



ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΣΥΖΗΤΗΣΕΙΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
CLINICOPATHOLOGICAL ROUNDS
UNIVERSITY HOSPITAL OF IOANNINA

Υπεύθυνος στήλης: Καθηγητής Σ. ΕΦΡΑΙΜΙΔΗΣ

**Γυναίκα 39 ετών με σύνδρομο Sjögren
και επιδείνωση της γενικής κατάστασής της**

Λέξεις ευρετηρίου

Κρυοσφαιριναμία
Μη-Hodgkin λέμφωμα
Ρευματοειδής παράγοντας
Σπειραματονεφρίτιδα
Σύνδρομο Sjögren
Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ασθενής 39 ετών με ιστορικό πρωτοπαθούς συνδρόμου Sjögren εισήχθη στην Παθολογική Κλινική εξαιτίας βάρους στο προκάρδιο, ήπιας δύσπνοιας στην κατάκλιση και κακουχίας. Αυτή η συμπτωματολογία είχε εγκατασταθεί 15 περίπου ημέρες πριν από την εισαγωγή της στο νοσοκομείο, αλλά είχε επιδεινωθεί σημαντικά τις τελευταίες 5 ημέρες.

Η διάγνωση του συνδρόμου Sjögren είχε τεθεί πριν από 8 έτη. Στη φάση αυτή, η ασθενής υπέφερε από ξηροστομία, ξηροφθαλμία και δυσπαρεύνεια, ενώ στον εργαστηριακό έλεγχο εμφάνιζε ήπια αναιμία και λευκοπενία, ελαφρά ελαττωμένα επίπεδα συμπληρώματος, ήπια αυξημένα επίπεδα ρευματοειδούς παράγοντα (RF), αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) και αντισωμάτων έναντι του κυτταροπλασματικού αντιγόνου SSA. Ο εργαστηριακός έλεγχος της ασθενούς παρέμεινε σχεδόν σταθερός έως λίγες εβδομάδες πριν από την εισαγωγή της στο νοσοκομείο (πίν. 1). Η ασθενής είχε αντιμετωπιστεί αρχικά με πιλοκαρπίνη και στη συνέχεια με χαμηλές δόσεις μεθοτρεξάτης εξαιτίας αρθραλγιών των άνω και κάτω άκρων. Η ασθενής ήταν σχεδόν ασυμπτωματική τα 2 τελευταία έτη. Στο ιστορικό της δεν αναφέρονταν άλλα νοσήματα.

Η ασθενής δεν εργαζόταν, κατοικούσε σε αστική περιοχή με το σύζυγό της και τα δύο τους παιδιά και

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2006, 23(6):638-649
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2006, 23(6):638-649

Δ. Χρηστίδης,¹
Ζ. Μεταφρατζή,²
Α. Ζήκου,²
Σ. Δήμου,³
Α. Δρόσος,⁴
Μ. Εθισιάφ¹

¹Β' Παθολογική Κλινική,
²Ακτινολογικό Εργαστήριο,
³Παθολογοανατομικό Εργαστήριο,
⁴Ρευματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

**A 39-year-old female patient
with Sjögren syndrome and
deterioration of her general
clinical condition**

κάπνιζε ένα πακέτο τσιγάρα επί 10 περίπου έτη. Οι συνθήκες διαβίωσής της ήταν καλές. Δεν υπήρχαν κατοικίδια ζώα ούτε πρόσφατα ταξίδια στο εξωτερικό.

Η ασθενής κατά την εισαγωγή της στην κλινική ήταν πάσχουσα και ανέφερε αδυναμία, καταβολή, αίσθημα δυσφορίας στο προκάρδιο, ήπια δύσπνοια στην κατάκλιση και δυσαισθησίες (αίσθημα νυγμού) στα δάκτυλα των χεριών. Η φυσική εξέταση έδειξε φυσιολογική θερμοκρασία (36,3 °C), ταχυκαρδία (100 σφύξεις/min), ταχύπνοια (20 αναπνοές/min), αρτηριακή υπέρταση (150/90 mmHg), εκσεσημασμένη ελάττωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος στη βάση του δεξιού ημιθωρακίου, μόλις υποσημαινόμενο πορφυρικό εξάνθημα σε σημεία πίεσης του κορμού και των κάτω άκρων και ήπια οιδήματα στις ποδοκνημικές αρθρώσεις.

Ο αιματολογικός έλεγχος της εισαγωγής (πίν. 1) ανέδειξε ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία (αιματοκρίτης: 31,2%). Η ταχύτητα καθίζησης ήταν φυσιολογική (ΤΚΕ: 14 mm/1h ώρα), ενώ η αντίδραση Coombs και το αντιπηκτικό του λύκου ήταν αρνητικά. Ο βιοχημικός έλεγχος έδειξε διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας [ουρία (URE): 65 mg/dL και κρεατινίνη (CRE): 1,5 mg/dL] και της ηπατικής βιολογίας [οξαλική αμινοτρανσφεράση (AST): 56 IU/L, πυροσταφυλική αμινοτρανσφεράση (ALT): 86 IU/L και γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση (γ-GT): 49 IU/L], αύξηση της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH): 483 IU/L) και ήπια ελάττωση των επιπέδων των ολικών

Πίνακας 1. Εργαστηριακός έλεγχος 60 ημέρες πριν από την εισαγωγή και στην εισαγωγή της ασθενούς στο νοσοκομείο.

	60 ημέρες πριν από την εισαγωγή	Στην εισαγωγή		60 ημέρες πριν από την εισαγωγή	Στην εισαγωγή
Αιματολογικός έλεγχος			Ορολογικός έλεγχος		
Ht (%)	36	31,2	CRP (mg/L)	3	1
WBC (/μL)	3800	9940	RF	134	364
PLT (/μL)	170.000	161.000	C3 (mg/dL)	60	29
PT/aPTT (sec)	12/23,3	11,2/22,6	C4 (mg/dL)	10	<1,7
d-dimers (ng/mL)		250–500	ANA	1:640	1:1280
TKE (mm/1n ώρα)	5	14	Αντισώματα έναντι SSA	Θετικά	Θετικά
Αντίδραση Coombs		Αρνητική	Αντισώματα έναντι SSB	Αρνητικά	Αρνητικά
Αντιπυκτικό του λύκου		Αρνητικό	Αντισώματα έναντι HBV		Αρνητικά
Βιοχημικός έλεγχος			Αντισώματα έναντι HCV		Αρνητικά
Glu (mg/dL)	99	106	Αντισώματα έναντι HIV		Αρνητικά
URE/CRE (mg/dL)	30/1	65/1,5	Αντισώματα έναντι HTLV		Αρνητικά
AST/ALT/γGT (IU/L)	31/34/51	56/86/49	Οροαντίδραση RPR		Αρνητική
tBI/dBI (mg/dL)	0,8/0,07	0,4/0,09	Οροαντιδράσεις Wright και Rose Bengal		Αρνητικές
ALP (IU/L)	85	82	Αντισώματα έναντι βρουκέλας		Αρνητικά
CK (IU/L)	74	64	Αντισώματα έναντι CMV		Αρνητικά
LDH (IU/L)	335	483	Αντισώματα έναντι EBV		Αρνητικά
K/Na (mEq/L)	4,1/139	4,3/140	Αντισώματα έναντι HSV _{1,2}		Αρνητικά
Ca/PO ₄ (mg/dL)	8,5/4,1	8,1/4,2	Αντισώματα έναντι VZV		Αρνητικά
TPr/Alb (g/dL)	6,2/3,6	5,8/3,3	Αντισώματα έναντι μυκοπλάσματος		Αρνητικά
Fe/Ferr/TIBC (μg-ng-mg/dL)		96/23/361	Αντισώματα έναντι χλαμυδίων		Αρνητικά
CHOL/TRG/HDL-CHOL (mg/dL)		179/125/36	Αντισώματα έναντι ρικετσιών		Αρνητικά
TSH/FT ₄ (μIU/mL, ng/dL)		0,74/ 1,26	Αντισώματα έναντι λεγιονέλας		Αρνητικά
β ₂ MG (μg/L)		1615			

Ht: Αιματοκρίτης (φυσιολογικές τιμές: 36–47), WBC: Λευκά αιμοσφαίρια (4500–11.000), PLT: Αιμοπετάλια (140.000–350.000), PT: Χρόνος προθρομβίνης (13), aPTT: Χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (27–38), d-dimers: d-διμερή (<250), TKE: Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (<20), Glu: Γλυκόζη (70–125), URE: Ουρία (11–54), CRE: Κρεατινίνη (0,6–1,2), AST: Οξαλοξική αμινοτρανσφεράση (5–40), ALT: Πυροσταφυλική αμινοτρανσφεράση (5–40), γGT: γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση (10–52), tBI: Ολική χολερυθρίνη (0,1–1), dBI: Άμεση χολερυθρίνη (0,01–0,2), ALP: Αλκαλική φωσφατάση (30–125), CK: Κινάση κρεατίνης (40–190), LDH: Γαλακτική δεϋδρογενάση (225–450), K: Κάλιο (3,5–5,3), Na: Νάτριο (135–153), Ca: Ασβέστιο (8,2–10,6), PO₄: Φωσφορικά (2,5–5), TPr: Ολικές πρωτεΐνες (6–8,4), Alb: Λευκωματίνη (3,4–5), Fe: Σίδηρος (55–170), Ferr: Φερίτινη (30–230), TIBC: Ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα του ορού (225–450), CHOL: Ολική χοληστερόλη (110–200), TRG: Τριγλυκερίδια (40–175), HDL-CHOL: Χοληστερόλη αυξημένης πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (35–70), TSH: Θυροειδοτρόπος ορμόνη (0,5–4,8), FT₄: Ελεύθερη θυροξίνη (0,7–1,85), β₂MG: β₂-μικροσφαιρίνη (700–3400), CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (<5), RF: Ρευματοειδής παράγοντας (<20), C3: 3ο κλάσμα του συμπληρώματος (79–152), C4: 4ο κλάσμα του συμπληρώματος (16–38), ANA: Αντιπυρηνικά αντισώματα, SSA: Κυτταροπλασματικό αντιγόνο A, SSB: Κυτταροπλασματικό αντιγόνο B, HBV: Ιός της ηπατίτιδας B, HCV: Ιός της ηπατίτιδας C, HIV: Ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, HTLV: Ιός του Τ-λεμφοβλαστώματος, RPR: Rapid plasma reagin, CMV: Κυτταρομεγαλοϊός, EBV: Ιός Epstein-Barr, HSV_{1,2}: Ερπητοϊοί 1 και 2, VZV: Ιός του έρπητα ζωστήρα

πρωτεϊνών (TPr: 5,8 g/dL) και της λευκωματίνης (Alb: 3,3 g/dL). Η ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών έδειξε λίγες μικρές αιχμές στην περιοχή των γ-σφαιρινών, οι οποίες ήταν ενδεικτικές ολιγοκλωνικής διέγερσης των Β-λεμφοκυττάρων.

Τα αέρια αίματος έδειξαν υποξαιμία (pO₂: 66 mmHg), υποκαπνία (pCO₂: 27 mmHg) και ήπια αναπνευστική αλκάλωση (pH: 7,46 και HCO₃⁻: 22 mEq/L).

Στη γενική εξέταση των ούρων διαπιστώθηκε λευκωματουρία (++) , αιμοσφαιρινουρία (++) , 10–12 πυοσφαι-

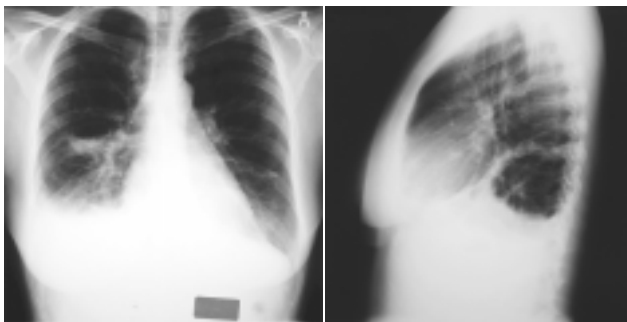
ρια και 6–8 ερυθρά αιμοσφαίρια κατά οπτικό πεδίο. Η εξέταση του ιζήματος των ούρων με μικροσκόπιο αντίθετης φάσης αποκάλυψε δύσμορφα ερυθρά αιμοσφαίρια. Σε 24ωρη συλλογή ούρων βρέθηκε σημαντική λευκωματουρία (1280 mg).

Ο ορολογικός έλεγχος έδειξε χαμηλά επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP: 1 mg/L) και συμπληρώματος (C3: 29,6 mg/dL, C4 <1,67 mg/dL) και αυξημένα επίπεδα RF (364 IU/mL) (πίν. 1). Οι καλλιέργειες αίματος και ούρων ήταν αρνητικές, ενώ και ο έλεγχος για τους ηπατοϊούς [ιοί της ηπατίτιδας A (HAV), B (HBV)

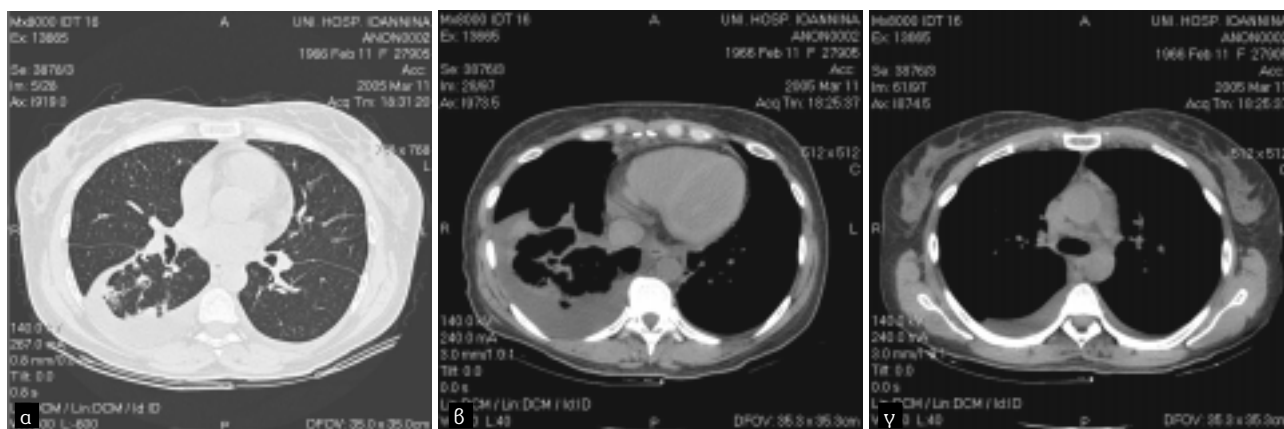
και C (HCV)], τους ηπατοτρόπους ιούς [έρπητοϊοί 1 και 2 (HSV_{1,2}), τον ιό Epstein-Barr (EBV), τον ιό του έρπητα ζωστήρα (VZV) και τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV)], τη βρουκέλα, τη σύφιλη, τα άτυπα παθογόνα του αναπνευστικού (μυκόπλασμα, χλαμύδια και ρικέτσιες) και τον ιό της ανοσοανεπάρκειας (HIV) ήταν αρνητικός (πίν. 1).

Η ακτινογραφία του θώρακα (εικ. 1) ανέδειξε πλευριτική συλλογή δεξιά και πνευμονικά διηθήματα στο δεξιό κάτω λοβό. Η παρακέντηση της υπεζωκοτικής συλλογής απέδωσε διαυγές πλευριτικό υγρό, το οποίο περιείχε 1030 κύτταρα/μL με λεμφοκυτταρικό τύπο. Οι βιοχημικοί χαρακτήρες του υγρού ήταν ενδεικτικοί διδρόματος. Η άμεση μικροβιολογική εξέταση του υγρού ήταν αρνητική για κοινούς μικροοργανισμούς και οξεάντοχα βακτηρίδια, ενώ και η κυτταρολογική εξέταση ήταν αρνητική.

Η αξονική τομογραφία του θώρακα έδειξε συρρέοντα διηθήματα στο δεξιό κάτω λοβό (εικ. 2). Η υπε-



Εικόνα 1. Η ακτινογραφία θώρακα, που έγινε στην εισαγωγή, έδειξε πλευριτική συλλογή δεξιά και πνευμονικά διηθήματα στο δεξιό κάτω λοβό.



Εικόνα 2. Η αξονική τομογραφία του θώρακα, που έγινε στην εισαγωγή, έδειξε συρρέοντα διηθήματα στο δεξιό κάτω λοβό (α). Η υπεζωκοτική συλλογή ήταν περισσότερο έκδηλη δεξιά και συνοδευόταν από τμηματική ατελεκτασία του δεξιού κάτω λοβού (β). Οι λεμφαδένες που αναδείχθηκαν στο μεσοθωράκιο δεν είχαν διάμετρο >1 cm (γ).

ζωκοτική συλλογή ήταν αμφοτερόπλευρη αλλά περισσότερο έκδηλη δεξιά και συνοδευόταν από τμηματική ατελεκτασία (από πίεση) του δεξιού κάτω λοβού. Οι λεμφαδένες που αναδείχθηκαν στο μεσοθωράκιο δεν είχαν διάμετρο >1 cm.

Το υπερηχογράφημα της κοιλιάς δεν έδειξε παθολογικά ευρήματα από τα παρεγχυματικά όργανα. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μικρή ποσότητα ελεύθερου ασκίτικού υγρού. Το υπερηχογράφημα της καρδιάς έδειξε μικρή περικαρδιακή συλλογή. Δεν υπήρχαν παθολογικά ευρήματα όσον αφορά στην κινητικότητα των κοιλιών ή τη λειτουργικότητα των βαλβίδων και δεν υπήρχαν ενδείξεις πνευμονικής υπέρτασης.

Ο εργαστηριακός έλεγχος της εισαγωγής ολοκληρώθηκε με τον ηλεκτρονευρογραφικό έλεγχο των άνω άκρων, ο οποίος δεν έδειξε παθολογικά ευρήματα.

Συνοψίζοντας, τα προβλήματα της ασθενούς κατά την εισαγωγή της στο νοσοκομείο ήταν:

- Η κακουχία, το αίσθημα βάρους στο προκάρδιο και η δύσπνοια (τα οποία είχαν εγκατασταθεί σταδιακά, αλλά επιδεινώθηκαν τις τελευταίες ημέρες πριν από την εισαγωγή της στο νοσοκομείο)
- Οι δυσαισθησίες στα δάκτυλα των χεριών
- Η ορογονίτιδα (πλευρίτιδα, μικρή ασκίτική και περικαρδιακή συλλογή)
- Τα πνευμονικά διηθήματα
- Η νεφρική προσβολή με ισχυρές ενδείξεις σπειραματοπάθειας (αζωθαιμία, ίζημα ούρων με δύσμορφα ερυθρά αιμοσφαίρια και λευκωματουρία >1 g/24ωρο)
- Η προσβολή του δέρματος (αγγειοιδικό εξάνθημα)

- Η ηπατική προσβολή (ήπια τρανσαμινασαιμία)
- Η αναιμία
- Τα αυξημένα επίπεδα του RF
- Τα ελαττωμένα επίπεδα του συμπληρώματος
- Τα αυξημένα επίπεδα της γαλακτικής δεϋδρογενάσης
- Η ολιγοκλωνική διέγερση των Β-λεμφοκυττάρων
- Το ιστορικό της αυτοανοσίας.

Από τα παραπάνω προβλήματα, τα πλέον σημαντικά ευρήματα για τη διαφορική διάγνωση ήταν ο πολυσυστηματικός χαρακτήρας της νόσου και το ιστορικό της αυτοανοσίας.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Λοιμώξεις

Σε κάθε περίπτωση πολυσυστηματικής προσβολής με σχετικά πρόσφατη εγκατάσταση, η διαφορική διάγνωση πρέπει να περιλαμβάνει την πιθανότητα λοίμωξης. Εφόσον η ασθενής εμφάνιζε συμπτώματα και ευρήματα από το αναπνευστικό, είχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον η ανίχνευση λοιμώξεων του αναπνευστικού, οι οποίες χαρακτηρίζονται από υποξεία εγκατάσταση, μη ειδική συμπτωματολογία και προσβολή άλλων συστημάτων. Είναι προφανές ότι στην παραπάνω συζήτηση δεν είχαν θέση οι τυπικές λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού. Αντίθετα, το ενδιαφέρον έπρεπε να επικεντρωθεί στην πιθανότητα ιογενών, άτυπων ή ειδικών λοιμώξεων του αναπνευστικού. Παρόλο που πολλές από τις ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού (λοίμωξη από τους ερπητοϊούς 1 και 2, τον κυτταρομεγαλοϊό, τον ιό του έρπητα ζωστήρα, τον ιό της γρίπης, αδενοϊούς και το συγκυτιακό ιό του αναπνευστικού) συσχετίζονται με συστηματικές εκδηλώσεις, η πιθανότητα μιας τέτοιας λοίμωξης ήταν περιορισμένη, αφού η ασθενής δεν είχε πυρετό, βήχα και απόχρεμψη, ενώ ο ορολογικός έλεγχος ήταν αρνητικός. Η πιθανότητα λοίμωξης του αναπνευστικού από άτυπους μικροοργανισμούς, όπως το μυκόπλασμα, τα χλαμύδια, οι ρικέτσιες και η λεγιονέλα, ήταν επίσης μικρή, αφού δεν υπήρχαν κλινικά συμπτώματα και ορισμένες χαρακτηριστικές εκδηλώσεις αυτών των λοιμώξεων, όπως το πολύμορφο ερύθημα ή η αιμολυτική αναιμία (μυκόπλασμα), η πρόδρομη συμπτωματολογία φαρυγγίτιδας (χλαμύδια), το κηλιδώδες εξάνθημα ή η μυοπάθεια (*Coxiella burnetii*), το κοιλιακό άλγος, η ραβδομύωση ή η υπονατριαιμία (λεγιονέλα). Επιπρόσθετα, ο ορολογικός έλεγχος για όλες αυτές τις λοιμώξεις ήταν αρνη-

τικός. Από τις ειδικές λοιμώξεις του αναπνευστικού, η πιθανότητα μυκητίασης ήταν πολύ μικρή, γιατί η ασθενής δεν ήταν σοβαρά ανοσοκατασταλμένη (HIV-λοίμωξη, χρόνια λήψη κορτικοειδών, συμπαγής ή αιματολογική νεοπλασία) ούτε είχε πρόσφατο ταξίδι σε ενδημική περιοχή. Η χρόνια λήψη μεθοτρεξάτης έχει συσχετιστεί με ευκαιριακές λοιμώξεις και ιδιαίτερα με λοίμωξη από πνευμονοκύστη.¹ Παρόλο όμως το επιδημιολογικό ιστορικό της ασθενούς, στην κλινική, εργαστηριακή και ακτινολογική εικόνα δεν υπήρχαν τα τυπικά χαρακτηριστικά της νόσου, όπως ο πυρετός, η αναπνευστική ανεπάρκεια, η λεμφοπενία, η αυξημένη ΤΚΕ και το κυψελιδικό πρότυπο στην αξονική τομογραφία του θώρακα.

Μια άλλη κατηγορία ευκαιριακών λοιμώξεων του αναπνευστικού, η οποία θα έπρεπε επίσης να αποκλειστεί με δεδομένο ότι δεν υπήρχε σοβαρή ανοσοανεπάρκεια, ήταν οι λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια.

Τέλος, αν και η ασθενής παρουσίαζε κακουχία, αναιμία, πλευρίτιδα με λεμφοκυτταρικό τύπο, περικαρδίτιδα και πνευμονικά διηθήματα, η πιθανότητα της φυματίωσης ήταν πολύ μικρή, γιατί απουσίαζε το επιδημιολογικό πλαίσιο, ο πυρετός, ο βήχας και τα τυπικά ακτινολογικά ευρήματα της νόσου, ενώ η δερμοαντίδραση Mantoux ήταν αρνητική και το πλευριτικό υγρό είχε χαρακτήρες διδρώματος. Επιπρόσθετα, η υπόθεση ότι η ασθενής έπασχε από πνευμονική φυματίωση δεν θα μπορούσε να εξηγήσει τις άλλες (εξωπνευμονικές) κλινικές εκδηλώσεις της νόσου.

Νοσήματα του κολλαγόνου

Στη διαφορική διάγνωση καταστάσεων με πολυσυστηματική προσβολή πρέπει να συμπεριλαμβάνονται οι νόσοι του συνδετικού ιστού, ιδιαίτερα όταν υπάρχει θετικό ιστορικό αυτοάνοσων διαταραχών. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, ένα επιπρόσθετο στοιχείο το οποίο συνηγορούσε υπέρ του αυτοάνοσου υποκείμενου μηχανισμού ήταν η ελάττωση των επιπέδων των πρωτεϊνών του συμπληρώματος σε σύγκριση με τον έλεγχο πριν από μερικές εβδομάδες (πίν. 1). Αυτή η διαταραχή θα μπορούσε να υποδηλώνει ότι ο υποκείμενος μηχανισμός της ιστικής βλάβης ήταν η δημιουργία και η κυκλοφορία ανοσοσυμπλεγμάτων, η παγίδευσή τους στη μικροκυκλοφορία, η ενεργοποίηση και η κατανάλωση του συμπληρώματος, με τελικό αποτέλεσμα τη βλάβη των τελικών οργάνων-στόχων. Επιπρόσθετα, η μεγάλη αύξηση των επιπέδων του RF συνηγορούσε υπέρ της πιθανότητας ότι αυτά τα ανοσοσυμπλέγματα ήταν κρυσταλλίνες και ότι ο μηχανισμός της ιστικής βλάβης ήταν αγγειιτιδικός. Μια τέτοια πιθανότητα ήταν ιδιαίτερα ελκυστική, γιατί

οι περισσότερες από τις εκδηλώσεις της ασθενούς, όπως η προσβολή του δέρματος, του νεφρού και του περιφερικού νευρικού συστήματος, ήταν απόλυτα συμβατές με το κλινικό φάσμα της κρουσφαιριναιμικής αγγειίτιδας,² ενώ και η πνευμονική της προσβολή θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει μια σπάνια αλλά καλά τεκμηριωμένη εκδήλωση της νόσου.³ Γι' αυτόν το λόγο ζητήθηκε από το εργαστήριο η ανίχνευση κρουϊζήματος στον ορό.

Πρέπει να επισημανθεί ότι οι αγγειίτιδες που εκδηλώνονται με ταυτόχρονη πνευμονική και νεφρική προσβολή αποτελούσαν ελκυστικές διαγνώσεις. Ωστόσο, η ασθενής δεν είχε πυρετό, αρθρίτιδα ή αυξημένους δείκτες φλεγμονής, που κατά κανόνα συνοδεύουν αυτές τις καταστάσεις, ενώ επίσης δεν ανιχνεύτηκαν χαρακτηριστικά ευρήματα αυτών των νοσολογικών οντοτήτων, όπως το άσθμα, η ρινική πολυποδίαση ή η πωσινοφιλία (σύνδρομο Churg-Strauss), οι κοιλοτικές εξεργασίες στον πνεύμονα και η ταυτόχρονη προσβολή από το ανώτερο αναπνευστικό (κοκκιωμάτωση Wegener) ή η έκθεση στον ιό της ηπατίτιδας Β και η κακοήθης υπέρταση (οζώδης πολυαρτηρίτιδα). Επιπρόσθετα, αυτές οι πρωτοπαθείς αγγειίτιδες δεν θα μπορούσαν να συνοδεύονται από αυξημένα επίπεδα RF και κατανάλωση του συμπληρώματος. Αντίθετα, στη διαφορική διάγνωση έπρεπε πρώτα να συζητηθεί η πιθανότητα κρουσφαιριναιμικής αγγειίτιδας, ιδιαίτερα στα πλαίσια του συνδρόμου Sjögren και του συστηματικού ερυθρεμάτου λύκου (ΣΕΛ). Σημειώνεται ότι άλλα νοσήματα του κολλαγόνου που θα μπορούσαν να εκδηλωθούν με κρουσφαιριναιμικού τύπου αγγειίτιδα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η δερματομυοσίτιδα ή η πολυμυοσίτιδα, αποκλείστηκαν με βάση το ιστορικό και την κλινική εικόνα της ασθενούς.

Αν και κατά κανόνα οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου Sjögren περιορίζονται σε εκδηλώσεις από τους εξωκρινείς αδένες, όπως η ξηροστομία και η ξηροφθαλμία, ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν συστηματικές ή «εξωαδενικές» εκδηλώσεις. Στα πλαίσια αυτά μπορεί να παρατηρηθεί προσβολή του αναπνευστικού⁴ (νόσος των μικρών αεραγωγών από προσβολή των βρόγχων ή των βρογχιολίων ή διάμεση πνευμονίτιδα), περικαρδίτιδα, διάμεση νεφρίτιδα, κυστίτιδα, ηπατίτιδα, γαστρίτιδα, θυρεοειδίτιδα ή μυοσίτιδα.⁵ Σε αντίθεση με τις παραπάνω εκδηλώσεις, οι οποίες προκαλούνται από την περιεπιθηλιακή διήθηση των οργάνων-στόχων από λεμφοκύτταρα, μπορεί να παρατηρηθούν απειλητικές για τη ζωή πολυσυστηματικές εκδηλώσεις, στις οποίες κεντρικό ρόλο διαδραματίζει η κρουσφαιριναιμία. Έτσι, μπορεί να παρατηρηθεί σπειραματονεφρίτιδα⁶ (μεμβρανοϋπερπλαστική, μεσαγγειοϋπερπλαστική, μεμβρανώδης, ταχέως εξελισσόμενη), προσβολή του πνεύμονα (αγγειίτιδα, αι-

μορραγία, διάμεση πνευμονίτιδα, οργανωμένη πνευμονία),⁷ του κεντρικού ή του περιφερικού νευρικού συστήματος (αγγειίτιδα με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, συμμετρική ή ασύμμετρη, κινητική ή αισθητική πολυνευροπάθεια ή οξεία πολλαπλή μονονευρίτιδα)⁸ και του δέρματος (πορφύρα, κνίδωση, δικτυωτή πελίωση, έλκη, νεκρώσεις).⁹ Αν και στη συγκεκριμένη περίπτωση απουσίαζαν οι αρθραλγίες ή η αρθρίτιδα, οι οποίες αποτελούν κοινές εκδηλώσεις της κρουσφαιριναιμικής αγγειίτιδας, η πιθανότητα η ασθενής να είχε αυτού του τύπου την επιπλοκή στα πλαίσια της υποκείμενης ανοσολογικής διαταραχής (σύνδρομο Sjögren) ήταν πολύ ισχυρή. Η επιβεβαίωση αυτής της πιθανότητας θα προερχόταν αφενός από την ανίχνευση κρουσφαιρινών στον ορό και αφετέρου από τη βιοψία ενός πάσχοντος οργάνου.

Το φάσμα των κλινικών και των εργαστηριακών εκδηλώσεων της ασθενούς θα μπορούσε επίσης να οφείλεται σε ΣΕΛ. Συγκεκριμένα, η ασθενής πληρούσε τρία από τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΕΛ (νεφρική προσβολή, ορογονίτιδα και θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα). Είναι γνωστό ότι το σύνδρομο Sjögren μπορεί να συσχετίζεται με το ΣΕΛ, όπως και με άλλα νοσήματα του συνδετικού ιστού (ρευματοειδής αρθρίτιδα, σκληρόδερμα, μικτή νόσος του συνδετικού ιστού, μυοσίτιδα). Δεν θα ήταν λοιπόν απίθανο το σενάριο, η ασθενής να εμφάνισε μια επιπεύουσα ανοσολογική διαταραχή με μικτά χαρακτηριστικά συνδρόμου Sjögren και ΣΕΛ, η οποία ήταν υπεύθυνη για την κλινική της επιδείνωση.¹⁰ Ο πιθανός υποκείμενος μηχανισμός και σε αυτή την περίπτωση θα έπρεπε να περιλαμβάνει τη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων (πιθανόν κρουσφαιρινών) και την ιστική καταστροφή διαμέσου της ενεργοποίησης του συμπληρώματος.¹¹ Η επιβεβαίωση αυτής της πιθανότητας θα προερχόταν από την ανίχνευση των ειδικών για το ΣΕΛ αυτοαντισωμάτων (έναντι της διπλής έλικας του DNA) σε συνδυασμό με την ανίχνευση κρουσφαιρινών στον ορό και τη βιοψία ενός πάσχοντος οργάνου.

Κακοήθειες

Από τα νεοπλασματικά αίτια, τα οποία θα μπορούσαν να ενοχοποιηθούν για την κλινική εικόνα της ασθενούς, τα λεμφώματα είχαν ιδιαίτερο ενδιαφέρον για δύο λόγους. Πρώτον, γιατί σε ασθενείς με σύνδρομο Sjögren ο κίνδυνος για την εμφάνιση μη-Hodgkin λεμφωμάτων είναι πολλαπλάσιος σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό⁵ και δεύτερον επειδή τα λεμφώματα συσχετίζονται συχνά με συστηματικές εκδηλώσεις και ιδιαίτερα με κρουσφαιριναιμικού τύπου αγγειίτιδα, η οποία πιθανολογείται βάσιμα στη συγκεκριμένη περίπτωση. Με δεδο-

μένη την απουσία οργανομεγαλίας και λεμφαδενοπάθειας τόσο κλινικά όσο και απεικονιστικά (οι λεμφαδένες στην αξονική τομογραφία του θώρακα είχαν διάμετρο <1 cm), αλλά και την παρουσία πνευμονικών διηθημάτων, η πιθανότερη εκδοχή λεμφώματος στην ασθενή ήταν αυτή ενός «εξωαδενικού» λεμφώματος, που συσχετίζεται με το βλεννογονικό λεμφοειδή ιστό (MALT, mucosa-associated lymphoid tissue) του πνεύμονα.¹² Αν και τα πνευμονικά λεμφώματα δεν αποτελούν τυπική επιπλοκή του συνδρόμου Sjögren, έχει αναφερθεί ότι λεμφώματα αναπτύσσονται από το χρόνιο ερεθισμό των Β-λεμφοκυττάρων σε θέσεις λεμφοκυτταρικής διήθησης των βρόγχων ή των βρογχιολίων.¹³ Κατά κανόνα, αυτού του είδους τα λεμφώματα είναι χαμηλής κακοήθειας και δεν συνοδεύονται από θορυβώδεις κλινικές εκδηλώσεις. Αντίθετα, όταν τα λεμφώματα συνοδεύονται από κρυσφαιριναιμία είναι δυνατόν να εκδηλώνονται με απειλητικές για τη ζωή συστηματικές εκδηλώσεις.⁷ Έτσι, αν και δεν ήταν γνωστό ποια ήταν η ακτινολογική ή η λειτουργική κατάσταση του αναπνευστικού συστήματος της ασθενούς κατά τη διάρκεια των προηγούμενων μηνών ή ετών, θα μπορούσε στη διαφορική διάγνωση να συμπεριληφθεί η πιθανότητα χρόνιας λεμφοκυτταρικής διήθησης του πνεύμονα (διάμεση πνευμονίτιδα), η οποία εξαλλάχθηκε σε πνευμονικό λέμφωμα, με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση δευτεροπαθούς κρυσφαιριναιμίας και αγγειίτιδας. Ωστόσο, αυτή η διάγνωση θεωρήθηκε απίθανη, όχι μόνο γιατί μια τέτοια επιπλοκή του συνδρόμου Sjögren είναι σπάνια, αλλά και γιατί απουσίαζαν οι χαρακτηριστικές εκδηλώσεις των λεμφουπεριπλαστικών νοσημάτων, όπως η Β-συμπτωματολογία, η αυξημένη ΤΚΕ και τα αυξημένα επίπεδα της β₂-μικροσφαιρίνης.

Συνοψίζοντας, οι πιθανότερες διαγνώσεις ήταν (α) κρυσφαιριναιμική αγγειίτιδα στα πλαίσια του συνδρόμου Sjögren, (β) ΣΕΛ και (γ) υποκείμενο μη-Hodgkin λέμφωμα του πνεύμονα.

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

Η ασθενής αντιμετωπίστηκε με ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλων δόσεων μεθυλπρεδνιζολόνης (1 g καθημερινά για 3 ημέρες) και στη συνέχεια με 48 mg μεθυλπρεδνιζολόνης από το στόμα, καθημερινά. Επίσης, χορηγήθηκε αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου (κιναρίλην 20 mg) και αντιοστεοπορωτική αγωγή (ανθρακικό ασβέστιο 500 mg και καλσιτριόλη 1 μg καθημερινά).

Κατά τη διάρκεια της 2ης ημέρας νοσηλείας, η ασθενής εμφάνισε κεφαλαλγία, αυχενική δυσκαμψία, ήπια

αριστερή πυραμιδική συνδρομή (σημείο Babinsky) και πυρετό (38,2 °C). Η εγκατάσταση της συμπτωματολογίας ήταν αιφνίδια και οξεία. Η αξονική τομογραφία του εγκεφάλου δεν έδειξε παθολογικά ευρήματα. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση απέδωσε αιμορραγικό εγκεφαλονωτιαίο υγρό (340.000 ερυθρά αιμοσφαίρια/μL) με πλειοκυττάρωση (700 λευκά αιμοσφαίρια/μL με πολυμορφοπυρηνικό τύπο), υπογλυκορραχία (γλυκόζη: 37 mg/dL) και ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνών (1020 mg/dL). Η εξέταση με τις χρώσεις Gram και indian ink, η άμεση εξέταση για οξεάντοχα βακτήρια, η εξέταση ανίχνευσης ξανθοχρωμίας και η κυτταρολογική εξέταση ήταν αρνητικές. Μετά τη λήψη καλλιεργειών, η ασθενής αντιμετωπίστηκε με ενδοφλέβια χορήγηση κεφτριαξόνης και αμπικιλίνης για την κάλυψη της πιθανότητας λοίμωξης του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Όμως, για τη διερεύνηση της πιθανότητας αιμορραγίας του ΚΝΣ σε χαμηλότερο επίπεδο έγινε μαγνητική τομογραφία του νωτιαίου μυελού, που έδειξε την παρουσία υποσκληρίδιου αιματώματος στο επίπεδο Θ₄-Θ₇ με επέκταση στον υπαραχνοειδή χώρο. Το αιμάτωμα ασκούσε πίεση και προκαλούσε ισχαιμία στη σύστοιχη παρακείμενη μούρα του νωτιαίου μυελού (εικ. 3). Η ασθενής τέθηκε σε αυστηρό κλινοστατισμό και επιθετική αποιδηματική αγωγή με δεξαμεθαζόνη και μανιτόλη. Η προγραμματισμένη βιοψία νεφρού και η βρογχοσκόπηση για τη λήψη βρογχικού εκπλύματος αναβλήθηκαν.

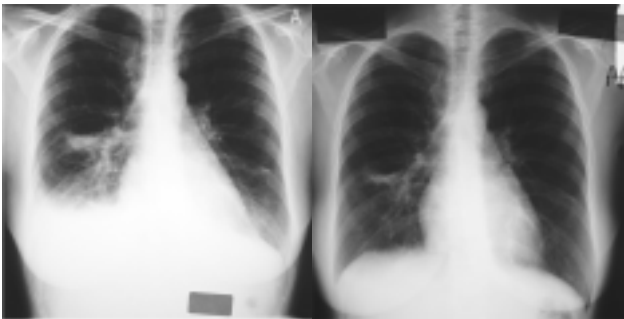


Εικόνα 3. Η μαγνητική τομογραφία του νωτιαίου μυελού, που έγινε τη 2η ημέρα νοσηλείας, έδειξε την παρουσία υποσκληρίδιου αιματώματος στο επίπεδο Θ₄-Θ₇ με επέκταση στον υπαραχνοειδή χώρο (βέλη). Το αιμάτωμα ασκούσε πίεση και προκαλούσε ισχαιμία στη σύστοιχη παρακείμενη μούρα του νωτιαίου μυελού.

Το γεγονός ότι η παραπάνω βλάβη είχε εγκατασταθεί αυτόματα (δεν υπήρχαν ιστορικό κάκωσης ή ενδείξεις δυσλειτουργίας του ηπκτικού μηχανισμού του αίματος) ενίσχυε ακόμη περισσότερο την υποψία ότι η υποκείμενη νόσος ήταν υπεύθυνη για τις βλάβες των οργάνων-στόχων διαμέσου συστηματικής αγγειίτιδας. Η πιθανολογούμενη κρουσφαιριναιμία επιβεβαιώθηκε με την ανίχνευση υψηλού τίτλου κρουκρίτη (5,2%). Η ανοσοηλεκτροφόρηση του κρουοζήματος έδειξε ότι υπήρχε μικτή κρουσφαιριναιμία. Η μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη ήταν IgMκ (είχε δηλαδή χαρακτηριστικά γνωρίσματα ρευματοειδή παράγοντα). Τέλος, η πιθανότητα του ΣΕΛ απομακρύνθηκε, αφού δεν ανιχνεύθηκαν στον ορό αυτοαντισώματα έναντι της διπλής έλικας DNA και καρδιολιπινών. Αν και η οριστική διάγνωση της κρουσφαιριναιμικής αγγειίτιδας προϋπέθετε τη βιοψία πάσχοντος οργάνου, η οποία, όπως αναφέρθηκε, έπρεπε να αναβληθεί, αποφασίστηκε η εντατικοποίηση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής με μινιαίες ώσεις κυκλοφωσφαμίδης ενδοφλέβια (15 mg/kg σωματικού βάρους).

Κατά τη διάρκεια των επόμενων 10 ημερών παρατηρήθηκε υποστροφή του πυρετού και της κεφαλαλγίας και ύφεση της πυραμίδικης συνδρομής. Επίσης, παρατηρήθηκε πλήρης ύφεση της περικαρδιακής συλλογής, βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας (CRE: 0,8 mg/dL, λευκωματουρία: ≈500 mg/24ωρο), βελτίωση της ηπατικής βιολογίας (AST: 21 IU/L, ALT: 64 IU/L) και ελάττωση του τίτλου του RF (86 IU/mL). Η ακτινογραφία θώρακα, που έγινε τη 12η ημέρα της νοσηλείας, έδειξε υποχώρηση του διηθήματος και πλήρη υποστροφή της πλευρίτιδας (εικ. 4).

Η βιοψία νεφρού, που έγινε τη 13η ημέρα της νοσηλείας, έδειξε αλλοιώσεις μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας. Οι αλλοιώσεις αυτές, σε συνδυασμό με την παρουσία έντονων μεσαγγειακών εναποθέσεων



Εικόνα 4. Η ακτινογραφία θώρακα, που έγινε τη 12η ημέρα της νοσηλείας (δεξιά), έδειξε ύφεση του διηθήματος και πλήρη υποστροφή της πλευρίτιδας συγκριτικά με την ακτινογραφία της εισαγωγής (αριστερά).

IgM (+++) και συμπληρώματος (C3 ++), ήταν ενδεικτικές νεφρικής προσβολής στα πλαίσια της κρουσφαιριναιμίας (εικ. 5). Δύο ημέρες μετά, η ασθενής εξήλθε από το νοσοκομείο με οδηγία για σταδιακή απόσυρση από τα κορτικοειδή.

Η ασθενής εισήχθη πάλι στην κλινική 3 εβδομάδες μετά από τη λήψη της 2ης ώσης κυκλοφωσφαμίδης (δηλαδή 55 ημέρες μετά από την αρχική εισαγωγή), επειδή στα πλαίσια προγραμματισμένου ελέγχου με ακτινογραφία θώρακα παρατηρήθηκε επιδείνωση του διηθήματος στο δεξιό κάτω λοβό, αλλά και μικρότερης έκτασης διήθημα στον αριστερό κάτω λοβό (εικ. 6). Παρά την ακτινολογική επιδείνωση, η γενική κατάσταση της ασθενούς ήταν καλή. Ο εργαστηριακός έλεγχος δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα όσον αφορά στη νεφρική λειτουργία (CRE: 0,7 mg/dL, λευκωματουρία: μη ανιχνεύσιμη) και τα αέρια του αρτηριακού αίματος (pO₂: 82 mmHg, pCO₂: 38 mmHg), ενώ ο RF ήταν στα χαμηλότερα επίπεδα από την έναρξη της νόσου (46 IU/mL). Αντίθετα, τα επίπεδα της γαλακτικής δεϋδρογενάσης του ορού ήταν αυξημένα (500–600 IU/L). Η δερμοαντίδραση Mantoux ήταν αρνητική (3 mm) και οι λειτουργικές δοκιμασίες του πνεύμονα φυσιολογικές. Η αξονική τομογραφία του θώρακα έδειξε διάσπαρτα κυψελιδικά διηθήματα στο δεξιό κάτω λοβό, αλλά και μικρότερης έκτασης διηθήματα στο δεξιό μέσο και στον αριστερό κάτω λοβό. Δεν παρατηρήθηκε πλευριτική ή περικαρδιακή συλλογή ούτε λεμφαδενοπάθεια στο μεσοθωράκιο και τις πύλες (εικ. 7). Η ασθενής υποβλήθηκε σε βρογχοσκόπηση, που έδειξε ξηρότητα του βρογχικού βλεννογόνου και πυώδεις εκκρίσεις από το στόμιο του κορυφαίου τμήματος του δεξιού κάτω λοβού. Κατά τη διάρκεια της βρογχοσκόπησης ελήφθησαν βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και δείγματα για κυτταρολογική και μικροβιολογική εξέταση.

Κεντρικό ερώτημα όσον αφορά στην ακτινολογική επιδείνωση ήταν εάν θα έπρεπε να αποδοθεί στον ίδιο παθογενετικό μηχανισμό, ο οποίος προκάλεσε την πνευμονική προσβολή στην έναρξη της νόσου. Είναι σαφές ότι αν η αρχική πνευμονική προσβολή οφειλόταν σε κρουσφαιριναιμικού τύπου αγγειίτιδα, η ακτινολογική επιδείνωση που παρατηρήθηκε 55 ημέρες μετά από την έναρξη εντατικής ανοσοκατασταλτικής αγωγής δεν θα μπορούσε να αποτελεί υποτροπή της νόσου, αφού όλες οι άλλες ανοσολογικές εκδηλώσεις της βρίσκονταν σε σημαντική ύφεση.

Μια πιθανότητα, η οποία θα έπρεπε επίσης να αποκλειστεί, ήταν αυτή της φυματίωσης. Ακόμη και αν η αρχική προσβολή του αναπνευστικού οφειλόταν σε

ενεργό πνευμονική φυματίωση (υπόθεση που θεωρήθηκε απίθανη στη διαφορική διάγνωση), η έξαρσή της θα έπρεπε να παρατηρηθεί πολύ νωρίτερα και ίσως με περισσότερο έντονη κλινική εικόνα, ως αποτέλεσμα της βαριάς ανοσοκατασταλτικής αγωγής και όχι μετά από δύο σχεδόν μήνες αγωγής.

Αντίθετα, ήταν ενδιαφέρουσα η υπόθεση ότι η αρχική πνευμονική προσβολή αντιστοιχούσε σε πνευμονικό λέμφωμα, το οποίο παρουσίασε ύφεση εξαιτίας της χορήγησης υψηλών δόσεων κορτικοειδών και κυκλοφωσφαμίδης και, στη συνέχεια, υποτροπίασε. Τα στοιχεία που συνηγορούσαν υπέρ αυτής της εκδοχής ήταν ότι η ασθενής δεν είχε λάβει κατάλληλη χημειοθεραπευτική αγωγή και ότι η κύρια θέση της υποτροπής των ακτινολογικών ευρημάτων αντιστοιχούσε τοπογραφικά στην αρχική θέση προσβολής του πνεύμονα (δεξιός κάτω λοβός). Αντίθετα, τα χαμηλά επίπεδα ΤΚΕ και β_2 -μικροσφαιρίνης, η απουσία λεμφαδενοπάθειας στο θώρακα, η εμφάνιση διηθημάτων σε θέσεις όπου δεν προϋπήρχε παθολογία (δεξιός μέσος και αριστερός κάτω λοβός) και ιδιαίτερα η απουσία ενδοβρογχικών βλαβών στη βρογχοσκόπηση ήταν στοιχεία που δεν συνηγορούσαν υπέρ αυτής της υπόθεσης.

Τέλος, περισσότερο πιθανή ήταν η υπόθεση ότι η παθολογία στους πνεύμονες κατά τη δεύτερη εισαγωγή της ασθενούς στο νοσοκομείο οφειλόταν σε λοίμωξη εξαιτίας της έντονης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Παρά την απουσία πυρετού και την αρνητική δερμοαντίδραση Mantoux, ευρήματα που θα μπορούσαν να αποδοθούν στη χορήγηση μεγάλων δόσεων κορτικοειδών, αλλά και την αρνητική άμεση εξέταση των βρογχικών εκκρίσεων για οξεάντοχα βακτηρίδια, η πιθανότητα της φυματίωσης ως επιπλοκή της θεραπείας με υψηλές δόσεις κορτικοειδών¹⁴ ήταν μεγάλη. Στο ίδιο πλαίσιο έπρεπε να συζητηθεί και η πιθανότητα ευκαιριακών λοιμώξεων του αναπνευστικού, όπως οι λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια¹⁵ ή και μύκητες.¹⁶

Συνοψίζοντας, οι πιθανότερες διαγνώσεις για την ακτινολογική επιδείνωση της ασθενούς 55 ημέρες μετά από την αρχική της εισαγωγή ήταν (α) η φυματίωση (ή άλλες ειδικές λοιμώξεις του αναπνευστικού) ως επιπλοκή της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και (β) η υποτροπή ενός πνευμονικού λεμφώματος.

Η τελική διάγνωση τέθηκε με την ανοικτή βιοψία πνεύμονα, η οποία έδειξε εστιακή κατάργηση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του πνευμονικού παρεγχύματος εξαιτίας της παρουσίας πολλαπλών κοκκιωματοδών σχηματισμών με νεκρώσεις τυροειδόμορφου τύπου

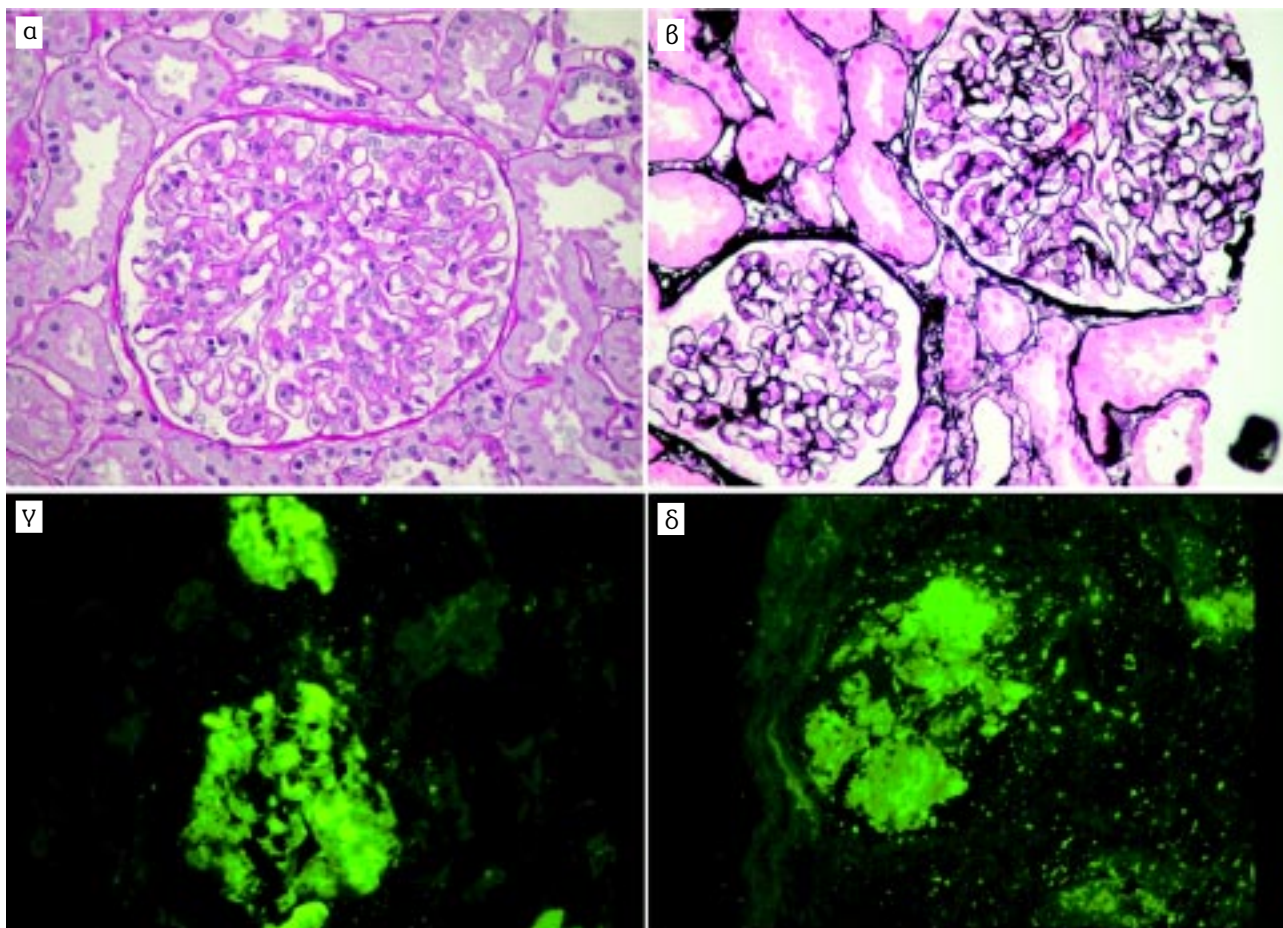
και με γιγαντοκύτταρα τύπου Langhans (εικ. 8). Από τις παραπάνω βλάβες ανιχνεύθηκε το γένωμα του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης.

Η ασθενής τέθηκε σε τετραπλή αντιφυματική αγωγή και έγινε γρήγορη απόσυρση από τα κορτικοειδή, ενώ διακόπηκε η χορήγηση της κυκλοφωσφαμίδης. Η καλλιέργεια των βρογχικών εκκρίσεων θετικοποιήθηκε 40 περίπου ημέρες μετά από τη λήψη τους. Το αντιβιογράμμα έδειξε ότι το μυκοβακτηρίδιο ήταν ευαίσθητο στην ισονιαζίδη και τη ριφαμπικίνη.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται μια περίπτωση πολυσυστηματικής προσβολής σε μια νεαρή γυναίκα με μακροχρόνιο ιστορικό συνδρόμου Sjögren, η οποία αποδόθηκε στην υποκείμενη κρουσφαιριναιμία.

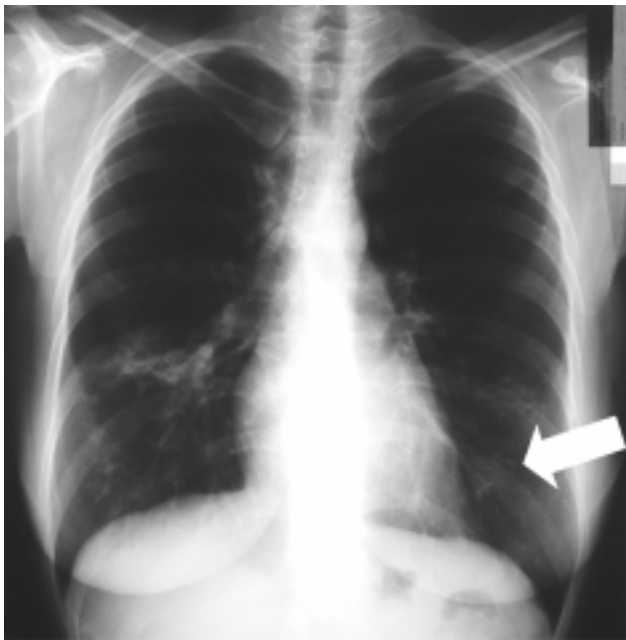
Οι κρουσφαιρίνες είναι ανοσοσφαιρίνες, οι οποίες έχουν την ιδιότητα να καθιζάνουν όταν ο ορός που τις περιέχει εκτεθεί σε χαμηλή θερμοκρασία και να επανυδαλύονται όταν αυτός θερμανθεί. Ανάλογα με τη σύστασή τους, οι κρουσφαιρίνες διακρίνονται σε τρεις τύπους. Στον τύπο I κατατάσσονται οι αμιγώς μονοκλωνικές κρουσφαιρίνες, που παράγονται συνήθως στα πλαίσια αιματολογικών νοσημάτων (όπως η μακροσφαιριναιμία Waldenström και το πολλαπλό μυέλωμα). Αντίθετα, στους τύπους II και III κατατάσσονται οι μικτές κρουσφαιρίνες, οι οποίες είναι ανοσοσυμπλέγματα ανοσοσφαιρινών που παράγονται στα πλαίσια πολλών «ανοσοδιεγερτικών» νοσημάτων, όπως οι λοιμώξεις (τυπικά η ηπατίτιδα C), οι νόσοι του κολλαγόνου και οι νεοπλασίες (λεμφώματα). Οι μικτές κρουσφαιρίνες αποτελούνται από μια ανοσοσφαιρίνη με ιδιότητα ρευματοειδούς παράγοντα, η οποία είναι είτε μονοκλωνική (τύπος II), είτε πολυκλωνική (τύπος III) που συνδέεται με μια άλλη πολυκλωνική ανοσοσφαιρίνη.¹⁷ Σε αντίθεση με την κρουσφαιριναιμία τύπου I, η οποία είναι συνήθως ασυμπτωματική, η μικτή κρουσφαιριναιμία (τύποι II και III) μπορεί να επιπλακεί με απειλητικές για τη ζωή αγγειϊδικές εκδηλώσεις, που οφείλονται στην παγίδευση των ανοσοσυμπλεγμάτων στα μικρά αγγεία, την ενεργοποίηση του καταρράκτη του συμπληρώματος και την ιστική καταστροφή. Πάντως, συστηματικές εκδηλώσεις δεν εμφανίζουν όλοι οι ασθενείς με μικτή κρουσφαιριναιμία ούτε η βαρύτητα της κλινικής εικόνας συμβαδίζει με τη βαρύτητα της κρουσφαιριναιμίας. Τα κυριότερα από τα ανοσολογικά αίτια κρουσφαιριναιμίας είναι το σύνδρομο Sjögren και ο ΣΕΛ. Η επίπτωση της κρουσφαιριναι-



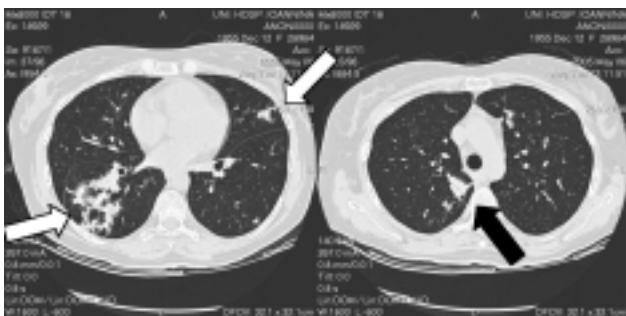
Εικόνα 5. Η βιοψία νεφρού, που έγινε τη 13η ημέρα νοσηλείας, έδειξε αλλοιώσεις μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε διάχυτη υπερπλασία με αύξηση των μεσαγγειακών και υπερτροφία των ενδοθηλιακών κυττάρων (χρώση PAS, α) και αύξηση της ουσίας του μεσαγγείου με παρουσία διπλής μεμβράνης σε μερικά τριχοειδή (χρώση αργύρου, β). Ο ανοσοφθορισμός έδειξε έντονες μεσαγγειακές εναποθέσεις ανοσοσφαιρινών (IgM +++, γ) και συμπληρώματος (C3 ++, δ).

μίας στους ασθενείς με σύνδρομο Sjögren είναι περίπου 15%,¹⁸ αλλά αυξάνεται σημαντικά όταν συνυπάρχει λοίμωξη από HCV (62%).¹⁹ Οι αγγειοπιδικές βλάβες, οι οποίες είναι δυνατόν να παρατηρηθούν στα πλαίσια της κρουσφαιριναιμίας (σπειραματονεφρίτιδα, προσβολή κεντρικού ή περιφερικού νευρικού συστήματος, δέρματος ή πνεύμονα), αποτελούν σπάνιες αλλά απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές του συνδρόμου Sjögren και απαιτούν εντατική ανοσοκατασταλτική αγωγή. Εκτός από τον κίνδυνο πολυσυστηματικής προσβολής, οι ασθενείς με σύνδρομο Sjögren και κρουσφαιριναιμία έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λεμφωμάτων. Η συχνή συνύπαρξη λοίμωξης από HCV, συνδρόμου Sjögren και λεμφοϋπερπλαστικών νοσημάτων προσφέρει ένα μοναδικό νοσολογικό μοντέλο για τη μελέτη των μηχανισμών αλληλεπίδρασης μεταξύ των λοιμώξεων και του ανοσιακού συστήματος κατά τη διαδικασία της ογκογένεσης.²⁰

Η ασθενής αντιμετωπίστηκε με υψηλές δόσεις κορτικοειδών και ώσεις κυκλοφωσφαμίδης. Ωστόσο, σύντομα εμφάνισε επιδείνωση των απεικονιστικών ευρημάτων από τους πνεύμονες εξαιτίας φυματίωσης. Κάθε ασθενής ο οποίος λαμβάνει υψηλές δόσεις κορτικοειδών έχει αυξημένο κίνδυνο αναζωπύρωσης, επαναμόλυνσης ή πρωτομόλυνσης από φυματίωση.²¹ Ο κίνδυνος αυτός συσχετίζεται με την ενδοφλέβια χορήγηση, με τη μέση ημερήσια δόση, αλλά και με την αθροιστική δοσολογία των κορτικοειδών που χορηγούνται.²² Αντίθετα με τα κορτικοειδή, η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης φυματίωσης.²³ Σε ασθενείς με ΣΕΛ φαίνεται ότι η ενεργότητα της νόσου και ιδιαίτερα η παρουσία αγγειίτιδας ή νεφρίτιδας αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση φυματίωσης ανεξάρτητα από τη θεραπεία με κορτικοειδή.¹⁴ Μια πιθανή εξήγηση, η οποία θα μπορούσε να αφορά και στην



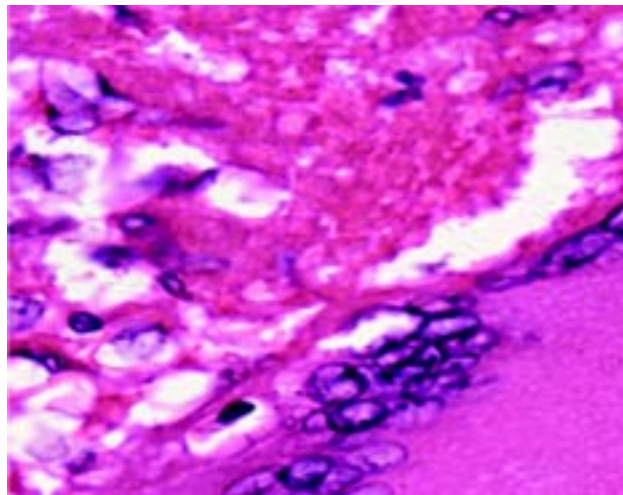
Εικόνα 6. Στην ακτινογραφία του θώρακα, που έγινε στη δεύτερη εισαγωγή της ασθενούς στο νοσοκομείο, παρατηρήθηκε επιδείνωση του διπλήματος στο δεξιό κάτω λοβό, αλλά και νέο διπλήμα στον αριστερό κάτω λοβό (βέλος).



Εικόνα 7. Η αξονική τομογραφία του θώρακα, που έγινε κατά τη δεύτερη εισαγωγή της ασθενούς στο νοσοκομείο, έδειξε διάσπαρτα κυψελιδικά διπλήματα στο δεξιό κάτω λοβό (λευκό βέλος), αλλά και μικρότερης έκτασης διπλήματα στη γλωσσίδα (μαύρο βέλος) και τον αριστερό κάτω λοβό (γκρι βέλος).

περίπτωση που περιγράφεται, είναι ότι σε συνθήκες έξαρσης της νόσου υπάρχει σχετική ανεπάρκεια του παράγοντα TNF- α ,²⁴ η οποία αποτελεί γνωστό προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση φυματίωσης.²⁵

Οι περισσότερες από τις περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις κορτικοειδών αφορούν σε αναζωπύρωση λανθάνουσας λοίμωξης. Στην εισαγωγή της ασθενούς (χρονική στιγμή στην οποία δεν υπήρχε διαταραχή της Τ-κυτταρικής ανοσίας ώστε



Εικόνα 8. Η βιοψία του πνεύμονα, που έγινε 60 ημέρες μετά από την αρχική εισαγωγή της ασθενούς στο νοσοκομείο, έδειξε εστιακή κατάργηση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του παρεγχύματος εξαιτίας της παρουσίας πολλαπλών κοκκιοματωδών σχηματισμών, με νεκρώσεις καρρυσθηκτικού ή τυροειδόμορφου τύπου και σχετικά συχνή παρουσία γιγατοκυττάρων τύπου Langhans.

να δικαιολογείται ανεργία) δεν υπήρχαν ενδείξεις λανθάνουσας φυματίωσης, αφού η δερμοαντίδραση Mantoux ήταν αρνητική. Επιπρόσθετα, δεν υπήρχε ιστορικό ή ακτινολογικές ενδείξεις παλαιότερης λοίμωξης. Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα, η φυματίωση που παρατηρήθηκε 55 ημέρες μετά πρέπει να αντιπροσωπεύει πρωτοπαθή λοίμωξη, η οποία εξαιτίας της ισχυρής καταστολής της κυτταρικής ανοσίας οδήγησε σε προοδευτική πρωτοπαθή φυματίωση.²⁶

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Αν και οι περισσότεροι ασθενείς με σύνδρομο Sjögren ακολουθούν κατά κανόνα καλοήθη και ανεπίπλεκτη πορεία, ενδέχεται να εκδηλωθούν απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές στα πλαίσια μικτής κρυσφαριναιμίας τύπου II. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η έγκαιρη χορήγηση κατάλληλης ανοσοκατασταλτικής αγωγής μπορεί να έχει σωτήρια αποτελέσματα, συνοδεύεται όμως από σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων.

Η υποψία της φυματίωσης πρέπει να τίθεται σε κάθε περίπτωση ασθενούς που λαμβάνει υψηλές δόσεις κορτικοειδών και εμφανίζει επιδείνωση των κλινικών ή των εργαστηριακών του ευρημάτων.

ABSTRACT

A 39-year-old female patient with Sjögren syndrome and deterioration of her general clinical condition

D. CHRISTIDIS,¹ Z. METAFRATZI,² A. ZIKOU,² S. DIMOU,³ A. DROSOS,⁴ M. ELISAF¹

¹2nd Department of Internal Medicine, ²Department of Radiology, ³Department of Pathology,

⁴Department of Rheumatology, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2006, 23(6):638–649

Key words: Cryoglobulinemia, Non-Hodgkin lymphoma, Rheumatoid factor, Glomerulonephritis, Sjögren syndrome, Systemic lupus erythematosus

Βιβλιογραφία

1. STENGER AA, HOUTMAN PM, BRUYN GA, EGGINK HF, PASMA HR. *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994, 23:51–53
2. LAMPRECHT P, GAUSE A, GROSS WL. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1999, 42:2507–2516
3. KONISHI M, OHOSONE Y, MATSUMURA M, OYAMADA Y, YAMAGUCHI K, KAWAHARA Y ET AL. Mixed-cryoglobulinemia associated with cutaneous vasculitis and pulmonary symptoms. *Intern Med* 1997, 36:62–67
4. ITO I, NAGAI S, KITAICHI M, NICHOLSON AG, JOHKOH T, NOMA S ET AL. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: A clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 171:632–638
5. FOX RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005, 366:321–331
6. GOULES A, MASOURIDI S, TZIOUFAS AG, IOANNIDIS JP, SKOPOULI FN, MOUTSOPOULOS HM. Clinically significant and biopsychologically documented renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2000, 79:241–249
7. JOHNSTON SL, DUDLEY CR, UNSWORTH DJ, LOCK RJ. Life-threatening acute pulmonary hemorrhage in primary Sjögren's syndrome with cryoglobulinaemia. *Scand J Rheumatol* 2005, 34:404–407
8. DELALANDE S, De SEZE J, FAUCHAIS AL, HACHULLA E, STOJKOVIC T, FERRIBY D ET AL. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: A study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004, 83:280–291
9. RAMOS-CASALS M, ANAYA JM, GARCIA-CARRASCO M, ROSAS J, BOVE A, CLAVER G ET AL. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: Classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004, 83:96–106
10. MANOUSSAKIS MN, GEORGOPOULOU C, ZINTZARAS E, SPYROPOULOU M, STAVROPOULOU A, SKOPOULI FN ET AL. Sjögren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: Clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2004, 50:882–891
11. RAMOS-CASALS M, CAMPOAMOR MT, CHAMORRO A, SALVADOR G, SEGURA S, BOTERO JC ET AL. Hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: Prevalence and clinical significance in 667 patients. *Lupus* 2004, 13:777–783
12. NAKAMURA N, YAMADA G, ITOH T, SUZUKI A, MORITA-ICHIMURA S, TERAMOTO S ET AL. Pulmonary MALT lymphoma with amyloid production in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Intern Med* 2002, 41:251–252
13. QUISMORIO FP Jr. Pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 1996, 2:424–428
14. CISNERO S Jr, MURRAY KM. Corticosteroids in tuberculosis. *Ann Pharmacother* 1996, 30:1298–1303
15. HOLLAND SM. Non-tuberculous mycobacteria. *Am J Med Sci* 2001, 321:49–55
16. GLADMAN DD, HUSSAIN F, IBANEZ D, UROWITZ MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002, 11:234–239
17. TREJO O, RAMOS-CASALS M, GARCIA-CARRASCO M, YAGUE J, JIMENEZ S, De la RED G ET AL. Cryoglobulinemia: Study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2001, 80:252–262
18. GARCIA-CARRASCO M, RAMOS-CASALS M, ROSAS J, PALLARES L, CALVO-ALEN J, CERVERA R ET AL. Primary Sjögren syndrome: Clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)* 2002, 81:270–280
19. RAMOS-CASALS M, GARCIA-CARRASCO M, ZERON MP, CERVERA R, FONT J. Viral etiopathogenesis of Sjögren's syndrome: Role of the hepatitis C virus. *Autoimmun Rev* 2002, 1:238–243
20. RAMOS-CASALS M, De VITA S, TZIOUFAS AG. Hepatitis C virus, Sjögren's syndrome and B-cell lymphoma: Linking infection, autoimmunity and cancer. *Autoimmun Rev* 2005, 4:8–15
21. KIM HA, YOO CD, BAEK HJ, LEE EB, AHN C, HAN JS ET AL. *Mycobacterium tuberculosis* infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. *Clin Exp Rheumatol* 1998, 16:9–13
22. TAM LS, LI EK, WONG SM, SZETO CC. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong. *Scand J Rheumatol* 2002, 31:296–300
23. FESSLER BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: Risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002, 16:281–291

24. YU CL, CHANG KL, CHIU CC, CHIANG BN, HAN SH, WANG SR. Defective phagocytosis, decreased tumour necrosis factor- α production, and lymphocyte hyporesponsiveness predispose patients with systemic lupus erythematosus to infections. *Scand J Rheumatol* 1989, 18:97–105
25. GARDAM MA, KEYSTONE EC, MENZIES R, MANNERS S, SKAMENE E, LONG R ET AL. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: Mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003, 3:148–155
26. MILBURN HJ. Primary tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2001, 7:133–141

Corresponding author:

S. Efremidis, Scientific Committee, University Hospital of Ioannina, GR-451 10 Ioannina, Greece
e-mail: sefremid@cc.uoi.gr

