

ПАЦИЕНТКА С PSEUDO-PSEUDO-MEIGS СИНДРОМ И СИСТЕМЕН ЛУПУС

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ И ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА



г-р Добромир
Танев¹,
доц. г-р Любомир
Маринчев¹,
доц. г-р Ралица
Робева²

¹УМБАЛ „СофияМед“,
Отделение по
ревматология,
Медицински
факултет,
СУ „Климент
Охридски“

²УСБАЛ „Акад. Ив.
Пенчев“,
Катедра по
ендокринология,
Медицински
факултет,
МУ-София

СИСТЕМНИЯТ ЛУПУС ЕРИТЕМАТОЗУС (СЛЕ) Е ХРОНИЧНО МУЛТИСИСТЕМНО АВТОИМУННО ЗАБОЛЯВАНЕ, което засяга преди всичко женския пол. Клиничната картина на болестта е изключително разнообразна, като при някои пациентки може да се наблюдава лупусен серозит. Съчетанието от асцит, плеврални изливи и повишен СА-125 при жени със СЛЕ е известно като pseudo-pseudo-Meigs синдром.

Настоящият клиничен случай представя млада жена с асцит, оперирана за двустранни овариални текоми. Поради постоперативно влошаване на състоянието и агравирание на асцита, болната е насочена към ревматолог. Диагностициран е СЛЕ, като се отчита бърза ремисия на оплакванията след включване на имunosупресивна терапия.

Този клиничен случай показва трудностите в диференциалната диагноза между синдрома на Meigs и този на pseudo-pseudo-Meigs при млади жени със серозит и повишени нива на СА-125. Пациентката е не само със СЛЕ, но също и с преждевременна овариална недостатъчност (ПОН) след оперативната интервенция на яйчниците. Понастоящем няма ясна концепция в литературата относно дългосрочните ползи и рискове от приложението на хормонозаместителна терапия при жени с лупус и съпътстваща ПОН. Посоченият случай подчертава важноста на мултидисциплинарния подход при диагностиката и лечението на СЛЕ и неговите усложнения.

Въведение

Системният лупус еритематозус (СЛЕ) е хронично мултисистемно аутоимунно заболяване с варираща клинична картина и комплексна патогенеза, което засяга преди всичко женския пол^[1]. Аутоимунният процес може да доведе до увреждане на почти всички органи и системи, като при отделните пациенти може да се срещнат различни нарушения на вътрешните органи, включително лупусен нефрит, лупусен миокардит, лупусен пулмонит, гастроинтестинални и хематоло-

гични промени^[2]. Честотата на серозитите при пациентите с лупус се оценява на 12%, като обикновено има добра прогноза^[3]. При изявата на серозит обикновено над 90% от пациентите имат активен СЛЕ в други органи и системи^[3]. Въпреки това установяването на лупусен серозит може да бъде много трудно, като се има предвид широката диференциална диагноза на състояния като асцит и перикардит.

С оглед на това настоящият клиничен случай представя млада пациентка с асцит, овариални текоми и

установен впоследствие СЛЕ, като акцентира върху диференциално диагностичните и терапевтичните трудности при такъв тип болни.

Клиничен случай

Пациентка на 30 години е консултирана с АГ специалист по повод оплаквания от болки и подуване на корема от година и половина. Установен е асцит и са визуализирани двустранни яйчникови формации при повишен карбохигратен антиген 125 (CA-125). Осъществена е парциална резекция

Ключови думи:
СЛЕ, pseudo-pseudo-Meigs, преждевременна овариална недостатъчност, асцит, серозит

таблица 1

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА ПРИ ПАЦИЕНТИ С АСЦИТ, ПЛЕВРАЛНИ ИЗЛИВИ И ПОВИШЕН СА-125

Синдроми	Характеристики	Овариален тумор	Лечение и прогноза
Синдром на Meigs	Асцит и плеврални изливи, повишен Са-125	Овариален доброкачествен тумор	Подобрение след премахване на яйчниковия тумор
Синдром на pseudo-Meigs	Асцит и плеврални изливи, повишен Са-125	Овариален злокачествен тумор	Подобрение след премахване на яйчниковия тумор
Синдром на pseudo-pseudo-Meigs	Асцит и плеврални изливи, повишен Са-125	Няма овариален тумор, данни за СЛЕ	Подобрение след лечение с имunosупресори
Настоящ случай	Асцит и плеврални изливи, нормален Са-125	Овариални текоми и данни за СЛЕ	Влошаване след премахване на текомите; Подобрение след лечение с имunosупресори

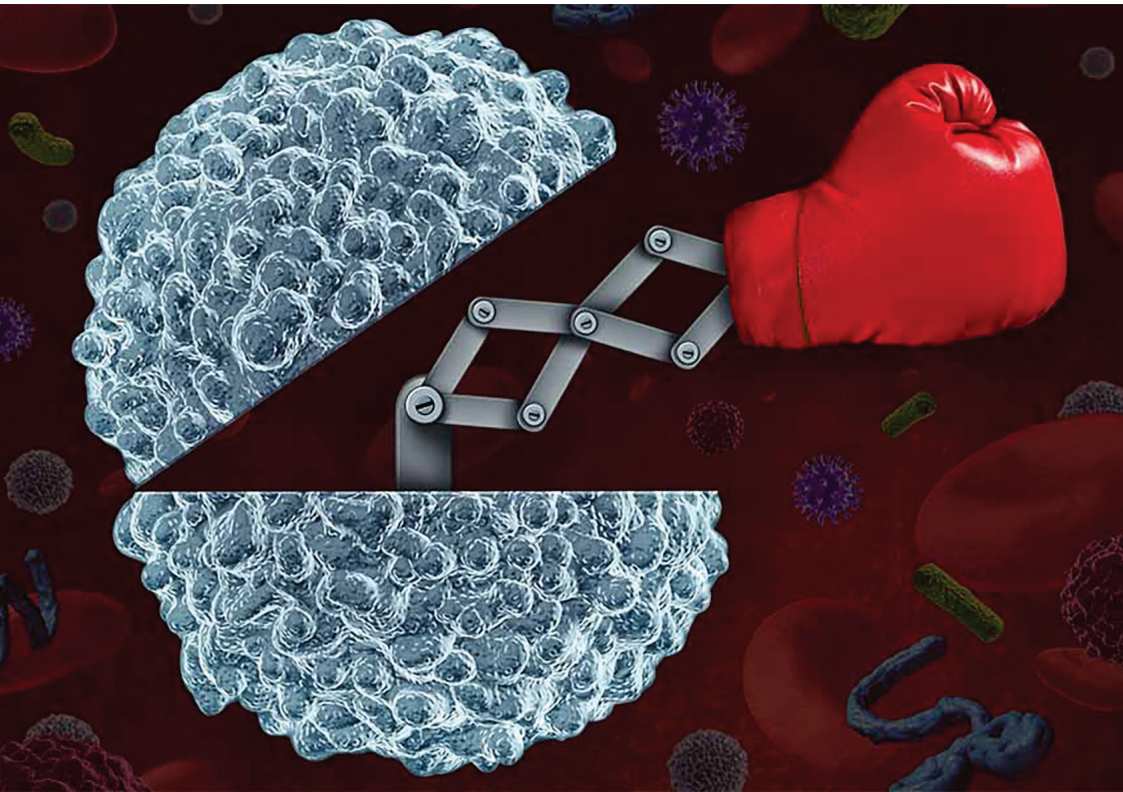
на яйчниците с бързо възстановяване на пациентката след операцията. Хистологичното изследване на туморите показва двустранни текоми. Два месеца след операцията болната е с рецидив на асцита и коремните болки, както и с поява на косопад и артралгии, без визуализиране на рецидивни формации в яйчниците. Проведени са лабораторни и инструментални изследвания включително парацентеза, които отхвърлят онкологично, друго гинекологично или гастроинтестинално заболяване. Болната е насочена към ревматологична клиника, като от проведените лабораторни изследвания са установени левкопения, лимфопения и силно повишени антинуклеарни антитела (ANA 9.86 /<1.0/). В допълнение, при болната са обективизирани увеличени anti-dsDNA и anti-Smith антитела, понижена С3 фракция на комплемента, перикарден излив, двустранни плеврални изливи и плоскостни ателектази на белия дроб. Поставена е диагноза системен лупус еритематозус (СЛЕ) – хематологична, белодробна, сърдечна и имунологична форма. Започната е пулс-терапия с кортикостероиди, с последващо перорално лечение с Мегрол и Резохин. На този фон болната е със значително подобрение, редук-

ция на изливите, нормализиране на кръвните показатели и подобрение на клиничните оплаквания. След стабилизиране на състоянието пациентката е насочена към ендокринолог във връзка с трайна постоперативна аменорея. Установени са данни за преждевременна менопауза с нива на фоликуло-стимулиращ хормон над 100 IU/l неколкосткратно. Обсъдено е приложение на хормонозаместителна терапия, което пациентката категорично отказва в последващите три години.

Обсъждане

Посоченият случай показва пациентка с асцит, повишени нива на СА-125 и двустранни яйчникови текоми, която не се подобрява след отстраняване на формациите. Постоперативно при болната е установен СЛЕ, като тя е лекувана успешно с кортикостероидна терапия с добра поносимост и бързо повлияване на симптоматиката. При болната най-вероятно се касае за синдром на pseudo-pseudo-Meigs с успоредно развитие на двустранни бенигни яйчникови тумори. До момента в литературата са описани 21 случая на pseudo-pseudo-Meigs синдром, ха-

рактеризиращ се с асцит, плеврални изливи, повишен СА-125 и значително увеличени лупусни антитела, със или без придружаващ перикардит и бъбречни увреждания^[4,8]. Описаните случаи са на жени на възраст между 29 и 82 години, като при всички имunosупресивното лечение е било ефективно^[7]. Диференциалната диагноза на pseudo-pseudo-Meigs синдром е представена на Табл. 1, като следва да се имат предвид и други състояния, водещи до асцит – неоплазми, нефрозен синдром, ентеропатия със загуба на протеини, лупусен перитонит, тежки чернодробни нарушения, сърдечна недостатъчност и т.н.^[4]. Разграничаването на pseudo-pseudo-Meigs синдром от Meigs синдром може да бъде трудно, в случай че са налице едновременно СЛЕ и овариална доброкачествена или злокачествена формация. Например *Yagita* и *съавтори* описват пациентка с едновременна изява на СЛЕ и овариален карцином, лекувана с кортикостероиди, плазмафереза и химиотерапия с добро повлияване и на двете заболявания^[9]. Обратно, *Park* и *съавтори* описват млада жена с данни за СЛЕ, асцит, плеврален излив, силно повишени нива на СА-125 и овариален тератом. Отстраняването на овариалната формация не



води до клинично подобрене, напротив нивата на СА-125 се покачват успоредно с влошаване състоянието на болната.

След включване на терапия с имуносупресори и имуноглобулини пациентката постига подобрене^[10]. Аналогично при нашата пациентка отстраняването на овариалните текоми беше свързано с влошаване на състоянието, докато включването на кортикостероиди доведе до ремисия. СА-125 е трансмембранен гликопротеин, който при физиологични условия овлажнява луминалните епителни структури, като ги предпазва от механичен стрес, подпомага клетъчния транспорт и модулира имунния отговор. Въпреки че традиционно се използва като маркер за овариален карцином, той може да се повиши при редица други състояния като асцит, тазова възпалителна болест, чернодробна

цироза и др.^[11]. СА-125 може да бъде повишен при СЛЕ, като високите му стойности корелират с изявата на полисерозит при болните с лупус^[12].

Мезотелната активация при хронично перитонеално възпаление води до увеличаване на проинфламаторни цитокини като интерлевкин-1 и интерлевкин-6. Цитокиновият пик вероятно повишава експресията на СА-125 в мезотелните клетки^[13]. Данните за асцит и покачване на СА-125 при пациенти във влошено общо състояние налага широка диференциална диагноза, в която следва да се включват и такива редки синдроми, тъй като тяхното идентифициране би подпомогнало последващия правилен терапевтичен избор.

Представената пациентка беше с преждевременна менопауза поради двустранната резекция на яйчниците, като не беше включена хор-

монозаместителна терапия (ХЗТ) с оглед нейното субективно нежелание. Прилагането на ХЗТ при болни със СЛЕ е противоречиво, като се имат предвид негативните ефекти на естрадиола върху аутоимунните състояния, от една страна, и неблагоприятните здравни последици на хипоестринизма при млади жени, от друга^[14,15].

Въпреки важността на проблема до момента са проведени само няколко рандомизирани плацебо-контролирани проучвания, изследващи ролята на ХЗТ при СЛЕ. *Cravioto и съвтори* проследяват 104 жени с лупус в перименопауза в продължение на 2 години, като сравнява пациентките на перорална ХЗТ (конюгирани естрогени 0.625 mg/дневно и гестаген) спрямо нелечаваните хормонална терапия. Резултатите показват значително подобрене на вазомоторните оплаквания при прием на ХЗТ, без ефект по отношение на останалите менопаузални симптоми. Страничните ефекти са редки, тромбози са наблюдавани при три пациентки на ХЗТ в сравнение с една пациентка на плацебо^[16].

Друго проучване изследва влиянието на ХЗТ върху обострянето на СЛЕ при менопаузални пациентки с неактивен или стабилно-активен лупус. Резултатите показват, че прилагането на перорална ХЗТ (конюгирани естрогени 0.625 mg/дневно и гестаген) в рамките на една година не води до значимо увеличаване на тежките СЛЕ пристъпи, въпреки че се наблюдава увеличаване на полските обостряния с 34%^[17]. В допълнение, приложението на трансдермална ХЗТ не води до повишаване на активността на СЛЕ, но предотвратява костната загуба при постменопаузални жени със СЛЕ^[18]. Както



се вижда, посочените проучвания обхващат пери- и постменопаузални жени, но не и пациентки с преждевременна овариална недостатъчност. Проучването на ползите и рисковете от ХЗТ в тази специфична група е особено важно, като се има предвид, че при жените със СЛЕ честотата на преждевременна овариална недостатъчност достига 17% в сравнение със само 1-3.7% в общата женска популация^[19-21].

Сред водещите причини за ранното изчерпване на овариалния резерв при СЛЕ са аутоимунната диатеза и употребата на медикаменти като циклофосгамид и азатиоприн^[19]. Основните здравни рискове при ранен хипоестринизъм са свързани с развитието на остеопороза и ранни сърдечно-съдови заболявания^[21]. Наличието на СЛЕ е свързано само по себе си с двукратно увеличен риск от остеопороза^[22].

Следователно пациентки със СЛЕ и преждевременна овариална недостатъчност, които не провеждат ХЗТ, следва да се наблюдават активно по отношение на сърдечно-съдовите рискови фактори, като същевременно се проследява и костната плътност. Само по този начин може да се постигне ранна профилактика и лечение на метаболитните нарушения и вторичната остеопороза.

В заключение, нашият клиничен случай показва пациентка с pseudo-pseudo-Meigs синдром и СЛЕ, при съпътстващи овариални текоми. Посоченият случай демонстрира необходимостта от широка диференциална диагноза при млади жени с асцит и повишени нива на СА-125. Той подчертава също така важността на мултидисциплинарния подход при диагностиката и лечението на СЛЕ и неговите усложнения. ■

Книгопис:

- Zucchi D, Elefante E, Schilirò D, Signorini V, Trentin F, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(1):4-14.
- Cervera R, Espinosa G, D'Cruz D. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis. In: Bijlsma JW (ed.) *EULAR Compendium on Rheumatic Diseases*, BMJ Publishing Group and European League Against Rheumatism, 2009, 257-268.
- Man BL, Mok CC. Serositis related to systemic lupus erythematosus: prevalence and outcome. *Lupus*. 2005;14(10):822-6.
- Dalvi SR, Yildirim R, Santoriello D, Belmont HM. Pseudo-pseudo Meigs' syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21(13):1463-1466.
- Schmitt R, Weichert W, Schneider W, Luft FC, Ketzlitz R. Pseudo-pseudo Meigs' syndrome. *Lancet*. 2005;366(9497):1672.
- Tjalma W. A. A. Ascites, pleural effusion, and CA 125 elevation in an SLE patient, either a Tjalma syndrome or, due to the migrated Fishie clips, a pseudo-Meigs syndrome. *Gynecologic Oncology*. 2005;97(1):288-291.
- Chao YH, Chen HY. Rare cause of ascites and pleural effusion: The first case report and literature review of pseudo-pseudo Meigs' syndrome in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2022 Apr 19;S0929-6646(22)00142-5.
- Wang JD, Yang YF, Zhang XF, Huang J. Systemic lupus erythematosus presenting with progressive massive ascites and CA-125 elevation indicating Tjalma syndrome? A case report. *World J Clin Cases*. 2022;10(26):9447-9453.
- Yagita M, Hata S, Miyata H, Kakita H, Tsukamoto T, Muso E, Fujita M. Systemic Lupus Erythematosus Associated with Ovarian Cancer. *Intern Med*. 2019;58(5):731-735.
- Park EK, Lee SG, Byon IS, Lee SH, Lee SJ, Nam YJ, Park JH, Kim GT, Park YE, Park SH, Lee JW, Lee JH, Baek SH. A Case of Tjalma Syndrome Coincidentally Accompanied by an Ovarian Teratoma Successfully Treated with Intravenous Immunoglobulin-G Adjuvant Therapy. *J Rheum Dis* 2014;21:77-81.
- Kumric M, Kurir TT, Bozic J, Glavas D, Saric T, Marcellus B, D'Amario D, Borovac JA. Carbohydrate Antigen 125: A Biomarker at the Crossroads of Congestion and Inflammation in Heart Failure. *Cord Fail Rev*. 2021;7:e19.
- Yang Z, Liang Y, Li C, Zhong R. Serum CA125 elevation is independently associated with serositis in SLE patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(1):93-98.
- Meena DS, Kumar B, Gopalakrishnan M, Kachhwaha A, Kumar S, Sureka B, Gupta S, Bohra GK, Garg MK. Pseudo-pseudo Meigs' syndrome (PPMS) in chronic lupus peritonitis: a case report with review of literature. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2021;5(2):300-305.
- Kassi E, Moutsatsou P. Estrogen receptor signaling and its relationship to cytokines in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:317452.
- European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cilkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogerovorst E, Janse F, Liao L, Vlaissajevic V, Zillikens C, Vermeulen N. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016; 31(5):926-937.
- Cravioto MD, Durand-Carbajal M, Jiménez-Santana L, Lara-Reyes P, Seuc AH, Sánchez-Guerrero J. Efficacy of estrogen plus progestin on menopausal symptoms in women with systemic lupus erythematosus: a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(12):1654-1663.
- Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Merrill JT, Sammaritano L, Lockshin M, Alarcón GS, Manzi S, Belmont HM, Askanase AD, Sigler L, Dooley MA, Von Feldt J, McCune WJ, Friedman A, Wachs J, Cronin M, Hearsh-Holmes M, Tan M, Licciardi F. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 Pt 1):953-962.
- Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegedi G, Kiss E. The effect of 1-year transdermal estrogen replacement therapy on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in osteopenic postmenopausal systemic lupus erythematosus patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int*. 2004;15(5):396-404.
- Ceccarelli F, Orefice V, Perrone G, Pirone C, Perricone C, Truglia S, Miranda F, Pacucci VA, Spinelli FR, Galoppi P, Alessandri C, Valesini G, Conti F. Premature ovarian failure in patients affected by systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 May-Jun;38(3):450-454.
- Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric*. 2019;22(4):403-411.
- Chon SJ, Umair Z, Yoon MS. Premature Ovarian Insufficiency: Past, Present, and Future. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:672890.
- Gu C, Zhao R, Zhang X, Gu Z, Zhou W, Wang Y, Guo J, Bao Y, Sun C, Dong C, Gao J. A meta-analysis of secondary osteoporosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. *Arch Osteoporos*. 2019;15(1):1.

Ранно откриване на РАК НА ПАНКРЕАСА чрез копрокултура

Нов анализ установи възможна роля на фекалната микробиота в откриването на рак на панкреаса. За да проучи начините, по които тези микроорганизми могат да бъдат полезни за потенциално ранно откриване на рак, изследователски екип, ръководен от д-р Нурия Малатс от Испания, проведе проспективно проучване на проби от изпражнения и слюнка от пациенти, лекувани в две болници в Испания между 2016 и 2019 г. Пациентите са над 18-годишни и наскоро диагностицирани с дуктален аденокарцином на панкреаса (PDAC), без предхождащи хроничен панкреатит или лечение. Изследователите откриват генетичен подпис на 27 микроби в изпражненията, предимно бактерии, уникални за случаите на рак на панкреаса. Те предполагат, че този генетичен подпис може да бъде от съществено значение за ранното откриване на PDAC. Точността се подобрява до 94%, когато тестът е допълнен със серумно ниво на СА 19-9, единственият одобрен от FDA, ниско специфичен PDAC диагностичен биомаркер. Изследователите признават, че е необходимо допълнително валидиране в клинични изпитвания, за да се определи дали подписът може да се използва при скрининг и ранна диагностика на рак на панкреаса.

„Понастоящем програмите за скрининг са насочени към семейства, предразположени към рак на панкреаса, които съставляват само 10% от тежестта на заболяването. Включването в тези програми за скрининг на изпражненията за идентифициране на микробен подпис може да помогне за откриване на останалата част от населението в риск“. Изследователските екипи работят върху бърз, неинвазивен и рентабилен комплект за тестване на изпражнения за диагностика на рак на панкреаса, въз основа на новооткрития генен подпис.