


Medical Sciences 2021 Vol. 9 (2), p. 40-50

<p>e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i></p>	<p>Medical Sciences</p> <p>Official website: www.medicisciences.com</p>	
---	--	---

Primary Sjogren's syndrome: clinical symptoms and diagnostic

Ligita Pilkytė¹, Ugnė Masilionytė¹, Giedrė Maželytė²

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Kaunas, Lithuania*

²*Vilnius University Hospital, Santaros Clinics, Centre of Hepatology, Gastroenterology and Dietetics, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Primary Sjogren's syndrome is an autoimmune disease characterized by dry eyes, dry mouth and other disorders that can damage the lungs, kidneys, and nervous system. This disease is more common in women and usually is diagnosed in their 40's. Due to the different course of the disease and the versatility of symptoms, it is difficult to diagnose in time. Various criteria are used to diagnose Sjogren's syndrome. One of them was developed in 2016 by the American College of Rheumatology and the European League against Rheumatism. It includes Anti Ro / SSA antibody testing, eye examination and staining sample, Schirmer test, sialometry, and salivary gland biopsy. Radiological examinations may also be performed: salivary gland ultrasound or scintigraphy. The search was conducted using "PubMed" and "ScienceDirect" databases. English keywords that matched the topic of the article were used for the search. Sources not older than ten years were selected for the analysis.

Keywords: Primary Sjogren's syndrome, rheumatology, dry eyes, xerostomia, EULAR, autoimmune diseases.

Pirminis Sjogreno sindromas: klinika ir diagnostika
Ligita Pilkytė¹, Ugnė Masilionytė¹, Giedrė Maželytė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Vilniaus universiteto ligoninė, Santaros klinikos, Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centras, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Pirminis Sjogreno sindromas tai autoimuninė liga pasireiškianti sausomis akimis, burnos džiūvimu ir kitais sutrikimais galinčiais pažeisti plaučius, inkstus, nervų sistemą. Liga būdingesne moterims ir diagnozuojama apie 40-uosius metus. Dėl skirtingos ligos eigos ir simptomų pasireiškimo įvairiapusiškumo, ją sunku diagnozuoti laiku. Sjogreno sindromo diagnostikai yra taikomi įvairūs kriterijai. Vieni iš jų 2016 m. Amerikos reumatologijos koledžo ir Europos lygos prieš reumatą sukurti kriterijai apimantys Anti Ro/SSA antikūnų tyrimą, akių apžiūrą ir dažymo mėginį bei Schirmerio testą, sialometriją ir seilių liaukų biopsiją. Taip pat gali būti atliekami radiologiniai tyrimai: seilių liaukų ultragarsas ar scintigrafija. Publikacijų paieška atlikta „Pubmed“ ir „ScienceDirect“ duomenų bazėse. Paieškai buvo naudojami angliški raktiniai žodžiai, kurie atitiko straipsnio temą. Analizėje atrinkti ne senesni nei dešimties metų šaltiniai.

Raktiniai žodžiai: Pirminis Sjogreno sindromas, reumatologija, akių sausumas, kserostomija, EULAR, autoimuninės ligos.

Įvadas

Sjogreno sindromas (SS) yra autoimuninis sutrikimas, kurį sukelia limfocitinė infiltracija į egzokrinines liaukas, dėl to atsiranda liaukų, pirmiausia seilių ir ašarų liaukų, disfunkcija [1]. Jis gali pasireikšti kaip pirminis Sjogreno sindromas arba, kartu su kita autoimuninė liga, kaip antrinis Sjogreno sindromas [2]. Pirminiui Sjogreno sindromui būdinga sausos akys ir kserostomija (burnos džiūvimas), bendrai vadinamos „sicca“ sindromu [1]. Ligos klinika gali būti įvairi; nuo lengvų sicca simptomų, artralgių ir nuovargio iki sunkių sisteminių simptomų, tokių kaip neurologiniai sutrikimai, vaskulitai ir glomerulonefritai [2]. Apie 5-10% ligos atvejų išsivysto limfoma [3]. Dėl skirtingos klinikos sindromas dažnai diagnozuojama vėliau [2]. Moterų sergamumas Sjogreno sindromu yra didesnis negu vyrų. Paprastai liga nustatoma 40-50 metų amžiuje. Tačiau pirmieji simptomai gali pasireikšti daug anksčiau negu liga diagnozuojama. Manoma, kad bendras Sjogreno sindromo paplitimas yra mažiausiai 0,4% [4]. Todėl šiame straipsnyje aptarsime pagrindinius klinikinius

simptomus ir ligos diagnostiką. Paieška atlikta „Pubmed“ ir „ScienceDirect“ duomenų bazėse, naudojant angliškus raktažodžius. Šaltiniai ne senesni nei dešimties metų senumo.

Klinikiniai simptomai

Sjogreno sindromas gali pažeisti įvairius organus ir jų sistemas, nuo egzokrininių liaukų, kurios dalyvauja keratokonjunktyvito ir kserostomijos išsivystimo procese, iki sisteminio dalyvavimo dauginiuose organuose [4]. Apie 80% pacientų, sergančių SS turi „sicca“ sindromo simptomus. Dažniausi yra akių sausumas, burnos džiūvimas. Oftalmologai yra pirmieji, kurie apžiūri šiuos pacientus ir gali diagnozuoti ankstyvuosius atvejus. Jungtinių Amerikos Valstijų „Syndrome Foundation“ atlikta apklausa, teigia, kad trukmė nuo simptomų atsiradimo iki diagnozės nustatymo yra mažiau negu 4 metai [5]. Keratokonjunktyvitu sergantys pacientai skundžiasi svetimkūnio pojūčiu, akių deginimu, skausmu ir padidėjusiu jautrumu šviesai [6]. Rečiau pasireiškia neryškus

matymas, ašarų perteklius ir blefarospazmas. Simptomai intensyvėja skaitymo metu, kada yra padidėjęs vizualinis dėmesys, esant sumažėjusiai aplinkos drėgmei, pučiant stipriam vėjui. Akių sausumą paprastai sukelia sumažėjusi ašarų gamyba arba per didelis ašarų garavimas. Sausas akis taip pat gali sukelti ašarų liaukų liga, ašarų liaukų kanalų obstrukcija ar refleksinė hiposekrecija. Dažniau pasireiškia per didelis garavimas dėl Meibomijos liaukos disfunkcijos ar kitų formų blefarito [9]. Šie simptomai kiekvienam pacientui gali skirtis, atsižvelgiant į ligos sunkumą, sumažėjusios ašarų plėvelės gebėjimą sudrėkinti akies paviršių. Dažniausiai liga yra lengvos formos, tačiau sunkiais atvejais simptomai gali sukelti aklumą [8].

Kserostomija suintensyvėja kalbant ilgesnį laiką, kramtant ar valgant sausesnį maistą. Lygindami su bendra populiacija, dantų kariesas, ankstyvas dantų netekimas ir bloga burnos erdmės būklė pasireiškia dvigubai dažniau pacientams sergantiems Sjogreno sindromu. Taip pat, pasikartojančios Candida albicans burnos infekcijos pasireiškia 10 kartų dažniau negu visoje populiacijoje [6]. „Oral Health Impact Profile“ atliko apklausa norėdami įvertinti, kaip burnos sveikata yra susijusi su gyvenimo kokybę sergantiems SS. Rezultatai rodo, kad kserostomija ir seilių sumažėjimas turi neigiamą poveikį kasdienio gyvenimo veiklai ir socialiniam santykiams [7].

Koreliaciją tarp akių sausumo ir burnos džiūvimo yra sunku diagnozuoti. Todėl, gydytojas turi atsižvelgti į visus simptomus, net jeigu ir nėra klasikinių „sicca“ simptomų norėdamas tikslingai nustatyti Sjogreno sindromą [10].

Bendriniai simptomai

Vienas iš dažniausių bendrinių simptomų yra nuovargis, pasireiškiantis iki 70-80% pacientų, sergančių SS. Taip pat dažnai pastebimas lėtinis skausmas dėl fibromialgijos arba poliartralgijos [11]. Pacientams, sergantiems SS, buvo pastebėtas lengvas miozitas, jie skundėsi nuovargiu ir panašiais į mialgiją simptomais [12]. Artralgija ir

neerozinis poliartritas, pasireiškia maždaug 50% pacientų [13]. Artralgijai būdingas sąnarių skausmas be uždegimo požymių pažeistame sąnaryje. EULAR Sjogreno sindromo ligos aktyvumo indekso (ESSDAI) balas klasifikuoja artralgijos buvimą rankose, riešuose, čiurnose ir pėdose, kartu su rytiniu sąstingiu (> 30 min.) kaip mažą ligos aktyvumą. Artritas yra vieno ar kelių sąnarių uždegimas, kuriam būdingas sąnarių skausmas, karštis, paraudimas ir patinimas. ESSDAI balas klasifikuoja artrito sunkumą pagal pažeistų sąnarių skaičių: mažiau nei 5 (vidutinis), daugiau nei 5 (didelis). Artritas įprastai yra simetriškas ir pažeistų sąnarių skaičius neviršija 5. Dažniausiai artritas pažeidžia proksimalinius interfalanginius ir metakarpofalanginius sąnarius bei riešus. Radiologiškai su SS susijęs artritas klasifikuojamas kaip neerozinis [13]. Maždaug 10% pacientų turi odos pažeidimų, dauguma serga vaskulitu. Reino sindromas pasireiškia smulkių arterijų spazmais dėl kurių sumažėja kraujo tėkmė, taip sukeldama „trispalvį fenomeną“. Pirmiausia oda pabąla, toliau pasireiškia cianozė, o vėliau parausta [14]. Šis reiškinys stebimas 13% pacientų, jis gali pasireikšti iki „sicca“ simptomų pradžios iki 50% pacientų. Teigiamas ACA didina Reino tikimybę [15].

Gali pasireikšti kitos rečiau pasitaikančios odos ligos, tokios kaip žiedinė eritema, dilgėlinis vaskulitas ar hipergamaglobulineminė purpura [4].

Plaučių ligos

9–20% atvejų Sjogreno sindromas yra susijęs su įvairiomis kvėpavimo ligomis, dažniausiai tai lėtinė intersticinė plaučių liga (IPL) ir tracheobronchinė liga. [16,17].

Viršutinių kvėpavimo takų liga

Viršutinių kvėpavimo takų liga dažniausiai pasireiškia kosuliu. Sjogreno sindromo atveju kvėpavimo takų pažeidimai gali būti susiję arba su egzokrininių liaukų atrofija arba su limfocitinių ląstelių infiltracija. Tai gali paveikti trachėją, bronchus ar bronchioles. Kosulys stebimas 41–61% Sjogreno sindromu sergančių pacientų. Sausas kosulys paveikia SS pacientų gyvenimo kokybę. Manoma, kad kosulys gali pasireikšti dėl kvėpavimo takų sausumo,

nenormalaus mukociliarinio klirensa, bronchų ar bronchiolių uždegimo ir gastroezofaginio reflukso. Taip pat, kosulio sunkumas gali būti siejamas su trachėjos sausumu („sicca“ sindromu) [16].

Apie trečdalis SS pacientų skundžiasi užkimimu. Tai siejama su sausumu ar storomis gleivėmis padengiančiomis balso stygas. Retai užkimimas gali rodyti balso klosčių pažeidimą [18].

Apatinių kvėpavimo takų ligos

Bronchiolitas yra dažna kvėpavimo takų liga sergantiems Sjogreno sindromu. Jis gali būti izoliuotas arba susijęs su intersticiniu pneumonitu [16]. Sergančių folikuliniu bronchiolitu, kvėpavimo takuose uždegiminis infiltratas yra panašus į atopinės astmos, be limfocitų yra daug putliųjų ląstelių ir neutrofilų. Šis uždegiminis infiltratas sukelia bronchų hiperreaktyvumą, kuris pasireiškia sausu kosuliu, pasikartojančiu bronchitu ir dusuliu.

Intersticinė plaučių liga (IPL) tai plaučių ligų grupė, veikianti alveolių epitelį, plaučių kapiliarų endotelį, pamatinę membraną ir perivaskulinius bei perilimfinius audinius [18]. Pagrindiniai pacientų, sergančių IPL, simptomai yra kosulys ir dusulys. IPL dažniau serga turintys teigiamus anti-SSA, mažą C3 kiekį, padidėjusį reumatoidinį faktorių ir C reaktyvinių baltymą. Pacientams, sergantiems IPL, dažniau pasireiškia Reino fenomenas lyginant su pacientais, sergančiais SS ir be IPL [19].

Cistinė plaučių liga stebima iki 20% pacientų, sergančių Sjogreno sindromu. Cistos dažniausiai yra bilateralinės, dauguma jų yra vidurinėje plaučių srityje ir yra gerybinės. Dauguma pacientų neturi jokių simptomų. Sergantiems cistine plaučių liga, dažniau randama anti-SSB antikūnų [20].

Plaučių limfoma

Įvairių tipų limfomos siejamos su SS, įskaitant ne Hodžkino limfomą, marginalinės zonos B ląstelių limfomą ir su gleivine susijusį limfoidinį audinį (MALT), kurie gali pasireikšti kosulio ir lėtai progresuojančio dusulio simptomais [21].

Neurologiniai simptomai

Neurologiniai sutrikimai yra vieni iš dažniausiai pasireiškiančių SS sisteminių simptomų. Būdingiausia periferinė neuropatija, ypač sensorinė polineuropatija. CNS simptomai pasireiškia rečiau [12].

Periferinė nervų sistema

Periferinės neuropatijos, susijusios su SS yra: distalinė sensorinė polineuropatija, aksoninė sensomotorinė polineuropatija, lėtinė uždegiminė demielinizuojanti polineuropatija, daugybinė mononeuropatija, sensorinė neuronopatija ir mažų skaidulų neuropatija, galvinių nervų neuropatija, radikuloneuropatija [12,22,23]. Periferinės neuropatijos buvimas sergant SS yra susijęs su limfomos išsivystymo rizika. Distalinė aksoninė sensorinė polineuropatija dažniausiai pasitaikanti SS neuropatijos forma. Jai būdinga lėtinė eiga. Simptomai yra intensyvesni apatinėse galūnėse. Parestezijoms būdingas simetriškumas, taip pat gali lydėti deginantys pėdų skausmai. Viršutinės galūnės simptomai pasireiškia tik apie 20% atvejų. Kai kurie pacientai, turintys distalinę aksoninę sensorinę polineuropatiją, taip pat skundžiasi simptomais, susijusiais su motorinėmis nervinėmis skaidulomis. Ligai progresuojant pastebimas galinių distalinių raumenų susilpnėjimas [12].

Taip pat gali pasireikšti galvinių nervų neuropatijos. Trišakio nervo neuropatija iš galvinių nervų neuropatijų yra dažniausiai pasitaikanti pacientams sergantiems SS. Paprastai pažeidimas yra vienpusis ir veikia vidurinę šaką (viršutinį žandikaulio nervą). Pacientams, sergantiems SS, taip pat gali būti veidinio nervo neuropatija ar vestibulokochlearinio (VIII) nervo pažeidimas,

pasireiškiantis klausos praradimu ar vestibulariniais simptomais [24].

Centrinė nervų sistema

CNS sutrikimai gali pasireikšti kaip difuziniai sutrikimai: encefalopatija, aseptinis meningitas, kognityviniai ar psichiatriniai sutrikimai [22,23]. Kognityviniai sutrikimai yra dažni serganti SS. Dažniausiai pasireiškia dėmesio ir ilgalaikės ar trumpalaikės atminties sutrikimai. Taip pat gali būti demencija ar depresija [12]. Būdingi židininiai sutrikimai: judėjimo sutrikimai, optinis neuritas, afazija, traukuliai [22,23].

Nugaros smegenų pažeidimai dažniausiai pasireiškia kaip ūminis skersinis mielitas. Klinikiniai simptomai priklauso nuo pažeistos dalies: tetraparezė, paraparezė, sfinkterio disfunkcija, proprioceptinė disfunkcija, Brown-Séquard sindromas [12].

Inkstų pažeidimai

Sergant Sjogreno sindromu inkstai gali būti pažeidžiami dėl suaktyvintos kanalėlių epitelio limfocitinės infiltracijos, sukeliančios intersticinę nefritą. Pažeidimas gali būti ir dėl imuninių kompleksų, sukeliančių glomerulonefritą ar židininę segmentinę glomerulosklerozę. Intersticinis nefritas pasireiškia trečdaliui pacientų sergančių Sjogreno sindromu. [25,26] Tai pati dažniausia inkstų pažeidimas, galinti komplikotis kaip inkstų kanalėlių acidozė. Tačiau, lyginant su kitomis sisteminėmis komplikacijomis, inkstų pažeidimai yra retesni. [27].

Hematologiniai susirgimai

SS hematologinius susirgimus galima suskirstyti į ląstelių ir humoralinių komponentų sutrikimus. Pagrindiniai ląstelių sutrikimai yra citopenijos: normocitinė normochrominė anemija, leukopenija, trombocitopenija. Humoralinės išraiškos būdingos sergant SS: hipergamaglobulinemija, hipogamaglobulinemija, monokloninė gamopatija, krioglobulinemija ir autoantikūnų padidėjimas [28].

1 lentelė. Sisteminiis poveikis vidaus organams sergant Sjogreno sindromu [29].

Organų sistema	Išraiška
Bendriniai	Silpnumas Lengvas kognityvinių funkcijų sutrikimas
Atramos – judėjimo sistema	Artritas/ Artralgija Miozitas
Oda ir jos dariniai	Žiedinė eritema Kserozė Palpuojama purpura Reino fenomenas
Kvėpavimo sistema	Intersticinis pneumonitas Folikulinis bronchiolitas
Širdies ir kraujagyslių sistema	Perikarditas Vaskulitas
Virškinimo sistema	Atrofinis gastritas Pirminis biliarinis cholangitas
Endokrininė sistema	Autoimuninis tiroiditas
Šlapimo organų sistema	Intersticinis nefritas Membranoproliferacinis glomerulonefritas

Limfinė sistema	Limfoma
Nervų sistema	Periferinė neuropatija Mielitas (kartu su optiniu neuromielitu)
Kraujotakos sistema	Leukopenija, neutropenija Trombocitopenija Anemija Monokloninė gamapatija Krioglobulinemija

Pacientai, sergantys pirminiu Sjogreno sindromu, neturi didesnės mirtingumo rizikos lyginant su bendrine populiacija. Tačiau, esant didelės rizikos klinikiniam požymiam, tokiems kaip vaskulitai, krioglobulinemijos reikia detalesnio stebėjimo. Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos, infekcijos, limfiniai piktybiniai navikai yra pagrindinės mirtingumo priežastys. Todėl yra tikėtina, jog poveikis organų sistemoms ir bloga ligos kontrolė gali būti siejama su padidėjusiu mirtingumu [29].

Diagnostika

Tarptautinė ekspertų grupė, remdamasi Amerikos reumatologijos koledžo (ACR) ir Europos lygos prieš reumatą (EULAR) gairėmis, sukūrė pirminio Sjogreno sindromo diagnozavimo kriterijus [5]. 2016 m. ACR – EULAR pirminio SS klasifikavimo kriterijai gali būti taikomi kiekvienam asmeniui, kuriam yra bent vienas akių ar burnos sausumo simptomas. Taip pat gali būti taikomi bet kuriam pacientui, kuriam pasireiškia bent 1 sisteminis poveikis vidaus organams, kaip apibrėžta ESSDAI.

Norėdami tiksliai įvertinti kriterijus, pacientai, kurie naudoja anticholinerginius vaistus turi sustabdyti jų vartojimą, kadangi jie gali daryti įtaką seilių hipofunkcijai ir didinti akių sausumo požymius [30].

Įtraukimo kriterijai: šie kriterijai taikomi pacientui, kuriam yra įtariamas SS pagal ESSDAI klausimyną arba bent vienas akies ar burnos sausumo simptomas, tai yra teigiamas atsakymas į vieną iš šių klausimų:

- 1) Ar jaučiate kasdienį, nuolatinį, varginantį akių sausumą ilgiau nei 3 mėnesius?
- 2) Ar yra pasikartojantis „smėlio“ ar „žvyro“ pojūtis akyse?
- 3) Ar naudojate dirbtines ašaras dažniau nei 3 kartus per dieną?
- 4) Ar jaučiate kasdieninį burnos sausumą ilgiau nei 3 mėnesius?
- 5) Ar dažnai geriate skysčius, kad būtų lengviau nuryti sausą maistą?

Atmetimo kriterijai: jei bet kuri iš šių būklių yra diagnozuota anksčiau, SS diagnozė yra atmetama dėl sutampančių klinikinių požymių ar trukdžių kriterijų testams:

- 1) Buvęs galvos ir kaklo spindulinis terapinis gydymas
- 2) Aktyvi Hepatito C infekcija (su teigiamu PGR)
- 3) Įgytas imunodeficito sindromas
- 4) Sarkoidozė
- 5) Amiloidozė
- 6) Transplantanto prieš šeimininką liga
- 7) Su imunoglobulinu G4 susijusi liga

SS klasifikacija taikoma visiems asmenims, kurie atitinka įtraukimo kriterijus ir neatitinka atmetimo kriterijų, ir kurių balas yra ≥ 4 [30]:

2 lentelė. ACR-EULAR klasifikacijos kriterijai pirminiam Sjogreno sindromui [30].

Tyrimų rezultatai	Balai
Židininis limfocitinis sialadenitas, židinių skaičius ≥ 1 seilių liaukų biopatuose.	3
Teigiami Anti Ro/SSA	3
Akių dažymo mėginio balas ≥ 5 (ar ≥ 4 balai pagal Bijsterved skaičiavimo sistemą) bent vienoje akyje	1
Schirmer testas ≤ 5 mm/5min bent vienoje akyje	1
Nestimuluota pilna sialometrija ≤ 0.1 ml/min	1

Biopsija

Seilių liaukų biopsija yra svarbus tyrimas, sergantiems pirminiu Sjogreno sindromu, dėl šios ligos specifiškumo, minimalaus invazyvumo ir galimybės įvertinti, autoimunines ligos metu, aktyvąsias ląsteles organuose taikiniuose [31]. Sjogreno sindromas turi išskirtinius mikroskopinius požymius, kaip limfocitų infiltracija aplink ištekamuosius latakus kartu su acinarinio audinio destrukcija. Pažeistose parotidinėse liaukose aptinkama, epimioepitelinės ląstelių salelės su limfoidine stroma ir limfinio epitelio pažeidimas [32]. Parotidinės biopsijos leidžia gydytojui stebėti ligos progresavimą ir įvertinti intervencinio gydymo SS poveikį. Audinys yra lengvai prieinamas, galimos pakartotinės biopsijos iš tos pačios paausinės liaukos, o histopatologinius rezultatus galima palyginti su kitais tos pačios liaukos diagnostikos rezultatais, pavyzdžiui, sialografija ir ultragarsu [33]. Biopsijos komplikacijos gali būti sialocelė, seilių fistulių atsiradimas bei laikinas odos pojūčio pokytis. Sjogreno liga pagrindžiama teigiama seilių

liaukų biopsija kartu su papildomais diagnostiniais testais. Lūpų seilių liaukų biopsijos metu, atsiranda rizika pažeisti sensorinį nervą, todėl parotidinės liaukos biopsija yra saugesnė [34].

Antikūnai

50–70% Sjogreno sindromu sergantiems pacientams yra nustatomi Anti-Ro/SSA ir anti-La/SSB antikūnai [37]. Šie antikūnai koreliuoja su jaunesniu amžiumi nustatant diagnozę, ilgesne ligos trukme, sunkesniais egzokrininių liaukų veiklos sutrikimais, pasikartojančiu paausinių liaukų padidėjimu ir didesniu limfocitinių infiltratų intensyvumu mažosiose seilių liaukose [35]. Tyrimai rodo didesnę sisteminių reiškinių paplitimą SS pacientams, įskaitant splenomegaliją, limfadenopatiją, vaskulitą ir Reino fenomeną [36].

Kiti autoantikūnai, tokie kaip NLS, CHB, RF, CCP, AMA, ACA, M3R yra labiau siejami su kitomis autoimuninėmis ligomis, tačiau gali būti nustatyti Sjogreno sindromu sergantiems pacientams, kurie turi tam tikrų klinikinių požymių [35].

Akių apžiūra

Prieš atliekant apžiūrą reikėtų nesilašinti akių lašų 12 valandų prieš apsilankymą pas gydytoją ir nutraukti kontaktinių lęšių nešiojimą mažiausiai 7 dienas prieš tyrimą [38]. Akių apžiūros tyrimų seka ir laiko intervalai yra labai svarbūs jų tikslumui. Pirmiausia turi būti atliekamas Schirmerio I testas (be anestezijos), po to lašinamas fluoresceino dažas, nustatomas ašarų išsiskyrimo laikas ir apibūdinamas ragenos nudažymo plotai. Po to dažoma žaliuoju lizamino dažu, o junginė greitai ištiriama ir vertinama, kol dažai difunduoja arba sumažėja dažymo intensyvumas. Bendras viso akių tyrimo laikas yra maždaug 20 minučių [39].

Sialometrija

Seilių srauto matavimas (sialometrija) plačiai taikomas diagnozuojant kserostomiją. Paprastai naudojamas visų seilių surinkimas. Tai lengva atlikti, greita ir tam nereikia jokio įrenginio. Tačiau taikant šį metodą kartu su surinktomis seilėmis gali būti epitelio ląstelės ir maisto likučiai. Paprastai nestimuliuojamas seilių srautas yra 0,3–0,4 ml / min., mažesnis nei 0,1 ml / min. greitis laikomas nenormaliu. Stimuliuojamas seilių srauto greitis, mažesnis nei 0,5 ml / liauka per 5 minutes, arba mažiau nei 1 ml / liauka per 10 minučių, yra per mažas [40]. Seilių srautas pagal rekomendacijas turėtų būti matuojamas per 15 minučių. Prieš tyrimą reiktų nevalgyti 3 valandas ir dieną prieš nevirtoti tabako. Pacientui reiktų nuryti seilės prieš tyrimą, o po to 15 min. spjaudyti į indą [41]. Vėliau pagal formulę apskaičiuojamas seilių srautas.

Radiologija

Seilių liaukų biopsija laikoma auksiniu standartu, tačiau tais atvejais, kai biopsijos atlikti negalima arba rezultatai nėra tikslūs, reikalingi kiti diagnostikos metodai. Diagnozuojant Pirminį Sjogreno sindromą galima naudoti kitus metodus, tokius kaip scintigrafiją, kompiuterinę tomografiją, ultragarsą ir magnetinio rezonanso tyrimą [42].

Ultragarsas yra naudinga vaizdavimo technika vertinant seilių liaukas [47]. Pagrindinis seilių liaukų ultragarsinis tyrimas remiasi įvairių anomalijų įvertinimu, įskaitant hipoechogeniškų pažeidimų plotų įvertinimas, linijinių hiperechogeninių juostų buvimas, intraparotidinių limfmazgių skaičiaus padidėjimas ir užpakalinės liaukos sienos ryškumas. Iš jų hipoechogeniniai pažeidimai yra specifiškiausias SS bruožas [43]. Naudojant balų sistema, kuri orientuota į seilių liaukų parenchiminės echostruktūros pokyčius, galima teigti, jog seilių liaukų disfunkcija ir uždegiminiai požymiai atsiranda ankstyvoje SS eigoje. Šios balų sistemos gali dar labiau pagerinti seilių liaukų ultragarsinio tyrimo diagnostinį tikslumą ankstyvam SS nustatymui klinikinėje praktikoje [44].

Sjogreno sindromas sukelia limfocitų kaupimąsi ašarų ir seilių liaukose, todėl seilių liaukų scintigrafija gali būti vertinga nustatant ir įvertinant ligos aktyvumą. Be to yra žinoma, jog pacientai, turi didesnę riziką susirgti B ląstelių limfoma, laiku atlikta scintigrafija, gali sumažinti šio susirgimo riziką [45].

Kompiuterinės tomografijos metu, SS pacientams galima pastebėti parotidinės liaukos heterogeniškumą, riebalinio audinio pokyčius, difuzinę kalcifikaciją, atrofiją ar parotidinės liaukos patinimą. Pacientams, sergantiems SS, paausinėse liaukose galima nustatyti riebalinio audinio pokyčių vietas, kurios gali būti židininės, netaisyklingos arba užimti didelę dalį liaukos ploto, priklausomai nuo ligos stadijos. Taip pat, atitinkamai sumažėja funkcinių seilių liaukų skilčių plotai [46].

Išvados

Sjogreno sindromas tai lėtinė autoimuninė liga, kuri gali pažeisti įvairias organų sistemas. Dažniausi simptomai yra akių ir burnos sausumas. Liga būdingiausia vyresnio amžiaus moterims. Dėl ligos simptomų įvairovės, ankstyva diagnostika yra labai svarbi, norint išvengti galimų komplikacijų. 2016 metais sukurti ACR – EULAR klasifikavimo kriterijai apima akių ir burnos simptomus, seilių

liaukų biopsiją, anti-Ro/SSA ir anti-La/SSB antikūnų nustatymą, Schirmerio testą, sialometriją. Šių kriterijų naudojimas gali padėti anksčiau diagnozuoti Sjogreno sindromą. Radiologiniai tyrimai, tokie kaip scintigrafija, kompiuterinė tomografija ir ultragarsas, taip pat yra naudingi grindžiant ligos diagnozę.

Literatūra

1. Nair JJ, Singh TP. Sjogren's syndrome: Review of the aetiology, Pathophysiology & Potential therapeutic interventions. *J Clin Exp Dent.* 2017;9(4):e584–9.
2. Shahane A, Patel R. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:247.
3. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren syndrome. *CMAJ.* 2014;186(15):E579-86.
4. Stefanski A-L, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(20):354–61.
5. Vivino FB. Sjogren's syndrome: Clinical aspects. *Clin Immunol.* 2017 Sep;182:48-54. doi: 10.1016/j.clim.2017.04.005. Epub 2017 Apr 17. PMID: 28428095.
6. Fox PC, Bowman SJ, Segal B, et al. Oral involvement in primary Sjögren syndrome. *J Am Dent Assoc.* 2008;139:1592–1601
7. *J Can Dent Assoc* 2010;76:a98 <https://jcda.ca/article/a98>
8. Friedlaender MH. Ocular manifestations of Sjögren's syndrome: keratoconjunctivitis sicca. *Rheum Dis Clin North Am.* 1992 Aug;18(3):591-608. PMID: 1496163.
9. Baer AN, Walitt B. Update on Sjögren Syndrome and Other Causes of Sicca in Older Adults. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018 Aug;44(3):419-436. doi: 10.1016/j.rdc.2018.03.002. PMID: 30001784; PMCID: PMC6245643
10. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort S. C. Shiboski C. H. Shiboski L. A. Criswell A. N. Baer S. Challacombe H. Lanfranchi M. Schiødt H. Umehara F. Vivino Y. Zhao Y. Dong D. Greenspan A. M. Heidenreich P. Helin B. Kirkham K. Kitagawa G. Larkin M. Li T. Lietman J. Lindegaard N. McNamara K. Sack P. Shirlaw S. Sugai C. Vollenweider J. Whitcher A. Wu S. Zhang W. Zhang J. S. Greenspan T. E. Daniels Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA)
11. Both T, Dalm VASH, van Hagen PM, van Daele PLA. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci.* 2017;14(3):191–200.
12. Perzyńska-Mazan J, Maślińska M, Gasik R. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Reumatologia.* 2018;56(2):99–105.
13. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(12):2230–8.
14. Huang P-H, Liao H-T, Tsai C-Y. Severe Raynaud's phenomenon and Sjögren's syndrome with ferocious gangrene change and auto-amputation. *Clin Med.* 2019;19(1):85.
15. Tsukamoto M, Suzuki K, Takeuchi T. Clinical and immunological features of anti-centromere antibody-positive primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Ther.* 2018;5(2):499–505.
16. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev.* 2016;25(140):110–23

17. Kampolis CF, Fragkioudaki S, Mavragani CP, Zormpala A, Samakovli A, Moutsopoulos HM. Prevalence and spectrum of symptomatic pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 112(3):94–101.
18. Stojan G, Baer AN, Danoff SK. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(4):354–60.
19. Gupta S, Ferrada MA, Hasni SA. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: Underlying immunological mechanisms, clinical presentation, and management. *Front Immunol*. 2019;10:1327
20. Lechtman S, Debray M-P, Crestani B, Bancal C, Hourseau M, Dossier A, et al. Cystic lung disease in Sjögren's syndrome: An observational study. *Joint Bone Spine*. 2017;84(3):317–21.
21. Graham BB, Mathisen DJ, Mark EJ, Takvorian RW. Primary pulmonary lymphoma. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(4):1248–53
22. McCoy SS, Baer AN. Neurological complications of Sjögren's syndrome: Diagnosis and management. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2017;3(4):275–88.
23. de Oliveira FR, Fantucci MZ, Adriano L, Valim V, Cunha TM, Louzada-Junior P, et al. Neurological and inflammatory manifestations in Sjögren's syndrome: The role of the kynurenine metabolic pathway. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):3953.
24. Delalande S, de Seze J, Fauchais A-L, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(5):280–91.
25. Narayan R, Abdulla MC, Alungal J, Krishnadas NC. Distal renal tubular acidosis in Sjögren's syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29(2):470–3.
26. Ho K, Dokouhaki P, McIsaac M, Prasad B. Renal tubular acidosis as the initial presentation of Sjögren's syndrome. *BMJ Case Rep*. 2019;12(8):e230402.
27. Luo J, Xu S, Lv Y, Huang X, Zhang H, Zhu X, et al. Clinical features and potential relevant factors of renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(2):182–90.
28. Vivino FB, Bunya VY, Massaro-Giordano G, Johr CR, Giattino SL, Schorpion A, et al. Sjögren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin Immunol*. 2019;203:81–121.
29. Singh AG, Singh S, Matteson EL. Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Mar;55(3):450-60. doi: 10.1093/rheumatology/kev354. Epub 2015 Sep 27
30. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:9-16.
31. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2021–2030
32. Delli K, Vissink A, Spijkervet FK. Salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2014 Feb;26(1):23-33. doi: 10.1016/j.coms.2013.09.005..
33. Pijpe J., Meijer J.M., Bootsma H., et al: Clinical and histologic evidence of salivary gland restoration supports the efficacy of rituximab treatment in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2009; 60: pp. 3251-3256

34. Spijkervet FK, Haacke E, Kroese FG, Bootsma H, Vissink A. Parotid Gland Biopsy, the Alternative Way to Diagnose Sjögren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016 Aug;42(3):485-99. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.007. Epub 2016 Jun 21.
35. Fayyaz A, Kurien BT, Scofield RH. Autoantibodies in Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(3):419-34.
36. Tzioufas AG, Wassmuth R, Dafni UG, Guialis A, Haga H-J, Isenberg DA, et al. Clinical, immunological, and immunogenetic aspects of autoantibody production against Ro/SSA, La/SSB and their linear epitopes in primary Sjögren's syndrome (pSS): a European multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(5):398-404.
37. Vitali C, Bootsma H, Bowman SJ, Dorner T, Gottenberg J-E, Mariette X, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: we actually need to definitively resolve the long debate on the issue. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):476-8.
38. Rose-Nussbaumer J, Lietman TM, Shiboski CH, Shiboski SC, Bunya VY, Akpek EK, et al. Inter-grader agreement of the ocular staining score in the sjögren's international clinical collaborative alliance (SICCA) registry. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(6):1150-1153.e3.
39. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the sjögren's syndrome international registry. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(3):405-15.
40. Aoun G, Nasseh I, Berberi A. Evaluation of the oral component of Sjögren's syndrome: An overview. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016;6(4):278-84.
41. Lacombe V, Lacout C, Lozac'h P, Ghali A, Gury A, Lavigne C, et al. Unstimulated whole saliva flow for diagnosis of primary Sjögren's syndrome: time to revisit the threshold? *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):38.
42. Geitung J.T., Jonsson M.V. (2011) Imaging Technology in Sjögren's Syndrome: Non-invasive Evaluation of the Salivary Glands. In: Fox R., Fox C. (eds) *Sjögren's Syndrome*. Springer, New York, NY.
43. Noaiseh G, Baer AN. Toward better outcomes in Sjögren's syndrome: The promise of a stratified medicine approach. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020 Feb;34(1):101475. doi: 10.1016/j.berh.2019.101475. Epub 2020 Jan 28.
44. Baldini, C., Luciano, N., Tarantini, G. et al. Salivary gland ultrasonography: a highly specific tool for the early diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 17, 146 (2015).
45. C. Cohen, A. Mekinian, Y. Uzunhan, A.L. Fauchais, R. Dhote, G. Pop, V. Eder, H. Nunes, P.Y. Brillet, D. Valeyre, O. Fain, M. Soussan 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computer tomography as an objective tool for assessing disease activity in Sjögren's syndrome *Autoimmun. Rev.*, 12 (11) (2013 Sep), pp. 1109-1114
46. Sun Z, Zhang Z, Fu K, Zhao Y, Liu D, Ma X. Diagnostic accuracy of parotid CT for identifying Sjögren's syndrome. *Eur J Radiol.* 2012 Oct;81(10):2702-9. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.12.034. Epub 2012 Jan 28.
47. Jousse-Joulin S, Coiffier G. Current status of imaging of Sjögren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020 Dec;34(6):101592. doi:10.1016/j.berh.2020.101592. Epub 2020 Oct 1.