



Sjögren sendromunda nörolojik tutulum: Olgular temelinde gözden geçirme

Neurological involvement in sjögren's syndrome: Literature review based on cases

Miruna Florentina Ateş,¹ Şevki Şahin,¹ Nilgün Çınar,¹ Eda Kuğu,² Sibel Karşıdağ¹

¹Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

²Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Turkey

Özet

Sjögren sendromu (SS), gözyaşı ve tükürük bezlerini tutan kronik otoimmün vaskülitik bir hastalıktır. SS'de santral sinir sistemi %1.5–20, periferik sinir sistemi ise %10 oranında etkilenebilmektedir. Bu çalışmada santral sinir sisteminin farklı bölümlerinin etkilendiği SS tanılı beş kadın olgunun klinik -nöroradyolojik bulguları ile tedaviye yanıtları güncel literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Ağrı; bağ dokusu; gabapentin; Sjögren; vaskülit.

Sjögren sendromu (SS), gözyaşı ve tükürük bezlerini tutan kronik otoimmün bir hastalıktır. Prevalansı % 0,5–5 arasında değişmektedir. Kadınlarda erkeklere göre dokuz kez daha sıktır. SS'nin iki klinik formu vardır. Primer form; kuru göz ve/veya kuru ağız ile karakterizedir. Sekonder form diğer bağ dokusu hastalıklarına eşlik eder. Nörolojik tutulum santral ya da periferik olabilir ve sıklığı %10 ile % 60 oranında değişmektedir. Nörolojik tablolar; optik nörit, multipl kranial nöropatiler, transvers miyelit, aseptik menenjit, ensefalomyelit, epilepsi, inme, polinöropati ve kognitif etkilenme şeklinde geniş bir yelpazede ortaya çıkar. SS'de santral sinir sistemi %1.5–20, periferik sinir sistemi ise %10 oranında etkilenebilmektedir. Olguların %39'unda hastalık nörolojik bulgular ile başlayabilmektedir.^[1,2]

Bu çalışmada primer ve sekonder SS tanısı olan, değişik nörolojik tablolar ile başvuran beş olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Olgu 1 – Dört yıldır SS tanısı olan 41 yaşında kadın hasta polikliniğimize mandibular bölgede lokalize, çene hareketleri ile

Abstract

Sjögren's syndrome (SS) is a chronic autoimmune vasculitic disease involving the lacrimal and salivary glands. The central and peripheral nervous system can be affected by the ratio of 1.5–20% and 10%, in SS, respectively. In this study, clinical-neuroradiological findings and response to treatment of five female patients with SS who were affected by different parts of the central nervous system were presented in the context of current literature.

Keywords: Pain; connective tissue; gabapentin; Sjögren's, vasculitis.

artan ağrı ile başvurmuştur. Tıbbi geçmişinde SS tanısının, ağız ve göz kuruluğu şikayeti ile gittiği romatoloji uzmanını tarafından Anti Ro, Anti La pozitifliği ve dudak biyopsisinde aktif kronik lenfositik infiltrasyon saptanarak konulduğu öğrenildi. Nörolojik muayenesinde dil ağız içinde sola deviyeye idi ve dilin sol yarısında atrofi mevcuttu. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'inde vaskülit ile uyumlu; ak maddede çok sayıda dağınık, küçük, hiperintens kontrast tutmayan lezyonlar saptandı. Hastanın kullandığı deksametazon tedavisine gabapentin eklenerek semptomatik düzelme sağlandı.

Olgu 2 – İki yıldır romatoid artrit (RA), Kaplan sendromu (RA ile ilintili nödüler akciğer hastalığı) ve SS tanıları ile izlenen 28 yaşında kadın hasta, temporal bölgeden çeneye yayılan kronik ağrı ile polikliniğimize başvurdu. Nörolojik muayenede çene hareketleri ile artan ağrı ve yukarı bakış kısıtlılığı dışında özellik saptanmadı. MRG'de beyin sapı ve periventriküler bölgelerde kontrast tutmayan yaygın vaskülitik lezyonlar izlendi. Hastanın kullandığı deksametazon tedavisine gabapentin eklenerek şikayetlerde kısmi rahatlama sağlandı.



Tablo 1. Olguların klinik ve radyolojik özellikleri

Olgu no	Form	Yaş	Atipik yüz ağrısı /çene ağrısı	Ek nörolojik bulgu	Dudak biyopsisi	Anti Ro-La	Beyin MRG	Sikka sendromu	Konnetif doku hastalığı tanısı
1	Primer	41	+	Dilde ağız içinde sola deviasyon	+	+	Vaskülitik lezyonlar	+	-
2	Sekonder	28	+	Yukarı bakış kısıtlılığı	+	-	Vaskülitik lezyonlar	+	Romatoid artrit
3	Sekonder	56	+	Sağ hemiparezi	-	+	Vaskülitik lezyonlar	+	Skleroderma
4	Primer	68	-	Kognitif etkilenme	+	+	Bazal ganglion tutulumu	+	-
5	Sekonder	43	-	Kognitif etkilenme	+	+	Pakimenengial tutulum	+	Romatoid artrit

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.

Olgu 3 – On yıldır SS ve skleroderma tanısı ile izlenen 56 yaşındaki kadın hastanın tıbbi kayıtlarında Anti Ro (+), Anti La (+), ANA (+), Anti sentromer antikor (+) idi. Sağ mandibular bölgede ağrı ve sağ vücut yarısında bir yıl içerisinde yavaş yavaş gelişen güç kaybı yakınması ile başvurdu. Nörolojik muayenede sağ üst ve alt ekstremitelerde 3/5 düzeyinde kas gücü kaybı saptandı. Beyin MRG’de sol frontal subkortikal bölgelerde hakim iki yanlı kronik iskemik gliotik değişiklikler izlendi. Hastanın kullandığı deksametazon ve kolşisin tedavisine, asetilsalisilik asit ve gabapentin eklenerek, fizyoterapi önerildi.

Olgu 4 – On yıldır SS tanısıyla izlenen 68 yaşında kadın hasta, unutkanlık yakınması polikliniğimize başvurdu. Hastanın SS tanısı sicca fenomeni, Anti Ro, anti La pozitifliği, dudak biyopsisinde aktif lenfositik kronik infiltrasyon ile tanısı doğrulanmıştı. Kısa mental durum testi hafif bilişsel bozukluğa işaret ediyordu (27/30 puan üzerinden). Bellek ve dikkat kusuru mevcuttu. Nörolojik muayenede gövde ataksisi saptandı. Beyin MRG’de T2’de yaygın subkortikal vaskülitik lezyonlar ve bazal gangliyonlar bölgesinde hipointensiteler saptandı.

Olgu 5 – Unutkanlık yakınması ile nöroloji polikliniğine başvuran 43 yaşında kadın hastanın beş yıldır RA ve SS tanıları ile izlendiği öğrenildi. Tıbbi kayıtlarında sicca fenomeni (+), Anti Ro (+), Anti La (+), romatoid faktör 48 IU/ml, dudak biyopsisinde aktif lenfositik kronik infiltrasyon saptandığı görüldü. Muayenede yürütücü işlevlerde ve bellekte kısmi bozulma saptandı. Günlük işlevlerini kendisi yürütmekteydi. Kısa mental durum testi hafif bilişsel bozukluğa işaret ediyordu (26/30 puan üzerinden). Beyin MRG’de pakimenengial kalınlaşma tespit edildi. Olguların genel özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir (Tablo 1).

Tartışma

Sjögren sendromu (SS), sadece ekzokrin bezlerin tutulumundan, sistemik organ tutulumlarına yol açabilen formlara kadar geniş bir yelpazede ortaya çıkabilmektedir. Ekstraglandüler bulguların nedeni yol açtığı lenfositik vaskülitir.^[1,2]

Hastalığın tanısı ve sınıflandırılmasına yönelik kabul gören son ölçütler; 2016’da Amerikan Romatoloji Birliği ve Avrupa

Romatoloji Birliği (ACR/EULAR) tarafında belirlenen ve bulguların ağırlık derecelerinin hesaplandığı sette yer almaktadır. Buna göre ağırlık skoru ≥ 4 olan olgularda SS tanısı koyulması önerilmiştir. Tükürük bezi biyopsisi ve anti SS-A Ro, La ağırlık derecesi en yüksek olan faktörler olarak dikkat çekmektedir.^[3] Periferik ve santral sinir sisteminde dağınık nörolojik bulgulara neden olan bu hastalığın patojenezinde iki hipotez ileri sürülmektedir. Birincisi, sinir sisteminin mononükleer hücrelerle infiltrasyonu, ikincisi ise anti-Ro ve antinöronal antikorlarla ilişkili vaskülopatidir.^[1,2]

Primer SS’de; Tip A (Ro) ve Tip B (La) plazmada yükselen otoantikorlardır. Erken dönemde %20–30, geç dönemde %62–80 oranında pozitif bulunurlar. Sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit, primer sistemik skleroz ve primer bilyer siroz gibi diğer otoimmün hastalıklarda da bu antikorlar pozitif bulunabilmektedir.^[4] Bizim hastalarımız geç dönem SS hastalarıdır ve %80 oranında bu antikorlar pozitif bulunmuştur.

SS tanısında sikka sendromu olan hastaların tükürük ve gözyaşı bezlerinde periduktal lenfositik infiltrasyon saptanması histopatolojik bir işarettir ve duyarlılığı %63–94, özgüllüğü %61–100 olarak belirtilmiştir. Tükürük bezi biyopsisinde fokus skoru açısından standart değerlendirmeler önem taşımaktadır.^[5] Olgu 4’te sekonder SS hastamızda dudak biyopsisinde fokus skoru < 1 saptanmıştır.

Standart serolojik testler (anti-SS-A, SS-B) tükürük bezi biyopsisine göre daha az duyarlıdır. Tükürük bezi biyopsisinin, steroid kullanmadan ve ileri atrofik değişiklikler olmadan önce yapılması anlamlıdır. Tanıda parotis sintigrafisi, sialografi ve uyarılmamış tükürük salgısı testleri tanıyı desteklese de günlük pratikte rutin olarak uygulanmamaktadır. Pozitif tükürük bezi biyopsisi (Evre 3–4 inflamasyon) ve klinik bulgular SS tanısı koymada en etkin yöntemler olarak belirtilmektedir.^[1–5]

Escudero ve ark. SS’de santral sinir sistemi bulguları olarak kronik baş ağrısı %52, temporomandibüler eklem ağrısını ise %80 oranında bildirilmişlerdir.^[6] Bizim de ilk üç olgumuzda mandibüler bölgede belirgin ağrılar mevcuttu. Ayırıcı tanı için temporomandibüler eklem grafisi çekildi. Ancak olgularda belirgin eklem dejenerasyonu gösterilemedi. Beyin MRG tetkiki

ile de sekonder baş ağrısı olmadığı gösterildi. Ağrı; atipik yüz ağrısı olarak yorumlandı. Olgularımızın üçünün ağrısı da literatür ile uyumlu olarak^[7] gabapentine yanıt verdi.

Birnbaum ve ark. SS olgularında farklı semptomlar olarak otalji, fasial güçsüzlük ve hemifasial spazm tanımlamıştır. Otaljinin 7 ve 8. ci siniri etkileyen nöropatik ağrıya bağlı olduğunu belirtmiştir.^[8] Olgu 1'de izole 12. sinir etkilenimi bulgusu (dildeviasyon), Olgu 2'de yukarı bakış kısıtlılığı ve Olgu 3'te sağ hemiparezi saptanmıştır. Ancak hiçbir hastada beyin görüntüleme bulgusu ile klinik bulgu arasında net bağlantı kurulamamıştır. Bu durum altta yatan mikrovasküler lenfositik infiltrasyonun MRG'ye yansiyacak kadar büyük olmaması şeklinde yorumlanmıştır.

Hipertrofik pakimeningit nadir bir hastalık olup, dura materin diffüz veya bölgesel kalınlaşmasıdır. Kan damarlarına ve sinirlere bası yaparak kranial sinir felçleri, ataksi, oftalmik komplikasyonlara yol açabilir. İnfeksiyon, malignite ve otoimmün hastalıklara bağlı olarak gelişebilir veya idiyopatik olabilir. Sjögren sendromu ile birlikte çok nadir görülür.^[9] Olgu 5'te pakimeningial tutulum MRG'de gösterilmiştir.

Bilişsel fonksiyonlarda etkilenme SS hastalarında %44–50 oranlarında bildirilmiştir. Yürütücü fonksiyonlar, işleyen bellek, görsel ve sözel bellek, görsel mekânsal algılama, reaksiyon zamanı gibi bilişsel fonksiyonlarda bozulma gösterilmiştir. Mekanizma olarak küçük damarlarda immün aracılıklı inflamasyon ve kronik inflamatuvar hücrelerle beyin dokusunun infiltrasyonu ileri sürülmüştür.^[10] Olgu 4 ve Olgu 5 bilişsel etkilenme ile başvurmuşlardır. Bilişsel değerlendirmede hafif bilişsel bozukluk saptanmıştır.

Primer SS'de beyin MRG'de ak madde lezyonları %49 oranında görülebilmektedir. En yaygın saptanan lezyonlar; ventrikül etrafında ve subkortikal beyaz maddede, ayrı ayrı bazen birleşmiş olarak hiper yada hipointens lezyonlar olarak tanımlanmıştır.^[6,10] Bizim olgularımızdan ilk üçünde iskemik natürde, izole ve birleşik subkortikal, periventriküler hiperintens T2 lezyonları saptanmıştır. Olgu 4'te bazal gangliyonlarda simetrik hipointensite saptanmıştır.

Sonuç olarak SS seyri sırasında, nörolojik bulguların ortaya çıkma oranı yüksektir. Özellikle atipik baş ağrısı ve bilişsel bozulma olgularda siktir. Ağrının gabapentine yanıt verdiği akıld

tutulmalıdır. Daha çok olgu içeren geniş serilerin ayrıntılı değerlendirilmelerine ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Goules AV, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Classification criteria of Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2014;48-49:42-5.
2. Leone MC, Alunno A, Cafaro G, Valentini V, Marcucci E, Bartoloni E, et al. The clinical spectrum of primary Sjögren's syndrome: beyond exocrine glands. *Reumatismo* 2017;69:93-100.
3. Le Goff M, Cornec D, Jousse-Joulin S, Guellec D, Costa S, Marhadour T, Le Berre R, et al. Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/EULAR classification criteria and added value of salivary gland ultrasonography in a patient cohort with suspected primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 2017;19:269.
4. Theander E, Jonsson R, Sjöström B, Brokstad K, Olsson P, Henriksson G. Prediction of Sjögren's Syndrome Years Before Diagnosis and Identification of Patients With Early Onset and Severe Disease Course by Autoantibody Profiling. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2427-36.
5. Guellec D, Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Marcorelles P, Pers JO, et al. Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome: a systematic review. *Autoimmun Rev* 2013;12:416-20.
6. Escudero D, Olive A, Latorre P, Coll J. Central neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1992;31:787.
7. Lee KM, Han KY, Kwon OP. Medical management for intractable pain arising from primary sjögren syndrome involving both brain and spinal cord: a case report. *Ann Rehabil Med* 2014;38:568-74.
8. Birnbaum J. Facial Weakness, Otagia, and Hemifacial Spasm: A Novel Neurological Syndrome in a Case-Series of 3 Patients With Rheumatic Disease. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1445.
9. Nakano Y, Yamamoto M, Komatsu K, Yagita M, Fujita M. Hypertrophic Pachymeningitis in Sjögren's Syndrome. *Intern Med* 2018;57:413-5.
10. Koçer B, Tezcan ME, Batur HZ, Haznedaroğlu Ş, Göker B, Irkeç C, et al. Cognition, depression, fatigue, and quality of life in primary Sjögren's syndrome: correlations. *Brain Behav* 2016;6:e00586.