

Kamica dróg moczowych jako wstępna manifestacja pierwotnego zespołu Sjögrena. Opis przebiegu schorzenia u trzech chorych

*Nephrolithiasis as a first manifestation of primary Sjögren's syndrome.
Report of three cases*

Marcin Mazurek, Maria Majdan, Mariusz Piotrowski; Dariusz Chudzik

Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Układowych Tkanki Łącznej Akademii Medycznej w Lublinie,
kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Maria Majdan

Słowa kluczowe: pierwotny zespół Sjögrena, kamica dróg moczowych, kwasica cewkowa.

Key words: primary Sjögren's syndrome, nephrolithiasis, distal renal tubular acidosis.

Streszczenie

Zajęcie nerek jest częstą pozagruzołową manifestacją pierwotnego zespołu Sjögrena (pZS) i może na wiele lat wyprzedzić pojawienie się zespołu suchości. W przebiegu pZS mogą występować różnego typu nefropatie. Najczęściej obserwuje się nefropatię cewkowo-śródmiąższową z towarzyszącymi defektami transportu cewkowego. Defekty transportu cewkowego mogą być wyrażane jako kwasica cewkowa dystalna i/lub proksymalna. Występują również izolowane defekty transportu kanalika proksymalnego, prowadzące do nefrokalcynozy i kamicy nerkowej. W ostatnim roku w tutejszej klinice obserwowano 3 chore (M.S., lat 32; M.W., lat 46; J.W., lat 37), u których rozpoznanie pZS zostało postawione odpowiednio po 6, 10 i 7 latach od rozpoznania kamicy dróg moczowych.

Żadna z opisywanych chorych wcześniej nie była diagnozowana w kierunku przewlekłych zaburzeń elektrolitowych bądź gospodarki kwasowo-zasadowej. Powodem zgłoszenia się do reumatologa u 2 chorych (M.S. i J.W.) były dolegliwości ze strony układu ruchu, u 1 (M.W.) suche zapalenie osierdzia. U wszystkich chorych stwierdzono hipostenurię, pH moczu >6,5, hiperchloremiczną, metaboliczną kwasicę z wysoką luką anionową, hipokaliemię, wszystkie 3 chore miały częste infekcje dróg moczowych. W pracy dyskutujemy mechanizmy rozwoju kamicy dróg moczowych oraz przyczyny opóźnienia rozpoznania pZS.

Wstęp

Pierwotny zespół Sjögrena (pZS) jest przewlekłą, zapalną chorobą autoimmunologiczną, której cechą cha-

Summary

Renal involvement is a frequent extra glandular manifestation of primary Sjögren syndrome (pSS) and may precede the onset of subjective sicca syndrome. The main manifestation of renal involvement in pSS is tubulo-interstitial nephritis, with results in tubular defects. It may manifest as distal renal tubular acidosis, proximal renal tubular acidosis or isolated proximal tubular dysfunctions leading to urolithiasis and nephrocalcinosis. We report three women aged 32, 46 and 37 years old with pSS. The diagnose of pSS was done respectively 6, 10 and 7 year after diagnose of urolithiasis. The reason of the rheumatologic consultation were: in two cases arthralgias, and in one case pericarditis sicca. All had hyposthenuria, an urinary pH over 6.5, hyperchloraemic metabolic acidosis with high anion gap, hypokalaemia. All reported recurrent urinary tract infections. We described the mechanisms of the development of urolithiasis in pSS, and reasons of the delay of the diagnose of pSS.

rakterystyczną są nacieki z limfocytów i plazmocytów w gruczołach egzokrynych, szczególnie łzowych i ślinowych. Typowymi objawami klinicznymi pZS są suchość błony śluzowej jamy ustnej oraz tzw. *suche oko*.

Adres do korespondencji:

lek. Marcin Mazurek, Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Układowych Tkanki Łącznej, Akademia Medyczna, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, tel. +48 81 724 47 90, faks +48 81 742 51 03, e-mail: mamazurek@tlen.pl

W przebiegu choroby często dochodzi do zajęcia różnych narządów wewnętrznych. Ze względu na złożoną patogenезę pZS oraz różnorodność objawów wielokrotnie zmieniano kryteria diagnostyczne pozwalające na rozpoznanie pZS [1]. Zgodnie z najpowszechniej na świecie stosowanymi kryteriami amerykańsko-europejskiej grupy roboczej z 2002 r. do rozpoznania pZS potrzebne jest stwierdzenie ogniskowego zapalenia gruczołów ślinowych w biopsji przedstonka jamy ustnej i/lub obecność w surowicy przeciwciał anti-SS-A i/lub anti-SS-B oraz spełnienie przynajmniej 4 z poniższych 6 kryteriów:

- 1) subiektywne objawy *xerophthalmia*, utrzymujące się od przynajmniej 3 mies.,
- 2) subiektywne objawy *xerostomia*, utrzymujące się od przynajmniej 3 mies.,
- 3) dodatni wynik testu Schirmera i/lub testu z różem bengalskim,
- 4) stwierdzenie ogniskowego zapalenia gruczołów ślinowych w biopsji przedstonka jamy ustnej,
- 5) pozytywny wynik co najmniej 1 z 3 poniższych testów: scyntygrafia ślinianek, sialografia ślinianek przyusznych, sialometria spoczynkowa,
- 6) obecność w surowicy przeciwciał anti-SS-A i/lub anti-SS-B.

Do kryteriów wykluczenia należą: współistnienie wirusowego zakażenia wątroby typu C, zakażenie HIV, chłoniak, sarkoidoza, reakcja przeszczep przeciw gospodarzowi, stosowanie leków antycholinergicznyc, wcześniejsza radioterapia okolicy głowy i/lub szyi [2].

Poza typowym zajęciem gruczołów wydzielania zewnętrznego w pZS może dochodzić do zajęcia innych narządów. Zajęcie nerek jest stosunkowo częstą pozagruczołową manifestacją pZS. W zależności od autorów częstość ta waha się od 2 do nawet 67% chorych z pZS [3–8]. Zajęcie nerek może o wiele lat wyprzedzać pojawienie się objawów klinicznych zespołu suchości [9]. Najczęstszym typem nefropatii jest cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek. Klinicznymi manifestacjami nefropatii cewkowo-śródmiąższowej mogą być: czysta kwasica cewkowa dystalna (typu 1), kwasica cewkowa proksymalna, izolowane defekty transportu kanałika proksymalnego, zespół Fanconiego, utrata zdolności zagęszczania moczu [3–8, 10–13]. Uważa się, że przy zastosowaniu specyficznych testów kwasicę cewkową dystalną można wykryć nawet u ok. 1/3 chorych z pZS [3]. Zapalnie kłębuszków nerkowych występuje rzadko i towarzyszy zazwyczaj wtórnemu zapaleniu naczyń [3, 14]. Przejawem łagodnej kłębuszkowej choroby nerek w przebiegu pZS może umiarkowany białkomocz (0,15–0,42 g/dobę), białkomocz powyżej 0,5 g obserwowany jest bardzo rzadko [3–5].

Należy także podkreślić, że u osób z pZS często dochodzi do nawracających zakażeń dróg moczowych [3–8]. Kwasica cewkowa dystalna (typu I) charakteryzuje się niezdolnością do zmniejszenia pH moczu poniżej 5,5, mimo występowania kwasicy ogólnoustrojowej, przy czym wydalanie jonów HCO_3 nie przekracza 3% ładunku kłębuszkowego. Klinicznie obserwuje się hiperchloremię, hipokaliemię, nadmierną utratę jonów Na^+ , K^+ , Ca^{2+} z moczem; pH moczu $>5,5$, kwasicę metaboliczną [11, 13]. Długotrwałe utrzymująca się kwasica metaboliczna powoduje mobilizację jonów wapniowych z kości, zmniejszoną resorpcję jonów wapniowych w kanalikach dalszych nerek. Procesy te prowadzą do hiperkalciurii, co przy jednoczesnej hipocytraturii sprzyja powstawaniu nefrokalcynozy, kamicy dróg moczowych [11, 13, 15, 16].

Opisy przypadków

W ostatnim roku (2004) w tutejszej klinice obserwowano 3 chore, u których rozpoznanie pZS zostało postawione odpowiednio po 6, 10 i 7 latach od rozpoznania kamicy dróg moczowych.

Przypadek 1.

Chora M.S., lat 32, w wywiadzie: w dzieciństwie występowały nawracające infekcje dróg moczowych. Od 1998 r. kilkakrotnie występowały epizody kolki nerkowej, w badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej stwierdzono kamicej prawej nerki. W latach 2000–2004 chora była 4-krotnie hospitalizowana na oddziałach urologicznych, gdzie potwierdzono rozpoznanie kamicy nerkowej w zdjęciu przeglądowym jamy brzusznej, kolejnych USG jamy brzusznej, urografii dożylniej. W terapii 2-krotnie wykonano zabieg URS, usuwano złogi koszykiem Dormio.

W marcu 2003 r. chora była hospitalizowana z powodu ostrego zapalenia trzustki. Od marca 2003 r. okresowo: niecharakterystyczne dolegliwości stawowe, uczucie przewlekłego zmęczenia, polidypsja, poliuria. W wykonywanych badaniach laboratoryjnych obserwowano: hipokaliemię, hiperchloremię, zasadowe pH moczu, okresowo leukopenię.

Z powodu utrzymywania się dolegliwości stawowych chora zgłosiła się do reumatologa, w wykonanych w czerwcu 2004 r. badaniach serologicznych stwierdzono obecność w surowicy przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w mianie 1:5 120 o drobnopłamkowym typie świecenia oraz czynnika reumatoidalnego. We wrześniu 2004 r. chora była hospitalizowana w Klinice Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej w Lublinie, gdzie ustalono rozpoznanie pZS na podstawie stwierdzenia dodatniej próby Schirmera, wyniku bada-

nia histopatologicznego wycinka z przedstonka jamy ustnej, obecności w surowicy przeciwciał anti-SS-A, anti-SS-B oraz dodatniego wyniku badania scyntygrafii ślinianek. Dodatkowo ustalono rozpoznanie kwasicy cewkowej dystalnej (hiperchloremiczna kwasica metaboliczna z wysoką luką anionową, hipokaliemia, zasadowy odczyn moczu, izostenuria).

Przypadek 2.

Chora W.M., lat 42, pielęgniarka, zgłaszała od 1998 r. nawroty kolki nerkowej; samoistne wydalanie kamieni z dróg moczowych, w wykonywanych ambulatoryjnie badaniach dodatkowych obserwowano krwinkomocz. Na podstawie USG jamy brzusznej potwierdzono rozpoznanie kamicy nerkowej. Kontynuując u chorej diagnostykę przewlekłego krwinkomoczu, wykonano cystoskopię, kilkakrotnie wykonano posiewy moczu w kierunku prątków gruźlicy, uzyskując wyniki ujemne. W surowicy stwierdzono obecność przeciwciał przeciwjądrowych ANA w mianie 1:320 o drobnoplamkowym typie świecenia, obecność przeciwciał anti-SS-A.

Chorą hospitalizowano w Klinice Nefrologii z podejrzeniem tocznia rumieniowatego układuowego, kamicą dróg moczowych. W terapii stosowano prednizon *p.o.* w średnich i małych dawkach (maksymalnie 30 mg/dobę) mniej więcej przez rok, uzyskano ustąpienie krwinkomoczu. Od maja 2000 r. nawrót epizodów kolki nerkowej. Chorą 2-krotnie hospitalizowano na oddziałach urologicznych, gdzie potwierdzono rozpoznanie kamicy nerkowej w USG jamy brzusznej.

Okresowo chora zgłaszała niecharakterystyczne dolegliwości stawowe, poczucie przewlekłego zmęczenia, uczucie suchości w jamie ustnej, wzmożone pragnienie, poliurię, w wykonywanych badaniach laboratoryjnych obserwowano zasadowe pH moczu, nie stwierdzano hipokaliemii, przy czym należy zaznaczyć, że chora przewlekłe przyjmowała doustne preparaty potasu.

W październiku 2004 r. wystąpił epizod *suchego* zapalenia osierdzia, w badaniach serologicznych stwierdzono obecność przeciwciał przeciwjądrowych ANA w mianie 1:80 o drobnoplamkowym typie świecenia. Chorą konsultowano w poradni reumatologicznej, rozpoczęto terapię chlorochiną oraz prednizonem *p.o.* w małych dawkach.

W styczniu 2005 r. chora była hospitalizowana w Klinice Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej w Lublinie, gdzie ustalono rozpoznanie pZS na podstawie subiektywnych objawów zespołu suchości, wyniku badania histopatologicznego przedstonka jamy ustnej, obecności w surowicy przeciwciał anti-SS-A. Rozpoznano również kwasicę cewkową dystalną (hiper-

chloremiczna kwasica metaboliczna z wysoką luką anionową, hipokaliemia, zasadowy odczyn moczu, izostenuria).

Przypadek 3.

Chora J.W., lat 36, od 20. roku życia zgłaszała nawracające infekcje dróg moczowych, ataki kolki nerkowej. Od 1995 r. okresowo pojawiała się drobnoplamista, wybroczynowa wysypka na skórze kończyn dolnych. W marcu 1997 r. wystąpiło nasilenie zmian skórnych, zapalenie stawów, w badaniach laboratoryjnych obserwowano wysokie OB, zasadowe pH moczu, hiperproteinemię, hipergammaglobulinemię, w surowicy stwierdzono obecność czynnika reumatoidalnego, obecność przeciwciał przeciwjądrowych ANA w mianie 1:640 o drobnoplamistym typie świecenia, obecność przeciwciał anti-SS-A. Chorą hospitalizowano w Klinice Reumatologii, brano pod uwagę rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), pZS, chłoniaka. W USG jamy brzusznej potwierdzono obecność kamicy nerkowej. W terapii przewlekłej rozpoczęto stosowanie chlorochiny w dawce 250 mg/dobę.

Od 1997 r. chorą 3-krotnie hospitalizowano na oddziałach urologicznych, gdzie potwierdzono kamicę (USG jamy brzusznej, urografia dożylna), w 2003 r. w terapii przeprowadzono zabiegi URSL i ESWL. W lipcu 1998 r. nastąpiło nasilenie objawów skazy naczyniowej, w badaniach serologicznych stwierdzono obecność w surowicy przeciwciał przeciwjądrowych ANA w mianie 1:2 560 o drobnoplamistym typie świecenia. W lutym 2001 r. z powodu nasilenia dolegliwości stawowych chora była ponownie hospitalizowana w Klinice Reumatologii w Lublinie z rozpoznaniem RZS z wtórnym zapaleniem naczyń. W okresie od lutego do lipca 2001 r. w terapii stosowano metotreksat w dawce 15 mg/tydz., prednizon *p.o.* w małych dawkach (do 10 mg/dobę). W kwietniu 2004 r. chorą ponownie hospitalizowano (Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej w Lublinie) i ostatecznie ustalono rozpoznanie pZS na podstawie objawów subiektywnych zespołu suchości, wyniku badania histopatologicznego wycinka przedstonka jamy ustnej, obecności w surowicy przeciwciał anti-SS-A, anti-SS-B, dodatniego wyniku badania scyntygrafii ślinianek. Jednocześnie rozpoznano kwasicę cewkową dystalną (hiperchloremiczna kwasica metaboliczna z podwyższoną luką anionową, hipokaliemia, zasadowy odczyn moczu, izostenuria).

Omówienie

U opisanych 3 chorych rozpoznanie pZS zostało postawione odpowiednio po 6, 10 i 7 latach od rozpoznania kamicy dróg moczowych. Chore były wielokrotnie

hospitalizowane na oddziałach urologicznych z powodu powikłań kamicy. Żadna z chorych nie była wcześniej diagnozowana w kierunku przewlekłych zaburzeń elektrolitowych bądź gospodarki kwasowo-zasadowej. U wszystkich chorych stwierdzono hipostenurię, pH moczu >6,5, hiperchloremiczną, metaboliczną kwasicę z wysoką luką anionową, hipokaliemią. Wszystkie miały częste nawracające zakażenia dróg moczowych.

Do przyczyn trudności diagnostycznych należy zaliczyć brak ujednoczonych, powszechnie akceptowanych kryteriów rozpoznawczych pZS, często brak rozróżnienia pomiędzy pierwotnym a wtórnym zespołem Sjögrena. Bardzo istotną przyczyną opóźnień w postawieniu rozpoznania wydaje się również brak współpracy między specjalistami z różnych dziedzin, niedostateczna znajomość problemu wśród lekarzy pierwszego kontaktu czy wreszcie ograniczenia w wykonywaniu badań dodatkowych.

Niewątpliwie pZS jest jedną z trudniejszych do zdiagnozowania jednostek chorobowych. Objawy pozagruzołowe mogą na wiele lat wyprzedzać wystąpienie objawów zespołu suchości. Ze względu na dyskretne objawy kliniczne, zajęcie układu moczowego przebiegające w postaci nefropatii cewkowo-śródmiąższowej jest często przeoczoną pozagruzołową manifestacją pZS [3]. Stosunkowo często pierwszym klinicznym przejawem są zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej czy gospodarki elektrolitowej. Zaburzenia te mogą prowadzić do poważnych klinicznie następstw; nieleczona kwasica metaboliczna do przyspieszonej osteoporozy, uporczywej kamicy nerkowej, zaawansowana hipokaliemia do osłabienia siły mięśniowej, a w skrajnych przypadkach ich porażenia, zaburzeń rytmu serca [16–21].

Podsumowując, należy stwierdzić, że w przypadkach nawrotowej kamicy nerkowej u młodych kobiet, szczególnie zgłaszających objawy zespołu suchości, warto pamiętać o możliwości istnienia defektów transportu cewkowego (kwasicy cewkowej dystalnej i/lub proksymalnej), wyrażanych przewlekłymi zaburzeniami elektrolitowymi i/lub zaburzeniami gospodarki kwasowo-zasadowej w przebiegu nefropatii śródmiąższowo-kanalikowej towarzyszącej pierwotnemu zespołowi Sjögrena.

Piśmiennictwo

1. Manthorpe R. New criteria for diagnosing Sjögren's syndrome: a step forward? – or... Scand J Rheumatol Suppl 2001; 115: 14-20.
2. 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: 554-8.
3. Pertovaara M, Korpela M, Kouri T, et al. The occurrence of renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a study of 78 patients. Rheumatology (Oxford) 1999; 38: 1113-20.
4. Vitali C, Tavoni A, Sciuto M, et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: A retrospective-prospective study. Scand J Rheumatol 1991; 20: 132-6.
5. Pokorny G, Sonkodi S, Ivanyi B, et al. Renal involvement in patients with primary Sjögren's syndrome. Scand J Rheumatol 1989; 18: 231-4.
6. Skopouli FN. Kidney injury in Sjögren's syndrome. Nephrol Dial Transplant 2001; 16 (suppl. 6): 63-4.
7. Aasarod K, Haga HJ, Berg KJ, et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome. Q J Med 2000; 93: 297-304.
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. Eriksson P, Dennenberg T, Enestrom S, et al. Urolithiasis and distal renal tubular acidosis preceding primary Sjögren's syndrome: a retrospective study 5-53 years after the presentation of urolithiasis. J Intern Med 1996; 239: 483-8.
10. Tu WH, Shearn MA, Lee JC, et al. Interstitial nephritis in Sjögren's syndrome. Ann Intern Med 1968; 69: 1163-70.
11. Siamopoulos KC, Elisaf M, Drosos AA, et al. Renal tubular acidosis in primary Sjögren's syndrome. Clin Rheumatol 1992; 11: 226-30.
12. Bridoux F, Kyndt X, Abou-Ayache R, et al. Proximal tubular dysfunction in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathological study of 2 cases. Clin Nephrol 2004; 61: 434-9.
13. Viergever PP, Swaak TJ. Renal tubular dysfunction in primary Sjögren syndrome: clinical studies in 27 patients. Clin Rheumatol 1991; 10: 23-7.
14. Khan MA, Akhtar M, Taher SM. Membranoproliferative glomerulonephritis in a patient with primary Sjögren's syndrome. Report of a case with review of the literature. Am J Nephrol 1988; 8: 235-9.
15. Eriksson P, Dennenberg T, Tiselius HG. Risk factors of calcium stone formation in patients with primary Sjögren syndrome. Urol Res 1996; 24: 39-43.
16. Moutsopoulos HM, Cledes J, Skopouli FN, et al. Nephrocalcinosis in Sjögren's syndrome: a late sequel of renal tubular acidosis. J Intern Med 1991; 230: 187-91.
17. Lancina Martin JA, Novas Castro S, Rodriguez-Rivera Garcia J, et al. Multiple urinary lithiasis and nephrocalcinosis secondary to primary Sjögren syndrome. Actas Urol Esp 2002; 26: 235-8.
18. Romero Perez P, Amat Cecilia M. Sjögren's syndrome associated with renal lithiasis. Raport of a case and review of literature. Actas Urol Esp 1992; 16: 263-8.
19. Monte Neto JT, Sesso R, Kirsztajn GM, et al. Osteomalacia secondary to renal tubular acidosis in patient with primary Sjögren syndrome. Clin Exp Rheumatol 1991; 9: 625-7.
20. al-Jubouri MA, Jones S, Macmillan R, et al. Hypokalaemic paralysis revealing Sjögren syndrome in an elderly man. J Clin Pathol 1999; 52: 157-8.
21. Christensen KS. Hypokalaemic paralysis in Sjögren's syndrome secondary to renal tubular acidosis. Scand J Rheumatol 1985; 14: 58-60.