

معرفی یک مورد بیمار مبتلا به سارکوپییدوز با تظاهرات بالینی مشابه سندروم شوگرن

چکیده

*دکتر هادی پورمقیم I

دکتر مریم مظاہری تهرانی II

مقدمه: سارکوپییدوز، یک بیماری مزمن گرانولومایی با منشاء ناشناخته می‌باشد که مشخصه آن وجود گرانولوما بدون کازفیه متصل از سلولهای اپیتلوبییدی در ارگان‌های مختلف (غدد لنفاوی، ریه، طحال، کبد، پوست و غدد بزاقدی و اشکی) می‌باشد. تشخیص بیماری براساس یافته‌های بالینی، رادیولوژی و هیستولوژی، که در آن گرانولومای بدون کازفیه گزارش شود، می‌باشد. بیماری سارکوپییدوز بسیاری از عالیم خارج غددی و نیز عالیم درگیری غدد اشکی و بزاقدی شوگرن را می‌تواند تقلید نماید و تشخیص این دو بیماری، براساس یافته‌های بالینی به تنها، مشکل باشد.

معرفی بیمار: در این مقاله، خانم ۱۹ ساله‌ای که با عالیم بزرگی غدد پاروتید و خشکی دهان و چشمها از سه سال قبل مراجعه نموده است، معرفی می‌شود. رادیوگرافی قفسه سینه، نرمال گزارش شد اما در اسکن بیوسی از برونش، پنومونی گرانولومایی با گرانولوماهای بدون کازفیه گزارش شد، همچنین سطح آنزیم مبدل آنژیوتنسین (Angiotensin converting enzyme=ACE) High resolution CT scan(HRCT) (Ground Glass) را نشان داد، در آنگامیزی جهت باسیل کخ، منفی بوده است. نتیجه آنتی‌بادی علیه R0 و PPD (Purified protein derivative) و آنتی‌نوکلئار آنتی‌بادی (Antinuclear Antibody=ANA)، منفی گزارش شده است.

نتیجه‌گیری: بنابراین بیمار به عنوان یک مورد سارکوپییدوز تحت درمان قرار گرفت و در ویزیت‌های پیگیری، سطح ACE بعد از ۶ ماه به حد طبیعی بازگشت و عالیم بالینی و شکایات بیمار برطرف شد. از آنجایی که سارکوپییدوز، با تظاهرات بالینی مشابه سندروم شوگرن، غیرمعمول می‌باشد، تصمیم به معرفی این مورد گرفته شد.

کلیدواژه‌ها: ۱- سارکوپییدوز ۲- گرانولوما بدون کازفیه ۳- سندروم مشابه شوگرن

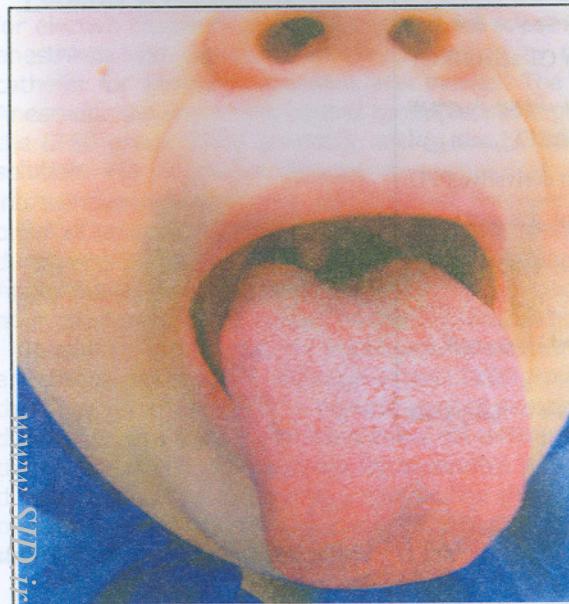
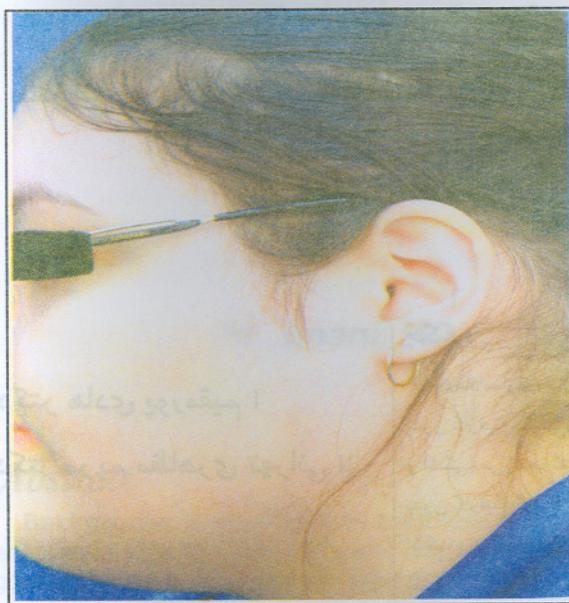
تاریخ دریافت: ۸۴/۱۲/۲، تاریخ پذیرش: ۸۵/۵/۲۱

مقدمه

سارکوپییدوز یک بیماری سیستمیک مزمن می‌باشد که علت آن ناشناخته است و مشخصه آن، وجود گرانولوما بدون کازفیه از سلولهای اپیتلوبییدی در ارگان‌های مختلف از جمله غدد لنفاوی، ریه، طحال، کبد، پوست و غدد بزاقدی و اشکی می‌باشد. تشخیص سارکوپییدوز به وسیله عالیم بالینی و یافته‌های رادیولوژیک و اثبات آن توسط پاتولوژی که گرانولوم بدون کازفیه را نشان می‌دهد، صورت می‌گیرد.^(۱)

I) دانشیار و فوق‌تخصص روماتولوژی، بیمارستان فیروزگر، خیابان ولی‌عصر، خیابان ولدی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران (مؤلف مسؤول).

II) دستیار بیماری‌های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.



شکل شماره ۱- بزرگی پاروتید و خشکی دهان

سندروم شوگرن یک بیماری اتوایمیون می‌باشد که در آن غدد برون‌ریز در گیر می‌شوند و بیماری با عالیم خشکی دهان و چشمها، ثانویه به اختلال عملکرد غدد برازقی و اشکی بروز می‌کند. یافته مشخصه هیستولوژی در شوگرن، ارتشاج فوکال لنفوسيت‌ها در غدد برون‌ریز می‌باشد و در طیفهای مختلف، این بیماری می‌تواند به صورت درگیری غدد برون‌ریز به طور اختصاصی و یا اینکه به صورت یک پروسه سیستمیک که درگیری غدد برون‌ریز (اشکی و برازقی) جزئی از آن باشد، تظاهر نماید.^(۲)

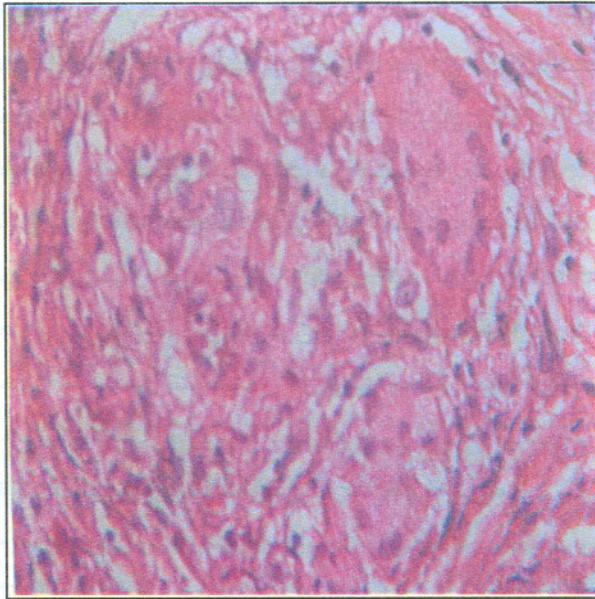
در سال ۲۰۰۲، گروه مطالعه امریکایی‌ها - اروپایی‌ها که وظیفه طبقه‌بندی شوگرن را به عهده داشتند، جهت تشخیص شوگرن، رد بیماری سارکوویدوز را منظور نموده‌اند.^(۴) اما در بعضی از گزارشات بر همزمانی واقعی این دو بیماری با یکدیگر تکیه شده است.^(۵-۸)

در این مقاله یک بیمار دختر ۱۹ ساله که با خشکی دهان و چشمها و بزرگی پاروتید مراجعه نموده بود، گزارش می‌شود. در بررسی اولیه احتمال سندروم شوگرن یا سارکوویدوز و یا همزمانی این دو بیماری مطرح شده بود، که در نهایت براساس یافته‌های بالینی، رادیولوژی و وجود گرانولوما غیر کارزینی در نمونه بافتی، تشخیص سارکوویدوز مطرح شد.

معرفی بیمار

بیمار خانم ۱۹ ساله اهل و ساکن تهران بود که از ۹ سال قبل دچار سوزش هر دو چشم به همراه اشک ریزش و قرمزی و درد شده بود که با تشخیص یوئیت قدامی، تحت درمان با استرویید موضعی و قطره‌های میدریاتیک قرار می‌گیرد، عالیم بیمار بتدریج در طی یک ماه بهبود می‌یابند. بیمار به مدت ۶ سال مشکلی نداشته است تا اینکه ۲ سال قبل دچار ادم دور چشم چپ همراه با پارسیزی نیمه چپ صورت می‌گردد و سپس تورم غدد پاروتید دو طرفه همراه با خشکی چشمها و مخاط دهان ایجاد می‌شود(شکل شماره ۱).

منفی بوده است. کشت مایع برونکوآلوئولار لاواژ نیز، منفی بوده است (شکل شماره ۲).



شکل شماره ۲- وجود کرانولوما در هیستولوژی قسمتی از بافت

برونش بیمار

قرقر آهن، تحت درمان با قرص فروس سولفات (۳ عدد روزانه) قرار می‌گیرد. بیمار در طی این مدت هیچ کاه علایمی دال بر آرتریت نداشته است. سابقه سرفه و خلط نداشته و تنها از تنگی نفس فعالیتی شاکی بوده است، همچنین سابقه سنگ کلیه نداشته، ولی از ناکچوری شاکی بوده است.

در معاینات انجام شده، تب نداشت و فشار خون، ۱۳۰/۸۰ میلی متر جیوه داشت.

لنفادنوفاتی در زنجیره لنف نود قدامی چپ گردنی به ابعاد ۵/۰ × ۰/۵ سانتی متر و در ناحیه زیر چانه به ابعاد ۰/۷ × ۰/۷ سانتی متر لمس می‌شد. سمع ریه‌ها، نرمال بود و رال شنیده نمی‌شد. سمع قلب نرمال بود و در معاینه، شکم نرمال بود و هپاتوسplenومگالی وجود نداشت.

در آزمایشات انجام شده از بیمار، اندازه‌گیری کمپلامان‌ها نرمال گزارش شده بود. تست‌های اتو آنتی‌بادی شامل Anti-jol, Anti-ds, DND, Anti-Sm, ANA, Anti-SSA و Anti-SSB و Ab-Anti-Scl 70, Anti-RNP شده بودند. سطح Angiotensin Converting Enzyme (ACE) نیز گزارش شده بود. آنتی‌بادی علیه HLA-B27, B5 میلی متر و سطح ACE سرم معادل ۸۰ واحد (نرمال: ۸-۵۲ واحد) بوده است که بالاتر از حد طبیعی است. در رادیوگرافی قفسه سینه بیمار، لنفادنوفاتی ناف ریه و یا علایمی دال بر فیروز دیده نشد.

در HRCT ریه، نمای شیشه شکسته (Ground Glass) در پارانشیم هر دو طرف همراه با چند بول آمفیزما تو در سگمان‌های خلفی لوب فوقانی دیده شده بود و لنفادنوفاتی و پلورال افیوژن گزارش شده بود. در برونکوسکوپی انجام شده، التهاب مخاطی در انشعابات برونیش دو طرف وجود داشت که بیوپسی، گرفته شده و نتیجه بیوپسی، پنومونیت گرانولوماتوز مزمن با حداقل نکروز کازئوز و با تشخیص احتمالی TB مطرح گردیده بود، ولی آزمایشات خلط از نظر باسیل کخ و سایر میکروارگانیسم‌های اسید فاست و قارچ،

با توجه به آزمایشات انجام شده و سیر کلینیکی بیماری، برای بیمار تشخیص شوگرن ثانویه در زمینه TB یا سارکوپیدوز مطرح گردید که با توجه به منفی بودن PPD و عدم وجود اسمیر یا کشت خلط مثبت از جهت باسیل کخ و افزایش تیتر ACE در سرم بیمار و ضایعه گرانولوماتوز در بیوپسی، سارکوپیدوز مطرح گردید، بیمار تحت درمان با پردنیزولون با دوز ۵ میلی‌گرم روزانه، کلروکین با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم روزانه، آزاتیوپرین ۵۰ میلی‌گرم ۲ نوبت روزانه قرار گرفت و عالیم بیمار به نحو چشم‌گیری بهبودی نشان داد و خشکی چشم بیمار کاهش یافت، لنفادنوفاتی برطرف گردید و تیتر ACE به حد نرمال ۴۲ واحد کاهش یافت که این مسئله، بیماری سل (TB) را، رد و سارکوپیدوز را تأیید می‌نماید.

بحث اگرچه تمایز بین سارکوپیدوز و شوگرن اولیه، در اغلب

تشخیص سارکوپیدوز شده است، عبارتند از: آدنوپاتی ناف ریه، اوئیت و هیپرکلسمی. مواردی از سارکوپیدوز که به اشتباه، شوگرن تشخیص داده شده‌اند، میانگین سنی بالاتری داشته‌اند تا مواردی که از بدو مراجعته مبتلا به سارکوپیدوز تشخیص داده شده‌اند (به ترتیب ۱۰ و ۴۰ سال). در بیمار معرفی شده در این مقاله، آدنوپاتی ناف ریه همراه با اوئیت، راهنمایی کننده بوده است و احتمال تشخیص سارکوپیدوز را مطرح نموده است.

آنالیز اتو آنتی‌بادی‌ها نیز در تعایز این دو بیماری از یکدیگر و نیز در موارد تشخیصی overlap دارد. کمک کننده می‌باشد. تست‌های ایمونولوژیک در بیماران مبتلا به سارکوپیدوز، منفی می‌باشند، البته در مواردی، تیتر پایین آنتی‌بادی علیه هسته (ANA) و فاکتور روماتوپید، گزارش شده است. در سارکوپیدوز، آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن SS-A و SS-B، منفی می‌باشد.^(۱۲) مثبت شدن تست‌های اتوایمیون، بیانگر همزمانی وجود شوگرن و سارکوپیدوز می‌باشد، در گروهی از بیماران مبتلا به سارکوپیدوز که همزمان سندروم شوگرن نیز در آنها تشخیص داده شده است، موارد مثبت SS-A، فاکتور روماتوپید و آنتی‌بادی علیه (Ro) می‌باشند. در این موارد لازم است تست‌های تکمیلی از جمله بیوپسی غدد برازقی، تست‌های چشمی (ocular) و اسکن پاروتید بعمل آید. در بیمار معرفی شده در این مقاله، بررسی اتوآنتی‌بادی‌ها انجام شده است و بیمار از نظر تست آنتی‌نوکلئار آنتی‌بادی (ANA)، آنتی‌بادی علیه A، SS-B، SS-A، dsDNA، Sm، Scl 70 و ۵۰-۷۰ Sm منفی بوده است.

در مواردی که علایم بالینی و ایمونولوژیک جوخت تشخیص همزمانی دو بیماری سارکوپیدوز و شوگرن کمک کننده نباشد، بیوپسی غدد برازقی می‌تواند نقش کلیدی را در تشخیص نهایی عهده‌دار شود، در بیوپسی غدد برازقی بیمار مبتلا سارکوپیدوز ارتشاج گرانولوماتوز و در شوگرن اولیه، التهاب موضعی غده (Focal Sialadenitis) مشاهده می‌شود. نقش بیوپسی غدد برازقی مبنور به عنوان یک روش جوخت تشخیص سارکوپیدوز، توسط محققین مختلفی پیشنهاد شده است. در بیوپسی بعمل آمدۀ در ۵۸-۲۸٪ موارد،

اوقات، آسان می‌باشد، مشکل، زمانی بروز می‌نماید که علایم اولیه سارکوپیدوز، سندروم Sicca Symptoms و یا بزرگی غدد پاروتید باشد. در سارکوپیدوز، درگیری غدد اشکی در ۳٪ موارد و درگیری غدد برازقی در ۶٪ موارد گزارش شده است.^(۹) بزرگی پاروتید نیز در ۶٪ موارد گزارش شده است.^(۱۰) اخیراً گروه مطالعه امریکایی - اروپایی که در مورد سارکوپیدوز تشکیل شده است، در تشخیص شوگرن، کنار نهادن با exclusion سارکوپیدوز را منظور نموده است^(۱۱) ولی با این حال، تا کنون ۵۹ مورد که علایم overlap دو بیماری سارکوپیدوز و شوگرن را داشته‌اند، گزارش شده است.^(۱۱) مشکل تشخیص در این بیمار نیز این بوده که آیا شوگرن دارد، به سارکوپیدوز مبتلا است و یا overlap دو بیماری را هم‌مان دارد؟ چگونه می‌توانیم بگوییم که سارکوپیدوز از شوگرن اولیه تقليد نموده است و یا اینکه هم‌مان بروز نموده‌اند؟ در پاسخ به این سؤال، Ramos-Casalas و همکارانش پیشنهاد نموده‌اند که بررسی موارد خارج غددی (extra-glandular)، بررسی تست‌های ایمونولوژیک و تجزیه و تحلیل بیوپسی غدد برازقی کمک کننده می‌باشند. در دو بیماری سارکوپیدوز و شوگرن اولیه، درگیری چندین سیستم گزارش می‌شود، اما پاره‌ای از یافته‌ها (از جمله بزرگی غدد لنفاوی ناحیه ریه، اوئیت، هیپرکلسمی و اریتمانوزوم) در سارکوپیدوز فراوان‌تر یافت می‌شوند و پاره‌ای از یافته‌ها (از جمله فنومن رینود، اسیدوز توپولار، پلی‌نوروپاتی و پورپورای پوستی) در شوگرن اولیه فراوان‌تر گزارش شده‌اند.

الگوی تظاهرات بالینی موارد سارکوپیدوز که شوگرن را تقليد می‌نمایند با مواردی که سارکوپیدوز هم‌مان با شوگرن گزارش شده است، متفاوت می‌باشد. زمانی که سارکوپیدوز، بیماری شوگرن را تقليد می‌نماید، علایم خارج غددی، از جمله درگیری مفصلی و چشمی کمتر گزارش می‌شوند. در مواردی که هم‌مان دو بیماری در یک فرد وجود دارد، فراوانی علایم درگیری سیستمیک بیش‌تر مشاهده می‌شود. در پیگیری گروهی از بیماران که ابتدا با تشخیص شوگرن اولیه مراجعه نموده‌اند، علایم بالینی اختصاصی که منجر به

در بیمار مورد مطالعه در این گزارش، بیمار با بیوپسی از غدد بزاقی مخاط و لبها مخالفت نمود و انجام نشد، اما وجود آدنوپاتی ناف ریه‌ها در رادیوگرافی، پاسخ بیوپسی ترانس بروونکیال که گرانولومای غیرکازوفیئه در آن گزارش شد، وجود اوئیت و بالا بودن تیتر آنزیم مبدل آنژیوتنسین (ACE)، به نفع سارکوییدوز بوده است و به علت منفی بودن آزمایش اتو آنتی‌بادی و فقدان علایمی به نفع شوگرن اولیه، از جمله فنومن رینفود، پورپورا پوستی و نوروپاتی، احتمال همزمانی دو بیماری منتظر شد.

فهرست منابع

- 1- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier J, F du Bois R, et al. Statement on sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 736-55.
- 2- Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallares L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. Medicine 2002; 81: 270-80.
- 3- Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary sjogren syndrome: hematologic patterns of diseases expression. Medicine 2002; 81: 281-92.
- 4- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for sjogren's syndrome: A revised version of the european criteria proposed by the American-European consensus group. Ann Rheum Dis 2002; 61: 554-8.
- 5- Ferrer J, Bosch X, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Sarcoidosis or primary sjogren's syndrome? Ann Rheum Dis 1988; 47: 965-6.
- 6- Gal L, Kovacs J, Zeher M. Case series: Coexistence of sjogren's syndrome and sarcoidosis. J Rheumatol 2002; 27: 2507-10.
- 7- Justiniani FR. Sarcoidosis complicating primary sjogren's syndrome. J Medicine 1989; 56: 59-61.
- 8- Sharma Om P. Sarcoidosis and other autoimmune disorders. Current opinion in pulmonary medicine 2002; 8: 452-6.
- 9- Drosos AA, Constantopoulos SH, Psychos D, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. The forgotten cause of sicca complex, sarcoidosis. J Rheumatol 1989; 16: 1548-51.

گرانولومای غیر کازوفیئه گزارش شده است.^(۱۲-۱۵) با این وجود در مواردی از سارکوییدوز، یافته‌های غیراختصاصی مثل ارتاشاج منتشر لنفوسيت‌ها و سلولهای چندهسته‌ای گزارش شده است که در بیماران شوگرن نیز دیده می‌شود.^(۱۶)

در دو مطالعه، مشخصات ارتاشاج لنفوسيت‌ها در بیوپسی غدد بزاقی بیماران مبتلا به سارکوییدوز با بیماران مبتلا به شوگرن اولیه مقایسه شد. Giotaki و همکاران^(۱۰) بیوپسی لب را که از ۳۲ بیمار مبتلا به سارکوییدوز و ۲۸ بیمار مبتلا به شوگرن اولیه تهیه شده بودند، بررسی نمودند. در این مطالعه مشخص شد که ارتاشاج لنفوسيت‌ها که براساس معیار طبقه‌بندی tarpley در کلاس I مشخص شده بودند، در بیماران مبتلا به سارکوییدوز مشاهده شد و ارتاشاج سلولی کلاس II و بالاتر، در بیماران مبتلا به شوگرن اولیه دیده شد. ارزش تشخیصی بیوپسی در تشخیص سارکوییدوز کم بوده است (۱۹٪ موارد مثبت) اما ارزش بیوپسی، بیشتر در تشخیص افتراقی بین سارکوییدوز و شوگرن بوده است.^(۱۲)

در مطالعه دیگری که توسط drosos و همکارانش انجام شده است، ارتاشاج پراکنده سلولهای لنفوسيتی در بیماران مبتلا به سارکوییدوز مشابه یافته‌های پاتولوژی در بیوپسی بیماران مبتلا به شوگرن اولیه بوده است اما در بیماران مبتلا به شوگرن اولیه، تنها در ۷٪ موارد بیوپسی‌ها، شباهت‌هایی به پاتولوژی سارکوییدوز دیده شده است.^(۱۲) در بیمارانی که تظاهرات بالینی آنها، علایم سیکامی باشد و تست اتوآنتی‌بادی‌ها در آنها منفی می‌باشد، اگر در بیوپسی بعمل آمده از لبهای آنها، ارتاشاج لنفوسيتی خفیف درجه I یا II براساس معیار نمره‌دهی chisholm-mason گزارش شده باشد، نتایج باید با احتیاط تفسیر شوند و تشخیص شوگرن باید مطرح شود، چون این یافته‌ها می‌توانند در بیماران مبتلا به سارکوییدوز، در مراحل اولیه پیش از تشکیل گرانولوما نیز دیده شوند. با این وجود، بیوپسی از لبها در بیماران مبتلا به سارکوییدوز می‌تواند کمک کننده باشد، زیرا نه تنها شواهدی از درگیری سارکوییدوز را نشان خواهد داد، بلکه می‌تواند همزمانی شوگرن اولیه را نیز رد نماید.^(۱۵)

10- Greenberg G, Anderson R, Sharpstone P, James DG. Enlargement of parotid gland due to sarcoidosis. Br Med J 1964; 2: 861-2.

11- Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Garcia-Carrasco M, Font J. Sarcoidosis or Sjogren syndrome? Clues to defining mimicry or coexistence in 59 cases. Medicine 2004; 83: 85-95.

12- Dross AA, Voulgari PV, Psychos DN, Tsifetaki N, Bai M. Sicca syndrome in patients with sarcoidosis. Rheumatol Int 1999; 18: 177-80.

13- Giotaki H, Constantopoulos SH, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Labial minor salivary gland biopsy: A highly discriminatory diagnostic method between sarcoidosis and Sjogrens syndrome. Respiration 1986; 50: 102-7.

14- Nessan VJ, Jacoway JR. Biopsy of minor salivary glands in the diagnosis of sarcoidosis. N Engl J Med 1979; 301: 922-4.

15- Trapley TM, Anderson LG, White CL. Minor salivary gland involvement in Sjogren's syndrome. Oral surg 1974; 37: 64-74.

16- de wilde PCM, Slootweg PY, Baak JPA, Karter L. Multinucleate giant cells in sublabial salivary gland tissue in Sjogren's syndrome. Virchow Arch 1984; 403: 247-56.

A Case Report of Sarcoidosis with Sjogren-Like Symptoms

I
***H. Poormoghim, MD**

II
M. Mazaheri Tehrani, MD

Abstract

Introduction: Sarcoidosis is a chronic granulomatous disease of unknown origin characterized by the presence of non-caseating epitheloid cell granulomas in multiple organs such as lymph nodes, lungs, spleen, liver, skin, and salivary and lacrimal glands. The diagnosis is established when clinical and radiologic findings are supported by histologic evidence of non-caseating granulomas. Sarcoidosis shares several of the extraglandular features of sjogren syndrome as well as the involvement of the salivary and lacrimal glands, which makes it difficult to differentiate between the two diseases based on clinical grounds alone.

Case Report: This article represents a 19-year-old lady who presented with parotid enlargement, dry mouth and dry eyes since 3 years ago. Chest x-ray was normal but HRCT(High Resolution CT-scan) revealed a bilateral ground glass lesion. Bronchial biopsy reported chronic granulomatous pneumonia with non-caseating granulomas. Angiotensin converting enzymes(ACE) level was elevated. The PPD skin test and acid fast smear were negative. The test results for anti-Ro, anti-La, and anti-nuclear antibodies(ANA) were negative too.

Conclusion: Finally, the patient was diagnosed as a case of sarcoidosis and went under treatment. During the follow-up visits, the signs and symptoms disappeared and a normal ACE level was reported after 6 months. Since sarcoidosis with sjogren-like manifestations is unusual, we decided to present this case.

Key Words: 1) Sarcoidosis 2) Non-Caseating Granuloma 3) Sjogren-Like Syndrome

I) Associate Professor of Rheumatology. Firoozgar Hospital. Valadi St., Vali-Asr Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (*Corresponding Author)

II) Resident of Cardiology. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.