

## PRİMER SJÖGREN SENDROMLU 35 HASTANIN KLİNİK VE LABORATUAR ÖZELLİKLERİ: İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ ROMATOLOJİ BİLİM DALI TECRÜBESİ

Sevil KAMALI, Esen KASAPOĞLU, Ayşe ÇEFLE, Mehmet SAYARLIOĞLU, Lale ÖCAL, Ahmet GÜL, Murat İNANÇ, Orhan ARAL, Meral KONİÇE\*

### ÖZET

Bu çalışmada primer Sjögren sendrom'lu olguların klinik ve laboratuvar özelliklerini ortaya koymayı amaçladık. 1991-2001 yılları arasında polikliniğimizde Avrupa preliminier kriterleri uyarınca pSS tanısı ile izlenen 35 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların dörtte üçü "sikka" bulguları ile başvurdu. ANA, anti-Ro ve anti-La pozitifliği sırasıyla %94, %85 ve %35 sıklıkta bulundu. Olguların %75'inde RF pozitifliği saptandı. Distal renal tubuler asidoz saptanan 1 olgu dışında hiçbir olguda klinik olarak organ tutulumu bulgusu saptanmadı. Toplum kökenli bir sıklığı yansıtmamakla beraber, serimizdeki bağ dokusu hastalıkları içerisinde pSS'nin düşük sıklıkta görüldüğü bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Primer sjögren sendromu

### SUMMARY

*The clinical and laboratory characteristics of 35 patients with primary sjögren's syndrome: Experience of Istanbul Medical Faculty, Division of Rheumatology.* To identify the clinical and laboratory characteristics of our patients with primary Sjögren Syndrome (pSS). Thirty-five patients with pSS who fulfilled the European preliminary criteria and followed-up between 1991-2001 in our outpatient clinic were included into the study. Three-fourths of the patients admitted with "sicca" symptoms. ANA, anti-Ro and anti-La positivity were detected in 94%, 85% and 35%, respectively. RF positivity was found in 75% of patients. There was no evidence of organ involvement except one patient who had distal renal tubular acidosis. pSS was found in low frequency in our series of collagen tissue diseases however, it may not reflect the community-based frequency of the disease in our country.

**Key words:** Primary Sjogren syndrome

### GİRİŞ

Primer Sjögren Sendromu (pSS), nedeni bilinmeyen, egzokrin bezlerde lenfosit infiltrasyonuna bağlı olarak ağız ve göz kuruluğu bulgularına yol açan, kronik otoimmün bir hastalıktır. Gözyaşı ve tükürük bezleri dışında, diğer egzokrin bezler, akciğer, böbrek ve kan damarlarını da etkileyebilmektedir. Hastalığın tek başına bulunması "primer" Sjögren sendromu olarak tanımlanırken, eşlik eden başka bir otoimmün hastalığın varlığında "sekonder" Sjögren sendromu tanımı kul-

lanılır. Hastalık, kadınlarda erkeklerden daha sık görülmekte olup (9/1), en sık hayatın 4. ve 5. dekadlarında ortaya çıkar<sup>(1)</sup>. Avrupa'da yaşları 18-90 arasındaki 837 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, Avrupa preliminier kriterleri uyarınca<sup>(2)</sup>, pSS prevalansı %0.8 olarak bulunmuştur<sup>(3)</sup>.

Çalışmamızda, merkezimize son 10 yılda başvuran pSS'li olguların, demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile prognozlarını değerlendirdik.

**MATERYAL ve METOD**

İstanbul Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine 1991-2001 yılları arasında başvuran, Avrupa-Amerika konsensus kriterleri uyarınca <sup>(2)</sup> pSS tanısı koyulan 35 olgu değerlendirmeye alındı. Tüm klinik ve laboratuvar veriler önceden hazırlanmış bir protokole kaydedildi. Hastalık bulgularının başlangıcı olarak ağız ve/veya göz kuruluğu veya artrit, deri döküntüsü, Raynaud fenomeni gibi otoimmün bağ dokusu hastalığı düşünür bulguların başladığı tarih dikkate alındı. Ekstraglandüler tutulumla ilişkin sorgulamaların yanısıra, semptomatik olgularda, solunum fonksiyon testleri ve elektromiyografik inceleme yapıldı. Raynaud fenomeni saptanan ve saptanmayan olgularda, glandüler ve ekstraglandüler bulguların sıklığı ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

**BULGULAR**

pSS'li 35 hastaya ait demografik bulgular tablo-1'de gösterilmiştir. Ağız ve göz mukozası kuruluğu "sıkka" bulgularına, olguların üçte birinde (%34) başlangıç bulgusu olarak Raynaud fenomeni eşlik etmekteydi. Raynaud fenomeninin varlığına göre glandüler ve ekstraglandüler bulguların sıklığı karşılaştırıldığında, Raynaud fenomeni olan olgularda yalnızca parotis şişliğinin, Raynaud fenomeni olmayan olgulara göre anlamlı olarak faz-

**Tablo 1.** Primer Sjögren Sendromlu 35 hastanın demografik bulguları

Demografik bulgular	PSS (n=35) %
Başvuru yaşı (yıl)	48.5±10.9
Bulguların başlangıç yaşı (yıl)	40±11.3
Hastalık başlangıcı ile tanı arasında geçen süre (ay)	63.7±75.8
Toplam hastalık süresi	91.4±51.3

la görüldüğü saptandı (p=0,01). Kümülatif klinik bulgular Tablo-2'de gösterilmiştir. Artritli hastaların %78'inde RF pozitifliği (>160 IU/ml) mevcuttu. Bu olgular, Amerikan Romatizma Cemiyeti kriterlerine göre romatoid artrit olarak sınıflanamamaktaydı. Deri bulguları, %14 oranında, özellikle alt ekstremitelerde, batıp çıkan makülopapüler plak şeklinde lezyonlardı. Kuru öksürük saptanan 13 (%37) olgunun 5'i solunum fonksiyon testleri ile değerlendirildi ve bir olguda uç hava yolu obstrüksiyonu saptandı. Pollakiüri ve "urgency" tanımlayan 13 (%37) olgunun idrar tahlili ve kan gazı bulguları normal sınırlarda bulundu. Bir olguda hipopotaseminin eşlik ettiği distal renal tubüler asidoz saptandı. Alt ve üst ekstremitelerde nöropatik yakınmaları olan 3 olguda elektromiyografik tetkikle duysal polinöropati bulguları ortaya koyuldu.

**Tablo 2.** Primer Sjögren Sendromlu 35 hastanın kümülatif klinik bulguları

Klinik bulgular	PSS (n=35) %
Halsizlik/yorgunluk	100
Ağız kuruluğu	100
Göz kuruluğu	100
Diş çürümesi	78
Artralji	78
Tekrarlayan parotis şişliği	51
Angüiler cheilitis	45
Disparoni	42
Tad bozukluğu	37
Urgency ve pollakiüri	37
Kuru öksürük	37
Raynaud fenomeni	34
Kilo kaybı	25
Artrit	24
Dizosmi	24
Tekrarlayan oral kandidiyazis	18

Olgulara ait laboratuvar bulguları Tablo-3'de gösterilmiştir. Bisitopeni saptanan olgularda primer hematolojik hastalık bulgusu saptanmadı. Serolojik göstergelerin değerlendirilmesinde, antinükleer antikor (ANA) %94, anti-Ro %85, anti-La %35 oranında pozitif bulundu. Anti-dsDNA tüm olgularda negatif saptandı. Olguların %75'inde RF pozitifliği (>40 IU/ml) (58-5120 IU/ml) mevcuttu. Kriyoglobulinemi hiçbir olguda mevcut değildi. Renal tubuler asidoz saptanan 1 olgu dışında hiçbir olguda organ tutulumunu destekleyen bulgu yoktu. Bir olguda takibinin ikinci yılında submandibüler tükürük bezi yerleşimli Non-Hodgkin lenfoma gelişti.

Olguların tamamı 250 mg/gün dozunda klo-rokin fosfat kullanmakta idi. Artrit saptanan olguların üçte biri düşük doz (5-10 mg/gün) kortikosteroid almakta idi. Bisitopeni, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (>100 mm/s) ve aşikar hipergammaglobulinemi saptanan 2 olguda hematolojik incelemeler sonrasında tedaviye düşük doz kortikosteroid ve azatiyoprin eklendi.

Tablo 3. Primer Sjögren Sendromlu 35 hastanın laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	PSS (n=35) %
Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (>50 mm/s)	70
Anemi (Hb <12 g/dl)	48
Lökopeni (< 4000/mm <sup>3</sup> )	31
Lenfopeni (< 1500/mm <sup>3</sup> )	14
Trombositopeni (< 150.000/mm <sup>3</sup> )	5
Hipergammaglobulinemi (> 1.7 g/dl)	77
ANA pozitifliği	94
Anti-Ro pozitifliği	85
Anti-La pozitifliği	35
RF pozitifliği	75
Kriyoglobulinemi	0

## TARTIŞMA

Primer Sjögren sendromu, %0.6-3 arasında bildirilen prevalans oranı ile Avrupa ülkelerinde sık görülen bağ dokusu hastalıklarından biri olarak ele alınmaktadır (3). Ancak, hastalık başlangıcının tanımındaki güçlükler ve başlangıç bulguları ile tanı arasında geçen sürenin uzunluğu epidemiyolojik çalışmaları güçleştirmektedir. PSS'de egzokrin glandlara sınırlı, hafif romatizmal yakınmaların ve çoğu zaman özgül olmayan klinik bulguların eşlik ettiği 8-10 yıl sürebilen bir tanı öncesi dönem sözkonusudur (1). Olgu serimizde bu süre ortalama 4,5 yıl bulunmuştur. Türk ve arkadaşları'nın yaptığı bir çalışmada hastalığın başlangıç bulguları ile tanı arasında geçen süre ortalama 5.7 yıl olarak bildirilmiştir (4). Hastalık başlangıcı genellikle ağız ve göz kuruluğu bulgularının başladığı dönem olarak ele alınmakla beraber, konstitüsyonel bulgular veya hipokalemik periyodik paralizisi gibi böbrek tutulumu bulgularının da kurulum bulgularına öncülük edebileceği bilinmektedir (1,5-8). Al-Hashimi ve arkadaşları pSS'de "kuruluk" bulgularının tanıya yaklaşıtrıcı değerinin diğer pSS bulgularından daha anlamlı olduğunu göstermişlerdir (9).

Sjögren sendromunda ekstraplandüler sistemik bulguların görülme sıklığı yaklaşık üçte bir oranındadır (1). Kas-iskelet sistemi bulguları, artralji, çoğunlukla nonerozif artrit, bazen Jaccoud artropatisine yol açabilen tenosinovit, miyajji ve hafif kas enzimi yüksekliğinin eşlik edebildiği miyozittir (10). Olgularımızın dörtte üçünde artralji, yaklaşık dörtte birinde de artrit bulguları mevcuttu. Hiçbir olguda erozif artrit saptanmadı. Raynaud fenomeni, pSS'li olguların üçte birinde görülebilen bir bulgudur. Kraus ve arkadaşlarının bir çalışmasında Raynaud fenomeninin ekstraplandüler bulgularla ilişkisi ele alınmış ve noherozif artrit, vaskülit ve akciğer fibrozisinin Raynaud fenomeni tanımlayan olgularda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (11). Garcia-Carrasco ve arkadaşları 320 pSS'li hastada

Raynaud fenomeni sıklığını %13 olarak bulmuşlar ve Raynaud fenomeni olan grupta eklem tutulumu, cilt vaskülit ve serolojik bulguların daha sık görüldüğünü ortaya koymuşlardır (12). Raynaud fenomeni olan olgularımızda, yalnızca parotis şişliğinin anlamlı olarak daha fazla görüldüğü, ancak ekstraplandüler bulguların sıklığında bir farklılık olmadığı görülmüştür. Olgu grubumuzda saptanan eklem bulguları ve Raynaud fenomeni sıklığı literatürle uyumlu bulunmuştur (13). PSS'ye ait cilt bulguları, purpura, anüler eritem ve pernio benzeri eritem olarak sınıflandırılmıştır. Bununla birlikte, pSS'li 93 olgunun cilt bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada, kserozisin en sık görülen cilt bulgusu olduğu gösterilmiştir (14). Bizim olgularımızda, tedavi gerektirmeksizin kendiliğinden kaybolabilen eritemli plaklar dışında deri bulgusu saptanmadı. Primer Sjögren sendromunda trakeobronşiyal mukozanın kuruluşuna bağlı kuru öksürükten, interstisyel akciğer hastalığına dek değişebilen solunum yolları ve akciğer tutulumu bulguları görülebilmektedir (15). Papiris ve arkadaşları (16). pSS'li olgularda en sık görülen akciğer tutulumu bulgusunun uç hava yolu obstrüksiyonu olduğunu göstermişlerdir. Kuru öksürük yakınması olan olguların yarısında solunum fonksiyon testleri değerlendirilebilmiş ve yalnızca 1 olguda uç hava yolu obstrüksiyonu saptanmıştır. PSS'de böbrek tutulumunun en sık görülen bulgusu idrarda asidifikasyon bozukluğu olup, olguların üçte birinde görülür. İnterstisyel nefrit sıklığı ise yaklaşık %10'dur (5-8). PSS grubumuzda yalnızca bir olguda distal renal tubuler asidoz ve buna bağlı hipopotasemi saptanmıştır. PSS'de %10-20 sıklıkta periferik duysal veya motor-duysal nöropati görülebilmektedir. Epilepsi, transvers myelopati gibi santral sinir sistemi tutulumu bulguları da bildirilmiştir (17,18,19). Nöropatik yakınmaları olan üç olgumuzda (%8) duysal polinöropati saptanmıştır. Primer Sjögren sendromunda lenfoproliferatif hastalık gelişme riskinin sağlıklı

popülasyondan yüksek olduğu bilinmektedir (20). Serimizde 1 olguda (%3) tükrük bezi yerleşimli Hodgkin dışı lenfoma geliştiği görülmüştür.

Laboratuvar tetkiklerinde sitopeni saptanan olguların tamamında sistemik lupus eritematozus dışlanmıştır. Romatoid faktör ve anti-Ro pozitifliği, çoğu olgunun serolojik göstergeler ışığında bağ dokusu hastalığı şüphesiyle merkezimize yönlendirilmiş olması nedeniyle literatürde bildirilenden yüksek oranda saptanmıştır.

Primer Sjögren sendromunun sıklığının, bağ dokusu hastalığı serimizde yer alan RA, SLE, skleroderma ve sistemik vaskülit gruplarına göre daha düşük olduğu görülmüştür. Ancak, bu sıklık toplumdaki genel sıklığı yansıtmamaktadır. Diğer serilerle karşılaştırıldığında, olgu serimizde organ tutulumunun sıklığı düşük, otoantikör pozitifliğinin sıklığı yüksek olarak saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Moutsopoulos HM, Chused TM, Mami DL, et al. Sjogren's syndrome (sicca syndrome): Current issues. *Ann Intern Med* 1980; 92:212.
2. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al, and the European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's syndrome. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8.
3. Tizoufas AG, Staikos P, Moutsopoulos HM. Epidemiology of Sjogren's syndrome in Greece. In *Sjogren's syndrome. State of the art* (Ed. M. Honuma, S. Sugai, T. Tjo, N. Miyakaka, M. Akizuki), 1994; pp, 395-6 Kugier Publications, Amsterdam.
4. Türk T, Kecer G, Aksu K, Kabasakal Y. Clinical and laboratory findings of 148 patients with primary Sjogren's syndrome. *Annual European Congress of Rheumatology*, 2002; (Abstract) S:463.
5. Tu WH, Sheran MH, Lee JC, Hopper J Jr. Interstitial nephritis in Sjogren's syndrome. *Ann Intern Med* 1968; 69:1163-70.
6. Vitali C, Tavoni A, Sciuto M, Maccheroni M, Moricom L, Bombardieri S. Renal involvement in primary Sjogren's syndrome: a retrospective-prospective study. *Scan J Rheumatol* 1991; 20:132-136.
7. Fujimoto T, Shiiki H, Takahi Y, Dohi K. Primary Sjogren's syndrome presenting as hypokalemic periodic pa-

- alysis and respiratory arrest. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 365-8.
8. Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, Mombelloni S, Baronio M, Cavazzana I et al. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjogren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:2328-2336.
  9. Al-Hashimi I, Khuder S, Haghigat N, Zipp M. Frequency and predictive value of the clinical manifestations in Sjogren's syndrome. *J Oral Pathol Med* 2001;30:1-6
  10. Castro-Poltronieri A, Alarcon-Scgovia D: Articular manifestations of primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1983; 10:485.
  11. Kraus A, Caballero-Urbe C, Jakez J, Villa AR, Alarcon-Scgovia D. Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Association with extraglandular manifestations. *J Rheumatol* 1992; 19:1572-4.
  12. Garcia-Carrasco M, Siso A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la red G, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol* 2002; 29:726-30.
  13. Tzioufas AG, Youinou P, Moutsopoulos HM: Sjogren's syndrome. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, eds. *Oxford Textbook of Rheumatology*. Oxford: Oxford University Press, 1998; 1301.
  14. Constantopoulos SH, Moutsopoulos HM. The respiratory system in Sjogren's syndrome. In Talal N; Moutsopoulos HM, Kassan SS (eds): *Sjogren's syndrome: Clinical and Immunological Aspects*. Berlin, Springer-Verlag, 1987; p 15
  15. Bcmmacchi E, Amato L, Parodi A, Cottoni F, Rubegni P, De Pita O, et al. Sjogren's syndrome: a retrospective review of the cutaneous features of 93 patients by the Italian Group of Immunodermatology. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:55-62
  16. Papiris SA, Maniati M, Constantopoulos SH, Roussos C, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Lung involvement in primary Sjogren's syndrome is mainly related to the small airway disease. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:61-64.
  17. Alexander EI. Neuromuscular complications of primary Sjogren's syndrome. In Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS (eds): *Sjogren's syndrome: Clinical and immunological Aspects*. Berlin, Springer-Verlag, 1987, p 61.
  18. Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, Pradat-Diehl P, Picq C, et al. Neurological complications of primary Sjogren's syndrome. *J Neurol* 2001; 248:577-84.
  19. Barendregt PJ, van den Bent MJ, van Raaij-van den Aarssen VJ, van den Meiracker AH, et al. Involvement of the peripheral nervous system in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:876-81.
  20. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46:741-7.