

Sjögren sendromu ve primer biliyer siroz birlikteliği

“Sjogren’s syndrome and primary biliary cirrhosis”

Cem ŞAHAN¹, Tanja ÜÇER², Selahattin ALBAYRAK³

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı¹, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Nükleer Tıp Anabilim Dalı³, Samsun

Sjögren sendromu (SS) primer semptomları kuru göz ve kuru ağız olan kronik otoimmün bir hastalıktır. Primer biliyer siroz (PBS) SS ile birlikte sık görülen bir klinik durumdur. SS’da insidansı %3 ile %9 arası değişen oranlarda rapor edilmektedir. Her iki hastalıkta da otoimmünite duktal epitel hücrelerine doğrudur. SS’lu hastalarda eğer serum alkalin fosfataz yüksekliği saptanırsa karaciğer biyopsisi ve AMA bakılması ile PBS araştırılmalıdır. Bu yazıda 63 yaşında PBS ve SS olan kadın bir olgu sunumu yapıldı.

Anahtar sözcükler: Primer biliyer siroz, Sjögren sendromu otoimmünite

Sjögren’s syndrome (SS), a chronic autoimmune disorder, primarily manifests as dry eyes and mouth. Primary biliary cirrhosis (PBC) is one of the most frequent hepatic diseases associated with SS, with its reported incidence ranging from 3% to 9%. It both diseases, autoimmunity seems to be directed toward the ductal epithelial cells. When SS patients have an elevated alkaline phosphatase level, it is necessary to examine AMA and to perform liver biopsy. A 63-year-old woman with PBC and SS is reported.

Key words: Sjögren’s syndrome, primary biliary cirrhosis, autoimmunity

Sjögren sendromu (SS) ekzokrin bezlerin lenfositlerle infiltrasyonu ile karakterize olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Çeşitli ekzaglandüler tutulumlar gösterebilir. Gastrointestinal sistemi ve karaciğeri etkileyebilir. Oral bölgede kserostomi, parotis ve submandibuler bez büyümesi, özofagusta disfaji, webler, motor disfonksiyon, midede yüzeysel gastrit, kronik atrofik gastrit, ülserasyon ve pankreatit yapabilir. Sjögren sendromunda karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, özellikle alkalin fosfataz ve gama glutamil transferaz yüksekliği bulunabilir. Primer biliyer siroz, kronik aktif hepatit ve kriptojenik siroz birlikteliği bildirilmiştir. Bu yazıda, primer biliyer siroz ve Sjögren sendromlu bir olgunun sunumu yapılarak bu birliktelik literatürde gözden geçirildi.

OLGU SUNUMU

Bir buçuk senedir halsizlik, ateş, bulantı ve ağız kuruluğu şikayetleri ve son bir aydır da kaşıntısı olan 63 yaşındaki kadın hasta iştahsızlığının artması üzerine başvurdu. Yaklaşık iki seneden beri hipertansiyonu mevcuttu. Bunun için amlodipin (5mg/gün) tedavisi alıyordu.

Fizik muayenede deri ve skleralar ikterik, dört santimetre hepatomegali ve palmar eritem mevcuttu. Laboratuvar çalışmalarında, Hb: 11,7gr/dl, beyaz küre: 6500/mm³, trombosit: 135.000/mm³, BUN: 13 mg/dl, albumin: 2,9 mg/dl, ALT: 77 U/L, AST: 118 U/L, alkalin fosfataz: 2191 U/L,GGT: 449 U/L olarak bulundu. Anti-nükleer antikor, anti-mitokondriyal antikor, SS-A ve SS-B antikoları pozitif. Tüm hepatit paneli negatif. PT: 11,9 saniye, PTT: 26,6 saniyeydi. Abdominal ultrasonografide karaciğer parankim ekosu hafif artmış, periportal ekojenite artışı ve midklaviküler hattı 5 santimetre geçen bir karaciğer ile karşılaşıldı. Anti-mitokondriyal antikorun pozitif olması nedeniyle primer biliyer siroz ön tanısı ile *Hepafix No: 1.6* karaciğer biyopsi iğnesi ile karaciğer biyopsisi yapıldı. Mikroskopik incelemede normal histolojik yapısını önemli ölçüde kaybetmiş karaciğer doku örneklerinde portal mesafelerde başlayan ve limiting membranı aşarak parankim içerisine doğru piecemeal ve bridging nekrozları tarzında ilerleyen mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonları izlenmekte olduğu ve portal alanlardaki inflamatuvar sürecin safra duktuslarını destrükte ettiği saptandı. Patolojik tanı primer biliyer siroz olarak evre I-II rapor edildi.

Hastanın gözlerinde kuruma şikayeti nedeniyle yapılan muayenesinde kuru göz saptandı. Schirmer testi pozitif. Hastanın alt dudağından minör tükürük bezlerinden biyopsi alındı. Kronik sialoadenit bulguları saptandı. İntravenöz 99m TC peteknetat tükürük bezi sintigrafisinde, sağda daha belirgin olmak üzere her iki submandibuler bezde minimal derecede aktivite izlenmiş olup konsantr ettiği radyoaktif maddeyi ekskrete edemediği gözlemlendi. Bu sintigrafik bulgu Sjögren sendromu ile uyumluydu. Hastaya Sjögren sendromu tanısı göz ve ağız belirtileri, göz bulguları, histopatoloji, tükürük bezinin tutulmasının gösterilmesi ve SS-A ve SS-B otoantikörlerinin pozitif olması ile konuldu. Hasta ursodeoksikolik asid tedavisi ve yapay göz yaşı tedavisi ile taburcu edildi. Kontrolünde kaşıntının azaldığı, serum alkalen fosfataz değerinin ve GGT düzeylerinin düştüğü gözlemlendi.

TARTIŞMA

Sjögren sendromu (SS) kronik otoimmün bir hastalıktır (1). Bazı otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir. Sjögren sendromunda çeşitli ekstraplandüler tutulumlar bildirilmiştir (Tablo 1).

Sjögren sendromunda kuru ağız, disfaji, dispepsi, bulantı ve epigastrik ağrı gibi çeşitli subjektif ma-

nifestasyonlar görülebilir (2-5). Bazı yazarlar disfajinin primer nedeninin kuru ağız olduğunu savunurlar (6). Özofagiyal manometrik anormallikler de bildirilmiştir (3). Palma ve arkadaşları hastalarının 113'ünde alt özofagus sfinkter basıncının hafif olarak yükselmiş olduğunu rapor ettiler (3).

SS'nun en sık mide bulgusu kronik atrofik gastrit şeklindedir (2, 4, 5, 7). Süperfisiyal gastritde bu vakalarda sık görülmektedir. Ostuni SS'da süperfisiyal gastrit sıklığını %85 olarak endoskopik biyopsi ile göstermiştir (8).

İntestinal tutulum SS'nda nadirdir. Sigmoiditis, infilamatuvar barsak hastalığı, çölyak hastalığı ile nadir birliktelikler görülebilir (2, 4).

SS'nda karaciğer ve safra kesesi tutulumu olabilir. Golding ve arkadaşları 63 karaciğer hastasının %51'inde SS tanımlamışlardır (9).

Primer biliyer siroz otoimmün bir hastalıktır. Diğer otoimmün hastalıklar ile sık görülür (Tablo 2). SS ve PBS ortak bir otoimmün mekanizma ile oluşabilir. Her iki hastalıkta da hastaların serumlarında mevcut olan bir bloke edici faktörün varlığı ve T lenfositlerin sayısının azaldığı gösterilmiştir (1). Hem SS da hem de PBS'da doğal hücrel sitotoksiste baskılanmıştır.

Tablo 1. Sjögren sendromunda ekstraplandüler tutulum

Respiratuvar
Kronik bronşit
Lenfositik interstiyel pnömoni
Psödolenfoma
Lenfoma
Plevral efüzyon
Pulmoner hipertansiyon
Deri
Vajinal kuruluk
Hiperiglobulinemik purpura
Raynound fenomeni
Vaskülit
Endokrin
Tiroiditis
Periferiyal nöropati
Myalji
Mononöritis multipleks
Hematolojik
Nötropeni
Psödolenfoma
Angioblastik lenfadenopati
Renal
Tubulointerstitiyel nefrit
Glomerulonefrit
Miks kriyoglobulinemi
Renal arter vaskülit
Amiloidoz

Tablo 2. Primer Biliyer Siroz ile birlikte olan durumlar

Tiroid hastalıkları	%15
Skleroderma ve varyantları	%15
Eklem problemleri	%20
Renal tubuler asidoz	%50
Kolelitiazis	%30

Tsianos ve arkadaşları 1990'da PBS'lu 38 hastayı SS'nun semptomatoloji ve objektif bulguları yönünden sorguladılar (10). 18 hastada (%47.4) SS semptomları saptadılar. 19 hasta SS tanı kriterlerini dolduruyorlardı. Ancak SS'na ait histolojik değişiklikleri 5 hastada bulabildiler (10).

Biagini ve arkadaşları da PBS ve SS birlikteliğinin ilginç bir yönünü araştırdılar. PBS'lu hastalarda bilindiği gibi peptik ülser sıklığı artmıştır (11). Bunun altında yatan mekanizma tam olarak aydınlatılmamıştır. 37 PBS ile 35 kronik karaciğer hastası duodenal ülser oluşumu açısından incelendi. 7 PBS'lu ve bir otoimmün hepatitli hastada aktif ülser bulundu. PBS'lu aktif ülserli hastalarda SS mevcuttu (11). Dorner ve arkadaşları 40 PBS'lu üzerinde yaptıkları çalışmada, 14 hastada (%35)

SS semptomları, 10 hastada pozitif Schirmer testi, 7 hastada (%17.5) SS'un serolojik göstergelerini pozitif olarak buldular (12). 7 hastada anti-52kDA pozitifliği mevcuttu. Dorner'in bu serisinde PBS/SS birlikteliği ve anti-düz kas antikoru pozitifliği olan 3 hastada akciğer fibrozisi gelişmiştir (12).

300 primer Sjögren sendromlu hastada yapılan bir çalışmada hastaların %2'sinde subklinik, %5'inde asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği bildirilmiştir (13). Aynı çalışmada %6.6 hastada AMA pozitifliği saptanmış ve bu grubun %92'sinde karaciğer biyopsilerinde evre 1 PBS'a benzeyen kolanjit bulgularına rastlanmıştır (13).

PBS ve SS'nun birlikte bulunduğu hastalarda ek patolojilerin gelişme sıklığı belirgin değildir. Ancak literatürde bu birliktelikle birlikte diğer bazı hastalıklar da bildirilmektedir (14-19). SS'unda B-hücreli non-Hodgkin lenfoma gelişme riski normal popülasyondan 44 kat fazladır (1). Bu risk

hem primer hem de sekonder SS için geçerlidir. Hahn ve arkadaşları yakın zamanda Kore gözka- pağında low-grade B-hücreli lenfoma (MALT lenfoma) saptanan PBS ve SS'lu bir hasta rapor etti- ler (14). 53 yaşında bir kadında ise PBS, SS, trans- vers miyelit ve malign lenfoma birlikteliği bildiril- miştir (17). Miyamoto ve arkadaşları ise 66 yaşın- da bir kadında SS, Hashimoto hastalığı, romato- id artrit ve PBS birlikteliği bulmuşlardır (18). Bu hastada ayrıca intertisyel pnömoni gelişmiş ve bu siklofosamid ile kontrol altına alınmıştır. İlginç bir birliktelikle pulmoner hipertansiyon, SS, PBS ve Hashimoto hastalığı şeklinde 53 yaşında bir kadında saptanmıştır (19).

Sonuç olarak SS'unda PBS sıklığı %3 ile %9 ara- sında rapor edilmektedir (20). Her iki hastalıkta da otoimmünite duktal epitel hücrelerine karşı- dır. SS'lu hastalarda eğer alkalin fosfataz yüksek- liği saptanırsa karaciğer biyopsisi yapılmalı ve se- rum AMA araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fox RI, Kang H. Sjögren's syndrome. *In*. Textbook of Rheumatology. Eds. Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. 4 edition. Philadelphia WB Saunders Company 1993, 931-942.
2. Constantopolous SH, Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin Am*. 1992; 18: 617-635.
3. Palma R, Freire A, Freitas J, et al. Esophageal motility disorders in patients with Sjögren's syndrome. *Dig Dis Sci*. 1994; 39: 758-761.
4. Sheikh SH, Shaw-Stiffel TA. The gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 9-14.
5. Pokorny G, Karacsony G, Lonovics J, et al. Types of atrophic gastritis in patients with primary sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 97-100.
6. Kjellen G, Fransson SG, Lindstrom E, et al. Esophageal function, radiography, and dysphagia in Sjögren's syndrome. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 225-229.
7. Maury CPJ, Tornroth T, Teppo AM. Atrophic gastritis in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 388-394.
8. Ostuni PA, Germana B, DiMarlo F, et al. Gastric involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 21-25.
9. Golding PL, Bown R, Mason AMS, et al. "Sicca complex" in liver disease. *BMJ* 1970; 4: 340-342.
10. Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC, et al. Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1990; 11: 730-734.
11. Biagini MR, Milani S, Fedi P, et al. Duodenal ulcer and Sjögren in patients with primary biliary cirrhosis: a causal association? *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1190-1193.
12. Dorner T, Heid C, Trebeljahr G, et al. Serologic characteristics in primary biliary cirrhosis associated with sicca syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1994; 7: 665-660.
13. Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 745-748.
14. Hahn JS, Kim C, M YH, et al. Non-Hodgkin's Lymphoma&biliary cirrhosis with Sjögren's syndrome. *Yonsel Med J* 2001;42: 258-263.
15. Akiyama Y, Suzuki T, TanaI M, et al. Primary biliary cirrhosis (PBC) CREST overlap syndrome complicated Sjogren's syndriome. *Ryumachi* 1997; 37: 42-47.
16. Chen CY, Lu CL, Chiu CF, et al. Primary biliary cirrhosis associated with type autoimmunity hemolytic anemia and sicca syndrome: a case report and review literature. *Am J Gastroentero* 1997; 92: 1547-1549.
17. Wakatsuki T, Miyata M, Shishido 8, et al. Sjogren's syndrome with primary biliary cirrhosis, complicating transverse myelitis and malignant lymphoma. *Intern Med* 200; 39: 260-265.
18. Miyamoto H, Azuma A, Taniguchi Y, et al. Interstitial pneumonia complicated by Sjogren's syndrome, Hashimoto's disease, Rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 2000; 39: 970-975.
19. Aoki A, Kenmochi H, Hahgiwara E, et al. Puimmonary hypertension in a patient with primary Sjogren's syndrome, Hashimoto disease, and primary cirrhosis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2000; 23: 462-469.
20. Dorner T, Feist E, Heid C, et al. Differential recognition of the 52-kd Ro(SS-A) antigen by serologic from patients with primary biliary cirrhosis and primary Sjogren's syndrome. *Hepatology* 1996; 24: 1404-1407.