



8. Deutscher Sjögren-Tag am 27. März 2010 München

Sjögren-Syndrom als „Notfall“

***gefährliche extraglanduläre
Manifestationen***

**Dr. med. Axel Nigg
Rheumaeinheit der Medizinischen Poliklinik**

<http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Poliklinik-Innenstadt>





Manifestationen des Sjögren-Syndroms

Sind die Symptome Manifestation eines primären Sjögren-Syndroms ?

Sind die Symptome Manifestation einer assoziierten Autoimmunkrankheit (sekundäres Sjögren-Syndrom) ?

Sind die Symptome unabhängig vom Sjögren-Syndrom auf eine andere Ursache zurückzuführen ?

Achtung: extraglanduläre Manifestationen können als Erstsymptom der Erkrankung vor Beginn der Sicca-Symptomatik auftreten !



Manifestationen des Sjögren-Syndroms

Glanduläre Manifestationen (Sicca-Symptomatik)

Extraglanduläre Manifestationen

konstitutionelle Symptome (Müdigkeit, Myalgien, erhöhte Temperaturen etc.)

Organbeteiligung auf dem Boden einer **lymphozytären Organinfiltration**
z.B. interstitielle Nephritis, Leberbeteiligung, interstielle Lungenfibrose u.a.

- Manifestation in der Frühphase der Erkrankung
- gute Prognose

Organbeteiligung auf dem Boden einer **Vaskulitis (Immunkomplexe)**
z.B. palpable Purpura, Glomerulonephritis, and periphere Polyneuropathie u.a.

- Manifestation in späteren Phasen der Erkrankung
- erhöhte Morbidität und Mortalität, erhöhtes Lymphom-Risiko

Was muss ich als Patient wissen ?

- grundlegende Kenntnisse über die wichtigsten extraglandulären Manifestationen der Erkrankung, um typische Symptome zu erkennen
- bei gesichertem Sjögren-Syndrom sind regelmäßige rheumatologische Verlaufskontrollen erforderlich
 - Identifizierung von „Risiko-Patienten“
 - Screening auf extraglanduläre Organmanifestationen
 - Therapieindikation / Therapieüberwachung
 - Abgrenzung von einem sekundären Sjögren-Syndrom bei anderen Autoimmunerkrankungen

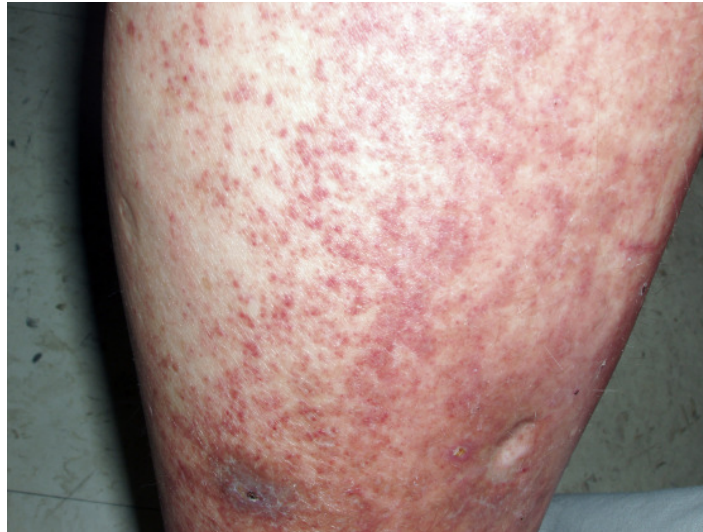
Vaskulitische Hautmanifestationen

Palpable Purpura (leukozytoklastische Vaskulitis)

Lokalisation: untere Extremitäten

Diagnostik: Komplement-Erniedrigung (C3/C4), Nachweis von Kryoglobulinen

Differentialdiagnose: andere systemische Vaskulitiden, Arzneimittelexanthem u.a.





kutane Vaskulitis

Was muss ich als Patient wissen ?

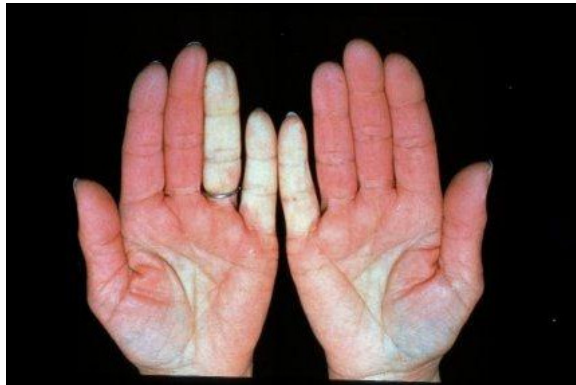
Gehäuftes Auftreten von anderen extraglandulären Manifestationen, insbesondere Nierenbeteiligung und Neuropathie.

Zudem besteht eine gehäufte Assoziation mit der Entwicklung von Lymphomen

Raynaud-Syndrom

Symptome:

- attackenförmiges Abblassen einzelner Finger, anschließend blaue / rote Verfärbung der Finger (tricolore-Phänomen)
- Schmerzen und Taubheitsgefühl
- verstärkt durch Kälte



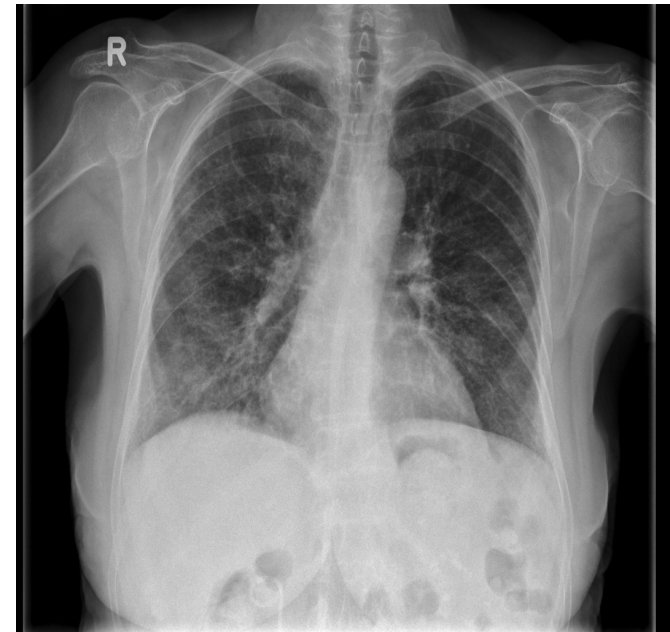
Raynaud-Syndrom

- 35% der Patienten klagen über eine Raynaud-Symptomatik, diese kann der Manifestation des Sjögren-Syndroms um Jahre vorausgehen
- Behandlung: in der Regel symptomatische Therapie ausreichend, Kälteprophylaxe
- Fingerarterienverschlüsse und akrale Ulcerationen treten beim primären Sjögren-Syndrom in der Regel nicht auf (systemische Sklerose, Mischkollagenose, Overlap-Syndrom)



Lungenbeteiligung beim Sjögren-Syndrom

- Sicca-Syndrom der oberen Atemwege
- Infekte der oberen Atemwege
- entzündliche Lungengerüst-Beteiligung
 - lymphozytäre interstitielle Pneumonie
 - fibrosierende Alveolitis
- Pleuritis (Rippfellentzündung) *
- Pulmonal-arterielle Hypertonie *



* vorwiegend bei systemischer Sklerose, Mischkollagenose und SLE



pulmonale Manifestationen

Symptome der Lungenbeteiligung

- trockener Husten, Heiserkeit, zäher Schleim
- Atemwegsinfekte / Bronchitis (evtl. Begünstigt durch Therapie !?)
- Luftnot bei Belastung (Verdacht auf Lungengerüsterkrankung !)
- Brustschmerzen (Pleuritis)

eine relevante Einschränkung der Lungenfunktion ist wesentlich seltener als bei anderen Kollagenosen (Lupus, Sklerodermie)



pulmonale Manifestationen

Therapie der Lungenbeteiligung

- Bei Sicca-Syndrom der Atemwege: Inhalation, Schleimlöser (z.B. ACC)
- Bei rezidivierenden Atemwegsinfekten:
 - ggf. Einsatz von Antibiotika bei V.a. bakteriellen Infekt
 - konsequenter Impfschutz (Influenza, Pneumokokken)
- andere Noxen wie passives / aktives Rauchen sollten vermieden werden !
- ggf. immunsuppressive Therapie bei Nachweis einer aktiven entzündlichen Lungengerüsterkrankung
- ggf. Atemgymnastik, Sauerstofftherapie

Was muss ich als Patient wissen ?

- die Lungenbeteiligung beim Sjögren-Syndrom ist häufig, hat aber zumeist eine gute Prognose und verläuft oft asymptomatisch
- es liegt nicht immer eine Lungengerüsterkrankung (Fibrose) vor, viele Symptome können allein durch die trockenen Schleimhäute bedingt sein
- im Falle von entsprechenden Symptomen sollten immer auch andere Ursachen bedacht werden (Infektionen, Asthma, Herzerkrankungen)
- die wichtigste Untersuchung ist die Lungenfunktion mit Diffusionstestung. Diese sollte bei Diagnosestellung und im Verlauf etwa jährlich wiederholt werden, ggf. ergänzend CT der Lunge





renale Manifestationen

Bei ca. 30% der Patienten finden sich auffällige Befunde (Urinanalyse etc.)
eine manifeste Nierenerkrankung besteht jedoch nur bei ca. 5%

Formen der Nierenbeteiligung

- Glomerulonephritis ca. 10% (Vaskulitis, schlechtere Prognose)
- Interstitielle Nephritis ca. 90% (Infiltration, gute Prognose)



renale Manifestationen

Symptome der Nierenbeteiligung

Die Nierenbeteiligung verläuft in den meisten Fällen asymptomatisch daher sind regelmäßige Kontrollen von Blut und Urin erforderlich

Interstitielle Nephritis:

- Störungen des Elektrolythaushalts (z.B. Muskelschwäche bei Kaliummangel)
- Störungen des Säure-Basen-Haushalts (selten Nierensteine)
- Störungen des Wasser-Haushalts (Diabetes inspidus)
- Symptome einer Einschränkung der Nierenfunktion (selten !)



renale Manifestationen

Symptome der Nierenbeteiligung

Glomerulonephritis:

- Initialsymptom evtl. Bluthochdruck (u.a. Kopfschmerzen)
- evtl. schäumender und dunkler Urin (Eiweiß / rote Blutkörperchen)
- potentiell alle Symptome einer akuten oder chronischen Einschränkung der Nierenfunktion: Wassereinlagerungen, Luftnot, Juckreiz, Blutbildungsstörungen (Anämie), Knochenstoffwechselstörungen
- eine terminale Nierenerkrankung mit Dialysepflichtigkeit ist sehr selten (<5% in 20 Jahren)



renale Manifestationen

Diagnostik der Nierenbeteiligung

- Bestimmung der Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff), der Elektrolyte und des Säure-Basen-Haushalts
- Untersuchung des Urins (Eiweiß ? Zellen ? Elektrolyte u.a.)
- evtl. Ultraschall der Nieren
- in Ausnahmefällen Nierenbiopsie (Glomerulonephritis ?)
- Ausschluss anderer Ursachen (Diabetes, Bluthochdruck, Medikamente ...)



renale Manifestationen

Therapie der Nierenbeteiligung

- frühzeitige Diagnose, Überweisung zum Rheumatologen oder Nephrologen
- Ausgleich von Elektrolytstörungen bzw. Azidose
- Therapie von evtl. Knochenerkrankungen durch Calcium, Vitamin D3, etc.
- Behandlung von Bluthochdruck und Diabetes (Nephroprotektion)
- besondere Vorsichtsmaßnahmen (Medikamente, Kontrastmittel u.a.)
- evtl. immunsuppressive Therapie (Cortison, Azathioprin, Cyclophosphamid)



Sjögren-Syndrom und Schwangerschaft

Kongenitaler Herzblock und neonataler Lupus

- mütterliche Autoantikörper können beim Kind Schädigungen am Herzleitungsapparat oder an anderen inneren Organen und der Haut auslösen
- Die Häufigkeit für einen kindlichen Herzblock bei Anti-Ro(SS-A)-positiven Patienten liegt bei 6%, das Rezidivrisiko bei einem vorausgegangenem Kind mit Herzblock ist wesentlich höher
- Besonders problematisch ist das Auftreten eines Herzblockes beim ungeborenen Kind, da diese schwere Komplikation häufig erst spät erkannt wird und irreversibel ist. Entscheidend für eine rechtzeitige Diagnostik und somit Therapie ist die fetale Echokardiographie
- In der Regel wird nach der Geburt eine Schrittmacherversorgung erforderlich. Daher wird eine präventive Behandlung (z.B. mit Dexamethason) bei identifizierten Risikoschwangerschaften angestrebt



Sjögren-Syndrom und Schwangerschaft

Was muss ich als Patient wissen ?

- Bei Anti-Ro(SS-A)-positiven Patientinnen ist das kindliche Risiko für einen kongenitalen AV-Block zu berücksichtigen
- engmaschige sonographische Überwachung des fetalen Herzrhythmus zwischen der 17. und 33. Schwangerschaftswoche
- durch eine medikamentöse Prophylaxe kann das Risiko für einen kongenitalen Herzblock deutlich reduziert werden
- Die Patientinnen sollten an ein Zentrum mit entsprechender Expertise angebunden werden (Kooperation zwischen Rheumatologe und Gynäkologe)
- Planung der Schwangerschaft während einer inaktiven Krankheitsphase und Berücksichtigung von Kontraindikationen (Medikamente !)



Sjögren-Syndrom und Lymphome

Was ist ein Lymphom ?

- Lymphome sind Tumoren ausgehend von den lymphatischen Organen (Lymphknoten und Milz) sowie vom extranodalem lymphatischen Gewebe (MALT-Lymphome)
- Bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen kommt es häufiger zu bösartigen Vergrößerungen der lymphatischen Organen als bei Gesunden.
- Die Ursache für die erhöhte Krebshäufigkeit liegt vermutlich in den dauerhaften Aktivierung des lymphatischen Systems infolge der chronischen Entzündungsprozesse.



Sjögren-Syndrom und Lymphome

Lymphom-Risiko bei Patienten mit Sjögren-Syndrom

- Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom haben verglichen mit Patienten mit anderen entzündlich-rheumatischen Krankheiten das höchste Risiko, an einem Lymphom zu erkranken
- Das Lebenszeitrisko ist mit etwa ca. 5% gut doppelt so hoch wie bei SLE-Patienten und rund 5-mal höher als bei RA-Patienten
- Das höchste Risiko weisen Patienten mit folgenden Charakteristika auf:
 - Hypokomplementämie (C3, C4, CH50), Abfall des Rheumafaktors
 - Kryoglobulinämie, monoklonale Gammopathie
 - kutane Vaskulitis, Glomerulonephritis, periphere Neuropathie

Die Behandlung erfolgt in der Regel mit einer kombinierten Chemotherapie (üblicherweise CHOP-Schema), ergänzt durch den CD20-Antikörper Rituximab

Was sollte ich als Patient wissen ?

- anhaltende Schwellungen der Speicheldrüsen sind verdächtig auf ein Lymphom, dies ist zugleich die häufigste Lokalisation
- Lymphknoten-Schwellungen sind ein sehr häufiges Symptom bei Sjögren-Syndrom, nicht jeder vergrößerte Lymphknoten ist ein Lymphom !
- die Diagnosestellung ist häufig schwierig, typische Symptome von Lymphomen (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) fehlen meistens
- Risikofaktoren sind erniedrigte C3/C4-Spiegel und vaskulitisch bedingte extraglanduläre Organmanifestationen



kardiovaskuläres Risiko

- Bestimmte Autoimmunerkrankungen gehen mit einer deutlich erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einher, insbesondere betrifft dies Patienten mit SLE
- Sichere Hinweise auf ein primär erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für Patienten mit Sjögren-Syndrom ergeben sich bisher nicht, einzelne Studien weisen auf ein häufigeres Vorliegen einer subklinischen Arteriosklerose hin

Was muss ich als Patient beachten ?

- Identifizierung von kardiovaskulären Risikofaktoren (Diabetes, Übergewicht, Hypercholesterinämie, Bluthochdruck, Rauchen)
- optimale Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren



Prognose des Sjögren-Syndroms

- in den Kohorten spezialisierter Zentren finden sich bei etwa 50-60% der Patienten extraglanduläre Organmanifestationen
- eine verminderte Lebenserwartung findet sich fast ausschließlich bei Patienten mit einem Lymphom und mit schwerwiegenden extraglandulären Organbeteiligungen (< 10% aller Patienten)
- beim sekundären Sjögren-Syndrom wird die Prognose und der Verlauf im wesentlichen durch die assoziierte Autoimmunerkrankung bestimmt (SLE, Sklerodermie, systemische Vaskulitiden, PBC, RA u.a.)



Zusammenfassung

- viele extraglanduläre Manifestationen verlaufen insbesondere in der Frühphase häufig asymptomatisch, daher sind regelmäßige Kontrollen notwendig (Anamnese, körperliche Untersuchung, Blut, Urin, Lungenfunktion)
- Die SS-A-Autoantikörper können zur Entwicklung einer schweren Herzerkrankung beim Fetus führen, Patientinnen mit Kinderwunsch bzw. Schwangere sollten sich daher gezielt beraten lassen
- Das Sjögren-Syndrom ist mit der Entwicklung von Lymphomen assoziiert (Schwellungen der Speicheldrüsen und der Lymphknoten)
- Patienten mit einer bestimmten Risikokonstellation sollten besonders engmaschig überwacht werden.
- „Das Sjögren-Syndrom schützt vor nichts.“ – nicht alle Beschwerden hängen mit Ihrer Sjögren-Erkrankung zusammen. Unklare Symptome sollten umfassend abgeklärt werden, um andere (ggf. bedrohliche und ggf. einfach behandelbare) Ursachen abzuklären