



Sjögren sendromu ve sistemik lupus eritematozus birlikteliği

Sjögren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus

Mehmet Taşdemir¹, Chiar Hasan², Ayşe Ağbaş¹, Özgür Kasapçopur³, Nur Canpolat¹, Lale Sever¹, Salim Çalışkan¹

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Sistemik lupus eritematozus ve Sjögren sendromu otoenflamatuvar zeminde gelişen ve önemli organ hasarlarına yol açabilen iki önemli kronik hastalıktır. Bu iki hastalığın birlikte görüldüğü olgular nedeniyle, bir dönem aynı hastalığın iki formu olduğu düşünülmüş olsa da, son yıllarda ortak özellikler içeren ayrı iki durum olduğu görüşü öne çıkmıştır. Burada Sjögren sendromu tanısıyla altı yıl boyunca izlenen ve sonrasında sistemik lupus eritematozus birlikteliği saptanan 16 yaşındaki bir kız olgu sunulmaktadır. Başlangıçta sistemik lupus eritematozus açısından güçlü kanıtlar olmayan olguda önemli proteinüri ve seroloji pozitifliği gelişmiş ve böbrek biyopsisinde sistemik lupus eritematozus nefriti tanısı konmuştur. Sistemik lupus eritematozus ve Sjögren sendromu ayırımı halen tam olarak yapılamamaktadır. Bu iki önemli hastalığın kesin olarak ayırt edilebilmesi için tanı ve sınıflandırma ölçütlerinin daha fazla geliştirilmesi gerekmektedir.

(Türk Pediatri Ars 2016; 51: 166-8)

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu

Abstract

Systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome are chronic auto-inflammatory disorders which can lead to serious organ damage. Although systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome were previously considered two forms of the same disease because of presence of clinical coexistence of these two conditions, the view that they are two different conditions with mutual characteristics has become prominent in recent years. In this paper, we reported a 16 year-old girl who was followed up with a diagnosis of Sjögren's syndrome for six years and then was observed to have overlap of systemic lupus erythematosus. In the baseline, she did not have any clinical or serological evidence for systemic lupus erythematosus. After six year, massive proteinuria and serological findings developed and systemic lupus erythematosus nephritis was diagnosed by kidney biopsy. Currently, systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome cannot be differentiated definitely. We need more valuable diagnostic and classification criteria to differentiate these two important conditions.

(Türk Pediatri Ars 2016; 51: 166-8)

Keywords: Childhood, systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome

Giriş

Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve Sjögren sendromu (SS) kronik ve otoenflamatuvar özellik gösteren iki önemli hastalıktır. Sistemik lupus eritematozus özellikle genç kadınları etkileyen, kronik bir süreçte alevlenme ve düzelmelerle seyreden ve ciddi organ hasarlarına yol açabilen karmaşık bir hastalıktır. Sjögren sendromu ise ekzokrin bezlerde lenfosit birikimi sonucu gelişmektedir. En sık klinik bulgusu tükürük ve gözyaşı bezlerini etkilemesi sonucunda oluşan ağız ve göz kuruluğudur. Sjögren sendromunun özellikleri diğer otoimmün romatolojik hastalıklarda da (romatoid artrit ve SLE gibi) görülebilmektedir. İlk olarak 1959'da SLE ve SS birlikteliğinden söz edilmiş

ve hatta SS'nin SLE'nin benin şekli olduğu belirtilmiştir (1). Zamanla bu görüş değişmiş ve bu iki hastalığın ortak özellikler içerirse de ayrı iki durum olduğu görüşü belirmiştir (2). Sonuç olarak bu hastalıkların bir spektrum içinde mi yer aldığı ya da birlikte görülebilen ayrı hastalıklar mı olduğu konusu halen net değildir. Sjögren sendromu tanısı ile izlenen olgumuzda SLE birlikteliği saptanmış ve bu konuya dikkat çekmek açısından sunulmuştur.

Olgu

On altı yaşındaki kız hasta Mart 2006'da yanaklarda şişlik ve ağrı, parmaklarda morarma ve bacak ağrısı ile başvurdu. Bir yıldır yanaklarda şişlik ve ağrı yakınması

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Mehmet Taşdemir E-posta / E-mail: drmtasdemir@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 23.03.2014 **Kabul Tarihi / Accepted:** 17.07.2014

©Telif Hakkı 2016 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2016.2001

olan hasta, bir yıl önce tükürük bezi biyopsisi yapılmasını kabul etmemişti. Eklemlerinde ağrı ya da kızarıklık tarif etmeyen hastanın ek yakınması da yoktu. Fizik bakısında vücut ağırlığı 26,5 kg (<3. persantil), boyu 129 cm (<3. persantil), koltuk altı ateşi 37°C, kan basıncı 110/70 mmHg idi. Parotis bölgesinde şişlik ve hassasiyet vardı. Diğer sistem bulguları doğaldı. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin: 11,2 g/dL, lökosit: 4 300 hc/mm³, trombosit: 267 000 hc/mm³, eritrosit çökme hızı (EÇH): 61 mm/sa, üre: 35 mg/dL, kreatinin: 0,6 mg/dL, AST: 106 U/L, ALT: 128 U/L, total protein: 8,3 g/dL, albümin: 4 g/dL, tam idrar tahlilinde pH: 6, dansite: 1 025, protein negatif, idrar sedimentinde 2 eritrosit, 1 lökosit vardı. Serolojik testlerde anti nükleer antikor (ANA) pozitif, anti dsDNA: 4,87 U/mL (n=<25), anti SSA: 5,20 index (n=<1) ve anti SSB: 7,46 index (n=<1) C3: 110 mg/dL (n=90-180), C4: 15 mg/dL (n=10-40) saptandı. Parotis bezi ultrasonografisinde bez boyutu büyük ve parankimi heterojen yapıydı. Bu bulgular ışığında hastaya Sjögren sendromu tanısı konularak prednizon (10 mg, ağızdan) ve metotreksat (10 mg/hafta, kas içi) tedavisi başlandı. İki bin altı-2012 yılları arasında haftalık metotreksat ve düşük doz prednizon ile izlenen hastanın aralıklı parotis bölgesinde şişlik, ağız ve göz kuruluğu yakınmaları oldu. İki bin on iki yılı Aralık ayında vücudunda şişlik nedeniyle başvuran hastanın fizik bakısında vücut ağırlığı 48,8 kg (3-10. persantil), boyu 152 cm (3. persantil), koltuk altı ateşi 36,4°C, kan basıncı 120/80 mmHg idi. Parotis bölgesinde şişlik ve pretibial bölgede belirgin ödem saptandı. Diğer sistem bulguları doğaldı. Laboratuvar tetkiklerinde hafif anemi (hemoglobin: 10,7 g/dL), EÇH artışı (57 mm/sa), hipoalbüminemi (2,2 g/dL), proteinüri (7 g/m²/gün), mikroskopik hematüri saptandı. Daha önce normal olan kompleman düzeyleri azalmış olarak bulundu [C3: 43 mg/dL (n=90-180), C4: 9,2 mg/dL (n=10-40)]. Serolojik testlerinde ANA pozitif, anti dsDNA yüksek [289 U/L (n=<25)] saptandı.

Hastaya hipoalbüminemi, ciddi proteinüri ve hipo-komplementemi nedeniyle böbrek biyopsisi yapıldı. Böbrek biyopsisinde “aktif diffüz global proliferatif lupus nefriti (aktivite indeksi: 11)” saptandı (Patolojik değerlendirme: mikroskopik incelemede 13 adet glomerül saptandı, sklerotik glomerül yoktu. Glomerüllerin tümünde belirgin irileşme, bazal membranlarda “wireloop” tarzında kalınlaşma, kapillerde tıkanıklık, fokal intrakapiller hyalen trombüsler ve fokal karyoreksis saptandı. Kongo negatif idi. İmmünfluoresan incelemede bazal membranda ve mezangiumda segmental ağırlıklı IgG, IgA, IgM, C3 ve C1q birikimleri saptandı).

Klinik ve nefropatolojik bulguların ışığında hastada SS ve SLE birlikteliği olduğuna karar verildi ve SLE tedavisi için üç gün yoğun yüksek doz steroid (1 g/gün, damar içi) ve bir kez siklofosfamid (1 g, damar içi) verildi.

Ardından aylık siklofosfamid (1 g, damar içi) ve günlük prednizon (1 mg/kg)+hidroksiklorokin (200 mg) kombinasyonunu içeren altı aylık indüksiyon tedavisi planlandı. İzleminde kan basıncı yüksekliği de saptanan hastanın tedavisine losartan (50 mg) ve nifedipin (30 mg) eklendi. İndüksiyon tedavisinin ardından yapılan değerlendirilmede ANA şiddetli pozitif, anti dsDNA anlamlı yüksek [63,2U/L (N: <25)], antikardiyolipin IgM ve IgG normal düzeyde, C3 düzeyi hafif artmış (60 mg/dL) ve C4 normal seviyeye yükselmiş olarak bulundu (13 mg/dL). Proteinüri 7 g/m²/gün’den 1,6 g/m²/güne geriledi ve serum albümin düzeyi 2,9 g/dL olarak saptandı. Devam tedavi olarak düşük doz prednizon ve mikofenolat mofetil ile devam edildi. Aynı zamanda hidroksiklorokin, losartan ve nifedipin alan hasta devam tedavisinin yedinci ayında yakınmasız olup, kan basıncı kontrol altında izlenmektedir. Ancak hipoalbüminemi (2 g/dL) ve anlamlı proteinüri (1 g/m²/gün) devam etmektedir. Hastadan ve ebeveynlerinden onam alınmıştır.

Tartışma

Sjögren sendromu çocukluk yaş grubunda nadir görülmektedir. Erişkinde ateş ve eklem ağrısı gibi bez dışı belirtiler ön planda iken çocuklarda tükürük bezlerinde şişkinlik en yaygın ve bazen tek belirtidir (3). Çocuklar tamamen asemptomatik olabilmekte ya da intersitisiyel nefrit gibi ağır bez dışı tutulum ile karşımıza gelebilmektedir (4).

Sistemik lupus eritematozus ve SS birlikteliği %9-31 arasında belirtilmektedir (5, 6). Bu değişken oranın sebebi hasta seçimi ve tanımında kullanılan farklı ölçütler olarak görülmektedir. Günümüze kadar SLE ve SS tanı ölçütleri birçok kez yenilenmiştir (7, 8). Sistemik lupus eritematozus tanısının konulmasında klinik bulgular her zaman yeterince açık olmamaktadır. Sjögren sendromu tanısı açısından da halen uluslararası görüş birliği bulunmamaktadır ve tanı için altın standart bir test önerilememektedir. Sjögren sendromu tanısı için multidisipliner (romatoloji, oftalmoloji ve ağız sağlığı uzmanlarının dâhil olduğu) yaklaşım gerekmektedir. Uluslararası Sjögren Klinik Çalışma Birliği (SICCA, The Sjögren’s International Collaborative Clinical Alliance) tarafından 2012 yılında SS tanı ölçütleri yeniden düzenlenmiş ve izleyen üç maddeden ikisinin varlığı anlamlı olarak belirtilmiştir: 1) Pozitif seroloji [(anti-SSA ve/veya anti-SSB) veya (pozitif romatoid faktör ve ANA≥1:320)], 2) Keratokonjonktivitis sikka, 3) Tükürük bezi biyopsisinde fokal lenfositik sialadenit (8). Manoussakis ve ark. (6) birincil SS, SLE ve SS birlikteliği (SLE+SS) ve yalnızca SLE olan hastalarla ilgili yaptıkları değerlendirmede SS’ye ait klinik özelliklerin birçok romatolojik hastalığın ortak belirtisi olduğunu belirtmektedirler. Aynı çalışmada birincil SS ve SLE+SS olan hastaların benzer oranlarda klinik ve laboratuvar özelliklerinin (livedo retikularis, pur-

pura, miyozit, akciğer problemleri, lökopeni, trombositopeni) olduğu, ilginç olarak SLE+SS olan hastalarda böbrek yetersizliği ve trombositopeninin daha düşük sıklıkta görüldüğü belirtilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada primer SS ve SLE+SS olan hastalar karşılaştırılmış ve SLE+SS olan hastalarda, hastalık başlangıcının daha erken yaşta olduğu, artrit, lökopeni ve proteinüri sıklığının daha yüksek, kserostomi ve intersitisyel akciğer hastalığının daha düşük oranda olduğu belirtilmiştir (9).

Klinik bulguların benzer olması nedeniyle ayrıncı tanıda zorlanılan bu iki hastalığın serolojik testleri de benzer özellikler göstermektedir. Anti SSA ve anti SSB, birincil SS ve SLE+SS olan hastalarda benzer oranlarda ve sadece SLE olan hastalardan daha yüksek sıklıkta bulunmaktadır (6, 10). Anti-dsDNA, antifosfolipid antikorlar, kompleman (C3, C4, CH50) düzeyi düşüklüğü SLE tanısına yönlendirmelidir.

Sonuç olarak 50 yıl öncesine göre elimizde daha fazla sınıflandırma ölçütü olmakla birlikte bu iki hastalığın ayırımında mükemmel değiliz. Ayrıca çalışmalar göstermektedir ki primer SS ve SLE+SS önemli oranda bir arada bulunabilmekte ve tamamen ayrı klinik durumlar olarak değerlendirmek mümkün görünmemektedir. Bu iki önemli hastalığın kesin olarak ayırt edilebilmesi için tanı ve sınıflandırma ölçütlerinin daha fazla geliştirilmesi gerekmektedir.

Hasta Onamı: Hasta onamı bu yazıda sunulan olgunun ebeveynlerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.T., Ö.K.; Tasarım - M.T., C.H.; Denetleme - L.S., S.Ç.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - M.T., A.A., N.C.; Analiz ve/veya Yorum - M.T., Ö.K.; Literatür Taraması - M.T., C.H.; Yazıyı Yazan - M.T.; Eleştirel İnceleme - Ö.K., L.S., S.Ç., N.C.

Teşekkür: Bu olgu sunumunda bilgilerinin kullanımına izin veren hastamıza ve ailesine ile teşekkür ediyoruz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Informed consent was obtained from patients' parents who participated in this case report.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - M.T., Ö.K.; Design - M.T., C.H.; Supervision - L.S., S.Ç.; Funding - M.T., A.A., N.C.; Materials - M.T., Ö.K.; Data Collection and/or Processing - M.T.,

C.H., A.A.; Analysis and/or Interpretation - M.T., Ö.K.; Literature Review - M.T., C.H.; Writing - M.T.; Critical Review - Ö.K., L.S., S.Ç., N.C.

Acknowledgement: We would like to thank to the patient and her family for their permission to using their data in this case report.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Heaton JM. Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1959; 1: 466-9. [\[CrossRef\]](#)
2. Scheinfeld N. Sjogren syndrome and systemic lupus erythematosus are distinct conditions. *Dermatol Online J* 2006; 12: 4.
3. Hara T, Nagata M, Mizuno Y, Ura Y, Matsuo M, Ueda K. Recurrent parotid swelling in children: clinical features useful for differential diagnosis of Sjogren's syndrome. *Acta Paediatr* 1992; 81: 547-9. [\[CrossRef\]](#)
4. Igarashi T, Itoh Y, Shimizu A, Igarashi T, Yoshizaki K, Fukunaga Y. A case of juvenile Sjogren's syndrome with interstitial nephritis. *J Nippon Med Sch* 2012; 79: 286-90. [\[CrossRef\]](#)
5. Grennan DM, Ferguson M, Williamson J, Mavrikakis M, Dick WC, Buchanan WW. Sjogren's syndrome in SLE: Part I. The frequency of the clinical and subclinical features of Sjogren's syndrome in patients with SLE. *N Z Med J* 1977; 86: 374-6.
6. Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, et al. Sjogren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 882-91. [\[CrossRef\]](#)
7. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-86. [\[CrossRef\]](#)
8. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance Research G. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 475-87. [\[CrossRef\]](#)
9. Yang Y, Li Z, Wang L, Zhang F. The clinical and laboratory characteristics of Sjogren's syndrome that progresses to systemic lupus erythematosus: a retrospective case-control study. *Int J Rheum Dis* 2013; 16: 173-7. [\[CrossRef\]](#)
10. Wahren-Herlenius M, Muller S, Isenberg D. Analysis of B-cell epitopes of the Ro/SS-A autoantigen. *Immunol Today* 1999; 20: 234-40. [\[CrossRef\]](#)