

Zespół Sjögrena skojarzony z zespołem antyfosfolipidowym u mężczyzny – trudności diagnostyczne

Opis przypadku

The overlap of primary Sjögren's syndrome with antiphospholipid syndrome in man: case report

Ewa Wielosz, Maria Majdan, Arkadiusz Koszarny, Iwona Żychowska

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Akademia Medyczna, Lublin

Streszczenie: Opisujemy przypadek 63-letniego mężczyzny z zespołem nakładania pierwotnego zespołu Sjögrena (*primary Sjögren syndrome* – pSS) i zespołu antyfosfolipidowego (*antiphospholipid syndrome* – APS). Według danych z piśmiennictwa obecność przeciwciał antyfosfolipidowych w przebiegu pSS stwierdza się w około 20% przypadków, jednak współwystępowanie pSS z pełnoobjawowym APS nie należy do częstych przypadków.

Słowa kluczowe: pierwotny zespół Sjögrena, zespół antyfosfolipidowy

Abstract: We describe the case a 63-year-old man with overlap of primary Sjögren syndrome (pSS) and antiphospholipid syndrome (APS). According to literature the presence of antiphospholipid antibodies is observed in about 20% of patients with pSS. The coexistence of pSS and APS should be considered as an infrequent, but not exceptional, event.

Key words: antiphospholipid syndrome, primary Sjögren syndrome

WPROWADZENIE

Pierwotny zespół Sjögrena (*primary Sjögren syndrome* – pSS) jest układową chorobą tkanki łącznej charakteryzującą się przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem z obecnością nacieków limfatycznych i plazmatycznych w gruczołach egzokrynnych, szczególnie łzowych i ślinowych. Charakterystycznym objawem klinicznym choroby jest zespół suchości, obejmujący objawy „suchego oka” oraz „suche” zapalenia jamy ustnej. Obowiązujące kryteria klasyfikacyjne choroby zostały ustalone w 2002 roku [1]. W przebiegu choroby stwierdza się obecność w surowicy różnego typu autoprzeciwciał [2]. Oprócz przeciwciał anty-SSA i anty-SSB, które są specyficzne dla pSS, można stwierdzić obecność szeregu autoprzeciwciał, które są typowe dla innych układowych chorób tkanki łącznej. Przeciwciała an-

tyfosfolipidowe (*antiphospholipid antibodies* – aPL) w przebiegu pSS występują dość często, jednak rzadko można rozpoznać pełnoobjawowy zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS) [3]. Celem naszej pracy było przedstawienie przypadku współwystępowania pSS z APS u mężczyzny, ze zwróceniem szczególnej uwagi na trudny proces diagnostyczny, który pozwolił na ustalenie rozpoznania dopiero po wielu latach trwania choroby.

OPIS PRZYPADKU

63-letni chory, pracownik naukowy, został przyjęty do Kliniki Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Akademii Medycznej w Lublinie po raz pierwszy w październiku 2006 roku w celu potwierdzenia postawionego ambulatoryjnie wstępnego rozpoznania APS. Pierwsze kliniczne objawy choroby wystąpiły w 2000 roku, mężczyzna przeżył wówczas zakrzepowe zapalenie żył, przez kilka tygodni po epizodzie zgodnie z zaleceniem chirurga naczyniowego był leczony heparyną drobnocząsteczkową. W 2002 roku przeżył ponownie

Adres do korespondencji:

dr med. Ewa Wielosz, Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Akademia Medyczna, ul. dr. Karola Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin, tel.: 081-724-47-90, fax: 081-742-51-03, e-mail: ewaw1973@op.pl
Pol Arch Med Wewn. 2007; (Suppl): 76-78
Copyright by Medycyna Praktyczna, Kraków 2007

zakrzepowe zapalenie żył. Po tym epizodzie chirurg naczyniowy na pół roku włączył do leczenia acenokumarol, a następnie leki przeciwkrwotoczne. Rozpoznawano zespół pozakrzepowy. W listopadzie 2005 roku oraz w styczniu i w marcu 2006 roku chory był 3-krotnie hospitalizowany w Klinice Chirurgii Naczyniowej i Angiologii Akademii Medycznej w Lublinie z powodu epizodów zatorowości tętnicy biodrowej prawej. W listopadzie 2005 roku u chorego wykonano embolektomię tętnicy biodrowej prawej, a następnie założono protezę biodrowo-udową. Po kilkumiesięcznym leczeniu przeciwkrzepliwym ponownie od marca 2006 roku chory przyjmował leki przeciwkrwotoczne. W badaniach serologicznych wykonanych przed przyjęciem do Kliniki stwierdzono 3-krotnie obecność przeciwciał antykardiolipinowych (*anticardiolipin antibodies* – aCL) w klasie immunoglobuliny G (IgG) w istotnych mianach (50; 32; 20 GPL), dwukrotnie obecność mocnego antykoagulantu toczniowego (*lupus anticoagulant* – LA), istotne wydłużenie czasu częściowej trombotoplastyny po aktywacji, obecność przeciwciał przeciwjądrowych (*antinuclear antibodies* – ANA) Hep2 o typie świecenia homogenym 1:320; obecność przeciwciał anty-SSA. Chory w 1997 roku przebył wysiękowe zapalenie opłucnej, okresowo stwierdzano białkomocz nieprzekraczający 1 g/d, w badaniach laboratoryjnych od kilku lat obserwowano nadkrwistość (wiązano ją z obecnością licznych naczynek w wątrobie).

Przy przyjęciu do Kliniki chory zgłaszał suchość oczu i suchość w jamie ustnej oraz uczucie stałego zmęczenia. W badaniu przedmiotowym stwierdzono: na skórze liczne zmiany naczyniowe, teleangiektazje, zmiany pozakrzepowe na prawym podudziu i prawej stopie, stan po amputacji 5. palca stopy prawej, tętno na prawej tętnicy grzbietowej niewyczuwalne, osłuchowo nad płucami szmer pęcherzykowy prawidłowy, akcja serca miarowa – 85/min, tony czyste, szmery dodatkowe nieobecne, RR 140/90, brzuch miękki, niebolesny, wątrobę niepowiększoną. W badaniach dodatkowych: OB 6 mm/h, białko C-reaktywne 5,5 mg/l, C₃ dopełniacz 99,1 mg/dl, Hgb 16,6 g/dl, Ht 48,3 %, E 5,67 M/ul, płytki krwi 246 K/ul, kreatynina 1,2 mg/dl, bilirubina 0,98 mg/dl, białko całkowite 7,35 g/dl, albuminy 4,94 g/dl, elektroforeza białek i immunoglobuliny w normie, aminotransferaza alaninowa 17 j./l, aminotransferaza asparaginianowa 17 j./l, odczyn Waalera-Rose <10, ANA Hep2 metodą immunofluorescencji pośredniej 1:160 o typie świecenia drobnopłamkowym, dwuniciowe DNA – nie stwierdzono, okołojądrowe przeciwciała przeciwko cytoplazmie neurofilów (*perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – pANCA) ujemne, cytoplazmatyczne przeciwciała przeciwko cytoplazmie neurofilów (*cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – cANCA) obecne w niskim mianie, krioglobuliny obecne, aCL: w klasie immunoglobuliny M (IgM) ujemne, w klasie IgG dodatnie (20 GPL), białko powierzchniowe wirusa zapalenia wątroby typu B, przeciwciała przeciwko wirusowi wirusowego zapalenia wątroby typu C nieobecne. Wykonywano gastroskopię, w której stwierdzono przepuklinę rozworu przełykowego przepony, badanie USG jamy brzusznej wykazało obecność naczynek wątroby, których obecność potwierdzono w badaniu TK jamy brzusznej.

W spirometrii nie wykazano nieprawidłowości. Scyntygrafia perfuzyjna i wentylacyjna płuc nie potwierdziła cech zatorowości płucnej. W wysokiej rozdzielczości tomografii komputerowej klatki piersiowej stwierdzono drobne zwapnienia i zmiany włókniste. W zachyłku przeponowo-sercowym prawym uwidoczniło zmianę odpowiadającą torbieli celomajowej.

W scyntygrafii ślinianek nie wykazano zmian, również po bodźcu sekrecyjnym (sok z cytryny), chociaż w USG stwierdzono zatarcie struktury gruczołów oraz ich mniejszą echogeniczność. Test Schirmera był dodatni (oko prawe – 2 mm, oko lewe – 2 mm). Badanie histopatologiczne wycinka z gruczołu ślinowego wykazało ogniskowe nacieki limfocytów (jedno skupienie zawierające ponad 50 limfocytów w 4 mm²).

Na podstawie objawów subiektywnych (suchość w oczach i ustach) i badań dodatkowych – dodatnia próba Schirmera, obecne przeciwciała anty-SSA, typowe zmiany histopatologiczne w gruczole ślinowym z wargi dolnej – rozpoznano pSS z towarzyszącym APS: potwierdzone obiektywnymi badaniami przebyte epizody zatorowo-zakrzepowe w wywiadzie, dodatnie miana przeciwciał antyfosfolipidowych (aCL w klasie IgG, LA w dużych mianach), stwierdzone kilkakrotnie. Zastosowano systematyczną terapię acenokumarolem, utrzymując wartości normalizowanego wskaźnika aktywności protrombiny w granicach do 3,5 oraz uzupełniono terapię chlorochiną, podawaną raz dziennie w dawce 250 mg. Po 3 miesiącach skutecznej konsekwentnej terapii przeciwkrzepliwiej stan ukrwienia prawej kończyny dolnej znacznie się poprawił, minęło zagrożenie amputacją prawej stopy.

OMÓWIENIE

Współwystępowanie pSS z APS jest wciąż przedmiotem wielu dyskusji. Według danych z piśmiennictwa aPL są obecne u 10–35% chorych z pSS, jednak pełnoobjawowy APS występuje zaledwie u kilku procent pacjentów [2,4,5]. Dla kontrastu w toczniu rumieniowatym układowym obecność aPL stwierdza się u 43% chorych, a 15% spełnia kryteria APS [6,7]. Ramos-Casals i wsp. [2,5] stwierdzili obecność aPL u 13% pacjentów z pSS, kryteria APS spełniało 3%, a u 64% z grupy, w której wykazano obecność aPL, nie stwierdzono żadnych klinicznych i hematologicznych objawów sugerujących APS. W naszym przypadku pacjent spełniał zarówno kryteria pSS, jak i APS. Za pSS przemawiały suchość w oczach i ustach trwająca dłużej niż 3 miesiące, w badaniach dodatkowych dodatnia próba Schirmera, obecne przeciwciała anty-SSA, *focus score* = 1. Spełnionych było 5 z 6 wymaganych kryteriów rozpoznania. Kryteria APS także były spełnione: wielokrotne, potwierdzone w badaniach dodatkowych epizody zatorowo-zakrzepowe oraz obecne aCL, kilkakrotnie oznaczone w odstępach czasowych. Na uwagę zasługuje fakt, że omawiany chory jest mężczyzną – częstość występowania pSS jest 9-krotnie większa u kobiet [5,8]. Kolejnym przedmiotem dyskusji jest pytanie, czy mamy do czynienia z pSS i wtórnym APS, czy

z zespołem nakładania (pSS/APS)? Jak wiadomo, w przebiegu pSS stwierdza się szereg klinicznych i immunologicznych objawów innych układowych chorób tkanki łącznej [1,5]. Do objawów klinicznych można zaliczyć: zapalenie stawów, objaw Raynauda, zmiany skórne (plamica, *livedo reticularis*), włóknienie płuc i cytopenię. Immunologicznie u chorych na pSS stwierdza się przeciwciała: ANA, aPL, cANCA i pANCA, krioglobuliny i czynnik reumatoidalny [4,5]. Tak duża różnorodność klinicznych i immunologicznych objawów w przebiegu pSS stwarza wiele problemów diagnostycznych. U opisywanego chorego stwierdzono obecność przeciwciał ANA, anty-SSA, aCL w klasie IgG, krążącego LA, krioglobulin oraz przeciwciał cANCA. Czynnik reumatoidalny, pANCA oraz aCL w klasie IgM były nieobecne. Według danych z piśmiennictwa fałszywie dodatnie miana aCL w klasie IgM mogą występować w przebiegu pSS u pacjentów z hipergammaglobulinemią [2]. Istnieje hipoteza, że obecność tych przeciwciał jest związana z poliklonalną aktywacją limfocytów B w przebiegu pSS [9]. Lambert i wsp. [10] w swoich badaniach wykazali związek obecności aCL z hipergammaglobulinemią u pacjentów z pSS. Zwrócili uwagę, że częstość epizodów zatorowo-zakrzepowych jest wyższa w grupie chorych na pSS z obecnością aCL bez hipergammaglobulinemii. Stwierdzili także częstsze występowanie incydentów zatorowo-zakrzepowych w grupie chorych na pSS z obecnością krążącego LA czy przeciwciał przeciwko β_2 glikoproteinie-I. Nie wykazali związku obecności tych przeciwciał z hipergammaglobulinemią [10]. U opisywanego chorego można stwierdzić związek z wyżej opisaną hipotezą, gdyż w badaniach immunologicznych stwierdzono u niego obecność aCL w klasie IgG, krążący LA, nie stwierdzono natomiast hipergammaglobulinemii.

Podsumowując, obecność aPL, tak jak i obecność innych przeciwciał w przebiegu pSS jest zjawiskiem dość częstym, natomiast pełnoobjawowy APS występuje w przebiegu pSS dość rzadko, a jego częstość to 1 na 10 przypadków w grupie z obecnością aPL. Pacjenci z takim obrazem klinicznym wymagają szczególnej diagnostyki i obserwacji w związku z ryzykiem rozwoju chłoniaka.

7. Perez-Vazquez ME, Villa AR, Drenkard C, et al. Influence of disease duration, continued follow up and further antiphospholipid testing on the frequency and classification category of antiphospholipid syndrome in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1993; 20: 437-442.
8. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, et al. Prevalence of Sjögren's Syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis.* 1997; 56: 251-255.
9. Halse ATP, Wahren-Herlenius M, Haga H, et al. Increased frequency of cells secreting interleukin-6 and interleukin-10 in peripheral blood of patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol.* 1999; 49: 533-538.
10. Lambert M, Launay D, Fauchais AL, et al. Anticardiolipin antibodies IgG associated to an hypergammaglobulinemia are not thrombotic markers: about 294 patients. *J Autoimmun.* 2000; 15: A55.

PIŚMIENNICTWO

1. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 554-558.
2. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Font J. The overlap of Sjögren's Syndrome with other systemic autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2006; 28: 246-255.
3. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 295-306.
4. Fauchais A, Lambert M, Launay D, et al. Antiphospholipid antibodies in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in series of 74 patients. *Lupus.* 2004; 13: 245-248.
5. Ramos-Casals M, Nardi N, Brito-Zeron P, et al. Atypical autoantibodies in patients with primary Sjögren Syndrome: Clinical characteristics and follow-up of 82 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2006; 35: 312-321.
6. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, et al. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 77-82.