

Sjögren-szindróma és myeloma multiplex

Gál István dr. és Zeher Margit dr.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, III. Belklinika (igazgató: Szegedi Gyula dr.)

Szerzők jelen tanulmányukban Sjögren-szindróma és myeloma multiplex társulásának 2 esetét mutatják be. Nagy beteganyag vizsgálatával nyert eredményeik arra utalnak, hogy a myeloma előfordulása Sjögren-szindrómában az egészséges populációhoz képest lényegesen gyakoribb. Ennek létrejöttében a két betegség közös patogenetikai tényezői játszanak szerepet. Egyik betegük túlélése a 4 évet is meghaladta s betegsége jelenleg is remisszióban van. Ebben az esetben az eredményesség egyik lehetséges oka a korán elkezdett, agresszív kezelés lehetett. Feltételezhető, hogy a Sjögren-szindrómához társuló myeloma prognózisa eltér a csak myelomás esetektől, mindenesetre a sikeres terápia azt sugallja, hogy Sjögren-szindrómához társuló myeloma multiplex mielőbbi agresszív kezelése ajánlatos.

Kulcsszavak: Sjögren-szindróma, myeloma multiplex

Sjögren' s syndrome and multiple myeloma

In our recent work we present two cases of coexisting Sjögren' s syndrome and myeloma multiplex. Our results obtained studying a high number of patients suggest that the occurrence of myeloma in Sjögren' s syndrome is much higher than in normal population. This can possibly be explained by the common pathogenetical factors of the two diseases. The survival of one of our two patients is 4 years, and her disease is still in complete remission. The possible explanation of the therapeutical success can be the rather aggressive chemotherapeutical approach in her case. Perhaps the prognosis of myeloma coexisting with Sjögren' s syndrome is different that of pure myeloma, it is suggested that the earliest possible aggressive therapy of myeloma accompanied by Sjögren' s syndrome can be useful and recommendable.

Key words: Sjögren' s syndrome, multiple myeloma

Bizonyos autoimmun betegségek patogenezisében autoimmun antitesteket termelő B-sejtek klonális expanziója játszik szerepet. Ezen sejtek monoklonális proliferációja hosszú távon malignus – B-sejtes eredetű – lymphoproliferatív kórképek kialakulásának alapjául szolgálhat. Sjögren-szindrómás betegek között a – főleg follicularis típusú – non-Hodgkin-lymphoma előfordulása kb. 7%-ra tehető (10). Ezen non-Hodgkin-lymphomák gyakran extranodalisak (a nyálmirigyeket, az emésztőtraktust stb. érintik) és sokszor alacsony malignitásúak, mint a MALT (mucosa associated lymphoid tissue) lymphomák. A Sjögren-szindrómához társuló lymphoproliferatív kórképek patogenezise többlépcsős folyamat, ami magába foglalja a B-sejtek monoklonális proliferációját, jellegzetes módon megváltozott cytokin milieu-t, illetve bizonyos onkogén és infekzív ágenseket, mint etiológiai tényezőket is. Malignus hematológiai kórkép kialakulásában fokozott kockázatot jelentenek – adekvát kezelés ellenére is – a perzisztáló parotis duzzanat, lymphadenopathia, splenomegalia, cryoglobulinaemia, illetve (benignus) monoklonális gammopathia (10). Egyéb malignus lymphoproliferatív kórképek (myeloma multiplex, Waldenström-macroglbulinaemia,

Hodgkin-kór) előfordulása Sjögren-szindrómában a non-Hodgkin lymphomához hasonlítva ritkább.

Jelen tanulmányunkban két eset ismertetése kapcsán a Sjögren-szindróma és a myeloma multiplex együttes előfordulásának epidemiológiáját, klinikumát tárgyaljuk és bizonyos terápiás megfontolásokat elemzünk a témához kapcsolódó irodalmi adatok áttekintése mellett.

Esetismertetés

P. I. 75 éves nőbeteget 1984-ben sicca panaszok, polyarthralgia, gyorsult Westergreen-érték, anaemia sideropenica miatt vizsgáltuk a klinikán. Kezdetben a Sjögren-szindróma diagnosztikus kritériumai nem teljesültek, a beteg a klinika autoimmun szakrendelésének gondozásába került. A primer Sjögren-szindróma diagnózisát végül is 1990-ben a jellegzetes klinikai tünetek, továbbá szerológiai és hisztológiai eltérések alapján igazoltuk. 1995. novemberében a beteg ismét kórházi felvételre került magas Westergreen-érték (90 mm/h) és anaemia (Hgb: 92 g/l) miatt. Mindezek háttérben laboratóriumi és hisztológiai (csontvelő-aspiráció) vizsgálatokkal myeloma multiplexet diagnosztizáltunk (a nyálmirigyek myelomás érintettségét ismételt szövettani vizsgálatokkal sem sikerült igazolni). Mivel a betegség ekkor aktív stádiumban volt (magas We-érték, magas szérumparaprotein-szint, kifejezett anaemia, emelkedett b₂-microglobulin-szint), kezelésként kezdetben 4 hetes különbséggel 3 ciklus melphalan (8 mg/m²/nap 4 napig) – steroid (128 mg methylprednisolon per os 4 napig) kombinációt alkalmaztunk, ami mellett a beteg állapota nem javult, paraproteinszintjei nem változtak és anaemiája tovább súlyosbodott (Hgb: 71 g/l). Emiatt VAD (0,4 mg vincristin az 1– 4. napon, 15 mg doxorubicin az 1– 4. napon és dexamethason 40 mg/nap az 1– 4., 9– 12. és 17– 20. napon az 1. ciklusban, majd csak az 1– 4. napig) szerinti kombinációs kezelés indult, aminek a beteg összesen 6 ciklusát kapta meg. Fenntartó kezelésként heti 3 × 3 millió IU a-interferon adását kezdtük meg. Betegsége a kontrollvizsgálatok alapján 1997. decemberéig remisszióban volt; ekkori ellenőrzésekor ismét magas Westergreen-értéket (94 mm/h), magas paraproteinszinteket észleltünk, ami betegsége aktíválódása mellett szólt. Csontvelő-biopsziás leletében az infiltráló plazmasejtek aránya 38% volt. 1998. januárban VCAP (1 mg vincristin, 50 mg doxorubicin, 200 mg cyclophosphamid és 80 mg methylprednisolon, a VAD terápiához hasonló adagolás szerint) séma alapján citosztatikus kezelést indítottunk, amiből a beteg 6 ciklust kapott meg; fenntartó kezelésként heti 3 × 3 ME dózisban a-interferont alkalmaztunk. Betegsége ismét remisszióba került, egészen 1998. szeptemberéig, amikor is újabb relapszust tapasztaltunk (magas We). Mindezek miatt VCMP (1,5 mg vincristin, 200 mg cyclophosphamid, 9 mg melphalan és 80 mg methylprednisolon) szerinti újabb citosztatikus kezelés indult, amelyből a beteg 1999. februárig 6 ciklust kapott. Betegsége azóta remisszióban van, anaemiája, csontfájdalmi megszűntek, paraproteinszintje azóta nem változik. Mindezek mellett a Sjögren-szindróma továbbra sem szűnt meg, annak jellegzetes tünetei (szubjektív és objektív xerophthalmia, xerostomia) és szerológiai leletei (anti-SSA és anti-SSB autoantitestek) jelenleg is kimutathatóak. A betegség lefolyását jellemző főbb prognosztikai paraméterek (vvt.-süllyedés, haemoglobin, szérum kalcium, szérum-paraprotein, szérum-b₂-microglobulin) időbeli változását az [1. ábra](#) mutatja. Az ábrán látható, hogy a kezeléseknél megfelelően a mért paraméterek a klinikailag is nyilvánvaló javulást tükrözik: például az alkalmazott citosztatikus terápia mellett a haemostatus javul, a szérum-b₂-microglobulin szintje csökken, a szérum kalcium csökken, a vvt.-süllyedés értéke a szérumparaprotein-koncentrációval együtt csökken.

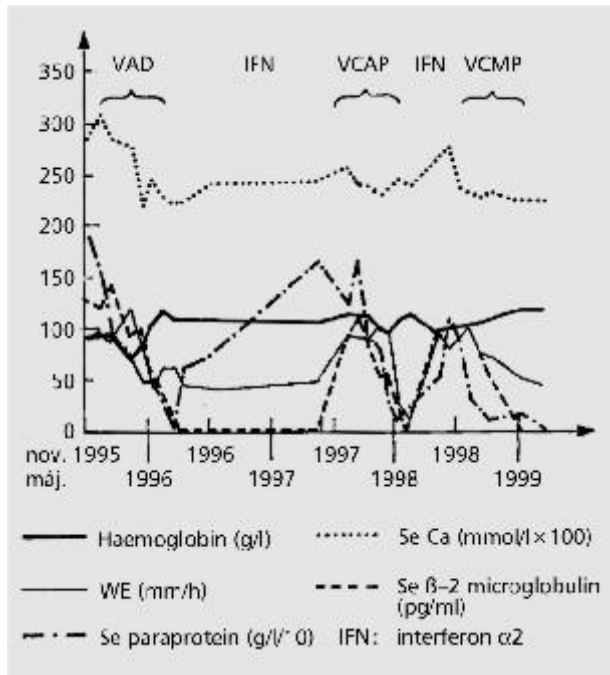
P. J. nőbeteget 1994-ben jelentkező nagyízületi panaszok miatt egy másik intézményben vizsgálták; a panaszok pontos oka ekkor nem tisztázódott. 1995. májusában került a klinikára,

ekkor észleltük a sicca tünetek mellett a napi 2 g-ot is meghaladó proteinuriát. A vizsgálatok során myeloma multiplex és Sjögren-szindróma egyidőben igazolódott. Szövettanilag – bőrbioptiás anyagból – vasculitis is kimutatható volt, amely feltételezhetően mindkét betegség következménye lehetett. Indukciós kezelésként szteroid (40 mg methylprednisolon)-melphalan (10 mg) kombináció (havonta 1 alkalommal 4 napig) indult, amit a beteg jól tűrt. A 3 hónappal később jelentkező gerincpanaszok hátterében 3 lumbalis csigolya (L IV– V.) myelomás érintettsége, valamint a kifejezett fejfájás hátterében koponya-MRI-vel az agyhártyák érintettsége igazolódott. Emiatt a beteg az addigi kezelés mellett az érintett gerincszakasz irradiációs kezelésében is részesült, azonban szekunder leukopenia miatt ettől kezdve heti 1×48 millió IU rekombináns granulocita-monocita kolóniasztimuláló faktor adására is kényszerültünk. Ezek után fenntartó kezelésként heti 3×3 millió IU dózisban α -interferonkezelés indult, ami mellett állapota objektíve és szubjektíve javult. 1996. októberében ismét kifejezett leukopeniát észleltünk, ami miatt (részben a kifejezett mellékhatások figyelembevételével) az interferon-kezelés abbahagyása mellett döntöttünk. Ekkori csontvelő-biopsziás lelete szerint az alapbetegség remisszióban volt (az infiltráló sejtek aránya 5% alatti). Fenntartó melphalan (heti 3×4 mg)-terápiát kezdtünk. 1997. februárban a lumbalis gerincfájdalmak hátterében a L IV– V. csigolyák patológiás fracturáját a myeloma okozta és ugyanakkor a betegség intraspinalis betörése is igazolódott. Ekkor az ismételt csontvelő-biopsziás mintában a malignussejtek aránya 20% volt. A betegség aktíválódása miatt VCAP (150 mg cyclophosphamid, 40 mg doxorubicin, 1,5 mg vincristin és 40 mg methylprednisolon)-kúra, valamint célzottan a gerincre irradiációs kezelés indult. 1997. szeptemberében súlyos állapotromlás következett be, ekkor a medence kifejezett myelomás involvációja igazolódott. A tervezett irradiációt pneumonia miatt halasztani kellett. A progresszió miatt 4 hetente adott VBAP (40 mg methylprednisolon, 2 mg vincristin és 45 mg doxorubicin 4 napig, valamint 150 mg carmustin 2 napig) -protokoll indult, amely mellett átmenetileg javulást észleltünk, azonban 1997. decemberében a beteg állapota ismét kifejezetten romlott, súlyos leukocytopenia lépett fel, amelyet követően pneumonia tünetei között – 68 évesen – bekövetkezett az exitus lethalis. Betegsége folyamán a Sjögren-szindróma tünetei (objektív xerostomia és xerophthalmia) végig perzisztáltak, a szerológiai eltérések közül anti-SSA és anti-SSB autoantitestek kezdetben magas titere 1995 szeptemberétől 2 évig nem volt emelkedett. 1997. októberben ismét magas anti-SSA titert mértünk, az anti-SSB szérumszintje ekkor sem volt kóros.

Megbeszélés

A Sjögren-szindróma és a myeloma multiplex együttes előfordulását ismertető közlemények száma a világirodalomban alig néhány (1, 3, 6-7, 9, 15, 18-19). Érdekességgént kiemelhető a parotisokra lokalizálódó myeloma esete Sjögren-szindrómában (6). Több adat is rendelkezésre áll a B-sejtes proliferációval járó autoimmun betegségek és egyes hematológiai kórképek kapcsolatának patogenetikai vonatkozásáról. Ezen esetekben a szérum paraproteinszintje a klonális sejtproliferáció jó jelzője. Ennek szintje olyan magas is lehet, hogy malignus hematológiai folyamat vonatkozásában komoly differenciál-diagnosztikai problémát jelenthet (21). Az említett autoimmun betegségekben a monoklonális gammopathia okozta paraproteinaemia tartós fennállása a későbbiekben lymphoproliferatív kórkép kialakulására nézve magasabb kockázatot jelent és a betegek szoros követését teszi szükségessé. Rheumatoid arthritises (12) és Sjögren-szindrómás betegekben monoklonális szérumparaprotein jelenléte monoklonális B-sejt-proliferációra utal, amely fokozott rizikót jelenthet a későbbiekben lymphoma, illetve egyéb malignus B-sejt-betegség kialakulására. Ugyanez a megfigyelés nem teljesen érvényes például szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegekre (13). Ebben a vonatkozásban a rheumatoid faktor jelenléte és titere is

prognosztikai jelentőséggel bírhat, mivel a B-sejtek benignus vagy malignus monoklonális proliferációja Sjögren-szindrómás betegekben gyakrabban érinti a rheumatoid faktort termelő klónokat (20). Több esetben benignus és malignus monoklonális gammopathiás betegek ANCA-pozitivitást is mutattak (8), illetve monoklonális gammopathiás betegek szérumának vizsgálata során ELISA-technikával 13,5%-ban anti-Ro/SS-A-, 23,2%-ban anti-La/SS-B-pozitivitás igazolódott (5) egyúttal további érveket szolgáltatva a monoklonális gammopathiák és az autoimmunitás kapcsolata mellett.



1. ábra: P. I. Sjögren-szindrómás beteg myeloma multiplex betegségének lefolyását jellemző főbb laborparaméterek, illetve azok időbeli változásai

Jelen tanulmányunkban 2 eset kapcsán a Sjögren-szindróma és a myeloma multiplex együttes előfordulásának klinikai vonatkozásait vázoltuk fel. A klinika immunopathologiai szakrendelésén összesen 464 Sjögren-szindrómás beteget gondozunk. Mindezek alapján – saját megfigyeléseinket alapul véve – a myeloma multiplex előfordulása Sjögren-szindrómában 0,43%. A myeloma előfordulási gyakorisága az egészséges lakosságban 4– 10/100 000 (16); hazai vonatkozású hasonló adatok Berkessy és mtsai révén állnak rendelkezésre (2). Mindebből az a következtetés vonható le, hogy Sjögren-szindrómában a myeloma multiplex gyakorisága kb. 50– 100-szoros a normál populációhoz hasonlítva (ennek az adatnak a megerősítésére további prospektív, nagyobb létszámú beteganyagon történő vizsgálatok szükségesek).

Sjögren-szindrómás betegek között az ún. benignus monoklonális gammopathia (MGUS; monoclonal gammopathy of undetermined significance) előfordulása néhány százalék körüli (4). Saját beteganyagunk esetében ennek előfordulása kb. 4% (17 beteg a 464-ből). A MGUS myeloma multiplexbe való transzformációjának valószínűsége kb. 15%-ra tehető (11, 14, 17, 22). Ez az arány a monoklonális gammopathiás betegek szoros megfigyelésére hívja fel a figyelmet.

Az első esetünkben (P. I.) négyéves túlélésről számolhatunk be, a beteg jelenleg is teljes remisszióban van. Ezen betegünk myelomája a súlyos tünetek és laborparaméterek miatt nem sorolható a jobb indulatú, lassabb lefolyású formák közé. Kezelése során igen gyorsan

agresszív, citosztatikus protokollok használatára is kényszerültünk. Mindezek alapján felmerül, hogy a Sjögren-szindrómához társuló myeloma multiplex kezelése során tanácsos minél hamarabb elkezdni az agresszív citosztatikus kezelést, amely várhatóan jó prognózist biztosíthat. Betegeink terápiája során a-interferon- és GM-CSF-kezelést is alkalmaztunk. Ezen gyógyszerek egyik várható mellékhatása lehet az autoimmun alapbetegség fellobbanása, illetve súlyosbodása. A két beteg kezelése során ilyen jellegű mellékhatást nem tapasztaltunk, ez a kedvező megfigyelés is további megerősítésre szorul.

IRODALOM:

1. Akashi, Y., Yoshizawa, N., Kubota, T. és mtsai: Primary biliary cirrhosis complicated with Sjogren syndrome and multiple myeloma. A case report. *Nephron.*, 1996, 73, 730– 732.
2. Berkessy, S., Balyi, G., Molnár, I. és mtsai: Experience with multiple myeloma. *Orv. Hetil.*, 1987, 128, 1975– 1982.
3. Bourbigot, B., Potel, G., Barrier, J. és mtsai: Association of partial genetic C4 deficiency, Sjogren' s syndrome and myeloma. *Presse Med.*, 1983, 12, 3006.
4. Broggin, M., Cavallo, A., Baratelli, E. és mtsai: Monoclonal gammopathy of uncertain significance in rheumatic disease. *Recenti Prog. Med.*, 1990, 81, 306– 309.
5. Buskila, D., Weigl, D., Shoenfeld, Y.: The detection of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B activity of human serum monoclonal immunoglobulins (monoclonal gammopathies). *Hum. Antibodies Hybridomas*, 1992, 3, 75– 80.
6. Casaril, M., Venturini, L., Pecci, R. és mtsai: A case of parotid myeloma in Sjogren' s syndrome. *Haematologica*, 1987, 72, 167– 170.
7. Dong, Y., Zhao, Y., Zeng, X. és mtsai: Primary Sjogren' s syndrome and its lymphoid malignancy: a report of four cases. *Chin. Med. J.*, 1998, 111, 218– 219.
8. Esnault, V. L., Jayne, D. R., Keogan, M. T. és mtsai: Anti-neutrophil cytoplasm antibodies in patients with monoclonal gammopathies. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 1990, 32, 153– 159.
9. Fadilah, S. A., Cheong, S. K.: Multiple myeloma presenting as Sjogren' s syndrome. *Am. J. Hematol.*, 1999, 61, 217– 218.
10. Grosbois, B., Jegou, P., Leblay, R.: Gougerot– Sjögren syndrome and malignant lymphoproliferative syndromes. *Rev. Med. Interne*, 1998, 19, 319– 324.
11. Isaksson, E., Bjorkholm, M., Holm, G. és mtsai: Blood clonal B-cell excess in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): association with malignant transformation. *Br. J. Haematol.*, 1996, 92, 71– 76.
12. Kelly, C., Baird, G., Foster, H. és mtsai: Prognostic significance of paraproteinaemia in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1991, 50, 290– 294.
13. Kelly, C. A.: Paraproteins in rheumatoid arthritis and related disorders. *Int. J. Clin. Lab. Res.*, 1992, 21, 288– 291.
14. Kyle, R. A.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood. Rev.*, 1994, 8, 135– 141.
15. Ota, T., Wake, A., Eto, S. és mtsai: Sjogren' s syndrome terminating with multiple myeloma. *Scand. J. Rheum.*, 1995, 24, 316– 381.
16. Oxford Textbook of Medicine. Szerk.: Weatherhall, D. J. Ledingham, J. G. G. Warrell, D. A. 3rd ed. Oxford University Press, 1996. 3597– 3604. old.
17. Pasqualetti, P., Festuccia, V., Collacciani, A. és mtsai: The natural history of monoclonal gammopathy of undetermined significance. A 5- to 20-year follow-up of 263 cases. *Acta Haematol.*, 1997, 97, 174– 179.

18. *Rodriguez-Cuartero, A., Salas-Galan, A.:* Sjogren' s syndrome and multiple myeloma. *Eur. J. Cancer*, 1997, 33, 167– 168.
19. *Shearn, M. A., Moutsopoulos, H. M., Sawada, S. és mtsai:* Letter: Sjogren' s syndrome with light chain myeloma. *West J. Med.*, 1975, 123, 496– 497.
20. *Sugai, S., Shimizu, S., Tachibana, J. és mtsai:* A high incidence of rheumatoid factor idiotypes in monoclonal proteins in the serum and in lymphoma cells in patients with Sjogren' s syndrome. *J. Autoimmun.*, 1989, 2, 471– 476.
21. *Tula, C. J., Berman, L., Alexanian, R.:* Connective tissue disease manifested as multiple myeloma. *South Med. J.*, 1984, 77, 1580– 1581.
22. *Vuckovic, J., Ilic, A., Knezevic, N. és mtsai:* Prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br. J. Haematol.*, 1997, 97, 649– 651.

(Zehér Margit dr., *Debrecen*, Móricz Zsigmond krt. 22. 4004)