

NOVA SAZNANJA O SJOGREN-OVOM SINDROMU

Sonja ŽIVKOVIĆ, Gordana ZLATANOVIĆ, Gordana STANKOVIĆ-BABIĆ,
Predrag JOVANOVIĆ i Vuka KATIĆ

Klinika za očne bolesti Kliničkog centra u Nišu

Sjogren-ov sindrom je kliničko-patološka jedinica koja se karakteriše suvim očima (keratoconjunctivitis sicca) i suvim ustima (kserostomia). Može biti solitaran ili komplikacija drugih autoimunih bolesti. Složena klinička simptomatologija, sve veća učestalost Sjogren-ovog sindroma, još uvek teško blagovremeno otkrivanje, nova saznanja o patogenetskim mehanizmima kao i novi pristup lečenju su razlozi za histološko i histohemijsko ispitivanje operativnog materijala pljuvačne žlezde, pre svega sa aspekta histološkog otkrivanja imunoloških markera. Fiksacija operativnog materijala je izvršena u formalinu, a laboratorijska obrada tkiva u autotehniku. Laboratorijski presezi su bojeni klasičnim i histohemijskim metodama bojenja. U svih bolesnika su dominirali tumefakti u predelu parotidne žlezde, sa slabije izraženom keratostomijom, dok su promene na očima bile neznatne. Histološki je nađen periacinusni i periduktalni limfo-plazmocitni infiltrat, kao i hiperplazija limfnih folikula, udružena sa hiperplazijom njihovih germinativnih centara.

Postavljanje dijagnoze tek na operativnom materijalu pljuvačnih žlezda ukazuje na složenost kliničke simptomatologije kao i na nedovoljno iskustvo kliničara zbog ranije retkog, ali danas sve češćeg Sjogren-ovog sindroma.

Ključne reči: Sjogren-ov sindrom, patogeneza, klinika, morfologija

Uvod

Sjogren-ov sindrom (SS) je kliničko patološka jedinica koja se karakteriše suvim očima (keratoconjunctivitis sicca) i suvim ustima (kserostomia) (Cotran et al., 1994; Friedlaender, 1992; Pflugfelder and Jones 1999; Rubin and Faber, 1994). Posledica je imunoloske destrukcije suznih i pljuvačnih žlezdi (Cotran, et al., 1994; Pflugfelder and Jones, 1999; Rubin and Faber, 1994). Javlja se kao izolovani poremećaj, tj. u primarnom obliku (tzv. sicca syndrome) ili udružen sa drugim autoimunim bolestima (sekundarni oblik). Najčešće autoimune bolesti sa kojima je SS udružen su: Arthritis Reumatoides, Scleroderma, Lupus Erythematosus Systemicus, Polymiositis, Vasculitis i Thyroiditis.

Složena klinička manifestacija, kasno postavljanje dijagnoze, kao i nova saznanja o imunološkim mehanizmima u patogenezi SS, a samim tim i novi terapijski pokušaji, razlozi su za navedeno proučavanje.

Materijal i metode

Proučavane su klinički i patohistološki (hirurški odstranjeni "tumori" pljuvačnih žlezda) tri bolesnice starosti 36, 42 i 48 godina. Od odstranjenih pljuvačnih žlezda uzeto je 4, 7 i 8 isečaka za patohistološku dijagnozu.

Fiksacija je izvršena u 10%-tnom rastvoru formaldehida u trajanju od 24 časa. Laboratorijska obrada tkiva je obavljena u autotehniku u Institutu za patologiju u Nišu.

Parafinski preseći debljine 5 μ m su bojeni sledećim laboratoryskim metodama:

klasičnom (HE) tehnikom, za histopatološku dijagnozu,

histohemijskim metodama za dokazivanje kolagena (Van Gieson) i za verifikaciju ćelijskih elemenata limfo-plazmocitnog, folikuloidnog infiltrata (Giemsa).

Rezultati

Kliničko ispitivanje

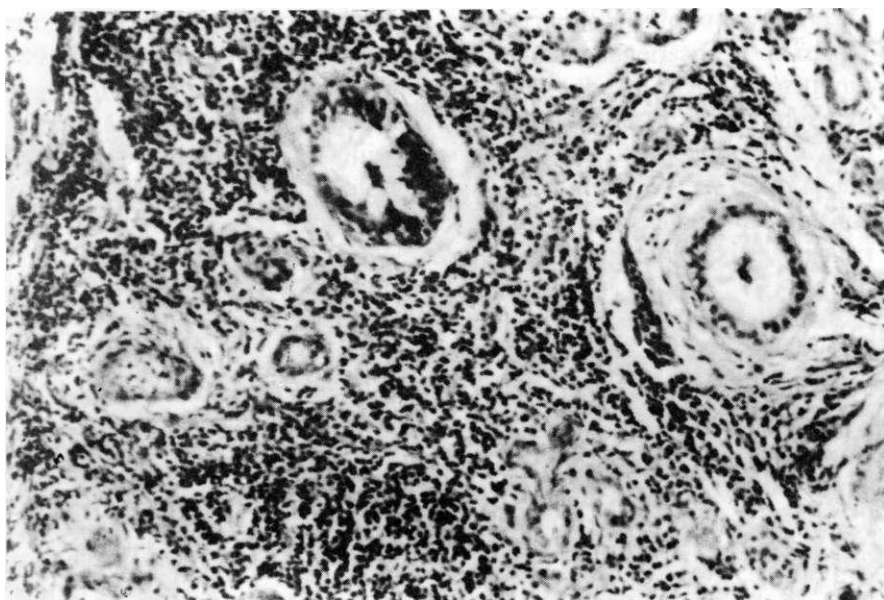
Svi ispitivani bolesnici imali su tegobe sa sitnjenjem čvrste hrane, smanjen osećaj ukusa, osećaj suvoće u ustima, udružen sa fisurama u usnoj duplji. Dve bolesnice su imale izraženu kliničku sliku keratoconjunctivitis sicca et filamentosa sa: pečenjem, bolom, fotofobijom, blefarospazmom i smetnjama u vidu. Nagomilan gust sekret bio je evidentan u konjunktivalnoj kesi. Znaci ovog oboljenja, dijagnostički značajni u okviru SS, nastali su usled smanjenog lučenja suznih žlezda (xerophthalmia) i posledičnog sušenja kornealnog epitela, sa zapaljenjem, erozijama i ulceracijama korneje. Inspekcijom i palpacijom nađena je uvećana, fiksirana i izrazito čvrsta parotidna žlezda samo sa jedne strane.

Od laboratoriskih nalaza dominirala je limfocitoza u perifernoj krvi i ubrzana sedimentacija (između 50 i 70 za prvi sat). Udružene autoimune bolesti nisu otkrivene u naših bolesnica. Kod tri bolesnice manifestno je bilo sušenje nazalne mukoze sa povremenim epistaksama.

Morfološko ispitivanje

Patohistološki, zapažena je šarena slika zapaljenja od jednog do drugog polja parotidne žlezde. Naime, dominantan je periduktalni i perivaskularni

infiltrat sastavljen od ćelija hroničnog (ili autoimunog) zapaljenja (slika 1). Na nekim mestima limfocitni infiltrat je toliko gust da potiskuje kako acinuse tako i manje duktuse pljuvačnih žlezda. Ređe se zapažaju umnoženi limfni folikuli sa hiperplastičnim germinativnim centrima (slika 2). U nekim delovima atrofično tkivo pljuvačne žlezde je potisnuto kolagenim vezivno-tkivnim ružičastim trakama.



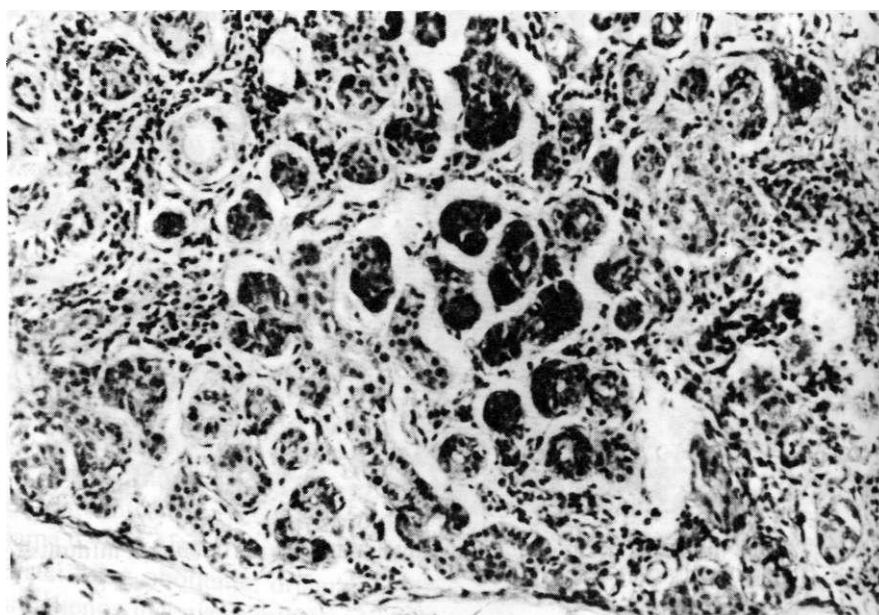
Slika 1. Gust mononuklearni periduktalni interacinusni i perilobularni infiltrat
AB-PAS x 250

Diskusija

Razvoj molekularne biologije i patologije, omogućio je bolje sagledavanje patogeneze mnogih patoloških procesa pa i SS. U revolucionarna otkrića spadaju i otkrića citokina i faktora rasta, važnih posrednika u nastajanju kako nespecifičnih i specifičnih tako i autoimunih zapaljenja (*Cotran et al., 1994; Friedlaender, 1992; Pflugfelder and Jones 1999; Rubin and Faber, 1994*).

U nastajanju morfologije i složene simptomatologije SS od izuzetnog značaja su odstupanja od normalne sekrecije: interleukina tipa 1 α , 6 i 8 (IL-1 α , IL-6, IL-8), potom faktora tumorske nekroze (TNF- α) kao i transformišućeg faktora β i (TGF- β i) (*Yago et al., 1999*). Naime, u epitelu konjunktive bolesnika sa izraženim suvim keratokonjunktivitisom nađene su povišene koncentracije istaknutih interleukina, dok je koncentracija epidermalnog

faktora rasta (EGF) bila smanjena (*Friedlaender, 1992; Fujihara et al. 1999; Yago et al. 1999*) čime su odškrinuta vrata za suptilnija patogenetska zbivanja ovog oboljenja oka. Takođe je sugerisano da acinusne ćelije suznih žlezda provociraju lokalni autoimuni odgovor (dovodeći do SS) onda kada se javi ekspresija MHC klase II molekula (*Fujihara et al., 1999; Yago et al., 1999*). Istovremeno su u nekih bolesnika sa SS otkriveni i poremećaji funkcije parasimpatičkog sistema, dok je funkcija simpatičkog sistema uvek bila očuvana (*Barendregt, et al., 1999; Sullivan et al., 1999*).



Slika 2. Diluzni aglomerati limfoplazmociti folikuloidnog lipa. AB PAS x250

Poslednjih godina se u žiži proučavanja patogeneze SS nalazi celularni imunitet. Autimunu genezu SS i učešće, kako celularnog tako i humoralnog imuniteta, dokazuju i rezultati našeg ispitivanja, tj. prisustvo perivaskularnog i periduktalnog infiltrata ćelija hroničnog/imunološkog zapaljenja. Gust limfocitni infiltrat koji potiskuje acinuse, ukazuje na: učešće celularnog imunološkog odgovora na ispoljene antigene MHC klase II molekula na površini epitelnih ćelija acinusa i na burnu imunu reakciju sa destrukcijom tkiva žlezde, što je praćeno kasnijom reparacijom defekta mladim kolagenim vlaknima. Da i humoralni imunitet ima ulogu u patogenetskim zbivanjima ukazuje prisustvo limfocitnih folikula sa hiperplastičnim germinativnim centrima, što su saopštili drugi autori (*Avisar et al., 1981; Cotran et al., 1994; Friedlaender, 1992; Toda et al., 1999*).

Imunohistohemijskim proučavanjem limfocita u periacinusnoj zoni otkriveno je prisustvo CD-8 T-pozitivnih limfocita i istaknuto da većina ovih limfocita poseduje unikatni integrin $\alpha E\beta 7$ (CD-103) (*De Saint Jean et al.*, 1999; *Fujihara et al.*, 1999; *Rubin and Faber*, 1994; *Yang et al.*, 1999). CD-4 T-pozitivnih limfocita nema u ovom infiltratu. Nađeno je da su epitelne ćelije acinusa povezane sa $\alpha E \beta 7$ CD-8 T-pozitivnih limfocita. Takođe je otkriveno da su u procesu apoptoze (programirane ćelijske smrti) uključeni i perforin-granzyme β i Fas/Fas ligandni putevi (*Cotran et al.*, 1994; *De Saint Jean et al.*, 1999; *Yang et al.*, 1999). Na osnovu ovih rezultata sugerisano je da $\alpha E \beta 7$ integrin, u interakciji sa E kaderinom posreduje u adheziji CD-8 T-pozitivnih limfocita i epitelnih ćelija acinusa u SS. Istovremeno je odgovoran i za indukciju apoptoze epitelnih ćelija što se manifestuje smanjenom sekrecijom egzokrinih žlezda, glavnog obeležja SS (*Fujihara et al.*, 1999). Ništa manji značaj u patogenezi SS nema ni interferon γ (IFN - γ) izazivajući istovremeno i prisustvo zapaljenja i apoptozu epitelnih ćelija u SS, a samim tim i nastajanje i poremećaja funkcije oka (*De Saint Jean et al.*, 1999).

Pored različitih dilema u patogenezi SS, jedinstveno je mišljenje autora o velikom značaju blagovremene patohistološke dijagnoze SS. S toga se preporučuje uzimanje tkivnih uzoraka iz suzne žlezde kao i iz labijalnih pljuvačnih žlezda, radi definitivne dijagnoze (*Avisar, et al.*, 1981; *Cotran et al.*, 1994; *Rubin and Faber*, 1994). Blagovremena dijagnoza SS je neophodna zbog adekvatne terapije a samim tim i zbog prevencije evolucije SS u limfom što je takođe moguća komplikacija ovog sindroma. Sa novim saznanjima o patogenezi SS stvorene su i nove mogućnosti aditivne terapije ovog sindroma.

Značajni terapijski rezultati su postignuti davanjem autolognog razblaženog seruma do 20% sa sterilnom salivom u trajanju od 4 nedelje (*Tsubota, et al.*, 1999). Ukoliko se autologni serum čuva na temperaturi od 4°C vitalne komponente seruma (EGF, vitamin A, TGF β) ostaju očuvane u trajanju od jednog meseca, a ako se serum čuva na -20°C onda vitalne komponente ostaju do 3 meseca (*Tsubota et al.*, 1999). Povoljni lokalni efekti su postignuti i davanjem 2% ciklosporina rastvorenog u maslinovom ulju, u trajanju od 2 meseca (*Gunduz and Ozdemir*, 1994; *Tsubota et al.*, 1999).

Naši rezultati slažu se sa rezultatima drugih autora da se SS javlja skoro isključivo u mlađih žena, tj. između 30. i 50. godine života (*Cotran et al.*, 1994; *Rubin and Faber*, 1994). Udruživanje SS sa drugim autoimunim bolestima nije konstatovano u naših bolesnika. Klinička simptomatologija tipa kserostomije i kseroftalmusa bila je u drugom planu u odnosu na lokalni nalaz pljuvačnih i suznih žlezda. Drugim rečima, u sva tri slučaja parotitis se manifestovao uvećanjem ove žlezde uz prisutnu pokretljivost i uz izuzetnu čvrstinu. Zato je razumljiva uputna dijagnoza "tumor pljuvačne žlezde".

Literatura

- Avisar, R., Savir, H., Machtey, I., Ovakuik, L., Shaked, P., Menache, R. and Allalouf, D. (1981). Clinical Trial of Bromhexine in Sjogren's Syndrome. *Ann. Ophthalmol.*, 13, 971-973.
- Barendregt, P. J., Van Den Meiracner, A. H., Markusse, H. M., Tulen, J. H., Boomsma, F., Van Der Heijde, G. L. and Veld A., J. (1999). Parasympathetic Failure does not contribute to ocular dryness in primary Sjogren's. *Ann. Rheum. Dis.*, 58, 746-750.
- Cotran, R. S., Kumar, V. and Robbins, S. L. (1994). *Pathology Basis of Disease*. W. B. Saunders Company. Philadelphia.
- De Saint Jean, M., Bringnoie, F., Feldmann, G., Gognel, A. and Bandonin C. (1999). Interferon-Gamma Induces Apoptosis and Expression of Inflammation-Related Proteins in Chang Conjunctival Cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 40, 2199-2120.
- Friedlaender, H. (1992). Ocular Manifestations of Sjogren's Syndrome: Keratoconjunctivitis Sica. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 18, 591-608.
- Fujihara, T., Fujita, H., Tsubota, K., Saito, K., Tsuzaka, K., Abe, T. and Takeuchi, T. (1999). Periferal Localization of CD 8+Alpha E Beta 7+T cells Around Acinar Epithelial Cells with Apoptosis in patinets with Sjogren's Syndrome. *J. Immunol.*, 15, 2226-2235.
- Gunduz, K. and Ozdemir, O. (1994) Topical Cyclosporin Treatment of Keratoconjunctivitis Sicca in Secondary Sjogren's Syndrome. *Acta Ophthalmol. (Copenh)*, 72, 438-442.
- Pflugfelder, S. C., Jones, D., Ji. Z., Afonso, A. and Monroy, D. (1999). Altered Citokine Balance in the Tear Fluid, and Conjunctiva of Patients with Sjogren's Syndrome Keratoconjunctivitis Sicca. *Curr. Eye Res.*, 19, 201-211.
- Rubin, E. and Faber, I. L. (1994). *Pathology*. J. B. Lippincott Company. Philadelphia.
- Sullivan, D. A., Wickham, L. A., Rocha, E. M., Krenzer, K. L., Sullivan, B. D., Steagall, R., Cerman, J. M., Dana, M. R., Ullman, M. D., Sato, E. H., Gao, J. Rocha, F. J., Ono, M., Silveira, L. A., Lambert, R. W., Kellher, R. S., Tolls, D. B. and Toda, I. (1999). Androgens and Dry Eyein Sjogren's Syndrome. *Ann NY Acad Sci* 22,312-324.
- Toda I., Sullivan, B. D., Rocha, E. M., Da Silveira, L. A., Wickham L. A. and Sullivan, D.A. (1999). Impact of Gender on Exocrine Gland Inflammation in Mouse Models of Sjogren's Syndrome. *Exp. Eye Res.*, 69, 355-366.
- Tsubota, K., Goto, E., Fujita, H., Ono, M., Inoune, H., Saito, I. and Shimmura, S. (1999). Treatment of Dry Eye by Autologous Serum Application in Sjogren's Sindrome. *Br. J. Ophthalmol.*, 83, 390-395.
- Yago, M., Belmonte, M. A., Olmos, M. J., Beltran, J., Truel, C. and Seggara, M. (1999). Detecting Anti-SSA and Anti-SSB Antibodies in Routine Analysis: a Comparasion Between Double Immunodiffusion and Immunoblotting. *Ann. Clin. Biochem.*, 36, 365-371.
- Yang, T., Zeng, H., Zhang, J., Okamoto, C T., Warren, D. W., Wood, R. L., Bachmann, M. and Mircheff, A. K. (1999). MCH Class II Molecules, Cathepsins and La/SSB Proteins in Lacrimal Acinar Cell Endomembranes. *Am. J. Physiol.*, 277(5Pt1), C994-C1007.

NOUVELLES CONNAISSANCES SUR LE SYNDROME DE SJOGREN

Sonja ŽIVKOVIĆ, Gordana ZLATANOVIĆ, Gordana STANKOVIĆ-BABIĆ,
Predrag JOVANOVIĆ et Vuka KATIĆ

Clinique ophtalmologique du Centre clinique de Niš

Le syndrome de Sjogren est une unite clinico-pathologique pour laquelle sont caracteristiques les yeux sees (keratoconjunctivitis sicca) et la bouche seche (xerostomia). Il peut etre solitaire et en complication avec les autres maladies. La symptomatologie clinique complexe, la frequence de plus en plus grande du syndrome de Sjogren, encore toujours la decouverte a temps utile tres difficile les nouvelles connaissances sur les mecanismes pathogenes ainsi que le nouvel acces au traitement sont les raisons pour l'examen histologique et histochimique du materiel operatif de la glande salivaire et avant tout de l'aspect de la decouverte histologique des marqueurs immunologiques. La fixation du materiel operatif est faite dans le formalin et le traitement de laboratoire du tissu est dans l'autotechnicon. Les coupes de laboratoire sont colorees par la methode classique et histochimique. Dans les resultats de tous les malades dominaient les tumefacts dans la region de la glande parotide, avec la kerastomie faiblement expose, tandis que les changements sur les yeux etaient insignifiants. Histologiquement on a trouve l'infiltrat periacinus et periductal lymphoplasmocyte, ainsi que l'hyperplasie de follicules lymphatique associee avec l'hyperplasie de leurs centres germinatifs. On discute les mecanismes cellulaires et humoraux du syndrome de Sjogren et la ressemblance et les differences de notre trouvaille et des donnees de la literature. La mise du diagnostic a peine sur le materiel operatif des glandes salivaires indique la complexite de la symptologie ainsi que l'experience insuffisant du clinicien, car le syndrome de Sjogren autrefois tres rare est aujourd'hui de plus frequent.

Les mots cles: Syndrome de Sjogren, pathogenese, clinique, morphologie

NEW KNOWLEDGE ABOUT THE SJOGREN SYNDROME

Sonja ŽIVKOVIĆ, Gordana ZLATANOVIĆ, Gordana STANKOVIĆ-BABIĆ,
Predrag JOVANOVIĆ and Vuka KATIĆ

Eye Clinic of the Clinic Center, Niš

The Sjogren syndrome is a clinic-pathological unit characterized by dry eyes (keratoconjunctivitis sicca) and dry mouth (xerostomia). It can be solitary or a complication of other auto-immune disease. A complex clinic symptomatology, an increasing frequency of the Sjogren syndrome, a still difficult timely detection, some new knowledge about the pathogenic mechanisms as well as a new approach to its treatment - these are all the reasons for the histologic and histochemical examination

of the operation material of the salivary gland primarily from the standpoint of a histologic detection of the immunological marks. The operation material fixation was done in formalin, while the laboratory treatment of the tissue in the auto-technicon. The laboratory sections were dyed with classical and histochemical painting methods. In all the patients the dominant were tumefactions in the parotid gland region, with less prominent keratomy, while the eye changes were slight. In the histologic way the periacinous and the periduct lymphoplasmocyte infiltration was found as well as hyperplasia of the lymph follicles joined with hyperplasia of their germination centers. The setting-up of the diagnosis not earlier then at the salivary gland's operation material points to a very complex clinic symptomatology as well as to insufficient experience of the physicians due to formerly very rare while today all the more frequent Sjogren syndrome.

Key words: Sjogren syndrome, pathogenesis, clinic, morphology

Autor: Dr Sonja Živković, lekar, Klinika za očne bolesti Kliničkog centra u Nišu; kućna adresa: Niš, Bulevar Nemanjića 74/38.

(Rad je Uredništvo primilo 6. juna 2001. godine)