

Sistemska bolezen vezivnega tkiva – diagnostični izziv

Connective tissue disease – a diagnostic challenge

Helena Skačej
Iztok Holc¹
Artur Pahor¹

Povzetek

Osnovo pričujočega sestavka predstavlja opis obravnave bolnice, ki je zadnje leto opazala občasno otekanje in bolečine v zapestjih ter malih sklepih obeh rok. Pred nekaj meseci je prebolevala pljučnico s plevralnim izlivom. Ob tem se je pojavil tudi perikardialni izliv. Ugotovljene so bile še spremembe v imunoloških izvidih. Bolnica je tožila tudi zaradi utrujenosti ter alergije na sonce. Predvidevali smo, da se je razvil sistemska lupus eritematozus. Pozneje je omenjala še občutke suhih ust in oči. Zato smo pomislili na sekundarni Sjögrenov sindrom. Obe predpostavki smo dokazovali tako, da smo primerjali teoretična dejstva in klinične podatke. Na ta način smo predstavili glavne lastnosti, obravnavo in zdravljenje obeh bolezní.

Abstract

The present paper deals with the diagnosis and treatment of a female patient who during the last year was observing intermittent swelling and pain located in wrists and joints of both hands. Few months ago she suffered from pneumonia, accompanied by pleural effusion. At the same time, there appeared pericardial effusion. Some disorders in immunologic results were detected as well. The patient also complained about fatigue and sun allergy. We supposed that systemic lupus erythematosus has developed. Later, the patient mentioned the lack of tears and saliva. Therefore, the additional hypothetical diagnosis was secondary Sjögren's syndrome. We compared the theory with the data from our case report. In this manner, we proved our hypotheses and presented the main characteristics, management and treatment of both diseases.

Helena Skačej, dr. med.
asist. Iztok Holc, dr. med., spec. internist
prim. dr. Artur Pahor, dr. med., spec.
internist

¹Univerzitetni klinični center Maribor
Klinika za interno medicino
Oddelek za revmatologijo
Ljubljanska 5
2000 Maribor

Ključne besede

sistemska lupus eritematozus, Sjögrenov sindrom

Key words

systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome

Izhodišče

35 – letna bolnica je bila doslej zdrava. Zadnje leto je opažala občasno otekanje in bolečino v zapestjih ter metakarpofalangealnih (MKF) in proksimalnih interfalangealnih (PIF) sklepih obeh rok. Zaradi tega je imela opravljeno rentgensko slikanje, ki ni pokazalo sprememb. Naročena je bila pri revmatologu za ambulantni pregled.

Novembra 2006 je bila sprejeta na Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja, kjer so ugotavljali etiološko nepojasnjeno plevropnevmonijo levega spodnjega pljučnega režnja ter manjši levostranski plevralni izliv. Ob antimikrobnem in analgetičnem zdravljenju se je bolnično stanje zadovoljivo izboljšalo.

Po odpustu so bolnico čez en teden napotili na kontrolni pregled v Protituberkulozni dispanzer. Tam so ugotavljali več plevralnega izliva kot ob odpustu ter bolnico usmerili na Oddelek za pljučne bolezni, kjer so jo sprejeli. Klinično in rentgensko so potrdili levostransko pljučnico in obojestranski plevralni izliv. Opravili so plevralno punkcijo ter bolnico zdravili z antimikrobnimi zdravili in analgetiki. Klinično in rentgensko se je njeno stanje izboljševalo. Na UZ srca so opazili tudi hemodinamsko nepomemben perikardialni izliv.

Pomembnejše klinične podatke in nekatere bolezni, ki bi lahko imele opisan potek, shematsko prikazujemo na Sliki 1.

Tekom hospitalizacije so na Oddelku za pljučne bolezni opravili še imunološke preiskave krvi, v katerih so izstopala pozitivna protitelesa proti jedrnim antigenom (ANA) (homogeni tip v titru 1: 640, grudasti tip v titru 1:2560), proti dvojnovičajni deoksiribonukleinski kislini (DNK) (antiDNA) (v titru 1:320), proti Sjögren sindrom antigenu A (SS-A) in B (SS-B) ter proti citoplazemskim antigenom nevtrofilnih granulocitov (ANCA). Bolnico je pregledal konziliarni revmatolog. Njegovo razmišljanje predstavlja Slika 2.

Za nadaljnjo diagnostiko in zdravljenje je predlagal premestitev na Oddelek za revmatologijo.

V nadaljevanju bomo izhodiščne podatke primerjali s teoretičnimi dejstvi in na osnovi tega delovno hipotezo potrdili ali ovrgli.

Kaj je sistemski lupus eritematosus?

Sistemski lupus eritematosus (SLE) je kronična sistemska avtoimunska bolezen, pri kateri avtoprotitelesa in imunski kompleksi poškodujejo različne organe (1, 2). Sodi med sistemske bolezni vezivnega tkiva. Ime bolezni je zgrajeno iz naslednjih besed: sistemski - pomeni, da prizadene celo telo, lupus (v latinščini »volk«) - se nanaša na značilen metuljast izpuščaj po koži obraza, ki spominja na bele lise na obrazu volka, eritematosus (v grščini »rdeč«) - označuje rdečo barvo kožnega izpuščaja (3).

Kako pogost je SLE in kdo oboleva?

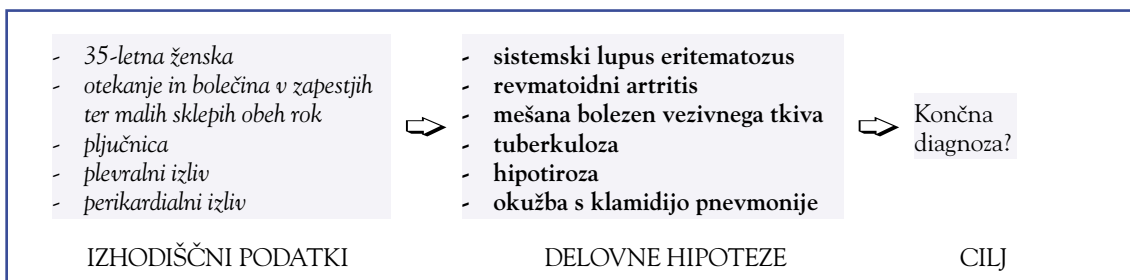
SLE je redka bolezen, obenem pa je med sistemskimi boleznimi vezivnega tkiva najpogostejša. Na pojavnost SLE vplivajo zemljepisne in rasne razlike. V celotni populaciji znaša okoli 0,1 % (1). Najpogosteje obolevajo ljudje črne rase, ki živijo v mestnem okolju. Med bolniki je 9x več žensk kot moških, zlasti tistih v rodnem obdobju (med 15. in 49. letom) (1, 2, 4, 5, 6).

Bolnica, pri kateri je bil postavljen sum na SLE, je bila ženskega spola in primerne starosti (35 let).

Zakaj nastane SLE?

Vzrok in patogeneza SLE še nista dokončno pojasnjena. Osrednje dogajanje je **imunsko neravnovesje** ter izguba tolerance proti lastnim antigenom. Pojavijo se številna avtoprotitelesa ter imunski kompleksi (6). K nastanku in poslabšanju bolezni prispevajo naslednji dejavniki:

- **genetska dovzetnost** (6, 7),
- **hormonski faktorji** (predvsem estrogeni (2, 8)),
- **imunske nenormalnosti** (primarne ali sekundarne (9)),
- **zunanji vplivi** (npr. ultravijolična svetloba, zdravila, okužbe) (1, 6, 9).



Slika 1. Predstavitev izhodiščnih podatkov, delovnih hipotez in cilja tega sestavka.

Družinska anamneza bolnice je bila negativna glede avtoimunskih in revmatskih bolezni. Kljub temu je pri njej najverjetneje obstajala genetska dovzetnost za avtoimunsko bolezen (genetski dejavnik). Ob tem je bila tudi ženskega spola (hormonski dejavnik). K nastanku bolezni je verjetno prispeval še zunanji dejavnik, ki je ostal neznan (to bi lahko bila npr. psihična ali fizična stresna stanja, okužbe).

Kakšna je klinična slika SLE?

SLE lahko prizadene vsa tkiva in organe, zato je klinična slika izjemno pestra (1). Pri blagi obliki spremembe nastanejo le na koži in sklepih, pri hudi obliki pa so prizadeti številni organi. Klinično sliko SLE lahko sestavljajo:

Splošni simptomi in znaki so na začetku ali ob zagonu bolezni skoraj vedno prisotni kot povišana telesna temperatura, slabost, izguba telesne teže, utrujenost (1, 2, 8, 10).

Kožne in sluznične spremembe so pogosto pridružene splošnim znakom (1, 8). Kožne spremembe so raznovrstne, za večino pa velja, da nastanejo ali se poslabšajo po izpostavljenosti ultravijolični svetlobi, saj ta vzpodbuja apoptozo epidermalnih keratinocitov (fotosenzibilnost) (1, 4). Za bolezen sta značilna makulopapulozen in diskoidni izpuščaj. Prvi se pogosto pojavi na licih in korenu nosu ter ne prizadene nazolabialnih gub (metuljast izpuščaj). Difuzen izpuščaj se pojavlja tudi na drugih delih telesa (1, 2). Diskoidne spremembe so rožnatordeči infiltrati, ki so v sredini pokriti z luskami in se zlivajo. Lahko se pojavljajo tudi razjede sluznic, ki so pogostejše med aktivnejšo boleznijo (2).

Prizadetost SKLEPOV se kaže kot artralgije ali artritis. Najznačilnejši je simetrični poliartritis malih sklepov prstov rok, zapestij in kolen. Artritis praviloma ni eroziven, ne deformirajoč (1). Sklepi so boleči, a pogosto

klinično brez posebnosti. Okvara MIŠIČ se običajno izrazi v obliki mialgij (8).

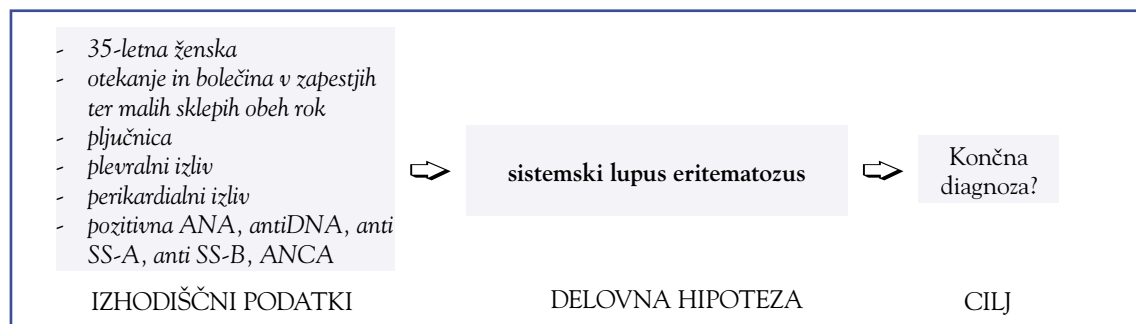
Ledvice so najpogosteje prizadet notranji organ pri SLE (11). Tovrstna okvara sodi med resnejše znake bolezni. Polovica bolnikov ima v času postavitve diagnoze patološki izvid urina ali že znake motenega delovanja ledvic (proteinurija) (1); izvidi biopsij pa kažejo prizadetost ledvic pri skoraj vseh obolelih. Ledvice so najpogosteje okvarjene v obliki glomerulonefritisa (GN), pri katerem pride do prizadetosti ledvičnih telesc z imunskimi kompleksi. Svetovna zdravstvena organizacija je izdelala merila za klasifikacijo GN, ki temelji na histološki opredelitvi bolezenskih sprememb v ledvičnem telescu. Tako se lupusni GN delijo na šest razredov: normalni glomeruli (tip I), mezangijski proliferacijski GN (tip II), fokalni in segmentni proliferacijski GN (tip III), difuzni proliferacijski GN (tip IV), membranski GN (tip V) in sklerozirajoči GN (tip VI) (2). Natančnejši opis omenjenih tipov GN presega okvir tega članka.

Prizadetost seroznih mren se najpogosteje pokaže z vnetjem pljučne mreže in osrčnika ter posledičnima plevralnim ter perikardialnim izlivom (1).

Spremembe na pljučih se lahko izrazijo kot pnevmonitis, intersticijska pljučna bolezen, pljučna hipertenzija, alveolarna krvavitev (1, 10). Diagnoza lupusnega pnevmonitisa se lahko postavi šele po izključitvi okužbe (2).

Na srcu je poleg vnetja osrčnika (perikarditisa) lahko prisotna še prizadetost endokarda (endokarditis), miokarda (miokarditis), koronarnega žilja in zaklopk (2, 8).

Okvara perifernega in osrednjega živčevja je eden izmed hujših zapletov. Lahko se izrazi kot multipli mononevritis in nevritis vidnega živca, glavobol, spremembe značaja in razpoloženja, epilepsija ter motnje spomina in koncentracije (1, 2, 11).



Slika 2. Predstavitev izhodiščnih podatkov, delovne hipoteze in cilja tega sestavka (ANA - protitelesa proti jedrnim antigenom, antiDNA - protitelesa proti dvojnovijačni DNK, anti SS-A - protitelesa proti Sjögren sindrom antigenu A, anti SS-B - protitelesa proti Sjögren sindrom antigenu B, ANCA - protitelesa proti citoplazemskim antigenom nevtrofilnih granulocitov).

SLE se lahko dotakne tudi oči. Vaskulitis mrežničnih žil lahko povzroči infarkte in krvavitve. Možen je pojav episkleritisa in konjunktivitisa (8).

Prebavila so prizadeta v obliki povečanih jeter ali vranice, vnetja trebušne mrene oziroma slinavke ali vaskulitisa trebušnih žil (1, 2).

Ob sprejemu bolnice na Oddelek za revmatologijo smo vzeli natančnejšo anamnezo. Izvedeli smo, da je imela zadnje leto občasno (približno dvakrat na teden) tope bolečine v obeh zapestjih, MKF in PIF sklepih. Bolečina se je pojavila zjutraj. Čez dan se je omilila in se pojačala proti večeru. Pojavljala se je včasih v enem, včasih v drugem izmed omenjenih sklepov. Trajala je nekaj ur in bila tako močna, da v rokah ni mogla držati predmeta. Analgetiki (paracetamol) in obkladki bolečine niso omilili. Nad omenjenimi sklepi je občasno opažala tudi oteklino.

Metuljast izpuščaj na obrazu, razjede sluznic, bolečine v trebuhu, mišicah ali morebitne težave s strani živčevja in oči je zanikala.

Odvajanje vode in blata je bilo brez posebnosti. Apetit je imela dober, spremembe teže ni opažala. Zadnje pol leta je bila bolj utrujena. Navajala je alergijo na sonce, saj se ji je na soncu izpostavljeni koži pojavljala izrazit srbeč izpuščaj. Dvakrat je rodila, spontane splave je zanikala. Doma ni redno jemala nobenih zdravil.

V internističnem statusu nismo našli odstopanj od normale.

Izhodiščne podatke smo še dopolnili ter jih prikazujemo na Sliki 3.

Kako se postavi diagnoza SLE?

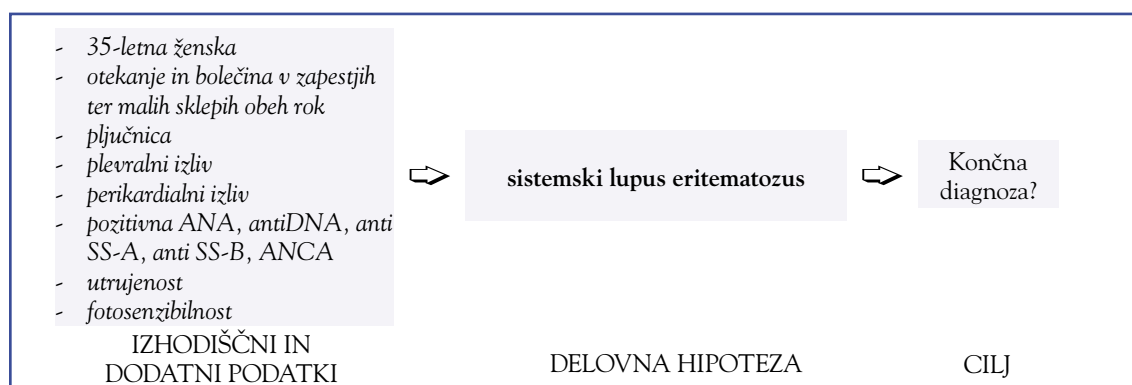
K postavitvi diagnoze SLE prispevajo:

1. **Klinična slika**
2. **Laboratorijske preiskave:** krvna slika lahko pokaže anemijo, levkopenijo, limfopenijo in trombocitopenijo. Sedimentacija (SR) je skoraj vedno pospešena, C-reaktivni protein (CRP) pa je običajno normalen. Visok CRP lahko loči bakterijsko okužbo od aktivnega SLE. Vrednost CRP je lahko povišana tudi v primeru lupusnega serozitisa. Pri ledvični prizadetosti je urinski izvid patološki (npr. proteinurija), kar se lahko potrdi z biuretom.

V laboratorijskih izvidih bolnice smo ugotavljali povišana CRP in SR brez levkocitoze, blago normocitno anemijo ter normalne vrednosti krvnega sladkorja, hepatograma, dušičnih retentov, elektrolitov, izvida urina in biureta.

Imunoserološki kazalci pri SLE so:

- **Protitelesa proti jedrnim antigenom (ANA)** (12) so visoko občutljiva ter predstavljajo enega izmed diagnostičnih kriterijev za SLE. Pri bolnikih z vnetno revmatično boleznijo titri ANA narastejo vsaj na 1:160 (13, 14) in se v poteku bolezni običajno ne spreminjajo.
- **Protitelesa proti dvojnovičajni DNK (antiDNA)** so specifična za SLE, vendar prisotna le v polovici primerov, predvsem pri tistih s hujšo sistemsko prizadetostjo (8). Predstavljajo prav tako enega od kriterijev za diagnozo SLE. Količina teh protiteles se spreminja z aktivnostjo bolezni in so zato primerna za spremljanje poteka bolezni (2, 15).
- **Protitelesa proti antigenom Smith (Sm), ribonukleoprotein (RNP), Sjögren sindrom antigenu**



Slika 3. Predstavitev izhodiščnih in dodatnih podatkov, delovne hipoteze in cilja tega sestavka (ANA - protitelesa proti jedrnim antigenom, antiDNA - protitelesa proti dvojnovičajni DNK, anti SS-A - protitelesa proti Sjögren sindrom antigenu A, anti SS-B - protitelesa proti Sjögren sindrom antigenu B, ANCA - protitelesa proti citoplazemskim antigenom nevtrofilnih granulocitov).

A (SS-A/Ro) in antigenu B (SS-B/La) spadajo v skupino protiteles proti nekaterim znotrajceličnim antigenom s skupnim imenom »ekstraktibilna protijedrna protitelesa« (ENA). Anti Sm protitelesa so v primeru SLE specifična ter so pomemben diagnostični kazalec. Protitelesa proti RNP so v nižjih titrih prisotna pri številnih revmatskih boleznih (15). Anti SS-A protitelesa so povezana s fotosenzitivnostjo in Sjögrenovim sindromom. Pri slednjem so prisotna tudi protitelesa proti SS-B (14, 16).

- **Antikardiolipinska protitelesa** (IgG ali IgM) in lupusni antikoagulant sodijo v skupino antifosfolipidnih protiteles. Ta so povezana z povečanim tveganjem za tromboze in spontane splave (16).
- Prisotna so lahko **antimitohondrijska protitelesa (AMA)**, **revmatoidni faktor (RF)** in **protitelesa proti citoplazemskim antigenom nevtrofilnih granulocitov vseh vrst (ANCA)**. Slednja pri SLE niso klinično pomembna (17).
- **Serološki test za sifilis** je lahko lažno pozitiven.
- Skupna hemolitična aktivnost **komplementa** je običajno zmanjšana, zlasti pri aktivni bolezni. Pogosto sta zmanjšani tudi koncentraciji sestavin komplementa C3 in C4. Povišana je koncentracija imunoglobulinov (1, 8).

Pri bolnici smo ponovili imunoserološke preiskave krvi in dobili naslednje izvide: pozitivna ANA (homogeni tip v titru 1:640, grudasti tip v titru 1:2560), po-

zitivna antiDNA (v titru 1:160), pozitivna protitelesa proti SS-A in SS-B, negativna protitelesa proti Sm in RNP, povišana antikardiolipinska protitelesa IgG, negativna IgM, pozitiven lupusni antikoagulant, negativen revmatoidni faktor, pozitivna ANCA, koncentracija komplementa C3 v mejah normale, C4 minimalno znižana.

3. Biopsija prizadetih tkiv in patohistološke preiskave: v zgodnji fazi bolezni je **biopsija kože** pomembno diagnostično pomagalo. Pogosto je indicirana tudi **ledvična biopsija**, katere izvid je pomemben za prognozo in terapevtske odločitve (2).

Glede na normalen izvid urina in biureta ter ob odsotnost kožnih sprememb se za biopsijo ledvic in kože pri bolnici nismo odločili.

4. Druge preiskave: pri bolnici smo opravili rentgensko slikanje pljuč in srca, ki je pokazalo manjši obojestranski plevralni izliv. Naredili smo tudi kontrolni UZ srca, na katerem je bil viden minimalni nepomembni perikardialni izliv. Na elektrokardiogramu ni bilo patoloških sprememb.

Pri postavitvi diagnoze SLE je potrebno upoštevati klinično-laboratorijska merila Ameriškega revmatološkega združenja iz leta 1997, ki so prikazana v Preglednici 1. Za postavitev diagnoze s 96 % občutljivostjo in specifičnostjo morajo biti prisotna vsaj štiri merila (2, 14).

1. Izpuščaj na licih	stalen eritem na ravni kože ali nad njo, ki ne prizadene nazolabialnih gub
2. Diskoidni izpuščaj	eritematozne papule ali lise z adherentnimi keratotičnimi luskami in folikularnimi čepki
3. Fotosenzibilnost	kožni izpuščaj kot odziv na sončno svetlobo v anamnezi ali med pregledom
4. Razjede sluznic	neboleče razjede sluznic ust, nosu in žrela med pregledom
5. Artritis	neerozivni artritis dveh ali več perifernih sklepov, opredeljen z občutljivostjo, oteklino in izlivom
6. Serozitis	plevritis ali perikarditis
7. Prizadetost ledvic	stalna proteinurija nad 0,5 g dnevno ali semikvantitativno nad 3 + ali eritrocitni, hemoglobinski, granularni, tubulni ali mešani cilindri
8. Prizadetost živčevja	konvulzije ob odsotnosti zdravil ali presnovnih motenj, ki bi lahko povzročale te znake, psihoza ob enakih izključitvah
9. Hematološke spremembe	hemolitična anemija z retikulocitozo ali levkopenija manj kot $4,0 \times 10^9/l$ vsaj dvakrat zaznana ali limfopenija manj kot $1,5 \times 10^9/l$ vsaj dvakrat zaznana ali trombocitopenija manj kot $100 \times 10^9/l$ ob odsotnosti zdravil, ki jo lahko povzročajo
10. Imunološke spremembe	pozitivna antifosfolipidna protitelesa ali povečana količina protiteles proti DNK ali protitelesa proti antigenu Sm, vsaj 6 mesecev lažno pozitiven test za sifilis
11. Protijedrna protitelesa	povečan titer protijedrnih protiteles ob odsotnosti zdravil, ki lahko povzročajo sindrom, podoben lupusu

Preglednica 1: Diagnostična merila za sistemski lupus eritematosus (18). Za postavitev diagnoze je potrebna prisotnost štirih meril (2).

Bolnica je izpolnjevala sledeče kriterije za diagnozo SLE:

1. fotosenzibilnost,
2. prizadetost sklepov (artritis),
3. plevralni in perikardialni izliv (poliserozitis),
4. imunološke spremembe (pozitivna antikardiolipinska protitelesa in antiDNA),
5. protijedrna protitelesa.

Katere bolezni so podobne SLE?

Glede na raznoliko klinično sliko SLE je tudi **diferencialna diagnoza zelo široka**. SLE je lahko podoben različnim internističnim, kožnim, mišičnim, nevrološkim, očesnim, infekcijskim in drugim boleznim (2).

Nekatere bolezni, ki bi na podlagi prvih izhodiščnih podatkov lahko diferencialno-diagnostično prišle v poštev pri naši bolnici, smo predstavili na Sliki 1:

Revmatoidni artritis (RA): Za diagnozo te bolezni morajo biti izpolnjena vsaj štiri merila, ki jih podajajo priporočila Ameriškega revmatološkega združenja (2); bolnica je imela artritis treh skupin sklepov oziroma simetrični artritis sklepov na rokah, kar izpolnjuje le tri izmed zahtevanih meril. Jutranje okorelosti, revmatičnih vozličev, povišanega revmatoidnega faktorja in rentgensko ugotovljenih značilnih sprememb za RA na skeletu rok in zapestij ni bilo. Visokih titrov ANA, predvsem pa protiteles proti dvojnovijačni DNK pri RA običajno ni prisotnih (8).

Mešana bolezen vezivnega tkiva: Za postavitve diagnoze te bolezni je potrebno izpolniti vsaj štiri glavna merila, ki so jih sestavili Porter in sodelavci. Izmed njih mora biti obvezno prisotno serološko merilo (protitelesa proti RNP) (2). Slednje je bilo pri bolnici negativno. Prav tako ni izpolnjevala drugih glavnih meril: ni imela miozitisa, prizadetosti pljuč (v obliki zmanjšane difuzijske kapacitete za ogljikov oksid, pljučne hiperten-

zije ali proliferativnih sprememb žil), Raynaudovega fenomena ali zmanjšane peristaltike požiralnika, difuzno oteklih rok ali sklerodaktilije. Pri njej so bila prisotna le tri pomožna merila (plevritis, perikarditis, artritis). Pri mešani bolezni vezivnega tkiva je titer ANA skoraj vedno visok, praviloma pa ni protiteles proti DNK in proti antigenu Sm (2).

Tuberkuloza: Pri bolnici so bili opravljeni tuberkulinski test, mikroskopski pregled kužnine in kultura na mikobakterijo tuberkuloze, ki so bili negativni.

Hipotiroza: Določili smo vrednost tiroideo stimulirajočega hormona, ki je bila v mejah normale.

Okužba s klamidijo pnevmonije: Pri bolnici smo opravili serološko preiskavo na klamidijo pnevmonije, ki ni pokazala sveže okužbe.

Kakšno je zdravljenje bolnika s SLE?

Zdravljenje je odvisno od klinične slike in stopnje ogroženosti bolnika. Najpomembnejše je tesno sodelovanje med bolnikom in zdravnikom (2).

Zdravila

Večina zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje SLE, zavra vnetje ali imunski odgovor ter zmanjšuje bolečino (4). Manjše kožne spremembe se lahko zdravijo s **kortikosteroidnimi mazili**. Pri pojavu splošnih znakov, artralgi in artritsov in blagih vnetjih seroznih open, je potrebno jemanje **nesteroidnih antirevmatikov**. Dodatno, zlasti ob pridruženih kožnih simptomatikah, artritisu in zapletih, povezanih z antifosfolipidnim sindromom, se uporabljajo **antimalariki**. Pri poliserozitisih in pri prizadetosti notranjih organov so indicirani **sistemski kortikosteroidi**. Večinoma se predpisuje metilprednizolon. Kadar takšno zdravljenje ni učinkovito, so indicirana **imunosupresivna zdravila** (1, 2, 8). Predvsem pri artritisu se lahko imunosupresivu dodajo biološka zdra-



Slika 4. Predstavitev izhodiščnih podatkov, delovne hipoteze in cilja (ANA - protitelesa proti jedrnim antigenom, anti SS-A - protitelesa proti Sjögren sindrom antigenu A, anti SS-B - protitelesa proti Sjögren sindrom antigenu B).

vila (npr. etanercept). Slednja za bolnike s SLE še niso registrirana.

Glede na prisotnost poliserozitisa smo pri bolnici uvedli peroralno zdravljenje z metilprednizolonom 48 mg/dan (teža bolnice je bila 55 kg). Ob začetku tega zdravljenja smo bolnico predstavili endokrinologu za določitev kostne mase, ki je bila primerna. Za preprečevanje osteoporoze, ki bi lahko nastala zaradi dolgotrajnega zdravljenja s kortikosteroidi, smo dodali kalcijev karbonat 1g/dan in alfacalcidol 1 mcg/dan, v izogib morebitni peptični razjedi pa esomeprazol 40 mg/dan. Nadaljevali smo tudi z zdravljenjem pljučnice, ki je bilo vpeljano že na Pljučnem oddelku (ceftriakson intravenosko), ob tem pa je po potrebi prejela še protibolečinsko zdravljenje (tramadol v kombinaciji s paracetamolom).

Poučevanje

Bolnico smo seznanili z naravo bolezni in nujnostjo rednih kontrolnih pregledov po odpustu. Povedali smo ji, da so ti pomembni za ugotavljanje morebitne prizadetosti novega organskega sistema in za spremljanje odgovora ter stranskih učinkov zdravljenja. Svetovali smo ji, naj se izogiba psiho-fizičnim naporom, sončni svetlobi, estrogenskim preparatom ter okoliščinam, kjer je velika verjetnost okužb (11, 19, 20).

Kakšna sta potek in prognoza pri SLE?

SLE je **kronična** bolezen, ki z občasnimi zagoni in umiritvami traja celo življenje (1, 3). Predstavlja resno, potencialno življenjsko ogrožujoče stanje, ki zahteva skrbno sledenje (7). Pri polovici bolnikov poteka bolezen dokaj blago, vendar lahko vsaka njena oblika preide v hujšo poliorgansko sliko. Pri SLE se pojavljajo tudi akutna urgentna stanja, npr. sistemski vaskulitis, globoka trombocitopenija ali hitro napredujoč glomerulonefritis.

V večini primerov se stopnja bolezni izoblikuje v prvih desetih letih. Prognoza SLE je **zelo raznolika** in je odvisna od oblike bolezni (11). Tako je preživetje bolnikov z izolirano kožno ali mišičnoskeletno prizadetostjo boljše kot pri bolnikih z okvaro ledvic ali osrednjega živčevja (11, 21). Bolniki umirajo zaradi aktivne bolezni (20) ali škodljivih stranskih učinkov zdravil (npr. okužbe). 10-letno preživetje je 70-85 % (22). SLE zmanjša kvaliteto življenja prizadetih (20, 21).

Prognozo bolnice je bilo težko napovedati. Glede na njeno klinično sliko in imunološke izvide je bil možen resnejši potek bolezni.

Bolnica je tekom hospitalizacije poleg predstavljene anamneze še omenila, da že dalj časa opaža pomanjkanje slin in težave pri požiranju suhe hrane. V levem očesu je imela občutek draženja. Dan pred sprejemom pa ji pri joku niso pritekale solze.

Naše razmišljanje, ki ga je vzbudila ta anamneza, prikazuje Slika 4.

Pritrdilen odgovor na vsaj enega od naslednjih vprašanj o suhosti oči:

- Ali imate več kot tri mesece vsak dan stalen občutek suhih oči?
- Ali imate ponavljajoč se občutek mivke ali peska v očeh?
- Ali uporabljate umetne solze več kot trikrat dnevno?

Pritrdilen odgovor na vsaj enega od naslednjih vprašanj o suhosti ust:

- Ali imate več kot tri mesece vsak dan stalen občutek suhih ust?
- Ali ste imeli v odrasli dobi stalno ali ponavljajoče se otekle žleze slinavke?
- Ali pogosto pijete, da bi si pomagali pri požiranju suhe hrane?

Pozitiven izvid ene od naslednjih dveh preiskav:

- Schirmerjev test (ovlažitev testnega lističa vsaj 5 mm v 5 minutah)
- Rose-Bengalov test (vsaj 4 po van Bijesterveldovem točkovnem sistemu)

Pozitiven izvid histološkega pregleda male žleze slinavke:

- najmanj en skupek več kot 50 mononuklearnih celic na 4 mm² žleze

Pozitiven izvid vsaj ene od naslednjih preiskav:

- test nestimuliranega pretoka slin (vsaj 1,5 ml v 15 minutah)
- scintigrafija žlez slinavk
- sialografija obušesnih žlez slinavk

Prisotnost protiteles proti antigenoma SS-A in/ali SS-B v serumu bolnika

Preglednica 2: Diagnostična merila za Sjögrenov sindrom (27). Prisotnost štirih meril zadostuje za diagnozo. Med njimi morajo biti izpolnjena bodisi histopatološki ugotovek ali avtoprotitelesa. Diagnoza se lahko postavi tudi ob prisotnosti treh od štirih objektivnih meril (to so zadnja štiri merila) (2).

Kaj je Sjögrenov sindrom, kako pogost je in kdo oboleva?

Sjögrenov sindrom (SjS) je kronična sistemska avtoimunska bolezen, ki prizadene predvsem žleze z zunanjim izločanjem, najpogosteje solzne žleze in žleze slinavke (1, 2, 4, 5, 23). Sodi med sistemske bolezni vezivnega tkiva (2). SjS je lahko primaren (ko poteka samostojno) ali sekundaren (ko je pridružen drugi avtoimunski bolezni, npr. SLE) (2, 5, 23, 24, 25). Glede na prekrivanje SjS z drugimi boleznimi je odločitev, ali je neka klinična slika izključno posledica SjS ali druge prekrivajoče bolezni, včasih težka (25).

Sekundarni SjS se pojavlja pri 10-15 % bolnikov s SLE (2). Ženske zbolijo 9x pogosteje kot moški (2, 5). Običajno so bolnice stare med 40 in 60 let (4).

Bolnica je bila ženskega spola, starosti 35 let ter je obbolela za SLE.

Kako nastane SjS?

Podobno kot pri SLE, tudi patofiziologija SjS še ni pojasnjena. Značilna je limfocitna infiltracija eksokrinih organov in tvorba avtoprotiteles. Med pomembnejše dejavnike za nastanek SjS sodijo:

- **genetsko nagnjenje,**
- **hormonski dejavniki,**
- **motnje v apoptozi žlezni in epitelni celici izvodil** (2, 5, 25),
- **faktor okolja** (npr. okužbe).

Kakšna je klinična slika SjS?

SjS ima širok razpon kliničnih simptomov ali znakov. Glavna in začetna znaka bolezni sta suhost oči in ust. Potek bolezni je zelo raznolik. Lahko je omejen le na žleze z zunanjim izločanjem, pri več kot tretjini bolnikov pa se razvijejo zunajžlezni znaki (1).

Okvara žlez z zunanjim izločanjem

Prizadetost solzne žleze se izrazi kot zmanjšano izločanje solz (**kseroftalmija**), kar vodi v okvaro kornealnega in bulbarnega konjunktivalnega epitelija. Posledica je lahko »keratoconjunctivitis sicca«, ki je glavna manifestacija pri sekundarnem SjS (23). Pojavi se občutek suhih, pekočih, utrujenih oči, tujka v očeh ter preobčutljivost na svetlobo (2). Opazna je razširitev bulbarnih konjunktivalnih žil, perikornealna injekcija in nepravilnost kornealne površine (23).

Prizadetost žlez slinavk ima za posledico pomanjkanje sline (**kserostomija**), kar se izrazi s suhostjo ust in težavami pri požiranju suhe hrane. Bolniki ob tem težko dalj časa govorijo, opažajo spremembe okusa, imajo po-

gostejšo zobno gnilobo, jezik postane suh in razbrazdan (1). Pogosta je tudi ustna kandidiaza (23).

Atrofija žlez se pojavi tudi v sluznici velikih dihalnih poti, koži, nožnici, žrelu in požiralniku (1, 2, 23).

Zunajžlezna prizadetost

Bolniki pogosto tožijo o splošnih simptomih in znakih (utrujenost, subfebrilnost, mialgije). Najpogostejši zunajžlezni pojav bolezni so **artralgije, neerozivni poliartritis** ali **oba hkrati** (2). Prizadeti so lahko koža (ne/tipljiva purpura), žile (Raynaudov fenomen), pljuča (difuzna intersticijska bolezen, ponavljajoči bronhitis, pnevmonitis), prebavila (povišana vrednost amilaze, jetrnih encimov), ledvica (intersticijski nefritis), živčevje (simetrična periferna senzomotorna nevropatija). Pogostejša so tudi druga avtoimuna obolenja, kot so bolezni ščitnice, miastenija gravis ali avtoimuni hepatitis (1, 2, 8, 23, 25).

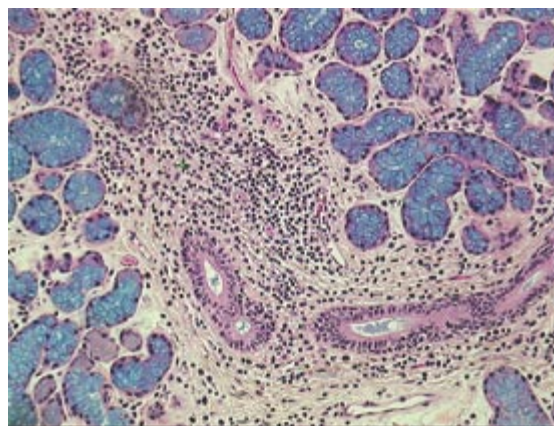
Kako se postavi diagnoza SjS?

K diagnozi SjS prispevajo:

1. **Klinična slika**
2. **Laboratorijske preiskave:** SR je pospešena, CRP je pri sekundarni obliki lahko zvišan (23). V krvni sliki sta lahko prisotni levkopenija in trombocitopenija.

V serumu bolnikov se pogosto pojavijo tudi avtoprotitelesa, npr.:

- **protitelesa proti SjS antigenu A (SS-A) in SjS antigenu B (SS-B)** (1, 2, 12),
- **revmatoidni faktor,**
- **ANA.**



Slika 5. Histološki videz male žleze slinavke bolnice. Videti je prežetje z mononuklearnimi celicami.

Zahvala: za histopatološki izvid in posredovanje mikroskopske slike preparata se iskreno zahvaljujemo asist. dr. Aleksandru Rotterju, dr. stom., spec. patologu.

Kot smo že omenili, so bila v imunoseroloških preiskavah krvi bolnice pozitivna ANA ter protitelesa proti SS-A in SS-B, revmatoidni faktor je bil negativen.

3. Okulistični pregled: diagnoza suhega očesa se postavi na osnovi klinične slike in različnih testov (npr. Schirmerjev test, Rose-Bengalov test (8)).

Okulist je na podlagi anamneze, pregleda in testov ugotovil, da bolnica izpolnjuje kriterije za suho oko ter postavil diagnozo »Keratoconjunctivitis sicca« obih oči, ki je levo bolj izražen kot desno.

4. Scintigrafija slinavk: pri tej tehniki se spremlja prevzem in izločanje radionuklida, ki je merilo pretoka slin. S tem se prikaže delovanje slinavk (2, 25, 26).

Pri bolnici je scintigrafija slinavk pokazala popolno afunkcijo slinavk.

5. Test nestimuliranega pretoka slin (sialometrija): je meritev hitrosti tvorbe slin (24). Preiskovanec zbira vso slino v zbiralnik. Po 15 minutah se izmeri volumen slin (24).

6. Sialografija slinavk: pri tej preiskavi se v slinavke vbrizga radioopačna snov. Omogoča dober prikaz izvodil ter izključitev morebitnih obstrukcij in striktur (24, 25). Sialografija slabše prikaže delovanje žleze kot scintigrafija slinavk (26).

7. Biopsija malih žlez slinavk in histološki pregled: predstavlja zlati standard za diagnozo SjS (5, 23). Histološke spremembe npr. malih žlez slinavk v spodnji ustnici dobro odsevajo spremembe v velikih žlezah. Pri histološkem pregledu so v žlezah prisotni fokalni skupki limfocitov (2, 24).

Pri bolnici je bila opravljena biopsija žlez slinavk spodnje ustnice. Histološki izvid je govoril v prid fokal-

nega diseminiranega sialoadenitisa z vsaj osmimi agregati mononuklearnih celic, v katerih je njihovo število presegalo 50 (Slika 5).

8. Druge preiskave: v diagnostičnem postopku se lahko uporabljajo tudi ultrazvok, magnetna resonanca in rentgensko slikanje prsnega koša.

Za postavitev diagnoze obstajajo Evropsko-ameriška merila. Zadnja merila so bila sprejeta leta 2002 in so prikazana v Preglednici 2. Kriteriji zajemajo tako simptome kot znake (24). Prisotnost štirih od šestih meril zadostuje za diagnozo SjS.

Bolnica je izpolnjevala sledeče kriterije za diagnozo SjS:

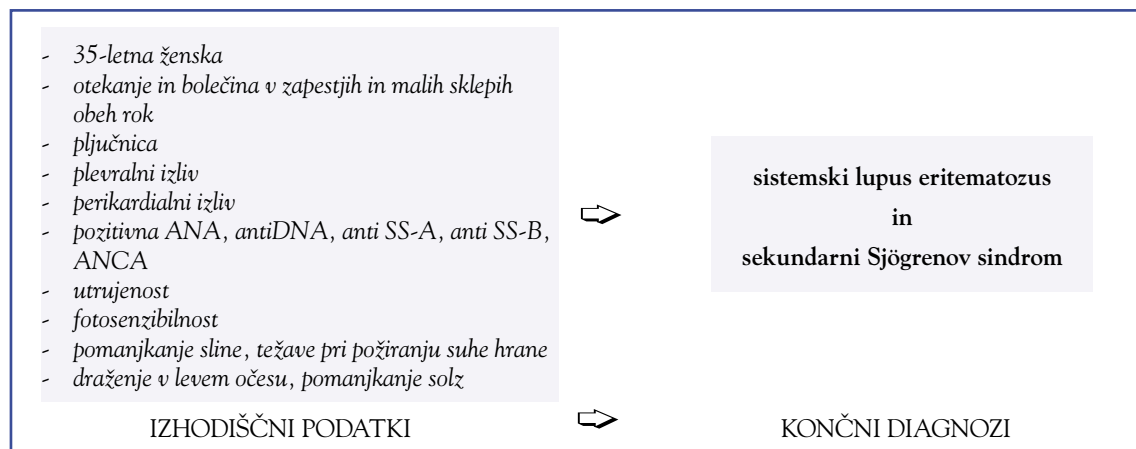
1. dalj časa vsak dan občutek suhih ust,
2. pozitiven Schirmerjev test,
3. pozitiven izvid histološkega pregleda male žleze slinavke,
4. patološko scintigrafijo žlez slinavk,
5. protitelesa proti SS-A in SS-B.

Kakšno je zdravljenje bolnika s SjS?

Zdravila

Zdravljenje je predvsem podporno in simptomatično, saj trenutno specifična zdravila za SjS še niso poznana (1, 2, 4, 5).

Suhost oči se blaži z umetnimi solzami. Slednje so pomembne pri preprečevanju okvar roženice in veznice (23). Za vzpodbujanje izločanja slin lahko bolnik npr. večkrat dnevno po požirkih pije razredčen limonin sok brez sladkorja. Uporablja lahko tudi pripravke umetne slin (1, 4). Suhost ust lahko bolniki blažijo s pogostejšim pitjem manjših količin tekočine. Za preprečevanje



Slika 6. Predstavitev pomembnejših podatkov in končni diagnozi (ANA - protitelesa proti jedrnim antigenom, antiDNA - protitelesa proti dvojnovičajni DNK, anti SS-A - protitelesa proti Sjögren sindrom antigenu A, anti SS-B - protitelesa proti Sjögren sindrom antigenu B, ANCA - protitelesa proti citoplazemskim antigenom nevtrofilnih granulocitov).

zobne gnilobe je nujno vzdrževanje dobre ustne higiene in izogibanje sladki hrani. Sekretagogi (npr. pilokarpin) so visoko afinitetni agonisti muskarinskih receptorjev M3, ki spodbujajo delovanje eksokrinih žlez. Tvorba sline in solz se z njihovo uporabo lahko zelo popravi.

Zdravljenje zunajžleznih simptomov SjS je podobno kot pri SLE (23). Glede na klinično sliko in prizadetost organov se uporabljajo **nesteroidni antirevmatiki, antimalariki, kortikosteroidi** ter **imunosupresivna zdravila**. Gensko zdravljenje bi lahko v prihodnosti predstavljalo eno izmed oblik zdravljenja (4).

Bolnici smo po navodilu okulista predpisali umetne solze 4-5x dnevno v levo, po potrebi tudi v desno oko.

Poučevanje

Bolnik mora biti seznanjen z boleznijo ter nujnostjo občasnih kontrolnih pregledov pri specialistu, predvsem zaradi možnosti prehoda v limfom (1).

Zaključek

Na Sliki 6 povzemamo pregled dobljenih podatkov in končni diagnozi.

Pri bolnici smo potrdili SLE z znaki poliserozitisa in sekundarni SjS, kar je bilo v skladu z našimi predpostavkami. Terapija ob odpustu je zajemala enaka zdravila kot na oddelku (metilprednizolon 48 mg/dan ob postopnem nižanju odmerka, kalcijev karbonat 1 g/dan, alfacalcidol 1 mcg/dan, esomeprazol 40 mg/dan, tramadol v kombinaciji s paracetamolom 3x1 tableto/dan po potrebi ter umetne solze 4-5x/dan v levo, po potrebi tudi v desno oko). Na kontrolo v revmatološko ambulantno je bolnica prišla tri tedne po odpustu. Takrat je navajala dobro počutje in zanikala večje težave. K preostali terapiji smo dodali še umetno slino. Postopoma smo načrtovali uvedbo zdravil za povečanje izločanja sline (pilokarpin).

Na kontrolo smo jo naročili ponovno čez tri tedne.

Literatura

1. Praprotnik S. Sistemske vezivnotkivne bolezni in idiopatični vaskulitisi. V: Kos-Golja M. *Revmatološki priročnik*. Ljubljana: Lek, 2003: 140-53.
2. Tomšič M. Revmatične bolezni. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna Medicina*. Ljubljana: Littera Picta, 2005: 1315-442.
3. Sistemski lupus eritematosus. Dosegljivo na spletnem naslovu: www.revma.net. Datum dostopa 24.2.2007.
4. Hsu S, Dickinson D. A new approach to managing oral manifestations of Sjögren's syndrome and skin manifestations of lupus. *Journal of biochemistry and molecular biology* 2006; 39 (3): 229-39.
5. Scheinfeld N. Sjögren syndrome and systemic lupus erythematosus are distinct conditions. *Dermatology online journal* 2006; 12 (1).
6. Schur PH. Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Dosegljivo na spletnem naslovu: www.uptodate.com. Datum dostopa 8.3.2007.
7. Manson JJ, Isenberg DA. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *The netherlands journal of medicine* 2003; 61 (11): 343-46.
8. Shipley M, Black CM, Compston J, O'Gradaigh D. *Rheumatology and bone disease*. In: Kumar P, Clark M. *Clinical medicine* (ed. 5). London: W. B. Saunders, 2002: 537-64.
9. Hahn BH, Karpoutas GA, Tsao BP, Edworthy SM, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus and related syndromes. In: Harris ED. *Kelley's textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 1174-256.
10. Schur PH. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. Dosegljivo na spletnem naslovu: www.uptodate.com. Datum dostopa 8.3.2007.
11. Systemic lupus erythematosus. Dosegljivo na spletnem naslovu: www.emedicine.com. (Updated 2006). Datum dostopa 24.2.2007.
12. Rozman B. Diagnostični postopki. V: Kos-Golja M. *Revmatološki priročnik*. Ljubljana: Lek, 2003: 30-5.
13. Egner W. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol* 2000; 53: 424-32.
14. Schur PH. Diagnosis and differential diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. Dosegljivo na spletnem naslovu: www.uptodate.com. Datum dostopa 8.3.2007.
15. Reichlin M. Antibodies to DNA; Sm; and RNP. Dosegljivo na spletnem naslovu: www.uptodate.com. Datum dostopa 8.3.2007.
16. Fernando MMA, Isenberg DA. How to monitor SLE in routine clinical practice. *Annals of rheumatic diseases* 2005; 64: 524-27.
17. Scnabel A, Csernok E, Isenberg DA, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus. Prevalence, specificities, and clinical significance. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 633-7.
18. Hochberg MC. Updating the american college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
19. Mok CC, Lau Cs, Wong RW. Use of exogenous oestrogens in SLE. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 426-35.

20. Schur PH. Overview of the therapy and prognosis of systemic lupus erythematosus in adults. Dosegljivo na spletnem naslovu: www.uptodate.com. Datum dostopa 8.3.2007.
21. Gordon C. Long-term complications of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2002; 41 (10): 1095-100.
22. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 345-51.
23. Rehman H. Sjögren's syndrome. *Yonsei medical journal* 2003; 44 (6): 947-54.
24. Fox R, Creamer P. Classification and diagnosis of Sjögren's syndrome. Dosegljivo na spletnem naslovu: www.uptodate.com. Datum dostopa 8.3.2007.
25. Sjögren syndrome. Dosegljivo na spletnem naslovu: www.emedicine.com. (Updated 2006). Datum dostopa 24.2.2007.
26. Aung W, Yamada I, Umehara I, et al. Sjögren's syndrome: comparison of assessments with quantitative salivary gland scintigraphy and contrast sialography. *J Nucl Med* 2000; 41: 257.
27. Vitali S, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, 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: 554-8