



SJÖGREN SENDROMU ZOR VAKALAR

Uzm. Dr. Ceren DEMİR

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı

VAKA

- 27 yaşı
- Kadın
- Hemşire
- Evli
- Aydın'da yaşıyor

ŒİKAYET

- - El eklemlerinde ağrı
 - Ağız kuruluğu
 - Soğukta ellerde beyazlaşma, morarma

HİKAYE

- Mart 2000 tarihinde yeni gelişen ateş öksürük nefes darlığı takipne
 - Akciğerde ampiyem + pnömosel
 - Dekortikasyon + alt lobektomi
- Hastanın takiplerinde;
 - Sabahları bol miktarda balgam çıkarma, eforla nefes darlığı şikayeti olduğu öğrenilmiş.
- Bronşiektazi

HİKAYE

- Pediatrik immünoloji önerisi;
 - Ig düzeyleri
 - Ter testi
 - Tb taraması
 - Alfa 1 antitripsin düzeyi
- Hiper IgM → IVIG (30 gram)

HİKAYE

- 2019 yılında;
 - El eklemlerinde ağrı
 - Ağız kuruluğu / göz kuruluğu
 - Raynaud semptomları

DEĞERLENDİRME

- SCHİRMER TESTİ: 4/5 MM
- LABORATUAR:

SEDİMENTASYON	CRP	C ₃	C ₄	HB	LÖKOSİT	LENFOSİT	PLT
58	14	0,68	0,04	10,4	7460	3360	179,000

- ANA profil : RO 52 (3+) Sentromer B (1+)
- Tükrük bezi biyopsisi
İmmünohistokimyasal olarak uygulanan LCA ile Fokus Skoru (Masson skor) +3
- Hasta SJS tanısıyla hidroksiklorokin ve metilprednisolon tedavisi başlandı.

SJÖGREN SENDROMU

- Sjögren sendromu, toplumun yaklaşık %1'ini etkileyen otoimmün bir hastalıktır.
- Esas olarak ekzokrin bezleri etkileyerek ağız ve göz kuruluğuna neden olan idiopatik sistemik bir hastalıktır.

The ACR/EULAR Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome

Item	Weight/score
Labial salivary gland with focal lymphocytic sialadenitis and focus score of ≥ 1 foci/4mm ²	3
Anti-SS-A/Ro positive	3
Ocular Staining Score ≥ 5 (or van Bijsterveld score ≥ 4) in at least one eye	1
Schirmer's test ≤ 5 mm/5 minutes in at least one eye	1
Unstimulated whole saliva flow rate ≤ 0.1 ml/minute	1

A score ≥ 4 classifies a patient who meets the Inclusion criteria:

- ocular and/or oral dryness or suspicion of SjS according to EULAR SjS Disease Activity Index (ESSDAI)

and does not have any of the **exclusion criteria:**

- history of head and neck radiation, active HCV infection, AIDS, sarcoidosis, amyloidosis, graft-versus-host disease, IgG4-related disease.

amyloidosis, graft-versus-host disease, IgG4-related disease

- history of head and neck radiation, active HCV infection, AIDS, sarcoidosis,

and does not have any of the exclusion criteria:

Activity Index (ESSDAI)

- ocular and/or oral dryness or suspicion of SjS according to EULAR SjS Disease

A score ≥ 4 classifies a patient who meets the inclusion criteria:

CVID

- Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID), en sık görülen primer immün yetmezlik tablosudur.
 - Hipogamaglobulinemi
 - Spesifik Ig üretim bozukluğu
- CVID'da;
 - Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar
 - Otoimmünite
 - Lenfoproliferasyon
 - İAH
 - Enteropati
 - Malignite
 - Alerjik hastalıklar

CVID VE OTOİMMÜNİTE

- Yaklaşık %10-20 hastada otoimmünite eşlik eder.
- En sık;
 - İdiyopatik trombositopenik purpura
 - Otoimmün hemolitik anemi
 - Otoimmün nötropeni

CVID VE OTOİMMÜNİTE

- CVID'deki otoimmün komplikasyonların patogenezi de tam olarak anlaşılamamıştır.

i) İmmün sistemin karışıklığı göz önüne alındığında, aynı bireyde hem immün yetmezlik hem de otoimmünite bir arada bulunabilir.

ii) *Hem T hem de B hücre anomalileri, bu hastalarda otoimmüniteye yatkınlık yaratıyor olabilir.*

iii) *Otoreaktif B hücrelerinin artışı, Treg hücrelerin azalması patogeneizde rol oynuyor olabilir.*

CVID'DE SJS'Yİ TANIMLAMAMANIN ZORLUĐU

- CVID tanılı hastalar, otoantikor yokluğunda da Sjs klinik bulgularını gösterebilir.
 - Bu klinik belirtiler hem glandüler hem ekstraglandüler bulguları kapsar.
 - i) Sikka semptomları
 - ii) İnterstisyel akciğer hastalıkları
 - iii) Hemolitik anemi
 - iv) Trombositopeni

CVID'DE SJS'Yİ TANIMLAMAMANIN ZORLUĐU

- CVID'de bildirilen otoimmün klinik belirtiler çođunlukla SLE ile benzerlik gösterse de, aslında SJS CVID ile daha iyi birliktelik gösteriyor gibi görünmektedir.
- *Bu nedenle;*

CVID tanılı hastalar SJS açısından daha kapsamlı sorgulanmalı ve gerekirse fonksiyonel ve histopatolojik araştırma yapılmalıdır.

CVID VE SJS ARASINDAKİ ORTAK ÖZELLİKLER

- Lenfoproliferasyon
- BAFF Hiperekspresyonu
- B Hücre Anormallikleri
- İnterferon imzası

LENFOPROLİFERASYON

- CVID:

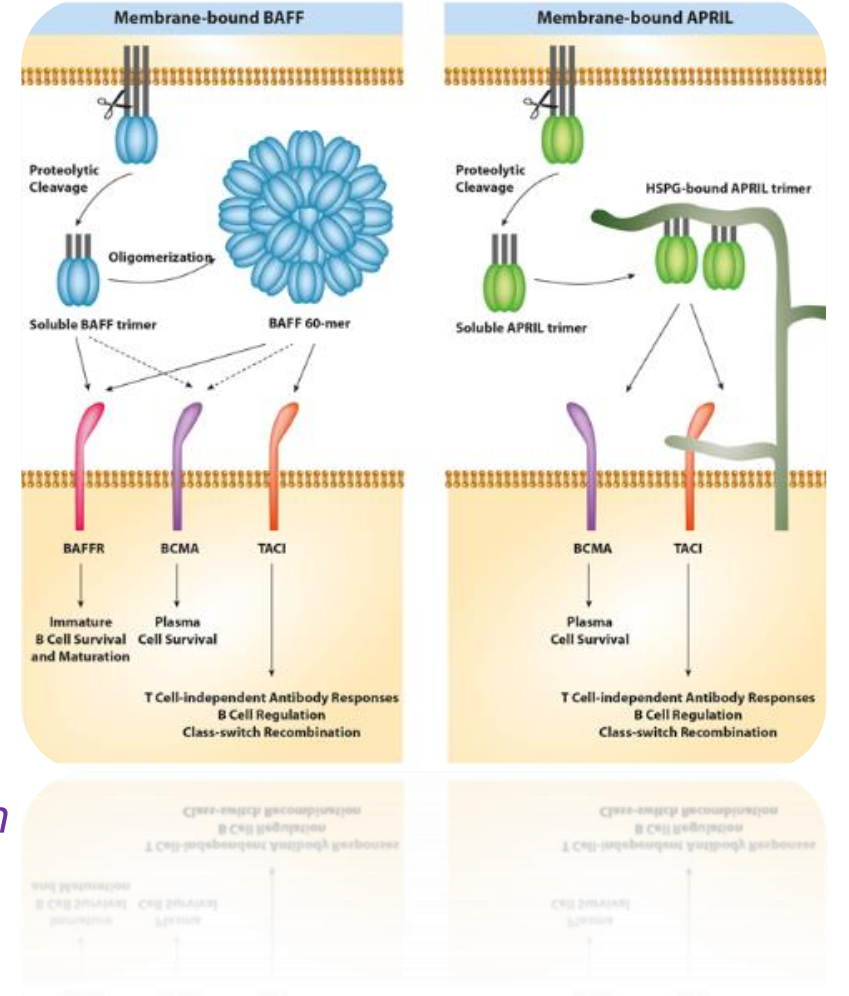
- Lenfoproliferasyon % 40-50 oranında görülebilir.
- Yaygın olarak benign lenfoid hiperplazi, splenomegali ve lenfadenopati görülür.
- *Poliklonal lenfoid infiltratlar lenfoma gelişimini 5 kat arttırmaktadır.*
- Matür B hücreli lenfoma>Hodgkin lenfoma>MALT lenfoma

LENFOPROLİFERASYON

- SJS:
 - SJS'de , inflamasyon, otoimmünite ve lenfoproliferasyon bir arada görülür, otoreaktif B hücre sağ kalım artar.
 - Olası lenfoma !
 - Hastaların yaklaşık %5'inde B hücreli lenfomaya ilerleme görülür.
 - Marjinal zon lenfoma>MALT lenfoma (özellikle tükrük bezi)

BAFF Hiperekspresyonu

- **CVID:**
 - Serum BAFF, APRIL ve TACI düzeyleri yüksektir.
 - **SJS:**
 - Sistemik otoimmün hatalıklar içerisinde en yüksek BAFF seviyeleri SJS'da ölçülmüştür.
- BAFF yüksek seviyeleri hem hastalık aktivitesi hem de malign lenfoproliferatif bozukluklarla ilişkilidir.



B Hücre Anormallikleri

- CVID:

- Sağlıklı kontrollere kıyasla, CVID hastalarında B bellek hücreleri azalmıştır.
- CD21 (-) B hücreleri, CVID'de en yaygın B hücre anomalisini oluşturur.

Serum IgA ve IgG seviyelerindeki azalma ile ilişkili

- Bu durum, otoimmün/lenfoproliferatif hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

B Hücre Anormallikleri

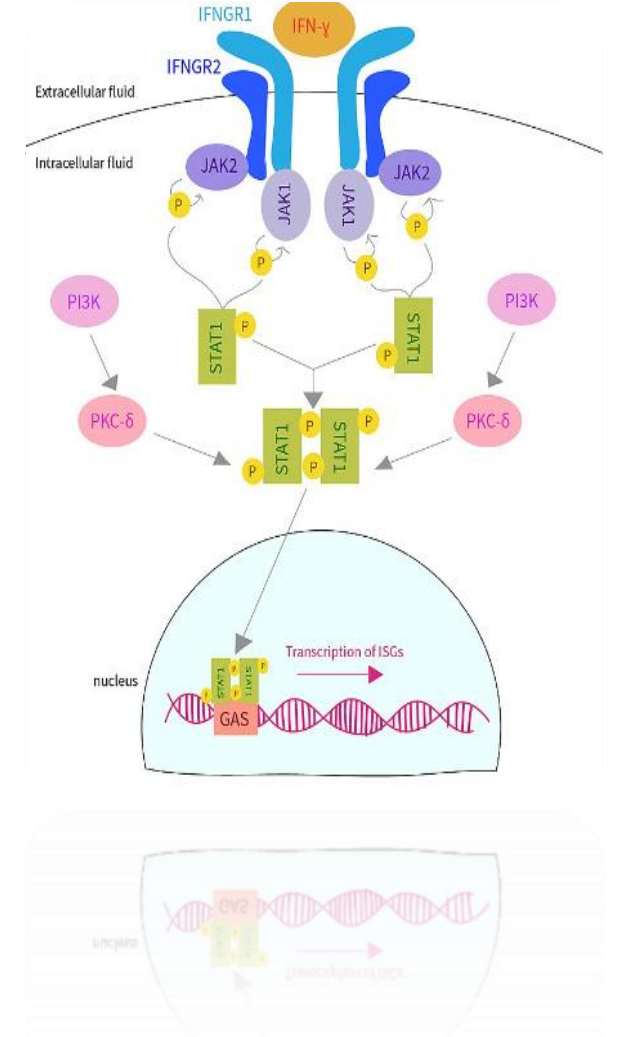
- SjS'da da B hücre alt gruplarında anomaliler mevcuttur.
- Bir çok çalışmada memory B hücrelerinin sayıca azaldığını göstermiştir.

Hastalık süresi ve şiddeti ile ilişkili

- CVID'de olduğu gibi, SjS'de de CD21(-) B hücrelerinin otoreaktif klonlarda zenginleştiği ve kronik bir antijenik stimülasyonun sonucu olarak RF gibi yüksek oranda otoreaktif antikörleri eksprese ettiği gösterilmiştir.

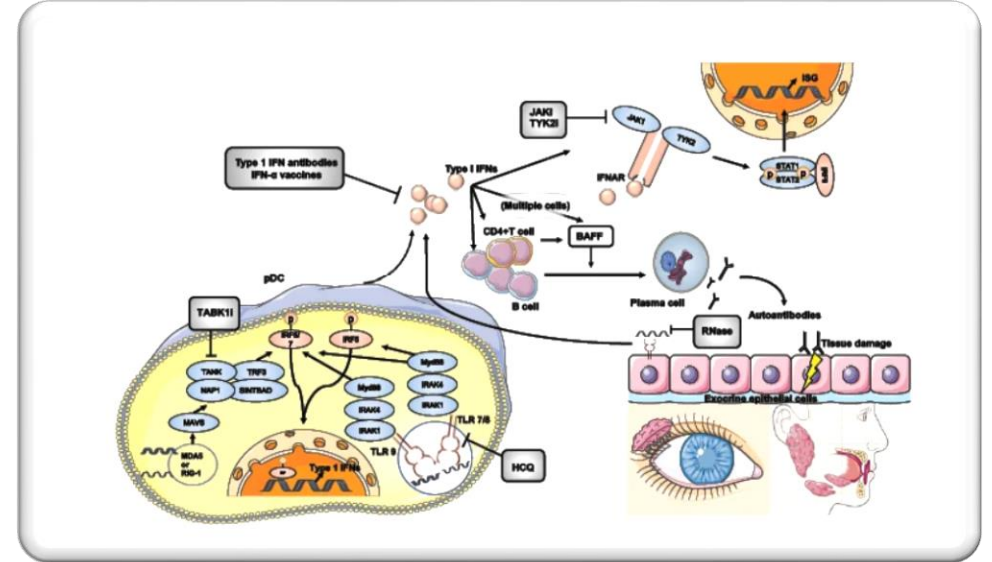
İnterferon etkisi

- Tip I ve II IFN'ler, immün sistem ve inflamasyonun düzenlenmesinde merkezi rol oynayan sitokinlerdir.
- Tip II IFN (IFN gama), primer SjS gibi belirgin lenfoproliferasyon ile karakterize durumlarda önemli rol oynar.
- *IFN ile uyarılan genlerin artan ekspresyonu, otoimmünite ile primer SjS ve CVID arasında paylaşılan olası anahtar öğelerden biri olan IFN imzası olarak tanımlanır.*



İnterferon etkisi

- CVID&SjS:
 - CVID ve interferon imzası ile ilişkili çalışmalar kısıtlıdır.
 - Patogenezdeki rolü tam olarak bilinmese de, CVID'da IFN gamma üreten lenfoid hücrelerde belirgin artış görülür.
 - İnflamasyonla da ilişkili olan ve IL17 üreten bu hücreler, primerSjS'de Tükrük bezlerinde, mononükleer hücrelerde ve monositlerde gösterilmiştir.



SONUÇ

- *Otoimmünite sadece bir otoantikor değildir.*
 - Spesifik otoantikorun olmaması nedeniyle CVID'de SjS muhtemelen olduğundan daha az tanı almakta
 - CVID'da hipogamaglobulinemi ve otoreaktif B hücrelerinin ilişkisi genellikle SLE ile ilişkilendirilse de, ortak paylaşılan patogenetik özellikler nedeni ile CVID ve SJS daha yakın ilişkilidir.



VI. Aydın Romatoloji Günleri

15 - Ekim 2021

