

Renal tubuler asidoz ile başvuran Sjögren sendromu olgusu: İmmünsüpresif tedavi akılda tutulmalıdır

A case of Sjogren syndrome presenting with distal renale tubuler acidosis: immunosuppressive therapy should be considered

Emre Tekgöz¹, Hilmi Umut Ünal², Sedat Yılmaz¹, Muhammet Çınar¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

Özet

Sjögren sendromu (SS), esas olarak ekzokrin bezlerin inflamasyonu ve disfonksiyonu ile seyreden, fakat birçok organı da etkileyebilen sistemik otoimmün bir hastalıktır. Hastaların %5-14'ünde böbrek tutulumu görülebilmektedir. Olgumuz hipokalemik paralizi ve hiperkloremik normal anyon açıklı metabolik asidoz tablosu ile başvurdu. Bulgular tip 1 renal tubuler asidoz (RTA) ile uyumluydu. Olguya, ağız ve göz kuruluğu, anti-nükleer antikor (ANA), anti-SSA, anti-SSB pozitifliği ve minör tükürük bezi biyopsisi ile SS tanısı kondu. Hastanın klinik bulguları ve metabolik asidoz tablosu, immünosüpresif tedavinin eklenmesi ile kontrol altına girdi.

Anahtar sözcükler: Sjögren sendromu, tip 1 renal tubuler asidoz, azatiyoprin

Summary

Sjögren syndrome (SS) is a systemic autoimmune disease which is mainly characterized by the inflammation and dysfunction of exocrine glands, however, many organs might be involved. Kidney involvement is seen in 5-14% of patients. Our case was presented with hypokalemic paralysis and hyperchloremic normal anion gap metabolic acidosis. The findings were consistent with type 1 renal tubular acidosis (RTA). The patient was diagnosed with SS due to mouth and eye dryness, anti-nuclear antibody (ANA), anti-SSA, and anti-SSB positivity and minor salivary gland biopsy. The patient's clinical findings and metabolic acidosis were controlled by the addition of immunosuppressive treatment.

Keywords: Sjögren syndrome, type 1 renal tubular acidosis, azathioprine

Sjögren sendromu (SS), temel olarak ekzokrin bezlerinin inflamasyonu sonucu özellikle lakrimal ve tükürük bezlerinin tutulduğu, fakat potansiyel olarak birçok organı da etkileyebilen sistemik otoimmün bir hastalıktır.^[1] Klinik bulgular genellikle ekzokrin bezlerinin etkilenmesine bağlı ağız kuruluğu, diş çürükleri, gözlerde yanma, batma, kaşıntı gibi kuruluk ile ilişkili olsa da; halsizlik, kas-iskelet sistemi, deri, vasküler, pulmoner, gastrointestinal sistem, nörolojik, obstetrik-jinekolojik ve renal tutulumuna ait bul-

gular da görülebilir. Literatürde primer SS hastalarının %5-14'ünde renal tutulumuna ait klinik bulgular olduğu bildirilmektedir.^[2,3] Renal tutulum, interstisyel alanın lenfositik infiltrasyonuna bağlı bir tübüler hasar veya sistemik vaskülitin bir parçası olarak immün kompleks birikimine bağlı bir glomerüler hasar sonucu gelişebilir. Tübüler hasar sonrası gelişen hipokalemik hiperkloremik distal renal asidoz tedavi edilmediği takdirde nefrokalsinozis ve böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açabilecek önemli bir mor-

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Emre Tekgöz. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara
e-posta: dr.emretkgoz@hotmail.com

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.16.83997
Karekod / QR code:



bidite sebebidir.^[4] Biz burada, tip 1 renal tubüler asidoz kliniği ile ortaya çıkan bir Sjögren sendromu olgusunda azatiyoprin tedavisine yanıtı değerlendirirdik.

Olgu Sunumu

Otuz dokuz yaşında bayan hasta yürümesine engel olacak şekilde sol alt ekstremitede daha belirgin kuvvetsizlik, karıncalanma, kasılma şikayetleri ile acil servise başvurdu. Özgeçmişinde tekrarlayan nefrolityazis hikayesi olan hastanın acil serviste yapılan ilk laboratuvar sonuçlarında K: 2.46 mmol/L, kan gazı pH: 7.26, HCO₃: 12.2 mmol/L, Cl: 127 mmol/L olarak bulundu ve hipokalemik hiperkloremik normal anyon açıklı metabolik asidoz tablosunun araştırılması için yatırıldı. İdrar pH'ı (8.5) alkali olan hasta tip 1 renal tubuler asidoz (RTA) ön tanısı ile tetkik edildi (**Tablo 1**).

Tam kanında Hgb 10.4 g/dl ve MCV değeri 83.7 fl saptandı. Ferritin, folat, vitamin B12 düzeyleri düşük bulunan hastada çölyak hastalığı açısından bakılan doku transglutaminaz ve anti-gliadin IgA ve IgG negatif olarak saptandı. Yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde pangastirit ile birlikte çölyak hastalığı ile uyumlu görünüm saptanmış olsa da duodenum postbulber bölge biyopsisinde spesifik değişiklikler izlenmedi. Serum kalsiyum değeri 7.64 mg/dl (albumin: 4.15 g/dl) ile düşük, 24 saatlik idrar protein miktarı 976.80 mg/gün ve potasyum 142.03 mmol/gün ile yüksek saptanan hastanın sonuçları Tip 1 RTA ile uyumlu idi. Hastanın özgeçmişinde de tekrarlayan ürolityazis öyküsünden dolayı yapılan renal ultrasonografi incelemesinde sağ böbrek orta kesiminde ve üst polde 5 mm, sağ böbrek üst ve alt polde 3.5 mm ebadında taş izlendi. Sistem sorgulamasında, gözlerinde batma, yanma, ağız içinde kuruma ve vajinal kuruluk tarif etmesinden dolayı, sekonder RTA sebepleri açısından göz kuruluğunu değerlendirmek için floressein kırılma zamanı testi yapıldı ve her iki gözde kuru göz saptandı. ANA 1/100 granüler patern, anti-SSA +++ ve anti-SSB + saptandı. Tükürük bezi biyopsisinde 4 milimetre karelik alanda preduktal lokalizasyonlu 3 adet lenfositik

odak saptandı. Konfluent lenfositik infiltrasyon veya asiner destrüksiyon saptanmadı ve bulgular SS erken dönem tutulumu olarak değerlendirildi. İlk geliş eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 76 mm/saat ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi <3.2 mg/L olan hastanın tedavisi, hipokalemik metabolik asidozuna yönelik potasyum sitrat 24 mg/gün ve sodyum hidrojen karbonat 1000 mg/gün; SS'na yönelik ise hidroklorokin 400 mg/gün ve prednizolon 10 mg/gün olacak şekilde düzenlendi. Takiplerinde serum K: 4.59 mmol / L, kan gazı pH: 7.37, HCO₃: 20.7 mmol / L, idrar pH değeri 7.5 olarak normal sınırlara gelen hastanın ESR 94 mm/saat ve proteinürisi 900 mg/gün düzeyinde yüksek seyretmekteydi (**Tablo 1**).

Potasyum ve bikarbonat tedavi dozunun azaltılması ile hipokalemi ve metabolik asidoz tablosu tekrarlayan hastanın proteinürisinin ve ESR değerinin de yüksek seyretmesinden dolayı hastaya böbrek biyopsisi önerildi. Bu işlemi kabul etmeyen hastanın tedavisine azatiyoprin 150 mg/gün eklendi ve prednizolon dozu 0.5 mg/kg/gün dozuna yükseltildi. Takiplerinde oral potasyum ve bikarbonat desteği ihtiyacı kalmayan hastanın prednizolon dozu azaltılarak 5 mg/gün'e düşüldü. Hidroklorokin 400 mg/gün, prednizolon 5 mg/gün ve azatiyoprin 150 mg/gün olarak tedavisi devam edilen hastanın göz, ağız ve vajinal kuruluk semptomları başlangıca göre geriledi. Serum K: 4.0 mmol / L, kan gazı pH: 7.39, HCO₃: 25.0 mmol / L, idrar pH değeri 6.5, ESR 20 mm/saat, CRP 1.0 mg/L ve proteinürisi 140 mg/gün olacak şekilde iyileşme gösterdi (**Tablo 1**).

Tartışma

SS yetişkin popülasyonun %0.1–0.6'sını etkileyen, romatoid artrit sonra en sık görülen sistemik otoimmün hastalıktır. SS'nin erken dönemlerindeki semptom ve bulgular çok belirgin olmayabilir. Bu dönemde tanı için ayrıntılı öykü ve fizik muayene önem kazanmaktadır.^[5] Bu vakamızda da göz ve ağız kuruluğu gibi klinik bulguları çok belirgin olmayan ancak hipokalemik paraliz ve RTA ile başvuran hastada yapılan ayrıntılı öykü, sis-

Tablo 1. Hastanın başlangıçtan itibaren laboratuvar değerleri.

	K (mmol / L)	pH	HCO ₃ (mmol / L)	İdrar pH	ESR (mm/saat)	CRP (mg/L)	24 saatlik idrarda protein (mg/gün)
İlk başvuru	2.46	7.26	12.2	8.5	76	<3.2	976.80
Tedavinin başlaması: HQ+P+K+HCO ₃	4.59	7.37	20.7	7.5	94	<3.2	900
3 ay sonra: HQ+P devam, K+HCO ₃ azaltılması	3.1	7.32	20	8.0	90	<3.2	900
Azatiyoprin sonrası (3. ay): HQ+P devam, K+HCO ₃ almaksızın	3.7	7.38	24.1	7.0	24	1.96	290
Azatiyoprin sonrası (6. ay): Azatiyoprin+HQ+P	4.0	7.39	25	6.5	20	1.0	140

HCO₃: Bikarbonat, HQ: Hidroklorokin, K: Potasyum, P: Prednizolon

tem sorgulaması ve laboratuvar bulguları sonucunda tanıya gidildi.

Primer SS hastaların %5–14'ünde renal tutulumu ait bulgular vardır. Renal tutulumu ait bulgular nefrotik düzeyde proteinüri ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile birlikte seyreden, immun kompleks birikimlerinin görüldüğü membranöz ve kompleman düşüklüğünün de eşlik edebildiği membranoproliferatif glomerülonefrit; hafif veya orta derecede bir proteinüri ile birlikte hematürinin (idrar sedimentinde tipik olarak eritrosit, lökosit ve/veya lökosit silendirleri) eşlik ettiği akut-kronik tubulointerstisyel nefrit; daha sıklıkla renal tubul toplayıcı kanalları α -ara hücrelerinin sabit asit atılımında yetersizlik sonucu oluşan ve otoantikörlerin rol aldığı tip 1 RTA şeklinde görülmektedir.^[6,7] Hastamızın geliş ve takip eden dönemlerdeki bulgularında kan basıncı değerlerinin normal seyretmesi, böbrek fonksiyon testlerinde bozulmanın gerçekleşmemesi, kompleman 3 ve 4 seviyelerinde düşme olmaması, proteinüri takiplerinin günlük 1 gramın altında bulunması, idrar sedimentinde eritrosit, lökosit ve silendirlerin bulunmaması glomerülonefrit ve interstisyel nefrit tanıları başlangıçta düşündürmemiştir. Geliş itibarı ile normal anyon açıklı hipokalemik hiperkloremik metabolik asidozu olan hastada diğer laboratuvar bulgularının desteği ile tip 1 RTA tanısı konulmuştur.

Tip 1 RTA hipokalemi, hiperkalsiüri, nefrokalsinozisin eşlik ettiği, idrar pH'nın 5.3'ü geçtiği bir metabolik asidoz tablosudur.^[3,8,9] Amonyak üretiminin olmadığı ve net asit atılımında azalma ile giden bu tabloda vücutta devamlı bir asit birikimi vardır ve idrar anyon açığı artmıştır. Otozomal resesif, dominant formları yanında, sistemik lupus eritematozus, SS gibi otoimmün hastalıklar ve Wilson hastalığı, Fabry hastalığı, kistik böbrek hastalıkları, reflü nefropatisi, amfoterisin B gibi ilaç kullanımına ikincil olarak da gelişebilir. Hastamızda hipokalemik hiperkloremik normal anyon açıklı metabolik asidoza eşlik eden nefrokalsinozisin olması, idrar pH'nın alkali seyretmesi, idrar anyon açığının artması tanıyı desteklemektedir. Otoimmün hastalık riskinin artmış olması, hastamızda anemiye eşlik eden vitamin eksikliklerinden dolayı birliktelik gösterebilen gluten enteropatisi açısından değerlendirilmemizi gerektirmiştir.

Tip 1 RTA'da vücutta devamlı bir asit birikimi; bozulmuş büyüme, kemik hastalıklarına (çocuklarda raşitizm, erişkinlerde osteomalazi) ve artmış nefrokalsinozis riskinden dolayı tedavi edilmelidir.^[4] Primer SS böbrek tutulumunda tedavi stratejilerini belirlemek ve hastalık aktivite indeksini hesaplamak için EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi (ESSDAI) kullanılmaktadır. Hastamız ESSDAI hesaplamasında düşük hastalık aktivite skoruna (aktivite seviyesi 5) sahipti.^[10] Tedavimizde hipokalemi, metabolik asidoz tablosu için potasyum ve bikarbonat replasmanı, SS için ise hidrosiklorokin ve

düşük doz prednizolon verilmiştir. Takiplerinde proteürisinin gerilememesi, metabolik asidozunun ve hipokaleminin potasyum ve bikarbonat replasman dozlarının azaltılması ve tedavi aralarının açılması sonrasında sebat etmesinden dolayı hastada tubulointerstisyel tutulumun da olabileceği düşünülmüştür. İnterstisyel tutulumun açıklanabilmesi için böbrek biyopsisi önemli bir yöntem olsa da, hastanın bu işlemi kabul etmemesi nedeniyle interstisyel tutulumun ihtimali göz önüne alınarak tedavisine azatiyoprin eklenmiştir. 3 ve 6 ay sonraki takiplerinde potasyum ve bikarbonat desteği olmaksızın metabolik asidoz tablosu, serum potasyum ve idrar pH düzeyleri normal değerlerine ulaşmış, idrar protein atılımı 140 mg/gün düzeylerine gerilemiştir.

Böbrek tutulumuyla seyreden primer SS hastalarında sistemik tutulumunun derecesi ESSDAI sınıflamasına göre belirlenmeli, özellikle glomerüller ve interstisyel tutulum şüphesi olması durumunda renal biyopsi ertelenmemelidir. Diğer yandan, bu vakanın seyri göz önüne alındığında, dirençli RTA vakalarında interstisyel tubulit/nefrit olasılığının dikkate alınmasının gerekliliği ve tedavide vakamızda olduğu gibi azatiyoprin gibi immun-supresif tedavilerin faydalı olabileceği söylenebilir.

Kaynaklar

1. Yılmaz S. Sjögren sendromu. In: Çınar Fİ, Çınar M, Yılmaz S, Erdem H, editörler. Romatoloji hemşireliği ve klinik uygulamalar. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2016:119-120.
2. Seror R, Ravaut P, Bowman SJ, et al.; EULAR Sjögren's Task Force. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1103-9.
3. Goules AV, Tatouli IP, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Clinically significant renal involvement in primary Sjögren's syndrome: clinical presentation and outcome. *Arthritis Rheum* 2013;65:2945-53.
4. Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JP, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:241-249.
5. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005;366:321-31.
6. Kim YK, Song HC, Kim WY, et al. Acquired Gitelman syndrome in a patient with primary Sjögren syndrome. *Am J Kidney Dis* 2008;52:1163-7.
7. Pertovaara M, Booterabi F, Kuuslahti M, Pasternack A, Parkkila S. Novel carbonic anhydrase autoantibodies and renal manifestations in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1453-7.
8. Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, et al. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2328-36.
9. Maripuri S, Grande JP, Osborn TG, et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1423-31.
10. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open* 2015; 20:1(1):e000022.