

SINDROM GOUGEROT-SJÖGREN ȘI LUPUS ERITEMATOS SUBACUT - prezentare de caz -

V. PĂTRAȘCU

Craiova

Rezumat

Sindromul Gougerot-Sjögren este o boală autoimună cronică al cărui substrat fiziopatologic este un infiltrat limfoplasmocitar la nivelul glandelor exocrine și viscerelor. Diagnosticul se bazează pe prezența xeroftalmiei, xeroriniei și a anomaliilor imunologice. Testul esențial pentru diagnostic îl reprezintă biopsia glandelor salivare accesorii, cu evidențierea sialadenitei limfocitare focale.

Autorii prezintă cazul unei femei, diagnosticată cu sindrom Gougerot-Sjögren primitiv, care după 5 ani de evoluție cronică a asociat un lupus eritematos subacut. Sunt discutate interrelațiile etiopatogenice ale celor două afecțiuni, evoluția, complicațiile și problemele terapeutice.

Concluzie: În evoluția sa, sindromul Gougerot-Sjögren se poate asocia cu lupus eritematos subacut, situație care impune o mai atentă supraveghere clinică și biologică a cazului.

Cuvinte cheie: Sindromul Gougerot-Sjögren; lupus eritematos subacut.

Summary

The Gougerot-Sjögren syndrome is a chronic autoimmune disease with the physiopathological substrate a limfoplasmocitary infiltrate at the level of the exocrine glands and the organs. The diagnosis is based on the presence of the xerophthalmia, xerorhiny and the immunologic anomalies. The most important test is the biopsy of the accessory salivary glands, with the presence of the lymphocitary focal sialadenitis.

The authors present the case of a woman, with the diagnosis of primitive Gougerot-Sjögren syndrome that after 5 years of chronic evolution associated a subacute lupus erythematosus. We discuss the etiopathogenic relations between the two affections, evolution, complications and therapeutical problems.

Conclusion: In the evolution, the Gougerot-Sjögren syndrome can associate a subacute lupus erythematosus, situation that impose a fine clinical and biological watching of the case.

Key words: The Gougerot-Sjögren syndrome; subacute lupus erythematosus.

DermatoVenerol. (Buc.), 53: 167-172

Sindromul Gougerot-Sjögren este o boală autoimună cronică al cărui substrat fiziopatologic este un infiltrat limfoplasmocitar la nivelul glandelor exocrine și viscerelor. Infiltrarea glandelor lacrimale și salivare antrenează epuizarea secrețiilor, responsabilă de xeroftalmie și xerostomie. Acest sindrom a fost descris de Hower (1925) și Wissmann (1932). Trăsăturile esențiale ale sindromului Gougerot-Sjögren au

fost stabilite în 1933 de Henrik Sjögren. Există sindromul Gougerot-Sjögren primitiv (izolat) și forma secundară, care se asociază cu alte boli autoimune, în special cu colagenoze precis definite.

Prezentăm cazul unei femei diagnosticată cu sindrom Gougerot-Sjögren primitiv, care după 5 ani de evoluție a asociat un lupus eritematos subacut.

* U.M.F. Craiova, Departamentul Dermatologie.



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

Caz clinic

F, 64 ani, mediul rural, spitalizată în octombrie 2007.

Motivale internării: Xerostomie, xeroftalmie, xerorinie, uscăciunea mucoasei vulvare și vaginale; Erupție eritematoasă, discret scuamoasă; Astenie; Artralgii.

AHC: Tata decedat la 72 ani prin leucemie; Un frate cu diabet zaharat.

APF: nașteri 3, avorturi 2, menopauză la 50 ani.

APP: Bronșite repetate în copilărie și în ultimii 10 ani; Ulcer duodenal de 13 ani; Herpes zoster cervicobrahial în urmă cu 13 ani; Glaucom operat în urmă cu 4 ani.

Istoric

Boala a debutat în 2002 la nivelul mucoaselor bucală (inițial senzație de gură uscată, apoi jenă la masticăție și deglutiție) și oculare (senzație de corpi străini oculari, fotosensibilitate). A fost

spitalizată anual în Clinica de Dermatologie și a efectuat repetate examene oftalmologice. Diagnosticul a fost de sindrom Gougerot-Sjogren primitiv. În 2004 au apărut plăci eczematiforme (eritem, discrete scuame) pe tegumentul descoperit. Evoluția a fost cronică, cu accentuarea xerostomiei și xeroftalmiei. Urmează tratamente intermitente cu Prednison 0,5mg/kg/zi (cure 10-14 zile), Synacten, Diprophos, vitamine, dermatocorticoizi cu acțiune medie și produse substitutive ale secreției lacrimale. Ultimul puseu datează de 3 săptămâni.

Examen clinic general

T=154cm, G=43kg, TA 130/70mmHg.

Bolnavă cu sindrom depresiv, astenică, cu masă musculară redusă. Prezintă poliartralgii moderate, tuse seacă, dispnee la eforturi medii, apetit redus, disfagie pentru alimente solide. Percepția gustului la alimente scăzută.

Examenul neurologic a relevat o neuropatie senzitivă distală.

Examenul oftalmologic – keratoconjunctivită uscată și eroziuni corneene.

Examen dermatologic:

Placarde eritematoase, discret scuamoase cu margini pe alocuri circinate, localizate la nivelul trunchiului (fig. 1) și pe zonele de extensie ale membrelor superioare. Câteva plăci inelare eritemato-infiltrative pe brațe (fig. 2) și decolteu (fig. 3). În rest, tegument uscat, acoperit de scuame foarte fine. Bolnava prezenta buze uscate, mucoasa linguală roșie, depapilată. Parodontopatii, lipsuri dentare, carii. Uscăciunea mucoasei vulvare și vaginale.

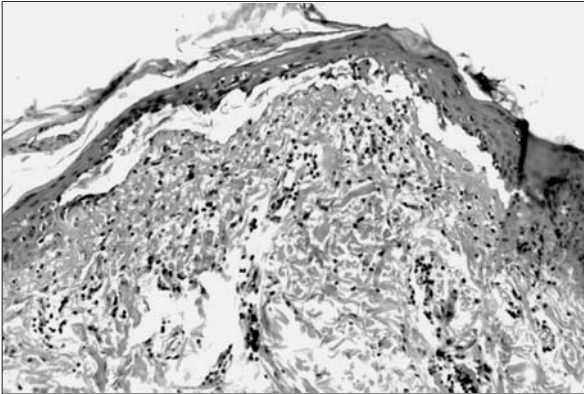


Fig. 4



Fig. 5

Investigații

- Hb 12,14 g%.
- Nr. L 4000/mm³, N 1%, S 50%, E 1%, Ly 40%, M 8%.
- VSH 22/36 mm.
- Glicemie, uree, GOT, GPT normale.
- Atc antiVHC negativi, Atg Hbs absent, atc anti-HIV absenți, crioglobuline absente, gammaglobuline crescute, cu aspect policlonal la imunoelectroforeză.
- Ex. de urină: albumină urme fine, Addis: hematii 2000/min; leucocite 8000/min
- Imunologice: anticorpi anti ADN dc absenți; anticorpi anti SSA(Ro) și anti SSB(La) prezenți, CIC ușor crescute, C3, C4 normale.
- Examen histopatologic (biopsie cutanată) – epiderm atrofic, cu zone de parakeratoză și degenerescenta stratului bazal și rectilizarea membranei bazale. Infiltrat inflamator cronic superficial, perivascular, care respectă anexele (fig. 4).
- Radiografia pulmonară: fibroză pulmonară interstițială.

În urma examenului clinic și a investigațiilor am stabilit diagnosticul de Sindrom Gougerot-Sjogren și Lupus eritematos subacut.

Bolnava a urmat tratament cu Medrol 32mg/zi; Ranitidină II/zi; Elocom; medicație oftalmologică: Lacryvisc, Keratyl 1%, Lubristil, Zincometil colir, Eyestill, Systane, vit A (acetat de retinol). După o lună starea generală s-a ameliorat semnificativ, iar erupția cutanată s-a șters (fig. 5). Xerostomia și xeroftalmia au devenit mai puțin chinuitoare.

Discuții

Sindromul Sjögren este prezent în literatura medicală [1] sub diverse denumiri: sindromul Gougerot-Hower-Sjögren, sicca sindrom, complex sicca, sindrom Mikulicz-Sjögren, dacriosialadenopatia atrofiantă, sindrom al mucoaselor uscate etc.

Sindromul Gougerot-Sjögren este considerat o boală sistemică, pluriviscerală, inflamatorie și disimunitară, care se află la răspântia dintre maladiile autoimune și afecțiunile limfoide maligne. Forma primitivă reprezintă 1 - 2/3 din cazuri [2]. Ea este mai frecventă la femei (sex ratio 9/1), între 40-60ani.

Etiopatogenia sindromului Gougerot-Sjögren nu este elucidată. Anomaliile imunologice pledează pentru patogenia autoimună. În plus, prevalența crescută a HLA B8 și HLA DR3 sugerează rolul predispoziției genetice. Asocierea cu o conectivită definește sindromul Gougerot-Sjögren secundar. Acestea pot fi reprezentate, în ordinea descrescătoare a frecvenței, de poliartrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, sclerodermia sistemică. Mai rar poate fi întâlnită asocierea cu Poliarterita nodoasă, maladia Horton, sindromul Sharp sau Dermatomiozita. De asemenea, poate fi asociat cu disfuncții tiroidiene autoimune sau cu ciroza biliară primitivă. Merită amintit faptul că între manifestările clinice extrahepatice ale infecției cu virusul hepatitic C putem întâlni sindromul Gougerot-Sjögren. Această situație se explică prin tropismul salivar al VHC. În salivă a fost detectat ARN de VHC la peste 50% din persoanele cu hepatită cronică de tip C. De asemenea, există o sialadenită limfocitară în infecția virală cronică cu VHC. Prevalența VHC la bolnavii cu sindrom Gougerot-Sjögren diferă, în funcție de studii

ajungând la 19% din cazuri. Sindromul Gougerot-Sjögren asociat cu VHC este caracterizat de o mai mare frecvență a atingerilor neurologice și de absența anticorpilor anti SSA și SSB [3]. La cazul nostru investigațiile pentru evidențierea infecției cu VHC au fost negative.

Diagnosticul pozitiv al sindromului Gougerot-Sjögren se bazează pe prezența xeroftalmiei, xerostomiei și a anomaliilor imunologice [4,5].

- **Xeroftalmia** se manifestă clinic prin usturimi, arsură și senzație de „nisip în ochi”. Corneea este uscată, în timp apărând eroziuni, apoi ulceratii.

Pentru a obiectiviza xeroftalmia se practică:

- testul Schirmer. Se aplică o bandetă de hârtie standardizată în sacul conjunctival. Normal, aceasta se îmbibă cu lichid lacrimal pe o lungime de 15 mm în 5 minute. Testul este traumatizant în caz de ochi uscat;
- testul de întrerupere a filmului lacrimal (break-up time). Se instilează colorant în sacul conjunctival, apoi se cere bolnavului să clipească. Se măsoară timpul necesar pentru ca filmul lacrimal să se întrerupă. Normal este ca acest timp să depășească 10 secunde;
- examinarea cu lampa cu fantă după colorare cu roz Bengal sau fluoresceină, calculându-se scorul Bijsterveld. Acest test este de competența oftalmologilor.
- **Xerostomia**. Este de obicei primul semn în sindromul Gougerot-Sjögren. Secreția salivară scade cantitativ și devine vâscoasă. Ulterior această secreție dispăre. Gura este uscată, limba este roșie, depapilată și apar tulburări de deglutiție.

Xerostomia poate fi obiectivizată prin:

- măsurarea fluxului salivar prin colectarea salivei din canalul Stenon (test dificil), testul cu zahăr (patologic peste 3 minute) sau testul compresei. Acesta din urmă presupune cântărirea unei comprese, apoi se ține în gură 5 minute, după care se cântărește. Sporul în greutate sub 2,5g evidențiază insuficiența secreției salivare. Totuși, cei mai mulți autori consideră acest test neconcludent;
- sialografia prin injectarea unui produs iodat în canalul Stenon. Testul creează disconfort și prezintă risc de infecție. Examenul este lung, dureros, iar

modificările (sialectaziile punctate sau globulare) apar tardiv;

- scintigrafia salivară cu tehnetiū. Este puțin specifică în sindromul Gougerot-Sjögren;
- studiul biochimic al salivei arată scăderea pH, creșterea IgA și creșterea β_2 microglobulinei. Totuși aceste modificări nu sunt specifice.

Azi, este unanim recunoscut că testul esențial pentru diagnostic îl reprezintă biopsia glandelor salivare accesorii, cu evidențierea sialadenitei limfocitare focale. Cuantificarea modificărilor la examenul histopatologic se bazează pe clasificarea Chisholm și Mason. Stadiile 3 și 4, conform acestei clasificări, au valoare absolută pentru diagnostic.

- **Anomaliile imunologice**. Constituie al treilea element pentru susținerea diagnosticului. Fără să fie specifici sindromului Gougerot-Sjögren, dar cu importanță diagnostică, sunt anticorpilor anti Ro/SSA întâlniți la 30-60% din bolnavi și anticorpilor anti La/SSB prezenți la 20-40% din cazuri. Anticorpilor anti ADN dc sunt absenți, în timp ce factorul reumatoid este întâlnit la 80% din cazuri. Aproximativ jumătate din bolnavi prezintă hipergamaglobulinemie policlonală.

Problema criteriilor de diagnostic nu a fost rezolvată. Există criteriile Copenhaga, criteriile Fox sau San Diego, criteriile europene (Vitali și colab.). Un lucru este clar. Toate aceste criterii au ca punct comun, pentru diagnosticul sindromului Gougerot-Sjögren, biopsia glandelor salivare accesorii cu evidențierea sialadenitei limfocitare focale la examenul histopatologic.

Lupusul eritematos subacut a fost individualizat în 1979 de Sontheimer. Diagnosticul este sugerat de manifestările clinice (erupție inelară sau psoriaziformă) și susținut pe baza examenului histopatologic, imunofluorescenței directe și a investigațiilor imunologice. Referindu-se la criteriile ARA (American Rheumatism Association), sunt autori [6] care afirmă că doar aproximativ jumătate din pacienții cu erupție cutanată de tip lupus eritematos subacut prezintă cel puțin 4 din aceste criterii, element definitoriu pentru diagnosticul de certitudine. Dintre criteriile ARA cele mai frecvent întâlnite sunt criteriile cutanate, articulare și biologice [7].

Relația lupusului eritematos subacut cu sindromul Gougerot-Sjögren este discutabilă, dar există date comune privind cele două entități clinice. Ambele apar mai frecvent la pacienții ce

posedă caracteristici genetice (HLA DR3) și serologice (anticorpi anti Ro/SSA) [1,2,6]. În tabloul cutanat al ambelor boli putem întâlni erupție inelară eritemato-scuamoasă [8,9], prezentă și la bolnava noastră, la care examenul histopatologic a precizat diagnosticul de lupus eritematos subacut. Dimpotrivă, erupția cutanată inelară, eritemato-scuamoasă care apare la cazurile de sindrom Gougerot-Sjögren ce prezintă anticorpi anti Ro/SSA are aspect histopatologic nespecific.

Sub aspect cronologic, datele din literatura medicală [10] arată că lupusul eritematos subacut poate fi asociat cu sindromul Gougerot-Sjögren în 5-10% din cazuri, simultan sau după câțiva ani de evoluție a colagenozei. La bolnava noastră diagnosticul inițial a fost de sindrom Gougerot-Sjögren primitiv. Manifestările cutanate au fost mult timp discrete (ușoară xerodermie). După 5 ani de evoluție cronică s-a asociat cu lupus eritematos subacut.

Diagnosticul diferențial al sindromului Gougerot-Sjögren se face cu:

- limfom;
- reacția greșă contra gazdă (secc sindrom în a III-a lună după greșă);
- sarcoidoză (prezintă granulom tuberculoid la examenul histopatologic);
- pseudosindromul Sjögren din SIDA;
- manifestările iatrogene (anti depressoare, anti HTA, neuroleptice, medicamente parasimpaticolitice, citostatice, radio-terapie cervicală);
- sindromul sec al vârstnicului. Este vorba de involuția glandelor exocrine. Biopsia evidențiază o intensă scleroză care sufocă lobulii glandelor. Infiltratul inflamator este sărac și nu îmbracă aspect în focar.
- pseudosindromul sec din scorbut, diabet zaharat (hiposialie neurologică), hemo-cromatoză.

Lupusul eritematos subacut trebuie diferențiat de alte forme de lupus, de psoriazis și de alte eriteme inelare.

Evoluție, complicații. Sindromul Gougerot-Sjögren are o evoluție cronică, cu interesarea pluriviscerală și apariția de complicații, unele redutabile [11,12].

- leziuni oculare: infecții, ulcerații, perforări corneene;
- leziuni bucale, leziuni dentare;
- leziuni neurologice periferice, întâlnite la 10-35% din cazuri, de nervi cranieni (în special de trigemen), leziuni ale sistemului

nervos central. Acestea din urmă sunt prezente la 20-25% din bolnavi. Bolnavii pot avea atingeri encefalice, mielopatii cronice, interesări ale trunchiului cerebral sau ale cerebelului. Unii pacienți prezintă nistagmus, sindrom cerebelos, sindrom Parkinsonian, tulburări mnezice și de concentrare;

- leziuni ale aparatului respirator: fibroză pulmonară, pneumonie limfocitară interstițială;
- leziuni hepatice (hepatopatie autoimună);
- leziuni renale (tubulopatii, excepțional glomerulopatie);
- dezvoltarea unui limfom.

În cazul prezentat de noi examenele de specialitate și paraclinice au evidențiat neuropatia senzitivă distală, interesarea oculară importantă (eroziuni corneene), fibroza pulmonară interstițială și afectare renală.

Riscul dezvoltării unui limfom la bolnavii cu sindrom Gougerot-Sjögren este de 5%. Poate să complice atât forma primitivă, cât și forma secundară a sindromului. Factorii care determină apariția acestei grave complicații nu sunt bine cunoscuți. Se presupune implicarea virusului Epstein Barr, VHC sau a retrovirusurilor. Ar putea fi vorba de dereglarea la nivelul oncogenelor și antioncogenelor. În majoritatea cazurilor limfoamele au fenotip B, cu localizare diversă: ganglionară, glande salivare, plămâni, timus, aparat digestiv, orbital etc. În literatura de specialitate [12] sunt menționați următorii factori predictivi pentru apariția limfomului la bolnavii cu sindrom Gougerot-Sjögren:

- clinice: hipertrofie de parotidă, splenomegalie, adenopatii;
- biologici: IgM monoclonale, creșterea rapidă a β_2 microglobulinei, prezența de crioglobuline, prezența unei clone B în glandele salivare.

La bolnava noastră nu am înregistrat nici unul din acești factori predictivi, ceea ce ne face să credem că cel puțin pe termen mediu prognosticul este relativ bun. Totuși asocierea cu lupusul eritematos subacut ne determină să fim prudenți, având în vedere posibilitatea virării bolii lupice spre forma sistemică. Se consideră că scăderea C4 și prezența anticorpilor anti ADN dc reprezintă factori predictivi pentru trecerea în forma sistemică a lupusului [6].

Principalele *mijloace terapeutice* în sindromul Gougerot-Sjögren sunt:

- ❖ Terapie generală:
 - Antipaludice de sinteză – Hidroxiclorochin 200 mg/zi.
 - Corticoizi : Prednison 20-60 mg/zi.
 - Imunosupresoare: Azathioprină, ciclosporină, Metotrexat.
 - IFN α .
 - Zidovudinum.
 - ❖ Terapie xeroftalmiei:
 - Lacrimi artificiale: DIALENS, DULCILARME, GEL-LARME, LACRISET.
 - Ser fiziologic.
 - Colir cu hialuronidază.
 - Bromhexin 48 mg/24h.
 - Pilocarpină.
 - Suspensie de ciclosporină 2%.
 - Atmosferă umedă .
 - Ochelari de protecție.
 - ❖ Terapie xerostomie:
 - Substituenți salivari: ARTISIAL.
 - Soluții pe bază de metilceluloză.
 - Stimularea secreției reziduale.
 - Instilații de soluție de prednison în parotidă.
 - Pilocarpină pe cale generală.
 - Bromhexim.
 - INF α .
 - Stimulare cu pila electrică.
 - Sugere sămburi, gumă de mestecat, bomboane fără zahăr.
 - Se recomandă igienă bucodentară riguroasă, folosirea pastei pe bază de fluor și examen stomatologic repetat. Fumatul este interzis.
 - ❖ Xerorinia poate fi ameliorată prin aplicarea frecventă de ser fiziologic, iar împotriva uscăciunii mucoasei vaginale se folosesc lubrifiante.
- Fotoprotecția se impune la cazul nostru, cu atât mai mult cu cât este vorba de asocierea sindromului Gougerot-Sjögren cu lupusul eritematos subacut. O medicație comună pentru tratamentul ambelor afecțiuni o reprezintă antipaludicele albe de sinteză. Totuși având în vedere numărul leucocitelor la limita inferioară a normalului ($4000/\text{mm}^3$), prezența neuropatiei și a interesării renale, am evitat administrarea acestui tratament la bolnava noastră. Noi am obținut o ameliorare evidentă a stării clinice prin corticoterapie generală, dermatocorticoizi și medicația oftalmologică.

Concluzie

În evoluția sa, sindromul Gougerot-Sjögren se poate asocia cu lupus eritematos subacut, situație care impune o mai atentă supraveghere clinică și biologică a cazului.

Intrat în redacție: 16 septembrie 2008

Bibliografie

1. Gh. Bucur, Dana Angela Opreș – Boli dermatovenerice – enciclopedie Ed. Medicală Națională, București 2002: 776-9.
2. Paulina Ciurea, T. Ciurea – Boli de colagen și boli reumatismale, Ed. Didactică și Pedagogică R.A. București, 1996: 69-78.
3. M.J. Wattiaux – Syndrome de Gougerot-Sjögren et virus de l'hépatite C: quels liens? *La Presse Medicale Tome 26*, avril 1997:652.
4. Ph. Vincevieux – Le syndrome de Gougerot-Sjögren *La Presse Medicale Tome 28*, Juin, 1999: 1201.
5. G. Kaplan - Syndrome de Gougerot-Sjögren Criteres de diagnostic et modalités thérapeutiques **La Presse Medicale Tome 28, Juin**, 1999: 1202-8.
6. J.H. Saurat, E. Grosshans, P. Laugier, J.M. Lachapelle – Dermatologie et infections sexuellement transmissibles 4e edition, *Masson*, Paris, 2004: 352-3; 826-7.
7. J. Versapuech, M. Beylot-Barry, M.S. Doutre, C. Beylot – Lupus Cutanes ubaigus. Particularites evolutives et therapeutiques d'un serie de 24 cas *La Presse Medicale No 29*, octobre 2000: 1596-9.
8. Watanabe T, Tsuchida T, Ito Y, Kanda N, Ueda Y, Tamaki K – Annular erythema associated with lupus erythematosus / Sjögren's syndrome *J. An Acad Dermatol* 1997 Feb; 36/2: 214-8.
9. Kuhn A, Richter-Hintz D., Schuppe HC, Ruzick AT, Lehmann P – Annular erythema in Sjögren syndrome. A variant of cutaneous lupus erythematosus? *Hautarz* 2000 Apr; 51(4): 270-5
10. M.S. Doutre, M. Beylot-Barry, C. Beylot – Lupus erythemateuse cutane subaigu *La Presse Medicale No 23*, Juillet 2000: 1311-6.
11. Z Amoura, C. Lafitte, J.C. Piette - Syndrome de Gougerot-Sjögren. Complications neurologiques *La Presse Medicale Tome 28*, Juin, 1999: 1209-13
12. X. Mariette - Syndrome de Gougerot-Sjögren. Risque de survenue d'un lymphome *La Presse Medicale Tome 28*, Juin, 1999: 1214-8.