

## PIRMINIS SJOGRENO SINDROMAS: DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Aušrinė Jackevičiūtė

*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas*

**Raktažodžiai:** pirminis Sjogreno sindromas, diagnostika, gydymas.

### Santrauka

Pirminis Sjogreno sindromas (pSS) – tai lėtinė autoimuninė jungiamojo audinio liga, kuriai būdinga klinikinių simptomų triada: *sicca* simptomai, didelis nuovargis ir muskuloskeletinės sistemos skausmai. Iki pusės atvejų galimas sisteminis pasireiškimas. Tyrimo tikslas – įvertinti naujausioje mokslinėje literatūroje pateikiamus duomenis apie Sjogreno sindromo diagnostiką bei gydymo ypatumus. Literatūros paieška atlikta naudojant PubMed ir Google Scholar duomenų bazes.

Rezultatai ir išvados. pSS diagnozuojamas patvirtinus įtraukimo kriterijus (kai pacientas pažymi bent vieno *sicca* simptomo buvimą 3 mėnesius ir ilgiau), kai nenustatomas nei vienas atmetimo kriterijus (atmetamos visos diferencinės diagnostikos) ir kai objektyvaus tyrimo metu aptinkami pakitimai pagal ACR-EULAR klasifikacijos kriterijus, iš kurių svarbiausi – histologiniai sialadenito požymiai ir SS-A/Ro antikūnų radimas. Dabartinis pirminio Sjogreno sindromo gydymas remiasi EULAR 2020 m. gairėmis, kurios sausumo simptomatikai lengvinti rekomenduoja vietinį gydymą – akių lašus kseroftalmijai ir nefarmakologinę seilių stimuliaciją kserostomijai. Kortikosteroidai, sisteminiai ligą modifikuojantys vaistai ir biologinė terapija siūloma sisteminiams sindromo pasireiškimams gydyti. pSS pacientų priežiūra turėtų būti tarpdalykė, svarbi monitoringo dalis – stebėseną dėl komplikacijų, pavyzdžiui, limfomos, išsivystymo.

### Įvadas

Pirminis Sjogreno sindromas (pSS) – tai sudėtinga ir heterogeniška lėtinė autoimuninė jungiamojo audinio liga, apibūrinama limfocitinės egzokrininių liaukų infiltracijos ir B limfocitų funkcijos sutrikimu [1]. pSS būdinga klinikinių simptomų triada: *sicca* simptomai (kserostomija, kseroftalmija ir kiti sausumo simptomai), didelis nuovargis ir muskuloskeletinės sistemos skausmai [2]. Iki pusės atvejų pasireiškia sisteminis įtraukimas, kuris gali būti ir pirmoji

sindromo išraiška [3]. Sausumo simptomai yra dominuojantys ir stipriai veikiančys pacientų gyvenimo kokybę, o organų pažeidimas siejamas su pertekliniu mirtingumu, daugiausiai dėl limfoproliferacinės ligos [3,4]. Sjogreno sindromo variabilumas lemia iki 10 m. uždelstą teisingos diagnostikos nustatymą [4]. Dažniausiai liga diagnozuojama 30-50 metų moterims, tačiau aprašyta ir jaunatvinio Sjogreno sindromo atvejų [2,4]. Pirminis Sjogreno sindromas diagnozuojamas, kai nėra kitos sisteminės jungiamojo audinio ligos [2].

**Tyrimo tikslas** – apžvelgti ir apibendrinti naujausią mokslinę įrodymais pagrįstą informaciją apie pirminio Sjogreno sindromo diagnostiką ir gydymą.

### Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros apžvalga atlikta PubMed ir Google Scholar duomenų bazėse. Ieškota straipsnių anglų kalba, naudojant raktažodžius ir jų kombinacijas: pirminis Sjogreno sindromas, diagnostika, gydymas (angl. primary Sjögren's syndrome, diagnostics, treatment). Į analizę įtrauktos viso teksto publikacijos.

### Tyrimo rezultatai

**Diagnostika.** Pirminis Sjogreno sindromas gali būti diagnozuojamas, kai subjektyvūs simptomai trunka bent 3 mėnesius, o pacientas teigiamai atsako į ne mažiau kaip vieną įtraukimo klausimą apie *sicca* simptomų buvimą: kasdienis akių sausumas, smėlio pojūtis akyse, dirbtinių ašarų vartojimas daugiau kaip 3 kartus per dieną, burnos sausumas, sunkumas ryjant sausą maistą ir skysčių vartojimo poreikis rijimui palengvinti. Šių kserostomijos ir kseroftalmijos simptomų negalima paaiškinti kitomis priežastimis, pavyzdžiui, metabolinėmis ligomis, vaistų vartojimu ar aplinkos veiksniais. Atliekant diferencinę diagnostiką, reikia atmesti šias ligas ir būkles: galvos ir kaklo srities radioterapija anamnezėje, aktyvi hepatito C infekcija, AIDS, sarkoidozė, amiloidozė, transplantato prieš šeimininką liga, IgG4 sindromas [2].

Esant teigiamai *sicca* simptomatikai ir nepasitvirtinus nei vienam atmetimo kriterijui, taikomi ACR-EULAR (angl. American College of Rheumatology-European Lea-

gue against Rheumatism) klasifikacijos kriterijai, paskelbti 2016 m. Remiantis kriterijais, pirminis Sjogreno sindromas diagnozuojamas, kai surenkami 4 ir daugiau taškų: židininis limfocitinis sialadenitas ir židinių skaičius (angl. focus score, FS)  $\geq 1$  židiniai/mm<sup>2</sup> (3 taškai), SS-A/Ro antikūnų aptikimas (3 taškai), akių dažymas lizamino žaliuoju ar fluoresceinu  $\geq 5$  taškai bent vienoje akyje (1 taškas), pataloginis Širmerio testo rezultatas bent vienoje akyje: ašarų takelis ant filtrinio popieriaus  $\leq 5$  mm po 5 min. (1 taškas), nestimuluotas seilių išsiskyrimo greitis  $\leq 0,1$  ml/min. (1 taškas). SS-A/Ro antikūnų aptikimas ir seilių liaukų histologinis ištyrimas (židinių skaičius  $\geq 1$ ) yra privalomi kriterijai – bent vienas iš jų reikalingas pSS diagnostikai. Nors ir laikomas auksinio standarto metodu, tačiau histologinis seilių liaukos tyrimas rekomenduojamas tik tada, jei SS-A/Ro antikūnų neaptinkama [5]. Kartais ankstyvoje ligos stadijoje nesurenkama  $\geq 4$  taškų, todėl esant klinikiniam įtarimui, prasminga atlikti pakartotinį objektyvų ištyrimą po kelių mėnesių [2,5].

Didžiųjų seilių liaukų ultragarsinis tyrimas nėra įtrauktas į diagnostikos kriterijus, tačiau jo taikymas dažnėja dėl paprastumo vertinant seilių liaukos uždegimą, diferencijuojant padidėjimo priežastis [2,4].

Ligos stebėjimui ir limfomos rizikos vertinimui atliekami krioglobulinų ir komplemento tyrimai, serumo baltymo elektroforezė ir imunofiksacija. Krioglobulinemija, hipokomplementemija ir hipergamaglobulinemija yra nepriklausomi rizikos veiksniai limfomos, dažniausiai ne Hodžkino, išsivystymui [2].

Šiuo metu plėtojami papildomi sindromo diagnostikos ir monitoringo laboratoriniai tyrimai. Ateityje galimas kai kurių biožymenų aptikimas seilėse (profilino, CA-I, IL-4, IL-5 ir mi-RNR) ar ašarose (katepsino S) [2]. pSS aktyvumui ir limfomos rizikai įvertinti pasiūlyti nauji žymenys: CXCL13, FS  $> 3$ , ektopinės limfoidinės struktūros [3].

**Gydymas.** Dabartinio Sjogreno sindromo gydymo pagrindas yra *sicca* simptomų palengvinimas, o esant sisteminei simptomatikai, reikalinga imunosupresinė terapija [1,2]. Atnaujintos EULAR rekomendacijos Sjogreno sindromo gydymui paskelbtos 2020 m. [6].

Kseroftalmijos pirmo pasirinkimo gydymas yra dirbtinės ašaros ir akių tepalai (geliai), jiems nepadedant – gliukokortikosteroidų (GKS) (nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, NVNU) lašai laikinam 2-4 sav. vartojimui. Refrakteriniam (sunkiam) akių sausumui gydyti – ciklosporino A ar autologiniai serumo akių lašai, ar geriamieji muskarininiai agonistai (pilokarpinas, cevimelinas). Esant kserostomijai, éduonies profilaktikai rekomenduojama vartoti vietinius fluoridus ar chlorheksidiną. Esant lengvai seilių liaukų disfunkcijai, seilių gamybos stimuliacijai siūloma becukrė kramtomoji guma, becukriai rūgštiniai saldainiai, ksilitolis. Pilokarpinas

rekomenduojamas esant vidutinei (sunkiai) seilių liaukų disfunkcijai arba nepadedant nefarmakologinei terapijai. Dirbtinės seilės (burnos purškalai, geliai) – esant sunkiai seilių liaukų disfunkcijai. Odos kserozės simptomai malšinami drėkinamaisiais kremais ir (ar) vietiniais GKS, *sicca* rinitas – aliejumi, *sicca* tracheobronchitas – pilokarpinu, bromheksinu, natrio chlorido inhaliacijomis. Varginant dispareunijai, siūloma naudoti estrogeno turinčias žvakutes [6].

Raumenų ir skeleto sistemos skausmus rekomenduojama gydyti paracetamoliu ar nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, žemomis GKS dozėmis ar ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (hidroksichlorokvinu, metotreksatu ir kt.) [6].

Gairėse siūloma sisteminių ligos pasireiškimą gydyti pagal pažeistos organų sistemos aktyvumo laipsnį, remiantis ESSDAI (angl. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index), kuris įvertina sisteminės ligos išraiškas ir ligos aktyvumą dvylikoje domenų – organų sistemų [6,7]. Sialadenitą, odos pažeidimą ar vaskulitą, inkstų pažeidimą, intersticinę plaučių ligą, PNS ar CNS pažeidimą, imuninę trombocitopeniją ar anemiją ir kitas sisteminės išraiškas rekomenduojama gydyti GKS, antro pasirinkimo vaistai – hidroksichlorokvinas ir sisteminis imunosupresinis gydymas (metotreksatas, leflunomidas, azatioprinas, mofetilio mifofenolatas, ciklofosfamidas), trečio pasirinkimo – biologinė terapija (rituksimabas, belimumabas) ar ciklosporinas A. Limfoma gydoma priklausomai nuo tipo, taikant chirurginį gydymą, radioterapiją, chemoterapiją, skiriant rituksimabą ar R-CHOP kombinuotą gydymą [6].

Dauguma pastarojo meto publikacijų, aprašančių potencialius ateities gydymo metodus, paremtos *in vitro* tyrimais ar naudojant gyvūnų modelius. Pastaraisiais metais plačiausiai išnagrinėtas žmogaus virkštelės kamieninių mezenchimiinių ląstelių imunomoduliuojantis efektas – ši terapija pelių modeliuose turėjo teigiamą poveikį gerinant seilių tėkmę ir mažinant liaukų uždegimą [3]. Eksperimentiniai geriamieji vaistai ir vakcinacija anti-interferonu  $\alpha$ , panašu, taip pat pagerina seilių išsiskyrimą ir mažina ligos aktyvumą bei seilių liaukų infiltraciją pelių modeliuose [3,8]. Pastarųjų IIb fazės tyrimų metu iganalimabas, BAFF receptorių inhibitorius ir igitatimodas, NF- $\kappa$ B aktyvumo inhibitorius, slopina ligos aktyvumą [1,3].

## Išvados

1. Sjogreno sindromas diagnozuojamas, kai nustatomi klinikiniai *sicca* simptomai, atmetus diferencines diagnozes ir naudojantis objektyviais klasifikacijos kriterijais.

2. Svarbiausias gydymo tikslas – egzokrinopatijos simptomatikos palengvinimas.

3. Dėl daugelio organų įtraukimo reikalinga tarpdalykė pacientų priežiūra.

4. Svarbus stebėjimas dėl komplikacijų, pavyzdžiui, limfomos, išsivystymo.

#### Literatūra

- Thalayasingam N, Baldwin K, Judd C, Ng W-F. New developments in Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:vi53-61.  
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab466>
- André F, Böckle BC. Sjögren's syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges* 2022;20:980-1002.  
<https://doi.org/10.1111/ddg.14823>
- Manfrè V, Chatzis LG, Cafaro G, Fonzetti S, Calvacchi S, Fulvio G, ir kt. Sjögren's syndrome: one year in review 2022. *Clin Exp Rheumatol* 2022;40:2211-24.  
<https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/43z8gu>
- Sisó-Almirall A, Meijer JM, Brito-Zerón P, Conangla L, Flores-Chavez A, González de Paz L, ir kt. Practical guidelines for the early diagnosis of Sjögren's syndrome in primary healthcare. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39 Suppl 133:197-205.  
<https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/pal3z7>
- Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. ACR-EULAR Classification Criteria for primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:35-45.  
<https://doi.org/10.1002/art.39859>
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, Fisher BA, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):3-18.  
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216114>
- Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, ir kt. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open* 2015;1:e000022.  
<https://doi.org/10.1136/rmdopen-2014-000022>
- Killian M, Colaone F, Haumont P, Nicco C, Cerles O, Chouze-noux S, ir kt. Therapeutic Potential of Anti-Interferon  $\alpha$  Vaccination on SjS-Related Features in the MRL/lpr Autoimmune Mouse Model. *Front Immunol* 2021;12:666134.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.666134>

#### PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME: DIAGNOSTICS AND TREATMENT

A. Jackevičiūtė

Keywords: primary Sjögren's syndrome, diagnostics, treatment.

Summary. Primary Sjögren's syndrome (pSS) is a chronic autoimmune disease characterized by a triade of clinical symptoms: sicca, fatigue and musculoskeletal pain. Up to half of cases are accompanied by systemic manifestations. This study aims to review the recent literature on diagnostics and treatment of primary Sjögren's syndrome. A PubMed and Goole Scholar search was conducted for relevant publications. The diagnosis of pSS is made when the inclusion criteria (the presence of at least one sicca symptom lasts for 3 months and longer) are met, when none of the exclusion criteria (differential diagnoses) are present, and, lastly, when there are pathological findings present according to ACR-EULAR Classification Criteria (sialadenitis histopathology, SS-A/Ro auto-antibodies being the most important findings). Current treatment of primary Sjögren's syndrome is based on EULAR 2020 recommendations and suggests local therapy for symptoms of dryness – eye drops for xerophthalmia and nonpharmacological saliva production stimulation for xerostomia, whereas systemic medications, including corticosteroids, disease-modifying agents and biological drugs, are used for systemic manifestations of pSS. Management of pSS patients requires an integrated multidisciplinary approach and monitoring for complications, such as lymphoma, is mandatory.

Correspondence to: [ausrine.jackeviciute@mf.stud.vu.lt](mailto:ausrine.jackeviciute@mf.stud.vu.lt)

Gauta 2023-04-17