

Ostre zapalenie trzustki w przebiegu zespołu Sjögrena

Acute pancreatitis in patient with Sjögren's syndrome

Anna Rychlewska-Hańczewska, Mariusz Puszczewicz

Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Kliniki dr hab. med. Mariusz Puszczewicz

Słowa kluczowe: zespół Sjögrena, autoimmunologiczne zapalenie trzustki.

Key words: Sjögren's disease, autoimmune pancreatitis.

Streszczenie

Zespół Sjögrena to choroba o podłożu autoimmunologicznym. Wśród wielu objawów narządowych może wystąpić zapalenie trzustki zarówno ostre, jak i przewlekłe. W pracy opisano 24-letnią kobietę z 10-letnim wywiadem choroby, u której wystąpiło ciężkie martwiczo-krwotoczne zapalenie trzustki, powikłane torbielą rzekomą trzustki.

Summary

Sjögren's syndrome is a disorder presumed autoimmune etiology. Among many systems manifestations pancreatitis, both acute and chronic could appear. In this reported case a 24-old woman with 10-years medical history of disease, was subject to serious necrotic- haemorrhagic pancreatitis complicated by pseudocystis of pancreas.

Wstęp

Zespół Sjögrena to przewlekła choroba zapalna o podłożu autoimmunologicznym, w której dochodzi do powstania nacieków z limfocytów w obrębie gruczołów wydzielania zewnętrznego, a w następstwie do upośledzenia ich czynności oraz do zmian zapalnych w wielu narządach i układach. Objawy podmiotowe i przedmiotowe można podzielić na trzy grupy: związane ze zmianami w gruczołach łzowych (*keratoconjunctivitis sicca*), w gruczołach ślinowych (suchość w jamie ustnej, trudności w połykaniu pokarmów, utrata smaku, szybko postępująca próchnica zębów) oraz objawy pozagruzołowe. Wśród tych ostatnich należy wymienić: ból lub zapalenie stawów, objaw Raynauda, powiększenie węzłów chłonnych, zmiany w nerkach, zapalenie trzustki, pierwotną marskość żółciową wątroby, zmiany zapalne w naczyniach, zapalenie nerwów obwodowych, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy.

W pracy opisano 24-letnią chorą z 10-letnim wywiadem choroby, u której wystąpiło ciężkie martwiczo-krwotoczne zapalenie trzustki.

Opis przypadku

Chora, lat 24, została przyjęta do kliniki z rozpoznaniem zespołem Sjögrena w celu oceny aktywności choroby i ewentualnego ponownego wdrożenia leczenia. Pierwsze objawy choroby wystąpiły w 1994 r. w postaci gorączki, osłabienia i wędrujących bólów stawów. Badania laboratoryjne wykazały niedokrwistość oraz OB bardzo zwiększony – trzycyfrowy. Chora, wówczas 14-letnia dziewczynka, była początkowo hospitalizowana w szpitalu rejonowym w Kaliszu, gdzie stwierdzono w surowicy hipergammaglobulinemię, obecność czynnika reumatoidalnego (RF) oraz przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) o plamistym typie świecenia. Chorą z podejrzeniem tocznia rumieniowatego układowego

Adres do korespondencji:

dr med. Anna Rychlewska-Hańczewska, ul. Czaplą 21/64, 61-623 Poznań, tel. 603 309 321, e-mail: a.hanczewska@wp.pl

Praca wpłynęła: 26.06.2009 r.

przekazano do Instytutu Pediatrii w Poznaniu w celu dalszej diagnostyki i leczenia. W Instytucie Pediatrii wysunięto podejrzenie mieszanej choroby tkanki łącznej. W leczeniu zastosowano naproksen – z poprawą kliniczną. Następnie dziecko pozostawało pod kontrolą poradni reumatologicznej. Pacjentka była leczona niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i małą dawką doustnych glikokortykosteroidów (GKS).

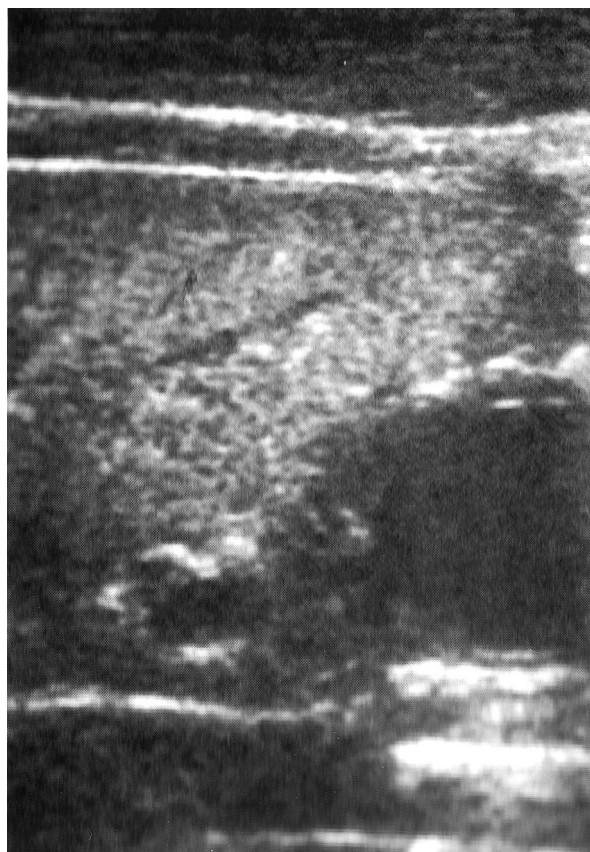
W 1996 r. nastąpiło zaostrzenie choroby w postaci stanów gorączkowych, zmniejszenia masy ciała, bólów stawowo-mięśniowych oraz dolegliwości dyspeptycznych. Pacjentka była ponownie hospitalizowana w Instytucie Pediatrii, gdzie podtrzymano rozpoznanie mieszanej choroby tkanki łącznej, zwiększono dawkę GKS do 30 mg prednizonu/dobę oraz podano azatioprynę (2 × 50 mg) z powodu objawów zespołu suchości.

W kolejnych latach dziecko było wielokrotnie hospitalizowane z powodu bólów brzucha, wymiotów i zmniejszenia masy ciała. Wykluczano objawy tzw. ostrego brzucha. W wynikach badań laboratoryjnych stwierdzano nieznacznie zwiększoną aktywność amylazy i fosfatazy alkalicznej, a także stężenia kreatyniny, mocznika, białka całkowitego, gamma-globulin, ponadto stwierdzono hipokaliemię i brak zdolności do zakwaszania moczu. W badaniach obrazowych jamy brzusznej nie wykazano odchyłań od stanu prawidłowego. W latach 1999–2002 chora była leczona pulsami preparatu Solu-Medrol. Z powodu utrzymujących się podwyższonych parametrów nerkowych (kreatynina 135–160 $\mu\text{mol/l}$) chorą zakwalifikowano do biopsji nerki, którą wykonano w 2001 r. (wynik niediagnostyczny). W 2001 r. w Instytucie Pediatrii zastosowano dodatkowo cyklofosfamid w dożylnych wlewach comiesięcznych (łączna dawka 3800 mg).

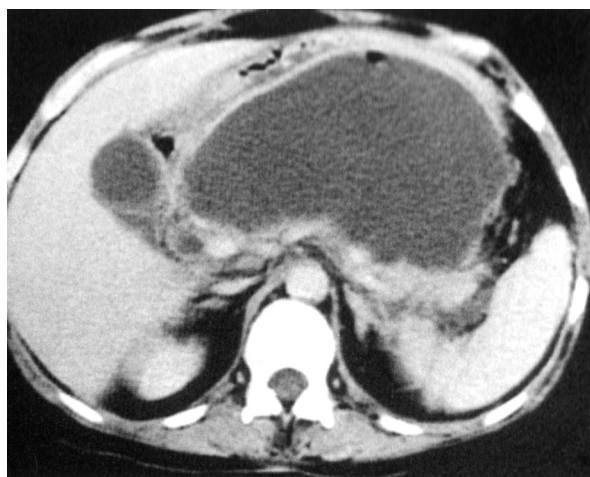
Do Kliniki Reumatologiczno-Rehabilitacyjnej i Chorób Wewnętrznych w Poznaniu chora była po raz pierwszy przyjęta w 2003 r., skarżyła się wówczas na osłabienie, stany podgorączkowe, wędrujące bóle wielostawowe oraz bóle brzucha. W badaniu przedmiotowym poza szczupłą budową ciała nie stwierdzono odchyłań od stanu prawidłowego. W badaniach biochemicznych wykryto hipokaliemię, zwiększone stężenie kreatyniny, białka całkowitego oraz hipergammaglobulinemię, w badaniach serologicznych – obecność RF i ANA (w mianie 1 : 1280), a w ANA-profilu obecność przeciwciał przeciwko SS-A i SS-B. Testem Schirmera stwierdzono upośledzone wydzielanie łez (OP 2 mm, OL 3 mm). Na podstawie całości obrazu klinicznego wycofano się z rozpoznania mieszanej choroby tkanki łącznej. Rozpoznano zespół Sjögrena, chorej zalecono stopniową redukcję dawki GKS, rozpoczęto leczenie chlorochiną oraz zalecono kontynuowanie leczenia w poradni reumatologicznej.

W marcu 2007 r. pojawiły się uporczywe wymioty, bóle brzucha, stany gorączkowe niereagujące na leczenie ambulatoryjne. Po dwóch miesiącach chora została przyjęta na Oddział Chirurgii w Jarocinie. W dniu przyjęcia do szpitala stwierdzono: leukocytozę (15,6 G/l), niedokrwistość (HGB 4,6 mmol/l), znacznie zwiększoną wartość OB (130 mm/godz.), zwiększone stężenie kreatyniny (210 $\mu\text{mol/l}$), prawidłową aktywność amylazy w surowicy i zwiększoną w moczu (1181 j./l). W obrazie USG jamy brzusznej nie stwierdzono odchyłań od stanu prawidłowego. W 2. dobie hospitalizacji wykonano laparotomię ze wskazań życiowych (objawy wstrząsu i skazy krwotocznej). Stwierdzono ostre zgorzelinowo-krwotoczne zapalenie trzustki, założono drenaż przepływowy jamy otrzewnej. W stanie krytycznym chora była przekazana na Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii (OAIIT), a następnie na OAIIT do szpitala wojewódzkiego w Poznaniu. Po przyjęciu do tego szpitala wystąpiły cechy krwawienia do jamy otrzewnej. Pacjentce wykonano relaparotomię. Po zabiegu w stanie krytycznym z niewydolnością oddechową i wielonarządową przewieziono ją na OAIIT. W wynikach badań laboratoryjnych stwierdzono: głęboką niedokrwistość (6,1 g/dl), leukocytozę (24,6 G/l), hipokaliemię (K 2,7 mmol/l), hiperglikemię, zwiększone stężenie kreatyniny (211 $\mu\text{mol/l}$), białkomocz (3 g/l), erytrocyturię (E 15–20), kwasicę metaboliczną. W tomografii komputerowej (KT) jamy brzusznej zauważono: obustronnie płyn w jamach opłucnej – po stronie prawej do 30 mm, po lewej do 26 mm, zmiany niedodmowo-zapalne w podstawnych częściach płuc; płyn w zachyłkach okołowodrobowych i okołosiedzionowych, pomiędzy pętlami jelit, wzdłuż powięzi okołonerkowych; trzustka z objawami martwicy rozptywnej, częściowemu wzmocnieniu kontrastowemu uległa głowa trzustki, która była miernie powiększona (do 35 mm), z pseudotorbielą (30 × 24 mm) oraz drobnymi fragmentami trzonu trzustki; pozostałe narządy jamy brzusznej bez zmian (ryc. 1).

W leczeniu zastosowano wentylację mechaniczną w trybie SIMV, a następnie CPAP, żywienie parenteralne, aminy presyjne, antybiotykoterapię (imipenem), intensywną insulinoterapię, przetoczono 3 jednostki koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), 6 jednostek świeżo mrożonego osocza (FFP) oraz koncentrat antytrombiny III (AT III). W 6. dobie pacjentkę w stanie wyrównanym, stabilną krążeniowo-oddechowo przewieziono na Oddział Chirurgii do dalszego leczenia. Kontrolne badanie KT jamy brzusznej wykonano po dwóch tygodniach od relaparatomii. Stwierdzono: płyn w jamie opłucnej obustronnie, po stronie prawej do 46 mm, po stronie lewej do 37 mm; głowa trzustki się zmniejszyła, obecnie ma wymiar 27 mm, w jej obrębie znajduje się pseudotorbiel o średnicy 21 mm, która łą-



Ryc. 1. Obraz KT jamy brzusznej pacjentki.
Fig. 1. CT of abdominal cavity.



Ryc. 2. Obraz USG jamy brzusznej pacjentki.
Fig. 2. USG of abdominal cavity.

czy się z nieregularnym zbiornikiem płynu wypełniającym torbę sieciową o wymiarze ok. 85 × 59 mm, w obrębie trzonu trzustki widoczny resztkowy mięsz narządu; pozostałe narządy jamy brzusznej bez zmian.

Chora została wypisana do domu w stanie ogólnym wyrównanym po miesięcznej hospitalizacji z zaleceniem pobierania pankreatyny i preparatów potasu. W wykonanym w lipcu 2007 r. badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej uwidoczniono na pograniczu trzonu i ogona trzustki grubościenną przestrzeń płynową wielkości 80 × 61 × 50 mm (ryc. 2).

We wrześniu i grudniu 2007 r. chora była przyjmowana do Kliniki w celu oceny aktywności choroby i ewentualnego ponownego wdrożenia leczenia zespołu Sjögrena. Stwierdzono: bardzo szczupłą budowę ciała (BMI 16,2 kg/m² p.c.), *livedo reticularis*, blizny pooperacyjne, trzeszczenia u podstawy prawego płuca, bolesność nadbrzusza, powiększone węzły chłonne karkowe, podżuchwowe oraz pachowe. Z odchyłeń w wykonanych badaniach laboratoryjnych dominowały: zwiększone stężenie kreatyniny (131 μmol/l), wzrost aktywności amylazy w surowicy (112 j./l), stężenia białka całkowitego (135,7 g/l), zaburzenia w elektroforezie białek surowicy (albuminy 43,7%, α₁-globuliny 2,5%, α₂-globuliny 7,5%, β₁-globuliny 4,9%, β₂-globuliny 3,4%, γ-globuliny 38%); przyspieszone opadanie krwinek (74 mm/godz.), zwiększone stężenie CRP (7,14 mg/l), znacznie zmniejszony klirens kreatyniny (39 ml/min) – odpowiadający trzeciemu stadium przewlekłej choroby nerek.

W badaniach serologicznych stwierdzono obecność RF w mianie 1: 160, ANA w mianie 1: 320 o plamistym typie świecenia, a w ANA-profilu – obecność przeciwciał przeciw SS-A, SS-B, Ro-52, centomerom, nukleosomom, histonom. Z uwagi na powiększone węzły chłonne i dysproteinemię chorą skierowano na konsultację hematologiczną. Mielogram i trepanobiopsja nie dały podstaw do rozpoznania chłoniaka złośliwego. Nie wykonano pobrania węzła chłonnego do badania histopatologicznego, ponieważ w trakcie oczekiwania na wynik trepanobiopsji węzły chłonne zmniejszyły się. W leczeniu zastosowano suplementację preparatów potasu, zwiększono dotychczasowe dawki pankreatyny (3 × 50 000 j.). Z uwagi na utrzymującą się podwyższoną aktywność amylazy w surowicy odstąpiono od leczenia modyfikującego.

Dyskusja

Wśród zmian narządowych występujących w zespole Sjögrena należy wymienić zmiany patologiczne trzustki. U 50–70% chorych opisuje się „zaburzenia czynności trzustki”, u 30% z pierwotną postacią zespołu – zwiększoną aktywność amylazy w surowicy, a u bliżej nieznanego odsetka – zapalenie trzustki [1]. W literaturze opisano zaledwie kilka przypadków ostrego zapalenia trzustki w przebiegu zespołu Sjögrena [2], a większość doniesień dotyczy przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia trzustki [3–9].

Należy zadać pytanie, czy u przedstawionej chorej było to na pewno ostre zapalenie trzustki, a nie zaostrenie przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia trzustki (*autoimmune pancreatitis* – AIP). Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie trzustki to choroba rzadko rozpoznawana z uwagi na skąpoobjawowy przebieg kliniczny. Zapalenie to przebiega z miernie nasilonymi objawami, takimi jak zmniejszenie masy ciała, bóle brzucha, czasami zażółcenie powłok skórnych, ale może być także asymptomatyczne. Szacuje się, że wśród wszystkich chorych na AIP pacjenci z zespołem Sjögrena stanowią 27%. Charakterystyczne dla AIP są odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych: zwiększone stężenie γ -globulin, immunoglobulin G, miernie podwyższona aktywność amylazy i GGTP w surowicy, w 59% przypadków przeciwciała przeciwko anhidrazie węglanowej, przeciwmikrosomalne, przeciwjadrowe, przeciwtrazycowe, przeciw mięśniom gładkim. Koincydencję zespołu Sjögrena i AIP można łączyć z obecnością anhidrazy węglanowej i laktoferyny, odpowiednio w komórkach przewodników trzustkowych i komórkach zrazikowych trzustki, jak również w śliniankach, gruczołach łzowych i nabłonku dróg żółciowych. W badaniach obrazowych uwidocznić można typowe dla AIP uogólnione powiększenie trzustki z obecnością rozsianych zwężeń przewodu Wirsunga, a w badaniu histopatologicznym – obecność włóknienia z naciekami limfocytarnymi i plazmocytowymi. W leczeniu AIP stosuje się GKS, najczęściej prednizon w dawce 0,5–1,0 mg/kg m.c. przez 4 tygodnie, a następnie redukuje się dawkę co tydzień o 5 mg. Leczenie GKS przynosi bardzo szybką poprawę kliniczną, normalizację wyników badań biochemicznych, u chorych z towarzyszącą cukrzycą następuje poprawa równowagi metabolicznej. W badaniach obrazowych stwierdza się regresję zwężeń przewodu trzustkowego oraz normalizację obrazu histopatologicznego [10].

Opisana chora przez wiele lat przed wystąpieniem epizodu ostrego zapalenia trzustki miała niespecyficzne dolegliwości dyspeptyczne, utratę masy ciała i charakterystyczne dla AIP odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych. Do rozpoznania AIP konieczne byłoby wykazanie typowych zwężeń przewodu Wirsunga. Jednak u chorej przez wiele lat stosowano steroidoterapię doustną, a także okresowo – dożylną, dlatego wielce prawdopodobne jest, że terapia ta zahamowała postęp AIP, a choroba ujawniła się w postaci ostrego rzutu dopiero 3 lata po odstawieniu GKS.

U chorych na zespół Sjögrena należy więc zwrócić uwagę na niespecyficzne objawy sugerujące AIP, ponieważ zwykle rozpoznanie to jest ustalone podczas laparotomii z innych wskazań lub pośmiertnie [4]. Skuteczne leczenie doustnymi GKS pozwala natomiast unikać

późnych powikłań w postaci torbieli rzekomych trzustki, zwężenia lub niedrożności przewodu żółciowego wspólnego, wodobrzusza trzustkowego, zakrzepicy żyły śledzionowej, tętniaków rzekomych naczyń zlokalizowanych w sąsiedztwie trzustki oraz raka trzustki [11].

Piśmiennictwo

1. Zimmermann-Górska I W: Zespół Sjögrena. Choroby wewnętrzne. Szczeklik A (red.). Wyd. I MP, Kraków 2006; t. II: 1704.
2. Matsumoto 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.
3. Montefusco PP, Geiss AC, Bronzo RL, et al. Sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome: a syndrome complex. *Am J Surg* 1984; 147: 822-826.
4. Versapuech JM, Labayle D, Grange D, et al. Sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome. *Ann Med Intern* 1986; 137: 147-151.
5. Kino-Ohsaki J, Nishimori I, Morita M, et al. Serum antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome. *Gastroenterology* 1996; 110: 1579-1586.
6. Nieminen U, Koivisto T, Kahri A, Färkkilä M. Sjögren's syndrome with chronic pancreatitis, sclerosing cholangitis, and pulmonary infiltrations. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 139-142.
7. Pickartz T, Pickartz H, Lochs H, Ockenga J. Overlap syndrome of autoimmune pancreatitis and cholangitis associated with secondary Sjögren's syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1295-1299.
8. Fukui T, Okazaki K, Yoshizawa H, et al. A case of autoimmune pancreatitis associated with sclerosing cholangitis, retroperitoneal fibrosis and Sjögren's syndrome. *Pancreatol* 2005; 5: 86-91.
9. Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, et al. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatol* 2006; 6: 132-137.
10. Ratyński T, Degowska M, Milewski J i wsp. Autoimmunologiczne zapalenie trzustki – opis przypadku, diagnostyka, leczenie. *Przeł Gastroenterol* 2006; 1: 49-53.
11. Dąbrowski A, Jurkowska G, Wereszczyńska-Sięmiątkowska U. W: choroby trzustki. Choroby wewnętrzne. Szczeklik A (red.). Wyd I MP, Kraków 2006; t. I: 871-872