

Mateusz Moskal, Jolanta Osieleniec, Piotr Krawiec, Małgorzata Pukal, Bogdan Batko

Department of Rheumatology, Józef Dietl Specialist Hospital in Krakow

Primary Sjögren syndrome complicated by vasculitis and non-Hodgkin lymphoma

ABSTRACT

Sjögren syndrome (SS) is a chronic inflammatory disease of autoimmune origin. During its course, lymphocytic infiltrates within the exocrine glands (primarily lacrimal and salivary glands) cause damage to these glands and impairment of their functions, leading to, among others, symptoms of dryness typical for SS. In approx. 70–80% of patients, glandular lesions may be accompanied by involvement of, and subsequent damage to, other organs and systems. Some of the most serious, life-threatening organ complications include vasculitis, nervous system involvement and development of non-Hodgkin lymphomas (NHLs).

This article describes a case of a 64-year-old patient with primary Sjögren syndrome, in whom the course of the disease led to deterioration of health with symptoms of vasculitis and peripheral nervous system involvement, eventually ending in diagnosis of a non-Hodgkin lymphoma (NHL). The authors point out the significant heterogeneity of symptoms in the course of SS and emphasize the need to identify and closely monitor patients who are at high risk of developing a lymphoproliferative process.

Forum Reumatol. 2019, tom 5, nr 4: 197–199

Key words: Sjögren syndrome; lymphoma; cryoglobulins; vasculitis

CASE REPORT

A 64-year old patient with a long history of primary Sjögren syndrome was referred to the department of rheumatology in June 2011. In February 2011, she began to suffer influenza-like symptoms, with a fever of up to 39 deg. C, numbness of fingers and toes and progressive weight loss (approx. 5 kg, BMI 19.8). After about 3 months, the patient exhibited progressive weakness of all limbs, gait abnormalities and distal paresis of upper and lower limbs. Afterwards, within two weeks, non-pruritic, palpable purpura type cutaneous lesions with extensive ulceration appeared on the skin of the torso, hands and lower leg. These lesions were treated topically by a dermatologist using steroid preparations, with no improvement.

The patient was admitted to the department in a serious overall condition, bedbound, with palpable purpura accompanied by extensive ulceration present on the skin of the torso and lower limbs (Fig. 1). Physical examination

identified distal paresis of upper and lower limbs, more severe on the left side. EMG test revealed peripheral, asymmetrical polyneuropathy and features of left peroneal nerve paralysis and right peroneal nerve paresis.

Morphology indicated leukopenia (WBC = 2.4 G/l) without anaemia and thrombocytopenia, while biochemical test results showed increased inflammatory markers (CRP 43 mg/l), increased activity (LDH = 499 IU/l), low levels of iron (Fe = 2.8 umol/l) and complement (C4 = 0.017 g/l, C3 = 0.79 g/l); renal and hepatic parameters were within acceptable limits.

Furthermore, high titres of antinuclear antibodies Ro52, cryoglobulins and rheumatoid factor were also detected. Hepatitis B and C infections were excluded. Abdominal ultrasound showed enlarged spleen (166 × 72 mm) and periaortic lymph nodes (up to 8 mm). As chest X-ray revealed that right hilum was enlarged, computed tomography was performed; results showed enlarged lymph nodes in the left hilum (up to 10 mm) and a packet of nodes

Correspondence address:
Mateusz Moskal M.D.
Józef Dietl Specialist Hospital
in Krakow,
Department of Rheumatology
ul. Skarbowska 1
31–121 Krakow
e-mail: mateusz.moskal@hotmail.com



Figure 1.

on the right side (47×27 mm). Due to suspicion of lymphoproliferative process and vasculitis, an axillary lymph node and a skin sample from the right lower leg were collected for histopathological examination. While awaiting results, methylprednisolone was administered intravenously (2 g total), leading to improvement in general condition and a significant regression of cutaneous lesions. Histopathological examination of the lymph node showed features of T-cell rich diffuse large B-cell lymphoma; examination of the skin sample revealed the presence of IgA, IgM, IgG, C3c and fibrinogen deposits in the lumen of small vessels. The patient was transferred to a haematological centre, where R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin) chemotherapy was administered (8 cycles total). Following the treatment, the patient was able to move on her own using a walker, and the lower leg cutaneous lesions healed completely. Follow-up computed tomography showed regression of mediastinal lymph nodes and normalisation of the spleen size.

DISCUSSION

The first articles dealing with the issue of increased risk of NHL in patients with Sjögren syndrome were published in 1978. Nowadays, it is estimated that the risk of development of lymphoma in these patients is 9-11 times higher compared to the general population and is associated with significantly worse prognosis. The incidence of lymphomas in SS patients is estimated at 4-8%. This percentage increases with the duration of the disease [1-3].

Among the predictive factors for development of lymphoma in SS (Table 1), the described patient exhibited the following: lymphadenopathy, splenomegaly, vasculitis, peripheral poly-

neuropathy, presence of cryoglobulins and decreased concentration of complement C_4 .

Nervous system involvement in the course of SS is a bad prognostic factor; peripheral neuropathy is more common and is found in approx. 10-28% of patients. It can manifest itself as axonal sensory-motor neuropathy, motor neuropathy, ganglion neuropathy, small fiber neuropathy, multiple mononeuropathy and cranial nerve neuropathy. Initial symptoms reported by patients are mainly paraesthesiae of involved areas, primarily of lower limbs. In most patients, the main cause of nervous system involvement, both central and peripheral, is small-vessel vasculitis [4-6].

The presence of cryoglobulins is linked to more frequent injury to extraglandular organs, while cryoglobulinemia vasculitis is treated by some authors as a pre-lymphoma condition. EULAR experts suggest that all SS patients should be tested with respect to serum cryoglobulin levels [7-11].

Research results also indicate that the presence of germinal centre-like lesions revealed by a minor salivary gland biopsy can be a prognosis of development of non-Hodkin lymphomas in pSS patients [12].

Many physicians of various specialisations associate SS mainly with symptoms of dryness and do not treat it as a life-threatening condition. In case of the subject patient, 4 months have passed between deterioration of health (February 2011) and diagnosis of lymphoma (June 2011). On admission to the department of rheumatology, six of the listed (Table 1) risk factors were identified, some of which were likely already present in February 2011, at the time of onset of fever, influenza-like symptoms and weight loss. Significant diversity of clinical symptoms of SS often makes it difficult to monitor the course of the disease, while involvement of multiple organs requires multidisciplinary cooperation in managing the

Table 1. Risk factors for development of NHL in the course of SS [14, 15]

Risk factors	
Clinical	Persistent enlargement of salivary glands Lymphadenopathy Vasculitis (palpable purpura) Peripheral polyneuropathy Splenomegaly
Laboratory	Cryoglobulinemia Presence of rheumatoid factor (RF) (particularly a sudden decrease of RF titre) Presence of anti-Ro/SSA or anti-La/SSB antibodies Reduced complement C4 level Reduced number of CD4+ T lymphocytes
Histological	Germinal centre-like lesions revealed by a minor salivary gland biopsy

patient. In SS patients, increasing deterioration of health necessitates each time an assessment of risk of development of lymphoproliferative disorders. There is currently a scale for evaluating the activity of the disease process

in primary Sjögren syndrome — the so-called ESSDAI (*EULAR Sjögren's syndrome disease activity index*) score. It should be noted that the presented patient had a retrospectively calculated ESSDAI score of 42, indicating a high disease activity. An ESSDAI score of ≥ 14 coupled with the presence of at least one of the laboratory factors (lymphopenia, anti-La antibodies, monoclonal gammopathy, reduced complement C3 and/or C4 levels, presence of cryoglobulins) is linked to approx. 2–3 times higher risk of death in SS patients [13].

Knowledge of predictive factors for lymphoma development in Sjögren syndrome should lead to close monitoring and diagnosis with respect to potential lymphoproliferative process. For risk group patients, frequent check-up examinations (every 3–6 months) are recommended; these examinations should encompass, among others, the size of peripheral lymph nodes, salivary glands, spleen and liver, appropriate laboratory tests and ESSDAI-based monitoring of disease activity.

References

- Alunno A, Leone MC, Giacomelli R, et al. Lymphoma and Lymphomagenesis in Primary Sjögren's Syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5: 102, doi: 10.3389/fmed.2018.00102, indexed in Pubmed: 29707540.
- Johnsen SJ, Brun JG, Gøransson LG, et al. Risk of non-Hodgkin's lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65(5): 816–821, doi: 10.1002/acr.21887, indexed in Pubmed: 23139233.
- Rischmueller M, Tieu J, Lester S. Primary Sjögren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016; 30(1): 189–220, doi: 10.1016/j.berh.2016.04.003, indexed in Pubmed: 27421224.
- Kaplan JG, Rosenberg R, Reinitz E, et al. Invited review: peripheral neuropathy in Sjögren's syndrome. *Muscle Nerve*. 1990; 13(7): 570–579, doi: 10.1002/mus.880130703, indexed in Pubmed: 2167450.
- Domzalska M, Wiglusz M, Chylińska M, et al. Zajęcie układu nerwowego w zespole Sjögrena. Neurological involvement in Sjögren's syndrome. *Neurol. Prakt.* 2015; 15(6): 6–15.
- Ejma M, Madetko N, Waliszewska-Prosiół M. Neurologiczne powikłania zespołu Sjögrena. *Varia Medica*. 2018; 2(1): 35–45.
- Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, et al. Primary Sjögren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53(5): 839–844, doi: 10.1093/rheumatology/ket427, indexed in Pubmed: 24369420.
- Quartuccio L, Isola M, Baldini C, et al. Clinical and biological differences between cryoglobulinaemic and hypergammaglobulinaemic purpura in primary Sjögren's syndrome: results of a large multicentre study. *Scand J Rheumatol*. 2015; 44(1): 36–41, doi: 10.3109/03009742.2014.923931, indexed in Pubmed: 25268749.
- Martel C, Gondran G, Launay D, et al. Active immunological profile is associated with systemic Sjögren's syndrome. *J Clin Immunol*. 2011; 31(5): 840–847, doi: 10.1007/s10875-011-9553-3, indexed in Pubmed: 21744183.
- Sebastian A, Misterska-Skóra M, Wiland P. Cryoglobulinemia in the course of a primary Sjögren's syndrome. *Forum Reumatologiczne*. 2017; 3(1): 35–38.
- Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open*. 2015; 1(1): e000022–e000022, doi: 10.1136/rmdopen-2014-000022.
- Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(8): 1363–1368, doi: 10.1136/ard.2010.144782, indexed in Pubmed: 21715359.
- Brito-Zerón P, Kostov B, Solans R, et al. SS Study Group, Autoimmune Diseases Study Group (GEAS), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI). Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(2): 348–355, doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206418, indexed in Pubmed: 25433020.
- Fragkioudaki S, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Predicting the risk for lymphoma development in Sjögren syndrome: An easy tool for clinical use. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(25): e3766, doi: 10.1097/MD.0000000000003766, indexed in Pubmed: 27336863.
- De Vita S, Gandolfo S. Predicting lymphoma development in patients with Sjögren's syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15(9): 929–938, doi: 10.1080/1744666X.2019.1649596, indexed in Pubmed: 31347413.



VIA MEDICA

www.fr.viamedica.pl

Mateusz Moskal, Jolanta Osieleniec, Piotr Krawiec, Małgorzata Pukał, Bogdan Batko

Oddział Reumatologii, Szpital Specjalistyczny im. Józefa Dietla w Krakowie

Pierwotny zespół Sjögrena powikłany zapaleniem naczyń i chłoniakiem niezłośliwym

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Moskal M., Osieleniec J., Krawiec P., Pukał M., Batko B., Primary Sjögren syndrome complicated by vasculitis and non-Hodgkin lymphoma. Forum Reumatol. 2019 tom 5, nr 4: 197–199.
Należy cytować wersję pierwotną.
Piśmiennictwo znajduje się na stronie 199.

ABSTRACT

Zespół Sjögrena (SS, Sjögren syndrome) jest przewlekłą chorobą zapalną o podłożu autoimmunologicznym, w przebiegu której nacieki limfocytarne w obrębie gruczołów wydzielania zewnętrznego (głównie łzowych i ślinowych) powodują ich uszkodzenie i upośledzenie funkcji, prowadząc między innymi do typowych dla SS objawów suchości. U około 70–80% chorych, oprócz zmian gruczołowych, może jednocześnie dojść do zajęcia, a następnie uszkodzenia innych narządów i układów. Jednym z poważniejszych, zagrażających życiu powikłań narządowych są zapalenie naczyń, zajęcie układu nerwowego oraz

rozwój chłoniaków niezłośliwych (NHL, non-Hodgkin lymphoma).

Artykuł zawiera opis przypadku 64-letniej pacjentki z pierwotnym zespołem Sjögrena, u której w przebiegu choroby doszło do pogorszenia stanu zdrowia z objawami zapalenia naczyń i zajęcia obwodowego układu nerwowego z ostatecznym rozpoznaniem NHL. Autorzy zwracają uwagę na znaczną heterogenność objawów chorobowych w przebiegu SS oraz podkreślają konieczność identyfikacji i ścisłego monitorowania pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju procesu limfoproliferacyjnego.

Forum Reumatol. 2019, tom 5, nr 4: 200–202

Słowa kluczowe: zespół Sjögrena; chłoniak; krioglobuliny; zapalenie naczyń

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, lat 64, z wieloletnim pierwotnym zespołem Sjögrena, została w czerwcu 2011 roku skierowana na oddział reumatologiczny. W lutym 2011 pojawiły się objawy rzekomo-grypowe z gorączką do 39°C, uczucie drętwienia palców rąk i stóp oraz postępujący ubytek masy ciała (ok. 5 kg, wskaźnika masy ciała [BMI, *body mass index*] 19,8). Po około 3 miesiącach wystąpiło u chorej postępujące osłabienie wszystkich kończyn, zaburzenia chodu, niedowład dystalny kończyn górnych i dolnych. Następnie w ciągu dwóch tygodni na skórze tułowia, rąk oraz podudzi pojawiły się zmiany skórne o typie plamicy uniesionej, nieswędzące, na tle której obecne były rozległe owrzodzenia. Zmiany skórne leczone były przez dermatologa miejscowo preparatami steroidowymi bez poprawy.

Przy przyjęciu na oddział w stanie ogólnym ciężkim, leżąca, z obecną na skórze tułowia, kończyn dolnych plamicą uniesioną z towarzyszącymi rozległymi owrzodzeniami (ryc. 1). W badaniu przedmiotowym stwierdzono niedowład dystalny kończyn górnych i dolnych, bardziej nasilony po stronie lewej. Badanie EMG ujawniło obwodową, niesymetryczną polineuropatię oraz cechy porażenia nerwu strzałkowego lewego i niedowładu nerwu strzałkowego prawego.

W morfologii stwierdzono leukopenię (WBC = 2,4 G/l), bez anemii i małopłytkowości, a w wynikach badań biochemicznych podwyższone markery zapalne (CRP 43 mg/l), zwiększoną aktywność (LDH = 499 IU/l), obniżone stężenie żelaza (Fe = 2,8 umol/l) oraz składowych dopełniacza (C4 = 0,017 g/l, C3 = 0,79 g/l), parametry nerkowe i wątrobowe były prawidłowe.

Adres do korespondencji:

Lek. Mateusz Moskal
Oddział Reumatologii,
Szpital Specjalistyczny
im. Józefa Dietla
w Krakowie
ul. Skarbowa 1
31–121 Kraków
e-mail: mateusz.moskal@hotmail.com



Rycina 1.

Ponadto wykazano obecność przeciwciał przeciwdrdowych Ro52, krioglobulin oraz czynnika reumatoidalnego w wysokim mianie. Wykluczono infekcję WZW B i WZW C. W badaniu USG jamy brzusznej ujawniło powiększoną śledzionę (166 × 72 mm) oraz przyaortalne węzły chłonne do 8 mm. Z uwagi na poszerzoną prawą wnękę w RTG klatki piersiowej wykonano tomografię komputerową, uwidoczniając powiększone węzły chłonne w lewej wnękę do 10 mm oraz pakiet węzłów po stronie prawej o wymiarach 47 × 27 mm. Ze względu na podejrzenie procesu limfoproliferacyjnego oraz zapalenia naczyń pobrano do badania histopatologicznego węzeł chłonny pachowy oraz wycinek skórny podudzia prawego. Oczekując na wyniki, podano dożylnie metyloprednizolon (łącznie 2 g), uzyskując poprawę stanu ogólnego, istotną regresję zmian skórnych. W badaniu histopatologicznym węzła chłonnego stwierdzono cechy chłoniaka rozlanego z dużych komórek B z licznymi komórkami T, w badaniu wycinka skórniego w świetle drobnych naczyń obecność złogów IgA, IgM, IgG, C3c i fibrynogenu. Pacjentkę przekazano do ośrodka hematologicznego, gdzie zastosowano chemioterapię schematem R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna), łącznie 8 cykli. Po leczeniu pacjentka poruszała się samodzielnie z balkonikiem, zmiany na skórze podudzi uległy całkowitemu wygojeniu. W kontrolnych badaniach tomografii komputerowej odnotowano regresję węzłów chłonnych śródpiersiowych oraz normalizację wielkości śledziony.

DYSKUSJA

W 1978 roku pojawiły się pierwsze prace dotyczące zwiększonego ryzyka wystąpienia NHL u pacjentów z zespołem Sjögrena, obec-

nie szacuje się, że ryzyko rozwoju chłoniaka u tych chorych jest 9–11-krotnie większe w porównaniu z populacją ogólną i wiąże się ze zdecydowanie gorszym rokowaniem. Częstość występowania chłoniaków u osób z SS szacuje się na 4–8%. Odsetek wzrasta z okresem trwania choroby [1–3].

Spośród czynników predykcyjnych rozwoju chłoniaka w SS (tab. 1) u opisywanej pacjentki stwierdzono: limfadenopatię, splenomegalię, zapalenie naczyń (plamicę), obwodową polineuropatię, obecność krioglobulin oraz obniżenie stężenia C₄ komplementu.

Zajęcie układu nerwowego w przebiegu SS jest złym czynnikiem prognostycznym, częściej występuje obwodowa neuropatia stwierdzana u około 10–28% pacjentów. Może się ona manifestować jako aksonalna neuropatia czuciowo-ruchowa, neuropatia ruchowa, neuropatia zwojów nerwowych, neuropatia cienkich włókien, mnoga mononeuropatia i neuropatia nerwów czaszkowych. Początkowymi objawami zgłaszanymi przez chorych są przede wszystkim parestezje zajętych okolic, głównie kończyn dolnych. Zasadniczą przyczyną zajęcia układu nerwowego, zarówno ośrodkowego, jak i obwodowego u większości chorych jest zapalenie małych naczyń [4–6].

Obecność krioglobulin wiąże się z częstszym uszkodzeniem narządów pozagruzołowych, a zapalenie naczyń w przebiegu krioglobulinemii jest przez niektórych autorów traktowane jako stan przedchłoniakowy. Eksperci EULAR sugerują konieczność oznaczania krioglobulin w surowicy u wszystkich chorych na SS [7–11].

Wyniki badań również wskazują, że obecność ektopowych ośrodków rozmnażania tkanki limfatycznej (*germinal centre like lesions*) w badaniu biopsyjnym gruczołów ślinowych mniejszych może przepowiadać rozwój chłoniaków nieziarnicznych u pacjentów z SS [12].

Tabela 1. Czynniki ryzyka rozwoju NHL w przebiegu SS [14, 15]

Czynniki ryzyka	
Kliniczne	Utrzymujące się powiększenie ślinianek Limfadenopatia Zapalenie naczyń (plamica uniesiona) Obwodowa polineuropatia Splenomegalia
Laboratoryjne	Krioglobulinemia Obecność czynnika reumatoidalnego (RF) (szczególnie nagłe obniżenie jego miana) Obecność przeciwciał anti-Ro/SSA i/lub anty-La/SSB Obniżenie C4 komplementu Zmniejszenie liczby limfocytów T CD 4+
Histologiczne	Ektopowe ośrodki rozmnażania tkanki limfatycznej (<i>germinal centre like lesions</i>) w badaniu biopsyjnym gruczołów ślinowych mniejszych

Przez wielu lekarzy różnych specjalności SS kojarzony jest głównie z objawami suchości i nie jest traktowany jako schorzenie mogące zagrażać życiu pacjenta. U opisywanej pacjentki od czasu pogorszenia stanu zdrowia (luty 2011 r.) do ustalenia rozpoznania chłoniaka (06.2011 r.) upłynęły 4 miesiące. W chwili przyjęcia na oddział reumatologiczny stwierdzono sześć z wymienionych (tab. 1) czynników ryzyka, prawdopodobnie część z nich była obecna już w lutym 2011 roku w momencie wystąpienia gorączki, objawów grypo-podobnych i spadku masy ciała. Znaczne zróżnicowanie

objawów klinicznych SS niejednokrotnie utrudnia monitorowanie przebiegu choroby, a zajęcie wielu narządów wymaga wielodyscyplinarnej współpracy w prowadzeniu pacjenta. U pacjenta z SS narastające pogorszenie stanu zdrowia wymaga każdorazowo oceny ryzyka rozwoju chorób limfoproliferacyjnych. Aktualnie dostępna jest skala oceny aktywności procesu chorobowego w pierwotnym zespole Sjögrena tak zwana skala ESSDAI (*EULAR Sjögren's syndrome disease activity index*). Należy podkreślić, że u prezentowanej chorej retrospektywnie wyliczony indeks ESSDAI wyniósł 42 pkt, wskazując na wysoką aktywność choroby. Wartość ESSDAI ≥ 14 pkt oraz obecność przynajmniej jednego z laboratoryjnych czynników (limfopenia, przeciwciała anti-La, gammapatia monoklonalna, obniżone C3 i/lub C4 dopełniacza, obecność krioglobulin) wiąże się ze zwiększonym około 2–3-krotnie ryzykiem zgonu u pacjentów z SS [13].

Znajomość czynników predykcyjnych rozwoju chłoniaka w zespole Sjögrena powinna skłonić do ścisłego monitorowania i diagnostyki w kierunku potencjalnego procesu limfoproliferacyjnego. U chorych z grupy ryzyka zaleca się częste badania kontrolne (co 3–6 miesięcy) obejmujące ocenę między innymi wielkości obwodowych węzłów chłonnych, ślinianek, śledziony i wątroby, odpowiednie badania laboratoryjne oraz monitorowanie aktywności choroby na podstawie ESSDAI.