

# Reumatoidalne zapalenie stawów jako maska kliniczna pierwotnego zespołu Sjögrena.

## Opis przebiegu schorzenia u czterech chorych

*Rheumatoid arthritis as a clinical mask of primary Sjögren's syndrome.  
Report of four cases*

**Marcin Mazurek, Mariusz Piotrowski, Maria Majdan**

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

**Słowa kluczowe:** pierwotny zespół Sjögrena, reumatoidalne zapalenie stawów.

**Key words:** primary Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis.

### Streszczenie

Pierwotny zespół Sjögrena (PZS) jest przewlekłą, zapalną chorobą autoimmunologiczną, której cechą charakterystyczną są nacieki z limfocytów i plazmacytów w gruczołach egzokrynych. Typowymi objawami klinicznymi PZS są suchość błony śluzowej jamy ustnej oraz tzw. suche oko. W przebiegu choroby może dochodzić do zajęcia narządów wewnętrznych. Dolegliwości ze strony narządu ruchu należą do najczęstszych pozagruczołowych objawów PZS i mogą wyprzedzać o wiele lat pojawienie się zespołu suchości. Większość chorych z PZS zgłasza ból stawów i mięśni, któremu nie towarzyszą objawy zapalenia. U części chorych rozwija się zapalenie stawów, którego obraz kliniczny naśladuje reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), dolegliwości często dotyczą stawów rąk i stóp, zmiany są symetryczne i towarzyszy im sztywność poranna. We wczesnym okresie choroby diagnostyka różnicowa PZS i RZS może być utrudniona ze względu na to, że u części chorych z PZS występuje w surowicy czynnik reumatoidalny, a nawet przeciwciała aCCP. W pracy opisano przebieg schorzenia u 4 chorych, u których kilka lat przed postawieniem ostatecznego rozpoznania PZS rozpoznawano RZS. Przedyskutowano przyczyny trudności diagnostycznych i opóźnień w rozpoznaniu PZS.

### Summary

Primary Sjögren's syndrome (pSS) is a chronic, inflammatory, autoimmune disease characterized by lymphocytes and plasma cell infiltration of exocrine glands. A typical feature of the disease is dryness of the mouth and eyes; however, pSS can also affect internal organs. Musculoskeletal complaints are the most common among non-exocrine symptoms and they can precede sicca syndrome for years. The majority of patients report a sense of pain of joints and muscles, without symptoms of arthritis. A few patients only manifest real arthritis, which can imitate rheumatoid arthritis: with long-lasting morning stiffness and symmetrical involvement of hands and feet. At the beginning of the disease, differential diagnosis of pSS and rheumatoid arthritis can be difficult, especially in pSS patients with presence of rheumatoid factor and aCCP antibodies. In this article we report on four female patients who had been treated for rheumatoid arthritis for several years before pSS was diagnosed. The paper discusses reasons for diagnostic difficulties and delay in diagnosis of pSS.

### Wstęp

Zespół Sjögrena jest przewlekłą chorobą zapalną o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się

naciekiem z komórek limfoidalnych gruczołów zewnętrznego wydzielania i prowadzącym do upośledzenia ich funkcji. Najczęstszą konsekwencją kliniczną po-

---

#### Adres do korespondencji:

lek. Marcin Mazurek, Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Układowych Tkanki Łącznej, Akademia Medyczna, ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin, tel. +48 81 724 47 90, faks +48 81 724 51 03, e-mail: mamazurek@tlen.pl

**Praca wpłynęła:** 13.12.2006 r.

wyższych procesów są objawy suchości w jamie ustnej (*xerostomia*) oraz objawy tzw. suchego oka (*keratoconjunctivitis sicca*). Zespół Sjögrena może mieć charakter wtórny lub pierwotny. We wtórnym zespole Sjögrena współwystępują objawy zespołu suchości u chorych z rozpoznaną inną układową chorobą tkanki łącznej lub inną chorobą autoimmunologiczną. Złożona etiopatogeneza PZS, zmienny przebieg choroby oraz różnorodność objawów klinicznych są przyczyną trudności w ustaleniu jednolitych kryteriów diagnostycznych [1]. Według najpowszechniej na świecie stosowanych kryteriów amerykańsko-europejskiej grupy roboczej z 2001 r. do rozpoznania PZS potrzebne jest:

- stwierdzenie ogniskowego zapalenia gruczołów ślinowych, definiowane jako obecność przynajmniej jednego skupiska 50 lub więcej komórek limfoidalnych w polu 4 mm<sup>2</sup> w biopsji gruczołu ślinowego mniejszego przedsiönka jamy ustnej – *focus score*  $\geq 1$  wg Daniëlsa,

i/lub

- obecność w surowicy przeciwciał anti-SS-A i/lub anti-SS-B,

a także spełnienie przynajmniej 4 z poniższych 6 kryteriów:

- subiektywne objawy *xerophthalmia*, utrzymujące się przynajmniej od 3 mies.,
- subiektywne objawy *xerostomia*, utrzymujące się przynajmniej od 3 mies.,
- dodatni wynik testu Schirmera i/lub testu z różem bengalskim,
- pozytywny wynik co najmniej jednego z trzech poniższych testów:

– scyntygrafii ślinianek,

– sialografii ślinianek przyusznych,

– sialometrii spoczynkowej,

- obecność przynajmniej jednego skupiska 50 lub więcej komórek limfoidalnych w polu 4 mm<sup>2</sup> w biopsji gruczołu ślinowego mniejszego (*focus score*  $\geq 1$  wg Daniëlsa),

- obecność w surowicy przeciwciał anti-SS-A i/lub anti-SS-B.

Istnieją również kryteria wykluczenia:

- współistnienie zakażenia WZW typu C,
- HIV,
- chłoniak,
- sarkoidoza,
- reakcja przeszczep przeciw gospodarzowi,
- stosowanie leków antycholinergiczných,
- wcześniejsza radioterapia okolicy głowy i/lub szyi [2].

W przebiegu PZS, poza typowym dla tej choroby zajęciem gruczołów wydzielania zewnętrznego, może dochodzić do zajęcia innych narządów. Dolegliwości ze strony układu ruchu są jednymi z najczęściej opisywanych obja-

wów pozagruzołowych w PZS. Dolegliwości bólowe stawów występują u 46–81% chorych z populacji badanych pod kątem PZS, ale objawy zapalenia stawów potwierdzano jedynie u części chorych (19–42%) [3–9].

Ból występuje w wielu stawach i może dotyczyć praktycznie wszystkich lokalizacji – zarówno stawów dużych (opisywano częste zajęcie stawów kolanowych), jak i nadgarstków, czy drobnych stawów rąk i stóp [10–12]. Pojęcie zapalenia stawów w przypadku PZS jest kontrowersyjne. Dolegliwości mogą utrzymywać się przez różnie długi okres, ale najczęściej mają charakter przejściowy. W przebiegu tej choroby może dochodzić do krótkotrwałych, czasami nawracających obrzęków stawów; niekiedy obserwowane są również wysięki w stawach. Cechy zapalenia stawów w postaci obrzęku błony maziowej potwierdzano w badaniach ultrasonograficznych stawów oraz badaniach histopatologicznych [12, 13]. Najwięcej kontrowersji budzi problem zmian destrukcyjnych w zapaleniu stawów w przebiegu pierwotnego zespołu Sjögrena. Większość autorów uważa, że zapalenie stawów w PZS, jeśli wystąpi, ma charakter niedestrukcyjny [11, 14]. Istnieją też odmienne opinie [10]. Za typową dla tej choroby uważa się deformację typu Jaccouda. W dyskusji nad różnicowaniem PZS i RZS z wtórnym zespołem Sjögrena autorzy prezentują własne doświadczenia diagnostyczne u 4 chorych z występującymi objawami stawowymi w PZS.

## Opisy przypadków

Pod opieką Kliniki Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki łącznej pozostają 4 chore, u których zweryfikowano postawioną uprzednio diagnozę RZS, rozpoznając PZS.

**Chora, lat 46.** W okresie młodzieńczym 2-krotnie wystąpił u niej epizod symetrycznego zapalenia ślinianek. Od 1998 r. występuje ból, symetryczny obrzęk wielu stawów (nadgarstków, drobnych stawów rąk i stóp, stawów skokowych), ból stawów łokciowych, stawów ramienných, sztywność poranna trwająca ok. 30 min. W 2000 r. stwierdzono wysięk o charakterze zapalnym w lewym stawie łokciowym. Badania serologiczne wykazały dodatni odczyn Waalera-Rosego w mianie 1:1280. W 1999 r. w rejonowej poradni reumatologicznej ustalono rozpoznanie RZS, w terapii zastosowano niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w okresie od 1999 r. do października 2002 r. sulfasalazynę w standardowych dawkach (2 g/dobę). W 2000 r. pojawiły się subiektywne objawy zespołu suchości uczucie suchości w jamie ustnej, suchości spojówek.

W listopadzie 2002 r. chora była hospitalizowana w Klinice Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej w Lublinie, gdzie ustalono rozpoznanie PZS na podstawie subiektywnych objawów zespołu suchości, dodatniej próby Schirmera oraz wyniku badania histopatologicznego przedsonka jamy ustnej. W badaniach serologicznych nie stwierdzono obecności w surowicy przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), odczyn Waalera-Rosego 1:1280. Obraz RTG rąk i stóp nie wykazał zmian charakterystycznych dla RZS. Rozpoczęto wówczas terapię chlorochiną, która jest kontynuowana, dodatkowo w okresie 11–12.2002 r. stosowano prednizon doustnie w dawce 5 mg/dobę. Chora ponownie była oceniana w Klinice Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej w Lublinie w maju 2006 r. W badaniu fizykalnym w zakresie układu ruchu z odchyłem od normy stwierdzono obrzęk II stawu międzypaliczkowego bliższego ręki lewej. W badaniach serologicznych nie wykazano obecności w surowicy przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), przeciwciał antykardiolipinowych (aCL), przeciwciał aCCP. W obrazie RTG rąk i stóp nie stwierdzono zmian charakterystycznych dla RZS. Scyntygrafia ślinianek wykazała obecność zmian charakterystycznych dla PZS.

**Chora, lat 59.** W wywiadzie pacjentka zgłosiła występujące od ok. 30 lat uczucie suchości spojówek. Od 1993 r. zaczęły pojawiać się objawy ze strony narządu ruchu – ból i symetryczny obrzęk nadgarstków i drobnych stawów rąk oraz ból stawów kolanowych. W badaniach serologicznych stwierdzono obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy. W lutym 1995 r. chora była hospitalizowana na oddziale reumatologicznym szpitala rejonowego, gdzie ustalono rozpoznanie RZS z towarzyszącym *keratoconjunctivitis sicca*. W terapii stosowano NLPZ oraz, w latach 1995–2001, sulfasalazynę. Od 2000 r. chora skarży się na uczucie suchości w jamie ustnej. W lipcu 2001 r. pacjentkę hospitalizowano w Klinice Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej w Lublinie, gdzie zweryfikowano diagnozę, rozpoznając PZS na podstawie subiektywnych objawów zespołu suchości, dodatniej próby Schirmera i obecności w surowicy przeciwciał anty-SS-A. W badaniach laboratoryjnych obserwowano wysokie wartości OB, przy prawidłowym stężeniu CRP, leukopenię, obecność w surowicy ANA (*screening test*), ujemny odczyn Waalera-Rosego. W badaniu histopatologicznym wycinka gruczołu ślinowego przedsonka jamy ustnej *focus score* = 0. W obrazie RTG rąk i stóp nie stwierdzono zmian destrukcyjnych, charakterystycznych dla RZS. W terapii zastosowano chlorochinę (250 mg/dobę) od lipca do grudnia 2001 r., glikokortykosteroidy *p.o.* w małych dawkach (prednizon/metylprednizon) od lipca 2001 r. do chwili obecnej.

W styczniu 2004 r. chora była hospitalizowana w Klinice Neurologii w Lublinie z rozpoznaniem organicznego uszkodzenia stożka rdzenia kręgowego. W czerwcu 2004 r. chora ponownie była hospitalizowana w Klinice Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej w Lublinie. W badaniach serologicznych nie stwierdzono obecności w surowicy przeciwciał aCCP, czynnika reumatoidalnego, pANCA. Stwierdzono obecność ANA (w mianie 1:640 typ świecenia drobnopłamkowy), przeciwciał anty-SS-A, cANCA w mianie 1:4 oraz przeciwciał antykardiolipinowych. W terapii powrócono do stosowania chlorochiny (250 mg/dobę), która jest nadal podawana. W maju 2005 r. przeprowadzono ponowną ocenę – w badaniu fizykalnym w zakresie układu ruchu nie stwierdzono odchyłań od normy, w obrazie RTG rąk i stóp brak zmian destrukcyjnych charakterystycznych dla RZS, scyntygrafia ślinianek wykazała obecność zmian typowych dla PZS.

**Chora, lat 55.** Od 1996 r. pojawiały się dolegliwości bólowe drobnych stawów rąk i stóp, stawów kolanowych, stawów skokowych, uczucie osłabienia, objaw Raynauda. Od 1999 r. okresowo występowały symetryczne obrzęki drobnych stawów rąk, nadgarstków, stawów skokowych. W badaniach laboratoryjnych obserwowano bardzo wysokie wartości OB (3-cyfrowe), nie stwierdzano w surowicy czynnika reumatoidalnego. Ustalono rozpoznanie RZS (oddział reumatologiczny szpitala rejonowego). W terapii stosowano NLPZ, od 2000 r. do maja 2002 r. podawano metotreksat (maksymalnie w dawce 15 mg/tydz.), od 1999 r. do maja 2002 r. prednizon doustnie (w zmiennych dawkach, maksymalnie 15 mg/dobę). Od 2002 r. chora zgłasza występowanie uczucia suchości w jamie ustnej, suchości spojówek. W 2002 r. chora była 2-krotnie (czerwiec i październik) hospitalizowana w Klinice Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej w Lublinie z podejrzeniem PZS. W badaniach laboratoryjnych obserwowano wysokie wartości OB, przy prawidłowym stężeniu CRP, hiperproteinemię, wysokie stężenie IgG w surowicy, nie stwierdzono obecności w surowicy ANA (met. Hep-2), ujemny odczyn Waalera-Rosego. W badaniu histopatologicznym wycinka gruczołu ślinowego przedsonka jamy ustnej *focus score* = 0. W obrazie RTG rąk i stóp nie stwierdzono zmian charakterystycznych dla RZS. W terapii zastosowano jedynie NLPZ.

W maju 2006 r. chora była ponownie hospitalizowana w Klinice Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej w Lublinie, gdzie ostatecznie ustalono rozpoznanie PZS na podstawie subiektywnych objawów zespołu suchości, dodatniej próby Schirmera – tym razem dodatniego wyniku badania histopatologicznego gruczołu ślinowego przedsonka jamy ustnej, charakterystycznych zmian w scyntygrafii ślinianek. W badaniu fi-

zykalnym w zakresie układu ruchu nie stwierdzono odchyleń od normy. W badaniach serologicznych nie stwierdzono obecności w surowicy ANA, aCL. W obrazie RTG rąk i stóp nie stwierdzono zmian charakterystycznych dla RZS.

**Chora, lat 37.** Od 1998 r. pacjentka zgłasza ból, symetryczny obrzęk nadgarstków, drobnych stawów rąk i stóp, stawów skokowych, ból stawów kolanowych, stawów łokciowych, uczucie suchości spojówek. W badaniach serologicznych stwierdzono dodatni odczyn Waalera-Rosego. W 1999 r. pojawiło się uczucie suchości w jamie ustnej. W kwietniu 1999 r. pacjentka była hospitalizowana na oddziale reumatologicznym szpitala rejonowego, gdzie ustalono rozpoznanie RZS oraz *keratoconjunctivitis sicca*. W terapii stosowano NLPZ, doustnie małe dawki metylprednizolonu od kwietnia 1999 do 2002 r. oraz w okresie kwiecień 1999 r. – czerwiec 2005 r. metotreksat (10 mg/tydz.). Kilkakrotnie wykonywane badania radiologiczne rąk i stóp (kwiecień 1999 r., luty 2000 r., listopad 2004 r.) nie wykazały zmian typowych dla RZS. W czerwcu 2005 r. chora przebywała w Klinice Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej w Lublinie, gdzie zweryfikowano diagnozę, rozpoznając PZS na podstawie subiektywnych objawów zespołu suchości, dodatniej próby Schirmera, obecności w surowicy przeciwciał anti-SS-A oraz anti-SS-B. Badania serologiczne wykazały obecność w surowicy ANA (Hep-2), obecność przeciwciał aCCP (w mianie >100 j.m.), przeciwciał aCL IgM (w granicznym mianie), dodatni odczyn Waalera-Rosego. W obrazie RTG rąk i stóp nie stwierdzono zmian charakterystycznych dla RZS. W terapii zastosowano chlorochinę (250 mg/dobę) od czerwca do października 2005 r., od października 2005 r. ponownie metotreksat w dawce 10 mg/tydz. Chora ponownie była oceniana w Klinice Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej w Lublinie w maju 2006 r. W badaniu fizykalnym w zakresie układu ruchu z odchyleń od normy stwierdzono tkliwość nadgarstków, stawów śródrečno-paliczkowych i międzypaliczkowych bliższych, obrzęki stawów międzypaliczkowych bliższych. W badaniach serologicznych nie stwierdzono obecności w surowicy przeciwciał aCL. W badaniu histopatologicznym wycinka gruczołu ślinowego przedstonka jamy ustnej stwierdzono obecność zmian charakterystycznych dla PZS. Scyntygrafia ślinianek wykazała obecność zmian charakterystycznych dla PZS.

## Dyskusja – omówienie

U wszystkich 4 chorych występowały dolegliwości, które mogły uzasadniać rozpoznanie wczesnego okresu reumatoidalnego zapalenia stawów, takie jak syme-

tryczne zapalenie drobnych stawów rąk i stóp, trwające ponad 6 tyg., wysokie wartości laboratoryjnych wskaźników procesu zapalnego, obecność czynnika reumatoidalnego, a nawet przeciwciał aCCP. Chore te spełniały kryteria diagnostyczne ACR dla RZS. Postawienie właściwego rozpoznania było szczególnie trudne u chorych, które nie zgłaszały objawów zespołu suchości. Charakterystyczny był brak guzków reumatoidalnych oraz destrukcji stawowych, mimo wieloletniego przebiegu choroby. Ostateczne rozpoznanie PZS mogło być postawione dopiero po wieloletniej obserwacji chorych, u których – mimo dosyć typowych dolegliwości w obrębie drobnych stawów rąk oraz charakterystycznych deformacji – nie stwierdzano progresywnej destrukcji w obrębie stawów. Brak destrukcji trudno wytłumaczyć stosowanym leczeniem, ponieważ u obserwowanych pacjentek było ono stosunkowo mało agresywne, w większości ograniczało się do małych dawek metotreksatu, sulfasalazyny bądź chlorochiny.

Wśród przyczyn trudności diagnostycznych i opóźnień w rozpoznaniu należy wymienić m.in. brak markerów serologicznych umożliwiających wczesną diagnozę PZS, brak ujednoczonych, powszechnie akceptowanych kryteriów rozpoznawczych PZS, skojarzenie występowania czynnika reumatoidalnego z dolegliwościami w obrębie stawów rąk występujące u wielu chorych na PZS, bardzo często kojarzone przez lekarzy z rozpoznaniem RZS, oraz niedostateczną znajomość problemu [1–4]. Osobny problem stanowią chorzy na RZS z nakładającym się wtórnym zespołem Sjögrena, u których wczesne postawienie właściwego rozpoznania niesie ze sobą istotne konsekwencje terapeutyczne.

Podsumowując, należy podkreślić, że PZS jest jedną z trudniejszych do zdiagnozowania jednostek chorobowych. Ostatnio oceniono, że opóźnienie rozpoznania choroby nawet w krajach o dobrze funkcjonującej opiece zdrowotnej wynosi ok. 6 lat [15]. Objawy ze strony układu ruchu (ból, obrzęki, wysięki w stawach, uczucie sztywności porannej) mogą na wiele lat wyprzedzać wystąpienie objawów zespołu suchości. Chorzy z rozpoznawanym RZS, u których mimo wieloletniego wywiadu zapalenia stawów nie doszło do zmian destrukcyjnych w kościach, wymagają diagnostyki w kierunku innych układowych chorób tkanki łącznej, w tym PZS.

## Piśmiennictwo:

1. Manthorpe R. New criteria for diagnosing Sjögren's syndrome: a step forward? *Scand J Rheumatol Suppl.* 2001; 115: 14-22.
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: 554-558.

3. Małdykowska H, Chwalińska-Sadowska H, Jagiełło P i wsp. Obraz kliniczny i zaburzenia immunologiczne w pierwotnym zespole Sjögrena i toczniu rumieniowatym układowym. *Reumatologia* 1991; 29: 2-8.
4. Małdykowska H, Chwalińska-Sadowska H, Jagiełło P i wsp. Pierwotny zespół Sjögrena – objawy kliniczne i immunologiczne. *Reumatologia* 1993, 31: 4-9.
5. Chwalińska-Sadowska H, Zajączek-Grabowska A, Biernat-Kałuża E i wsp. Odległa obserwacja 50 chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena. *Reumatologia* 1998, 36: 135-143.
6. Pavlidis NA, Karsh J, Moutsopoulos HM. The clinical picture of primary Sjögren's syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol* 1982, 9: 685-690.
7. Markusse HM, Oudkerk M, Vroom TM, Breadveld FC. Primary Sjögren's syndrome: clinical spectrum and mode of presentation based on an analysis of 50 patients selected from a department of rheumatology. *Neth J Med* 1992; 40: 125-134.
8. Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, et al. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 467-472.
9. Selva O'Callaghan A, Bosh Gil JA, Solans Laque R, et al. Primary Sjögren's syndrome: clinical and immunological characteristics of 114 patients. *Med Clin Barc* 2001; 116: 721-725.
10. Pease CT, Shattles W, Barrett NK, Maini RN. The arthropathy of Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 609-613.
11. Castro-Poltronieri A, Alarcon-Segovia D. Articular manifestation of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1983; 10: 485-488.
12. Iagnocco A, Coari G, Palombi G, Valesini G. Knee joint synovitis in Sjögren's syndrome. Sonographic study. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 291-295.
13. Brennan MT, Pillemer SR, Goldbach-Mansky R, et al. Focal sialadenitis in patient with early synovitis. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 444-446.
14. Tsampoulas CG, Skopouli FN, Sartoris DJ, et al. Hand radiographic changes in patients with primary and secondary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatology* 1986; 15: 333-339.
15. Vivino FB. Sjögren's syndrome: a disease in evolution. *Medscape Rheumatology* 2004; 5 (2). Available at: <http://www.medscape.com.viewarticle/493493>