkeklerde 38.9 ay olarak bildirilmiştir (2).

Hastalığın başlangıcı genellikle ağız ve göz kuruluğunun başladığı dönem olarak kabul edilmekle birlikte konstitüsyonel bulgular veya hipokalemik periyodik paralizi gibi böbrek tutulumu bulgularının da kuruluk bulgularına öncülük edebileceği bildirilmektedir. Sjögren sendromunda ekstraplandüler sistemik bulguların görülme sıklığı yaklaşık üçte bir oranındadır (8). Kas-iskelet sistemi bulguları artralji, çoğunluklar non-erozif artrit, bazen Jaccoud artropatisine yol açabilen tenosinovit, miyalji ve hafif enzim yüksekliğinin eşlik edebildiği miyozit şeklindedir (11). Kassar ve ark. tarafından artralji/artrit oranı %53, miyalji oranı %22 olarak bildirilirken (9), Horvath ve ark. kendi kohortlarında kadın hastalarda % 7 oranında miyozit, % 42 oranında poliartrit olduğunu bildirmektedir (12). Bu çalışmadaki olguların üçte ikisinde artralji, yaklaşık beşte birinde de artrit bulguları mevcuttu. Hastalarımızın yaklaşık dörtte birinde yaygın vücut ağrısı vardı.

Raynaud fenomeni, pSS'li olguların üçte birinde görülebilmektedir. Kraus ve ark. Raynaud fenomeninin ekstraplandüler bulgularla olan ilişkisini araştırmış ve nonerozif artrit, vaskülit ve akciğer fibrozisinin Raynaud fenomeni tanımlanmayan olgularda daha sık olduğunu bildirmiştir (13). Primer SS'de Raynaud fenomeni görülme oranı Horvath ve arkadaşlarının 432 kadın pSS içeren kohortlarında % 30 (12), Gondran ve arkadaşlarının 377 kadın hastadan oluşan kohortlarında ise % 42 olarak bildirilmiştir (2). Bunun yanında Garcia-Carrasco ve arkadaşlarının 320 hastalık gruplarında Raynaud fenomeni sıklığı % 13 olarak belirtilmiştir (14). Bu çalışmada ise hastalarımızın % 8'inde Raynaud fenomeni mevcuttu. Çalışmamızdaki oranın diğer çalışmalara göre düşük olması hasta sayımızın az olmasından kaynaklanmış olabilir.

Trakeobronşial mukozanın kuruluşuna bağlı olarak pSS'de kuru öksürükten interstisyel akciğer hastalığına kadar değişebilen solunum yolları ve akciğer tutulumu bulguları görülebilmektedir (15). Primer SS'de böbrek tutulumunun en sık şekli asidifikasyon bozukluğu olup olguların üçte birinde görülür; interstiyel nefrit görülme sıklığı ise % 10'dur (16). Olgularımızın hiçbirinde akciğer ve böbrek tutulumuna rastlanılmadı.

Primer SS'de %10-20 oranında periferik duysal veya motor-duysal polinöropati görülebilmektedir. Epilepsi, transvers miyelopati gibi santral sinir sistemi tutulumu bulguları da

bildirilmiştir (17,18). Çalışmamızda hiçbir hastada nöropatiye ait bir bulgu saptanmadı.

Lenfoproliferatif hastalık görülme sıklığının pSS'li hastalarda sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olduğu, genel olarak pSS'li olgularda % 6 oranında artmış lenfoma riski olduğu bildirilmektedir (19,20,21). Hasta grubumuzda 4 hastada mediastinal ve bir hastada paraaortik lenfadenopati saptanmış olmasına rağmen hiçbir patolojik boyutta değildi ve hiçbir hastada lenfoproliferatif hastalık tespit edilmedi. Bu durum hastalık süresinin yeterince uzun olmamasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda bir hastada otoimmün hepatit, 2 hastada primer biliyer siroz ve bir hasta da otoimmün tiroidit tespit edildi. Kassar ve ark. pSS'de yaklaşık %7 oranında karaciğer tutulumu bildirmişlerdir (9). Horvath ve ark. kohortunda ise kadın hastalarda % 2 primer biliyer siroz, % 7 oranında da otoimmün tiroidit saptandığı bildirilmiştir (12).

Ionnadis ve ark. 2002'de yayınladıkları çalışmada pSS'li hastaların %80.5'inde ANA, %48.2'sinde anti-Ro, %26.7'sinde ise anti-La antikör pozitifliği ve %51.7 oranında RF pozitifliği bildirmişlerdir (21). Gondran ve ark. kohortunda ise ANA %76, anti-Ro %46, anti-La %31, RF ise %43 oranında pozitif saptanmıştır (2). Buna karşın 2008'de Horvath ve arkadaşlarının çalışmasında anti-Ro ve anti-La pozitiflik oranları bu iki çalışmadan daha yüksek bildirilirken (sırasıyla %80 ve %49), ANA ve RF oranları daha düşük saptanmıştır (sırasıyla %63 ve %24) (12). Bu çalışmada ise ANA, anti-Ro, anti-La ve RF pozitifliği sırasıyla %92, %64, %56 ve %80 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, pSS ağız ve göz kuruluşu gibi hastalığı akla getirecek bulgularla prezente olabileceği gibi artrit, Raynaud fenomeni gibi diğer otoimmün hastalıklarla ayırıcı tanı gerektiren semptomlarla da karşımıza çıkabilir. Dahası artralji, yaygın vücut ağrısı, kilo kaybı, halsizlik gibi nonspesifik ve kolayca tanınmasını güçleştiren şikayetler yıllarca hastalığın tek bulgusu olabilir. Bu nedenle hastalığın klinik bulgularını tanımak ve gerekli hastalarda seroloji ve diğer ileri tetkiklerle hastalığa tanı koymak uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Galvez J, Saiz E, Lopez P, et al. Diagnostic evaluation and classification criteria in Sjögren's syndrome. *Joint Bone Spine* 2009; 76:44-49.

-
2. Gondran G, Fauchais AL, Lambert M, et al. Primary Sjögren's syndrome in men. *Scand J Rheumatol* 2008;37:300-305.
 3. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjögren's syndrome: A Community-Based study of prevalence and impact. *British J Rheumatol* 1998;37:1069-1076.
 4. Tizoufas AG, Staikos P, Moutsopoulos HM. Epidemiology of Sjögren's syndrome in Greece. In: M. Homma, S. Sugai, T Tjo, N. Miyakawa, M. Akizuki, eds. *Sjögren's syndrome. State of the art*. Amsterdam, Kugler Publication. 1994; 395-396.
 5. Bowman SJ, Ibrahim GH, Holmes G, Hamburger J, Ainsworth JR. Estimating the prevalence among Caucasian women of primary Sjögren's syndrome in two general practices in Birmingham, UK. *Scand J Rheumatol* 2004;33:39-43.
 6. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, et al. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. *Scand J Rheumatol* 2006;35:379-383
 7. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al, and the European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's syndrome. Classification Criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558.
 8. Moutsopoulos HM, Chused TM, Mann DL, et al. Sjögren's syndrome (sicca syndrome): Current issues. *Ann Intern Med* 1980;92:212.
 9. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren Syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1275-1284.
 10. Türk T, Keser G, Aksu K, Kabasakal Y. Clinical and laboratory findings of 148 patients with primary Sjögren's syndrome. *Annual European Congress of Rheumatology, 2002: (abstract) S:463*.
 11. Castro-Poltronieri A, Alarcon-Segovia D. Articular manifestations of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1983;10:485.
 12. Horvath IF, Szodoray P, Zeher M. Primary Sjögren's syndrome in men: clinical and immunological characteristic based on a large cohort of Hungarian patients. *Clin Rheumatol* 2008;27:1479-1483.
 13. Kraus A, Caballero-Ubrake C, Jakez J, Villa AR, Alarcon-Segovia D. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Association with extraglandular manifestations. *J Rheumatol* 1992;19:1572-1574.
 14. Garcia-Carrasco M, Siso A, Ramos-Casals M, et al. Raynauds phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol* 2002;29:726-730.
 15. Papis SA, Maniati M, Constantopoulos SH, Rousos C, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome is mainly related to small airway disease. *Ann Rheum Dis* 1999;58:61-64.
 16. Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, et al. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2328-2336.
 17. Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, et al. Neurological complications of primary Sjögren's syndrome. *J Neurol* 2001;248:577-584.
 18. Barendregt PJ, van den Bent BJ, van Raaij-van den Aarssen VJ, et al. Involvement of the peripheral nervous system in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001;60:876-881.
 19. Masaki Y, Sugai S. Lymphoproliferative disorders in Sjogren syndrome. *Autoimmunity reviews* 2004; 175-82.
 20. Zufferey P, Meyer OC, Grossin M, Kahn MF. Primary Sjogren's Syndrome(SS) and malignant lymphoma. *Scand J Rheumatol* 1995; 35-40.
 21. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:741-747.
-
-