

13. Olesińska M, Felis-Giemza A. Wytyczne/zalecenia. Mieszana choroba tkanki łącznej. *Reumatologia* 2016; 54 supl. 1: 80–86.
14. Olesińska M, Ostanek L, Majdan M i wsp. Płodność, planowanie ciąży i farmakoterapia w okresie ciąży, porodu i karmienia piersią u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów oraz inne zapalne choroby stawów. *Reumatologia* 2014; 52: 7–21.
15. Sanchez O, Sitbon O, Jais X, et al. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006; 130: 182–189.
16. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease – an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; 52: 148–159.
17. Sharp GC. Diagnostic criteria for classification of MCTD. [In:] *Mixed connective tissue diseases and antinuclear antibodies*, eds. Kasukawa R, Sharp GC. Elsevier, Amsterdam 1987: 23–32.

Zespół Sjögrena

Irena Zimmermann-Górska

WSTĘP

Zespół Sjögrena (ZS; Sjögren's syndrome) to choroba o „podłożu” autoimmunologicznym, w przebiegu której proces zapalny w obrębie gruczołów wydzielania zewnętrznego – zwłaszcza łzowych i ślinowych – powoduje ich uszkodzenie i upośledzenie funkcji. U ok. 70–80% chorych może jednocześnie dojść do zmian zapalnych w wielu układach i narządach. Wyróżnia się pierwotny ZS (pZS) i jego postać wtórną (wZS) towarzyszącą innym chorobom autoimmunologicznym.

Historia ZS obejmuje spostrzeżenia Mikulicza-Radeckiego, który w 1888 r. opisał przypadek chorego z obustronnym obrzękiem gruczołów łzowych i ślinianek przyusznych i wykazał w nich obecność nacieków złożonych z „okrągłych komórek”. W 1953 r. Morgan i Castleman zwrócili uwagę na to, że objawy przedstawione przez Mikulicza-Radeckiego towarzyszyły suchemu zapaleniu spojówek opisanemu przez Sjögrena i od tego czasu termin „zespół Sjögrena” został rozpowszechniony. W ostatnich latach badacze japońscy stosują określenie „choroba Mikulicza” odnoszące się do przewlekłego obrzęku gruczołów łzowych i ślinowych, w których zmiany histopatologiczne różnią się nieco od zmian stwierdzanych w przebiegu ZS. Choroba ta początkowo była uważana za „podtyp” ZS, niedawno zaś została zaliczona do chorób IgG4-zależnych (p. podrozdz. „Choroba IgG4-zależna”).

Zespół Sjögrena często sprawia trudności diagnostyczne. Chorobie nie zawsze towarzyszą objawy suchości, a czasem choroby nie zdają sobie z nich sprawy.

Objawy ze strony wielu narządów powodują, że diagnostyką tego zespołu zajmują się specjaliści różnych dziedzin i nie zawsze udaje się poszczególne objawy skojarzyć z pZS. Wczesne rozpoznanie ma jednak bardzo duże znaczenie z uwagi na zagrożenie rozwojem chłoniaków.

EPIDEMIOLOGIA

Częstość występowania pZS jest trudna do oceny – jak wspomniano, przyczyną tego jest bogata symptomatologia choroby. Obecnie ocenia się, że zachorowalność na ZS wynosi od 3 do 11 przypadków/100 000 na rok (średnio 6,92), a chorobowość od 0,01 do 0,72%. Kobiety chorują znacznie częściej niż mężczyźni, wiek zachorowania przypada przeważnie na 5. i 6. dekadę życia. Zaobserwowano znaczne różnice w danych epidemiologicznych w zależności od położenia geograficznego i grupy etnicznej chorych.

ETIOPATOGENEZA

Przyczyna zespołu Sjögrena nie jest znana. Bierze się pod uwagę możliwość predyspozycji genetycznej, za czym przemawia zwiększona częstość występowania zespołu w rodzinach, w których stwierdzono agregację chorób autoimmunologicznych. Zauważono zbieżność objawów pZS z obecnością niektórych antygenów zgodności tkankowej (HLA-B8, -Dw3, -DR, -w52, -DQ). Odkryto zjawisko polimorfizmu wielu genów sprzyjających rozwojowi zespołu oraz powstawaniu chłoniaków w jego przebiegu.

Czynniki środowiskowe, które mogą mieć wpływ na wystąpienie ZS, to zakażenia wirusowe (EBV, CMV, HCV, HIV) i bakteryjne, a także oddziaływanie promieni UV.

Udział w patogenezie choroby mogą mieć również zaburzenia hormonalne, głównie niedobór estrogenów.

W gruczołach wydzielania zewnętrznego i w niektórych narządach w przebiegu ZS dochodzi do powstawania nacieków złożonych z limfocytów T, limfocytów B i komórek plazmatycznych. W obrębie nacieków powstają ośrodki rozmnażania. Rozwijający się proces zapalny i apoptoza komórek nabłonka przewodów wyprowadzających zaburzają czynność wydzielniczą gruczołów. Z uszkodzonych komórek uwalniane są antygeny i kompleksy RNA. Dochodzi do wytwarzania interferonu 1, powodującego aktywację limfocytów T – szczególnie CD4+, które stają się głównym składnikiem nacieków. Jednocześnie dochodzi do aktywacji limfocytów B przez cytokiny – BAFF i APRIL. Proces zapalny nasila się również pod wpływem wielu innych cytokin (IL-17, IL-34, IL-21, IL-6). Wzmocniona aktywność limfocytów B i ich proliferacja – czasem monoklonalna – może prowadzić do rozwoju chłoniaków.

Powoduje także wytwarzanie autooprzeciwciał, do których należą markery pZS – przeciwciała przeciwko rybonukleinom SS-A/Ro i SS-B/La. Jednocześnie często następuje zwiększona synteza poliklonalnych gammaglobulin, powstawanie krioglobulin oraz wytwarzanie wielu innych autooprzeciwciał, takich jak RF, ANA, ANCA, APLA, przeciwciał przeciwko α -fodrynie i receptorowi muskarynowemu M₃.

Wtórny zespół Sjögrena kojarzy się najczęściej z reumatoidalnym zapaleniem stawów, rzadziej z innymi chorobami autoimmunologicznymi.

OBJAWY KLINICZNE

Objawy „ogólne”

Początek choroby może przebiegać ze stanami podgorączkowymi, gorączką, utratą masy ciała, bólem stawów i mięśni, uczuciem zmęczenia. Stopniowo dochodzi do objawów dotyczących poszczególnych układów i narządów.

Objawy „suchości”

Narząd wzroku. Niedostateczne wydzielanie łez, suchość oczu (*xerophthalmia*, keratoconjunctivitis sicca) – najczęstszy objaw pZS, nie zawsze zostaje zauważony przez osobę chorą, często jest określany jako uczucie obecności „piasku” lub „żwiru” pod powiekami. Pojawia się nadwrażliwość na światło, podwyższoną temperaturę otoczenia, dym z papierosów, zanieczyszczenie powietrza lub łatwe męczenie się wzroku. Dolegliwości te często są przypisywane reakcjom alergicznym. Jeżeli nie zastosuje się wcześniej odpowiedniego leczenia, objawy powyższe nasilają się, może także dojść do powikłań związanych m.in. z zakażeniem bakteryjnym. W badaniu przedmiotowym stwierdza się najczęściej przekrwienie spojówek, konieczne jest badanie okulistyczne dotyczące ilości wydzielanych łez i stanu rogówki.

Jama ustna. W jamie ustnej dochodzi do niedostatecznego wydzielania śliny, określanego przez chorych jako suchość (*xerostomia*), która wymaga częstego popijania wody, szczególnie w czasie żucia i przełykania pokarmów, oraz do zaburzeń smaku. Ślina jest nadmiernie gęsta, traci właściwości przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze, co prowadzi do zakażeń błony śluzowej jamy ustnej, a także bardzo często do próchnicy zębów i ich wczesnej utraty.

Suchość obejmuje również błonę śluzową gardła i krtani (chrypka!), tchawicy i oskrzeli (często suchy, przewlekły kaszel), przyczyniając się do zmian zapalnych w ich obrębie. Brak wydzieliny śluzowej powoduje zmiany w błonie śluzowej nosa (krwawienia, perforacja przegrody nosowej), zatok, może być przyczyną nawracającego zapalenia ucha środkowego.



Ryc. 4.3. Powiększenie gruczołów ślinowych przyuszných.

W badaniu przedmiotowym widoczne są bruzdowate zmiany na powierzchni języka, podsychająca błona śluzowa jamy ustnej, zmiany grzybicze. Równocześnie często dochodzi do powiększenia ślinianek – przeważnie przyuszných (ryc. 4.3), rzadziej podżuchwowych. Ich obrzęk może być obustronny lub jednostronny, jego nasilenie bywa zmienne, może łączyć się z bolesnością gruczołów przy ucisku. Zmianom w śliniankach czasem towarzyszy kamica, dołączają się także zakażenia.

Suchość skóry. Suchość jest przyczyną świądu, często łączy się z nadmiernym złuszczeniem się naskórka, zmniejszoną ilością wydzielanego potu. Jednym z objawów może być rumień wielopostaciowy, mogą też powstawać zmiany zapalne w drobnych naczyniach i owrzodzenia. Plamica „wypukła” („uniesiona”) jest uważana za jeden z predyktorów wystąpienia chłoniaków.

Objawy ze strony innych układów i narządów

Układ ruchu. Bardzo częste objawy w przebiegu pZS (u 54–84% chorych) to ból i bolesność stawów związane ze stanem zapalnym. Rzadziej występuje ból mięśni, który także w niektórych przypadkach jest związany ze zmianami zapalnymi w ich obrębie.

Układ oddechowy. Mniej więcej u połowy chorych z pZS pojawia się suchy kaszel związany częściowo – jak już wspomniano wyżej – z suchością błony śluzowej tchawicy, a także z przewlekłym zapaleniem oskrzeli. W niektórych przypadkach dochodzi ponadto do duszności i bólu w klatce piersiowej, spowodowanych zmianami w tkance śródmiąższowej płuc i w opłucnej. Zwrócono uwagę na występowanie „subklinicznego zapalenia płuc”, które można wykazać metodą tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR; high resolution computed tomography – HRCT).

Węzły chłonne. U ok. 20% chorych z pZS dochodzi do powiększenia węzłów chłonnych obwodowych, najczęściej pachowych i pachwinowych. Ich nagłe, znaczne powiększenie (pachowych do średnicy $\geq 1-2$ cm, pachwinowych $\geq 2-3$ cm) może świadczyć o procesie nowotworowym (chłoniaki). W niektórych przypadkach pZS stwierdza się także powiększenie śledziony.

Nerki i drogi moczowe. W przebiegu ZS może dochodzić do kwasicy cewkowej, w niektórych przypadkach pojawia się białkomocz. U chorych z krioglobulinemią może nastąpić uszkodzenie kłębuszków nerkowych. Częstym powikłaniem ZS jest kamica nerkowa.

Przewód pokarmowy. Suchość jamy ustnej i utrudnione połykanie łączą się z zaburzeniami wstępnego trawienia pokarmów. Chorzy skarżą się na nudności, pobolewanie w nadbrzuszu, uczucie pełności („wczesne nasycenie się”). Często dochodzi do refluksu przełykowo-żołądkowego bądź zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka (80% przypadków pZS).

Wątroba. U prawie 25% chorych z pZS występuje „łagodne”, autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Zespołowi może towarzyszyć także pierwotne zapalenie dróg żółciowych (dawna nazwa – pierwotna marskość wątroby).

U chorych z zakażeniem wirusem C zapalenia wątroby (HCV) w ponad połowie przypadków dochodzi do objawów klinicznych i zmian histopatologicznych sugerujących rozpoznanie pZS (p. różnicowanie!).

Trzustka. W przebiegu pZS u ponad połowy chorych obserwuje się zaburzenia funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki. Są one przyczyną bólu brzucha i pojawienia się stolców tłuszczowych. U części chorych dochodzi do autoimmunologicznego zapalenia trzustki.

Tarczycza. Częste zaburzenia czynności tarczycy w przebiegu pZS (u 35–45% chorych) to głównie autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, które najczęściej prowadzi do jej niedoczynności (choroba Hashimoto). Rzadziej obserwuje się nadczynność tarczycy.

Naczynia krwionośne. Zespołowi Sjögrena często towarzyszy zespół Raynauda, który może go także poprzedzać. Zapalenie naczyń w przebiegu pZS może powodować objawy obserwowane w przebiegu guzkowego zapalenia tętnic.

Problemy ginekologiczne i położnicze u kobiet z zespołem Sjögrena. Zmniejszenie się ilości wydzieliny ze ściany pochwy oraz śluzu wytwarzanego w obrębie błony śluzowej szyjki macicy jest powodem suchości pochwy, świądu, bolesności, powstawania zmian zapalnych i zakażeń. Może także wystąpić endometrioza lub zaburzenia cyklu miesiączkowego.

U płodów kobiet, u których stwierdza się przeciwciała anti-SS-A/Ro, zachodzi ryzyko wystąpienia bloku serca – konieczne jest wówczas odpowiednie monitorowanie.

Układ nerwowy. Częste objawy to uczucie zmęczenia i zaburzenia snu. U ok. 20% chorych z pZS dochodzi do neuropatii obwodowej. Częste są także objawy związane z uszkodzeniem nerwów czaszkowych i autonomicznego układu nerwowego. Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym mogą być przyczyną porażenia połowiczego, afazji, dyzartrii, zaburzeń psychomotorycznych i innych. Może również dojść do poprzecznego zapalenia rdzenia lub przewlekłego postępującego zapalenia rdzenia. W niektórych przypadkach objawy są trudne do różnicowania ze stwardnieniem rozsianym.

Układ sercowo-naczyniowy. W przebiegu ZS rzadko dochodzi do objawów ze strony serca. Mogą to być: zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, zmiany w naczyniach wieńcowych, zaburzenia przewodnictwa.

Zaburzenia hematologiczne. W wielu przypadkach występuje niedokrwistość, leukopenia i trombocytopenia. W przebiegu pZS szczególne zagrożenie dla chorych stanowi rozwój chłoniaków niezłośliwych, których częstość jest ok. 16 razy większa niż w ogólnej populacji. Ryzyko wystąpienia chłoniaków zwiększa się wraz z czasem trwania choroby.

Najczęściej dochodzi do rozwoju chłoniaków strefy brzeżnej, a wśród nich chłoniaków z limfocytów B typu MALT (musoca-associated lymphoid tissue), rzadziej typu DLBCL (diffuse large B-cell lymphoma). Predyktory wystąpienia chłoniaków to wspomniana już płamica „uniesiona”, utrzymująca się długo, powiększenie ślinianek, powiększenie węzłów chłonnych i śledziony, pojawienie się zmian naciekowych w płucach, objawy neuropatii, zapalenie naczyń, wiele odchyień od normy w wynikach badań laboratoryjnych: wystąpienie krioglobulinemii, obniżenie stężenia składowych C3 i C4 dopełniacza, obniżenie poprzednio podwyższonego stężenia RF, ANA, przeciwciał anti-SS-A i anti-SS-B, obecność białka monoklonalnego, pojawienie się leukopenii i niedokrwistości.

BADANIA DIAGNOSTYCZNE

Badania okulistyczne

Wydzielanie łez określa się na podstawie próby Schirmera polegającej na ocenie nawilżenia paska bibuły umieszczonego pod dolną powieką (prawidłowy wynik to ≥ 5 mm po 5 min).

Stopień uszkodzenia rogówki sprawdza się po jej wybarwieniu (różem bengalskim lub zielenią lizaminową) przy użyciu lampy szczelinowej (skala Bijstervelda od 1 do 4 stopnia).

Badanie czynności gruczołów ślinowych

Ilość wydzielanej śliny można ocenić metodą Saxona lub Navazeshi i Kumara (prawidłowa ilość to $> 0,1$ ml/min).

Badanie histopatologiczne i immunohistochemiczne

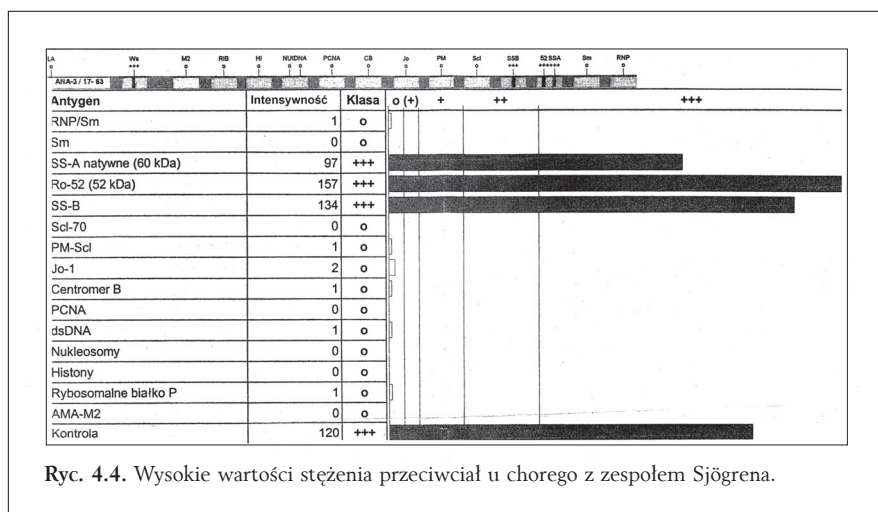
Jedną z najważniejszych metod w diagnostyce ZS jest biopsja mniejszych gruczołów ślinowych (pobranych z wewnętrznej powierzchni dolnej wargi). W tkance gruczołowej poszukuje się nacieków limfocytarnych i określa się liczbę „ognisk” zawierających ponad 50 limfocytów w 4 mm² materiału. Dokonuje się charakterystyki komórek znajdujących się w naciekach, sprawdza się ewentualną obecność komórek plazmatycznych IgG4+ (p. podrozdz. „Choroba IgG4-zależna”).

Ostatnio zaproponowano standaryzację wyniku tej biopsji, co jednak spotkało się z krytyką, ponieważ interpretacja obrazu w badaniach histopatologicznych często sprawia trudności.

Biopsję tkanki płucnej wykonuje się u chorych ze zmianami w obrębie płuc, poszukując nacieków z limfocytów. Jeśli w surowicy wykrywa się przeciwciała przeciwmitochondrialne (AMA), biopsja wątroby pozwala na rozpoznanie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych towarzyszącego ZS.

Badania laboratoryjne

Badanie morfologiczne krwi wykazuje niedokrwistość u ok. 20% chorych, leukopenię u 16–33%, trombocytopenię – u około 13%. W większości przypadków dochodzi do znacznego przyspieszenia OB. Często jest hipergammaglobulinemia poliklonalna (80%), a także krioglobulinemia (30%) i obniżenie aktywności składowych dopełniacza C3 i C4 (24%). Jako predyktor wystąpienia chłoniaków może pojawić się hipergammaglobulinemia monoklonalna.



Często pojawiającymi się autoprzeciwciałami są: czynnik reumatoidalny klasy IgM (38–60%), przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) (74–90%), przeciwciała przeciwko antygenom SS-A/Ro (26–55%) i SS-B/La (26–40%) (ryc. 4.4).

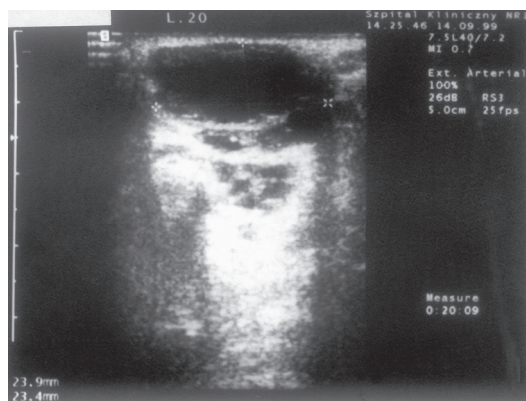
U chorych z pZS mogą pojawić się przeciwciała AMA, autoprzeciwciała związane z antygenami tarczycy (przeciwno tyreoglobulinie i tyreoperoksydazie).

Badania laboratoryjne powinny również obejmować analizę moczu, ocenę aktywności aminotransferaz, kreatyniny, w niektórych przypadkach kinazy fosfokreatynowej i amylazy.

W diagnostyce różnicowej ZS istotne są badania w kierunku zakażenia wirusowego – szczególnie HCV.

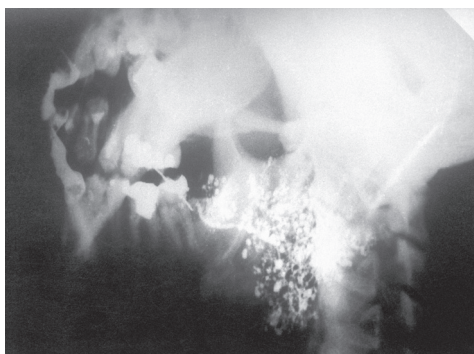
Badania obrazowe

Badanie ultrasonograficzne (USG) umożliwia ocenę wielkości ślinianek, zmian toczących się w przewodach ślinowych, może uwidoczniać powstające w ich obrębie torbiele (ryc. 4.5). Zmiany w gruczołach ślinowych można wykazać



Ryc. 4.5. Torbiel w obrębie ślinianki przyusznej (badanie USG).

Ryc. 4.6. Sialografia ślinianki przyusznej w przebiegu zespołu Sjögrena – obraz „kwiatu wiśni”.



także badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Obecnie tylko wyjątkowo wykonuje się sialografię, polegającą na wprowadzeniu środków kontrastowych do przewodów ślinowych. Wykazanie nieregularnych rozszerzeń i zwężeń przewodów świadczy o zmianach zapalnych w śliniance (obraz „kwiatu wiśni”) (ryc. 4.6) – działanie środka kontrastowego może jednak powodować uszkodzenie gruczołu.

ROZPOZNANIE

Kryteria klasyfikacyjne i diagnostyczne ZS opracowywano wielokrotnie, uwzględniając kolejne spostrzeżenia dotyczące patofizjologii zespołu, objawów klinicznych i zjawisk immunologicznych. Najnowsze kryteria klasyfikacyjne, przygotowane wspólnie przez ACR i EULAR, wykorzystuje się od 2016 r. (tab. 4.13). Precyzyjnie określono, jakie warunki są niezbędne, aby zaliczyć chorego do badanej grupy i jakie sytuacje wykluczają zastosowanie kryteriów.

Kryteria te można zastosować wówczas, gdy chory odpowie pozytywnie na przynajmniej jedno z następujących pytań:

1. Czy odczuwał codziennie suchość oczu dłużej niż przez 3 miesiące?
2. Czy miał powtarzające się uczucie piasku lub żwiru pod powiekami?
3. Czy stosuje sztuczne łzy częściej niż 3 razy dziennie?
4. Czy odczuwał codziennie suchość jamy ustnej dłużej niż przez 3 miesiące?
5. Czy często popija suche pokarmy, aby umożliwić ich połknięcie?

Odpowiedzi na te pytania połączono z wynikami badań o charakterze obiektywnym.

Podstawowe badania to: biopsja mniejszych gruczołów ślinowych (liczba ognisk z naciekami limfocytarnymi w ich obrębie $\geq 4/\text{mm}^2$ to 3 punkty w klasyfikacji), wykrycie przeciwciał przeciwko SS-A/Ro w surowicy (3 punkty), stopień wybarwienia spojówek i rogówki jedną z metod pozwalających na stwierdzenie ich uszkodzenia przynajmniej w jednym oku (1 punkt), wynik testu Schirmera $< 5 \text{ mm/min}$ przynajmniej w jednym oku (1 punkt), niestymulowane wydzielanie śliny metodą Navazesha i Kumara $\leq 0,1 \text{ ml/min}$ (1 punkt). Suma punktów ≥ 4 przemawia za rozpoznaniem ZS.

Utrudnieniem w wykonywaniu testów związanych z wydzielaniem łez i śliny jest przyjmowanie przez chorych leków antycholinergiczych.

Z grupy osób z podejrzeniem ZS, u których zamierza się wykorzystać powyższe kryteria, należy wykluczyć chorych po przebytych naświetlaniu okolicy głowy i szyi promieniami jonizującymi oraz z następującymi rozpoznaniem: zapalenie wątroby związane z HCV (potwierdzone reakcją polimerazy łańcuchowej), AIDS, sarkoidoza, amyloidoza, reakcja przeszczep przeciwko gospodarzowi i choroba IgG4-zależna.

Tabela 4.13

Kryteria klasyfikacyjne pierwotnego zespołu Sjögrena (wg ACR/EULAR, 2016) [22]

Kryterium	Punktacja
Ogniska zapalne z naciekiem limfocytarnym w gruczole ślinowym mniejszym i liczba ognisk $\geq 4 \text{ mm}^2$ – ocena wg Danielsa i wsp. [6]	3
Obecność przeciwciał anti-SSA/Ro	3
Stopień wybarwienia spojówek i rogówki metodą Witchera i wsp. ≥ 5 [26] lub metodą van Bijstervelda ≥ 4 [25] przynajmniej w jednym oku*	1
Test Schirmera $< 5 \text{ mm/min}$ przynajmniej w jednym oku*	1
Niestymulowane wydzielanie śliny oceniane metodą Navazeha i Kumara $\leq 0,1 \text{ ml/min}$ [14]	1
* Chorzy przyjmujący leki antycholinergiczne mogą być badani po przerwie w ich stosowaniu	
Stany wykluczające:	
<ul style="list-style-type: none"> ■ wcześniejsze napromieniowanie głowy i szyi ■ aktywne zakażenie HCV (potwierdzone reakcją polimerazy łańcuchowej) ■ AIDS ■ sarkoidoza ■ amyloidoza ■ reakcja przeszczep przeciwko gospodarzowi ■ choroba IgG4-zależna 	
Suma punktów ≥ 4 przemawia za rozpoznaniem zespołu Sjögrena	
Czułość kryteriów – 96%, swoistość – 95%	

Opracowanie skali aktywności ZS było konieczne, aby sprawdzać skuteczność nowych leków wprowadzonych do terapii. Z dotychczasowych propozycji najczęściej jest wybierana skala ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index). Skala ta obejmuje 12 domen związanych z objawami klinicznymi choroby i wynikami wybranych badań laboratoryjnych. Każda z domen wymaga szczegółowej oceny pozwalającej na określenie stopnia aktywności od 0 do 3. Domeny dotyczą: objawów „ogólnych”, limfadenopatii, powiększenia gruczołów ślinowych, objawów ze strony stawów, skóry, płuc, nerek, mięśni, obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego, zaburzeń hematologicznych i związanych z białkami osocza.

Drugą często stosowaną skalą jest ESSPRI (EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index), która pozwala na ocenę nasilenia najczęstszych dolegliwości zgłaszanych przez chorych – objawów suchości (oczu, jamy ustnej, skóry, nosa, tchawicy, pochwy), uczucia zmęczenia fizycznego i umysłowego, dolegliwości bólowych. Pacjenci określają nasilenie dolegliwości w skali od 1 do 10 punktów.

WTÓRNY ZESPÓŁ SJÖGRENA

Zespół kojarzy się najczęściej z reumatoidalnym zapaleniem stawów (ok. 20%) i toczniem rumieniowatym układowym (od 8 do 31%), rzadziej z twardziną

układową (14–20%). Jego objawy mogą ponadto towarzyszyć innym chorobom autoimmunologicznym, takim jak zapalenie tarczycy, pierwotne zapalenie dróg żółciowych i stwardnienie rozsiane.

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Objawy suchości mogą być wywołane przez wiele czynników – zakażenia wirusowe (HIV, HCV, CMV, EBV) i bakteryjne, zmiany w obrębie nerwu trójdzielnego, niedobór witaminy A, działanie leków przeciwcholinergicznym, reakcja przeszczep przeciwko gospodarzowi, stan po napromienianiu głowy i szyi.

W różnicowaniu należy uwzględnić sarkoidozę, skrobiawicę, hiperlipoproteinemię. Zmiany w obrębie płuc wymagają różnicowania z procesem nowotworowym. Odrębne różnicowanie dotyczy objawów związanych z rozwojem chłoniaków.

Diagnostyka różnicowa ZS wymaga także wzięcia pod uwagę choroby Mikulicza – odróżnienie tych dwóch stanów budzi wciąż kontrowersje i wymaga dalszych badań klinicznych związanych z oceną histologiczną i histochemiczną tkanek pobranych drogą biopsji (p. także podrozdz. „Choroba IgG4-zależna”).

Objawy ZS, krioglobulinemia, występowanie chłoniaków i nacieków złożonych z limfocytów w śliniankach mogą także wystąpić – jak wspomniano – u osób zakażonych HCV. Stwierdzenie tego zakażenia wyklucza możliwość rozpoznania pZS na podstawie omówionych wyżej kryteriów.

LECZENIE

Wśród chorób reumatycznych o „podłożu autoimmunologicznym” zespół Sjögrena jest jedną z najtrudniejszych do leczenia z uwagi na częste równoczesne uszkodzenie wielu układów i narządów.

Postępowanie związane z **upośledzeniem czynności gruczołów łzowych**, to głównie stosowanie „sztucznych łez”, których rodzaj i częstość aplikacji powinien określić okulista. Odpływ wytworzonych łez z oka można blokować zatyczkami przewodów łzowych. Wydzielanie łez zwiększa pilokarpina. Proces zapalny w obrębie gałki ocznej jest wskazaniem do miejscowego stosowania cyklosporyny A w kroplach lub glikokortykosteroidów (GKS).

Objawy suchości błony śluzowej jamy ustnej wymagają pobudzenia wydzielania śliny poprzez żucie niesłodzonej gumy, ewentualnie stosowanie pilokarpiny. Niewielką poprawę obserwuje się u chorych leczonych hydroksychlorochiną (HCQ) lub rytuksymabem (RTX). Preparaty „sztucznej śliny” mają działanie krótkotrwałe. Ważne jest zapobieganie zakażeniom bakteryjnym i grzybiczym oraz ich leczenie.

Suchość skóry wymaga ostrożnego stosowania środków do kąpieli, zaleca się także, aby skórę pozostawiać lekko wilgotną i zabezpieczać ją kosmetykami nawilżającymi. Przy znacznym nasileniu zmian skórnych można podawać piliokarpinę. Kobiety z objawami plamicy powinny unikać ucisku skóry kończyn dolnych przez elastyczną odzież. Świąd towarzyszący suchości skóry, zmiany martwicze, owrzodzenia wymagają leczenia wg przyjętych zasad.

Objawy suchości błony śluzowej górnych dróg oddechowych zwalczą się przez odpowiednie nawilżanie.

Wśród objawów układowych i narządowych występujących w przebiegu RZS na pierwszym miejscu należy wymienić **ból związany z procesem zapalnym w układzie stawowo-mięśniowym**. Lekiem pierwszego wyboru jest hydroksychlorochina (HCQ) w dawce 200 mg/dobę. Mechanizm działania HCQ jest złożony – ma ona hamujący wpływ na wytwarzanie cytokin, hamuje czynność niektórych komórek uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej, przede wszystkim „hiperreaktywność” limfocytów B. Lek działa także przeciwzkrzepowo. Ostatnie badania (z 2017 r.) dowodzą, że „wspólnym mianownikiem” wielokierunkowego działania HCQ może być jej wpływ na endosomalną oksydazę NADPH.

Jeżeli HCQ nie wykazuje wystarczającej skuteczności w procesie zapalnym dotyczącym układu ruchu w przebiegu pZS, w monoterapii, można ją zastąpić metotreksatem (MTX) lub podać równocześnie oba leki. W razie niewystarczającego działania tej kombinacji leków należy dołączyć GKS (prednizon w dawce ≤ 15 mg/dobę) przez okres nieprzekraczający 1 miesiąca. Rzadziej – także w przypadkach wielu objawów „pozagruzołowych” – stosuje się leflunomid, sulfasalazynę lub azatioprynę, a jeżeli żaden z tych leków nie jest skuteczny – cyklosporynę.

Korzystne działanie w przypadkach zapalenia spojówek i rogówki opornych na „konwencjonalne” leczenie ma **rytuksymab (RTX)**. Jest on stosowany w kserostomii, gdy dochodzi do resztkowego wydzielania śliny i znacznego uszkodzenia błony śluzowej jamy ustnej, a zawiodło „typowe” leczenie. Skuteczność RTX wykazano u chorych z pZS z objawami układowymi, takimi jak zapalenie naczyń (także w przypadkach z towarzyszącą krioglobulinemią), ze znacznym obrzękiem ślinianek, zapaleniem stawów, zmianami zapalnymi w płucach i obwodową polineuropatią (szczególnie mononeuritis multiplex). Należy jednak pamiętać o objawach niepożądanych związanych z leczeniem RTX (p. rozdz. 12).

U chorych z pZS nie zaleca się stosowania inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (TNFi) z uwagi na możliwość wystąpienia chłoniaków i innych powikłań (p. rozdz. 12). Leki te są natomiast podawane w przypadkach wtórnego ZS, nakładającego się na RZS.

Objawy przewlekłego zmęczenia w przebiegu ZS zwalczą się, zalecając odpowiednio ćwiczenia, głównie aerobowe (p. rozdz. 15). Obserwuje się także zmniejszenie uczucia zmęczenia u chorych leczonych HCQ.

Obecnie rozważa się leczenie pZS kolejnymi lekami, które pozwolą na zmniejszenie „hiperreaktywności” limfocytów B.

ROKOWANIE

Do objawów klinicznych wskazujących na złe rokowanie – związane przede wszystkim z zagrożeniem wystąpieniem chłoniaków – należy znaczny, długotrwały obrzęk ślinianek, zapalenie naczyń, płamica „uniesiona”, zmiany zapalne w obrębie stawów, płuc, nerek i nerwów obwodowych. Rokowanie obciążają również cytopenie, zmniejszenie stężenia składowych C3 i C4 dopełniacza, krioglobulinemia i gammapatia monoklonalna. Ze złym rokowaniem wiąże się współistnienie zakażeń, a także wystąpienie powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, szczególnie u kobiet.

W ocenie rokowania przydatna jest skala ESSDAI. Wysoka wartość jej wskaźników na początku choroby („wyjściowa”) rokuje krótsze przeżycie. Główne przyczyny śmierci u chorych z pZS to rozwój chłoniaków, śródmiąższowe zapalenie płuc, niewydolność nerek i ciężkie zapalenie naczyń związane z krioglobulinemią. U takich „zagrożonych” chorych zaleca się częste badania kontrolne (co 3–6 miesięcy) obejmujące ocenę wielkości obwodowych węzłów chłonnych, ślinianek, śledziony i wątroby, odpowiednie badania laboratoryjne oraz sprawdzenie aktywności choroby na podstawie skali ESSDAI.

Rokowanie w przypadkach wtórnego ZS jest w znacznym stopniu zależne od przebiegu choroby podstawowej.

Piśmiennictwo

Epidemiologia

1. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Zeher M, et al. Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjögren’s syndrome at diagnosis in 8310 patients: a cross-sectional study from the Big Data Sjögren Project Consortium. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1042–1050.
2. Kao CF, Grainge MJ, Valdes AM, et al. Familial risk of Sjögren’s syndrome and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families: a nationwide population study. *Arthritis Rheum* (Hoboken, NJ) 2015; 67: 1904–1912.
3. Qin B, Wang J, Yang Z, et al. Epidemiology of primary Sjögren’s syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1983–1989.