

SJÖGREN SENDROMU

Prof.Dr. Timur Pırıldar

Giriş

Sjögren sendromu (SS) orta ve ileri yaş kadınlarda görülen otoimmün bir hastalıktır. Açıklanamayan semptomları ve pozitif antinükleer antikoru (ANA) olan her hastada düşünülmelidir. En yaygın semptomlar; keratokonjonktivitis sicca (gözlerde kuruluk-KKS), ağız kuruluğu ve parotis bezi şişliğidir. Bununla birlikte, lenfoma dahil olmak üzere ekstraplandüler bulgular izlenebilir. Ro/SS-A ve La/SS-B antikorları, SS'nin serolojik işaretleridir. Kronik lenfositik infiltrat gösteren minör tükürük bezi (dudak) biyopsisi tanıda altın standarttır. SS, öncelikle ekzokrin organları (lakrimal, tükürük ve parotis bezleri) etkileyen yavaş ilerleyen, otoimmün doğada bir hastalıktır. Lenfositler bu organlara sızar, bu da glandüler yıkıma, sekresyonların kalitesinin ve miktarının azalmasına neden olur.

Primer SS, altta yatan başka bir romatizmal hastalığı olmayan KKS'lı hastadaki SS'dur.

İmmünojenetik olarak HLA-DRB1*0301 ve DRB1*1501 ile serolojik olarak Ro/SSA ve La/SSB antikorları ile ilişkilidir.

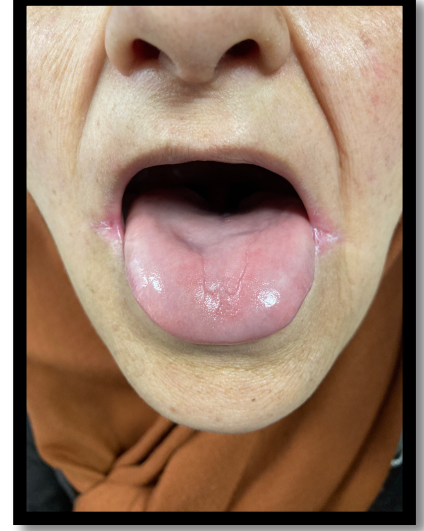
Sekonder SS, en sık olarak romatoid artrit (RA) olmak üzere başka bir otoimmün hastalığa eşlik eder. İmmünojenetik ve serolojik bulgular genellikle eşlik eden hastalığın bulgularıdır (örneğin, RA ile ilişkiliyse HLA-DR4-pozitif).

Kuru göz ve kuru ağız gibi klinik belirtiler primer ve sekonder SS'de benzerdir. Parotis büyümesi, lenfadenopati ve lenfoma gibi ekstraplandüler özellikler ise primer SS'da daha yaygındır. Primer SS, toplumda %0,1 -% sıklıkta görülür. 30-50 yaş arasındaki kadınları etkiler (kadın: erkek = 9:1). Çocuklarda nadirdir. Semptomlar yavaş ilerler. Semptomların başlangıcı ile tanı arasında 5-10 yıllık bir gecikme olur. Sekonder SS, RA'lı hastaların %15-20'sinde izlenir. SS (sekonder), diğer romatizmal hastalıklarda daha az sıklıkta görülür. Belirtiler, ağız göz kuruluğu ve hastaların %75'inde görülen ekstraplandüler bulgular olarak ikiye ayrılabilir.

Kseroftalmi veya KKS (kuru gözler); yabancı cisim hissi, ağrı, yanma, kaşıntı, kırmızılık, bulanık görme ve/veya fotofobi ile kendini belli eder. Oküler nemin buharlaşması sonucu gün ilerledikçe semptomlar kötüleşir. Topikal anestezipler ağrıyı geçiremez. KKS; enfeksiyonlara, kornea ülserasyonuna ve nadiren görme kaybına neden olabilir.

Kserostomi olarak bilinen ağız kuruluğu hissi, tükürük akış hızı bazal akış hızının <%50'sine düştüğünde ortaya çıkar. Normal tükürük üretimi ise gündel 1-1.5 litredir. Tükürük üretiminin azalması aşağıdaki sorunlara neden olabilir:

- Yanma hissi.
- Tat değişiklikleri (metalik, tuzlu, acı).
- Yutma güçlüğü.
- Rahatsız uyku (ağız kuruluğu ve/veya noktüri nedeniyle).
- Gastroözofageal reflü semptomları (tükürük tamponunun olmaması nedeniyle).
- Diş çürüklerinde, diş kırılmalarında artış.
- Oral kandidiyazise yatkınlık
- Protez takma sorunları



SS dışında göz ve ağız kuruluğunun diğer nedenleri:

İlaçlar

- Antihistaminikler
- Benzodiazepinler
- Klonidin
- Diüretikler
- Trisiklik antidepresanlar

Hastalıklar

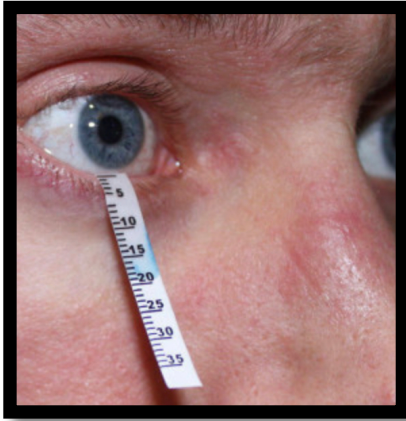
- Amiloidoz
- Blefarit
- Kistik fibrozis
- Dehidratasyon
- Diabetes mellitus (kontROLSÜZ)
- Graft-versus-host hastalığı
- Granülomatöz hastalıklar (sarkoid, tüberküloz, lepra)
- Hepatit C enfeksiyonu
- HIV/AIDS
- IgG4 ile ilgili hastalık

- Psikojenik nedenler (anksiyete, depresyon)
- Viral enfeksiyonlar (özellikle kabakulak)
- A vitamini eksikliği

Diğer

- İleri yaşa bağlı göz kuruluğu
- Doğuştan yok veya bozuk bezler (nadir; lakrimoaurikülodentodijital sendrom)
- Kontakt lens tahrişi
- Baş ve boyuna radyasyon öyküsü

Primer SS şüphesi olan bir hastada kuru göz varlığı nasıl tespit edilir ?



Kuru göz varlığını tespitinde en sık kullanılan yöntem **Schirmer testi**dir. Schirmer testi için alt göz kapağının altına filtre kağıdı yerleştirilir ve kağıdın ıslanan kısmı mm cinsinden ölçülür. Normal göz yaşı miktarı diyebilmek için filtre kağıdının ıslak kısmı beşinci dakikanın sonunda 15 mm ve üzerinde olmalıdır. 5 mm'nin altındaki değerler kuru göz varlığına işaret eder.

Laboratuvar bulguları

ANA %85 ila %90

Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı %80-90

Hipergamaglobulinemi %80

Anti-SSA/Ro antikoru %50-70

Romatoid faktör (RF) %50-60

Anti-SSB/La antikoru %33-50

Kronik hastalık anemisi %25

Lökopeni 10%

Trombositopeni nadir

Otoimmünitenin serolojik kanıtı (yani pozitif RF veya ANA) olmadan SS tanısı koymak zordur.

Minör tükürük bezi

biyopsisi: SS teşhisi için altın standarttır. Alt dudak mukozasından 5-10 minör bez veren bir insizyonel biyopsi değerlendirme için yeterlidir. 50 ve üzeri sayıda lenfosit içeren bir alana fokus denir. 4 mm²'de, bir ve üzeri sayıda fokus varlığı SS tanısını destekler.



Primer SS'nun ekstraplandüler bulguları

- Akciğer tutulumu: kserotrakea/kserobronşit, spesifik olmayan interstisyel pnömoni, lenfositik interstisyel pnömoni, olağan interstisyel pnömoni, bronşiyolit (konstriktif) ve bronşiyal ilişkili lenfoid doku lenfomasını içerir. Yoğun sekresyonlar ve tekrarlayan pnömoniler nedeniyle hastalarda bronşiektazi gelişebilir. Açıklanamayan akciğer hastalığı olan ve ANA'u pozitif olan herhangi bir hastada SS'u düşünün.
- Böbrek tutulumu: Nadiren tip I distal renal tübüler asidoz (%10) ve buna bağlı ciddi potasyum kaybına ve kas felci gelişebilir. Tübüler interstisyel nefrite (<%5), glomerülonefrit ve nefrojenik diyabetes insipidusa yol açabilir.
- Gastrointestinal tutulum: Çölyak hastalığı ile birliktelik sıktır. İshal ve D vitamini eksikliği olan SS'lu hastalarda bu durumdan şüphelenilmelidir. Primer biliyer kolanjit (%5), otoimmün hepatit ve tekrarlayan pankreatit (<%5) de tanımlanmıştır.
- Vaskülit: kutanöz vaskülit (palpabl purpura) izlenebilir.

SS ve Gebelik

Anti-SSA ve/veya anti-SSB için pozitif olan hamile kadınların, bu antikorların transplasental geçişi nedeniyle yenidoğan lupusu veya konjenital kalp bloğu olan bir fetus doğurma riski yüksektir. Fetus için bu risk, annede SS, sistemik lupus eritematozus olup olmadığına veya SS-A ve/veya SS-B için serolojik olarak pozitif olup olmadığına bakılmaksızın mevcuttur. Anti-SSA pozitif gebelerde antimalaryal kullanımı, yavrularda konjenital kalp bloğu riskini azaltabilir.

Primer SS'da artrit

SS'deki eklem tutulumu RA'dakine benzer. Simetrik artraljiler ve/veya el bileklerinde, metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal eklemlerde artrit, sıklıkla sabah tutukluğu ile birlikte. RA'nın aksine, Sjögren artriti eroziv değildir, deformitelere neden olmaz. Anti-CCP pozitifliği, primer SS'lu hastaların %8-10'unda pozitif ve RA'ya ilerlemeyi öngörebilir.

Primer SS'nin diğer ekstraplandüler tutulumları

Pulmoner tutulum: kserotrakea/kserobronşit, spesifik olmayan interstisyel pnömoni, lenfositik interstisyel pnömoni, olağan interstisyel pnömoni, bronşiyolit (konstriktif) ve bronşiyal ilişkili lenfoid doku lenfomasını içerir. Yoğun sekresyonlar ve tekrarlayan pnömoniler nedeniyle hastalarda bronşiektazi gelişebilir. Açıklanamayan akciğer hastalığı ve ANA pozitifliği olan herhangi bir hastada SS'yi düşünün.

Renal tutulum: Nadiren ciddi potasyum kaybına ve kas felcine, tübüler interstisyel nefrite (<%5), glomerülonefrit ve nefrojenik diyabet insipidusa yol açabilen tip I distal renal tübüler asidoz (%10) görülebilir.

Gastrointestinal sistem tutulumu: Çölyak hastalığı birlikteliği sıktır (her iki hastalık da HLA-DRB1*0301 ve HLA-DQB1*0201'in benzer genetiğini paylaşır). İshal ve D vitamini eksikliği olan SS'lu olgularda Çölyak hastalığı da akla gelmelidir. Primer biliyer kolanjit (%5), otoimmün hepatit ve tekrarlayan pankreatit (<%5) de tanımlanmıştır.

Vaskülit: kutanöz vaskülit (palpabl purpura) en sıktır.

SS ve kanser

Yaşam boyu lenfoma sıklığı %5 ila %10 arasında olan aynı yaştaki kontrollere kıyasla SS'lu olgularda lenfoma gelişme riski 5 ila 44 kat daha fazladır. Lenfomalar genellikle Non-Hodgkin B hücreli lenfomalardır (NHL) ve SS teşhisini takiben ortalama 8 yıl sonra ortaya çıkar. MALT lenfoma, SS'de görülen baskın NHL alt tipidir.

Lenfoma gelişimi açısından, kalıcı tükürük bezi büyümesi olan SS'lu hastalar en yüksek risk grubunu oluşturur. SS'da lenfoma gelişimi için diğer risk faktörleri içinde; lenfadenopati, Raynaud fenomeni, splenomegali, palpabl purpura, glomerülonefrit, periferik nöropati, hastalık süresinin 10 yılı geçmiş olması yer alır. Lenfoma ile ilişkili laboratuvar ve histolojik özellikler arasında monoklonal gammopati (en yaygın olarak IgM kappa), önceden pozitif olan Romatoid Faktör'ün sonradan negatifleşmesi, lökopeni, kriyoglobulinemi, düşük C4 veya C3 yer alır.

Riski izlemek için her 1-2 yılda bir kan testleri (tam kan sayımı, protein elektroforezi, RF, C3 ve C4 ve kriyoglobulinlere bakılmasını) önermektedir. Lenfomadan şüpheleniliyorsa, görüntüleme yapılmalı (MR veya pozitron emisyon tomografisi) ve doku biyopsisi alınmalıdır.

Tedavi

Gündelik hayatta alınması gereken tedbirler: Kafein alımını ve sigara içmeyi azaltmak. Bilgisayardaki süreyi sınırlamak, tavan fanlarını kapatmak ve hava nemlendirici cihaz kullanmak.

Koruyucu içermeyen yapay gözyaşları genellikle daha az tahriş edicidir ve hastalar günde dört veya daha fazla kullanır. Topikal kortikosteroidler ve siklosporin damla kullanılabilir. Şiddetli oküler yüzey hastalığı için otolog gözyaşları kullanılabilir. Yağlayıcı merhemler, tipik olarak gece kullanılır. Punktal oklüzyon, göz doktoru tarafından gerçekleştirilir.

Şekersiz veya ksilitol içeren sakız, pastil veya şeker (ksilimeltler) tükürük akışını uyarabilir. Oral pH'ı düşüren tahriş edici maddeler (alkol, kahve, nikotin) ve yüksek asidik içeceklerden (COLA; bitkisel çay) kaçınmak gerekir. Düzenli ve yeterli su alımı önemlidir. Ağızdan nefes almayı sınırlamak amacıyla eğer varsa nazal poliplerinin çıkarılması gerekir. Oral kandidiyaz en iyi nistatin uygulaması ile tedavi edilir. Nistatin, topikal uygulanmalıdır çünkü sistemik olarak uygulanan antifungal ilaçlar terapötik olarak ağıza yeterli miktarlarda ulaşamayabilir.

SS'li ve belirgin kuruluğu olan hastalarda bezlerinin %30 ila %50'si lenfositik infiltrasyonla tahrip olur. Sonuç olarak, kalan işlevsel doku, oral sekretaogların kullanımıyla daha fazla gözyaşı ve tükürük üretmesi için uyarılabilir.

Kolinerjik etkiye sahip Pilocarpin (Salagen) ve Cevimeline (Evinoxac) ağız kuruluğunda kullanılabilir. Dar açılı glokomlu, astımlı veya beta bloker kullanan hastalar bu ilaçlardan kaçınmalı veya yakından izlenmelidir. Yaygın yan etkiler terleme, yüz kızarması ve GI rahatsızlıklardır.

Yorgunluk, SS olgularında yaygın bir semptomdur. Birlikte fibromiyalji varsa, kuruluğu şiddetlendirebilecek trisiklik antidepresanlardan kaçınmak en iyisidir. Artrit genellikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara, antimalaryellere ve düşük dozlarda prednizona (≤ 5 mg/gün) yanıt verir. Şiddetli ekstraplandüler hastalık, daha yüksek dozlarda sistemik kortikosteroidler, azatioprin, mikofenilat mofetil, metotreksat veya siklofosamid gerektirebilir. Vaka serilerine dayanarak, rituksimab şiddetli ekstraplandüler belirtiler (örn., vaskülit) için faydalı olabilir, ancak klinik çalışma verileri kuruluk ve yorgunluk için kullanımını desteklememektedir. Tümör nekroz faktör inhibitörleri yardımcı değildir. Açık etiketli belimumab ve abatacept çalışmaları umut vericidir. Lenfoma bir onkoloğa danışılarak, tipine ve evresine göre tedavi edilmelidir.

