症例報告

限局皮膚硬化型全身性強皮症とシェーグレン症候群に neuromyelitis optica spectrum disorder を合併した 1 例

岩永　育貴[1)]　林　信太郎[1)]　河村　信利[1)]
大八木保政[1)]　吉良　潤一[1)]*

要旨：症例は 51 歳女性である．脳幹脳炎で発症し，その後両下肢の軽度筋力低下と四肢遠位部の異常感覚が出現し，抗アクアポリン 4 抗体陽性が判明した．プレドニゾロン内服にて安定していたが，当地への移住を契機に当科に紹介された．顔面の毛細血管拡張と皮膚硬化をみとめたが，肺・腎に合併症はなく，限局皮膚硬化型全身性強皮症（lcSSc）とシェーグレン症候群による乾燥症状をみとめた．MRI では胸髄に長大病変をみとめ neuromyelitis optica spectrum disorder（NMOSD）と診断した．NMOSD において lcSSc の合併例はまれであり，今後両者の合併にも留意すべきである．

（臨床神経 2013;53:695-700）
Key words：neuromyelitis optica spectrum disorder，抗アクアポリン 4 抗体，限局皮膚硬化型全身性強皮症，シェーグレン症候群，舌萎縮

はじめに

全身性強皮症患者に合併する神経症状としてミオパチーやニューロパチーの報告例は散見されるものの[1)2)]，中枢神経障害は大変まれである[3)]．視神経脊髄炎（neuromyelitis optica; NMO）では全身性エリテマトーデス，シェーグレン症候群（SjS），重症筋無力症など様々な膠原病や自己免疫疾患の合併が指摘されているが[4)]，全身性強皮症を合併したとする報告例はない．抗アクアポリン 4 抗体（抗 AQP4 抗体）陽性例として検索したばあいに，脊髄長大病変をともなわない脊髄炎と不全型 CREST 症候群との合併[5)]，脊髄長大病変をともなう再発性脊髄炎と全身性強皮症との合併例[6)]が報告されているに過ぎない．今回，NMO spectrum disorder（NMOSD）の評価中に限局皮膚硬化型全身性強皮症の合併を確認した 1 例を経験した．本例は，脱力や視力障害が軽度であった点で NMOSD として非典型的であり，全身性強皮症としても腎臓，肺などに病変をともなわない軽症な型で本人の自覚症状が乏しかった．NMO/NMOSD と全身性強皮症の合併は大変まれであり，過去の類似症例との比較をおこない本例の病態や臨床的意義について考察した．

症　例

患者：51 歳，女性
主訴：四肢のしびれ感
既往歴：46 歳時に睡眠時無呼吸症候群．
家族歴：母が原発性硬化性胆管炎．
現病歴：2000 年 3 月に意識障害，小脳性運動失調，複視が出現した．近医で脳幹脳炎と診断されステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1 g/ 日× 3 日間）を 1 クール施行され軽快した．2004 年 7 月に両下肢の筋力低下と四肢遠位部の異常感覚が出現，この際に同院で多発性硬化症と診断されステロイドパルス療法 1 クールがおこなわれ軽快し，後療法としてプレドニゾロン（PSL）30 mg の隔日投与が開始された．その後神経症状は安定していたため，2007 年 6 月に PSL は漸減の後中止となった．同年 12 月にふたたび意識障害と両下肢の筋力低下が出現したため同院に入院した．頭部 MRI で第三脳室周囲の視床下部や両側視床内側に FLAIR 画像で高信号病変がみとめられた．多発性硬化症再発の診断でステロイドパルス療法がおこなわれ症状は軽快，PSL 25 mg の隔日投与が継続された．2008 年 1 月に同院の精査で，血清抗 AQP4 抗体陽性が判明した．2011 年 10 月当地への移住を契機に当科を紹介受診し，病態評価のため入院となった．
入院時現症：一般身体的では身長 165 cm，体重 87.5 kg，体温 36.8°C，血圧 100/60 mmHg，脈拍数 92/ 分・整．顔面の毛細血管拡張，四肢遠位部に光沢のある皮膚硬化と色素沈着（Fig. 1A）をみとめた．皮下石灰沈着，食道蠕動異常，Raynaud 現象，呼吸困難はなかった．神経学的には意識は清明，眼底所見では両側の視神経乳頭耳側蒼白がみられ，矯正視力は両側で 1.5 であった．軟口蓋の挙上は両側で不良であり，軽度の嚥下障害をみとめた．舌は右側に萎縮をみとめ，

*Corresponding author: 九州大学大学院医学研究院神経内科学〔〒 812-8582　福岡県福岡市東区馬出 3-1-1〕
[1)] 九州大学大学院医学研究院神経内科学
（受付日：2012 年 7 月 17 日）

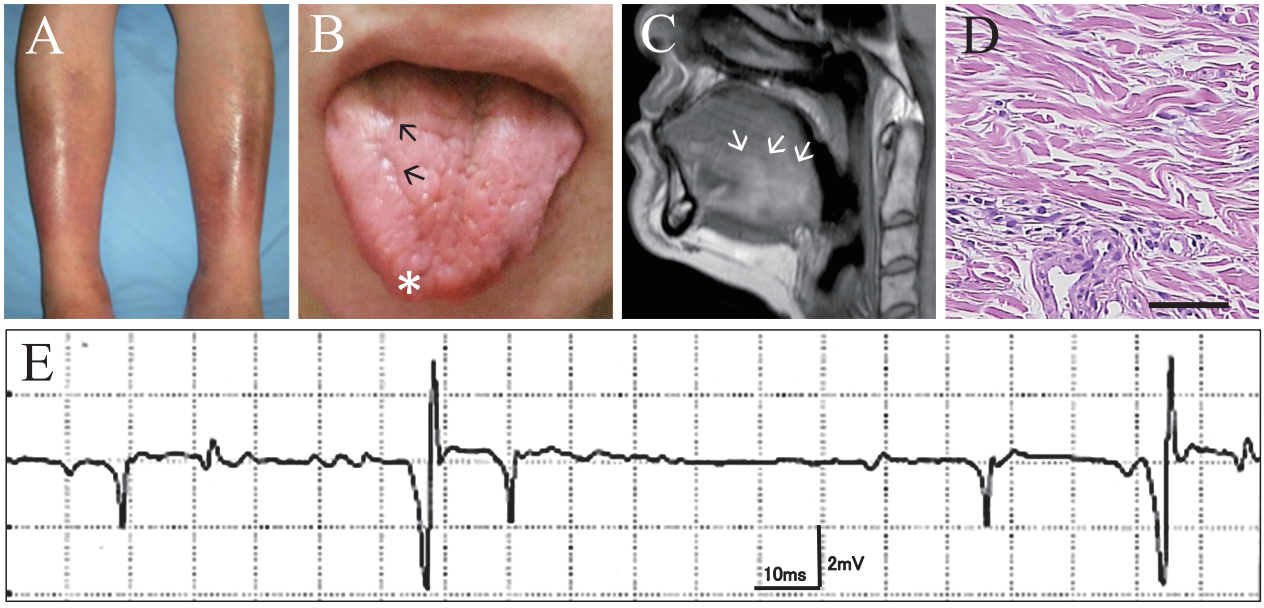

Fig. 1　Patient's findings.
A: Distal cutaneous changes, scleroderma and pigmentation, are seen in the both lower legs. B: Right deviation of the tongue with atrophy (arrows) on the right side. A white asterix represents apex of the tongue. C: T_1-weighted MRI (TR 493 ms, TE 10 ms) of the tongue showing amorphous high intensity areas on the right side (arrows) suggesting infiltration of adipose tissue. D: Hematoxylin-eosin staining of biopsied skin from the left forearm reveals increased numbers and swelling of collagen fibers. Bar = 50 μm. E: Needle electromyography shows high amplitude and long duration motor unit potentials in the tongue.

挺舌にて右側へ偏位し（Fig. 1B），線維束性収縮もみとめた．徒手筋力テスト（右/左）で上肢は正常であったが，下肢は腸腰筋で4–/5–，大腿屈筋群で4/5と軽度の筋力低下をみとめた．感覚系では四肢遠位部優位に触・痛覚の低下と下肢の振動覚低下をみとめた．自律神経系では，痙性膀胱をみとめた．腱反射は上肢で正常，下肢は右側の膝蓋腱反射，アキレス腱反射が亢進していた．下顎反射は亢進しており，ワルテンベルグ反射とバビンスキー反射が両側で陽性であった．

検査所見：血算・生化学検査では，Hb 9.6 g/dl，HbA1c（JDS）6.1％と軽度の貧血と耐糖能異常をみとめた．腎機能，甲状腺機能は正常であり，尿検査で異常はみられなかった．自己抗体の検索では抗核抗体（セントロメア型）が640倍と陽性，抗セントロメア抗体は240単位/ml以上であり，抗Scl-70抗体，抗RNP抗体，抗ds-DNA抗体，抗SS-A抗体，抗SS-B抗体はいずれも陰性であった．脳脊髄液検査では細胞数（単核球，2/mm^3），蛋白濃度（23 mg/dl），IgG index（0.55）をふくめて異常なく，オリゴクローナルIgGバンドは陰性であった．胸部X線，胸部CTで肺線維症の所見はなく，心エコーで肺高血圧所見をみとめなかった．頭部MRIの評価では，T_1強調画像で舌内に辺縁が不明瞭な高信号領域が左右両側にみとめられ，脂肪浸潤が考えられた（Fig. 1C）．FLAIR強調像では両側大脳白質に散在性の高信号病変を少数みとめたが（Fig. 2A），脳室周囲のovoid lesionはなかった．両側視床下部（Fig. 2B）と右延髄背側（Fig. 2C）にFLAIR強調像で高信号病変がみとめられた．脊髄MRI（T_2強調画像）では第2〜8胸椎レベルの脊髄中央部（Fig. 2D）に，連続した高信号病変がみとめられた（Fig. 2E）．上記すべての病変で，造影効果はみとめられなかった．神経伝導検査は正常であったが，視覚誘発電位検査（visual evoked potential; VEP）ではP100潜時が右133.50 ms，左134.10 ms（正常123.80 ms以下）と両側で延長がみとめられた．舌の針筋電図（Fig. 1E）の弱収縮所見では高振幅，長時間持続の運動単位電位に加え，運動単位数の減少，波形の均一化，late recruitmentなどがみとめられた．上部消化管X線造影検査では，食道および十二指腸第二部の軽度の拡張がみとめられた．眼と口腔の乾燥症状の訴えがあり，抗SS-A抗体と抗SS-B抗体は陰性であったが，ガムテスト8 ml/10分（正常10 ml以上），サクソンテスト0.39 g/2 min（正常2 g以上），テクネシウム唾液腺シンチグラフィーで両側耳下腺と顎下腺の集積低下があり，シルマー試験は右4 mm，左17 mm，フルオレセイン染色スコアは右眼3，左眼0点で右目のドライアイがみとめられたため，シェーグレン症候群と診断した．左手中指と左前腕で施行された皮膚生検では，膠原線維の膨化と増加がみとめられ（Fig. 1D），臨床所見，抗セントロメア抗体陽性と併せて当院皮膚科にて限局皮膚硬化型全身性強皮症と診断された．

入院後経過：NMOSDと診断し，PSL 25 mg隔日投与にアザチオプリン50 mg/日を追加し11月下旬に退院した．その後，肝機能障害が出現したため同年12月下旬にアザチオプ

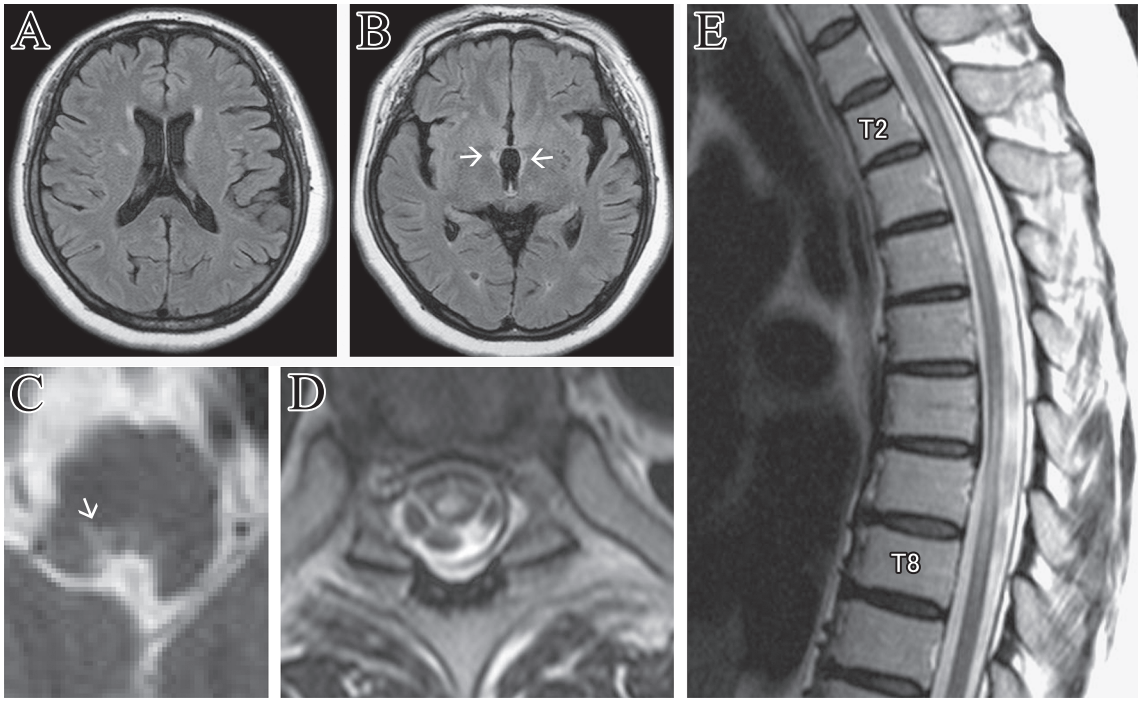

Fig. 2　MRI findings.
A, B: Axial views of the brain on FLAIR images (TR 9,000 ms, TE 110 ms) shows multiple high intensity lesions in the bilateral white matter and the bilateral hypothalami. C: A T_2-high-intensity lesion is visible in the right dorsal portion of the medulla oblongata (arrow, TR 4,671 ms, TE 100 ms). D, E: Axial (D, TR 4,149 ms, TE 110 ms) and sagittal (E, TR 1,700 ms, TE 120 ms) views of the thoracic cord on T_2-weighted MRI reveals longitudinally extensive spinal cord lesions at Th2–Th8, located in the central portion of the thoracic cord.

リンを中止した．PSL の投与にともない全身性強皮症による腎クリーゼが誘発される可能性があるため，この点に留意しつつ経過観察しているが，2013 年 2 月現在，新たな合併症の出現はなく安定している．

考　察

胸髄 T2～T8 にわたる脊髄長大病変，抗 AQP4 抗体陽性であり，NMOSD と考えられる症例である[7]．明らかな視神経炎のエピソードは欠如していたが，VEP により潜在的な視神経障害も検出された．手指，下腿前面に皮膚硬化をみとめたが肺線維症，皮下の石灰沈着，食道症状はいずれもなく限局皮膚硬化型全身性強皮症の合併[8]と，さらに本人の自覚症状は軽微ながら乾燥症状もみとめ，口腔検査と眼科検査が陽性であったことより，シェーグレン症候群の合併も確認した．

全身性強皮症患者における，中枢神経系障害の合併は大変まれである．過去に仙髄に横断性脊髄炎を合併した全身性強皮症例が報告されたが[3]，抗 AQP4 抗体発見以前であったため，この症例と NMOSD との異同は不明である．その他では脳血管炎，視神経萎縮，一過性脳虚血発作，脳梗塞，くも膜下出血，けいれんなどの報告が散見されるものの，ほとんどが全身性強皮症に合併した高血圧，腎病変あるいは肺病変に続発したものである[9)～13)]．NMO における自己免疫疾患の合併について，2008 年の Pittock らの報告[4]では自己免疫性甲状腺疾患，潰瘍性大腸炎，全身性エリテマトーデス，シェーグレン症候群，特発性血小板減少性紫斑病，関節リウマチ，多発筋炎，セリアック病などが挙げられているが，この中に全身性強皮症はふくまれていない．その後 2009 年に抗 AQP4 抗体陽性再発性脊髄炎（ただし脊髄病変は不連続）と不全型 CREST 症候群の合併例が本邦より[5]，2011 年に抗 AQP4 抗体陽性再発性脊髄炎（NMOSD）と全身型強皮症の合併例がイタリアから報告された[6]．本例と併せて全例で運動麻痺は軽微であった．また本例と高橋らの症例[5]は VEP の異常が検出されたが，臨床的に視神経炎のエピソードは欠如していた．一般的に抗 AQP4 抗体は予後不良と関連するとされており，同抗体陽性例においては精力的に免疫抑制剤の投与がおこなわれる[14)15)]．しかし本例と過去の報告の検討からは，全身性強皮症と合併する NMOSD あるいは抗 AQP4 抗体陽性例では神経障害が軽微である可能性が示唆され，これは従来知られる壊死性病巣による症状とは異質である．しかし各症例とも観察期間は短く長期予後については不明であり，また合併する膠原病により NMO/NMOSD の重症度に差が出るかどうかについて現時点では症例数が非常に少ないため，今後の経過観察の中で臨床的特徴を明らかにする必要がある．

NMO/NMOSDでは血清中の抗AQP4抗体が病原性を有する可能性も指摘されているが[16]，この抗体がどのように血管内皮を越えてアストロサイトの足突起側に発現するアクアポリン4（AQP4）に作用し障害するのかは，現在も解明されていない．一方，全身性強皮症の病態には血管内皮障害が指摘されていることから[17]，全身性強皮症患者に何らかの機序で抗AQP4抗体が産生されたばあいには，中枢神経系でAQP4が豊富に発現している脊髄灰白質，脳幹背側，視神経などを主体に病変が形成される機序は推察される．しかし全身性強皮症では腎臓，肺，消化管の合併症が多いが，これら臓器でもAQP4が発現しているものの，抗AQP4抗体陽性の全身性強皮症例[5][6]の中で無症候性にCT所見上肺線維症がみとめられたケースを除き，呼吸器，腎臓，消化管障害を示す臨床症状は現時点で報告されていない．このため抗AQP4抗体が病態の1次的な原因ではなく，組織障害の結果2次的に産生された可能性も考えられ，今後の病態解明が待たれるところである．

本例ではシェーグレン症候群の合併も確認された．NMO/NMOSDに合併する膠原病の中でシェーグレン症候群の頻度は高いが[4]，その理由は明らかでない．Javed[18]らの検討では，血清抗AQP4抗体陽性20例のうち，16例（80％）で小唾液腺に高度な炎症がみとめられた．この理由として血清抗AQP4抗体に病原性があると仮定したばあいに，涙腺や唾液腺に特異的に発現しているのはアクアポリン5（AQP5）なので[19]，両者の合併頻度が高い理由は説明困難である．この点について加藤ら[20]は，両者の合併機序は自己抗体ではなく，AQP4とAQP5の共通抗原を認識する免疫細胞が関与する可能性を推察している．しかし近年，正常ヒトの鼻粘膜にはAQP4とAQP5がともに発現していること，また慢性副鼻腔炎や急性アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜ではAQP4とAQP5の発現に正常者と差がみとめられないことが報告された[21]．このためAQP4とAQP5が標的となり炎症が発症するならば，NMO/NMOSDとシェーグレン症候群を合併する患者で何らかの鼻粘膜病変が，あるいはそれが炎症であるばあいに，慢性副鼻腔炎や急性アレルギー性鼻炎以外の所見がみとめられることが推察されるが，現在そのような報告はない．したがって，両者の合併についてAQP4とAQP5以外の未知の抗原を標的とした自己免疫応答が関与する可能性も考えられる．

本例では右舌筋の萎縮がみとめられた．全身性強皮症関連ミオパチーのまれな所見として舌萎縮を呈した症例は報告されているが[22]，本例は線維束性収縮を示し，舌の針筋電図所見と併せて神経原性筋萎縮が考えられた．全身性強皮症に合併する脳神経障害の中ではこれまでに三叉神経障害[12][13]，舌咽神経障害[22]，蝸牛神経障害[23]，顔面神経障害[23]，咬筋神経障害[24]などが報告されているが舌下神経障害はなく，この点でも本例は特異な所見を有する．MRIで延髄背側の右側にT_2高信号病変がみとめられたので，一元的には右舌下神経核障害に起因する舌所見と考えたが，全身性強皮症では深部組織の変化によって神経絞扼症候群が生じる機序も想定されているので[24][25]，画像上該当する所見はなかったものの本例でも舌下神経管などでの圧迫も考慮すべきである．また別の障害機序として，本例のMRI所見で舌の脂肪浸潤は両側にみとめられ，軟口蓋挙上も両側で不良であったことから，多発脳神経麻痺として髄外で両側の迷走神経とともに舌下神経が障害された可能性も推察される．しかし合併症として生じる脳神経障害の中で両側の舌下神経麻痺と迷走神経麻痺は全身性強皮症では過去に報告はなく，シェーグレン症候群によるものとしても非常にまれと考えられる[26]．一方で，NMOにおける脳幹病変の形成部位として延髄背側は高頻度であり，急性期にみられるT_2高信号病変は慢性期に縮小～消失することや[27]，迷走神経背側核と舌下神経核は近接した位置関係にあることから，双方の神経核がNMO病変によって脳幹髄内で障害され，われわれの施設に入院した慢性期には，病巣が縮小した結果として延髄背側の右側にT_2高信号病変が観察された，という可能性も考慮すべきである．以上から今回想定される舌下神経核障害は，延髄背側にAQP4が豊富に存在することとの関連は考えられ，今後神経原性の舌萎縮を呈する全身性強皮症例においては，舌下神経の髄外障害の機序のみでなく，脳幹での舌下神経核病変も念頭におき，画像や抗AQP4抗体を評価することがまれな合併症の病態解明に寄与するものと考えられる．

NMOSDでは様々な膠原病，自己免疫性疾患の合併が報告されているが，今後，全身性強皮症の合併にも留意すべきと考え報告した．

本論文の要旨は，第196回日本神経学会九州地方会（2011年12月10日，沖縄）にて発表した．

※本論文に関連し，開示すべきCOI状態にある企業，組織，団体はいずれも有りません．

文　献

1）Follansbee WP, Zerbe TR, Medsger TA Jr. Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association. Am Heart J 1993;125:194-203.
2）Nadeau SE. Neurologic manifestations of connective tissue disease. Neurol Clin 2002;20:151-178.
3）Torabi AM, Patel RK, Wolfe GI, et al. Transverse myelitis in systemic sclerosis. Arch Neurol 2004;61:126-128.
4）Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. Arch Neurol 2008;65:78-83.
5）高橋牧郎，永田理絵，尾崎彰彦ら．不全型CREST症候群に複数の自己免疫疾患を合併し，非連続性多発脊髄病変を呈した抗AQP4抗体陽性再発性脊髄炎の1例．臨床神経 2009;49:115-118.
6）Franciotta D, Zardini E, Caporali R, et al. Systemic sclerosis in aquaporin-4 antibody-positive longitudinally extensive transverse myelitis. J Neurol Sci 2011;303:139-141.
7）Wingerchuk DM, Lennon VA, Flucchinetti C, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. Lancet Neurol 2007;6:805-815.
8）LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. J Rheumatol 2001;28:1573-1576.

9）Straub RH, Zeuner M, Lock G, et al. Autonomic and sensorimotor neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. J Rheumatol 1996;23:87-92.
10）Hietaharju A, Jänttl V, Korpela M, et al. Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome and scleroderma. Acta Neurol Scand 1993;88:299-308.
11）Hietaharju A, Jääskeläinen S, Kalimo H, et al. Peripheral neuromuscular manifestations in systemic sclerosis (scleroderma). Muscle Nerve 1993;16:1204-1212.
12）Blanco P, Viallard JF, Ellie E, et al. Extensive brain calcifications in systemic sclerosis: two cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:697-698.
13）Oddis CV, Eisenbeis CH Jr, Reidbord HE, et al. Vasculitis in systemic sclerosis: association with Sjögren syndrome and the CREST syndrome variant. J Rheumatol 1987;14:942-948.
14）Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. Ann Neurol 2006;59:566-569.
15）Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. Eur J Neurol 2010;17:1019-1032.
16）Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I, et al. Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:1073-1075.
17）Mihai C, Tervaert JWC. Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2010;69:319-324.
18）Javed A, Balabanov R, Arnason BG, et al. Minor salivery gland inflammation in Devic's disease and longitudinally extensive myelitis. Mult Scler 2008;14:809-814.
19）Raina S, Preston GM, Guggino WB, et al. Molecular cloning and characterization of an aquaporin cDNA from salivery, lacrimal, and respiratory tissues. J Biol Chem 1995;270:1908-1912.
20）加藤大貴，市川博雄，林　大吾ら．原発性シェーグレン症候群（SjS）に視神経炎と脳脊髄炎を合併し，抗アクアポリン 4 抗体が陽性であった 25 歳女性例．臨床神経　2009;49:576-581.
21）Seno S, Ogawa T, Shibayama M, et al. Expression and localization of aquaporin 1, 2, 3, 4, and 5 in human nasal mucosa. Am J Rhinol Allergy 2012;26:167-171.
22）吉長恒明，宮崎大吾，福島和広ら．首下がりを主徴とし舌萎縮を呈した全身性強皮症関連ミオパチーの 1 例．臨床神経 2010;50:732-735.
23）Teasdall RD, Frayha RA, Shulman LE. Cranial nerve involvement in systemic sclerosis (scleroderma): a report of 10 cases. Medicine (Baltimore) 1980;59:149-159.
24）Kim HJ, Jeon BS, Lee KW. Hemimasticatory spasm associated with localized scleroderma and facial hemiatrophy. Arch Neurol 2000;57:576-580.
25）Mondelli M, Romano C, Della PPD, et al. Electrophysiological evidence of "nerve entrapment syndromes" and subclinical peripheral neuropathy in progressive systemic sclerosis (scleroderma). J Neurol 1995;242:185-194.
26）Mori K, Iijima M, Koike H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren syndrome-associated neuropathy. Brain 2005;128:2518-2534.
27）Nakamura M, Miyazawa I, Fujihara K, et al. Preferential spinal central gray matter involvement in neuromyelitis optica. An MRI study. J Neurol 2008;255:163-170.

Abstract

A case of neuromyelitis optica spectrum disorder associated with a limited cutaneous systemic sclerosis and Sjögren syndrome

Yasutaka Iwanaga, M.D.[1)], Shintaro Hayashi, M.D., Ph.D.[1)], Nobutoshi Kawamura, M.D., Ph.D.[1)], Yasumasa Ohyagi, M.D., Ph.D.[1)] and Jun-ichi Kira, M.D., Ph.D.[1)]

[1)]Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

A 51-year-old woman was referred to our department for a precise examination of her neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) symptoms. She had recurrent attacks of consciousness disturbance, cerebellar ataxia and diplopia (10 years ago), paraparesis and dysesthesia in four limbs (7 years ago), and consciousness disturbance and paraparesis (4 years ago). Neurological examination disclosed bilateral temporal pallor of the optic disc, atrophy and fasciculation of the right side of the tongue, dysesthesia in four limbs, mild motor weakness of both lower limbs, hyperreflexia in the right leg, pathological reflexes in bilateral lower limbs, and spastic bladder. T_2-weighted cranial MRI showed lesions in the bilateral hypothalami and the dorsal portion of the medulla oblongata on the right side. T_2-weighted spinal MRI revealed longitudinally extensive spinal cord lesions at T2–T8. A visual-evoked potential study disclosed prolonged latency of P100 bilaterally. During the examination, slight skin changes on the lower extremities indicative of scleroderma were observed, with no evidence of organ involvement. Skin biopsy showed increased numbers and swelling of collagen fibers. Thus, the patient was diagnosed with limited cutaneous systemic sclerosis (lcSSc). She also clinically manifested Sjögren syndrome. Her serum was positive for anti-nuclear, anti-centromere, and anti-aquaporin-4 antibodies. Following the administration of corticosteroids (25 mg/alternative day) the patient became stable. A variety of collagen diseases or autoimmune disorders have been reported to be major complications of NMOSD; however, the coexistence of lcSSc and NMOSD is extremely rare. To the best of our knowledge, this is the first description of a case with the coexistence of both conditions. Physicians should be aware of scleroderma in patients with NMOSD, even if patients do not complain of skin symptoms.

(Clin Neurol 2013;53:695-700)

Key words: neuromyelitis optica spectrum disorder, anti-aquaporin-4 antibody, limited cutaneous systemic sclerosis, Sjögren syndrome, tongue atrophy