

## OPIS PRZYPADKU

**Agata Sebastian<sup>1</sup>, Piotr Donizy<sup>2</sup>, Maria Misterna-Skóra<sup>3</sup>, Piotr Wiland<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>2</sup>Katedra Patomorfologii i Onkologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>3</sup>Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

# Ukryte znaczenie suchości w reumatologii

Przedruk z: *Reumatologia NEWS* 2019; 1: 1-3.

## Wstęp

Izolowane powiększenie gruczołów łzowych może należeć do spektrum klinicznego zarówno pierwotnego zespołu Sjögrena (PZS), chorób IgG4-zależnych (IgG4-RD), jak i chłoniaków oraz infekcji. Opisywane dotychczas powiększenie gruczołów łzowych w przebiegu PZS uznawane jest za chorobę Mikulicza [1], która w ostatnich latach została wliczona w spektrum IgG4-RD. W chorobie tej dochodzi do nieprawidłowej interakcji pomiędzy limfocytami B i limfocytami cytotoksycznymi CD4+ [2]. W konsekwencji prowadzi to do formowania się nacieków i włóknienia narządów, co może powodować ich uszkodzenie i niewydolność. Choroba IgG4-zależna nie jest jednak synonimem PZS, co zostało uwzględnione w kryteriach klasyfikacyjnych, w których choroby te nawzajem stanowią swoje kryteria wykluczenia [3, 4]. Ponadto schemat leczenia tych chorób jest odmienny – w IgG4-RD oparty głównie na zastosowaniu odpowiednich dawek glikokortykosteroidów [5].

## Opis przypadku

Kobieta 53-letnia, dotychczas przewlekłe chorująca jedynie na guzki tarczycy, została przyjęta do Kliniki Reumatologii celem rozszerzenia diagnostyki guza oczodołu ze spektrum IgG4-RD. W wywiadzie chora

podawała nawracające od 40. roku życia zapalenia spojówek. W wieku 41 lat (2005 r.) wystąpił u niej incydent powiększenia ślinianki przyusznej prawej o charakterze guza. Zmiana ta ustąpiła samoistnie w krótkim czasie, bez leczenia. Od tego czasu kobieta odczuwała jednak suchość jamy ustnej odpowiadającą kryteriom suchości AECG [6]. W trakcie diagnostyki w 2015 r. stwierdzono dodatkowo zespół suchego oka potwierdzony w teście Schirmera (OL 0 mm, OP 7 mm) oraz notowano obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w mianie 1 : 320. Nie stwierdzono przeciwciał specyficznych. W 50. roku życia (2014 r.) chora zauważyła u siebie opadanie powieki prawej oraz obrzęk okolicy gruczołu łzowego prawego. W badaniach obrazowych potwierdzono powiększenie gruczołu łzowego prawego, który pobrano (niecałkowite usunięcie) do badania histopatologicznego. W badanym materiale stwierdzono łagodną zmianę złożoną z nacieków limfocytarnych (*benign lymphoepithelial lesion* – BLS) i komórek IgG. Nie wykazano markerów ani cech nieprawidłowych komórek mogących odpowiadać chłoniakowi. W wykonanych ponownie badaniach immunologicznych (2016 r.) wykazano obecność przeciwciał specyficznych anty-SSA oraz Ro52 i do leczenia włączono hydroksychlorochinę w dawce 200 mg

na dobę. Do 2018 r. obserwowano stabilizację wielkości gruczołu łzowego.

W kwietniu 2018 r. kobieta ponownie zauważyła opadanie powieki prawej i powiększenie powieki górnej prawej. W przeprowadzonym badaniu okulistycznym stwierdzono dwojenie oka prawego przy patrzeniu w prawo. W badaniu metodą rezonansu magnetycznego oczodołu prawego zobrazowano powiększenie gruczołu łzowego do wymiarów  $1,1 \times 0,7 \times 1$  cm.

W badaniach laboratoryjnych wykonanych w trakcie hospitalizacji w Klinice Reumatologii nie notowano znacznych nieprawidłowości. Nie było odchyleń w morfologii krwi obwodowej, parametrach funkcji nerek i wątroby, stężeniu immunoglobulin, rozkładzie białek w elektroforezie. Parametry zapalne mieściły się w granicach normy. W badaniach immunologicznych potwierdzono obecność przeciwciał anti-SSA i Ro52 w niskim mianie (1 : 320). Oznaczenie stężenia podklasy IgG4 w surowicy mieściło się w granicach normy laboratoryjnej. Wykonano test niestymulowanego wydzielania śliny, którego wynik mieścił się w granicach normy (5 ml/min).

W badaniach tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości oraz ultrasonografii (USG) jamy brzusznej i węzłów chłonnych obwodowych nie wykazano zmian patologicznych. W badaniu USG ślinianek zobrazowano niejednorodną echostrukturę gruczołów podżuchwowych i przyusznych, mogącą odpowiadać zespołowi Sjögrena.

W celu rozszerzenia diagnostyki w kierunku IgG4-RD oraz PZS wykonano badania histopatologiczne: gruczołu łzowego prawego oraz pobranego gruczołu ślinowego mniejszego z wargi. W tkance gruczołu łzowego utrzymano rozpoznanie BLS. W materiale nie potwierdzono rozpoznania IgG4-RD, nie zaobserwowano żadnych morfologicznych i immunohistochemicznych wykładników chorób ze spektrum IgG4-RD. Stwierdzono jedynie komórki CD138 ogniskowo dodatnie w rozproszonych plazmocytach, ogniskowo dodatnie IgG oraz zaledwie pojedyncze dodatnie, rozproszone plazmocyty IgG4.

W badaniu histopatologicznym ślinianki wargowej nie stwierdzono nacieków limfocytarnych, jednak z uwagi na rozmiary wycinka (średnica 0,5 mm) materiał uznano za niediagnostyczny i niereprezentatywny oraz wykonano ponowne pobranie gruczołu ślinowego mniejszego. W uzyskanym materiale histopatologicznym potwierdzono tym razem bardzo gęsty, intensywny naciek limfocytarny

z całkowitym zatarciem struktur tkanki, spełniający kryteria morfologiczne PZS.

Ostatecznie u chorej rozpoznano PZS. Do leczenia hydroksychlorochiną dołączono prednizolon w dawce 10 mg *p.o.* na dobę i uzyskano poprawę kliniczną.

## Dyskusja

W przedstawionym przypadku z uwagi na izolowany guz gruczołu łzowego w pierwszej kolejności brano pod uwagę chłoniaka. Dlatego w pierwszym etapie zmianę usunięto oraz wykonano pełne badanie histopatologiczne. Wykluczenie procesu rozrostowego stanowiło podstawę dalszej diagnostyki. Powiększenie gruczołu łzowego może występować zarówno w PZS, jak i IgG4-RD. W PZS objaw ten został uwzględniony w skali oceny zajęcia narządowego ESSDAI (*the EULAR Sjögren's syndrome (SS) disease activity index*) [6]. Powiększenie gruczołu łzowego u chorych z objawami suchości kojarzone jest głównie z chorobą Mikulicza, uznawaną obecnie za jedną z prezentacji klinicznych IgG4-RD [1].

Choroby ze spektrum IgG4-RD charakteryzują się występowaniem pseudoguzów. Zmiany najczęściej lokalizują się w obrębie głowy i szyi [8]. W przebiegu choroby nie obserwuje się przeciwciał ANA. W badaniach laboratoryjnych najczęstszą nieprawidłowością jest zwiększone stężenie podklasy IgG4 [9]. Podklasa IgG4 odsetkowo jest najmniejszą podklasą IgG, stanowiącą 3–6% surowiczej IgG. Zauważono, że duże surowicze stężenia IgG4 (zwłaszcza w przypadku IgG4-zależnego zapalenia trzustki) korelują z nasileniem objawów klinicznych, bardziej burzliwym przebiegiem choroby, masywnym nacieczeniem narządu, współwystępowaniem zmian IgG4-zależnych w innych narządach oraz słabszą odpowiedzią na leczenie. Masywne nacieczenie narządu przez komórki zapalne (plazmocyty IgG4+ i limfocyty) może prowadzić do jego niewydolności [10]. W opisanym przypadku stężenie IgG4 w surowicy mieściło się w granicach normy laboratoryjnej. Mimo to zdecydowano się na rozszerzenie diagnostyki o badanie histopatologiczne z oceną ilościową stosunku komórek IgG do IgG4 w bioptacie, które naszym zdaniem nadal stanowi złoty standard w diagnostyce IgG4-RD [8]. Ponadto brak odchyleń w badaniach podstawowych, w tym prawidłowa wartość OB i prawidłowa elektroforeza białek surowicy oraz morfologia krwi pełnej z rozmazem, oddalały nieznacznie rozpoznanie PZS jako podstawowej przyczyny guza. Z drugiej strony ocenia się, że prawie u jednej trzeciej chorych na IgG4-RD

nie obserwuje się zwyżek IgG4 w surowicy [11]. Ostatecznie w algorytmie diagnostycznym IgG4-RD posłużono się zaproponowanymi niedawno na konferencji American College of Rheumatology (ACR) w Chicago kryteriami klasyfikacyjnymi tej choroby. Kryteria te zostały stworzone przez czołowych specjalistów zajmujących się IgG4-RD, pod auspicjami ACR i European League Against Rheumatism (EULAR). W pierwszym etapie postępowania należy ocenić, czy zmiany podejrzewane o IgG4-RD znajdują się w lokalizacjach typowych dla tej choroby. Za takie lokalizacje uznano: trzustkę, drogi żółciowe, oczodół, gruczoły łzowe, duże gruczoły ślinowe, przestrzeń zaotrzewnową, nerki, aortę, oponę twardą oraz tarczycę (zapalenie Riedla). Zmiany w tarczycy nie obejmują autoimmunologicznego zapalenia tarczycy typu Hashimoto. W kolejnym etapie należy ocenić, czy chory nie spełnia żadnego z 21 kryteriów wykluczenia.

Już na tym poziomie chora nie spełniała kryteriów rozpoznania IgG4-RD, ale raczej PZS, z powodu obecności przeciwciał specyficznych anty-SSA. Ponadto po podliczeniu punktów za poszczególne składowe kryteriów IgG4-RD chora nie uzyskała wymaganych do rozpoznania 19 punktów. Jednak z uwagi na niskie miano przeciwciał ANA, możliwość występowania ich u zdrowej populacji oraz nietypową lokalizację pojedynczego guza zdecydowano o wykonaniu oceny histopatologicznej, która ostatecznie wykluczyła IgG4-RD. Biorąc pod uwagę całokształt obrazu klinicznego oraz wyniki wszystkich badań dodatkowych, stwierdzono, że najprawdopodobniejszą przyczyną powiększenia gruczołu łzowego jest PZS. Chora spełniała obowiązujące kryteria klasyfikacyjne PZS z 2016 r. – 7 punktów [3]. Powiększenie gruczołu ślinowego większego w wywiadzie można wiązać z PZS, niemniej nie ma pewności co do wykluczenia tła infekcyjnego, tym bardziej że zmiana była asymetryczna i ustąpiła samoistnie, bez leczenia.

### Podsumowanie

Izolowane powiększenie dużych gruczołów ślinowych oraz gruczołów łzowych może sprawiać duże trudności diagnostyczne, szczególnie w przypadkach niepełnoobjawowych. Należy również pamiętać, że sam PZS może okazać się ostatecznie wtórnym zespołem Sjögrena, a podstawowa choroba może rozwijać się w dłuższej perspektywie czasowej. Z drugiej strony należy zachować dużą czujność w przyszłości i monitorować chorobę pod kątem jednego z najgroźniejszych powikłań PZS, jakim są chłoniaki.

*Uwaga: Kryteria IgG4-RD nie zostały oficjalnie opublikowane do dnia przygotowania pracy, a jedynie zaprezentowane na zjeździe ACR w 2018 r., dlatego zostaną one w pełni przedstawione jedynie podczas sesji w trakcie konferencji TRENDY W REUMATOLOGII NA PRZEŁOMIE 2018/2019 jako materiał o charakterze edukacyjnym.*

### Piśmiennictwo

1. Goto H, Takahira M, Azumi A i wsp. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol* 2015; 59: 1-7.
2. Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease. *Clin Exp Immunol* 2015; 181: 191-206.
3. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R i wsp. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 9-16.
4. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T i wsp. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease – Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. *Mod Rheumatol* 2017; 27: 381-391.
5. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL i wsp. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1688-1699.
6. Seror R, Ravaud P, Bowman S i wsp. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1103-1109.
7. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R i wsp. 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.
8. Sebastian A, Sebastian M, Misterska-Skóra M i wsp. The variety of clinical presentations in IgG4-related disease in rheumatology. *Rheumatol Int* 2018; 38: 303-309.
9. Sebastian A, Donizy P, Wiland P. IgG4-Related Disease and the Spectrum of Mimics in Rheumatology. W: *Chronic Autoimmune Epithelitis – Sjögren's Syndrome and Other Autoimmune Diseases of the Exocrine Glands*. Maślińska M (red.). IntechOpen 2019.
10. Grygiel-Górniak B, Puszczewicz M. IgG4-related diseases – a new look in rheumatology. *Reumatologia* 2013; 5: 284-292.
11. Yamamoto M, Tabeya T, Naishiro Y i wsp. Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 419-425.