

# MORBUS CUSHING I SYNDROM SJOGREN: PRIKAZ SLUČAJA

*Biljana Beleslin, Jasmina Ćirić, Miloš Žarković, Sanja Ognjanović,  
Božo Trbojević*

---

---

**Sazetak:** Poznat je značaj antiinflamatornog efekta suprafizioloških doza endogenih kortikosteroida i opisano je više različitih autoimunih poremećaja u bolesnika sa Kušingovim sindromom nakon hirurškog rešavanja hiperkortizolemije. Prikazan je slučaj 32-godisnje pacijentkinju sa ACTH zavisnim hipofiznim Kušingovim sindromom kod koje je 6 meseci posle transsfenoidalne adenomektomije dijagnostikovao Sjogrenov sindrom. Dijagnoza je postavljena na osnovu prisustva suvog keratokonjunktivitisa, limfocitne infiltracije male pljuvačne žlezde i serološkog nalaza.

**Ključne reči:** Cushing-ov sindrom, kortizol, autoimuna bolest, Sjogren sindrom.

**Abstract:** We present a 32-year-old woman with ACTH dependent Cushing's Syndrome who developed Sjogren 6 months after transphenoidal adenectomy. The diagnosis is established by the presence of ceratoconjunctivitis sicca, lymphocytic infiltration of minor salivary gland and serologic analyses.

## Prikaz slučaja

Bolesnica stara 32 godine primljena je u Institut radi reevaluacije opšteg stanja šest meseci posle operacije ACTH sekretujućeg adenoma hipofize. Pri prijemu se žali na jutarnju ukočenost i bolove u zglobovima šaka. Anamnezno i iz dokumentacije: Prvi put hospitalizovana u ovom Institutu devet meseci ranije zbog povećanja telesne težine po centripetalnom tipu, pojave crvenila lica, zamaranja, hipertenzije, pojačane maljavosti i lividnih strija sa defektom. Tada je na osnovu kliničke slike i hormonskih analiza: izostanak supresije sekrecije kortizola u testu DEX I (556,9nmol/l), delimična supresija u testu DEX II (164,0nmol/l) i povišene vrednosti ACTH (247ng/ml), a uz CT potvrdu postojanja tumora hipofize postavljena dijagnoza Mb Cushing. Nakon toga pacijentkinja operisana u Neurohirurškoj klinici. PH nalaz: više fragmenata bazofilnog adenoma hipofize, delići adenohipofize, fragment moždanice i jedan krvni koagulum. Postoperativni tok uredan, izgubila 18 kg u TT, normotenzivna uz redukciju maljavosti. Mesec dana posle operacije primećuje jutarnju ukocenost i bolove u zglobovima šaka. U ličnoj anamnezi navodi operaciju desnog jajnika zbog ciste pre 10 godina.

*Objektivno:* Svesna, orijentisana, afebrilna. Stigmata Kusingove bolesti u značajnoj regresiji, TV 166cm, TT 69kg, BMI 25,3kg/m<sup>2</sup>. Koža i vidljive sluzokože su normalno

prebojene. Po koži abdomena i aksila prisutne sedefaste strije. Nalaz na srcu i plućima uredan. TA 125/80mmHg, fr76/min. Abdomen mek, palpatorno bolno neosetljiv. Jetra i slezina se ne palpiraju. Ekstremiteti bez edema, očuvanih perifernih pulseva.

*Biohemijski pregled krvi:* Povišene vrednosti holesterola 7,6 i triglicerida 3,3, dok je ostali nalaz u granicama normale: glikemija 4,1, urea 5,1, kreatinin 88, Na 141, K 4,5, Ca 2,31, P 1,4, Fe 8,6, SGOT 14, SGPT 14, gama GT 7, alkalna fosfataza 86, u KS Hb 117, Er 4,13, Hct 0,336, MCV 81,4, Le 4,9, Tr 125.

*Hormonske analize:* ACTH 12,2, T4 76,4, TSH 0,74.

*Standardna imunoloska obrada:* RF 10, ASTO 521, IgG 17,2, IgA 0,82, IgM 1,46, C3 1,34, C4 0,22, CRP 20, ANA+, 1:320 mrljastog tipa.

*RTG obe sake:* Nalaz uredan. Nema znakova za reumatoidni artritis.

*Kapilaroskopija:* Gustina kapilarnih petlji je u fiziološkim granicama. Kapilari su uglavnom pravilnog rasporeda i širine petlji. Na par mesta uocavaju se delimicno prosirene petlje. Broj nepravilno izvijuganih petlji je u porastu.

*Termometrija kože:* Temperature kože normalne obostrano.

*Pregled oftalmologa:* OU: Rose Bengal:++, Schirmer-ov test: 0-4mm. Keratoconjunctivitis sicca.

*Pregled neurologa:* Nalaz uredan.

*Biopsija kože na LBT:* negativna.

*Biopsija male pljuvačne žlezde:* PH nalaz ukazuje na incipientne promene u smislu Sjogren.

Na osnovu obavljenih ispitivanja postavljena je dijagnoza primarnog Sjogrenovog sindroma i pacijentkinja je otpuštena sa savetom za sledeću terapiju: Pronison tbl. 20mg, 1x1, Nimulid tbl. pp i veštačke suze 6x dnevno u oba oka.

## Diskusija

Sjogrenov sindrom je hronično, sporo progredirajuće autoimuno oboljenje koje se karakterise limfocitnom infiltracijom egzokrinih žlezda i dovodi do suvoće usta (xerostomia) i suvoće očiju (keratoconjunctivitis sicca). Približno jedna trecina pacijenata ima i sistemske manifestacije bolesti. Oboljenje se može pojaviti samostalno (primarni Sjogrenov sindrom) ili udruženo sa drugim autoimunim reumatskim oboljenjima kao što su reumatoidni artritis, sistemski lupus eritematodes ili sklerodermija (sekundarni Sjogrenov sindrom). Prevalenca primarnog Sjogrenovog sindroma je 1: 1250. Najčešće obolevaju žene srednjih godina (odnos obolelih žena i muškaraca je 9:1).

Dve glavne autoimune pojave prisutne u Sjogrenovom sindromu su limfocitna infiltracija egzokrinih žlezda i hiperreaktivnost B limfocita predstavljena cirkulišućim antitelima. Ta hiperreaktivnost je povezana sa oligomonoklonskim razvitkom B ćelija, procesom koji se karakteriše lakim lancima i krioprecipitabilnim monoklonskim imunoglobulinima u serumu i mokraći. Serum pacijenata sa Sjogrenovim sindromom

često sadrži brojna autoantitela usmerena protiv organ-nespecifičnih antigena kao što su imunoglobulini (reumatoidni faktor) i ekstraktibilni citoplazmatski antigeni (Ro/SSA, La/SSB).

Rutinske laboratorijske analize pokazuju blagu normocitnu anemiju i ubranu SE koja se viđa u 70% pacijenata.

Većina pacijenata ima simptome u vezi sa smanjenom funkcijom pljuvačnih i suznih žlezda. Javlja se osećaj suvoće i žarenja u ustima kao i potreba stalnog dodavanja tečnosti posebno pri konzumiranju čvrste hrane. Suva oralna sluznica, karijes zuba i uvećanje pljuvačnih žlezda, naročito parotidnih su najčešći klinički znaci. Dijagnostički testovi uključuju sijalometriju, sijalografiju i scintigrafiju. Zahvaćenost očiju se ogleda u osećaju suvoće i peckanja. Konjunktive mogu biti hiperemične i može biti prisutna blaga perikornealna infekcija. Dijagnostička evaluacija obuhvata merenje sekrecije suza (Schirmer test) i dokazivanje postojanja tačkastih kornealnih ulceracija (Rose-Bengal test). Inače, bolest ima uglavnom spor i benigni tok, a početni simptomi mogu biti nespecifični (arthritis, umor, Raynaudov fenomen), te često prođe i desetak godina do razvoja kompletne kliničke slike.

Zahvaćenost drugih egzokrinih žlezda se ređe viđa, a uključuje smanjenu sekreciju mukoznih žlezda gornjeg i donjeg respiratornog sistema što izaziva suvoću nosa, grla i traheja, i gastrointestinalnog trakta što dovodi do atrofija ezofagealne mukoze, atrofičnog gastritisa i subkliničkog pankreatitisa. Zbog suvoće spoljnih genitalija može nastati dispareunija.

Otprilike, trećina pacijenata ima i ekstraglandularnu, sistemsku, simptomatologiju kao što su umaranje, subfebrilne temperature, mialgije, artralgie ili tranzitorni, neerozivni arthritis, vaskulitis, plućne i bubrežne lezije. Kod izvesnog broja pacijenata može se razviti maligni limfom.

Dijagnostički kriterijumi su: 1) keratoconjunctivitis sicca, 2) xerostomia, 3) limfocitna infiltracija pljuvačnih žlezda i 4) serološka potvrda (pozitivan test za reumatoidni faktor ili za antinuklearna antitela ili za anti SSA i anti SSB). Za dijagnozu Sjogrenovog sindroma neophodno je prisustvo bar 3 od 4 navedena kriterijuma.

Diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir sva stanja koja mogu prouzrokovati suvoću usta ili očiju ili povećanje pljuvačne žlezde. Pacijenti sa HIV infekcijom mogu imati sličnu kliničku sliku, dok infiltrativni procesi kao sarkoidoza mogu izazvati povećanje parotidnih žlezda.

Terapija je simptomatska, usmerena na supstituciju sekreta koji nedostaju (veštačke suze, česta ingestija tečnosti, posebno uz jelo, vaginalni gel sa propionskom kiselinom). Za lečenje ekstraglandularnih simptoma indikovani su glikokortikoidi (1 mg/kg na dan) ili drugi imunosupresivni lekovi.

Prikazan je slučaj 32-godišnje pacijentkinje sa ACTH zavisnim hipofiznim Kušingovim sindromom kod koje je 6 meseci posle transsfenoidalne adenomektomije dijagnostikovana Sjogrenov sindrom. Dijagnoza je postavljena na osnovu prisustva suvog keratokonjunktivitisa (potvrđeno pozitivnim Schirmerovim i Rose Bengal testom),

limfocitne infiltracije male pljuvačne žlezde i serološkog nalaza (ANA, RF , anti SSA i SSB pozitivni).

Poznat je značaj antiinflamatornog efekta suprafizioloških doza endogenih kortikosteroida i opisano je više različitih autoimunih poremećaja u bolesnika sa Kušingovim sindromom nakon hirurškog rešavanja hiperkortizolemije. Nađena je najveća učestalost naknadne ekspresije organ specifičnih autoimunih bolesti od kojih je na prvom mestu reumatoid artritis. S obzirom na dvojaku prirodu Sjogrenovog sindroma (primarni i sekundarni) iznenađuje činjenica da pretraživanjem literature nismo naišli na opis pojave Sjogrenovog sindroma u osoba lečenih od Kušingovog sindroma.

### **Literatura**

1. Uthman I, Seneca JL: Onset of rheumatoid arthritis after surgical treatment of Cushing' s disease. *J. Rheumatol.* 1995. 22, 1964-1966.
2. Yakushiji F, Kita M, Hiroi N, Ueshiba H, Monma I, Miyashi Y: Exacerbation of rheumatoid arthritis after removal of adrenal adenoma in Cushing' s syndrome. *Endocr. J.* 1995. 42, 219-223.
3. Bloch KJ: Sjogren' s Syndroma. U knjizi Samter' s *Immunologic Disease*. Little Brown and Co, Boston, Toronto. Fifth edition. 1995, 841-847.
4. Mautsopoulos HM: Sjogren' s syndroma. U: *Harrison' s Principles of Internal medicine*. 15th edition. 2002 na CD ROM-u