

Zespół Sjögrena u nosicielki mutacji genu *CFTR*. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

*Sjögren's syndrome in patient with CFTR mutation gene.
Case report and review of literature*

Anna Masiak, Zenobia Czuszyńska, Zbigniew Zdrojewski

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego,
kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Zbigniew Zdrojewski

Słowa kluczowe: zespół Sjögrena, autoimmunologiczne zapalenie trzustki, mukowiscydoza.

Key words: Sjögren's syndrome, autoimmune pancreatitis, cystic fibrosis.

Streszczenie

Zespół Sjögrena jest układową chorobą tkanki łącznej, w przebiegu której może występować zapalenie trzustki. W pracy przedstawiono przypadek 21-letniej pacjentki, nosicielki mutacji w obrębie genu *CFTR*, u której incydenty nawracającego zapalenia trzustki wraz z towarzyszącą leukopenią i hipergammaglobulinemią doprowadziły do rozpoznania pierwotnego zespołu Sjögrena.

Summary

Sjögren's syndrome is a systemic, chronic autoimmune disease in which pancreatitis may appear. Here we present 21-year-old woman, with mutation of cystic fibrosis gene, recurrent pancreatitis, leucopenia and hipergammaglobulinemia, which had led to establish diagnosis of primary Sjögren's syndrome.

Wstęp

Zespół Sjögrena (ZS) jest układową chorobą tkanki łącznej charakteryzującą się nacieczeniem gruczołów wydzielania zewnętrznego, przede wszystkim łzowych i ślinowych, przez komórki limfocytarne. Prowadzi to do upośledzenia ich funkcji i rozwoju zespołu suchości. Zajęcie innych gruczołów, np. przewodu pokarmowego, powoduje łagodne dolegliwości o charakterze nudności, dyspepsji lub pobołowania w nadbrzuszu. U ponad połowy pacjentów stwierdza się zaburzenia czynności trzustki. Najczęściej jest to przewlekłe zapalenie tego narządu. Ostre zapalenie jest rzadko opisywane w przebiegu ZS [1]. U 30% chorych obserwuje się jedynie zwiększoną aktywność amylazy w surowicy.

W pracy przedstawiono przypadek chorej, u której diagnostyka nawracających incydentów zapalenia trzustki doprowadziła do ustalenia rozpoznania pierwotnego ZS.

Opis przypadku

Pacjentka, lat 21, z dwukrotnym zapaleniem trzustki w wywiadzie, była hospitalizowana w Klinice Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku z powodu utrzymującej się leukopenii z granulocytopenią. W wywiadzie chora podawała częste występowanie infekcji górnych dróg oddechowych i zatok przynosowych, okresowe powiększenie ślinianek przyusznych, zmiany skórne w postaci zapalenia mieszków włosowych oraz uczucie wysychania błon śluzowych.

Adres do korespondencji:

lek. Anna Masiak, Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, ul. Dębinki 7, 80-210 Gdańsk, tel. +48 58 349 28 32,
e-mail: anna.masiak@wp.pl

Praca wpłynęła: 17.02.2010 r.

Pierwszy incydent ostrego zapalenia trzustki wystąpił u chorej w 16. roku życia. Wykluczono wówczas najczęstsze przyczyny, w tym wady anatomiczne gruczołu, zaburzenia lipidowe, choroby dróg żółciowych i czynniki infekcyjne. Zachorowania nie poprzedził uraz brzucha ani spożycie alkoholu. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej obserwowano niewielkie, uogólnione powiększenie gruczołu bez zmian ogniskowych oraz poszerzenia przewodu trzustkowego.

Z uwagi na rodzinne obciążenie występowaniem mukowiscydozy pacjentka miała wykonane badania genetyczne, które ujawniły nosicielstwo mutacji 3849+10kbC/T w obrębie jednego allelu genu *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Chora pozostawała pod opieką Poradni Leczenia Mukowiscydozy przy Specjalistycznym Zespole Opieki Zdrowotnej nad Matką i Dzieckiem w Gdańsku. Graniczne wartości oznaczeń chlorków w pocie nie pozwalały jednak na rozpoznanie pełnoobjawowej postaci choroby. Jednocześnie w badaniach laboratoryjnych obserwowano okresowo podwyższone wartości amylazy w surowicy i moczu. Z powodu utrzymującej się leukopenii z granulocytopenią pacjentka pozostawała pod opieką poradni hematologicznej. W badaniu morfologicznym szpiku kostnego nie stwierdzono istotnych odchyleń od normy.

Drugi incydent ostrego zapalenia trzustki wystąpił w 17. roku życia. Wówczas w badaniu ultrasonograficznym obserwowano uogólnione powiększenie gruczołu, o gładkich zarysach, z niejednorodną echogenicznością głowy trzustki i obecnością drobnych zwłóknień. Podejrzewając tło autoimmunologiczne obserwowanych zmian, oznaczono przeciwciała przeciwjądrowe. Ich obecność została stwierdzona metodą immunofluorescencji pośredniej na linii komórkowej HEP-2 1 : 320 (EUROIMMUN). Obecność przeciwciał SS-A potwierdzono testem ELISA (firmy INOVA), który ocenia łącznie cały kompleks Ro52 i 60 kDa, uzyskując wynik ponad 15-krotnie przekraczający normę – SS-A/Ro 17,85 j./ml, $n < 0,9$. Podejrzewając ZS, uzupełniono diagnostykę o test Schirmera, którego wynik był dodatni. Badanie histopatologiczne wycinka z wargi nie wykazało natomiast obecności nacieków komórek limfoidalnych. Na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych wg Vitali ustalono rozpoznanie pierwotnego ZS. Rozpoczęto leczenie prednizonem w dawce 15 mg oraz chlorochiną. Uzyskano poprawę parametrów krwi (normalizacja liczby neutrocytów) oraz ustąpienie zmian skórnych i śluzówkowych. W kontrolnych badaniach obrazowych (tomografia komputerowa jamy brzusznej) nie wykazano nieprawidłowości w obrębie trzustki.

Dyskusja

Zapalenie trzustki może mieć różnorodną etiologię. Najczęstszą przyczyną jest kamica żółciowa, nadużywanie alkoholu, urazy jamy brzusznej, czynniki infekcyjne, zaburzenia metaboliczne, a w młodszym wieku również anomalie rozwojowe dróg żółciowych. Jednak w ok. 10–30% przypadków, pomimo przeprowadzonej diagnostyki, nie udaje się ustalić jednoznacznej przyczyny wystąpienia zapalenia trzustki i wówczas rozpoznawane jest idiopatyczne zapalenie tego gruczołu [2–5]. W etiopatogenezie postuluje się m.in. przyczyny autoimmunologiczne oraz udział czynników genetycznych, w tym jednej z najczęstszych chorób uwarunkowanych genetycznie, czyli mukowiscydozy [4].

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki (AIP) jest coraz częściej rozpoznawanym schorzeniem. Szacuje się, że może stanowić ok. 5% wszystkich przypadków przewlekłego zapalenia trzustki. Trudności diagnostyczne wynikają z jego skąpoobjawowego przebiegu. Do objawów tych należą: miernie nasiloną żółtaczką, bóle brzucha oraz zmniejszenie masy ciała. Czasem przebieg jest asymptomatyczny, a rozpoznanie przypadkowe. W ok. 60% przypadków współistnieje ono z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak: pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, pierwotna marskość żółciowa wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby czy przewlekłe choroby zapalne jelit [6, 7]. W ok. 25% przypadków przebiega z ZS. Pierwsze doniesienia o zapaleniu trzustki skojarzonym z hipergammaglobulinemią pochodzą z 1965 r. i zostały przedstawione przez Sarlesa i wsp. [8]. W badaniach obrazowych autoimmunologiczne zapalenie trzustki charakteryzuje się rozlanym lub odcinkowym powiększeniem gruczołu z przewężeniami w obrębie głównego przewodu trzustkowego i rzadkim występowaniem złogów oraz pseudotorbieli [4, 7]. W obrazie histopatologicznym widoczny jest proces włóknienia z naciekiem komórek plazmatycznych i limfocytów, głównie T, oraz obliteracyjne zapalenie naczyń żylnych [6].

W badaniach laboratoryjnych obserwuje się mierne zwiększenie stężenia amylazy i gammaglutamylotranspeptydazy, hipergammaglobulinemię, zwiększenie stężenia immunoglobulin, a szczególnie frakcji IgG4. Charakterystyczna jest obecność licznych przeciwciał, takich jak: przeciwciała przeciw anhidrazie węglanowej, laktoferynie, przeciwmikrosomalne, przeciwjądrowe, przeciw-tarczycowe oraz przeciw mięśniom gładkim [6, 7]. Współistnienie AIP i ZS jest związane z obecnością anhidrazy węglanowej i laktoferyny zarówno w komórkach zrazikowych i przewodzikach trzustkowych, jak i w śliniankach, gruczołach łzowych i nabłonku dróg żółciowych.

Diagnostyka autoimmunologicznego zapalenia trzustki opiera się przede wszystkim na kryteriach zapro-

ponowanych przez Japońskie Towarzystwo Trzustkowe w 2002 r. [9]. Zgodnie z nimi AIP rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia:

- 1) uogólnionego powiększenia trzustki, obecności rozsiągniętych zwężeń przewodu Wirsunga i nieregularnego jego przebiegu,
- 2) zwiększonego stężenia gamma-globulin, IgG lub obecności autoprzeciwciał w surowicy,
- 3) w badaniu histopatologicznym – włóknienia z naciekami limfocytarnymi i plazmocytowymi.

Do ustalenia rozpoznania konieczne jest spełnienie kryterium pierwszego i drugiego lub pierwszego i trzeciego. W leczeniu autoimmunologicznego zapalenia trzustki stosuje się glikokortykosteroidy, które powodują zazwyczaj poprawę kliniczną. Niektórzy badacze uważają to za czwarte kryterium AIP.

Kolejną przyczyną zapalenia trzustki może być mukowiscydoza. Jest ona jedną z najczęstszych chorób uwarunkowanych genetycznie, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Gen, którego mutacje powodują mukowiscydozę, koduje białko funkcjonujące jako kanał chlorkowy komórek nabłonkowych. Białko i kodujący je gen nazywane są w skrócie CFTR [10]. Mutacje w obrębie genu *CFTR* najczęściej są związane z objawami oskrzelowo-płucnymi oraz przewlekłą niewydolnością zewnątrzwydzielniczą, a czasem również wewnątrzwydzielniczą trzustki [3, 10–13]. Ponadto mogą wystąpić zaburzenia immunologiczne o typie zapalenia naczyń, stawów czy rumienia guzowatego [10]. Szacuje się, że zapalenie trzustki występuje u 10–15% chorych na mukowiscydozę i dotyczy głównie nastolatków i młodych dorosłych [11]. Chorzy ci często nie mają charakterystycznych objawów ze strony układu oddechowego. Są diagnozowani z powodu polipów nosa, zapalenia trzustki czy niepłodności, a rozpoznanie jest przypadkowe, zwłaszcza że często mają także graniczne wartości chlorków w pocie. Zapalenie trzustki częściej występuje u osób heterozygotycznych pod względem mutacji genu *CFTR*. Mają oni zazwyczaj zachowaną funkcję wydzielniczą gruczołu. Tymczasem u osób homozygotycznych, tj. chorych na mukowiscydozę, w obrazie klinicznym dominuje niewydolność trzustki. Uważa się, że pojedyncza mutacja *CFTR* sprzyja zapaleniu trzustki, ale go nie wywołuje i potrzebny jest dodatkowy czynnik. Może to być infekcja, uraz brzucha czy współistniejąca choroba autoimmunologiczna. Należy jednak pamiętać, że zapalenie trzustki może być także pierwszym objawem mukowiscydozy – zwłaszcza gdy choroba zaczyna się w wieku młodzieńczym.

Zaburzenia czynności trzustki stwierdza się w ZS w ponad połowie przypadków. Na potencjalny związek przewlekłego zapalenia trzustki i mechanizmów autoimmunologicznych po raz pierwszy zwrócił uwagę wspomniany już Sarles w 1961 r. W następnych latach bada-

cze japońscy wielokrotnie opisywali współistnienie przewlekłego zapalenia trzustki i ZS oraz dobre wyniki glikokortykosteroidoterapii w tych przypadkach [15–17].

W 1992 r. za sprawą Toki i wsp. zwrócono uwagę na odmienny obraz w endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ERCP) z nieregularnymi przewężeniami głównego przewodu trzustkowego i zaproponowano wyodrębnienie tzw. autoimmunologicznego zapalenia trzustki [18].

W 2000 r. Nishimori i wsp. przedstawili grupę 118 chorych z rozpoznaniem przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia trzustki, spośród których u 54 zastosowano skuteczną glikokortykosteroidoterapię. Zespół Sjögrena stwierdzono w tej populacji u 25% pacjentów [19]. Hayakawa i wsp. w grupie ponad 30 pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki współistniejącym z ZS uzyskiwali również poprawę stanu klinicznego i ustępowanie zmian w gruczole trzustkowym po zastosowaniu doustnej glikokortykosteroidoterapii [20]. W piśmiennictwie donoszono, że zazwyczaj stosowanym glikokortykosteroidem był prednizon w dawce 0,5–1,0 mg/kg m.c. przez średnio 4 tyg., z następczą redukcją dawki.

W przedstawianym przypadku w wykonywanych w trakcie zaostrzeń choroby badaniach obrazowych obserwowano mierne powiększenie gruczołu trzustkowego, z poszerzeniem dostępnymi do badania odcinków przewodu trzustkowego, natomiast z uwagi na to, że nie wykonano ERCP, nie uzyskano potwierdzenia rozpoznania w postaci uwidocznienia typowych dla AIP przewężeń przewodu Wirsunga. Nie uzyskano również materiału do badania histopatologicznego. Stwierdzane w badaniach laboratoryjnych nieprawidłowości w postaci hipergammaglobulinemii nie współistniały z podwyższeniem stężenia immunoglobulin w surowicy. W takiej sytuacji w celu uzupełnienia diagnostyki konieczne będzie wykonanie badania umożliwiającego obrazowanie dróg trzustkowych bądź rozszerzenie diagnostyki immunologicznej. Wobec klinicznego podejrzenia mukowiscydozy, mimo braku typowych objawów choroby, pacjentka otrzymuje leki uptynniające wydzielinę. Pomimo stosowanego leczenia nadal utrzymują się okresowo nieco podwyższone wartości amylazy w surowicy, w związku z czym do rozważenia pozostaje zwiększenie dawki prednizonu.

Wnioski

Nawracające incydenty zapalenia trzustki, zwłaszcza u młodych kobiet, bez uchwytnych czynników etiologicznych, wskazują na konieczność pogłębienia diagnostyki w kierunku chorób autoimmunologicznych. U prezentowanej w niniejszej pracy chorej nawracające

incydenty zapalenia trzustki mogą zarówno należeć do obrazu klinicznego ZS, jak i być objawem niepełnoobjawowej mukowiscydozy. Pomimo utrudnionej diagnostyki istotne jest ustalenie etiologii zaburzeń czynności trzustki ze względu na odmienne postępowanie terapeutyczne. Znalezienie jednej przyczyny nawracającego zapalenia trzustki nie zwalnia lekarza od zachowania czujności i poszukiwania innych potencjalnych czynników etiologicznych.

Piśmiennictwo

1. Matsumo J, Harigai M, Nishimagi E, et al. A case of Sjögren's syndrome and systemic sclerosis complicated with acute pancreatitis. *Ryumachi* 2000; 40: 620-626.
2. Frossard JL, Dumonceau JM, Spahr L, et al. Coincidental CFTR Mutation and Sjögren Syndrome Revealing a Pancreatic Disease. *Pancreas* 2007; 35: 94-95.
3. Choudari C, Imperiale T, Sherman S, et al. Risk of pancreatitis with mutation of the cystic fibrosis gene. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1358-1363.
4. Zalewski L. Patogeneza przewlekłego zapalenia trzustki. *Przew Lek* 2005; 3: 120-124.
5. Uścińowicz M, Kaczmarski M. Choroby trzustki u dzieci – odrębności wieku rozwojowego. www.iMED.pl.
6. Ratyński T, Degowska M, Milewski J i wsp. Autoimmunologiczne zapalenie trzustki – opis przypadku, diagnostyka, leczenie. *Przeł Gastroenterol* 2006; 1: 49-53.
7. Jaster R, Emmrich J. Molecular characteristics of autoimmune pancreatitis. *Curr Pharma Design* 2006; 12: 3781-3786.
8. Sarles H, Sarles JC, Camatte R, et al. Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis and chronic pancreatitis. *Gut* 1965; 6: 545-559.
9. Japan Pancreas society. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4992-4994.
10. Witt M, Majka L. Mukowiscydoza – choroba dobrze poznana, jednak ciągle zagadkowa. *Alergia Astma Immunologia* 1997; 2: 157-161.
11. Oracz G. Mukowiscydoza a zapalenie trzustki. www.Virtualcf.pl.
12. Arduino C, Gallo M, Brusco A, et al. Polyvariant mutant CFTR genes in patients with chronic pancreatitis. *Clin Genet* 1999; 56: 400-404.
13. Cohn J, Friedman K, Noone P, et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *Abstract. N Engl J Med* 1998; 339: 653-658.
14. de Boeck K, Weren M, Proesmans M, et al. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics* 2005; 115: 463-469.
15. Waldram R, Kopelman H, Tsantoula D, et al. Chronic pancreatitis, sclerosing cholangitis, and sicca complex in two siblings. *Lancet* 1975; 1: 550-552.
16. Nakamura M, Okumura N, Sakakibara A, et al. A case of Sjögren's syndrome presenting pancreatitis symptoms which responded to steroid therapy. *Proc Jpn Pancreas Soc* 1976; 6: 135-136.
17. Nishimori I, Suda K, Oli I, et al. Autoimmune pancreatitis. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2000; 97: 1355-1363.
18. Toki F, Kozu T, Oli I, et al. An unusual type of chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of entire main pancreatic duct on ERCP – A report of four cases. *Endoscopy* 1992; 24: 640.
19. Nakano S, Takeda I, Kitamura K. Vanishing tumor of the patient with Sjögren's syndrome. *Am J Dig Dis* 1978; 23: 755-795.
20. Hayakawa T, Naruse S, Kitagawa M, et al. Clinical Aspects of Autoimmune Pancreatitis in Sjögren's Syndrome. *JOP J Pancreas* 2001; 2: 88-92.