



Primer Sjögren sendromunda serolojik tetkiklerin tükürük bezi biyopsi derecesi ve klinik ilişkisinin değerlendirilmesi

The evaluation of the biopsy degree and clinical relationship of the seroimmunological tests in the primary sjogren syndrome

✉ Muhammet Limon,¹ ✉ Dilek Tezcan,¹ ✉ Semral Gülcemal,¹ ✉ Sema Yılmaz,¹ ✉ Neriman Akdam²

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları-Romatoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Özet

Amaç: Sjögren sendromu gözyaşı ve tükürük bezleri olmak üzere tüm ekzokrin bezleri etkileyen kronik, sistemik otoimmün bir hastalıktır. Sjögren sendromu tanısında klinik ve seroimmünolojik testlerden faydalanılır. Klinik bulgulara otoantikor tetkiklerin eşlik etmediği durumlarda minör tükürük bezi biyopsi ile tanı konur. Bu çalışma primer Sjögren sendromu tanısında kullanılan otoantikor testlerin minör tükürük bezi biyopsi derecesi ve klinik ilişkisinin değerlendirilmesi için yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma retrospektif olarak Ocak 2016-Aralık 2018 arasında Romatoloji Bilim Dalında yapıldı. Çalışmaya 18 yaş üzeri 2002 Amerika-Avrupa Konsensüs Kriterlerine göre primer Sjögren sendromu tanısı alan 40 hasta dahil edildi. Sekonder Sjögren sendromu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Bulgular: Sjögren sendromu tanısında kullanılan otoantikor testlerden antinükleer antikor(ANA) pozitifliği %77.75, RO-52 pozitifliği %27.5, RF pozitifliği %27.5, SS-A pozitifliği %25, SS-B pozitifliği %10 olarak bulundu. Patolojik evre ile RF, RO-52, SS-A, SS-B pozitifliği ve ANA titresi arasında ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Otoantikor testleri negatif saptanan 9 hastaya tükürük bezi biyopsisi ile Sjögren sendromu tanısı konuldu. Göz kuruluğu ile ANA titresi arasında ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışma primer Sjögren sendromu tanısında klinik bulgular varlığında minör tükürük bezi biyopsi ile tanının doğrulanması gerektiğini göstermiştir

Anahtar Sözcükler: Otoantikor; Primer Sjögren sendromu; tükürük bezi biyopsi.

Abstract

Introduction: Sjögren Syndrome (SS) is a systemic, chronic, autoimmune disease primarily affecting the exocrine glands. Clinical and seroimmunological tests are used in the diagnosis of Sjögren syndrome. The diagnosis of minor salivary gland biopsy is performed if the clinical findings are not accompanied by autoantibody tests. In this study, it was aimed to evaluate the degree of minor salivary gland biopsies and clinical relationship in the seroimmunologic tests used in the diagnosis of primary Sjögren syndrome.

Methods: This retrospective study was performed in Department of Rheumatology, between January 2016-December 2018. 40 patients who older than 18 and diagnosed primary Sjögren syndrome according to the 2002 American-European Consensus Criteria were included. Secunder Sjögren syndrome patients were excluded.

Results: Among the autoantibody tests used in the diagnosis of Sjögren syndrome, antinuclear antibody(ANA) positivity was 77.75%, RO-52 positivity was 27.5%, RF positivity was 27.5%, SS-A positivity was 25% and SS-B positivity was 10%. There was no correlation between pathologic grade and RF, RO-52, SS-A, SS-B positivity and ANA titer ($p>0.05$). Nine patients with negative autoantibody tests were diagnosed with Sjögren syndrome by salivary gland biopsy. There was no relationship between dry eye and ANA titer ($p>0.05$).

Discussion and Conclusion: This study showed that the diagnosis of primary Sjögren syndrome should be confirmed by minor salivary gland biopsy in the presence of clinical findings.

Keywords: Autoantibody; Primary Sjögren syndrome; salivary gland biopsy.

Sjögren sendromu özellikle ekzokrin bezleri etkileyen genellikle tükürük ve gözyaşı bezlerindeki fonksiyonel bozukluk nedeniyle ağız ve gözde kalıcı kurulukla ortaya çıkan

sistemik otoimmün bir hastalıktır.^[1,2] Sjögren sendromu kadınlarda 9 kat sık olarak görülür.^[3] Hastalık her yaşta görülebilir. Tipik olarak yaşamın 4-6. dekatlarında başlar.^[4] Hastalığın kli-



nik spektrumu çok geniş olup organ spesifik otoimmün hastalıktan (otoimmün ekzokrinopati) sistemik hastalığa (kas-iskelet, akciğer, böbrek, sinir sistemi tutulumu) kadar uzanır. Bu çalışma primer Sjögren sendromu tanısında kullanılan seroimmünolojik tetkiklerin minör tükürük bezi biyopsi derecesi ve klinik ilişkisinin değerlendirilmesi için yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ocak 2016-Aralık 2018 arasında Romatoloji Bilim Dalında izlenen ve 2002 Amerika-Avrupa Konsensüs Kriterlerine göre primer Sjögren sendromu tanısı alan 40 olgu alındı. Sekonder Sjögren sendromu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya 18 yaş üzeri hastalar dahil edildi. Sjögren sendromu tanısında tükürük bezinde lenfosit infiltrasyonunu göstermek için Chisholm sınıflaması kullanıldı. Minör tükürük bezi biyopsisinde 4 mm² de 50 ve üzeri lenfosit infiltrasyonu fokus olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflamaya göre evre 0 negatif, evre 1 hafif, evre 2 orta düzeyde lenfositik infiltrasyon olup fokus olmaması, evre 3 bir tane fokus olması ve evre 4 birden fazla fokus olması olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda patolojik evre 2 ve üzeri olan hastalar alındı. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi 04.09.2019 tarih ve 2019/09 sayılı etik kurul kararı alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Temel istatistik veriler bilgisayar ortamında SPSS 21.0 programı kullanılarak elde edildi. Göz Kuruluşunun (Schirmer) ANA titresine göre farklı olup olmadığını test etmek için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Ki-kare testi (Fisher Exact) sonucuna göre patolojik evre ile organ tutulumu arasında ilişki incelendi.

Bulgular

Tükürük bezi biyopsisi ile primer Sjögren sendromu tanısı konulan 38 kadın, 2 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Erkek hastaların ortalama yaşı 40 (min 26-max 54), kadın hastaların ortalama yaşı 48 (min 28-max 69) saptandı. Hastaların organ tutulumu açısından değerlendirildiğinde ağız kuruluğu %100, göz kuruluğu %97.5, artralji %45, artrit %2.5, parotit %10, akciğer %7.5, hematolojik %2.5, raynaud fenomen %12.5, lökositoklastik vaskülit %2.5 olarak bulundu. Retrospektif olarak değerlendirilen hastalarda gastrointestinal ve nörolojik tutulum gözlenmedi. Sjögren sendromunu değerlendirmek için yapılan otoimmün belirteçlerden ANA (Antinükleer antikor) negatif hasta sıklığı %22.5, ANA:1/100 titrede %40, ANA:1/320 titresine %30, ANA:1/640:%2.5, ANA:1/1000 titre sıklığı %5 bulundu. RO-52 pozitifliği %27.5, SS-A pozitifliği %25, SS-B pozitifliği %10 bulundu (Tablo 1: Primer Sjögren sendromunda otoantikörler). Primer Sjögren sendromu hastalarının ortalama sedimantasyon değeri: 20 mm/saat (2-54), CRP: 5.95 mg/l (1-25) bulundu. Göz kuruluğu nedeniyle yapılan Schirmer testi ortalama 5 mm (1-10) olarak bulundu (Tablo 2: ANA titresine ve Schirmer test sonuçları). Göz kuruluşunun ANA titresine göre farklı olup olmadığını test etmek için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Testin sonucuna göre ANA titresine göre göz kurulu-

Tablo 1. Primer Sjögren sendromunda otoantikörler

Otoantikör	n	%
RF		
Negatif	29	72.5
Pozitif	11	27.5
R052		
Negatif	29	72.5
Pozitif	11	27.5
ANA		
Negatif	9	22.5
1/100	16	40.0
1/320	12	30.0
1/640	1	2.5
1/1000	2	5.0
SS-A		
Negatif	30	75.0
Pozitif	10	25.0
SS-B		
Negatif	36	90.0
Pozitif	4	10.0

Tablo 2. ANA titresine ve Schirmer test sonuçları

	Min.-Maks.	Ort.±SS	Medyan
ANA			
Negatif	4.0-5.0	4.89±0.33	5.0
1/100	1.0-10.0	4.94±2.57	5.0
1/320	1.0-10.0	5.08±2.71	5.0
[1/640-1/1000]	3.0-10.0	6.67±3.51	7.0

ğu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,5$). Tükürük bezi biyopsi raporu Chisholm skoru 4 olan hasta %45, skoru 3 olan hasta %42.5, 2 olan hasta %12.5 olarak bulundu. Patolojik evre ile RF, RO-52, SS-A, SS-B pozitifliği ve ANA titresine arasında ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Primer Sjögren sendromu nedeniyle takip ettiğimiz hastalarda solid organ tümörü ve lenfoma tespit edilmedi. Eşlik eden otoimmün hastalık açısından değerlendirildiğinde 4 hastada otoimmün hastalık (1 Ailesel Akdeniz Ateşi, 1 psöriatik artrit, 1 Hashimoto tiroiditi, 1 CREST sendromu) gözlemlendi. Medikal tedavi olarak hidroklorokin %97.5, düşük doz kortikosteroid %10, azatioprin %7.5, siklofosfamid %5 hastada kullanıldığı görüldü. Siklofosfamid ve azatioprin tedavilerinin akciğer tutulumu nedeniyle verildiği gözlemlendi.

Tartışma

Primer Sjögren sendromu nedeniyle takip ettiğimiz olgularda organ tutulumu açısından değerlendirildiğinde merkezimizde ağız kuruluğu %100, göz kuruluğu %97.5 ile en sık gözlenen bulgular olarak tespit edildi. Göz kuruluşunu olan değeren-

Tablo 3. ANA ve patolojik evre ilişkisi

	ANA			Toplam	p
	Negatif	[1/100-1/320]	[1/640-1/1000]		
2					
n	0	4	1	5	
%	0.0	0.80	0.20	100.0	
3+					
n	9	24	2	35	0.257
%	25.7	68.6	5.7	100.0	
Toplam	9	28	3	40	

dirme için hastalara schirmer testi uygulandı. Schirmer testi ortalaması 5 mm olarak bulundu. ANA titresi ile göz kuruluğu arasında ilişki bulunmadı. Primer Sjögren sendromu ile yapılmış 114 hastalık seride ağız kuruluğu %94, göz kuruluğu %92, raynaud fenomen sıklığı %23.5, pulmoner tutulum %10.4, periferik sinir sistemi %7.8, otoimmün tiroidit %7.8, vaskülit %2.6 olarak bulunmuştur.^[5] Merkezimizde takip edilen hastalarda ağız ve göz kuruluğundan sonra raynaud fenomen %12.5, parotit %10, akciğer %7.5, artrit %2.5, hematolojik %2.5, lökositoklastik vaskülit %2.5, otoimmün tiroidit %2.5 olarak bulundu. Retrospektif olarak değerlendirilen hastalarda gastro-intestinal ve nörolojik tutulum gözlenmedi.

Primer Sjögren sendromunda tanısında laboratuvar testlerinde pansitopeni, artmış sedimantasyon hızı, hipergamaglobülinemi gözlenir. Sitopeniler en sık normokrom anemi, lökopeni ve trombositopeni olarak gözlenir. Sjögren sendromunda otoimmün belirteçlerden ANA %59-85, Romatoid faktör %36-74, SS-A %33-74, SS-B %23-52 pozitif saptanır.^[6,7] Merkezimizde takip edilen hastalarda ANA pozitifliği %77.5 bulundu. RO-52 pozitifliği %27.5, RF pozitifliği %27.5, SS-A pozitifliği %25, SS-B pozitifliği %10 bulundu. Primer Sjögren sendromu ile 201 hastalık serisinde interstisyel akciğer hastalığı için risk faktörü olarak ANA pozitifliği, erkek cinsiyet, sigara ve ileri yaş bulunmuştur.^[8] Bu çalışmada ANA titresi ile ilgili bir yorum yapılmamış olup pozitif –negatif olarak değerlendirilmiştir. SS-A, SS-B pozitifliği akciğer tutulumu ile ilişkili bulunmamıştır. Merkezimizde ANA titresi ile organ tutulumu arasında ilişki gözlenmedi.

RF pozitifliği primer Sjögren sendromunda %75-95 arasında değişir.^[9] Bizim çalışmamızda RF pozitifliği %27.5 olarak bulundu. RF pozitif olan romatoid artritte eklem hasarı ve ekstraartiküler tutulumun ağır seyredir.^[6,10-12] Primer Sjögren sendromunda RF pozitifliği glandüler inflamasyonu, ekstraaglandüler tutulum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Merkezimizde izlediğimiz olgularda RF pozitifliğinin organ tutulumu ve patolojik evre ile ilişkisi bulunmadı.

Primer Sjögren sendromunda böbrek tutulumu olarak proteinüri, distal renal tübüler asidoz, glomerulonefrit, interstisyel nefrit gözlenebilir. Merkezimizde takip edilen hastalarda renal tübüler asidoz, glomerulonefrit gözlenmedi.

Sjögren sendromunun tanısında minor tükürük bezi biyopsisi

ve oral tutulumunun değerlendirilmesinde tükürük bezi sinigrafisi, sialografi, tükürük akım hızından yararlanır. Tükürük bezi biyopsi ile tanı konulan 290 hastanın verileri incelendiğinde tükürük bezi biyopsisinin sensitivitesi %86.57, spesifitesi %97.43 bulunmuştur.^[13] Merkezimizde takip edilen hastalardan ANA negatif 9 hastaya (%25) tükürük bezi biyopsi ile Sjögren sendromu tanısı konulduğu gözlemlendi. Bu nedenle klinik olarak Sjögren sendromu düşünülen hastalarda doku tanısı ile tanı doğrulanmalıdır. ANA titresi ile patolojik evre ve organ tutulumu arasında ilişki bulunmadı (Tablo 3: ANA ve patolojik evre ilişkisi).

Sjögren sendromunda lenfoma sıklığı 14 kat artmıştır.^[14] Lenfopeni, ani başlayan lökopeni, RF pozitifliğinin kaybı, düşük kompleman düzeyi, kriyoglobülinemi, monoklonal gamopati, hipergamaglobülinemi varlığında lenfoma riski artmıştır. Devam eden parotis bezi şişliğinde ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme yapılmalıdır. Merkezimizde takip edilen hastalarda lenfoma gözlenmedi.

Sjögren sendromunda sikka belirtilerinin tedavisi semptomatiktir. Islaklığı artıran ürünler (sakız, suni gözyaşı) kullanılabilir. Rezidüel tükürük bezi olan hastalarda oral pilokarpin ve sevimelin kullanılabilir.^[15] Spesifik organ tutulumu olduğu şiddetli ekstaglandüler tutulumlarda genellikle glukokortikoidler ve immünsüpresif ajanlar kullanılabilir. Artralji, yorgunluk ve miyalji semptomları olan vakalarda hidroklorokin kullanılabilir.^[16] Orta dereceli ekstaglandüler tutulumu olan vakalarda (artrit, kutanöz purpura, şiddetli olmayan periferik nöropati) 0,5 mg/kg prednizolon yeterli olabilir. İç organ tutulumu olan vakalarda (alveolit, glomerulonefrit, şiddetli nörolojik tutulum) prednizolon ile birlikte immünsüpresif ajanların (siklofosfamid, azatioprin, mikofenolat mofetil) kombinasyonu önerilir.^[17-20] Merkezimizde takip edilen hastalarda medikal tedavi olarak hidroklorokin %97.5, düşük doz kortikosteroid %10, azatioprin %7.5, siklofosfamid %5 hastada kullanıldığı görüldü. Siklofosfamid ve azatioprin tedavilerinin akciğer tutulumu nedeniyle verildiği gözlemlendi.

Kontrollü çalışmalarda primer Sjögren sendromunda anti-TNF tedavilerin etkili olmadığını desteklemektedir.^[21] B hücrelerini hedef alan ajanlarla tedavi olarak rituksimabın bazı ekstaglandüler tutulumları (vaskülit, akciğer tutulum, nöropati, glomerulonefrit, artrit) iyileştirdiği gözlenmiştir.^[22]

Sonuç

Primer Sjögren sendromu tanısı klinik ve laboratuvar tetkiklerinin değerlendirilmesi ile konulur. Otoimmün testlerin negatif saptandığı ama klinik olarak Sjögren sendromu düşünülen hastalarda tükürük bezi biyopsi ile tanı doğrulanmalıdır.

Kısıtlılık

Biyopsi ile tanı konulan hasta olması nedeniyle hasta sayısı azdır. Böbrek, nörolojik ve gastrointestinal tutulumu olan hasta olmaması nedeniyle seroimmünolojik testler ve klinik ilişkisi hakkında yorum yapılmadı.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını belirtmişlerdir.

Kaynaklar

- Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(3):347-54.
- Pertovaara M, Korpela M, Uusitalo H, et al. Clinical follow up study of 87 patients with sicca symptoms (dryness of eyes or mouth, or both). *Annals of the rheumatic diseases*. 1999;58(7):423-7.
- Bowman S. Primary Sjögren's syndrome. *Lupus*. 2018;27(1_suppl):32-5.
- Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari P, Venetsanopoulou A, Siozos C, Drosos A. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982–2003. *Rheumatology*. 2005;45(2):187-91.
- Lee K-A, Kim K-W, Kim B-M, et al. Clinical and diagnostic significance of serum immunoglobulin A rheumatoid factor in primary Sjögren's syndrome. *Clinical oral investigations*. 2018:1-9.
- Bournia V-K, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles. *Journal of autoimmunity*. 2012;39(1-2):15-26.
- Harley JB, Alexander EL, Bias WB, et al. Anti-Ro (SS-A) and anti-La (SS-B) in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1986;29(2):196-206.
- Wang Y, Hou Z, Qiu M, Ye Q. Risk factors for primary Sjögren syndrome-associated interstitial lung disease. *Journal of thoracic disease*. 2018;10(4):2108.
- Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Disease markers*. 2013;35(6):727-34.
- Sanmartí R, Ruiz-Esquide V, Hernández MV. Rheumatoid arthritis: a clinical overview of new diagnostic and treatment approaches. *Current topics in medicinal chemistry*. 2013;13(6):698-704.
- Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, et al. Primary Sjögren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology*. 2013;53(5):839-44.
- Lim SA, Nam S, Kwok S-K, Park S-H, Chung S-H. Serologic markers are associated with ocular staining score in primary Sjögren syndrome. *Cornea*. 2015;34(11):1466-70.
- Gioielli RA, Santos MC, Serrano ÉV, Valim V. Clinical characteristics and biopsy accuracy in suspected cases of Sjögren's syndrome referred to labial salivary gland biopsy. *BMC musculoskeletal disorders*. 2015;16(1):30.
- Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. Primary Sjögren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(6):1151-6.
- Fife RS, Chase WF, Dore RK, et al. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren syndrome: a randomized trial. *Archives of internal medicine*. 2002;162(11):1293-300.
- Fox RI, Chan E, Benton L, Fong S, Friedlaender M, Howell FV. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine. *The American journal of medicine*. 1988;85(4):62-7.
- Price E, Rigby S, Clancy U, Venables P. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(5):896-9.
- Deheinzeln D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho J, Saldiva P, De Carvalho C. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154(3):794-9.
- Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *The Journal of rheumatology*. 2013;40(5):640-6.
- Fox RI. Sjögren's syndrome. *The Lancet*. 2005;366(9482):321-31.
- Tzioufas A, Goules A. Limited efficacy of targeted treatments in Sjögren's syndrome: why? *Clinical and experimental rheumatology*. 2018;36(3):27.
- Seror R, Sordet C, Guillevin L, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(3):351-7.