

SJÖGREN'OV SINDROM / SJÖGREN'S SYNDROME POZVANA PREDAVANJA / INVITED LECTURES

DIJAGNOZA SJÖGREN'OVOG SINDROMA I KLASIFIKACIJSKI KRITERIJI DIAGNOSIS OF SJÖGREN'S SYNDROME AND CLASSIFICATION CRITERIA

Ljiljana Smiljanić Tomičević

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Sjögrenov sindrom (SS) je kronična, sustavna autoimuna upalna bolest koja je histološki karakterizirana gustom limfocitnom infiltracijom egzokrinih žlijezda koja dovodi do oštećenja njihove funkcije. Zahvaćanje žlijezda slinovnica i suznih žlijezda te posljedična suhoća očiju i manjak sline, spadaju u najčešće kliničke manifestacije bolesti, iako klinički spektar SS može ići od umora i nespecifičnih tegoba pa do sustavne zahvaćenosti i maligne limfoproliferacije. SS se može pojaviti kao primarna ili sekundarna bolest te u preklapanju s drugim reumatološkim stanjima, najčešće uz reumatoidni artritis i sustavni eritemski lupus.

SS je ime dobila po švedskom oftalmologu Henriku Sjögrenu. Tijekom godina, SS je prvo opisivan kao organ specifična bolest koja zahvaća samo suzne žlijezde te slinovnice, a kasnije je prepoznat i kao sustavna autoimuna bolest. Najčešće se u kliničkoj praksi za postavljanje dijagnoze služe klasifikacijski kriteriji, iako su oni prvotno razvijeni i validirani u svrhu standardiziranja kohorti bolesnika oboljelih od SS za uključivanje u klinička ispitivanja i studije. Tijekom godina je predloženo više od 10 različitih klasifikacijskih kriterija za SS od 1960. g. Godine 1993. predloženi su preliminarni europski klasifikacijski kriteriji za SS koji su se uvelike koristili sljedećih 10 godina, kako u kliničkoj praksi, tako i u opservacijskim i intervencijskim studijama. Ti su kriteriji naknadno revidirani 2002 g. od Američko-europske grupe stručnjaka (AECG) te je prema njima za klasifikaciju bilo potrebno imati ili pozitivna protutijela karakteristična za bolest, SSA ili SSB, ili pozitivnu biopsiju malih žlijezda slinovnica. Godine 2012. objavljeni su novi ponešto izmijenjeni klasifikacijski kriteriji Američkog reumatološkog društva za SS. Naknadne analize za usporedbu ACR i AECG kriterija otkrile su srednju razinu podudarnosti.

Za klasifikaciju bolesti se trenutno koriste kriteriji iz 2016.g. Američkog reumatološkog društva i Europske lige za borbu protiv reumatizma. Oni se mogu koristiti kod bolesnika s najmanje jednim simptomom suhoće očiju ili usta prema upitniku AECG, ili kod sumnje na sustavnu bolest. Uključuju Schirmer-ov test za objektivizaciju suhoće očiju te procjenu nestimuliranog lučenja sline za objektivizaciju suhoće usta. Pozitivna SSB antitijela u odsustvu SSB više nisu kriterij, a također su iz kriterija izbačena i ANA te RF. Svaki kriterij nosi određen broj bodova, a za klasifikaciju bolesnik treba imati 4 ili više boda.

Ključne riječi: Sjögrenov sindrom, dijagnoza, klasifikacijski kriteriji

Keywords: Sjögren's syndrome, diagnosis, classification criteria

PATOFIZIOLOGIJA SJÖGREN'OVOG SINDROMA PATHOPHYSIOLOGY OF SJÖGREN'S SYNDROME

Jasminka Milas-Ahić

Zavod za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

Sjögrenov sindrom (SS) je sistemska autoimuna bolest koja prvenstveno zahvaća egzokrine žlijezde (slinovnice i suzne žlijezde), a kronična limfocitna infiltracija dovodi do tipičnih obilježja bolesti, suhoće očiju i usne šupljine. U etiopatogenezi razmatraju se endogeni čimbenici kao što su genski HLA polimorfizmi (povezanost s HLA-DR3

i HLA-B8), povećana ekspresija gena koji sudjeluju u proizvodnji interferona (IRF-5, IL-12A, TN1P1). Kao mogući egzogeni čimbenici i pokretači imunološkog odgovora u patogenezi SS, spominju se razni virusi (citomegalovirus, Epstein-Barrov virus, humani T limfotropnog virusa tipa 1 i dr.) koji stvaranjem imunološkog kompleksa aktiviraju Toll-like receptore (TLR 3, 7 i 9) što dovodi do aktivacije stanica urođene imunosti i proizvodnje interferona (IFN). Plazmacitoidne dendritične stanice (PDC) su ključne stanice koje pojačano luče interferone tip I, medijatore aktivacije T i B limfocita. Prisutnost ovog tzv. „IFN tipa I potpisa” u monocitima pacijenata s primarnim SS (pSS) povezana s višim EULAR SS indeksom aktivnosti bolesti (ESSDAI), prisutnošću biljega aktivnosti (povećana razina IgG i/ ili hipokomplementemija) i povećane razine mRNA čimbenika aktivacije B limfocita (BAFF) u monocitima. Aktivirani T-limfociti infiltriraju i izravno oštećuju ciljne stanice i tkiva, ali i dodatno stvaranjem citokina i produkcijom interferona tip II, dok aktivirani B-limfociti stvaraju specifična autoantitijela (antiRo/SS-A, anti La/SS-B), reumatoidni faktor te rjeđe anticentromerna protutijela. Posljednja istraživanja ukazuju na dominantnu ulogu B limfocita u patogenezi pacijenata s pSS, a otkrivaju se i druge funkcije podskupina B limfocita, poput proizvodnje citokina i prezentacije antigena u autoimunoj patogenezi ove bolesti. Razine BAFF-a u plazmi i žlijezdama slinovnicama značajno su povišene u bolesnika s pSS-om, što je povezano s većom aktivnošću bolesti, ali i s većim rizikom od razvoja limfoma B stanica.

Zaključak. Istraživanja patofiziologije ove autoimune bolesti upućuju na aktivaciju epitelnih stanica sluznice i PDC, vjerojatno virusnom stimulacijom putem TLR. Taj proces dovodi do aktivacije urođenog istečenog imunološkog odgovora sa stvaranjem specifičnih autoantitijela i posljedičnim oštećenjem ciljnih tkiva. BAFF, induciran interferonom tipa I i III, stvara poveznicu između urođene istečene imunosti u patogenezi bolesti.

Ključne riječi: Sjögrenov sindrom, patofiziologija, autoimunost

Keywords: Sjögren's syndrome, pathophysiology, autoimmunity

MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP U EVALUACIJI NEUROHUMORALNE REGULACIJE AUTOIMUNOSTI I ATEROGENEZE U PRIMARNOM SJÖGRENOM SINDROMU MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THE EVALUATION OF NEUROHUMORAL REGULATION OF AUTOIMMUNITY AND ATHEROGENESIS IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME

Jasenka Markeljević

University of Zagreb, School of Medicine Department of Internal Medicine Division of Clinical Immunology, Pulmology and Rheumatology, University Hospital Sisters of Mercy, Zagreb, Croatia

Primary Sjögren's syndrome (pSS) is an interesting autoimmune disorder (AID) of unknown etiopathogenesis in the light of complex neuroimmunoendocrine dysregulation in genetically vulnerable individuals, exposed to environmental factors.

Current paradigm of immunopathogenesis of AID based on the reductionistic approach – the isolation of prestressed triggers is confronted to the multifactor scope of the disorders which is complementary to their heterogenic nature and diagnostic procedure. Considering the variety of clinical and immunology manifestations of the pSS as a model of systemic and local autoimmunity with the potential of early atherogenesis (AG), evolution into other AID and malignant alterations – multidisciplinary approach in the evaluation of neurohumoral regulation, the role of the polymorphism of genetic markers and early AG is required. Scientific interest is based on the assumption of immunopathogenic connection between pSS and AG; combined with epidemiological data about SS as the second most frequent AID (after RA) and the atherosclerosis as a main cause of death in modern world. Interaction of serotonergic system with humoral and cellular immunity and other biomarkers of the systemic and the local autoimmune reaction in pSS at the same time modulate the activity of inflammatory mediators of AG. The polymorphism of genes which regulates serotonergic system of serotonin transporter (SERT, 5-HTTLPR, 5-HTTVNTRin2), AG (MTHFR-Ala222Val, PPARG-Pro12Ala), as well as production of cytokines involved in the regulation of Th1/Th2 (responsible for cellular immunity/humoral immunity) and Toll-like receptors (TLRs) regulation and expression together with other predictive biomarkers are still the focus of our scientific research. Multidisciplinary approach in the research, diagnostic and evaluation of neurohumoral regulation of autoimmunity and atherogenesis in pSS will contribute to the formation of “network” of institutions

relevant for the diagnosis and monitoring of patients with pSS in field of the basic and the clinical medicine, to introduction of new diagnostic methods, selection of patients and approaching to a potentially new immunomodulatory therapy.

Ključne riječi: Sjögrenov sindrom, autoimunost, neurohumoralna regulacija, aterogeneza

Keywords: Primary Sjögren's syndrome, autoimmunity, neurohumoral regulation, atherogenesis

SJÖGREN OV SINDROM: OFTALMOLOŠKE MANIFESTACIJE I NJIHOVO LIJEČENJE SJÖGREN'S SYNDROME: OPHTHALMOLOGICAL MANIFESTATIONS AND TREATMENT

Igor Petriček

Klinika za očne bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Jedna od glavnih manifestacija Sjögrenovog sindroma jest upala oka. Ona se prije svega manifestira sindromom suhoga oka. Sindrom suhoga oka danas je gotovo sveprisutan, posebno među starijom, ženskom te populacijom koja sve više vremena provodi pred računalom. No, suho oko u sklopu Sjögrenovog sindroma ima drugačije uzroke, a i terapija je drugačija no za suho oko povezano sa dobi ili spolom.

Cilj ovog preglednog predavanja jest prezentirati način kako pravilno dijagnosticirati suho oko uopće, kako detektirati suho oko u sklopu Sjögrenovog sindroma, te koje nam terapijske opcije stoje na raspolaganju u liječenju ovog stanja.

Ključne riječi: Sjögrenov sindrom, suho oko

Keywords: Sjögren's syndrome, dry eye

ORALNA MEDICINA I SALIVARNI ASPEKTI AUTOIMUNOSNIH BOLESTI ORAL MEDICINE AND SALIVARY ASPECTS OF AUTOIMMUNE DISEASES

Ivan Alajbeg

Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu i Klinika za stomatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Prepoznavanje autoimunskih (AI) bolesti u ranom stadiju zahtijeva iskustvo i vještinu slaganja fragmenata informacija, katkada kontradiktornih zbog niske specifičnosti kliničkih znakova i niske senzitivnosti laboratorijskih testova. Suradnja specijalista, svakoga iz svojeg kuta, pruža interpretaciju informacije, rijetko objektivne i kvantifikabilne. Previd relevantnog parametra uzrokuje dijagnostički promašaj, a inzistiranje na „dijagnozi koje nema“ dovodi do nepotrebnog liječenja, često toksičnim lijekovima. Procjena salivarne funkcije predstavlja važnu kategoriju u dijagnostici AI bolesti, ponajviše Sjögrenovog sindroma (SS). Na Zavodu za oralnu medicinu (OM) postoji bliska suradnja s kliničkim imunolozima u dijagnostici AI bolesti. Suradnja je dvosmjerna, kao i stjecanje povratnih informacija, proces u kojem se trajno uči i poboljšava. Specijalist OM uglavnom će razumno kroz anamnezu i sijalometriju razlučiti uzroke suhoće usne šupljine. Moći će isključiti simptome, poput onih u „sindromu pekućih usta“, koji bi mogli lažno upućivati na simptomatologiju SS. Pregledom usne šupljine i zubi procijenit će ukazuju li na teže oštećenje salivarne funkcije i na vjerojatnu AI involviranosti. Među pacijentima sa suhim ustima sijalometrijom će ocijeniti radi li se o kserostomiji (subjektivni simptom suhih usta) ili se simptom može objektivizirati kao salivarna hipofunkcija. Sljedeći klinički korak je procjena utjecaja često prisutne polifarmacije na salivarnu hipofunkciju, s obzirom da su kserogene nuspojave lijekova njena dominantna etiologija. Na Zavodu za OM se tek tijekom posljednjeg desetljeća provodi biopsija radi histopatološke dijagnostike labijalnih slinovnica kao dio standardne obrade AI bolesti kad za to postoji klinička indikacija. Do tada se zahvat radio sporadično, često neadekvatno i agresivno, uz brojne postoperativne komplikacije i s nejasnim histopatološkim interpretacijama. Pretraga omogućuje znatno precizniju dijagnozu.

Za njenu učinkovitost bilo je potrebno usavršiti niskoinvazivnu tehniku biopsije i ostvariti blisku suradnju s patologom. Komparativna prednost „kliničkog filtera“ svakog involviranog specijalista, ako se multidisciplinarno

uvrsti u dijagnostički postupak, minimizirat će dijagnostičke promašaje i pretjerivanja. Suradnja i komunikacija racionalnih specijalista može u slučaju SS dosegnuti gotovo apsolutnu dijagnostičku točnost.

Ključne riječi: oralna medicina, Sjögrenov sindrom, Salivarna funkcija, Salivarna dijagnostika
Keywords: oral medicine, Sjögren's syndrome, Salivary function, Salivary diagnostics

SISTEMSKE MANIFESTACIJE SJÖGRENVOG SINDROMA SYSTEMIC MANIFESTATIONS OF SJÖGREN'S SYNDROME

Katarina Borić, Dijana Perković

*Division of Clinical Immunology and Rheumatology, Department of Internal Medicine,
University Hospital Center Split, Split, Hrvatska*

Sistemske manifestacije se pojavljuju u približno 25% bolesnika s primarnim Sjögrenovim sindromom (pSS). Klinička prezentacija sistemskih očitovanja SS je vrlo raznolika i može zahvatiti bilo koji organski sustav. Mogu nastati uslijed limfocitne infiltracije organa ili proliferacije B limfocita i odlaganja imunih kompleksa.

Umor je najčešća sistemska manifestacija. Najznačajnije dermatološke manifestacije bolestisu palpabilna purpura, ulceracije, urtikarijalni i leukocitoklastični vaskulitis. Koštano-mišićne manifestacije se u bolesnika s pSS pojavljuju u širokom rasponu od artralgija do erozivnog artritisa. Zahvaćenost pluća se može očitovati kao nespecifična intersticijska pneumonija s fibrozom i traheobronhalna bolest s hiperreaktivnošću bronha, bronhiektazijama, bronhiolitom ili učestalim respiratornim infekcijama. Bubrežne promjene se uočavaju u 10 do 20% bolesnika sa SS. Kao posljedica limfocitne infiltracije razvija se tubularni intersticijski nefritis, renalna tubularna acidoza tipa I ili nefrogeni dijabetes insipidus. Znatno rjeđe upalni proces zahvaća glomerule dovodeći do glomerulonefritisa. Jetreni poremećaji se nalaze u oko 20% bolesnika sa SS, a najčešće se očituju upalnim promjenama intrahepatalnih žučnih vodova nalikujući primarnoj bilijarnoj cirozi. Zahvaćenost perifernog živčanog sustava se manifestira senzomotornom aksonalnom polineuropatijom, senzornom ataksičnom i autonomnom neuropatijom, mononeuritisom multiplex, kranijalnim neuropatijama i radikulopatijama. Od promjena središnjeg živčanog sustava opisuju se optička neuropatija, hemipareza, poremećaji pokreta, cerebelarni sindromi, tranzitorne ishemijske atake, rjeđe transverzalni mijelitis i progresivna mijelopatija. Simptomi vaskulitisa mogu varirati od mononeuritis multiplexa do ishemije crijeva i disfunkcije zahvaćenih organa. Razvoj non-Hodgkinovog limfoma B-stanica predstavlja glavnu komplikaciju bolesti i pojavljuje se u 5–7% bolesnika sa Sjögrenovim sindromom. Većina limfoma je ekstranodalna, poput limfoma povezanog s limfnim tkivom sluznice (MALT) s najčešćim zahvaćanjem žlijezda slinovnica, ali mogu biti zahvaćeni i drugi organi poput želuca, pluća, jetre, slezene.

Sjögrenov sindrom je heterogena bolest koja se najčešće prezentira blagim kliničkim tijekom, a u manjeg dijela bolesnika poprma teški oblik sa sistemskim manifestacijama i lošim ishodom.

Ključne riječi: Sjögrenov sindrom, manifestacije, purpura, artritis, pneumonija, primarna bilijarna ciroza, nefritis, neuritis, limfom, vaskulitis

Keywords: Sjögren's syndrome, manifestations, purpura, arthritis, pneumonia, primary biliary cirrhosis, nephritis, neuritis, lymphoma, vasculitis

LIJEČENJE SISTEMSKIH MANIFESTACIJA SJÖGRENVOG SINDROMA MANAGEMENT OF SYSTEMIC MANIFESTATIONS IN SJÖGREN SYNDROME

Joško Mitrović

*Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska*

Sjögrenov sindrom (SS) kronična je autoimuna bolest kod koje limfocitna infiltracija dovodi do oštećenja egzokrinih žlijezda, ponajprije pljuvačnih isuznih, što uzrokuje suhoću usne šupljine i oka. SS je sistemska bolest koja zahvaća i vitalne organe, a povećana smrtnost uglavnom je povezana s visokim rizikom razvoja limfoproliferativnih bolesti. Terapija SS zasniva se na liječenju lokalnih obilježja (prvenstveno oka i usne šupljine) i sistemskih

manifestacija bolesti. Potreba primjene sistemske imunosupresivne terapije može se procijeniti pomoću indeksa aktivnosti SS predloženog od EULAR-a (engl. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index, skr. ESSDAI). Kod bolesnika koji imaju aktivnu bolest barem jednog organa/organskog sustava ili aktivnu bolest prema globalnom ESSDAI indeksu potrebno je primijeniti sistemsku imunosupresivnu odnosno imunomodulacijsku terapiju, koja uključuje glukokortikoide, antimalarike, klasične imunosupresive, intravenozne imunoglobuline i biološke lijekove. Od klasičnih imunosupresiva, ovisno o kliničkoj slici i sigurnosnom profilu, najčešće se koriste metotreksat, leflunomid, azatiopirin, sulfasalazin, mikofenolat i ciklofosfamid. Antimalarici mogu biti lijek prvog izbora kod blažih oblika bolesti, a pokazalo se da imaju dobar učinak na umor, zglobne manifestacije odnosno mišićno-koštano bol.

Načela liječenja teških oblika SS trebala bi biti ista kao i kod ostalih sistemskih autoimunih bolesti, a uključuju inicijalno agresivno indukcijsko liječenje s ciljem očuvanja funkcije organa i postizanja remisije bolesti, nakon čega slijedi terapija održavanja postignute remisije.

Kod teških sistemskih oblika bolesti, uglavnom se u prvoj liniji liječenja primjenjuju visoke doze glukokortikoida sa preporukom kratkotrajnog liječenja i brze redukcije doze. Ostali imunosupresivni/imunomodulacijski i biološki lijekovi uvode se ukoliko glukokortikoide nije moguće ukinuti odnosno ukoliko se doza glukokortikoida ne može pravovremeno sniziti.

Od bioloških lijekova najviše pozitivnih rezultata postignuto je liječenjem rituksimabom (poglavito kod vaskulitisa povezanog sa krioglobulinemijom), iako postoje ograničeni rezultati ili su u tijeku klinička ispitivanja i za druge biološke i ciljane sintetske lijekove.

Ne-Hodgkinov limfom predstavlja najtežu komplikaciju SS, a liječenje istoga ovisi o histološkom tipu i stadiju maligne bolesti.

Ključne riječi: Sjögrenov sindrom, terapija, glukokortikoidi

Keywords: Sjögren's syndrome, therapy, glucocorticoids