

# Postihnutie tráviaceho traktu pri zmiešanej chorobe spojivového tkaniva (Sharpovom syndróme)

Lenka Nosáková, Martin Schnierer, Peter Bánovčin, Katarína Stašková, Martin Ďuríček, Rudolf Hyrdel

Interná klinika – gastroenterologická JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

Sharpov syndróm (mixed connective tissue diseases – MCTD) je veľmi zriedkavé autoimunitné ochorenie spájajúce klinické príznaky systémového lupusu, systémovej sklerózy, polymyozitídy a reumatoidnej artritídy. Klinické prejavy sú veľmi rôznorodé. U niektorých pacientov býva postihnutý tráviaci trakt v rôznom rozsahu. Najčastejšie býva postihnutý pažerák a pacienti sa sťažujú na dysfágiu. Morfológicky je toto postihnutie podobné postihnutiu pažeráka pri systémovej sklerodermii. V tejto kazuistike popisujeme jedinečný prípad ťažkého tráviaceho traktu manifestujúceho sa poruchami motility pažeráka, kachektizáciou, ascitom a opakovanými ileóznymi stavmi.

**Kľúčové slová:** ascites, kachexia, poruchy motility pažeráka, Sharpov syndróm.

## Gastrointestinal tract involvement in mixed connective tissue disease (Sharp syndrome)

Mixed connective tissue diseases (MCTD) is a very rare autoimmune disease connecting clinical signs of systemic lupus, systemic sclerosis, polymyositis and rheumatoid arthritis. Clinical manifestations are very diverse. In some patients, the digestive tract is affected in varying degrees. The esophagus is affected most often, and patients are complaining of dysphagia. Morphologically, this disorder is similar to the injury in systemic scleroderma. In this case, we describe a unique case of a severe damage of digestive tract manifested by esophageal motility disorders, cachectization, ascites, and repeated ileus conditions.

**Key words:** ascites, cachexia, esophageal motility disorders, mixed connective tissue disease.

## Úvod

Sharpov syndróm (mixed connective tissue diseases – MCTD) je veľmi zriedkavé autoimunitné ochorenie spájajúce klinické príznaky systémového lupusu, systémovej sklerózy, polymyozitídy a reumatoidnej artritídy. Prvýkrát bol tento syndróm popísaný pred zhruba 40 rokmi, napriek tomu dodnes neexistuje jednoznačný konsenzus v zmysle definície, klasifikácie a liečby tohto ochorenia (1–4). Prevalencia sa udáva zhruba 1–9 prípadov na 100 000 obyvateľov. Obyčajne postihuje mladších ľudí vo veku od 15–35 rokov, častejšie sú postihnuté ženy. Klinické prejavy sú veľmi rôznorodé, od nespecifických symptómov, ako je únava a subfebrilita po vysoko špecifické symptómy pre autoimunitné choroby, ako sú Raynaudov fenomén, artralgie, artritídy, myozitídy, periunguálne hemorágie a sklerodaktýlia. U niektorých pacientov sú prítomné poruchy motility pažeráka, pleuritída, perikarditída, pľúcna hypertenzia. Etiológia MCTD je nejasná. Diagnostika je zložitá, väčšina pacientov máva vysoké titre

anti-U1-ribonukleoproteínu (RNP) a anti-U1-70 protilátok. Liečba je podobná ako u iných autoimunitných chorôb, zahŕňa podávanie NSAID, imunosupresív alebo nízkych dávok kortikoidov. V prípadoch ťažkého systémového postihnutia viscerálnych orgánov sa v liečbe využívajú imunosupresíva. Prognóza je zvyčajne dobrá, až 80 % pacientov prežije 10 rokov. Vo všeobecnosti však prognóza závisí od viscerálneho postihnutia. Pacienti s klinickými prejavmi systémovej sklerodermie, s prítomnou pľúcnou hypertenziou majú horšiu prognózu.

Postihnutie tráviaceho systému pri tomto ochorení je relatívne časté a býva prítomné v rozmedzí od 66–74 % (5). Z gastrointestinálneho traktu býva najčastejšie postihnutý pažerák. Pacienti sa sťažujú na dysfágiu, manometrické vyšetrenie pažeráku odhalí prítomnosť ťažkej poruchy motility, podobne ako pri systémovej sklerodermii (6–8). Z iných príznakov môže byť prítomná tzv. protein-losing enteropathia, akútna pankreatitída, perforácia čreva a. i.

## Kazuistika

Náš pacient bol 53-ročný muž bez závažnejšieho interného predchorobia, bez chronickej medikácie. V apríli roku 2017 navštívil spádového gastroenterológa pre dyspeptický syndróm s vomitom, pyrózou a hnačkami. Podstúpil EGD, bioptické vzorky z duodena preukázali prítomnosť intraepiteliálnych lymfocytov, bez atrofie klkov. Ďalším nálezom bola infekcia *Helicobacter pylori* (HP). Bola započatá eradikačná terapia. Ťažkosti pacienta však neustupovali, následne v tom istom mesiaci bol hospitalizovaný na internom oddelení pre úporný vomitus, GERD a nemožnosť per os príjmu. Počas hospitalizácie bola realizovaná RTG pasáž ezofágu s nálezom stagnácie kontrastnej látky nad kardiou. Po stabilizovaní klinického stavu a preliečení HP infekcie bol prepustený. Následne sa u neho objavili opuchy nôh, rozvoj ascitu a progresívne chudnutie. V júli roku 2017 bol pacient hospitalizovaný pre mechanický ileus tenkého čreva. Ako príčina bola stanovená obštrukcia tuhhou stolicou, s nutnosťou operačného riešenia. Nasledovalo obdobie opakovaných hospitalizácií pre subileózne stavy, ktoré nevyžadovali operačné riešenie, boli zvládnuté konzervatívne. Pre opuchy dolných končatín bolo doplnené vyšetrenie nefrológom, ktorý stav zhodnotil ako nefrotický syndróm nejasnej etiológie. Pacient absolvoval aj reumatologické vyšetrenie, kde bolo vyslovené podozrenie na MCTD a bolo doporučené doplniť vyšetrenie špecifických protilátok. V decembri roku 2017 bol opäť hospitalizovaný pre subileus, ascites, edémy a hypoproteinémiu. Za účelom diferenciálnej diagnostiky ascitu, hnačiek, kachexie a progresívneho úbytku hmotnosti (celkovo

**Tab. 1.** Prehľad niektorých výsledkov laboratorných vyšetrení u pacienta

Glukóza	3,7 mmol/l
Urea	12,9 mmol/l
Kreatinín	44 µmol/l
CRP	78,2 mg/l
Celkové bielkoviny	44,9 g/l
Albumín	20,8 g/l
Reumatický faktor	5,4 kU/l
Železo	8,6 µmol/l
Celková bielkovina v moči	1,760 g/l
Hemoglobín	81 g/l
p-ANCA	negatívni
ANA	negatívni
anti Ro – 52	+++
anti RNP	+++

42 kg za 9 mesiacov) bol pacient preložený na naše oddelenie Internej kliniky gastroenterologickej. Pri prijíme na naše oddelenie bol pacient kachektický, boli prítomné edémy dolných končatín, ascites, výrazná hypotrofia svalstva, Raynaudov fenomén na prstoch horných a dolných končatín (Obr. 1 a 2). Pri výške 185 cm bola pacientova hmotnosť 50 kg. Laboratórne bola prítomná ťažká hypoproteinémiu, sideropénia a elevácia CRP (výsledky niektorých laboratorných vyšetrení uvádza tab. 1). V prvom kroku realizujeme diagnostickú punkciu ascitu. Získaná vzorka bola biochemicky a mikrobiologicky vyšetrená, ascites vykazoval charakter transudátu, cytologické vyšetrenie preukázalo prítomnosť lymfocytárno-histiocytárneho infiltrátu bez prejavov akútneho zápalu

**Obr. 1.** Pacient pri prijíme na oddelenie Internej kliniky gastroenterologickej UN Martin



**Obr. 2.** Raynaudov syndróm a periunguálne hemorágie**Obr. 3.** RTG pasáž tráviacim traktom – vpravo pozápalové zmeny hrubého čreva, vľavo obraz dilatácie pažeráka so zúžením v oblasti kardia a stagnáciou kontrastnej látky

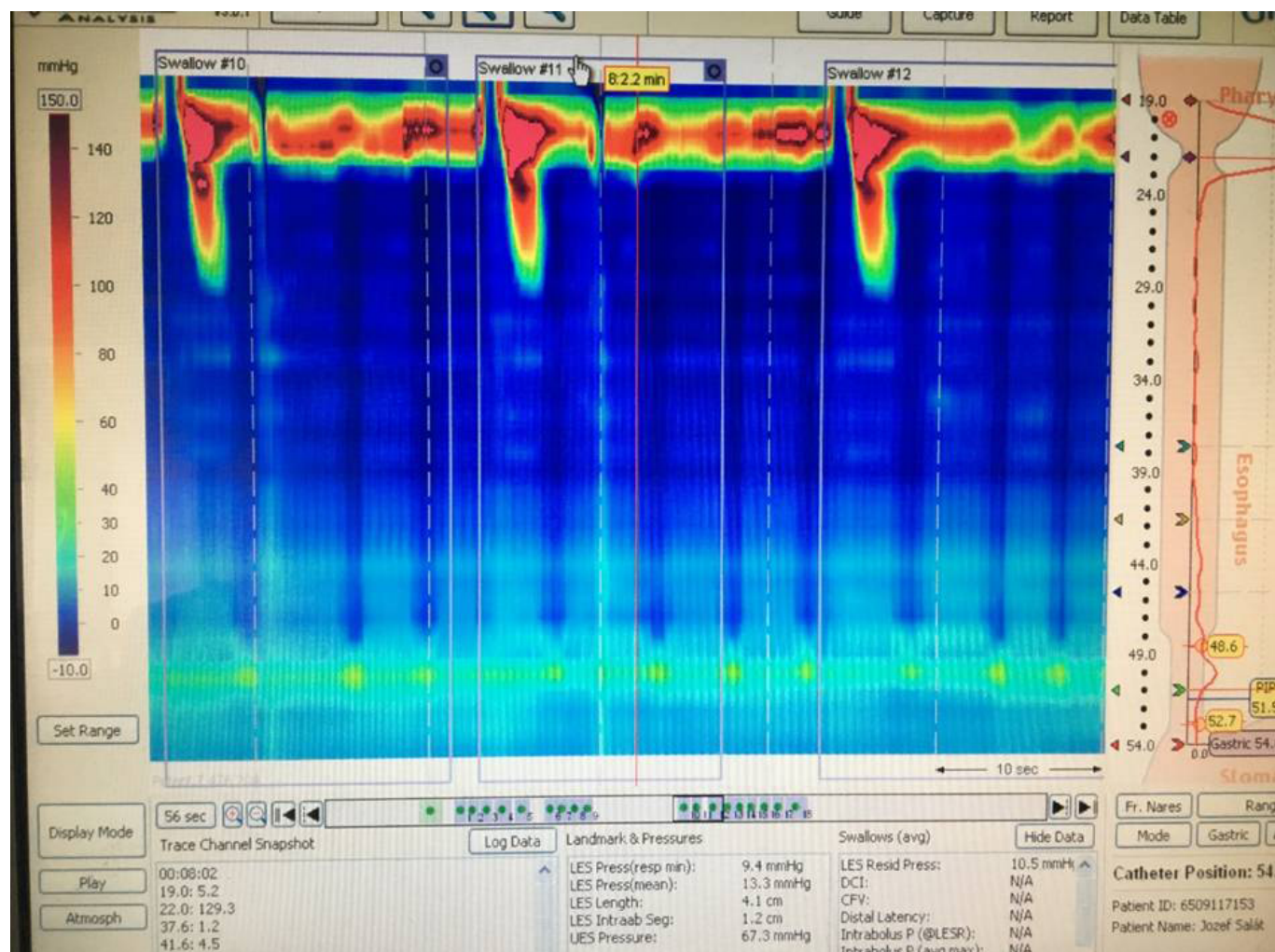
alebo malígnej proliferácie. Doplníme odporúčané vyšetrenie auto-protiľátok, ktoré poukazuje na pozitívitu anti-Ro-52 a anti-RNP. V rámci pátrania po príčine tráviacich ťažkostí pacienta doplníme sériu špeci-  
fických vyšetrení. EGD zobrazuje dilatáciu pažeráku, bez prítomnej peristaltiky a peptické zápalové zmeny. Kolonoskopické vyšetrenie okrem hemoroidov a mierne dilatovaného tlustého čreva nepreukázalo vážnejšiu patológiu. Realizujeme kontrastné vyšetrenie pasáže celým tráviacim traktom s nálezom suspektnej achalázie kardia. Prítomné

sú zápalové resp. pozápalové zmeny od céka po colon sigmoideum. Bolo vyslovené podozrenie na entero-enterálnu fistulu v oblasti jejuna (Obr. 3). Doplníme scintigrafické vyšetrenie gastrointestinálneho traktu s nálezom normálnej evakuácie žalúdka, prítomný je však výrazne rozšírený pažerák so spomalenou pasážou a aberantný obraz tenkého čreva v laterálnej časti brušnej dutiny vľavo so záverom, že sa môže sa jednať o atypicky rozšírenú kľučku pred parciálne obštruovanou distálnejšou časťou tenkého čreva, event. o funkčný slepý pahýľ. Realizovaná



Postihnutie tráviaceho traktu pri zmiešanej chorobe spojivového tkaniva (Sharpovom syndróme)

**Obr. 4.** HR manometria pažeráka – obraz ťažkej poruchy motility, bez prítomnosti propulzívnej peristaltiky, oblasť dolného ezofageálneho zvierača relaxuje dostatočne



**Obr. 5.** Obraz pacienta pri demitácii z oddelenia



MR enterografia nález entero-enterálnej fistuly nepotvrdzuje. V rámci diferenciálnej diagnostiky dysfágie a achalázie realizujeme HR manometriu pažeráka. Táto poukazuje na prítomnosť ťažkej poruchy motility pažeráka v zmysle aperistaltiky dľa Chicagskej klasifikácie (Obr. 4), bez prítomnosti propulzívnej peristaltiky, nie sú však prítomné panezo-fageálne presurizácie a oblasť dolného pažerákového zvierača relaxuje dostatočne. Kontrolné reumatologické vyšetrenie sponuje diagnózu MCTD s ťažkým difúznym postihnutím tráviaceho traktu, prítomnosťou Raynaudovho syndrómu, prítomnosťou periunguálnych hemorágií s pozitívnym kapilaroskopickým nálezom, serozitídou a nefrotickým syndrómom. Realizujeme PET CT vyšetrenie, ktoré vylučuje malignitu. Bola zahájená vysoko nutričná parenterálna terapia, liečba hypoproteínémie a liečba kortikosteroidmi. Vzhľadom k závažnosti stavu je zvažovaná aj liečba imunosupresívami. Na tejto liečbe však dochádza k zlepšeniu klinického stavu, prírastku na váhe (Obr. 5), preto od liečby imunosupresívami upúšťame. Ako príčina pacientových gastrointestinálnych ťažkostí bola stanovená základná diagnóza Sharpov syndróm s postihnutím tráviaceho traktu.

## Diskusia

Sharpov syndróm je veľmi zriedkavé autoimunitné ochorenie spojiva. Čo sa diagnostiky autoimunitných ochorení týka, najdôležitejšie je na ne myslieť. Ťažké postihnutie viscerálnych orgánov je zriedkavé, vo všeobecnosti má toto ochorenie dobrú prognózu. Klinický obraz tohto ochorenia je veľmi variabilný a zahŕňa široké spektrum symptómov v závislosti od toho, ktorý konkrétny systém je postihnutý. Postihnutie tráviaceho systému býva časté a prítomné je až u 70 % pacientov s MCTD (5). Najčastejšie býva postihnutý pažerák, ako tomu bolo aj u nášho pacienta. V literatúre sú popisované ako najčastejšie klinické prejavy pálenie záhy a dysfágia. Až 1/3 pacientov však môže byť úplne asymptomatických (9, 10). Vyšetrenie pažeráku HR manometriou odhalí vo väčšine prípadov ťažkú poruchu motility v zmysle aperistaltiky (11, 12). Obraz je nápadne podobný postihnutiu pažeráka pri systémovej sklerodermii, väčšinou však nemá taký závažný charakter (7, 9). U nášho pacienta však bola prítomná závažná porucha motility

celého tráviaceho traktu. Poruchy motility sa však môžu objaviť v ktorejkoľvek časti gastrointestinálneho traktu, aj keď je to zriedkavé. Čo sa týka patofyziologického mechanizmu spôsobujúceho tieto poruchy, ten nie je presne známy. Niektorí autori zastávajú názor, že poškodenie spôsobujú autoprotílátky napádajúce hladkú svalovinu tráviaceho traktu, gangliónové bunky Auerbachovho plexu, stenu ciev a svalových vlákien, čo vedie k dysfágií (13). Z jednej štúdie realizovanej postmortem u pacientov s MCTD boli prítomné histopatologické zmeny vnútornej cirkulárnej vrstvy svaloviny, predominantne v dolných 2/3 pažeráku (14).

Čo sa týka postihnutie obličiek, vo všeobecnosti sa považovalo za zriedkavé. Podľa dostupných zdrojov je renálne poškodenie prítomné u 10–50 % pacientov s MCTD (15–17). Poškodenie obličiek má zvyčajne histopatologický charakter membranózneho glomerulonefritídy, nefrotický syndróm býva prítomný až u 75 % týchto pacientov s poškodením obličiek (16).

Pri závažnom poškodení orgánov je štandardne doporučovaná liečba kortikosteroidmi, niekedy v kombinácii s imunosupresívami (18). Z literatúry je zaujímavý fakt, že títo pacienti väčšinou dobre reagujú na liečbu kortikosteroidmi, s postupnou úpravou klinického stavu, napriek tomu, že morfológické zmeny na postihnutých orgánoch pretrvávajú (16–18).

## Záver

Sharpov syndróm je zriedkavé autoimunitné ochorenie náročné na diagnostiku pre svoj rozmanitý obraz. V tejto kazuistike popisujeme jedinečný prípad ťažkého postihnutia tráviaceho traktu a obličiek pri tomto syndróme s progresívnou kachektizáciou, poruchou motility pažeráka a rozvojom ascitu. Pre správny manažment takéhoto pacienta je potrebná intenzívna terapia, prechodne parenterálna nutričná podpora a mutlidisciplinárny prístup. Základom liečby je podávanie kortikosteroidov. V prípade nedostatočného efektu a ťažkého orgánového postihnutia je možné do liečby pridať imunosupresíva.

*Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci operačného programu Výskum a vývoj pre projekt: Meranie kinetiky cilií respiračného traktu, ITMS kód projektu: 26220220019, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.*

## LITERATÚRA

- Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, et al. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30: 95–111.
- Aringer M, Steiner G, Smolen JS. Does mixed connective tissue disease exist? Yes. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 411–420.
- Swanton J, Isenberg D. Mixed connective tissue disease: still crazy after all these years. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 421–436.
- Sharp GC. MCTD: a concept which stood the test of time. *Lupus* 2002; 11: 333–339.
- Marshall JB, Kretschmar JM, Gerhardt DC, et al. Gastrointestinal manifestations of mixed connective tissue disease. *Gastroenterology* 1990; 98: 1232–1238.
- Gutierrez F, Valenzuela JE, Ehresmann GR, et al. Esophageal dysfunction in patients with mixed connective tissue diseases and systemic lupus erythematosus. *Digestive Diseases and Sciences* 1982; 27: 592–597.
- Doria A, Bonavina L, Anselmino M, et al. Esophageal involvement in mixed connective tissue disease. *Journal of Rheumatology* 1991; 18: 685–690.
- Fagundes MN, Caleiro MT, Navarro-Rodriguez T, et al. Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. *Respiratory Medicine* 2009; 103: 854–860.
- Schneider HA, Yonker RA, Longley S, et al. Scleroderma esophagus: a nonspecific entity. *Ann Intern Med* 1984; 100: 848–850.
- Nica AE, Alexa LM, Ionescu AO, et al. Esophageal disorders in mixed connective tissue diseases. *J Med Life* 2016; 9: 141–143.
- Hyrdel R, Bánovčin P, Ďuriček M. Poruchy motility pažeráka – Chicagska klasifikácia, v 3.0. *Gastroent Hepatol* 2015; 69: 130–138.
- Kroupa R, Dolina J, Hep A, et al. pH-metrie a manometrie jícnu. Současné postavení diagnostických metod. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2006; 60: 149–156.
- Reichlin M. Problem in differentiating SLE and mixed connective-tissue disease. *N Engl J Med* 1976; 295: 1194–1195.
- Kamataki A, Uzuki M, Sawai T. Histopathological Change of Esophagus related to Dysphagia in Mixed Connective Tissue Disease, *Seminars in Dysphagia* Renne Speyer and Hans Bogaardt, IntechOpen, DOI: 10.5772/60509. Available from: <https://www.intechopen.com/books/seminars-in-dysphagia/histopathological-change-of-esophagus-related-to-dysphagia-in-mixed-connective-tissue-disease>.
- Bennett RM, Spargo BH. Immune complex nephropathy in mixed connective tissue disease. *Am J Med* 1977; 63: 534–541.
- Kitridou RC, Akmal M, Turkel SB, et al. Renal involvement in MCTD: a longitudinal clinicopathologic study. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 16: 135–145.
- Kobayashi S, Nagase M, Kimura M, et al. Renal involvement in mixed connective tissue disease. *Am J Nephrol* 1985; 5: 282–289.
- Prakash MD, Luthra HS, Divertie MB. Intrathoracic manifestations in MCTD. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 813–821.