

SARKOİDOZİSİN EŞLİK ETTİĞİ SJÖGREN SENDROMU OLGULARI

CASES WITH SJÖGRENS SYNDROME ACCOMPANIED
BY SARCOIDOSIS

Ayşegül ŞENTÜRK¹, Hatice KILIÇ¹, Şükran ERTEN², Tuba ÖĞÜT¹,
Habibe HEZER¹, H.Canan HASANOĞLU³

¹Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye

²Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye

Anahtar sözcükler: Sarkoidoz Sjögren sendromu Nonkazeifiye granülom Lenfoma

Key words: Sarcoidosis Sjögren's syndrome Noncaseating granuloma Lymphoma

Geliş tarihi: 26 / 12 / 2014

Kabul tarihi: 02 / 06 / 2015

ÖZET

Sjögren sendromu (SS) ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonları ile seyreden kronik, otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Keratokonjunktivitis sikka (kuru göz) ve kserostomi (kuru ağız) ile karakterizedir. Tek başına gelişirse primer, kollajen doku hastalıkları ile ilişkili ise sekonder olarak adlandırılır. Romatoid artrit, daha nadir olarak SLE, polimiyozit (PM), skleroderma gibi diğer romatolojik hastalıklara eşlik edebilir. Sarkoidoz ise nonkazeifiye granülomlarla karakterizedir. Etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Sıklıkla 20-40 yaşları arasında görülür. Sarkoidoz öncelikle akciğer olmak üzere tüm sistemleri etkileyebilir. Klinik belirtiler hastalığın süresine, tutulan organa, tutulumun yaygınlığına ve granümatöz olayın aktivitesine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Literatürde SS'nun sarkoidoz ile birlikteliği nadir görüldüğünden farklı klinik özellikteki üç olgu sunuldu.

SUMMARY

Sjögren's syndrome (SS) is a rare autoimmune disease characterized by glandular and extraglandular organ involvement. It is characterized with keratoconjunctivitis sicca (dry eyes) and xerostomia (dry mouth). The disease develops a stand-alone primary, associated with connective tissue disease is referred to as the secondary and also associated with other rheumatic diseases (such as rheumatoid arthritis, rarely SLE, polymyositis etc.). Sarcoidosis is a disease characterized by non-caseous granulomas. The etiology and pathogenesis is not understood. It usually occurs between the ages of 20-40. Sarcoidosis can affect the entire system, including primarily the lungs. Clinical signs of disease duration, the structures involved, the extent of involvement and granulomatous event varies depending on the activity. Three cases with different clinical features are presented since coexistence of SS and sarcoidosis is a rare condition.

GİRİŞ

Sjögren sendromu (SS), glandüler ve ekstras glandüler organların tutulumu ile karakterize

kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır. Romatoid artrit sonra ikinci en sık görülen otoimmün romatolojik hastalıktır. Tüm popülasyon içinde sıklığı % 0.5 olarak

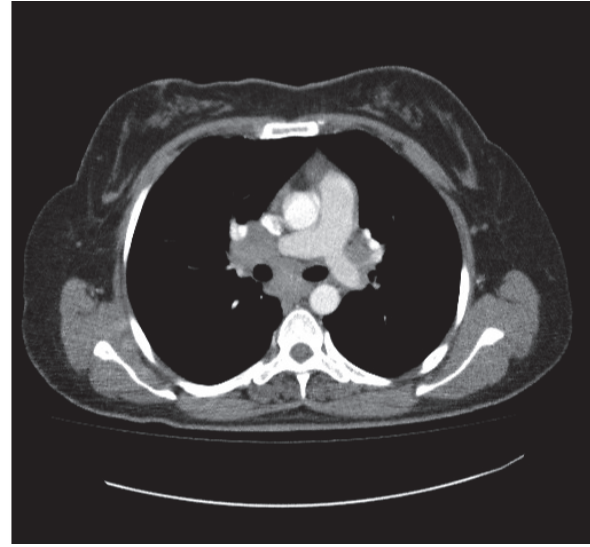
SARKOİDOZİSİN EŞLİK ETTİĞİ SJÖGREN SENDROMU

bildirilmiştir (1). Sarkoidoz ise öncelikle akciğer olmak üzere tüm sistemleri etkileyebilen, non-kazeifiye granülomlarla seyreden bir hastalıktır. Sarkoidoz ve SS birlikteliği nadir olması nedeniyle üç olgu, literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur.

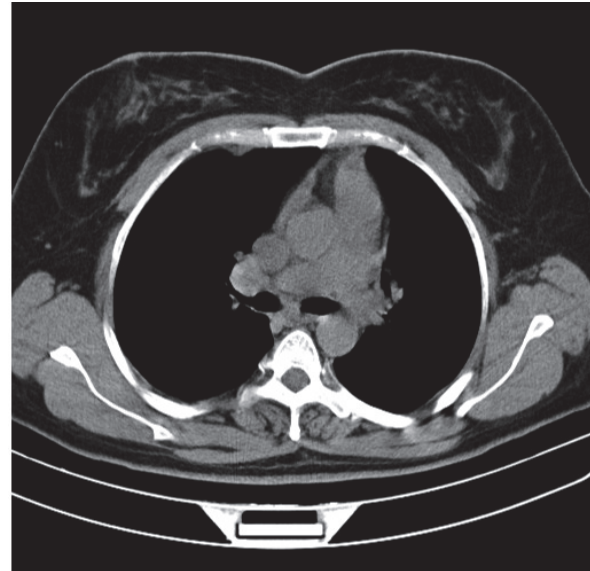
1. Olgu

Kırkbir yaşında kadın hasta, yaygın eklem ağrıları, ağız ve göz kuruluğu şikayeti ile romatoloji polikliniğe başvurdu. Antinükleer antikoru, SS-A, SS-B, Ro-52 antikoru pozitifliği olan hastanın göz tutulumunu değerlendirmek amacıyla yapılan Schirmer testi <5 mm olarak saptandı. Yapılan parotis biyopsisi SS ile uyumlu olarak bulundu. Öksürük, vücudunda döküntü olması nedeniyle göğüs hastalıkları polikliniğine konsülte edildi. Fizik muayenesinde ayak bileği eklemlerinde artralji dışında tüm sistemik muayenesi doğaldı. Laboratuvar tetkiklerinde serumda bakılan değerlerinde; C-reaktif protein (CRP): 34mg/L (0- 5), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) : 75mm/h, Immünglobülin-A (IgA): 4.1 mg/dl (0.69-3.99), Ig-G: 25.9 mg/dl (6.99-15.99), romatoid faktör (RF): 46.2 IU/mL (0-14), kompleman 3 (C3):1.85g/L (0.9-1.8), C4: 0.29 g/L (0.1-0.4) Anjiyotensin konverting enzim (ACE):32 U/L (8-52) idi. Olgumuza Amerika-Avrupa uzlaşısı grubu SS sınıflama kriterlerinden beşinde pozitiflik saptanması ile SS tanısı konuldu. Posteroanterior (PA) akciğer grafisinde bilateral hiler dolgunluk ve toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT)'sinde sağ paratrakeal, subkarinal, aortapulmoner ve bilateral hiler konglomere lenfadenopatiler saptandı (Resim 1). Endobronşial ultrasonografi eşliğinde transbronşial iğne biyopsisi (EBUS-TBİA) sonucunda non-kazeifiye granülom saptandı. Alınan materyalden gönderilen (asidorezistan basil) ARB ve tüberküloz (TBC) polimeraz zincir tepkimesi (PCR) sonucu negatif olarak geldi. Lenfomayı ekarte etmek için hastaya mediastinoskopi yapıldı. Patolojik sonucu: EBUS-TBİA sonucu ile benzer non-kazeifiye granülom olarak geldi. Hasta SS ile

birlikte seyreden Evre 1 sarkoidoz olgusu olarak düşünüldü. Hastaya SS ve yaygın eklem ağrılarının olması nedeniyle prednol 40 mg/gün ve hidroklorokin 200 mg/gün tedavisi başlandı. Tedavinin 2. ayında yaygın eklem şişliği, ağız ve göz kuruluğu şikayetleri düzeldi. Altı ay sonraki kontrol Toraks BT'sinde konglomere lenfadenopatilerin tamamen kaybolduğu gözlemlendi (Resim 2).



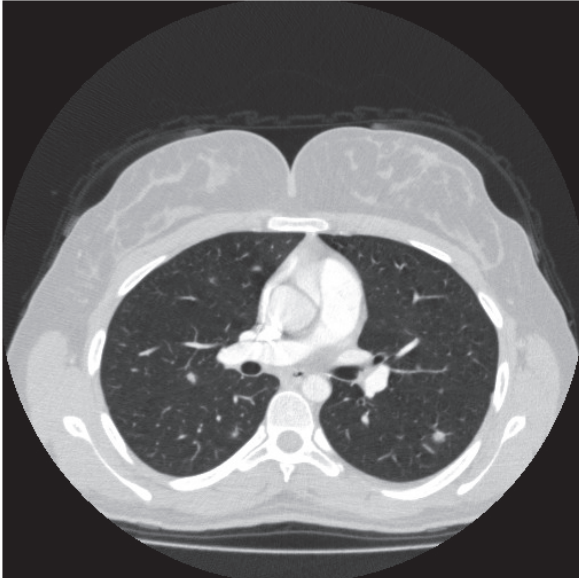
Resim 1.



Resim 2.

2. Olgu

Kırkbeş yaşında kadın hasta, öksürük yaygın eklem ve ayak tabanında ağrı, ağız ve göz kuruluğu şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde kronik tiroidit vardı. Fizik muayene bulguları doğaldı. Posteroanterior akciğer grafisi normal sınırlarda idi. Bilgisayarlı tomografi tetkikinde her iki akciğer üst lob posteriorda ve sağ akciğer alt lobda majör fissür komşuluğunda en büyüğü yaklaşık 9 mm çapa varan nodüller mevcuttu (Resim 3). Laboratuvar bulguları olarak CRP: 8,8mg/l, ESH:32 mm/saat, IgA: 1,56 mg/dl (0.69-3.99), IgG: 16,6 mg/dl (6.99-15.99), IgM: 0,56 mg/dl (0,39-2,29) iken; hemogram ve rutin biyokimyasal incelemeleri normal sınırlarda bulundu. Anti nükleer anti-kor (ANA) pozitif saptandı. Asetil kolin etseraz (ACE): 38,60 U/L (8-52), anti-SSA (anti-Ro) ve anti-SSB (anti-La) negatif bulundu. Hastanın tüberkülin deri testi anerjik ve bronkoalveoler lavajında CD3/CD4 oranı normaldi. Bronkoskopik lavaj ARB ve TBC PCR sonucu negatif olarak geldi. Sağ alt lob girişinden yapılan transbronşial biopsi sonucu; non-kazeifiye granülom olarak geldi. Ayak tabanında ve eklemlerinde ağrı olan hasta romatoloji polikliniğine konsülte edildi. ANA pozitifliği olan



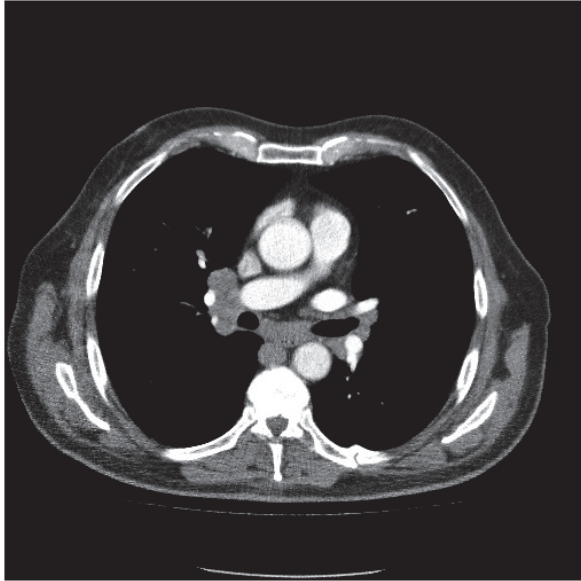
Resim 3.

hastada yapılan parotis bezi biyopsisinde lenfositik silyoadenit saptandı. Bilateral el manyetik rezonans (MR) incelemesinde sağ el 3. proksimal falanks proksimal kesiminde 20x10 mm boyutlarında sarkoidoz tutulumu ile uyumlu intramedüller kistik lezyonlar mevcuttu. Hasta sarkoidoz ile birlikte seyreden SS olarak kabul edildi. Romatoloji tarafından metotroksat 10 mg/hafta ve prednol tb 4mg/gün başlandı. Tedavinin ikinci haftasından itibaren hastanın ağrılarında belirgin düzelme saptandı.

3. Olgu

Altmış bir yaşında erkek hasta bir aydır süren kuru öksürük, hırıltılı solunum, tüm eklemlerinde, kollarında ağrı ve şişlik, ağız ve göz kuruluğu şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde, akciğerlerde dinlemekle ekspiryum sonu sibilan ronküs mevcuttu. El ve ayak bileklerinde şişlik olan hastanın el ve ayak tırnaklarında şekil bozukluğu saptandı. Akciğer grafisinde sağ hiler dolgunluk nedeniyle çekilen toraks bilgisayarlı tomografi tetkikinde en büyüğü sağ hilusta 19 mm'ye varan yaygın lenfadenopatiler, parankim penceresinde ise 11mm'ye varan yaygın düzgün sınırlı, yuvarlak nodüller mevcuttu (Resim 4, Resim 5). Bulgular evre 2 sarkoidoz ile uyumlu idi. El ve ayak MR'da özellik yoktu. Laboratuvar bulguları olarak ESH: 33 mm/saat, CRP: 4,48 mg/l (0-4,99), hemogram normal sınırlarda bulundu. LDH: 239 U/l (135-225 U/L), total kolesterol: 259 (0-200) mg/dl, LDL kolesterol: 188,6 mg/dL (0-130), HDL kolesterol: 66 mg/dl (35-55) haricinde biyokimyasal incelemeleri normaldi. ANA'sı pozitif. ACE: 54 U/L (8-52), anti-SSA (anti-Ro) ve anti-SSB (anti-La) pozitif bulundu. Göz kuruluğu nedeniyle yapılan schirmer testi pozitif saptandı. Tüberkülin deri testi anerjik idi. SFT normal sınırlarda idi, ancak reversibilite testi pozitifliği mevcuttu. Hastaya mediastinal lenfadenopatileri nedeniyle EBUS-TBNA yapıldı. Sağ paratrakeal, subkarinal ve sağ hiler lenf nodlarından

örneklenme yapıldı. Sitoloji, TB-PCR, ARB ve kültüre gönderildi. Patoloji sonucu non-kazeifiye granülom olarak geldi. ARB ve TB-PCR negatifti. Yapılan parotis biyopsi sonucu normal histomorfolojik yapıda tükrük bezi olarak değerlendirildi. Tırnak lezyonlarından biyopsi alındı; kronik inflamasyon lehine geldi. Hastada sarkoidoz ve SS birlikteliği düşünüldü.



Resim 4.



Resim 5.

TARTIŞMA

SS, ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonları ile seyreden kronik, otoimmün inflamatuvar bir hastalık olup; keratokonjunktivitis sikka (kuru göz) ve kserostomi (kuru ağız) ile karakterizedir (2). Tek başına gelişirse primer, kollajen doku hastalıkları ile ilişkili ise sekonder olarak adlandırılır. SS en sık romatoid artrit, daha nadir olarak SLE, polimyozit (PM), skleroderma gibi kollojen doku hastalıkları ile birliktedir. Sarkoidoz ile birlikteliği ise nadir görülmekte ve literatürdeki sıklığı %1 olarak bildirilmektedir (3).

SS tanısı için farklı çalışma gruplarının kullandığı tanı kriterleri vardır. Son olarak çok merkezli bir Avrupa çalışması ile yüksek özgünlük ve duyarlılık gösteren sınıflama kriterleri geliştirilmiştir (4). Bizim olgumuzda bu kriterlerden; ağız - göz kuruluğu, seroloji ve histopatolojik pozitiflik, tükrük bezi tutulumu ile SS tanısı konulmuştur.

Minör tükrük bezi biyopsisi, SS tanısında önemli bir tanı aracı olarak bildirilmiştir. Fakat Amerika-Avrupa uzlaşısı grubunun SS tanı kriterinde ön koşul değildir (5). Parotis bezi biyopsisi serolojik test pozitifliği ve yeterli tükrük bezi biyopsisi elde edilemeyen olgularda önerilmektedir. Bizim olgumuz da da parotis biyopsi sonucu SS tanısını destekler şekilde lenfositik infiltrasyon olarak geldi.

Sarkoidoz ise etyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmeyen, tüm sistemleri tutabilen granümatöz bir hastalıktır. Sarkoidozlu olguların %20'sinde kutanöz bulgular izlenir. En sık gözlenen subakut cilt bulgusu makülopapüler erüpsiyondur. Genellikle burun delikleri, göz çevresi, alın, boyunda saç bitim yerinde; dövme ve skar dokusu olan bölgelerde döküntü izlenir. Pembe subkutan nodüler lezyonlar genellikle kol ve bacakların ekstansör yüzeylerinde izlenir. Kronik plak benzeri lezyonlar burun, yanak, çene ve kulaklarda görülür, lupus pernio olarak adlandırılır.

Eritema nodozum varlığı, Löfgreen sendromunun komponenti olarak izlenir ve iyi prognoz bulgusudur. Ayrıca ülseratif, psöriiform, hipopigmente, folliküler, rosea benzeri ve morfea benzeri lezyonlar atipik olarak izlenir. Birinci olgumuzda maküler döküntü mevcuttu.

Tiroid hastalıkları ile % 30'a varan birlikteliği vardır. Otoimmün tiroidit riski artmıştır. Bizim ikinci olgumuzda kronik tiroidit mevcuttu. Sarkoidozlu hastalarda tükrük bezlerinde ağrısız şişlik, yaklaşık olarak %4 oranında izlenir. Birinci olgumuzda parotis bezi biyopsisinde SS ile uyumlu lenfosit infiltrasyonları gözlenirken ikinci olgumuzda nonnekrotizan granüloamatöz siyaladenit saptandı. Ancak her iki olguda da Heerfordt sendromunu düşündüren fasial paralizi ve üveiti destekler bulgu saptanmadı.

Sarkoidoz tanısı konulması SS varlığını ekarte ettirmez. Sarkoidoz olgularında; arterit ve üveit gibi sistemik bulguların prevalansı yüksek olduğu ve pozitif immünolojik parametrelerin ANA, RF (+), anti RO/SS-A saptandığı durumlarda SS birlikteliği mutlaka araştırılmalıdır (6). Önceden SS tanısı konulan olgularda ise hiler lenfadenopati, multiple nodüler infiltrasyon, üveit veya hiperkalsemi varlığında sarkoidoz birlikteliği akla gelmelidir (5). Amerika-Avrupa uzlaş kriterleriyle sarkoidozun eşlik ettiği SS olguları % 93 sensitivite ve %92 spesitifite ile

tanı konulabilmektedir. Bu iki hastalığın birlikteliği söz konusu olduğu için tanıda Amerika-Avrupa uzlaş kriterleri uygulanmalıdır.

SS, non-Hodgkin lenfoma'ya (NHL) neden olabilecek B-lenfositik hiperaktivite ile karakterizedir. Lenfoma riski 16-44 kat artmıştır ve bu hastalıktan ölümlerin 1/5'inden sorumludur (7). Bu nedenle hiler lenfadenopati ile seyreden SS olgularında lenfoma ayırıcı tanıda düşünülerek mutlaka doku tanısı sağlanmalıdır. Bizim ilk olgumuzda da EBUS ile non-kazeifiye granülom saptanmasına rağmen yaygın konglomere lenfadenopatilerin ayırıcı tanısında lenfomanın ekartasyonu için; mediastinoskopi ile daha büyük doku tanısı elde edildi. Patoloji non-kazeifiye granülom geldi. Lenfoma lehine bulgu saptanmadı.

Gal ve arkadaşlarının yaptığı 464 SS'lu hastadan oluşan seride sarkoidoz birlikteliği araştırıldığı çalışmada olguların beşinde sarkoidoz komorbiditesi saptandı (8). Primer Sjögren sendromlu olguların beşinde sarkoidoz birlikteliği saptandı.

Sonuç olarak sarkoidoz ve SS'nun her ikisi de otoimmün hastalıklardır. Literatürde bu iki hastalığın birlikteliği oldukça nadir olarak görülmektedir. Biz de güncel literatür eşliğinde üç vakamızı gözden geçirdik.

KAYNAKLAR

1. Tzioufas AG, Vlachoyiannopoulos PG. Sjogren's syndrome: an update on clinical, basic and diagnostic therapeutic aspects. *J Autoimmun* 2012; 39: 1-3.
2. Kosker TA, Erten S, Doğan HT. Bazal hücreli karsinom ile ilişkili primer sjögren sendromu: Olgu sunumu. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2013;1-3 DOI:10.4328/JCAM 2030.
3. Tokuyasu H, Harada T, Touge H, Kawasaki Y, Maeda R, Isowa N et al. Primary Sjögren's syndrome complicated by sarcoidosis. *Intern Med* 2008;47:2049-52.
4. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE et al. 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.
5. Levy O, Topilski M, Brazowski E, Yaron M, Tishler M. Sarcoidosis presenting as primary Sjogren's syndrome. *Isr Med Assoc J* 2001;3:63-4.

6. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, García-Carrasco M, Font J. Sarcoidosis or Sjögren syndrome? Clues to defining mimicry or coexistence in 59 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:85-95.
7. Dong L, Chen Y, Masaki Y, Okazaki T, Umehara H. Possible Mechanisms of Lymphoma Development in Sjögren's Syndrome. *Curr Immunol Rev* 2013;9:13-22.
8. Gal I, Kovacs J, Zeher M. Case series: coexistence of Sjögren's syndrome and sarcoidosis. *J Rheumatol* 2000 ;27:2507-10.

Yazışma Adresi:

Dr. Ayşegül ŞENTÜRK
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye
asenturk1967@yahoo.com
