

Sjogren's syndrome symptoms and treatment: a literature review

Monika Bružaitė¹

¹Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania

Abstract

Background. Sjogren's syndrome is an autoimmune rheumatic disease that affects the body's exocrine glands. Salivary and lacrimal glands are the most affected, systemic damage to the body is also possible. The incidence is 3.5-13.1 cases per 100,000 population. People of any age can suffer from this disease and symptoms usually appear in people between the ages of 45 and 55. Sjogren's syndrome usually affects several organ systems, so the symptoms can be very diverse and significantly impair the quality of life.

Aim: to review the scientific literature on the symptoms, treatment and burden of Sjogren's syndrome.

Methodology. Publications were searched in English using „PubMed” database. There were selected publications discussing Sjogren's syndrome symptoms and treatment options, which were published during 2017-2022. After reviewing all the inclusion and exclusion criteria, 27 scientific articles were included in this literature review.

Results. Sjogren's syndrome is a chronic autoimmune rheumatic disease associated with a high patient burden. Patients with Sjogren's syndrome experience higher dental costs, are more likely to experience dental caries, mouth ulcers and halitosis. The most troublesome symptom for patients is dry eyes. Patients with Sjogren's syndrome may experience peripheral neuropathy and central nervous system disease. The disease can also be manifested by cough, shortness of breath and inflammation of the upper respiratory tract. There is currently no cure for Sjogren's syndrome, so treatment aims to reduce distressing symptoms and improve quality of life.

Conclusions. Sjogren's syndrome can affect various organ systems. The most common symptoms are damaged eyes, mouth and dryness of the mucous membranes. The quality of life of the sick is considered to be particularly poor. The choice of treatment for Sjogren's syndrome has not fundamentally changed in recent years - the decision is determined by the patient's co-morbidities, the manifestation of symptoms, as well as the severity of damage to internal organs.

Keywords: Sjogren's, Sjogren's syndrome, xerostomia, keratoconjunctivitis sicca.

Sjogreno sindromo klinika ir gydymo būdai: literatūros apžvalga

Monika Bružaitė¹

¹Vilniaus Universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Sjogreno sindromas yra autoimuninė reumatinė liga, kuri pažeidžia organizmo egzokrinines liaukas. Sergamumas yra 3,5-13,1 atvejų 100 000 gyventojų. Šia liga gali sirgti bet kokio amžiaus žmonės ir simptomai dažniausiai pasireiškia asmenims nuo 45 iki 55 metų. Sjogreno sindromas dažniausiai pažeidžia kelias organų sistemas, todėl simptomai gali būti labai įvairiapusiški ir sergantiesiems itin bloginantys gyvenimo kokybę.

Tikslas: apžvelgti mokslinę literatūrą apie Sjogreno sindromo naštą, kliniką bei gydymą.

Metodologija. Mokslinių publikacijų paieška buvo vykdoma anglų kalba „PubMed“ duomenų bazėje. Analizuojamos buvo 2017-2022 m. skelbtos mokslinės publikacijos, susijusios su Sjogreno sindromo pasireiškimu bei gydymu. Įvertinus publikacijų įtraukimo ir atmetimo kriterijus, šioje apžvalgoje remiamasi 27 straipsniais.

Rezultatai. Sjogreno sindromas yra lėtinė liga, susijusi su didele pacientų jaučiama našta. Pacientai, sergantys Sjogreno sindromu, patiria didesnes odontologines išlaidas, dažniau susiduria dantų kariesu, burnos opomis bei halitoze. Labiausiai pacientus varginantis simptomas – akių sausumas. Sjogreno sindromo metu pacientams gali pasireikšti periferinės neuropatijos ir centrinės nervų sistemos ligos. Liga taip pat gali pasireikšti kosuliu, dusuliu ir viršutinių kvėpavimo takų uždegimu. Šiuo metu Sjogreno sindromas nėra išgydomas, todėl gydymu siekiama sumažinti varginančius simptomus ir pagerinti gyvenimo kokybę.

Išvados. Sjogreno sindromas gali pažeisti įvairias organų sistemas. Dažniausi simptomai yra akių ir burnos pažeidimas bei gleivinių sausumas. Sergančiųjų gyvenimo kokybė laikoma ypač prasta. Sjogreno sindromo gydymo pasirinkimas pastaraisiais metais iš esmės nepasikeitė - sprendimą nulemia paciento gretutinės ligos, simptomų pasireiškimai, taip pat vidaus organų pažeidimo sunkumas.

Raktažodžiai: Sjogreno sindromas, kserostomija, sausas keratokonjunktivitas.

1. Įvadas

Sjogreno sindromas yra neaiškios kilmės, antra pagal dažnį autoimuninė reumatinė liga, dažniau pasireiškianti moterims nei vyrams (9:1) (1–3). Sjogreno sindromo sergamumas yra 3,5-13,1 atvejų 100 000 gyventojų (4). Šia liga gali sirgti bet kokio amžiaus žmonės ir simptomai dažniausiai pasireiškia asmenims nuo 45 iki 55 metų. Maždaug pusė pacientų taip pat serga reumatoidiniu artritu ar kitomis jungiamojo audinio ligomis, pavyzdžiui, vilklige (5). Sjogreno sindromui būdinga limfocitų infiltracija egzokrininėse liaukose, ko pasekoje sutrinka jų funkcija (1). Liga dažniausiai pasireiškia akių sausumu (sausuoju keratokonjunktivitu), sausa burna (kserostomija) bei kitų paviršių, susijusių su egzokrininėmis liaukomis, sausumu (6). Sjogreno sindromas gali būti apibrėžtas kaip pirminis arba antrinis, priklausomai nuo to, ar jis pasireiškia atskirai, ar kartu su kitomis sisteminėmis autoimuninėmis ligomis (7). Šis sindromas yra nepakankamai atpažįstamas, o simptomai itin vargina sergančiuosius.

3. Metodologija

Ši literatūros apžvalga buvo atlikta vykdant publikacijų paiešką „PubMed“ duomenų bazėje. Paieškai buvo įvesti raktiniai žodžiai ir jų junginiai: „Sjogreno sindromas“ (angl. Sjogren's syndrome), IR „simptomai“ (angl. symptoms), IR „gydymas“ (angl. treatment).

Atrenkant mokslines publikacijas buvo naudojami įtraukimo kriterijai: straipsnis parašytas anglų kalba, publikuotas 2017-2022 metais, susijęs su Sjogreno sindromu.

Mokslinėms publikacijoms atmesti naudoti

šie kriterijai: publikacija nepatenka į anksčiau nurodytą laikotarpį, yra konferencijų santrauka, pasikartojantys straipsniai.

Pirminė visų publikacijų atranka atlikta skaitant jų santraukas. Tolimesnė atranka vykdyta perskaičius publikacijų ir straipsnių pilnus tekstus. Įvertinus visus kriterijus, šioje apžvalgoje buvo remtasi 27 mokslinėmis publikacijomis.

2. Ligos našta

Sjogreno sindromas yra lėtinė autoimuninė reumatinė liga, susijusi su didele pacientų jaučiama našta (8). Paskutinių metų tyrimai patvirtino, kad pacientai, sergantys Sjogreno sindromu, turi tokią pat prastą gyvenimo kokybę kaip ir sergantieji reumatoidiniu artritu ar fibromialgija (9). Sjogreno sindromu sergantys pacientai patiria didesnes odontologijos išlaidas lyginant su sveikomis kontrolinėmis grupėmis, pavyzdžiui, jiems dažniau ištraukiami dantys (9). Šie pacientai dažniau serga dantų kariesu ne tik dėl sumažėjusio seilėtekio, bet ir dėl pakitusios burnos mikrobiotos (10). Taip pat burnos opos, kalbos sutrikimai ir disfagija buvo stipriai susiję su prastesne gyvenimo kokybe (11). Atliktas tyrimas parodė, jog su Sjogreno sindromu susijęs akių sausumas yra labiau slegiantis simptomas nei kitos ligos apraiškos (12). Naujausiose metaanalizėse aprašyta, kad pacientai, kuriems diagnozuotas Sjogreno sindromas, dažniau serga širdies ir kraujagyslių ligomis (13).

3. Klinika

Akių pažeidimas

Akių sausumas yra dažniausias Sjogreno sindromo simptomas, pasireiškiantis akių sudirgimu, įskaitant deginimą, perštėjimą, smėlio pojūtį akyse, skausmą. Retesni simptomai yra neryškus matymas, gausus

ašarojimas, ragenos opos ir blefarospazmas (10, 11). Be to, Sjogreno sindromas gali sukelti ragenos tirpimą, uveitą, skleritą, tinklainės vaskulitą ir optinį neuritą (16).

Burnos pažeidimas

Daugiau nei 99% pacientų, sergančių Sjogreno sindromu, susiduria su burnos džiūvimu daugiau nei kartą per savaitę. Turint šį sindromą, lėtinis seilių liaukų uždegimas sukelia šių liaukų disfunkciją, ko pasekoje pažeidžiama visą burnos ertmė, dantenos, burnos gleivinė, dantys ir liežuvis. Seilių trūkumas gali sukelti kalbėjimo ir kramtymo, rijimo ir maisto virškinimo problemų (17). Pacientams valgant sausą maistą, reikia atsigeriti vandens siekiant palengvinti nurijimą. Taip pat sergantieji susiduria su halitoze, skausmingais liežuvio įtrūkimais, burnos gleivinės opomis (14). Taip pat padidėja dantų ėduonies ir burnos kandidozės rizika (17).

Neurologiniai simptomai

Pirminio Sjogreno sindromo neurologinės apraiškos gali būti įvairios ir anatomiškai jas galima suskirstyti į 2 kategorijas: periferines neuropatijas ir centrinės nervų sistemos (CNS) ligas. Su Sjogreno sindromu susijusios CNS apraiškos apima židinius centrinius pažeidimus, išsėtinę sklerozę imituojančias būkles, encefalitą, aseptinį meningitą, smegenėlių sindromus, judėjimo sutrikimus ir atminties, pažinimo bei depresijos problemas. Pagrindiniai CNS pažeidimo atsiradimo mechanizmai Sjogreno sindromo metu yra imuninės sistemos sukelta vaskulopatija, vaskulitas arba demielinizacija (18).

Kvėpavimo sistemos ligos

Kosulys ir dusulys yra dažniausi Sjogreno sindromu sergančių pacientų simptomai ir kartais pasireiškia net nesant aiškių pataloginių procesų. Apskaičiuota,

kad kosulio paplitimas yra nuo 41 iki 50% (19). Sjogreno sindromui taip pat yra būdingas viršutinių kvėpavimo takų uždegimas bei sausumas (19).

Dažniausios plaučių ligos, susijusios su Sjogreno sindromu, yra kvėpavimo takų ligos ir intersticinė plaučių liga (IPL). Intersticinės plaučių ligos paplitimas yra 6-79% (18, 19). Ankstyvuosiuose tyrimuose IPL buvo apibūdinta kaip vėlyvas Sjogreno sindromo pasireiškimas, o jo paplitimas buvo griežtai susijęs su ligos trukme. Visai neseniai buvo pastebėtas didelis IPL pasireiškimo laiko pasikeitimas - nuo 10 iki 51% pacientų IPL išsivystė likus keliems metams iki Sjogreno sindromo pasireiškimo (21).

Muskuloskeletiniai ir kiti sisteminiai požymiai.

Sjogreno sindromo metu gali pasireikšti artralgija, fibromialgija ir nuovargis. Retesnės ligos išraiškos formos yra uždegiminis artritas, Raynaud fenomenas, karščiavimas, padidėjęs jautrumas šviesai, leukocitoklastinis vaskulitas, intersticinė plaučių liga, paraproteinemija arba krioglobulinemija, inkstų kanalėlių acidozė, intersticinis nefritas, periferinė neuropatija ir veidinio nervo paralyžius. Jaunos pacientės, planuojančios nėštumą, turėtų būti informuotos apie naujagimių vilkligės sindromą – bėrimą, primenantį diskoidinę raudonąją vilkligę (22).

4. Gydymas

Šiuo metu liga nėra išgydoma. Terapija yra pritaikyta atsižvelgiant į paciento specifines problemas, siekiant sumažinti simptomus, išvengti komplikacijų ir pagerinti gyvenimo kokybę (17).

Akių sausumui mažinti pirmo pasirinkimo gydymas turėtų būti dirbtinės ašaros kartu su priešuždegiminiais akių lašais. Naudojant dirbtinės

ašaras, turinčias stipresnes mukoadhezinės savybes, poveikis buvo jaučiamas ilgiau lyginant su klampesniais tirpalais, kurie taip pat sukelia neryškų matymą (23).

Éduonies profilaktikai rekomenduojama naudoti fluoridų tepalus, pastas, skalaujamuosius skysčius, gelius. Siekiant padidinti seilių išskyrimą, rekomenduojama vartoti becukres gumas bei pastiles. Atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas, kurio metu buvo lyginamas citrinų rūgšties tirpalo ir obuolių rūgšties pastilių poveikis seilių sekrecijai, parodė, kad pastilės yra efektyvesnės už tirpalą, galimai dėl mechaninės stimuliacijos (5, 23). Taip pat įrodyta, kad pilokarpinas veiksmingai didina seilių sekreciją, tačiau negerina periodonto būklės, kaip buvo manyta anksčiau (13).

Neseniai paskelbtose JAV reumatologijos klinikinės praktikos gairėse, skirtose uždegiminiam muskuloskeletiniam reumatiniam skausmui gydyti, rekomenduojama pirmos eilės gydymui skirti hidroksichlorokviną, o po to apsvarstyti metotreksato vartojimą (vieną arba kartu su hidroksichlorokvinu). Taip pat buvo paminėtas ciklosporino naudojimas sąnarių skausmui gydyti sergant Sjogreno sindromu (24).

Nepaisant to, kad tiek įgimtų, tiek adaptyvių imuninių takų aktyvinimas Sjogreno sindromo patogenezėje jau seniai buvo gerai išaiškintas, sisteminė imunosupresija šio sindromo gydymui, priešingai nei kitoms autoimuninėms ligoms, yra neveiksminga. Imunomoduliuojantys vaistai, įskaitant abataceptą, tocilizumabą ir rituksimabą, daro palankesnę poveikį biologiniams rodikliams nei ligos aktyvumui.

Preliminarūs dviejų atsitiktinių imčių CD40 blokados (iskalimabo) ir B ląstelių aktyvinančio faktoriaus receptorių (ianalumabo) slopinimo tyrimų rezultatai

atskleidė reikšmingai sumažėjusį Sjogreno sindromo aktyvumą, o saugumo profilis buvo palankus (25,26). Šiuo metu tai yra perspektyviausias ateities Sjogreno sindromo gydymo būdas.

Įrodyta, kad kai kurie naujausi eksperimentiniai terapiniai metodai, tokie kaip rapamicinas, fingolimodas ir bijūnų ekstraktai, pagerina ašarų ir seilių sekreciją pelių modeliuose (25). Metforminas dėl savo imunoreguliacinio poveikio laikomas tikėtiniu ateities gydymo metodu (27).

5. Išvados

Sjogreno sindromas tai lėtinė autoimuninė liga, kuri gali pažeisti įvairias organų sistemas. Dažniausi simptomai yra akių ir burnos pažeidimas bei gleivinių sausumas. Sergančiųjų gyvenimo kokybė laikoma ypač prasta. Sjogreno sindromo gydymo pasirinkimas pastaraisiais metais iš esmės nepasikeitė - sprendimą nulemia paciento gretutinės ligos, simptomų pasireiškimas, taip pat vidaus organų pažeidimo sunkumas.

Literatūros šaltiniai

1. Thorne I, Sutcliffe N. Sjögren's syndrome. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017 Aug 2;78(8):438–42.
2. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 May 26;114(20):354–61.
3. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Mar 8;378(10):931–9.
4. Izmirly PM, Buyon JP, Wan I, Belmont HM, Sahl S, Salmon JE, et al. The Incidence and Prevalence of Adult Primary Sjögren's Syndrome in New York County. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jul;71(7):949–60.

5. Carsons SE, Patel BC. Sjogren Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
6. Jonsson R, Brokstad KA, Jonsson MV, Delaleu N, Skarstein K. Current concepts on Sjögren's syndrome - classification criteria and biomarkers. *Eur J Oral Sci.* 2018 Oct;126 Suppl 1:37–48.
7. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med.* 2022 Feb;22(1):9–25.
8. Gairy K, Knight C, Anthony P, Hoskin B. Burden of illness among subgroups of patients with primary Sjögren's syndrome and systemic involvement. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Nov 4;60(4):1871–81.
9. Vivino FB. Sjogren's syndrome: Clinical aspects. *Clin Immunol.* 2017 Sep;182:48–54.
10. Manfrè V, Cafaro G, Riccucci I, Zabotti A, Perricone C, Bootsma H, et al. One year in review 2020: comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Aug;38 Suppl 126(4):10–22.
11. McCoy SS, Bartels CM, Saldanha IJ, Bunya VY, Akpek EK, Makara MA, et al. National Sjögren's Foundation Survey: Burden of Oral and Systemic Involvement on Quality of Life. *J Rheumatol.* 2021 Jul;48(7):1029–36.
12. Saldanha IJ, Bunya VY, McCoy SS, Makara M, Baer AN, Akpek EK. Ocular Manifestations and Burden Related to Sjögren Syndrome: Results of a Patient Survey. *Am J Ophthalmol.* 2020 Nov;219:40–8.
13. Melissaropoulos K, Bogdanos D, Dimitroulas T, Sakkas LI, Kitas GD, Daoussis D. Primary Sjögren's Syndrome and Cardiovascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(5):447–54.
14. Baer AN, Walitt B. Sjögren Syndrome and Other Causes of Sicca in Older Adults. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018 Aug;44(3):419–36.
15. Cafaro G, Croia C, Argyropoulou OD, Leone MC, Orlandi M, Finamore F, et al. One year in review 2019: Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2019 Jun;37 Suppl 118(3):3–15.
16. Akpek EK, Bunya VY, Saldanha IJ. Sjögren's Syndrome: More Than Just Dry Eye. *Cornea.* 2019 May;38(5):658–61.
17. Marshall LL, Stevens GA. Management of Primary Sjögren's Syndrome. *Consult Pharm.* 2018 Dec 1;33(12):691–701.
18. Margaretten M. Neurologic Manifestations of Primary Sjögren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017 Nov;43(4):519–29.
19. Natalini JG, Johr C, Kreider M. Pulmonary Involvement in Sjögren Syndrome. *Clin Chest Med.* 2019 Sep;40(3):531–44.
20. Peredo RA, Beegle S. Sjogren's Syndrome and Pulmonary Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1303:193–207.
21. Luppi F, Sebastiani M, Silva M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, et al. Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: a clinical review. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Aug;38 Suppl 126(4):291–300.
22. Bowman SJ. Primary Sjögren's syndrome. *Lupus.* 2018 Oct;27(1_suppl):32–5.
23. Bjordal O, Norheim KB, Rødahl E, Jonsson R, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome and the eye. *Survey of Ophthalmology.* 2020 Mar 1;65(2):119–32.
24. Fox RI, Fox CM, Gottenberg JE, Dörner T. Treatment of Sjögren's syndrome: current therapy and future directions. *Rheumatology (Oxford).* 2021 May 14;60(5):2066–74.
25. Cafaro G, Bursi R, Chatzis LG, Fulvio G, Ferro F, Bartoloni E, et al. One year in review 2021:

Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Dec;39 Suppl 133(6):3–13.

26. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: Old and new therapeutic targets. *J Autoimmun*. 2020 Jun;110:102364.

27. Kim J, Kim YS, Park SH. Metformin as a Treatment Strategy for Sjögren's Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 5;22(13):7231.